

Raccomandazioni pratiche sull'ipertensione arteriosa resistente

Franco Veglio,¹ Guido Grassi,² Giuseppe Mancia,² Massimo Volpe³

¹ SCU Medicina Interna e Centro Ipertensione, Dipartimento di Scienze Mediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Torino

² Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università Milano-Bicocca, Milano

³ Cattedra e S.C. di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, A.O. Sant'Andrea, Roma

Definizione

Le linee guida internazionali danno definizioni diverse di “ipertensione arteriosa resistente” (o refrattaria). Secondo le linee guida europee¹ e nord-americane,² l'ipertensione arteriosa resistente è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di valori pressori al di sopra dei limiti dei valori di riferimento raccomandati (pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa e $\geq 130/80$ mmHg nei pazienti con diabete mellito o nefropatia), nonostante l'aderenza ad adeguate modificazioni dello stile di vita e ad una terapia farmacologica costituita da almeno *tre classi di farmaci a dosi adeguate, una delle quali è rappresentata da un diuretico*. Le linee guida inglesi indicano come resistenti i pazienti i cui valori pressori non scendano al di sotto del target pressorio nonostante l'assunzione di 4 o più antipertensivi.³ Un documento più recente dell'American Heart Association considera affetti da ipertensione arteriosa resistente coloro i quali non ottengono il controllo pressorio nonostante un regime farmacologico che includa almeno *tre classi distinte* di antipertensivi, prescritti *a dosi ottimali e che includano idealmente un diuretico*; sono da considerare resistenti inoltre i pazienti che raggiungono l'obiettivo pressorio con l'impiego di 4 o più farmaci.⁴ Sulla base di queste più recenti definizioni e dei dati ottenuti in studi osservazionali ed in studi clinici di intervento, la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa propone la seguente definizione: “L'ipertensione arteriosa resistente è una condizione clinica caratterizzata da un persistente mancato raggiungimento dei valori normali di pressione arteriosa clinica (pressione arteriosa $< 140/90$ mmHg nella popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa e $< 130/80$ mmHg nei pazienti con diabete mellito o nefropatia) a seguito dell'implementazione documentata delle modificazioni dello stile di vita e dell'impiego della migliore terapia possibile, comprendente l'associazione di almeno tre classi di farmaci antipertensivi ad azione sinergica ed a dosaggio ottimale, una delle quali deve essere un diuretico a dosaggio pieno”.

Epidemiologia

Sono disponibili relativamente pochi studi clinici che abbiano valutato la prevalenza dell'ipertensione arteriosa resistente. Molti autori sottolineano come l'esatta prevalenza di tale condizione clinica non sia del tutto nota

e come molti dei dati attualmente disponibili derivino da analisi effettuate sui pazienti arruolati in grandi studi clinici randomizzati, disegnati per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di una determinata strategia terapeutica rispetto ad una terapia di riferimento. Sulla base delle più recenti osservazioni cliniche, si può affermare che la prevalenza di questa condizione clinica sia pari a circa il 10% della popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale.⁵

Pertanto, sulla base dell'attuale definizione delle linee guida internazionali,¹⁻³ l'ipertensione arteriosa resistente può essere considerata come una condizione clinica relativamente frequente nella pratica clinica quotidiana.⁶ Come tale, essa merita particolare attenzione da parte delle società scientifiche, ed in particolare della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, che riconoscano come obiettivo quello di migliorare il controllo della pressione arteriosa nella popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa.⁷ Occorre, peraltro, sottolineare come appare oggi inevitabile un progressivo incremento del numero di pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente, in considerazione dell'aumento dell'aspettativa di vita e della sempre maggiore diffusione di comorbidità e condizioni cliniche ad essa comunemente associate, quali età avanzata, obesità, diabete mellito ed insufficienza renale, come registrato in numerosi paesi industrializzati, tra cui anche l'Italia.

Prognosi

L'importanza clinica dell'ipertensione resistente è giustificata dall'osservazione che questa patologia può determinare una prognosi peggiore rispetto a quella dell'ipertensione arteriosa essenziale, soprattutto quando si raggiunga un controllo pressorio adeguato attraverso l'impiego rigoroso di una terapia farmacologica antipertensiva.⁶ Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa resistente, infatti, è emersa una maggiore prevalenza di danno d'organo subclinico, in particolare ipertrofia ventricolare sinistra,⁸ ispessimento mio-intimale ed aterosclerosi carotidea,⁹ retinopatia ipertensiva, albuminuria ed iniziale compromissione della funzione renale.^{10,11}

Pseudo-resistenza

Nella valutazione clinica di un'eventuale reale resistenza alla terapia farmacologica antipertensiva, è necessario escludere tutti gli elementi che potrebbero portare

erroneamente a definire un paziente come affetto da ipertensione resistente. Ciò, infatti, può comportare un inutile dispendio di risorse sanitarie.

I fattori che identificano i diversi quadri di pseudo-resistenza al trattamento sono elencati nella Tabella 1.⁶ Essi includono principalmente: 1) scarsa compliance o aderenza da parte del paziente al trattamento farmacologico prescritto; 2) inadeguatezza della tecnica di misurazione o inadeguata applicazione della tecnica appropriata (dimensione non appropriata del bracciale, uso di misuratori non validati, presenza di fibrillazione atriale o di altre aritmie complesse); 3) "pseudo-ipertensione", una condizione caratterizzata dalla presenza di vasi arteriosi con pareti marcatamente rigide e calcifiche può impedire al vaso stesso di collabire per effetto della pressione esterna esercitata dalla camera d'aria dello sfigmomanometro quando anche questa risultasse superiore alla pres-

Tabella 1. I fattori che identificano i diversi quadri di pseudo-resistenza al trattamento

Fattori correlati al medico

- Misurazione non appropriata della pressione arteriosa
- Uso inappropriato di farmaci antipertensivi
 - Dosaggi inadeguati
 - Strategie di combinazione non raccomandate
- Inerzia clinica (mancata modifica o aumento della terapia, quando necessario)
- Scarsa o non adeguata comunicazione medico-paziente
- Schemi terapeutici o schemi di dosaggio complicati (soprattutto in presenza di molteplici terapie concomitanti)

Fattori correlati al paziente

- Effetto camice bianco
- Effetti indesiderati correlati ai farmaci
- Bassa motivazione
- Scarsa o non adeguata comunicazione medico-paziente
- Uso concomitante di contraccettivi orali
- Uso concomitante di farmaci antinfiammatori o simpaticomimetici
- Problemi di memoria, malattie psichiatriche o disordini cognitivi (soggetti anziani)
- Costo dei farmaci (in alcuni sistemi sanitari nazionali)

Altri fattori

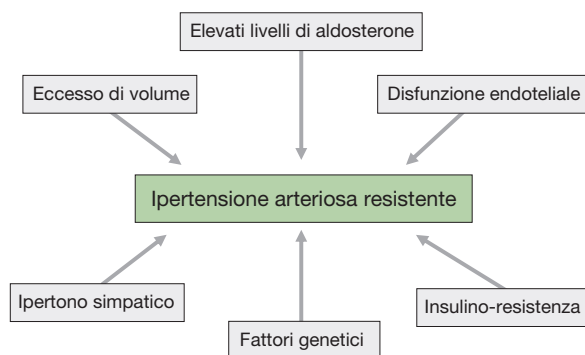
- Sindrome delle apnee ostruttive notturne
- Nefropatia o insufficienza renale cronica
- Iperaldosteronismo primario o secondario
- Malattia aterosclerotica di grado severo (calcificazioni) a livello delle pareti arteriose (soggetti anziani)
- Sclerosi valvolare aortica con insufficienza emodinamicamente significativa

sione intraluminale; 4) effetto camice bianco; marcato e transitorio aumento dei valori pressori clinici, dimostrabile in modo chiaro con l'impiego del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa delle 24 ore; 5) inerzia clinica da parte del medico nel modificare o implementare la terapia, quando necessario; 6) uso cronico di farmaci corticosteroidi, simpaticomimetici o immunosoppressori; 7) abuso di sostanze illecite; 8) assunzione di farmaci o altre sostanze esogene ad azione ipertensivante; 8) fattori dietetici: eccessivo apporto di sodio, consumo di alcol; 9) tabagismo; 10) condizioni concomitanti quali: età avanzata, obesità, diabete mellito; 11) ipertensione secondaria non diagnostica; 12) sindrome delle apnee ostruttive notturne.

Fisiopatologia dell'ipertensione resistente essenziale

Molto spesso non è possibile identificare un unico fattore responsabile della mancata risposta al trattamento farmacologico antipertensivo. Si ritiene che la maggioranza dei casi di ipertensione resistente abbia una genesi multifattoriale (nella quale intervengano componenti di natura sia genetica, sia ambientale), in grado di determinare il quadro clinico e la scarsa risposta al regime terapeutico impostato. Recenti studi indirizzati a chiarire la fisiopatologia dell'ipertensione resistente stanno mettendo in luce nuovi meccanismi fisiopatologici potenzialmente implicati nella genesi di tale condizione clinica. La loro scoperta, oltre a spiegare in alcuni casi il mancato successo terapeutico, potrebbe permettere in futuro di tentare approcci farmacologici mirati (Figura 1).

Figura 1. Principali meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa resistente



Terapia dell'ipertensione resistente

Terapia non farmacologica

Nei pazienti con ipertensione resistente deve essere incoraggiata l'aderenza a tutte le misure comportamentali valide per la popolazione generale di pazienti con ipertensione arteriosa. Dovranno pertanto essere consigliati il calo ponderale nei soggetti sovrappeso o obesi, la cessazione del fumo, la moderazione del consumo di alcol, la limitazione dell'introito di sodio, l'incremento dell'attività fisica. Queste condotte si sono dimostrate efficaci, seppure in grado variabile, nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, pertanto la loro adozione è da raccomandare anche nei pazienti con ipertensione resistente. Nello specifico, obesità, eccessivo apporto di sodio ed eccessivo consumo di alcol sono associati in letteratura ad uno scarso controllo pressorio e sono considerati possibili cause di ipertensione resistente: eliminare queste condizioni può contribuire a migliorare il controllo pressorio. È dunque necessario fornire a tutti i pazienti con ipertensione resistente raccomandazioni dietetiche adeguate, tenendo conto che pazienti con elevata sensibilità al sodio potrebbero beneficiare di regimi più restrittivi rispetto alla soglia canonica di 100 mEq/die.

Terapia farmacologica

Adeguamento della tipologia e della posologia del diuretico

Ritenzione di sodio e stato di ipervolemia sono caratteristiche di riscontro frequente nel paziente con ipertensione arteriosa non controllata. Inoltre, quando si analizzano gli schemi di terapia di pazienti con ipertensione resistente la posologia del diuretico risulta spesso non ottimale, e il suo perfezionamento può consentire di raggiungere il controllo pressorio in buona parte dei pazienti. L'inadeguatezza della terapia diuretica può dipendere da un dosaggio non sufficiente, dall'utilizzo di farmaci a breve emivita in monosomministrazione quotidiana o dalla scelta di una classe di diuretici non adatta alla funzionalità renale del paziente. Per queste ragioni l'ottimizzazione della terapia diuretica rappresenta un passaggio fondamentale nel trattamento dell'ipertensione resistente. In pazienti con funzionalità renale conservata dovrebbe essere sempre impiegato un diuretico tiazidico o clortalidone. Pazienti con ridotta funzionalità renale (filtrazione glomerulare renale <40-50 ml/min) dovrebbero essere trattati con un diu-

retico dell'ansa, la cui dose quotidiana deve essere suddivisa in un numero di assunzioni adeguato alla farmacocinetica del principio attivo scelto.

Approccio semplificato per la terapia farmacologica dell'ipertensione resistente

L'algoritmo terapeutico farmacologico nell'ipertensione arteriosa resistente si basa sia su indicazioni delle linee guida internazionali,¹⁻³ le quali sono state raccolte sulla base sia dei risultati di studi clinici controllati randomizzati sia di un approccio fisiopatologico che prevede una serie di passaggi successivi.

Scelta razionale della terapia di associazione iniziale. Nonostante le definizioni di ipertensione resistente considerino tali i pazienti che assumono almeno tre antipertensivi,¹⁻³ la scelta dei primi due farmaci riveste un ruolo chiave e l'iniziale terapia di associazione può garantire nella maggior parte dei casi il raggiungimento dell'obiettivo pressorio. Nella maggior parte dei casi dovrebbe essere privilegiata l'associazione di un farmaco diretto verso l'eccesso di sodio-volume (un diuretico o un calcio-antagonista diidropiridinico) con uno ad azione sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitore, antagonista recettoriale dell'angiotensina II, inibitore diretto della renina o betabloccante). L'utilizzo del betabloccante, tuttavia, è generalmente considerato in seconda linea rispetto alle altre classi di farmaci, sebbene il suo utilizzo in pazienti con elevata frequenza cardiaca e gittata cardiaca possa consentire di ottenere il controllo pressorio in modo più fisiologico.

Nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente dovrebbe essere instaurata una terapia di combinazione comprendente almeno tre classi di farmaci, una delle quali deve essere un diuretico a dosaggio pieno. Sulla base delle evidenze derivate dai recenti studi clinici randomizzati controllati e delle recenti indicazioni delle linee guida internazionali, tutti i pazienti con ipertensione resistente (vera o presunta) dovrebbero assumere una terapia di combinazione (fissa o libera) basata su un farmaco bloccante del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitore o antagonista recettoriale dell'angiotensina II), un diuretico (tiazidico, clortalidone o indapamide) ed un calcioantagonista diidropiridinico. Nell'ambito di queste tre classi di farmaci è opportuno scegliere molecole a lunga durata d'azione e che siano state valutate in studi clinici randomizzati controllati. In caso di mancato controllo dei valori pressori con questa strategia di triplice combinazione, è possibile scegliere una delle seguenti opzioni.

Aggiunta del terzo farmaco. La scelta del terzo farmaco deve essere indirizzata al meccanismo fisiopatologico prevalentemente coinvolto in un determinato paziente, essendo la scelta possibile tra l'eccesso di sodio-volume e l'ipertono simpatico. Nel primo caso sarà opportuno potenziare la terapia diuretica mediante l'aggiunta di un farmaco antagonista recettoriale dell'aldosterone (spironolattone, eplerenone) in pazienti con funzione renale preservata. Elementi suggestivi della necessità di potenziare la terapia diuretica sono: l'elevato apporto di sale, il sovrappeso o l'obesità, la presenza di edema, l'insufficienza renale cronica. Nel secondo caso sarà opportuno associare un farmaco betabloccante, o eventualmente la combinazione di un betabloccante e di un alfabloccante. Elementi suggestivi della necessità di contrastare la componente neurogena sono: la presenza di tachicardia sinusale, di alcuni tratti di personalità, di un'elevata variabilità dei valori pressori, di ipertensione severa non altrimenti spiegata, e la mancata risposta ad un trattamento indirizzato a correggere l'eccesso di volume.

Sostituzione con farmaci antipertensivi differenti per meccanismo o durata d'azione. Pazienti che non mostrano risposta al potenziamento della terapia diuretica possono beneficiare di un farmaco indirizzato verso la componente neurogena, e viceversa. Inizialmente, il farmaco antipertensivo può essere sostituito con uno della categoria opposta, in caso di ulteriore insuccesso si può tentare l'associazione di quattro farmaci.

Incremento della posologia dei farmaci già assunti a dosaggi elevati. In pazienti con ipertensione resistente alla terapia con quattro classi di farmaci antipertensivi, può essere preso in considerazione l'aumento della dose di farmaci già assunti. Tuttavia, è opportuno fare due considerazioni in merito a questa opzione. In primo luogo, i farmaci diuretici appaiono la sola classe di farmaci per i quali questa strategia possa portare ad un ulteriore aumento considerevole della risposta farmacologica in termini di riduzione della pressione arteriosa, sia sistolica, che diastolica; in secondo luogo, l'efficacia di questa opzione è spesso limitata, ovvero la fattibilità di tale scelta è compromessa dalla probabile insorgenza di effetti indesiderati dose-dipendenti. La comparsa di effetti indesiderati o reazioni avverse dose-dipendenti sembra essere significativamente più bassa con i farmaci della classe degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, caratterizzati da un ottimo profilo di tollerabilità anche a dosaggi elevati, oltre alla loro efficacia antipertensiva.

Aggiunta di un quarto principio attivo. Studi clinici recenti hanno dimostrato come l'aggiunta di farmaci in grado di antagonizzare il sistema renina-angiotensina "a monte" (ad esempio, aggiungendo un farmaco inibitore diretto della renina)^{12,13} oppure "a valle" (ad esempio, aggiungendo un farmaco antialdosteronico)^{14,15} possa consentire di migliorare il controllo pressorio e raggiungere il controllo dei valori pressori in una percentuale elevata di pazienti con ipertensione arteriosa di grado moderato-severo ed in pazienti con ipertensione resistente. Sulla base dei risultati di tali studi, l'aggiunta di farmaci antialdosteronici o di farmaci inibitori diretti della renina è risultata essere efficace, sicura e ben tollerata. L'aggiunta di tali classi di farmaci richiede il controllo periodico ed accurato della funzione renale e degli elettroliti sierici.

A tale riguardo, è opportuno sottolineare che l'impiego della terapia di associazione basata su ACE-inibitori ed antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e di quella basata su farmaci antialdosteronici ed inibitori diretti della renina non è raccomandato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (sia essenziale che resistente).¹ Occorre, inoltre, precisare che analisi preliminari di studi clinici recenti sembrano sconsigliare l'impiego di una terapia di associazione con farmaci inibitori diretti della renina.

Aggiunta di farmaci antialdosteronici. L'utilizzo di antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (MRA) nell'ipertensione resistente appare essere promettente non solo in ragione dell'effetto di riduzione dei valori pressori, ma anche in considerazione della potenziale protezione dal danno d'organo. Una recente revisione ha analizzato i dati di cinque studi prospettici e di uno studio retrospettivo, disponibili tra il 2002 e il 2007, i quali hanno valutato l'impiego di spironolattone nell'ipertensione resistente, per un totale di 1848 pazienti con ipertensione resistente.¹⁴ L'aggiunta di tale farmaco ha determinato una riduzione pressoria media di 22/10 mmHg.¹⁴ Rispetto allo spironolattone, l'eplerenone (non disponibile in Italia), un MRA dotato di maggiore selettività per i recettori dei mineralcorticoidi, ha bassa affinità per i recettori degli ormoni sessuali ed il suo impiego non è gravato dall'insorgenza di ginecomastia, irregolarità mestruali e calo della libido. In conclusione, l'utilizzo di MRA nei pazienti con ipertensione resistente consente di ottenere riduzioni significative dei valori pressori e l'impiego di spironolattone o eplerenone quale antipertensivo aggiuntivo deve essere preso in considerazione nei pazienti con funzionalità renale conservata (clearance della creatinina >50 ml/min) ed assenza di iperpotassiemia.

Aggiunta di ulteriori principi attivi. Può essere preso in considerazione l'utilizzo di antipertensivi ad azione centrale (clonidina) e di antagonisti alfa-adrenergici, se non ancora impiegati. In particolare, sembrano efficaci le associazioni di alfabloccante e calcioantagonista, betabloccante e diuretico. Analogamente, la terapia con un farmaco alfabloccante può ridurre le resistenze vascolari periferiche, ma non può contrastare la risposta simpatica centrale. L'utilizzo combinato di farmaci betabloccanti ed alfabloccanti può invece consentire un controllo più completo della componente neurogena. È noto che sia da preferire l'associazione di un betabloccante non lipofilo (ad esempio, atenololo) e di un farmaco alfabloccante (ad esempio, doxazosina) rispetto all'utilizzo di un farmaco alfa/betabloccante, poiché i farmaci appartenenti a questa categoria (ad esempio, labetalolo o carvedilolo) sono fortemente lipofili e soggetti ad effetto di primo passaggio epatico, con problemi di biodisponibilità in seguito ad assunzione *per os*. Infine, l'aggiunta di un alfa₁-bloccante post-sinaptico, doxazosina, alla terapia di pazienti con ipertensione non controllata ha dimostrato una notevole efficacia in termini di raggiungimento dell'obiettivo pressorio raccomandato.¹⁶

Eliminazione dei farmaci non necessari. Farmaci verso i quali non vi è stata risposta soddisfacente devono essere eliminati dalla terapia, in particolar modo se è stato raggiunto il controllo pressorio.

Infine, nel paziente obeso con ipertensione arteriosa resistente, il recente documento di consenso europeo sul trattamento dell'obesità fornisce indicazioni sulla terapia farmacologica antipertensiva. Tale documento prevede l'utilizzo nel *work-up* terapeutico degli inibitori del sistema renina-angiotensina, degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone e dei farmaci simpaticolitici centrali e (ove necessario) la terapia invasiva non farmacologica. Ulteriori possibili presidi futuri per la terapia farmacologica sono indicati nella Tabella 2.

Tabella 2. Presidi futuri per la terapia farmacologica

-
- Inibitori della neuropeptidasi neutra (omapatrilat - uso compassionevole)
 - Nuovi antagonisti dell'aldosterone (eplerenone, altri)
 - Inibitori dell'aldosterone-sintetasi
 - Clonidina a rilascio prolungato
 - Antagonisti dell'endotelina
 - Nuove formulazioni o combinazioni di classi di farmaci
-

Trattamento non farmacologico (invasivo) dell'ipertensione arteriosa resistente

Alcune metodiche invasive sono attualmente in fase di valutazione per il trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente. Esse consistono nella stimolazione elettrica del baroriflesso¹⁷ e nella denervazione simpatica renale.⁵ Ambedue le tecniche, pur utilizzando due approcci differenti, sfruttano la riduzione del drive or-

tosimpatico centrale per ottenere una riduzione dei valori pressori.

Attualmente, il ruolo di tali interventi è limitato a pazienti con ipertensione resistente severa, nei quali sia stata esclusa ogni possibile causa reversibile di resistenza e nei cui confronti il potenziamento della terapia farmacologica non sia tollerato o non consenta di migliorare il controllo pressorio.

Bibliografia

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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;25:1751-62.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. 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.
- Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837-41.
- Volpe M, Tocci G. Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:811-20.
- Volpe M. The changing role of hypertension societies: shifting gears in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012;19:1-2.
- Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:319-24.
- Spence JD. Management of resistant hypertension in patients with carotid stenosis: high prevalence of renovascular hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:249-54.
- Salles GF, Cardoso CR, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens* 2011;29:2014-23.
- Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis* 2011;216:199-204.
- Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, Zhang J, MacDonald TM. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:312-20.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-9.
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839-45.
- Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:462-8.
- Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008;118:42-8.
- Mancia G, Parati G, Zanchetti A. Electrical carotid baroreceptor stimulation in resistant hypertension. *Hypertension* 2010;55:607-9.