

Zbigniew Zdrojewski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Poprawa efektywności leczenia nerkozastępczego chorych z krańcową niewydolnością nerek

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich 15 lat dokonał się w naszym kraju szybki rozwój leczenia nerkozastępczego. Obecnie wszyscy pacjenci wymagający tego typu leczenia mają je zapewnione. Szczególnie intensywny rozwój dotyczy dializoterapii, ponieważ przeszczepianie nerek — po przekroczeniu liczby 1000 zabiegów rocznie — uległo, z różnych przyczyn, pewnej regresji. Dializoterapia zapewnia pacjentowi przeżycie i poprawę jakości życia oraz pozwala czekać na przeszczepienie nerki, wciąż jednak

śmiertelność w tej grupie pacjentów jest wysoka. W związku z tym, że główną przyczyną zgonu są powikłania sercowo-naczyniowe, należy na każdym etapie postępowania identyfikować i eliminować czynniki ryzyka tych chorób. W artykule zwrócono uwagę na te problemy, które zdaniem autora są możliwe do rozwiązania i zastosowania na obecnym etapie rozwoju naszego kraju.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 1, 13–21

Słowa kluczowe: leczenie nerkozastępcze, poprawa efektywności, kompleksowa opieka, hemodiafiltracja

Dializoterapia to forma leczenia, która jedynie zastępuje czynność wydalniczą nerek. Czynność wewnątrzwydzielnicza (np. produkcja erytropoetyny, prostaglandyn, czynników natriuretycznych) i metaboliczna (np. metabolizm witaminy D) pozostają nadal upośledzone lub występuje ich całkowity brak [1]. Wiadomo jednak, że spośród funkcji spełnianych przez nerki jedynie czynność wydalnicza jest bezwzględnie potrzebna dla utrzymania człowieka przy życiu, dlatego też dializa jest metodą bardzo efektywną w leczeniu chorych z mocznicą. Pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek umożliwia nie tylko długotrwałe przeżycie, ale bardzo często powrót do życia rodzinnego i zawodowego. Ponadto daje choremu możliwość oczekiwania na przeszczep nerki. Należy podkreślić, że dializote-

rapia jest jedyną metodą, oprócz przeszczepienia nerki, która w przypadkach całkowitego zniszczenia nerek lub ich braku utrzymuje chorego przy życiu przez wiele lat. Dlatego dializoterapię i przeszczepianie nerek nazywa się leczeniem nerkozastępczym.

Nadal jednak zachorowalność i śmiertelność wśród pacjentów dializowanych jest wysoka. Ponadto pacjenci oczekują nie tylko przedłużenia życia, ale również poprawy jego jakości, w tym zwolnienia z ograniczeń dietetycznych. Dlatego nasze działania, zmierzające do poprawy efektywności leczenia nerkozastępczego, powinny być wielokierunkowe i uwzględniać: osiągnięcia nauk medycznych, stopień rozwoju gospodarczego i technicznego kraju, potrzeby zdrowotne społeczeństwa i możliwości finansowe płatnika.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med.
Zbigniew Zdrojewski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
e-mail: zzdroj@amg.gda.pl

▶▶ Bezpośrednim wskazaniem do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej jest obniżenie szacowanego stopnia przesączania kłębuszkowego poniżej 10 ml/minutę u chorych bez cukrzycy i poniżej 20 ml/minutę u pacjentów z cukrzycą ◀◀

LECZENIE NEFRO- I KARDIOPROTEKCYJNE W OKRESIE PRZEDDIALIZACYJNYM ORAZ WŁAŚCIWA KWALIFIKACJA DO LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO

Wczesne wykrywanie przewlekłej choroby nerek (omówione w pierwszym artykule), a następnie leczenie nefroprotekcyjne, zwalniające postęp choroby nerek i chorób układu krążenia, mają niezwykle istotny wpływ na dalsze losy pacjentów. Właściwa opieka nefrologiczna i przygotowanie chorych do leczenia nerkozastępczego zostaną omówione w innych artykułach. Wczesny początek terapii nerkozastępczej ma zapobiegać wystąpieniu powikłań narządowych.

Zgodnie z zaleceniami europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych, które zostały również przyjęte przez Narodowy Fundusz Zdrowia, bezpośrednim wskazaniem do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej jest obniżenie szacowanego stopnia przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) (wartość filtracji kłębuszkowej wyliczona ze wzoru MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease Study Group*]) poniżej 10 ml/minutę u chorych bez cukrzycy i poniżej 20 ml/minutę u pacjentów z cukrzycą [2, 3]. Należy jednak pamiętać, że wskazaniem do rozpoczęcia dializ mogą być również objawy zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (PChN), takie jak:

- objawy kliniczne mocznicy,
- odporne na leczenie nadciśnienie tętnicze,
- hiperkaliemia niereagująca na farmakoterapię,
- wysoka hiperfosfatemia,
- ciężka kwasica metaboliczna,
- przewodnienie,
- pogłębiające się niedożywienie.

WYBÓR METODY LECZENIA NERKOZASTĘPCZEGO

W każdym przypadku w okresie przygotowywania chorego do leczenia nerkozastępczego należy rozważyć możliwość wyprzedzającego przeszczepienia nerki ze zwłok lub od dawcy rodzinnego. Takie postępowanie daje szansę dłuższego przeżycia i lepszej jakości życia.

Istnieją 2 podstawowe rodzaje dializoterapii: hemodializa (HD, dializa pozaustrojowa) i dializa otrzewnowa (DO, dializa wewnątrzustrojowa). Każda z tych metod ma swoje zalety i ograniczenia. Hemodializa jest niemożliwa do

przeprowadzenia, gdy nie ma możliwości wytworzenia dostępu naczyniowego. Poważne trudności w leczeniu tą metodą występują również u chorych z ciężką niewydolnością serca, koagulopatiami i trudnym dostępem naczyniowym [4].

Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia DO stanowią:

- zrosty otrzewnowe uniemożliwiające przepływ dializatu,
- przepuklina brzuszna bez możliwości korekcji chirurgicznej,
- utrata funkcji otrzewnej jako błony filtracyjnej,
- przeciek płynu przez przeponę,
- niezdolność pacjenta lub opiekunów do prowadzenia terapii.

Ponadto wiele sytuacji klinicznych ogranicza leczenie za pomocą DO. Należą do nich między innymi: otyłość lub duża masa mięśniowa, niedożywienie, choroby jelit. W większości przypadków pacjent wybiera formę leczenia nerkozastępczego.

Dializa otrzewnowa w swej klasycznej postaci, ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO), zachodzi przez 24 godziny w ciągu doby. Dzięki zastosowaniu coraz bardziej biozgodnych płynów dializacyjnych (wodowęglanowych, zawierających ikodekstrynę lub aminokwasy) i systemów dializacyjnych, DO stała się łagodną, bezpieczną i efektywną formą leczenia nerkozastępczego [5].

Do najważniejszych zalet DO zalicza się:

- stabilność hemodynamiczną układu krążenia chorego leczonego DO,
- dobrą kontrolę niedokrwistości (mniejsze straty krwi),
- brak konieczności wytworzenia dostępu naczyniowego,
- dłuższe niż podczas HD utrzymanie się resztkowej funkcji nerek,
- efektywne usuwanie średnich cząsteczek,
- bardziej liberalną dietę,
- ochronę przed zakażeniami wirusami przenoszonymi we krwi,
- fakt, że dializa przebiega w warunkach domowych, a program jest dostosowany do ról społecznych pacjenta.

Warunkiem korzystnego przebiegu leczenia chorych z zastosowaniem DO jest właściwa kwalifikacja pacjentów do tej metody, uwzględniająca przeciwwskazania bezwzględne i względne [6]. Obecnie dostępne systemy ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) i automatycznej dializy otrzewnowej (ADO) pozwalają na prowadzenie DO również u osób w podeszłym wieku. W niektórych

▶▶ Warunkiem korzystnego przebiegu leczenia chorych z zastosowaniem DO jest właściwa kwalifikacja pacjentów do tej metody, uwzględniająca przeciwwskazania bezwzględne i względne ◀◀

przypadkach konieczna jest pomoc członka rodziny lub opiekuna. Dializa otrzewnowa jest preferowana u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą, a często jest również wybierana przez osoby młode, aktywne zawodowo lub uczące się. Wady tej metody to przede wszystkim: niska efektywność (dla substancji niskocząsteczkowych), postępująca utrata funkcji błony otrzewnowej (cechy „niedodializowania”, przewodnienia), powikłania infekcyjne i nieinfekcyjne (zapalenia otrzewnej, ujścia cewnika, przepukliny, zacieki płynu), niedożywienie białkowe [7].

Problemy związane z rozwojem dializy otrzewnowej w Polsce zostały omówione w poprzednim artykule.

JAK POPRAWIĆ EFEKTYWNOŚĆ HEMODIALIZY?

Hemodializa klasyczna (HD) polega na jednoczesnym prowadzeniu 2 podstawowych procesów: dyfuzji i ultrafiltracji. Jest to powszechnie stosowany zabieg u chorych z krańcową postacią PChN. Przeciętny czas trwania zabiegu wynosi 4–5 godzin, jest to bardzo istotny element, dzięki któremu można uzyskać adekwatność dializy. Większość toksyn mocznicowych, w tym fosforany, β_2 -mikroglobulina (β_2 M), jest rozmieszczona w różnych przedziałach. Przemieszczanie ich z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do krwi jest trudniejsze niż dyfuzja do płynu dializacyjnego. Wydłużając czas dializy, można zwiększyć usuwanie toksyn wewnątrzkomórkowych, a współczynnik Kt/V będzie lepiej odzwierciedlał dostarczoną dawkę dializy. Zalecana dawka HD u osób z klirenssem resztkowym mniejszym niż 2 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała wynosi: Kt/V większe niż 1,4. Najistotniejszym elementem oceny adekwatności dializy jest dobry stan kliniczny pacjenta.

Klasyczna HD jest najprostszą techniką dializacyjną i w wielu przypadkach może się okazać mało efektywna [8]. Ponadto pozostaje bardzo „niefizjologicznym” sposobem leczenia, ponieważ występują duże wahania stężeń toksyn mocznicowych i jonów w płynach ustrojowych oraz zmiany wolemii ustroju. Jest to przyczyną złego samopoczucia pacjentów, zespołu niewyrównania, kurczów mięśni i spadku ciśnienia tętniczego podczas dializy. Istnieje konieczność wprowadzenia w Polsce nowocześniejszych, wysoko wydajnych technik dializacyjnych, skuteczniej naśladujących funkcję nerek natywnych [9].

Pacjenci dializowani pozostają w stanie częściowo wyrównanej mocznicy. Dlatego niezwykle ważnym elementem leczenia jest dostosowanie właściwej dawki dializy dla danego pacjenta [2]. Współistniejący stres oksydacyjny i karbonylowy oraz przewlekły stan zapalny, a również często niedożywienie kaloryczne i białkowe, są przyczyną przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tej grupie pacjentów. U części pacjentów współistnieją również nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niedokrwistość, zaburzenia gospodarki lipidowej i wiele innych czynników ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [10]. Niekorzystny jest również wpływ przetoki tętniczko-żylniej, powodującej krążenie hiperkinetyczne. Dlatego powikłania sercowo-naczyniowe u chorych dializowanych występują średnio 30-krotnie częściej niż w ogólnej populacji i są najczęstszą przyczyną ich zgonów. W populacji ludzi młodych leczonych dializą powikłania te występują nawet 300-krotnie częściej.

Efektywność dializoterapii a powikłania sercowo-naczyniowe

Wielu pacjentów hemodializowanych umiera nagle z powodu zaburzeń rytmu pracy serca lub asystolii. Częstość nagłych zgonów w tej populacji zwiększa się wielokrotnie i wynosi w zależności od wieku 13–88 na 1000 chorych dializowanych. Czynniki ryzyka nagłego zgonu są: choroba wieńcowa, przebyty zawał serca, uszkodzenie miokardium w przebiegu mocznicy, zastoinowa niewydolność serca, migotanie przedsionków, dyspersja i wydłużenie odcinka QT [10]. Niewątpliwie wczesna diagnostyka tych czynników ryzyka, jak również właściwe leczenie stanów patologicznych mogą poprawić rokowanie pacjentów hemodializowanych. Udowodniono, że stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego lub leków blokujących receptor angiotensyny po zawale serca redukuje śmiertelność w ciągu roku o 30%. Karwedilol stosowany u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca istotnie poprawia ich przeżycie [11].

Pacjenci dializowani są poddawani licznym stresom niekorzystnie wpływającym na układ sercowo-naczyniowy. Czynniki stresującymi związanymi z dializą są:

- przesunięcia elektrolitów,
- zmiany osmolarności,
- częste incydenty hipotensji,
- przerywany sposób leczenia (3 × w tygodniu).

►► Wydłużając czas dializy, można zwiększyć usuwanie toksyn wewnątrzkomórkowych, a współczynnik Kt/V będzie lepiej odzwierciedlał dostarczoną dawkę dializy ◀◀

►► Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych dializowanych występują średnio 30-krotnie częściej niż w ogólnej populacji i są najczęstszą przyczyną ich zgonów ◀◀

▶▶ Określenie stanu nawodnienia organizmu i określenie tak zwanej suchej masy ciała stanowi obecnie poważny problem kliniczny ◀◀

Zaobserwowano, że ryzyko nagłej śmierci rośnie 3-krotnie w 60.–72. godzinie od zakończenia dializy, a więc pod koniec tak zwanej długiej przerwy w systemie 3 dializ w ciągu tygodnia [12]. Istnieje więc konieczność wykonania dodatkowej dializy w grupie pacjentów przewodniających się, z zastoinową niewydolnością serca, nieprzestrzegających zaleceń dietetycznych. Korzystne byłoby w tej grupie pacjentów zastosowanie codziennych dializ, nie jest to jednak sposób leczenia osiągalny obecnie w Polsce [13].

Zwiększone zagrożenie nagłym zgonem występuje również w pierwszych 12 godzinach od początku zabiegu HD. Najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za to zagrożenie jest hipokaliemia. Wykazano, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych istotnie się zwiększa, jeśli stężenie potasu w surowicy jest mniejsze niż 4 mEq/l lub większe niż 6,3 mEq/l. Standardowo u pacjentów ze stężeniem potasu przed dializą powyżej 5 mEq/l stosuje się płyn dializacyjny zawierający potas w stężeniu 2,0 mEq/l. Należy jednak pamiętać o indywidualizacji stosowanego płynu dializacyjnego, część pacjentów wymaga płynu dializacyjnego o wyższym stężeniu potasu [12].

Podczas zabiegu HD istnieje konieczność prowadzenia ultrafiltracji. Najczęściej usuwa się 3–5 l wody u pacjenta, u którego objętość osocza wynosi 3 l. Przesunięcie wody z przestrzeni komórkowej i pozanaczyniowej do naczyń oraz wiele innych mechanizmów przeciwdziała hipowolemii. Jednak podczas około 20% dializ występują incydenty hipotensji [8]. W związku z tym należy stosować wszystkie dostępne techniki dializacyjne poprawiające *refilling* i przeciwdziałające hipotensji. Należą do nich:

- HD sekwencyjna,
- HD ze zmiennym stężeniem sodu w płynie dializacyjnym — profilowanie sodu,
- profilowanie ultrafiltracji,
- monitorowanie objętości krwi krążącej w organizmie pacjenta,
- monitorowanie temperatury krwi,
- techniki konwekcyjne (hemofiltracja, hemodiafiltracja [HDF, *haemodiafiltration*]).

Określenie stanu nawodnienia organizmu i określenie tak zwanej suchej masy ciała stanowi obecnie poważny problem kliniczny. Dotychczasowe metody (oznaczanie peptydów natriuretycznych, pomiary żyły głównej dolnej) są mało przydatne. Coraz większego znaczenia nabierają techniki bio-

impedancji. Pozwalają one na bezinwazyjne określenie objętości pozakomórkowej i/lub wewnątrzkomórkowej, a ponadto umożliwiają oszacowanie składu ciała (zawartości tłuszczu i mięśni). Należy mieć nadzieję, że najnowsza generacja urządzeń do dializy zostanie wyposażona w moduły określające stan nawodnienia podczas dializy, a być może również stan odżywienia [14].

Hemodiafiltracja przyszłością leczenia nerkozastępczego?

Podczas HDF dochodzi do transportu dyfuzyjnego i konwekcyjnego nie tylko małych cząsteczek (< 5 kDa), ale również tak zwanych średnich cząsteczek (5–50 kDa), jednocześnie zachodzi usuwanie wody [8]. Po uwzględnieniu nadmiaru wody w ustroju bilans wodno-elektrolitowy jest wyrównywany infuzją sterylnego, apyrogennego płynu. Usuwanie średnich cząsteczek, takich jak: β_2 M, interleukiny prozapalne (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*), końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGEs, *advanced glycation endproducts*), produkty zaawansowanej oksydacji białek (AOPPs, *advanced oxidation protein products*), mediatory stresu oksydacyjnego — w zasadniczy sposób determinuje korzyści wynikające ze stosowania tej techniki dializacyjnej [15]. Związki chemiczne gromadzące się w mocznicy, które mają niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, przedstawiono w tabeli 1. Usuwanie tych toksyn zachodzi jedynie przez błony wysoko przepuszczalne (*high-flux*), stosowane w dializie wysoko przepływowej (HFHD, *high-flux hemodialysis*) i HDF.

W amerykańskim badaniu *Hemodialysis Study* (HEMO), w którym porównywano przeżycie pacjentów leczonych hemodializą *low-flux* (LFHD) i *high-flux* (HFHD), stwierdzono dłuższe przeżycie pacjentów leczonych ponad 3,7 roku przy użyciu HFHD oraz niższą śmiertelność z przyczyn mózgowo-naczyniowych [16, 17]. Stwierdzono również związek między stężeniem β_2 M w surowicy przed dializą a ogólną śmiertelnością.

W europejskim, randomizowanym badaniu *Membrane Permeability Outcome* (MPO), w którym zastosowano błony dializacyjne o większej przepuszczalności niż w badaniu HEMO, wykazano dłuższe przeżycie pacjentów z hypoalbuminemią leczonych z użyciem błon *high-flux vs. low-flux* ($p = 0,032$). Porównanie badań HEMO i MPO przedstawiono w tabeli 2.

▶▶ Podczas około 20% dializ występują incydenty hipotensji ◀◀

▶▶ Usuwanie średnich cząsteczek w zasadniczy sposób determinuje korzyści wynikające ze stosowania tej techniki dializacyjnej ◀◀

Tabela 1. Niektóre substancje szkodliwe dla układu sercowo-naczyniowego ulegające retencji w moczniczy

Substancje	Efekt uszkadzający naczynie	Korelacja kliniczna
Związki niskocząsteczkowe rozpuszczalne w wodzie		
ADMA	Kurcz naczyń, hamowanie iNOS	Czynność naczyń
Związki guanidynowe	Stan zapalny	
Fosforany	Kalcyfikacja	Rokowanie
SDMA	Hamowanie iNOS, aktywacja leukocytów	
Związki wiążące się z białkami		
Homocysteina	Aktywacja leukocytów, funkcja śródbłonna, proliferacja komórek mięśni gładkich	Rokowanie
Indole	Funkcja śródbłonna	
P-cresol	Aktywacja leukocytów	Rokowanie Hospitalizacje Mocznica
Kwas fenylowy	Inhibitor iNOS	
Średnie cząsteczki		
AGEs	Stan zapalny	
AOPPs	Stan zapalny	
Angiotensyna A	Kurcz naczyń	
β_2 -mikroglobulina	Migracja leukocytów, sekrecja cytokin	Rokowanie
BFGF	Proliferacja komórek mięśni gładkich	
Cytokiny	Stan zapalny, funkcja śródbłonna, aktywacja trombocytów, proliferacja komórek mięśni gładkich	Rokowanie
Fosforany dwunukleotydów	Wazokonstrykcja, aktywacja leukocytów, proliferacja komórek mięśni gładkich	
Endotelina	Wazokonstrykcja, sztywność naczyń Stres oksydacyjny, zapalenie, oporność na insulinę	
Kwas hialuronowy	Ekspresja VCAM-1 Ekspresja MCP-1	Rokowanie
Leptyna	Stan zapalny, funkcja śródbłonna, aktywacja trombocytów	CRP, stan odżywienia
Neuropeptyd-Y	Wazokonstrykcja	Powikłania sercowo-naczyniowe
Parathormon	Stan zapalny, kalcyfikacja ściany naczyń	Rokowanie
Rezystyna	Stan zapalny, oporność na insulinę	

ADMA — asymetryczna dimetylarginina; iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) — ekspresja indukowalnej syntazy tlenu azotu; SDMA — symetryczna dimetylarginina; AGEs (*advanced glycation endproducts*) — końcowe produkty zaawansowanej glikacji; AOPPs (*advanced oxidation protein products*) — produkty zaawansowanej oksydacji białek; BFGF (*basic fibroblast growth factor*) — czynnik wzrostu fibroblastów; VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) — śródbłonkowy czynnik adhezji komórek 1; MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) — monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy 1; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

Tabela 2. Porównanie badania *Hemodialysis Study* (HEMO) i *Membrane Permeability Outcome* (MPO)

	HEMO	MPO
Ramiona badania	4	2
Randomizacja	Dokonywana w centrum, cukrzyca i wiek	Dokonywana w centrum, albuminy w surowicy
Okres badania	1–5 lat	3–7,5 roku
Miejsce badania	Stany Zjednoczone	9 krajów europejskich
Typ pacjentów	Chorzy leczeni HD	Chorzy rozpoczynający leczenie
Albuminy w surowicy	≥ 2,6 g/dl	< 4,0 g/dl u 75% pacjentów
Czas zabiegu	< 4,5 godz.	> 3 godz.
Reutilizacja dializatorów	Tak	Nie
Definicja dializatorów <i>high-flux</i>	K_{ur} 14–20 ml/godz./mm Hg <i>medium-flux</i>	K_{ur} 20–40 ml/godz./mm Hg <i>high-flux</i>
Analiza pierwotna	Nie wykazała korzystnego wpływu HFHD na przeżycie pacjentów; stwierdzono redukcję ryzyka śmiertelności z przyczyn mózgowo-naczyniowych	Korzystny wpływ HFHD na przeżycie pacjentów z hipoalbuminemią oraz w całej grupie chorych z cukrzycą
Analiza wtórna	Pacjenci dializowani > 3,7 roku wykazywali redukcję śmiertelności całkowitej o 32% oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych o 37%	

HFHD (*high-flux hemodialysis*) — dializa wysokoprzepływowa

►► W drugim wydaniu *European Best Practice Guidelines for Hemodialysis* zalecono preferencyjne stosowanie dializatorów *high-flux* ◀◀

Pacjenci z cukrzycą odnieśli korzyść z leczenia dializą z użyciem błon *high-flux* niezależnie od stężenia albumin w osoczu [18, 19].

Analiza *post hoc* badania *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), które było pierwotnie dedykowane ocenie wpływu leczenia atorwastatyną na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych hemodializowanych z cukrzycą, również wykazała przewagę leczenia z użyciem błon *high-flux* nad *low-flux* [20]. W związku z tym w drugim wydaniu *European Best Practice Guidelines for Hemodialysis* zalecono preferencyjne stosowanie dializatorów *high-flux* [21].

W HDF początkowo wykorzystywano płyn substytucyjny z worków komercyjnych (< 15 l/zabieg, HDF niskoobjętościowa, HDF mało wydajna), dopiero wprowadzenie systemu produkcji *on-line* płynu reinfuzyjnego pozwoliło na zwiększenie efektywności transportu konwekcyjnego i koniecznej po-

daży płynu substytucyjnego 15–30 l/zabieg (oIHDF [*on-line* HDF], wysoko wydajna HDF) [22].

W badaniu obserwacyjnym *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) nie wykazano różnic w śmiertelności pacjentów leczonych HFHD i mało wydajną HDF (12,6 vs. 12,7 zgonów/100 pacjentów rocznie). Wynika to z pewnością z podobnej wielkości transportu konwekcyjnego. W tym samym badaniu stwierdzono 35-procentową redukcję śmiertelności w grupie chorych leczonych oIHDF [23].

Wyniki innych badań potwierdzają korzyści ze stosowania oIHDF [19]. Ponieważ w czasie zabiegu oIHDF są usuwane cząsteczki w szerokim zakresie wielkości masy cząsteczkowej, można przypuszczać, że poprawi się wiele zaburzeń związanych z toksemią mocznicową. W licznych badaniach wykazano: — obniżenie oporności na erytropoetynę, lepszą kontrolę niedokrwistości,

Tabela 3. Kwalifikacja do leczenia zabiegami hemodiafiltracji

1.	Przewidywany dłuższy okres dializoterapii
2.	Pacjenci z dużą masą ciała (> 75 kg)
3.	Występowanie zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej
4.	Niestabilność układu krążenia
6.	Liczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

- poprawę stabilności krążenia i kontroli ciśnienia tętniczego,
- zmniejszenie występowania amyloidozy związanej z dializą,
- poprawę gospodarki fosforanowo-wapniowej,
- redukcję stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego,
- poprawę markerów stanu odżywienia,
- poprawę jakości życia.

Najczęstsze wskazania do zmiany leczenia klasyczną HD na zabiegi HDF podano w tabeli 3.

Obecnie trwają się 3 europejskie randomizowane badania, w których ocenia się wpływ HDF na przeżycie pacjentów, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, powikłania dializacyjne i współchorobowość. Po uzyskaniu wyników tych badań należy wrócić do pytania postawionego na początku niniejszego fragmentu.

Infekcje związane z cewnikami naczyniowymi zagrożeniem życia?

Powikłania infekcyjne są drugą po powikłaniach sercowo-naczyniowych przyczyną zgonu pacjentów leczonych dializami [24]. Powikłania te są wynikiem dysfunkcji układu odpornościowego, która objawia się upośledzeniem chemotaksji i fagocytozy przez granulocyty i makrofagi, zmniejszeniem aktywności komórek NK oraz zmniejszeniem liczby i dysfunkcją limfocytów T i B. Ponadto zwiększona podatność na zakażenie u niektórych chorych może być także związana z przeładowaniem ustroju żelazem.

Powikłania infekcyjne mają swoją specyfikę i zazwyczaj przebiegają skąpoobjawowo. Często dotyczą dostępu naczyniowego, czyli przetoki lub cewników zakładanych do dużych naczyń żylnych. W sposób szczególny dotyczy to pacjentów, u których dostęp naczyniowy stanowi cewnik naczyniowy tymczasowy lub

tunelizowany (7–22%). Najczęstszymi powikłaniami wynikającymi z bakteriemii „odcewnikowej” są: bakteryjne zapalenie wsierdzia, zapalenie kości i szpiku, ropnie przerzutowe, sepsa, zgon. W celu zmniejszenia zagrożenia infekcjami „odcewnikowymi” konieczne są:
— wczesne planowanie wykonania dostępu naczyniowego z wykorzystaniem własnych naczyń,
— właściwa opieka nad przetoką i poprawne jej użytkowanie,
— przestrzeganie procedury zakładania cewnika, jego użytkowania i opieki nad nim,
— właściwe rozpoznanie i leczenie infekcji związanych z cewnikiem.

W szczególności konieczne jest wykonanie posiewów krwi pobranej z cewnika i z żyły obwodowej w przypadku każdego podejrzenia bakteriemii związanej z cewnikiem (gorączka). Systemowa antybiotykoterapia o szerokim spektrum (40% infekcji Gram-ujemnych) musi być wdrożona, zanim uzyska się wynik posiewu. Wzrastająca oporność gronkowców na metycylinę powoduje, że empiryczna antybiotykoterapia powinna obejmować wankomycynę. Po jej zakończeniu efekty terapii muszą być sprawdzone posiewami krwi.

Poważnym problemem pozostaje postępowanie z cewnikiem w przypadku infekcji. W związku z obecnością biofilmu wewnątrz światła cewnika oraz brakiem penetracji antybiotyku podawanego dożylnie należy stosować zamki antybiotykowe (1 ml wankomycyny — 5 mg/ml + 0,5 ml ceftazidimu — 10 mg/ml + 0,5 ml heparyny — 10,000 j./ml). Taki sposób postępowania zapewnia sukces terapeutyczny w 66%. Jeśli po 48 godzinach pacjent nie przestanie gorączkować lub utrzymują się dodatnie posiewy krwi, należy usunąć cewnik.

W prewencji infekcji odcewnikowych zaleca się przewlekłe stosowanie zamków przeciwbakteryjnych. Proponowane jest stosowanie antybiotyków (gentamicyny, ceftazidimu), cytrynianów, etanolu, taurolidyny. Interesująca wydaje się propozycja stosowania 10-procentowego cytrynianu sodu, który ma działanie przeciwbakteryjne, bakteriobójcze i niszczące biofilm w świetle cewnika.

KOMPLEKSOWA OPIEKA NAD CHORYM LECZONYM NERKOZASTĘPCZO

Współcześnie, mimo nowoczesnej dializoterapii, istnieje pilna konieczność poprawy personalizacji opieki nad pacjentem dializo-

▶▶ Powikłania infekcyjne są drugą po powikłaniach sercowo-naczyniowych przyczyną zgonu pacjentów leczonych dializami ◀◀

▶▶ W prewencji infekcji odcewnikowych zaleca się przewlekłe stosowanie zamków przeciwbakteryjnych ◀◀

▶▶ U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do osteodystrofii nerkowej, upośledzenia funkcji mięśni szkieletowych, neuropatii, zaburzeń hormonalnych i innych ◀◀

wanym. Jest ona niezbędna do osiągnięcia wysokiej jakości opieki, poprawy satysfakcji pacjenta i zespołu terapeutycznego [25].

W codziennej opiece nad chorym dializowanym należy zwracać uwagę na promowanie prozdrowotnego trybu życia i zwalczanie usuwalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia (takich jak nałóg palenia tytoniu), właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego, unikanie przewodnienia, redukcję nadmiernej masy ciała, hiperlipidemii oraz adekwatne i regularne dawkowanie wysiłku fizycznego [26].

Mimo stosowania optymalnej dializoterapii nadal w organizmie pacjenta utrzymuje się wiele zaburzeń. Stałym objawem przewlekłej niewydolności nerek jest niedokrwistość. Jest ona obecnie skutecznie leczona czynnikami stymulującymi erytropoezę.

W związku z tym, że czynność endokryna i metaboliczna nerki jest niezastąpiona, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek dochodzi do osteodystrofii nerkowej, upośledzenia funkcji mięśni szkieletowych, neuropatii, zaburzeń hormonalnych i innych [27].

Niedobór aktywnej postaci witaminy D i hiperfosfatemia są przyczynami wtórnej nadczynności przytarczyc, zwiększonego obrotu kostnego i *osteitis fibrosa cystica*. Odmianą postacią osteodystrofii nerkowej jest adynamiczna choroba kości związana z niskim obrotem kostnym, która w sposób szczególnie sprzyja kalcyfikacji naczyń.

U chorych leczonych powtarzanymi dializami stwierdza się często obniżenie libido, impotencję i bezpłodność [28]. Zaburzenia te wynikają po części z zaburzeń hormonalnych pod postacią obniżenia stężenia hormonów płciowych — testosteronu, progesteronu i estrogenów. Występująca z kolei hiperprolaktynemia może się objawiać mlekotokiem u kobiet i ginekomastią u mężczyzn i poddaje się leczeniu bromokryptyną. Za zaburzenia w zakresie potencji są także odpowiedzialne neuropatia autonomiczna, niewydolność naczyniowa i przyjmowanie niektórych leków, na przykład β -adrenolityków.

U kobiet często występują wtórny brak miesiączki i cykle bezowulacyjne, chociaż niekiedy dochodzi do zajścia w ciążę. W celu uniknięcia niechcianej ciąży dopuszczalne jest stosowanie środków antykoncepcyjnych, z wyjątkiem spirali wewnątrzmacicznych, z uwagi na ryzyko krwawień i zakażenia [29].

Większość chorych dializowanych prowadzi siedzący tryb życia, jest bardzo mało mo-

bilna, a same hemodializy wykonywane w pozycji leżącej dodatkowo zmuszają ich do spędzania w bezruchu około 800 godzin, co stanowi prawie miesiąc w roku. W tej grupie chorych obserwuje się fizjologiczne następstwa braku ruchu, a zwłaszcza obniżenie wydolności fizycznej organizmu, co dodatkowo pogłębia następstwa współistniejących stanów chorobowych.

W ostatnich latach pacjenci dializowani stanowią coraz starszą populację, wśród niej przeważają chorzy niedołążni, a w wielu przypadkach niezdolni nawet do samoobsługi. Stanowi to poważny problem dla opiekunów i zespołów dializujących, znacznie zwiększając im zadania pielęgnacyjne czy nawet transportowe.

Za spadek wydolności fizycznej są odpowiedzialne przede wszystkim miopatia mocznicowa i niedokrwistość. Miopatia mocznicowa charakteryzuje się zmniejszeniem powierzchni przekroju włókien mięśniowych i spadkiem liczby włókien mięśniowych typu II na rzecz włókien typu I, zmniejszeniem sumarycznego przekroju światła naczyń krwionośnych, co upośledza przepływ krwi w pracujących mięśniach, prowadzi do szybszego ich zakwaszenia i przyspiesza występowanie zmęczenia. Niskie stężenie hemoglobiny u chorych z PChN zmniejsza dowóz tlenu do wszystkich tkanek — w tym do pracujących mięśni. Prace mięśni pogarsza zaburzenie przewodnictwa nerwowego spowodowane neuropatią mocznicową wynikającą z degeneracji aksonów i segmentarnej demielinizacji nerwów. W mięśniach szkieletowych dochodzi do obniżenia stężenia Na^+K^+ ATP-azy, co także pogarsza funkcję włókien nerwowych, a gromadzące się na skutek niewydolności nerek w organizmie toksyny mocznicowe dodatkowo obniżają siłę skurczową mięśni [30].

Na sprawność fizyczną ma też wpływ stan psychiczny chorego długotrwale znajdującego się w stanie zagrożenia. Powoduje to nasilenie się lęku o zdrowie i życie, a przedłużający się proces chorobowy prowadzi u wielu pacjentów do rozwoju depresji z wszelkimi jej konsekwencjami. Ulegać ona może pogłębieniu w czasie długich pobytów w szpitalu i wskutek narastających problemów rodzinnych. Depresja, a u młodych chorych często wykazywany bunt wobec nieuleczalnej choroby, mogą skutkować niechęcią w stosunku do zespołu terapeutycznego i nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich.

▶▶ Pacjenci leczeni powtarzanymi dializami powinni być objęci kompleksową opieką. Obejmuje ona nie tylko optymalną dla danego pacjenta dializę, prawidłowe żywienie, farmakoterapię, ale również rehabilitację ruchową i psychologiczną ◀◀

Wszystko to sprawia, że jakość życia pacjentów dializowanych jest obniżona i — mimo postępu w dializoterapii w ostatnich latach — nie poprawia się. Dlatego pacjenci leczeni powtarzanymi dializami powinni być

objęci kompleksową opieką. Obejmuje ona nie tylko optymalną dla danego pacjenta dializę, prawidłowe żywienie, farmakoterapię, ale również rehabilitację ruchową i psychologiczną.

Piśmiennictwo

1. Angielski S. Metabolizm i patofizjologia nerek. W: Rutkowski B., Książek A. (red.). *Nefrologia*, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004.
2. EBPG Expert Group on Hemodialysis: European Best Practice Guidelines for Hemodialysis (part 1). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 7).
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am. J. Kidney Dis.* 2002; 2 (supl. 1): S1–S266.
4. Rutkowski B., Dębska-Ślizień A. Kwalifikacja do leczenia nerkozastępczego. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
5. Wańkowicz Z. Dializa otrzewnowa — 40 lat doświadczeń własnych. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004; 112: 19–24.
6. Lichodziejewska-Niemierko M., Wańkowicz Z., Rutkowski B. Wybór optymalnej metody dializy otrzewnowej. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
7. European Best Practice Guidelines for peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (supl. 9): ix1–ix37.
8. Zdrojewski Z., Stompór T. Techniki stosowane w hemodializie. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
9. Ledebó I. Convective dialysis therapies, current status and perspective. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2005; 9: 223–227.
10. Pasiński T., Myśliwiec M., Imieli J. (red.). *Kardionefrologia*. Wyd. 2. Medical Tribune Polska, Warszawa 2007.
11. K/DOQI Clinical Practice Guideline for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am. Kidney Dis.* 2005; 45 (supl. 3): S1–S153.
12. Bleyer A.J. Sudden death Prevention. Syllabus Clinical Nephrology Conference ASN, San Francisco 2007: 201.
13. Herzog C. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspective of a cardiologist. *Semin. Nephrol.* 2005; 25: 363–366.
14. Kotanko P., Levin N.W., Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 808–812.
15. Vanholder R., Van Laecke S., Verbeke F. i wsp. Uraemic toxins and cardiovascular disease: in vitro research versus clinical outcome studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 1: 2–10.
16. Cheung A.K., Levin N.W., Greene T. i wsp. Effect of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 3251–3263.
17. Delmez J.A., Yan G., Bailey J. i wsp. Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: result from HEMO Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 46: 131–138.
18. Locatelli F., Hannedouche T., Jacobson S. i wsp. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J. Nephrol.* 1999; 12: 85–88.
19. Van der Weerd N.C., Penne E.L., van der Dorpel M.A. i wsp. Haemodiafiltration: promise for future? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 438–443.
20. Krane V., Krieter D.H., Olschewski M. i wsp. Dialyser membrane characteristics and outcome of patient with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 267–275.
21. Tattersal J., Martin-Malo A., Pedrini P. i wsp. EBPG guideline on hemodialysis strategies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 2): ii5–ii21.
22. Pedrini L.C. On-line hemodiafiltration: technic and efficiency. *J. Nephrol.* 2003; 16 (supl. 7): S57–S63.
23. Canaud B., Bragg-Gresham J.L., Marshal M.R. i wsp. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: european results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; 69: 2097–2093.
24. Renke M., Durlik M. Powikłania infekcyjne u chorych leczonych nerkozastępczo. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
25. Mendelssohn D.C., Benaroya M. The modern haemodialysis factory: must quality improvement trump personalized care? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 786–788.
26. Oko A., Smoleński O., Klinger M., Rutkowski B. Kompleksowa opieka nad pacjentem leczonym powtarzanymi hemodializami. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
27. Więcej A., Chudek J. Zaburzenia hormonalne i metaboliczne u chorych leczonych nerkozastępczo. W: Rutkowski B. (red.). *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.
28. Weizman R., Weizman A., Levi J. i wsp. Sexual dysfunction associated with hyperprolactinemia in males and females undergoing hemodialysis. *Psychosom. Med.* 1983; 45: 259–169.
29. Lew-Starowicz M., Lew-Starowicz Z., Gellert R. The sexuality and quality of life of hemodialysis patients. *Eur. J. Sexual Health* 2006; 15: 6–12.
30. Brouns R., De Deyn P.P. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; 107: 1–16.