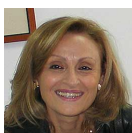


LINEE GUIDA

Epidemiologia e Clinica dell'Ipertensione in Dialisi: suggerimenti di pratica clinica ed applicazione delle Linee Guida



Autori: Francesca Mallamaci¹, Giovanni Luigi Tripepi¹, Davide Bolignano¹, Vincenzo Antonio Panuccio¹, Riccardo Maria Fagugli², Roberto Boero³, Leonardo Cagnoli⁴, *Coordinamento Generale e Revisitazione Critica:* Giuseppe Enia¹, Pietro Ravani⁵, Giuseppe Quintaliani⁶, Giovanni Strippoli⁷, Carmine Zoccali¹

(1) aCNR-IBIM Clinical Epidemiology and Pathophysiology of Renal Diseases and Hypertension bNephrology, Dialysis and Transplantation Unit of Reggio Calabria

(2) SC Nefrologia e Dialisi, Perugia

(3) SC Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino

(4) SC Nefrologia e Dialisi, Rimini

(5) Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

(6) Coordinatore Governo Clinico SIN

(7) University of Otago, Christchurch, New Zealand

Abstract

This systematic review updates current literature on the epidemiology and treatment of hypertension in dialysis patients. The association between blood pressure (BP) and cardiovascular (CV) risk is linear in the general population while it is of complex interpretation in dialysis patients, a tenet further again confirmed in 4 studies published in 2010 and 2011. No recommendation can be made for BP specific targets in this population. Because left ventricular mass (LVM) is a powerful indicator of myocardial integrity and functioning, a BP target $\leq 140/90$ mmHg (the standard target for the general population) seems reasonable for patients with normal LVM or with slight left ventricular hypertrophy. In high risk patients and in patients with LV disorders, the BP target needs to be personalized in a context considering blood volume optimization and interventions aimed at improving LV disorders.

Introduzione

Nell'ottobre 2010 la Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha istituito una commissione interna con il mandato di elaborare un documento finalizzato a una revisione sistematica della letteratura sull'epidemiologia e la clinica dell'ipertensione arteriosa in dialisi avendo come base un documento di consenso elaborato dagli esperti KDIGO del 2010 [1]. Lo scopo del presente documento è identificare aree nelle quali sono emerse nuove conoscenze su quesiti essenziali nella pratica clinica successive al documento KDIGO [1] e di presentare queste conoscenze inserendole nel contesto generale già delineato nella precedente versione delle Linee Guida italiane dell'ipertensione Arteriosa in dialisi [2] (full text).

Si è deciso di utilizzare una **strategia di ricerca** basata esclusivamente su PUBMED adottando le parole chiave base (*hypertension OR high blood pressure*) AND (*dialysis OR hemodialysis OR Peritoneal Dialysis*) NOT Review e ponendo come "limits" *Clinical Trial* o *Randomized Clinical Trial*. Questa ricerca ha identificato 77 lavori scientifici pubblicati tra il Ottobre 2009 (data di invio

del documento della *Consensus Conference* KDIGO per la pubblicazione su *Kidney International*) e il 4 dicembre 2011.

Successivamente i primi due blocchi di parole chiave sono stati combinati con ulteriori chiavi specifiche come *epidemiology, cardiovascular risk, left ventricular hypertrophy, (daily OR nocturnal OR extended) AND dialysis, dialysis frequency, dialysis dose, hemodiafiltration, biocompatibility, fluid overload, (blood pressure AND threshold), (blood pressure AND measurement), treatment, therapy, dry weight, volume, outcome* che hanno identificato 4 ulteriori lavori rilevanti per lo scopo di questa revisione. È stato quindi isolato un sotto-insieme di 12 lavori perché contenevano informazioni rilevanti per l'epidemiologia e la clinica dell'ipertensione arteriosa dei pazienti in dialisi, cioè lavori che descrivono nuovi dati epidemiologici o trial clinici sugli effetti di interventi farmacologici e non farmacologici e di strategie dialitiche sulla pressione arteriosa e sugli esiti clinici in questa popolazione. Questi lavori sono stati inseriti in una revisione generale del problema e opportunamente commentati per farne risaltare gli elementi di novità rispetto al documento KDIGO.

Epidemiologia

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella **popolazione generale** è stimata tra il 30% e il 40% e studi epidemiologici nella popolazione generale senza evidenza di danno cardiovascolare (CV) all'inizio dell'osservazione hanno documentato una correlazione diretta tra la PA e il rischio di morte per cardiopatia ischemica o per complicanze cerebro-vascolari.

Nella **popolazione in dialisi**, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa varia da circa il 15% a oltre l'80%. Il potere predittivo (valore prognostico) della PA dipende dalla composizione della popolazione dialitica e dall'età, le comorbidity e il rischio della popolazione generale dalla quale deriva la popolazione dialitica analizzata [3] ([full text](#)). Posteriormente alla KDIGO conference sono stati pubblicati 4 studi epidemiologici che hanno confermato la morfologia a J [4] o a U dei rapporti tra pressione arteriosa pre o post dialitica e mortalità (tabella 1). È da sottolineare che negli studi di Bos [5] e Molnar [6] l'analisi era stata centrata, rispettivamente, nei pazienti senza precedenti eventi CV e nei pazienti con rene policistico, cioè su popolazioni a rischio di morte più basso rispetto ad altre categorie diagnostiche. Nello studio di Meyers [7] ([full text](#)), basato sull'USRDS, il rischio di morte associato alla bassa PA pre-dialisi era tuttavia presente solo nei pazienti con >50 anni e nei diabetici, confermando ancora una volta che l'idea di soglie generalmente applicabili ("*one size fit all*") nei pazienti in dialisi è senza fondamento.

A differenza della popolazione generale, nei pazienti in dialisi la relazione tra PA, danno d'organo e rischio CV è complessa. Oltre alle peculiarità dell'uremia e ai fattori specifici della malattia renale cronica che possono influenzare il rischio CV indipendentemente dalla PA, in questa condizione la spiccata variabilità dei valori pressori potrebbe essere un fattore rilevante. Infatti, nel paziente in emodialisi la PA tende ad aumentare nel periodo interdialitico e a ridursi durante la sessione di dialisi. Una recente analisi di trial clinici nella popolazione generale ha documentato che la variabilità pressoria rilevata in base alle misurazioni standard ambulatoriali (variabilità pressoria tra le visite mediche) è un predittore di alto rischio di eventi CV come gli incidenti cerebro-vascolari anche indipendentemente dalla pressione arteriosa "media" o "usuale" [8]. Queste osservazioni sulla popolazione generale sono di ovvia rilevanza per la popolazione in dialisi che ha un alto rischio di incidenti cerebro-vascolari [9] ed è importante che i rapporti tra variabilità pressoria e rischio CV siano analizzati in maniera specifica in questa popolazione.

Nell'insieme, per i suoi complessi rapporti con altri fattori di rischio e le limitazioni derivanti dalle ampie oscillazioni in rapporto alla dialisi, la PA, pur essendo un fattore di rischio

modificabile di portata maggiore anche nella popolazione dialitica [10], non va considerata di per se un elemento prognostico di prima grandezza. Ai fini della prognosi, non va considerata di per se un elemento prognostico di prima grandezza. Ai fini della prognosi, la PA va interpretata tenendo conto delle condizioni anatomico-funzionali cardiache, come la massa e la funzione ventricolare sinistra che sono i target maggiori dell'ipertensione e ne integrano il rischio cumulativo nel tempo.

Quando e come misurare la PA in dialisi

Nei centri dialisi in genere la misura pressoria è poco standardizzata ed è opportuno che lo staff standardizzi la misura della pressione arteriosa in base alle attuali raccomandazioni delle Linee Guida Europee dell'Iperensione Arteriosa [11].

La valutazione della PA nel paziente in dialisi può avvalersi delle misure che vengono sistematicamente rilevate prima, durante e dopo la dialisi o delle misurazioni domiciliari o, come ora formalmente raccomandato dalle [Linee Guida NICE 2011](#) per la diagnosi dell'ipertensione nella popolazione generale, del monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24 ore eventualmente esteso fino a 48 ore.

Nella tabella 2 sono schematizzati tutti gli studi che hanno testato il rapporto tra PA peridialitica (pre-intra-post dialisi), misurazioni domiciliari o ambulatoriali automatizzate e eventi clinici.

Tutti questi studi sono stati effettuati anteriormente alla Consensus Conference KDIGO [1] eccetto uno studio di Agarwal [12] ([full text](#)) pubblicato nel 2010 posteriormente a questa Consensus Conference. Questo lavoro ha rilevanza prognostica in quanto dimostra che la **misurazione domiciliare (Home BP) e il monitoraggio ambulatoriale (24h ABPM) predicano la mortalità nei pazienti in dialisi meglio della PA pre o post dialitica che non hanno invece potere prognostico indipendente**. Lo studio di Agarwal è finora l'unico ad avere raccolto in maniera sistematica informazioni su tutti i metodi di misura della PA nei pazienti in dialisi, dalla PA peri-dialitica al monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore. Pur con limitazioni derivanti dal fatto che la popolazione studiata era prevalentemente formata da Afro-Americani

Tabella 1. Studi epidemiologici PA pre/post dialitica e mortalità.

Autore	Anno pubbl.	Casi num.	Paese	Pazienti tipo	Follow-up	Risultati
Myers et al.	2010	16283	USA	Incidenti in HD	1,5 anni (mediana)	PA sistolica pre-dialisi <120 mmHg associata con aumentato rischio di mortalità, particolarmente nei pazienti con >50 anni e nei diabetici. PA pre-dialisi ≥180 mmHg non associata ad aumentato rischio di mortalità.
Bos et al.	2010	1111	Olanda	Incidenti in HD	7,5 anni (massimo)	PA sistolica pre-dialisi: <120 mmHg associata con aumentato rischio di mortalità nel breve (6 mesi) e nel lungo termine (7 anni) in pazienti con e senza malattie cardiovascolari pregresse. PA sistolica: >140 mmHg non associata ad aumentato rischio di mortalità.
Molnar et al.	2010	1579	USA	Prevalenti in HD con rene policistico	5,0 anni (massimo)	Pre-dialisi: <120 mmHg versus 140-160 mmHg: rischio relativo 1,30 (IC al 95%: 1,06-1,92). Post-dialisi: risultati simili.
Chang et al.	2011	1846	USA	Prevalenti in HD	2,5 anni (mediana)	Pre-dialisi: <120 mmHg versus 140-159 mmHg: rischio relativo 1,84 (P<0,0001) ≥180 mmHg versus 140-159 mmHg: rischio relativo 1,07 (P=0,59). Post-dialisi: nessuna associazione significativa con la mortalità.

(circa l'80%) ed era relativamente più giovane (età media: 55 anni) rispetto alla popolazione dialitica Europea e Italiana in particolare (età media circa 65 anni), questo studio mostra che i livelli di PA sistolica associati con la più bassa mortalità sono compresi tra 110 e 120 mmHg se rilevati con il monitoraggio ambulatoriale e tra 120 e 130 mmHg se rilevati con l'automisurazione domiciliare (3 misurazioni quotidiane per 1 settimana, al mattino dopo il risveglio, tra le 12 A.M. e le 6 P.M. e prima di andare a letto).

Vista la complessità dei rapporti tra PA peri-dialitica (pre o post-dialisi) e gli esiti clinici cui si è accennato a proposito dell'epidemiologia, la pressione arteriosa automisurata a casa si propone come il metodo più adatto per la diagnosi e il monitoraggio pressorio nei pazienti

Tabella 2. Studi clinici rapporto tra PA peri-dialitica, domiciliare o ABPM ed eventi clinici.

Autore	Metodologia	Casi	Scopo dello studio	Risultati
Agarwal et al. 2010	Studio osservazionale prospettico (follow-up 32 mesi)	326	Confronto tra misurazione della PA in sala dialisi, (media di 2 settimane), misurazione domiciliare (media di 1 settimana) e ABPM (44 h) nel predire la mortalità.	Solo la misurazione domiciliare o l'ABPM sono utili per predire la mortalità.
da Silva et al. 2009	Studio prospettico randomizzato in aperto (follow-up 6 mesi)	65	Confronto tra i risultati della terapia dell'ipertensione (valutata con ABPM ed ecocardiografia) guidata dai valori pre-dialisi o dalla misurazione domiciliare.	Il controllo pressorio raggiunto era significativamente migliore nei pazienti trattati in base ai valori pressori domiciliari. La massa ventricolare sinistra non era diversa nei due gruppi.
Agarwal et al. 2008	Studio trasversale di confronto tra test	150	Confronto tra misurazione intradialitica della PA (con e senza i valori pre e post-dialisi) in 6 dialisi consecutive con ABPM.	Tutti i metodi sovrastimano ABPM, la misurazione intradialitica con i valori pre- e post-dialisi è la più precisa ed accurata nella diagnosi di ipertensione.
Moriya et al. 2008	Studio osservazionale prospettico (follow-up 35 mesi)	96	Confronto tra misurazione della PA pre- e post dialisi, (media di 1 settimana), misurazione domiciliare + in sala dialisi (media di 20 valori in una settimana) nel predire gli eventi cardiovascolari e la mortalità.	Solo la pressione arteriosa settimanale (domiciliare + in sala dialisi) correla con gli eventi cardiovascolari e la mortalità.
Moriya et al. 2007	Studio trasversale di confronto tra test	101	Confronto tra misurazione della PA pre- e post dialisi, (media di 1 settimana), misurazione domiciliare + in sala dialisi (media di 20 valori in una settimana) nel predire la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.	Solo la media della pressione arteriosa settimanale (domiciliare + pre- e post-dialisi) correlava con la massa del ventricolo sinistro.
Alborzi et al. 2007	Studio osservazionale prospettico (follow-up 24 mesi)	150	Confronto tra misurazione della PA in sala dialisi, (media di 2 settimane), misurazione domiciliare (media di 1 settimana) e ABPM (44 h) nel predire la mortalità globale e cardiovascolare.	La pressione sistolica misurata con ABPM aveva la migliore correlazione con gli esiti, seguita dalla misurazione domiciliare. I valori pre- post dialisi non erano utili nel predire la mortalità globale o cardiovascolare.
Agarwal et al. 2006 (a)	Metanalisi di 18 studi	692	Confronto tra valori pressori pre- e post-dialisi con ABPM.	Scarsa correlazione tra i due metodi: PA predialisi sovrastima ABPM (PAS +8,6 mmHg; PAD +2,6 mmHg); PA post-dialisi sottostima ABPM.
Agarwal et al. 2006 (b)	Studio trasversale di confronto tra test	104	Confronto tra valori pressori pre-post dialisi misurati in maniera abituale (sfigmomanometro del monitor) o protocollata (dopo 5 min. di riposo, da parte di personale addestrato, con apparecchio oscillometrico validato); misurazione domiciliare (3 misurazioni giornaliere per 1 settimana) con ABPM (eseguito per 44 ore dopo la dialisi di metà settimana).	I valori pressori misurati in sala dialisi con metodica protocollata sono inferiori a quelli rilevati con metodica abituale. La misurazione standardizzata della PA in sala dialisi equivale alla misurazione domiciliare e supera quella abituale nel predire i valori dell'ABPM. La sensibilità e la specificità della misurazione domiciliare nel diagnosticare l'ipertensione sono superiori alle pressioni misurate in sala dialisi.
Agarwal et al. 2006 (c)	Studio trasversale di confronto tra test	140	Confronto tra misurazione della PA in sala dialisi, (media di 2 settimane), misurazione domiciliare (media di 1 settimana) e ABPM (44 h) nel predire la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.	La misurazione domiciliare della PA era simile all'ABPM e superiore alla misurazione in sala dialisi nel predire la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.
Zoccali et al. 1999	Studio trasversale di confronto tra test	64	Confronto tra la media di 12 PAS pre-dialisi e ABPM 24 h nel predire la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.	La media della PAS pre-dialisi di 4 settimane è equivalente all'ABPM 24 h nel predire la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.

in dialisi. Tuttavia, va considerato che questo metodo può essere difficile da applicare nei pazienti anziani e in genere nei pazienti con disabilità o scarsa compliance, cioè in un consistente segmento della popolazione dialitica.

In questi pazienti potrebbe essere considerata la **PA mediana intradialitica** (valore mediano delle misurazioni di PA sistolica e diastolica prese ogni 30 minuti nel corso della seduta dialitica) in quanto questa stima si associa piuttosto bene con la PA ambulatoriale delle 24 ore [13] (full text) ma anche qui valgono le riserve formulate a proposito della PA auto-misurata a domicilio [si ricorda infatti che lo studio sulla PA auto-misurata a domicilio [12] è stato effettuato su un singolo centro e in una popolazione dialitica non numerosa con alta prevalenza di afro-americani, ancora da confermare in altre popolazioni].

Il costo sempre più contenuto dei misuratori ambulatoriali della PA indubbiamente faciliterà la diffusione del metodo tra i Centri Dialisi. La frequenza dell'ipertensione notturna e la mancata caduta pressoria notturna sono estremamente frequenti nei dializzati e pertanto è razionale che il monitoraggio ambulatoriale sia parte del corredo strumentale dei centri dialisi o che ai centri dialisi il monitoraggio ambulatoriale sia garantito da servizi dell'ipertensione dello stesso presidio sanitario o dall'esterno. Il monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24 ore fornisce informazioni prognostiche rilevanti ed è anche potenzialmente utile per l'articolazione della terapia nei pazienti ad alto rischio di sleep apnea (prevalenza nella popolazione dialitica variabile tra il 15% e il 70%), una condizione che va sempre sospettata nei pazienti che russano e che hanno una spiccata sonnolenza diurna. In questi pazienti, l'aggiunta o l'adattamento della dose serale della terapia anti-ipertensiva può attenuare l'ipertensione notturna [14].

1. Nei pazienti in emodialisi la rilevazione della PA deve essere effettuata standardizzando la posizione (supina o seduta), sia pre-dialisi che post-dialisi. La misurazione ortostatica è raccomandata a domicilio e/o prima e dopo la dialisi per lo screening della disautonomia e quando si sospetta deplezione di volume.
2. Ogni qualvolta si pongono problemi diagnostici o terapeutici sulla pressione arteriosa, nei pazienti in dialisi (emodialisi e dialisi peritoneale) effettuare, se possibile, il monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24 ore e/o l'auto-misurazione domiciliare (3 misurazioni quotidiane per 1 settimana, al mattino dopo il risveglio, tra le 12 A.M. e le 6 P.M. e prima di andare a letto). Se possibile, il raggiungimento e il mantenimento dei target pressori va guidato con l'auto monitoraggio a casa o con il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore.

Target Pressori

Il documento KDIGO non fissava target pressori per la popolazione dialitica.

Le decisioni sui target pressori dipendono dalle condizioni cardiache.

1. In pazienti senza o con modesta ipertrofia ventricolare sinistra (circa il 20% della popolazione dialitica), un potente indicatore dell'integrità del miocardio, possono essere mantenuti i target pressori raccomandati dalle linee guida dell'ipertensione arteriosa nelle popolazioni non nefropatiche [11], cioè valori pressori <140/90 mmHg. Anche qui tuttavia mancano informazioni circa il valore più basso del range pressorio da perseguire. Gli studi osservazionali in questi casi suggeriscono valori non inferiori a 120 mmHg con l'automisurazione domiciliare e non inferiori a 110 mmHg con il monitoraggio ambulatoriale [12].

2. **Nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione ventricolare sinistra** (circa 30%-40% della popolazione dialitica) i target pressori vanno considerati in un contesto più ampio (che non può essere prefissato) che deve mirare in maniera integrata alla ottimizzazione del volume circolante e alla terapia farmacologica della disfunzione ventricolare sinistra. Per quanto attiene la disfunzione ventricolare sinistra e l'insufficienza cardiaca, un trial clinico anteriore alla Consensus Conference KDIGO [15], ha mostrato che il trattamento con Carvedilolo (in aggiunta all'ACE inibizione) può consentire una marcata riduzione della mortalità (circa il 40%) nei pazienti in dialisi con disfunzione sistolica. D'altra parte, uno studio posteriore [16] (full text) in 337 pazienti con frazione di eiezione <40% e NYHA II o III in cui il Temisartan veniva aggiunto all'ACE inibizione (e al Carvedilolo in circa la metà dei pazienti arruolati) ha mostrato ulteriori benefici. Questi trial sono gli unici disponibili sul trattamento della disfunzione diastolica nei pazienti in dialisi. Il loro limite è il fatto che sono basati su pazienti afferenti a una sola organizzazione di dialisi (Fresenius Health Care) e che i risultati sembrano essere eccessivamente ottimistici anche alla luce del fatto che nell'unico trial precedente nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, lo studio FOSDIAL (indicatore di risultato: variazioni della massa ventricolare sinistra), un ACE inibitore come il Fosinopril aveva prodotto una modesta (-7%) e non significativa riduzione degli eventi cardiovascolari [17]. **È di centrale importanza tenere sempre presente che in questi pazienti la somministrazione e il dosaggio dei farmaci anti-ipertensivi richiede una intensa sorveglianza e grande attenzione ai segni clinici di sovraccarico (edema, dispnea) o deficit di volume (ipotensione in generale, ipotensione ortostatica).** Inoltre nei pazienti trattati con ACE-inibitori e/o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II va intensificata la sorveglianza per il rischio di iperpotassiemia.

Intensità dell'UF e durata dell'HD

La maggior parte dei pazienti in dialisi hanno ipervolemia e un bilancio positivo di sodio. Il sovraccarico di sale e acqua ha un ruolo centrale nell'ipertensione in questi pazienti. La classica esperienza di Tassin e altre analoghe, nelle quali i pazienti ricevevano un trattamento dialitico più lungo e una sottrazione di volume "ideale", hanno dimostrato che la frequenza dell'ipertensione arteriosa è molto bassa quando si raggiunge uno stato di euvoemia [18].

Ultrafiltrazione

Nella pratica clinica, l'euvoemia viene identificata con il raggiungimento del "peso secco" che viene tradizionalmente definito come il peso al di sotto del quale insorgono ipotensione, crampi ed altri sintomi indicativi di un basso volume circolante. Nei pazienti che rimangono ipertesi è da tenere presente che i suddetti sintomi possono dipendere da altri fattori, come la strategia dialitica, l'intensità dell'ultrafiltrazione e l'uso di alcuni farmaci.

Per la stima dei liquidi extracellulari con metodi non invasivi sono stati proposti la bioimpedenziometria, la misura ecografia del diametro della vena cava inferiore, il dosaggio dell'ANF e lo studio delle variazioni dinamiche dell'ematocrito (Crit-Line) [2] (full text) [19] (full text).

La mancata riduzione dei valori pressori durante la dialisi nei pazienti ipertesi è un indizio che i pazienti possono non aver ancora raggiunto il peso secco. La persistenza di elevati valori pressori, nonostante il raggiungimento dell'euvoemia definita clinicamente, è un'indicazione ragionevolmente certa al trattamento farmacologico. Nella pratica clinica, il peso secco viene raggiunto con una graduale riduzione del peso corporeo fine dialisi

Tabella 3. Farmaci antipertensivi nei pazienti in dialisi.

Farmaco	Formulazione (mg)	Dose iniziale in dialisi (mg)	Dose di mantenimento in dialisi (mg/dl)	Rimozione durante HD (Si/No)	Escrezione renale %	Dose in IRC %
ACE Inibitori						
Captopril	25, 50	12,5 una volta/die	12,5-50 una volta/die	Si (*)	80	8-16
Enalapril	2,5, 5	2,5 una volta/die	2,5-10 una volta/die	Si (*)	100	33-50
Fosinopril	10, 20	10 una volta/die	10 una volta/die	Si (*)	75	50-100
Lisinopril	5, 10	2,5 una volta/die	2,5-10 una volta/die	Si (*)	100	25-50
Perindopril	4	2 una volta/die	2-8 una volta/die	Si (*)	60-70	10
Ramipril	2,5, 5	2,5-5 una volta/die	5-10 una volta/die	Si (*)		33-66
Antagonisti Angiotensina II						
Losartan	50	50 una volta/die	50-100 una volta/die	No	<13	100
Candesartan	4, 8, 16, 32	16 una volta/die	8-32 una volta/die	No	50	50
Irbesartan	75, 150, 300	75 una volta/die	75-300 una volta/die	?	20	100
Valsartan	40, 80, 160	40 due volte/die	80-320 una volta/die	No	13	100
Telmisartan	20, 40, 80	20 una volta/die	40-80 una volta/die	?	3	100
Eprosartan	400, 600	400 una volta/die	600-1200 una volta/die	?	7	100
Olmesartan	10, 20, 40	5-10 una volta/die	10-40 una volta/die	?	35-50	100
Inibitori della Renina						
Aliskiren	150, 300	?	150-300 una volta/die	?	?	?
Calcio Antagonisti						
Amlodipina	5, 10	5 una volta/die	2,5-10 una volta/die	No	<10	100
Diltiazem rilascio prolungato	120, 200, 300 e altri	120 una volta/die	180-360 una volta/die	No	<4	100
Felodipina	5, 10	5 una volta/die	5-10 una volta/die	No	<0,5	100
Isradipina	2,5, 5	5 una volta/die	2,5-10 una volta/die	No	0	100
Nifedipina	20, 60	30 una volta/die	30-90 una volta/die	No	<1	100
Verapamil	40, 80, 120, 180, 240	40 due volte/die	40-120 due volte/die	No	3-4	100
β-bloccanti						
Acebutololo	200, 400	200 una volta/die	400-600 una volta/die	Si (*)	15-30	33-50

Atenololo	50, 100	25 a giorni alterni	50-100 una volta/die	Si (*)	75-85	25-50
Carvedilolo	5	5 una volta/die	25 una volta/die	Si (*)	<2	100
Metoprololo	50, 100	50 due volte/die	50-100 due volte/die	Si (*)	5-10	100
Nadololo	20, 40, 80, 120, 160	40 a giorni alterni	80-100 una volta/die	Si (*)	60-75	25
Pindololo	5, 10	5 due volte/die	10-40 due volte/die	Si (*)	36-39	100
Propranololo	10, 40, 80	40 due volte/die	80-160 due volte/die	Si (*)	–	100
Modulatori adrenergici						
Clonidina	0,150, 0,300 TTS 2,5, 5	0,1 due volte/die	0,1-0,3 due volte/die (TTS settimanale)	No	40-70	50-75
Labetalolo	100, 200, 300	200 due volte/die	200-600 due volte/die	No	<5	100
Terazosina	2, 5	1 due volte/die	1-20 due volte/die	No	10-15	100
Doxazosin	2, 4	1 due volte/die	1-16 due volte/die	No	<1	100

dopo circa 4-8 settimane dall'inizio dell'emodialisi [20] (full text). Questo tipo di approccio è alla base dello studio Dry weight Reduction In hypertensive HD Patients (DRIP) [21] (full text) che includeva pazienti ipertesi in emodialisi. Nel DRIP study (basato sul monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore), il gruppo attivo è stato sottoposto a riduzione graduale del peso post-dialitico tramite una ultrafiltrazione (UF) aggiuntiva di 0,1 Kg/10 Kg di peso corporeo, senza però incrementare la durata o la frequenza delle sedute dialitiche, mentre il gruppo di controllo non è stato sottoposto a UF aggiuntiva. Nel caso di sintomi intradialitici, l'ultrafiltrazione aggiuntiva prescritta nel gruppo attivo veniva ridotta del 50% ed oltre, fino ad un minimo di 0,2 Kg per dialisi. I risultati del DRIP study indicano che l'ultrafiltrazione aggiuntiva e la conseguente graduale riduzione del peso post-dialitico con un migliore controllo del volume, determina una riduzione della PA sistolica e diastolica, rispettivamente fino ad 6,6 e 3,3 mmHg. Questo studio ha dimostrato che **l'intensificazione dell'UF può consentire un calo rilevante della pressione arteriosa ambulatoriale nei dializzati ipertesi. Esso va tuttavia considerato con cautela in quanto l'intensificazione dell'ultrafiltrazione può di per sé aumentare, anziché diminuire, il rischio cardiovascolare.** Questa possibilità è emersa in uno studio retrospettivo di coorte [22] e in un recente trial pragmatico che ha testato un approccio multifattoriale all'ipertensione nei pazienti in emodialisi [23] (full text).

Durata della Dialisi

Il recente Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial, in 245 pazienti in emodialisi ha dimostrato che la **dialisi quotidiana breve** (durata variabile tra 2,5 e 4,0 ore) è **in grado di ridurre sensibilmente la PA sistolica** (da 147±19 mmHg a 137±19 mmHg), la PA differenziale e la necessità di terapia farmacologica anti-ipertensiva [24] (full text). È rimarchevole che questo effetto si è associato a una diminuzione del 40% del rischio di morte o di progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Tuttavia, in questo studio è stato anche rilevato un aumento del rischio di malfunzionamento o perdita dell'accesso vascolare, un effetto che nel lungo termine potrebbe annullare i benefici di questo approccio. Per questo motivo

è ancora ingiustificato mettere in campo variazioni sostanziali nella strategia dialitica e nell'organizzazione dei centri dialisi privilegiando la dialisi quotidiana rispetto a quella tri-settimanale.

La **dialisi notturna trisettimanale prolungata** (8 ore × 3 sedute) eseguita in ospedale apparentemente consente di aggiungere un buon controllo pressorio nel 90% circa dei pazienti [25]. Una revisione sistematica condotta su 14 studi ha documentato che la dialisi notturna (definita come almeno 5 sedute notturne settimanali di almeno 6 ore per notte) migliora il controllo della PA [26]. Più recentemente, il Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial FHN [27] ha confermato gli effetti positivi della dialisi notturna sulla pressione arteriosa e sulla fosforemia ma non sulla massa ventricolare sinistra e sulla mortalità. Tuttavia questi risultati non contraddicono né i precedenti studi osservazionali né il Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial in quanto anche in questo trial si notava una tendenza a un effetto favorevole statisticamente non significativo sugli esiti clinici. Questo trial ha incontrato grandi difficoltà logistiche e pratiche per la sua realizzazione e la mancata dimostrazione di effetti favorevoli potrebbe essere dovuta al basso potere dello studio [28].

La durata della sessione di emodialisi è un elemento fondamentale per ottimizzare il controllo dell'ipertensione. Per un controllo ottimale della pressione arteriosa è opportuno effettuare dialisi di almeno 4 ore per sessione, e come indicato nel documento di consenso KDIGO e nella precedente edizione delle linee guida SIN, utilizzare un bagno di dialisi con una concentrazione di sodio di circa 140 mEq consigliando una dieta moderatamente iposodica. Nei casi apparentemente resistenti è giustificato intensificare la frequenza e/o la durata della dialisi. Se si aumenta il numero delle dialisi è importante intensificare la sorveglianza sulla gestione della fistola AV per preservarne l'integrità.

Farmaci antipertensivi in HD e DP

Si è accennato in precedenza a una metanalisi di 8 trial clinici randomizzati, che includeva 1679 pazienti in dialisi che ha paragonato l'effetto della terapia convenzionale rispetto al placebo sugli eventi cardiovascolari [10]. Nei pazienti che assumevano ACE inibitori e/o simpaticolitici la riduzione della PA si associava ad una significativa diminuzione della mortalità e degli eventi CV. **La meta-analisi evidenzia il valore dei farmaci ACE inibitori e simpaticolitici nella terapia della disfunzione ventricolare sinistra piuttosto che fornire indicazioni circa l'effetto della correzione dell'ipertensione sugli esiti clinici in quanto nessuno di questi trial (la maggioranza dei quali basati su pazienti con pressione arteriosa normale o bassa) aveva l'obiettivo di ridurre la pressione arteriosa.** Comunque, la meta-analisi documenta che nel contesto altamente controllato di trial clinici il trattamento della disfunzione sistolica con farmaci anti-ipertensivi classici (ACE inibitori e simpaticolitici) può ridurre la mortalità nonostante il raggiungimento di target pressori normali o bassi (sistolica media: 118-140 mmHg). La ricerca bibliografica su PUBMED di trial clinici nei pazienti in dialisi con farmaci anti-ipertensivi posteriori al Consensus Document KDIGO è stata negativa.

Si fornisce in formato tabellare il dosaggio dei principali farmaci anti-ipertensivi nei pazienti in dialisi (tabella 3).

Bibliografia

[1] Agarwal R Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010 Mar;55(3):762-8

[2] Zoccali C, Panuccio V, Società Italiana di Nefrologia et al. [Hypertension in dialysis patients. Italian Guidelines]. *Giornale*

italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia 2006 Jan-Feb;23(1):49-57

[3] Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P et al. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2006 Dec;17(12):3510-9

[4] Chang TI, Paik J, Greene T et al. Updated comorbidity assessments and outcomes in prevalent hemodialysis patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2010 Oct;14(4):478-85

[5] Bos WJ, van Manen JG, Noordzij M et al. Is the inverse relation between blood pressure and mortality normalized in 'low-risk' dialysis patients? *Journal of hypertension* 2010 Mar;28(3):439-45

[6] Molnar MZ, Lukowsky LR, Streja E et al. Blood pressure and survival in long-term hemodialysis patients with and without polycystic kidney disease. *Journal of hypertension* 2010 Dec;28(12):2475-84

[7] Myers OB, Adams C, Rohrscheib MR et al. Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2010 Nov;21(11):1970-8

[8] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010 Mar 13;375(9718):895-905

[9] Tripepi G, Mattace-Raso F, Rapisarda F et al. Traditional and nontraditional risk factors as predictors of cerebrovascular events in patients with end stage renal disease. *Journal of hypertension* 2010 Dec;28(12):2468-74

[10] Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009 Mar 21;373(9668):1009-15

[11] Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood pressure* 2009;18(6):308-47

[12] Agarwal R Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010 Mar;55(3):762-8

[13] Agarwal R, Metiku T, Tegegne GG et al. Diagnosing hypertension by intradialytic blood pressure recordings. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2008 Sep;3(5):1364-72

[14] Vij R, Peixoto AJ Management of nocturnal hypertension. *Expert review of cardiovascular therapy* 2009 Jun;7(6):607-18

[15] Cice G, Ferrara L, D'Andrea A et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2003 May 7;41(9):1438-44

[16] Cice G, Di Benedetto A, D'Isa S et al. Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010 Nov 16;56(21):1701-8

[17] Zannad F, Kessler M, Leheret P et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney international* 2006 Oct;70(7):1318-24

[18] Charra B, Chazot C The neglect of sodium restriction in dialysis patients: a short review. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2003 Oct 1;7(4):342-7

[19] Sinha AD, Light RP, Agarwal R et al. Relative plasma volume monitoring during hemodialysis: the assessment of dry weight. *Hypertension* 2010 Feb;55(2):305-11

[20] Chazot C, Charra B, Vo Van C et al. The Janus-faced aspect of 'dry weight'. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Jan;14(1):121-4

[21] Agarwal R, Alborzi P, Satyan S et al. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009 Mar;53(3):500-7

[22] Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM et al. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney international* 2011 Jan;79(2):250-7

[23] Curatola G, Bolognani D, Rastelli S et al. Ultrafiltration intensification in hemodialysis patients improves hypertension but increases AV fistula complications and cardiovascular events. *Journal of nephrology* 2011 Jul-Aug;24(4):465-73

[24] FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *The New England journal of medicine* 2010 Dec 9;363(24):2287-300

[25] Charra B, Chazot C, Jean G et al. Long 3 x 8 hr dialysis: a three-decade summary. *Journal of nephrology* 2003 Nov-Dec;16 Suppl 7:S64-9

[26] Walsh M, Culleton B, Tonelli M et al. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney international* 2005 Apr;67(4):1500-8

[27] Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney international* 2011 Nov;80(10):1080-91

[28] Davenport A How best to improve survival in hemodialysis patients: solute clearance or volume control? *Kidney international* 2011 Nov;80(10):1018-20