© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.12-008.331.1-07:616.61-008.64-036.12-085.38

Б.Чарра, Э.Калемар, Г.Лоран

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОЦЕДУРЫ И КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ БОЛЬШОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ДИАЛИЗЕ[1]

THE SIGNIFICANCE OF A CONTINUOUS PROCEDURE AND CONTROL OF ARTERIAL PRESSURE FOR LONGER LIFE OF PATIENTS ON DIALYSIS

Франция

Ключевые слова: гемодиализ, артериальная гипертензия, продолжительность жизни.

Key words: hemodialysis, arterial hypertension, life duration.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 26 лет наша техника длительного медленного гемодиализа (ГД) остается неизменной. Эта техника позволяет добиться высокой диализной дозы (Kt/V = 1,71) и облегчает адекватное потребление протеина (PCR = 1,41). Очень важно, что большая продолжительность диализа (8 ч) позволяет добиваться сухого веса при медленной ультрафильтрации, что дает возможность контролировать АД без применения гипотензивных медикаментов. Наши результаты относительно выживаемости пациентов опубликованы. При математическом анализе показатели выживаемости наших пациентов, леченных длительным медленным ГД, выше любых показателей, опубликованных до настоящего времени. Статистический анализ показывает, что основным фактором, способствующим достижению таких исключительных результатов, является адекватный контроль АД.

Цель этого сообщения — в деталях описать технику длительного медленного диализа, а также немедленную и длительную реакцию пациентов на такой вид лечения, особенно в отношении контроля АД, и объяснить, почему важно отказаться от любой гипотензивной терапии. Кроме того, мы обсудим вопрос, можно ли при сокращении диализного времени добиться адекватного контроля АД.

Исследование базируется на наблюдении за 769 пациентами (255 женщин, 514 мужчин), которые лечились в Тассине с 1 мая 1968 г. по 1 января 1994 г. Характеристики популяции пациентов со временем изменились. Возраст, в котором начиналось лечение, возрос с 35 лет в 1968 г. до 61 года — в 1993 г. Если рассмотреть нефросклероз и диабет как причины ХПН, их пропорция увеличилась с менее чем 10% в 1968 г. до более чем 50% в 1993 г. Больше пациентов с проявлениями атеросклероза, т. е. стенокардией, инфарктом миокарда, мозговыми проявлениями ишемии, поражением периферических сосудов стали считаться пригодными для диализной программы. Их доля выросла с 4% новых пациентов (до 1970 г.) до 55% (после 1990 г.). Эта эволюция популяции пациентов резко контрастирует со стабильностью длительности периода лечения. На сегодняшний день популяция, лечащаяся в нашем центре, включает 232 пациента, 109 лечатся диализом менее 5 лет, 92 — более 10 лет. Среди этих «старичков» 21 лечатся более 20 лет и 5 — более 25 лет, 1 лечится 30 лет. Общая экспозиция составляет 5150 пациенто-лет. Немногим менее 50% (103) пациентов диализируются по ночам. 49 из этих 103 пациентов лечатся на дому.

ДИАЛИЗНАЯ ПРОГРАММА

Методика диализа не меняется с 1968 г. В центре или дома диализное время составляет 8 ч. До сих пор используются диализаторы на основе купрофана: вначале это были Martin Kiil в 1 м^2, затем Meltec Micropoint Kiil, впоследствии замененные на плоско-параллельные и капиллярные одноразовые диализаторы с площадью поверхности 1,1—1,7 м^2, используемые в настоящее время более чем у 50% пациентов. Центральная пропорциональная система смешивания диализата предпочтительна для диализного центра вследствие своей простоты, невысокой стоимости обслуживания и низкой шумности (ночной диализ). Состав диализата также остается неизменным: Na = 138, Cl = 106, acetate = 35, K = 1,5, Ca = 1,75, Mg = 0,75. Используется однопроточная система с потоком диализата 500 мл/мин. Доступ к крови осуществляется через артеривенозную фистулу у 78% пациентов. 10% пациентов имеют феморальный шунт Томаса. Поддерживается кровоток около 200—220 мл/мин. Одноигольные системы не использовались никогда.

Рутинное медикаментозное лечение включает карбонат кальция, витамин D и небольшие количества гидрокиси алюминия, если это необходимо для

[1] Работа представлена на Международном нефрологическом симпозиуме: «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности» 8—9 сентября 1998 г., Москва, Россия.

контроля фосфатов. Все систематические гемотрансфузии были приостановлены в 1969 г. Эритропоэтин не использовался до 1989 г. В настоящее время его получают около 15% пациентов. Рекомендуется высококалорийная диета, богатая белком. Пациенты не ограничиваются в потреблении соли. Сыр, очень популярная составная французской кухни, не запрещается (за исключением нескольких недель в дебюте лечения).

После начала диализного лечения шаг за шагом определяется сухой вес пациента. Сухой вес для нас остается, по определению Thomas, «не только весом, при котором отсутствуют отеки, но тем краем гиповолемии, который должен быть достигнут в конце процедуры, позволяя пациенту набрать определенный вес к следующему диализу без возникновения гипертензии».

Это достигается комбинацией диализной ультрафильтрации и строгого запрета потребления соли. В эти первые недели диализа гипотензивные средства постепенно отменяются, как только АД упадет ниже опасной зоны (160/90 мм рт. ст.). Эта фаза «конверсии», когда искусственная почка берет на себя функции природной, требует постоянного подбадривания больного и объяснения смысла всех мероприятий.

Значения Kt/V были ретроспективно вычислены из средних пре- и постдиализных показателей мочевины, потери веса и сухого веса с использованием формулы Daugirdas. Такой способ более достоверен в определении среднего показателя диализной дозы, чем измерение Kt/V в ходе одной процедуры. Диализный индекс средних молекул (ДИ) исследовался с помощью in vivo определения клиренса витамина B_{12}. Уровень катаболизма протеина (ПКУ) определялся по формуле Goth и Sargent.

Эффект перемены программы диализа изучался у 103 пациентов, поступивших в Тассин из других центров для пересадки почки в Лионе. Отбора пациентов не проводилось и, согласно мнению их врачей, они были адаптированы к диализному лечению. Все лечились 5-часовыми и менее диализами в течение 6 мес и более. У нас все были переведены на лечение 3×8 ч в неделю. Когда они переводились к нам, 55 из 103 нуждались в гипотензивной терапии, 26 — регулярно получали переливание крови.

Уровень актуариальной выживаемости определялся по методу Kaplan—Meier. Для сравнения показателей выживаемости мы использовали американскую Renal Data System. Метод, разработанный Wolf и соавт., базировался на таблице, содержащей 50 000 случаев смерти диализных пациентов с 1987 по 1989 г. Этот метод позволил сравнивать смертность в данной популяции больных с такой же по возрасту, расе и причине почечной недостаточности популяцией в США, год за годом отслеживая изменение показателей.

ГД ПОПУЛЯЦИЯ ТАССИНА

Проводившееся лечение. Средняя диализная доза, эффективная для всех пациентов за весь период лечения, была 23,8 (2,3) $м^2$/ч в неделю. Средний показатель Kt/V у 769 пациентов составил 1,71 (0,41), среднее значение ДИ было 1,53 (0,45) и ПКУ — 1,41 (0,32). Последний показатель исчислен у 100 случайно выбранных пациентов (1,33±0,42 г/кг массы). Средний уровень альбумина сыворотки был 41,6 (4,8) г/л. Средний уровень гематокрита — 29,6 (6,9). Состояние пациентов хорошее. Полностью исключено, чтобы пациент пропускал процедуры диализа; крайне редко диализ заканчивается раньше назначенного времени.

Кровяное давление контролировалось только умеренным ограничением соли и ультрафильтрацией. Тогда как 90% пациентов начинали диализ с применением одного или нескольких гипотензивных, менее 3% нуждались в гипотензивных через 3 мес. Средняя прибавка в массе тела между диализами составила 1,9 (0,4) кг. Средний показатель среднего предиализного АД был 92,8 (8,1) мм рт. ст., что эквивалентно 130/80 мм рт. ст.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Показатель выживаемости был ниже у мужчин, у пациентов, начинавших диализ в более зрелом возрасте, у диабетиков и у пациентов с первичным нефросклерозом. Имеется значительная разница между пациентами, к началу лечения имевшими признаки атеросклероза и не имевшими таковых. Хотя соотношение стандартизованных показателей смертности, вычисленное по методу Wolf, не менялось из года в год, показано, что у пациентов максимального риска уровень смертности был ниже в Тассине в 2—3 раза, в сравнении с данными США.

При изучении зависимости показателя смертности от возраста, причины ХПН, наличия атеросклероза, показателей эффективности диализа, артериального давления, уровня альбумина и ПКУ было показано, что возраст в начале диализа и предиализное среднее АД — два наиболее важных фактора, определяющих выживаемость. При увеличении возраста в начале диализа на 1 год риск смерти возрастал на 5,3% (53% на 10 лет). На каждый 1 мм рт. ст. увеличения среднего АД перед диализом приходилось увеличение показателя смертности на 3,9% (39% на 10 мм рт. ст.). Риск смерти удваивался при наличии признаков атеросклероза или «опасных» причин, вызвавших ХПН. Риск смерти был в явной обратной зависимости от уровня альбумина. Напротив, Kt/V urea, $м^2$ в неделю и ПКУ не оказывали влияния на показатель смертности. С другой стороны, ДИ средних молекул значительно и позитивно влиял на его величину.

Показатель выживаемости сравнивался также в двух группах больных, разделенных в зависимости от среднего АД (САД):

1) пациентов, у которых САД было выше 98 мм рт. ст. (средний показатель в популяции); 2) пациентов с САД ниже 98 мм рт. ст. Для второй подгруппы показатель выживаемости был существенно выше. Более того, смертность от сердечно-сосудистых осложнений также была ниже (12,7 против 28,1 смертей на 1000 пациентов в год). Среднее САД в 1-й подгруппе было 107 мм рт. ст. (150/85).

К 1 января 1994 г. из 769 пациентов, получавших лечение диализом, 239 оставались на лечении к концу исследования, 260 — покинули центр живыми

(124 — подверглись пересадке, 139 — перевелись в другие центры, 23 — перешли на ПАПД), 270 пациентов умерли.

На первом месте из причин смерти стоят сердечно-сосудистые заболевания, включая внезапную смерть — 38,1%. Инфекции вышли на второе место (19,2%), опередив онкологию (9,6%) и другие причины. Наблюдаемые пропорции отличаются от данных, полученных в других исследованиях, особенно в отношении частоты смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, которая, при сравнении с другими французскими исследованиями, в Тассине оказалась в 2—3 раза ниже.

ЭФФЕКТ ОТ УВЕЛИЧЕНИЯ ВРЕМЕНИ ДИАЛИЗА

103 пациента, которым время диализа было увеличено с 5 до 8 ч, не были отобраны. Все они лечились более 6 мес по 5-часовому расписанию. После 9 мес длительного диализа отмечено снижение преддиализного АД в среднем с 162/98 до 126/74 мм рт. ст. Гипотензивные препараты были отмечены у 54 пациентов из 55 через 3 мес после изменения программы. Последиализный вес слегка уменьшился через 3 мес и вырос в среднем на 2,5 кг через 9 мес. Это прибавка в сухом весе связана с улучшением аппетита и нормализацией анаболических процессов. Гемотрансфузии были отменены всем 26 пациентам, которые до начала длительного диализа в них нуждались. Уровень гематокрита вырос с 24,4 до 29,4% без применения эритропоэтина. Уровень мочевины вырос с 29 до 31 ммоль/л, а креатинина — с 932 до 1014 мкмоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ выживаемости пациентов в разных центрах обычно дает невразумительные результаты, вследствие перемещения пациентов, разных уровней трансплантации, разной техники обработки результатов, влияния географических, этических факторов. Только сравнение, приведенное в данной работе, стандартизовано по возрасту, расовым признакам и причинам ХПН. Оно показало в 2—3 раза меньшую смертность среди пациентов в Тассине, в сравнении с такой же по возрасту, расе и причинам ХПН популяцией в США. Смертность и причины смерти у наших больных были сравнимы с таковыми для других французских диализных пациентов. Уровень смертности при длительном медленном диализе был ниже (52,4 против 99,8 смертей на 1000 пациентов в год). Наиболее выраженная разница отмечалась в показателе смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — в 2—3 раза ниже в нашей серии. Длительный медленный диализ проводился в Тассине всем пациентам, что не позволило выявить зависимости смертности от продолжительности процедуры диализа, о которой сообщают другие авторы.

В настоящее время имеется тенденция характеризовать адекватность диализа только определением Kt/V и относить успешность диализного лечения исключительно к дозе Kt/V, которая при этом достигается. Мы, напротив, убеждены, что адекватная доза диализа должна гарантировать удаление как малых молекул, так и высокомолекулярных соединений. Мы полагаем, что вредоносный эффект механистического анализа NCDS — в том, что в нем переоценивается роль мочевины и в прескрипционные методы определения минимальной дозы диализа вводится инструмент сомнительной ценности. Неадекватный диализ может быть определен при низком Kt/V, но адекватный диализ не может быть гарантирован при нормальных и даже высоких значениях Kt/V. Печально наблюдать, что использование Kt/V приводит к сокращению диализного времени.

Важность адекватного по калорийности и содержанию белка питания подтверждается многими исследователями. Это адекватное белковое питание как таковое может зависеть, а может и не зависеть от адекватного Kt/V. Кроме того, некоторые сообщения подтверждают, что уремические токсины с молекулярной массой более 500 дальтон, даже если они не являются адекватными маркерами лечения, должны полноценно удаляться при адекватном диализе. Наш метод длительного медленного диализа включает как высокое потребление белка, так и высокий клиренс средних молекул, атрибутом которых является хороший уровень выживаемости.

Но еще более важен вклад нашего метода в дело контроля АД. Мы установили, что у диализных больных контроль АД снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Данные, изложенные выше, подтверждают это. САД является фактором, определяющим выживаемость. Другие группы исследователей сообщают о похожих результатах своих изысканий. Это еще более существенно, если принять во внимание незначительное количество гипертоников в популяции Тассина. Как отмечал Scribner на заре развития диализа, контроль АД — первая необходимость для обеспечения выживаемости диализных пациентов. К 1970 г. удавалось контролировать АД при помощи ультрафильтрации у 90% диализных пациентов. Проблема поддержания сухого веса и контроля АД осложнилась после введения в практику высокоэффективного короткого диализа. Kramer показал более высокий уровень смертности у пациентов, леченных менее 12 ч в неделю. Wizemann продемонстрировал, что когда пациенты переводились с короткого на более продолжительный диализ, АД лучше поддавалось контролю, а потребность в гипотензивных средствах снижалась.

Резко возражая мнению ряда авторов, мы считаем, что использования гипотензивных медикаментов необходимо избегать. В самом деле, их применение делает более вероятным возникновение гипотензии в ходе диализа и затрудняет достижение пациентом сухого веса. У нас не было возможности установить, можно ли достичь сухого веса при продолжительности диализа менее 8 ч. Но что нам ясно, так это следующее: чем короче диализ, тем сложнее поддерживать сухой вес и контролировать АД.

Сокращение диализного времени означает увеличение частоты эпизодов гипотензии. У пациента создается плохое представление о диализной процедуре, и он стремится к дальнейшему ее сокращению. Для сестры это означает дополнительные трудности в достижении предписанного сухого веса, так как эпизоды гипотонии вынуждают ее снижать темп

фильтрации, вводить солевые растворы или отключать пациента раньше времени. Большое число гипотензивных эпизодов часто подвигает врача на увеличение сухого веса и повышение содержания натрия в диализате. Это вызывает у пациента жажду, и он набирает больший вес между диализами. Результатом этого являются солевая перегрузка пациента и повышение АД. Увеличение объема ультрафильтрации вновь увеличивает риск интрадиализной гипотонии. Повышение АД приводит к назначению гипотензивных, риск выраженной гипотонии на фоне ультрафильтрации возрастает еще более. Кроме того, гипертрофия левого желудочка, связанная с гипертензией, уменьшает адаптационные возможности сердца на фоне выраженных объемных колебаний. Это еще более увеличивает риск гипотензии в ходе диализа. Объем ультрафильтрации теперь контролируется не диализным аппаратом, а в зависимости от возможностей пациента. Интрадиализная гипотензия и интердиализная гипертензия взаимно усугубляют свою выраженность.

Важно отметить, что сокращение диализного времени усиливает последиализную усталость. Так, многие пациенты, леченные коротким диализом, отмечают, что должны провести в постели несколько часов после диализа, чтобы почувствовать себя лучше и вернуться к нормальной активности. Напротив, наши пациенты отличаются нормальной активностью немедленно после диализа.

Увеличение продолжительности диализа имеет и другие положительные стороны. Снижается острая флуктуация жидкостей и электролитов и «нефизиологичность» диализа. Увеличивается время контакта пациента с персоналом. Депрессия, наиболее часто встречающаяся у диализных пациентов, распознается раньше, и раньше начинается лечение. Предписанная диализная доза достигается значительно проще, не требуется доводить каждый элемент процедуры до его максимума, гораздо большим становится запас прочности и пространство для исправления ошибок. Нельзя недооценивать это обстоятельство: при работе изо дня в день длительный медленный диализ гораздо более прост в реализации, чем высококачественный короткий. При коротком диализе с использованием высокого потока крови и высокоэффективного диализатора можно добиться очень высокой диализной дозы. Адекватное питание обеспечить более сложно, как показано Blagg: малейшая небрежность в ходе диализа приводит к снижению аппетита, недостаточному потреблению белка и калорий. В то же время, катаболизм, индуцируемый диализом, требует увеличения потребления белка и калорий.

Некоторые авторы сосредоточивают внимание на вкладе АД в выживаемость диализных пациентов. Недостаточный контроль АД, как показано в исследованиях с использованием мониторов Холтера, обнаружен почти у всех диализных пациентов. Гипертрофия левого желудочка — независимый фактор риска у диализных пациентов. Чаще всего связанная с гипертензией, она зависит также от анемии, свойств артериовенозной фистулы, перегрузки жидкостью и увеличения жесткости сосудистой стенки. Тот факт, что 98% наших пациентов имеют нормальное АД без применения гипотензивных после 3 мес диализного лечения, и что такой же эффект достигнут у пациентов, ранее лечившихся по программе 3 раза по 5 ч, впечатляет. Эти результаты сочетаются с данными о хорошем контроле АД у пациентов на ПАПД, также очень медленной процедуре.

Гипертензия при ХПН в первую очередь связана с перегрузкой жидкостью, но также и с действием системы ренин-ангиотензин, повышением жесткости стенки сосудов, активностью симпатической системы и, возможно, с накоплением асимметричного диметиларгинина (АДМА), мощного ингибитора синтетазы окиси азота. Этот факт подтверждает важность вопроса, поднимаемого Ritz и соавт.: помогает ли лучшее удаление АДМА более адекватно контролировать АД при увеличении диализной дозы? Наши данные не дают ответа на этот вопрос. До нынешнего времени уровень АДМА у наших пациентов не определялся. С практической точки зрения, наблюдения Sulkova и Valek, а также Shen (неопубликованные данные) об адекватном контроле АД при коротком диализе подтверждают это предположение. Срочно необходимы исследования для подтверждения этого факта при коротком и сверхкоротком диализе. Это может быть более полезно, чем все остальные кооперативные исследования, базирующиеся на сравнении разных показателей Kt/V. По крайней мере, последние могли бы включать одновременно с подсчетом Kt/V по мочевине и легко измеряемую зависимость: АД и времени диализа. Нужно ли понизить тот показатель АД, к которому надо стремиться у диализных пациентов? По нашему опыту, чем ниже АД, тем ниже смертность от сердечно-сосудистых осложнений. Это было также показано в неуремической популяции.

Суммируя, можно сказать, что продолжительность диализа у отдельно взятого пациента должна определяться как возможно большая, время необходимо для достижения адекватной дозы диализа по малым и средним молекулам, время необходимо для удаления избыточной жидкости и контроля АД. Адекватность диализа зависит от этих моментов, но ни один из них не может рассматриваться в отрыве от остальных.

Как мы видели, задача на будущее — перспективные попытки разработать новые режимы, использующие утонченную технику ультрафильтрации и достижения большой диализной дозы, которые могли бы сделать допустимым сокращение диализного времени без принесения в жертву контроля над АД и без развития последиализной усталости.

Поступила в редакцию 14.09.98 г.