



* Η επίδραση της συγκέντρωσης νατρίου διαλύματος αιμοκάθαρσης στη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ενδοδιαλυτική υπέρταση: Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

Φ. Ιατρίδης¹

Μ. Θεοδωρακοπούλου¹

Ε. Καρκαμάνη¹

Ε. Ξαγάς²

Α. Καρπέτας³

Ι. Χαλκιώτη¹

Ι. Ρέβελας²

R. Ekart⁴

Σ. Μαντή¹

Π. Γιαμαλής¹

Π. Σαραφίδης¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνήθης απάντηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στην υπερδιήθηση είναι η σταδιακή μείωση αυτής κατά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης ακολουθούμενη από προοδευτική αύξηση κατά το μεσοδιαλυτικό διάστημα¹. Ωστόσο, 10%-15% των ασθενών υπό αιμοκάθαρση εμφανίζει ενδοδιαλυτική υπέρταση (Intradialytic Hypertension, IDH), δηλαδή μια παρόδοξη αύξηση της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση ή αμέσως μετά, φαινόμενο που φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ (blood pressure variability, BPV) περιγράφει τις ανξομειώσεις της ΑΠ σε ορισμένο χρονικό διάστημα και διακρίνεται σε στιγμιαία, βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη. Η βραχυπρόθεσμη BPV αντιπροσωπεύει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση νευρικών, αγγειακών, χημικών και ρεολογικών παραγόντων σε περιβαλλοντικά, συναισθηματικά και συμπεριφο-

ρικά ερεθίσματα και αξιολογείται κυρίως με τη χρήση της περιπατητικής καταγραφής ΑΠ (ABPM).

Στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έχει φανεί πως η BPV αυξάνεται σημαντικά από την 1^η στη 2^η μεσοδιαλυτική ημέρα, φαινόμενο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου². Σε πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε δύο διαφορετικές φαρμακολογικές παρεμβάσεις (νεπιβολόλη και ιβεσαρτάνη) σε ασθενείς με IDH, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της 24ωρης ΑΠ και με τα δύο φάρμακα, ενώ η νεπιβολόλη μείωσε επίσης τη βραχυπρόθεσμη BPV³. Η επίδραση μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων στη βραχυπρόθεσμη BPV σε αυτό τον πληθυσμό δεν έχει εξεταστεί. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την επίδραση της χαμηλής –συγκριτικά με τη συνήθη– συγκέντρωσης νατρίου του διαλύματος αιμοκάθαρσης, στη βραχυπρόθεσμη BPV ασθενών με IDH.

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

¹ Α΄ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

² Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Φροντίς», Αθήνα, Ελλάδα

³ Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

⁴ Department of Nephrology, University Clinical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

✉ **Αλληλογραφία:** Φωτεινή Ιατρίδης, MD, MSc, PhD • Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ. 54642 • Τηλ.: +30 6978995896 • E-mail: fotini.iatridi@gmail.com

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί δευτερεύουσα ανάλυση μίας μονής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής διασταυρούμενης σειράς, με πρωτεύοντα στόχο να εξετάσει την επίδραση της χαμηλής (137 mEq/L) έναντι της συνήθους (140 mEq/L) συγκέντρωσης νατρίου του διαλύματος αιμοκάθαρσης στη 48ωρη περιπατητική ΑΠ σε ασθενείς με IDH (NCT05430438)⁴. Συμμετείχαν 30 ενήλικες ασθενείς με IDH, οι οποίοι βρισκόταν σε αιμοκάθαρση για τουλάχιστον 3 μή-

νες, από 4 διαφορετικά κέντρα αιμοκάθαρσης, 3 στην Ελλάδα και 1 στη Σλοβενία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε 4 συνεδρίες με χαμηλή (137 mEq/L) και, μετά από περίοδο έκπλυσης 2 εβδομάδων, σε 4 συνεδρίες με συνήθη (140 mEq/L) συγκέντρωση νατρίου διαλύματος ή αντίστροφα. Στο τέλος κάθε περιόδου με τη διαφορετική συγκέντρωση νατρίου, εφαρμόστηκε 48ωρη ABPM με τη συσκευή Mobil-O-Graph NG. Βάσει αυτής υπολογίστηκαν οι ακόλουθες παράμετροι BPV:

$$\bullet \text{ SD (τυπική απόκλιση): } SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N |BP_{k+1} - \overline{BP}|}$$

$$\bullet \text{ CV (συντελεστής διακύμανσης): } CV = \frac{SD}{(\text{μέση τιμή ΑΠ})} \times 100,$$

$$\bullet \text{ wSD (σταθμισμένη SD): } wSD = \frac{(\text{ημερήσια SD} \times \text{ημερήσιες ώρες}) + (\text{νυχτερινή SD} \times \text{νυχτερινές ώρες})}{(\text{περίοδος 24 ωρών})},$$

$$\bullet \text{ ARV (μέση πραγματική μεταβλητότητα): } ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|.$$

Όλες οι διαδικασίες διεξήχθησαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (2013) και το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 1 φαίνονται τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης. Συνολικά 29 ασθενείς

(17 άνδρες και 12 γυναίκες) με μέση ηλικία $64,6 \pm 17,6$ έτη συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Η μέση 48ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ (ΣΑΠ/ΔΑΠ) ήταν σημαντικά χαμηλότερες με τη χαμηλή έναντι της συνήθους συγκέντρωσης νατρίου ($137,6 \pm 17,0/81,4 \pm 13,7$ έναντι $142,9 \pm 14,5/84,0 \pm 13,9$ mmHg, $p = 0,005/ p = 0,007$ αντίστοιχα).

Πίνακας 1. Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Παράμετρος	Τιμή	Παράμετρος	Τιμή
N	29	Αντιυπερτασική αγωγή	
Ηλικία (έτη)	$64,6 \pm 17,6$	ACEIs/ARBs (n, %)	11 (37,9%)
Άνδρες (n, %)	17 (58,6%)	CCBs (n, %)	18 (62,1%)
Ξηρό βάρος (kg)	$68,97 \pm 15,41$	β-αποκλειστές (n, %)	18 (62,1%)
Διάρκεια αιμοκάθαρσης (μήνες)	28,70 (8,3-69,8)	Διουρητικά της αγκύλης (n, %)	17 (58,6%)
Ομάδα τυχαιοποίησης*		Κεντρικώς δρώντα (n, %)	5 (17,2%)
Ομάδα Α	13 (44,8%)	α-αποκλειστές (n, %)	11 (37,9%)
Ομάδα Β	16 (55,2%)	Ερυθροποιητίνη (n, %)	25 (83,3%)
Συννοσηρότητες		IDWG (kg)	$1,7 \pm 0,91$
ΑΥ (n, %)	29 (100%)	*Η ομάδα Α υποβλήθηκε αρχικά σε αιμοκάθαρση με διάλυμα νατρίου 137 mEq/L και έπειτα 140 mEq/L. Η ομάδα Β υποβλήθηκε αρχικά σε αιμοκάθαρση με διάλυμα νατρίου 140 mEq/L και έπειτα 137 mEq/L.	
Σακχαρώδης διαβήτης (n, %)	12 (41,4%)		
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	29 (100%)	Συντομογραφίες: ACEIs: αναστολείς μεταπρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ARBs: αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, CCBs: calcium channel blockers, IDWG: interdialytic weight gain, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση	
Στεφανιαία νόσος (n, %)	11 (37,9%)		
Καρδιακή ανεπάρκεια (n, %)	12 (41,4%)		
Περιφερική αγγειακή νόσος (n, %)	9 (31,0%)		

Δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ κατά το 48ωρο και τις 24ωρες περιόδους

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι διαφορές στους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά τη 48ωρη και τις αντίστοιχες 24ωρες περιόδους. Οι δείκτες μεταβλητότητας της 48ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ δεν διέφεραν μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων νατρίου. Όλοι οι δείκτες μεταβλητότητας της ενδοδιαλυτικής ΣΑΠ/ΔΑΠ ήταν αριθμητικά υψηλότεροι με το χαμηλό σε σύγκριση με το σύνθετο νάτριο διαλύματος, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται στατιστική σημαντικότητα. Σχετικά με τα 24ωρα διαστήματα, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων στις παραμέτρους μεταβλητότητας της ΣΑΠ (με εξαίρεση το ΣΑΠ-CV κατά το 1^ο 24ωρο) ή της ΔΑΠ, αν και παρόμοιο μοτίβο αριθμητικά χαμηλότερων τιμών με το χαμηλό νάτριο διαλύματος παρατηρήθηκε για όλες τις παραμέτρους της ΔΑΠ κατά το 2^ο 24ωρο.

Δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ κατά τις ημερήσιες και νυχτερινές περιόδους

Οι δείκτες μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ την 1^η ημέρα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων νατρίου του διαλύματος, ενώ τη 2^η ημέρα όλες οι παράμετροι μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ, με εξαίρεση τη ΣΑΠ-ARV, ήταν χαμηλότερες με το χαμηλό νάτριο, με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική μόνο για τη ΔΑΠ-SD ($10,10 \pm 3,11$ έναντι $11,40 \pm 3,16$ mmHg, $p = 0,048$). Όσον αφορά στις νυχτερινές περιόδους, παρατηρήθηκαν μη σημαντικές διαφορές την 1^η νύχτα, με τάση για αριθμητικά υψηλότερες τιμές κατά τη 2^η νύχτα με τη χαμηλή σε σύγκριση με τη συνήθη συγκέντρωση νατρίου. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές μόνο για το ΣΑΠ-CV και τη ΣΑΠ-ARV (ΣΑΠ-CV: $10,60 \pm 4,56$ έναντι $9,05 \pm 3,59\%$, $p = 0,044$ και ΣΑΠ-ARV: $12,33 \pm 5,74$ έναντι $10,45 \pm 3,71$ mmHg, $p = 0,041$ με τη χαμηλή έναντι της συνήθους συγκέντρωσης νατρίου, αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά την ενδοδιαλυτική, 48ωρη και 24ωρες περιόδους.

Παράμετρος	137 mEq/L	140 mEq/L	p	Παράμετρος	137 mEq/L	140 mEq/L	p
Δείκτες μεταβλητότητας ΣΑΠ				Δείκτες μεταβλητότητας ΔΑΠ			
48ωρο				48ωρο			
SD (mmHg)	$17,16 \pm 5,34$	$16,99 \pm 4,33$	0,808	SD (mmHg)	$11,30 \pm 2,82$	$11,50 \pm 2,58$	0,626
wSD (mmHg)	$16,08 \pm 4,99$	$16,13 \pm 4,16$	0,943	wSD (mmHg)	$10,71 \pm 2,75$	$10,95 \pm 2,49$	0,542
CV (%)	$12,46 \pm 3,58$	$11,93 \pm 3,18$	0,201	CV (%)	$14,12 \pm 4,01$	$14,01 \pm 4,13$	0,817
ARV (mmHg)	$12,22 \pm 3,70$	$11,37 \pm 3,34$	0,181	ARV (mmHg)	$8,27 \pm 2,44$	$8,49 \pm 1,93$	0,561
Ενδοδιαλυτική περίοδος				Ενδοδιαλυτική περίοδος			
SD (mmHg)	$13,35 \pm 6,29$	$11,87 \pm 5,25$	0,18	SD (mmHg)	$8,55 \pm 4,39$	$7,20 \pm 2,88$	0,086
CV (%)	$9,33 \pm 3,96$	$7,99 \pm 3,26$	0,081	CV (%)	$10,25 \pm 5,74$	$8,20 \pm 3,21$	0,05
ARV (mmHg)	$10,02 \pm 6,81$	$9,51 \pm 5,12$	0,718	ARV (mmHg)	$6,44 \pm 4,76$	$5,41 \pm 2,69$	0,294
1^ο 24ωρο				1^ο 24ωρο			
SD (mmHg)	$17,46 \pm 5,75$	$16,38 \pm 5,04$	0,14	SD (mmHg)	$11,34 \pm 3,05$	$11,00 \pm 2,83$	0,496
wSD (mmHg)	$15,80 \pm 5,50$	$15,55 \pm 4,80$	0,72	wSD (mmHg)	$10,38 \pm 2,99$	$10,37 \pm 2,70$	0,985
CV (%)	$12,73 \pm 4,01$	$11,42 \pm 3,63$	0,006	CV (%)	$14,14 \pm 4,41$	$13,34 \pm 4,22$	0,204
ARV (mmHg)	$12,06 \pm 3,81$	$11,37 \pm 3,58$	0,285	ARV (mmHg)	$8,25 \pm 2,68$	$8,11 \pm 1,99$	0,752
2^ο 24ωρο				2^ο 24ωρο			
SD (mmHg)	$16,16 \pm 5,54$	$16,22 \pm 4,44$	0,947	SD (mmHg)	$10,76 \pm 3,07$	$11,48 \pm 2,82$	0,194
wSD (mmHg)	$15,15 \pm 4,83$	$15,20 \pm 4,28$	0,953	wSD (mmHg)	$10,10 \pm 2,76$	$10,80 \pm 2,62$	0,184
CV (%)	$11,69 \pm 3,67$	$11,42 \pm 3,01$	0,611	CV (%)	$13,51 \pm 4,26$	$14,02 \pm 4,17$	0,413
ARV (mmHg)	$12,36 \pm 4,11$	$11,39 \pm 3,97$	0,248	ARV (mmHg)	$8,29 \pm 2,42$	$8,84 \pm 2,60$	0,297

Συντομογραφίες: ARV: μέση πραγματική μεταβλητότητα, CV: συντελεστής μεταβλητότητας, SD: τυπική απόκλιση, wSD: σταθμισμένη SD

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη η χαμηλή συγκέντρωση νατρίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης, παρά τη σημαντική μείωση της περιπατητικής ΑΠ, δεν είχε σημαντική επίδραση στη BPV. Όπως έχει προταθεί, οι αλλαγές στη BPV μπορεί να μην οφείλονται άμεσα στη μεταβολή της ΑΠ αυτής καθεαυτήν, γεγονός που σημαίνει ότι η μείωση της BPV δεν ακολουθεί πάντα τη μείωση της ΑΠ. Αντίθετα, οι αλλαγές στη μεταβλητότητα πιθανώς εξαρτώνται από την τροποποίηση των υπεύθυνων παθογενετικών μηχανισμών, όπως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) ή η μειωμένη αρτηριακή ευενδοτότητα, που μπορεί να επηρεαστούν από συγκεκριμένες αλλά όχι όλες τις παρεμβάσεις μείωσης της ΑΠ⁵.

Στην προκειμένη περίπτωση, η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ φαίνεται να αποτελεί κοινό υποκείμενο μηχανισμό, ενώ άλλοι μηχανισμοί, όπως η υπερφόρτωση νατρίου και ύδατος, μπορεί να μην εμπλέκονται εξίσου στην παθοφυσιολογία της BPV. Αυτή η υπόθεση συμφωνεί με προηγούμενες παρατηρήσεις σε ασθενείς με IDH, όπως η μείωση της BPV με τη νεμιπολόλη, αλλά όχι με την ιρβεσαρτάνη³, καθώς και με την απουσία επίδρασης στη βραχυπρόθεσμη BPV μετά από εφαρμογή στρατηγικής επαναπροσδιορισμού του ξηρού βάρους⁵, παρά την αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων στη μείωση της περιπατητικής ΑΠ.

Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που εξέτασε την επίδραση της χαμηλής συγκέντρωσης νατρίου στη

BPV ασθενών με IDH, χρησιμοποιώντας 48ωρη ABPM που αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς. Ο κυριότερος περιορισμός είναι ότι ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος έγινε βάσει του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της μελέτης, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τη μη ανίχνευση διαφορών στους δείκτες BPV. Μελλοντικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές θα πρέπει να εξετάσουν εναλλακτικές παρεμβάσεις για τη μείωση της BPV σε ασθενείς με IDH, καθώς και την πιθανή συσχέτιση με ευνοϊκότερες εκβάσεις σε αυτό τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iatrudi F, Theodorakopoulou MP, Papagianni A, Sarafidis P. Intradialytic hypertension: epidemiology and pathophysiology of a silent killer. *Hypertens Res* 2022; 45(11): 1713-25.
2. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, et al. The association of interdialytic blood pressure variability with cardiovascular events and all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(3): 515-23.
3. Loutradis C, Bikos A, Raptis V, et al. Nebivolol reduces short-term blood pressure variability more potently than irbesartan in patients with intradialytic hypertension. *Hypertens Res* 2019; 42(7): 1001-10.
4. Iatrudi F, Malandris K, Ekart R, et al. Low dialysate sodium and 48-h ambulatory blood pressure in patients with intradialytic hypertension: a randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39(11): 1900-10.
5. Loutradis C, Sarafidis PA, Theodorakopoulou M, et al. Lung Ultrasound-Guided Dry-Weight Reduction in Hemodialysis Patients Does Not Affect Short-Term Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens* 2019; 32(8): 786-95.