

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИКАРБОНАТНЫХ ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ С УКСУСНОЙ И МОЛОЧНОЙ КИСЛОТАМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

Т.В. Марченко, Ю.А. Морозов, И.И. Дементьева, Л.В. Вая

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Приводятся данные о влиянии бикарбонатных диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами на кислотно-основное состояние, электролитный состав крови, параметры системной гемодинамики и показатели оксидативного стресса при проведении программного гемодиализа.

Ключевые слова: гемодиализ, диализирующие растворы, лактат, ацетат.

EFFICIENCY AND SAFETY OF BICARBONATE DIALYTIC SOLUTIONS WITH ACETIC AND LACTIC ACIDS IN CARRYING OUT THE PROGRAM HEMODIALYSIS OF PATIENTS WITH END-STAGE OF CHRONIC RENAL DISEASE

T.V. Marchenko, Yu.A. Morozov, I.I. Dementieva, L.V. Vaya

Federal state budgetary institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery» under the Russian academy of medical sciences, Moscow

The data on the influence of bicarbonate dialytic solutions with acetic and lactic acids on the blood acid-base and electrolytic status, parameters of system hemodynamics, and oxidative stress indices in conditions of program hemodialysis are presented in the article.

Key words: hemodialysis, dialyzate, lactic acid, acetic acid.

ВВЕДЕНИЕ

В человеческом организме в норме ионы ацетата и L-лактата в основном метаболизируются в печени и мышцах на эквивалентное количество оснований с образованием бикарбонат-иона. D-лактат не является природным изомером лактата и поэтому имеет много различных путей метаболизма. При почечной недостаточности скорость превращения D-лактата снижена, вследствие чего возможна его кумуляция [14]. Поэтому специально для заместительной почечной терапии (ЗПТ) были разработаны растворы, содержащие только L-лактат. В эксперименте установлено, что у здоровых индивидуумов метаболизм эндогенного лактата составляет 1500 ммоль в день. При проведении высокообъемной постоянной ЗПТ с применением в качестве буфера молочной кислоты скорость введения буфера может превосходить его печеночный метаболизм (в норме – 100 ммоль/ч и 0,6 ммоль/кг у больных с острой почечной недостаточностью), что

ведет к гиперлактатемии [15]. В случаях печеночной недостаточности облигатные потери бикарбоната и лактата при интермиттирующей гемофильтрации могут быть больше, чем генерация бикарбонат-иона, что приводит к увеличению концентрации иона водорода в артериальной крови и нарушениям кислотно-щелочного равновесия [2]. Существует разница в концентрации лактата в растворах для замещения, которые производятся в настоящее время, она составляет от 3 до 36 ммоль/л. Эти различия в композиции растворов при постоянной ЗПТ, проводимой в течение нескольких дней, способны приводить к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза и необходимости выполнения бикарбонат-иона [4].

Показатели смертности больных, которым проводились процедуры с использованием бикарбонатного буфера, не претерпели никаких улучшений [10]. Однако P. Neering и соавт. (1999) выявили, что бикарбонатный и лактатный буферы лучше контролируют

кисотно-щелочное равновесие и имеют меньшее влияние на гемодинамику при их сравнении с ацетатом [5]. В других работах отмечаются более эффективный контроль ацидоза и лучшая сердечно-сосудистая толерантность при использовании бикарбоната, чем лактата [9]. Эти данные получены у больных, перенесших операции на сердце и имеющих в послеоперационном периоде печеночную недостаточность, что свидетельствовало о более эффективной коррекции ацидоза бикарбонатом и меньшем его необходимом количестве по сравнению с лактатом.

При применении бикарбонатного диализирующего раствора не происходит маскировки увеличенной продукции молочной кислоты, поэтому лактат остается важным маркером адекватности тканевой перфузии у больных, которым проводится постоянная ЗПТ [8]. Сама по себе ЗПТ с бикарбонатным буфером не лечит метаболический ацидоз, но позволяет наилучшим образом его контролировать, что дает возможность выиграть время для привлечения других терапевтических средств. Активное изучение эффектов ацетатного и безацетатного гемодиализа (ГД) произошло в 80-90-х гг. XX в., затем интерес к этому вопросу уменьшился, что в какой-то мере было связано с отсутствием других диализирующих растворов. Появление в последнее время новых растворов, в которых ацетат заменен на другие органические или неорганические кислоты, вновь вызвало интерес к вопросу об их эффективности и безопасности. В отечественной медицинской литературе нам не встретились публикации, посвященные исследованию диализирующего раствора с молочной кислотой у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД).

В настоящей работе проведена оценка безопасности и эффективности ГД с использованием бикарбонатного диализирующего раствора с молочной и уксусной кислотами у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У 15 пациентов (9 женщин и 6 мужчин в возрасте $28,8 \pm 10,5$ лет) с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находившихся на лечении ПГД, проведены перекрестные сеансы ГД с использованием в качестве диализирующего раствора бикарбонатного буфера с уксусной (раствор А) и молочной (раствор М) кислотами. Состав диализирующих растворов А и М приведен в табл. 1.

Всего проведено 20 сеансов ГД на растворе А и 38 – на растворе М. Бикарбонатный ГД проводили на аппаратах Fresenius 4008 (Fresenius, Германия) с применением поливолоконных мембран на основе полисульфона. Сеансы продолжались в среднем 4,5 часа. Сосудистый доступ осуществлялся посред-

Таблица 1

Состав бикарбонатных диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами, ммоль/л

Состав	Раствор А	Раствор М
Натрий	138,0	138,0
Калий	3,0	3,0
Кальций	1,5	1,5
Магний	0,5	0,5
Хлор	110,0	110,0
Бикарбонат	32,0	32,0
Глюкоза	–	–
Лактат	–	3,0
Ацетат	3,0	–

ством артериовенозной фистулы или центрального венозного катетера. Скорость кровотока составляла 220-300 мл/мин, скорость потока диализирующего раствора – 500 мл/мин. Показатели гемодинамики у пациента измеряли при помощи встроенного модуля давления крови.

До, в середине и после каждого сеанса ГД регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), а также рассчитывали двойное произведение (ЧСС×САД) как показатель потребности миокарда в кислороде.

Забор крови выполняли по рекомендациям DOQI в условиях медленного кровотока. До и после ГД определяли кислотно-основное состояние и электролитный состав крови, концентрации глюкозы (ммоль/л), лактата (ммоль/л) на аппарате ABL800Flex (Radiometer, Дания), содержание в крови креатинина (мг%) и мочевины (мг%) на аппаратах Crea-2 Analyzer и Bun-1 Analyzer (Beckman, Германия). Рассчитывали адекватность обеспеченной дозы ГД Kt/V и коэффициент снижения мочевины URR (%) по общепринятым формулам [1]. Определение уровней свободных радикалов и биологического антиоксидантного потенциала крови до и после сеанса ГД проводили по интегрированной аналитической системе FRAS 4 (Италия). Для оценки окислительного стресса и уровня свободных радикалов использовали d-ROMS Test (U Carr), а для определения биологического антиоксидантного потенциала – BAP Test (мкмоль).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании обоих диализирующих растворов была получена адекватная обеспеченная доза ГД – $1,48 \pm 0,05$ и $1,45 \pm 0,08$, URR для растворов М и А

соответственно составил в среднем 68,9 и 70,1%. Независимо от диализирующего раствора проведение ГД сопровождалось компенсацией метаболического ацидоза с повышением рН, ВЕ и HCO_3^- крови. Эти изменения не зависели от вида кислотной составляющей диализирующего раствора. Не отмечено также значимой динамики концентрации ионов натрия, общего кальция и хлора после ГД. Хотя использование раствора М сопровождалось повышением лактата в крови пациентов на 21% по сравнению с раствором А, это не приводило к каким-либо побочным эффектам. Однако на фоне применения раствора М уровень калия в крови снижался более существенно – на 42,5%, а при использовании раствора А – на 33,3%. Раствор М в меньшей степени влиял на концентрацию глюкозы в крови: степень гликемии для растворов М и А уменьшалась на 10,7 и 18,0% соответственно.

Влияние на коррекцию метаболического ацидоза и восстановление уровня бикарбоната в крови было одинаковым при использовании обоих диализирующих растворов и не зависело от додиализного уровня калия. Не выявлено также изменений концентраций ионов натрия и хлора, однако обнаружена неоднозначная реакция содержания ионов общего кальция и глюкозы: у пациентов с гиперкалиемией при использовании раствора М выявлено повышение ионизированного кальция на 2,8, а при применении раствора А – на 18,5% ($p < 0,05$), снижение гликемии – соответственно на 7,6 и 28,6% ($p < 0,05$). Однако в случае додиализной нормокалиемии более выраженные изменения регистрировались при проведении ГД на растворе М, чем А: повышение ионизированного кальция – на 16,4 и 9,4% соответственно ($p < 0,05$), снижение уровня

глюкозы на 28,1 и 11,9% ($p < 0,05$). Уменьшение ионов калия было отмечено у пациентов как с гипер-, так и с нормокалиемией, при этом использование раствора М приводило к снижению калия при исходной гиперкалиемии на 58,1%, нормокалиемии – на 22,1%, применение раствора А – на 32,6 и 14,3% соответственно. Концентрация лактата в крови возрастала при проведении ГД на растворе М в среднем на 30,2%, тогда как на растворе А отмечалось снижение лактаемии до 31,3% от исходных значений ($p < 0,05$).

Проведение ГД с использованием растворов А и М у пациентов с нормальным и повышенным (более 2 ммоль/л) уровнем молочной кислоты в плазме не изменяло рН крови, однако применение раствора М в меньшей степени влияло на уровень HCO_3^- и ВЕ при исходной лактаемии по сравнению с раствором А. Уровень лактата в большей степени возрастал при использовании раствора М у пациентов с его исходно нормальной концентрацией в крови, но это возрастание не было статистически достоверным по сравнению с раствором А. Влияние на степень гликемии на фоне проведения ГД с раствором М было разнонаправленным: у пациентов с додиализной лактаемией наблюдалось повышение концентрации глюкозы в крови с $5,8 \pm 0,4$ до $8,2 \pm 0,4$ ммоль/л, а при нормолактаемии – ее снижение с $5,9 \pm 0,6$ до $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л. Применение же раствора А, независимо от исходного уровня молочной кислоты в крови пациента, сопровождалось снижением гликемии. Использование обоих диализирующих растворов у пациентов с исходной гипер- и нормолактаемией не вызывало изменений концентрации ионов хлора, кальция и натрия. Содержание ионов калия представлено на рис. 1.

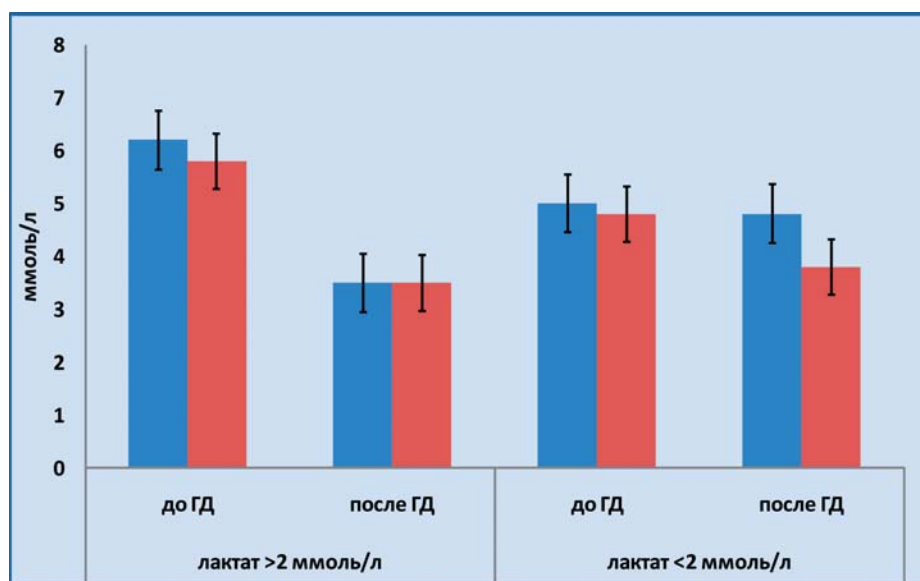


Рис. 1. Изменение содержания ионов калия у пациентов с различным додиализным уровнем лактата в крови (более или менее 2 ммоль/л) в зависимости от используемого диализирующего раствора

Больные с додиализным уровнем лактата выше 2,0 ммоль/л имели более высокие значения концентрации ионов калия в крови. Проведение ГД с использованием растворов А и М приводило к достоверному снижению калиемии, однако статистически значимых различий между этими значениями получено не было. Можно отметить тенденцию к уменьшению содержания ионов калия в крови при применении раствора М у пациентов с нормолактатемией до ГД.

Оксидантный статус крови пациентов, независимо от используемого диализирующего раствора, характеризовался до ГД высокими значениями прооксидантного статуса – $14983 \pm 759,3$ U Carr и значительно угнетенной антиоксидантной активностью – $173,7 \pm 43,2$ мкмоль. Проведение трех сеансов ГД с применением раствора М приводило к значительному снижению (в 2 раза) прооксидантного статуса ($7491,4$ U Carr) и нарастанию антиоксидантной активности ($334,5 \pm 66,2$ мкмоль). Раствор А оказывал аналогичное влияние на состояние про- и антиоксидантного статуса пациентов: прооксидантная активность уменьшалась до $6845,4 \pm 945,7$ U Carr, антиоксидантная возрасла до $491,1 \pm 82,0$ мкмоль.

Использование обоих диализирующих растворов при проведении ГД не сопровождалось изменением параметров системной гемодинамики (табл. 2).

Таблица 2

Влияние растворов А и М на параметры гемодинамики у пациентов на гемодиализе (M \pm σ)

Время измерения	Раствор	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
Начало ГД	М	119,1 \pm 11,2	63,8 \pm 8,1	80,1 \pm 10,4
	А	115,8 \pm 9,7	67,2 \pm 7,8	79,0 \pm 10,0
Середина ГД	М	101,4 \pm 11,6	61,4 \pm 6,1	78,4 \pm 10,7
	А	110,6 \pm 10,2	60,1 \pm 6,1	82,1 \pm 7,9
Конец ГД	М	107,2 \pm 10,5	69,9 \pm 7,9	86,1 \pm 12,2
	А	109,2 \pm 13,0	71,2 \pm 8,4	88,1 \pm 9,1

При использовании раствора А за время ГД ни в одном случае не отмечалось снижения САД и ДАД более чем на 30% от исходных величин, однако при применении раствора М у одного пациента в середине процедуры отмечено снижение ДАД на 38% от додиализного значения, которое было скорректировано изменением параметров процедуры ГД. У этого же пациента был зарегистрирован один эпизод тахикардии до 116 уд/мин на фоне проведения ГД с использованием раствора М.

Двойное произведение, отражающее потребность миокарда в кислороде, достоверно не различа-

лось у пациентов, которым ГД проводили с использованием растворов А и М (рис. 2). Однако при применении раствора А в конце ГД отмечалась тенденция к более высокой потребности миокарда в кислороде.

Применение лактата в качестве кислотной составляющей для проведения ГД теоретически может оказывать негативное воздействие на гемодинамические и метаболические параметры: например, способствовать повышению катаболизма белков и снижению скорости регенерации АТФ за счет потребности в дополнительной энергии на его окисление [3]. Использование молочной кислоты в диализирующем растворе может привести к ежедневной нагрузке лактатом от 800 до 1300 ммоль.

Ранее было установлено, что уксусная и молочная кислоты, используемые в диализирующих растворах, способны угнетать сердечную деятельность у пациентов на ГД [11, 12]. Однако в 1995 г. Н. Kierdorf и соавт. не выявили никакой разницы в изменении гемодинамических параметров или потребности в применении инотропных средств при проведении ГД с ацетатным или лактатным бикарбонатным диализирующим раствором [7]. Авторы объяснили это тем фактом, что, несмотря на введение экзогенного лактата и повышение его содержания в крови пациентов во время ГД, лактатемия не достигала тех величин, когда проявляется ее токсическое влияние на сердце. Эти выводы подтвердили А.Н. Thomas и соавт. [13], которые показали отсутствие различий в величинах фракции выброса, ударном объеме левого желудочка сердца и потреблении миокардом кислорода при использовании различных диализирующих растворов во время ГД. В нашей работе мы также не выявили значимых влияний при использовании бикарбонатного диализирующего раствора с уксусной или молочной кислотой на параметры системной гемодинамики и потребление миокардом кислорода. При этом максимальные значения концентрации лактата в крови при использовании раствора на основе молочной кислоты не превышали 3,5 ммоль/л.

Применение уксусной или молочной кислоты в составе бикарбонатного диализирующего раствора при проведении ГД обеспечивает достаточную коррекцию метаболического ацидоза у пациентов с хронической почечной недостаточностью [6]. В литературе сообщается о достоверно более высоком уровне концентрации ионов бикарбоната при использовании раствора на основе молочной кислоты [13]. Мы не выявили разницы во влиянии на коррекцию ацидоза и уровень ионов бикарбоната при использовании диализирующих растворов с уксусной и молочной кислотами, что может быть связано с тем фактом, что в указанных работах концентрация ионов бикарбоната в диализирующем растворе была выше: 34,5-40 ммоль/л.

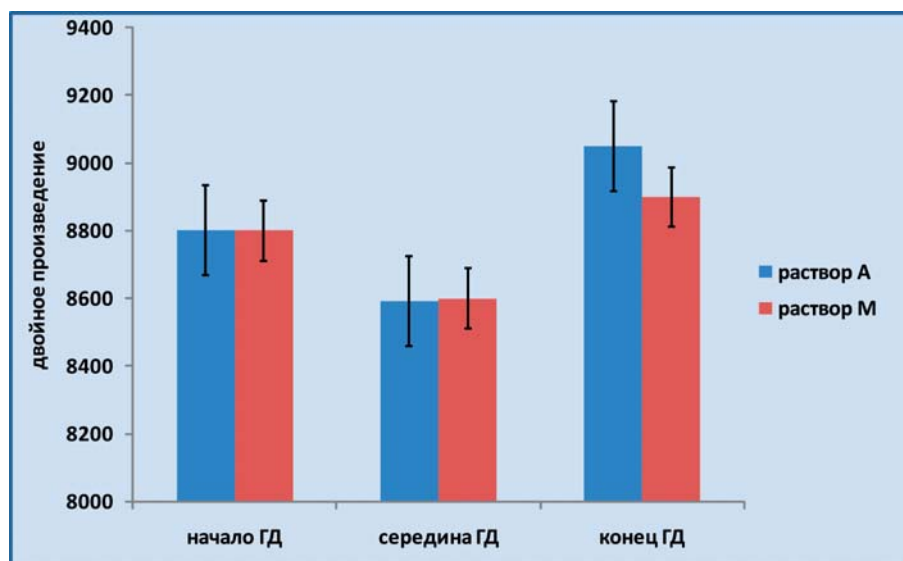


Рис. 2. Потребность миокарда в кислороде у пациентов на ГД при использовании растворов А и М

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование обоих диализирующих растворов при ПГД позволяет получить адекватную обеспеченную дозу и эффективно нормализует метаболические нарушения, имеющиеся у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Однако диализирующий раствор с лактатом в качестве кислотного компонента (раствор М) имеет некоторые преимущества в виде более выраженного уменьшения концентрации калия в крови на фоне меньшего влияния на степень гликемии. Повышение содержания лактата при использовании бикарбонатного диализирующего раствора с молочной кислотой не влияет на состояние пациента и является транзиторным. Оба раствора оказывают одинаковое положительное воздействие на состояние оксидативного статуса в организме пациентов, находящихся на ПГД. Применение уксусной или молочной кислоты в качестве кислотной составляющей для бикарбонатного диализирующего раствора при ГД не оказывает негативного эффекта на параметры гемодинамики и потребление миокардом кислорода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993. V.4. P.1205-1213.
2. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate buffered fluids // *Nephron.* 1991. V.59. P.461-465.
3. Davenport A., Will E., Davison A.M. The effect of lactate-buffered solutions on the acid-base status of patients with renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989. V.4. P.800-804.
4. Davenport A., Worth D.P., Will E.J. Hypochloremic alkalosis after high flux continuous arterio-venous hemofiltration with dialysis // *Lancet.* 1988. V.1. P.658.
5. Heering P., Ivens K., Thumer O. et al. The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure // *Int. Care Med.* 1999. V.25, No.11. P.1244-1251.
6. Hilton P.J., Taylor J., Forni G., Treacher D.F. Bicarbonate-base haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis // *Q. J. Med.* 1998. V.91. P.279-283.
7. Kierdorf H., Leue C., Heintz B. et al. Continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure: Is a bicarbonate- or lactate-buffered substitution better? // *Contrib. Nephrol.* 1995. V.116. P.38-47.
8. Levraut J., Ciebiera J-P, Jambou P. et al. Effect of continuous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 1997. V.25. P.58-62.
9. MacLean A.G., Davenport A., Cox D., Sweny P. Effects of continuous hemofiltration against lactate buffered and lactate free dialyzate in patients with and without liver dysfunction // *Kidney Int.* 2000. V.58, No.4. P.1765-1772.
10. Manns M., Sigler M.H., Teechan B.P. Continuous renal replacement therapies: an update // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. V.32. P.185-200.
11. Mansell M.A., Morgan S.H., Moore L. et al. Cardiovascular and acid-base effects of acetate and bicarbonate haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987. V.1. P.229-232.
12. Saman S., Opie L.H. Mechanism of reduction of action potential duration of ventricular myocardium by exogenous lactate // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1984. V.10. P.659-662.
13. Thomas A.N., Guy J.M., Kishen R. et al. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: Use in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. V.12. P.1212-1217.
14. Veech R.L. The untoward effects on anions of dialysis fluids // *Kidney Int.* 1991. V.34. P.587-589.
15. Wright D.A., Forni L.G., Carr L.G. et al. Use of continuous hemofiltration assess of the rate of lactate metabolism in acute renal failure // *Clin. Sci.* 1996. V.90. P.507-510.