



* Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Π.Α. Σαραφίδης¹
Χ. Λουτράδης¹
Α. Καρπέτας²
Ε. Παπαδοπούλου¹
Γ. Τζανής¹
Α. Μπίκος¹

Β. Ράπτης³
Χ. Συργκάνης⁴
Β. Λιακόπουλος⁵
Αικ. Παπαγιάννη¹
Γ. Bakris⁶
Γ. Parati⁷

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με τελικού σταδίου Χρόνια Νεφρική Νόσο υπό αιμοκάθαρση διατρέχουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας¹. Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έχουν δείξει ότι η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), υπολογιζόμενη από περι-διαλυτικές μετρήσεις της ΑΠ, σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνησιμότητα²⁻⁴. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι οι τιμές της ΑΠ πριν και μετά την αιμοκάθαρση εμφανίζουν σχέση σχήματος J ή U με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα, σε αντίθεση με την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM) που σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα^{5,6}. Σκοπός της μελέτης είναι να εξετάσει, για πρώτη φορά, την προγνωστική αξία της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ (BPV) για τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη συνολική θνησιμότητα με τη χρήση της ABPM σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε προοπτική μελέτη κοόρτης, 227 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 44ωρη ABPM με τη συσκευή Mobil-O-Graph NG κατά τη διάρκεια της μεσοδιαλυτικής περιόδου έπειτα από μία ενδιάμεση συνεδρία αιμοκάθαρσης και παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 30,17 ± 17,70 μηνών. Η μεταβλητότητα της 44ωρης ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία υπολογίστηκε με την τυπική απόκλιση (SD), τη σταθμισμένη SD (wSD), τον συντελεστή μεταβλητότητας (CV) και τη μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός της συνολικής θνησιμότητας και των περιπτώσεων μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν: (i) τη συνολική θνησιμότητα, (ii) την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, (iii) τον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού, αναζωογό-

* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, ² Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη, ³ Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Περία», Κατερίνη, ⁴ Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Αχιλλοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Βόλου, ⁵ Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, ⁶ Department of Medicine, American Society of Hypertension Comprehensive Hypertension Center, The University of Chicago Medicine, Chicago, Illinois, USA, ⁷ Department of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, IRCCS S. Luca Hospital, Istituto Auxologico Italiano & Dept of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Milan, Italy

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Α. Σαραφίδης, MD, MSc, PhD, Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Κωνσταντινούπολης 49, Θεσσαλονίκη 546 42 • E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

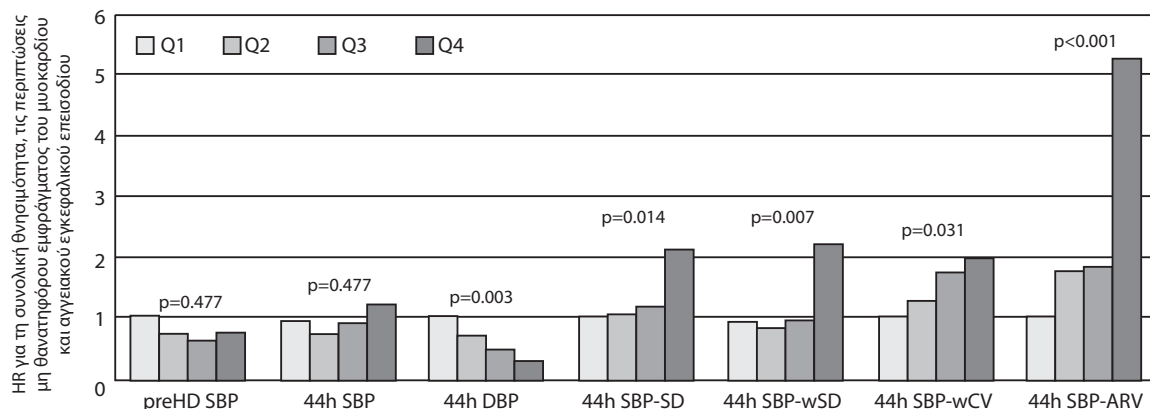
νησης ύστερα από καρδιακή ανακοπή και νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια. Για τη σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης των καταληκτικών σημείων στα τεταρτημόρια των ασθενών, δημιουργήθηκαν καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier και εφαρμόστηκε η δοκιμασία log-rank test. Η επίδραση διαφόρων δημογραφικών και κλινικο-εργαστηριακών παραμέτρων, των τιμών της περιπατητικής ΑΠ και των δεικτών αρτηριακής σκληρίας, που πιθανά επηρεάζουν τη συσχέτιση των δεικτών BPV με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, αξιολογήθηκε με την εφαρμογή μονο- και πολυπαραγοντικών στατιστικών μοντέλων αναλογικού κινδύνου (Cox regression analysis).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά δημογραφικά, σωματομετρικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η ελευθερία (cumulative freedom) από το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν όμοια για τα τεταρτημόρια της ΑΠ πριν την αιμοκάθαρση και της 44ωρης συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ), σημαντικά αυξημένη για τα υψηλότερα τεταρτημόρια της 44ωρης διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) και σημαντικά μειωμένη για τα υψηλότερα τεταρτημόρια 44ωρης ΣΑΠ-SD ($p=0,014$), wSD ($p=0,007$), CV ($p=0,031$) και ARV (83,9%, 71,9%, 70,2% και 43,9% για τα τεταρτημόρια 1 έως 4 αντίστοιχα, $p<0,001$). Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίστηκαν και για το σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο. Τα τεταρτημόρια της BPV για τη 44ωρη ΔΑΠ δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους για κανένα από τα καταληκτικά σημεία που εξετάστηκαν. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τον σχετικό κίνδυνο (Hazard Ratio, HR) για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν σημαντικά μειωμένος για τα υψηλότερα τεταρτημόρια της 44ωρης ΔΑΠ ($p=0,003$) και αυξημένος για υψηλότερα τεταρτημόρια όλων των δεικτών BPV της 44ωρης ΣΑΠ. Τα υψηλότερα τεταρτημόρια της 44ωρης ΣΑΠ-ARV εμφάνιζαν σημαντικά αυξημένα HR και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Η 44ωρη ΔΑΠ-CV και 44ωρη ΔΑΠ-ARV εμφάνιζαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μόνο για το σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο (Τεταρτημόριο 4: HR: 2,163, 95% CI: 1,064-4,397, logrank- $p=0,033$ και HR: 1,907, 95% CI: 1,051-3,458, logrank- $p=0,019$ συγκριτικά με το Τεταρτημόριο 1). Στην ανάλυση

Πίνακας 1. Βασικά δημογραφικά, σωματομετρικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Παράμετρος	Τιμή
N	227
Ηλικία (χρόνια)	62,75±14,20
Χρόνος παρακολούθησης (μήνες)	30,17±17,70
Γυναίκες (n, %)	88 (38,8%)
Βάρος (kg)	72,82±15,33
Ύψος (cm)	168,50±9,13
BMI (kg/m ²)	25,67±4,76
Χρόνος σε ΑΚ (μήνες)	28,0 (3-292,6)
Διαβήτης (n, %)	66 (29,1%)
Αρτηριακή Υπέρταση (n, %)	169 (74,4%)
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	49 (21,6%)
Περιφερική αγγειοπάθεια (n, %)	15 (6,6%)
Στεφανιαία νόσος (n, %)	53 (23,3%)
Καρδιακή ανεπάρκεια (n, %)	27 (11,9%)
ΑΕΕ (n, %)	18 (7,9%)
Κάπνισμα (n, %)	45 (19,8%)
Ουρία (mg/dl)	138,76±35,99
Κρεατινίνη (mg/dl)	8,39±2,55
Ασβέστιο (mg/dl)	8,99±0,73
Φόσφορος (mg/dl)	5,15±1,44
Παραθορμόνη (pg/ml)	322,02±249,04
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)	11,35±1,34
Αλβουμίνη (gr/dl)	4,00±0,38
RAAS blockers (n, %)	
ARBs	35 (15,4%)
ACEIs	23 (10,1%)
Αναστολείς ρενίνης	1 (0,4%)
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης (n, %)	3 (1,3%)
CCBs (n, %)	105 (46,3%)
Διουρητικά της αγκύλης (n, %)	77 (33,9%)
B-αποκλειστές (n, %)	122 (53,7%)
Κεντρικός δρώντα αντιυπερτασικά (n, %)	35 (15,4%)
Ερυθροποιητίνη (n, %)	175 (77,1%)
Στατίνη (n, %)	94 (41,4%)
ΣΑΠ πριν από την αιμοκάθαρση (mmHg)	144,8±23,2
ΔΑΠ πριν από την αιμοκάθαρση (mmHg)	86,7±13,8
44ωρη ΣΑΠ (mmHg)	133,5±18,6
44ωρη ΔΑΠ (mmHg)	79,2±12,2
44ωρη ΣΑΠ SD (mmHg)	16,07±3,90
44ωρη ΔΑΠ SD (mmHg)	11,24±2,17
44ωρη ΣΑΠ wSD (mmHg)	15,38±3,68
44ωρη ΔΑΠ wSD (mmHg)	10,79±2,06
44ωρη ΣΑΠ CV (%)	12,07±2,59
44ωρη ΔΑΠ CV (%)	14,41±3,13
44ωρη ΣΑΠ ARV (mmHg)	11,95±3,11
44ωρη ΔΑΠ ARV (mmHg)	8,99±1,82
44ωρη PWV (m/sec)	9,36±2,12
URR (%)	69,1 (40,0-94,0)
Ρυθμός UF (ml/h/kg)	7,43±3,77
Μεσοδιαλυτική αύξηση ΣΒ (kg)	1,88±1,02



Εικόνα 1. Σχετικός κίνδυνος για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τα τεταρτημόρια: ΣΑΠ πριν την αιμοκάθαρση (preHD SBP), 44ωρη περιφερική ΣΑΠ (44h pSBP), 44ωρη περιφερική ΔΑΠ (44h-DBP), 44ωρη ΣΑΠ τυπική απόκλιση (44h-SBP-SD), 44ωρη ΣΑΠ σταθμισμένη SD (44h-SBP-wSD), 44ωρη ΣΑΠ συντελεστής μεταβλητότητας (44h-SBP-CV) και 44ωρη ΣΑΠ μέση πραγματική μεταβλητότητα (44h-SBP-ARV).

αναλογικού κινδύνου, όλοι οι δείκτες ΣΑΠ-BPV σχετίστηκαν με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ανεξάρτητα από τα επίπεδα της 44ωρης ΣΑΠ και της αύξησης του σωματικού βάρους κατά τη μεσοδιαλυτική περίοδο (ARV: HR: 1,115, 95% CI: 1,048-1,185, ανά mmHg αύξησης), αλλά όχι και μετά την προσαρμογή για την 44ωρη PWV (ARV: HR: 1,061, 95% CI: 0,989-1,137, ανά mmHg αύξησης). Περαιτέρω προσαρμογή των στατιστικών μοντέλων για άλλες παραμέτρους (ηλικία, χρόνος σε αιμοκάθαρση, φύλο κλπ.) δεν μετέβαλε τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει για πρώτη φορά την υψηλή προγνωστική αξία της βραχυπρόθεσμης BPV στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Τα υψηλότερα τεταρτημόρια των δεικτών ΣΑΠ-BPV σχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην αιμοκάθαρση, σε αντίθεση με τα επίπεδα της περι-διαλυτικής και της περιπατητικής ΣΑΠ. Από τα ευρήματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώνεται ότι η αρτηριακή σκληρότητα αποτελεί ένα από τα βασικά αίτια που καθορίζουν τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ, και τη σχέση της με τη συνολική θνησιμότητα και τα καρδιαγγειακά συμβαμάτα. Η βραχυπρόθεσμη BPV πιθανά αποτελεί σημαντικό αιμοδυνα-

μικό παράγοντα που σχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. USRDS: Chapter 6: Mortality. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 (3): S391-S404.
2. Brunelli SM, Thadhani RI, Lynch KE, et al. Association between long-term blood pressure variability and mortality among incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (4): 716-726.
3. Rossignol P, Cridlig J, Lehert P, Kessler M, Zannad F. Visit-to-visit blood pressure variability is a strong predictor of cardiovascular events in hemodialysis: insights from FOSIDIAL. *Hypertension* 2012; 60 (2): 339-346.
4. Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche KJ, et al. Predialysis systolic BP variability and outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (4): 799-809.
5. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. *Hypertension* 2016; 67 (6): 1093-1101.
6. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (4): 620-640.