

# Linee Guida sull'ipertensione arteriosa nei pazienti in dialisi

**Estensori:** C. Zoccali, V. Panuccio

**Revisori:** R. Boero, G. Fuiano, A. Losito, F. Mallamaci, E. Paoletti, F. Pizzarelli, R. Pontremoli, D. Russo, A. Santoro, A. Zuccalà

**Coordinamento Generale Linee Guida SIN:** G. Fuiano

## Hypertension in dialysis patients. Italian Guidelines

*There are 44,000 dialysis patients in Italy and it is estimated that about 50% of them are hypertensive. In dialysis patients arterial blood pressure (BP) is highly variable, as it gradually increases in the interdialytic interval and decreases more or less rapidly during dialysis. Sodium retention and volume expansion play a major role in hypertension in these patients; and therefore, this alteration constitutes a main treatment target in this patient population. The great majority of patients also require antihypertensive drugs. The pharmacokinetics of these drugs are often modified by renal failure and peculiar dose adjustments must be adopted in this setting. (G Ital Nefrol 2006; 23: 49-57)*

**KEY WORDS:** Guidelines, Hypertension, Dialysis

**PAROLE CHIAVE:** Linee Guida, Ipertensione, Dialisi

## Standard e raccomandazioni

A indicano una solida evidenza scientifica (*trial* controllato randomizzato o meta-analisi di *trial*).

B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati.

C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche.

## Nota degli Estensori

Per la compilazione di queste linee guida sono stati presi in considerazione 3374 lavori scientifici estratti dal database PubMed. La bibliografia è stata selezionata in base agli specifici *target* delle linee guida. La bibliografia riportata in appendice - che include revisioni narrative piuttosto che revisioni sistematiche - va vista come un consiglio "per approfondimenti ulteriori" piuttosto che come supporto diretto alle raccomandazioni formulate.

## Introduzione

In Italia nel 2002 il numero di pazienti in trattamento dialitico era di 44.000 pazienti, cioè 864 pazienti per milione. La frequenza dell'ipertensione nella popolazione dialitica è circa il 50%. Questi pazienti costituiscono pertanto solo una piccola frazione dei soggetti ipertesi in Italia (circa il 37%). Tuttavia è utile proporre linee guida specifiche per sia per le caratteristiche cliniche peculiari dei dializzati sia perché i rapporti tra pressione arteriosa e mortalità di questa popolazione differiscono sostanzialmente da quelli rilevati nella popolazione generale.

Nell'insufficienza renale cronica, l'ipertensione arteriosa è il principale fattore di rischio di ipertrofia ventricolare sinistra, una complicanza che contribuisce in modo sostanziale alla elevata mortalità cardiovascolare. La stima del rischio cardiovascolare associata alla pressione arteriosa nei pazienti in dialisi è basata solo su pochi studi a lungo termine. Alcuni studi, mostrano che l'associazione tra ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare è definita da una curva a J o ad U. Ciò implica che la mor-

talità cardiovascolare è elevata sia nei pazienti con bassi livelli di pressione arteriosa che negli ipertesi (1, 2). In uno studio retrospettivo Nord-americano, rispetto ai pazienti con pressione sistolica compresa tra 125 e 135 mmHg (fascia di rischio assunto come "rischio *standard*"), i pazienti con ipotensione arteriosa (sistolica < 110 mmHg) hanno un rischio di morte 3 volte più elevato. Questi rapporti tra pressione arteriosa e mortalità di tipo non lineare e ad andamento inverso (curva a J o ad U) sono stati osservati in analisi retrospettive di registri di dialisi dove l'insufficienza cardiaca è un importante fattore di disturbo per l'interpretazione dei dati. In linea generale gli studi osservazionali basati su pazienti incidenti hanno mostrato un effetto negativo dell'ipertensione nei pazienti in dialisi mentre gli studi basati su pazienti prevalenti hanno prodotto risultati controversi (3). Nei due studi prospettici finora disponibili (4, 5) è stata rilevata una correlazione tra valori pressori, massa ventricolare sinistra e rischio cardiovascolare incidente. Nel primo dei due un incremento di 10 mmHg della pressione arteriosa media è stato associato ad un aumentato rischio di ipertrofia (+ 43%) o dilatazione del ventricolo sinistro (+ 44%), insufficienza cardiaca e malattia ischemica cardiaca (+ 39%) ed è stata identificata una soglia pressoria critica di rischio di circa 140/90 mmHg (definita dalla media delle misurazioni effettuate appena prima della dialisi).

#### • Raccomandazione (B, C)

La definizione della soglia pressoria che minimizza il rischio CV nei pazienti in dialisi è ancora incerta. Sulla base delle evidenze finora disponibili (B) è proponibile una soglia di 140/90 mmHg. Tuttavia nei pazienti con evidenza di coronaropatia e in quelli di età > 60 anni è fondamentale porre la massima attenzione alla tolleranza all'ultrafiltrazione e ai farmaci antiipertensivi in quanto i tentativi di raggiungere il *target* pressorio potrebbero innescare cadute pressorie eccessive ed effetti negativi sulla perfusione cardiaca. In questi casi è ragionevole fissare un *target* più elevato (circa 150-160 mmHg) (C).

Data la rigidità del sistema arterioso nei pazienti in dialisi, la pressione differenziale è la componente pressoria più fortemente associata al rischio cardiovascolare in questa popolazione (5). Tuttavia la pressione differenziale non può essere utilizzata per calibrare la terapia anti-iper-tensiva sia perché essa è difficilmente modificabile indipendentemente dalle due componenti pressorie in base alle quali essa viene calcolata (la sistolica e la diastolica) sia perché - né nella popolazione generale, né nella popolazione uremica - finora non esistono studi clinici specificamente disegnati per verificare se la riduzione della pressione differenziale riduce il rischio di morte ed eventi cardiovascolari.

## Pressione arteriosa: definizione, misure e indicazioni al trattamento

Nei pazienti in dialisi la pressione arteriosa ideale dovrebbe essere stabilita su base individuale, tenendo conto delle condizioni cardio-vascolari, di eventuali fattori comorbidi e dell'età (6). Gli studi di sopravvivenza a lungo termine effettuati nella *coorte* di Tassin, un centro che ha mantenuto un protocollo di trattamento dialitico trisettimale prolungato sino a 8 ore o più per seduta, confermano che l'ipertensione è un fattore di rischio cardiovascolare di prima grandezza nella popolazione dialitica (7, 8). La pressione arteriosa nei pazienti in dialisi è notoriamente variabile e dipendente dal tempo in cui viene rilevata rispetto alla seduta dialitica. Essa, infatti, aumenta gradualmente nell'intervallo interdialitico e subisce una caduta più o meno marcata (in rapporto all'entità dell'ultrafiltrazione) durante la dialisi. Inoltre negli uremici in dialisi è frequente l'ipertensione notturna legata alla sleep-apnea (9). Molti hanno sottolineato che nei pazienti in dialisi è necessario ricorrere al monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore per avere una stima integrata del carico pressorio. Tuttavia questo assunto non è stato mai concretamente verificato in uno studio prospettico. In uno studio recente, in una larga *coorte* di pazienti in dialisi senza complicazioni cardiovascolari all'inizio dell'osservazione, nessun componente della pressione arteriosa delle 24 ore (sistolica, diastolica, media o pressione differenziale) prediceva la mortalità e gli eventi cardiovascolari fatali. Il rapporto tra pressione sistolica notturna e diurna era l'unico fattore che si associava in maniera indipendente ad eventi avversi (10).

#### • Raccomandazione (B)

I dati disponibili (11) indicano che la media mensile della pressione arteriosa predialitica è correlata alla massa ventricolare sinistra in maniera almeno altrettanto stretta della media pressoria delle 24 ore. Per questo nell'attività clinica la pressione arteriosa predialitica media è da considerarsi un indicatore affidabile del carico pressorio sul cuore.

## Fisiopatologia

Nei pazienti in dialisi, l'ipertensione arteriosa è di origine multifattoriale. La ritenzione di sodio e l'espansione del volume hanno un ruolo dominante. Infatti, circa il 60% dei pazienti uremici divengono normotesi dopo l'inizio del trattamento dialitico quando l'espansione dei liquidi extracellulari è stata corretta. Nei pazienti in dialisi l'espansione di volume genera l'ipertensione in quanto induce un aumento della portata cardiaca associata a una relativa vasocostrizione periferica. La mancata risposta fisiologica all'espansione del volume, cioè un'adeguata vasodilatazio-

ne, indica che nell'uremico c'è un'alterazione dei processi di autoregolazione che dipende sia da un eccesso di fattori vasocostrittori, sia da un difetto di fattori vasodilatatori. Nell'uremia cronica è stata dimostrata un'iperattività del sistema simpatico che almeno in parte dipende da segnali afferenti provenienti da chemorecettori renali, attivati dall'ischemia renale e/o da tossine uremiche (12). L'inappropriata attivazione del sistema renina - angiotensina è un altro elemento importante nella patogenesi dell'ipertensione degli emodializzati (13). Un'altra ipotesi che sta guadagnando credito è quella che attribuisce un ruolo di rilievo all'accumulo di inibitori dell'ossido nitrico, come la dimetil-arginina-asimmetrica (ADMA) (14). È interessante rilevare che, sia la concentrazione plasmatica di norepinefrina (un marcatore di attività simpatica) (15), che quella di ADMA (16) sono fortemente correlate all'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti in dialisi.

Nei pazienti in dialisi è stato dimostrato un notevole incremento dei valori dell'endotelina che ben si correla all'ipertensione arteriosa. Tuttavia, attualmente non vi sono dimostrazioni che questo legame sia di tipo causale. L'adrenomedullina è un peptide vasodilatatore che si accumula nell'insufficienza renale cronica tuttavia non esiste una chiara evidenza di una partecipazione di questo e di altri peptidi vasodilatatori nei processi di regolazione del tono vascolare nell'uremia.

Sebbene nei pazienti in dialisi l'ipertensione arteriosa abbia una patogenesi multifattoriale, l'espansione di volume rimane la causa dominante.

## Trattamento

### Controllo dell'espansione di volume

Nell'esperienza di Tassin, e in altre esperienze analoghe i pazienti che ricevevano un trattamento dialitico più lungo erano anche quelli che presentavano la più bassa prevalenza di ipertensione arteriosa (17-19). Sebbene questi risultati siano stati attribuiti ad un miglior controllo del volume non è escluso che siano coinvolti altri fattori come una più completa eliminazione di sostanze che direttamente o indirettamente promuovono la vasocostrizione. Sedute dialitiche più frequenti migliorano il controllo pressorio e producono una parallela riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (20).

#### • Raccomandazione (A)\*

La correzione dell'espansione di volume e un adeguato regime dialitico permettono di normalizzare i valori pressori o migliorare il controllo dell'ipertensione nella grande maggioranza della popolazione dialitica.

\*Pur non esistendo *trial* clinici randomizzati al riguar-

do, l'insieme degli studi osservazionali e gli studi meccanicistici offrono un quadro che supporta coerentemente la raccomandazione con una tale coerenza che *trial* clinici randomizzati al riguardo sono considerati eticamente inaccettabili. Il problema è analogo a quello del trattamento farmacologico dell'ipertensione maligna la cui efficacia è stata così evidente che non sono stati mai effettuati *trial* randomizzati per provarne l'efficacia.

### Il peso secco

Nella pratica clinica, l'euvolemia viene identificata con il raggiungimento del "peso secco", cioè il peso al di sotto del quale insorgono ipotensione, crampi ed altri sintomi indicativi di un basso volume circolante. Questa definizione del problema è senz'altro utile ma è da tenere presente che questi sintomi possono dipendere da altri fattori, come la strategia dialitica e l'intensità dell'ultrafiltrazione e l'uso di alcuni farmaci. Il raggiungimento del "peso secco" è nell'insieme un valido indicatore clinico che consente di ottenere la normalizzazione della pressione arteriosa in circa il 70% dei casi. Nei pazienti che rimangono ipertesi, si è cercato di ottenere una stima dei liquidi extracellulari con sistemi non invasivi come la bioimpedenziometria (BIA), il diametro della vena cava inferiore e la misura della concentrazione dell'ANF e le variazioni dinamiche dell'ematocrito. Tuttavia nessuno di questi metodi è stato testato in maniera prospettica e il loro reale valore rimane ancora da studiare più a fondo. 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'euvolemia (definita clinicamente, vedi sopra), è un'indicazione certa al trattamento farmacologico. È bene tenere presente che in una piccola minoranza di pazienti in dialisi vi è una risposta paradossa della pressione arteriosa alla sottrazione di volume (21). Tale fenomeno è stato attribuito a un'eccessiva disidratazione e alla secondaria iperattivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema simpatico, analoga a quella descritta nell'ipertensione grave ad alta renina. Tuttavia altre evidenze indicano che questo fenomeno può essere secondario all'iperidratazione (piuttosto che alla disidratazione eccessiva) in quanto si attenua o scompare dopo opportunamente tarati interventi di intensificazione dell'ultrafiltrazione. Se un paziente richiede 3 o più farmaci anti-ipertensivi, e specialmente se rimane iperteso nonostante la terapia con più farmaci anti-ipertensivi, bisogna riconsiderare la situazione per capire la resistenza al trattamento, rivalutando il peso secco.

**• Raccomandazione (C)**

Il peso secco e lo stato nutrizionale dovrebbero essere rivalutati almeno 4 volte/anno ma auspicabilmente con la maggior frequenza possibile perché la ritenzione di liquidi può mascherare una concomitante perdita di massa magra. Questo è importante in quanto nei pazienti in dialisi si può verificare una perdita della massa magra associata a una ritenzione idrica equiponderale.

In alcuni studi è stato dimostrato un miglior controllo della pressione arteriosa riducendo la concentrazione di sodio nel liquido di dialisi (22). Analogamente l'uso di un liquido di dialisi a basso contenuto di sodio è utile anche nei pazienti in dialisi peritoneale (23). Esiste un tempo di latenza tra la riduzione del volume extracellulare ed il miglior controllo pressorio (24). Per questa ragione, la mancata risposta all'ultrafiltrazione nel breve termine non esclude che l'ipertensione non dipenda (direttamente o indirettamente) dall'espansione di volume. In alcuni pazienti per ottenere la riduzione dei valori pressori è necessario incrementare la durata o il numero delle sedute dialitiche sino a sei sedute emodialitiche alla settimana.

**• Raccomandazione (A)**

Il raggiungimento del peso secco nei pazienti in dialisi è un obiettivo di primaria importanza, in quanto consente di ridurre in misura importante la pressione arteriosa. Sebbene siano stati proposti numerosi indici per valutare il peso secco, per nessuno di questi esiste la prova di superiorità rispetto alla definizione clinica (il peso al di sotto del quale insorgono i sintomi correlati al basso volume circolante quali l'ipotensione e i crampi).

Alcuni studi non randomizzati indicano che una dieta iposodica (2g/die) è un'efficace intervento terapeutico per ridurre la pressione arteriosa nei pazienti in dialisi, ed è probabile che tale intervento abbia contribuito agli eccellenti risultati clinici del centro di Tassin nel quale la dieta iposodica è estesamente applicata. Gli effetti a lungo termine della dieta iposodica sono tuttavia ignoti e a priori non si può escludere un effetto negativo di questo intervento se applicato su larga scala.

**• Raccomandazione (C)**

Gli effetti a lungo termine della dieta iposodica nei pazienti in dialisi non sono stati studiati. Poiché le diete iposodiche potrebbero essere meno appetibili e pertanto aggravare la malnutrizione dei pazienti in dialisi, è consigliabile che l'uso di diete iposodiche sia associato a una stretta sorveglianza clinica e a una stretta collaborazione con i dietetisti.

## Farmaci

### Calcio-antagonisti (Tab. I)

I calcio-antagonisti sono i farmaci più utilizzati per il trattamento dell'ipertensione volume-resistente nei pazienti in dialisi. Questi farmaci sono efficaci nel trattamento dell'ipertensione nei pazienti in dialisi, e gli studi osservazionali disponibili sembrano indicare che essi riducono la mortalità cardiovascolare nei dializzati (26, 27), una categoria di pazienti con alta pressione differenziale, rigidità del sistema arterioso e un'altissima frequenza di complicazioni cardiovascolari. È bene sottolineare che i calcio-antagonisti da usare devono essere a lunga durata d'azione in quanto quelli a breve durata possono compromettere la perfusione miocardica nei coronaropatici (25). Le peculiarità farmacocinetiche e la posologia dei farmaci di questa classe sono riportati nella Tabella I. Altri effetti collaterali dei calcio-antagonisti sono gli edemi malleolari, la cefalea, il *flushing*, le palpitazioni e l'ipotensione.

I calcio-antagonisti sono metabolizzati principalmente dal fegato e il loro profilo farmacocinetico è inalterato nell'insufficienza renale cronica e dal trattamento dialitico (vedi Tabella I) e il loro dosaggio non richiede aggiustamenti.

**• Raccomandazione (B)**

I calcio-antagonisti sono una classe di farmaci efficaci per il controllo dell'ipertensione nei pazienti in dialisi e studi osservazionali ben concepiti suggeriscono che questa classe di farmaci potrebbero avere un impatto favorevole sulla mortalità cardiovascolare dei pazienti in dialisi.

### Ace-inibitori (Tab. II)

Gli Ace-inibitori sono ben tollerati. L'uso degli Ace-inibitori nei pazienti in dialisi ha una solida base razionale. Infatti, nei pazienti in dialisi i livelli di renina sono sproporzionatamente elevati rispetto al volume circolante. L'angiotensina II ha un effetto trofico sulle cellule miocardiche ed è stato dimostrato che nei pazienti in dialisi il controllo dell'ipertensione con l'Ace-inibitore Perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra, mentre il calcio-antagonista nitrendipina non riduce la massa cardiaca (28). L'azione degli Ace-inibitori non si limita solo al sistema renina-angiotensina in quanto è stato ben documentato che questi farmaci riducono l'aumentata attività simpatica muscolare associata alla insufficienza renale cronica (29). Va tuttavia sottolineato che lo studio FOSIDIAL nei pazienti in dialisi, in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra trattati con placebo o fosinopril, non ha dimostrato un effetto positivo di questo Ace inibitore (Coletta AP, et al, Eur J Heart Fail 2004; 673-6).

**TABELLA I - CALCIO-ANTAGONISTI NEI PAZIENTI IN DIALISI: DOSI E RIMOZIONE DURANTE LA DIALISI. I FARMACI COMPRESI NELLA TABELLA NON SONO RIMOSI DALLA CAPD**

Farmaci	Formulazione (mg)	Dose iniziale nei pazienti in dialisi (mg)	Dose di mantenimento nei pazienti in dialisi (mg)	Rimozione durante l'emodialisi	% di escrezione renale del farmaco	% di dose normale da prescrivere nei pazienti con insufficienza renale
<b>Calcio-antagonisti</b>						
Amlodipina	5, 10	5 una volta/die	5-10 una volta/die	No	<10%	100%
Diltiazem a rilascio prolungato	120, 200, 300 e altri	120 una volta/die	120-300 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	5-10 una volta/die	No	0%	100%
Nifedipina GITS	30, 60	30 una volta/die	30-60 una volta/die	No	<1%	100%
Verapamil	40, 80,120, 180, 240	40 x due volte/die	40-120 x due volte/die	No	3-4%	100%

**TABELLA II - ACE INIBITORI E ANTAGONISTI DELL'ANGIOTENSINA II NEI PAZIENTI IN DIALISI: DOSI E RIMOZIONE DURANTE LA DIALISI. I FARMACI RIMOSI DALLA DIALISI CHE DOVREBBERO ESSERE SOMMINISTRATI DOPO LA SEDUTA EMODIALITICA SONO INDICATI DALL'ASTERISCO (\*). I FARMACI COMPRESI NELLA TABELLA NON SONO RIMOSI DALLA CAPD**

Farmaci	Formulazione (mg)	Dose iniziale nei pazienti in dialisi (mg)	Dose di mantenimento nei pazienti in dialisi (mg)	Rimozione durante l'emodialisi	% di escrezione renale del farmaco	% di dose normale da prescrivere nei pazienti con insufficienza renale
<b>Ace inibitori</b>						
Captopril	25, 50	12.5 una volta/die	25-50 una volta/die	Si (*)	80%	8-16%
Enalapril	5, 10, 20	2.5 una volta/die	2.5-10 una volta/die	Si (*)	100%	33-50%
Fosinopril	10, 20	10 una volta/die	10-20 una volta/die	Si (*)	75%	50-100%
Lisinopril	5, 10, 20	2.5 una volta/die	2.5-10 una volta/die	Si (*)	100%	25-50%
Perindopril	4	2 una volta/die	2 una volta/die	Si (*)	60-70%	10%
Ramipril	2.5, 5, 10	2.5-5 una volta/die	2.5-10 una volta/die	Si (*)		33-66%
<b>Antagonisti dell'Angiotensina II</b>						
Losartan	50	50 una volta/die	50 una volta/die	No	<13%	100%
Candesartan	4, 8, 16, 32	16 una volta/die	4-32 una volta/die	No	50%	50%
Irbesartan	75, 150, 300	75 una volta/die	75-150 una volta/die	?	20%	100%
Valsartan	40, 80,160	40 due volta/die	40-160 due volta/die	No	13%	100%
Telmisartan	20, 40, 80	20 una volta/die	20-80 una volta/die	?	3%	100%
Eprosartan	400, 600	400 una volta/die	400-800 una volta/die	?	7%	100%
Olmesartan	10, 20, 40	5-10 una volta/die	5-40 una volta/die	?	35%-50%	100%

• **Raccomandazione (derivata da trial clinici randomizzati e meta-analisi nella popolazione non uremica)**

Nella popolazione generale gli Ace-inibitori sono farmaci di prima scelta nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e pertanto sono indicati per i pazienti con ipertensione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

È stato riportato che il trattamento con enalapril, riducendo i livelli di angiotensina II, diminuisce la sete e l'incremento ponderale interdialitico in alcuni pazienti ma questo effetto sembra di poca importanza nella pratica clinica. Gli Ace-inibitori, bloccando la degradazione della bradichinina, possono potenziare reazioni anafilattiche durante il contatto sangue-membrana dialitica. La maggior parte di queste reazioni avviene con i filtri che hanno una membrana di poliacrilonitrile metallilsulfonato di sodio. Sono state riportate delle reazioni anafilattiche associate agli Ace-inibitori anche nei pazienti dializzati con filtri riutilizzati di altre membrane (30). La contemporanea somministrazione di un Ace-inibitore e di un  $\beta$ -bloccante potrebbe aggravare una reazione anafilattica dovuta a una qualsiasi causa e può anche indurre refrattarietà al trattamento con adrenalina. L'aldosterone negli uremici contribuisce all'escrezione extra-renale (attraverso il sistema digestivo) del potassio. Gli Ace-inibitori possono facilitare l'iperpotassiemia in quanto riducendo l'angiotensina II riducono anche uno stimolo fondamentale per la sintesi surrenalica di aldosterone. Altri effetti collaterali sono la tosse, rash cutanei, alterazioni del gusto e, raramente, agranulocitosi. Il peggioramento dell'anemia e la resistenza all'eritropoietina sono altri potenziali effetti collaterali degli Ace-inibitori ma un recente studio prospettico, *crossover* non ha confermato l'ipotesi che gli Ace-inibitori hanno un effetto negativo importante sulla risposta all'eritropoietina (31). Poiché l'emivita plasmatica di molti Ace-inibitori (o dei loro metaboliti attivi) è prolungata nell'insufficienza renale, è spesso necessaria una riduzione del dosaggio di questi farmaci (Tab. II).

*Inibitori recettoriali dell'angiotensina II*

Questi farmaci sono metabolizzati dal fegato e non richiedono aggiustamenti del dosaggio (Tab. II).

*Farmaci simpaticolitici (Tab. III)*

Nei pazienti in dialisi è stata documentata un'accentuata attività del tono simpatico. Per questa ragione, l'uso dei simpaticolitici centrali è ampiamente giustificato da questa alterazione fisiopatologica. Un effetto collaterale talora fastidioso di questi farmaci è la stipsi. Peraltro l'effetto sulla peristalsi può essere vantaggioso nei pazienti diabetici uremici ipertesi con neuropatia

autonomica che hanno diarrea notturna. Gli altri effetti collaterali di questa classe di farmaci includono sedazione, bocca secca, depressione e ipotensione ortostatica. Quest'ultimo effetto può precludere l'uso dei simpaticolitici nei pazienti diabetici con ipotensione ortostatica. La metildopa può essere epatotossica e può generare una positività del test di Coombs diretto o indiretto. È ormai ben noto che la clonidina non può essere sospesa bruscamente in quanto può causare crisi ipertensive. Dati i rischi di una inappropriata sospensione della terapia è prudente prescrivere il farmaco solo ai pazienti con una buona *compliance* farmacologica. È tuttavia da sottolineare che questo effetto collaterale è più attenuato con la formulazione transdermica. La metildopa e la clonidina sono escrete quasi interamente dal rene e pertanto è necessario un riaggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale terminale. La metildopa è un farmaco che è ormai usato solo in casi eccezionali.

• **Raccomandazione (C)**

Nei pazienti in dialisi l'iperattività simpatica è una base razionale per l'uso dei simpaticolitici centrali. Questi farmaci vanno consigliati con ogni cautela nei pazienti diabetici con ipotensione ortostatica.

La moxonodina è un nuovo farmaco di questa classe. Finora non esistono studi nei pazienti in dialisi e l'esperienza clinica e di farmacovigilanza è ancora limitata. Pertanto non possono essere formulate raccomandazioni su questo farmaco.

*Beta-bloccanti, alfa/beta-bloccanti, e bloccanti alfa-adrenergici*

L'efficacia di questi farmaci è ben documentata sia nei pazienti cardiopatici che nei pazienti in dialisi. L'effetto ipotensivo dei  $\beta$ -bloccanti almeno in parte dipende dalla riduzione della renina e dell'angiotensina II prodotta dal blocco dei recettori  $\beta$  dell'apparato iuxtaglomerulare. I  $\beta$ -bloccanti hanno un effetto cardioprotettivo nei pazienti con ischemia o infarto del miocardio. Il  $\beta$ -blocco riduce la contrattilità miocardica e abbassa la frequenza e la portata cardiaca. Tuttavia, alcuni di questi farmaci, come il carvedilolo, contrariamente a quanto si pensava negli anni ottanta, hanno un effetto favorevole sulla mortalità dei pazienti con insufficienza cardiaca (32) e l'efficacia di questo farmaco è stata recentemente confermata nei pazienti in emodialisi con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro nei quali il farmaco riduce la mortalità (33). Gli  $\alpha$ -bloccanti possono causare ipotensione ortostatica e "sincope da prima dose", per questo l'inizio della terapia o l'aumento della dose di questi farmaci devono essere gestiti con cautela. Alcuni ritengono utile somministrare la prima dose la sera prima di coricarsi. I  $\beta$ -bloccanti hanno una elevata incidenza di effetti collaterali, come sonnolenza,

**TABELLA III - FARMACI SIMPATICOLITICI NEI PAZIENTI IN DIALISI: DOSI E RIMOZIONE DURANTE LA DIALISI. I FARMACI RIMOSI DALLA DIALISI CHE DOVREBBERO ESSERE SOMMINISTRATI DOPO LA SEDUTA EMODIALITICA SONO INDICATI DALL'ASTERISCO (\*). I FARMACI COMPRESI NELLA TABELLA NON SONO RIMOSI DALLA CAPD.**

Farmaci	Formulazione (mg)	Dose iniziale nei pazienti in dialisi (mg)	Dose di mantenimento nei pazienti in dialisi (mg)	Rimozione durante l'emodialisi	% di escrezione renale del farmaco	% di dose normale da prescrivere nei pazienti con insufficienza renale
<b>β-bloccanti</b>						
Acebutololo	200, 400	200 una volta/die	200-300	Si (*)	15-30%	33-50%
Atenololo	50, 100	25 a giorni alterni	25-50	Si (*)	75-85%	25-50%
Carvedilolo	6.25, 25	6.25 una volta/die	6.25-25	Si (*)	<2%	100%
Metoprololo	50, 100	50 x due volte/die	50-100 x due volte/die	Si (*)	5-10%	100%
Nadololo	20, 40, 80, 120, 160	40 a giorni alterni	40-120 a giorni alterni	Si (*)	60-75%	25%
Pindololo	5, 10	5 x due volte/dei	5-30 x due volte/die	Si (*)	36-39%	100%
Propranololo	10, 40, 80	40 x due volte/die	40-80 x due volte/die	Si (*)		100%
<b>Modulatori adrenergici</b>						
Clonidina	0.150, 0.300 TTS 2.5, 5	0.15 x due volte/die	0.15-0.3 x due volte/die TTS settimanale	No	40-70	50-75%
Labetalolo	100, 200, 300	200 x due volte/die	200-400 x due volte/die	No	<5%	100%
Terazosina	2, 5	1 x due volte/die	1-10 x due volte/die	No	10-15%	100%
Doxazosin	2, 4	1 una volta/die	1-4 una volta/die	No	<1%	100%

letargia e depressione. I β-bloccanti non selettivi hanno un effetto broncostrittore e non possono essere pertanto usati nei pazienti asmatici. L'uso dei β-bloccanti selettivi come l'atenololo va comunque fatto con cautela verificando che il paziente non abbia effetti cardiopolmonari negativi. I β-bloccanti hanno un effetto metabolico negativo sui lipidi e possono determinare iperpotassiemia perché riducono l'ingresso del potassio nelle cellule (il sistema adrenergico regola il passaggio transcellulare di potassio). Nei diabetici questi farmaci possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia e aumentare l'ipoglicemia indotta dall'insulina. Tutti i β-bloccanti riducono la frequenza cardiaca e possono interferire con la tachicardia riflessa da deplezione di volume. I β-bloccanti idrosolubili, quali atenololo e nadololo, sono escreti dai reni e pertanto il loro dosaggio deve essere ridotto nei pazienti con insufficienza renale. L'atenololo e il nadololo vengono rimossi in misura rilevante durante la seduta emodialitica pertanto è raccomandabile che siano somministrati al termine della seduta dialitica. Questa rimozione potrebbe causare un *rebound* di attività simpatica generando fenomeni di ipertensione paradossa durante la dialisi. Il dosaggio dei β-bloccanti è riportato nella Tabella III.

#### • Raccomandazione (A)

Con le cautele generali che si applicano all'uso di questi farmaci, i β-bloccanti possono essere usati nei pazienti in dialisi. Per un farmaco di questa classe (il carvedilolo) è stato dimostrato un effetto favorevole sulla mortalità nei pazienti in dialisi con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

#### Vasodilatatori

I vasodilatatori, come il minoxidil, vengono utilizzati come farmaci di seconda linea. Generalmente richiedono l'aggiunta di un farmaco simpaticolitico oppure di un β-bloccante perché tendono a causare tachicardia riflessa. Il minoxidil è generalmente riservato al trattamento dell'ipertensione resistente. Gli effetti collaterali più temibili sono legati alla tachicardia riflessa (palpitazioni, e peggioramento dell'angina pectoris). Il minoxidil è stato associato a pericardite ed è generalmente da evitare nelle donne in quanto induce ipertricosi. Questo farmaco (disponibile in formulazioni da 2,5 5 e 10 mg) si

accumula nell'insufficienza renale e va somministrato a dosi dimezzate.

## Il paziente diabetico iperteso in dialisi

Circa 1/3 dei pazienti in dialisi sono diabetici. In questi pazienti, l'ipertensione è prevalentemente a bassa renina e volume-dipendente e il suo trattamento è spesso difficile per gli effetti indesiderati dei farmaci. I bloccanti adrenergici possono aggravare l'ipotensione ortostatica dovuta alla neuropatia autonoma. La clonidina se sospesa bruscamente può causare ipertensione paradossa. In questi pazienti i  $\beta$ -bloccanti possono mascherare i sintomi dell'iperglicemia.

### • Raccomandazione (C)

I diabetici in dialisi costituiscono una categoria di pazienti nei quali le combinazioni farmacologiche vanno personalizzate effettuando numerosi tentativi che richiedono la pazienza e la *compliance* del paziente e molta dedizione da parte del medico.

## Bibliografia

1. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-9.
2. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-17.
3. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients – Past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67: 1-13.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.
5. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 249-52.
6. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-68.
7. Charra B, Calemard E, Ruffet M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41:1286-91.
8. Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 6): S125-31.
9. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Nocturnal hypoxemia, night-day, arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1078-84.
10. Tripepi G, Fagugli RM, Dattolo P, et al. Prognostic value of 24h ABPM and of night/day ratio in non diabetic, CV events free haemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 1294-302.
11. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F. Prediction of left ventricular geometry by clinic, predialysis, and 24-h ambulatory BP monitoring in dialysis patients. *J Hypertens* 1999; 17 (12 Pt 1): 1751-8.
12. Converse RL, Jacobsen TN, Jost CM, et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90: 1657-65.
13. Schalekamp MA, Beevers DG, Briggs JD, et al. Hypertension in chronic renal failure. An abnormal relation between sodium and the renin-angiotensin system. *Am J Med* 1973; 55: 379-90.
14. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5.
15. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354-9.
16. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-7.
17. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 720-4.
18. McGregor, DO, Buttimore, AL, Nicholls, MG, Lynn, KL. Ambulatory blood pressure monitoring in patients receiving long, slow home haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2676-9.
19. Covic A, Goldsmith DJ, Venning MC, Ackrill P. Long-hours home haemodialysis- The best renal replacement therapy method? *Q J Med* 1999; 92: 251-60.
20. Fagugli RM, Reboli G, Quintaliani G, et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371-6.
21. Cheig JS. Mechanism of refractory hypertension in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 340A.
22. Keen M, Janson S, Goth F. Plasma sodium (cpNa) "setpoint": Relationship to interdialytic weight gain (IWG) and mean arterial pressure (MAP) in hemodialysis patients (HDP). ASN 30th Annual meeting. San Antonio. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 241A.
23. Enia G, Panuccio V, Parlongo S, et al. Hypotensive effect of ultra-low sodium dialysate in CAPD patients: a double-blind, randomized, crossover study. 31 Ann Mtg Am Soc Nephrol. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 282A.
24. Charra B. 'Dry weight' in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1882-5.



25. Curt D, Furberg, Bruce M, Psaty, and Jeffrey V. Meyer. Nifedipine: Dose-Related Increase in Mortality in Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
26. Kestenbaum B, Gillen DL, Sherrard DJ, Seliger S, Ball A, Stehman-Breen C. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61: 2157-64.
27. Griffith TF, Chua BS, Allen AS, Klassen PS, Reddan DN, Szczech LA. Characteristics of treated hypertension in incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1260-9.
28. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JI. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-96.
29. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 29; 340: 1321-8.
30. P Brunet, K Jaber, Y Berland, and M Baz. Anaphylactoid reactions during hemodialysis and hemofiltration: role of associating AN69 membrane and angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 444-7.
31. Abu-Alfa AK, Cruz D, Perazella MA, Mahnensmith RL, Simon D, Bia MJ. ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1076-82.
32. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
33. 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. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-44.