



Gdański Uniwersytet Medyczny
Medical University of Gdansk

Alicja Ryta

**Czynniki wpływające na stan nawodnienia i adekwatność
dializoterapii pacjentów leczonych metodą dializy
otrzewnowej.**

***Factors influencing hydration status and dialysis adequacy
of patients treated with peritoneal dialysis.***

Gdańsk 2017

Wydano za zgodą Dziekana Wydziału Lekarskiego
Issued with the consent of Dean of Medical Faculty

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

*Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine
Medical University of Gdansk*

Promotor/Supervisor

dr hab. med. Michał Chmielewski

Gdański Uniwersytet Medyczny/ *Medical University of Gdansk*

Składam serdeczne podziękowania

mojemu promotorowi

panu dr. hab. med. Michałowi Chmielewskiemu

za opiekę merytoryczną, cenne uwagi i wskazówki, za zaangażowanie, cierpliwość i ciągłe
mobilizowanie do pracy

Moim Rodzicom, Patrycji, Krzysztofowi i Marii

Za nieustanne wsparcie i obecność

Spis treści

Lista skrótów.....	5
I. Wprowadzenie.....	7
II. Ogólny cel pracy.....	9
Cel szczegółowy 1	9
Cel szczegółowy 2.....	10
Cel szczegółowy 3.....	10
III. Wyniki i dyskusja	
1. Znaczenie resztkowej funkcji nerek w dializoterapii otrzewnowej (ang. The role of residual renal function in peritoneal dialysis patients).....	12
2. Wpływ płci i adekwatności dializy na niedokrwistość pacjentów dializowanych otrzewnowo (ang. Impact of gender and dialysis adequacy on anaemia in peritoneal dialysis).....	15
3. Stan nawodnienia pacjentów dializowanych otrzewnowo z użyciem biozgodnych płynów dializacyjnych (ang. Hydration status of patients dialyzed with 'biocompatible' peritoneal dialysis fluids).....	24
VI. Piśmiennictwo.....	36
VII. Wnioski.....	44
VIII. Streszczenie.....	45
IX. Abstract.....	48
Załącznik: Publikacje	

Lista skrótów/Abbreviations

ADO/APD - automatyczna dializa otrzewnowa (ang. automated peritoneal dialysis)

ADPKD - autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ang. autosomal dominant polycystic kidney disease)

Ar - faza przedsionkowa (ang. atrial reversal), faza przepływu wstecznego krwi do żyły płucnej podczas skurczu przedsionka

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

CADO/CAPD - ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis)

CI - przedział ufności (ang. confidence interval)

CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), wskaźnik pojemności minutowej

CrCl - klirens kreatyniny (ang. creatinine clearance)

CVD - choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease)

DM – cukrzyca (ang. diabetes mellitus)

ECW - zewnątrzkomórkowa zawartość wody (ang. extracellular water)

ERI - wskaźnik oporności na erytropetynę (ang. erythropoietin resistance index)

ESA - środki stymulujące erythropoezę (ang. erythropoiesis stimulating agents)

ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease)

GDP - produkty degradacji glukozy (ang. glucose degradation products)

Hb – hemoglobina (ang. haemoglobin)

HS - stan nawodnienia (ang. hydration status)

ICW - wewnątrzkomórkowa zawartość wody (ang. intracellular water)

IVC - żyła główna dolna (ang. inferior vena cava)

Kt/V- klirens mocznika (ang. urea clearance)

LVD - wymiar końcoworozukrczowy lewej komory (ang. left ventricular end-diastolic diameter)

LAV - objętość lewego przedsionka (ang. left atrial volume)

LVS - wymiar skurczowy lewej komory (ang. left ventricular systolic diameter)

PChN - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)

PD - dializa otrzewnowa (ang. peritoneal dialysis)

RAAS - układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system)

rGFR - resztkowa filtracja kłębuszkowa (ang. residual glomerular filtration rate)

RR - ryzyko względne (ang. relative risk)

RRF - resztkowa funkcja nerek (ang. residual renal function)

RRT - terapia nerkozastępcza (ang. renal replacement therapy)

SVI - wskaźnik objętości wyrzutowej (ang. stroke volume index)

TBW - całkowita woda ustroju (ang. total body water)

Wprowadzenie

W Polsce, w ciągu roku, ponad 130 osób na milion mieszkańców rozwija schyłkową niewydolność nerek i wymaga rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [1].

Dializoterapia jest metodą ratującą życie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Jednak chorzy leczeni nerkozastępczo charakteryzują się krótszym przeżyciem w stosunku do populacji ogólnej, co jest związane z większą chorobowością sercowo-naczyniową, a także z powikłaniami samej dializoterapii. Objawy towarzyszące mocznicy, restrykcja przyjmowanych płynów, współchorobowość, konieczność regularnych zabiegów dializy sprawiają, że także jakość życia chorych poddawanych leczeniu nerkozastępczemu jest niższa niż w pozostałej populacji.

Dializa otrzewnowa, obok hemodializy i transplantacji nerki, jest uznaną metodą leczenia nerkozastępczego. Wykorzystując właściwości błony otrzewnowej pacjenta, poprzez zjawiska dyfuzji, konwekcji i osmozy, umożliwia skuteczne odwodnienie i eliminację toksyn mocznicowych. Początki dializoterapii otrzewnowej sięgają XIX wieku, kiedy Henri Dutrochet oraz szkocki chemik Thomas Graham odkryli procesy osmozy i dyfuzji, a angielski fizjolog Ernest Henry Starling zaprezentował pierwsze próby użycia błony otrzewnowej jako błony półprzepuszczalnej. W Polsce Marcei Landsberg, Henryk Gnoiński i Tadeusz Szenkier w latach 1923-1935 prowadzili badania doświadczalne nad zastosowaniem dializy otrzewnowej u królików z mocnicą [3,4]. Pierwszy zabieg dializy otrzewnowej u człowieka został wykonany przez Georga Gantera w Wurzburgu w 1923 u pacjentki z nefropatią zaporową w przebiegu raka macicy. W Polsce pierwszą dializę otrzewnową u pacjenta z ostrą niewydolnością nerek przeprowadzili w 1953 roku w Warszawie Tadeusz Orłowski i Jan Nielubowicz [2].

Przełomowym momentem w rozpowszechnieniu dializy otrzewnowej jako metody leczenia nerkozastępczego było opracowanie ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) w latach 80. XX wieku. Od tego czasu liczba chorych dializowanych otrzewnowo wzrosła z 12 000 do 219 000 osób w 2010 roku [2]. Obecnie największy odsetek chorych dializowanych otrzewnowo, wśród ogółu pacjentów poddawanych dializoterapii, można odnotować w Hong Kongu (78%), Meksyku (59%), Nowej Zelandii (35%) [2]. W Polsce dializa otrzewnowa jest stosunkowo mniej rozpowszechniona. Obecnie, tą formą terapii, leczonych jest około 7% ogółu pacjentów dializowanych [1]. Jest to metoda o porównywalnej z hemodializą skuteczności, charakteryzująca się również podobną chorobowością i śmiertelnością, wynoszącą obecnie około 12% rocznie [1,5]. Jest to śmiertelność wysoka, porównywalna z obserwowaną w rozsianych chorobach nowotworowych. Przewlekła intoksykacja organizmu, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, wapniowo-fosforanowej, kwasowo-zasadowej, anemia, problemy z odwodnieniem, etc. sprawiają, że powikłania sercowo-naczyniowe, infekcyjne i inne są wielokrotnie częstsze, w porównaniu z populacją ogólną. Stąd wysiłki badaczy zajmujących się dializoterapią na całym świecie ukierunkowane są na optymalizację tej formy leczenia nerkozastępczego z nadzieją na wydłużenie życia pacjentów. Również, w założeniu, niniejsza praca i uzyskane wyniki przełożą się na lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za adekwatność dializoterapii, stan nawodnienia pacjentów oraz leczenie chorób współistniejących, szczególnie powszechnie występującej niedokrwistości, przez co przyczynią się do indywidualizacji terapii mającej na celu poprawę rokowania i jakości życia dializowanych chorych.

Cel pracy

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi istotny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny z powodu stale rosnącej liczby chorych. W Polsce, co roku, ponad 130 pacjentów na milion mieszkańców rozwija schyłkową niewydolność nerek i wymaga rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [5]. Głównymi celami leczenia pacjentów dializowanych jest poprawa przeżycia i zapewnienie dobrej jakości życia, a więc minimalizacja objawów mocznicy i utrzymanie optymalnego stanu nawodnienia chorego. Podstawą skutecznej terapii nerkozastępczej jest indywidualizacja leczenia każdego chorego.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest charakterystyka i analiza czynników, których modyfikacja mogłaby poprawić skuteczność leczenia nerkozastępczego metodą dializy otrzewnowej, wpływając na poprawę bilansu płynowego, adekwatności dializoterapii oraz spowolnienie rozwoju powikłań, zwłaszcza w zakresie chorób układu sercowo- naczyniowego, które zajmują pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów osób ze schyłkową niewydolnością nerek.

Cel szczegółowy 1

Pierwszym etapem rozprawy doktorskiej jest przegląd piśmiennictwa w temacie znaczenia resztkowej funkcji nerek w poprawie rokowania pacjentów poddawanych dializoterapii otrzewnowej. Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, rozpoczynający leczenie nerkozastępcze, mają z reguły zachowaną diurezę. Jest ona określana mianem resztkowej funkcji nerek (RRF, ang. residual renal function). W niniejszej pracy opisano korzyści wynikające z utrzymania RRF w dializoterapii otrzewnowej, z których najważniejszą jest redukcja śmiertelności, wykazana w dużych prospektywnych i obserwacyjnych badaniach

klinicznych. Przedstawiono prace porównujące wpływ poszczególnych form dializoterapii na utrzymanie RRF. Wreszcie analizowano możliwości zachowania RRF wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo z uwzględnieniem metod nefarmakologicznych, farmakologicznych oraz samej dializoterapii.

Cel szczegółowy 2

Kolejnym etapem przewodu doktorskiego jest retrospektywna analiza danych dotyczących niedokrwistości i jej leczenia za pomocą środków stymulujących erytropoezę (ESA, ang. erythropoiesis stimulating agents) u pacjentów dializowanych otrzewnowo, z uwzględnieniem płci, stosowanych dawek ESA oraz osiągniętej adekwatności dializoterapii, wyrażonej wielkością współczynnika Kt/V.

Analiza składa się z dwóch części. Pierwszą stanowi badanie przekrojowe poziomu hemoglobiny i stosowanej dawki erytropoetyny wśród 2180 pacjentów dializowanych otrzewnowo w Polsce latach 2012-2015. Dane pochodzą z ogólnopolskiego rejestru chorych leczonych nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej.

Drugą część stanowi badanie kliniczno-kontrolne obejmujące grupę 88 chorych, którzy w latach 2009-2013 rozpoczęli leczenie nerkozastępcze metodą dializy otrzewnowej w ośrodku dializy otrzewnowej w Gdańsku. Okres obserwacji wynosił 36 miesięcy, podczas którego badano, w odstępach 12 miesięcznych, m.in.: stężenie hemoglobiny, tygodniową dawkę ESA, Kt/V z uwzględnieniem składowej nerkowej i otrzewnowej.

Cel szczegółowy 3

Ostatnim etapem rozprawy doktorskiej było zbadanie wpływu biozgodnych płynów dializacyjnych na stan nawodnienia pacjentów dializowanych otrzewnowo i adekwatność

dializoterapii. W prospektywnej 24-miesięcznej analizie wzięło udział 18 chorych, dotychczas dializowanych z użyciem płynów konwencjonalnych, z których u dziewięciu, w momencie rozpoczęcia badania, zastosowano płyny biozgodne (z neutralnym pH i zredukowanym stężeniem produktów degradacji glukozy), a pozostałych dziewięciu pozostawiono na dotychczasowym leczeniu. Ocena stanu nawodnienia pacjentów oparta była na badaniu fizykalnym, danych odnośnie masy ciała pacjentów, ciśnienia tętniczego, uzyskiwanej ultrafiltracji, objętości wydalanego moczu. Ponadto zastosowano metodę bioimpedancji elektrycznej, w której oceniano całkowitą wodę ustroju, wodę poza- i wewnątrzkomórkową oraz bezwzględny stan nawodnienia. Badanie fizykalne i bioimpedancję powtarzano w 6, 12 i 24 miesiącu badania. Uzupełnieniem badania była szczegółowa ocena echokardiograficzna pacjentów, przeprowadzona na początku badania, po roku i dwóch latach analizy.

Wyniki i dyskusja

1. Znaczenie resztkowej funkcji nerek w dializoterapii otrzewnowej

Znaczenie resztkowej funkcji nerek w dializoterapii otrzewnowej. Forum Nefrol. 2015; t. 8, nr 1, s. 14-20

Resztkowa funkcja nerek (RRF) to zdolność nerek własnych pacjentów dializowanych do usuwania z organizmu wody i toksyn mocznicowych [6-9]. Istnieją liczne dowody na korzystny wpływ RRF na adekwatność terapii nerkozastępczej, jakość życia i rokowanie dializowanych pacjentów.

Przewodnienie i nadciśnienie tętnicze u pacjentów bez RRF może prowadzić do przerostu mięśnia sercowego. Resztkowa diureza w znacznym stopniu przyczynia się do wydalania wody i sodu, co poprawia kontrolę płynową pacjentów i wpływa na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego [10].

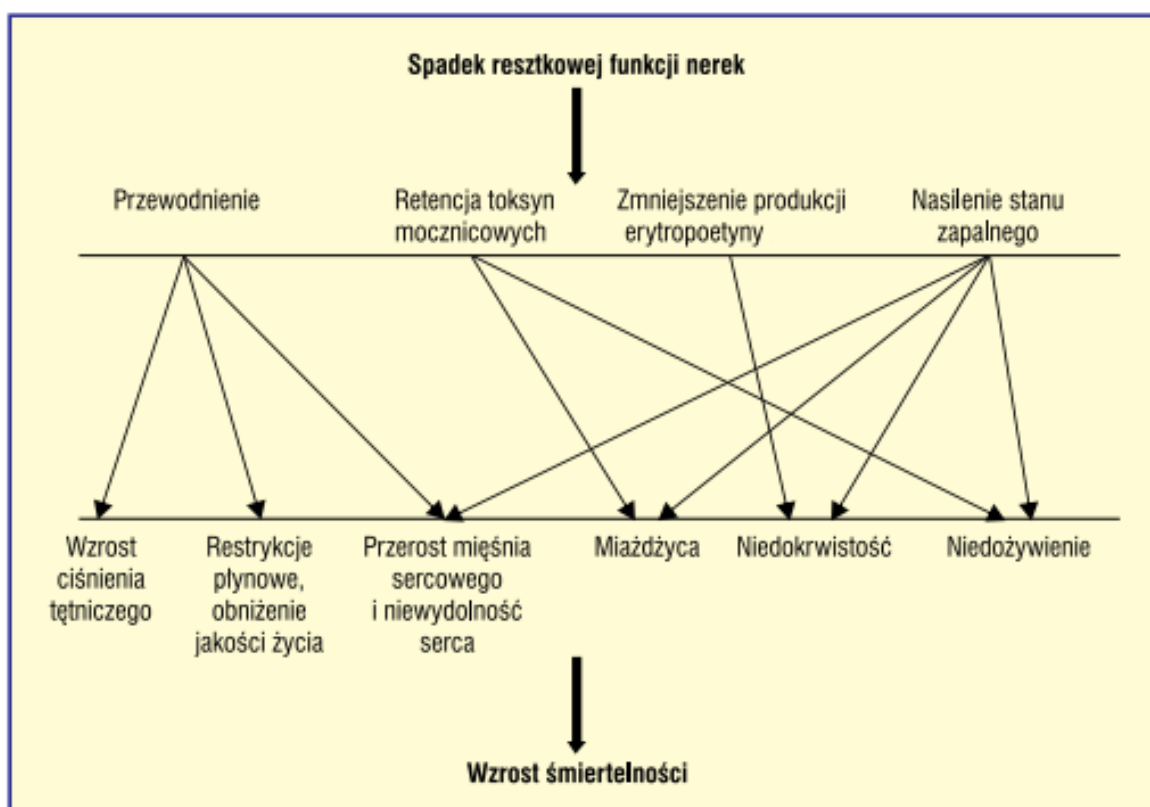
Utrzymanie RRF wiąże się z mniejszym nasileniem anemii i mniejszym zapotrzebowaniem na erytropoetynę [11] oraz z poprawą gospodarki wapniowo-fosforanowej [12]. Pozytywny wpływ RRF na powyższe parametry ma między innymi związek z usuwaniem przez nerki własne mocznicowych cząsteczek o małej, a szczególnie o średniej masie cząsteczkowej (np. beta2 -mikroglubuliny), które w bardzo ograniczonym stopniu podlegają dializie [13,14].

Wśród toksyn mocznicowych, usuwanych dzięki RRF, jest również wiele wpływających hamująco na apetyt, a więc utrzymanie RRF ma znaczenie w utrzymaniu apetytu, a w konsekwencji poprawie stanu odżywienia pacjentów [15]. Ponadto zwiększone stężenie toksyn mocznicowych u pacjentów bez RRF nasila stres oksydacyjny organizmu, prowadząc do

aktywacji monocytów, produkcji cytokin prozapalnych i nasilenia przewlekłego procesu zapalnego, dodatkowo pogarszając rokowanie pacjentów z PChN [16].

W istocie, zachowanie RRF stanowi niezależny czynnik poprawy rokowania pacjentów leczonych dializą otrzewnową [17,18], co potwierdzają duże badanie kliniczne (CANUSA, ADEMEX oraz NECOSAD) [19-21].

Zagrożenia związane z utratą RRF przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Potencjalne zagrożenia związane z utratą resztkowej funkcji nerek

Ważne jest regularne monitorowanie RRF i podejmowanie prób jak najdłuższego jej utrzymania u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Niezależnymi czynnikami ryzyka utraty RRF jest płeć żeńska, rasa czarna, wywiad cukrzycy i zastoinowa niewydolność serca [22]. Istnieje jednak również grupa czynników, na które mamy wpływ, takich jak wybór metody leczenia nerkozastępczego, unikanie środków nefrotoksycznych, stosowanie leków o

udowodnionym działaniu nefroprotekcyjnym (np. leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron).

Uznany jest fakt dłuższego zachowania RRF w dializoterapii otrzewnowej, w porównaniu z hemodializą [23,24]. Poprzez właściwy dobór rodzaju i przepisu dializy [25-30], wykorzystanie płynów biozgodnych [31-34], stosowanie leków wykazujących właściwości nefroprotekcyjne [35-37] i ostrożne stosowanie nefrotoksycznych leków i środków kontrastowych [38-43], a także dobór odpowiedniej diety [44], można zwolnić tempo spadku RRF, poprawiając rokowanie dializowanych pacjentów.

2. Wpływ płci i adekwatności dializy na niedokrwistość u pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Impact of gender and dialysis adequacy on anaemia in peritoneal dialysis

Int Urol Nephrol. 2017. doi: 10.1007/s11255-016-1499-1. – w druku

Niedokrwistość towarzyszy schyłkowej niewydolności nerek, spowodowana jest głównie względnym niedoborem erytropoetyny i ma znaczący wpływ na jakość życia pacjentów, a także na ich rokowanie. Zalecane stężenie hemoglobiny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest jednakowe u obu płci [45]. Inaczej jest w populacji ogólnej, gdzie normy stężenia hemoglobiny są wyższe u mężczyzn, niedokrwistość u kobiet rozpoznaje się poniżej poziomu Hb 11,5-12 g/dL, a u mężczyzn poniżej 13-13,5 g/dL [46]. Różnice w stężeniu hemoglobiny między obiema płciami spowodowane są najpewniej kilkoma czynnikami, wśród których wymienia się wpływ hormonów płciowych, niedobór żelaza u kobiet spowodowany jego utratą wskutek krwawienia miesięcznego, a w niektórych populacjach również niedoborami pokarmowymi [46]. Otwartym pozostaje zagadnienie, czy wśród osób dializowanych, leczenie niedokrwistości powinno skutkować identycznymi stężeniami hemoglobiny u kobiet i mężczyzn.

Adekwatność dializy jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na stopień nasilenia niedokrwistości i odpowiedź na zastosowaną erytropetynę [47]. Pacjenci z nieadekwatną dawką dializy charakteryzują się opornością na ESA i trudniej jest u nich osiągnąć zalecany poziom hemoglobiny [48]. W przypadku hemodializy obserwuje się odwrotną zależność pomiędzy osiąganym Kt/V, a dawką ESA, a zwiększona dawka dializy skutkuje wzrostem hematokrytu [49,50].

Pierwsza część badania objęła analizę stężenia hemoglobiny i stosowanej dawki ESA wśród 2180 pacjentów dializowanych otrzewnowo w Polsce latach 2012-2015. Dane pochodzą z

ogólnopolskiego rejestru chorych leczonych nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej. Poza poziomem hemoglobiny i dawką ESA, uzyskano dane dotyczące chorób współistniejących oraz wielkości tygodniowego całkowitego klirensu Kt/V.

Polski Rejestr Dializy Otrzewnowej powstał na wniosek Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii i co roku jest aktualizowany na podstawie danych przesyłanych przez ośrodki dializy otrzewnowej w całej Polsce.

Drugą część stanowiło badanie kliniczno-kontrolne, którego założeniem było głębsze poznanie mechanizmów wpływu płci i adekwatności dializy na niedokrwistość i zapotrzebowanie na ESA u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Badanie objęło grupę 88 chorych, którzy w latach 2009-2013 rozpoczęli leczenie nerkozastępcze metodą dializy otrzewnowej w ośrodku dializy otrzewnowej w Gdańsku.

Pacjentów obserwowano do momentu śmierci, transplantacji nerki, zmiany metody dializy na hemodializę, albo do końca okresu obserwacji, który wynosił 36 miesięcy, podczas którego badano, w odstępach 12 miesięcznych, m.in.: stężenie hemoglobiny, tygodniową dawkę ESA na kg masy ciała, całkowity tygodniowy współczynnik adekwatności dializoterapii Kt/V, nerkowy Kt/V i otrzewnowy Kt/V. Większość pacjentów otrzymywało erytropoetynę beta jako ESA (NeoRecormon, Roche Pharma AG; Grenzach-Wyhlen, Germany). U pacjentów otrzymujących ESA inne niż erytropetyna beta, tygodniową dawkę ESA przeliczono na jednostki erytropetyny beta.

Wskaźnik oporności na erytropetynę wyznaczono jako stosunek tygodniowej dawki ESA w przeliczeniu na kg masy ciała i stężenia Hb.

Badania laboratoryjne były wykonane z użyciem rutynowych metod oznaczania w lokalnym laboratorium. Poza wymienionymi wyżej parametrami, zawierały również: mocznik, kreatyninę, albuminę, białko C-reaktywne (CRP, ang. C-reactive protein), żelazo, ferrytrynę, saturację transferyny.

Dane dotyczące występowania chorób sercowo-naczyniowych (CVD, ang. cardio-vascular disease), cukrzycy (DM, ang. diabetes mellitus) i nadciśnienia tętniczego uzyskano w oparciu o historię choroby pacjentów. Filtracja kłębuszkowa była szacowana na podstawie wzoru MDRD [51].

Protokół badania uzyskał akceptację miejscowej Komisji Bioetycznej.

Wyniki prezentowane są odpowiednio jako procenty, średnia i odchylenie standardowe lub mediana oraz zakres międzykwartylowy. Rozkład normalny został zweryfikowany za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotną. Wyniki pomiędzy dwiema grupami oceniano testem t-Studenta lub testem Manna-Whitneya. W celu zbadania zależności między zmiennymi, użyto współczynnika korelacji Pearsona (r). Związek między zmiennymi oceniano stosując wieloczynnikową analizę regresji. Statystyczne opracowanie wyników przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania statystycznego STATISTICA PL v 12,0 (StatSoft, Kraków, Polska).

Przekrojowe badanie danych uzyskanych z krajowego rejestru pacjentów dializowanych otrzewnowo dotyczy grupy 2180, w tym 1023 kobiet i 1157 mężczyzn. Klinikzną charakterystykę badanej grupy zawiera **Tabela 1**. Mężczyźni charakteryzowali się większą współchorobowością i gorszą adekwatnością dializy, w porównaniu do kobiet. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym mieli niższy poziom hemoglobiny w porównaniu do pacjentów z prawidłowym ciśnieniem krwi ($11,2 \pm 1,6$ vs $11,4 \pm 1,8$ g/dL; $p < 0,05$). Jednak nie była to zależność związana z leczeniem blokerami RAAS, ponieważ stężenie Hb było takie samo u pacjentów przyjmujących i nie przyjmujących ww. leki (odpowiednio $11,3 \pm 1,6$ vs $11,3 \pm 1,7$ g/dL). Stwierdzono słabą, tym niemniej istotną statystycznie korelację pomiędzy całkowitym Kt/V i stężeniem Hb ($r = 0,13$; $p < 0,05$) i znaczącą ujemną korelację pomiędzy osiąganym Kt/V, a stosowaną dawką ESA ($r = -0,19$; $p < 0,05$). Podczas analizy stężenia Hb w zależności od płci stwierdzono wyższe stężenia Hb u mężczyzn niż u kobiet ($11,5 \pm 1,6$ vs $11,2 \pm 1,4$ g/dL; $p <$

0,001). W wieloczynnikowej analizie regresji, płeć okazała się niezależnym czynnikiem wpływającym na stężenie Hb, obok uzyskanej wartości Kt/V, współistnienia cukrzycy i nadciśnienia tętniczego (złożony $R^2 = 0,31$, $p < 0,001$). Odsetek mężczyzn leczonych ESA był znacząco niższy niż u kobiet (69 vs 76%; $p < 0,001$). Podobnie, średnia tygodniowa dawka ESA była niższa, w porównaniu do kobiet (2344 ± 1422 vs 2691 ± 1821 j.; $p = 0,001$).

Table 1. Baseline characteristics of the 2180 prevalent PD patients; DM – diabetes mellitus; GN – primary glomerulonephritis; ADPKD – autosomal dominant polycystic kidney disease

	Men (n=1157)	Women (n=1023)	p-value
Age	61 (48 - 71)	61 (47 - 72)	NS
DM %	33	29	0.03
Hypertension%	83	75	0.001
GN %	20	15	0.001
ADPKD %	4	6	0.03
Kt/V	2.25 ± 0.67	2.47 ± 0.74	0.001
Albumin (g/l)	32.1 ± 13.8	31.4 ± 13.9	NS

Drugą część badania stanowiła analiza przeprowadzona wśród 88 pacjentów, którzy rozpoczęli pierwotnie leczenie nerkozastępcze metodą dializy otrzewnowej w latach 2009-2013. Badana kohorta składała się z 53 mężczyzn i 35 kobiet. Przyczyną choroby nerek u 25 pacjentów było pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek (28%), cukrzyca u 15 chorych (17%), nefropatia nadciśnieniowa u 5 (6%), ADPKD u 5 (6%), a u 38 pacjentów przyczyna była inna, bądź nie zdiagnozowano etiologii choroby nerek (43%). Rozpowszechnienie poszczególnych przyczyn chorób nerek było podobne u obu płci. Wśród ogółu chorych, 67 pacjentów było dializowanych

za pomocą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej - CADO (76%), a 21 za pomocą automatycznej dializy otrzewnowej - ADO (24%). Również tu nie obserwowano różnic między płciami. Klinikną charakterystykę kohorty zawiera **Tabela 2**. Mężczyźni byli nieco starsi od kobiet i charakteryzowali się wyższą współchorobowością, w porównaniu do kobiet. Wyjściowo mieli również podwyższone CRP, stężenie fosforanów i wskaźnik masy ciała (BMI, ang. body mass index). Żaden z powyższych czynników nie okazał się istotnym czynnikiem zmienności stężenia Hb w analizie wariancji. Stężenie żelaza było podobne w obu grupach. Spośród 53 badanych mężczyzn, dziesięciu (19%) otrzymywało doustną suplementację żelaza standardową dawką 100 mg siarczanu żelaza dziennie. Wśród kobiet, pięć (14%) otrzymywało żelazo na początku badania ($p = \text{NS}$). Podczas okresu badania odsetek pacjentów otrzymujących suplementację żelaza wzrastał, osiągając 47% u mężczyzn i 55% u kobiet na koniec trzyletniego okresu obserwacji ($p = \text{NS}$).

Mężczyźni zaczynali dializę z wyższym eGRF, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ($9,7 \pm 3,8$ vs $8,6 \pm 3,2$ ml/min/1.73m²).

Table 2. Baseline characteristics of the 88 incident PD patients; CVD – cardio-vascular disease; DM – diabetes mellitus; BMI – body mass index; hsCRP – high sensivity C-reactive protein; TSAT - transferrin saturation; PTH – parathyroid hormone; Ca – calcium; P – phosphate; RRF – residual renal function

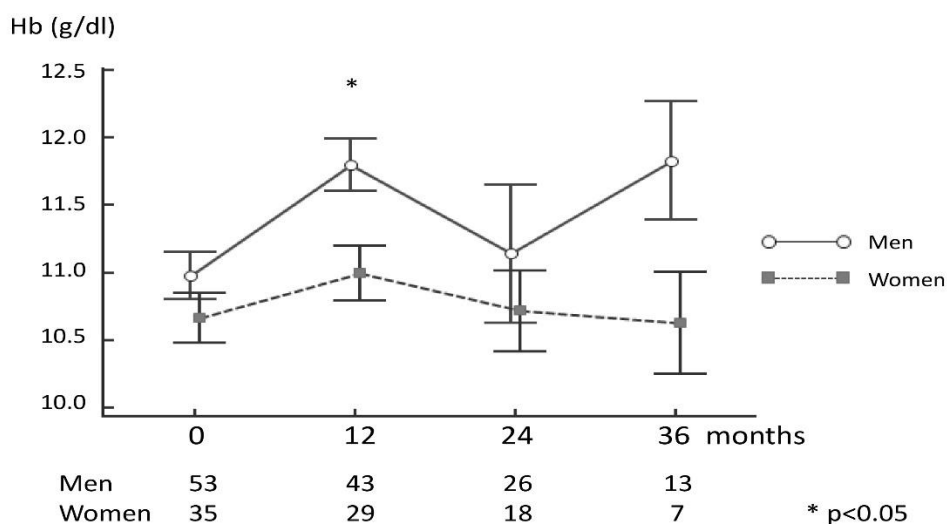
	Men (n=53)	Women (n=35)	p-value
Age (years)	57 (44-67)	50 (35-64)	NS
CVD (%)	47	26	0.05
DM (%)	34	31	NS
Hypertension (%)	100	94	NS
Body mass (kg)	79.6 ± 11.1	62.1 ± 12.5	0.01
BMI	25.3 ± 3.3	23.3 ± 4.5	0.01
Albumin (g/L)	37.3 ± 3.9	37.06 ± 3.6	NS
hsCRP (mg/L)	3.85 (1.60-8.20)	1.40 (0.70-3.80)	0.01
Iron (mcg/dL)	72.9 ± 24.5	64.7 ± 25.2	NS
Ferritin (ng/ml)	166 (83-211)	140 (73-332)	NS
TSAT (%)	27.0 ± 11.2	26.2 ± 12.0	NS
PTH (pg/ml)	330 ± 241	349 ± 257	NS
Ca (mg/dl)	8.92 ± 0.68	8.85 ± 0.76	NS
P (mg/dl)	5.39 ± 1.48	4.71 ± 1.28	0.03
RRF (ml/day)	1423 ± 652	1205 ± 594	NS

Wyjściowe stężenie hemoglobiny było niższe u kobiet, w porównaniu do mężczyzn, zjawisko podobne jak obserwowane w pierwszej części badania; **Rycina 1**. Należy podkreślić, że dziesięć kobiet (29%) i tylko trzech mężczyzn (6%) otrzymywało ESA w okresie przeddializacyjnym. Przez cały okres badania stężenie Hb, choć zmieniało się w czasie, było niższe u kobiet; **Rycina 1**. Różnica ta najbardziej wyraźna była po roku dializoterapii ($11,0 \pm$

1,1 vs $11,8 \pm 1,3$ g/dl; $p < 0,01$). Niższe stężenie Hb u kobiet skutkowało stosowaniem większych dawek ESA. Średnia dawka ESA u mężczyzn pozostawała na stałym poziomie przez okres obserwacji, podczas gdy u kobiet stale wzrastała; **Rycina 2**. Podobnie ERI, obliczony jako stosunek dawki ESA w przeliczeniu na masę ciała do stężenia Hb, był wyższy w przypadku kobiet. Wyjściowo ERI wynosił 2,81 (1,82-3,78) u kobiet, w porównaniu do 2,06 (1,37-2,94) u mężczyzn ($p = 0,04$). W wieloczynnikowej analizie regresji, biorąc pod uwagę wiek, współchorobowość, CRP, albuminy, suplementację żelaza, płeć była niezależnym czynnikiem wpływającym na ERI ($b = 0,34$; $p < 0,05$). Pod koniec 36-miesięcznego okresu obserwacji, ERI wynosił 5,66 (2,85-6,16) u kobiet w porównaniu do 3,06 (1,46-4,88) u mężczyzn i różnica ta okazała się nieistotna statystycznie jedynie z powodu małej liczby pacjentów pozostałych w badaniu.

Figure 1. Haemoglobin concentration in 88 incident PD patients

Figure 1.



**Figure 2. The dose of ESA; ESA – erythropoiesis stimulating agents in 88 incident PD patients,
BW – body weight**

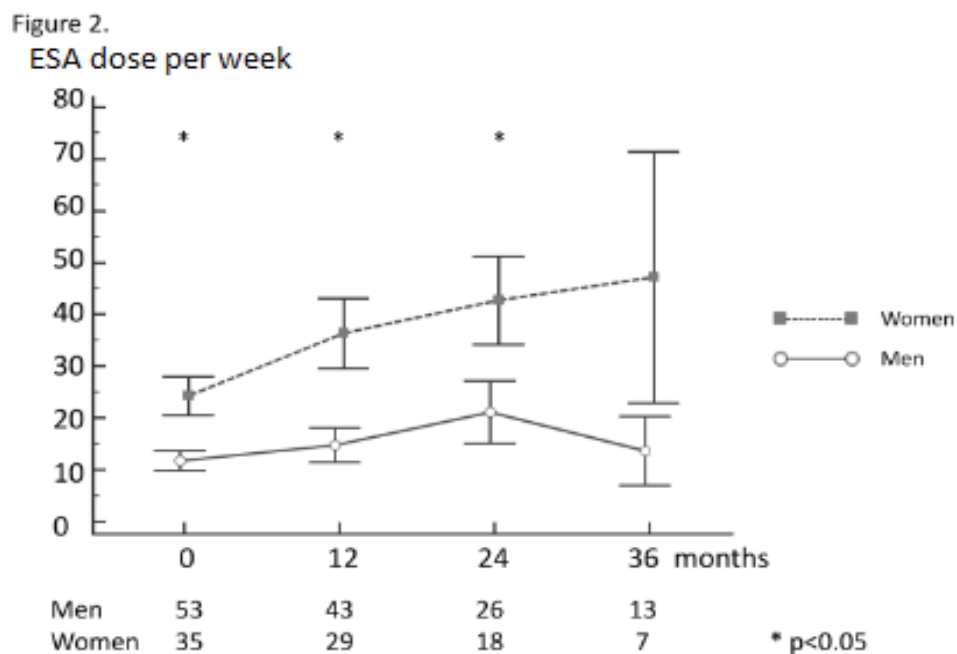


Figure3. Weekly total Kt/V in 88 incident PD patients

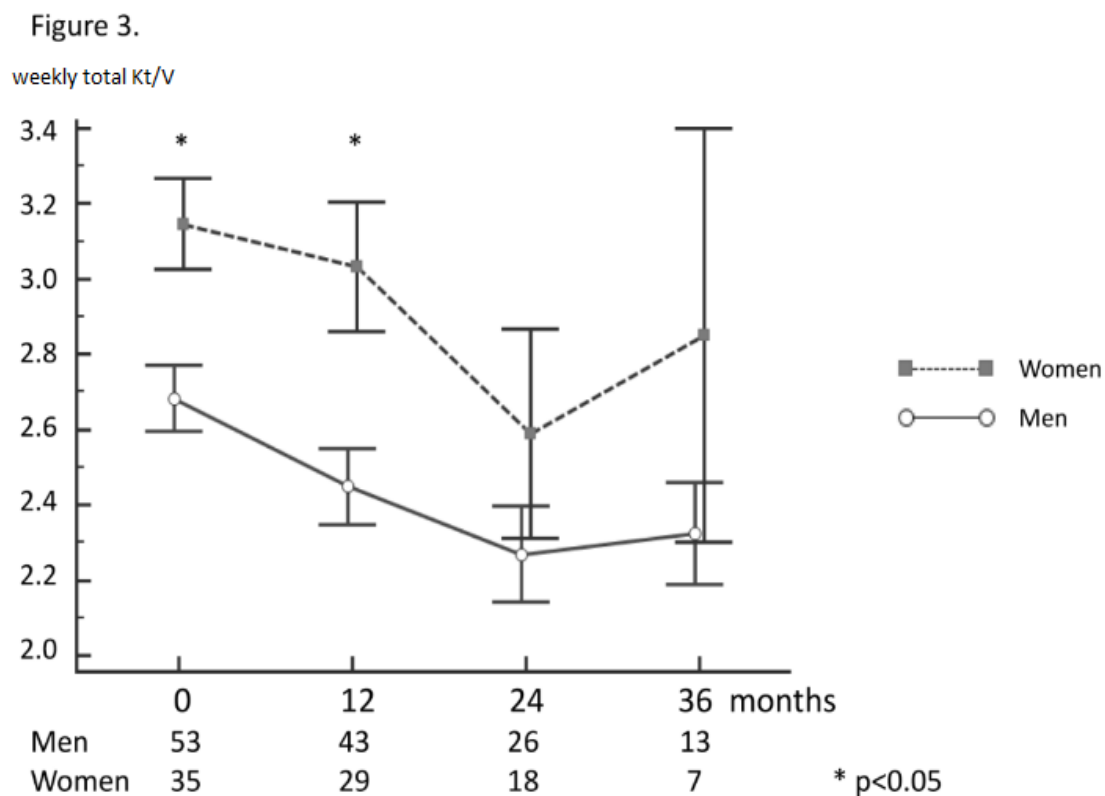
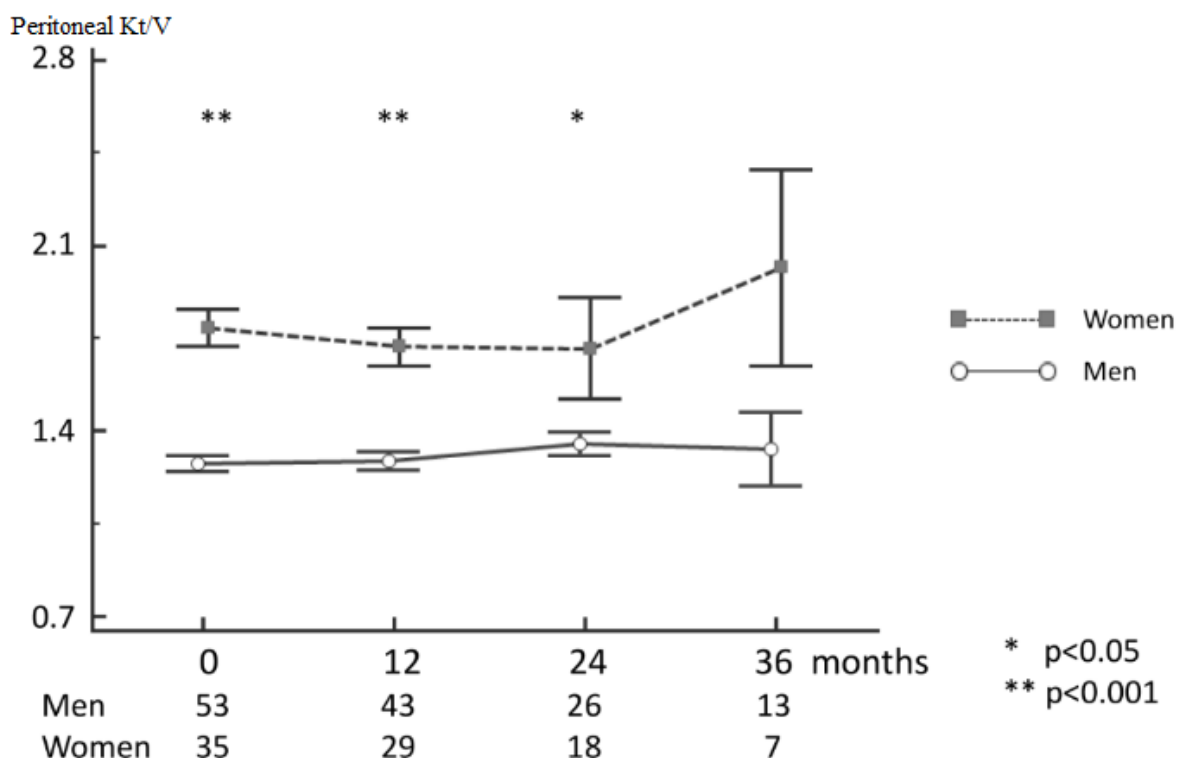


Figure 4. Peritoneal Kt/V in 88 incident PD patients

Figure 4.



Stężenie hemoglobiny było związane również z adekwatnością dializy, wyrażonej jako całkowity Kt/V. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia dializy współczynnik korelacji dla Hb i Kt/V wyniósł $r = 0,26$; $p < 0,05$. Tę zależność obserwowano przez cały okres badania, chociaż nie osiągnęła ona istotności statystycznej w kolejnych punktach czasowych. Podobnie jak u pacjentów z pierwszej części badania, stwierdzono ujemną zależność pomiędzy całkowitym Kt/V, a przepisaną dawką ESA, chociaż nie była to zależność istotna statystycznie w żadnym momencie okresu obserwacji. Całkowity Kt/V był wyższy u kobiet, niż u mężczyzn; **Rycina 3**, co wynikało z różnic w otrzewnowym Kt/V; **Rycina 4**. Należy podkreślić, że mimo dodatniej zależności pomiędzy Kt/V i stężeniem Hb oraz znacznie wyższej adekwatności dializoterapii u kobiet, miały one bardziej nasiloną niedokrwistość niż mężczyźni i otrzymywały wyższe dawki ESA.

Ponadto stężenie hemoglobiny było niższe u kobiet, mimo iż to mężczyźni charakteryzowali się wyjściowo wyższym stężeniem CRP i większą współchorobowością, dwoma uznanymi czynnikami ryzyka niedokrwistości [52]. Wyniki naszego badania są zgodne w wcześniejszych badaniach przeprowadzanych u pacjentów w okresie predializacyjnym i leczonych za pomocą hemodializy [49,53]. W populacji ogólnej normy stężenia hemoglobiny są różne dla kobiet i mężczyzn [46]. Podobnie u pacjentek hemodializowanych, niektórzy autorzy sugerują utratę żelaza podczas krwawień miesięcznych, jako przyczynę obniżonego stężenia żelaza i nasilenia niedokrwistości [54], jednak większość badań nie potwierdziła dotychczas związku pomiędzy stężeniem żelaza, a Hb u hemodializowanych kobiet [48,55]. Według naszej wiedzy, dotychczas nie było prac wyjaśniających to zagadnienie u pacjentów dializowanych otrzewnowo. W naszym badaniu stężenie żelaza było porównywalne u obu płci w obydwu kohortach, zarówno na początku badania jak i podczas okresu obserwacji.

Odpowiedź na ESA i wyrównanie niedokrwistości u dializowanych pacjentów zależy od wielu czynników [55,56]. Jednym z ważniejszych jest osiągnięta adekwatność dializy [48]. Toksyny mocznicowe mogą wpływać bezpośrednio hamująco na erytropoezę, co przyczynia się do nasilenia niedokrwistości i gorszej odpowiedzi na stosowane ESA. Badanie potwierdziło, że stężenie hemoglobiny zależy od całkowitego Kt/V w obu badanych kohortach. Co więcej, pierwsza część badania wykazała ujemną korelację między Kt/V i dawką ESA.

W obu badanych kohortach kobiety charakteryzowały się znacząco wyższym Kt/V, co w grupie kobiet dializowanych w gdańskim ośrodku spowodowane było wyższą dawką dializy, a więc otrzewnowym Kt/V. Najwyraźniej kobiety, charakteryzując się niższą objętością dystrybucji mocznika, w porównaniu do mężczyzn, osiągają wyższe wartości Kt/V w przypadku tej samej, standardowej, dawki dializy [58].

Pomimo lepszej adekwatności dializy, wśród badanych kobiet stwierdzono niższe poziomy Hb w stosunku do mężczyzn. Otwartym pozostaje pytanie, czy dalsze zwiększanie dawki dializy u

kobiet przełożyłoby się na poprawę stężenia Hb. Wiadomym jest jednak, że zwiększanie dawki dializy powyżej zalecanej przez wytyczne, nie przekłada się na poprawę odległych wyników pacjentów [59].

Mając niższe stężenie Hb, kobiety otrzymują wyższe dawki ESA. Wiadomo, że leczenie za pomocą ESA jest związane z ryzykiem wzrostu ciśnienia tętniczego, a także powikłań zakrzepowych [60]. Co więcej, ERI (wskaźnik oporności na ESA), opisywany jako stosunek dawki ESA do uzyskanego stężenia Hb koreluje z ryzykiem zgonu u pacjentów hemodializowanych [61]. Chociaż badania wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo nie wykazały tej zależności [62], pojawia się pytanie czy potrzebne jest zwiększanie dawki ESA u kobiet, aby osiągnąć stężenie Hb porównywalne z Hb u mężczyzn. Niezbędne wydają się kolejne badania, aby ustalić czy zwiększony ERI u kobiet, obserwowany w prezentowanym badaniu, wynika z oporności na ESA, czy po prostu fizjologicznie niższego stężenia Hb.

3. Stan nawodnienia pacjentów dializowanych otrzewnowo z użyciem płynów biozgodnych.

Hydration status of patients dialyzed with 'biocompatible' peritoneal dialysis fluids. Perit Dial Int. 2016; 36(3): 257-61.

Dializa otrzewnowa znajduje się wśród głównych metod leczenia nerkozastępczego. Od 1923, kiedy to Georg Gantner po raz pierwszy wykonał zabieg dializy otrzewowej, nieustannie poszukuje się optymalnych płynów dializacyjnych, skutecznych i bezpiecznych. Wprowadzenie w latach 70-tych XX wieku tzw. płynów biozgodnych wzbudziło spore nadzieje na poprawę rokowania dializowanych pacjentów. W porównaniu do tradycyjnych płynów dializacyjnych, płyny biozgodne charakteryzują się neutralnym lub prawie neutralnym pH, niższym stężeniem produktów degradacji glukozy, a niektóre, jako bufor, w miejscu mleczanów zawierają dwuwęglany. Początkowy entuzjazm osłabł gdy kolejne badania z użyciem płynów biozgodnych przynosiły sprzeczne wyniki co do ich wpływu na adekwatność dializy, stan nawodnienia, czy ryzyko powikłań infekcyjnych [63]. Niniejsze jednoośrodkowe prospektywne badanie miało na celu określenie wpływu zastosowania płynów biozgodnych na stan nawodnienia chorych dializowanych otrzewnowo.

Badana grupa obejmowała 18 dorosłych pacjentów dializowanych otrzewnowo. Za kryteria wyłączenia przyjęto: zależne od dializy powikłania w ciągu ostatnich ośmiu tygodni przed rozpoczęciem badania, więcej niż dwa epizody zapalenia otrzewnej w ciągu poprzedzających badanie sześciu miesięcy, obecność rozrusznika serca, stentów w naczyniach wieńcowych, jak również stan po amputacji kończyny. Wszyscy badani pacjenci wyjściowo dializowani byli z użyciem standardowych płynów dializacyjnych zawierających glukozę (Stay-safe[®], Fresenius, Bad Homburg, Niemcy). U dziewięciu spośród badanych chorych w momencie rozpoczęcia badania zmodyfikowano przepis dializy, wprowadzając płyny biozgodne, o niższym stężeniu produktów degradacji glukozy (Balance[®]; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Niemcy), a

kolejnych dziewięciu pozostawiono z dotychczas stosowanym przepisem dializy. Okres obserwacji trwał 24 miesiące. Wszyscy pacjenci leczeni byli z użyciem płynów o 1,5% zawartości glukozy, z czterema wymianami na dobę. Pierwotną przyczyną niewydolności nerek w grupie pacjentów stosujących płyny biozgodne były: u czterech pacjentów pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek, nefropatia cukrzycowa u trzech, nefropatia toczniowa u dwóch i zapalenie naczyń u jednego pacjenta. W grupie kontrolnej pięciu pacjentów miało niewydolność nerek na tle pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek, trzech na tle nefropatii cukrzycowej, jeden z pacjentów na tle nefropatii toczniowej i jeden z powodu ADPKD. Wszyscy badani mieli stwierdzone nadciśnienie tętnicze i otrzymywali leczenie farmakologiczne, zawierające niskie dawki blokerów konwertazy angiotensyny (ang. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor). Leczenie farmakologiczne nie uległo zmianie podczas okresu obserwacji. Ponadto pacjenci w obu grupach otrzymywali 120-160 mg furosemidu dziennie, i dawka ta nie uległa zmianie podczas okresu obserwacji. Każdy z pacjentów wyraził pismeną zgodę na udział w badaniu, a lokalna Komisja Bioetyczna zatwierdziła protokół badania.

Ocena stanu nawodnienia pacjentów obejmowała badanie przedmiotowe, pomiar masy ciała, pomiar ciśnienia tętniczego, ultrafiltracji i objętości moczu.

Ocenę zawartości wody w organizmie, z uwzględnieniem całkowitej wody ustroju (TBW, ang. total body water), wody zewnątrzkomórkowej (ECW, ang. extracellular water) oraz wody wewnątrzkomórkowej (ICW, ang. intracellular water), wykonano za pomocą bioimpedancji elektrycznej z użyciem Monitora Składu Ciała (Body Composition Monitor[®], Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Niemcy).

Powyższe pomiary przeprowadzono na początku badania, a następnie w 6, 12 i 24 miesiącu.

Dodatkowo wykonywano szczegółowe badanie echokardiograficzne na początku oraz w pierwszym i drugim roku okresu obserwacji. Badanie przeprowadzono z użyciem echokardiografu Philips 11XE Ultrasound System (Amsterdam, Holandia). Składało się na nie: dwuwymiarowe pomiary aorty, lewego przedsionka i obrazowanie jednowymiarowe M-mode lewej komory. Mierzone parametry obejmowały: wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory (LVD, ang. left ventricular end-diastolic diameter), wymiar skurczowy lewej komory (LVS, ang. left ventricular systolic diameter), wskaźnik objętości wyrzutowej (SVI, ang. stroke volume index), wskaźnik sercowy (CI, ang. cardiac index), żyłę główną dolną (IVC, ang. inferior vena cava), objętość lewego przedsionka (LAV, ang. left atrial volume), jak również parametry przepływu krwi: wczesny napływ mitralny, przedsionkową fazę napływu mitralnego, skurczową i rozkurczową fazę przepływu w żyłę płucnej, fazę przepływu wstecznego krwi do żyły płucnej podczas skurczu przedsionka.

Parametry laboratoryjne były mierzone na początku badania oraz w 6, 12 i 24 miesiącu. Oznaczano: CRP, prealbuminę, N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B (NTpro BNP), mocznik, kreatyninę, wapń i fosforany, stężenie Hb. Adekwatność dializy wyrażano jako Kt/V, a transport otrzewnowny stosując standardowy test ekwilibracji PET (ang. peritoneal equilibration test).

Wyniki badania prezentowane są jako średnie i standardowe odchylenie oraz jako mediana i zakres międzykwartyłowy. Rozkład normalny badano za pomocą testu Kolmogorova-Smirnowa. Wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotną. Wyniki pomiędzy dwiema grupami oceniano testem t-Studenta lub testem Manna-Whitneya. Opracowanie statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania statystycznego STATISTICA PL v 7.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK., USA).

Spośród 18 badanych, wszyscy uczestniczyli w pierwszej kontrolnej wizycie po 6 miesiącach. Dwóch pacjentów zostało wyłączonych z badania przed kolejną wizytą w 12 miesiącu, i

następnie kolejnych dwóch przed wizytą w 24 miesiącu (w obu przypadkach jeden pacjent pochodził z grupy badanej, jeden z kontrolnej). Przyczyną utraty pacjentów z analizy była transplantacja nerki. W czasie trwania badania nie obserwowano przypadków zapalenia otrzewnej. Wyjściową charakterystykę badanych pacjentów zawiera **Tabela 1**. Pacjenci dializowani z użyciem płynów biozgodnych byli nieznacznie starsi, z dłuższym okresem leczenia nerkozastępczego, co jednak nie było istotne statystycznie.

TABLE 1
Baseline Characteristics of the Studied Patients

	Stay*safe (n=9)	Balance (n=9)	P value
Age (years)	45.0 (38.0–50.0)	53.0 (43.6–62.0)	0.12
Gender (%M)	44	56	0.7
D/P	0.59±0.08	0.66±0.11	0.1
Time on dialysis (months)	16.4±12.2	26.6±13.1	0.1
Kt/V	2.34±0.45	2.36±0.63	0.91
RRF (mL)	1,117±693	1,133±1,119	0.97
NTproBNP (pg/mL)	97.5±92.6	83.0±79.0	0.72
hsCRP (mg/L)	7.96±9.09	8.72±8.00	0.84
Prealbumin (mg/dL)	31.6±5.8	34.1±4.9	0.32

M = male; RRF = residual renal function; D/P = dialysate/plasma; RRF = residual renal function; NTproBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

W czasie trwania badania u obu grup obserwowano zmniejszenie diurezy, w grupie kontrolnej wynoszące $40 \pm 29\%$, a grupie dializowanych z użyciem płynów biozgodnych $30 \pm 26\%$. Różnica w objętości moczu pomiędzy grupami nie była znacząca. Podobnie objętość moczu mierzona w 24 miesiącu była porównywalna w obu grupach. Ultrafiltracja pozostawała na stałym poziomie przez okres obserwacji w grupie pacjentów dializowanych z użyciem płynów standardowych, natomiast obniżała się u pacjentów dializowanych z użyciem płynów biozgodnych; **Rycina 1**. Na koniec okresu obserwacji, średnia ultrafiltracja w grupie kontrolnej

wynosiła 1317 ± 363 ml, a w grupie badanej 929 ± 404 ml ($p=0,06$). Stosunek stężenia kreatyniny w dializacie do stężenia w surowicy nie uległ większej zmianie w okresie badania.

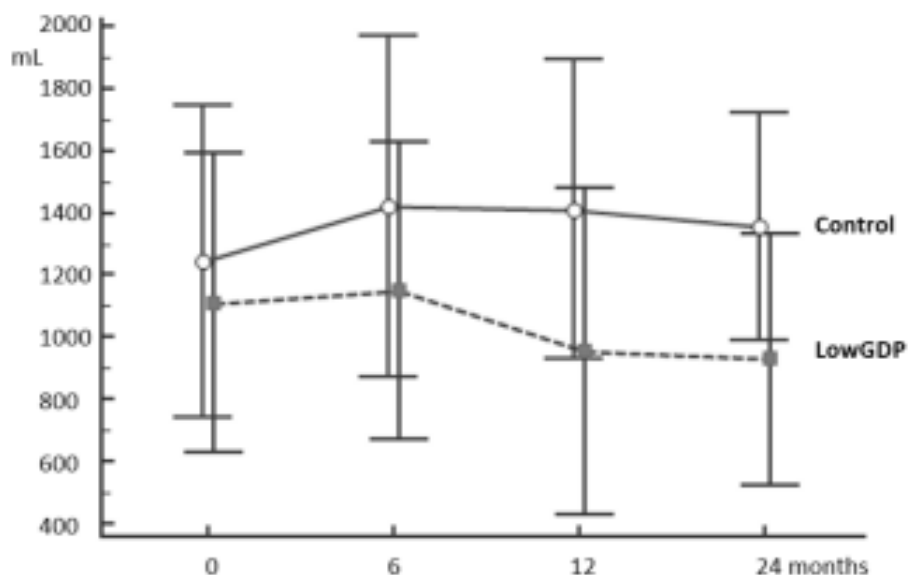


Figure 1 — Dialysis ultrafiltration values in patients treated with fluids characterized by low concentration of glucose degradation products (lowGDP), and with standard dialysis fluids (control).

Kliniczna ocena stanu nawodnienia (masa ciała, obecność obrzęków, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe) nie wykazała różnic między grupami. Adekwatność dializy, mierzona współczynnikiem Kt/V , nie zmieniła się istotnie podczas okresu obserwacji i na koniec wyniosła $2,26 \pm 0,55$ u pacjentów dializowanych z użyciem płynów standardowych oraz $2,18 \pm 0,38$ u pacjentów dializowanych z użyciem płynów biozgodnych. Nie było również istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami jeśli chodzi o parametry laboratoryjne (hsCRP, NTproBNP, prealbumina) ani na początku, ani na końcu badania. NTproBNP na koniec badania wynosił $79,9 \pm 64,7$ pg/ml wśród pacjentów z grupy kontrolnej i $58,3 \pm 35,3$ pg/ml wśród

pacjentów z grupy badanej. Parametry echokardiograficzne nie wykazały różnic pomiędzy grupami, nawet parametry związane ze stanem nawodnienia pacjenta, tj. LVS, LVD, LAV, IVC. Pomiary wykonane z użyciem bioimpedancji elektrycznej wykazały, że stan nawodnienia (HS, ang. hydration status) chorych dializowanych z użyciem standardowych płynów dializacyjnych utrzymywał się na porównywalnym poziomie, obniżając się średnio o 0,46 L przez okres obserwacji, podczas gdy u pacjentów dializowanych z użyciem płynów Balance® zawartość wody w organizmie wzrosła w tym czasie średnio o 1,53 L; **Rycina 2**. Na koniec okresu obserwacji średni HS w grupie kontrolnej wynosił $+1,47 \pm 1,61$ L, podczas gdy w grupie badanej $+3,64 \pm 2,08$ L ($p=0,03$). Różnice w stanie nawodnienia spowodowane były głównie zmianami w zawartości wody zewnątrzkomórkowej, która wzrosła w grupie badanej z $18,1 \pm 3,6$ L do $19,2 \pm 3,4$ L, podczas gdy jej zawartość w grupie kontrolnej pozostała niezmienną ($17,7 \pm 3,4$ L na początku badania, do $17,6 \pm 3,5$ L); **Rycina 3a**. Wartość ICW nie zmieniła się podczas dwuletniego okresu obserwacji. Początkowo ICW w grupie badanej wynosiła $19,7 \pm 4,5$ L, a w grupie kontrolnej $18,8 \pm 2,9$ L, natomiast po 24 miesiącach odpowiednio $18,9 \pm 4,0$ L i $19,0 \pm 3,3$ L; **Rycina 3b**.

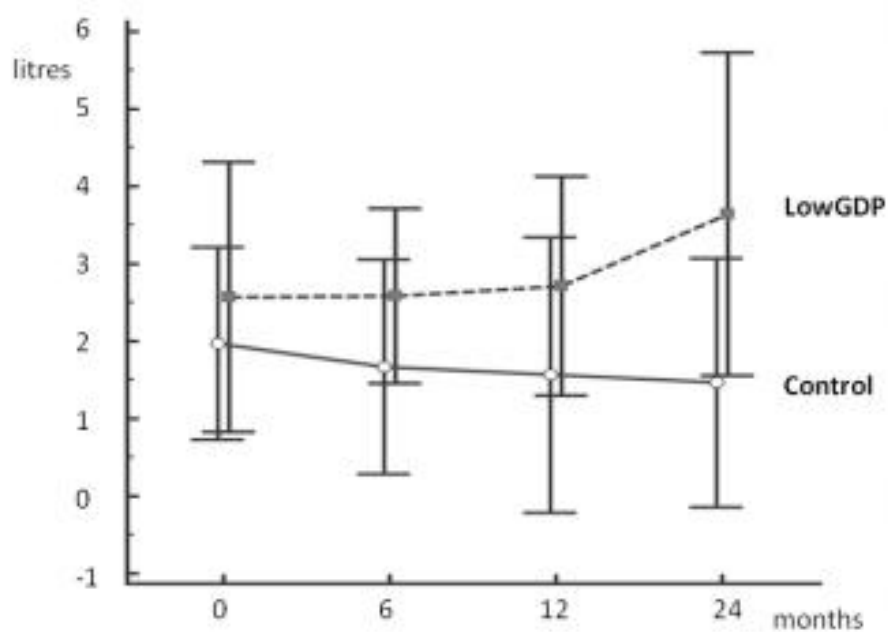


Figure 2 — Hydration status (HS) in patients treated with fluids characterized by low concentration of glucose degradation products (lowGDP), and with standard dialysis fluids (control).

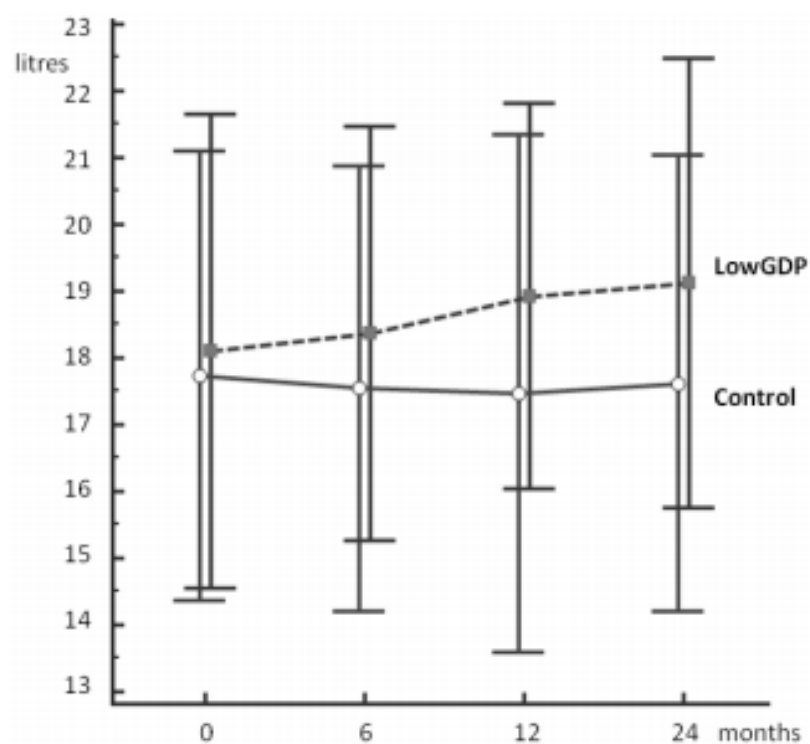


Figure 3a — Extracellular volume (ECV) in patients treated with fluids characterized by low concentration of glucose degradation products (lowGDP), and with standard dialysis fluids (control).

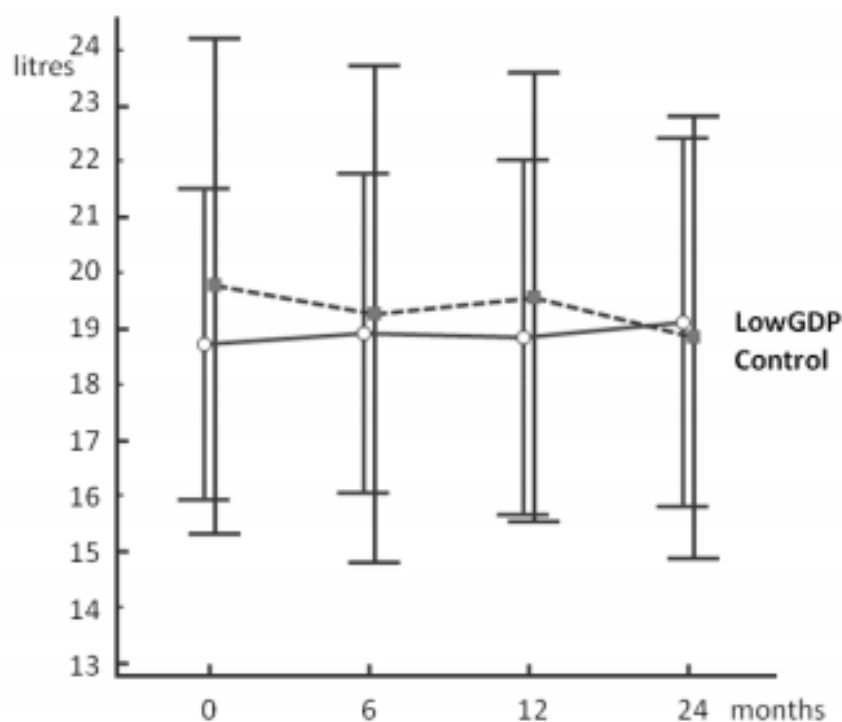


Figure 3b — Intracellular volume (ICV) in patients treated with fluids characterized by low concentration of glucose degradation products (lowGDP), and with standard dialysis fluids (control).

Rodzaj stosowanego płynu dializacyjnego okazał się czynnikiem prognostycznym stanu nawodnienia na końcu okresu obserwacji ($R^2 = 0,29$; $p = 0,03$), ale tracił na istotności jako czynnik prognostyczny, gdy wzięto pod uwagę wiek, płeć oraz transport otrzewnowy.

Wysokie stężenie glukozy, wysoki poziom produktów degradacji glukozy, hiperosmolarność, niskie pH i bufor mleczanowy są uznanymi wadami standardowych płynów dializacyjnych. Płyny biozgodne pozbawione są większości z ww. niekorzystnych cech. W porównaniu do płynów standardowych, płyny biozgodne w badaniach *in vitro* poprawiają przeżywalność komórek mezotelium otrzewnej, między innymi poprzez zmniejszanie ryzyka uszkodzeń DNA [64] oraz wykazują korzystny wpływ na funkcję obwodowych komórek jednojądrzastych [65]. Badania z wykorzystaniem zwierząt wykazały, że stosowanie płynów biozgodnych związane jest z wyraźnie niższą ekspresją czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego i niższą gęstością naczyń, mniejszym gromadzeniem się zaawansowanych produktów glikacji oraz mniejszym

nasileniem procesu włóknienia śródbłonka otrzewnej [66,67]. Podobne mechanizmy obserwowano u ludzi [68]. Jest to o tyle ważne, gdyż utrata funkcji błony filtracyjnej przez otrzewną jest jedną z głównych przyczyn konieczności zmiany metody leczenia nerkozastępczego. Co więcej, prospektywne randomizowane badania sugerują korzystny wpływ płynów biozgodnych na zachowanie RRF [69-72]. Ostatni przegląd randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych pokazał, że rzeczywiście zastosowanie płynów biozgodnych jest związane z wolniejszym spadkiem RRF, w porównaniu do płynów standardowych [73]. Chociaż wyniki badań są obiecujące, nie jest pewne, czy korzystny wpływ stosowania płynów biozgodnych na zachowanie RRF nie jest spowodowany nadmiernym przewodnieniem pacjentów [70]. Wyniki naszego badania zdają się potwierdzać tę hipotezę. Stan nawodnienia mierzony za pomocą bioimpedacji elektrycznej wzrastał stopniowo wśród chorych dializowanych z użyciem płynów biozgodnych i pod koniec okresu obserwacji był znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej. W niniejszym badaniu nie było to związane z różnicami w RRF. Chociaż nie analizowaliśmy filtracji kłębuszkowej, objętość moczu malała w obu grupach w podobnym tempie. Otrzymane wyniki są zgodne z innymi doniesieniami, w których autorzy również nie wykazywali różnic w tempie spadku RRF pomiędzy pacjentami dializowanymi z użyciem płynów biozgodnych i standardowych [75,76].

Przewodnienie wykazane za pomocą pomiarów z użyciem bioimpedancji nie było widoczne klinicznie w postaci obrzęków, wzrostu masy ciała, ciśnienia tętniczego czy zwiększonego zużycia leków hipotensyjnych. Również poziom NTproBNP, który jak wiadomo koreluje ze stanem nawodnienia [77], pozostawał stabilny przez okres obserwacji w obu grupach. Wreszcie zmiany stanu nawodnienia ocenianego bioimpedancją nie znalazły odzwiedlenia w echokardiograficznych wskaźnikach przewodnienia. Niemniej jednak, różnica w stanie nawodnienia pomiędzy obiema grupami wydaje się mieć znaczenie nie tylko statystyczne, ale również kliniczne. Bioimpedancja elektryczna jest techniką o udowodnionej skuteczności, jeśli

chodzi o ocenę stanu nawodnienia chorych dializowanych otrzewnowo [78,79]. W szczególności kolejno wykonywane pomiary, podobnie jak w naszym badaniu, mogą wykazać zmiany stanu nawodnienia pacjentów, jeszcze zanim pojawią się objawy kliniczne [78,80].

Najbardziej prawdopodobną przyczyną wzrostu HS u pacjentów dializowanych z użyciem płynów biozgodnych w niniejszym badaniu wydaje się być spadek ultrafiltracji, obserwowany wśród tych pacjentów. Podobne zjawisko stwierdzano we wcześniejszych badaniach [81,82]. Mechanizm prowadzący do spadku ultrafiltracji nie jest jasny. Być może jest nim sposób oddziaływania poszczególnych płynów na błonę otrzewnową. Standardowo stosowane płyny dializacyjne, z kwaśnym pH i wysokim stężeniem produktów degradacji glukozy wykazują działanie wazodilatacyjne i wazotwórcze [69,83]. W podsumowaniu, stosowanie biozgodnych płynów dializacyjnych okazało się związane ze spadkiem ultrafiltracji otrzewnowej z równoczesnym wzrostem stanu nawodnienia dializowanych pacjentów. Niezbędne są kolejne badania w celu weryfikacji klinicznego znaczenia obserwowanych zjawisk.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. iwsp.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce. Gdańsk 2014.
2. B. Rutkowski: Dializa otrzewnowa 2012. Biblioteka Pisma Forum Nefrologiczne 2012
3. J.Ostrowski, B. Rutkowski: Dzieje dializy otrzewnowej w Polsce. Wydanie I, Gdańsk 2014
4. Ostrowski J., Rutkowski B, Muszytowski M.:Unknown Polish pioneers of peritoneal dialysis. *J. Nephrol.* 2011;24 (S17): S89-S92
5. Fenton S, *et al.*: Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 334-342
6. Bargman J.M., Thorpe K.E., Churchill D.N. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2158–2162.
7. 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.
8. Termorshuizen F., Korevaar J.C., Dekker F.W. i wsp. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1293–1302.
9. Wang A.Y., Sea M.M., Ip R. i wsp. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2450–2457.
10. 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.
11. Wang A.Y., Wang M., Woo J. i wsp. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 639–647.
12. Wang A.Y., Woo J., Sea M.M. i wsp. Hyperphosphatemia in Chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: what are the implications? *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 712–720.

13. Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., Jesus Carrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin. Nephrol.* 2014; 34: 118–134.
14. Mistry C.D., O'Donoghue D.J., Nelson S. i wsp. Kinetic and clinical studies of beta 2-microglobulin in continuous ambulatory peritoneal dialysis: influence of renal and enhanced peritoneal clearances using glucose polymer. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1990; 5: 513–519.
15. Perl J., Bargman J.M. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 1068–1081.
16. Wang A.Y., Woo J., Wang M. i wsp. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 396–403.
17. Maiorca R., Brunori G., Zubani R. i wsp. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 2295–2305.
18. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 198–207.
19. Bargman J.M., Thorpe K.E., Churchill D.N. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2158–2162.
20. 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.
21. Termorshuizen F., Korevaar J.C., Dekker F.W. i wsp. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1293–1302.
22. Moist L.M., Port F.K., Orzol S.M. i wsp. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 556–564.
23. Lysaght M.J., Vonesh E.F., Gotch F. i wsp. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans.* 1991; 37: 598–604.
24. Jansen M.A., Hart A.A., Korevaar J.C. i wsp. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 1046–1053.

25. Hiroshige K., Yuu K., Soejima M. i wsp. Rapid decline of residual renal function in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1996; 16: 307–315.
26. Hufnagel G., Michel C., Queffeuilou G. i wsp. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1224–1228.
27. Roszkowska-Blaim M., Skrzypczyk P., Jander A. i wsp. The effect of peritoneal dialysis method on residual renal function in children. *Adv. Perit. Dial.* 2012; 28: 112–119.
28. Rodriguez A.M., Diaz N.V., Cubillo L.P. i wsp. Automated peritoneal dialysis: a Spanish multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998;13: 2335–2340.
29. Bro S., Bjorner J.B., Tofte-Jensen P. i wsp. A prospective, randomized multicenter study comparing APD and CAPD treatment. *Perit. Dial. Int.* 1999;19: 526–533.
30. de Fijter C.W., ter Wee P.M., Donker A.J. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1094–1096.
31. Williams J.D., Topley N., Craig K.J. i wsp. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 2004; 66: 408–418.
32. Johnson D.W., Brown F.G., Clarke M. i wsp. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1097–1107.
33. Cho Y., Johnson D.W., Badve S.V. i wsp. The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2013; 84: 969–979.
34. McCafferty K., Fan S., Davenport A. Extracellular volume expansion, measured by multifrequency bioimpedance, does not help preserve residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 85: 151–157.
35. Li P.K., Chow K.M., Wong T.Y. i wsp. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 105–112.
36. Zhang L., Zeng X., Fu P., Wu H.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preserving residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 6: CD009120.
37. Medcalf J.F., Harris K.P., Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2001; 59: 1128–1133.

38. Shemin D., Maaz D., St Pierre D. i wsp. Effect of aminoglycoside use on residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 14–20.
39. DuBose T.D. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 344: 515–518.
40. Gambaro G., Perazella M.A. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 643–652.
41. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J. i wsp. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 143–149.
42. Heinrich M.C., Haberle L., Muller V. i wsp. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250: 68–86.
43. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T., Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am. J. Med.* 1990; 89: 615–620.
44. Jiang N., Qian J., Sun W. i wsp. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrol. Dial Transplant.* 2009; 24: 2551–2558
45. KDIGO (2012) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2(4):279-335
46. Rushton D.H., Barth J. H. : What is the evidence for gender differences in ferritin and haemoglobin? *Critical reviews in oncology/hematology* 2010; 73 (1):1-9
47. Locatelli F., Del Vecchio L. : Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 8:viii29-35
48. Richardson D.: Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 1: 53-59
49. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1):111-114
50. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1996; 334 (7): 420-425. doi:10.1056/NEJM199602153340702

51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 2013; 3: 1–150
52. Stenvinkel P.: Anaemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 8:viii17-22
53. de Lurdes Agostinho Cabrita A, Pinho A, Malho A, Morgado E, Faisca M, Carrasqueira H, Silva AP, Neves PL.: Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *International urology and nephrology* 2011; 43 (3):835-840. doi:10.1007/s11255-010-9805-9
54. Di Iorio BR, Stellato D, De Santo NG, Cirillo M, Campanian Dialysis Registry Research G.: Association of gender and age with erythropoietin resistance in hemodialysis patients: role of menstrual status. *Blood purification* 2004; 22 (5):423-427. doi:10.1159/000080234
55. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, Vlacich V, Reydel K, Delosreyes G, Friedman EA.: Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (3):518-522. doi:10.1053/ajkd.2001.26842
56. Wei M, Bargman JM, Oreopoulos DG.: Factors related to erythropoietin hypo-responsiveness in patients on chronic peritoneal dialysis. *International urology and nephrology* 2007; 39 (3):935-940. doi:10.1007/s11255-007-9226-6
57. Arikan H, Asicioglu E, Velioglu A, Nalcaci S, Birdal G, Guler D, Koc M, Tuglular S, Ozener C.: Determinants of hemoglobin variability in stable peritoneal dialysis patients. *International urology and nephrology* 2014; 46 (7):1427-1434. doi:10.1007/s11255-014-0700-7
58. Debowska M, Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Prado-Urbe C, Mora C, Garcia-Lopez E, Qureshi AR, Lindholm B, Waniewski J.: Dialysis adequacy indices and body composition in male and female patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2014, 34 (4):417-425. doi:10.3747/pdi.2013.00018
59. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S.: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (5):1307-1320
60. Blake PG, Bargman JM, Brimble KS, Davison SN, Hirsch D, McCormick BB, Suri RS, Taylor P, Zalunardo N, Tonelli M, Canadian Society of Nephrology Work Group on Adequacy of Peritoneal D (2011) Clinical Practice Guidelines and Recommendations

- on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit Dial Int* 31 (2):218-239. doi:10.3747/pdi.2011.00026
61. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P (2008) Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney international Supplement* (111):S75-81. doi:10.1038/ki.2008.523
 62. Bae MN, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, Kim YL, Kim YS, Kang SW, Kim NH, Yang CW, Kim YK (2015) Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *PloS one* 10 (11):e0143348. doi:10.1371/journal.pone.0143348
 63. Blake PG, Jain AK, Yohanna S. Biocompatible peritoneal dialysis solutions: many questions but few answers. *Kidney Int* 2013; 84(5):864–6.
 64. Ha H, Yu MR, Choi HN, Cha MK, Kang HS, Kim MH, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis solutions on human peritoneal mesothelial cell viability and proliferation. *Perit Dial Int* 2000; 20(Suppl 5):S10–8.
 65. Sundaram S, Cendoroglo M, Cooker LA, Jaber BL, Faict D, Holmes CJ, et al. Effect of two-chambered bicarbonate lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on peripheral blood mononuclear cell and polymorphonuclear cell function in vitro. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(5):680–9
 66. . Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66(3):1257–65.
 67. Mortier S, Faict D, Lameire NH, De Vriese AS. Benefits of switching from a conventional to a low-GDP bicarbonate/lactate-buffered dialysis solution in a rat model. *Kidney Int* 2005; 67(4):1559–65.
 68. Kawanishi K, Honda K, Tsukada M, Oda H, Nitta K. Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2013; 33(3):242–51.
 69. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (Balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004; 66(1):408–18.
 70. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MW, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(6):1097–107.

71. Kim SG, Kim S, Hwang YH, Kim K, Oh JE, Chung W, et al. Could solutions low in glucose degradation products preserve residual renal function in incident peritoneal dialysis patients? A 1-year multicenter prospective randomized controlled trial (Balnet Study). *Perit Dial Int* 2008; 28(Suppl 3):S117–22.
72. . Lai KN, Lam MF, Leung JC, Chan LY, Lam CW, Chan IH, et al. A study of the clinical and biochemical profile of peritoneal dialysis fluid low in glucose degradation products. *Perit Dial Int* 2012; 32(3):280–91.
73. Seo EY, An SH, Cho JH, Suh HS, Park SH, Gwak H, et al. Effect of biocompatible peritoneal dialysis solution on residual renal function: a systematic review of randomized controlled trials. *Perit Dial Int* 2014; 34(7):724–31.
74. . Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, et al. Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(10):2893–9.
75. Szeto CC, Chow KM, Lam CW, Leung CB, Kwan BC, Chung KY, et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products—a 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2):552–9.
76. Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008; 73(2):200–6.
77. Davenport A. Changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide correlate with fluid volume changes assessed by bioimpedance in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2012; 36(4):371–6.
78. Woodrow G, Devine Y, Cullen M, Lindley E. Application of bioelectrical impedance to clinical assessment of body composition in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2007; 27(5):496–502.
79. Kwan BC, Szeto CC, Chow KM, Law MC, Cheng MS, Leung CB, et al. Bioimpedance spectroscopy for the detection of fluid overload in Chinese peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2014; 34(4):409–16.
80. Woodrow G. Body composition analysis techniques in adult and pediatric patients: how reliable are they? How useful are they clinically? *Perit Dial Int* 2007; 27(Suppl 2):S245–9.

81. Kim S, Oh J, Chung W, Ahn C, Kim SG, Oh KH. Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9):2899–908.
82. Fang W, Mullan R, Shah H, Mujais S, Bargman JM, Oreopoulos DG. Comparison between bicarbonate/lactate and standard lactate dialysis solution in peritoneal transport and ultrafiltration: a prospective, crossover single-dwell study. *Perit Dial Int* 2008; 28(1):35–43.
83. Mortier S, De Vriese AS, Van de Voorde J, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Lameire NH. Hemodynamic effects of peritoneal dialysis solutions on the rat peritoneal membrane: role of acidity, buffer choice, glucose concentration, and glucose degradation products. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2):480–9.

Wnioski

1. Resztkowa funkcja nerek ma wpływ na adekwatność terapii nerkozastępczej, jakość życia i rokowanie dializowanych pacjentów. Podstawowymi metodami jej utrzymania są: właściwy dobór dializoterapii, odpowiedni przepis dializy, stosowanie leków blokujących układ RAA oraz unikanie substancji nefrotoksycznych.
2. Niedokrwistość jest powszechnym powikłaniem schyłkowej niewydolności nerek, negatywnie wpływającym na fizyczną kondycję, jakość życia i rokowanie pacjentów. Wśród chorych dializowanych otrzewnowo kobiety charakteryzują się niższym stężeniem hemoglobiny w stosunku do mężczyzn, pomimo wyższej adekwatności dializoterapii i większych dawek stosowanych ESA. Biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane ESA, konieczne są dalsze badania aby wyjaśnić, czy zasadne jest dążenie do wyrównywania niedokrwistości w równym stopniu u kobiet i u mężczyzn, czy też docelowe stężenia hemoglobiny powinny się różnić, podobnie jak w populacji ogólnej.
3. Stosowanie biozgodnych płynów dializacyjnych w dializoterapii otrzewnowej jest związane z ryzykiem przewodnienia pacjentów, będąc najpewniej skutkiem zmniejszenia uzyskiwanej ultrafiltracji. Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania płynów biozgodnych, niezbędne są dalsze badania z ich użyciem w celu określenia klinicznego znaczenia wyników niniejszego badania.

Streszczenie

Dializoterapia otrzewnowa jest uznaną formą leczenia nerkozastępczego pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Jej optymalizacja powinna przełożyć się na lepsze rokowanie dializowanych chorych. Pierwszą część rozprawy stanowiła praca przeglądowa na temat roli i metod zachowania resztkowej funkcji nerek (RRF, ang. *residual renal function*) pacjentów leczonych dializą otrzewnową. Istnieją liczne dowody na korzystny wpływ RRF na adekwatność terapii nerkozastępczej, jakość życia i rokowanie dializowanych pacjentów. Spadek RRF zwiększa ryzyko przewodnienia pacjentów, skutkując nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia sercowego. Utrzymanie RRF wiąże się z mniejszym zapotrzebowaniem na erytropoetynę, poprawą gospodarki wapniowo-fosforanowej, mniejszym nasileniem stanu zapalnego oraz poprawą stanu odżywienia dializowanych chorych. Zachowanie RRF stanowi niezależny czynnik poprawy rokowania pacjentów leczonych dializą otrzewnową, co potwierdzają duże badanie kliniczne (CANUSA, ADEMEX oraz NECOSAD). Dlatego tak ważne jest regularne monitorowanie RRF i próby jak najdłuższego jej utrzymania u pacjentów dializowanych otrzewnowo poprzez odpowiedni przepis dializy, stosowanie leków blokujących układ RAA oraz unikanie substancji nefrotoksycznych.

Niedokrwistość jest powszechnym powikłaniem schyłkowej niewydolności nerek, a jej obecność przyczynia się do pogorszenia wydolności fizycznej, jakości życia i rokowania pacjentów dializowanych. Leczenie przy zastosowaniu środków stymulujących erytropoezę (ESA) jest uznaną formą terapii anemii. Docelowe stężenia hemoglobiny pacjentów dializowanych zostały ustalone na stałym poziomie, niezależnie od płci chorych. Jest to sytuacja odmienna od obserwowanej w populacji ogólnej, gdzie mężczyźni charakteryzują się wyższym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do kobiet. Drugim etapem przewodu doktorskiego była zatem retrospektywna analiza danych dotyczących niedokrwistości u pacjentów dializowanych otrzewnowo, z uwzględnieniem płci, stosowanych czynników

stymulujących erytropoezę oraz osiągniętej adekwatności dializoterapii. Analiza składała się z dwóch części. Pierwszą było badanie przekrojowe stężenia hemoglobiny i stosowanej dawki ESA wśród 2180 pacjentów dializowanych otrzewnowo w Polsce latach 2012-2015. Drugą część stanowiło badanie kliniczno-kontrolne obejmujące grupę 88 chorych, którzy w latach 2009-2013 rozpoczęli leczenie nerkozastępcze metodą dializy otrzewnowej w ośrodku dializy otrzewnowej w Gdańsku. Okres obserwacji wynosił 36 miesięcy. W obu badanych kohortach mężczyźni charakteryzowali się większą współchorobowością i niższą adekwatnością dializy, uznanymi czynnikami ryzyka anemii. Pomimo tego to u kobiet stwierdzono niższe stężenia hemoglobiny. Stanowiło to przyczynę stosowania znacząco wyższych dawek ESA, w porównaniu do mężczyzn. Biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane ESA, konieczne są dalsze badania aby wyjaśnić, czy zasadne jest dążenie do wyrównywania niedokrwistości w równym stopniu u kobiet i u mężczyzn, czy też docelowe stężenia hemoglobiny powinny się różnić, podobnie jak w populacji ogólnej.

Ostatnim etapem rozprawy doktorskiej było zbadanie wpływu biozgodnych płynów dializacyjnych na stan nawodnienia pacjentów i na adekwatność dializoterapii. W prospektywnej 24-miesięcznej analizie wzięło udział 18 chorych, dotychczas dializowanych z użyciem płynów konwencjonalnych, z których u dziewięciu, w momencie rozpoczęcia badania, zastosowano płyny biozgodne (z neutralnym pH i zredukowanym stężeniem produktów degradacji glukozy), a pozostałych dziewięciu pozostawiono na dotychczasowym leczeniu. Stan nawodnienia oceniono parametrami klinicznymi (masa ciała, obrzęki, ciśnienie tętnicze krwi), laboratoryjnymi (stężenie peptydu natriuretycznego NTproBNP), echokardiograficznymi, a także przy zastosowaniu bioimpedancji elektrycznej. Adekwatność dializy wyrażono za pomocą tygodniowego klirensu mocznika. Podczas okresu obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie zmniejszenia diurezy, czy adekwatności dializoterapii. Kliniczna ocena stanu oraz wybrane parametry

echokardiograficzne i laboratoryjne również nie wykazały znaczących różnic między grupami. Ocena stanu nawodnienia za pomocą bioimpedancji elektrycznej wykazała relatywne przewodnienie pacjentów leczonych płynami biozgodnymi, będące najpewniej skutkiem zmniejszonej ultrafiltracji obserwowanej w toku badania. Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści wynikające z zastosowania płynów biozgodnych, niezbędne są dalsze badania z ich użyciem w celu określenia klinicznego znaczenia otrzymanych wyników.

Niniejsza praca i uzyskane wyniki powinny przełożyć się na lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za adekwatność dializoterapii, stan nawodnienia pacjentów oraz leczenie powikłań, szczególnie powszechnie występującej niedokrwistości, co, być może, przyczyni się do poprawy rokowania i jakości życia pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Abstract

Peritoneal dialysis is an acknowledged form of renal replacement therapy in patients with end-stage renal insufficiency. Optimizing the method should result in improved prognosis of dialysis subjects.

The first part of the present thesis was a review of studies on the role of residual renal function (RRF) and on methods of its maintenance in patients treated with peritoneal dialysis. Numerous studies demonstrate favourable impact of RRF on dialysis adequacy, quality of life, and on prognosis of dialysis subjects. Decrease of RRF leads to increased risk of overhydration, and, in consequence, to arterial hypertension and heart hypertrophy. Maintenance of RRF is related to decreased erythropoietin demands, improved calcium-phosphate balance, attenuation of inflammation and better nutrition. It constitutes an independent factor for improved prognosis of patients treated with peritoneal dialysis, as confirmed by large clinical studies (CANUSA, ADEMEX and NECOSAD). Therefore, it is crucial to regularly monitor RRF and to attempt to maintain it in peritoneal dialysis patients, mainly through an appropriate dialysis prescription, use of RAAS blockade, and avoiding nephrotoxic compounds.

Anaemia is a constant complication of end-stage renal failure, and it contributes to worse physical condition, quality of life and prognosis of dialysis patients. Introducing erythropoiesis stimulating agents (ESA) is an acknowledged form of treating anaemia. Target Hb concentrations are set constant, regardless patient's gender. This stays in contrast to the situation in the general population, where men are characterized by higher Hb values, as compared to women. Therefore, the second stage of the thesis consisted in a retrospective analysis of the data concerning anaemia in peritoneal dialysis subjects, taking into account their gender, ESA dose and dialysis adequacy. It was made up of two parts. The first was a cross-sectional study on Hb concentrations and ESA doses among 2180 prevalent patients treated with peritoneal dialysis in Poland during 2012-2015. The second part was a clinical evaluation

of 88 incident patients, who started their peritoneal dialysis treatment in Gdańsk during 2009-2013. The observation period equalled 36 months. In both cohorts, men were characterized by higher co-morbidities and lower dialysis adequacy, two acknowledged risk factors for anaemia. Nevertheless, it was women in whom lower Hb concentrations were observed. This resulted in considerably higher ESA doses prescribed, as compared to men. Taking into account potential side-effects of ESA treatment, more studies are required to clarify, whether equal targets for Hb correction in dialysis men and women are justified, or whether they should differ, as in the general population.

The last stage of the presented thesis consisted in studying the impact of biocompatible dialysis fluids on hydration status of patients and on dialysis adequacy. In a prospective 24-month analysis, 18 patients took part, so far dialyzed with conventional fluids. In nine, at baseline, biocompatible fluids were introduced (with neutral pH and reduced concentration of glucose degradation products), while the other nine subjects remained on previous treatment. The hydration status was assessed through clinical (body weight, oedema, blood pressure), and laboratory parameters (NTproBNP), as well as through echocardiography and electrical bioimpedance. Dialysis adequacy was evaluated with a weekly urea clearance. In the course of the observation, no differences between the groups were noted in terms of diuresis nor dialysis adequacy. Similarly, the clinical and echocardiographic assessment of the hydration status did not show differences between the groups. Analysis of the electrical bioimpedance results revealed relative overhydration of patients treated with biocompatible fluids, due, probably, to decreased ultrafiltration observed in this group during the study. Taking into account potential benefits associated with the use of biocompatible dialysis fluids, additional studies are needed to verify the clinical significance of the present findings.

The present study and achieved results are thought to improve our understanding of the mechanisms responsible for dialysis adequacy, patients' hydration status and appropriate

treatment of complications, anaemia in particular. This, perhaps, will lead to improvement in the prognosis and quality of life of patients treated with peritoneal dialysis.