

Кислотно-основное состояние у пациентов на гемодиализе: влияние на клинические исходы и возможности коррекции

Сучков В.Н.

Земченков А.Ю.

Северо-Западный Медицинский Университет

им. И.И.Мечникова

Первый Санкт-Петербургский медицинский университете

им. И.П.Павлова

Городской нефрологический центр

Хабаровск, 31.10.2015

- *It has been hypothesized* that correction of metabolic acidosis *might improve* the nutritional state of acidotic haemodialysis (HD) patients. Metabolic acidosis adversely affects both protein and bone metabolism in patients with chronic renal failure, and could also affect morbidity and integrity of the dialysis patient **1997**
- There are abundant data from short-term metabolic studies in patients with chronic kidney disease (CKD) indicating that metabolic acidosis, a common condition in renal insufficiency, *may engender or worsen protein-energy malnutrition, inflammation, and bone disease* **2006**
- Correction of metabolic acidosis, a cardinal manifestation of late stage CKD, *is one of the goals of effective dialysis* **2013**

Патофизиологические эффекты метаболического ацидоза

- Недостаточность питания

- повышение катаболизма белка
- снижение синтеза белка
- эндокринные расстройства, включающие инсулинорезистентность
- снижение уровня сывороточного лептина

- Воспаление**

- **Метаболизм в кости**

- может иметь отрицательный эффект на синтез витамина D
- вымывание кальция из костной структуры
- повышение риска переломов кости

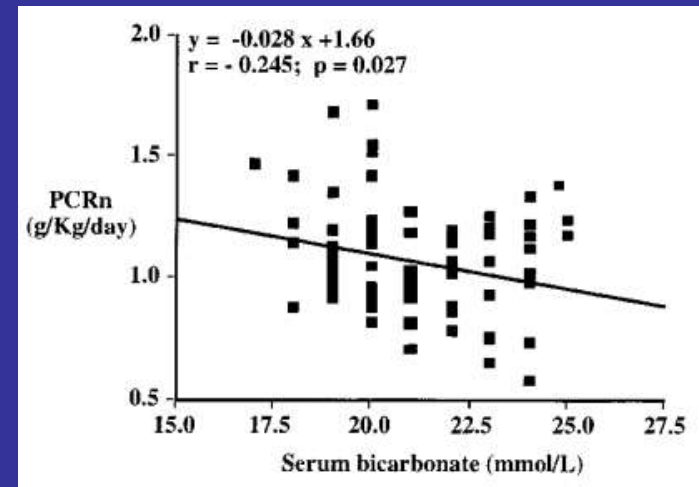
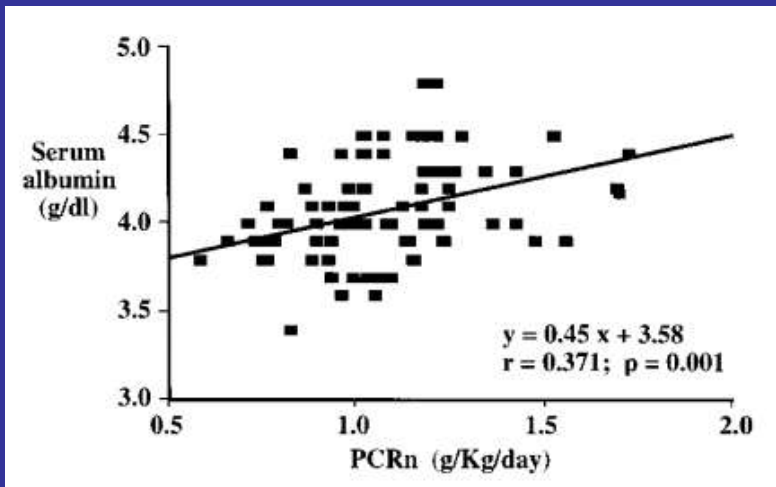
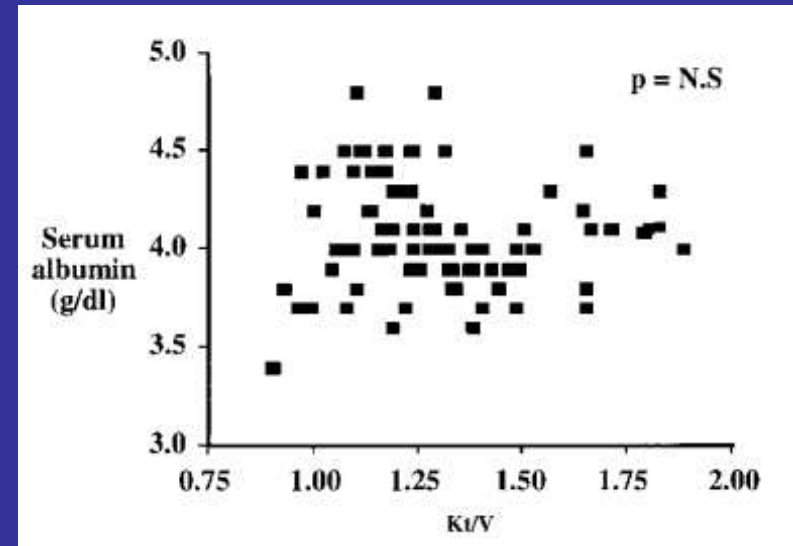
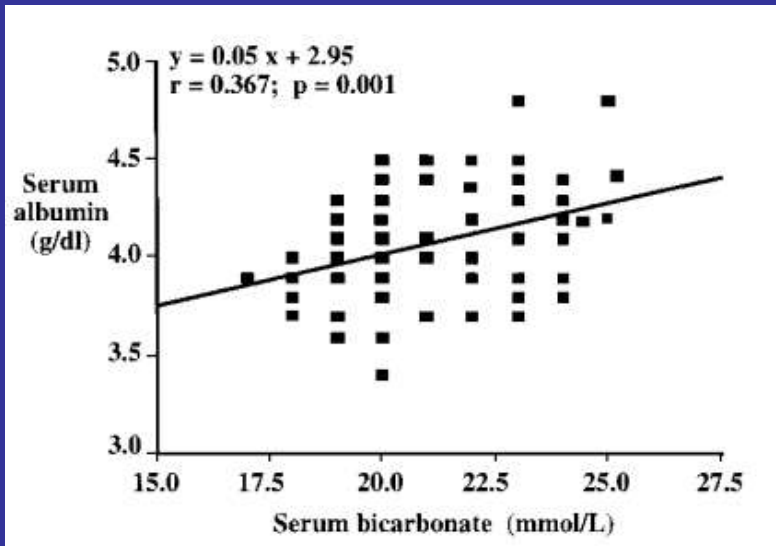
- **Может повысить обмен бета-2-микроглобулина.**
- **Может ухудшать течение гиперпаратиреоза**
- **Способствует прогрессированию ХБП**

*Все это может привести к увеличению относительного риска **смерти** как в краткосрочной (за счет гиперкалиемии), так и в долгосрочной перспективе*

Актуальность проблемы метаболического ацидоза

- Метаболический ацидоз наиболее часто встречается у пациентов с ХБП.
- Ацидемия, как полагают, является важной причиной заболеваемости и нежелательных последствий у пациентов с ХБП и тХПН
- Ацидоз при почечной недостаточности может способствовать развитию белково-энергитической недостаточности, еще одним распространенным условием и фактором риска нежелательных исходов. Более того, состояние хронического ацидоза часто выявляется при почечной недостаточности и может вызывать или ухудшать течение как белково-энергитической недостаточности и воспаления, так сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза в популяции.
- Так как MICS (malnutrition-inflammation complex syndrome) является одной из главных причин неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХБП, выдвинута гипотеза, о том, что метаболический ацидоз, вызывая нарушение питания и катаболизм (отрицательный белковый баланс и воспаление), может играть главную роль в увеличении смертности в данной популяции.

Ацидоз и Альбумин



Movilli E. Evidence for an independent role of metabolic acidosis on nutritional status in HD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(3):674-8.

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

Ione de Brito-Ashurst, Mira Varaganam, Martin J. Raftery, and Muhammad M. Yaqoob

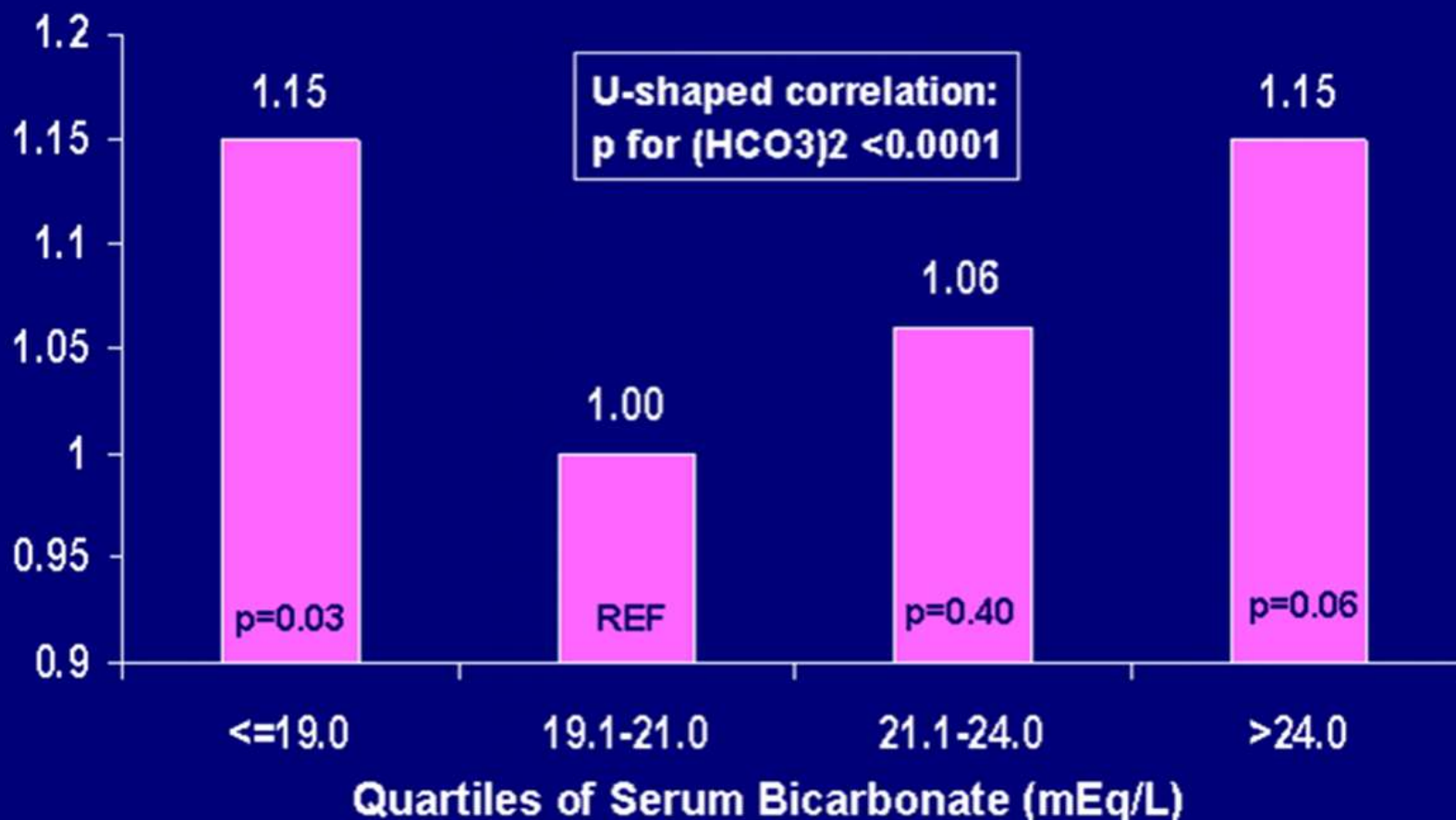
Department of Renal Medicine and Transplantation, William Harvey Research Institute and Barts and the London NHS Trust, London, United Kingdom

ABSTRACT

Bicarbonate supplementation preserves renal function in experimental chronic kidney disease (CKD), but whether the same benefit occurs in humans is unknown. Here, we randomly assigned 134 adult patients with CKD (creatinine clearance [CrCl] 15 to 30 ml/min per 1.73 m²) and serum bicarbonate 16 to 20 mmol/L to either supplementation with oral sodium bicarbonate or standard care for 2 yr. The primary end points were rate of CrCl decline, the proportion of patients with rapid decline of CrCl (>3 ml/min per 1.73 m²/yr), and ESRD (CrCl <10 ml/min). Secondary end points were dietary protein intake, normalized protein nitrogen appearance, serum albumin, and mid-arm muscle circumference. Compared with the control group, decline in CrCl was slower with bicarbonate supplementation (5.93 versus 1.88 ml/min 1.73 m²; $P < 0.0001$). Patients supplemented with bicarbonate were significantly less likely to experience rapid progression (9 versus 45%; relative risk 0.15; 95% confidence interval 0.06 to 0.40; $P < 0.0001$). Similarly, fewer patients supplemented with bicarbonate developed ESRD (6.5 versus 33%; relative risk 0.13; 95% confidence interval 0.04 to 0.40; $P < 0.001$). Nutritional parameters improved significantly with bicarbonate supplementation, which was well tolerated. This study demonstrates that bicarbonate supplementation slows the rate of progression of renal failure to ESRD and improves nutritional status among patients with CKD.

Сравнительный риск смертности в зависимости от уровня бикарбоната

Relative Risk of Death



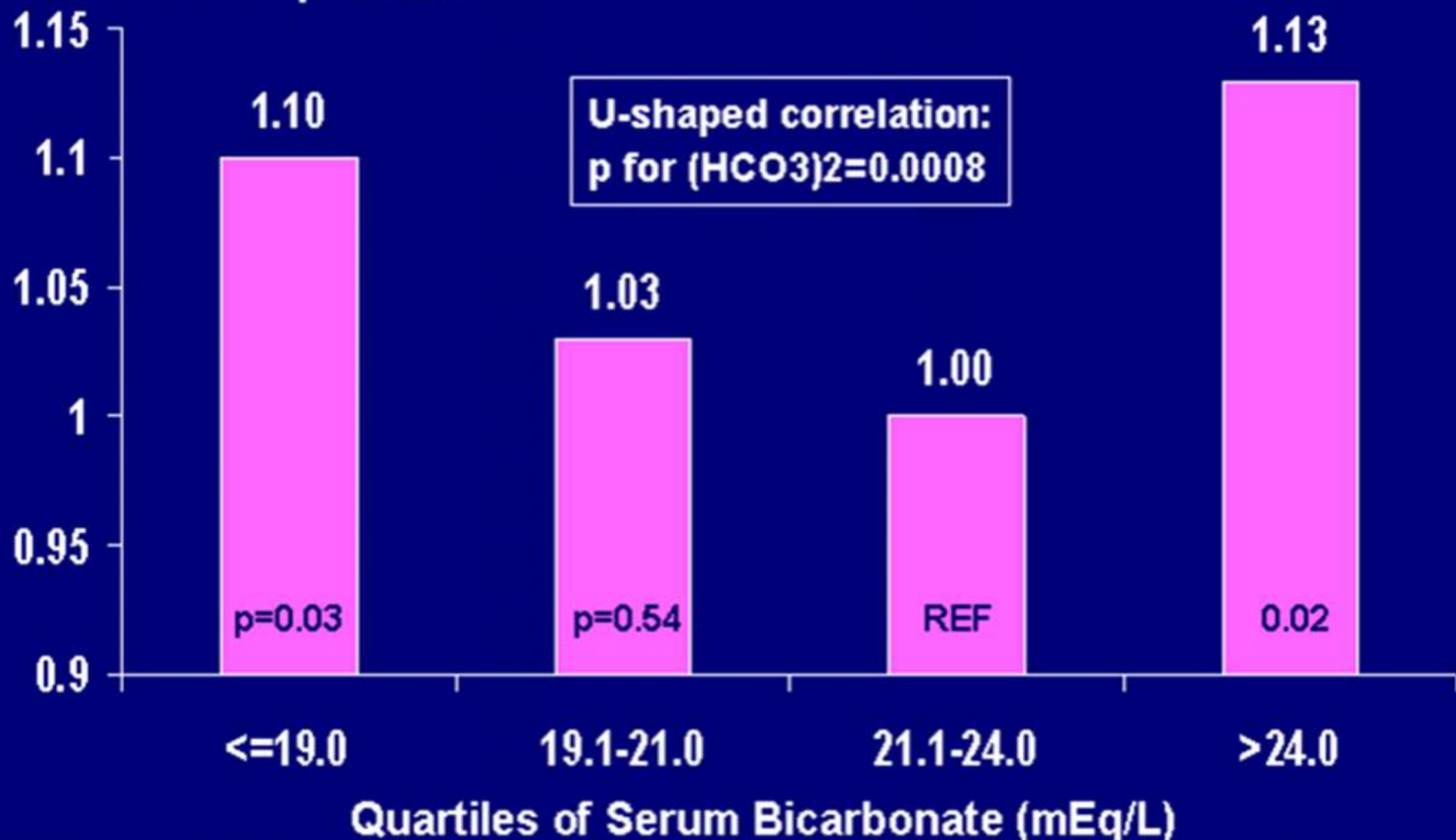
Quartiles of Serum Bicarbonate (mEq/L)



adjusted for facility clustering, age, sex, years with end-stage renal disease, day of week of blood draw, and 15 summary comorbid conditions; stratified by country; n=7,140

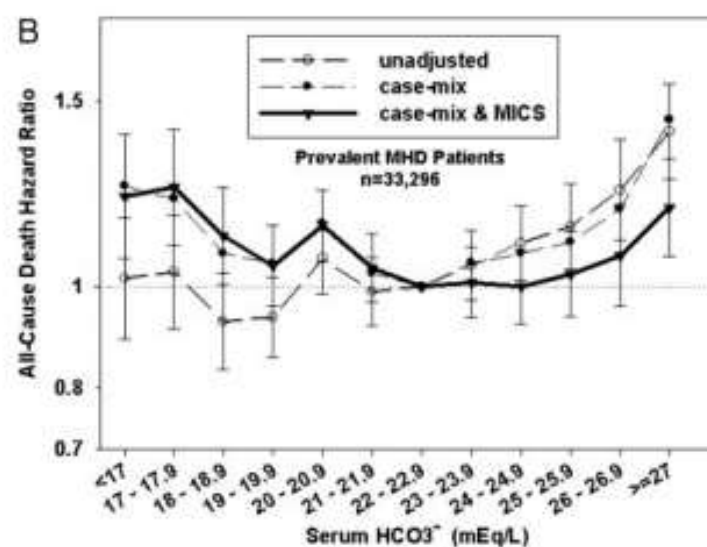
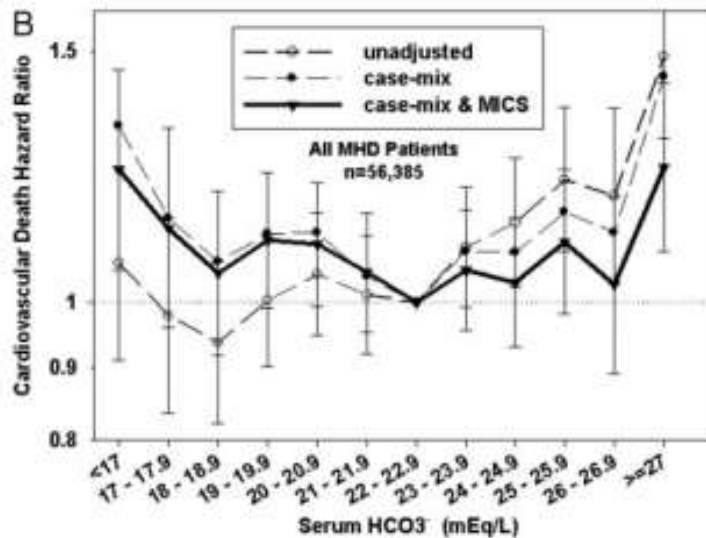
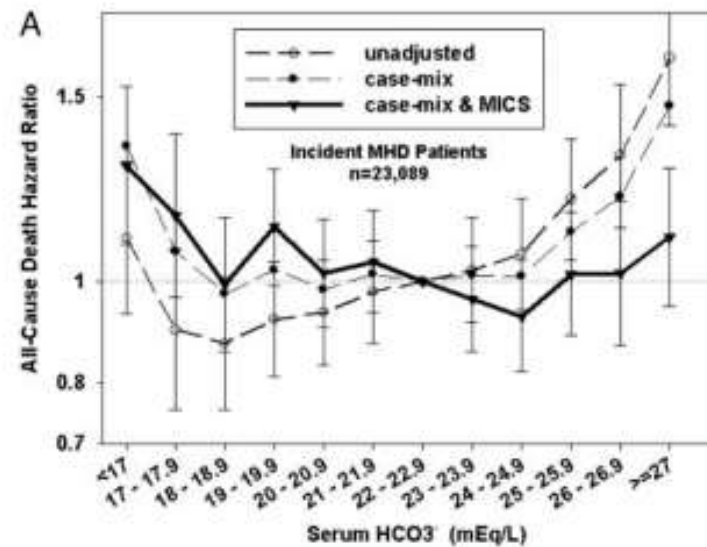
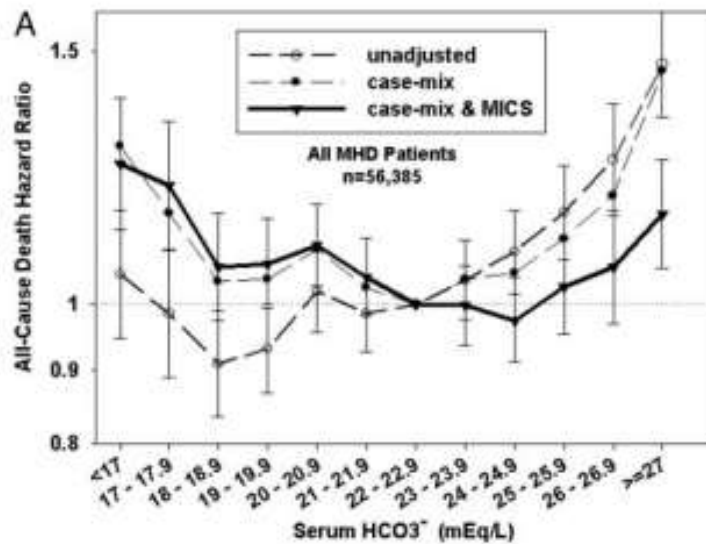
Сравнительный риск частоты госпитализаций в зависимости от уровня бикарбоната

Relative Risk of Hospitalization



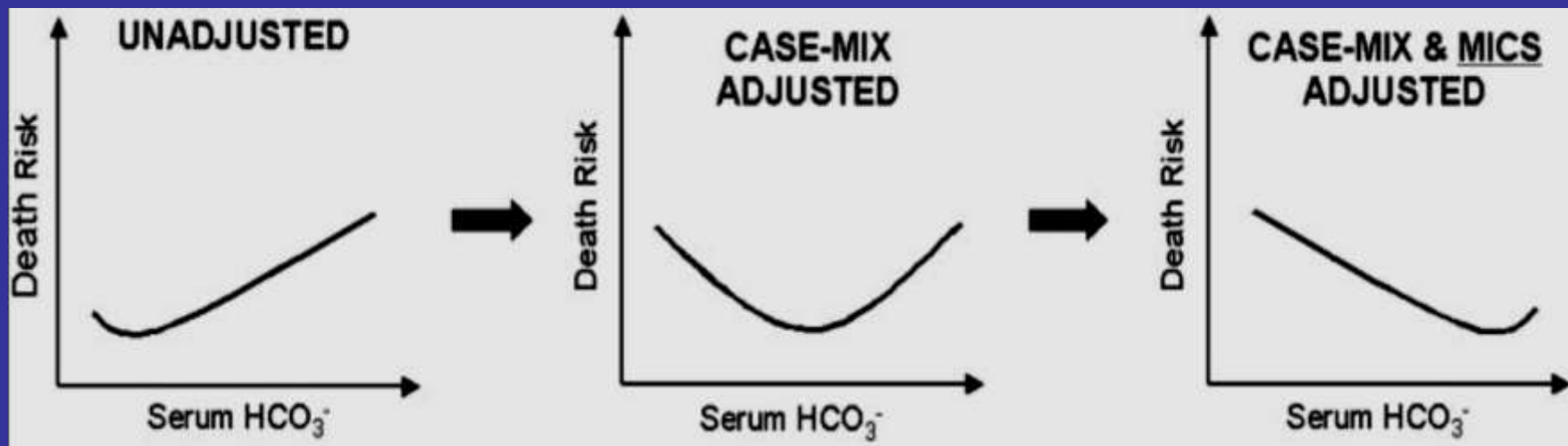
adjusted for facility clustering, age, sex, years with end-stage renal disease, day of week of blood draw, and 15 summary comorbid conditions; stratified by country, $n=7,140$

КОС: анализ группы К.Kalantar-Zadeh



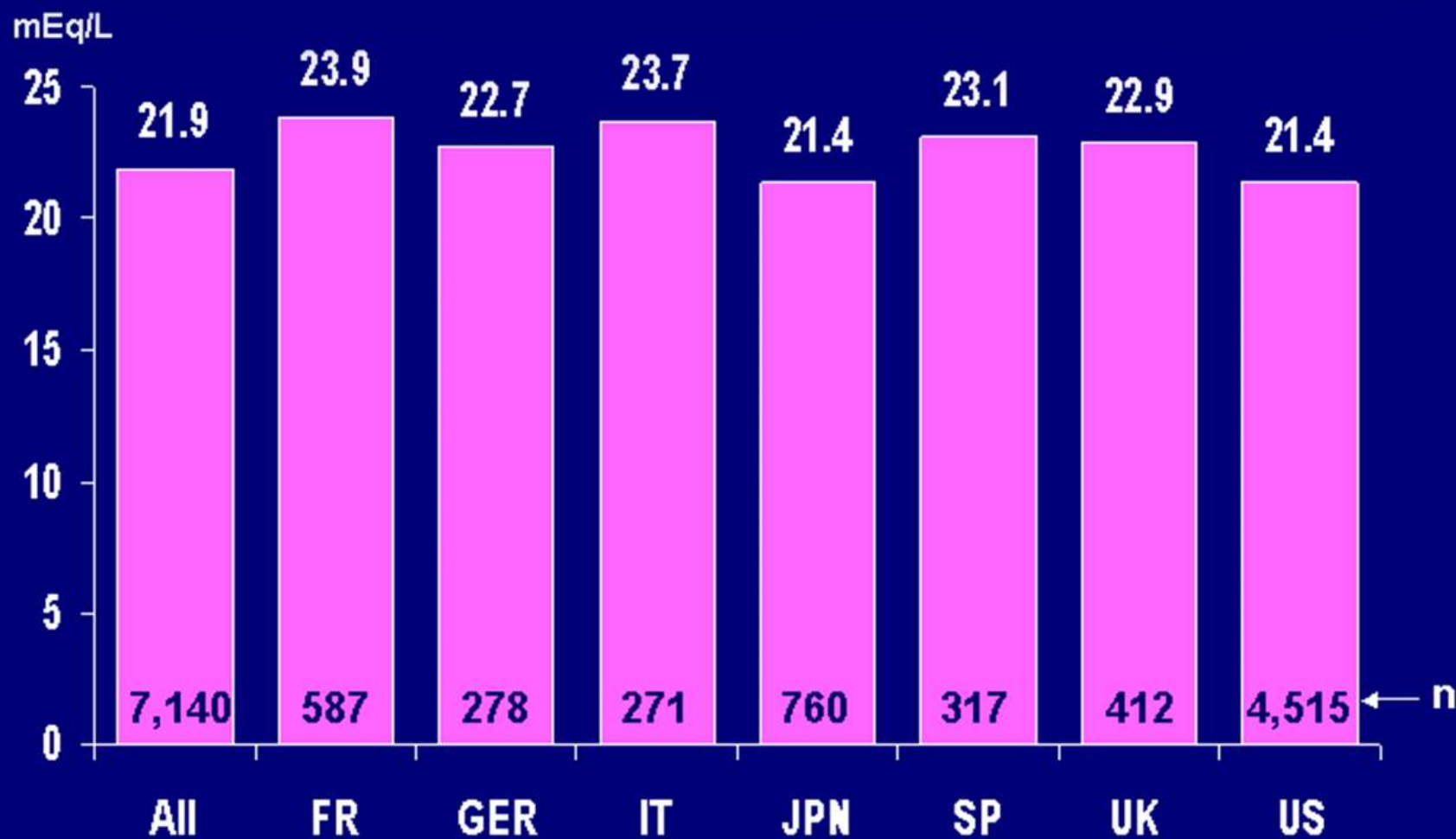
Да Vita 56 тыс пациентов

Wu DY et al. Association between serum bicarbonate and death in HD patients: is it better to be acidotic or alkalotic? Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(1):70-8.



Wu DY et al. Association between serum bicarbonate and death in HD patients: is it better to be acidotic or alkalotic? Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(1):70-8.

Средний уровень бикарбоната в ммоль/л, измеренный в середине недели в различных странах

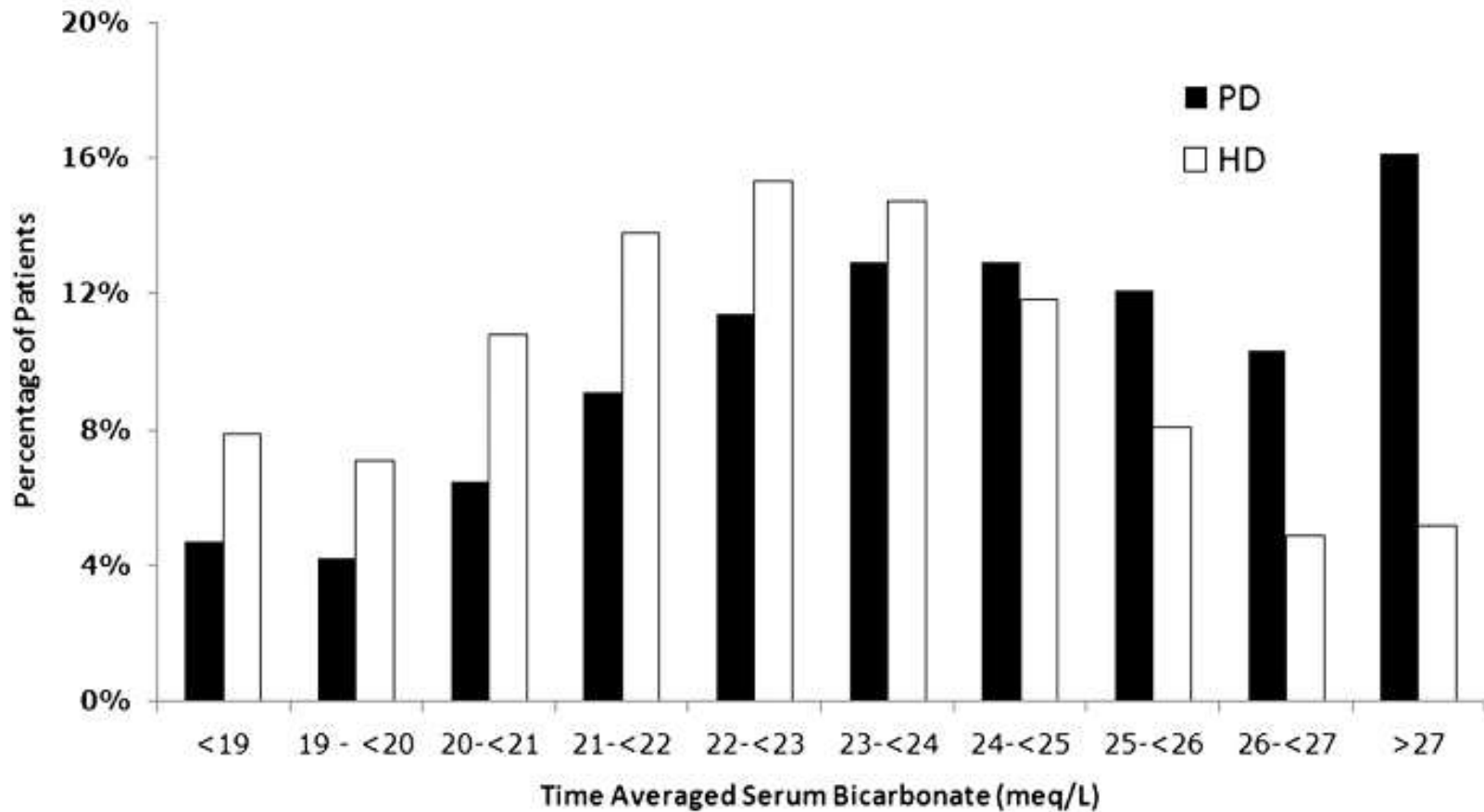


Corrected to midweek measurements. Bicarbonate was usually measured by autoanalyzer (total CO₂) and corrected for Germany and Italy, where it was usually measured by blood gas analysis; patients with ESRD >30 days, on a 3 HD session/week schedule, and without a catheter

Bommer J et al. *AJKD* 44(4):661-671, 2004

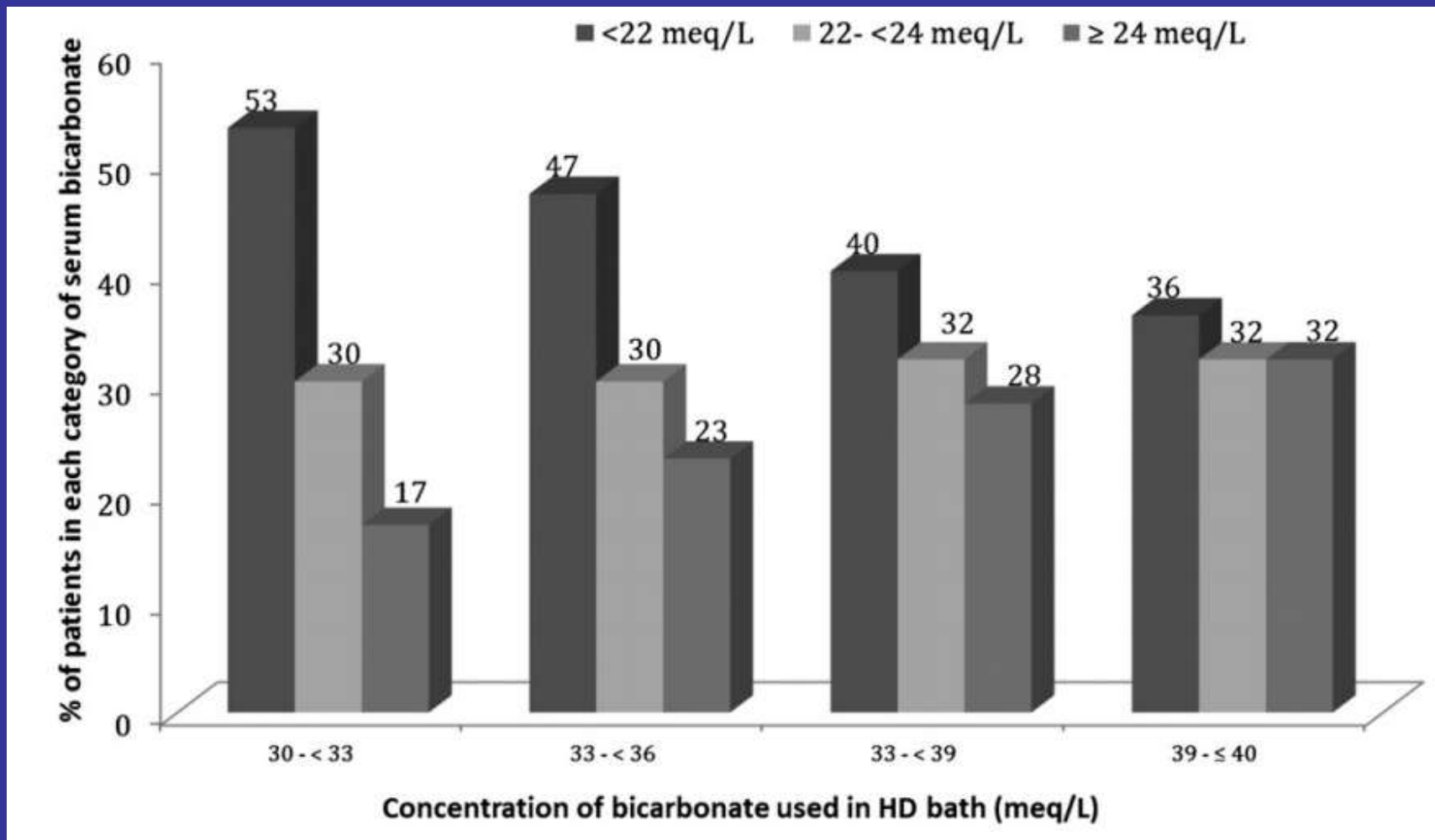


Распределение средне-временного уровня бикарбоната сыворотки среди пациентов, получающих ЗПТ перитонеальным диализом (n=10,400) и гемодиализом (n=110,951)



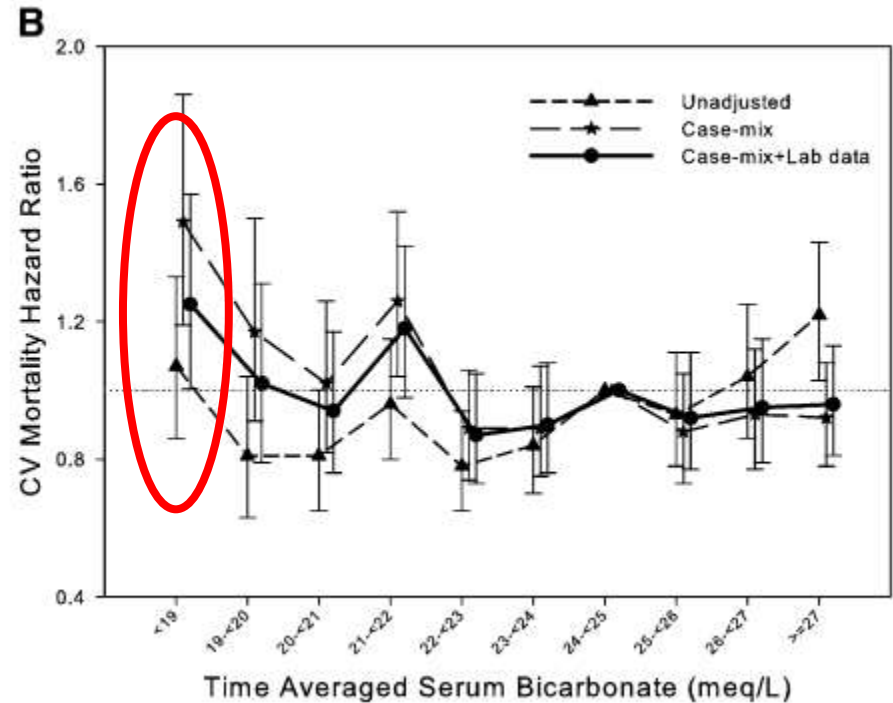
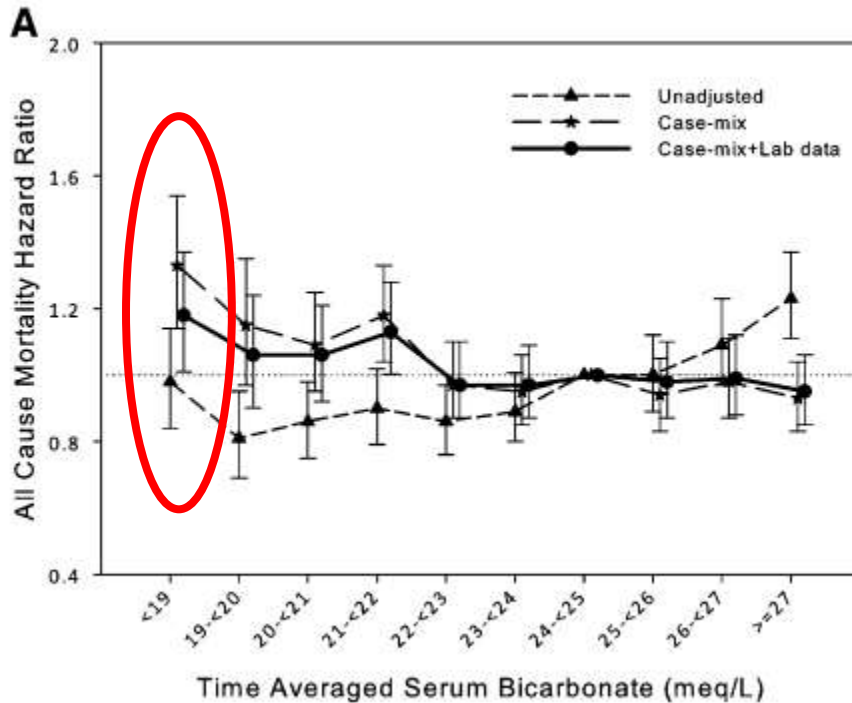
Vashistha T et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(2):254-64.

Распределение средне-временного уровня бикарбоната сыворотки среди пациентов, получающих ЗПТ перитонеальным диализом (n=10,400) и гемодиализом (n=110,951)



Vashistha T et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(2):254-64.

Распределение средне-временного уровня бикарбоната сыворотки среди пациентов, получающих ЗПТ перитонеальным диализом (n=10,400) и гемодиализом (n=110,951)



Vashistha T et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(2):254-64.

Исследование влияния коррекции метаболического ацидоза на состояние питания пациентов ГД

(n = 80)

Диализный стаж 42 ± 46 месяцев

Возраст 53 ± 14 лет

Женщин/мужчин было по 50%

средний $\text{HCO}_3^- = 18,5$ ммоль/л
(13,1 – 26,6)

$\text{HCO}_3^- \geq 22$
5 %

Бикарбонат в диализате ср.
= 31,4 ммоль/л

$\text{HCO}_3^- \leq 17$
24,5 %

Цели исследования

- Оценка эффективности и безопасности (осложнения) коррекции метаболического ацидоза у пациентов ГД путем увеличения бикарбоната в диализирующем растворе
- Оценка влияния коррекции метаболического ацидоза на питательный статус пациентов ГД
- Оценка влияния коррекции метаболического ацидоза на уровень хронического воспаления
- Оценка влияния коррекции метаболического ацидоза на исходы лечения диализом

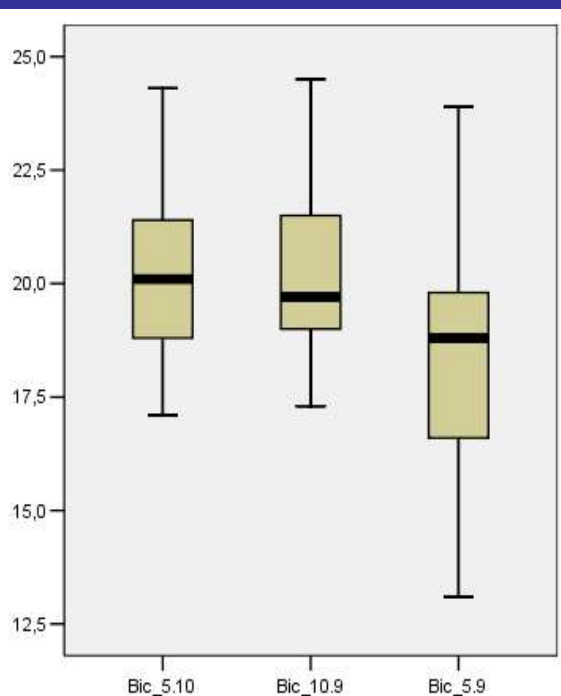
Рекомендации по коррекции метаболического ацидоза для ГД пациентов

	Год публикации	Целевое значение HCO_3^-
K/DOQI (USA)	2000,2003	≥ 22 ммоль/л
UKRAG (UK)	2008,2009	18-24 ммоль/л
EBPG (Europe)	2005,2007	20-22 ммоль/л
CARI (Australia)	2000	23-24 ммоль/л
NDT	2000	20-22 ммоль/л

Коррекция метаболического ацидоза путем увеличения бикарбоната в диализирующем растворе

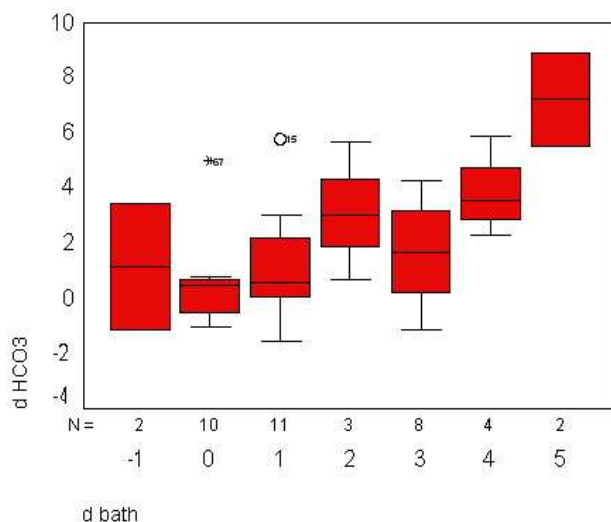
Группа 0
 ≥ 22

полной коррекции
 $24,0 \pm 1,2$ ммоль/л
(n=40)



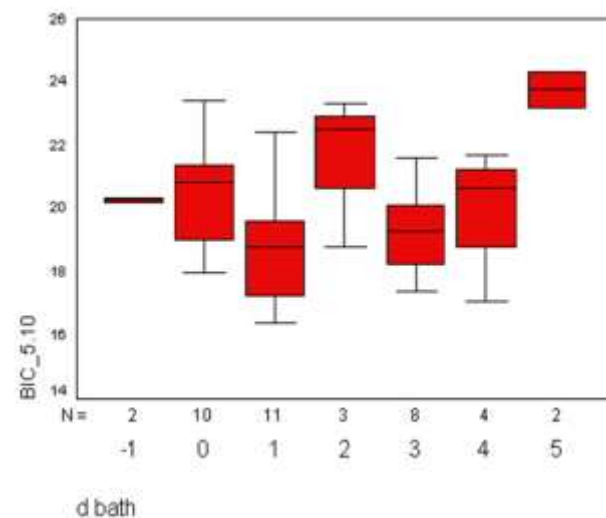
Группа 1
20÷22

частичной коррекции
 $21,0 \pm 0,6$ ммоль/л
(n=23)

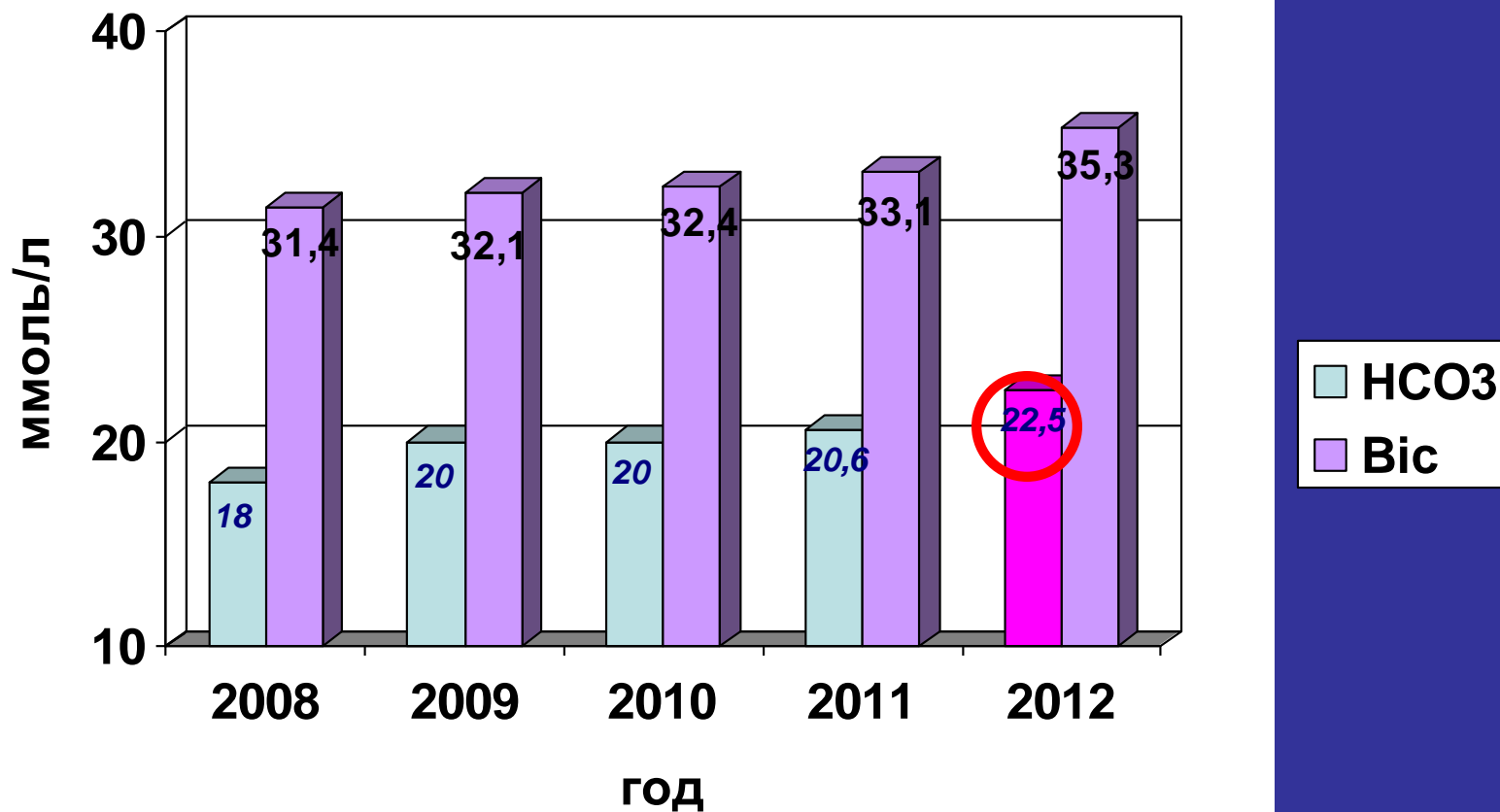


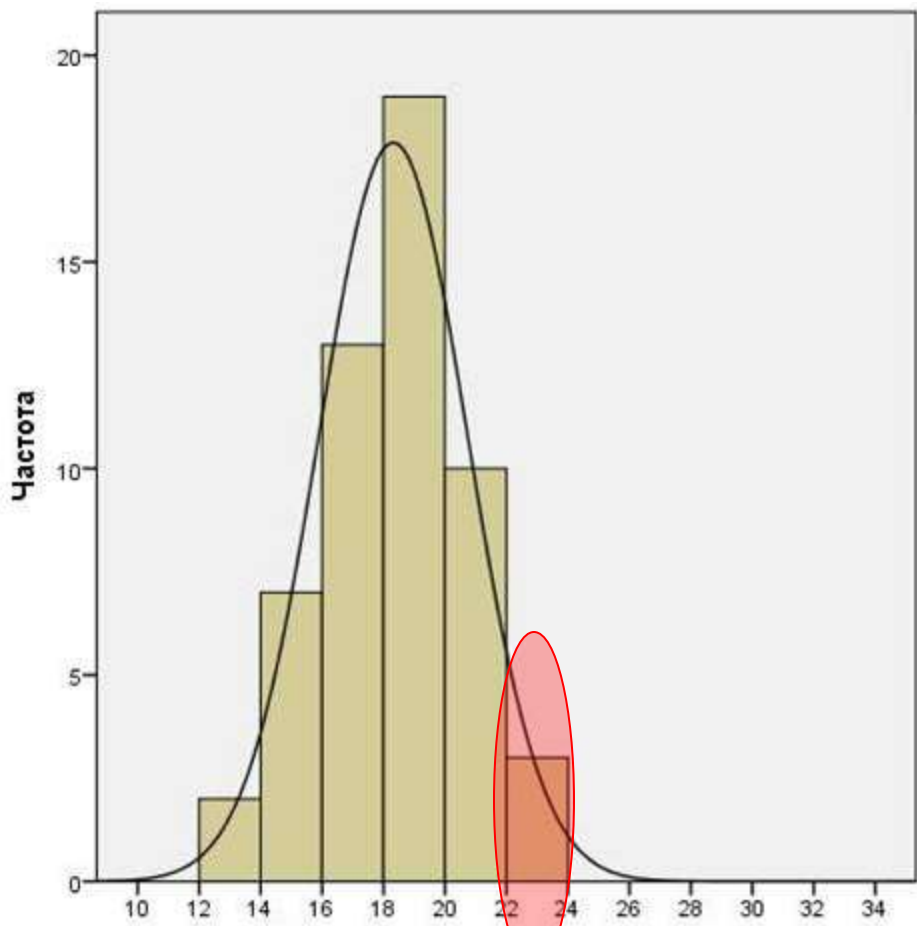
Группа 2
 < 20

Неудовлетворительной
коррекции
 $18,2 \pm 1,6$ ммоль/л
(n=17)



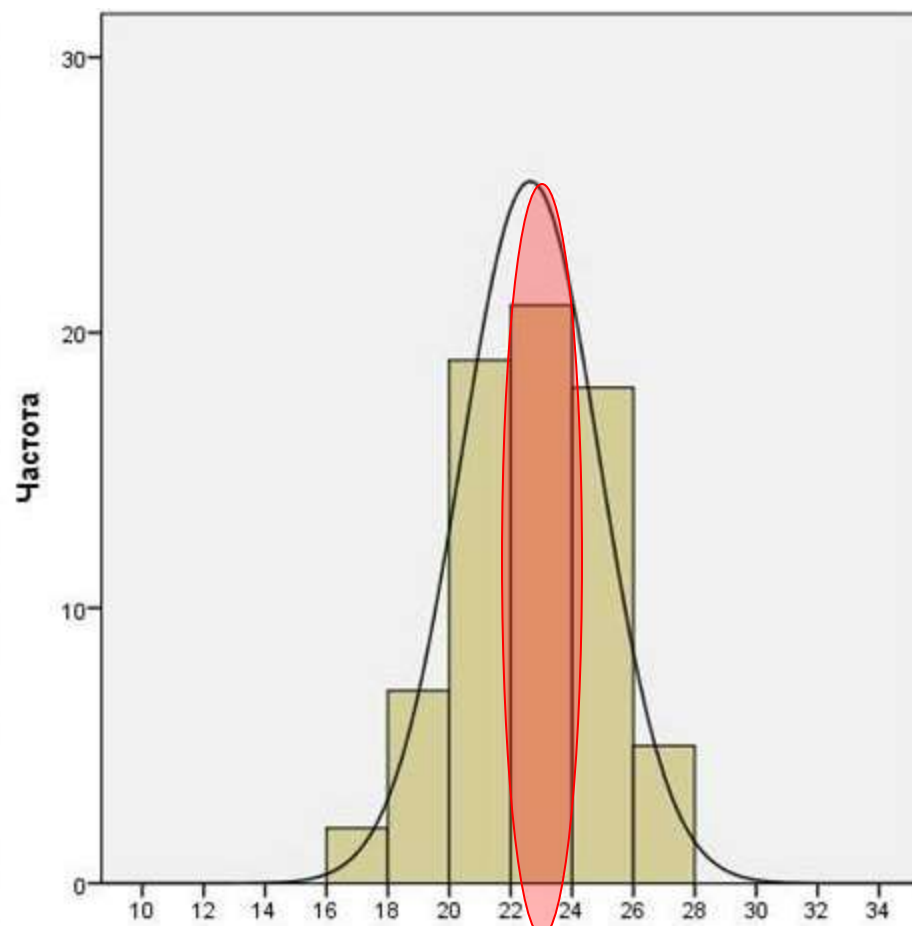
Динамика уровня бикарбоната крови (HCO_3) и диализата (Bic) у всех пациентов ГД за время наблюдения





HCO_3^- (2008)

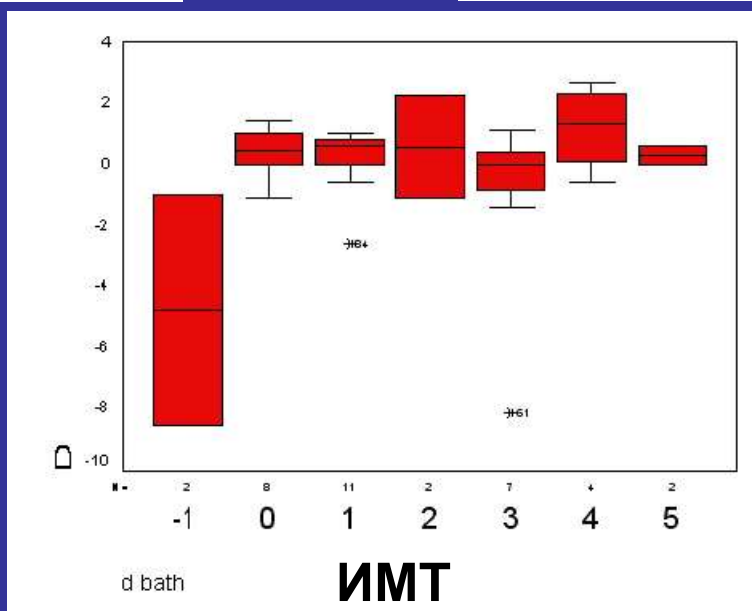
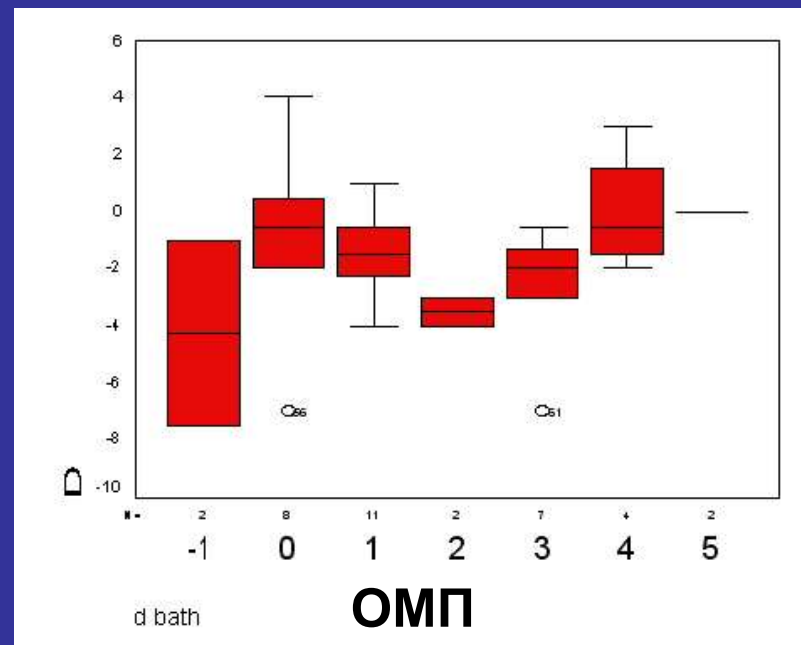
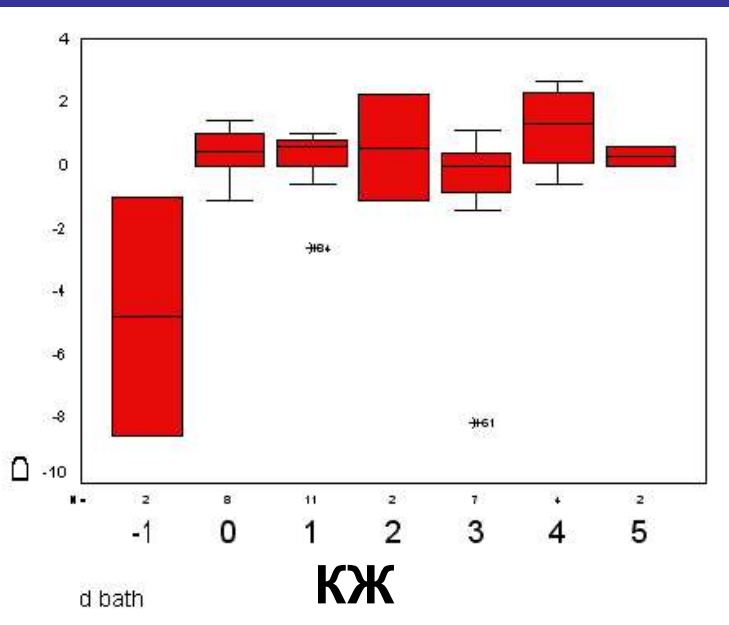
Среднее = 18,31
 Стандартное отклонение = 2,408
 N = 54



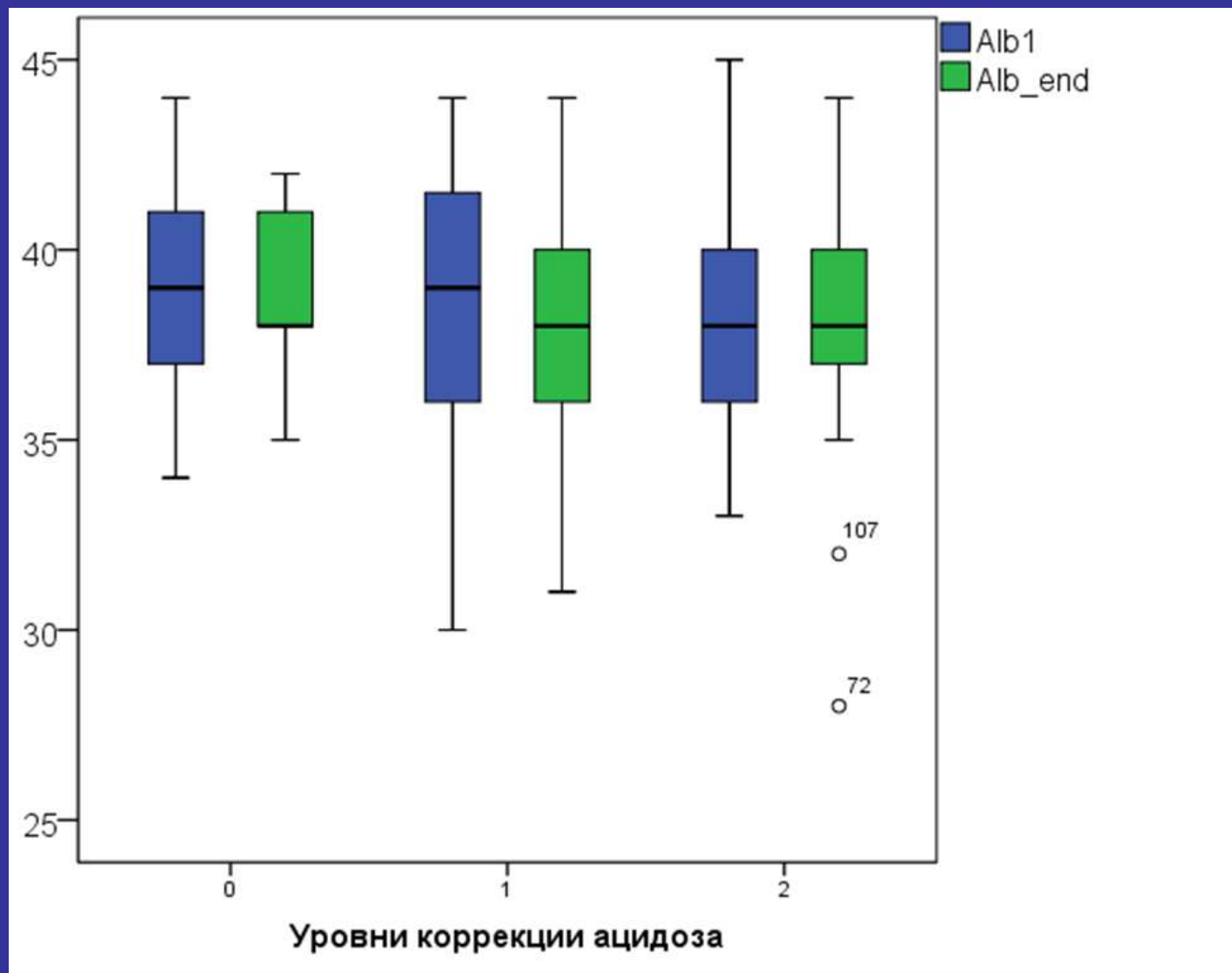
HCO_3^- (2012)

Среднее = 22,64
 Стандартное отклонение = 2,253
 N = 72

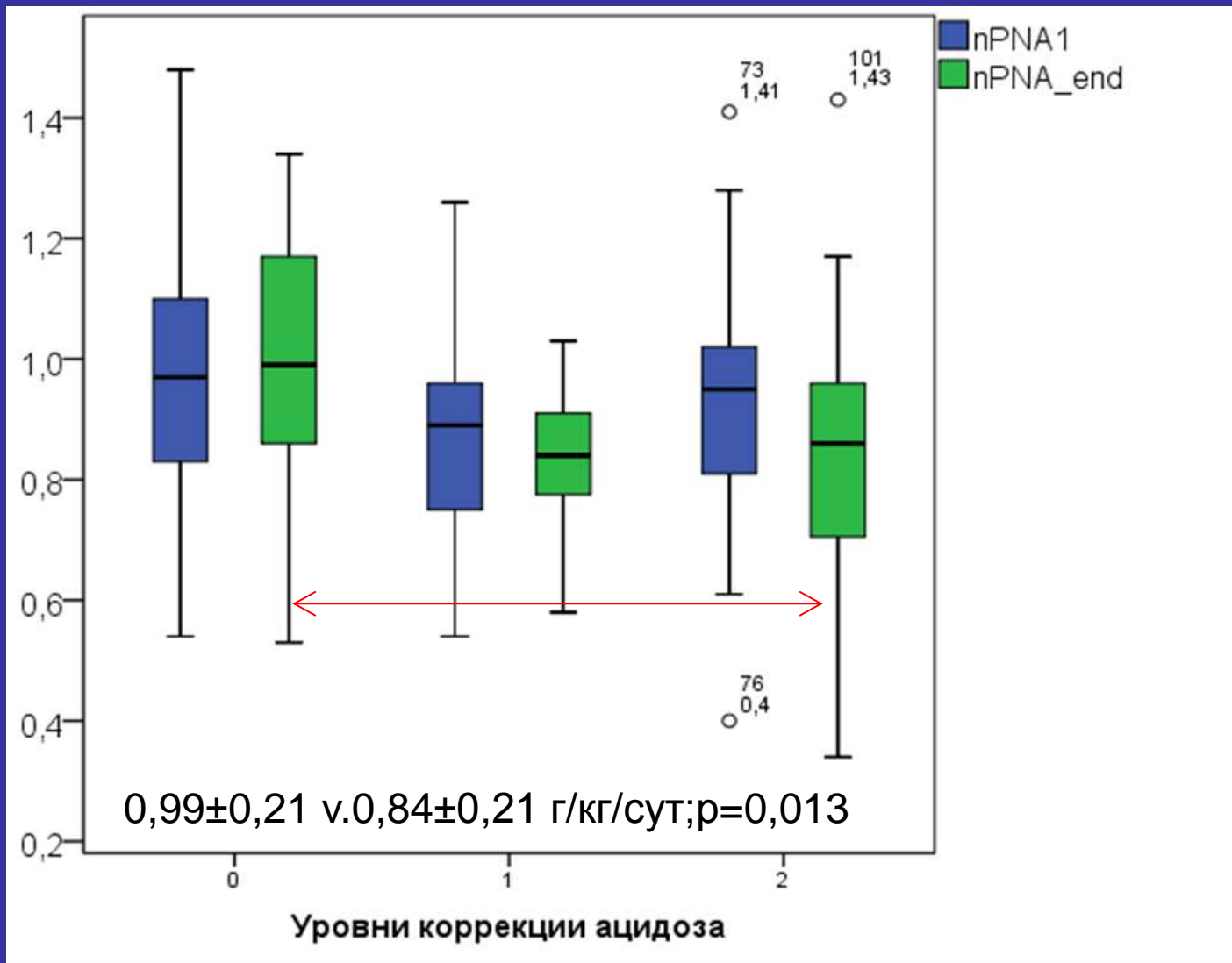
Оценка влияния коррекции метаболического ацидоза на питательный статус пациентов ГД



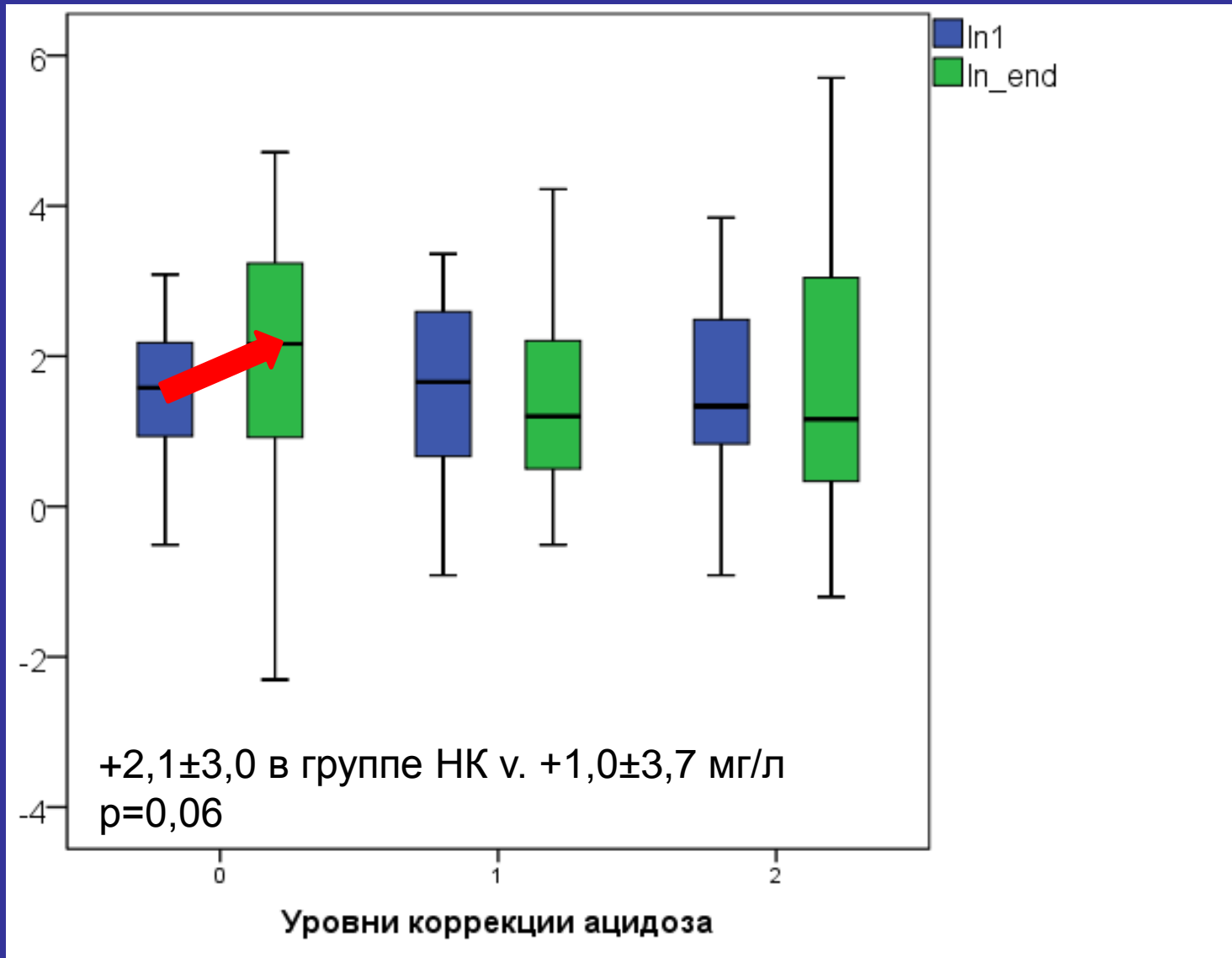
Оценка влияния коррекции метаболического ацидоза на питательный статус пациентов ГД



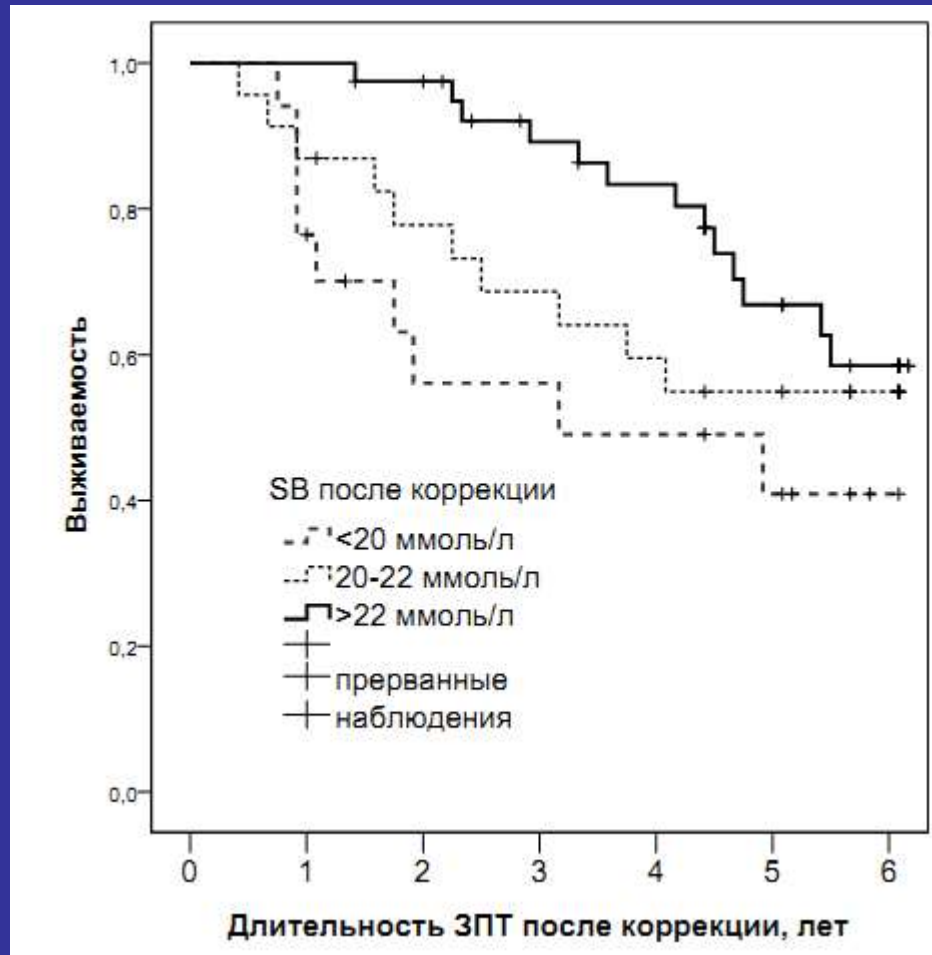
Оценка влияния коррекции метаболического ацидоза на питательный статус пациентов ГД



Оценка влияния коррекции метаболического на уровень хронического воспаления



Оценка влияния коррекции метаболического ацидоза на исходы лечения диализом



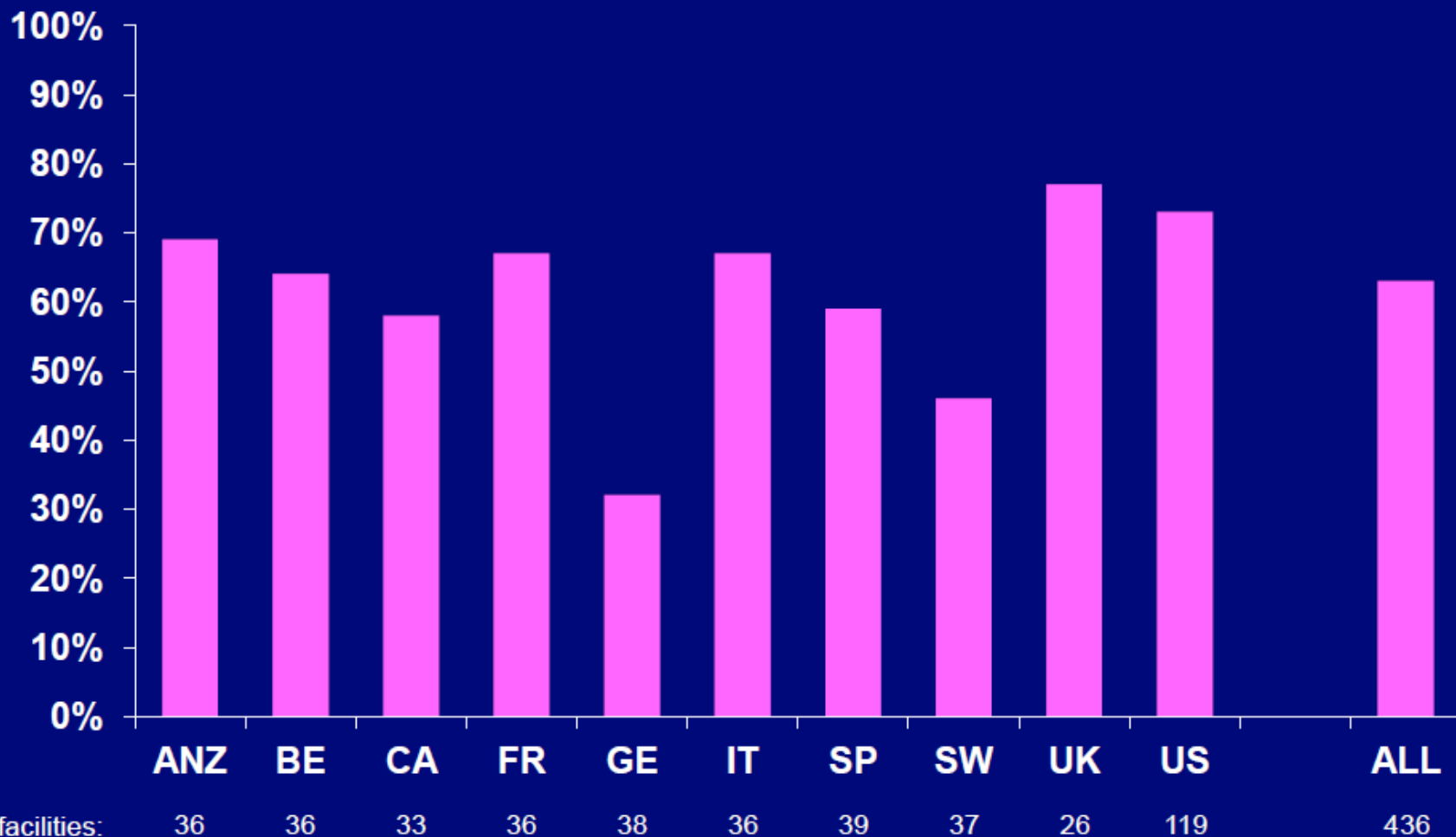
Сучков В.Н. и соавт. Влияние коррекции кислотно-основного состояния на исходы лечения диализом. Нефрология и Диализ. 2015; 17(3):318

Выводы:

- Метаболический ацидоз широко распространен среди пациентов с ХБП. Ацидемия, как полагают, является важной причиной заболеваемости и нежелательных последствий у пациентов с ХБП и тХПН.
- Увеличение уровня бикарбоната в диализирующем растворе является безопасным способом коррекции метаболического ацидоза, при плохой переносимости (судороги, аритмии и т.д.) – пероральное возмещение бикарбоната
- Уровень коррекции метаболического ацидоза, в частности, увеличением содержания бикарбоната в диализирующем растворе способен повлиять на выживаемость пациентов
- коррекцию метаболической ацидемии поддержанием уровня сывороточного бикарбоната на уровне не ниже 22 ммоль/л следует считать одной из целей лечения пациента программным диализом

Many Facilities Use A Single Dialysate Bicarbonate Concentration

% of facilities that do not individualize D.B*



N facilities:

36

36

33

36

38

36

39

37

26

119

436

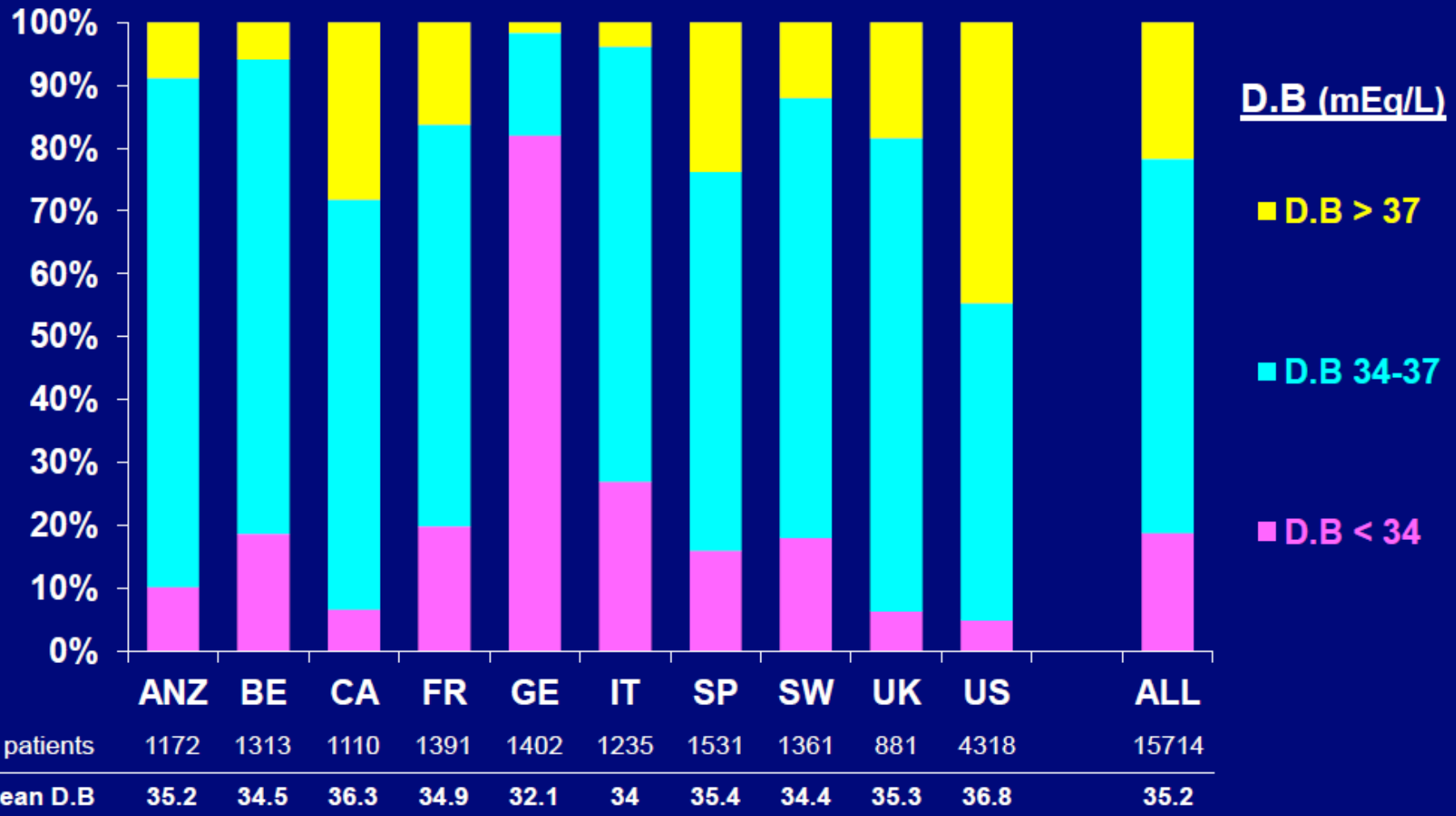
* % of facilities where $\geq 90\%$ of patients use a single D.B concentration

Source: DOPPS 2-3 data; Japan not shown due to possible misclassification issues



Dialysate Bicarbonate by Country

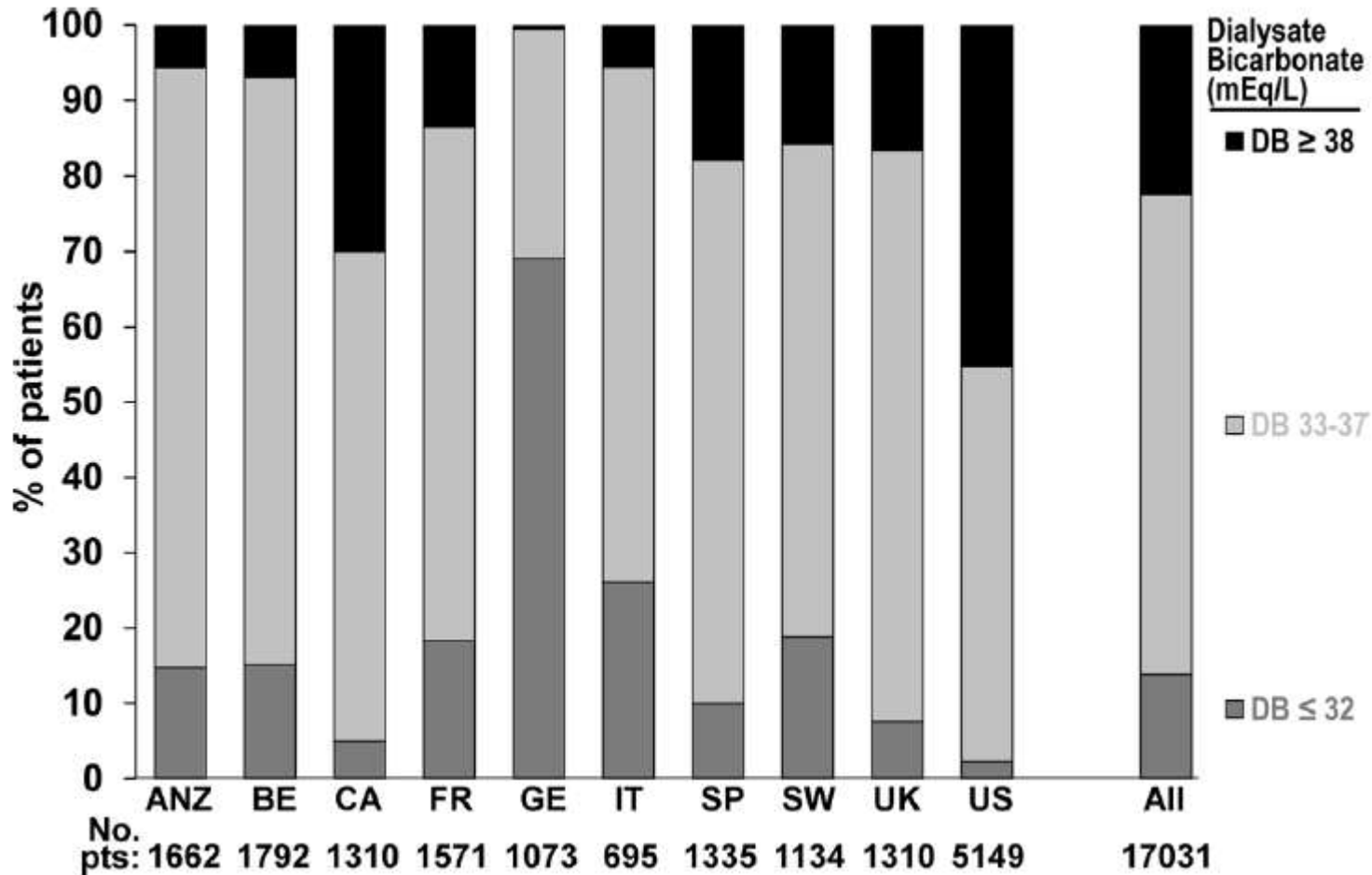
% of patients



* % of facilities where $\geq 90\%$ of patients use a single D.B concentration

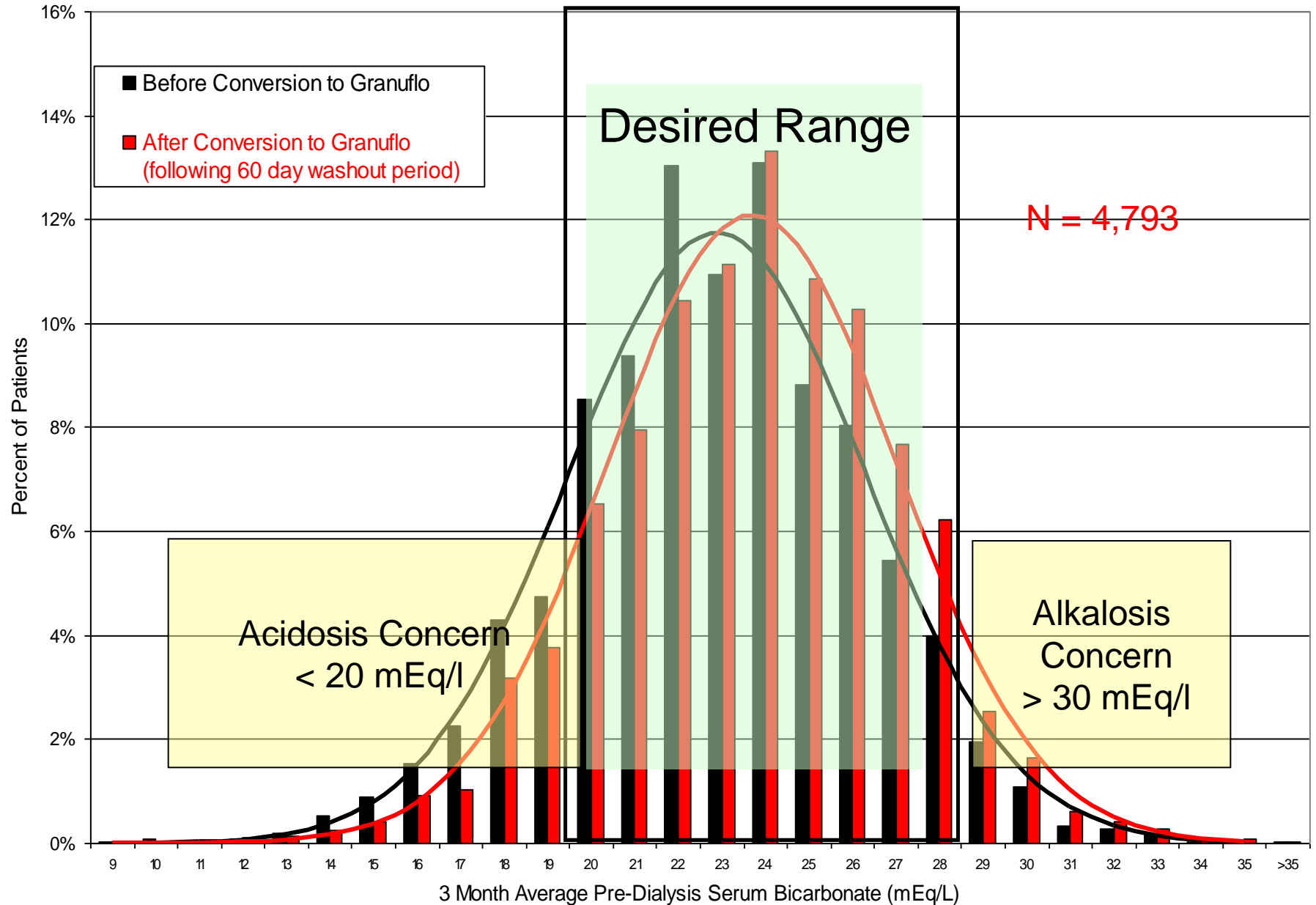
Source: DOPPS 2-3 data; Japan not shown due to possible misclassification issues

DOPPS, 2013



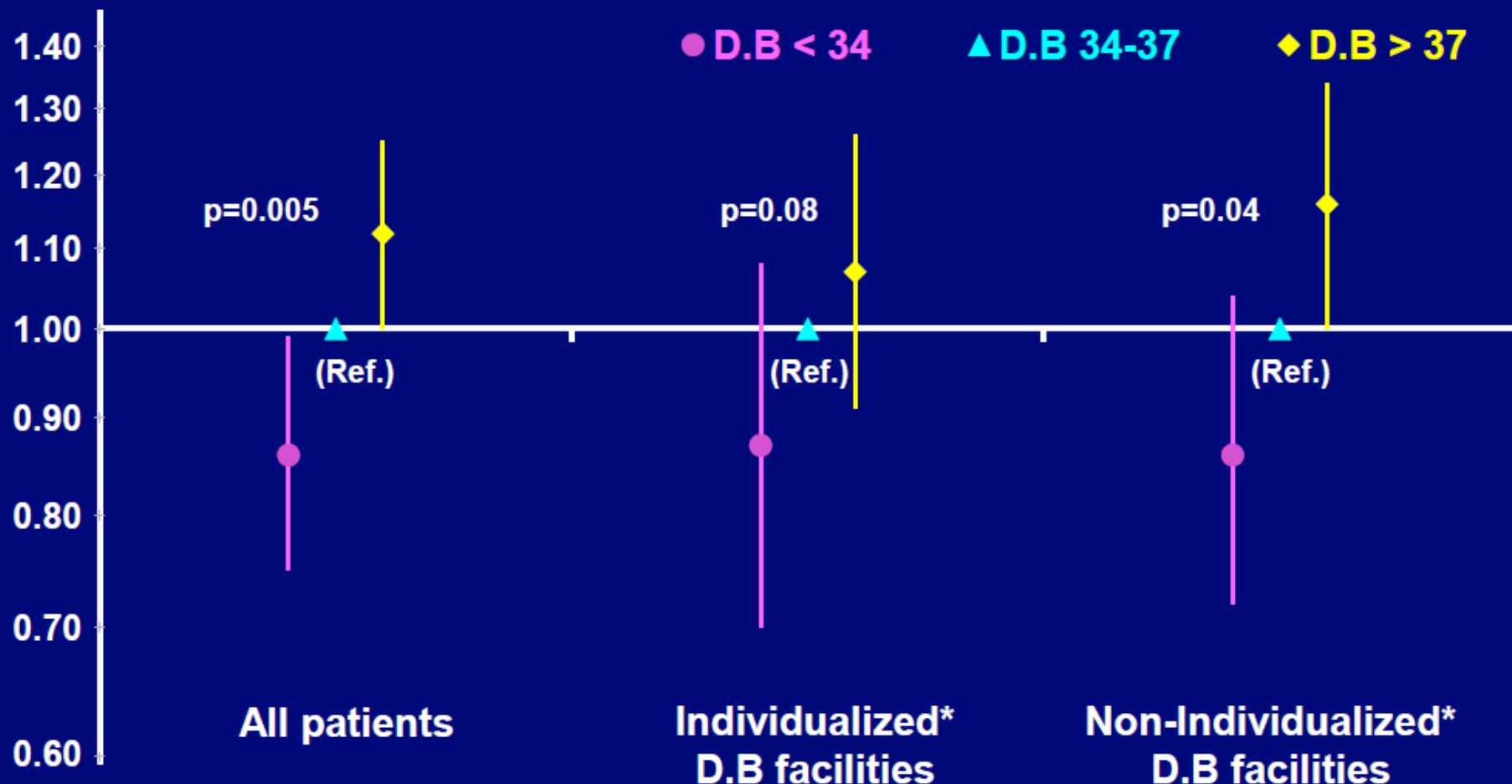
Tentori F et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2013;62(4):738-46.

Distribution of Pre-Dialysis Serum Bicarbonate Before and After Conversion to GranuFlo



Mortality is Positively Associated with Dialysate Bicarbonate Concentration

Hazard Ratio (95% CI)



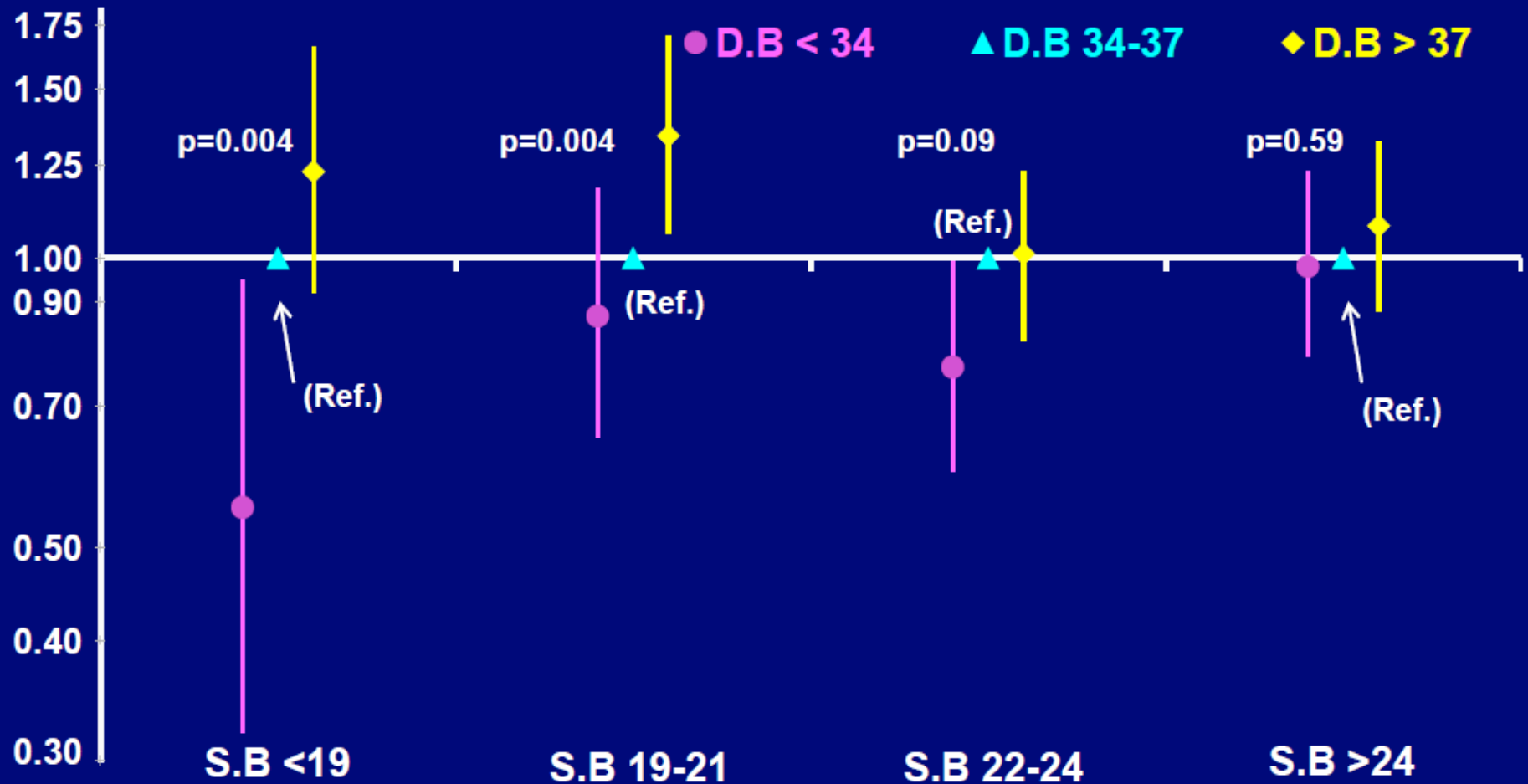
*Non-individualized defined as $\geq 90\%$ of patients in a facility prescribed the same D.B; All other facilities defined as Individualized;
Source: DOPPS 2-3 data; Cox model stratified by phase and region, adjusted for age, sex, vintage, BMI, 13 comorbidities, albumin, hemoglobin, SBP, vascular access, residual kidney function, Kt/V, serum bicarbonate, and facility clustering; P-values represent the effect of D.B as a continuous variable



Adapted from Tentori et al. ASN 2011 abstract

Dialysate Bicarbonate and Mortality, by Serum Bicarbonate

Hazard Ratio (95% CI)

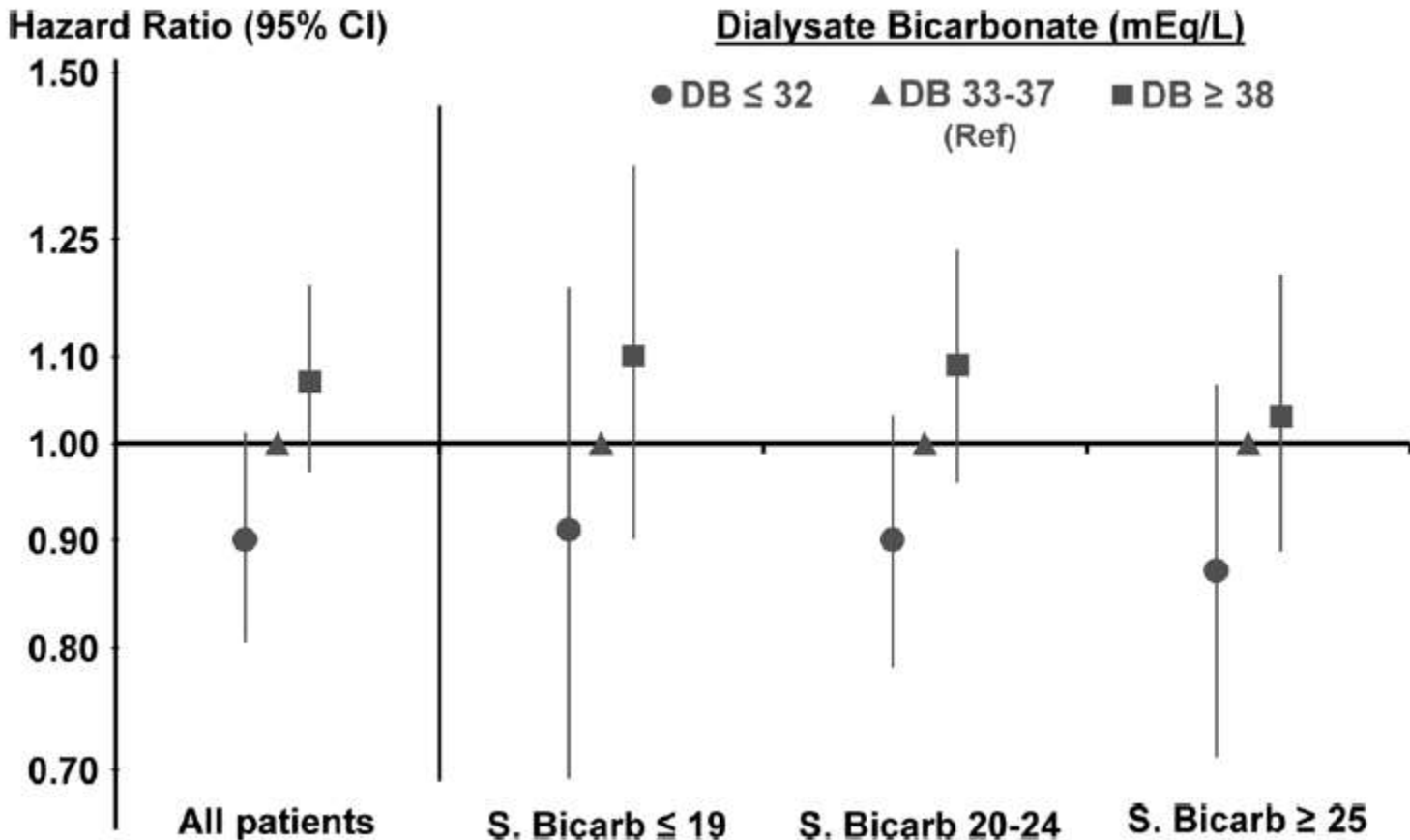


Source: DOPPS 2-3 data; Cox model stratified by phase and region, adjusted for age, sex, vintage, BMI, 13 comorbidities, albumin, hemoglobin, SBP, vascular access, residual kidney function, Kt/V, serum bicarbonate, and facility clustering; P-values represent the effect of D.B. as a continuous variable



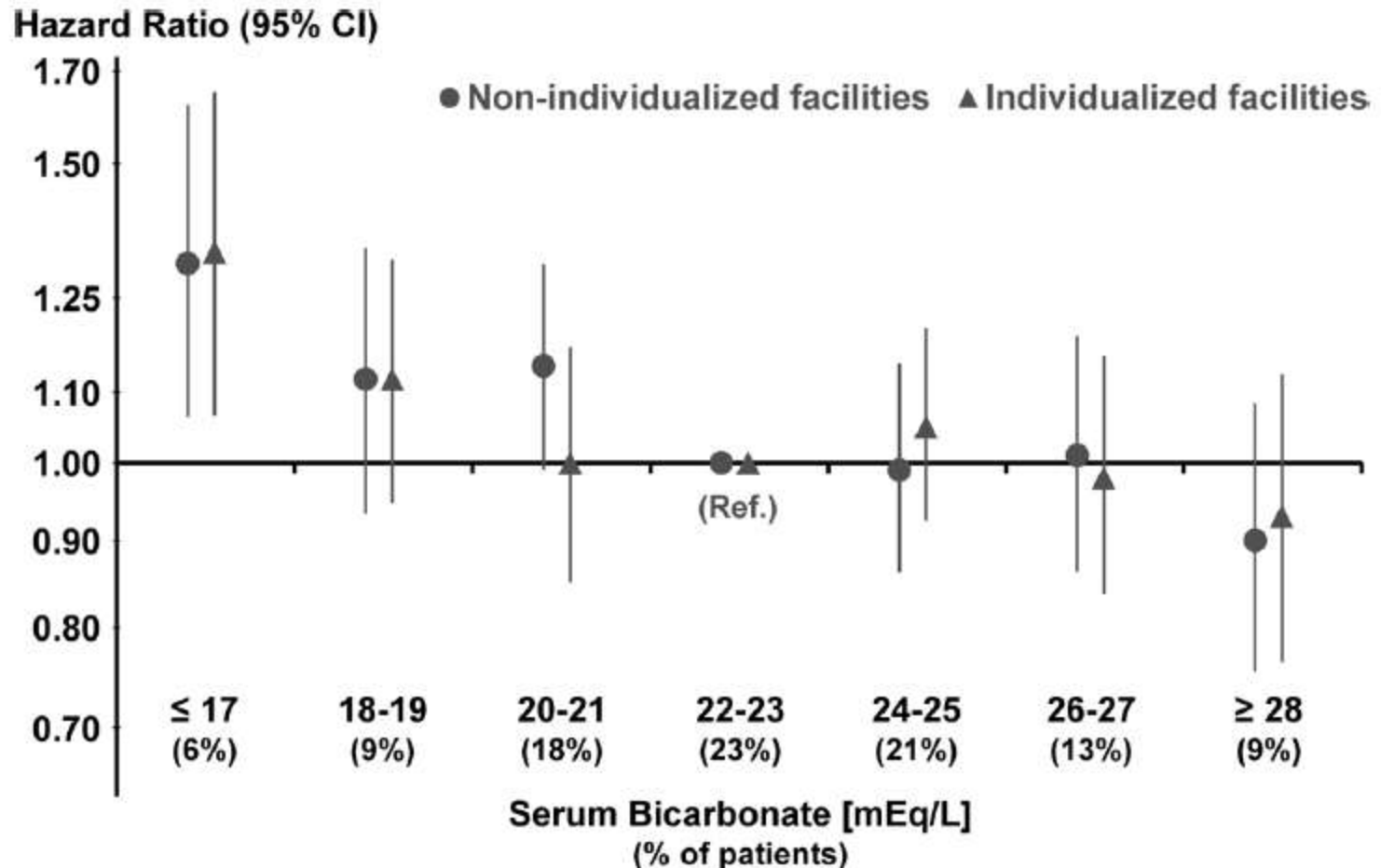
Adapted from Tentori et al. ASN 2011 abstract

DOPPS, 2013



Tentori F et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2013;62(4):738-46.

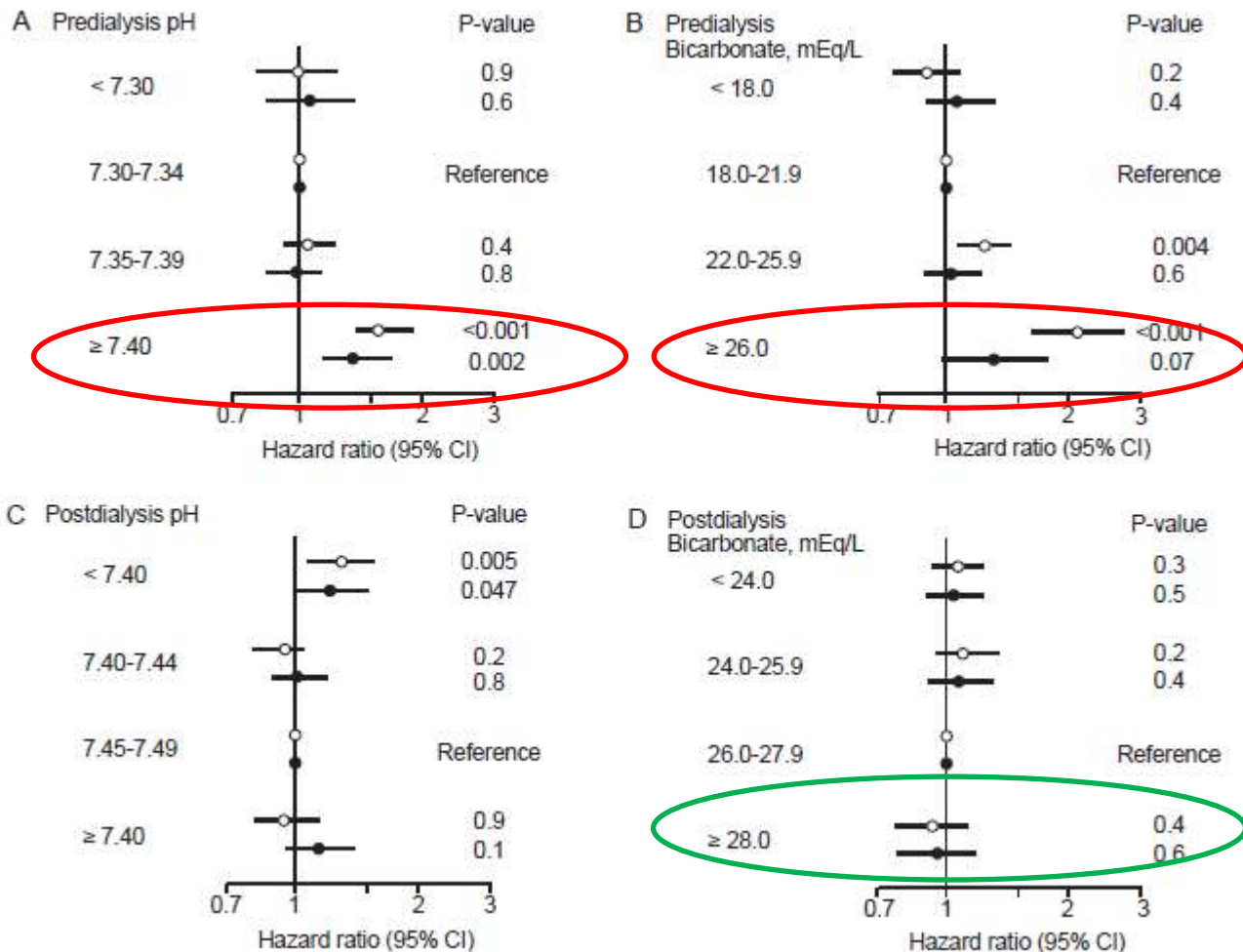
DOPPS, 2013



Tentori F et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):738-46.

Риски, связанные с КОС

N=15,132
наблюдение
– 1 год



Yamamoto T et al. Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term HD Patients. Am J Kidney Dis. 2015 Sep;66(3):469-78.

Безопасность коррекции

При ГД повышение концентрации бикарбоната в диализате (**38 ммоль/л**) является безопасным способом повысить додиализный уровень бикарбоната сыворотки

Ahmad S. ASAIO Trans 26:318-322, 1980

Harris DC. J Am Soc Nephrol 6:1607-1612, 1995

Williams AJ. Nephrol Dial Transplant 12:2633-2637, 1997

Пероральный прием бикарбоната натрия, обычно - в дозе от **2 до 4 граммов** в день или 25 - 50 мЭкв/день может эффективно повышать концентрацию бикарбоната сыворотки.

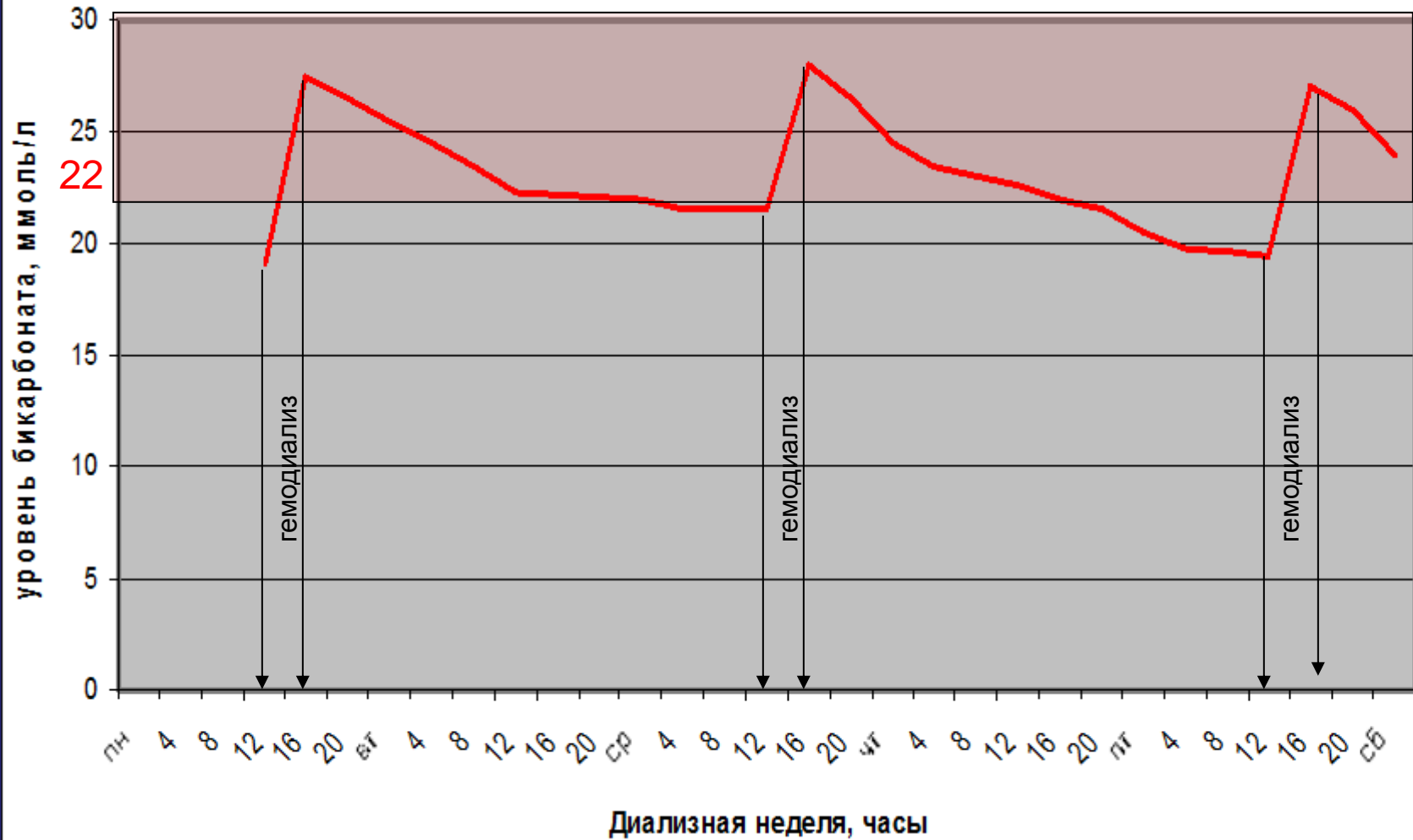
Graham KA. Kidney Int 49:1396-1400, 1996

Barrett BJ. Am J Kidney Dis 29:214-222, 1997

Kooman JP. Nephrol Dial Transplant 12:2397-2401, 1997

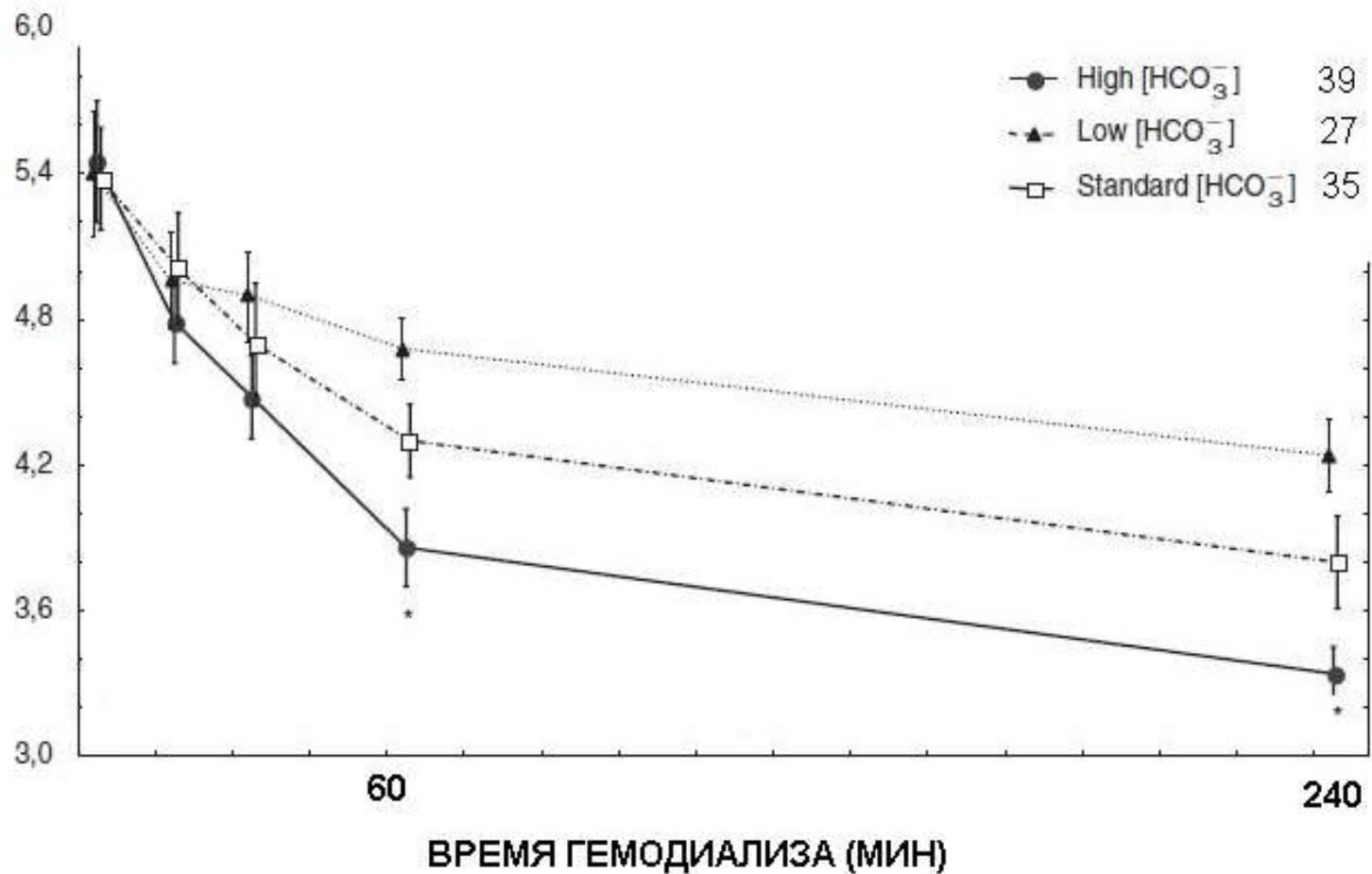
*Clinical Practice Guidelines on Nutrition.
AJKD.VOL 35, NO 6, SUPPL 2, 2000*

Безопасность коррекции КОС



ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ БУФЕРА НА УРОВЕНЬ КАЛИЯ В ПЛАЗМЕ

Калий плазмы (ммоль/л)



Правила (алгоритмы) коррекции ацидоза у ГД пациентов

- **Строго индивидуальный подход!**
- **исключить другие причины развития ацидоза у данного пациента**
- **учитывать изменение в динамике факторов, влияющих на уровень бикарбоната крови у данного пациента (сезонность, изменение диеты, пристрастие к алкоголю и т.д.)**

Правила (алгоритмы) коррекции ацидоза у ГД пациентов

- Лабораторная оценка уровня бикарбоната крови не реже 1 раз/квартал (ежемесячно – идеал!)
- Увеличение уровня бикарбоната в диализирующем растворе не более 3 ммоль за один шаг (соответствует следующему лабораторному измерению бикарбоната крови)
- Максимальный уровень бикарбоната в диализате = 38 ммоль/л (собственное мнение)
- Избегать применение высокобикарбонатного диализата у пациентов с персистирующим умеренным/тяжелым ацидозом (искать другие причины поддержания ацидоза)
- По достижении целевых значений уровня бикарбоната крови* (22 ммоль/л) – стабилизация уровня бикарбоната в диализате

* у пациентов с высоким уровнем бикарбоната в диализате (37-38 ммоль/л) – постепенное снижение (шаг = 1 ммоль/л)