

DENERVAZIONE DELL'ARTERIA RENALE MEDIANTE ABLAZIONE NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: REALTÀ O FANTASIA?

M. Volpe, G. Tocci, F. Palano, F. Paneni, G. Pignatelli

**Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Facoltà di Medicina, Università di Roma "Sapienza",
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma.**

La denervazione simpatica delle arterie renali mediante ablazione è una procedura invasiva, che si esegue per via percutanea mediante accesso arterioso a livello femorale. Essa consiste nell'ablazione mediante radiofrequenze delle afferenze ed efferenze renali del sistema nervoso simpatico, isolando di conseguenza le strutture parenchimali e iuxtaglomerulari renali dall'anomala stimolazione da parte delle afferenze adrenergiche. Tale procedura è stata recentemente proposta per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa refrattaria (o resistente) al trattamento farmacologico antiipertensivo, secondo i criteri diagnostici stabiliti dalle linee guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa e dalla Società Europea di Cardiologia¹. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato, infatti, come tale tipo di approccio, che rappresenta un'opzione terapeutica estrema ed apparentemente non reversibile, consenta di ottenere una marcata riduzione dei valori pressori clinici ed ambulatoriali in questa tipologia di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare^{2,3}. Oltre queste indicazioni cliniche, che comprendono il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata e refrattaria alla terapia, esistono alcune controindicazioni ed alcune potenziali complicanze intraprocedurali e post-procedurali correlate a tale tipo di strategia, che devono essere attentamente considerate prima di proporre un intervento di ablazione delle arterie renali. Soprattutto, esistono una serie di considerazioni cliniche rilevanti, che devono essere valutate singolarmente ed attentamente, al fine di proporre questa strategia terapeutica nei pazienti con diagnosi certa di ipertensione arteriosa resistente. Tali considerazioni cliniche, a nostro giudizio, riguardano: 1) la corretta definizione dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente; 2) la corretta selezione dei pazienti candidati ad eseguire questo intervento da parte dei centri di riferimento per il trattamento dell'ipertensione arteriosa; 3) la corretta valutazione del substrato fisiopatologico che può lasciare intendere un significativo miglioramento della condizione di ipertensione arteriosa resistente. Queste considerazioni, oltre alle evidenze scientifiche al momento disponibili in letteratura, saranno discusse in questo breve capitolo.

Iperensione arteriosa non controllata e rischio cardiovascolare

L'ipertensione arteriosa è una condizione clinica a larga diffusione nella popolazione generale e ad elevato impatto sui sistemi sanitari, in considerazione della sua forte prevalenza e delle previsioni di aumentata incidenza nei prossimi trent'anni a livello mondiale⁴. Essa riveste, inoltre, un ruolo centrale nel favorire lo sviluppo e la progressione delle malattie cardiovascolari e renali. Esiste, infatti, una relazione molto stretta tra aumento persistente dei valori pressori sistolici e diastolici e lo sviluppo di infarto del miocardio, ictus cerebrale, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale cronica, nonché con la mortalità per cause cardiovascolari e mortalità per tutte le cause^{5,6}. Per contro, un trattamento efficace dei pazienti ipertesi, volto al raggiungimento ed al mantenimento degli obiettivi pressori raccomandati, si traduce nella riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla presenza di comorbilità^{7,8,9}.

Da un punto di vista fisiopatologico, l'ipertensione arteriosa è una patologia complessa e multifattoriale. Come tale, risulta spesso difficile raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati (pressione arteriosa [PA] inferiore a 140/90 mmHg nella popolazione generale e PA inferiore a 130/80 mmHg nei pazienti con diabete mellito, nefropatia o elevato rischio cardiovascolare)¹. Dal momento, infatti, che non è spesso possibile identificare una causa scatenante nella maggior parte dei pazienti affetti da questa patologia, non è ugualmente possibile identificare una strategia terapeutica in grado di ottenere un controllo efficace e persistente dei valori pressori entro i limiti raccomandati, particolarmente per la PA sistolica¹⁰.

A tale riguardo, una recente analisi dei dati raccolti da un grande studio osservazionale, condotto a livello europeo, sul controllo della pressione arteriosa in ambito specialistico, ha dimostrato come solamente nel 25% dei pazienti ipertesi in trattamento farmacologico vengono raggiunti i livelli pressori desiderati, in quasi tutti i paesi coinvolti nello studio¹¹.

Tali risultati confermano il controllo ancora insoddisfacente della PA raggiunto in Europa e registrato dall'ultima analisi dello studio EUROASPIRE¹². Negli Stati Uniti, l'analisi dei dati derivanti dalle osservazioni periodiche condotte nell'ambito del National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) dimostrano una differenza pressoché invariata tra la percentuale di pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento e quella dei pazienti trattati che raggiungono gli obiettivi pressori raccomandati, sebbene entrambi i valori assoluti di queste percentuali siano costantemente aumentanti negli ultimi trent'anni¹³. Anche i risultati di una recente analisi di studi osservazionali condotti in Italia tra il 1995 ed il 2005 hanno confermato questa tendenza, riportando come su oltre 52.000 pazienti circa il 39% mostrava ipertensione arteriosa di primo grado circa il 32% ipertensione arteriosa di secondo grado¹⁴.

Le cause dei risultati insoddisfacenti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa possono essere attribuite a diversi fattori, la maggior parte dei quali legati ad aspetti gestionali dell'approccio clinico al paziente iperteso. Tra questi è possibile identificare vari fattori: scarsa aderenza da parte del paziente alle prescrizioni mediche (sia farmacologiche, che non farmacologiche), non soddisfacente comunicazione medico-paziente, inerzia clinica, scarsa conoscenza o adesione alle raccomandazioni delle linee-guida da parte del medico o, infine, prescrizione di dosi sub-ottimali di farmaci antiipertensivi ed uso insoddisfacente della terapia di combinazione.

Una proporzione variabile (pari a circa il 5-15%) della popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento, nei quali non si riesce a raggiungere un controllo efficace e persistente dei valori pressori in presenza di un trattamento farmacologico stabile (comprendente almeno tre classi di farmaci antiipertensivi, tra cui un diuretico, a dosaggio adeguato) può essere considerata affetta da ipertensione arteriosa refrattaria o resistente. Per questi pazienti, oltre l'impiego di strategie farmacologiche di associazione integrate e razionali, è stata recentemente proposta la procedura di denervazione delle arterie renali mediante elettrocateretere a radiofrequenze. Tale procedura va intesa come un'opzione terapeutica finale e non reversibile, volta ad ottenere una marcata riduzione dei valori pressori in pazienti effettivamente non responsivi al trattamento farmacologico, malgrado un'accertata osservanza delle prescrizioni.

Ipertensione arteriosa resistente e pseudo-resistente: adeguatezza della definizione

Secondo l'attuale definizione delle linee guida internazionali¹, l'ipertensione arteriosa resistente rappresenterebbe un problema piuttosto comune nella pratica clinica. Secondo tale definizione, infatti, rientrano nella categoria di ipertensione resistente tutti i pazienti in cui non vengano raggiunti gli obiettivi pressori raccomandati in presenza di una strategia terapeutica che includa modificazioni virtuose dello stile di vita e l'assunzione (effettiva) di almeno tre classi di farmaci antiipertensivi, tra cui anche un diuretico, a dosi adeguate¹.

Questa definizione "nosografica" di ipertensione resistente, che prevede il raggiungimento degli obiettivi pressori indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare e dalla strategia impiegata, contrasta con la "definizione clinica" di resistenza al trattamento, ossia con la "percezione" di resistenza da parte del medico, che con molto maggiore senso pratico la identifica con una difficoltà (spesso apparentemente insormontabile) nel raggiungere un soddisfacente controllo pressorio in alcuni pazienti. In realtà, in questa chiave di lettura i pazienti effettivamente "resistenti" rappresentano un'assoluta minoranza, soprattutto nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa, ma anche in popolazioni selezionate come quelle riferite ai centri specialistici per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa.

La resistenza alla terapia antiipertensiva è nella maggior parte dei casi un fenomeno a genesi multifattoriale, che tuttavia presenta alcune caratteristiche cliniche comuni. Tra queste è opportuno ricordare l'età avanzata, il fumo, l'obesità, il sesso femminile e la razza nera, oltre alla presenza di aterosclerosi, diabete mellito, patologia renale cronica^{15,16}. Nei pazienti con ipertensione resistente è, inoltre, più frequente il riscontro di danno d'organo, come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ispessimento miointimale a livello vascolare, la nefroangiosclerosi ed il danno retinico^{15,16}. Alcune di queste alterazioni, soprattutto quelle legate al danno d'organo vascolare, riducono ulteriormente la risposta alla terapia antiipertensiva, instaurando così un circolo vizioso che promuove un progressivo coinvolgimento e deterioramento a livello di diversi organi.

Sulla base di queste considerazioni, appare evidente come la prognosi dei pazienti con ipertensione resistente è pertanto sensibilmente peggiore di quella dei pazienti con ipertensione arteriosa controllata dal trattamento farmacologico. Alla

luce della riconosciuta importanza del controllo pressorio nelle moderne strategie di prevenzione degli eventi cardiovascolari, la resistenza al trattamento antiipertensivo costituisce quindi un problema rilevante, spesso sottovalutato, sul quale è importante richiamare un'attenzione molto maggiore sia da parte del medico che, più in generale, nell'inquadramento del trattamento farmacologico antiipertensivo.

Pseudo-resistenza e vera resistenza al trattamento: corretta selezione dei pazienti

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con valori pressori difficili da trattare afferiscono ai centri di riferimento per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. A questo livello, un primo passaggio fondamentale nella valutazione dei pazienti con ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia, consiste nello stabilire se ci si trova realmente di fronte ad una condizione di "ipertensione resistente" o piuttosto ad un condizione di "pseudo-resistenza" alla terapia. Questa valutazione è, infatti, necessaria per impostare una corretta strategia terapeutica.

La definizione di ipertensione pseudo-resistente comprende alcune situazioni che hanno in comune il mancato raggiungimento del controllo pressorio per cause attribuibili in parte al paziente ed in parte al medico, in entrambi i casi rimuovibili (quindi risolvibili). Rientrano nelle condizioni correlate al paziente: la mancata aderenza alla terapia prescritta dal medico, fattori psicologici che possono indurre un'aumentata reattività in occasione della misurazione della PA (ad esempio, effetto "camice bianco"), fattori sociologici che possono spiegare uno scarso accesso alle strutture sanitarie, una misurazione non accurata della PA domiciliare¹⁵. Per contro, rientrano nelle condizioni correlate al medico: una misurazione non accurata della PA clinica, l'inerzia clinica, la scelta inappropriata dei farmaci antiipertensivi, sia in monoterapia che in terapia di combinazione^{15,16}. In particolare, la mancanza di aderenza alla terapia costituisce probabilmente il problema principale in questo contesto. Studi recenti dimostrano, infatti, come oltre la metà dei pazienti con ipertensione arteriosa abbia un'insufficiente aderenza alla terapia farmacologica prescritta, con un elevato numero di interruzioni definitive e sospensioni temporanee della terapia per comparsa di effetti indesiderati^{17,18}.

I motivi della non aderenza alla terapia possono essere molteplici. Nell'ambito di tali fattori, un ruolo determinante è svolto dall'insufficiente coinvolgimento del paziente, da parte del medico nella decisione della terapia e nell'impegno di osservare le prescrizioni, e soprattutto dalla scarsa consapevolezza del paziente riguardo la storia naturale e le conseguenze spesso devastanti dell'ipertensione arteriosa. Il decorso asintomatico della patologia ipertensiva, comporta da parte del paziente scarsa convinzione riguardo i benefici a lungo termine della terapia e, di conseguenza, scarsa collaborazione. Inoltre, schemi terapeutici troppo complessi, somministrazioni multiple giornaliere ed eventuali effetti collaterali dei farmaci contribuiscono a ridurre notevolmente il grado di aderenza alla terapia prescritta.

D'altra parte, anche di fronte al riscontro di elevati valori pressori clinici, è relativamente infrequente che il medico decida di operare cambiamenti alla terapia¹⁹. È stato dimostrato che in proporzioni che raggiungono persino il 50% dei casi di ipertensione mal controllata, la terapia non viene modificata nonostante ripetute visite ambulatoriali¹⁹. Questo comportamento viene comunemente definito "inerzia clinica", ovvero la mancata intensificazione del trattamento farmacologico nonostante il riscontro di valori pressori non ottimali al controllo ambulatoriale. Spesso

alla base di questa condotta “attendista” vi sono timori poco comprensibili e poco condivisibili da parte del medico circa la reazione del paziente al cambiamento della terapia, ma anche una sottostima del profilo di rischio cardiovascolare globale del singolo paziente.

Altri fattori correlati alla presenza di una condizione di pseudo-resistenza includono una scelta inappropriata delle classi o dei dosaggi dei farmaci antiipertensivi ed una loro inadeguata somministrazione nell’arco delle 24 ore. Un minor numero di somministrazioni giornaliere migliora decisamente l’aderenza alla terapia e quindi il livello di controllo pressorio²⁰.

Un altro aspetto da valutare è l’interferenza con la terapia di farmaci non antiipertensivi assunti dal paziente per altri motivi o di sostanze esogene, aspetto che andrebbe sempre indagato nell’anamnesi nei pazienti con ipertensione mal controllata. Tra questi farmaci, gli antinfiammatori non steroidei sono quelli più frequentemente motivo di ipertensione non controllata, a causa dell’inibizione a livello renale del rilascio di prostaglandine ad azione vasodilatatoria, con conseguente ritenzione di liquidi e sodio. Inoltre, sono stati osservati effetti simili anche per gli antinfiammatori COX-2 selettivi. Altri farmaci e sostanze che possono interferire significativamente con la terapia antiipertensiva includono i contraccettivi orali, i corticosteroidi, l’eritropoietina, gli agenti simpaticomimetici, gli ormoni tiroidei, i vasocostrittori, le sostanze stupefacenti, alcuni antidepressivi, la ciclosporina, l’alcol e la liquirizia.

Ipertensione resistente: opzioni terapeutiche farmacologiche

Una volta esclusa la presenza di una pseudo-resistenza al trattamento farmacologico prescritto e confermata la diagnosi di ipertensione arteriosa resistente, è opportuno considerare l’impiego di strategie terapeutiche semplici, razionali, ad azione sinergica e complementare, che riducano il rischio di effetti collaterali e consentano di diminuire i valori pressori entro determinati limiti. Nella maggior parte dei casi, tali strategie comprendo l’impiego di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (ACE Inibitori, antagonisti recettoriali dell’angiotensina, inibitori diretti della renina ed antialdosteronici), farmaci ad azione vasodilatatrice (calcio-antagonisti) e farmaci ad azione diuretica (tiazidici e dell’ansa). La titolazione di queste classi di farmaci, anche a dosaggi elevati, può consentire di raggiungere due obiettivi importanti: il primo è sicuramente quello di contribuire a ridurre i valori pressori entro determinati limiti; il secondo è quello di consentire di identificare meglio, almeno sul piano teorico, i pazienti potenzialmente candidabili alla procedura di denervazione delle arterie renali. Qualora, infatti, un paziente fosse maggiormente responsivo ad una terapia basata su farmaci che determinano una vasodilatazione ed una deplezione di volume, è ragionevole supporre che in questo paziente la procedura di denervazione delle arterie renali sarà relativamente poco efficace. Per contro, un paziente maggiormente responsivo ad una terapia basata su farmaci beta-bloccanti e farmaci attivi sul sistema renin-angiotensina potrebbe rispondere meglio a tale procedura.

Denervazione delle arterie renali: una nuova opzione terapeutica

La procedura di denervazione delle arterie renali viene eseguita per via per-

cutanea mediante accesso arterioso a livello femorale. A questo livello, previa anestesia locale, si introduce un catetere (diametro medio 6F) contenente in punta l'elettrocattetere. Quest'ultimo viene fatto risalire mediante lo scorrimento lungo l'aorta addominale sottorenale fino a livello delle arterie renali. L'innervazione renale risiede nella tonaca avventizia delle arterie. A questo punto, si procede con 4-6 trattamenti locali, della durata di 2 minuti ciascuno, lungo tutto il diametro dell'arteria, bilateralmente, con emissione di radiofrequenze che consentono l'ablazione delle innervazioni simpatiche. In questo modo, entrambi i reni vengono funzionalmente esclusi dalla innervazione afferente ed efferente del sistema nervoso simpatico (fig. 1).

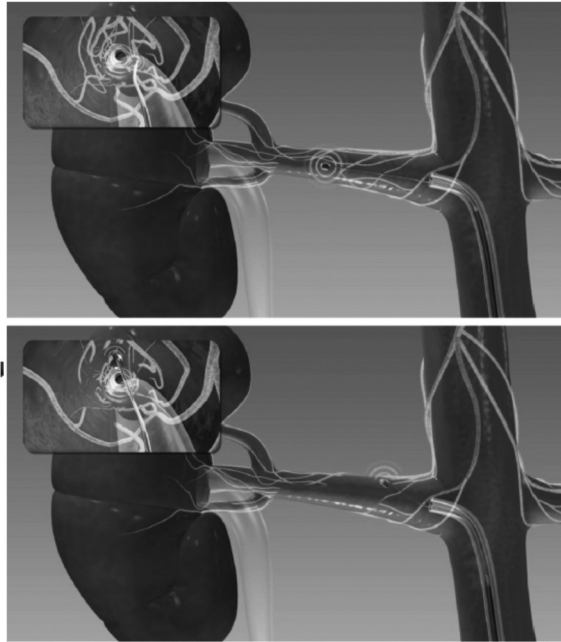


Fig. 1. Rappresentazione della procedura di denervazione dell'arteria renale mediante ablazione per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente al trattamento.

Efficacia

Sono stati recentemente portati a termine due studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della procedura di denervazione delle arterie renali mediante elettrocattetere a radiofrequenze nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente. I risultati di questi studi hanno riscosso notevole interesse, soprattutto per il raggiungimento del controllo pressorio in pazienti con ipertensione arteriosa resistente.

Nel primo studio, denominato SIMPLICITY Hypertension-1 ²¹, 50 pazienti con ipertensione arteriosa resistente (valori di PA basale 177/101 mmHg, numero medio di farmaci antiipertensivi 4.7) sono stati trattati mediante denervazione delle arterie renali e 5 pazienti sono stati trattati con terapia farmacologica. Al termine del periodo di osservazione di 12 mesi è stata registrata una progressiva e persi-

stente riduzione dei valori di PA sistolica e diastolica nei pazienti trattati con denervazione delle arterie renali, mentre i pazienti trattati con terapia medica hanno mostrato progressivi aumenti dei valori pressori agli intervalli di tempo predefiniti (mesi 1, 3, 6, 9, 12), (fig. 2).

Nel secondo studio, denominato SIMPLICITY Hypertension-2²², 49 pazienti con ipertensione arteriosa resistente (valori di PA basale 178/97 mmHg, numero medio di farmaci antiipertensivi 5.2) sono stati trattati mediante denervazione delle arterie renali e 51 pazienti sono stati trattati con terapia farmacologica. Al termine del periodo di osservazione di 6 mesi è stata registrata una progressiva e persistente riduzione dei valori di PA sistolica e diastolica nei pazienti trattati con denervazione delle arterie renali, mentre i pazienti trattati con terapia medica hanno mostrato progressivi aumenti dei valori pressori agli intervalli di tempo predefiniti (mesi 1, 3, 6), (fig. 3).

Osservazioni prolungate della coorte di pazienti trattati con denervazione delle arterie renali (n=117), ed osservati per 24 mesi, hanno confermato l'efficacia di questa strategia in termini di riduzione dei valori di PA, particolarmente per la sistolica, in pazienti con ipertensione arteriosa resistente (fig. 4), sebbene in un numero limitato di pazienti sottoposti a tale procedura, i quali hanno proseguito i controlli presso i rispettivi centri di riferimento²³.

Sicurezza e tollerabilità

Gli studi clinici condotti hanno confermato soprattutto la sicurezza di questa procedura, non essendo descritte particolari complicanze correlate all'intervento. Osservazioni prolungate a 24 mesi hanno documentato l'assenza di complicanze nel 97% dei pazienti trattati²³. Un solo paziente ha riportato una dissezione dell'arteria, verosimilmente correlata alle manovre di posizionamento del catetere (prima dell'erogazione dell'energia) e tre pazienti hanno riportato complicanze a

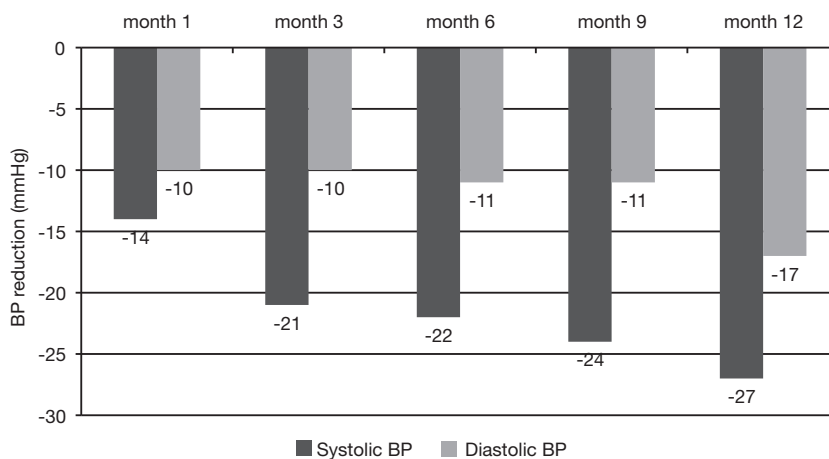


Fig. 2. Effetti della procedura di denervazione dell'arteria renale mediante ablazione in termini di riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica negli intervalli di tempo predefiniti nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente inclusi nello studio SIMPLICITY Hypertension-1²¹. Dati derivati da referenza num. 21.

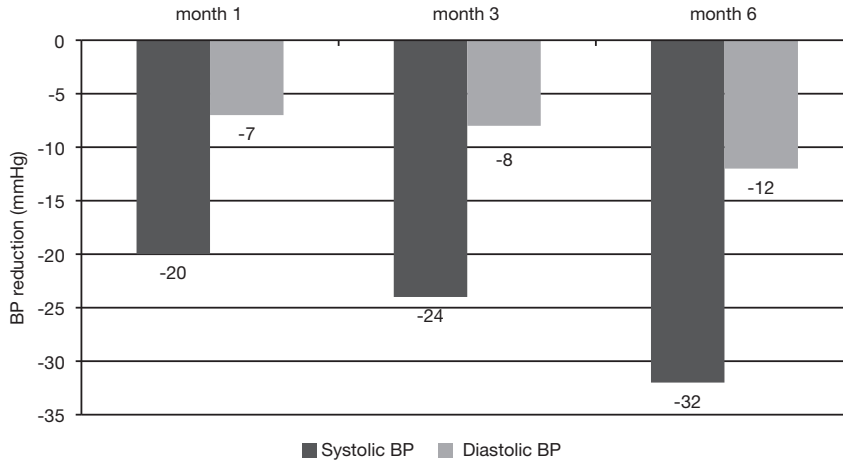


Fig. 3. Effetti della procedura di denervazione dell'arteria renale mediante ablazione in termini di riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica negli intervalli di tempo predefiniti nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente inclusi nello studio SIMPLICITY Hypertension-2²². Dati derivati da referenza num. ²².

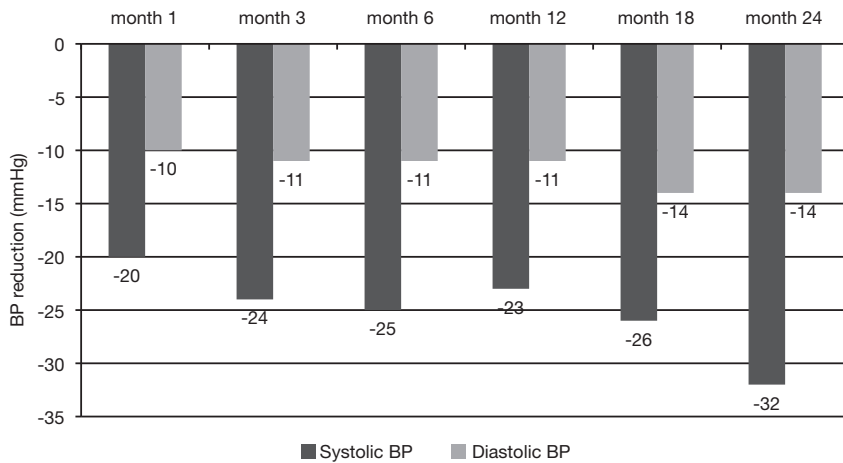


Fig. 4. Effetti della procedura di denervazione dell'arteria renale mediante ablazione in termini di riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica negli intervalli di tempo predefiniti nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente seguiti per un periodo di tempo prolungato (24 mesi)²³. Dati derivanti da referenza num. ²³.

livello del sito di accesso femorale²³. Nessun evento cardiovascolare fatale o non-fatale è stato finora descritto. Due pazienti sono deceduti nel lungo termine (24 mesi), per cause non correlate alla procedura e non per cause cardiovascolari. Non sono state descritte complicanze o peggioramenti della funzione renale.

Conclusioni

In conclusione, la denervazione simpatica delle arterie renali mediante ablazione rappresenta oggi uno strumento potenzialmente utile per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa resistente documentata. Prima di intraprendere questa scelta terapeutica, è bene ricordare che essa deve essere considerata un'opzione estrema (ossia conseguente al trattamento farmacologico ed igienico-sanitario ottimale e massimale) e non reversibile, e come tale deve essere indicata in pazienti con ipertensione arteriosa resistente vera. La selezione dei pazienti candidati a sottoporsi a tale procedura per raggiungere e mantenere il controllo dei valori pressori dovrebbe essere fatta, pertanto, presso centri specializzati per la diagnosi e la cura dell'ipertensione arteriosa, e non selezionati nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa senza aver compiuto tutti i ragionevoli passaggi diagnostici e terapeutici. Tale selezione deve essere basata, infatti, su un rigido protocollo di valutazione clinica e terapeutica, che preveda l'esclusione di ogni possibile causa secondaria di ipertensione o di pseudo-resistenza. Inoltre, è mandatorio verificare attentamente e preliminarmente l'aderenza del paziente alla strategia farmacologica prescritta.

La strategia farmacologica ottimale, contrariamente a quanto indicato dalle linee guida¹, dovrebbe comprendere più di tre classi di farmaci antiipertensivi (utilizzando eventualmente anche i farmaci antialdosteronici, inibitori diretti della renina ed alpha-bloccanti), al fine di ridurre il rischio di sottoporre ad una procedura invasiva (e costosa) pazienti con ipertensione pseudo-resistente. Indipendentemente dal numero, anche il tipo di classi di farmaci impiegati ed i dosaggi sono importanti per migliorare il controllo della PA in pazienti con ipertensione arteriosa difficile da trattare. Non soltanto la classe dei diuretici, infatti, dovrebbe essere considerata nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa, come indicato dalle linee guida¹. Andrebbe, infatti, testata l'efficacia di una strategia antiipertensiva comprendente almeno due farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (ad esempio, ACE inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina in aggiunta ad inibitori diretti della renina), due farmaci diuretici (diuretico dell'ansa e diuretico risparmiatore di potassio) e farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e periferico (beta-bloccanti selettivi). La procedura di ablazione va, infine, eseguita da operatori esperti e qualificati, ed in strutture dotate di tutte le precauzioni e le cautele legate ad una procedura invasiva.

Nei pazienti sottoposti al processo di ablazione delle arterie renali ed in trattamento farmacologico con terapie di combinazione con diverse classi di farmaci antiipertensivi, i controlli dovrebbero essere programmati in modo attento, rigoroso e con cadenza inizialmente mensile (per 3 mesi), poi trimestrale (per 6 mesi) e poi semestrale, come applicato negli studi clinici controllati^{21,22,23}. In occasione di questi controlli, oltre alla valutazione clinica generale ed alla misurazione della PA clinica, sarà opportuno valutare il profilo pressorio ambulatoriale delle 24 ore ed i parametri di funzione renale.

È, infine, da considerare auspicabile l'estensione dell'utilizzo di test che possano detenere un valore predittivo di risposta al trattamento. Anche se questa via appare oggi poco percorribile, un test basato sull'effetto del beta-blocco a dosaggio adeguato sulla risposta reninica e sulla produzione renale di catecolamine, potrebbe rappresentare una prima strategia da validare con uno studio clinico appropriato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007 Sep; 25(9):1751-62.
- 2) *Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD.* Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens* 2011 Jun; 24(6):635-42
- 3) *Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD.* Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009 Dec; 54(6):1195-201
- 4) *Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH.* Essential hypertension. *Lancet* 2003 May 10; 361(9369):1629-41
- 5) *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 Dec 14; 360(9349):1903-13
- 6) *Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007 Dec 1; 370(9602):1829-39
- 7) *Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J et al.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005 Jun 27; 165(12):1410-9
- 8) *Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F et al.* Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008 May 17; 336(7653):1121-3
- 9) *Turnbull F.* Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003 Nov 8; 362(9395):1527-35
- 10) *Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeber B, Schmieder RE et al.* Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009 Apr; 27(4):673-9
- 11) *Bramlage P, Bohm M, Volpe M, Khan BV, Paar WD, Tebbe U et al.* A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010 Sep; 12(9):666-77
- 12) *Prugger C, Keil U, Wellmann J, de Bacquer D, de Backer G, Ambrosio GB et al.* Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011 Aug; 29(8):1641-8
- 13) *Chobanian AV.* Shattuck Lecture. The hypertension paradox—more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009 Aug 27; 361(9):878-87
- 14) *Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E et al.* Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007 Jul; 25(7):1491-8
- 15) *Volpe M, Tocci G.* Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010 Jun; 8(6):811-20
- 16) *Sarafidis PA, Bakris GL.* Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008 Nov 25; 52(22):1749-57
- 17) *Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C et al.* Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010 Jul; 28(7):1584-90
- 18) *Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L et al.* Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008 Apr; 26(4):819-24

- 19) *Volpe M, Notaro LA, Tocci G, Panina G, Veglia F, Agabiti Rosei E et al.* The REAssessment of Antihypertensive Chronic Therapy (REACT) Study: An Italian Observational Study on Hypertension Management in Patients with Established Therapy. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2004; 11(4):175-85
- 20) *Gupta AK, Arshad S, Poulter NR.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010 Feb; 55(2):399-407
- 21) *Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 Apr 11; 373(9671):1275-81
- 22) *Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Dec 4; 376(9756):1903-9
- 23) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011 May; 57(5):911-7