

Bolesław Rutkowski¹, Hanna Storoniak¹, Przemysław Rutkowski²¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Obniżenie temperatury dializatu — prosta i skuteczna metoda zapobiegania rozwojowi zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów dializowanych

Dialysate cooling — simple and safe prevention method of the cardiovascular disturbances development in dialysed patients

ABSTRACT

Cardiovascular mortality is a very big problem among dialysed patients. This is up to three times higher than in the general population. CKD is an independent risk factor of development and progression of cardiovascular disturbances. From the other hand changes in the cardiovascular system promotes development and progression of chronic kidney disease. Because of this even 75% patients starting dialysis have changes in the cardiovascu-

lar system. Efforts to decrease mortality and/or reverse change in the heart were taken for many years. Many methods were studied, among them is decreasing dialysate temperature. In the presented review results of studies and metaanalysis concerning impact of cooling dialysate on mortality and progession of dialysis cardiomyopathy are presented.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 3, 155–159

Key words: cooling dialysate, cardiomyopathy, mortality, dialysis

WSTĘP

Istnienie współzależności między występowaniem przewlekłej choroby nerek a schorzeniami układu sercowo-naczyniowego jest znane i potwierdzone licznymi badaniami [1–4]. Wiadomo, że przewlekła choroba nerek (PChN) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego i na odwrót — choroby serca i naczyń są czynnikiem ryzyka rozwoju PChN. Do tej sytuacji doskonale pasuje polskie przysłowie: „złapał Kozak

Tatarzyna, a Tatarzyn za łeb trzyma”. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania chorób serca i naczyń wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania PChN, a najczęściej tego typu współwystępowanie tych chorób stwierdza się u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jest to szczególnie widocznie u pacjentów leczonych powtarzanymi dializami. Dzięki wprowadzeniu leczenia nerkozastępczego oraz ustanowienia powszechnego dostępu do tego typu terapii w krajach uważanych za cywilizowane choroby nerek i ich niewydolność

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 25 05
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

Tabela 1. Czynniki prowadzące do rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów hemodializowanych

<p>Czynniki populacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> — podeszły wiek — cukrzyca — nadciśnienie tętnicze
<p>Czynniki związane z przewlekłą mocznicą:</p> <ul style="list-style-type: none"> — kardiomopatia mocznicowa — niedokrwistość — zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej — hiperhomocysteinemia — hipalbuminemia — stres oksydacyjny — dysfunkcja układu autonomicznego — toksemia mocznicowa
<p>Czynniki bezpośrednio związane z zabiegiem hemodializy:</p> <ul style="list-style-type: none"> — zaburzenia termoregulacji — hipotensja śróddializacyjna — dysfunkcja śródbłonna naczyniowego — powtarzające się zjawisko ogluszania serca (<i>myocardial stunning</i>) — temperatura dializatu

praktycznie przestały być czynnikami wymienionymi jako bezpośrednie przyczyny śmierci. Natomiast zgodnie z danymi z rejestrów nefrologicznych choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonu wśród osób przewlekle dializowanych. Śmiertelność z tego powodu jest 30-krotnie większa niż u osób w porównywalnej wiekowo grupie z przeciętnej populacji [2]. Wśród schorzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów najczęściej występuje choroba niedokrwienna serca, a przyczyną zgonu często jest niewydolność serca [4–7]. Należy dodać, że rozwija się ona u 20–50% leczonych powtarzanymi dializami. Rozwój zmian w układzie sercowo-naczyniowym jest następstwem jednoczesnego występowania różnych czynników ryzyka, które obserwuje się u osób dializowanych (tab. 1). Należy wziąć pod uwagę, że czynniki populacyjne odgrywają ogromną rolę w populacji osób dializowanych, jako że większość z nich to osoby w podeszłym wieku, często zarówno chorujące na cukrzycę, jak też z nadciśnieniem tętniczym. W drugiej grupie mieszczą się czynniki związane bezpośrednio z samym zjawiskiem niewydolności nerek, które są konsekwencją szeroko pojętego zjawiska toksyczności mocznicowej. Natomiast do trzeciej grupy należą czynniki bezpośrednio związane z samym zabiegiem hemodializy i zmianami zachodzącymi w mięśniu sercowym podczas trwania tego zabiegu. W dalszej części rozważań bardziej

szczegółowo omówiono właśnie zjawiska występujące podczas hemodializy.

HEMODIALIZA A CHOROBA NIEDOKRWIENNA

Podejrzenia dotyczące wpływu zabiegów hemodializy na rozwój choroby niedokrwiennej serca wysunięto przed ponad dwudziestu laty. Oparte one były między innymi na obserwacji odwracalnych zmian w obrazie elektrokardiograficznym, które występowały podczas hemodializy bez jakichkolwiek objawów klinicznych. Z kolei często u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami stwierdza się podwyższone stężenie troponin sercowych. Na dodatek podczas około 30% zabiegów hemodializy może się rozwijać hipotensja śróddializacyjna [8]. Badania prowadzone przez grupę badaczy z Uniwersytetu Nottingham (Wielka Brytania) pod kierunkiem Christophera McIntyre’a doprowadziły do stwierdzenia, że zabieg hemodializy może prowadzić do spadku o 30% regionalnego przepływu krwi przez naczynia wieńcowe. Badania te były możliwe do przeprowadzenia dzięki zastosowaniu pozaustrojowej tomografii emisyjnej [9–12]. Zmiany w ukrwieniu były powodem wystąpienia w tym samym obszarze nieprawidłowości w zakresie ściany mięśnia sercowego w obrazie echokardiograficznym (RWMA, *regional wall motion abnormalities*). Badania te wykonywano przy użyciu 2D-echokardiografu 15 minut przed zakończeniem dializy i porównywano z nimi obraz standardowy przed początkiem zabiegu [9]. Badacze ci jednocześnie wysuwają tezę, że zmiany, które występują u osób bez obecności choroby naczyń wieńcowych, są efektem obniżania rezerwy wieńcowej u pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami. Obniżenie to jest następstwem działania splotu wymienionych wcześniej czynników ryzyka, takich jak dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego, dysfunkcja śródbłonna naczyń, przerost lewej komory serca oraz sztywność naczyń tętniczych. Badania prowadzone przez wymienioną grupę badaczy wykazały wystąpienie RWMA u 45 z 70 badanych pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami. U tych chorych stwierdzono 30-procentową śmiertelność oraz 13-procentową redukcję frakcji wyrzutowej w ciągu roku obserwacji [12]. Na dodatek RWMA stwierdzono nie tylko u osób, u których to zjawisko występowało od początku badania, ale też pojawiało się niejako *de novo* w okresie obserwacji. Analiza

▶▶ Wśród schorzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów najczęściej występuje choroba niedokrwienna serca, a przyczyną zgonu często jest niewydolność serca. Należy dodać, że rozwija się ona u 20–50% leczonych powtarzanymi dializami ◀◀

wieloczynnikowa przeprowadzona przez autorów tego opracowania wykazała, że czynnikami, które wprost determinują wystąpienie RWMA, są: wiek, objętość ultrafiltracji, hipotensja śródodializacyjna oraz stężenie troponiny T [12]. Natomiast nie stwierdzono wpływu takich czynników jak cukrzyca czy obecność incydentów niedokrwiennych mięśnia sercowego w przeszłości. Zdaniem badaczy oznacza to, że RWMA występuje u pacjentów, u których choroba niedokrwienna serca rozwija się wskutek powtarzającego się stresu hemodynamicznego, będącego wynikiem przeprowadzanego zabiegu hemodializy [3].

TEMPERATURA PŁYNU DIALIZACYJNEGO A RWMA

Powstaje pytanie, jaki wpływ na pojawienie się zjawiska RWMA ma temperatura płynu dializacyjnego. Okazuje się, że ma ona zasadnicze znaczenie w rozwoju regionalnych zmian niedokrwiennych. Należy bowiem wziąć pod uwagę, że podczas trwania zabiegu hemodializy, nawet przy utrzymywaniu stałej temperatury dializatu w granicach 37,5°C, dochodzi do wzrostu ciepłoty ciała pacjenta i zaburzeń termoregulacji. Skutkiem tego zjawiska jest znany z fizjologii odczyn polegający na wazodylatacji w łożyskach drobnych naczyń skórnych, co wtórnie może prowadzić do hipotensji śródodializacyjnej. Do tego można dodać jeszcze element dużej objętości ultrafiltracji często występującej u wielu pacjentów podczas hemodializy. Obserwuje się go zwłaszcza u chorych, którzy nie przestrzegają zaleceń dotyczących ograniczenia ilości przyjmowanych płynów. Oznacza to, że to dochodzi do współwystępowania dwóch czynników prowadzących do rozwoju RWMA. Jak już wspomniano, większość pacjentów poddawanych hemodializie to osoby w podeszłym wieku, co stanowi trzeci czynnik ryzyka wystąpienia tego zjawiska. Natomiast od lat 80. ubiegłego stulecia próbowano walczyć ze zjawiskiem hipotensji śródodializacyjnej za pomocą obniżenia temperatury płynu dializacyjnego. Było to jednak typowe działanie objawowe, które jako pierwsi opisali Maggiore i wsp. [13, 14]. Od tego czasu ukazało się wiele publikacji dotyczących tego zagadnienia.

W przeprowadzonej w 2006 roku metaanalizie wspomniani już Selby i McIntyre [15] doszukanali się w bazie Cochrane 118 pozycji piśmiennictwa dotyczących stosowania oziębnego płynu dializacyjnego. Okazało się jednak, że jedynie na 22 z nich można było przeprowa-

dzić dalszą analizę. Wykazano w niej, że dializa prowadzona z uzyskaniem schłodzonego płynu dializacyjnego wpływa na redukcję incydentów hipotensji śródodializacyjnej. Nie obserwowano natomiast żadnego wpływu temperatury dializatu na efektywność samego zabiegu hemodializy. Słabymi stronami większości analizowanych badań były małe grupy obserwowanych pacjentów oraz krótki czas obserwacji. Trudno zatem na podstawie tych badań wysunąć przypuszczenia dotyczące długoterminowych efektów tego typu postępowania. Dopiero w badaniach wspomnianej grupy badaczy brytyjskich pod kierunkiem McIntyre'a [16, 17] wykazano, że można osiągnąć znaczące zmniejszenie częstości występowania regionalnej dysfunkcji lewej komory serca, czyli opisywanego zjawiska RWMA, przez obniżenie temperatury dializatu z 37°C do 35°C. Jednocześnie badacze ci podkreślają, jak znaczący efekt kliniczny można osiągnąć za pomocą tak prostego zabiegu, który na dodatek nie powoduje żadnych dodatkowych kosztów. Do poparcia swoich tez i ustalenia, jaki powinien być zalecany bezpieczny próg obniżenia temperatury, badacze ci zainicjowali wieloośrodkowe, randomizowane badanie, w którym uczestniczyły 4 ośrodki z Wielkiej Brytanii [18]. Do badania włączono 73 pacjentów, u których przez rok prowadzono obserwację długoterminowego wpływu temperatury płynu dializacyjnego na układ sercowo-naczyniowy. Niestety w badanej grupie nie zauważono wpływu na śmiertelność, stwierdzono jednak zwolnienie tempa rozwoju kardiomiopatii dializacyjnej. Badacze uważają, że brak korzystnego wpływu na śmiertelność może wynikać ze zbyt małej badanej grupy. Warto tu także przytoczyć badania znanej grupy ekspertów w zakresie dializoterapii z *Renal Research Institute* z *Beth Israel Hospital* w Nowym Jorku wykonywane pod kierunkiem Nathana Levina [19, 20]. Wskazują one na korzystny wpływ obniżenia temperatury płynu dializacyjnego na częstość występowania hipotensji śródodializacyjnej. Jednakże badacze podkreślają konieczność znalezienia kompromisu między korzystnym efektem hemodynamicznym a potencjalnym dyskomfortem pacjenta spowodowanym wpływem niskiej temperatury. Na dodatek w opublikowanym przed rokiem doniesieniu przedstawili oni przeprowadzone wspólnie z grupą z Maastricht w Holandii badania, w których wykazali, że zmiany w temperaturze ciała pacjentów poddawanych hemodializie zależą od czasu prowadzenia samego zabiegu w ciągu doby. Są one bowiem ściśle

►►Wykazano, że można osiągnąć znaczące zmniejszenie częstości występowania regionalnej dysfunkcji lewej komory serca przez obniżenie temperatury dializatu z 37°C do 35°C◄◄

▶▶ Obniżenie temperatury dializatu powinno być indywidualizowane, tak aby nie zaburzać komfortu i jakości życia pacjentów dializowanych ◀◀

powiązane z rytmem dobowej temperatury ciała samych pacjentów [20]. Zapewne jest to dodatkowy element, który należy wziąć pod uwagę w rozważaniach patogenetycznych rozwoju hipotensji śróddializacyjnej oraz następujących zmian w mięśniu sercowym. Warto także przytoczyć retrospektywne badanie pochodzące z Tajwanu, w których wykazano, że hemodializa prowadzona z płynem dializacyjnym temperaturze o obniżonej poniżej 35,5°C zdecydowanie dodatnio wpływała na okres przeżycia osób poddawanych takiej procedurze [21]. Na koniec należy także zwrócić uwagę na publikację pochodzącą ze znanego ośrodka w *Royal Free Hospital, University College of London Medical School* kierowanego przez Andrew Davenporta. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic między wartościami ciśnienia tętniczego oraz stanem odwodnienia i gospodarki wodnej wśród pacjentów leczonych za pomocą hemodiafiltracji a chorymi poddawany klasycznej hemodializie z temperaturą dializatu obniżoną do 35°C [22]. Jest to ogromnie istotne doniesienie, szczególnie jeśli weźmie się pod uwagę różnice w koszcie hemodiafiltracji w porównaniu z klasyczną hemodializą [23].

PODSUMOWANIE

Występowanie podczas zabiegów hemodializy regionalnych zaburzeń w krążeniu

wieńcowym prowadzących do wystąpienia zjawiska ogłuszenia serca w trakcie długoterminowej obserwacji jest jedną z przyczyn rozwoju przerostu mięśnia sercowego, choroby niedokrwiennej oraz niewydolności serca u dializowanych pacjentów. W efekcie prowadzi to do zwiększenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. Jedną z przyczyn są zaburzenia termoregulacji występujące u chorych ze schyłkową PChN podczas samego zabiegu hemodializy. Natomiast istnieją dowody oparte na badaniach przeprowadzonych w kilku czołowych ośrodkach nefrologicznych, które wskazują na prostą i taną metodę — obniżanie temperatury płynu dializacyjnego — która jest skuteczna w zapobieganiu występowania zaburzeń termoregulacji i przeciwdziała rozwojowi niekorzystnego wpływu dializ. Obniżenie temperatury dializatu powinno być indywidualizowane, tak aby nie zaburzać komfortu i jakości życia pacjentów dializowanych [16, 23–25]. Można mieć nadzieję, że prowadzone obecnie randomizowane, wieloośrodkowe badania w tym zakresie potwierdzą wyniki dotychczasowych badań oraz staną się podstawą zaleceń dotyczących obniżenia temperatury płynu dializacyjnego w trakcie hemodializy.

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę zgonów pacjentów dializowanych. Uważa się, że śmiertelność z tego powodu może być nawet 3-krotnie wyższa w porównaniu z populacją ogólną. Wiadomo, że przewlekła choroba nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieje również odwrotna zależność — tzn. zmiany w układzie naczyniowym sprzyjają uszkodzeniu nerek. W momencie rozpoczęcia dializoterapii ponad 75% chorych cha-

rakteryzuje się zmianami w układzie sercowo-naczyniowym. Na przestrzeni lat próbowano znaleźć sposób na odwrócenie niekorzystnych zmian w układzie krążenia u pacjentów dializowanych. Jedną z nich jest obniżenie temperatury płynu dializacyjnego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badań mających na celu zmniejszenie śmiertelności oraz zahamowanie powstawania zmian w układzie krążenia dzięki zmianom temperatury płynu dializacyjnego.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 3, 155–159

Słowa kluczowe: temperatura dializatu, kardiomiopatia mocznicowa, dializa, śmiertelność

Piśmiennictwo

1. Sarnak M.J., Levey A.S. Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac disease in chronic renal disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2000; 10: 169–180.
2. Sarnak M.J., Levey A.S. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*. 1999; 12: 69–76.
3. McIntyre C.W. Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney Int*. 2009; 76: 371–375.
4. Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M. i wsp. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995; 47: 884–890.
5. United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2015.

6. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2012. Drukonsul, Gdańsk 2014.
7. ERA_EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2014. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam 2016.
8. Hung S.Y., Hung Y.M., Fang H.C. i wsp. Cardiac troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in patients with intradialytic hypotension. *Blood Purif.* 2004; 22: 338–343.
9. Selby N.M., Lambie S.H., Camici P.G. i wsp. Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 830–841.
10. McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. i wsp. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 19–26.
11. Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 914–920.
12. Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1925–1931.
13. Maggiore Q., Pizzarelli F., Zoccali C. i wsp. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 1981; 18: 597–602.
14. Maggiore Q., Pizzarelli F., Sisca S. i wsp. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1982; 28: 523–527.
15. Selby N.M., McIntyre C.W. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1883–1898.
16. Selby N.M., McIntyre C.W. How is the heart best protected in chronic dialysis patients? Protecting the heart in dialysis patients — intra-dialytic issues. *Semin. Dial.* 2014; 27: 332–335.
17. Selby N.M., Burton J.O., Chesterton L.J., McIntyre C.W. Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 1216–1225.
18. Odudu A., Eldehni M.T., McCann G.P., McIntyre C.W. Randomized controlled trial of individualized dialysate cooling for cardiac protection in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1408–1417.
19. van der Sande F.M., Wystrychowski G., Kooman J.P. i wsp. Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 93–98.
20. Usvyat L.A., Kotanko P., van der Sande F.M. i wsp. Circadian variations in body temperature during dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1139–1144.
21. Hsu H.J., Yen C.H., Hsu K.H. i wsp. Association between cold dialysis and cardiovascular survival in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 2457–2464.
22. Pinney J.H., Oates T., Davenport A. Haemodiafiltration does not reduce the frequency of intradialytic hypotensive episodes when compared to cooled high-flux haemodialysis. *Nephron. Clin. Pract.* 2011; 119: c138–144.
23. van Kuijk W.H., Hillion D., Savoie C., Leunissen K.M. Critical role of the extracorporeal blood temperature in the hemodynamic response during hemofiltration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 949–955.
24. Selby N.M., McIntyre C.W. How should dialysis fluid be individualized for the chronic hemodialysis patient? *Temperature. Semin. Dial.* 2008; 21: 229–231.
25. Ayoub A., Finlayson M. Effect of cool temperature dialysate on the quality and patients' perception of haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 190–119.