

**Monika Lichodziejewska-Niemierko**Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,
Zakład Medycyny Paliatywnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Płyny dializacyjne z obniżoną zawartością sodu w leczeniu chorych dializowanych otrzewnowo

Low-sodium dialysis solutions in treatment of peritoneal dialysis patients

ABSTRACT

In chronic kidney failure, low salt and water removal is one of the causes of hypertension, heart failure and in consequence death from cardio-vascular diseases. In peritoneal dialysis patients treated with dialysis solutions with sodium concentration of 132–134 mmol/l, most sodium is removed via con-

vection and diffusion plays only marginal role in total sodium balance. History of trials with low sodium peritoneal dialysis solutions has been described in the article, as well as indications, advantages and risks of implementing them.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 3, 166–170**Key words: peritoneal dialysis, low-sodium solutions**

▶▶W niewydolności nerek nieskuteczne usuwanie sodu i wody jest jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego, obciążenia układu krążenia, a w konsekwencji — niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych◀◀

WSTĘP

W XXI wieku w społeczeństwach wysoko uprzemysłowionych obserwuje się duże spożycie soli, a jej przeciętna przyjmowana ilość przekracza często 10–15 g na dobę [1]. Dzieciśnię gramów soli odpowiada 160 mmol sodu. Zdrowy człowiek wykształcił fizjologiczne mechanizmy, które odpowiadają za równowagę sodu i chlorków w sytuacji ich przeciętnego spożycia. Hormonami zaangażowanymi w regulację gospodarki sodowej są: aldosteron i układ współczulny (konserwacja sodu) oraz katecholaminy i peptydy natriuretyczne (wydalanie sodu). Głównym organem odpowiedzialnym za gospodarkę sodową jest nerka, a mniejszą rolę odgrywają gruczoły potowe, skóra, gruczoły jelitowe, nabłonek oddechowy. Większość sodu zawartego w moczu pierwot-

nym jest reabsorbowana w cewce proksymalnej, wstępującej części pętli Henlego, cewce dystalnej i zbiorczej, a prawidłowo funkcjonujące nerki wydalają w czasie doby około 10 g NaCl w 1–1,5 l moczu.

W niewydolności nerek nieskuteczne usuwanie sodu i wody jest jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego, obciążenia układu krążenia, a w konsekwencji — niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [2].

Również wśród chorych poddawanych dializie otrzewnowej często obserwuje się nadciśnienie tętnicze, a przewlekłe choroby serca i naczyń stanowią główną przyczynę zgonu w tej grupie chorych. W badaniu Atesa i wsp. nadciśnienie tętnicze, diureza resztkowa oraz całkowite usuwanie sodu i wody, odpowiedzialne za stan przewodnienia, stanowiły niezależne czynniki ryzyka zgonu [3].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med.

Monika Lichodziejewska-Niemierko
Klinika Nefrologii Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 58 349 28 22
e-mail: lichotek@gumed.edu.pl

USUWANIE SODU I WODY U CHORYCH DIALIZOWANYCH OTRZEWNOWO

Usuwanie sodu i wody u pacjentów dializowanych otrzewnowo odbywa się wraz z resztkową diurezą i ultrafiltracją otrzewnową. Zmniejszenie ilości moczu, zwłaszcza przy braku przestrzegania ograniczenia soli w diecie, jest powodem źle kontrolowanego ciśnienia tętniczego i przerostu lewej komory [4].

Ortega i wsp. w badaniu prospektywnym stwierdzili, że usuwanie sodu koreluje z ultrafiltracją i jest większe u chorych leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) niż u pacjentów dializowanych metodą automatycznej dializy otrzewnowej (ADO) [5]. Dodatkowo u chorych leczonych CADO obserwowano lepiej kontrolowane ciśnienie tętnicze (trend).

W innym badaniu porównującym usuwanie sodu podczas CADO i ADO Rodríguez-Carmona i wsp. wykazali, że CADO, wielkość ultrafiltracji i diurezy resztkowej były niezależnym predyktorem usuwania sodu [6].

Usuwanie sodu w czasie dializy otrzewnowej odbywa się głównie drogą konwekcji. Za transport sodu odpowiedzialne są — według teorii trójporowej Rippego — małe pory w błonie otrzewnowej, przez które odbywa się przemieszczanie sodu i wody [7].

Stężenie sodu w konwencjonalnym płynie dializacyjnym jest nieco niższe niż w surowicy (ok. 132 mmol/l), wobec czego tylko niewielka część transportu odbywa się drogą dyfuzji. Deficyt ultrafiltracji jest ważną przyczyną nieadekwatnego usuwania sodu, ale jej zwiększanie przez stosowanie worków o wyższym stężeniu glukozy może paradoksalnie powodować względnie mniejsze usuwanie sodu. Wynika to ze zwiększonego transportu wody przez akwaporyny, co — zwłaszcza przy krótkim czasie wymian — może powodować nieadekwatne usuwanie sodu i być przyczyną zwiększonego pragnienia [8].

Należy pamiętać, że na transport sodu drogą dyfuzji wpływają również czas wymiany i jej objętość, a także absorpcja do tkanki śródmiąższowej i przez naczynia limfatyczne [9].

Transport sodu drogą konwekcji rośnie wraz z powierzchnią omywanej płynem dializacyjnym otrzewnej i ze związaną z nią liczbą małych porów. Powierzchnia otrzewnej zaangażowanej w transport sodu i wody jest około 30% większa w pozycji leżącej i zwiększa się wraz z objętością wymiany. Optymalna objętość wymiany podczas zabiegu (ADO) jest

indywidualna dla każdego chorego i zależy od powierzchni ciała oraz ciśnienia wewnątrzbrzusznego. Dodatkowe zróżnicowanie objętości wymian w czasie ADO może być powodem nasilonej dyfuzji sodu. Według Fischbacha, jeśli po niskoobjętościowych cyklach następują cykle z dużą objętością, to dodatkowy transport sodu na drodze dyfuzji jest wywołany przez hemokoncentrację i wzrost stężenia sodu w osoczu (niskoobjętościowe cykle wymuszają ultrafiltrację i odwodnienie), a w konsekwencji — zwiększony gradient. Istotny jest również dodatkowy wpływ objętości rezydualnej po niskoobjętościowym cyklu (niski sól przez rozcieńczenie) nasilający dyfuzję.

KONCEPCJA PŁYNÓW NISKOSODOWYCH

Wydaje się, że obniżenie stężenia sodu w płynie dializacyjnym pozwoliłoby na zwiększenie jego wydalania drogą dyfuzji, zmniejszenie różnicy między usuwaniem sodu i wody, a w konsekwencji powinno skutkować ujemnym bilansem sodowym i lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego.

Należy jednak pamiętać, że sól jest czynnikiem osmotycznie aktywnym, a znaczne jego obniżenie w płynie dializacyjnym spowoduje zmniejszenie ultrafiltracji.

Nakayama i wsp. przez 4 tygodnie stosowali u chorych z dodatnim bilansem płynów, leczonych CADO, płyn dializacyjny o zawartości sodu 120 mmol/l i chloru 84 mmol/l, z zawartością glukozy 1,36% lub 2,27% [10]. Ilość usuniętego sodu wyniosła $85,0 \pm 27,5$ mmol/d. w porównaniu z usuniętymi $38,5 \pm 25,8$ mmol/d. podczas stosowania konwencjonalnych płynów dializacyjnych. Z dziewięciorga chorych, dwoje wcześniej zakończyło badanie z powodu cech przewodnienia związanego z deficytem ultrafiltracji i objawowej hiponatremii. U reszty chorych obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego przy niezmięnionej ultrafiltracji i masie ciała. Ci sami autorzy podjęli również u przewodnionych chorych leczonych CADO próbę zastosowania płynu dializacyjnego o ultraniskim stężeniu sodu (98 mmol/l) podczas jednej wymiany dziennie [11]. I w tym 7-dniowym badaniu obserwowano znamienne obniżenie masy ciała, średniego ciśnienia tętniczego łącznie z większym usuwaniem sodu i ultrafiltracją.

Z kolei Vrtovsniak przeprowadził 2-miesięczne badanie z użyciem jednej wymiany z płynem dializacyjnym o zawartości sodu 102 mmol/l, w którym obserwowano dobrą to-

▶▶Obniżenie stężenia sodu w płynie dializacyjnym pozwoliłoby na zwiększenie jego wydalania drogą dyfuzji◀◀

▶▶Usuwanie sodu w czasie dializy otrzewnowej odbywa się głównie drogą konwekcji◀◀

lerancję płynu, a pomimo mniejszej ultrafiltracji stwierdzono lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, ujemny bilans sodu i mniejsze uczucie pragnienia [12].

W innym badaniu Amici i wsp., badając używanie płynu o stężeniu sodu 126 mmol/l w jednej wymianie CADO, zwrócili uwagę na potencjalne niebezpieczeństwo rozwinięcia objawów ciężkiej hiponatremii [13].

Biorąc pod uwagę zmniejszenie ultrafiltracji w czasie stosowania niskosodowego płynu dializacyjnego, Davies i wsp. użyli komputerowej symulacji wpływu zmniejszonego stężenia sodu na deficyt ultrafiltracji netto w celu zaprojektowania płynu niskosodowego z zawartością glukozy kompensującą straty ultrafiltracji [14]. Badanie miało charakter wielośrodkowej prospektywnej nierandomizowanej 2-miesięcznej interwencji w postaci zastosowania raz na dobę płynu o różnej zawartości sodu i o odpowiednio zwiększonym (lub nie) stężeniu glukozy. W grupie A stosowano płyn o stężeniu sodu 115 mmol/l i zwiększonej zawartości glukozy (2,0%), aby wyrównać deficyt osmolarności w stosunku do płynu standardowego (Na — 133 mmol/l; glukoza — 1,5%). Grupa B otrzymywała raz dziennie płyn o stężeniu sodu 102 mmol/l i zawartości glukozy 2,5%, podczas gdy płyn standardowo stosowany zawierał 132 mmol/l sodu i takie samo stężenie glukozy.

W obu grupach obserwowano podobnie zwiększoną dyfuzję sodu (30–50 mmol na wymianę z płynem niskosodowym), jednak tylko płyn zawierający wyższe stężenie glukozy zapewniał utrzymanie ultrafiltracji, spadek ciśnienia tętniczego i mniejsze pragnienie u stosujących go pacjentów. Również obiektywne wskaźniki stanu nawodnienia, oceniane badaniem bioimpedacyjnym, uległy poprawie w grupie chorych stosujących płyn niskosodowy skompensowany wyższym stężeniem glukozy. W praktyce klinicznej należałoby zwrócić uwagę na potencjalne ryzyko groźnej dla życia hiponatremii, zwłaszcza gdyby chory pomyłkowo zastosował więcej niż jeden worek z płynem ultraniskosodowym w czasie doby. Wyniki powyższego badania stanowiły przesłankę do kolejnego, tym razem 6-miesięcznego, randomizowanego badania III fazy z użyciem, w jednej wymianie, płynu o zawartości sodu 112 mmol/l i o zwiększonym stężeniu glukozy (2%) u chorych leczonych CADO i ADO, w którym oceniono wpływ stosowania płynu niskosodowego na ciśnienie tętnicze. Wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane [15].

Inne podejście do płynów z ograniczeniem sodu zaproponowali Freida i wsp., którzy stworzyli własny płyn zawierający mieszaninę ikodekstryny i 200 ml 30-procentowej glukozy dla skompensowania niskiej osmolarności płynu ubogosodowego [16]. Dziesięcioro pacjentów leczono przez 16 tygodni, stosując jedną wymianę z tego płynu, którego stężenie sodu wynosiło 121 mmol/l. Obserwowano znaczne zwiększenie usuwania sodu i lepszą ultrafiltrację przy niezmiennym ciśnieniu tętniczym. W badaniu tym nie obiektywizowano stanu nawodnienia metodą bioimpedancji i nie oceniano nasilenia pragnienia.

Inną koncepcję stosowania płynów niskosodowych przyjęto, projektując wielośrodkowe randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, którego wyniki opublikowano w 2016 roku [17]. Zastosowano w nim wieloprzedziałowy worek z płynem o nieznacznie zmniejszonym stężeniu sodu (125 mmol/l) we wszystkich wymianach CADO przez 6 miesięcy, a głównym założeniem była ocena równoważności badanego płynu z płynem wielokompartментowym typu *balance* o stężeniu sodu 134 mmol/l. Zarówno płyn standardowy, jak i płyn niskosodowy były dostępne w trzech typowych stężeniach glukozy. Do badania kwalifikowano pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym powyżej 130 mm Hg, którzy otrzymywali więcej niż jeden lek hipotensyjny, w tym diuretyk. Adekwatność dializy oceniano tygodniowym wskaźnikiem Kt/V, który był podobny u chorych stosujących płyn niskosodowy i przyjmujących płyn standardowy. Usuwanie sodu w niektórych punktach czasowych badania było znamienne większe przy stosowaniu płynu niskosodowego; obserwowano redukcję ciśnienia tętniczego, mniejsze zapotrzebowanie na leki hipotensyjne i mniej nasilone uczucie pragnienia. W badaniu tym nie obiektywizowano stanu nawodnienia metodą bioimpedancji. U trojga pacjentów w grupie płynów niskosodowych obserwowano sześć epizodów hiponatremii definiowanej (jako stężenie sodu ≤ 130 mmol/l). Wszystkie miały łagodny i przemijający charakter.

W porównaniu z płynami o bardzo niskich stężeniach sodu stosowanymi w poprzednich badaniach, płyn dializacyjny z niewielkim jego obniżeniem wydaje się bezpieczniejszy i możliwy do zastosowania we wszystkich wymianach. Być może mógłby być bezpiecznie używany u chorych dializowanych ADO, co byłoby istotne wobec zwiększającej się wciąż liczby pacjentów użytkujących cykler. Płyn o stężeniu sodu

125 mmol/l nie powoduje nagłych i szybkich spadków natremii, a wobec niewielkiego deficytu osmolarności nie wymaga kompensacji przez zwiększanie stężenia glukozy. Jednak nawet jeśli byłoby to konieczne z klinicznego punktu widzenia, to wieloprzedziałowy worek niweluje tworzenie produktów degradacji glukozy, toksycznych dla błony otrzewnowej. Wolno osiągnąć ujemny bilans sodowy stwarzając szansę na powolne zmniejszenie ciśnienia tętniczego i ograniczenie powikłań sercowo-naczyniowych bez narażania chorego na epizody hipotonii i hiponatremii związane z bardzo niskim stężeniem sodu w płynie dializacyjnym. Należy jednak pamiętać o takim ryzyku u chorych z pierwotnie niskim ciśnieniem tętniczym i tendencją do hiponatremii. Pacjenci w podeszłym wieku i z cukrzycą mogą być narażeni na ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, związane z tym upośledzenie krążenia wieńcowego i mózgowego oraz urazy. Negatywnymi skutkami mogą być również szybsza utrata resztkowej czynności

nerek i kurcze mięśni pogarszające jakość życia. Wszystkie badania z użyciem płynów niskosodowych prowadzono wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym i/lub cechami przewodnienia; w tej grupie pacjentów korzyści z ich stosowania najpewniej przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

WNIOSKI

Doświadczenia ze stosowaniem płynów ze zmniejszonym stężeniem sodu wskazują na ich potencjalną korzyść w ograniczeniu powikłań sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że płyny niskosodowe z niewielkim obniżeniem stężenia sodu, wykorzystywane w sposób ciągły, są bezpieczniejsze i bardziej fizjologiczne w użyciu od płynów ultraniskosodowych stosowanych raz dziennie. Płyny te mogą być szczególnie korzystne dla chorych bez diurezy resztkowej, z dodatnim bilansem wody i sodu, źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, nieprzestrzegających zaleceń dotyczących spożycia soli w diecie.

STRESZCZENIE

W niewydolności nerek nieskuteczne usuwanie sodu i wody jest jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego, obciążenia układu krążenia, a w konsekwencji — niewydolności serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. U chorych poddawanych dializie otrzewnowej z udziałem płynów o stężeniu sodu około

132–134 mmol/l sód jest usuwany z dializatem głównie na drodze konwekcji i w bardzo niewielkim stopniu na drodze dyfuzji. W artykule omówiono historię badań nad płynami dializacyjnymi ze zmniejszonym stężeniem sodu, wskazania, zalety i ograniczenia.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 3, 166–170

Słowa kluczowe: dializa otrzewnowa, płyny niskosodowe

1. Heerspink H.J.L., Navis G., Ritz E. Salt intake in kidney disease — a missed therapeutic opportunity? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (9): 3435–3442.
2. Kooman J.P., Leunissen K.M., Luik A.J. Salt and hypertension in end-stage renal disease. *Blood Purif* 1998; 16 (6): 301–311.
3. Ates K., Nergizoglu G., Keven K. i wsp. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60 (2): 767–776.
4. Menon M.K., Naimark D.M., Bargman J.M. i wsp. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2207–2213.
5. Ortega O., Gallar P., Carreño A. i wsp. Peritoneal sodium mass removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis: influence on blood pressure control. *Am. J. Nephrol.* 2001; 21 (3): 189–193.
6. Rodríguez-Carmona A., Fontán M.P. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2002; 22 (6): 705–713.
7. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit. Dial. Int.* 1993; 13 (supl. 2): S35–S38.
8. Wright M., Woodrow G., O'Brien S. i wsp. Polydipsia: a feature of peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1581–1586.
9. Fischbach M., Schmitt C.P., Shroff R. i wsp. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. *Kidney Int.* 2016; 89 (4): 761–766.
10. Nakayama M., Kawaguchi Y., Yokoyama K. i wsp. Antihypertensive effect of low Na connection (120 mEq/l) solution for CAPD patients. *Clin. Nephrol.* 1994; 41: 357–363.
11. Nakayama M., Yokoyama K., Kubo H. i wsp. The effect of ultra-low sodium dialysate in CAPD. A kinetic and clinical analysis. *Clin. Nephrol.* 1996; 45: 188–193.
12. Vrtovsniak F., Hufnagel G., Michel C. i wsp. Long-term effects of an ultra low sodium dialysate (ULNa) on water and sodium balance in peritoneal dialysis (PD) patients with ultrafiltration failure (UFF). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: FP0720.

Piśmiennictwo

13. Amici G., Virga G., Da Rin G. i wsp. Low sodium concentration solution in normohydrated CAPD patients. *Adv. Perit. Dial.* 1995; 11: 78–82.
14. Davies S., Carlsson O., Simonsen O. i wsp. The effects of low-sodium peritoneal dialysis fluids on blood pressure, thirst and volume status. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (5): 1609–1617.
15. Clinical Evaluation of Low Sodium Peritoneal Dialysis (PD) Solution on Hypertensive Patients Treated with PD (PDOne), [ClinicalTrials.gov: NCT00794326](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00794326).
16. Freida P., Issad B., Dratwa M. i wsp. A combined crystalloid and colloid PD solution as a glucose sparing strategy for volume control in high-transport APD patients: a prospective multicenter study. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29 (4): 433–442.
17. Rutkowski B., Tam P., van der Sande F.M. i wsp. for Low Sodium Balance Study Group. Low-Sodium Versus Standard-Sodium Peritoneal Dialysis Solution in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67 (5): 753–761.