

PREVALENZA E CONTROLLO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO EMODIALITICO CRONICO: RISULTATI DI UN AUDIT CLINICO MONOCENTRICO

Antonio Del Giudice¹, Antonio Cicchella¹, Giuseppe Di Giorgio¹, Matteo Piemontese¹, Michele Prencipe¹, Andrea Fontana², Massimiliano Copetti², Fabio Pellegrini², Filippo Aucella¹

¹IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, San Giovanni Rotondo (FG)

²IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", Unità di Biostatistica, San Giovanni Rotondo (FG)

Prevalence and control of hypertension in chronic hemodialysis patients: results of a single-centre clinical audit

Hypertension (HTN) is very common in chronic hemodialysis patients, with a prevalence of 72%, a very poor control and an annual mortality of 23%. We report the results of a clinical audit on prevalence and control of HTN in our hemodialysis patients.

The following parameters in a cohort of 89 patients were assessed in one-month observational study, conducted in October 2010: blood pressure (BP) before the beginning (preHD BP) and after the end of the treatment (postHD BP), age, sex, comorbidity, serum hemoglobin (Hb) levels, plasma and dialysate sodium levels, interdialytic weight gain (IWG), serum parathyroid hormone (PTH) levels, prescription of erythropoiesis stimulating agents (ESA) and of antihypertensive drugs. In agreement to the current guidelines, patients with preHD BP $\leq 140/90$ mmHg and postHD BP $\leq 130/80$ mmHg were considered normotensive.

Forty-nine patients (55%) were found to be hypertensive. The following comorbidities, graded as 1+ to 3+, were detected: ischemic/hypertrophic cardiopathy, dyslipidemia, peripheral arteriopathy, diabetes mellitus. Only 14.3% of patients achieved both preHD and postHD BP targets. Compared to patients whose BP was not controlled, those achieving BP targets were younger, had lower dialysate sodium levels and showed a greater IWG. No significant difference there was in serum Hb levels, plasma sodium levels, serum PTH levels, prescription of antihypertensive drugs and ESA.

Our data confirm the high prevalence of HTN and the unsatisfactory BP control in hemodialysis patients. A low-salt diet, probing for dry-weight and the antihypertensive medication may help to achieve the BP control.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors have received no financial support for the preparation of the article.

KEY WORDS:

Erythropoiesis stimulating agents, Hemodialysis, Hypertension, Parathyroid hormone, Blood pressure

PAROLE CHIAVE:

Agenti stimolanti l'eritropoiesi, Emodialisi, Ipertensione arteriosa, Paratormone, Pressione arteriosa

Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Del Giudice
IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"
S.C. di Nefrologia e Dialisi
Viale Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo (FG)
e-mail: a.delgiudice@operapadrepio.it

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è molto frequente nei pazienti in trattamento emodialitico cronico, anche a causa dell'alterato ruolo dei reni nel controllo dell'omeostasi dei volumi e della pressione arteriosa che si determina in corso di malattia renale cronica terminale. Negli USA l'ipertensione arteriosa tra i pazienti in dialisi ha

una prevalenza variabile tra il 72% (1) e l'86% (2), sovrapponibile a quella riportata in Europa (73%), ma più elevata di quella riportata in Giappone (56%) (3), ed è associata a una mortalità annua prossima al 25%. Più dell'80% dei pazienti in emodialisi cronica negli USA ha una storia clinica di ipertensione e nel 70% dei casi l'ipertensione non è trattata o non è adeguatamente controllata (2).

Mentre nella popolazione generale è stata dimostrata una relazione diretta e lineare tra pressione arteriosa e rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, gli studi condotti nei pazienti in dialisi hanno fornito risultati contrastanti. In particolare, la pressione arteriosa sistolica (PAS) costituisce, nella popolazione generale, un forte fattore predittivo di mortalità: valori più elevati sono correlati a una mortalità più elevata, che si riduce con il trattamento. Questi effetti sono più evidenti nelle popolazioni ad alto rischio, come, per esempio, gli anziani (4). Tuttavia, nei pazienti in dialisi, che pure sono a elevato rischio di eventi cardiovascolari, la relazione tra PAS e mortalità rimane controversa, essendo stata trovata, di volta in volta, assente, positiva, a forma di "U" o negativa (5).

Tale relazione negativa ("epidemiologia inversa") sarebbe da ascrivere a possibili correlazioni tra PAS e altri forti fattori di rischio, come l'insufficienza cardiaca e lo stato infiammatorio cronico (6, 7). Kalantar-Zadeh et al. proposero che, nei pazienti in dialisi, gli effetti positivi a breve termine dei più elevati valori di pressione arteriosa e di altri fattori ad essa correlati possono nascondere quelli negativi osservati nel lungo termine nella popolazione generale (4). La relazione tra PAS e mortalità potrebbe variare con il tempo, e in pazienti incidenti in emodialisi vi sarebbe un aumento della mortalità associato a una PAS <120 mmHg nei primi 2 anni di osservazione e a una PAS >150 mmHg nei pazienti con sopravvivenza superiore ai 3 anni (8). Secondo altri Autori, l'epidemiologia inversa, che correla una PAS bassa con un'elevata mortalità, sarebbe tempo-dipendente, ritrovandosi nella relazione con la mortalità a breve termine ma non in quella con la mortalità a lungo termine (9).

La diversità dei risultati può essere dovuta, almeno in parte, alle differenze nelle modalità di trattamento e nei criteri di adeguatezza della dialisi, ai diversi criteri di classificazione dell'ipertensione o all'effetto confondente dei fattori di comorbilità (10).

L'alterazione dei meccanismi di controllo dell'omeostasi dei volumi, che si produce in corso di malattia renale cronica terminale, determina una complessità di effetti che, partendo dalla positività del bilancio del sodio e dall'espansione dei liquidi extracellulari, porta, attraverso meccanismi intracellulari che interferiscono con l'ATPasi sodio/potassio-dipendente, all'accumulo intracellulare di sodio e di calcio, con conseguenti proliferazione cellulare e vasocostrizione. Recenti evidenze supportano l'ipotesi del ruolo che, nella genesi dell'ipertensione, svolgono gli elevati livelli di dimetilarginina asimmetrica (noto inibitore della sintesi dell'ossido nitrico) e di endotelina, quest'ultima, d'altro canto, in apparente correlazione con l'eritropoietina umana ricombinante usata per il trattamento dell'anemia secondaria (11).

In definitiva, appare ipotizzabile una rete complessa di interconnessioni tra diversi fattori (positività del bilancio sodico, sovraccarico di liquidi extracellulari, disfunzione dell'endotelio, attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema nervoso simpatico, rimodellamento cardiovascolare), che contribuiscono, tutti, all'ipertensione, anche se il principale responsabile è l'alterato trattamento renale del sodio (11).

In questo lavoro riportiamo i risultati di un *audit* clinico interno sulla prevalenza e sul controllo dell'ipertensione nei nostri pazienti in emodialisi cronica.

PAZIENTI E METODI

In una coorte di 89 pazienti sottoposti a trattamento emodialitico da almeno 3 mesi, con una frequenza di 3 sedute per settimana e con una durata media di 4 ore per seduta, sono stati valutati retrospettivamente i seguenti parametri relativi al mese di Ottobre 2010: età, sesso, pressione arteriosa (PA), comorbilità, incremento ponderale interdialitico, livelli sierici di emoglobina (Hb), livelli di sodio nel plasma e nel bagno di dialisi, livelli sierici di paratormone (PTH), prescrizione di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ASE) e prescrizione di farmaci antiipertensivi. La PA è stata rilevata con gli sfigmomanometri automatici collegati agli apparecchi per emodialisi 5 minuti prima dell'inizio del trattamento (PA pre-HD) e 5 minuti dopo la fine del trattamento (PA post-HD) ed è stata riportata come media dei valori relativi alle 13 sedute emodialitiche del mese in esame. L'incremento ponderale interdialitico è stato valutato come incremento percentuale rispetto al peso secco ed è stato riportato come valore medio rilevato all'inizio delle sedute emodialitiche del mese. I dati di laboratorio sono stati rilevati all'inizio della prima seduta emodialitica del mese successiva all'intervallo interdialitico lungo. Le dosi di ASE prescritte sono state espresse, dopo le opportune conversioni, in μg di metossipolietilenglicole-epoietina β per kg di peso corporeo secco per mese. I farmaci antiipertensivi prescritti sono stati espressi per classe di appartenenza e per dosi giornaliere per paziente. In accordo con le Linee Guida della *National Kidney Foundation K/DOQI* (NKF K/DOQI) (12) e della *United Kingdom Renal Association (UK Renal Association)* (13), i pazienti con PA pre-HD $\leq 140/90$ mmHg e con PA post-HD $\leq 130/80$ mmHg sono stati considerati normotesi, mentre quelli con valori di PA pre-HD $>140/90$ mmHg e con PA post-HD $>130/80$ mmHg sono stati considerati ipertesi. È stata eseguita un'analisi dei sottogruppi individuati (tutti i pazienti, i pazienti normotesi, i pazienti ipertesi) e i relativi dati rilevati sono stati confrontati. Tra i pazienti ipertesi sono state, inoltre, valutate la prevalenza di ipertensione sistolica isolata (definita da valori pre-HD

di PAS ≥ 140 mmHg e di PAD < 90 mmHg), la presenza di comorbidità e la percentuale di pazienti che raggiungevano o non entrambi i "target" pressori definiti sulla base delle Linee Guida della NKF K/DOQI (12) e della UK Renal Association (13) (PA pre-HD $\leq 140/90$ mmHg e PA post-HD $\leq 130/80$ mmHg).

La normalità distributiva dei parametri è stata formalmente valutata attraverso il test di Shapiro-Wilks e di Kolmogorov-Smirnov e graficamente mediante Q-Q plot. Per le variabili continue, i risultati sono stati riportati in termini di media e deviazione standard (\pm SD), mentre per tutte le variabili categoriche i risultati sono stati riportati in termini di frequenza assoluta e percentuale. In alcuni casi, qualora la distribuzione della variabile continua fosse fortemente asimmetrica, è stato preferibile riportare i risultati in termini di mediana con il range definito dal primo e dal terzo quartile. Le differenze tra i valori medi di tali parametri tra due gruppi di pazienti sono state valutate statisticamente attraverso il test *t* di Student per campioni indipendenti o il test della somma dei ranghi di Wilcoxon, laddove appropriato. La differenza tra le distribuzioni delle variabili categoriche è stata, invece, valutata con il test del Chi-quadrato di Pearson. La presenza di significatività statistica è stata considerata tale in riferimento a un *p-value* < 0.05 .

I risultati sono stati sottoposti ad *audit* di processo "interno". In esso, con l'ausilio di un "facilitatore" dotato di specifica preparazione e della necessaria posizione di terzietà, i medici che hanno partecipato al percorso assistenziale dei pazienti hanno sottoposto a revisione il proprio lavoro, al fine di individuare modalità condivise di miglioramento, intese in termini di prestazioni assistenziali volte a migliorare la salute e la qualità di vita dei pazienti.

RISULTATI

La Tabella I riassume i risultati relativi al confronto tra le caratteristiche cliniche e i parametri di laboratorio dei pazienti normotesi e dei pazienti ipertesi.

Differenze statisticamente significative tra i due gruppi sono state rilevate rispetto alle dosi di ASE, significativamente maggiori nel gruppo degli ipertesi (0.76 $\mu\text{g}/\text{kg}$, range: 0.25-1.36 vs 0.23 $\mu\text{g}/\text{kg}$, range: 0.07-0.84, $p=0.025$) e al numero di farmaci antiipertensivi, significativamente superiore negli ipertesi (il 28.3% degli ipertesi assumeva tre o più farmaci vs nessun farmaco tra i normotesi, $p<0.001$).

La Tabella II riassume i risultati relativi al confronto tra le caratteristiche cliniche e i parametri di laboratorio del gruppo dei pazienti ipertesi la cui PA non era controllata ("non a target") e del gruppo di pazienti ipertesi la cui PA era controllata ("a target").

Tra i pazienti ipertesi, la prevalenza di ipertensione arteriosa sistolica isolata è risultata del 46.7%. Il 35.0% dei pazienti ipertesi è risultato, inoltre, affetto anche da una cardiopatia, il 30.0% da dislipidemia, il 21.6% da diabete mellito di tipo 2 e il 10.0% da arteriopatia periferica (dati non mostrati nella Tabella).

Differenze statisticamente significative tra il gruppo di pazienti la cui PA non era controllata ("non a target") e il gruppo di pazienti la cui PA era controllata ("a target") sono state rilevate rispetto all'età, all'incremento medio ponderale percentuale interdialitico e ai valori del sodio nel bagno di dialisi. In confronto con i pazienti "non a target", quelli "a target" avevano, infatti, un'età media significativamente più bassa (55.50 \pm 13.94 anni vs 69.33 \pm 12.46 anni, $p<0.001$), esibivano un incremento medio ponderale percentuale interdialitico significativamente maggiore (4.48 \pm 1.21%

TABELLA I - CONFRONTI TRA CARATTERISTICHE CLINICHE/PARAMETRI EMATICI E LO STATO DI PRESSIONE ARTERIOSA

Variabile	Categoria	Tutti (n=89)	Normotesi (n=29)	Ipertesi (n=60)	<i>p-value</i>
Età (anni)*	-	66.72 \pm 13.90	68.00 \pm 13.87	66.10 \pm 14.00	0.549
Emoglobina (g/dL)*	-	11.99 \pm 1.62	12.38 \pm 1.60	11.81 \pm 1.61	0.116
Sodiemia (mEq/L)*	-	138.28 \pm 2.89	138.76 \pm 2.37	138.05 \pm 3.10	0.275
Sodio bagno di dialisi (mEq/L)*	-	139.93 \pm 0.54	140.00 \pm 0.71	139.90 \pm 0.44	0.794
Incremento ponderale interdialitico (%)*	-	3.95 \pm 1.15	4.11 \pm 1.13	3.87 \pm 1.16	0.364
PTH (ng/mL)**	-	197 (99.8-362)	254 (116-466)	174 (98.25-318)	0.323
ASE (mcg/kg peso/mese)**	-	0.55 (0.21-0.30)	0.23 (0.07-0.84)	0.76 (0.25-1.36)	0.025
Farmaci antiipertensivi prescritti (n)#	0	45 (50.6%)	29 (100%)	16 (26.7%)	< 0.001
	1	10 (13.5%)	0 (0%)	12 (20%)	
	2	15 (16.8%)	0 (0%)	15 (25%)	
	3 o più	17 (19.1%)	0 (0%)	17 (28.3%)	

* Variabili continue riportate in termini di media \pm deviazione standard (SD)

** Variabili continue riportate in termini di mediana (range primo-terzo quartile)

Variabili categoriche riportate in termini di frequenza assoluta e percentuale

TABELLA II - CONFRONTI TRA CARATTERISTICHE CLINICHE/PARAMETRI EMATICI E STATO "A TARGET" NEI PAZIENTI IPERTESI

Variabile	Categoria	Ipertesi (n=60)	Non a target (n=46)	A target (n=14)	p-value
Età (anni)*	-	66.10 ± 14.00	69.33 ± 12.46	55.50 ± 13.94	0.001
Emoglobina (g/dL)*	-	11.81 ± 1.61	11.89 ± 1.57	11.51 ± 1.79	0.446
Sodiemia (mEq/L)*	-	138.05 ± 3.10	138.07 ± 3.46	138.00 ± 1.47	0.920
Sodio bagno di dialisi (mEq/L)*	-	139.90 ± 0.44	140.00 (no SD)	139.57 ± 0.85	0.002
Incremento ponderale interdialitico (%)*	-	3.87 ± 1.16	3.68 ± 1.09	4.48 ± 1.21	0.024
PTH (ng/mL)**	-	174 (98.25-318)	167 (93-309)	264.5 (139-320)	0.087
ASE (mcg/kg peso/mese)**	-	0.76 (0.25-1.36)	0.93 (0.30-1.39)	0.27 (0.22-0.84)	0.064
Farmaci antiipertensivi prescritti (n)#	0	16 (26.7%)	9 (19.6%)	7 (50%)	0.220
	1	12 (20%)	12 (26.1%)	0 (0%)	
	2	15 (25%)	11 (23.9%)	4 (28.6%)	
	3 o più	17 (28.3%)	14 (30.4%)	3 (21.4%)	

* Variabili continue riportate in termini di media ± deviazione *standard* (SD)

** Variabili continue riportate in termini di mediana (*range* primo-terzo quartile)

Variabili categoriche riportate in termini di frequenza assoluta e percentuale

TABELLA III - FARMACI ANTIIPERTENSIVI PRESCRITTI

Classi	Pazienti (n)	Farmaco (dose media giornaliera per paziente)				
Calcio-antagonisti	23	amlodipina (16.66 mg)	nifedipina (42.5 mg)	manidipina (11.6 mg)	lercanidipina (15 mg)	felodipina (1.25 mg)
ACE inibitori	17	ramipril (8.19 mg)	enalapril (10 mg)	trandolapril (2 mg)		
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina	13	valsartan (104 mg)	irbesartan (200 mg)	olmesartan (25 mg)	losartan (75 mg)	telmisartan (80 mg)
β-bloccanti	11	bisoprololo (3.03 mg)	carvedilolo (12.5 mg)	nebivololo (4.16 mg)		
α-agonisti centrali	11	clonidina (367 mcg)	moxonidina (0.4 mg)			
Diuretici	8	furosemide (134.37 mg)				
α ₁ -bloccanti	7	doxazosina (6.4 mg)				

vs 3.68±1.09%, p=0.024) e esibivano una concentrazione di sodio nel bagno di dialisi significativamente inferiore (139.57±0.85 mEq/L vs 140.00 mEq/L, p=0.002). Tuttavia, sebbene la significatività statistica non fosse stata raggiunta per poco, è interessante osservare come i pazienti ipertesi "a target" assumessero anche più basse dosi di ASE, espresse in termini di µg/kg di peso corporeo/mese, rispetto ai pazienti ipertesi "non a target" (0.27 µg/kg, *range*: 0.22-0.84 vs 0.93 µg/kg, *range*: 0.30-1.39, p=0.064).

I dati relativi ai farmaci antiipertensivi prescritti sono

riportati nella Tabella III. I farmaci antiipertensivi maggiormente prescritti sono risultati i calcio-antagonisti, seguiti dagli ACE inibitori e dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

COMMENTO

L'ipertensione arteriosa è la più comune complicanza nei pazienti in trattamento emodialitico cronico.

È noto che sia la pressione arteriosa sistolica (PAS)

che quella diastolica (PAD) sono associate a danno d'organo e che, nei pazienti in dialisi, sia elevati livelli che bassi livelli di entrambe (PAS e PAD) sono associati a un alto rischio di morbilità e di mortalità cardiovascolare (14, 15). Sebbene un'alta prevalenza di ipertensione sistolica isolata sia riconosciuta nei pazienti affetti da malattia renale cronica terminale, ogni decisione clinica sul trattamento dovrebbe basarsi sulla valutazione dei valori sia della PAS che della PAD (14, 16, 17). I benefici del trattamento, in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari, della mortalità cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause, sono stati confermati dalle meta-analisi condotte da Agarwal e Sinha (18) e da Heerspink et al. (19), i quali hanno riassunto i dati dei pochi studi prospettici relativi agli effetti dei farmaci antiipertensivi sugli eventi e sulla mortalità cardiovascolare.

Nel nostro studio non siamo entrati nel merito del dibattito in ordine alla questione su quali siano le tecniche e i tempi di rilevazione dei valori di pressione arteriosa che meglio ne riflettano i valori reali: se, cioè, siano più attendibili i valori di PA rilevati prima dell'inizio (PA pre-HD) o dopo la fine della seduta dialitica (PA post-HD) o della PA mediana della seduta dialitica di metà settimana (cioè la PA mediana calcolata da tutte le pressioni arteriose ottenute durante la seduta dialitica di metà settimana, incluse le misurazioni pre-HD e post-HD) (20) o della PA ottenuta con il monitoraggio domiciliare o con il monitoraggio ambulatoriale interdialitico (quest'ultimo condotto per 44 ore, dopo la prima seduta emodialitica della settimana o dopo la seduta di metà settimana, e considerato come lo *standard* di riferimento ai fini della definizione della PA) (21).

Non siamo entrati, inoltre, nel merito di quali siano i livelli di PA da usare per la definizione di ipertensione nei pazienti in emodialisi, cioè quelli proposti da Agarwal e Lewis (PA pre-HD sistolica >150 mmHg o diastolica >85 mmHg) (21) o quelli proposti dalle Linee Guida NKF K/DOQI (12) e dalla *UK Renal Association* (13), già esposti nei metodi. Non abbiamo, inoltre, valutato l'incidenza dell'ipotensione e dell'ipertensione intradialitica, né l'entità dell'ipertensione da camice bianco o dell'ipertensione mascherata.

In modo analogo a quanto fatto da Davenport et al. (22), che condussero un audit sul controllo della pressione arteriosa in 11 centri di dialisi dell'area metropolitana di Londra utilizzando dati raccolti in maniera prospettica durante un periodo di 7 giorni, abbiamo fatto ricorso a un *audit* clinico al fine di valutare la prevalenza e il controllo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti in trattamento emodialitico regolare nella nostra unità, ma usando dati relativi a 13 sedute emodialitiche consecutive di un mese, raccolti retrospettivamente e senza valutare l'occorrenza di ipotensione intradialitica.

La prevalenza di ipertensione arteriosa tra i nostri pazienti, valutata secondo i criteri descritti nei metodi, è risultata del 67.4%, un valore indubbiamente elevato, anche se inferiore a quelli del 72-86% riportati negli USA (1, 2).

Per quanto concerne i dati relativi al controllo della PA, solo il 23.3% dei nostri pazienti raggiungeva i "target" pressori sia pre-HD che post-HD, una percentuale solo di poco inferiore a quella del 26% riportata da Davenport et al. (22).

Abbiamo già accennato alla complessità dei fattori coinvolti nella fisiopatologia del controllo della pressione arteriosa nei pazienti in dialisi: dai fattori cardiovascolari (funzione cardiaca, rigidità delle pareti delle arterie di grosso calibro, tono vasomotorio delle arteriole di resistenza), alla neuropatia autonoma, al sodio introdotto con la dieta e a quello contenuto nel bagno di dialisi, alla conseguente ipervolemia cronica, all'attivazione del sistema renina-angiotensina e all'iperattività del sistema nervoso autonomo, per parlare solo dei principali (11, 23). Nel nostro studio abbiamo potuto valutare solo i livelli sierici di Hb, la concentrazione di sodio nel plasma e nel bagno di dialisi, l'incremento ponderale interdialitico, i livelli sierici di PTH e le dosi di ASE e di farmaci antiipertensivi prescritte.

I livelli sierici di Hb e la concentrazione di sodio nel plasma e nel bagno di dialisi non sono risultati significativamente differenti tra i pazienti normotesi e i pazienti ipertesi. La concentrazione di sodio nel bagno di dialisi è risultata, invece, significativamente più bassa nel gruppo di pazienti ipertesi che raggiungevano i "target" pressori rispetto al gruppo dei pazienti ipertesi che non li raggiungevano, ed è ipotizzabile che essa possa aver contribuito al raggiungimento dei "target" pressori.

Il fatto, poi, che l'incremento ponderale interdialitico sia risultato significativamente maggiore nei pazienti ipertesi che raggiungevano i "target" pressori rispetto ai pazienti ipertesi che non li raggiungevano, può far supporre, nei primi, una maggiore efficacia dell'ultrafiltrazione nella rimozione di acqua plasmatica.

Il ruolo del PTH nello sviluppo dell'ipertensione è, verosimilmente, mediato dagli elevati livelli di calcio intracellulare che si producono in corso di iperparatiroidismo secondario e che causano contrazione della muscolatura liscia arteriolare e aumento delle resistenze periferiche (24). Paradossalmente, nel nostro studio, il PTH è risultato più alto nei normotesi rispetto agli ipertesi e negli ipertesi "a target" rispetto agli ipertesi "non a target", anche se tali differenze non sono risultate statisticamente significative.

Quanto agli ASE, comunemente usati per accrescere i livelli di emoglobina nei pazienti con malattia renale cronica e per migliorarne la sopravvivenza e la quali-

tà di vita, è noto come l'ipertensione arteriosa sia considerata uno dei principali effetti collaterali e avversi associati al loro uso, come risultato di molteplici meccanismi, tra cui l'espansione del volume plasmatico, l'aumento della viscosità ematica e un possibile effetto vasocostrittore diretto (25, 26).

Proprio per quanto riguarda le dosi di ASE somministrate, nel nostro studio abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa tra i pazienti ipertesi e i pazienti normotesi e una differenza evidente, ma non significativa, tra i pazienti ipertesi "a target" e i pazienti ipertesi "non a target".

Per quanto attiene, invece, al numero di farmaci antiipertensivi prescritti, abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa solo tra i pazienti ipertesi e i pazienti normotesi.

Lo studio presenta limiti oggettivi, dei quali va tenuto conto. Tra essi, la sua natura retrospettiva e il riferimento ai valori di PA pre- e post-HD, che sono ritenuti stime imprecise della pressione arteriosa ambulatoriale interdialitica (27).

Tuttavia possono essere tratte alcune conclusioni. Innanzitutto, il fatto che il 50% dei pazienti ipertesi "a target" non assumesse alcun farmaco conferma le concrete possibilità di ottenere la normalizzazione della PA con il solo trattamento dialitico che preveda un'adeguata ultrafiltrazione e che consenta di raggiungere il "peso secco" (28).

In secondo luogo, i nostri dati, che mostrano un controllo pressorio indubbiamente inadeguato in oltre i tre quarti dei pazienti, pur a fronte di un maggiore numero di farmaci antiipertensivi prescritti, inducono a riconsiderare la gestione della terapia farmacologica.

Infine, il fatto che quasi il 20% dei nostri pazienti ipertesi che non raggiungevano i "target" pressori non assumesse alcun farmaco antiipertensivo deve farci porre il problema dell'inerzia terapeutica. Il ricorso alle tecniche, recentemente suggerite, di monitoraggio domiciliare e di telemonitoraggio della pressione arteriosa può, rispetto al solo monitoraggio della pressione arteriosa "clinica", aiutare a combattere l'inerzia terapeutica e a migliorare il controllo pressorio (29).

Dopo l'effettuazione dell'*audit* si è convenuto sulla necessità di individuare con maggiore accuratezza il "peso secco" post-dialitico dei singoli pazienti, non solo sulla base dei criteri clinici (insorgenza di ipotensione sintomatica o di crampi muscolari, raggiungimento del "target" pressorio e conseguente possibilità di sospendere l'eventuale trattamento farmacologico antiipertensivo), ma anche dando maggiore impulso alla misurazione del diametro della vena cava inferiore e alla bioimpedenziometria. Si è cercato di ottenere il raggiungimento del peso secco (o, in alternativa, il raggiungimento di un soddisfacente "peso target") con la prescrizione di bagni di dialisi a concentra-

zione sodica personalizzata, che corrispondano alla concentrazione pre-dialitica di sodio plasmatico di ciascun paziente, e con il ricorso a graduali e progressivi aumenti dell'ultrafiltrazione. Si è convenuto, inoltre, sulla necessità di precisare meglio il *pattern* del comportamento pressorio dei pazienti, soprattutto durante il periodo interdialitico, consigliando l'automonitoraggio domiciliare o il monitoraggio ambulatoriale continuo della pressione arteriosa. Ci si è proposti, infine, di adottare una gestione della terapia farmacologica più ragionata, adottando un più preciso "timing" nella prescrizione dei farmaci antiipertensivi e tenendo conto della farmacocinetica delle singole classi e dei singoli farmaci e dell'eventuale relativa quota di rimozione con l'emodialisi.

CONCLUSIONI

In conclusione, i nostri dati, in linea con quelli di altri studi più ampi, mostrano un'elevata prevalenza e un inadeguato controllo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti in trattamento emodialitico cronico. Unitamente a una maggiore attenzione al trattamento non farmacologico (riduzione dell'apporto sodico con la dieta e raggiungimento del peso secco), i farmaci antiipertensivi possono aiutare a ottenere un più adeguato controllo della pressione arteriosa.

RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa (IA) è altamente prevalente nei pazienti in emodialisi cronica, è scarsamente controllata e comporta una mortalità annua del 23%. Riportiamo qui i risultati di un audit clinico interno sulla prevalenza e sul controllo dell'IA nei nostri pazienti emodializzati.

Nell'Ottobre 2010 abbiamo condotto uno studio osservazionale di un mese, valutando i seguenti parametri in una coorte di 89 pazienti: pressione arteriosa prima dell'inizio (PA pre-HD) e dopo la fine del trattamento (PA post-HD), età, sesso, comorbilità, livelli sierici di emoglobina (Hb), concentrazione sodica nel plasma e nel bagno di dialisi, incremento ponderale interdialitico (IPI), concentrazione sierica di paratormone (PTH) e prescrizione di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ASE) e di farmaci antiipertensivi. In accordo con i suggerimenti delle Linee Guida correnti, i pazienti con PA pre-HD $\leq 140/90$ mmHg e PA post-HD $\leq 130/80$ mmHg sono stati considerati normotesi.

Quarantanove pazienti (55%) sono risultati ipertesi. Essi erano affetti da 1, 2, 3 o più delle seguenti comorbilità: cardiopatia ischemico/ipertrofica, dislipidemia, arteriopatia periferica e diabete mellito. Solo il 14.3% dei pazienti raggiungeva entrambi i "target" di PA (pre-HD e post-HD). Rispetto ai pazienti che non raggiungevano

entrambi i "target" pressori, quelli che li raggiungevano erano più giovani, avevano una minore concentrazione sodica nel bagno di dialisi ed esibivano un maggiore IPI. Non vi erano differenze significative quanto a livelli sierici di Hb, concentrazione sodica plasmatica, livelli sierici di PTH e prescrizione di ASE e di antiipertensivi.

I nostri dati confermano l'elevata prevalenza di IA e il suo inadeguato controllo nei pazienti in emodialisi. Un ridotto apporto di sodio con la dieta, il raggiungimento del peso secco e i farmaci antiipertensivi possono aiutare a ottenere il controllo della pressione arteriosa.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e per lo svolgimento dello studio.

TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Nessuna.

BIBLIOGRAFIA

1. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461-8.
2. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, et al. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-7.
3. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Japan, Europe, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 16-21.
4. Kalantar-Zadeh M, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 67: 793-808.
5. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients: past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67: 1-13.
6. 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.
7. Stevinkel P, Heimburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
8. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, et al. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 513-20.
9. Bos WJ, van Manen JG, Noordzij M, et al. Is the inverse relation between blood pressure and mortality normalized in 'low-risk' dialysis patients? *J Hypertens* 2010; 28: 439-45.
10. van Manen JC, van Dijk PC, Stel VS, et al. Confounding effect of co-morbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 187-95.
11. Chazot C. Managing dry weight and hypertension in dialysis patients: still a challenge for the nephrologist in 2009? *J Nephrol* 2009; 22: 587-97.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (Suppl. 3): S1-153.
13. Renal Association Standards. Treatment of Adults and Children with Renal Failure Standards and Audit Measures, 3rd edn. Royal College of Physicians of London and the Renal Association: London 2002; 39.
14. Li Z, Lacson Jr E, Lowrie EG, et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 606-15.
15. Chang TI, Friedman GD, Cheung AK, Greene T, Desai M, Chertow GM. Systolic blood pressure and mortality in prevalent haemodialysis patients in the HEMO study. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 98-105.
16. Peixoto AJ, Santos SF. Blood pressure management in hemodialysis: what have we learned? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 561-6.
17. Levin NW, Kotanko P, Eckardt K-U, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77: 273-84.
18. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53: 860-6.
19. 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; 373 (9668): 1009-15.
20. Agarwal R, Mtiku T, Teegene GG, et al. Diagnosing hypertension by intradialytic blood pressure recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1364-72.
21. Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1982-9.
22. Davenport A, Cox C, Thuraingham R. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2008; 73: 759-64.
23. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 227-44.
24. Sedighi O, Makhloogh A, Kashi Z, Zahedi M. Relationship between serum parathyroid hormone and hypertension in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5: 267-70.
25. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with

- chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-8.
26. Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 470-80.
 27. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre and post dialysis blood pressure are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 389-98.
 28. Agarwal R, Weir MR. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1255-60.
 29. Agarwal R, Bills JE, Hect TJW, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control. A systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2011; 57: 29-38.