

Επίδραση των διαστημάτων μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης στο κύμα ανάκλασης και την αρτηριακή σκληρία σε χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

Π.Ι. Γεωργιανός¹
Π.Α. Σαραφίδης¹
Α. Μπίκος^{1,2}
Α-Μπ. Χαϊδίτς³
Α. Καρπέτας^{1,2}
Δ. Σταματιάδης²
Π.Ε. Ζεμπεκάκης¹
Π. Νικολαΐδης¹
Α.Ν. Λαζαρίδης¹

¹ Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Π.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

² Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γ.Ν.Ν. Σερρών

³ Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα μεγάλα αγγεία ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου χαρακτηρίζονται από αυξημένη αρτηριακή σκληρυνση, η οποία αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Το 3ήμερο διάστημα άνευ αιμοκάθαρσης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συμβατική αιμοκάθαρση. Η παρούσα είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί την επίδραση του 3ήμερου σε αντιδιαστολή με ένα τυπικό 2ήμερο μεσοδιάστημα άνευ αιμοκάθαρσης στην ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και στο κύμα ανάκλασης.

Μέθοδος: Ένα σύνολο 70 ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση 3 φορές/εβδομάδα μελετήθηκε στην έναρξη και τη λήξη του 3ήμερου και του 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος. Σε κάθε χρονικό σημείο χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της τονομετρίας περιφερικών αρτηριών με τη συσκευή Sphygmocor για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας και των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία αξιολογήθηκαν ως μέτρα της αρτηριακής σκληρίας και ο αυξητικός δείκτης (Augmentation Index, AIx) ως μέτρο του κύματος ανάκλασης.

Αποτελέσματα: Ο AIx, ο σταθμισμένος για τον καρδιακό ρυθμό AIx και η πίεση επαύξησης αυξήθηκαν σημαντικά μεταξύ έναρξης και λήξης και των 2 μεσοδιαλυτικών διαστημάτων υπό μελέτη, ενώ η PWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία παρέμειναν αμετάβλητες. Η αύξηση των τριών παραμέτρων του κύματος ανάκλασης ήταν σημαντικά υψηλότερη στη διάρκεια του 3ήμερου έναντι του 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις). Σε αντίθεση, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην PWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία μεταξύ των δύο διαστημάτων. Η αύξηση του κύματος ανάκλασης στο μεσοδιαλυτικό διάστημα συσχετίστηκε με τη μεταβολή της κεντρικής αορτικής συστολικής πίεσης και τη μεταβολή του σωματικού βάρους ($r = 0,475$, $p < 0,001$ και $r = 0,195$, $p < 0,05$, αντίστοιχα).

Συμπέρασμα: Ο AIx αυξάνεται μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης, ενώ η ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών παραμένει αμετάβλητη. Η αύξηση αυτή στο κύμα ανάκλασης είναι σημαντικά μεγαλύτερη στο 3ήμερο διάστημα πριν την πρώτη συνεδρία αιμοκάθαρσης της εβδομάδας, αποτελώντας έναν μηχανισμό που πιθανώς εμπλέκεται στον υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών σε αυτό το χρονικό σημείο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) τελικού σταδίου εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας^{1,2}. Συχνότερες αιτίες θανάτου στους ασθενείς αυτούς είναι οι αρρυθμίες και η καρδιακή ανακοπή, φαινόμενο που έχει αποδοθεί σε μια σειρά παθοφυσιολογικών μεταβολών, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η διάμεση ίνωση του μυοκαρδίου. Κατά συνέπεια, η αθηροσκλήρωση, μια νόσος κυρίως του έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος, που χαρακτηρίζεται από αποφρακτικές βλάβες σε αρτηρίες μεσαίου μεγέθους, εξηγεί μερικώς μόνο την καρδιαγγειακή επιβάρυνση σε αυτούς τους ασθενείς³. Το φάσμα της αγγειακής αναδιαμόρφωσης στη XNN είναι πολύ ευρύτερο και περιλαμβάνει την παθοφυσιολογική διεργασία της αρτηριοσκληρώσεως, η οποία επηρεάζει κυρίως το μέσο χιτώνα της αορτής και των μεγάλων κεντρικών αρτηριών και έχει συγκεντρώσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια^{3,4}. Η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με αλλαγές στο προφίλ της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), όπως μεμονωμένη αύξηση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και της πίεσης παλμού (ΠΠ) και θεωρείται ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός για τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας^{5,6}. Η αυξημένη ανάκλαση του σφυγμικού κύματος στην περιφέρεια, επίσης, οδηγεί σε αύξηση της ΣΑΠ στην κεντρική αορτή και σε αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, οδηγώντας στην ανάπτυξη μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου^{7,8,9}. Προοπτικές μελέτες έκβασης σε αυτούς τους ασθενείς έχουν δείξει ότι η αρτηριακή σκληρία και το αυξημένο κύμα ανάκλασης αποτελούν ισχυρούς και ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας^{9,10,11}.

Η αιμοκάθαρση (ΑΚ) συμβατικά επικράτησε σε παγκόσμιο επίπεδο να πραγματοποιείται τρεις φορές εβδομαδιαίως, με ένα μεγάλο μεσοδιάστημα πριν την πρώτη συνέδρια της εβδομάδας (περίπου 3 μέρες) και δύο μικρότερα μεσοδιαστήματα πριν τις υπόλοιπες συνεδρίες της εβδομάδας (περίπου 2 ημέρες). Στη βάση της περιορισμένης ικανότητας των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών να διατηρήσουν την ομοιοστασία του ύδατος και των

ηλεκτρολυτών στο διάστημα εκτός ΑΚ, είχε δημιουργηθεί η υπόθεση ότι το 3ήμερο μεσοδιαλυτικό μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή συμβάματα¹². Μια πρόσφατη μελέτη ενισχύει την θεωρία αυτή, καθώς έδειξε ότι οι εισαγωγές στο νοσοκομείο εξαιτίας καρδιαγγειακών παθήσεων αλλά και οι θάνατοι είναι σημαντικά συχνότεροι την ημέρα μετά το πέρας του 3ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος σε σύγκριση με κάθε άλλη ημέρα της εβδομάδας σε χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς¹³.

Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στο φαινόμενο του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών στο 3ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν τις οξείες μεταβολές στην αρτηριακή ελαστικότητα σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου μελέτησαν κυρίως την επίδραση της συνεδρίας τεχνητού νεφρού στην αρτηριακή σκληρία και/ή στο κύμα ανάκλασης^{14,15}. Σε αυτό το πεδίο, έχουμε δείξει σε προηγούμενη έρευνα ότι η ΑΚ δεν επηρεάζει την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), αλλά μειώνει τον κεντρικό αυξητικό δείκτη (Augmentation Index, AIx) και την ΑΠ στην κεντρική αορτή, πιθανότατα προκαλώντας μείωση του σφυγμικού κύματος που ανακλάται στην περιφέρεια¹⁶. Η επίδραση του μεσοδιαλυτικού διαστήματος στο κύμα ανάκλασης έχει μελετηθεί σε μια μόνο προηγούμενη εργασία, η οποία έδειξε αύξηση του AIx στη διάρκεια ενός 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος¹⁷. Η μελέτη αυτή, ωστόσο, δεν συμπεριέλαβε ταυτόχρονο προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας και δεν αξιολόγησε την επίδραση του 3ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος στις παραπάνω παραμέτρους¹⁷.

Σε αυτό το πλαίσιο, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί σε ασθενείς με XNN τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με 3 συνεδρίες ΑΚ/εβδομάδα: α) εάν η αρτηριακή σκληρία και το κύμα ανάκλασης από την περιφέρεια επηρεάζονται στο διάστημα μεταξύ 2 διαδοχικών συνεδριών ΑΚ και β) εάν οι παράμετροι αυτές διαφέρουν σημαντικά μεταξύ του 3ήμερου και του 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

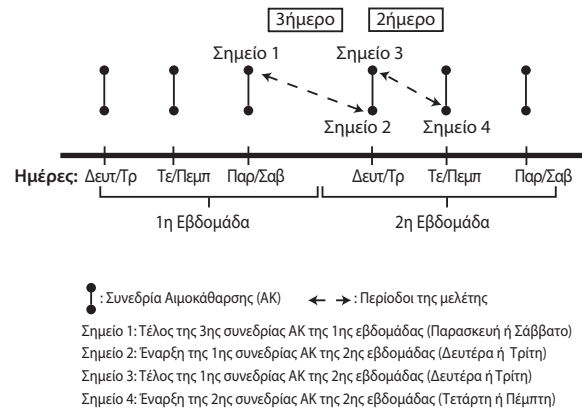
Πληθυσμός της μελέτης

Ένα σύνολο 70 ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό ΑΚ πήρε μέρος στην παρούσα μελέτη. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με κλασική ΑΚ στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ και του Γενικού Νοσοκομείου Σερρών με συμβατικά διαλύματα διπτανθρακικών και συνθετικά φίλτρα, με ροή αίματος 300-350 ml/min και ροή διαλύματος 500-800 ml/min με στόχο την επίτευξη $Kt/V > 1,2$. Όλες οι εξετάσεις που απαιτούνταν από το πρωτόκολλο της μελέτης διεξήχθησαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (2000) και οι ασθενείς συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη, παρέχοντας τη συγκατάθεσή τους μετά από πλήρη ενημέρωσή τους.

Η αρχική αξιολόγηση των ασθενών περιλάμβανε τη λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού, φυσική εξέταση και standard εργαστηριακές εξετάσεις. Τα κριτήρια εισόδου στην παρούσα μελέτη περιλάμβαναν: α) ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό ΑΚ με 3 συνεδρίες τεχνητού νεφρού ανά εβδομάδα, β) ασθενείς ενταγμένους στην ΑΚ τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την είσοδο στη μελέτη, γ) ασθενείς που παρείχαν ενυπόγραφη συγκατάθεση για την ένταξή τους στη μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού σε αυτήν τη μελέτη ήταν: α) συχνά επεισόδια αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την ΑΚ (συμπτωματικά υποτασικά επεισόδια τουλάχιστον στο 5% των συνεδριών αιμοκάθαρσης που απαιτούν την ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχων ορών τους τελευταίους 6 μήνες), β) χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή άλλη χρόνια αρρυθμία, γ) οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη, δ) βαριά σταδίου III και IV καρδιακή ανεπάρκεια με βάση την ταξινόμηση της New York Heart Association (NYHA), ε) βαριά περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσο, στ) κακοήθεια ή άλλη νοσηρή κατάσταση που σχετίζεται με πολύ χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης, ζ) προηγούμενη αρτηριοφλεβική αναστόμωση (fistula) στο αντίθετο άνω άκρο από αυτό που χρησιμοποιείται για αγγειακή προσπέλαση ΑΚ.

Πρωτόκολλο της μελέτης

Όπως φαίνεται στην εικόνα 1 όλοι οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη αξιολογήθηκαν



Εικόνα 1. Σχεδιασμός της μελέτης.

σε 3 συνεχόμενες ημέρες ΑΚ και σε 4 διαδοχικά χρονικά σημεία ώστε να καλυφθεί το 3ήμερο και το 2ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα ως εξής: Σημείο 1:30' μετά την τελευταία συνεδρία ΑΚ της προηγούμενης εβδομάδος (Παρασκευή ή Σάββατο)· σημείο 2:30' πριν την πρώτη συνεδρία ΑΚ της επόμενης εβδομάδος (Δευτέρα ή Τρίτη)· σημείο 3:30' μετά το πέρας της πρώτης συνεδρίας ΑΚ της εβδομάδας (Δευτέρα ή Τρίτη)· σημείο 4:30' πριν την έναρξη της ενδιάμεσης συνεδρίας ΑΚ της εβδομάδας (Τετάρτη ή Πέμπτη). Σε κάθε χρονικό στιγμιότυπο της μελέτης, οι ασθενείς αρχικά υποβάλλονταν σε μέτρηση του σωματικού βάρους και του ύψους για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) σύμφωνα με τη σχέση βάρους/(ύψος²). Τα επίπεδα της περιφερικής ΑΠ στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας προσδιορίστηκαν στο αντίθετο άκρο από αυτό που χρησιμοποιούνταν για αγγειακή προσπέλαση της αιμοκάθαρσης με κλασικό σφυγμομανόμετρο. Ακολούθως, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε προσδιορισμό των κεντρικών αρτηρικών πιέσεων και των παραμέτρων της αρτηριακής σκληρίας και του κύματος ανάκλασης με τη μέθοδο της τονομετρίας των περιφερικών αρτηριών και τη χρήση της συσκευής Sphygmocor. Καμία μεταβολή στη φαρμακευτική αγωγή και στο ιδανικό βάρος των ασθενών δεν επιτράπηκε στη διάρκεια της εβδομαδιαίας περιόδου πραγματοποίησης των μετρήσεων. Παράλληλα, δόθηκαν αυστηρές συστάσεις στους ασθενείς ώστε να λαμβάνουν τη φαρμακευτική τους αγωγή τους την ίδια ώρα και με την ίδια δοσολογία σε όλες τις ημέρες πραγματοποίησης των μετρήσεων. Το σύνολο των μετρήσεων πραγματοποιούνταν σε ήσυχο δωμάτιο με σταθερή θερ-

μοκρασία περιβάλλοντος (περίπου 22°C). Μετέπειτα, οι ασθενείς υποβάλλονταν στην προγραμματισμένη συνεδρία τεχνητού νεφρού, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς αφυδατώνονταν έως το ιδανικό τους βάρος, όπως αυτό είχε καθοριστεί για κάθε ασθενή με βάση standard κλινικά κριτήρια.

Μετρήσεις

Περιφερική ΑΠ: Η ΑΠ στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας μετρήθηκε με τη χρήση ενός κλασικού σφυγμομανόμετρου στην καθιστική θέση μετά από ανάπαυση 10' λεπτών. Τρεις μετρήσεις ΑΠ πραγματοποιήθηκαν στο άνω άκρο που δεν χρησιμοποιείται για αγγειακή προσπέλαση ΑΚ με μεσοδιάστημα 1' λεπτού μεταξύ των μετρήσεων. Η φάση V των ήχων Korotkoff καταγράφηκε για τον υπολογισμό της διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ)¹⁸.

PWV: Η συσκευή Sphygmocor (PWV and BP analysis system, ArtCor, Sydney, Australia) χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή του αρτηριακού σφυγμικού κύματος και τη μέτρηση της PWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία^{19,20}. Οι κυματομορφές καταγράφηκαν με τη μέθοδο της τονομετρίας στην καρωτίδα, την κερκιδική (από το άκρο που δεν φέρει fistula) και τη μηριαία αρτηρία. Για τον υπολογισμό της PWV καταγράφηκαν τα σφυγμικά κύματα σε 2 διαδοχικά σημεία: καρωτίδα – μηριαία για την PWV στην αορτή και καρωτίδα – κερκιδική για την PWV στη βραχιόνιο αρτηρία. Ο χρόνος διάδοσης του σφυγμικού κύματος υπολογίστηκε από το λογισμικό της συσκευής με τη χρήση των κυμάτων R από ταυτόχρονα καταγραφόμενο ηλεκτροκαρδιογράφημα^{19,20}. Η απόσταση διάδοσης του σφυγμικού κύματος μετρήθηκε στην επιφάνεια του σώματος, ως η απόσταση από το σημείο καταγραφής της μηριαίας ή της κερκιδικής αρτηρίας έως τη μηνοειδή εντομή του στέρνου μείων την απόσταση από τη μηνοειδή εντομή του στέρνου έως το σημείο καταγραφής του σφυγμικού κύματος στην καρωτίδα αρτηρία, όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως αλλού^{19,20}. Η PWV υπολογίστηκε ως $PWV = D/t$, όπου D είναι η απόσταση διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ των σημείων καταγραφής. Η PWV καταγράφηκε για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 10 καρδιακών παλμών, ώστε να καλυφθεί ένας πλήρης αναπνευστικός κύκλος. Ο μέσος όρος 3 έγκυρων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στην στατιστική ανάλυση της παρούσας μελέτης^{19,20}.

Pulse Wave Analysis: Η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος στην κερκιδική αρτηρία καταγράφηκε με τη μέθοδο της τονομετρίας, χρησιμοποιώντας τη συσκευή Sphygmocor, όπως αναφέρθηκε παραπάνω^{6,20}. Η αντίστοιχη κυματομορφή στο επίπεδο της κεντρικής αορτής κατασκευάστηκε από το λογισμικό της συσκευής με τη μέθοδο radial-to-aortic transfer function με την υπόθεση ότι η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) παραμένει σταθερή σε όλο το αρτηριακό δένδρο, όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως αλλού^{6,20}. Για τη βαθμολόγηση των κεντρικών αορτικών πιέσεων χρησιμοποιήθηκαν οι πιέσεις που μετρήθηκαν με το κλασικό σφυγμομανόμετρο στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας με την παραδοχή ότι δεν διαφέρει η ΣΑΠ και η ΔΑΠ μεταξύ κερκιδικής και βραχιονίου αρτηρίας^{6,20}. Ο AIX υπολογίστηκε ως η διαφορά του δεύτερου από το πρώτο συστολικό peak και εκφράστηκε ως (%) ποσοστό της κεντρικής αορτικής ΠΠ^{6,20}. Το λογισμικό της συσκευής Sphygmocor υπολόγισε, επίσης, τον υπενδοκαρδιακό δείκτη βιωσιμότητας (Subendocardial Viability Index, SEVI) ως μέτρο της σχέσης των μυοκαρδιακών παροχών έναντι των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο²¹.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17 (SPSS PC Inc, Chicago, Illinois, ΗΠΑ). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (m±SD). Για τις συγκρίσεις ανάμεσα στην έναρξη και τη λήξη της του 3ήμερου και του 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t του student για συζευγμένα δείγματα, ή η δοκιμασία signed-ranks του Wilcoxon, με βάση την κανονικότητα της κατανομής για κάθε μεταβλητή. Οι συγκρίσεις των μεταβολών των υπό μελέτη παραμέτρων μεταξύ των μεσοδιαλυτικών διαστημάτων (3ήμερου έναντι 2ήμερου) πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία t του student για ανεξάρτητα δείγματα, ή με τη δοκιμασία Mann Whitney, με βάση την κανονικότητα της κατανομής. Ο προσδιορισμός του βαθμού συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών έγινε με τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης (r) του Pearson. Επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$, θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι βιοχημικές παράμετροι και οι λοιπές παράμετροι που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης των ασθενών που παίρνουν μέρος στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $56,5 \pm 13,7$ χρόνια, 32,8% αυτών ήταν ενταγμένη σε αιμοκάθαρση για διάστημα 1 έτους ή λιγότερο πριν από την έναρξη της μελέτης και το 34,3% των ασθενών ήταν γυναίκες.

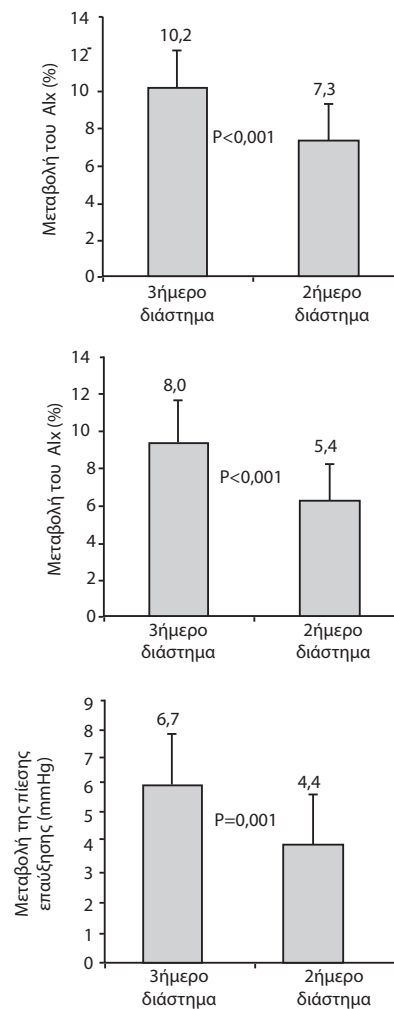
Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που παίρνουν μέρος στη μελέτη.

Χαρακτηριστικό	Τιμή
Ηλικία	46 ± 7
N	70
Ηλικία (χρόνια)	$56,5 \pm 13,7$
Φύλο	
Άνδρες	46/70, 65,7%
Γυναίκες	24/70, 34,3%
Ιδανικό βάρος (kg)	$69,8 \pm 15,6$
Ύψος (m)	$1,69 \pm 0,1$
ΔΜΣ (kg/m ²)	$25,1 \pm 3,8$
Διάρκεια ένταξης σε ΑΚ (μήνες)	$54,3 \pm 7,9$
≤ 1 χρόνο στην ΑΚ (% των ασθενών)	23, 32,8%
Εβδομαδιαίο πρόγραμμα ΑΚ (% των ασθενών)	
Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή	36/70, 51,4%
Τρίτη, Πέμπτη και Σάββατο	34/70, 48,6%
Αγγειακή προσπέλαση (% των ασθενών)	
Φίστουλα	54/70, 77,2%
Καθετήρας	16/70, 22,8%
Αίτιο ΧΝΝ τελικού σταδίου (% των ασθενών)	
Διαβήτης	15/70, 21,4%
Υπέρταση	15/70, 21,4%
Σπειραματονεφρίτιδα	20/70, 28,6%
Πολυκυστική νεφρική νόσος	6/70, 8,6%
Άγνωστο	14/51, 20%
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	$11,3 \pm 1,2$
Ουρία ορού (mg/dl)	$145,0 \pm 35,8$
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	$9,2 \pm 2,7$
Ολικά λευκώματα (g/dl)	$7,1 \pm 0,6$
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	$4,1 \pm 0,4$
Ασβέστιο ορού (mg/dl)	$9,0 \pm 0,8$
Φωσφόρος ορού (mg/dl)	$5,4 \pm 1,5$
PTH (ng/l)	$101,7 \pm 15,7$
ΜΑΠ	$99,8 \pm 13,6$

Συντομογραφίες: ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος, ΡΤΗ= παραθορμόνη, ΑΚ= αιμοκάθαρση, ΜΑΠ= μέση αρτηριακή πίεση
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (mean±SD).

Το βάρος σώματος, οι πιέσεις στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας και στην κεντρική αορτή, καθώς και οι παράμετροι της αρτηριακής σκληρότητας και του κύματος ανάγλασης δεν διέφεραν σημαντικά στην έναρξη του 3ήμερου και του 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, το σωματικό βάρος αυξήθηκε σημαντικά και στα δύο μεσοδιαλυτικά διαστήματα, ενώ μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους παρατηρήθηκε στη διάρκεια της 3ήμερης περιόδου εκτός αιμοκάθαρσης σε σύγκριση με το τυπικό 2ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα. Η περιφερική ΣΑΠ και ΠΠ στη βραχιόνιο αρτηρία αυξήθηκαν σημαντικά στο τέλος τόσο του



Εικόνα 2. Σύγκριση των μεταβολών: α) του αυξητικού δείκτη (A1c), β) του σταθμισμένου για τον καρδιακό ρυθμό αυξητικού δείκτη (A1c75) και γ) της πίεσης επαύξησης μεταξύ του 3ήμερου και του 2ήμερου διαστήματος εκτός αιμοκάθαρσης.

3ήμερου όσο και του 2ήμερου διαστήματος εκτός αιμοκάθαρσης (Πίν. 2). Αντίστοιχα με τις περιφερικές πιέσεις, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της ΣΑΠ και ΙΠΠ και στο επίπεδο της κεντρικής αορτής στη διάρκεια και των δύο περιόδων υπό μελέτη (Πίν. 3). Σε αντίθεση, η ΔΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία και στην κεντρική αορτή παρέμεινε αμετάβλητη. Οι μεταβολές της ΜΑΠ δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στο 3ήμερο και το 2ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα, ενώ ο καρδιακός ρυθμός μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια και των δύο υπό μελέτη διαστημάτων. Ομοίως, οι μεταβολές της περιφερικής και της κεντρικής αορτικής ΣΑΠ και ΔΑΠ δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των μεσοδιαλυτικών

διαστημάτων (Πίν. 2 και 3).

Ο ΑΙx, ο σταθμισμένος για τον καρδιακό ρυθμό ΑΙx και η πίεση επαύξησης εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις μεταξύ της έναρξης και της λήξης του 3ήμερου και του 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος (Πίν. 3). Σε αντίθεση με το κύμα ανάκλασης, η ΡWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μεταξύ έναρξης και λήξης και των δύο διαστημάτων υπό μελέτη. Οι μεταβολές του ΑΙx, του σταθμισμένου για τον καρδιακό ρυθμό ΑΙx και της πίεσης επαύξησης ήταν στατιστικά μεγαλύτερες στη διάρκεια του 3ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μεταβολές στο 2ήμερο διάστημα πριν από την ενδιάμεση συ-

Πίνακας 2. Σωματικό βάρος και περιφερικές αιμοδυναμικές παράμετροι στο 3ήμερο και το 2ήμερο διάστημα εκτός αιμοκάθαρσης και οι συγκρίσεις των μεταβολών μεταξύ των διαστημάτων.

Παράμετρος	3ήμερο διάστημα			2ήμερο διάστημα			Σύγκριση μεταξύ των διαστημάτων P
	Έναρξη	Λήξη	P	Έναρξη	Λήξη	P	
Σωματικό βάρος (kg)	70,9±1,6	73,9±1,6	<0,001	71,0±1,6	72,9±1,6	<0,001	<0,001
Βραχιόνιος ΣΑΠ (mmHg)	137,0±2,9	146,8±2,7	<0,001	138,1±3,0	144,5±2,6	<0,01	0,175
Βραχιόνιος ΔΑΠ (mmHg)	77,6±1,8	78,8±1,6	0,448	75,9±1,7	77,5±1,5	0,177	0,745
Βραχιόνιος ΙΠΠ (mmHg)	59,4±2,4	68,0±2,2	<0,001	62,2±2,5	67,0±2,3	<0,01	0,325
Καρδιακός ρυθμός (bpm)	76,3±1,4	70,5±1,3	<0,001	74,6±1,5	71,3±1,3	<0,01	<0,05
ΜΑΠ (mmHg)	97,4±2,0	101,4±1,8	<0,05	96,6±1,9	99,8±1,7	<0,05	0,195

Συντομογραφίες: ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ= διαστολική αρτηριακή πίεση, ΙΠΠ= πίεση παλμού, ΜΑΠ= μέση αρτηριακή πίεση.

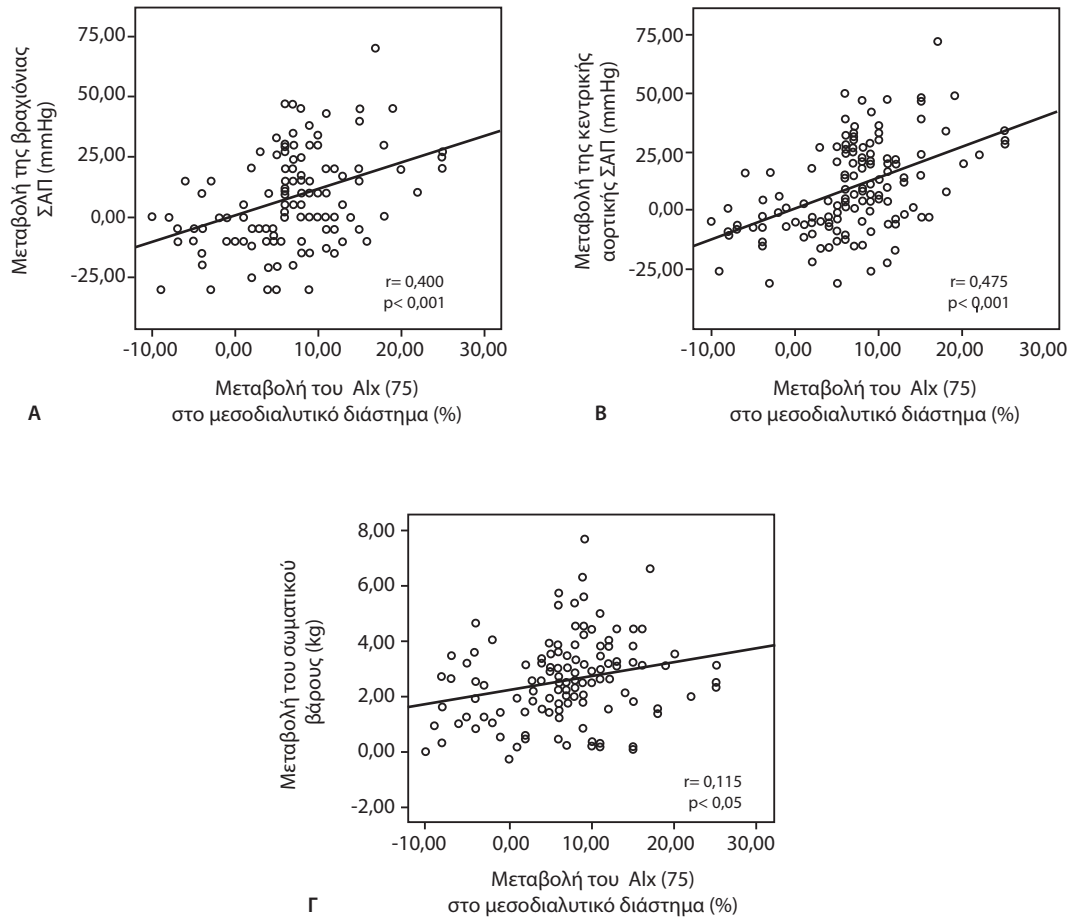
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (mean±SEM).

Πίνακας 3. Κεντρικές αορτικές πιέσεις, παράμετροι του κύματος ανάκλασης και αρτηριακής σκληρίας στο 3ήμερο και στο 2ήμερο διάστημα εκτός αιμοκάθαρσης και συγκρίσεις των μεταβολών μεταξύ των διαστημάτων.

Παράμετρος	3ήμερο διάστημα			2ήμερο διάστημα			Σύγκριση μεταξύ των διαστημάτων P
	Έναρξη	Λήξη	P	Έναρξη	Λήξη	P	
Κεντρική αορτική ΣΑΠ (mmHg)	122,7±2,8	134,2±2,2	<0,001	124,1±2,8	131,9±2,4	0,001	0,092
Κεντρική αορτική ΔΑΠ (mmHg)	78,6±1,8	79,4±1,7	0,604	77,0±1,7	78,8±1,6	0,596	0,507
Κεντρική αορτική ΙΠΠ (mmHg)	44,4±1,9	54,6±2,0	<0,001	47,1±2,1	53,4±2,0	<0,001	<0,05
ΑΙx (%)	20,4±1,6	30,6±1,3	<0,001	20,0±1,6	27,3±1,3	<0,001	<0,001
Σταθμισμένος για τον καρδιακό ρυθμό ΑΙx (%)	20,2±1,2	28,2±1,1	<0,001	19,6±1,3	25,0±1,0	<0,001	0,001
Πίεση επαύξησης (mmHg)	10,6±1,0	17,3±1,1	<0,001	11,1±1,0	15,5±1,0	<0,001	<0,001
ΡWV στην αορτή (m/sec)	9,4±0,4	9,6±0,3	0,470	9,6±0,4	9,4±0,3	0,171	0,355
ΡWV στη βραχιόνιο αρτηρία (m/sec)	7,8±0,2	7,6±0,2	0,329	7,8±0,2	7,5±0,1	0,187	0,319
Διάρκεια εξώθησης (msec)	35,8±0,5	38,7±0,4	<0,001	35,1±0,5	38,2±0,4	<0,001	0,724
SEVI (%)	153,1±3,7	120,1±2,3	<0,001	153,4±3,6	127,2±2,2	<0,001	<0,01

Συντομογραφίες: ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ= διαστολική αρτηριακή πίεση, ΙΠΠ= πίεση παλμού, ΑΙx= αυξητικός δείκτης, ΡWV= ταχύτητα σφυγμικού κύματος, SEVI= υπενδοκαρδιακός δείκτης βιωσιμότητας

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (mean±SEM).



Εικόνα 3. Ανάλυση γραμμικής συσχέτισης της μεταβολής του σταθμισμένου για τον καρδιακό ρυθμό AIx στο μεσοδιαλυτικό διάστημα με τις μεταβολές στη: α) βραχιόνιο συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ($r=0,400$, $p<0,001$), β) κεντρική αορτική ΣΑΠ ($r=0,475$, $p<0,001$), γ) σωματικό βάρος ($r=0,195$, $p<0,05$).

νεδρία ΑΚ της εβδομάδας, όπως φαίνεται στον πίνακα 3 και στην εικόνα 2. Επίσης, στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στη διάρκεια της καρδιακής εξώθησης παράλληλα με μία σημαντική μείωση στα επίπεδα του SEVI και στις δύο μεσοδιαλυτικές περιόδους υπό μελέτη, ενώ η μείωση του SEVI ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στη διάρκεια της 3ήμερης περιόδου εκτός ΑΚ.

Σε μια προσπάθεια να βρεθούν παράγοντες που πιθανόν σχετίζονται με την αύξηση του κύματος ανάκλασης από την περιφέρεια στο διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών συνεδριών ΑΚ πραγματοποιήθηκε ανάλυση γραμμικής συσχέτισης. Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι οι μεταβολές του σταθμισμένου για τον καρδιακό ρυθμό AIx στη διάρκεια του μεσοδιαλυτικού διαστήματος συνδέονταν σημαντικά με τις αντίστοιχες μεταβολές στην περιφερική ΣΑΠ στο επίπεδο της βρα-

χιονίου αρτηρίας ($r=0,400$, $p<0,001$), με την κεντρική αορτική ΣΑΠ ($r=0,475$, $p<0,001$) και με την αύξηση του σωματικού βάρους ($r=0,195$, $p<0,05$) (Εικ. 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα αποτελεί την πρώτη κλινική μελέτη που είχε ως στόχο να αξιολογήσει πιθανές οξείες μεταβολές στην ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και στο κύμα ανάκλασης κατά τη διάρκεια των διαστημάτων μεταξύ διαδοχικών συνεδριών ΑΚ σε αιμοκαθαριζόμενους ασθενείς και να εξετάζει πιθανές διαφορές στις μεταβολές αυτών των παραμέτρων μεταξύ του 3ήμερου και του 2ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το κύμα ανάκλασης από την περιφέρεια αυξάνεται μεταξύ έναρξης και λήξης

της μεσοδιαλυτικής περιόδου ανεξάρτητα από την ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών, καθώς η PWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία παρέμειναν αμετάβλητες. Κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι το μεγάλο σε διάρκεια (3ήμερο) διάστημα πριν την πρώτη συνεδρία ΑΚ της εβδομάδας σχετίζεται με περίπου 30% μεγαλύτερη επαύξηση των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης σε σύγκριση με ένα τυπικό 2ήμερο διάστημα, προκαλώντας μια οξεία επιβάρυνση της αριστερής κοιλίας λόγω αύξησης του μεταφορτίου.

Μία προηγούμενη μελέτη αξιολόγησε την επίδραση του διαστήματος μεταξύ διαδοχικών συνεδριών ΑΚ στη λειτουργικότητα των μεγάλων αρτηριών¹⁷. Παρότι η μελέτη αυτή παρείχε αξιολογικά δεδομένα, τα ευρήματά της πιθανώς περιορίζονται από την έλλειψη ταυτόχρονου προσδιορισμού της PWV στην αορτή, η οποία αποτελεί άμεσο δείκτη αρτηριακής σκληρίας, καθώς και από το ότι μελετήθηκε μόνο ένα 2ήμερο διάστημα εκτός ΑΚ¹⁷. Οι ερευνητές σε αυτήν τη μελέτη κατέγραψαν τον ΑΙx πριν και μετά το πέρας της ενδιάμεσης συνεδρίας ΑΚ της εβδομάδας, καθώς και 24 και 48 ώρες αργότερα και διαπίστωσαν μια σταδιακή αύξηση των τιμών του ΑΙx στη διάρκεια της μεσοδιαλυτικής περιόδου έως τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν πριν τη συνεδρία ΑΚ¹⁷. Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε ταυτόχρονα η PWV και ο ΑΙx για να εκτιμηθεί τόσο η αρτηριακή σκληρία όσο και το κύμα ανάκλασης και παρατηρήσαμε αύξηση του ΑΙx σε συνδυασμό με απουσία μεταβολών στην αρτηριακή σκληρία και στις δύο περιόδους υπό μελέτη. Επιπλέον, η ανάλυση συσχέτισης κατέδειξε ότι οι μεταβολές του ΑΙx ήταν ανεξάρτητες από την PWV στην αορτή και τη βραχιόνιο αρτηρία, γεγονός που καταδεικνύει ότι η μεσοδιαλυτική αύξηση του ΑΙx δεν μπορεί να αποδοθεί στην πρόωρη επιστροφή του σφυγμικού κύματος στην κεντρική αορτή, αλλά σε άλλους παράγοντες που επηρεάζουν τα σημεία ανάκλασης στην περιφέρεια στο πλαίσιο της απουσίας μεταβολών στην αορτική σκληρία στις μεσοδιαλυτικές περιόδους. Το εύρημα αυτό συμπίπτει με προηγούμενα δεδομένα από μελέτες που εξέτασαν τις οξείες μεταβολές της PWV και του ΑΙx κατά τη διάρκεια της συνεδρίας ΑΚ και οι οποίες έδειξαν ότι η ΑΚ μειώνει το κύμα ανάκλασης, αλλά αφήνει ανεπηρέαστη την ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών^{15,16}.

Η ανάλυση συσχέτισης στην παρούσα μελέτη έδειξε ότι θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στις μεταβολές του σταθμισμένου για τον καρδιακό ρυθμό ΑΙx στο μεσοδιαλυτικό διάστημα και στις αντίστοιχες μεταβολές της περιφερικής και της κεντρικής αορτικής ΣΑΠ. Επομένως, οι μεταβολές της ΑΠ μπορεί να επηρεάζουν το εύρος του κύματος που ανακλάται στην περιφέρεια στο διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των συνεδριών ΑΚ. Πρέπει να σημειωθεί ότι καθώς οι μεταβολές της μέσης ΑΠ δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στο 3ήμερο και το 2ήμερο, η μεγαλύτερη αύξηση του κύματος ανάκλασης στο τέλος του 3ημέρου υποδηλώνει πιθανώς αλλαγή του συντελεστή ανάκλασης στο επίπεδο των μικρών αγγείων και όχι μεταβολή των ολικών περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Επιπλέον, οι μεταβολές του σταθμισμένου για τον καρδιακό ρυθμό ΑΙx παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την αύξηση σωματικού βάρους μεταξύ των συνεδριών ΑΚ, καταδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο της οξείας υπερφόρτωσης ύδατος και ηλεκτρολυτών στο κύμα ανάκλασης. Η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να επηρεάσει την ανάκλαση του σφυγμικού κύματος στην περιφέρεια μέσω μονοπατιών που σχετίζονται με την ΑΠ, καθώς κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το σωματικό βάρος αποτελεί σημαντικό καθοριστή της 44-ωρης περιπατητικής ΑΠ αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, αλλά και της ΑΠ κατά την έναρξη της ΑΚ^{22,23}. Παράλληλα με τα παραπάνω, μηχανισμοί ανεξάρτητοι από τη ΑΠ ενδεχομένως υπεισέρχονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ της μεσοδιαλυτικής αύξησης του σωματικού βάρους και του κύματος ανάκλασης. Κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν τεχνικές ανάλυσης βιοηλεκτρικής αντίστασης για την εκτίμηση της κατανομής των σωματικού ύδατος έδειξαν την παρουσία μίας εξαρτώμενης από την ΑΠ συσχέτισης ανάμεσα στο λόγο εξωκυττάρου/ενδοκυττάρου ύδατος και του ΑΙx σε χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς²⁵. Ακόμη, πειραματικές μελέτες σε υπερτασικά ποντίκια έχουν δείξει ότι η μεγάλη διαιτητική πρόσληψη νατρίου αυξάνει τον προκαλούμενο από ΑΠ τόνο στα αρτηριόλια αντίστασης²⁴. Σε αυτό το πλαίσιο, η αυξημένη πρόσληψη σωματικού βάρους μεταξύ των συνεδριών ΑΚ μπορεί να προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση, οδηγώντας σε τροποποίηση των ιδιοτήτων ανάκλασης των μικρών κλάδων του αρτηριακού δένδρου^{24,26,27}.

Το σημαντικότερο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η αύξηση του AIX και των σχετιζόμενων με αυτόν παραμέτρων είναι σημαντικά υψηλότερη στο 3ήμερο διάστημα σε σύγκριση με ένα 2ήμερο διάστημα εκτός ΑΚ. Η συμβατικά καθορισμένη υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με 3 συνεδρίες ΑΚ εβδομαδιαίως και η παρουσία ενός μεγάλου σε διάρκεια διαστήματος εκτός ΑΚ έχουν από ετών δημιουργήσει προβληματισμό αναφορικά με τις πιθανές επιδράσεις του 3ήμερου αυτού μεσοδιαλυτικού διαστήματος^{9,28}. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη έκβασης, που περιέλαβε 32065 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με μέση παρακολούθηση 2,2 έτη, έδειξε ότι οι θάνατοι και οι εισαγωγές στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότεροι την ημέρα μετά το 3ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα σε σύγκριση με οποιοδήποτε άλλη ημέρα της εβδομάδας¹³. Οι συγγραφείς απέδωσαν το σχετιζόμενο με το 3ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα κίνδυνο στη μειωμένη ικανότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών να διατηρήσουν την ομοιόσταση των υγρών και μεταβολική ισορροπία ανάμεσα στις συνεδρίες ΑΚ¹³. Η παρούσα μελέτη έδειξε για πρώτη φορά το κύμα ανάκλασης από την περιφέρεια είναι κατά 30% περίπου υψηλότερο στο τέλος του 3ήμερου διαστήματος και παρέχει πιθανώς έναν ακόμα παθοφυσιολογικό μηχανισμό (μεταξύ πολλών άλλων), που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις ανεπιθύμητες δυσμενείς επιδράσεις του 3ήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος στην επιβίωση των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό συμβατική ΑΚ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης και παρότι δεν μπορεί να εδραιωθεί σχέση αιτίου-αποτελέσματος, παράγοντες όπως η υπερφόρτωση με υγρά και η αύξηση της ΑΠ ίσως συμμετέχουν στη ενίσχυση του κύματος ανάκλασης. Η τελευταία έχει συσχετιστεί με αυξημένες μέσο- και τέλο- συστολικές πιέσεις στην αορτή, οδηγώντας σε αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο^{5,29}. Επιπλέον, η πρόωγη άφιξη του ανακλώμενου σφυγμικού κύματος από την περιφέρεια, κατά τη διάρκεια της συστολής μειώνει τη κεντρική αορτική ΔΑΠ, προκαλώντας μειωμένη υπενδοκαρδιακή ροή αίματος στη διαστολική φάση^{5,29}.

Αν και η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε πολύ προσεχτικά και περιέλαβε επαναλαμβανόμενες

μετρήσεις τόσο της αρτηριακής σκληρίας όσο και των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης σε 4 διαδοχικά χρονικά σημεία, εξακολουθούν να υπάρχουν μεθοδολογικοί περιορισμοί που πρέπει να αναφερθούν. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε λίγο πριν ή λίγο μετά τη συνεδρία ΑΚ, όπως και σε όλες τις προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν οξείες μεταβολές της αρτηριακής σκληρίας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς^{14,15,16,17}. Επίσης, ο καθορισμός της αρτηριακής σκληρίας και των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης έγινε με τη χρήση της έμμεσης μεθόδου της τονομετρίας περιφερικών αρτηριών, όπως αντίστοιχα συνέβη και σε όλες τις προηγούμενες σχετικές μελέτες^{14,15,16,17}. Η αξιοπιστία και η ακρίβεια της μεθόδου δεν έχει αξιολογηθεί ποτέ σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, όμως η μέθοδος αυτή είναι ευρέως αποδεκτή σε ερευνητικό επίπεδο και στην κλινική πράξη και έχει φανεί ότι έχει υψηλή επαναληψιμότητα σε πολλούς πληθυσμούς³⁰. Ακόμα, η επίδραση του 3ήμερου και του 2ήμερου διαστήματος στις υπό έρευνα παραμέτρους δεν εκτιμήθηκε με τυχαιοποίηση, αλλά με συνεχόμενη σειρά. Μολονότι αυτό μπορεί, ενδεχομένως, να έχει εισάγει σφάλματα από την πλευρά του ερευνητή, πιστεύουμε ότι ελαχιστοποιεί τις πιθανές επιδράσεις γνωστών και αγνώστων συγχυτικών μεταβλητών, που δε θα μπορούσαν να ισορροπηθούν αν ο πληθυσμός της μελέτης είχε τυχαιοποιηθεί σε δυο ομάδες, κάτι που θα επηρέαζε σημαντικά τα αποτελέσματα της έρευνας.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε για πρώτη φορά ότι το κύμα ανάκλασης αυξάνεται κατά τη διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των συνεδριών ΑΚ, αλλά απουσία μεταβολής στη σκληρία της αορτής και των μεγάλων αρτηριών. Η οξεία υπερφόρτωση ύδατος και οι μεταβολές της ΑΠ ενδιάμεσα στις συνεδρίες ΑΚ φάνηκε ότι πιθανώς αποτελούν σημαντικούς καθοριστές των μεταβολών του κύματος ανάκλασης. Ιδιαίτερη σημασίας είναι το εύρημα της παρούσας μελέτης ότι οι παράμετροι του κύματος ανάκλασης εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερη αύξηση κατά τη διάρκεια του 3ήμερου διαστήματος πριν την πρώτη συνεδρία ΑΚ της εβδομάδας σε σύγκριση με ένα κλασικό 2ήμερο διάστημα. Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ένα μηχανισμό που πιθανώς εμπλέκεται στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών στο τέλος του 3ήμερου. Περαιτέρω έρευνα θα

απαιτηθεί στο μέλλον προκειμένου να αποσαφηνιστούν πλήρως οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες επιδράσεις από τον προγραμματισμό και τη συχνότητα της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε συμβατική ΑΚ.

SUMMARY

Georgianos PI, Sarafidis PA, Bikos A, Haidich A-B, Karpetas A, Stamatiadis D, Zebekakis PE, Nikolaidis P, Lasaridis A.N. Effect of interdialytic intervals on arterial stiffness and wave reflections in chronic hemodialysis patients. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 141-151.

Background: Increased arterial stiffness is common finding and independent predictor of mortality in end-stage renal disease (ESRD) patients. Long interdialytic interval was associated with increased risk for cardiovascular death in patients receiving conventional hemodialysis. This is the first study to examine effects of long (3-day) versus short (2-day) interdialytic period on arterial elasticity in hemodialysis patients.

Methods: Seventy ESRD patients receiving standard hemodialysis 3 times/week were studied at start and end of a 3-day and a 2-day interdialytic interval. At each time-point, applanation tonometry of peripheral arteries was performed to assess arterial stiffness and wave reflection parameters. Aortic and brachial pulse wave velocity (PWV) were recorded as measures of arterial stiffness and augmentation index (AIx) as measure of wave reflections.

Results: AIx, heart-rate-adjusted AIx, and augmentation pressure were significantly increased during both interdialytic intervals, whereas aortic and brachial PWV remained unchanged. The interdialytic increases in all three AIx parameters were significantly higher during the 3-day interval in comparison to the 2-day interval ($P < 0.001$ for all comparisons). In contrast, no significant differences in interdialytic changes of aortic ($P = 0.355$) and brachial ($P = 0.319$) PWV were noted between the two intervals. Mixed linear model analysis revealed that central aortic systolic blood pressure and body weight, but not aortic or brachial PWV were independent determinants of the change in heart rate-adjusted AIx throughout the study.

Conclusions: Augmentation index is increased between hemodialysis sessions, whereas arterial elasticity is not. This interdialytic increase in central wave augmentation is more pronounced during the 3-day interval, suggesting a mechanism possibly involved in the elevated cardiovascular risk of hemodialysis patients at this time-point.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-47.
3. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713-24.
4. Guerin AP, Pannier B, Métivier F, et al. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 635-41.
5. Nichols WW, Edwards DG. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 5-21.
6. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, et al. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25: 265-72.
7. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434-8.
8. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007; 50: 172-80.
9. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-71.
10. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-39.
11. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-27.
12. Sarkar SR, Kotanko P, Levin NW. Interdialytic weight gain: implications in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2006; 19: 429-33.
13. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, et al. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1099-1107.
14. Di Iorio B, Nazzaro P, Cucciniello E, et al. Influence of haemodialysis on variability of pulse wave velocity in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1579-83.
15. Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, et al. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 177-83.
16. Georgianos PI, Sarafidis PA, Malindretos P, et al. Hemodialysis reduces augmentation index but not aortic or brachial pulse wave velocity in dialysis-requiring patients. *Am J Nephrol* 2011; 34: 407-14.
17. Covic A, Goldsmith DJ, Panaghiu L, et al. Analysis of the

- effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2001; 57: 2634-43.
18. *Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al.* ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
 19. *DeLoach SS, Townsend RR.* Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 184-92.
 20. *Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
 21. *Hoffman JJ, Buckberg GD.* The myocardial supply: demand ratio-a critical review. *Am J Cardiol* 1978; 41: 327-32.
 22. *Agarwal R, Light RP.* Arterial stiffness and interdialytic weight gain influence ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 303-308.
 23. *Inrig JK, Patel UD, Gillespie BS, et al.* Relationship between interdialytic weight gain and blood pressure among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 108-118.
 24. *Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A.* Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 269-76.
 25. *Lin YP, Yu WC, Hsu TL, et al.* The extracellular fluid-to-intracellular fluid volume ratio is associated with large-artery structure and function in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 990-9.
 26. *Et-Taouil K, Schiavi P, Levy BI, et al.* Sodium intake, large artery stiffness, and proteoglycans in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 2001; 38: 1172-6.
 27. *Matrougui K, Schiavi P, Guez D, et al.* High sodium intake decreases pressure-induced (myogenic) tone and flow-induced dilation in resistance arteries from hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32: 176-9.
 28. *Lin YP, Yu WC, Chen CH.* Acute vs chronic volume overload on arterial stiffness in haemodialysis patients. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 425-27.
 29. *London GM, Pannier B.* Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3815-23.
 30. *Frimodt-Moller M, Nielsen AH, Kamper AL et al.* Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 594-600.