

# A különböző érfali tágulékonysági paraméterek jelentősége a cardiovascularis mortalitás előrejelzésében hemodializált betegek között: prospektív kohorszvizsgálat

TAHA EL HADJ OTHMANE DR.<sup>1</sup> ■ KISS ISTVÁN DR.<sup>2,3</sup>  
 NEMCSIK JÁNOS DR.<sup>2</sup> ■ FEKETE CS. BERTALAN DR.<sup>1</sup> ■ DEÁK GYÖRGY DR.<sup>1</sup>  
 EGRESITS JÓZSEF DR.<sup>1</sup> ■ FODOR ERZSÉBET DR.<sup>3</sup> ■ NÉMETH K. ZSÓFIA DR.<sup>1</sup>  
 SZABÓ TAMÁS DR.<sup>3</sup> ■ SZATHMÁRI MIKLÓS DR.<sup>1</sup> ■ TISLÉR ANDRÁS DR.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház,

Belgyógyászati Szakmák Matrix Intézete, Nephrologia-Hypertonia Profil, Budapest

<sup>3</sup>B. Braun Avitum Nephrologiai Hálózat, Magyarország

Korábbi vizsgálatok eredményei alapján az érfali tágulékonyság paraméterei összefüggést mutatnak a cardiovascularis mortalitással hemodializált betegekben. A különböző paraméterek relatív prognosztikus értékét ugyanakkor egy közös kohorszban eddig nem vizsgálták. *Módszer:* Dialízis előtt és után 98 betegnél mértük a carotis-femorális pulzushullám terjedési sebességét, a carotis augmentációs indexét, a carotis pulzusnyomását és a carotis-brachialis pulzusnyomás-amplifikációját. A betegeket 29 hónapig (medián) (tartomány 1–35) követtük, majd a cardiovascularis mortalitás és a kiinduláskor mért tágulékonysági paraméterek közötti összefüggést vizsgáltuk log-rank tesztek, illetve a korhoz, diabeteshez és korábban meglévő cardiovascularis megbetegedéshez illesztett Cox-féle regressziós modellek alkalmazásával. *Eredmények:* A követés alatt 40 beteg halt meg (mortalitási ráta 20,7/100 betegév), köztük 25-en cardiovascularis ok következtében. A dialízis előtt és után mért pulzushullám-terjedési sebességet tercilisei, illetve a dialízis előtt mért pulzusnyomás-amplifikáció tercilise szignifikáns összefüggést mutattak a cardiovascularis mortalitással (log-rank p-értékek 0,012 és 0,011 a pre- és poszt-dialízis pulzushullám-terjedési sebesség, illetve <0,001 és 0,321 a pre- és poszt-dialízis pulzusnyomás-amplifikáció esetén). Az augmentációs indexek, illetve a carotispulzusnyomás-értékek nem álltak összefüggésben a cardiovascularis mortalitással. Cox-modellben az 1 m/s-mal gyorsabb pre- és poszt-dialízis pulzushullám-terjedési sebességéhez tartozó relatív rizikó 1,24 (1,07–1,44) és 1,17 (1,06–1,28) volt. 10%-kal kisebb predialízispulzusnyomás-amplifikációval járó rizikónövekedés 41% (3–92%) volt. Egy közös modellben vizsgálva mind a predialízispulzushullám-terjedési sebesség, mind a pulzusnyomás-amplifikáció szignifikáns összefüggést mutatott a cardiovascularis túléléssel [relatív rizikó: 1,23 (1,07–1,42) és 1,39 (1,02–1,89)]. *Következtetés:* Hemodializált betegekben az érfali tágulékonyságot leíró különböző paraméterek közül a pulzushullám-terjedési sebesség a mérés idejétől független, konzekvens összefüggést mutat a cardiovascularis mortalitással. Ugyanakkor a predialízispulzusnyomás-amplifikációs érték további prognosztikus információt hordoz.

**Kulcsszavak:** cardiovascularis mortalitás, pulzushullám-terjedési sebesség, augmentációs index, pulzusnyomás-amplifikáció, hemodialízis, érfali tágulékonyság

## The consequence of arterial stiffness parameters to predict the cardiovascular mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study

Previous studies demonstrated that different parameters of arterial stiffness are related to cardiovascular mortality in hemodialysis patients. The relative prognostic value of these parameters has not previously been evaluated in one cohort. *Patients and Methods:* Carotid-femoral pulse wave velocity, carotid augmentation index, carotid pulse pressure and carotid-brachial pulse pressure amplification were measured in 98 patients before and after hemodialysis. Patients were followed for a median of 29 months (1–34) and the association of these parameters with cardiovascular mortality was assessed using log-rank tests and Cox proportional hazards regressions. *Results:* During follow-up, 40 patients died (mortality rate 20.7/100 patient-year), of which 25 died of cardiovascular causes. Increasing pre- and postdialysis pulse wave velocity tertiles and decreasing predialysis pulse pressure amplification tertiles were significantly related to cardiovascular mortality (p-values are 0.012 and 0.011 for pre- and postdialysis pulse wave velocity,

and <0.001 and 0,321 for pre- and postdialysis pulse pressure amplification, respectively). Neither the carotid augmentation index nor carotid pulse pressure was related to cardiovascular mortality. In the Cox-regression, the adjusted hazard ratios for 1 m/s higher pre- and postdialysis pulse wave velocity were 1.24 (1.07–1.44) and 1.17 (1.06–1.28), respectively. The hazard ratio for 10% lower predialysis pulse pressure amplification was 1.41 (1.03–1.92). When included in the same model, both predialysis pulse wave velocity and pulse pressure amplification remained significantly associated with cardiovascular mortality (relative risk: 1.23 [1.07–1.42] and 1.39 [1.02–1.89]). **Conclusion:** Among different stiffness parameters, pulse wave velocity is consistently related to cardiovascular mortality, irrespective of the timing of measurement. Predialysis pulse pressure amplification seems to provide additional prognostic information.

**Keywords:** cardiovascular mortality, pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure amplification, hemodialysis, arterial stiffness

(Beérkezett: 2010. február 22.; elfogadva: 2010. március 1.)

### Rövidítések

AMP = carotis-brachialis pulzusnyomás-amplifikáció; AI = augmentációs index; CPP = centrális (carotis) pulzusnyomás; PWV = carotis-femorális pulzushullám terjedési sebessége

Hemodializált betegekben az aortafal tágulékonyságának progresszív csökkenése és a szívből a szisztolé során induló pulzushullám perifériás visszaverődése által okozott aortanyomás-növekedés figyelhető meg, amelyek a későbbi cardiovascularis események – egyéb rizikótényezőktől független – előjelzői [1, 2]. Az érfali tágulékonyság és centrális nyomásviszonyok jellemzésére a klinikumban négy paraméter terjedt el szélesebb körben [3, 4, 5]. A carotis-femorális pulzushullám terjedési sebessége (PWV) az aorta érfali tágulékonyságának közvetlen jelzője, amelyet kevésbé befolyásolnak egyéb tényezők. A nagyobb PWV-értékek összefüggését a cardiovascularis mortalitással több vizsgálat igazolta nemcsak hemodializált [6, 7, 8], hanem idős [9, 10], magas vérnyomásban szenvedő [11, 12] betegekben, illetve az átlagpopulációkban is [13, 14]. Az augmentációs index (AI) a pulzushullám perifériás visszaverődése által okozott relatív nyomásnövekedés az aortában, amelynek értékét az érfali tágulékonyság mellett egyéb tényezők is jelentősen befolyásolják, mint például a szívfrekvencia vagy a kisartériák funkciója [15]. Bár hemodializált betegek között egy vizsgálat korábban igazolta az AI prognosztikus jelentőségét [16], két ezt követő tanulmány az eredményt nem erősítette meg [8, 17]. A centrális pulzusnyomás (CPP) és a carotis-brachialis pulzusnyomás-amplifikáció (AMP) mind az aortafal tágulékonyságáról, mind a pulzushullám visszaverődéséről szolgáltat információt. Ezen két paraméter a fentiek mellett egyéb tényezők hatása alatt is áll (például a szívfrekvencia, ejekciós volumen [18, 19, 20]), és a prognosztikus értékre vonatkozó információk hemodializált betegek körében csak egy vizsgálat eredményeire korlátozódik [21].

A fenti négy paraméter prognosztikus jelentőségének megítélése céljából végzett korábbi tanulmányokat mind külön-külön kohorszvizsgálatokban folytatták, azaz egy paraméternél többet nem vettek figyelembe az analízis során, így ezek egymáshoz viszonyított prog-

nosztikus értéke nehezen megítélhető. Emellett az érfali tágulékonyság mérésének időpontja sem volt standardizált a dialíziskezelés idejéhez képest. Jelenleg tehát nem tudjuk, hogy az említett paraméterek közül melyik használható legjobban a cardiovascularis mortalitás veszélyének jobb előjelzésére, illetve azt sem, hogy a dialíziskezeléshez képest mikor javasolt a mérést végezni.

Jelen vizsgálatunk során célunk annak meghatározása volt, hogy a fenti paraméterek közül melyik az, amelyik egy közös kohorszban vizsgálva szignifikáns kapcsolatban áll a cardiovascularis mortalitással, illetve az, hogy a dialízis előtt vagy után végzett mérések eredményei befolyásolják-e a következtetéseket.

### Módszerek

Prospektív kohorszvizsgálatunkat B. Braun Avitum Hungary Zrt. Dialízishálózat 1. és 14. Számú Dialízisközpontjának krónikusan hemodializált (>3 hónap) betegek (n = 126) között végeztük. Az egyetlen beválasztási feltétel a betegek írásos beleegyezése volt (n = 98). A kiindulási demográfiai és klinikai adatok összegyűjtése, laborvizsgálat, valamint az érfali tágulékonyságot meghatározó mérések után a betegeket medián 29 (1–35) hónapig követtük. A kiinduláskor fennálló cardiovascularis betegséget a kórtörténetben dokumentált myocardialis infarctus, revascularisatiós beavatkozás, stroke vagy perifériás érbetegség alapján definiáltuk. A vizsgálat kimenetele a cardiovascularis esemény okozta halálozás volt. A vizsgálati protokollt a Dél-budai Regionális Intézet Etikai Bizottsága hagyta jóvá.

### Az érfali tágulékonyság mérése

Az érfali tágulékonyság (PWV, AI, CPP, AMP) mérését a validált PulsePen tonométer (DiaTence, Milánó, Olaszország) segítségével végeztük a dialíziskezelés előtt és után, fekvő testhelyzetben [22]. Minden betegnél minden alkalommal két-két mérés történt, és a statisztikai analízisben ezen mérések átlagát vettük figyelembe.

A carotis- és femorális artériák közötti pulzushullám-terjedési időt a két artéria felett regisztrált nyomáshullámok kezdetének időkülönbsége alapján mértük, az

egyidejűleg készített EKG R-hullámát tekintve viszonyítási pontnak. A terjedési idő ismeretében a PWV-t a mérőszalaggal meghatározott carotis-femorális távolság felhasználásával számoltuk. A PulsePen készülék a carotis-pulzusgörbén automatikusan meghatározza a visszavert hullám kezdetét jelző inflexiós pontot, és az AI-t az ezen pontot követő nyomásemelkedés és a pulzusnyomás hányadosaként számolja. A CPP-t a carotis-pulzushullám amplitúdójának mérésével határoztuk meg, miután a carotishullámot a brachialis közép- és diasztolés vérnyomáshoz kalibráltuk. A carotis-brachialis AMP-t a brachialis és carotis-pulzusnyomás hányadosával határoztuk meg.

A carotis-femorális pulzusgörbét a vérnyéréshez használt fistulával vagy a jugularis katéterrel ellentétes oldalon regisztráltuk. Valamennyi pulzusnyomásgörbe minőségét egy személy ellenőrizte. A vizsgálat előtt kiszámítottuk a PulsePen készülékkel végzett PWV-mérések intra- és interobszerver variációs együtthatóját, amely 4,8%, illetve 7,3% volt. A vérnyomást és a szívfrekvenciát a validált BpTru készülék (VSM Medtech, Vancouver, Kanada) segítségével végzett két mérés átlagaként határoztuk meg.

### Statisztikai analízis

Az érfali tágulékonyság paramétereit és a cardiovascularis mortalitás közti összefüggés becslésére a log-rank tesztek és a Cox-féle regressziós analízist alkalmaztuk. Cardiovascularis mortalitásnak a dialízisállomás kezelőorvosa által megállapított hirtelen szívhalált, myocardialis infarctust, aritmiát, szívelégtelenséget és a stroke okozta halált tekintettük. A követés a beteg halálával, transzplantáció elvégzésével, a beteg másik dialízisállomásra való átkerülésével vagy a vizsgálat befejezésével 2008. február 29-én véget ért.

A PWV, az AI, a CPP és az AMP dialízis előtti és utáni értékének terciliseit használva Kaplan–Meier túlélési görbét készítettünk, majd a terciliseket log-rank tesztekkel hasonlítottuk össze. Cox-féle regressziós analízis során először külön-külön egyváltozós modelleket alkalmaztunk, ahol a függő változó a cardiovascularis mortalitás volt, a nyolc érfali tágulékonysági paraméter pedig a folytonos független változó. A relatív rizikót az életkorhoz, a cukorbetegség meglétéhez és a kiinduláskor fennálló cardiovascularis megbetegedéshez korrigáltuk. Ezt követően azon tágulékonysági paramétereket, amelyek szignifikáns összefüggést mutattak a cardiovascularis mortalitással, egy közös korrigált modellben is vizsgáltuk.

A statisztikai analízishez a 6.11 verziójú SAS statisztikai programot használtuk. A normáloszlású folytonos változókat átlagaként (standard deviáció), a normáltól eltérő eloszlású változókat mediánként (interkvartilis tartomány), a kategorikus változókat pedig n-ként (%) tüntettük fel. A 0,05-nál kisebb p-értéket tekintettük szignifikánsnak. A relatív rizikó mellett zárójelben a 95%-os megbízhatósági tartomány szerepel.

## Eredmények

A betegek kiindulási demográfiai és laboratóriumi adatait az 1. táblázat tartalmazza. A veseelégtelenség okai közül a tubulointerstitialis megbetegedés (a hipertonia okozta károsodást is beleértve) (39%), a cukorbetegség (33%) és a glomerulonephritis (13%) okozta vesebetegség volt a leggyakoribb. Kiinduláskor a betegek 63%-a béta-blokkoló, 62%-a kalciumcsatorna-gátló, 53%-a angiotenzinreceptor-blokkoló vagy angiotenzin-konvertáló enziminhibitor, valamint 30%-a alfa-blokkoló típusú vérnyomáscsökkentőt szedett. A betegek 62%-a aktív D-vitamin és 79%-a kalciumkarbonát-kezelés alatt állt.

A hemodinamikai és érfali tágulékonysági paraméterek a 2. táblázatban láthatók. A szívfrekvencia, a szisztolés és a diasztolés centrális, illetve brachialis vérnyomás közvetlenül a dialízis után magasabb volt ( $p \leq 0,001$  minden esetben) a dialízis előtti értékekhez képest. A CPP és a brachialis pulzusnyomás szintén magasabb volt dialízis után, de a különbség statisztikailag nem

1. táblázat | A részt vevő (n = 98) betegek kiinduló demográfiai, klinikai és laboratóriumi adatai

Férfi	n (%)	60 (61)
Kor	év	63,4 (14,4)
Dialízisidő*	hónap	29,6 (12,4–48,6)
Maradékvízelet*	mL/nap	600 (100–1300)
Testtömegindex (BMI)	kg/m <sup>2</sup>	25,3 (4,5)
Ultrafiltráció	mL	2004 (1102)
Aktuális dohányzás	n (%)	18 (18,4)
Diabetes	n (%)	40 (40,8)
Igazolt cardiovascularis megbetegedés	n (%)	59 (60,2)
Hemoglobin	g/L	113,1 (15,5)
Kreatinin	μmol/L	677 (243)
Karbamid	mmol/L	20,7 (6,0)
Koleszterin	mmol/L	4,5 (1,6)
Triglicerid	mmol/L	2,1 (1,5)
HDL-koleszterin	mmol/L	1,2 (0,4)
LDL-koleszterin	mmol/L	2,6 (0,9)
Nátrium	mmol/L	137 (2,9)
Kálium	mmol/L	5,22 (0,86)
Kalcium	mmol/L	2,29 (0,21)
Foszfát	mmol/L	1,6 (0,54)
Albumin	g/L	39,4 (3,99)
Összfehérje	g/L	66,9 (4,71)
CRP*	mg/L	6,8 (4,2–12,4)

A folytonos változók esetén a normáloszlású adatokat átlag (SD), a normáltól eltérő eloszlású adatokat (\*) medián (interkvartilis tartomány) formájában tüntettük fel. A kategorikus változók n (%) ként szerepelnek.

Ultrafiltráció: a dialízis alatti ultrafiltráció volumene.

2. táblázat | A dialízis előtt és után meghatározott érfali tágulékonyági és hemodinamikai paraméterek

		Dialízis előtt	Dialízis után	P-érték
PWV	m/s	11,2 (3,25)	11,9 (3,75)	0,009
AI	%	23,3 (12,14)	21,3 (13,9)	0,033
Csys	Hgmm	130,7 (21,8)	136,8 (26,4)	0,001
Cdias	Hgmm	77,8 (12,9)	81,6 (11,5)	<0,0001
CPP	Hgmm	52,9 (18,7)	55,8 (22,1)	0,064
Bsys	Hgmm	142,2 (23,9)	148,4 (27,2)	0,001
Bdias	Hgmm	78,0 (12,4)	81,9 (11,6)	<0,001
BPP	Hgmm	64,2 (19,6)	66,4 (23,6)	0,187
AMP	(arány)	1,24 (0,154)	1,22 (0,162)	0,247
HR	ütés/perc	72,8 (13,46)	77,03 (17,34)	<0,0001

PWV: pulzushullám-terjedési sebesség; AI: carotis augmentációs index; Csys: carotis szisztolés nyomás; Cdias: carotis diasztolés nyomás; CPP: carotis-pulzusnyomás; Bsys: brachialis szisztolés nyomás; Bdias: brachialis diasztolés nyomás; BPP: brachialis pulzusnyomás; AMP: carotis-brachialis pulzusnyomás amplifikáció; HR: szívfrekvencia.

3. táblázat | A dialízis előtt és után meghatározott különböző érfali tágulékonyági paraméterek összefüggése a cardiovascularis mortalitással

		Relatív rizikó dialízis előtt	P-érték	Relatív rizikó dialízis után	P-érték
PWV (1m/s emelkedés)	nem korrigált	1,34 (1,17–1,53)	<0,001	1,19 [1,10–1,28]	<0,001
	korrigált*	1,24 (1,07–1,44)	0,005	1,17 (1,06–1,28)	0,001
AI (1% emelkedés)	nem korrigált	0,99 (0,97–1,03)	0,936	1,003 (0,97–1,03)	0,850
	korrigált*	1,01 (0,97–1,06)	0,531	1,02 (0,98–1,06)	0,465
CPP (1 mmHg emelkedés)	nem korrigált	1,02 (1,01–1,04)	0,041	1,01 (0,98–1,02)	0,925
	korrigált*	1,001 (0,98–1,03)	0,922	0,99 (0,97–1,01)	0,225
AMP (10% csökkenés)	nem korrigált	1,67 (1,24–2,27)	0,001	1,18 (0,90–1,56)	0,322
	korrigált*	1,41 (1,03–1,89)	0,030	1,15 (0,82–1,59)	0,429

\*Életkorhoz, diabeteshez és a kiindulási cardiovascularis megbetegedés fennállásához illesztett relatív rizikó.

PWV: carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség; AI: carotis augmentációs index; CPP: carotis-pulzusnyomás; AMP: carotis-brachialis pulzusnyomás amplifikáció.

volt szignifikáns ( $p = 0,064$  és  $0,187$ ). A PWV a dialízis végére nőtt és az AI csökkent ( $p = 0,009$  és  $0,033$ ), az AMP viszont nem mutatott változást ( $p = 0,247$ ).

A követés ideje alatt 40 beteg halt meg (mortalitási ráta 20,7/100 betegév), ahol 25 esetben cardiovascularis ok volt bizonyítható (myocardialis infarctus: 7, hirtelen halál: 5, aritmia: 3, szívelégtelenség: 5, stroke: 5 esetben). A követési idő során 8 beteg veseátültetésben részesült, 1 betegnél pedig a vesefunkció javulása miatt leállították a további dialíziskezelést. Negyvenkilenc beteg követése ért véget a vizsgálat befejezésével. A PWV, az AI, a CPP és az AMP dialízis előtti és utáni terciliseit használva a cardiovascularis mortalitás Kaplan–Meier-féle túlélési görbéit az 1. ábra mutatja. A dialízis előtt és után mért PWV növekvő tercilisei, illetve a dialízis előtt mért AMP csökkenő tercilise szignifikáns összefüggést mutattak a cardiovascularis mortalitással (log-rank p-értékek 0,012 és 0,011 a pre- és poszdialízis PWV, illetve <0,001 és 0,321 a pre- és poszdialízis AMP esetén). Az AI-, illetve a CPP-értékek nem álltak összefüggésben a cardiovascularis mortalitással.

Az egyváltozós Cox-féle regressziós modellekben a dialízis előtti és utáni PWV-, a dialízis előtti CPP- és a AMP-értékek mutattak összefüggést a cardiovascularis mortalitással. Az AI sem dialízis előtt, sem utána nem korrelált a cardiovascularis halálozással. Miután az életkorhoz, a cukorbetegséghez és a bizonyított cardiovascularis megbetegedéshez korrigáltuk a paramétereket, a dialízis előtti és utáni PWV és a dialízis előtti AMP mutatott továbbra is szignifikáns összefüggést a cardiovascularis mortalitással (3. táblázat). Közös modellben vizsgálva, a dialízis előtti PWV és AMP továbbra is szignifikánsan összefüggött a cardiovascularis mortalitással. [Az 1 m/s-mal gyorsabb PWV és a 10%-kal alacsonyabb AMP kockázati hányadosa 1,23 (1,07–1,42) és 1,39 (1,02–1,89) volt.]

## Megbeszélés

Vizsgálatunk legfontosabb eredménye, hogy a dialízis előtt és után mért PWV és a dialízis előtt mért AMP a



cardiovascularis túlélés független előjelzője. Sem az AI, sem a CPP nem korrelált a cardiovascularis halálozással.

A PWV tekintetében eredményeink összhangban állnak korábbi, különböző betegcsoportokon elvégzett vizsgálatokkal [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Ezek alapján a PWV az érfali tágulékonyság olyan paramétere, amely szignifikáns prognosztikai információt hordoz a cardiovascularis mortalitás tekintetében. Ez magyarázza, hogy az Európai Hypertonia Társaság és az Európai Kardiológiai Társaság közös ajánlásában a PWV-t is említi mint a szubklinikai szervkárosodás egyik mutatóját, amely segíti a klinikust a teljes cardiovascularis rizikó felmérésében [23]. Vizsgálatunk eredménye a korábbi megállapításokat megerősíti és előbbre viszi azzal, hogy dializált betegeknél a cardiovascularis mortalitás és a magasabb PWV-érték közti kapcsolat szignifikáns, függetlenül attól, hogy dialízis előtt vagy után történt a PWV meghatározása. Dializált betegeknél tehát a PWV mérése a cardiovascularis rizikó felmérésére a dialízis idejétől függetlenül végezhető.

Az AI, amely a hullám-visszaverődés mértékére utal, szintén az érfali tágulékonyság széles körben alkalmazott paramétere [3]. Az AI-t ugyanakkor számos olyan faktor is befolyásolja, amely nem kötődik közvetlenül az érfali tágulékonysághoz (például a testmagasság, a szívfrekvencia, a kisartéria- és az endothelfunkció). Korábban az AI és a cardiovascularis kimenetel között koszorúér-betegségben szenvedőknél [24, 25], valamint dializáltaknál [16] is találtak összefüggést, de ezen utóbbi eredményt két, veseelégteleneken végzett vizsgálat később nem tudta megerősíteni: az egyiket fiatal dializált betegeken [17], a másikat pedig 4-5. stádiumú krónikus vesebetegek körében végezték [8]. Vizsgálatunk az utóbbi eredményeket támasztja alá, miután analízisünk során nem volt bizonyítható a cardiovascularis halálozás és az AI közti összefüggés. Miután az egymásnak ellentmondó korábbi és mostani eredmények magyarázata nem egyértelmű (talán a vizsgált dializált betegcsoportok közötti különbségekből adódik), mindez megkérdőjelezheti az AI széles körű használatát a dializált betegeken végzett cardiovascularis rizikóbecslésben.

Nemrégiben igazolták, hogy a centrális vérnyomás szorosabb kapcsolatot mutat a cardiovascularis kimenetellel, mint a vérnyomás [26]. Mindezt alátámasztotta a CAFE vizsgálat, ahol atenolol- vagy amlodipinterápiában részesült hypertóniás betegeken a centrális vérnyomás összefüggést mutatott a cardiovascularis kimenetellel [27]. Bár az elképzelés szerint a CPP jobban reprezentálja a szívet, az agyat és a veséket érő nyomásterhelést a brachialis pulzusnyomáshoz képest, meg kell jegyezni, hogy a CPP nem közvetlen mérője a centrális érfali tágulékonyságnak, miután az értéke függ a pulzus előrehaladó hullámára ráakadó visszaverődő hullám mértékétől és idejétől is [28]. Ismereteink szerint idáig egyetlen közlemény van, amely dializált betegeken igazolta a CPP prognosztikus hatását kemény végpontra nézve [21]. Vizsgálatunkban a CPP csak a nem korrigált analí-

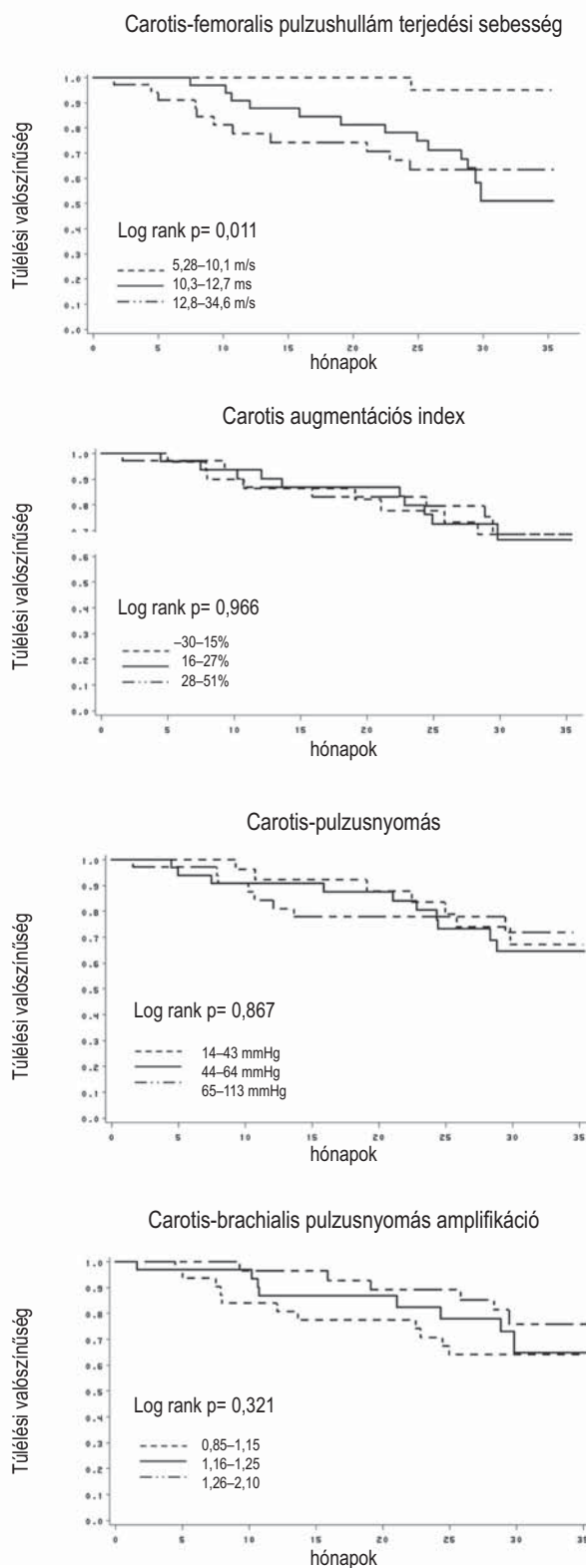
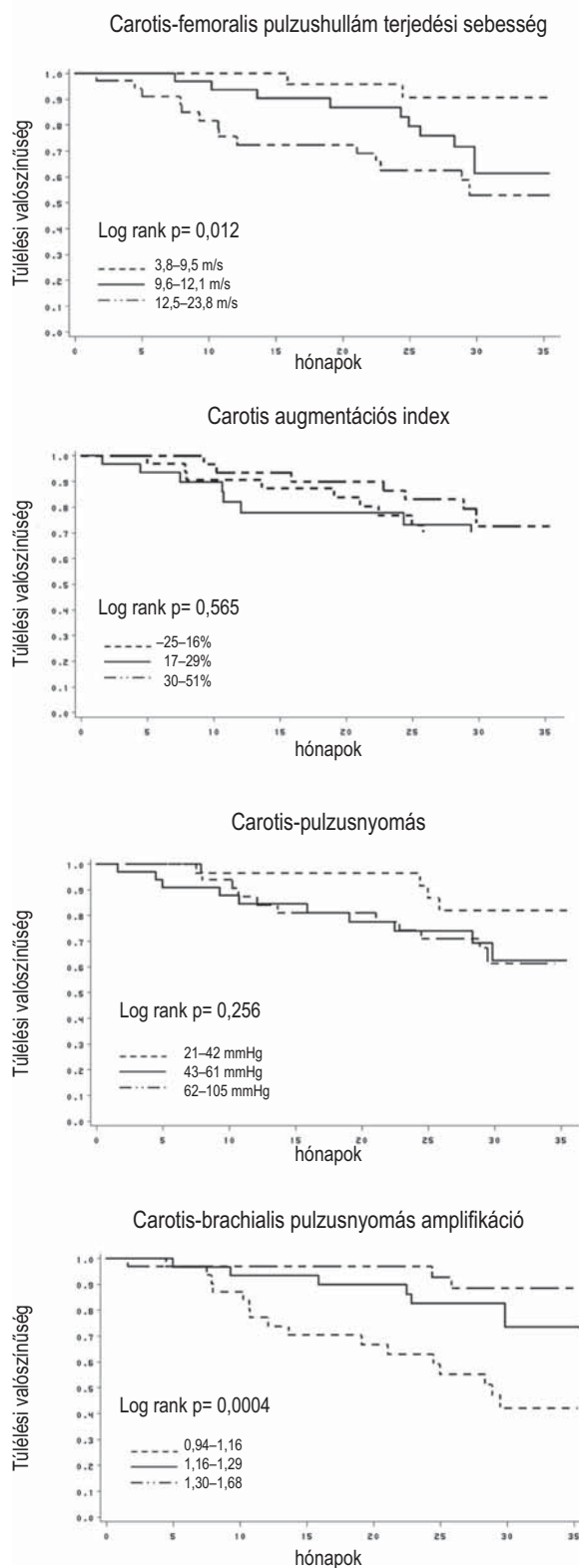
zisben és kizárólag a dialízis előtti értékei esetén mutatott szignifikáns összefüggést a cardiovascularis mortalitással. A vizsgálatunk és a korábbi vizsgálat [21] eredményei közti különbség magyarázata a bevont betegek jellemzőinek eltéréséből adódhat, vagy arra vezethető vissza, hogy vizsgálatunkban a cardiovascularis mortalitás, míg a *Safar és munkatársai* által végzett vizsgálatban az ösztimuláció volt a kemény végpont.

A carotis pulzusnyomásának növekedése, amplifikációja a brachialis artéria felé az a paraméter, amely az érfal jellemzőinek változását írja le a centrális elasztikus aorta és a merevebb, muscularis brachialis artéria között. Az amplifikáció a centrális érfalmerevség közvetlen jellemzőjeként fogható fel, mivel a brachialis artéria tulajdonságai az életkorral vagy kórállapotokban (például veseelégtelenség) csak minimálisan változnak. Következésképpen, a két artéria között csökkent AMP alapvetően a centrális aorta érfali tágulékonyságának csökkenését jelzi [29]. Azonban az AMP szintén függ olyan faktoroktól is, amelyek nem kötődnek közvetlenül a centrális érfali tágulékonysághoz (például a szívfrekvencia, a testmagasság, az ejekciós volumen). Bár az AMP keresztmetszeti vizsgálatokban összefüggést mutat a cardiovascularis rizikófaktorokkal [30], független prognosztikus értékéről csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésünkre [21]. Vizsgálatunkban a dialízis előtt mért csökkent AMP a cardiovascularis mortalitás szignifikáns és a kovariánsoktól független meghatározója volt, alátámasztva a *Safar és munkatársai* által végzett vizsgálat eredményeit [21]. Mindezek arra utalnak, hogy a cardiovascularis rizikó becslésében az AMP sokkal inkább hasonlít az érfali tágulékonyság közvetlen jelzőjéhez, a PWV-hez, mint a pulzushullám visszaverődésétől nagymértékben függő AI-hez vagy CPP-hez. Az a tény ugyanakkor, hogy egy közös modellben vizsgálva mind a PWV, mind az AMP szignifikáns kapcsolatban maradt a cardiovascularis mortalitással, arra utal, hogy a két paraméter egymáshoz képest is független kiegészítő prognosztikus információt hordoz.

Vizsgálatunkban a PWV dialízis előtti és utáni értéke is összefüggött a cardiovascularis mortalitással, ugyanakkor a kapcsolat szorosságát jelző relatív rizikó értéke kisebb volt a dialízis utáni mérés esetében. Emellett csak a dialízis előtti AMP mutatott összefüggést a cardiovascularis mortalitással, a dialízis után mért AMP nem. Ezen megfigyelések alapján valószínűsíthető, hogy a szervezet hemodinamikai válaszképzése a dialízisre (például szimpatikus idegrendszeri aktiváció) gyengíti a centrális érfali tágulékonyság paramétereinek prognosztikus értékét. A dialízis alatti ultrafiltráció következtében vagy a dializálómembrán hatására megfigyelt vérnyomás-, szívfrekvencia- és PWV-emelkedés kompenzatorikus szimpatikus idegrendszeri aktivációra utalhatnak [31, 32, 33]. Mindezek alapján arra lehet következtetni, hogy a dialízis eljárás okozta hemodinamikai változások gyengíthetik, illetve elfedhetik a cardio-

## Dialízis előtt

## Dialízis után



1. ábra

A cardiovascularis mortalitás Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi a dialízis előtt és után meghatározott érfali tágulékonyság paramétereinek tercilisei szerint

vascularis rizikó és az érfali tágulékonyosság közti kapcsolatot, így a dialízis előtti paraméterek használata tűnik előnyösebbnek.

Fel kell hívni a figyelmet vizsgálatunk egyes hiányosságaira. Először is, a bevont betegek száma viszonylag kicsi volt. Bár nem valószínű, hogy ez befolyásolja pozitív következtetéseinket, de fennáll annak a lehetősége, hogy 2. típusú hiba fordult elő, és így nem sikerült további, valójában létező összefüggéseket felismernünk. Ilyen összefüggés lehetne például a dialízis előtti CPP és a cardiovascularis halálozás között. Hiányossága vizsgálatunknak továbbá, hogy az analízisben csak az életkort, a diabetest és az ismert cardiovascularis megbetegedést használtuk kovariánsként a korrigált túlélési analízisben. Ezen korábról ismert rizikótényezők kovariánsként való használatát ugyanakkor már a vizsgálat tervezésekor előre meghatároztuk, és további változók bevétele túlkorrigáláshoz és az analízis statisztikai erejének csökkenéséhez vezethetett volna. Fel kell hívni a figyelmet arra is, hogy azon megállapításunkat, miszerint a PWV, illetve az AMP és a cardiovascularis mortalitás közti összefüggés ereje a dialízis hatására csökken, csak feltevés, mivel a közvetlen kapcsolatot magyarázó releváns hemodinamikai paraméterek nem kerültek meghatározásra (például az ejekciós volumen, a teljes perifériás ellenállás vagy a szimpatikus idegrendszer aktivitása). Végül, a diszkusszióban rámutattunk, hogy a dialízis előtti AMP inkább hasonló a PWV-hez a kimenetel előjelzésének tekintetében, mint a többi paraméter (AI és CPP). Az a tény, hogy amikor a PWV-t és az AMP-t egy korrigált modellben vizsgáltuk együtt, a két paraméter továbbra is szignifikáns összefüggést mutatott a kimenetellel, felveti, hogy ezen két paraméter kiegészítő prognosztikai információt hordoz, amelynek a magyarázata nem világos az adatainkból.

Összefoglalva: Ebben a krónikus dializált vesebetegek körében végzett követéses vizsgálatban arra a következtetésre jutottunk, hogy a különböző érfali tágulékonyági paraméterek közül a PWV szignifikáns kapcsolatot mutat a cardiovascularis mortalitással attól függetlenül, hogy az értékét a dialízis előtt vagy után határoztuk meg. Úgy tűnik, hogy a dialízis előtti AMP meghatározása további prognosztikus információval szolgál. Az olyan érfali tágulékonyági paraméterek, amelyek nagymértékben függenek a pulzushullám viszszerődésétől, nem mutatnak kapcsolatot a cardiovascularis mortalitással. További vizsgálatok elvégzése szükséges annak bizonyítására, hogy ezen következtetések megállják-e a helyüket más nagy rizikójú populációban is.

## Köszönetnyilvánítás

A jelen munka a Magyar Hypertonia Társaság, a Magyar Nephrologiai Társaság és a Magyar Vese Alapítvány pályázatainak nyert támogatással készült.

## Irodalom

- [1] Covic, A., Gusbeth-Tatomir, P., Goldsmith, D. J. A.: Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, 45, 965–977.
- [2] Guerin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J. és mtsai: Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2006, 15, 105–110.
- [3] Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L. és mtsai: European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, 2588–2605.
- [4] Agabiti-Rosei, E., Mancia, G., O'Rourke, M. F.: Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*, 2007, 50, 154–160.
- [5] London, G. M., Cohn, J. N.: Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *Am. J. Hypertens.*, 2002, 15, 754–758.
- [6] Blacher, J., Guerin, A. P., Pannier, B. és mtsai: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 1999, 99, 2434–2439.
- [7] Shoji, T., Emoto, M., Shinohara, K. és mtsai: Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, 2117–2124.
- [8] Zoungas, S., Cameron, J. D., Kerr, P. G. és mtsai: Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, 50, 622–630.
- [9] Meaume, S., Benetos, A., Henry, O. F. és mtsai: Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 2046–2050.
- [10] Sutton-Tyrrell, K., Najjar, S. S., Boudreau, R. M. és mtsai: Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*, 2005, 111, 3384–3390.
- [11] Boutouyrie, P., Tropeano, A. I., Asmar, R. és mtsai: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*, 2002, 39, 10–15.
- [12] Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R. és mtsai: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001, 37, 1236–1241.
- [13] Willum-Hansen, T., Staessen, J. A., Torp-Pedersen, C. és mtsai: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 2006, 113, 664–670.
- [14] Mattace-Raso, F. U. S., van der Cammen, T. J. M., Hofman, A. és mtsai: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*, 2006, 113, 657–663.
- [15] Davies, J. I., Struthers, A. D.: Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J. Hypertens.*, 2003, 21, 463–472.
- [16] London, G. M., Blacher, J., Pannier, B. és mtsai: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*, 2001, 38, 434–438.
- [17] Covic, A., Mardare, N., Gusbeth-Tatomir, P. és mtsai: Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients: Only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006, 21, 2859–2866.
- [18] Nichols, W. W.: Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am. J. Hypertens.*, 2005, 18, 3S–10S.
- [19] McEniery, C. M., Wallace, Y., Maki-Petaja, S. és mtsai: Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*, 2005, 46, 221–226.

- [20] *Laurent, P., Albaladejo, P., Blacher, J. és mtsai:* Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.*, 2003, *16*, 363–370.
- [21] *Safar, M. E., Blacher, J., Pannier, B. és mtsai:* Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2002, *39*, 735–738.
- [22] *Salvi, P., Lio, G., Labat, C. és mtsai:* Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J. Hypertens.*, 2004, *22*, 285–293.
- [23] *Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A. és mtsai:* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2007, *25*, 1105–1187.
- [24] *Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F. és mtsai:* Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart J.*, 2005, *26*, 2657–2663.
- [25] *Chirinos, J. A., Zambrano, J. P., Chakko, S. és mtsai:* Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*, 2005, *45*, 980–985.
- [26] *Roman, M. J., Devereux, R. B., Kizer, J. R. és mtsai:* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 2007, *50*, 197–203.
- [27] *Williams, B., Lacy, P. S., Thom, S. M. és mtsai:* Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006, *113*, 1213–1225.
- [28] *Nichols, W. W., Denardo, S. J., Wilkinson, I. B. és mtsai:* Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J. Clin. Hypertens.*, 2008, *10*, 295–303.
- [29] *McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A. és mtsai:* Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, *46*, 1753–1760.
- [30] *McEniery, C. M., McDonnell, B., Munnerly, M. és mtsai:* Anglo-Cardiff Collaborative Trial Investigators. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*, 2008, *51*, 1476–1482.
- [31] *Lin, Y. P., Yu, W. C., Chen, C. H.:* Acute vs chronic volume overload on arterial stiffness in haemodialysis patients. *J. Hum. Hypertens.*, 2005, *19*, 425–427.
- [32] *Covic, A., Goldsmith, D. J., Panaghiu, L. és mtsai:* Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int.*, 2000, *57*, 2634–2643.
- [33] *Mourad, A., Carney, S., Gillies, A. és mtsai:* Acute effect of haemodialysis on arterial stiffness: membrane bioincompatibility? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, *19*, 2797–2802.

(Taha El Hadj Othmane dr.,  
Budapest, Sziglieti u. 5., X/29., 1193  
e-mail: tahaothmane@yahoo.com)

## VI. International Symposium on Myocardial Cytoprotection (ISMC 2010)

Helyszín: **Palatinus Hotel, Pécs, Király u. 5.**  
**2010. október 7–9.**

A szimpóziumot a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Sebészeti Oktató és Kutató Intézete a Szívgyógyászati Klinikával együtt szervezi, a Magyar Kardiológus Társaság Experimentális Szekciójának és az International Academy of Cardiovascular Science (Kanada) támogatásával.

A kongresszus angol nyelvű.

Az absztraktok beküldési határideje: **2010. május 15.**

Bővebb információ és on-line regisztráció: <http://tensi-congress.hu/ismc2010>

Kongresszusi titkárság:

Pécsi Tudományegyetem – ÁOK, Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

7624 Pécs, Kodály Z. u. 20.

Telefon: (06-72) 535-832, Fax: (06-72) 535-821

Kontakt személyek elérhetősége:

erzsebet.roth@gmail.com – janos.lantos@aok.pte.hu – istvan.szokodi@aok.pte.hu