



Anna Pawłowska, Bogna Kwella, Tomasz Stompór

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Szybki transport otrzewnowy — implikacje kliniczne i terapeutyczne

High peritoneal membrane permeability — clinical and therapeutic considerations

ABSTRACT

High peritoneal membrane permeability appears to be a significant risk factor for reduced long-term peritoneal dialysis technique survival as well as poor prognosis for patients treated with PD. The most important consequences of fast transperitoneal transport rate include: chronic fluid overload secondary to problems with effective ultrafiltration and adverse impact on metabolic profile mostly triggered by high (and increasing with time on dialysis) exposure to hyperosmotic glucose. Recently attempts have been made to develop the classifica-

tion of this clinical entity, with identification of hyperpermeability subtypes and their particular clinical consequences. Fortunately, certain widely available modifications of peritoneal dialysis technique allowed recently to overcome the limitations and risk factors associated with high peritoneal permeability, providing the possibility of safe and long-term technique and patient survival in high transporters.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 2, 82–89

Key words: peritoneal equilibration test, continuous ambulatory peritoneal dialysis, automated peritoneal dialysis, icodextrin, mortality, morbidity

WSTĘP

Dializa otrzewnowa jest uznaną metodą leczenia nerkozastępczego, uważaną za równoprawną w stosunku do hemodializy zarówno z punktu widzenia skuteczności korekty toksemii mocznicowej, jak i odległego rokowania. W przeciwieństwie do hemodializy, którą można precyzyjnie opisać w odniesieniu do większości podstawowych parametrów decydujących o jej efektywności (m.in. przepływ krwi i płynu dializacyjnego, powierzchnia dializatora i charakterystyka jego błony), dializa

otrzewnowa w nieporównanie mniejszym stopniu poddaje się tak precyzyjnej standaryzacji. Kluczowym parametrem, na temat którego wiadomo bardzo mało, nawet już w trakcie prowadzenia terapii (a zupełnie nic nie wiadomo przed decyzją o jej wyborze i rozpoczęciu), jest charakterystyka „dializatora”, jakim jest błona otrzewnej. W niniejszym artykule omówiono sposoby oceny przepuszczalności błony u chorych dializowanych otrzewnowo, wpływ rodzaju przepuszczalności na losy pacjentów oraz implikacje terapeutyczne związane z tymi zależnościami.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Tomasz Stompór,
prof. UWM
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn
tel.: (89) 538 62 19
faks: (89) 533 78 82
e-mail: stompin@mp.pl

SPOSOBY POMIARU PRZEPUSZCZALNOŚCI BŁONY OTRZEWNEJ I TYPY TRANSPORTU PRZEZOTRZEWNOWEGO

Od czasu opublikowania fundamentalnych prac profesora Zbyluta J. Twardowskiego w opisie błony otrzewnej jako błony dializacyjnej posługujemy się najczęściej testem równoważenia otrzewnowego (PET, *peritoneal equilibrium test*). Na jego podstawie ogół pacjentów rozpoczynających terapię dializą otrzewnową można podzielić na cztery grupy według przepuszczalności dla kreatyniny lub glukozy: niskoprzepuszczalnych (L, *low transporters*), średnio-niskoprzepuszczalnych (LA, *low-average transporters*), średnio-wysokoprzepuszczalnych (HA, *high-average transporters*) i wysokoprzepuszczalnych (H, *high transporters*). Stosunek stężenia kreatyniny w dializacie do osocza (D/P dla kreatyniny) w 4. godzinie testu PET dla poszczególnych grup wynosi odpowiednio: 0,34–0,5 (L), 0,5–0,65 (LA), 0,65–0,81 (HA) i 0,81–1,03 (H). Za pomocą testu PET można także ocenić potencjał ultrafiltracyjny i jego wyniki uwzględnia się w diagnostyce tak zwanej nabytej utraty ultrafiltracji. Należy jednak podkreślić, że ocena ultrafiltracji jest w tym teście o wiele mniej wiarygodna i powtarzalna w porównaniu z określeniem typu przepuszczalności, ponieważ na ultrafiltrację w bardzo znaczący sposób wpływa wiele innych czynników, w tym zwłaszcza absorpcja limfatyczna niepodlegająca rutynowej ocenie.

Test PET wykonywany w swojej klasycznej formie, z użyciem płynu dializacyjnego o stężeniu glukozy 2,27%, pozostaje nadal złotym standardem w ocenie typu przepuszczalności błony otrzewnej dla substancji drobnocząsteczkowych.

Na początku leczenia dializami około 60–70% pacjentów znajduje się w przedziale przepuszczalności LA i HA (wg większości zestawień — z niewielką przewagą HA), natomiast po około 15–20% mieści się w przedziałach skrajnych, czyli pacjentów nisko- lub wysokoprzepuszczalnych (również zazwyczaj z przewagą H nad L).

ZNACZENIE TYPU TRANSPORTU PRZEZOTRZEWNOWEGO DLA ROKOWANIA

Wykonywanie testu PET i określanie typu przepuszczalności było niezwykle ważne od początku stosowania dializy otrzewnowej w jej współczesnej formie. W zależności od wyniku testu określano bardzo precyzyjnie sposób

rozpoczynania terapii nerkozastępczej i jej kontynuowania. Początkowo uważano, że wysoki transport jest zjawiskiem korzystnym z uwagi na osiągnięte wysokie wartości klirensów małych cząsteczek (całkowite i dializacyjny Kt/V lub tygodniowy klirens kreatyniny). Było to jednak w „epoce Kt/V”, a więc wówczas, kiedy na podstawie badań obserwacyjnych *Canada-USA study of the adequacy of dialysis* (CANUSA) dotyczących dializy otrzewnowej oraz w licznych badaniach prowadzonych u pacjentów hemodializowanych wielką wagę przywiązywano do klirensów substancji drobnocząsteczkowych — nie mając ku temu mocnych dowodów empirycznych, wierzono, że to właśnie ich eliminacja decyduje o rokowaniu pacjentów. Jak wiadomo, wyniki kolejnych obserwacji, a przede wszystkim randomizowanych badań z zastosowaniem różnej dawki dializy „przepisywanej” chorym, udowodniły brak tak jednoznacznego związku między skutecznością usuwania drobnocząsteczkowych toksyn mocznicowych a przeżyciem pacjentów zarówno w przypadku dializy otrzewnowej, jak i hemodializy [1, 2].

Na podstawie kolejnych badań typu rejestrowego, obserwacji prospektywnych oraz badań randomizowanych prowadzonych w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo stwierdzono, że przeżycie pacjentów zależy w głównej mierze od wartości diurezy resztkowej oraz „nerkowych” („resztkowych”) składowych parametrów Kt/V lub tygodniowego klirensu kreatyniny, a u pacjentów bez diurezy resztkowej — od całkowitej wartości ultrafiltracji uzyskiwanej w ciągu doby. Zmieniło to podejście do zagadnienia dawki dializy, co najlepiej ilustruje porównanie zaleceń *Dialysis Outcome Quality Initiative* (DOQI) z 2001 roku, pełnych bardzo szczegółowych zaleceń dotyczących adekwatności dotyczących osiągniętych wskaźników z zaleceniami europejskimi z 2005 roku, w których bardzo liberalnie potraktowano tę kwestię, rekomendujących jedynie osiągnięcie minimalnego Kt/V 1,7 u chorych w anurii i — co szczególnie ważne — minimum 1000 ml ultrafiltracji w ciągu doby [3, 4]. Typ przepuszczalności błony nadal pozostaje jednak kluczowym parametrem niezbędnym do zaplanowania terapii początkowej, a następnie jej monitorowania i modyfikowania.

Zależność między charakterystyką transportu przezotrzewnowego i rokowaniem pacjentów leczonych dializą otrzewnową była przedmiotem wielu badań. Po raz pierwszy na

»»W opisie błony otrzewnej jako błony dializacyjnej posługujemy się najczęściej testem równoważenia otrzewnowego (PET)««

► Bardzo ważnym zjawiskiem jest stopniowe zwiększanie się przepuszczalności błony otrzewnej wraz z trwaniem leczenia za pomocą dializy otrzewnowej ◄◄

dużą skalę dostrzegli ją Churchill i wsp. w badaniu CANUSA. Stwierdzili oni, że łączna szansa pozostania przy życiu i kontynuowania leczenia metodą dializy otrzewnowej (tzw. „przeżycia metody”) w przypadku pacjentów niskoprzepuszczalnych wynosi 86%, dla chorych LA i HA odpowiednio 61 i 52%, natomiast w grupie chorych z najwyższym typem przepuszczalności — jedynie 48%. Oznaczało to, że ryzyko zgonu lub konieczności zmiany metody leczenia na hemodializę jest aż 4-krotnie wyższe wśród pacjentów wysokoprzepuszczalnych w porównaniu z grupą z niskim transportem [5]. Analogiczne zależności potwierdziło wielu innych badaczy [6–9]. Ważne rozstrzygnięcia w tym względzie przyniosło także badanie rejestrowe prowadzone w Australii i Nowej Zelandii (ANZDATA, *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant*), w którym w bardzo licznej grupie badanych ustalono, że pacjenci z wysokim i średniowysokim transportem są obciążeni wyższym ryzykiem zgonu, a także częściej i wcześniej po rozpoczęciu dializoterapii otrzewnowej wymagają zmiany metody leczenia nerkozastępczego. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że dla ogółu pacjentów leczonych dializą otrzewnową ryzyko zaprzestania tej odmiany terapii zwiększa się o 8%, a zgonu — o 10% na każde 0,1 wzrostu wartości wskaźnika D/P dla kreatyniny [10].

W metaanalizie Brimble i wsp., podsumowującej wymienione badania, stwierdzono, że ryzyko zgonu dotyczące dializy otrzewnowej rośnie wraz ze wzrostem typu przepuszczalności i w grupie pacjentów LA jest o 25% wyższe, w grupie HA — o 50% wyższe, a w grupie H — o 75% wyższe w porównaniu z referencyjną populacją chorych z najniższym typem przepuszczalności. Przedstawiając te same dane w nieco innym ujęciu, autorzy ci stwierdzili, że ryzyko niepowodzenia w programie dializy otrzewnowej rośnie o 18% na każde 0,1 wzrostu wartości D/P dla kreatyniny [11].

W niektórych dużych i ważnych badaniach wieloośrodkowych [jak np. *Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico* (ADEMEX) i *The European APD Outcome Study* (EAPOS)] nie udowodniono związku między właściwościami błony otrzewnowej a losami pacjentów [1, 12–15]. Nie znaczy to jednak, że takich zależności nie było — w badaniach tych nie można było raczej poddać ich obiektywnej ocenie. W badaniu ADEMEX na przykład nie przeprowadzono klasycznego, wystandaryzowanego testu PET, a ponadto do obserwacji tej włączono zarówno chorych rozpoczynających dializy

(*incident patients*), jak i już leczonych dializami (*prevalent patients*). Również w badaniu EAPOS badano chorych długo dializowanych otrzewnowo. Ma to ogromne znaczenie, ponieważ należy założyć, że z każdym miesiącem leczenia dializą otrzewnową ubywało pacjentów wysokoprzepuszczalnych, jako obciążonych wysokim ryzykiem śmierci bądź utraty metody, a dializę kontynuowały osoby z niskim transportem, mniej narażone na powikłania [16]. Ponadto o braku takiej zależności w badaniu EAPOS mógł przesądzić rodzaj podejmowanej interwencji terapeutycznej (tj. zastosowanie automatycznej dializy otrzewnowej i ikodekstryny).

Bardzo ważnym zjawiskiem, opisanym między innymi przez grupę autorów ze Stokeon-Trent, jest stopniowe zwiększanie się przepuszczalności błony otrzewnej wraz z trwaniem leczenia za pomocą dializy otrzewnowej. Davies i wsp. stwierdzili, że przy przeciętnej wyjściowej wartości D/P dla kreatyniny wynoszącej 0,65 po 7 latach leczenia zbliża się ona do 0,75 dla ogółu leczonych i wzrost ten znajduje lustrzane odbicie w stopniowej utracie zdolności ultrafiltracyjnej [17]. Co ciekawe, stwierdzono przy tym dwa scenariusze zachowania się transportu przezotrzewnowego w czasie: chorzy należący wyjściowo do kategorii HA (D/P w przedziale 0,65–0,7) pozostawali w tym przedziale przez kolejne 5 lat leczenia, podczas gdy u pacjentów niskoprzepuszczalnych (D/P 0,55–0,6) po 5 latach dochodziło do narastania szybkości transportu (do wartości w przedziale 0,75–0,8) [18]. Analizując tego typu dane, nie należy jednak zapominać o poczynionym powyżej komentarzu dotyczącym nadumieralności i krótszego „przeżycia metody” u chorych wysokoprzepuszczalnych — powoduje ona zaniżenie przyrostu wartości D/P, ponieważ chorych najbardziej zagrożonych tym zjawiskiem szybciej ubywa.

PRZYCZYNY I KONSEKWENCJE ZWIĘKSZONEGO TRANSPORTU PRZEZOTRZEWNOWEGO

Najbardziej oczywistą konsekwencją wysokiego transportu otrzewnowego jest szybka utrata substancji osmotycznie czynnej z jamy otrzewnej, a więc glukozy stanowiącej nadal podstawę większości stosowanych płynów do dializy otrzewnowej. Pacjenci mają największe problemy z uzyskaniem adekwatnej ultrafiltracji i są przewlekle przewodnieni, co bezpośrednio wpływa na wysokie wartości ciśnienia tętniczego opornego na terapię, w niezależny spo-

sób wpływa na wzrost sztywności ścian naczyń tętniczych i prowadzi do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego [19, 20]. Tzamaloukas i wsp., analizując rozkład wartości D/P u pacjentów z objawami przewodnienia lub bez, stwierdzili, że w pierwszej grupie ponad 70% reprezentuje typ przepuszczalności H lub HA, podczas gdy w drugiej około 50% ma ten rodzaj transportu [21].

Absorpcja glukozy z dializatu (sięgająca nawet 100–200 g/d.) może prowadzić do otyłości, hiperglikemii, hiperinsulinemii, hiperlipidemii, insulinooporności oraz rozwoju zespołu metabolicznego [22]. Problem ten jest niezwykle istotny w grupie chorych dializowanych otrzewnowo. Jak wskazują badania przeprowadzone w Szanghaju (a więc w populacji o relatywnie niskim ryzyku rozwoju zespołu metabolicznego), przy rozpoczynaniu terapii dializą otrzewnową 22% chorych spełniało kryteria tego zespołu; w trakcie leczenia odsetek ten wzrósł do 69,2%, a ryzyko jego wystąpienia było wprost proporcjonalne do ekspozycji na glukozę [23]. Absorpcja glukozy może zmniejszać apetyt — Zheng i wsp. wykazali, że stopień hamowania łaknienia jest wyższy w przypadku stosowania płynów dializacyjnych o wyższym stężeniu glukozy [24]. Niedożywienie, związane między innymi ze zmniejszonym poborem pokarmów, ale także z utratą albuminy i aminokwasów do dializatu przez „nadprzepuszczalną” błonę otrzewnej, jest istotnym czynnikiem rozwoju powikłań i zgonu w grupie chorych dializowanych [25]. W odniesieniu do zespołu metabolicznego brakuje tak jednoznacznych korelacji z przeżyciem chorych dializowanych (zwłaszcza wobec istnienia zjawiska „odwróconej epidemiologii”, mówiącej o braku jednoznacznej i liniowej zależności między rokowaniem pacjentów a między innymi nadciśnieniem, hiperlipidemią czy otyłością), niemniej jednak pojawiają się publikacje potwierdzające jego niekorzystny wpływ na rokowanie chorych dializowanych otrzewnowo [26].

Jednym z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju powikłań i zgonu wśród ogółu pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, w tym zwłaszcza chorych leczonych dializą otrzewnową, jest hipoalbuminemia. Jest to zjawisko dotyczące szczególnie chorych charakteryzujących się wysoką przepuszczalnością błony otrzewnej. Niskie stężenie albuminy w osoczu tych chorych może wynikać z kilku mechanizmów: braku apetytu spowodowanego nadmiernym wchłanianiem glukozy, upośledzo-

negu wchłaniania aminokwasów przez obrzękniętą śluzówkę przewodu pokarmowego i „rozcieńczenia” prawidłowej puli tego białka przez nadmiar wody w łożysku naczyniowym u pacjentów przewodnionych, wzmożonej jego utraty do dializatu (wynoszącą 5–15 g w ciągu doby) czy wreszcie nasilenia stanu zapalnego i wzmożonego katabolizmu [27, 28].

Pacjenci z wysokim transportem otrzewnowym cechują się także wyższym poziomem wskaźników stanu zapalnego, co także można tłumaczyć na wiele sposobów [29]. Przewodnienie — cecha chorych wysokoprzepuszczalnych tracących diurezę resztkową — może się wiązać z zapaleniem między innymi przez syntezę cytokin prozapalnych w odpowiedzi na zmniejszoną perfuzję i utlenowanie tkanek obwodowych oraz zastój [30, 31]. Jedną z najważniejszych przyczyn nadprzepuszczalności podczas leczenia dializą otrzewnową jest ekspozycja na glukozę i produkty jej rozpadu (GDP, *glucose degradation products*) oraz lokalne i systemowe działanie produktów nieenzymatycznej glikacji. Wiele powstających w tym mechanizmie związków ma charakter toksyn mocznicowych oraz czynników stymulujących proces zapalny i w związku z tym może pogarszać rokowanie pacjentów leczonych tą metodą dializy. Nie jest jednak wykluczone zjawisko przeciwne — „nadprzepuszczalność” błony otrzewnej jest jedną ze składowych „fenotypu” podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego i nasilonego procesu zapalnego (na podobnej zasadzie, jak albuminuria u pacjentów z cukrzycą, przez wielu jest interpretowana jako marker „uniwersalnego” uszkodzenia śródbłonna). Wysoki typ transportu przezotrzewnowego częściej spotyka się u pacjentów w większym stopniu obciążonych chorobami towarzyszącymi i w największej mierze decyduje o rokowaniu w tej właśnie grupie pacjentów, nie mając tak wielkiego znaczenia wśród chorych z mniej nasiloną współchorobowością [8], chociaż w wielośrodkowych badaniach CANUSA, rejestrze z Australii i Nowej Zelandii i w badaniach grupy Stoke wykazano, że szybki transport przezotrzewnowy jest czynnikiem rokowniczym śmiertelności niezależnie od występowania chorób współistniejących [5, 7, 10]. Co niezwykle istotne, szybki transport przezotrzewnowy stwierdzany po rozpoczęciu dializ korelował z niskim stężeniem albuminy w osoczu, mierzonym przed rozpoczęciem dializoterapii otrzewnowej, co przemawiałoby na rzecz koncepcji wysokiej przepuszczalności jako jednej ze składowych

▶▶ Absorpcja glukozy z dializatu może prowadzić do otyłości, hiperglikemii, hiperinsulinemii, hiperlipidemii, insulinooporności oraz rozwoju zespołu metabolicznego ◀◀

▶▶ Jednym z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju powikłań i zgonu wśród ogółu pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek, w tym zwłaszcza chorych leczonych dializą otrzewnową, jest hipoalbuminemia ◀◀

»» Wysoka przepuszczalność na początku terapii wymaga stosowania płynów o wysokiej osmolarności ««

profilu wysokiego ryzyka i uniwersalnej cechy „nadprzepuszczalności mikrokrążenia” [27]. Mogłaby także świadczyć o tym pewna niezwykle interesująca obserwacja: losy pacjentów, którzy kończą leczenie dializą otrzewnową i następnie kontynuują je za pomocą hemodializy, mogą być nadal zdeterminowane przez rodzaj transportu otrzewnowego! W jednym z badań analizujących bazę danych ANZDATA stwierdzono, że pacjenci, których cechował niski typ transportu przezotrzewnowego w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia dializą otrzewnową, mieli także znacząco lepsze rokowanie już po zakończeniu terapii dializą otrzewnową, w ciągu nawet 5 kolejnych lat leczenia hemodializą (choć nie obserwowano znamienych różnic między chorymi H, HA i LA) [32]. Nie można oczywiście wykluczyć, że właśnie ci pacjenci byli „zdrowsi” w porównaniu z wysokoprzepuszczalnymi w momencie, kiedy zmieniali metodę leczenia, i jest to jedyny powód tak znamiennej różnicy na korzyść tych właśnie pacjentów.

W związku z rozbieżnościami w wynikach badań, z których jedne stwierdzają zależności między typem transportu przezotrzewnowego i wskaźnikami stanu zapalnego oraz rokowaniem dla metody i pacjentów, a inne takich związków nie potwierdzają, zaproponowano próbę klasyfikacji i podziału na kilka typów nadprzepuszczalności odmiennych patofizjologicznie i mających odrębne konsekwencje kliniczne [33, 34].

Typ 1 i 2: wczesne, „wrodzone” typy nadprzepuszczalności (*early inherent phenotypes*). Te dwa typy wysokiego transportu są opisywane u pacjentów, u których stwierdza się go już od początku leczenia dializą otrzewnową. U niektórych z tych chorych (typ 1) występuje stan zapalny, charakteryzują się oni większą częstością chorób współistniejących i większą śmiertelnością; obserwuje się u nich uszkodzenie naczyń krwionośnych błony otrzewnowej i dysfunkcję śródbłonna [8, 34]. Pacjenci mają bardziej nasiloną ekspresję czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności niezależnie od rodzaju leczenia nerkozastępczego. W typie 2 szybki transport przezotrzewnowy stwierdza się od momentu rozpoczęcia leczenia, wiąże się z dużą powierzchnią błony otrzewnowej i charakteryzuje się wysokim poziomem CA-125 (tradycyjnego markera „zdrowej”, nieuszkodzonej błony) w dializacie [35]. Ta grupa pacjentów, bez współistniejących cech stanu zapalnego, cechuje się dobrym rokowaniem.

Typ 3: późny, „nabyty” typ przepuszczalności (*late acquired phenotype*). Ten typ szybkiego

transportu rozwija się podczas leczenia dializą otrzewnową na skutek zmian strukturalnych błony otrzewnowej z neoangiogenezą [w której kluczową rolę odgrywa wzmożona lokalna synteza czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i tlenku azotu indukowana przez GDP] i jest konsekwencją ciągłej ekspozycji na bioniezgodne płyny dializacyjne. W tej grupie pacjentów nie obserwuje się częstszego występowania stanu zapalnego czy chorób współistniejących. Jest to dominująca grupa pacjentów, u których obserwuje się zjawisko tak zwanej nabytej utraty ultrafiltracji (choć należy pamiętać, że utrata zdolności ultrafiltracyjnej może się także wiązać z obecnością zrostów i zwłóknień, „zejściem” częstych dializacyjnych zapaleń otrzewnej, utratą czynności ultramałych porów czy wzrostem absorpcji limfatycznej) [36].

SZYBKI TRANSPORT PRZEZOTRZEWNOWY — CZY MOŻNA NA NIEGO WPŁYWAĆ?

Analizując zależności między rokowaniem dotyczącym dializy otrzewnowej i typem transportu przezotrzewnowego, należy dostrzec zjawisko „błędnego koła” związanego z jedną z największych wad tej odmiany terapii, jaką jest konieczność stosowania glukozy w płynie dializacyjnym. Wysoka przepuszczalność na początku terapii wymaga stosowania płynów o wysokiej osmolarności, a zawarte w niej GDP to najważniejsze czynniki stymulujące neoangiogenezę i nadprzepuszczalność. Oznacza to, że próbując radzić sobie z wysokim transportem, pogłębia się wywołujące go nieprawidłowości. Ponadto, o ile problem z szybkim transportem jest umiarkowanie nasilony w okresie, kiedy jest utrzymana diureza resztkowa (kompensująca ewentualne problemy z ultrafiltracją), to w momencie, gdy jest ona tracona, również podstawowym sposobem jej wyrównania jest wzrost osmolarności stosowanych płynów. Ze względu na pogłębiające się problemy z ultrafiltracją, należy zastosować kolejne wymiany z płynem 3,86–4,25%, co jednak docelowo nie może skutkować trwałą poprawą ultrafiltracji, kończy się jej nabytą utratą i koniecznością zmiany sposobu leczenia.

Wśród strategii zmierzających do rozwiązania problemu szybszego transportu otrzewnowego można wymienić takie, które mają bezsporną i udowodnioną wartość, metody, w których należy pokładać nadzieje, ale obecnie nie udowodniono jednoznacznie ich przydatności i wreszcie „ślepe uliczki”, a więc pró-

by modyfikacji zjawiska nadprzepuszczalności, które skończyły się niepowodzeniem.

Do metod o udowodnionym znaczeniu należy bezspornie zaliczyć: wprowadzenie ikodekstryny, automatycznej dializy otrzewnowej oraz wszelkie działania zmierzające do spowolnienia tempa utraty resztkowej czynności nerek. W wielu badaniach stwierdzono, że użycie płynu dializacyjnego z ikodekstryną zapewnia znacząco lepszą ultrafiltrację podczas długiej wymiany niż płyn zawierający glukozę [37, 38]. Zastosowanie tego płynu u pacjentów z szybkim transportem zwiększa także klirens drobnych cząsteczek w porównaniu z płynem z glukozą 3,86–4,25%. Użycie ikodekstryny zmniejsza objętość wody zewnątrzkomórkowej i prowadzi do redukcji masy lewej komory, a więc przeciwdziała niekorzystnym efektom przewodnienia związanego z wysokim transportem [39, 40]. Płyn ten koryguje wiele zaburzeń o charakterze metabolicznym, pozwalając między innymi na poprawę profilu lipidowego i zmniejszenie stopnia otyłości [38, 41, 42]. Stosowanie ikodekstryny zmniejsza także nasilenie stanu zapalnego i insulinooporność, powoduje obniżenie stężenia leptyny i podwyższa stężenie adiponektyny, co dowodzi, że wiele spośród jej korzystnych działań metabolicznych dokonuje się przez wpływ na tkankę tłuszczową [39, 43]. W randomizowanym badaniu Paniaguy i wsp. stwierdzono poprawę ultrafiltracji, lepszą kontrolę bilansu płynów oraz redukcję metabolicznego obciążenia związanego z ekspozycją na płyn dializacyjny zawierający glukozę w grupie pacjentów z cukrzycą i wysokim oraz średnio-wysokim transportem przetrzewnowym [44].

Zagrożenia, jakie wiążą się z wysoką przepuszczalnością błony otrzewnej, znacznie się zmniejszają dzięki zastosowaniu automatycznej dializy otrzewnowej. Podstawą do zastosowania tej odmiany leczenia u chorych z wysokim D/P jest skrócenie wymian, co nie pozwala na wchłanianie się nadmiernej ilości glukozy z dializatu. W cytowanym powyżej rejestrze ANZDATA w grupie pacjentów leczonych ambulatoryjną dializą otrzewnową (ADO) nie obserwowano zależności między typem przepuszczalności a losami pacjentów [10]. Potwierdzono to także w metaanalizie Brimble i wsp., w której stwierdzono odwrotną korelację między niekorzystnym wpływem wzrostu D/P dla kreatyniny na rokowanie i odsetkiem chorych dializowanych ADO: w badaniach dotyczących wyłącznie chorych leczonych metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO)

ryzyko zgonu wzrastało nawet o 30% na każde 0,1 wzrostu D/P, podczas gdy w populacjach chorych, w których większość chorych stosowała ADO, nie stwierdzano znamienego wpływu narastającego D/P na przeżycie [11].

Doskonałą ilustracją dobroczynnego wpływu obu stosowanych metod jest długofalowa obserwacja grupy Stoke-on-Trent, w której porównano losy chorych rozpoczynających dializę otrzewnową w latach 1990–1997 oraz w latach 1998–2005. W pierwszym okresie, w którym w Stoke nie stosowano ADO, i nie było jeszcze ikodekstryny, istniała wyraźna zależność między typem przepuszczalności i przeżyciem pacjentów; zależność ta znikła w drugim okresie, kiedy u pacjentów z wysokim typem transportu można już było zastosować obie strategie [45]. W badaniu EAPOS stwierdzono, że rodzaj transportu przetrzewnowego nie wpływa na przeżycie pacjentów leczonych ADO i otrzymujących ikodekstrynę [12]. Z całą pewnością są to zatem wiodące techniki pozwalające na skuteczne przewanie opisanego wyżej „błędne koła”.

Ochrona diurezy resztkowej, niezależnie od odmiany dializy otrzewnowej, ma kluczowe znaczenie także w ochronie błony dializacyjnej, ponieważ pozwala uniknąć „forsowania” ultrafiltracji przetrzewnowej za pomocą płynów wysokoosmolarnych.

Do strategii, które budzą wielkie nadzieje, ale obecnie nie wykazano jeszcze ich jednoznacznych korzyści, należy bez wątpienia stosowanie płynów o podwyższonej biozgodności (buforowanych wodorowęglanem, z obniżoną zawartością produktów degradacji glukozy oraz opartych na aminokwasach, zazwyczaj ze skorygowanym, bliższym fizjologicznemu pH; naturalnie płynem „biozgodnym” jest także sama ikodekstryna). W wielu badaniach eksperymentalnych, których omówienie przekracza ramy niniejszego artykułu, wykazano korzystny wpływ tych płynów na błonę otrzewnej. Obecnie dane kliniczne są mało przekonujące, co jednak nie przesądza o rzeczywistym braku ich skuteczności, a jedynie o braku dostatecznej ekspozycji na nowe płyny dużych grup chorych przez dostatecznie długi okres leczenia. Niewykluczone więc, że potrzeba jeszcze czasu, aby zaobserwować ewidentny, klinicznie znamieny wpływ ich stosowania na parametry błony otrzewnej, „pośrednie” wykładniki lepszego rokowania czy wreszcie — poprawę przeżycia leczonych nimi pacjentów.

Za terapie mało skuteczne i niemające wielkich perspektyw należy zapewne uznać manipulacje farmakologiczne, które polegają na dodawaniu do płynu dializacyjnego różnego

►►W wielu badaniach stwierdzono, że użycie płynu dializacyjnego z ikodekstryną zapewnia znacząco lepszą ultrafiltrację podczas długiej wymiany niż płyn zawierający glukozę◄◄

rodzaju leków modyfikujących przepuszczalność naczyń mikrokrążenia błony otrzewnej oraz próby jej regeneracji farmakologicznej. Niewykluczone, że korzystne działania mogą posiadać leki podawane ogólnie, mające zdolność hamowania procesu odróżnicowania nabłonkowo-mezenchymalnego dotyczącego *mesothelium* błony otrzewnej. Właściwości takie wykazano między innymi w odniesieniu do statyn, cinakalcetu, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i blokerów receptora angiotensynowego, ale obiektywny efekt takiej terapii prawdopodobnie niezwykle trudno będzie wykazać [46, 47].

PODSUMOWANIE

Wysoki transport otrzewnowy jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zarówno

w odniesieniu do długotrwałego sukcesu w postaci „technicznego” przeżycia metody, jak i przeżycia leczonych nią pacjentów, chociaż dokładnie nie poznano przyczyn leżących u podstaw takiej zależności. Wielkim paradoksem jest fakt, że aby ocenić typ transportu otrzewnowego i ocenić ewentualne ryzyko związane z nadprzepuszczalnością w dializie otrzewnowej, trzeba tę dializę najpierw rozpocząć — nie ma więc sposobów na wskazanie chorych odnoszących potencjalnie najmniejsze korzyści z dializy otrzewnowej przed wyborem metody leczenia. Niezwykle optymistyczny jest jednak fakt, że współcześnie stosowane modyfikacje dializy otrzewnowej, z szerokim dostępem do dializy automatycznej oraz zastosowaniem ikodekstryny, pozwalają na niemal całkowite opanowanie tego trudnego problemu.

STRESZCZENIE

Wysoki transport przezotrzewnowy stanowi zagrożenie zarówno z punktu widzenia długofalowej skuteczności leczenia dializą otrzewnową, jak i rokowania pacjentów leczonych tą metodą. Do najważniejszych konsekwencji wysokiej przepuszczalności należą przewlekłe przewodnienie związane z trudnościami w ultrafiltracji oraz niekorzystne zmiany metaboliczne spowodowane wysoką i rosnącą wraz z czasem leczenia ekspozycją na glukozę. Ostatnio dokonano próby systematycznego podziału typów nadprze-

puszczalności i ich klinicznych konsekwencji. Stosowane obecnie i szeroko dostępne modyfikacje w prowadzeniu dializy otrzewnowej pozwoliły w ostatnich latach przewyciężyć niekorzystny wpływ wysokiego transportu otrzewnowego na rokowanie i stworzyć szanse na długotrwałe i bezpieczne leczenie tą metodą dializ także w tej grupie pacjentów.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 2, 82–89

Słowa kluczowe: test równoważenia otrzewnowego, ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, automatyczna dializa otrzewnowa, ikodekstryna, śmiertelność, chorobowość

Piśmiennictwo

1. Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K. i wsp. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2010–2019.
2. Paniagua R., Amato D., Vonesh E. i wsp. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1307–1320.
3. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37 (supl. 1): S65–S136.
4. Dombros N., Dratwa M., Feriani M. i wsp. EBP Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7. Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (supl. 9): ix24–ix27.
5. Churchill D.N., Thorpe K.E., Nolph K.D. i wsp. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The CANADA-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1285–1292.
6. Wang T., Heimbürger O., Waniewski J. i wsp. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1242–1249.
7. Davies S.J., Phillips L., Russell G.I. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 962–968.
8. Chung S.H., Chu W.S., Lee H.A. i wsp. Peritoneal transport characteristics, comorbid disease and survival in CAPD patients. *Perit. Dial. Int.* 2000; 20: 541–547.
9. Chung S.H., Heimbürger O., Lindholm B., Lee H.B. Peritoneal dialysis patient survival: a comparison between a Swedish and a Korean centre. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1207–1213.
10. Rumpsfeld M., McDonald S.P., Johnson D.W. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 271–278.
11. Brimble K.S., Walker M., Margetts P.J. i wsp. Metaanalysis: peritoneal membrane transport, mortality and technique failure in peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2591–2598.

12. Brown E.A., Davies S.J., Rutherford P. i wsp. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2948–2957.
13. Szeto C.C., Law M.C., Wong T.Y. i wsp. Peritoneal transport status correlates with morbidity but not longitudinal change of nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a 2-year prospective study. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 329–336.
14. Park H.C., Kang S.W., Choi K.H. i wsp. Clinical outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients is not influenced by high peritoneal transport status. *Perit. Dial. Int.* 2001; 21 (supl. 3): 80–85.
15. Fernandez-Reyes M.J., Bajo M.A., Hevia C. Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their midterm clinical relevance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 218–223.
16. Churchill D.N. The ADEMEX Study: make haste slowly. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1415–1418.
17. Davies S.J. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66: 2437–2445.
18. Davies S.J., Phillips L., Naish P.F., Russell G.I. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1046–1051.
19. Tonbul Z., Altintepe L., Sozlu C., Yeksan M. i wsp. The association of peritoneal transport properties with 24-hour blood pressure levels in CAPD patients. *Perit. Dial. Int.* 2003; 23: 46–52.
20. Zhe X., Tian X., Chen W. i wsp. Association between arterial stiffness and peritoneal small solute transport rate. *Artif. Org.* 2008; 32: 416–419.
21. Tzamaloukas A.H., Saddle M.C., Murata G.H. i wsp. Symptomatic fluid retention in patients on continuous peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6: 198–206.
22. Burkart J. Metabolic consequences of peritoneal dialysis of peritoneal dialysis. *Semin. Dial.* 2004; 17: 498–504.
23. Jiang N., Qian J., Lin A. i wsp. Initiation of glucose-based peritoneal dialysis is associated with increased prevalence of metabolic syndrome in non-diabetic patients with end-stage renal disease. *Blood Purif.* 2008; 26: 423–428.
24. Zheng Z.H., Sederholm F., Anderstam B. i wsp. Acute effects of peritoneal dialysis solutions on appetite in non-uremic rats. *Kidney Int.* 2001; 60: 2392–2398.
25. Kang D.H., Yoon K.I., Choi K.B. i wsp. Relationship of peritoneal membrane transport characteristics to the nutritional status in CAPD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1715–1722.
26. Park J.T., Chang T.I., Kim D.K. i wsp. Metabolic syndrome predicts mortality in non-diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 599–604.
27. Margetts P.J., McMullin J.P., Rabbat C.G., Churchill D.N. Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia: cause or effect? *Perit. Dial. Int.* 2000; 20: 14–18.
28. Han D.S., Lee S.W., Kang S.W. i wsp. Factors affecting low values of serum albumin in CAPD patients. *Adv. Perit. Dial.* 1996; 12: 288–278.
29. Sezer S., Tatal E., Arat Z. i wsp. Peritoneal transport status influence on atherosclerosis/ inflammation in CAPD patients. *J. Ren. Nutr.* 2005; 15: 427–434.
30. Chung S.H., Heimbürger O., Stenvinkel P. i wsp. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2003; 23: 174–183.
31. Konings C.J., Kooman J.P., Schonck M. i wsp. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 797–803.
32. Wiggins K.J., McDonald S.P., Brown F.G. i wsp. High membrane transport status on peritoneal dialysis is not associated with reduced survival following transfer to haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 3005–3012.
33. Pecoits-Filho R., Stenvinkel P., Wang A.Y. i wsp. Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit. Dial. Int.* 2004; 24: 327–339.
34. Chung S.H., Heimbürger O., Stenvinkel P. i wsp. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 590–597.
35. Krediet R.T. Evaluation of peritoneal membrane integrity. *J. Nephrol.* 1997; 10: 238–244.
36. Kim Y.L. Update on mechanisms of ultrafiltration failure. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29 (supl. 2): S123–S127.
37. Finkelstein F., Healy H., Abu-Alfa A. i wsp. Superiority of icodextrin compared with 4,25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 546–554.
38. Lin A., Qian J., Li X. i wsp. Randomized controlled trial of icodextrin versus glucose containing peritoneal dialysis fluid. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1799–1804.
39. Davies S.J., Woodrow G., Donovan K. i wsp. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2338–2344.
40. Konings C.J., Kooman J.P., Schonck M. i wsp. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int.* 2003; 63: 1556–1563.
41. Pecoits-Filho R., Mujais S., Lindholm B. Future of icodextrin as an osmotic agent in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2002; 81 (supl.): S80–S87.
42. Davies S.J., Brown E.A., Frandsen N.E. i wsp. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int.* 2005; 67: 1609–1615.
43. Furuya R., Odamaki M., Kumagai H., Hishida A. Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 494–498.
44. Paniagua R., Ventura M.J., Avila-Diaz M. i wsp. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average diabetic patients. *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 422–432.
45. Davies S.J. Mitigating peritoneal dialysis membrane characteristics in modern peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int.* 2006; 70 (supl.): S76–S83.
46. Nessim S.J., Perl J., Bargman J.M. The renin-angiotensin-aldosterone system in peritoneal dialysis: is what is good for the kidney also good for the peritoneum? *Kidney Int.* 2010; w druku.
47. Heimbürger O. Lipid disorders, statins and the peritoneal membrane. *Contrib. Nephrol.* 2009; 163: 177–182.