

Ocena wpływu reutilizacji dializatorów na klirens wybranych toksyn mocznicowych

Biofilm wytworzony w czasie sesji HD na powierzchni błony dializacyjnej niecałkowicie usuwany przez środki stosowane w procesie reutilizacji dializatorów ogranicza w trakcie kolejnych zabiegów HD dyfuzję głównie związków o większej masie cząsteczkowej (m.cz.). Nagromadzenie związków o m.cz. pomiędzy 0,5-2,0 kDa jest w dużym stopniu odpowiedzialne za objawy toksemii mocznicowej. Celem pracy była ocena wpływu krotności reutilizacji dializatora (krd) kwasem nadocotowym (Renalin®) na klirens rzeczywisty (KD) związków nisko-cząsteczkowych (moczniaka, kreatyniny, kwasu moczowego) oraz średnio-cząsteczkowych (markera: kwasu foliowego) dializatorów kuprofanowych (KUP) i polisulfonowych (PS). Wpływ krd na zachowanie się KD dializatorów PS oceniano poddając badaniom dializatory nowe oraz po 1, 3, 5, 7 i 10- krotnej reutilizacji. Wpływ krd na zachowanie się KD dializatorów CU oceniano poddając badaniom dializatory nowe oraz po 1, 2, 3, 4 i 5-krotnej reutilizacji. Wykazano, że KD toksyn nisko-cząsteczkowych nie ulega zmianie w trakcie kolejnych reutilizacji, jakkolwiek można zauważyć tendencję spadkową KD kwasu moczowego. W porównaniu do nowych dializatorów KD markera toksyn średnio-cząsteczkowych statystycznie istotnie spada w przypadku błon CU po 4. (o 32,9%) i po 5. (o 45,4%) reutilizacji, natomiast w przypadku błon PS analogiczne wartości KD zmniejszają się istotnie statystycznie już po 3. reutilizacji (o 36,1%), przy czym po 11. użyciu dializatora – eliminacja markera zmniejsza się średnio o 53,9% ($p < 0,001$). Wnioski: Spadek KD markera toksyn średnio-cząsteczkowych w trakcie wielokrotnego użycia dializatorów sugeruje ograniczenie liczby reutilizacji kwasem nadocotowym dializatorów CU do 3, natomiast dializatorów PS do 7. Jak do tej pory nie udało się zidentyfikować idealnego markera toksemii mocznicowej o m. cz. w zakresie 0,5-2,0 kDa.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 11-20)

Effect of dialyser reprocessing on clearances of selected uraemic toxins

Biofilm formed during HD session on dialysis membrane's surface, not entirely removed by reprocessing with chemicals, is a major cause of diffusion diminution mainly of substances of larger molecular weight (m.w.) during consecutive HDs. Accumulation of substances of molecular weight within 0,5 and 2.0 kDa range is a major cause of uraemic syndrome signs and symptoms. The aims of the study was to evaluate the assessment of polysulfone (PS) and cuprophane (CU) dialyser reprocessing with peracetic acid (Renalin®) effect on small (urea, creatinine, uric acid) and middle molecule (marker: folic acid) uraemic toxins clearance. Reprocessing effect on PS dialysers' performance was evaluated by assessing the clearance of a new dialyzer and its performance after 1, 3, 5, 7 and 10-th reuse. Reprocessing effect on CU dialysers' performance was evaluated by assessing the clearance of a new dialyzer and its performance after 1, 2, 3, 4, and 5-th reuse. It was shown that small molecular clearance does not appear to change during succeeding dialysers' reuse, although there might be a decreasing trend in uric acid clearance. Clearance of the middle molecules' marker decreases significantly after the 4-th (by 32.9%) and the 5-th (by 45.4%) reuse of CU dialysers. Clearance of the middle molecules' marker decreases significantly after the 3-rd reuse of PS dialysers (by 36.1%), however after the 10-th polysulfone dialysers' reuse the middle molecules' marker clearance decreases by 53.9% ($p < 0,001$). Conclusions: The results of decreasing middle molecules' marker's clearance prove that reprocessing number of cuprophane dialysers should not exceed 3, and polysulfone dialyzers – 7. So far an ideal middle molecule marker of uraemic toxicity of molecular weight within 0.5 and 2.0 kDa range has not yet been identified.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 11-20)

Monika MIKLASZEWSKA¹

Jacek A. PIETRZYK¹

Władysław SUŁOWICZ²

Roman RUMIAN³

Przemysław KOROHODA³

Lidia KRAWENTEK³

¹Zakład Dializ Katedry Pediatrii
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Zakładu:
Dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk

²Katedra i Klinika Nefrologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

³Katedra Elektroniki Akademii Górniczo-Hutniczej
im. St. Staszica w Krakowie
Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. Lidia Maksymowicz

Słowa kluczowe:

- hemodializa
- reutilizacja dializatorów
- klirens dializatora

Key words:

- hemodialysis
- reuse of dialyzers
- dialyzer clearance

Adres do korespondencji:
Dr med. Monika Miklaszewska
Zakład Dializ Katedry Pediatrii PAIP CMUJ
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265

Leczenie nerkozastępcze w Polsce – a zwłaszcza dializoterapia – stało się metodą dostępną dla każdego, kto wymaga takiej formy terapii i nie ma bezwzględnych przeciwwskazań klinicznych [50, 51]. Liczba dializowanych na milion mieszkańców w Polsce wzrasta o 25-30 osób na rok (średni roczny przyrost wynosi 13,3%), a w latach 1992-2003 liczba chorych dializowanych wzrosła prawie siedemnastokrotnie [51]. Analizując dane demograficzne wskazujące na coraz szybsze starzenie się populacji Polski i Europy, systematyczny wzrost liczby chorych z powodu nefropatii cukrzycowej i nadciśnieniowej a także ze względu na coraz łatwiejszy i szerszy dostęp do sprzedawanych bez recepty niesteroidowych leków przeciwzapalnych - w ciągu najbliższych lat należy spodziewać się gwałtownego wzrostu liczby chorych z PNN wymagających dializy.

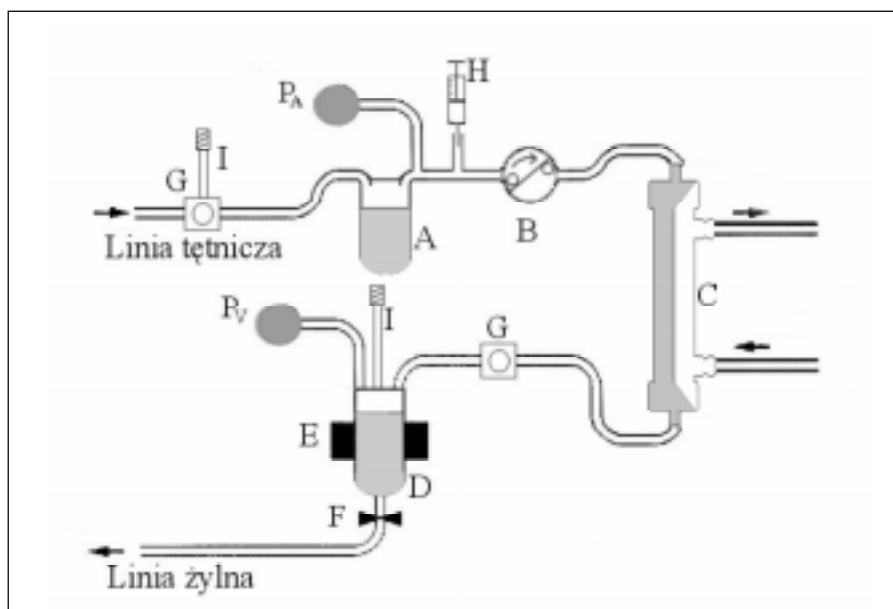
Dominującą formą terapii zarówno w Polsce, jak i w innych krajach Europy - a także w USA – pozostaje nadal hemodializa. Tą metodą na koniec 2003 roku w naszym kraju leczono 10343 pacjentów czyli 90,4% wszystkich chorych z SNN [51]. Współcześnie osiągnięto zadowalające krótkoterminowe efekty hemodializoterapii (złagodzenie objawów toksemii mocznicowej, korekcję kwasicy metabolicznej oraz zagrażających życiu zaburzeń elektrolitowych a także przywrócenie prawidłowego stanu wollemii). Pomimo postępu technologicznego, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat w dziedzinie dializoterapii, obecnie zwraca się szczególną uwagę na odległe i długoterminowe skutki tego leczenia. Aktualnie celem terapii nerkozastępczej (w tym dializoterapii) jest zapewnienie chorym z SNN jak najlepszej jakości życia oraz zmniejszenie wciąż bardzo wysokiej chorobowości i śmiertelności.

Współczesna dializoterapia ma do rozwiązania wiele problemów, które wynikają między innymi z ciągle bardzo wysokiej i trudnej do zaakceptowania śmiertelności chorych. Współcześnie przyjęte standardy leczenia nerkozastępczego (choć niewątpliwie powinny zapewnić najwyższą jakość leczenia) nadal związane są z niezwykle wysoką śmiertelnością w populacji chorych dializowanych, wynoszącą blisko 20% rocznie [5].

Od pewnego czasu zaczęto zwracać uwagę na kumulację w organizmie ludzi z PNN tzw. toksyn średnicząsteczkowych, które nie są skutecznie eliminowane w czasie konwencjonalnego zabiegu hemodializy. Coraz bardziej popularna tzw. „hipoteza średnich cząsteczek” wskazała na związki o masie cząsteczkowej powyżej 500 Da oraz na związki wiążące się z białkami surowicy, jako na główne czynniki sprawcze zwiększonej chorobowości i śmiertelności w populacji chorych hemodializowanych.

Jak już wspomniano, hemodializą jest leczony największy odsetek pacjentów z SNN. O jej skuteczności i biogodności decyduje w głównej mierze błona dializacyjna, która determinuje jakość oraz powodzenie całej terapii.

Błony dializacyjne w zależności od materiału, z jakiego są zbudowane dzielą się na trzy grupy: 1. Błony zbudowane z niemodyfikowanej celulozy; 2. Błony zbudowa-



Rycina 1

Schemat krążenia pozaustrojowego w przebiegu hemodializy. A - tętniczy zbiornik wyrównawczy, B - pompka krwi (rolkawa), C - Dializator, D - żylny zbiornik wyrównawczy, E - ultradźwiękowy detektor powietrza, F - zamek z zaciskiem detektora, G - porty z okienkiem do pobierania krwi, H - pompa infuzyjna heparynowa, I - porty infuzyjne. Przedruk za zgodą autorów [48].

Diagram of extracorporeal circulation in haemodialysis. A - arterial equalizing reservoir, B - blood roller pump, C - dialyser, D - venous equalizing reservoir, E - ultrasonic air detector, F - lock with detector clamp, G - ports for blood collection, H - heparin infusion pump, I - infusion ports. Reprinted with authors' permission [48].

ne ze zmodyfikowanej celulozy oraz 3. Błony syntetyczne. W niniejszej pracy badano wartości klirensów rzeczywistych błon najczęściej wykorzystywanych w naszym kraju wykonanych z niemodyfikowanej celulozy (kuprofanowych) oraz błon syntetycznych (polisulfonowych).

Poważną przeszkodą na drodze poprawy skuteczności hemodializy pozostaje nie tylko nadal niedoskonała w swej strukturze oraz funkcji błona półprzepuszczalna ale także koszt tej terapii, nadal jeden z najwyższych we współczesnej medycynie. Dlatego też wszelkie działania zmierzające do racjonalizacji kosztów lub ich obniżenia są w skali lokalnej i globalnej absolutnym imperatywem dla leczących.

Reutilizacja dializatorów jest procedurą stosowaną niemal od początku wprowadzenia hemodializy. Stały postęp techniczny i produkcja nowych błon dializacyjnych doprowadziły do wyprodukowania dializatorów o lepszych parametrach i większej biogodności, niemniej w dalszym ciągu drogich. Ze względu na konieczność powtarzania zabiegów hemodializ, jednostkowy koszt dializatora ulega u każdego chorego wielokrotnemu pomnożeniu. Dlatego nawet niewielkie obniżenie kosztu pojedynczej hemodializy w skali oddziału, stacji a patrząc szerzej – w skali globalnej i po dłuższym okresie czasu – może przynieść bardzo duże oszczędności i w efekcie umożliwić leczenie hemodializami kolejnych chorych.

Raport Krajowego Koordynatora w Dziedzinie Nefrologii i Dializoterapii w Polsce z 2003 roku wskazuje, że w 39/191 stacji dializ reutilizuje się dializatory od 6 do kilkunastu razy, jednak w większości stacji ta procedura powtarzana jest 3-4 razy [51]. Obecnie większość ośrodków dializ w naszym kraju preferuje automatyczną reutilizację

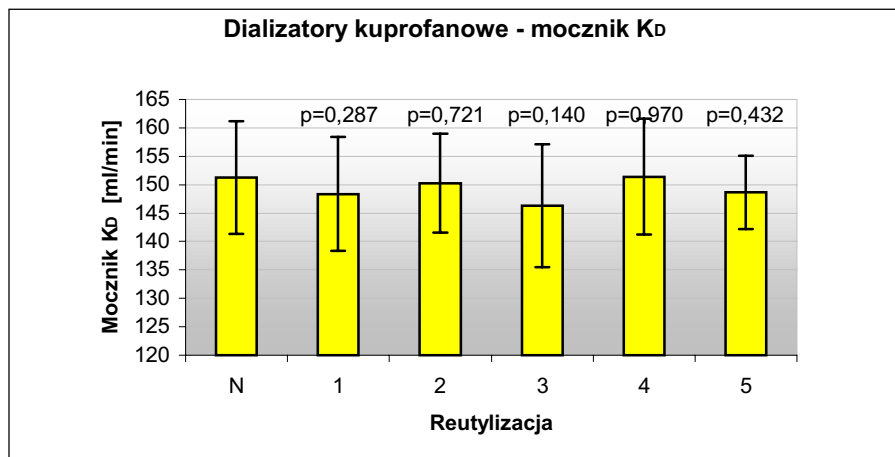
dializatorów przy użyciu urządzeń wykonujących samoczynnie większość etapów reutilizacji. Najczęściej do reutilizacji wykorzystuje się Renalinę®, która stanowi stabilizowany roztwór kwasu nadoctowego (4,5%), kwasu octowego (6%) i nadtlenu wodoru (28%) [52].

Jeszcze do niedawna panował pogląd, że wielokrotne użycie dializatora nie powoduje żadnych negatywnych skutków, redukuje koszty leczenia – a dodatkowo może przynieść korzyści samym dializowanym. Argumentowano, że chorzy nie są narażeni na tzw. zespół pierwszego użycia dializatora, że wytwarzający się podczas dializy biofilm białkowy zwiększa biogodność błony dializacyjnej, że zmniejsza się narażenie chorego na działanie plastycyzerów uwalnianych się z nowych błon dializacyjnych oraz pozostałości innych substancji używanych w procesie produkcji dializatorów a także, że zwiększa się możliwość zastosowania lepszych (a zatem droższych) dializatorów bez podnoszenia kosztów leczenia.

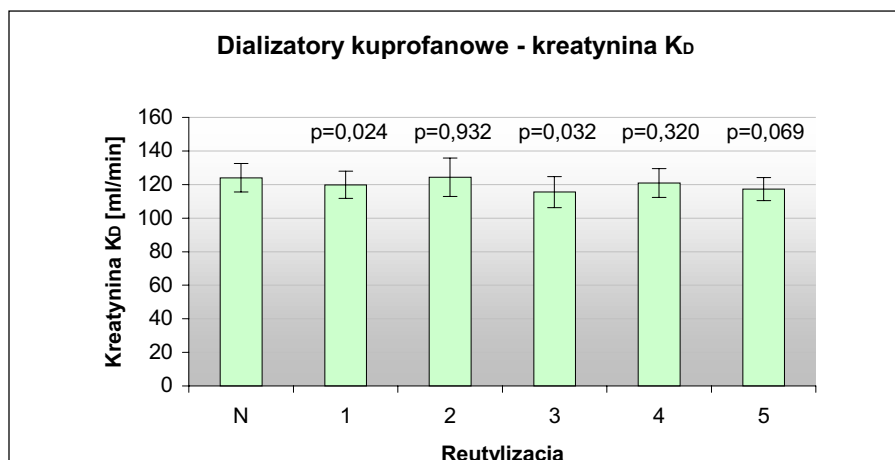
Nie eksponowano natomiast realnego ryzyka zmniejszenia skuteczności dializy po wielokrotnym użyciu danego filtra, skupiając się wyłącznie na monitorowaniu i przestrzeganiu wartości wskaźnika Kt/V mocznika [15,45].

W wyniku kontaktu krwi pacjenta z błoną dializacyjną na jej powierzchni oraz w obrębie kanałów dochodzi do adsorpcji białek osocza, co stwarza realne ryzyko zmniejszenia czynnej powierzchni błony dializacyjnej i zmianę charakterystyki dializatora.

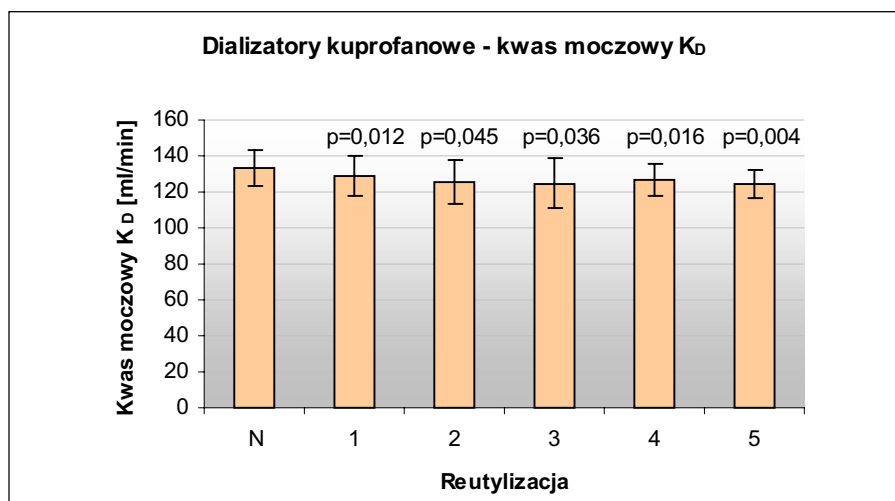
Problem pogarszania się parametrów czynnościowych dializatora na skutek niepełnego usuwania biofilmu białkowego wytworzonego w czasie sesji hemodializy przez niektóre substancje stosowane w procesie reutilizacji początkowo próbowano ograni-



Rycina 2
Średnie wartości KD wraz z SD dla mocznika po kolejnych reutilizacjach dializatorów kuprofanowych.
Mean values of actual dialyser clearance (KD) with standard deviation (SD) for urea after succeeding cuprophane dialysers' reuse numbers.



Rycina 3
Średnie wartości KD wraz z SD dla kreatyniny wraz z SD po kolejnych reutilizacjach dializatorów kuprofanowych.
Mean values of KD with SD for creatinine after succeeding cuprophane dialysers' reuse numbers.



Rycina 4
Średnie wartości KD wraz z SD dla kwasu moczowego po kolejnych reutilizacjach dializatorów kuprofanowych.
Mean values of KD with SD for uric acid after succeeding cuprophane dialysers' reuse numbers.

i wysokocząsteczkowych wraz z kolejnymi krotnościami użycia danego filtra, między innymi z powodu braku łatwych i tanich w użyciu testów laboratoryjnych do oznaczania markerów tej grupy związków.

Jednak współczesna wiedza dotycząca kumulacji nieskutecznie usuwanych toksyn mocznicowych o większych cząsteczkach aniżeli masa cząsteczkowa najczęściej oznaczanego mocznika oraz substancji określanych mianem średnich cząsteczek, których kinetyka śróddializacyjna jest zupełnie różna od kinetyki mocznika – nieco inaczej nakazuje leczącym traktować problem reutilizacji. Wielokrotne stosowanie tego samego dializatora i reutilizowanie go substancją nie usuwającą w całości biofilmu białkowego (np.: kwasem nadctowym) – może poważnie ograniczać i tak już początkowo niewielki klirens tych substancji, co zgodnie z aktualnym piśmiennictwem może być czynnikiem pogarszającym wskaźniki chorobowości i wyniki odległego rokowania hemodializowanych chorych.

Cele pracy

Celem pracy była ocena wpływu krotności reutilizacji na zachowanie się klirensu dializatora kuprofanowego i polisulfonowego, mierzonego wartością klirensu rzeczywistego związków niskocząsteczkowych (mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego) oraz średnicząsteczkowych (kwasu foliowego, witaminy B₁₂) a także określenie optymalnej liczby reutilizacji dializatorów dla badanych typów błon.

Materiał i metody

1. CZĘŚĆ KLINICZNA PRACY

1. Charakterystyka pacjentów

Badaniami objęto grupę 10 chorych w tym: 5 pacjentów leczonych hemodializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek w Oddziale Dializ Kliniki Nefrologii Szpitala Uniwersyteckiego (ODKN SU) w Krakowie oraz 5 dzieci leczonych w Oddziale Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego (OD USD) w Krakowie.

2. Dializatory

Do badań użyto dwóch, najczęściej wykorzystywanych w Polsce rodzajów błon dializacyjnych, wykonanych z kuprofanu i polisulfonu. Typy i parametry zastosowanych dializatorów przedstawiono w tabeli II.

Chorzy ODKN SU dializowani byli przy użyciu niskoprzepływowych dializatorów polisulfonowych F7 i F8 firmy Fresenius. Chorzy OD USD dializowani byli przy użyciu dializatorów kuprofanowych NT 1375 firmy Bellco.

3. Reutilizacja dializatorów

Dializatory (zarówno kuprofanowe jak i polisulfonowe) reutilizowano automatycznie, przy użyciu maszyny Renatron RS 8300 (Renal Systems, Minneapolis, USA), zgodnie z wytycznymi producenta [12]. Do reutilizacji używano substancji Renalin® (Renal Systems, Minneapolis, USA) rozcieńczając stężony roztwór zgodnie z zaleceniem producenta [11]. Czystość wody użytej do płukania dializatorów kontrolowano przy pomocy testu LAL.

Podczas automatycznej części reutilizacji wyznaczana była tzw. objętość po płukaniu (PPV) w nowych dializatorach równa objętości wiązki kapilar (FBV). W przypadku stwierdzenia wartości

czyż do nadzorowania zachowania odpowiedniej objętości przedziału krwi kapilar dializatora (FBV), która gwarantowała od-

powiedni klirens i Kt/V dla mocznika. Praktycznie nie zwracano uwagi na ryzyko zmniejszenia się klirensu związków średnio-

PPV poniżej 80% FBV, zgodnie z zaleceniami Gotch'a, dializator dyskwalifikowano od ponownego użycia [1].

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

II. CZĘŚĆ POMIAROWA PRACY

Pomiar klirensu rzeczywistego dializatora

Pobór krwi do badań przed i za dializatorem odbywał się przez nakłucie specjalnych okienek w linii tętniczej i żyłnej układu poza pacjentem (rycina 1). W 90. minucie hemodializy dwie osoby jednocześnie pobierały po około 4 ml krwi z linii tętniczej i żyłnej układu. W tym celu posługiwano się jednorazowymi probówkami typu SARSTEDT Monovette® o odpowiedniej objętości. Krew wirowano 30 minut z prędkością 3000 obrotów/minutę. Następnie surowicę odciągano do 5 ml probówek, które opisywano imieniem i nazwiskiem pacjenta, krotnością reutilizacji oraz datą pobrania krwi. Surowicę przechowywano w temperaturze -20°C lub niższej.

Wpływ krotności reutilizacji na zachowanie się klirensu rzeczywistego dializatora kuprofanowego oceniano poddając badaniom dializatory nowe oraz po 1, 2, 3, 4 i 5-krotnej reutilizacji. Wpływ krotności reutilizacji na zachowanie się klirensu rzeczywistego dializatora polisulfonowego oceniano poddając badaniom dializatory nowe oraz po 1, 3, 5, 7 i 10-krotnej reutilizacji.

W niniejszej pracy, do obliczenia klirensu rzeczywistego dializatora zarówno markerów związków niskocząsteczkowych oraz markerów związków średnicząsteczkowych wykorzystano równanie: $KD = QB [(C_{bi} - C_{bo})] / C_{bi} + (QF C_{bo} / C_{bi})$, jakkolwiek w codziennej praktyce klinicznej często pomija się zjawisko ultrafiltracji ponieważ wywiera ono jedynie 1-3% wpływ na zwiększenie klirensu w klasycznej hemodializie przy wykorzystaniu błon *low-flux* [44].

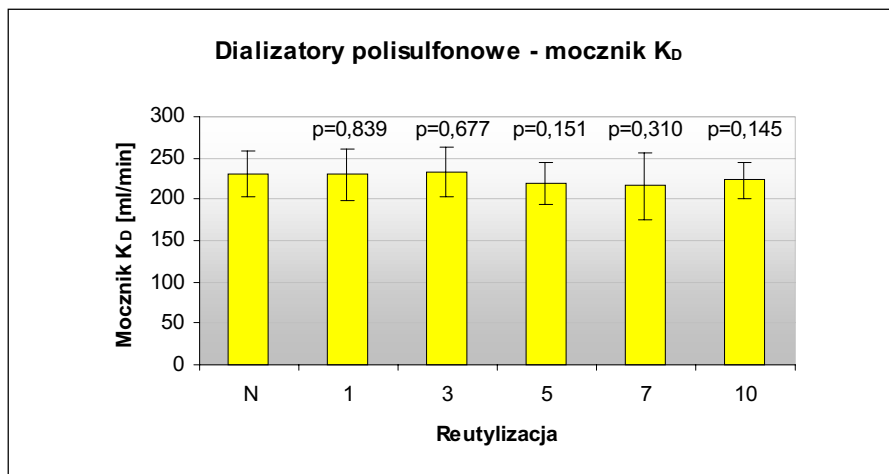
Wyliczone rzeczywiste klirensy związków markerowych dały podstawę do obliczeń współczynnika przepuszczalności masowej dializatora (KoA) dla każdej z wymienionych substancji, podczas kolejnych krotności użycia danego typu dializatora. Wartości współczynnika przepuszczalności masowej dializatora obliczono przy pomocy licencjonowanego programu NEPHRON 97 w oparciu o wzór:

$$KoA = [QD \cdot QB / QD - QB] \\ \cdot \ln [1 - KD / QD] / [1 - KD / QB].$$

Oznaczenia laboratoryjne markerów toksemii mocznicowej

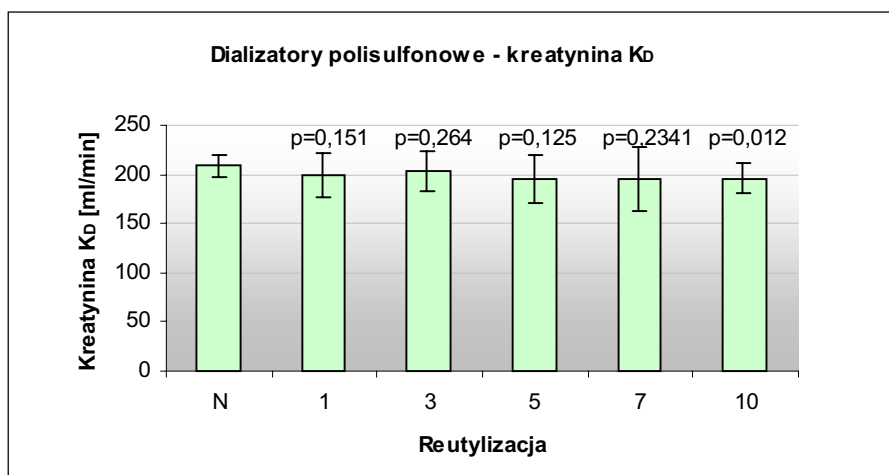
W niniejszej pracy obliczono wartości klirensów rzeczywistych nisko- i średnicząsteczkowych substancji markerowych. Jako modelowych substancji niskocząsteczkowych użyto: mocznika (60 Da), kreatyniny (113 Da) oraz kwasu moczowego (168 Da), natomiast jako markerami związków średnicząsteczkowych posłużono się kwasem foliowym (441 Da) oraz witaminą B₁₂ (1355 Da).

Do oznaczeń związków będących niskocząsteczkowymi markerami toksemii mocznicowej (mocznika, kreatyniny oraz kwasu moczowego) posłużono się kolorymetrycznymi testami slajdowymi Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides dla mocznika (BUN/UREA), kreatyniny (CREA) i kwasu moczowego (URIC ACID) firmy Kodak Cli-



Rycina 5

Średnie wartości KD wraz z SD dla mocznika po kolejnych reutilizacjach dializatorów polisulfonowych. Mean values of actual dialyser clearance (KD) with standard deviation (SD) for urea after succeeding polysulfone dialyzers' reuse numbers.



Rycina 6

Średnie wartości KD wraz z SD dla kreatyniny po kolejnych reutilizacjach dializatorów polisulfonowych. Mean values of KD with SD for creatinine after succeeding polysulfone dialyzers' reuse numbers.

nical Products, USA. Analizator Kodak Ektachem 700, przed badaniami wykonanymi w jednym cyklu, został skalibrowany wg zaleceń kontroli jakości (QC). Określono współczynniki zmienności (mocznik, kreatynina, kwas moczowy, poziom normalny, poziom wysoki). Odczyt i zapis wyników odbywał się automatycznie.

Pomiarów stężenia kwasu foliowego (jako markera średnicząsteczkowego) dokonano metodą radioimmunologiczną (RIA) przy użyciu gotowego zestawu Dualcount Solid Phase No Boil Assay For Vitamin B₁₂/Folic Acid, firmy Diagnostic Product Corporation, USA [14]. Z uwagi na fakt, że stężenie kwasu foliowego we wszystkich badanych próbkach przekraczało zakres pomiarowy – surowice przed oznaczeniem rozcieńczano kalibratorem zerowym. Parametry zestawu dla kwasu foliowego: Zakres pomiarowy wynosił 0,5-24 ng/ml, przy czułości metody: 0,3 ng/ml. Precyzja metody wewnątrz zestawu - CV wynosiła średnio 4,0%, precyzja metody między zestawami wynosiła średnio 6,1%, liniowość metody wynosiła średnio 5,1% [14]. Pomiarów radioaktywności dokonywano w automatycznym liczniku scyntylacyjnym promieniowania gamma Wallac 1470 WIZARD®, firmy PerkinElmer, USA. Czas pomiaru wynosił 1

minutę, a błąd zliczeń był < 1%.

Przed wykonywaniem oznaczeń przestrzegano zasady jednokrotnego rozmrażania próbek surowic oraz stopniowego rozmrażania surowic przechowywanych w temperaturze -70°C poprzez doprowadzenie materiału najpierw do -20°C, a następnie do +4°C i temperatury pokojowej [55].

Analiza statystyczna

– opracowanie uzyskanych wyników

Wszystkie obliczenia statystyczne zamieszczone w niniejszej pracy wykonano przy wykorzystaniu programu StatsDirect Statistical Software wersja 2.3.8 (numer licencji:

m1640s824653qk18hd529511a).

Średnie wartości klirensów rzeczywistych po kolejnych reutilizacjach dializatora porównywano z wartościami średnimi klirensów rzeczywistych dla nowej błony danego typu dializatora przy pomocy testu t-Studenta dla małych prób z uwzględnieniem różności wariancji.

W celu zobrazowania zmienności obserwowanych wyników – rezultaty badania przedstawiono graficznie w formie wykresów zawierających wartości średnie klirensów rzeczywistych oraz współczynników przepuszczalności masowej dializatora oraz ich odchylenia standardowe.

Wyniki

Wartości klirensu rzeczywistego (KD) i współczynnika przepuszczalności masowej (KoA) dla markerów niskocząsteczkowych: mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego

W celu zobrazowania zmienności obserwowanych wyników przedstawiono je w formie graficznej w postaci wykresów zawierających wartości średnie klirensów rzeczywistych wraz z odchyleniami standardowymi.

Przedstawione wartości klirensów rzeczywistych badanych dializatorów wszystkich substancji wzorcowych wyliczono z ich stężeń we krwi, z uwzględnieniem zjawiska ultrafiltracji.

Analiza zachowania się klirensu rzeczywistego poszczególnych substancji markerowych toksyn niskocząsteczkowych po kolejnych reutilizacjach dializatorów kuprofanowych (w zakresie 1-5) nie wykazywała istotnych statystycznie spadków (rycyna 2, 3). Niemniej jednak, w przypadku kwasu moczowego (m.c. 168 Da), po 5. reutilizacji dializatora kuprofanowego stwierdzono znamienne statystycznie spadki wartości jego klirensu ($p = 0,004$) (rycyna 4).

Analiza zachowania się klirensu rzeczywistego poszczególnych substancji markerowych toksyn niskocząsteczkowych po kolejnych reutilizacjach dializatorów polisulfonowych (konstruowanych z założenia do wielokrotnej reutilizacji) w zakresie 1-10 nie wykazywała istotnych statystycznie spadków (rycyna 5, 6). Niemniej jednak, w przypadku kwasu moczowego, po 10. reutilizacji stwierdzono już znamienne statystycznie spadki wartości jego klirensu ($p < 0,001$) (rycyna 7).

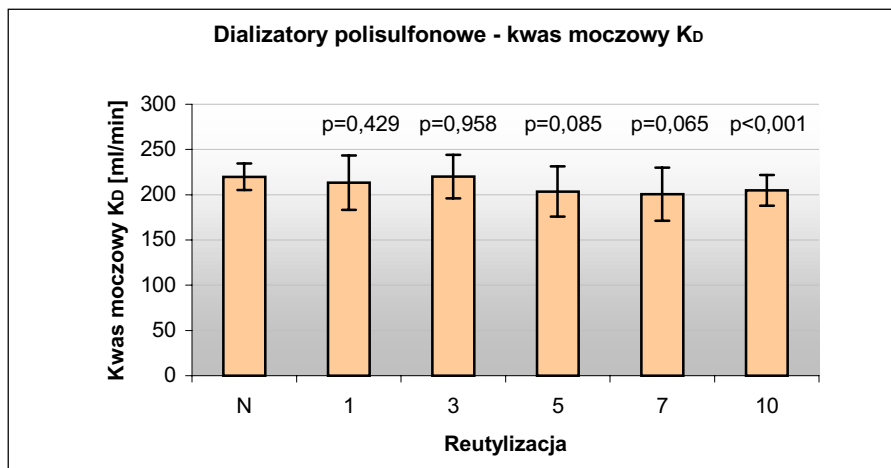
Należy zauważyć, że w przypadku obydwu typów dializatorów klirens kwasu moczowego – pomimo większej masy cząsteczkowej – przewyższa klirens kreatyniny. Przyczyną tego zjawiska może być różna od mocznika i kreatyniny kinetyka śród-dializacyjna kwasu moczowego [59, 63].

Wartości klirensu rzeczywistego (KD) i współczynnika przepuszczalności masowej (KoA) dla markera średnicząsteczkowego: kwasu foliowego

Wpływ reutilizacji kwasem nadoctowym dializatorów *low-flux* na zachowanie się klirensu cząstek zaczyna się wyraźnie uwiadczać w momencie analizy eliminacji kwasu foliowego, będącego markerem o masie cząsteczkowej 441 Da, (rycyna 8).

W przypadku dializatora kuprofanowego, wartość klirensu kwasu foliowego istotnie statystycznie spadła po 4. (o 32,9%) i 5. (o 45,4%) reutilizacji filtra ($p < 0,001$) (rycyna 9).

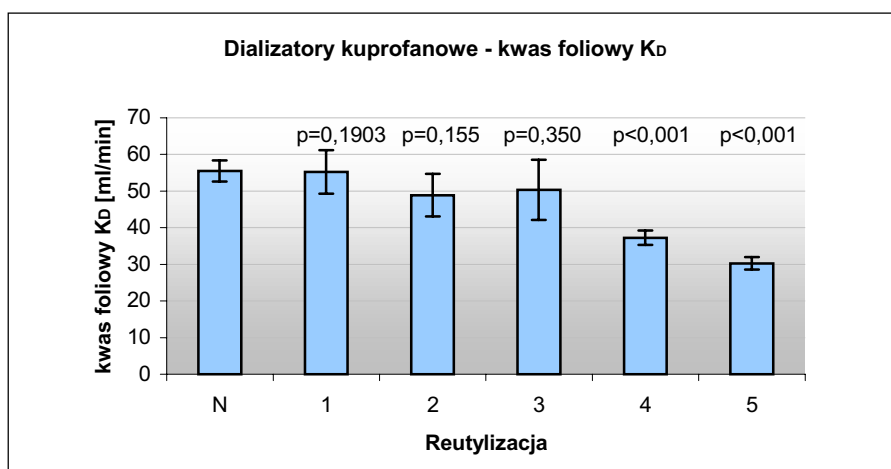
W przypadku dializatora polisulfonowego wartość klirensu kwasu foliowego istotnie statystycznie spadła już po 3. reutilizacji (znamienne statystycznie spadki utrzymywał się do 10. reutilizacji filtra; $p < 0,001$), przy czym klirens zachowywał się dość stabilnie do 7. reutilizacji (spadek eliminacji o 36-39% w porównaniu do nowego filtra), po której obserwowano dalszy spadek jego wartości. W momencie przekroczenia 10. reutilizacji dializatora klirens kwasu foliowego zmniejszył się o 53,9% (rycyna 10, 11).



Rycyna 7

Średnie wartości KD wraz z SD dla kwasu moczowego po kolejnych reutilizacjach dializatorów polisulfonowych.

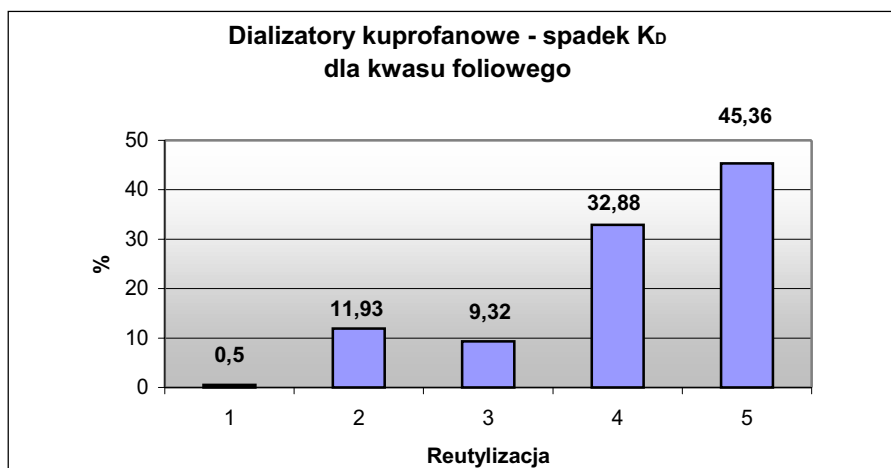
Mean values of KD with SD for uric acid after succeeding polysulfone dialysers' reuse numbers.



Rycyna 8

Średnie wartości KD wraz z SD dla kwasu foliowego po kolejnych reutilizacjach dializatorów kuprofanowych.

Mean values of KD with SD for folic acid after succeeding cuprophane dialysers' reuse numbers.



Rycyna 9

Spadek wartości KD dla kwasu foliowego po kolejnych reutilizacjach dializatorów kuprofanowych.

Decrease of KD value for folic acid after succeeding cuprophane dialysers' reuse numbers.

Analiza powyższych danych oznacza, że po szóstym (w przypadku błon kuprofanowych) i po jedenastym (w przypadku błon polisulfonowych) użyciu dializatora *low-flux* cząsteczki o masie cząsteczkowej rzędu 441 Da usuwane są tylko w połowie w porówna-

niu do filtrów nie reutilizowanych.

Wartości PPV dializatorów

Analiza parametru PPV – objętości dializatora po płukaniu, będącego podstawowym kryterium dopuszczenia dializatora do

ponownego użycia zarówno w przypadku dializatorów kuprofanowych jak i polisulfonowych przez cały czas trwania badania utrzymywana była zgodnie z wytycznymi, przekraczała bowiem 80% wyjściowej wartości FBV (rycina 12, 13). Oznacza to działania zgodne z wytycznymi zarówno międzynarodowymi jak i polskimi [15].

Dyskusja

W mocznicy dochodzi do kumulacji w ustroju różnych związków nazywanych ogólnie toksynami mocznicowymi. W trakcie hemodializy usuwanie toksyn mocznicowych odbywa się jednocześnie na drodze trzech mechanizmów: dyfuzji, konwekcji i adsorpcji. Udział poszczególnych elementów uzależniony jest od rodzaju błony, jej współczynnika ultrafiltracji, współczynnika przepuszczalności oraz masy cząsteczkowej usuwanej substancji. Klirens dializatora jest podstawowym parametrem opisującym zdolność dializatora do oczyszczania krwi z danej substancji, który można zdefiniować jako objętość krwi całkowicie oczyszczoną z danej substancji w jednostce czasu. Wartości klirensu rzeczywistego a na jego podstawie wartości współczynnika przepuszczalności masowej dializatora (KoA) można obliczyć praktycznie dla każdej substancji, dla której współczynnik przesiewalności błony dializacyjnej umożliwia jej eliminację.

Rozpuszczalne w wodzie toksyny niskocząsteczkowe

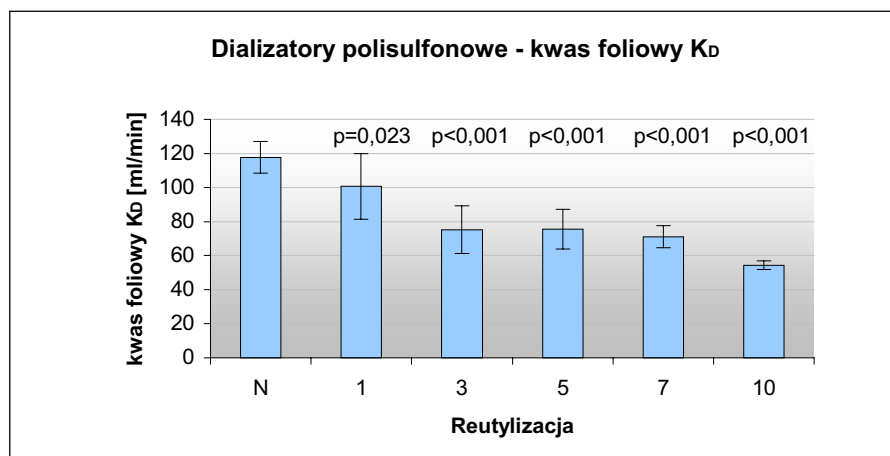
Mocznik (m.c. 60 Da) jest już historycznym, „prototypowym” markerem rozpuszczalnych w wodzie toksyn niskocząsteczkowych. Jest to substancją bardzo dobrze usuwana – wszystkimi, dostępnymi technikami dializy, której klirens uzależniony jest praktycznie tylko od wielkości przepływu krwi (QB), dializatu (QD) oraz współczynnika KoA dializatora.

Powszechnie uznany i szeroko stosowany wskaźnik adekwatności dializy Kt/V, wykorzystujący wartości klirensu mocznika, jest ściśle związany z odległym rokowaniem i przeżywalnością chorych dializowanych, co udowodniono w licznych badaniach [4, 46, 53, 63]. Współcześnie zaakceptowany dolny próg tzw. adekwatnej dializy, oceniany przy pomocy wskaźnika Kt/V dla mocznika, wg modelu jednoprzeciążkowego – wynosi 1,2 [13,42,43]. Jednak wyniki opublikowanego w 2002 roku wieloośrodkowego, randomizowanego badania *HEMO study* [16, 58] nie wykazały żadnej różnicy w rokowaniu pomiędzy chorymi, których wskaźnik adekwatności dializy Kt/V wynosił 1,3 czy też 1,7 – co uwarunkowane było przede wszystkim wartościami KD i krótkim czasem dializy.

Chociaż wskaźnik Kt/V dla mocznika jest ściśle związany z przeżywalnością chorych dializowanych, to mocznik *per se* w stężeniach, jakie powszechnie stwierdzane są w toksemii mocznicowej, nie wykazuje istotnej toksyczności [59,60-62].

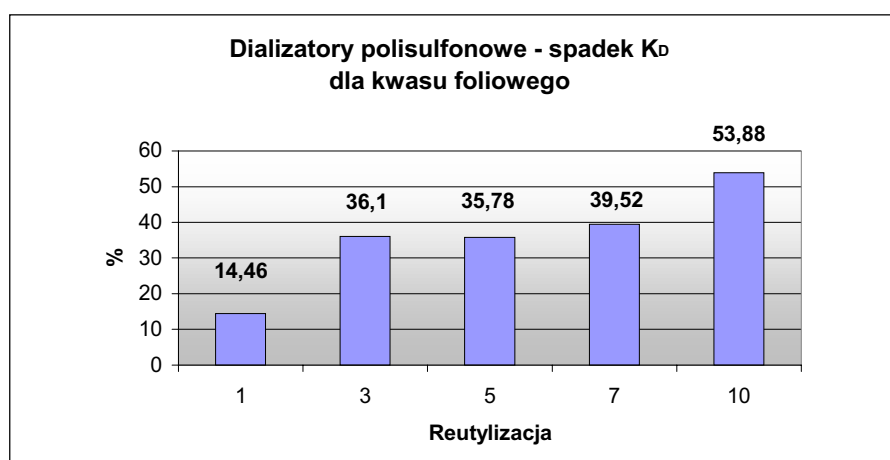
Toksyny niskocząsteczkowe związane z białkami

Pomimo faktu, że wskaźnik adekwatności Kt/V dla mocznika aktualnie wykorzystywany jest jako marker rokowania chorych dializowanych – to jednak nie wolno zapominać, że najbardziej toksyczne i nie ozna-

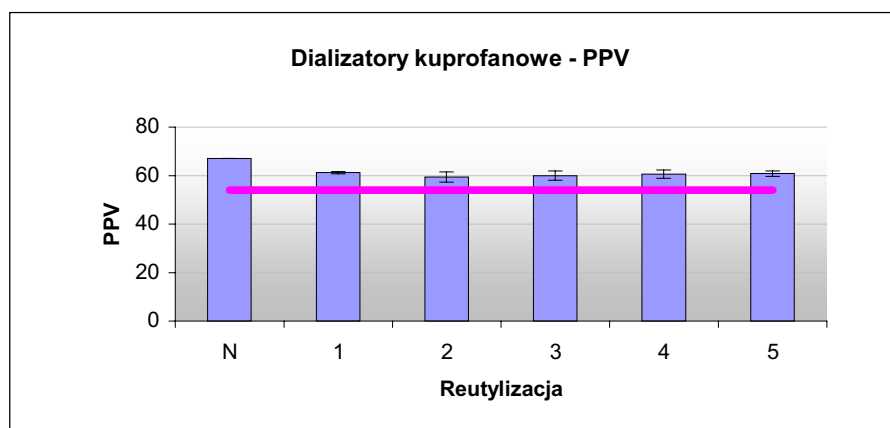


Rycina 10 Średnie wartości KD wraz z SD dla kwasu foliowego po kolejnych reutilizacjach dializatorów polisulfonowych.

Mean values of KD with SD for folic acid after succeeding polysulfone dialyzers' reuse numbers.



Rycina 11 Spadek wartości KD dla kwasu foliowego po kolejnych reutilizacjach dializatorów polisulfonowych. Decrease of KD value for folic acid after succeeding polysulfone dialyzers' reuse numbers.



Rycina 12 Wartości PPV dializatorów kuprofanowych po kolejnych reutilizacjach (pozioma linia wyznacza 80% wyjściowej wartości FBV). PPV values after succeeding cuprophan dialyzers' reuse numbers (horizontal line indicates 80% of initial FBV value).

czane rutynowo w laboratoriach związki niskocząsteczkowe z uwagi na fakt wiązania się z białkami surowicy krwi – charakteryzują się zupełnie różną od mocznika kinetyką [60].

Zdecydowana większość toksyn mocznicowych związanych z białkami jest lipofil-

na [60]. Wiązanie z białkami, zwłaszcza gdy przekracza 90%, znacznie utrudnia eliminację tych substancji w trakcie sesji hemodializy, niezależnie od ich masy cząsteczkowej, nawet jeżeli są one porównywalne do masy cząsteczkowej mocznika czy kreatyniny [32].

Wiązanie z białkami działa jak bufor

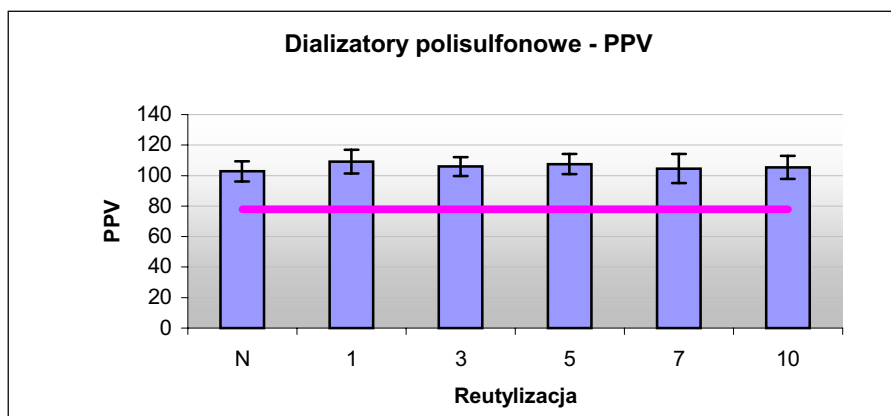
przeciwko toksycznym efektom biologicznym poszczególnych związków a hypoalbuminemia, poprzez zwiększenie ich wolnej frakcji, przyczynia się do wzrostu ich toksyczności [54]. Wysoce toksyczny p-krezol o masie cząsteczkowej zaledwie 108 Da nie jest skutecznie usuwany nawet przez błony wysokoprzepływowe, właśnie z uwagi na fakt wiązania się z albuminami [32]. Potwierdzeniem tego zjawiska jest udowodniona przez *Vanholdera* dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem wolnego p-krezolu a wskaźnikiem hospitalizacji wśród chorych hemodializowanych [59]. Mocznik nie może zatem stanowić substancji wzorcowej dla tej grupy toksyn mocznicowych [32,65].

W związku z powyższym, należy mocno podkreślić fakt, że pomimo braku zmniejszenia się po kolejnych reutilizacjach (zarówno dializatorów kuprofanowych jak i polisulfonowych) wartości klirensu rzeczywistego mocznika i podobnie zachowującej się w trakcie sesji hemodializy kreatyniny – co między innymi wykazano w niniejszej pracy – ich kinetyka śróddializacyjna nie może być w żadnym wypadku reprezentatywna dla usuwania wielu innych rozpuszczalnych w wodzie toksyn niskocząsteczkowych a także związków niskocząsteczkowych związanych z białkami, które przyczyniają się do rozwoju znacznie poważniejszych zaburzeń ogólnoustrojowych u dializowanych pacjentów aniżeli tak łatwo eliminowany i rutynowo oznaczany laboratoryjnie mocznik [60].

Klirens a rzeczywista eliminacja

Rozważając problematykę klirensów rzeczywistych poszczególnych toksyn mocznicowych należy pamiętać o rozróżnieniu pomiędzy klirensem danej substancji a faktycznym jej usunięciem z ustroju podczas sesji hemodializy. Daną cząsteczkę możemy usunąć tylko z tej objętości dystrybucji, która w trakcie sesji hemodializy będzie miała kontakt z dializatorem. Nie możemy natomiast wpłynąć na klirens tkankowy i komórkowy danej substancji, który znacznie ogranicza usuwanie jej z tkanek chorego [8].

Podczas hemodializy klirens dializatora i czas trwania zabiegu są ściśle ze sobą powiązane, stanowiąc dwa fundamentalne czynniki warunkujące skuteczność całego zabiegu. Pomimo utrzymywania się wartości klirensów zarówno związków nisko- jak i średnicząsteczkowych na stałym poziomie, rzeczywiste usuwanie tych substancji z ustroju pacjenta stopniowo maleje wraz ze spadkiem ich gradientów stężeń. Małe cząsteczki szybko tracą swój gradient stężeń, natomiast związki o większych masach cząsteczkowych utrzymują go znacznie dłużej. Zatem pod koniec sesji hemodializy w zasadzie ma miejsce tylko usuwanie substancji średnicząsteczkowych [26]. W związku z powyższym, to czas zabiegu (podobnie jak wartość współczynnika przepuszczalności błony dializacyjnej) można traktować jako swoisty marker usuwania toksyn średnicząsteczkowych. Współczesne strategie hemodializy zdają się pomijać ten fakt. Przyjmując czas za parametr operacyjny dializy, pomimo przekonujących dowodów o pozytywnym wpływie wydatkowanego czasu dializy (zarówno t – jako czasu pojedynczej sesji HD, jak czasu T – całkowitego czasu tygodniowego HD) na rokowanie chorych –



Rycina 13

Wartości PPV dializatorów polisulfonowych po kolejnych reutilizacjach (pozioma linia wyznacza 80% wyjściowej wartości FBV).

PPV values after succeeding polysulfone dialysers' reuser numbers (horizontal line indicates 80% of initial FBV value).

jestemy świadkami wręcz odwrotnego zjawiska – nagminnego dążenia nefrologów (zwłaszcza w USA) do skracania czasu dializy za cenę zwiększenia klirensu dializatorów. Zakładając, że z wielu powodów te działania będą dominowały - tym większą uwagę należy poświęcać zagadnieniom utrzymania na zakładanym poziomie skutecznego KD. Jest to istotne również z innego punktu widzenia – od dziesięcioleci uznaje się stężenia mocznika i kreatyniny za markery skuteczności dializy lub zaawansowania toksemii mocznicowej – jakby zapominając, że te dwa związki w rzeczywistości są tylko przysłowiowymi wierzchołkami góry lodowej.

Jedną z dróg rozwiązania problemu zjawiska odbicia jest wdrożenie nowego schematu hemodializoterapii polegającego albo na krótkich i codziennych albo na długich i przerywanych sesjach hemodializ. Taki system terapii „dały czas” toksynom na przeniknięcie z przedziałów, które nie są w bezpośrednim kontakcie z dializatorem do wody osocza krwi, skąd mogłyby potem zostać usunięte [60].

Toksyny średnicząsteczkowe

Pomimo, iż koncepcja mocznicy jako toksemii średnich cząsteczek jest cały czas aktualna – nadal nie można scharakteryzować ilościowo usuwania toksyn o masach spełniających kryteria związków średnicząsteczkowych [9,30]. Do momentu, dokąd grupa tzw. toksyn średnicząsteczkowych (czyli substancji o masach cząsteczkowych pomiędzy 500 Da a 12 000 Da) pozostaje „nieuchwytna” dla oznaczeń laboratoryjnych – zasadniczym problemem dla naukowców i klinicystów pozostaje brak wyizolowanej i zidentyfikowanej substancji, która mogłaby stanowić dobry marker dla tej grupy związków [64].

Wspomniany uprzednio przewlekły „stan niedodializowania” pod postacią kumulacji w ustroju ludzkim tzw. średnich cząsteczek oraz substancji wiążących się z białkami skutkuje negatywnie na stan układu sercowo-naczyniowego, stanowiąc główną przyczynę chorobowości i śmiertelności w populacji chorych dializowanych [63]. Należy zatem dążyć, aby były one skutecznie eliminowane między innymi poprzez upo-

wszechnianie dostępności dializatorów o wyższym współczynniku przepuszczalności i wysokich wartościach KoA dla wszystkich pacjentów, którzy wymagają takiej metody leczenia nerkozastępczego.

Wiele doniesień wskazuje, że stosowanie błon *high-flux*, a zatem większy stopień usuwania związków średnicząsteczkowych, wywiera niezwykle korzystny wpływ na stan kliniczny pacjentów. Wyniki badania przeprowadzonego przez *Leypoldta* i wsp. oraz *Lesaffera* i wsp. wykazały, że zarówno eliminacja małych jak i średnich cząsteczek, niezależnie od siebie, wpływa na odległe rokowanie chorych przewlekle hemodializowanych. Stosowanie dializatorów, które skuteczniej eliminują średnie cząsteczki jest związane ze zmniejszonym ryzykiem śmiertelności w tej grupie chorych (niezależnie od uzyskanego wskaźnika Kt/V dla mocznika) [32,35].

Wynik lepszej przeżywalności chorych hemodializowanych przy użyciu błon wysokoprzepływowych w porównaniu do chorych dializowanych przy wykorzystaniu błon *low-flux* potwierdzono również w badaniu prowadzonym w ostatnich latach przez *French Study Group for Nutrition in Dialysis*, w którym ryzyko względne śmiertelności było o 38% mniejsze w grupie chorych dializowanych przy użyciu błon *high-flux* [6].

Oprócz znacznie skuteczniejszej eliminacji związków średnicząsteczkowych – dializatory *high-flux* charakteryzują się większą zdolnością do adsorpcji powierzchniowej w porównaniu do ich odpowiedników niskoprzepływowych, co stanowi bardzo pożądane zjawisko w procesie eliminacji toksyn związanych z białkami [59].

Do najistotniejszych, potwierdzonych korzyści wynikających ze stosowania błon wysokoprzepływowych zalicza się nie tylko zmniejszenie częstości występowania amyloidozy dializacyjnej [39] ale również ograniczenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmniejszenie podatności na zakażenia [3], mniejsze nasilenie niedokrwistości [27] i hiperlipidemii [2], poprawę stanu odżywienia [22] i funkcji obwodowego układu nerwowego [57] oraz dłuższe utrzymanie resztkowej funkcji nerek [23]. Bardziej powszechne zastosowanie dializatorów wy-

sokoprzepływowym mogłoby zatem niezwykle korzystnie wpłynąć na zmniejszenie częstości występowania i nasilenia wszystkich najpoważniejszych przewlekłych powikłań hemodializoterapii, poprawiając odległe rokowanie w tej grupie chorych, ale oznacza to także, że moczownik nie może być dłużej markerem adekwatności, ponieważ klirensy tego związku są niereprezentatywne.

Wpływ reutilizacji na KD

Wieloletnia dyskusja odnosząca się do wielokrotnego użycia dializatorów dotyczy między innymi problematyki wpływu procesu reutilizacji na stopień biogodności dializatorów, zachowanie się klirensu toksyn niskocząsteczkowych i średnicząsteczkowych oraz rokowanie chorych opisane współczynnikami chorobowości i śmiertelności.

Analizując koszty hemodializy, najdroższym jej elementem w wielu krajach staje się sam dializator. Jedynym rozsądnym rozwiązaniem mającym na celu zmniejszenie nakładów finansowych na hemodializoterapię jest wielokrotne użycie tego samego dializatora [15].

Bardzo istotnym elementem procesu wielokrotnego użycia tego samego dializatora jest wybór odpowiedniej substancji chemicznej służącej do jego reutilizacji. Substancja taka powinna zapewnić nie tylko bardzo dobre wypłukiwanie resztek krwi z kapilar, ale również usuwanie białek osadzonych na powierzchni błony dializacyjnej a ponadto powinna być możliwie bezpieczna dla chorego i personelu.

Główną zaletą kwasu nadoctowego (Renalin®) jest fakt, iż nie narusza on struktury fizycznej i chemicznej błony dializacyjnej, natomiast wadą, że nie usuwa w całości biofilmu białkowego i komórkowego, osadzającego się na powierzchni błony po każdej sesji hemodializy.

We współczesnych realiach ekonomicznych reutilizacja dializatorów stanowi swoisty kompromis pomiędzy zapewnieniem choremu bezpiecznej i adekwatnej dializy a względami czysto ekonomicznymi i w pewnej mierze – ochroną środowiska naturalnego.

Wyniki badań niniejszej pracy mogą stanowić przyczynek do rozważań, czy za dorazny zysk ekonomiczny nie przyjdzie nam w nieodległej już przyszłości zapłacić innych, znacznie wyższych kosztów będących następstwem gorszej eliminacji związków średnicząsteczkowych?

Reutilizacja a KD toksyn niskocząsteczkowych

W obecnej pracy środkiem chemicznym wykorzystanym w procesie reutilizacji dializatorów był kwas nadoctowy (Renalina®), zatem w poniższej dyskusji zasadniczą uwagę skupiono na doniesieniach związanych z tą substancją.

Głównym argumentem przemawiającym przeciwko reutilizacji jest realne ryzyko zmniejszenia czynnej powierzchni błony dializacyjnej na skutek odkładania się białek w kanałach błonowych w trakcie kolejnych użyci dializatora. Prowadzi to do spadku parametrów dyfuzyjno-konwekcyjnych błony półprzepuszczalnej i w konsekwencji do redukcji eliminacji toksyn mocznicowych i do-

starczenia pacjentowi niedostatecznej dawki dializy. Zgodnie z wynikami badań *Gotch'a*, zmniejszenie wartości klirensów małych cząsteczek jest możliwe do przewidzenia, gdyż stanowi funkcję FBV dializatora [38]. Spadek wartości klirensu moczownika wynosi zaledwie 5-11%, pod warunkiem utrzymania wartości PPV dializatora powyżej 80% wartości wyjściowej (wytyczne AAMI zabraniają ponownego użycia dializatora, którego objętość po płukaniu jest mniejsza niż 80% wartości fabrycznej) [20,28,41].

W światowym piśmiennictwie można znaleźć prace wielu autorów, którzy podjęli wysiłek jakościowej i ilościowej charakterystyki zachowania się wartości klirensów toksyn mocznicowych o małej i średniej masie cząsteczkowej w aspekcie wielokrotnego użycia dializatorów. Do tego grona należą między innymi *Garred* i wsp. [21], *Leypoldt* i wsp. [37], oraz *Kaye* i wsp. [29], którzy w oparciu o uzyskane wyniki – sformułowali wnioski, że prawidłowo przeprowadzony proces reutilizacji nie wpływa na stopień eliminacji toksyn niskocząsteczkowych.

Natomiast nieco inne rezultaty uzyskano w dużym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu – HEMO study, w którym oceniano zachowanie klirensów moczownika i β 2M w zależności od liczby reutilizacji dializatora, tworzywa, z którego wykonano błonę oraz współczynnika przepuszczalności dializatora [7]. Wyniki badania HEMO wykazały, że klirens moczownika w trakcie procesu reutilizacji kwasem nadoctowym ulega jednak znamiennej statystycznie zmniejszeniu, lecz tylko o 1,1-1,9%. Omawiane badanie z uwagi na dużą liczbę pacjentów (około 1200), 45 zaangażowanych ośrodków dializ oraz randomizację – pozwoliło na wykrycie nawet względnie małych zmian. Badanie wykazało także, że w trakcie reutilizacji kwasem nadoctowym dochodziło do spadku klirensu moczownika nawet wówczas, kiedy wytyczne AAMI były rygorystycznie przestrzegane. Zwrócił także uwagę istotny statystycznie mniejszy spadek klirensu moczownika w przypadku błon *low-flux* (1,1%) aniżeli *high-flux* (1,9%).

Na te pozornie optymistyczne informacje trzeba spojrzeć jednak z innej perspektywy w kontekście ich zestawienia z danymi dotyczącymi wskaźnika Kt/V dla moczownika, którego spadek o 0,1 związany jest ze wzrostem śmiertelności chorych o 5-7% [24,33,34,35,40,47].

Wyniki uzyskane w obecnej pracy są zgodne z rezultatami cytowanych powyżej doniesień z piśmiennictwa. Po przeprowadzeniu 5 reutilizacji kwasem nadoctowym błon kuprofanowych oraz 10-reutilizacji tym samym środkiem reutilizującym – błon polisulfonowych, w żadnym przypadku użycia dializatora, w żadnej z badanych grup chorych – nie uzyskano znamiennego statystycznie spadku klirensu rzeczywistego ani moczownika ani kreatyniny.

Niemniej jednak, w przypadku kwasu moczowego odnotowano znamienne statystycznie spadki klirensu w końcowych próbkach reutilizacji (w 6. użyciu błony kuprofanowej i 11. użyciu błony polisulfonowej), pomimo ścisłego stosowania się do standardów reutilizacji i utrzymywania PPV w wyznaczonych granicach. Natomiast brak stwierdzenia istotnego statystycznie spad-

ku klirensu rzeczywistego moczownika oraz drugiego markera niskocząsteczkowego – kreatyniny może tłumaczyć mała liczba badanych pacjentów, co uniemożliwiło wychwycenie drobnych różnic w wartościach klirensów – a także stosunkowo niewielka liczba wykonanych reutilizacji (5 i 10). W USA średnia liczba reutilizacji wynosi 15, średnia maksymalna – 36, lecz w indywidualnych przypadkach osiągane są zaskakujące „rekordy” w liczbie ponad 190 reutilizacji jednego filtra [28,40].

Podsumowując powyższe rozważania oraz uzyskane własne wyniki można sformułować wniosek, że klirens małych cząsteczek w trakcie kolejnych reutilizacji zmniejsza się tylko w nieznacznym stopniu, niezależnie od rodzaju użytego środka reutilizującego oraz tworzywa z jakiego jest wykonana błona dializacyjna, co tak naprawdę nic nie oznacza – w kontekście dalszych rozważań o spadku klirensu dla markerów średnicząsteczkowych.

Reutilizacja a KD toksyn średnicząsteczkowych

W światowym piśmiennictwie coraz częściej można spotkać się ze stanowiskiem, że rokowanie chorych dializowanych w zasadniczym stopniu uzależnione jest od stopnia eliminacji tzw. średnich cząstek [7]. Pomija się jednak milczeniem fakt, że praktykowana na szeroką skalę reutilizacja dializatorów wywiera znamienny wpływ na zachowanie klirensów związków średnicząsteczkowych.

Klirens β 2M – najchętniej wykorzystywanego markera do oceny KD związków średnicząsteczkowych dla błon wysokoprzepływowych – w przypadku błon niskoprzepływowych z praktycznego punktu widzenia jest zupełnie nieistotny – wynosi bowiem poniżej 5 ml/min i nie ulega zmianie po kolejnych reutilizacjach dializatora kwasem nadoctowym [36]. Jest zatem niecelowe stosowanie go do oceny klirensów błon o niskim współczynniku przepuszczalności. Warto natomiast sięgnąć po inny marker o dyfuzyjnej drodze klirensu, którym jest np.: kwas foliowy o masie cząsteczkowej 441 Da.

Analizując uzyskane w niniejszej pracy wartości klirensów tego markera po kolejnych reutilizacjach kwasem nadoctowym niskoprzepływowych błon kuprofanowych stwierdzono istotny statystycznie spadek jego eliminacji o około 33% i o 45% odpowiednio po 4. i po 5. reutilizacji dializatora. W przypadku niskoprzepływowych błon polisulfonowych istotny statystycznie spadek eliminacji kwasu foliowego odnotowano już po 3. reutilizacji. Wartości klirensu kwasu foliowego pomiędzy 3. a 7. reutilizacją były mniejsze w porównaniu do nowego filtra o 36-39%, jakkolwiek utrzymywały się na względnie stałym poziomie. Natomiast po przekroczeniu liczby 10 reutilizacji dializatora – klirens kwasu foliowego uległ zmniejszeniu aż o 54% w porównaniu do nowego filtra. Zatem po szóstym (w przypadku błon kuprofanowych) i po jedenastym (w przypadku błon polisulfonowych) użyciu dializatora *low-flux* cząsteczki o m.c. rzędu zaledwie 441 Da usuwane są tylko w połowie w porównaniu do nowych filtrów.

Uzyskane w niniejszej pracy wartości klirensów substancji wzorcowej toksyn śred-

niocząsteczkowych dla dializatorów o niskim współczynniku przepuszczalności świadczą, że liczba reutilizacji dializatorów kuprofanowych nie powinna przekraczać trzech, natomiast dializatorów polisulfonowych – siedmiu, jeżeli zamiarem dializujących jest nadal skuteczna dializa.

Informacje uzyskane ze światowego piśmiennictwa oraz dane uzyskane w niniejszej pracy potwierdzają teorię, że reutilizacja dializatorów przy wykorzystaniu kwasu nadoctowego, wobec braku możliwości skutecznego usunięcia pozostałości filmu białkowego z wnętrza kanałów błonowych prowadzi w konsekwencji do zmniejszenia ich średnicy i redukcji eliminacji związków głównie o większej masie cząsteczkowej (co w niniejszej pracy – dla dializatorów niskoprzepływowych – wykazano już dla cząstek o masie 441 Da).

Należy zatem mieć świadomość, że utrzymanie odpowiednio wysokich wartości klirensów moczniaka w przebiegu kolejnych reutilizacji pozostaje w sprzeczności z utrzymaniem wysokich wartości klirensów pozostałych substancji – zwłaszcza tych, o większej masie cząsteczkowej [56]. Zjawisko to można postrzegać jako jedną z fundamentalnych przyczyn niedodializowania, co w rezultacie przyczynia się do znacznego pogorszenia rokowania chorych przewlekle leczonych nerkozastępczo przy użyciu wielokrotnie reutilizowanych dializatorów.

W piśmiennictwie istnieje duża liczba doniesień dotyczących rokowania chorych dializowanych przy użyciu dializatorów poddawanych procesowi reutilizacji [10, 19, 25, 66]. Wielu autorów, w tym między innymi *Held* i wsp. [25], *Port* i wsp. [49], *Feldman* i wsp. [17-19] oraz *Collins* i wsp. [10] – dokonało próby skorelowania śmiertelności chorych hemodializowanych z następującymi czynnikami: miejscem prowadzenia terapii nerkozastępczej (ośrodki typu *for profit* vs przyszpitalne stacje dializ – na korzyść chorych dializowanych w szpitalach) [10, 31, 49]; techniką reutilizacji (ręczna vs automatyczna – na korzyść automatycznej) [25, 66]; tworzywem z jakiego wykonano błony dializacyjne (celulozowe i pochodne vs syntetyczne – na korzyść syntetycznych); wartością współczynnika przepuszczalności błony dializacyjnej (*low-flux* vs *high-flux* – na korzyść *high-flux*) oraz oczywiście – z rodzajem użytego środka reutilizującego (kwas nadoctowy, formalina vs podchloryn sodu i inne warianty, gdzie wyniki lepszej przeżywalności uzyskano w przypadku reutilizacji podchlorynem sodu) [19, 25].

Podsumowanie

W przytoczonych powyżej badaniach można odczytać wyraźną tendencję mówiącą o gorszym rokowaniu chorych dializowanych przy użyciu reutilizowanych kwasem nadoctowym dializatorów niskoprzepływowych, w porównaniu do chorych dializowanych przy wykorzystaniu niereutilizowanych błon o wysokich współczynnikach przepuszczalności. Przyczyna tego zjawiska leży zarówno po stronie samych błon *low-flux*, które z powodu swojej nanostruktury nie są w stanie zapewnić choremu prawidłowej eliminacji związków średnicząsteczkowych ani też związków niskocząsteczkowych

związanych z białkami. Wielokrotne reutilizowanie dializatorów niskoprzepływowych kwasem nadoctowym, który nie jest w stanie usunąć wszystkich pozostałości białkowych z powierzchni błony i jeszcze bardziej ogranicza jej możliwości filtracyjne – skutkuje niedodializowaniem i nierozpoznaną klinicznie ani laboratoryjnie toksenią mocznicową, która jest następstwem procesu reutilizacji. Jeżeli do wyżej wymienionych, niekorzystnych czynników dołączy się niska biogodność takiej mało skutecznej filtracyjnej błony, która przyczynia się do stałego pobudzania układu immunologicznego chorego – to natychmiast uzyskujemy statystyczne odzwierciedlenie tej sytuacji we wzrastających wskaźnikach chorobowości i gorszego odległego rokowania tych pacjentów.

Dializatory o wysokim współczynniku przepuszczalności, wykonane z wysoce biogodnych materiałów, powinny stopniowo zastępować bioniezgodne filtry niskoprzepływowe. Ponadto dializatory *low-flux*, na których nadal wykonuje się znakomitą większość zabiegów hemodializy powinny być wykonane z jak najbardziej biogodnych tworzyw – a w najbliższej przyszłości – stać się bezwzględnie sprzętem medycznym wyłącznie jednorazowego użytku. Reutilizacja powinna być uzasadniona jedynie w przypadkach, w których dzięki niej można sięgnąć po droższe, bardziej biogodne – a zatem bezpieczniejsze dla chorego, dializatory o wysokim współczynniku przepuszczalności.

Wnioski

1. Kolejna reutilizacja kwasem nadoctowym badanych błon dializacyjnych nie wpływa w istotny sposób na klirensy moczniaka, kreatyniny i kwasu moczowego (markery toksyn niskocząsteczkowych). Klirens kwasu foliowego (marker toksyn średnicząsteczkowych), w przypadku dializatora kuprofanowego istotnie statystycznie zmniejsza się po 4. i 5. reutilizacji, natomiast dla dializatora polisulfonowego już po 3. po czym zachowuje się stabilnie do 7. reutilizacji, po której następuje dalszy spadek jego wartości.

2. Uzyskane wartości klirensów substancji wzorcowej toksyn średnicząsteczkowych – świadczą, że liczba reutilizacji dializatorów kuprofanowych nie powinna przekraczać trzech, natomiast dializatorów polisulfonowych – siedmiu.

Piśmiennictwo:

1. **Biosource International:** Tumor Necrosis Factor-? CB ELISA (TNF- α CB). Diagnostic catalog 2002 - 2003, 104.
2. **Blankestijn P.J., Vos P.F., Rabelink T.J. et al.:** High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995, 5, 1703.
3. **Bloembergen W.E., Hakim R.M., Stannard D.C. et al.:** Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33, 1.
4. **Bloembergen W.E., Stannard D.C., Port F.K. et al.:** Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int.* 1996, 50, 557.
5. **Bologa R.M., Levine D.M., Parker T.S. et al.:** Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 107.
6. **Chauveau P., Nguyen H., Combe C. et al.:** French

Study Group for Nutrition in Dialysis: Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Int.* 2005, 45, 3, 565.

7. **Cheung A.K., Agodoa L.Y., Daugirdas J.T.:** Effects of hemodialyzer reuse on clearances of urea and b2-microglobulin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 117.
8. **Clark W.R.:** Quantitative characterization of hemodialyzer solute and water transport. *Semin. Dial.* 2001, 14, 32.
9. **Clark W.R., Hamburger R.J., Lysaght M.J.:** Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int.* 1999, 56, 2005.
10. **Collins A.J., Ma J.Z., Constantini E.G., Everson S.E.:** Dialysis unit and patient characteristics associated with reuse practices and mortality: 1989-1993. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 2108.
11. **Coury J.E., Anderson J.R., McFail-Isom L. et al.:** Scanning force microscopy of small ligand-nucleic acid complexes: tris (openanthroline) ruthenium as a test for a new assay. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 3792.
12. **Coury J.E., McFail-Isom L., Presnell S. et al.:** Scanning probe visualization of electrostatically immobilized intercalating drug-nucleic acid complexes. *J. Vac. Sci. Technol.* 1995, 13, 1746.
13. **Deziel C., Hirsch D.J., Hoult P. et al.:** Clinical practice guidelines for the delivery of hemodialysis. *Canadian Society of Nephrology. J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, (Suppl. 13), S306.
14. **Dualcount solid phase no boil assay for vitamin B12/folic acid.** Diagnostic Products Corporation. Los Angeles, CA. December 1995.
15. **Drożdż M., Geller R., Sułowicz W., Rutkowski B.:** Reutilizacja dializatorów. [W:] *Dializoterapia w praktyce lekarskiej.* (red.) Rutkowski B. *MakMed.* 2004, 188.
16. **Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K. et al.:** Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 2010.
17. **Feldman H.I., Bilker W.B., Hackett M.H. et al.:** Association of dialyzer reuse with hospitalization and survival rates among US hemodialysis patients: Do comorbidities matter? *J. Clin. Epidemiol.* 1999, 52, 209.
18. **Feldman H.I., Bilker W.B., Hackett M., Simmons C.W.:** Association of dialyzer reuse and hospitalization rates among hemodialysis patients in the US. *Am. J. Nephrol.* 1999, 19, 641.
19. **Feldman H.I., Kinosian M., Bilker W. et al.:** Effect of dialyzer reuse on survival of patients treated with hemodialysis. *JAMA* 1996, 276, 620.
20. **Gagnon R.F., Kaye M.:** Dialyzer performance over prolonged reuse. *Clin. Nephrol.* 1985, 25, 21.
21. **Garred L.J., Canaud B., Flavier J. L. et al.:** Effect of reuse on dialyzer efficacy. *Artif. Organs* 1990, 14, 80.
22. **Gutierrez A., Alvestrand A., Wahren J., Bergstrom J.:** Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int.* 1990, 38, 487.
23. **Hartmann J., Fricke H., Schiffli H.:** Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 30, 366.
24. **Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A. et al.:** The dose of hemodialysis and patients mortality. *Kidney Int.* 1996, 50, 550.
25. **Held P.J., Wolfe R.A., Gaylin D.S.:** Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am. J. Kidney Dis.* 1994, 23, 692.
26. **Henderson L.W., Clark W.R., Cheung A.K.:** Quantification of middle molecular solute removal in dialysis. *Semin. Dial.* 2001, 14, 294.
27. **Ifudu O., Feldman J., Friedman E.A. et al.:** The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with endstage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 420.
28. **Kaplan A.A.:** Dialyzer reuse: What we know and what we don't know. *Semin. Dial.* 2000, 13, 271.
29. **Kaye M., Gagnon R., Mulhearn B., Spergel D.:** Prolonged dialyzer reuse. *Artif. Organs* 1984, 30, 491.

30. **Kessler M., Canaud B., Pedrini L.A. et al.:** European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. Section II. Hemodialysis adequacy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, (Suppl. 7), S16.
31. **Kimmel P.L., Mishkin G.J.:** Dialyzer reuse and the treatment of patients with end-stage renal disease by hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 2153.
32. **Lesaffer G., De Smet R., Lameire N. et al.:** Intradialytic removal of protein-bound uremic toxins: Role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 50.
33. **Levin N.W.:** Does reuse have clinically important effects on dialyzer function? *Semin. Dial.* 2000, 13, 286.
34. **Leypoldt J.K.:** Does reuse have clinically important effects on dialyzer function? *Semin. Dial.* 2000, 13, 281.
35. **Leypoldt J.K., Cheung A.K., Carroll C.E. et al.:** Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33, 349.
36. **Leypoldt J.K., Cheung A.K., Clark W.R. et al.:** Hemodialysis (HEMO) Study, NIDDK, NIH: Characterization of low and high-flux dialysers with reuse in the HEMO Study: Interim report. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 1518.
37. **Leypoldt J.K., Cheung A.K., Deeter R.B.:** Effect of hemodialyzer reuse: dissociation between clearances of small and large solutes. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 295.
38. **Light P.D.:** Reuse of hemodialysis membranes in chronic dialysis therapy. *Principles and Practice of Dialysis.* Lippincot Williams & Wilkins. 2003.
39. **Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al.:** Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int.* 1999, 55, 286.
40. **Murthy B.V.R., Pereira B.J.G.:** Does reuse have clinically important effects on dialyzer function? *Semin. Dial.* 2000, 13, 282.
41. **National Kidney Foundation:** Revised standards for reuse of hemodialyzers. *Am. J. Kidney Dis.* 1984, 3, 466.
42. **NKF - DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy.** National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 30, S15.
43. **NKF - DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy: update 2000.** *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37, S7.
44. **Nowak S., Pietrzyk J.A., Sułowicz W. i wsp.:** Optymalizacja reutilizacji dializatorów. Sprawozdanie projektu badawczego: KBN nr 8T11E 037 12. Kraków 1999.
45. **Ogden D.A.:** Dialyser reuse. [W:] Nissenson A.R., Fine R.N., Gentile D.E. (red.). *Clinical dialysis.* 2-nd ed. Appelton & Lange, Norwalk, CT, 1990, 202.
46. **Owen W.F., Lew N.L., Liu Y. et al.:** The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1001.
47. **Peterson J., Jani A.:** Does reuse have clinically important effects on dialyzer function? *Semin. Dial.* 2000, 13, 289.
48. **Pietrzyk J.A., Zachwieja K.:** Hemodializa u dzieci. [W:] *Nefrologia dziecięca.* (red.) Sieniawska M., Wyszyńska T. Tom 3, Warszawa 2004, 237.
49. **Port F.K., Wolfe R.A., Hulbert-Shearon T.E.:** Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: Results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37, 276.
50. **Puka J., Rutkowski B., Liberek T. i wsp.:** Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 1999. Kraj. Kon. Med. w Dziedz. Nefrol. Gdańsk 2000.
51. **Puka J., Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemirko M. i wsp.:** Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2003. MAKmedia. Gdańsk. 2004.
52. **Renal Systems Inc.:** Renalin. Dialyzer reprocessing concentrate. Instruction for use and technical notes. Minneapolis 1983.
53. **Shinzato T., Nakai S., Akiba T. et al.:** Survival in long term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 884.
54. **DeSmet R., van Kaer J., van Vlem B. et al.:** A decrease of serum albumin increases the free concentration of p-cresol and its toxicity. *Int. J. Artif. Org.* 2001, 24, 544.
55. **Sztefko K.:** Wykłady monograficzne z diagnostyki laboratoryjnej, cz. 1., wyd. UJ, Kraków 2002.
56. **Task Force on Reuse of Dialyzers.** Council on Dialysis. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation report on dialyzer reuse. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 30, 859.
57. **Tattersall J.E., Cramp M., Shannon M. et al.:** Rapid high-flux dialysis can cure uraemic peripheral neuropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992, 7, 539.
58. **Vanholder R.C.:** Clinical implications of uremic toxins. *Membrane Letter.* 2004, 1.
59. **Vanholder R.C.:** An Overview of Uremic Toxicity. *Hemodial. Int.* 2003, 7, 156.
60. **Vanholder R.C.:** Uremic toxins: removal with different therapies. *Hemodial. Int.* 2003, 7, 162.
61. **Vanholder R., Ringoir S.M.:** Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int.* 1992, 42, 540.
62. **Vanholder R., De Smet R.:** Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 1815.
63. **Vanholder R.C., De Smet R., Glorieux G., Dhondt A.:** Survival of hemodialysis patients and uremic toxin removal. *Artif. Organs* 2003, 27, 218.
64. **Vanholder R.C., De Smet R., Hsu C. et al.:** Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin. Nephrol.* 1994, 14, 205.
65. **Vanholder R.C., De Smet R., Lesaffer G.:** Dissociation between dialysis adequacy and Kt/V. *Semin Dial.* 2002, 15, 3.
66. **Zager P., Campbell M., Huni C., Brown R.:** Effect of dialyzer reprocessing on standardized mortality ratios within a large not-for-profit chain. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994, 5, 485.