



Roma, 9-12 novembre 2017

# L'endocrinologo in Medicina Interna 2



ITALIAN CHAPTER



## Ipertensione arteriosa resistente: diagnosi e terapia



**Davide Grassi**

**Medicina Interna e Nefrologia**

**Università dell' Aquila**

**Dipartimento MeSVA**



Roma, 9-12 novembre 2017

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:



# Cause di ipertensione resistente



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- **Poor adherence to therapeutic plan**
- Failure to modify lifestyle including: weight gain, heavy alcohol intake
- **Continued intake of drugs that raise blood pressure (liquorice, cocaine, glucocorticoids, non-steroid anti-inflammatory drugs, etc.)**
- Obstructive sleep apnea
- **Unsuspected secondary cause**
- Irreversible or scarcely reversible organ damage
- **Volume overload due to: inadequate diuretic therapy; progressive renal insufficiency; high sodium intake; Hyperaldosteronism**
- **Causes of spurious resistant hypertension:**
  - Isolated office (white-coat) hypertension
  - Failure to use large cuff on large arm
  - Pseudohypertension



# Definition of pseudo-resistance



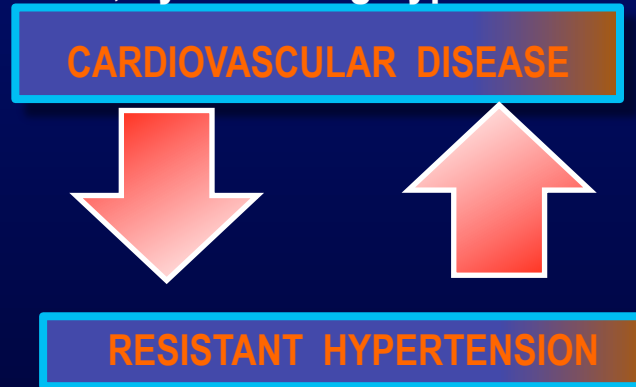
- **Pseudohypertension** (in elderly an extreme degree of stiffness makes compression of the vascular wall by an external cuff difficult, with blood pressure readings falsely higher than the real intra-arterial ones).
- **Non-adherence** may account for up to 50% of resistant cases
- **Inadequate Regimen**
  - Especially inadequate diuretic component
- **Interfering medicines and substances** also need to be considered
  - NSAIDs
  - Excessive Alcohol, Caffeine, or Tobacco
  - Excessive Salt Intake
  - Drugs of Abuse
  - Oral contraceptives





The relationship between **resistant hypertension** and **cardiovascular disease/target organ damage** is **TWO-FACETED**:

**Resistant hypertension** may directly cause cardiovascular disease through the persistence of high blood pressure values, or, the other way round, cardiovascular disease may cause resistant hypertension, by rendering hypertension more difficult to control.



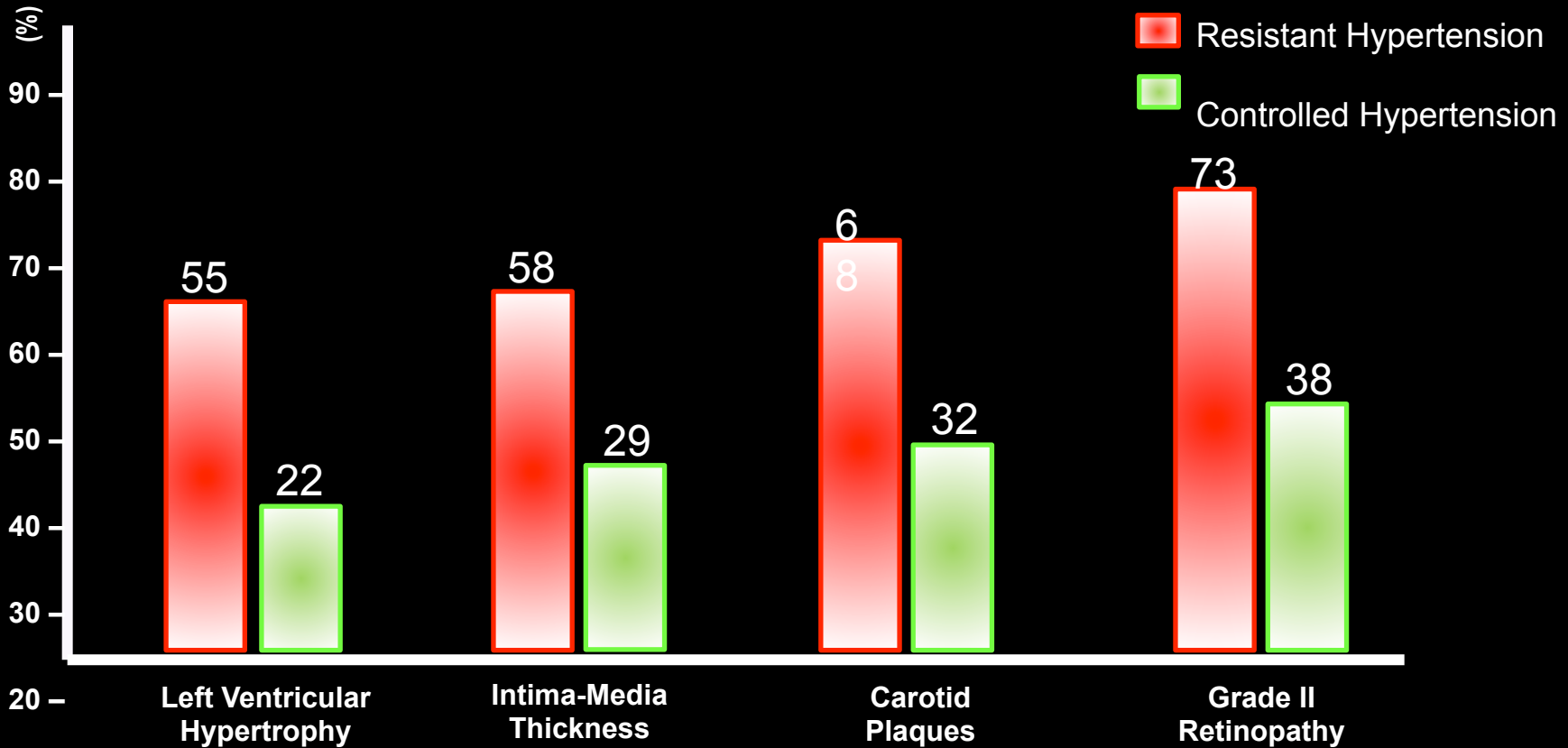


# Prevalence of Target Organ Damage in *Resistant Hypertension*



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017





Roma, 9-12 novembre 2017

## Prognosis of Patients with Resistant Hypertension



ITALIAN CHAPTER



The prognosis of patients with resistant hypertension compared with patients with more easily controlled hypertension has **not** been **specifically evaluated**;

Presumably, prognosis is **impaired** in patients with resistant hypertension because of:

**LONGSTANDING HISTORY  
of  
POORLY CONTROLLED HYPERTENSION**

and

**ASSOCIATED CARDIOVASCULAR RISK FACTORS** such as:

- *diabetes;*
- *obesity;*
- *obstructive sleep apnea;*
- *left ventricular hypertrophy*  
*and/or*
- *chronic kidney disease.*



Roma, 9-12 novembre 2017

# Caratteristiche del paziente



ITALIAN CHAPTER



**Sig. A.V.** 62 anni, inviato dal Medico di Famiglia per riscontro di elevati valori pressori (**170/98** mmHg), resistenti al trattamento con politerapia.

Iperteso da circa 10 anni, seguito da vari cardiologi. Diabetico di tipo 2 in terapia con metformina e gliclazide.

Ultima rilevazione domiciliare **165/95** mmHg.

Sedentario, beve circa **½ L di vino** al giorno

Non angor né dispnea. Riferisce **affaticamento e sonnolenza** che attribuisce ai farmaci. Russatore, almeno così riferisce la moglie, non sa riferire se apnee notturne.



Roma, 9-12 novembre 2017

# Caratteristiche del paziente



ITALIAN CHAPTER

**Ex-fumatore (stop 1 anno fa)**

**Obesità I (peso 90 Kg, h 170 cm; BMI 31, circonferenza addominale 108 cm). Aumento di 12 Kg negli ultimi 2 aa**

**Padre dislipidemico, iperteso, deceduto a 53 anni per IMA**



Roma, 9-12 novembre 2017

# Esame Obiettivo



ITALIAN CHAPTER



**PA 165/95 a dx e sx in clinostatismo 155/93 in ortostatismo.**

**FC 75 bpm ritmico.**

**Toni validi con rinforzo del II tono, ritmici, respiro aspro diffuso, alcuni ronchi espiratori, non stasi.**

**Non soffi carotidei o addominali.**



Roma, 9-12 novembre 2017

# Terapia in corso



ITALIAN CHAPTER



**Su richiesta, il paziente estrae dalla tasca un foglio di carta con elencati i farmaci attualmente in uso (a memoria non li ricorda)**

- **Carvedilolo 6.25 mg x 2 /die**
- **Doxazosina 4 mg 1 c/die**
- **Enalapril 20 mg 1 c x 2 /die**
- **Simvastatina 20 mg 1c /die**
- **Clortalidone 25 mg 1 c/die**
- **Gliclazide 30 mg 2 c/die**
- **Metformina 850mg 1 c x 2/ die**

**Totale 14 compresse al dì**



Roma, 9-12 novembre 2017

# Esami Ematochimici/Strumentali



ITALIAN CHAPTER



**Glicemia 125** mg/dl, creat. 0.8, K<sup>+</sup> 4.5

**Colesterolo 263** mg/dl, **HDL 27**, **trigliceridi 262** mg/dl, **uricemia 7.6** mg/dl, Calcemia nn.

Emocromo: Hb 16.9, WBC 7000, plts 154000

Esame urine PS 1015, sedimento nn

**Esami strumentali:**

**ECG:** ritmo sinusale, asse deviato a sx

**Ecocardio:** **IVS** (massa 167 g/m<sup>2</sup> ), FE 60%, non patologie valvolari





Roma, 9-12 novembre 20

## 2013 ESH/ESC Hypertension Guidelines

**Factors - other than office BP - influencing prognosis;  
used for stratification of total CV risk**



LIAN CHAPTER

Risk factors
Male sex
Age (men $\geq 55$ years; women $\geq 65$ years)
Smoking
Dyslipidaemia
Total cholesterol $> 4.9$ mmol/L (190 mg/dL), and/or
Low-density lipoprotein cholesterol $> 3.0$ mmol/L (115 mg/dL), and/or
High-density lipoprotein cholesterol: men $< 1.0$ mmol/L (40 mg/dL), women $< 1.2$ mmol/L (46 mg/dL), and/or
Triglycerides $> 1.7$ mmol/L (150 mg/dL)
Fasting plasma glucose 5.6–6.9 mmol/L (102–125 mg/dL)
Abnormal glucose tolerance test
Obesity [BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (height <sup>2</sup> )]
Abdominal obesity (waist circumference: men $\geq 102$ cm; women $\geq 88$ cm) (in Caucasians)
Family history of premature CVD (men aged $< 55$ years; women aged $< 65$ years)

Asymptomatic organ damage
Pulse pressure (in the elderly) $\geq 60$ mmHg
Electrocardiographic LVH (Sokolow–Lyon index $> 3.5$ mV; RaVL $> 1.1$ mV; Cornell voltage duration product $> 244$ mV*ms), or
Echocardiographic LVH [LVM index: men $> 115$ g/m <sup>2</sup> ; women $> 95$ g/m <sup>2</sup> (BSA)] <sup>a</sup>
Carotid wall thickening (IMT $> 0.9$ mm) or plaque
Carotid–femoral PWV $> 10$ m/s
Ankle-brachial index $< 0.9$
CKD with eGFR 30–60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (BSA)
Microalbuminuria (30–300 mg/24 h), or albumin–creatinine ratio (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (preferentially on morning spot urine)
Diabetes mellitus
Fasting plasma glucose $\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/dL) on two repeated measurements, and/or
HbA <sub>1c</sub> $> 7\%$ (53 mmol/mol), and/or
Post-load plasma glucose $> 11.0$ mmol/L (198 mg/dL)
Established CV or renal disease
Cerebrovascular disease: ischaemic stroke; cerebral haemorrhage; transient ischaemic attack
CHD: myocardial infarction; angina; myocardial revascularization with PCI or CABG
Heart failure, including heart failure with preserved EF
Symptomatic lower extremities peripheral artery disease
CKD with eGFR $< 30$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> (BSA); proteinuria ( $> 300$ mg/24 h).
Advanced retinopathy: haemorrhages or exudates, papilloedema

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP $\geq$ 180 or DBP $\geq$ 110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
$\geq$ 3 RF	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage $\geq$ 4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.



Roma, 9-12 novembre 2017

**In quale categoria di rischio cardiovascolare  
si trova questo paziente?**



ITALIAN CHAPTER



- 1) Basso**
- 2) Moderato**
- 3) Elevato**
- 4) Molto elevato**



Roma, 9-12 novembre 2017

In quale categoria di rischio cardiovascolare  
si trova questo paziente?



ITALIAN CHAPTER



- 1) Basso
- 2) Moderato
- 3) Elevato
- 4) Molto elevato



Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other RF		Low risk	Moderate risk	High risk
1–2 RF	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
≥3 RF	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
OD, CKD stage 3 or diabetes	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.



Roma, 9-12 novembre 2017

# PRIMO ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO



ITALIAN CHAPTER



Come definireste l'ipertensione arteriosa del sig. A.V.?



Roma, 9-12 novembre 2017

# ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO



ITALIAN CHAPTER



1. IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE
2. IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE
3. IPERTENSIONE SISTOLICA ISOLATA (ISH)
4. IPERTENSIONE ARTERIOSA ACCELERATA  
MALIGNA

# ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO

Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

1. IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE
2. IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE
3. IPERTENSIONE SISTOLICA ISOLATA (ISH)
4. IPERTENSIONE ARTERIOSA ACCELERATA  
MALIGNA





Roma, 9-12 novembre 2017

# ESH-ESC 2013



ITALIAN CHAPTER



## ➤ **IPERTENSIONE PSEUDO-RESISTENTE:**

mancato controllo pressorio, nonostante terapia in pazienti che non hanno ipertensione resistente

**Fattori ASSOCIATI:** farmaci, eccessiva assunzione di sale o alcool, obesità, ipertensione secondaria ignorata, OSAS, aderenza terapia

➤ **IPERTENSIONE RESISTENTE VERA:** PAOS e/o PAOD  $\geq 140/90$  mmHg, nonostante terapia con almeno tre farmaci a dosaggio pieno incluso un diuretico, quando esclusi tutti i fattori associati



Roma, 9-12 novembre 2017

# Cause di ipertensione resistente



ITALIAN CHAPTER



- **Ipertensione secondaria ignorata**
- **Assunzione di farmaci o sostanze che aumentano la pressione arteriosa**
- **Mancata correzione dello stile di vita (aumento di peso, eccessivo introito alcolico)**
- **Eccesso di volume corporeo (terapia diuretica inadeguata, progressiva insufficienza renale, introito salino elevato)**
- **Ridotta o assente compliance terapeutica**

ESH-ESC, 2013



Roma, 9-12 novembre 2017

# ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO



ITALIAN CHAPTER



Quale strategia clinica utilizzate per il sig. A.V.?

1. Modifico la terapia inserendo un calcioantagonista
2. Completo la disamina diagnostica
3. Consiglio le modificazioni dello stile di vita
4. Prescrivo solo un monitoraggio pressorio 24/ore



Roma, 9-12 novembre 2017

# ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO



ITALIAN CHAPTER



Quale strategia clinica utilizzate per il sig. A.V.?

1. Modifico la terapia inserendo un calcioantagonista
2. Completo la disamina diagnostica
3. Consiglio le modificazioni dello stile di vita
4. Prescrivo solo un monitoraggio pressorio 24/ore

# ITER DIAGNOSTICO

Roma, 9-12 novembre 2017

ESCLUSIONE CAUSE SECONDARIE

## Esclusione cause secondarie

### ENDOCRINE

- Iperaldosteronismo
- Tireopatie
- Feocromocitoma
- S. Cushing

OSAS

### RENALI

- Nefroparenchimali  
(glomerulonefriti,  
vasculiti)
- Nefrovascolari  
(stenosi fibromuscolare,  
ATS)



Roma, 9-12 novembre 2017

**Il medico specialista  
prescrive una serie di accertamenti diagnostici :**



ITALIAN CHAPTER

### **Esami emato-ormonali:**

TSH, Catecolamine urinarie e metanefrine nella norma,

PRA e Aldosterone ndr

Microalbuminuria (250 mg/24h)

Calcemia nn

Cortisoluria 24h nn.

### **Esami strumentali non invasivi:**

ECO addome: steatosi epatica, reni ed aorta regolari.

Ecodoppler arterie renali: non stenosi, indici di resistenza ai limiti superiori della norma

Ecodoppler TSA: aumento di spessore intima/media, non stenosi.



Roma, 9-12 novembre 2017

# Forme di ipertensione secondaria



ITALIAN CHAPTER



**Quale causa di ipertensione secondaria sospettate in questo paziente ?**

- 1. Ipertensione renovascolare**
- 2. Aldosteronismo primitivo**
- 3. Feocromocitoma**
- 4. Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)**



Roma, 9-12 novembre 2017

# Forme di ipertensione secondaria



ITALIAN CHAPTER



Quale causa di ipertensione secondaria sospettate in questo paziente ?

1. Ipertensione renovascolare
2. Aldosteronismo primitivo
3. Feocromocitoma
4. **Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)**  
(russatore, sonnolenza, faticabilità, obesità addominale, poliglobulia)





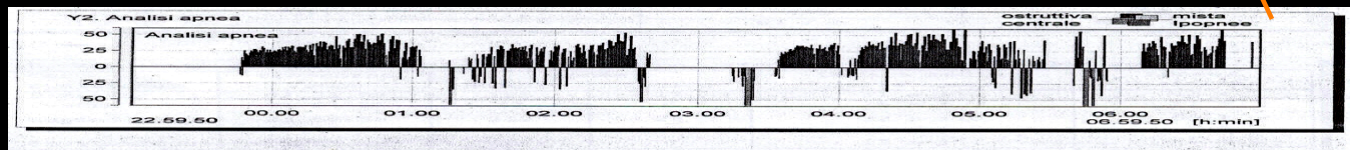
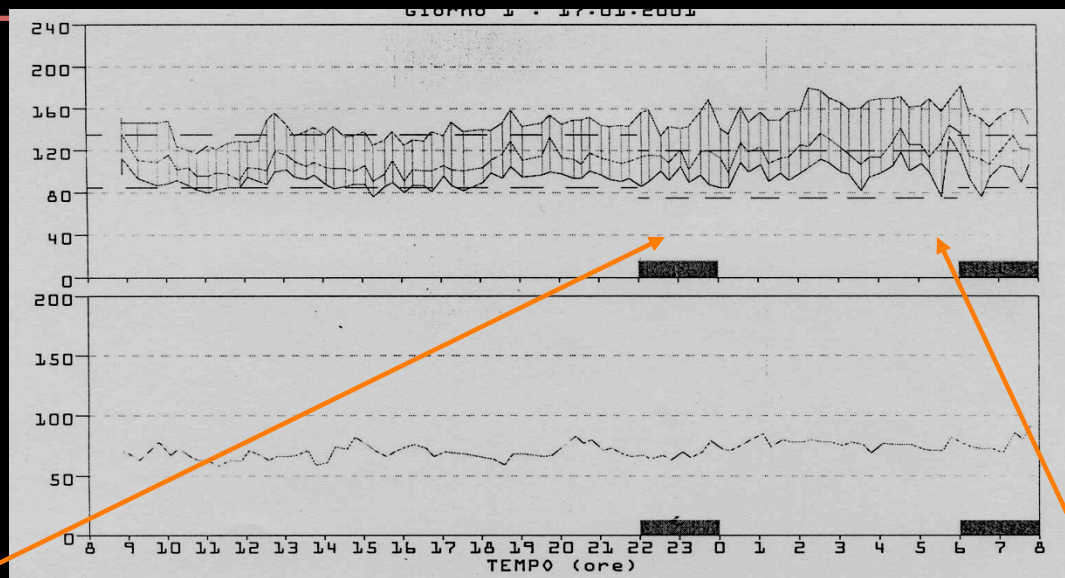
Roma, 9-12 novembre 2017

# Sig. A.V.



ITALIAN CHAPTER

## ABPM



## Polisonnografo

Il paziente nel frattempo aveva effettuato uno studio polisonnografico (OSAS grave)- AHI >20

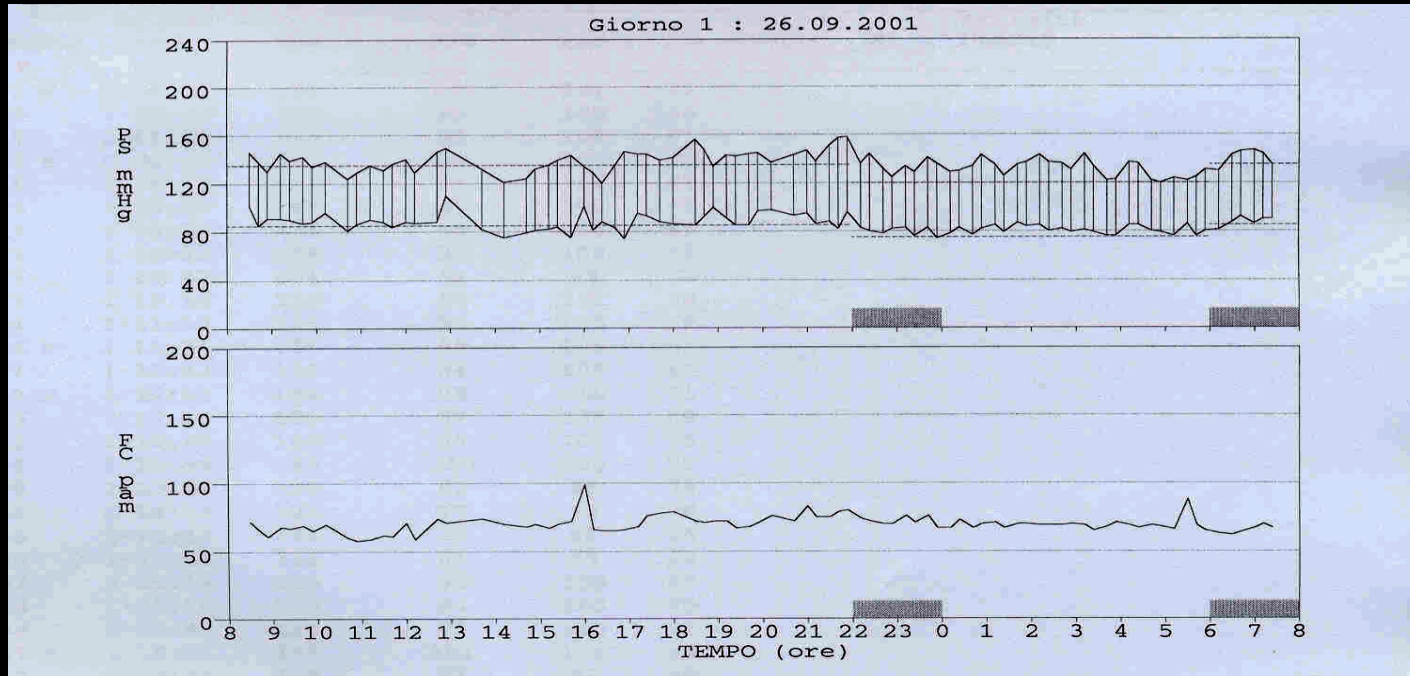


Roma, 9-12 novembre 2017

# Sig. A.V. dopo calo ponderale e CPAP



ITALIAN CHAPTER



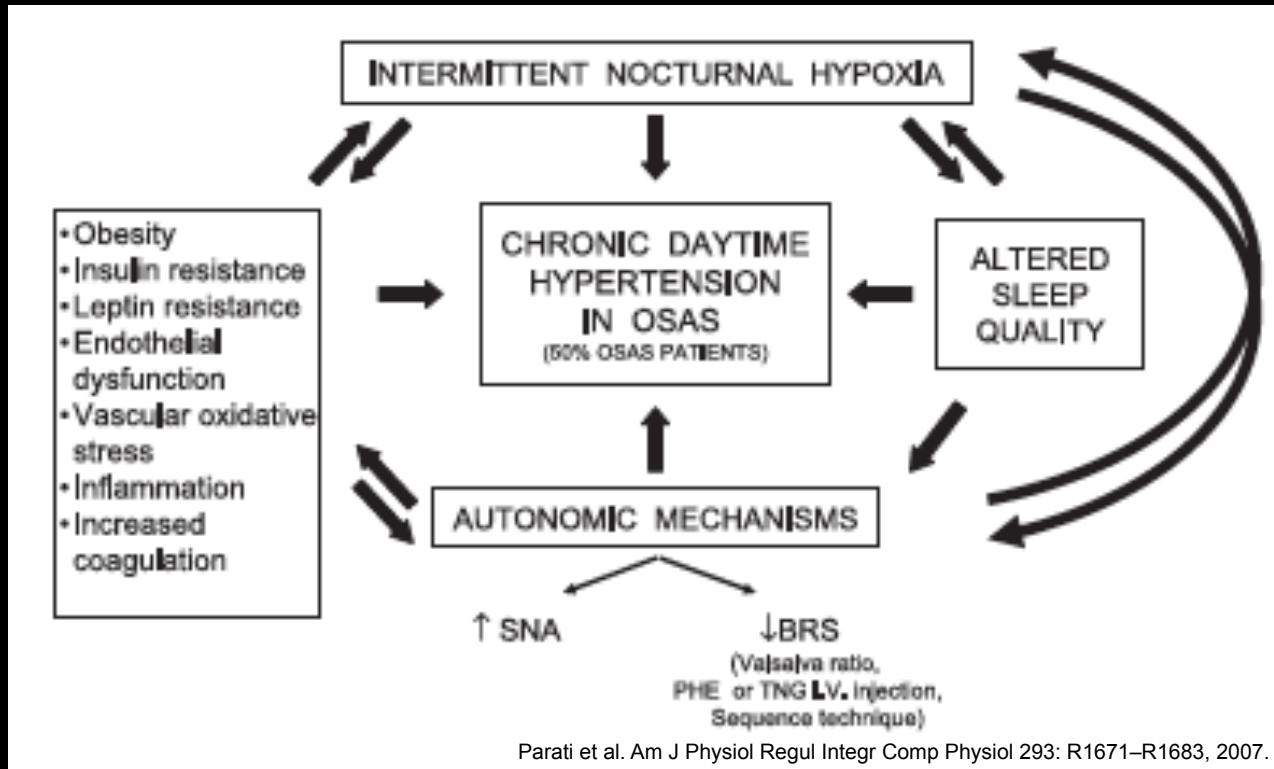


# Mechanisms suggested to be involved in appearance of chronic daytime hypertension in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



Parati et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 293: R1671–R1683, 2007.



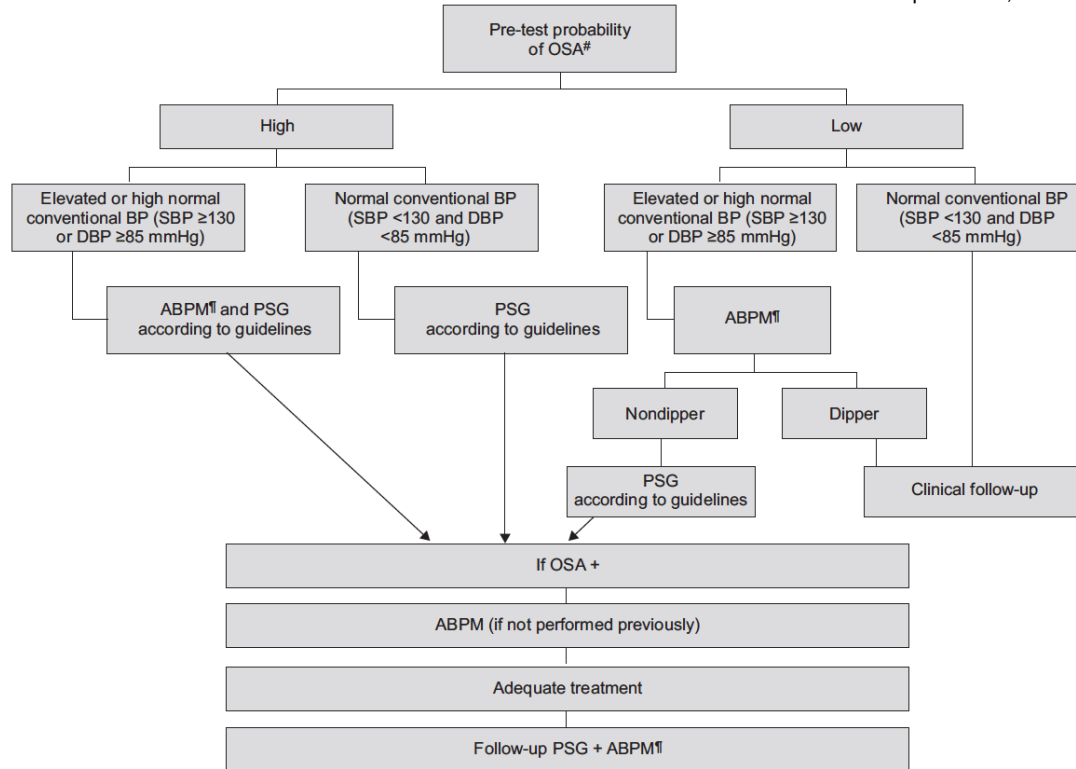
# Proposed algorithm for the diagnostic management of patients with hypertension associated with obstructive sleep apnoea



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Parati et al. Eur Respir J 2013; 41: 523–538



## 1) OSA related symptoms and clinical signs

### Night-time

- Witnessed apnoeas
- Loud, frequent and intermittent snoring
- Dry mouth
- Thirsty during the night
- Nocturnal diuresis
- Choking; dyspnoea
- Disturbed sleep
- Sweating; nasal congestion (preferably night-time)
- Family history of snoring and sleep apnoea

### Daytime

- Increased daytime sleepiness
- Daytime fatigue
- Concentration difficulties
- Monotony intolerance
- Morning pain in the throat
- Headache (preferably in the morning hours)

## 2) Frequent clinical characteristics

- Male sex
- Post-menopausal females
- Overweight, preferably central obesity\* (linkage between history of obesity and snoring/witnessed apnoeas/sleepiness)
- History of cardiovascular disease (ischaemic heart disease, stroke or heart failure, probability of OSA 30% to >50%)
- Upper airway anatomic abnormalities (enlarged tonsils and uvula, adenoids and macroglossia, according to Friedman classification stage III)
- Retrognathia

## 3) Objective findings in the cardiovascular/metabolic risk assessment of hypertensive patients

- Refractory hypertension (likelihood of OSA 50% to >80%)
- Nocturnal non-dipping of 24-h blood pressure
- Left ventricular hypertrophy
- Generalised atherosclerotic disease
- Holter ECG (nocturnal bradycardia/tachycardia, SA and AV blocks during the sleep period, increased occurrence of SVESVES during sleep period, atrial fibrillation, paroxysmal nocturnal atrial fibrillation)
- Metabolic disease like diabetes mellitus



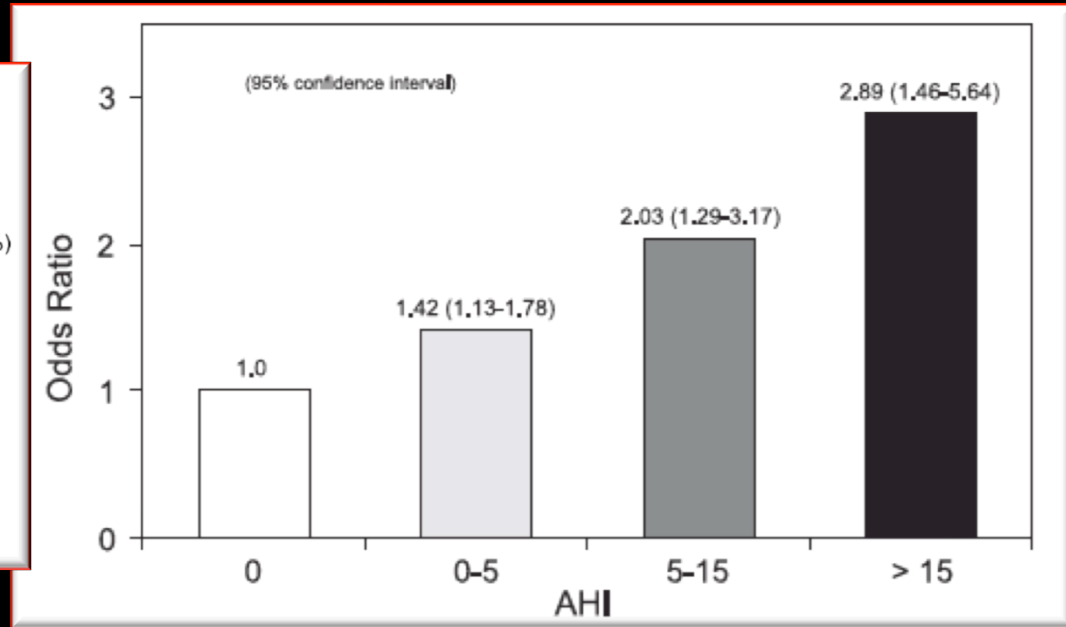
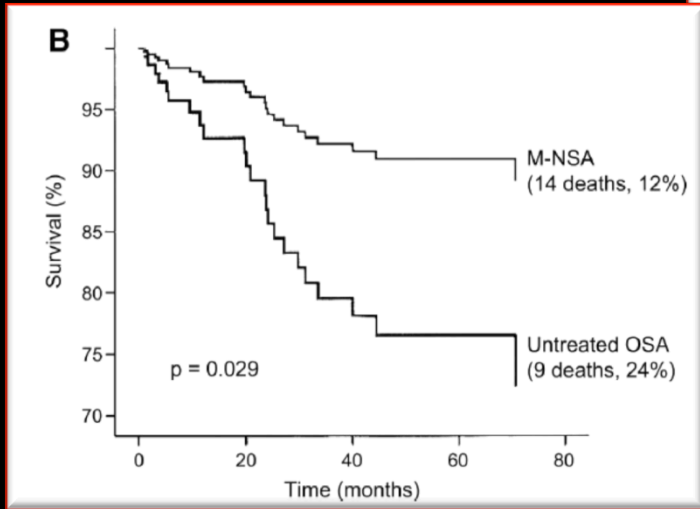
Roma, 9-12 novembre 2017

# Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk

Parati et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 293: R1671–R1683, 2007.



ITALIAN CHAPTER



Odds ratios for presence of incident hypertension at 4-yr follow-up according to apnea-hypopnea index (AHI) at baseline.

# Cause di ipertensione resistente

- **Ipertensione secondaria ignorata**
- **Assunzione di farmaci o sostanze che aumentano la pressione arteriosa**
- **Mancata correzione dello stile di vita (aumento di peso, eccessivo introito alcolico)**
- **Eccesso di volume corporeo (terapia diuretica inadeguata, progressiva insufficienza renale, introito salino elevato)**
- **Ridotta o assente compliance terapeutica**

# Cause di ipertensione resistente

- **Ipertensione secondaria ignorata**
- **Assunzione di farmaci o sostanze che aumentano la pressione arteriosa**
- **Mancata correzione dello stile di vita (aumento di peso, eccessivo introito alcolico)**
- **Eccesso di volume corporeo (terapia diuretica inadeguata, progressiva insufficienza renale, introito salino elevato)**
- **Ridotta o assente compliance terapeutica**

# Cause di Insufficiente Controllo Pressorio negli Ipertesi

## **Fattori correlati al paziente**

Scarsa compliance:

- 1) alla terapia farmacologica
- 2) alle misure non farmacologiche  
(incapacità di modificare lo stile di vita)

## **Fattori correlati al medico**

Schema terapeutico inadeguato o non razionale

Mancata identificazione di cause secondarie di ipertensione

Insufficiente comunicazione medico-paziente

## **Fattori correlati ai farmaci**

Effetti collaterali dei farmaci antipertensivi

Assunzione di farmaci con effetto ipertensivante



# Follow-up

**Dopo 6 mesi di terapia farmacologica (aggiunta di Amlodipina 5 mg), di CPAP domiciliare con maschera nasale e di dieta iposodico-ipocalorica i valori pressori sono scesi a 130/80 mmHg  
Il paziente ha perso 6 kg e riferisce una riduzione dei sintomi di astenia e sonnolenza**

**Dopo 1 anno pesa 80 kg, i valori pressori sono di 135/80.**

**Attuale terapia:**

**Associazione fissa: Perindopril 10 mg/Amlodipina 10 mg 1 c/die**

**Rosuvastatina 20 mg 1c/die**



Roma, 9-12 novembre 2017

# DIAGNOSI FINALE



ITALIAN CHAPTER



- **IPERTENSIONE ARTERIOSA ESSENZIALE GRADO 2, A RISCHIO CARDIOVASCOLARE MOLTO ELEVATO**
- **PAZIENTE CON OSAS SEVERA**