

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

*Корнеева С. П.*

*Запорожский Центр трансплантации и хронического гемодиализа*

Смертность пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, в 10—20 раз выше показателей смертности общей популяции. В 40% случаев летальный исход обусловлен сердечно-сосудистыми причинами. Самым неблагоприятным фактором являются интрадиализная гипотензия (ИДГ), а также значительная и быстрая потеря объема циркулирующей крови за счет ультрафильтрации. Для профилактики ИДГ следует ограничить употребление соли и отказаться от приема пищи во время гемодиализа. Врачу необходимо оценить сухой вес больного, использовать бикарбонатный буфер для гемодиализа, холодный диализирующий раствор (36,5°C), уменьшить дозы или отменить антигипертензивные препараты в день диализа. Замена стандартного гемодиализа фильтрационными методиками, использование контроля объема крови во время процедуры диализа, замена низкокальциевого и низкомагниевого диализата на диализат с содержанием кальция 1,5 ммоль/л и магния 0,75 ммоль/л улучшает гемодинамическую стабильность пациента.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, интрадиализная гипотензия.

Смертность пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в 10—20 раз выше смертности общей популяции. В 40% случаев летальный исход наступает по сердечно-сосудистым причинам. В процессе проведения процедуры гемодиализа на организм пациента влияют многие неблагоприятные факторы: быстрое снижение осмолярности крови, значительное уменьшение объема циркулирующей жидкости, уменьшение концентрации калия плазмы. Все это может осложнить проведение процедуры гемодиализа, но самым неблагоприятным фактором является значительная и быстрая потеря объема циркулирующей жидкости за счет ультрафильтрации. Интрадиализная гипотензия (ИДГ), которая развивается в процессе ультрафильтрации, является прогностически неблагоприятным признаком.

Снижение систолического артериального давления более чем на 40 мм рт. ст. и диастолического давления более чем на 10 мм рт. ст. во время гемодиализа связано с увеличением двухлетней летальности до 30% [1].

Под синдромом гипотензии большинство исследователей понимают относительное или абсолютное снижение артериального давления. В соответствии с рекомендациями K/DOQI, под интрадиализной гипотензией (ИДГ) подразумевают снижение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и (или) снижение более чем на 10 мм среднего артериального давления (САД), что приводит к появлению клинических симптомов и требует вмешательства персонала.

Встречаемость ИДГ достигает 20%; в различных исследуемых группах — от 6 до 27%. В тоже время чувствительность к ИДГ у пациентов индивидуальна: 10% пациентов страдают от этого часто, 13% — редко. Многие исследователи

оценивают ИДГ как причину миокардиальной и церебральной ишемии. При падении АД обнаруживается значительное повышение уровней креатинкиназы и тропонина I в течение 44 часов после ИДГ. В продолжительных исследованиях было установлено, что частые ИДГ вызывают атрофию лобных долей головного мозга. В группе из 20 пациентов с неокклюзионной мезентериальной ишемией, всем эпизодам предшествовала ИДГ [2].

ИДГ мешает клиренсу токсических веществ на диализе вследствие централизации кровообращения и из-за преждевременного прекращения процедуры диализа. Это также негативно влияет на продолжительность выживания артерио-венозной фистулы.

Остается неясным, является ли ИДГ причинным фактором, приводящим к неблагоприятным исходам, или это маркер сопутствующего заболевания, повышающего чувствительность к гипотензии. Результаты нескольких крупных исследований позволяют определить потенциальные факторы риска ИДГ [3]. Так, в группе из 958 пациентов из 11 диализных центров 96 пациентов с частыми эпизодами ИДГ сравнивались со 130 пациентами с редкими эпизодами ИДГ. Пациенты с частыми эпизодами ИДГ были старше, среди них было больше женщин, чаще встречались сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гиперфосфатемия, у них же чаще применялись нитраты. В мультивариантном анализе именно возраст, диагноз, гиперфосфатемия и применение нитратов оценены как независимые факторы риска ИДГ.

Во время процедуры гемодиализа в сочетании с ультрафильтрацией наблюдается снижение объема циркулирующей крови, зависящее от скорости ультрафильтрации и скорости восполнения кровеносного русла из интерстиция. Скорость

восполнения зависит от степени гидратации интерстициального пространства, концентрации натрия в диализате, венозного тонуса, проницаемости капилляров, концентрации белка. Кроме того, восполнение объема плазмы зависит от индивидуальных особенностей пациента.

По законам физиологии, снижение объема крови вначале ведет к повышению периферического сосудистого сопротивления вследствие констрикции артериол, поддержанию сердечного выброса благодаря повышению ЧСС и контрактильности сердечной мышцы, сокращению объема венозного русла. Здоровые люди могут перенести потерю до 20% объема циркулирующей крови до появления гипотензии. Однако у диализных пациентов ИДГ встречаются при значительно меньших потерях циркулирующего объема крови. Это происходит потому, что нормальный ответ сердечно-сосудистой системы у гемодиализных пациентов поврежден вследствие наличия систолической и диастолической дисфункции, повышающей риск интрадиализной гипотензии. Снижение АД значительнее у пациентов с систолической дисфункцией миокарда, чем у пациентов с нормальной систолической функцией. В тоже время у пациентов, подверженных ИДГ, левожелудочковая гипертрофия значительно более выражена [4, 5, 6]. Сердечная аритмия также может повышать чувствительность диализных пациентов к гипотензии. Такие факторы, как диализный буфер, концентрация кальция в диализате влияют на контрактильность миокарда. У пациентов с сахарным диабетом наличие автономной нейропатии может нарушать нормальный ответ на уменьшение объема крови (ускорение ЧСС), такие пациенты более подвержены эпизодам ИДГ.

У диализных пациентов нарушается нормальная реакция резистентных сосудов и вен на снижение ОЦК, что нарушает венозный возврат. Этому есть объяснение: например, индукция выработки цитокинов, бионесовместимость диализной мембраны, использование ацетата в качестве диализного буфера, повышение продукции оксида азота или недостаточное повышение концентрации вазопрессоров (вазопрессина).

Эффект «перегрева» диализирующим раствором может стать причиной неадекватного сосудистого ответа на гипотензию.

Таким образом, ИДГ может встречаться как результат уменьшения объема циркулирующей крови, нарушения кардиального ответа, нарушения контрактильности артериол и вен, а также зависит от индивидуальных особенностей пациента и его лечебной программы. Предупреждение и лечение ИДГ основано на воздействии на один или более патогенетических факторов.

Неправильная оценка сухого веса пациента ведет к гиповолемии или к гипергидратации. Обычно вначале диализной процедуры больные

нормо- или гипергидратированы, а в конце процедуры — значительно дегидратированы. У дегидратированных пациентов интерстициальный объем сокращен, что препятствует наполнению сосудистого русла при ультрафильтрации. С другой стороны, переоценка сухого веса в сторону гипергидратации и уменьшение объема ультрафильтрации, приводит к гипертензии и риску кардиодилатации и отека легких.

Для оценки сухого веса используются результаты физического обследования больного, но оно не всегда способно дать точное заключение. В таких случаях необходимы дополнительные методы исследования. Кардиоторакальный индекс может помочь оценить гипергидратацию, но не является инструментом предупреждения ИДГ. Измерение диаметра нижней полой вены при эхокардиоскопическом исследовании коррелирует с объемом крови и давлением в правом предсердии и способно помочь предвидеть гемодинамические изменения во время диализа. Биоимпедансный анализ очень чувствителен в определении жидкостного баланса организма. С помощью векторного биоимпедансного метода возможно выявить склонных к гипотензии пациентов. При установке сухого веса ориентиром может стать диаметр нижней полой вены, измеренный через два часа после процедуры гемодиализа: он должен быть равен  $8 \text{ mm/m}^2$  для нормоволемичных пациентов.

Данные нескольких исследований подтверждают, что пациенты, чей сухой вес установлен с помощью объективных методов, имеют лучшее качество жизни. Однако метод измерения диаметра нижней полой вены зависит от оператора, и результаты его трудно интерпретировать у пациентов с ожирением, трикуспидальной недостаточностью, перикардальным выпотом, с поликистозной болезнью. Кроме того, необходимо помнить, что время измерения должно быть стандартизировано. Было показано, что существование сердечной патологии с систолической дисфункцией может способствовать ИДГ, так как при уменьшении объема крови физиологический ответ, заключающийся в повышении контрактильности миокарда, нарушен. Диастолическая дисфункция повышает чувствительность пациентов к изменениям преднагрузки и, таким образом, и к гипо-, и к гипергидратации. Было обнаружено, что у пациентов, склонных к гипотензии, диастолическое наполнение нарушено [4,5]. Возможно, трудности оценки диастолической дисфункции у диализных пациентов связаны с тем, что показатели, которые используются для оценки, зависимы от преднагрузки. Диастолическая дисфункция зависит от наличия левожелудочковой гипертрофии, но может быть связана с миокардиальной ишемией или фиброзом. Наличие суправентрикулярной аритмии также нарушает наполнение желудочков сердца

и может быть особенно очевидно у пациентов с систолической и диастолической дисфункцией. Эхокардиоскопия, как простой и неинвазивный метод, применяется для начального кардиально-го обследования.

Таким образом, систолическая и диастолическая дисфункция сердца повышает риск развития ИДГ. Применяемые для определения «сухого» веса эхокардиоскопические параметры оценки диастолической дисфункции должны быть стандартизированы по времени, так как они зависимы от преднагрузки.

Большие междуализные прибавки сухого веса ведут к развитию ИДГ из-за высокой скорости ультрафильтрации. Ограничение соли в диете ведет к уменьшению междуализных наборов веса и улучшению контроля АД на диализе, так как сухость во рту и осмотическая жажда возникает вследствие злоупотребления солью. Количество случаев ИДГ снижается с 22% до 7% при диетическом ограничении соли до 6 г/сут NaCl [7]. У диабетических пациентов гипергликемия может приводить к жажде и повышенным междуализным прибавкам в весе. Таким пациентам рекомендуется выполнять более жесткий контроль гликемии.

Прием пищи во время диализной процедуры может вызывать дилатацию спланхнотических сосудов и провоцировать ИДГ. Таким пациентам рекомендуется принимать только легкую пищу до диализа.

Профилирование ультрафильтрации, когда в начале терапии скорость ультрафильтрации максимальна, а затем она снижается линейно, или используются пульсовые максимумы скорости ультрафильтрации вперемежку с ее отсутствием, применяется некоторыми исследователями. Однако убедительных данных в пользу линейного профиля, как средства борьбы с ИДГ, нет. Известно, что пульсовой профиль ультрафильтрации провоцирует появление ИДГ.

Различные исследования подтвердили влияние автоматического контроля объема крови на уменьшение частоты ИДГ, но немногие диализные аппараты оснащены таким модулем, и этот метод не применяется повсеместно. Большинство исследователей считает, что проводимость диализного раствора на уровне 14,0 mS/cm способствует стабильности АД во время процедуры.

Концентрация натрия в диализате играет важную роль в наполнении кровеносного русла из интерстициального пространства. При концентрации натрия в диализате, превышающей концентрацию в крови, поток жидкости направлен из интерстициального пространства в сосудистое русло, а при низкой концентрации натрия в диализирующем растворе жидкость будет перемещаться из кровеносного русла в интерстиций, приводя к синдрому неравновесия между внутри- и внеклеточными секторами. Снижение случаев

ИДГ отмечается при лечении диализирующим раствором с нормальной концентрацией натрия (138—140 mmol/l) по сравнению с низкой концентрацией (135 mmol/l). Высокая концентрация натрия (144 mmol/l) приводит к усилению жажды и увеличению междуализных прибавок веса. Использование профильного снижения натрия в диализате не показало своего преимущества в снижении случаев ИДГ по сравнению с применением постоянной концентрации 143 mmol/l. Кроме того, не была доказана разница влияния профилирования натрия, применения высокой концентрации натрия и использования холодного диализата на число случаев ИДГ. Все методики одинаково эффективны. Следует отметить более высокую эффективность сочетания профилирования натрия с профилированием скорости ультрафильтрации.

Ацетатный буфер, применявшийся в прошлом в диализной терапии, приводил к вазодилатации и кардиодепрессивным эффектам. Применение бикарбонатного буфера улучшило гемодинамическую стабильность, но алкалоз во время процедуры диализа может вызвать снижение сывороточного ионизированного кальция. Изменения концентрации ионизированного кальция могут изменять контрактильность миокарда во время диализа. Изменения среднего артериального давления зависят от концентрации кальция. Однако высокая концентрация кальция имеет побочное влияние на жесткость артериальной стенки и сердечную релаксацию. Она может способствовать диастолической дисфункции и вызывать кальцификацию сосудов. Рутинно рекомендуется применять низкокальциевый концентрат в связи с его меньшим влиянием на сосудистую кальцификацию. Уменьшение случаев гипотензии отмечается при использовании концентрации бикарбоната 32 mmol/l и концентрации кальция 1,50 mmol/l [8].

Другие компоненты диализата тоже могут влиять на уровень артериального давления во время диализа. У пациентов, склонных к ИДГ, низкое содержание магния (0,25 mmol/l) в диализате, особенно в сочетании с низким кальцием, провоцирует эпизоды гипотензии.

Для профилактики ИДГ оказалось эффективным снижение температуры диализата. Механизм повышения внутренней температуры тела пациента при температуре диализата 37° С до конца не изучен. Возможно, это происходит от уменьшения потерь тепла из-за спазма периферических сосудов кожи, нормального ответа на ультрафильтрацию. Однако снижение температуры диализата до 35°С приводит к появлению озноба и ухудшению восполнения сосудистого русла из интерстиция вследствие сосудистого спазма, поэтому температура диализирующего раствора с целью профилактики ИДГ не должна снижаться менее 36,5° С.

Проведенные исследования подтверждают уменьшение частоты ИДГ и уменьшение риска смерти при использовании конвективных методик. Считается, что реактивность резистентных сосудов во время гемофильтрации выше, чем во время стандартного гемодиализа [9]. Некоторые исследования подтверждают различное влияние гемофильтрации и гемодиализа на баланс натрия [10, 11] Во время фильтрации потери тепла выше, в том числе через дополнительную магистраль.

Поскольку реактивность резистентных сосудов при ультрафильтрации выше, чем при диализе, возможно для профилактики ИДГ проводить последовательно изолированную ультрафильтрацию, а затем изоводемический диализ, так как при сочетании этих процедур гемодинамические преимущества ультрафильтрации исчезают. Увеличением времени продолжительности процедуры гемодиализа можно снизить скорость ультрафильтрации и добиться более плавного снижения объема циркулирующей крови. При скорости ультрафильтрации <11 мл/кг/ч количество случаев ИДГ было на 30% меньше, чем при более высокой скорости ультрафильтрации. Смертность среди этих больных была меньше. Среди пациентов, которые получают гемодиализ в течение 8 часов 3 раза в неделю, случаи ИДГ очень редки. При более частом проведении гемодиализа (шесть раз в неделю по 2 часа) снижается объем удаляемой жидкости и достигается не только устранение эпизодов ИДГ, но и уменьшение массы левого желудочка [12]. Перитонеальный диализ вследствие своего постоянного механизма действия удаляет избыточный объем жидкости постепенно в течение суток, в отличие от интермиттирующего гемодиализа. Больным, страдающим частыми ИДГ, можно рекомендовать перевод на этот постоянный вид лечения.

Использование антигипертензивных препаратов должно быть ограничено при достижении сухого веса. В день диализного лечения больному не следует принимать эти препараты. Однако бывают ситуации, когда больной должен принимать блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина или ингибиторы АПФ из-за предсуществующего сердечного заболевания. Есть данные, что прием ингибиторов АПФ

вызывает ортостатические коллапсы по окончании процедуры гемодиализа. Дозу этих препаратов в день диализа следует уменьшить. Не рекомендуется во время гемодиализа использовать нитраты из-за их вазодилатирующего эффекта. У гемодиализных пациентов уровень L-карнитина в крови снижен вследствие сниженной продукции его почками и увеличения удаления при процедуре гемодиализа. L-карнитин улучшает сократительную функцию миокарда на гемодиализе и его гемодинамическую стабильность, что подтверждено рядом исследований [13]. Пациентам с частыми эпизодами ИДГ рекомендовано вводить 20 мг L-карнитина на кг веса каждую процедуру гемодиализа.

Для лечения ИДГ используется позиция Тренделенбурга, которая способствует централизации циркулирующего объема крови. Остановка процесса ультрафильтрации также сберегает кровяной объем. При отсутствии эффекта от этих мероприятий рекомендуется инфузировать физиологический раствор натрия хлорида, 5% р-р глюкозы или гипертонические растворы, коллоиды. Гидроксиэтилкрахмал накапливается при почечной недостаточности и его введение не рекомендуется диализным пациентам, но переливание 100 мл 10% раствора считается безопасным.

Таким образом, для профилактики ИДГ в первую очередь следует ограничить употребление соли и отказаться от приема пищи во время гемодиализа. Врачу необходимо переоценить сухой вес больного, использовать бикарбонатный буфер для гемодиализа, холодный диализирующий раствор (36,5° С) и уменьшить дозы антигипертензивных препаратов или отменить их в день диализа. Необходимо использовать объективные методы для оценки сухого веса и функции сердца. Замена стандартного гемодиализа фильтрационными методиками, использование контроля объема крови во время процедуры диализа, замена низкокальциевого и низкомагниевого диализата на диализат с содержанием кальция 1,5 ммоль/л и магния 0,75 ммоль/л улучшает гемодинамическую стабильность пациента. Рекомендуется также использовать L-карнитин во время гемодиализа, а также заменить метод интермиттирующего гемодиализа перитонеальным диализом.

## Литература

1. Tisler A, Akocsi K, Borbas B et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2601–2605.
2. Ori Y, Chagnac A, Schwartz A et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron Clin Pract* 2005; 101: c87–c. 93.
3. Tisler et al. Comparison of dialysis and clinical characteristics of patients with frequent and occasional hemodialysis-associated hypotension. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25: 97–102.
4. Ritz E, Rambausek M, Mall G, Ruffmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 [Suppl 1]: 93–97;
5. van der Sande FM, Mulder AW, Hoorntje SJ et al. The hemodynamic effect of different ultrafiltration rates in patients with cardiac failure and patients without cardiac failure: comparison between isolated ultrafiltration and

- ultrafiltration with dialysis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 301–308;
6. Leunissen KM, Cheriex EC, Janssen J et al. Influence of left ventricular function on changes in plasma volume during acetate and bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 99–103.
  7. Ozkahya M, Toz H, Qzerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15: 655–660.
  8. Gabutti L, Ross V, Duchini F, Mombelli G, Marone C. Does bicarbonate transfer have relevant hemodynamic consequences in standard hemodialysis? *Blood Purif* 2005; 23: 365–372.
  9. Baldamus CA, Ernst W, Frei U, Koch KM. Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. *Nephron* 1982; 31: 324–332.
  10. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 37–44
  11. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S, Zoccali C, Parlongo S, Nicolò F, Creazzo G. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 523–527.
  12. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371–376.
  13. Riley S, Rutherford S, Rutherford PA. Low carnitine levels in hemodialysis patients: relationship with functional activity status and intra-dialytic hypotension. *Clin Nephrol* 1997; 48: 392–393; Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, et al. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1990; 38: 912–8.

## ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ НИРКОВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ІНТРАДІАЛІЗНОЇ ГІПОТЕНЗІЇ

**Корнеєва С. П.**

*Запорізький Центр трансплантації і хронічного гемодіалізу*

Смертність пацієнтів, які знаходяться на програмному гемодіалізі у 10-20 разів перевищує смертність загальної популяції. У 40% випадків смерть настає через серцево-судинні причини. Самим несприятливим фактором є значна та швидка втрата об'єму циркулюючої рідини за рахунок ультрафільтрації та інтрадіалізна гіпотензія (ІДГ). Для профілактики ІДГ необхідно зменшити використання солі та відмовитись від приймання їжі впродовж діалізу. Лікаря слід перерахувати суху вагу хворого, використовувати лужний буфер для гемодіалізу, прохолодний діалізуючий розчин 36,5°C та зменшити дози антигіпертензивних препаратів. Заміна стандартного гемодіалізу фільтраційними методами, використання контролю об'єму крові на процедурі, діалізату зі змістом кальцію 1,5 ммоль/л та магнію 0,75 ммоль/л покращує гемодинамічну стабільність пацієнта.

**Ключові слова:** хронічна ниркова недостатність, інтрадіалізна гіпотензія.

## TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEYS INSUFFICIENCY AND HIGH RISK OF INTRA-DIALYSIS HYPOTENSION

**Korneyeva S.P.**

*Zaporizhzhya center of transplantation and chronic haemodialysis*

During haemodialysis combined with ultrafiltration, a decline in circulating blood volume usually occurs. In order to control inter-dialytic weight gain and reduce the risk of IDH, dietary salt intake should be assessed and not exceed 6 g/day. Food intake during or just before dialysis should be avoided in patients with frequent episodes of IDH. Bicarbonate dialysis should be used to prevent IDH. The use of a dialysate calcium concentration of 1.50 mmol/l should be considered in patients with frequent episodes of IDH. In patients with frequent episodes of IDH 0.75 mmol/l magnesium dialysate and 1.5 calcium should be recommended. Cool temperature dialysis and temperature controlled feedback are effective in preventing IDH. In patients with frequent episodes of IDH, antihypertensive agents shouldn't be given. A treatment change to peritoneal dialysis and perform on-line hemofiltration, on-line hemodiafiltration should be considered in patients who remain refractory to interventions for the prevention of IDH

**Key words:** Chronic kidneys insufficiency, intra-dialysis hypotension.