



IPERTENSIONE RESISTENTE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA NON-DIALITICA

S. Borrelli, R. Minutolo, M. Calabria, M. Grimaldi, R. Di Pietro, G. Donnarumma, P.L. D'Angiò, G. Conte, L. De Nicola

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università, Napoli

Resistant hypertension in non-dialysis chronic kidney disease

Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above the target of <math><140/90</math> mm Hg in the general population and <math><130/80</math> mm Hg in people with diabetes mellitus or chronic kidney disease (CKD) in spite of the use of at least three full-dose antihypertensive drugs including a diuretic, or as blood pressure that reaches the target by means of four or more drugs. Hypertension is a frequent complication in CKD and a determining factor in the progression of renal damage, especially in proteinuric and diabetic patients, as well as contributing to a high cardiovascular risk. Clinical practice guidelines recommend blood pressure levels below 130/80 mm Hg in all CKD patients, but the target is reached in only a small proportion (10-20%), both in nephrology and non-nephrology settings. The resistance to antihypertensive treatment may be considered one of the causes of the poor achievement of blood pressure targets in CKD patients. (G Ital Nefrol 2009; 26: 328-37)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Low-salt diet, Hypertension, Antihypertensive drugs, Extracellular volume

PAROLE CHIAVE:

Dieta iposodica, Ipertensione, Terapia antipertensiva, Volume extracellulare

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Borrelli
Cattedra di Nefrologia
Dip. Gerontologia, Geriatria,
Mal. Metabolismo
Seconda Università di Napoli
Piazza Miraglia
80131 Napoli
e-mail: silvio_borrelli@libero.it

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa viene definita "resistente" (IR) quando i livelli di pressione arteriosa (PA) persistono al di sopra del target terapeutico (<math><140/90</math> mmHg per la popolazione generale ed <math><130/80</math> mmHg per i pazienti affetti da Diabete Mellito, DM o Insufficienza Renale Cronica, IRC), nonostante l'impiego di almeno tre farmaci antipertensivi a dose piena, che includano il diuretico. Secondo la definizione corrente sono da considerarsi "resistenti" anche i pazienti che raggiungono il target pressorio con più di quattro farmaci a dose piena (1-4). La prevalenza dell'IR nella popolazione generale si attesta intorno al 5% (3) e supera il 50% nell'IRC, man mano che si riduce la funzione renale (1-4). Se si tiene conto dell'elevata prevalenza della malattia renale cronica, che si stima intorno al 10% della popolazione adulta (5, 6) e del ruolo che gli elevati livelli di PA svolgono sulla progressione del danno renale e cardiovascolare di questi pazienti (7-10), si evince come la resistenza alla terapia antipertensiva nell'IRC rappresenti una condizione di grande rilevanza clinica.

IPERTENSIONE RESISTENTE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

La dimensione epidemica dell'IR nella popolazione generale non è stata mai valutata in maniera adeguata, né sono disponibili dati sulla prognosi di questi pazienti. Tuttavia gli studi osservazionali presenti in Letteratura suggeriscono che l'IR sia una condizione frequente. Nel 2003 i dati del NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) mostravano che il target pressorio (<math><140/90</math> mmHg) si registrava nel 53% dei pazienti ipertesi trattati, mentre nel *Framingham Heart Study*, solo il 48% dei pazienti in trattamento per ipertensione arteriosa raggiungeva il goal terapeutico (11, 12). Nelle popolazioni a più alto rischio CV, come quella diabetica e nefropatica, in cui le Linee Guida Internazionali (LGI) raccomandano livelli di PA più bassi, la prevalenza di ipertensione non controllata aumenta. I dati del NHANES III relativi ai pazienti affetti da IRC, documentano che solo il 37% di essi presenta valori di PA inferiori a 130/80 mmHg e solo il 25% dei pazienti con DM presenta PA inferiore a 130/85 mmHg (13). Tuttavia

il mancato raggiungimento del *target* pressorio non coincide necessariamente con l'IR, in quanto la definizione di resistenza si basa sul numero di farmaci impiegati. Nonostante l'assenza di studi specifici, si può ottenere indirettamente una stima dell'entità del fenomeno dalla valutazione dei *trials* clinici in cui la terapia viene intensificata fino al raggiungimento del *target* pressorio ("*drug titration*"). Nello studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*), che rappresenta il trial più ampio, condotto in una coorte di oltre 40000 pazienti ipertesi, si evidenziava che il 27% assumeva più di tre farmaci, ma solo i 2/3 di essi raggiungeva alla fine dello studio il *target* pressorio di 140/90 mmHg, con una stima approssimativa di prevalenza dell'IR del 15% (14).

L'assenza di studi ad hoc sull'argomento limita le considerazioni sul significato prognostico dell'IR, tuttavia, diversi lavori suggeriscono che i pazienti "resistenti" sono caratterizzati da un alto rischio CV, a causa della maggior prevalenza di danno d'organo, di obesità, di diabete e di IRC associata all'IR (1-4).

TEST DI VERIFICA

1) L'ipertensione resistente si definisce come:

- Il raggiungimento del *target* pressorio con almeno 4 farmaci antipertensivi che includano il diuretico
- Il mancato raggiungimento del *target* pressorio nonostante l'impiego di tre farmaci antipertensivi, a prescindere dal tipo di farmaco impiegato
- Il mancato raggiungimento del *target* pressorio nonostante l'impiego di tre farmaci antipertensivi, che includano il diuretico
- a + c
- a + b.

2) L'ipertensione resistente è un fenomeno frequente in una delle seguenti patologie:

- Ipertensione polmonare
- Diabete mellito
- Insufficienza Renale Cronica
- b + c
- a + b.

3) Nello studio ALLHAT:

- Il *target* pressorio veniva raggiunto in oltre il 90% dei pazienti
- Il *target* pressorio veniva raggiunto in meno del 5% dei pazienti
- Il *target* pressorio diastolico veniva raggiunto più frequentemente rispetto a quello sistolico

- Il *target* pressorio sistolico veniva raggiunto più frequentemente rispetto a quello diastolico
- Nessuna delle precedenti.

PSEUDORESISTENZA E FATTORI REVERSIBILI CHE CONTRIBUISCONO ALL'IPERTENSIONE RESISTENTE

Prima di definire il paziente resistente bisogna escludere la cosiddetta "pseudoresistenza" ed identificare i fattori reversibili che possono interferire sul controllo della PA. Il termine di "pseudoresistenza" si riferisce alla "apparente" mancato raggiungimento del *target* pressorio, in presenza di un appropriato trattamento antipertensivo. Le principali cause sono l'inadeguata tecnica di misurazione della PA, l'ipertensione da Camice Bianco (WCE: *White Coat Effect*) e la scarsa adesione alla terapia antipertensiva (1-4).

Secondo le raccomandazioni delle LGI la misurazione della PA dovrebbe essere effettuata in ambiente tranquillo, dopo che il paziente è stato seduto per almeno cinque minuti, con il braccio posizionato all'altezza del cuore e impiegando un bracciale di misura adeguata alla grandezza del braccio. Si è stimato che un bracciale troppo piccolo o troppo stretto può sovrastimare la PA sistolica di 5-15 mmHg ("*cuff hypertension*"). Il valore di PA deve essere la media di tre misurazioni eseguite ad intervalli di 1-2 minuti. La misurazione, inoltre deve essere effettuata a distanza di almeno 15-30 minuti dall'assunzione di fumo e di caffè (15).

Il monitoraggio della PA per 24 ore (ABPM: *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*) permette l'identificazione del WCE, definito come il riscontro di elevati valori di PA durante la visita clinica, a fronte di valori normali all'ABPM. In questi ultimi venti anni diversi studi hanno dimostrato il maggior valore prognostico dell'ABPM rispetto alla misurazione clinica nella popolazione ipertesa (16-20), e anche in pazienti con IRC (21-24). Recentemente, uno studio condotto su 109 pazienti ipertesi resistenti evidenziava che l'ABPM rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità, dimostrando che i pazienti "veri resistenti" (ipertesi anche all'ABPM) presentavano una più elevata mortalità a 5 anni rispetto ai pazienti "falsi resistenti" (con ABPM normale) (23). Il WCE sembra essere una condizione abbastanza comune, essendo dimostrabile in circa il 25% dei pazienti ipertesi sottoposti ad ABPM e deve essere sospettata soprattutto in caso di elevati livelli di PA alla misurazione clinica in assenza di danno d'organo significativo (24, 25). Il nostro gruppo ha valutato l'entità del fenomeno nell'IRC in una coorte di pazienti di 290 pazienti sottoposti ad ABPM,

evidenziando la presenza del WCE in circa il 30% dei pazienti. La condizione era associata a più bassi livelli di PA sistolica basali e ad una minore prevalenza di Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS) e di proteinuria (24). L'ipertensione da camice bianco, tuttavia, non può essere considerata una condizione del tutto benigna, dato che conferisce un profilo di rischio mediamente più elevato di quello dei pazienti con ipertensione ben controllata (26). A questo proposito, un approccio interessante è quello proposto da Muxfeldt et al. (27) sull'utilizzo di un sistema a punteggio che analizzando più parametri è in grado di predire con alta specificità (92%) ed elevato valore predittivo positivo (90%) la presenza di ipertensione resistente vera rispetto a WCE. Tuttavia, la reale efficacia predittiva di un simile approccio deve essere tuttavia verificata nella pratica clinica e la sua applicabilità a *setting* clinici diversi (esempio: IR nei pazienti con IRC) attentamente considerata.

L'adesione alla terapia antipertensiva va sempre analizzata scrupolosamente. In alcuni studi si è evidenziato, infatti, che quasi la metà dei pazienti ipertesi entro il primo anno dalla diagnosi interrompe la terapia (28) e, a distanza di 10 anni, la percentuale di pazienti che continuavano la terapia prescritta si riduce ulteriormente (29). Le principali cause della scarsa *compliance* sono rappresentate soprattutto dal timore di effetti collaterali, da piani terapeutici complicati, da una scarsa comunicazione medico-paziente ed in alcuni paesi come gli Stati Uniti, anche dai costi della terapia (30).

Nella valutazione dell'IR si deve tener conto, inoltre, dei cosiddetti fattori reversibili che sono fondamentalmente correlati allo stile di vita, soprattutto tabagismo e alcolismo, alle abitudini alimentari, come la dieta ricca di sale, obesità e all'assunzione di alcuni farmaci (FANS, contraccettivi orali, ciclosporina, eritropoietina). In particolare nell'anamnesi farmacologica deve essere indagata la cronica assunzione di FANS, comunemente impiegati dai pazienti anche all'insaputa del medico, il cui ruolo nella patogenesi dell'incremento di PA è ampiamente descritto soprattutto nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Lo scarso successo delle modifiche dello stile di vita (tabagismo, sovrappeso, attività fisica) nel regolamentare la PA è il più delle volte dovuto alla loro non completa applicazione piuttosto che al loro fallimento. Il ruolo del medico non deve essere puramente iussivo prescrittivo ma interattivo e motivazionale (31). In Tabella I sono riassunti i principali fattori reversibili che possono contribuire all'IR (1-4).

TABELLA I - FATTORI CHE POSSONO CONTRIBUIRE ALL'IPERTENSIONE RESISTENTE

Fattori correlati allo stile di vita:

- Obesità
- Eccessivo introito di sale con la dieta
- Eccessivo introito di alcolici
- Tabagismo

Fattori correlati ai farmaci:

- FANS
- Agenti simpaticomimetici (decongestionanti, broncodilatatori)
- Psico-stimolanti (Amfetamine e derivati)
- Contraccettivi orali
- Steroidi
- Ciclosporina
- Eritropoietina ricombinante
- Liquirizia naturale

CAUSE E MECCANISMI DI IPERTENSIONE RESISTENTE

La definizione dell'IR seppur arbitraria, in quanto basata sul numero di farmaci impiegati in terapia, è utile per l'identificazione di un particolare gruppo di pazienti, nei quali diventa obbligatorio un approfondimento diagnostico e terapeutico per l'elevato rischio di ipertensione secondaria ed eventi cardiovascolari e renali. I principali meccanismi chiamati in causa per spiegare la resistenza alla terapia antipertensiva sono rappresentati dall'espansione di volume e da un aumento dei livelli di aldosterone, campanello d'allarme per patologie renali e/o ormonali (1-4). Negli ultimi anni si è ipotizzato che in alcuni soggetti il sodio abbia un ruolo centrale, non solo nel meccanismo volume-dipendente, ma anche come mediatore di complessi meccanismi di regolazione della vasocostrizione (sodio-sensibilità pressoria). I pazienti sodio-sensibili sono caratterizzati da un'abnorme risposta ipertensiva alla somministrazione di anche minime quantità di sodio, indipendentemente dall'espansione del volume extracellulare (VEC), e, allo stesso modo, presentano una sensibile risposta antipertensiva alla ridotta introduzione di sale (32). Il riscontro di elevati livelli di aldosterone, giustifica l'impiego di farmaci antialdosteronici nei pazienti resistenti alla terapia antipertensiva (33), farmaci che tuttavia risultano sconsigliati nei pazienti con IRC per l'effetto *iperkaliemizzante*.

Nella Tabella II è rappresentata una breve sinossi sulla prevalenza, diagnosi e terapia delle principali cause secondarie di IR (4).

TEST DI VERIFICA**4) Tra le principali cause di pseudoresistenza vi è:**

- a. Impiego di un bracciale troppo largo
- b. *White coat effect*
- c. *Non dipping status*
- d. IRC
- e. Dieta ipersonica.

5) Il fenomeno dell'ipertensione da camice bianco è:

- a. Il calo fisiologico notturno della PA
- b. L'assenza del calo fisiologico notturno
- c. Il riscontro di PA normale all'ABPM, a fronte di una PA elevata nello studio medico
- d. Il riscontro di PA elevata all'ABPM, a fronte di una PA normale nello studio medico
- e. Non vi sono evidenze in Letteratura della sua reale esistenza.

6) La scarsa adesione alla terapia antipertensiva:

- a. È un fenomeno che ha scarsa rilevanza nell'IR
- b. È un fenomeno abbastanza raro
- c. È un fenomeno tipico dei trials randomizzati
- d. Deve essere sempre sospettata in caso di IR
- e. Tutte le precedenti sono vere.

IPERTENSIONE RESISTENTE NELL'IRC IN FASE CONSERVATIVA

L'aumento della PA rappresenta la principale complicanza dell'IRC, presente in oltre il 65% dei pazienti e la cui frequenza aumenta con il ridursi della funzione renale (34).

L'ipertensione agisce come principale determinante di progressione del danno renale, soprattutto se coesiste proteinuria e diabete mellito (7, 8), e contribuisce al danno CV di questi pazienti (9, 10). Pertanto le attuali LGI raccomandano livelli di PA <130/80 mmHg in tutti i pazienti con IRC (35, 36). Tuttavia la prevalenza del target pressorio resta drammaticamente bassa, in ambito nefrologico e non (37-44). In particolare, nello studio *TABLE*, condotto su pazienti con IRC prevalenti seguiti in 26 Nefrologie Italiane, solo il 12% dei pazienti aveva valori di PA al di sotto di 130/80 mmHg (39). In uno studio di confronto dell'efficacia del trattamento antipertensivo nei pazienti con IRC seguiti da specialisti nefrologi e medici di medicina generale (MMG) della stessa area geografica, il target veniva raggiunto solo nel 6% dei pazienti seguiti dai MMG, ma non andava oltre il 20% nei pazienti visitati dai nefrologi (41).

Nella popolazione con IRC lo scarso raggiungimen-

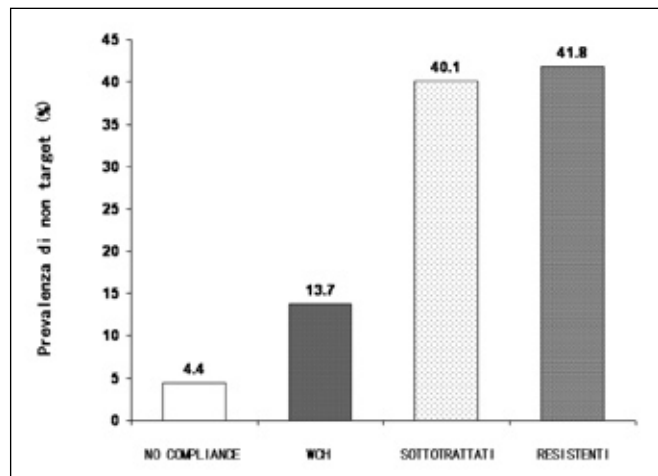


Fig. 1 - Cause del mancato raggiungimento del target pressorio (<130/80 mmHg) in 275 pazienti affetti da IRC dopo il primo anno di trattamento presso un ambulatorio di Nefrologia. WCH, PA 24 ore o domiciliare <130/80mmHg; SOTTOTRATTAMENTO, terapia con meno di 3 farmaci o 3 farmaci senza diuretico; RESISTENZA, uso di almeno 3 farmaci incluso un diuretico.

to del target pressorio può essere in parte attribuibile alla resistenza alla terapia antipertensiva. Su tale argomento, tuttavia, non esistono dati in Letteratura. Recentemente abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 275 pazienti consecutivi ed incidenti con IRC non dialitica, con lo scopo di valutare l'efficacia di un anno di trattamento nefrologico *goal oriented* sul raggiungimento del target pressorio (45). Alla fine del periodo di osservazione, si registrava un miglioramento del target pressorio (<130/80 mmHg) dal 14 al 34%, con maggiore difficoltà nel controllo della PA sistolica (17% di base vs 37% alla fine dello studio) rispetto alla diastolica (36% di base vs 59% alla fine dello studio). In questa *coorte*, venivano considerati "resistenti" circa il 40% dei pazienti (Fig. 1). I pazienti "resistenti" presentavano una maggiore espansione di volume, come dimostrato da una maggiore frazione escreta del sodio, ma all'analisi logistica gli unici fattori predittivi di resistenza erano la proteinuria e il DM, condizioni caratterizzate da maggiore sodio-sensibilità (45-47).

PATOGENESI DELL'IPERTENSIONE RESISTENTE NELL'IRC

La patogenesi dell'ipertensione nell'IRC è complessa e multifattoriale, e giustifica in parte la resistenza al trattamento antipertensivo. Il principale meccanismo fisiopatologico è rappresentato dalla ritenzione idrosalina, che si verifica nella maggior parte dei pazienti al ridursi del filtrato glomerulare (GFR). La conseguente espansione del VEC permette di conservare il bilancio esterno del sodio, ma a spese di un incremento del contenuto totale di sodio corporeo, con conseguente

TABELLA II - CAUSE SECONDARIE DI IPERTENSIONE RESISTENTE (NON IRC)

Cause	Sintomatologia/Segni	Prevalenza	Diagnosi	Terapia
Stenosi A. renale	Recente insorgenza o improvviso rialzo della PA nei pazienti anziani IR in pazienti giovani Soffio addominale	3-4%	↑ Creatininemia durante terapia con inibitori del SRA Doppler A. renali Scintigrafia renale Differente grandezza dei due reni	Inibitori del SRA Angioplastica con o senza stent
Iperaldosteronismo	Ipokaliemia	1.5-15%	Rapporto A/R >25:1 Imaging (TC/RMN)	Antialdosteronici Inibitori del SRA Surrenectomia
Feocromocitoma	Palpitazioni Cefalea Crisi ipertensive	<0.5%	Anormale escrezione di catecolamine urinarie: norepinefrina >80µg/die AVM >5 mg/die ↑ Metanefrine plasmatiche Imaging surrene (TC/RMN)	α-litici β-bloccanti Chirurgia
S. di Cushing	Obesità Strie rubre Diabete mellito Ritenzione idrosalina	<0.5%	Cortisolo urinario >50 µg/die Test di soppressione al Desametasone	Chirurgia
Distiroidismi	Ipertiroidismo Tachicardia Perdita di peso Stato ansioso Ipotiroidismo Incremento ponderale Stanchezza	1.0-3.0%	Dosaggi ormoni tiroidei Ecografia Tiroidea	Trattamento della patologia sottostante
Apnea notturna	Sonno interrotto Sonnolenza diurna Obesità	Non Valutata	Polisonnografia	Perdita di peso Antialdosteronici CPAP

Abbreviazioni: A/R=Aldosterone/Renina; IR=Ipertensione Resistente; AVM: Acido vanil mandelico; CPAP (*Continuous Positive Airways Pressure*): Ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree

sviluppo di un'ipertensione persistente e refrattaria alla terapia (38, 46-50). Nell'IRC, inoltre, è presente un'attivazione del SRA inappropriata rispetto allo stato di espansione del VEC, verosimilmente secondaria all'ischemia renale, che determina la vasocostrizione periferica (51). L'ipertensione sistemica causa un aumento della pressione di filtrazione glomerulare, sostenuta dall'aumento dell'Angiotensina II intrarenale, che causa sclerosi glomerulare e progressione del danno renale. Si è dimostrato, inoltre, che l'Angiotensina II intrarenale svolge un ruolo critico nel determinismo dei principali meccanismi infiammatori e fibrogenici alla base della progressione della malattia renale (52).

I farmaci inibitori del SRA sono pertanto farmaci di prima linea nell'IRC che, riducendo PA e proteinuria, rallentano la progressione del danno renale. Tuttavia, l'osservazione che gli interventi terapeutici atti a ridurre l'espansione di volume e ad inibire il SRA, frequentemente non normalizzano i valori pressori, suggerisce ulteriori meccanismi nella fisiopatologia dell'ipertensione nell'IRC. Una serie di osservazioni sperimentali ha permesso, infatti, di generare nuove ipotesi quali l'incremento dell'attività adrenergica, l'iperparatiroidismo secondario e la disregolazione dei fattori endoteliali che regolano la contrattilità della muscolatura liscia vasale (53).

TABELLA III - APPROCCIO AL PAZIENTE IPERTESO CON IRC RESISTENTE AL TRATTAMENTO CON DIURETICI

Ridurre il consumo di sodio (obiettivo: escrezione di sodio <100 mmol/die)

Evitare l'uso di farmaci che possono aumentare la ritenzione idrosalina (FANS, steroidi, ecc.)

Impiegare diuretici dell'ansa quando GFR < 40 mL/min/1.73m²

Adeguare la dose di diuretico dell'ansa al livello di GFR, sulla base della risposta

Dosi iniziali di furosemide per os:

- 25 mg per GFR 60-45 mL/min
- 50 mg per GFR 44-30 mL/min
- 75 mg per GFR 29-15 mL/min
- 100 mg per GFR <15 mL/min GFR

In caso di edemi marcati (scompenso cardiaco, cirrosi epatica) considerare la somministrazione per via parenterale

Consigliare la posizione supina nell'ora successiva alla somministrazione del diuretico

Correggere condizioni associate che riducono l'efficacia del diuretico (esempio: ipoalbuminemia)

Aggiungere un diuretico tiazidico (Metolazone)

Monitorare durante il trattamento:

- Pressione arteriosa
- Calo ponderale (200-500 g/die)

LINEE GENERALI DI INTERVENTO TERAPEUTICO NELL'IPERTENSIONE RESISTENTE NELL'IRC

Nell'IRC, come nell'ipertensione essenziale, il primo passo nel procedimento diagnostico-terapeutico del paziente resistente prevede l'esclusione delle cause di pseudoresistenza e la correzione dei principali fattori reversibili esposti in Tabella I. La patogenesi multifattoriale dell'IR nell'IRC indica la necessità di un trattamento polifarmacologico e l'implementazione della dieta iposodica. Un altro aspetto terapeutico non sufficientemente sottolineato riguarda l'utilizzo di particolari associazioni di classi di farmaci antipertensivi. Non esistono a tutt'oggi studi che abbiano valutato se una particolare combinazione terapeutica sia più vantaggiosa di altre nel controllare l'IR.

Tuttavia nell'analisi del trattamento antipertensivo condotta nello studio *TABLE* si evidenziava un prevalente uso di farmaci vasodilatatori (inibitori del SRA 81%; calcio-antagonisti 47%; altri vasodilatatori 26%) e lo scarso impiego di diuretici (43%), prescritti peraltro a dosi inadeguate rispetto al livello di GFR, oltre che la scarsa aderenza alla dieta iposodica (oltre l'80% dei pazienti avevano un introito superiore ai 100 mmol/die). Emerge, pertanto un chiaro paradosso: in una condizione di ipertensione caratterizzata da maggiore sodio-sensibilità, infatti, l'implementazione della dieta iposodica e l'uso di diuretici sono entrambi inadeguati (38).

RUOLO DEL CONTROLLO DEL VEC NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE RESISTENTE NELL'IRC

I principali presidi terapeutici volti a ridurre l'espansione del VEC, che caratterizza i pazienti con IRC, sono rappresentati dalla dieta iposodica e dalla terapia diuretica.

L'effetto antipertensivo della dieta iposodica è stato ampiamente documentato in soggetti affetti da ipertensione essenziale; una metanalisi di 17 studi controllati e randomizzati ha evidenziato che la restrizione dell'introito di sodio a livelli inferiori di 100 mmol/die determina una riduzione di PA sistolica e di PA diastolica, rispettivamente di 6.3 e 2.2 mmHg (54). Questi dati sono stati successivamente confermati dal *trial* DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) che dimostrava che i pazienti che passavano da un introito giornaliero di sale di circa 9 g ad un introito di 3 g presentavano una riduzione di 6.7 mmHg della PA sistolica e 3.5 mmHg della PA diastolica (55). Sebbene l'IRC sia una condizione ad elevata sodio-sensibilità, ad oggi non abbiamo ancora evidenze sull'efficacia antipertensiva della restrizione di sodio in ampie popolazioni di pazienti con IRC. Tuttavia studi di piccole dimensioni hanno mostrato che la dieta iposodica riduce la PA in pazienti con IRC avanzata (49). Di recente il nostro gruppo ha evidenziato che la dieta a bassissimo contenuto di proteine (VLPD: *Very Low Protein Diet*) si associa ad una riduzione della PA sistolica di circa 15 mmHg secondaria al decremento dell'introito di sale e indipendente dal consumo di proteine (56).

In presenza di una scarsa implementazione della dieta iposodica, la ritenzione idrosalina può essere corretta con l'impiego dei diuretici. Nei pazienti con lieve danno renale ($GFR > 40 \text{ mL/min/1.73m}^2$) l'ipertensione può essere trattata adeguatamente con la somministrazione di diuretici tiazidici (57), che in associazione con inibitori del SRA, ne aumentano l'effetto antiproteinurico (58). Nei pazienti con IRC più avanzata il controllo del VEC si può ottenere con l'impiego di diuretici dell'ansa a dose crescente in relazione al GFR, in modo da superare la resistenza causata dal ridotto numero di nefroni funzionanti, da più basso flusso ematico renale e dall'accumulo di acidi organici che competono, a livello del tubulo prossimale, con il trasportatore dei diuretici dell'ansa (57). In alternativa, la resistenza può essere superata con l'aggiunta di tiazidici come il metolazone, che blocca il riassorbimento del sodio nei segmenti distali, riducendo pertanto il *breaking phenomenon* (sovrariassorbimento del sodio in risposta alla riduzione della volemia) (59).

Lo scarso utilizzo del diuretico da parte del clinico, e a maggior ragione del nefrologo, risulta del tutto ingiustificato, considerando l'efficacia del diuretico nel ridurre le complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, né può essere giustificato dal timore di effetti collaterali, che sono infrequenti, solitamente reversibili e facilmente prevedibili se il paziente viene controllato periodicamente (60). È importante notare che tali condizioni sono verosimilmente applicabili anche all'IRC (37, 38). Nella Tabella III sono riassunti i principali punti per un corretto *management* del paziente con IRC in terapia con il diuretico dell'ansa. È ipotizzabile, pertanto, che un più diffuso e adeguato impiego del diuretico e una maggiore attenzione alla dieta iposodica potrebbero essere gli strumenti principali per superare la resistenza alla terapia antipertensiva.

INERZIA TERAPEUTICA

Si deve infine considerare che una barriera principale al mancato raggiungimento del target terapeutico è rappresentata dall'inerzia terapeutica, che viene definita come il mancato intervento del medico (iniziare od intensificare la terapia) nonostante l'evidenza di una PA non controllata (61-64). Diversi studi hanno infatti dimostrato che spesso l'insoddisfacente controllo pressorio dipende dall'inadeguata condotta terapeutica del clinico, piuttosto che dalla "resistenza" del paziente. In particolare, Berlowitz (61), dimostrava che in oltre l'80% delle visite mediche la terapia non veniva intensificata nonostante i livelli elevati di PA. Una più recente analisi retrospettiva ha confermato l'alto tasso

di inerzia terapeutica ed ha stimato che la correzione di questo fenomeno potrebbe migliorare il controllo pressorio in circa il 20% dei casi, raggiungendo in questo modo l'obiettivo dell'*Healthy People 2010*, ossia di raggiungere il target pressorio in oltre il 50% dei pazienti ipertesi (64).

TEST DI VERIFICA

7) Nell'IRC la prevalenza del target pressorio è di:

- a. Circa il 20%
- b. 50%
- c. 60%
- d. 70%
- e. 90%.

8) Uno dei principali meccanismi di resistenza nei pazienti con IRC:

- a. L'espansione del VEC
- b. Le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo
- c. L'ipertiroidismo
- d. L'anemia secondaria
- e. L'ipovitaminosi D.

9) Uno dei presidi utili a superare la resistenza al diuretico dell'ansa può essere:

- a. Dieta iposodica
- b. Aggiunta di diuretici tiazidici
- c. Clinostatismo
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

CONCLUSIONI

Sebbene non esistano in Letteratura dati sull'incidenza dell'IR nell'IRC, è verosimile che il fenomeno sia abbastanza frequente soprattutto nelle fasi più avanzate della malattia renale. La causa principale è verosimilmente rappresentata dalla spiccata sodio-sensibilità che caratterizza questi pazienti sin dalle prime fasi di malattia. Pertanto, una maggiore implementazione della dieta iposodica ed un maggior uso del diuretico potrebbero essere gli strumenti terapeutici d'elezione per superare la resistenza alla terapia antipertensiva. Inoltre è auspicabile un maggiore impiego dell'ABPM per il suo elevato potere prognostico e l'elevata frequenza della WCH. Sono tuttavia necessari nuovi *trials* sull'IR nei pazienti nefropatici al fine di definirne correttamente dimensioni e significato prognostico.

RIASSUNTO

L'ipertensione resistente (o pressione arteriosa mal controllata dalla terapia) viene definita come il mancato raggiungimento del target pressorio (<140/90 mmHg nella popolazione generale; <130/80 mmHg per i pazienti con DM o IRC), nonostante l'impiego di 3 farmaci antipertensivi a dose piena, che includano il diuretico, o come il raggiungimento del target, con 4 o più farmaci. Nell'IRC la condizione sembra essere frequente, come suggerito dalla difficoltà di raggiungere il target pressorio nella maggioranza di questi pazienti. È altresì

utile escludere in questi pazienti la falsa resistenza verificando l'adesione alla terapia prescritta e misurando la PA delle 24 ore. Nei pazienti con IRC, la resistenza potrebbe essere superata mediante una rigorosa dieta iposodica e un'attenta terapia diuretica adeguata ai livelli di GFR.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510-26.
2. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
3. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1441-4.
4. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355: 385-92.
5. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2010. 2nd ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office 2000.
6. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
7. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al.; RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-65.
8. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al.; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-53.
9. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
11. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
12. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594-9.
13. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005; 45: 1119-24. Epub 2005 Apr 25.
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52. Epub 2003 Dec 1.
16. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53. Epub 2006 Mar 27.
17. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 508-15.
18. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al.; Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
19. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83. Epub 2005 Apr 4.

20. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
21. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1175-80.
22. Redon J, Campos J, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-8.
23. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008; 168 (21): 2340-6.
24. Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, et al. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2217-23. Epub 2007 Apr 9.
25. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001; 14: 1263-9.
26. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18 (11): 1422-8.
27. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005; 18 (12 Pt 1): 1534-40.
28. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005; 23: 2093-100.
29. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23: 2101-7.
30. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-63.
31. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-40.
32. Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 655-72.
33. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1159-64.
34. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
35. Chobanian AV, Bakris GL, Clack HR, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52. Epub 2003 Dec 1.
36. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl. 1): S1-290.
37. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, Bertino V, Catapano F, Conte G. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 497-501.
38. De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, et al.; investigators of the Target Blood Pressure Levels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Achievement of target blood pressure levels in chronic kidney disease: a salty question? *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 782-95.
39. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al.; TARGET Blood Pressure Levels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-45.
40. Sasso FC, De Nicola L, Carbonara O, et al. Cardiovascular risk factors and disease management in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 498-503.
41. Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, et al. Management of Hypertension in patients with CKD: differences between primary and tertiary care settings. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 18-25.
42. Minutolo R, Sasso FC, Chiodini P, et al. Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: a comparative analysis in nephrology, diabetology and primary care settings. *J Hypertens* 2006; 24: 1655-61.
43. Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, et al.; COPARENAL (Control de la hipertensión Arterial en Pacientes con Insuficiencia RENAL) study investigators. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens* 2006; 24: 395-402.
44. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignans S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; 72: 92-9. Epub 2007 Apr 18.
45. De Nicola L, Minutolo R, Borrelli S, Chiodini P, Gabbai FB, Conte G. Hypertension control in non-dialysis CKD: translating guidelines recommendations to daily practice. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 307A, (Renal Week of the American Society of Nephrology. Philadelphia 2008).
46. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Renal adaptation to dietary sodium restriction in moderate renal failure resulting from chronic glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 306-13.
47. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, et al. Sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 111-6.
48. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1772-9.
49. Koomans HA, Roose JC, Dorhout Mees EJ, Delawi IM. Sodium balance in renal failure. A comparison of patients with normal subjects under extremes of sodium intake. *Hypertension* 1985; 7: 714-21.
50. Dorhout Mees EJ. Volaemia and blood pressure in renal failure: have old truths been forgotten? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1297-8.
51. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17-25. Epub 2005 Nov 16.
52. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (99): S57-65.
53. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int* 2006; 69: 967-73.
54. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590-7.

55. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
56. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al.; ERIKA Study-group. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 245-51. Epub 2006 Oct 11.
57. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 1991; 39: 336-52.
58. Buter H, Hemmeler MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1682-5.
59. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 482-8.
60. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279: 1813-6.
61. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998; 339: 1957-63.
62. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 413-20.
63. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34.
64. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47: 345-51. Epub 2006 Jan 23.