

© Б.В.Третьяков, О.Л.Кольченко, И.Г.Торшина, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.12-008.318-08:546.32

*Б.В. Третьяков, О.Л. Кольченко, И.Г. Торшина*

## АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОФИЛИРОВАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛИЯ В ДИАЛИЗАТЕ

*B.V.Tretiyakov, O.L.Kolchenko, I.G.Torshina*

## ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF PROFILING THE POTASSIUM CONCENTRATION IN DIALYSATE

Отделение гемодиализа и трансфузиологии, лаборатория экспресс-диагностики, биохимическая лаборатория Медицинского Центра Центрального Банка России, Москва

### РЕФЕРАТ

В представленной работе анализируются предварительные исследования антиаритмического эффекта ступенчатого профилирования калия в диализате с попыткой выделения категории пациентов, которым необходимо изменение стандартной программы диализа. Обследовано восемь стабильных пациентов, получающих программный амбулаторный гемодиализ. Проведено две серии по 16 исследований в два этапа. Содержание калия в диализате было различно на разных этапах исследования. На первом этапе использовался диализат со стандартным содержанием калия – 2,0 ммоль/л. На втором этапе в ходе процедуры гемодиализа использовалось три варианта диализата: с содержанием калия 3,0 ммоль/л, 2,5 ммоль/л и 2,0 ммоль/л. Установлено, что в ходе проведения диализа на стандартном диализате без профилирования калия аритмии сердца отмечены в 43,8 % случаев. В ходе проведения диализа с профилированием калия в диализате аритмии сердца развились в 12,5 %. Выявлены определенные закономерности концентрации калия сыворотки крови до диализа и градиента калия в первые два часа диализа в случаях наблюдения с развитием аритмий в ходе диализа или без них.

**Ключевые слова:** калий, профилирование, гемодиализ, аритмия.

### ABSTRACT

Preliminary investigations of the antiarrhythmic effect of stepwise profiling potassium in dialysate were analyzed and an effort was made to establish a category of patients who had to change the standard dialysis program. Eight stable patients on programmed out-patient clinic hemodialysis were examined. Two series, 16 investigations each, were carried on in two stages. The content of potassium was different at different stages of the investigation. The dialysate with the standard content of potassium - 2.0 mmol/l - was used during the first stage. In the second stage three variants of dialysate were used during hemodialysis: the potassium content 3.0 mmol/l, 2.5 mmol/l and 2.0 mmol/l. Heart arrhythmias were noted in 43.8% during the dialysis procedure on a standard dialysate without profiling. The dialysis with potassium profiling in the dialysate was followed by heart arrhythmias in 12.5%. Certain regularities in the blood serum potassium concentration before dialysis and the potassium gradient during the first two hours of dialysis were detected in cases of the development of arrhythmias during dialysis or without them.

**Key words:** potassium, profiling, hemodialysis, arrhythmia.

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. По своему относительному весу среди причин смерти диализных пациентов она значительно превышает смертность от этой патологии по всей популяции [7, 8]. К основным причинам риска быстрого развития сердечно-сосудистой патологии в популяции больных на гемодиализе относится уремия, гипергидратация с артериальной гипертензией, гиперпаратиреоз, хронический ацидоз и электролитный дисбаланс [11]. В связи с успехами в лечении и профилактике ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, вторичного гиперпаратиреоза все большее внимание уделяют механизмам внезапной смерти в результате

фатальных нарушений ритма и проводимости сердца [1, 4], в том числе и у больных с терминальной ХПН [3]. Ряд зарубежных и отечественных исследований показали аритмогенную направленность изменений электрической активности сердца у пациентов на гемодиализе [2, 6], а также ее зависимость от электролитного дисбаланса, в частности колебаний концентрации калия сыворотки крови в ходе диализа и в междиализный период [9]. Показана прямая зависимость между концентрацией калия до и после диализа и выраженностью аритмогенных изменений электрической активности сердца [2, 13]. Высказывалось предположение о влиянии как величины изменения концентрации калия сыворотки крови в ходе диализа, то есть градиента калия (ГК), так и скорости снижения концентрации калия [7].

Эти данные явились теоретическими предпосылками предположения о том, что влияя на величину изменения и скорость снижения концентрации калия в сыворотке крови в ходе гемодиализа можно уменьшить выраженность аритмогенных изменений электрической активности сердца. Исследование с созданием плавного снижения концентрации калия в диализате и, соответственно, с увеличением градиента калия в ходе диализа показало достоверное уменьшения эпизодов желудочковой экстрасистолии по сравнению со стандартным диализом [11]. Однако остаются нерешенными два основных вопроса: технически сложно осуществимое экспоненциальное снижение концентрации калия в диализате и целесообразность его применения у всех диализных пациентов.

В представленной работе анализируются предварительные результаты антиаритмического эффекта ступенчатого профилирования калия в диализате с попыткой выделения категории пациентов, которым необходимо изменение стандартной программы диализа.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано двенадцать стабильных пациентов, получающих программный амбулаторный гемодиализ. Из них шесть женщин и двое мужчин. Средний возраст – 58,8 года (31 – 74 года). Средняя продолжительность диализной терапии – 17 мес. (6 – 53 мес.).

Диализ всем пациентам проводили на аппаратах фирмы Фрезениус: модели 2008 и 4008. Скорость потока диализата стандартная, 500 мл/мин. Сосудистый доступ – артериовенозная фистула на предплечье. Скорость кровотока в пределах 280 – 320 мл/мин. Использовали однотипные диализаторы F6 – полисульфон, площадь поверхности 1,3 м<sup>2</sup>. Продолжительность процедуры гемодиализа 4 – 4,5 часа 3 раза в неделю. Гепаринизация инфузионная. Состав диализата: бикарбонат 32 – 34 ммоль/л, ацетат 3,0 ммоль/л, натрий 132 – 136 ммоль/л, кальций 1,75 ммоль/л, магний 0,5 ммоль/л, хлор 110 ммоль/л, глюкоза 5,5 ммоль/л.

Проведено две серии по 24 исследований в два этапа. Содержание калия в диализате было различно на разных этапах исследования. На первом этапе использовался диализат со стандартным содержанием калия – 2,0 ммоль/л (рис. 1). На втором этапе в ходе процедуры гемодиализа использовалось три варианта диализата: с содержанием калия 3,5 ммоль/л, 2,5 ммоль/л и 2,0 ммоль/л (рис. 2). Изменение концентрации калия в диализате проводилось добавлением к стандартному концентрату навесок хлорида калия.

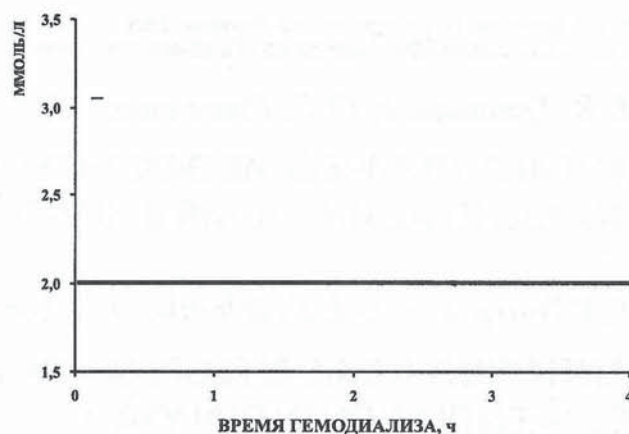


Рис. 1. Уровень калия в диализате во время стандартного гемодиализа.



Рис. 2. Уровень калия в диализате во время гемодиализа с профилированием калия.

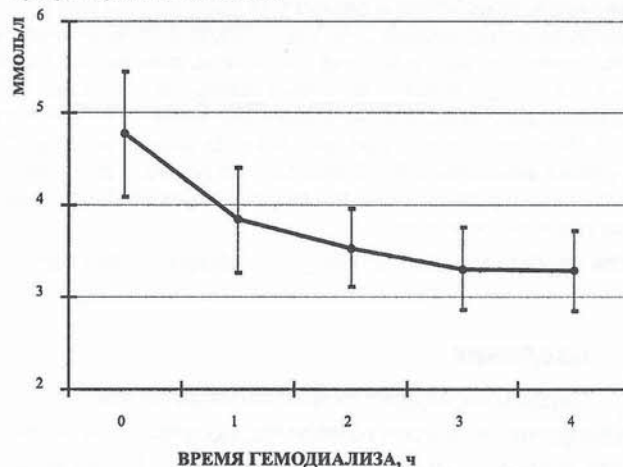


Рис. 3. Уровень калия в сыворотке крови во время стандартного гемодиализа.

Концентрацию калия сыворотки крови измеряли до диализа и каждый час процедуры в течение четырех часов. Градиент калия рассчитывали как разность между концентрацией калия в диализате и концентрацией калия в сыворотке крови.

В ходе процедуры проводился контроль ЭКГ с помощью прикроватного монитора. Фиксировалось отсутствие или наличие нарушений ритма сердца. Электрокардиограмма регистрировалась перед на-

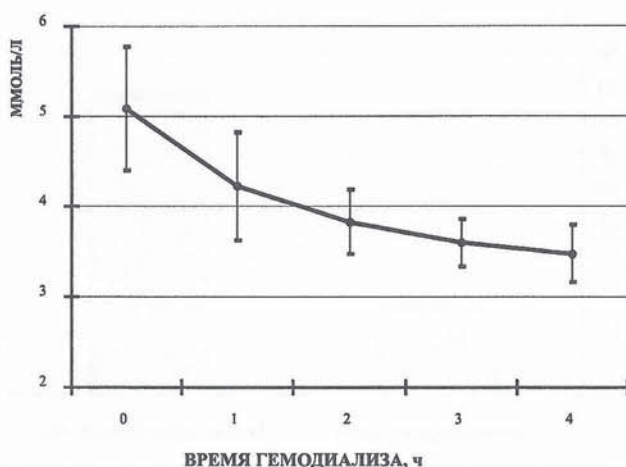


Рис. 4. Уровень калия в сыворотке крови во время гемодиализа с профилированием калия в диализате.

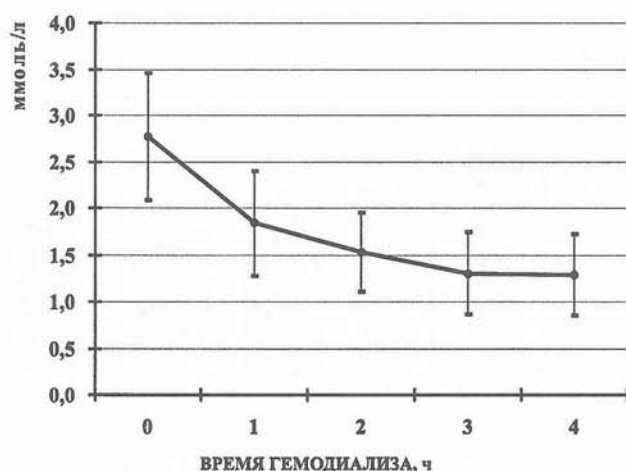


Рис. 5. Градиент калия во время стандартного гемодиализа.

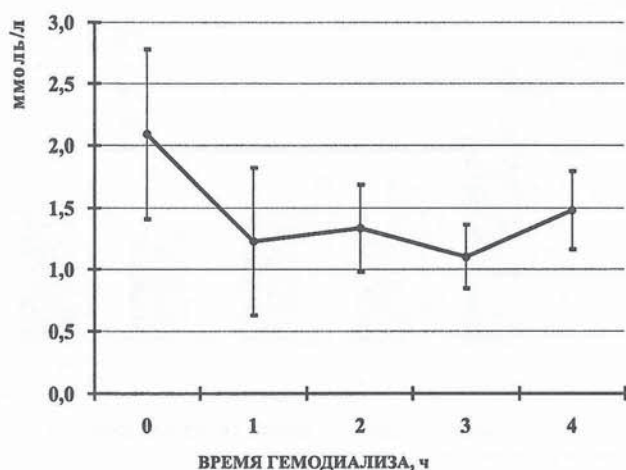


Рис. 6. Градиент калия во время гемодиализа с профилированием калия в диализате.

чалом процедуры гемодиализа (точка 0) и каждый час в ходе процедуры в течение четырех часов (точки 1, 2, 3, 4). Запись ЭКГ проводилась на электрокардиографе фирмы Suzuken & Co. модели «Kenx ECG-107». Обработку материала проводили с использованием пакета стандартных программ Microsoft Excel. Анализ качественных признаков

проводился путем составления таблиц сопряженности и расчетом точного двухстороннего критерия Фишера, чувствительности и оптимального объема наблюдений. При анализе количественных признаков, после проверки на нормальность распределения, использовали расчет критерия Стьюдента для парных сравнений и для множественных сравнений с поправкой Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения вопроса о возможности проведения дисперсионного анализа динамики калия с помощью t-критерия Стьюдента оценивался тип распределения исходных показателей концентрации калия в среднем для двух этапов исследования, без профилирования и с профилированием калия в диализате. В результате данной процедуры установлено, что показатели уровня калия и, соответственно, градиента калия подчиняются закону нормального распределения.

Данные, полученные при исследовании уровня калия сыворотки крови во время стандартного диализа и диализа с профилированием калия, представлены на рис. 3 и рис. 4, соответственно. Результаты изучения градиента калия во время стандартного диализа и диализа с профилированием калия, представлены на рис. 5 и рис. 6, соответственно.

Проведение расчета парного критерия Стьюдента при оценке уровня калия в сыворотке крови до диализа и в ходе диализа на первом и втором этапах исследования показало отсутствие достоверной разницы. Это может свидетельствовать о схожей кинетике калия сыворотки крови в ходе диализа на обоих этапах исследования.

Проведение расчета парного критерия Стьюдента при оценке градиента концентрации калия до диализа и в ходе диализа на первом и втором этапах исследования показано наличие достоверной ( $p < 0,01$ ) разницы градиента калия в начале диализа и после первого часа процедуры при профилировании концентрации калия в диализате.

При анализе данных мониторингирования пациентов и записей ЭКГ установлено, что в ходе проведения диализа на стандартном диализате без профилирования калия аритмии сердца вентрикулярные и суправентрикулярные экстрасистолы (в одном наблюдении – трепетание предсердий), отмечены в семи случаях из 16 (43,8 %). Если диализ проводился с профилированием калия в диализате, то аритмии сердца развились только в двух случаях из 16 наблюдений (12,5% – рис. 7). Кроме того, при профилировании наблюдали 3 случая, когда имеющаяся на момент начала диализа

аритмия (желудочковая экстрасистолия) в ходе диализа исчезла.

При составлении таблиц сопряженности эти случаи включены в группу наблюдений без развития аритмий. При расчете точного двух стороннего критерия Фишера значение  $P = 0,11$ . Вероятность ошибочного заключения о существовании различий, которых в действительности нет, составляет 11% (максимальная вероятность для медицинских исследований обычно принимается равной 5% (т.е.  $p < 0,05$ ). Поскольку полученная вероятность превышает допустимую, была вычислена чувствительность таблицы сопряженности, которая оказалась равной 48%. В заключение этого этапа анализа определено общее количество наблюдений, которое необходимо провести, чтобы при чувствительности 80% (допустимая чувствительность для медико-биологических исследований) клинически значимый эффект был обнаружен с вероятностью ошибочного заключения менее 5%. Это число наблюдений равно 66, или по 33 наблюдения на каждом этапе.

В зависимости от наличия или отсутствия аритмий во время диализа на первом и втором этапах исследования все наблюдения были разделены на 5 групп. Обозначение групп наблюдений показано в таблице. Было проведено изучение уровня калия сыворотки крови и градиента калия во время диализа по группам наблюдений. Данные по уровню калия представлены на рис. 8. Данные по градиенту калия представлены на рис. 9.

При анализе динамики калия по группам в зависимости от появления аритмий в ходе диализа достоверные различия выявлены между уровнем калия в начале диализа в группах В (диализ без профилирования калия, аритмии не развились) и С (диализ с профилированием калия, аритмии развились). При анализе градиента калия по группам в зависимости от появления аритмий в ходе диализа достоверные различия выявлены между группами А (диализ без профилирования калия, аритмии развились) и Д (диализ с профилированием калия, аритмии не развились) в начале диализа и после первого часа процедуры. По нашему мнению, выявленная закономерность может являться проявлением аритмогенного эффекта высокого градиента калия, зависящего как от исходной концентрации калия в сыворотке крови, так и от концентрации калия в диализате.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное отсутствие различия концентрации калия в сыворотке крови в ходе диализа свидетельствует в пользу схожей кинетики калия при профи-

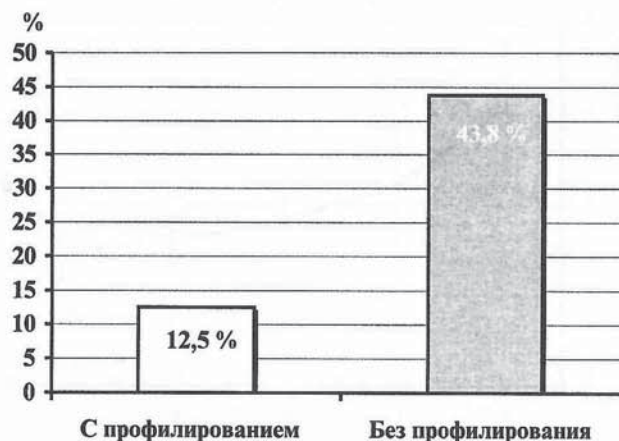


Рис. 7. Частота развития аритмий в ходе диализа (в % от числа наблюдений) во время гемодиализа с профилированием калия и во время стандартного гемодиализа.

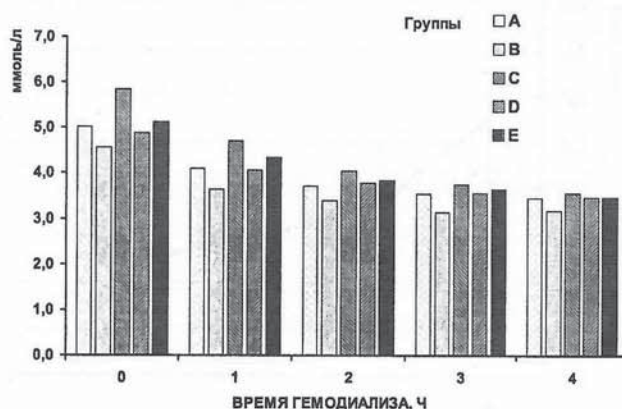


Рис. 8. Динамика уровня калия сыворотки крови во время диализа по группам пациентов.

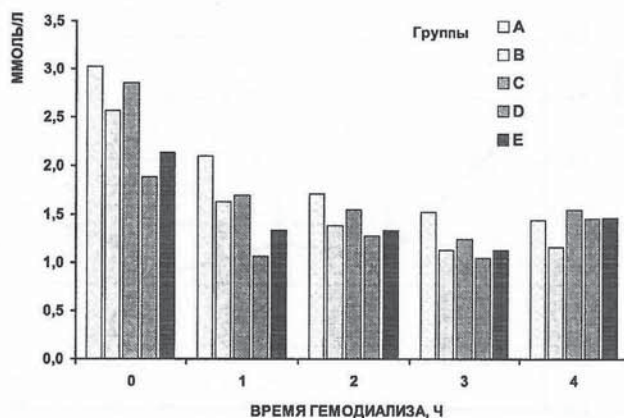


Рис. 9. Динамика градиента калия во время диализа по группам пациентов.

лировании его содержания в диализате и без профилирования. Однако достоверная разница градиента калия на первом часе диализа в том и другом случае требует уточнения и сравнения общего количества калия, выводимого на диализе при профилировании и без него. Это вопрос для следующей стадии исследования. Ответить на него можно будет, проводя прямое измерение и сравнение общего количества выведенного калия в оттекающем

диализате. В нескольких опубликованных работах имеются неоднозначные данные о влиянии концентрации калия в диализате на адекватность диализа, в частности на уровень  $Kt/V$  [5, 11]. Результаты были получены при использовании диализата с разной, но постоянной концентрацией калия. Как повлияет убывающая в ходе проведения диализа концентрация калия на величину  $Kt/V$  также остается вопросом для изучения и дискуссии.

Частота развития аритмии при проведении диализа с профилированием калия в диализате, несмотря на небольшое количество наблюдений, оказалась в определенном допущении достоверно меньше, чем при использовании стандартного диализата.

Были сопоставлены результаты сравнения калия сыворотки крови и градиента калия до диализа и в ходе диализа по группам пациентов, разделенных в зависимости от того, развилась или нет аритмия в ходе процедуры. Складывается впечатление, что электрическая нестабильность миокарда в ходе диализа усиливается при исходно повышенном уровне калия сыворотки крови как в группе со стандартным калием в диализате, так и при той схеме профилирования калия, которую мы применяли. То есть при достаточно большом исходном градиенте калия проведение профилирования по принятой стандартной схеме не будет оказывать ожидаемого профилактического влияния на электрическую нестабильность миокарда. Отдельного внимания заслуживают случаи, когда при проведении профилирования калия в ходе диализа купировались зарегистрированные до процедуры аритмии. Вероятно, после проведения дополнительного исследования можно будет говорить об отдельной группе пациентов, когда при исходно нормальных значениях калия сыворотки крови, но при наличии аритмий перед процедурой диализа целесообразно проведения профилирование калия в диализате.

Несмотря на то что в ходе проведения предварительных исследований были получены не вполне убедительные данные, они позволили удостовериться в справедливости некоторых теоретических заключений и определить объем даль-

нейших наблюдений (минимальное количество наблюдений; см. «результаты»).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе поставлено несколько вопросов, требующих дальнейшего разрешения при накоплении фактического материала и последующего определения направлений исследований влияния изменяющейся в ходе диализа концентрации калия в диализате.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.П. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология – 1998 – № 12. – С.64-73.
2. Михеева Ю.С., Астраханцева С.С. Увеличение интервала Q – T как фактор риска аритмии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрология – 2000, №4. – С. 35-40.
3. Михеева Ю.С. Нарушение ритма у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрология – 2000 – Т 4, №3 – С. 27-39.
4. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко М.Г. и др. Клиническая значимость изучения вариабельности процессов реполяризации по данным ЭКГ (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 73-76.
5. Dolson G.M., Androque H.J. Low dialysate ( $K^+$ ) decreases efficiency of haemodialysis and increases urea rebound // J. Amer. Society Nephrol. – 1998. – Vol. 9, – P. 2124 -2128.
6. Erem C., Kulan K., Goldeli O. et al. Impact of hemodialysis on QT interval // Acta Cardiologica. – 1995. – Vol. 50, № 3. – P. 177-185.
7. Hooley J.L. Acute complications during hemodialysis // <https://www.utdoli.com/> – Apr. 26, 2000.
8. Levy J., Morgan J., Edvina B. Complications of ESRD: cardiovascular disease / Oxford handbook of dialysis – Oxford university press – 2001 – P- 474-485.
9. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. Q–T dispersion before and after hemodialysis // J. Am. Society Nephrol. – 1999. – Vol. 10, № 1. – P. 160-163.
10. Nicollas A.J. Heart and circulation // Handbook of Dialysis, 3<sup>rd</sup> ed. – Ed. by Daugirdas J. T., Blake P. G., Ing T. S. – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – 2001 – P. 593-598
11. Redaelli B., Locatelli F., Limido D. et al. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias / Kidney int. – 1996 – Vol.50, № 2 – P. 609-617.
12. Santhawan P., Atkins R.C., Kerr P.G. Comparison of dialysis adequacy at two dialysate potassium concentrations // Nephrology – 2001 – Vol. 6., №1 – P. 89-91.
13. Yetkin E., Ileri M., Tandogan I. et. al. Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients / Angiology – 2000 – Vol.51, № 6 – P. 499-504.

Поступила в редакцию 5.02.2002 г.