

Czy porównanie skuteczności hemodializy i dializy otrzewnowej jest możliwe?

W pracy zaproponowano i zweryfikowano metodę bezpośredniego porównywania efektywności leczenia za pomocą dwóch znacząco odmiennych metod dializowania pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek: hemodializy i dializy otrzewnowej. W roli wskaźników wykorzystano zastępczy klirens, będący uśrednionym odpowiednikiem stałego klirensu nerkowego oraz wskaźnik Kt/V znormalizowany do czasu jednej doby. Wyniki otrzymane dla dwóch grup pacjentów, 48 hemodializowanych oraz 69 dializowanych otrzewnowo, potwierdziły postawioną hipotezę, że wbrew powszechnemu mniemaniu, po dobraniu odpowiednich parametrów, możliwe jest natychmiastowe porównywanie obu metod dializowania, a zaproponowane wskaźniki mają w tym aspekcie charakter uniwersalny.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 132-137)

Is comparative assessment of hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency possible?

The paper presents verified proposal of direct comparison of the treatment effectiveness in patients with terminal renal insufficiency, in whom hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) can be applied. These two therapies are significantly different in nature and employ different indices to assess adequacy. Equivalent clearance, being averaged counterpart of constant renal clearance and dialysis index Kt/V normalized to 24 hrs time interval were considered as dialysis efficiency indices. The results obtained within the two studied groups of patients: 48 HD and 69 PD have shown that immediate comparison of efficiency of either method is possible and proposed indices are universal in nature, if modeled parameters are matched promptly.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 132-137)

Współczesna dializoterapia umożliwia utrzymanie przy życiu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykorzystując dwie techniki: zewnątrzustrojową hemodializę (HD), aplikowaną standardowo (cyklicznie) trzy razy w tygodniu oraz wewnątrzustrojową dializę otrzewnową (DO), która w wersji tzw. ciągłej (CADO) lub automatycznej (ADO) jest prowadzona przez 7 dni w tygodniu. Proporcja czasu HD do interwału międzydializacyjnego wynosi dla pojedynczego cyklu ok. 1/12. W przypadku DO, zwłaszcza w wersji CADO, czas stosowania zabiegu jest praktycznie ciągły. Od wprowadzenia modelowania kinetycznego hemodializy (1983-1985) [6,24] i modelowania dializy otrzewnowej (1976-1980) [1] w praktyce klinicznej używane są powszechnie wskaźniki oceny skuteczności dializy, którymi w przypadku HD są: frakcjonowany klirens objętości dystrybucji mocznika (Kt/V) i uśrednione po czasie stężenie mocznika (TAC – ang. *time averaged concentration*), a w przypadku DO – tygodniowy wskaźnik Kt/V mocznika i tygodniowy klirens kreatyniny TTK [1,10,13,14]. Z wartościami tych wskaźników udało się skutecznie skorelować rokowanie pacjentów oraz ich chorobowość. Jednak ich bezpośrednie porów-

nanie jest w praktyce niemożliwe (przerwany charakter HD, ciągły charakter DO, przekładający się odpowiednio na zmienne i stałe w czasie stężenia markerów toksemii mocznicowej).

Celem niniejszej pracy było porównanie efektywności obydwu metod dializy, wykorzystując do tego tzw. klirens zastępczy (*equivalent clearance*, K_e), za pomocą którego modeluje się ciągły proces oczyszczania, nawiązujący do równania stanu ustalonego oraz powszechnie używany wskaźnik Kt/V, poprzez zaproponowanie jego odpowiedniej modyfikacji [11,12].

W pracy, do weryfikacji proponowanych wskaźników oraz postawionej hipotezy, iż z ich pomocą możliwe jest bezpośrednie porównywanie obu metod dializy, wykorzystano wybiórczo zgromadzone uprzednio dane modelowania kinetycznego sesji dializacyjnych [17]. Pochodziły one z grupy pacjentów hemodializowanych ($N_{HD}=48$) oraz dializowanych otrzewnowo ($N_{DO}=69$).

Wybrane wskaźniki porównania skuteczności zabiegów hemodializy i dializy otrzewnowej

Pierwszym parametrem zaproponowanym do badania porównawczego był klirens

Przemysław KOROHODA¹

Jacek A. PIETRZYK²

Władysław SUŁOWICZ³

¹Akademia Górniczo-Hutnicza, Katedra Elektroniki
Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. inż. Stanisław Kuta

²Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Zakład Dializ Katedry Pediatrii, UJ, Collegium Medium
Kierownik Zakładu:
Prof. dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk

³Katedra i Klinika Nefrologii, UJ, Collegium Medium
Kierownik Katedry i Kliniki:
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

Słowa kluczowe:

- modelowanie dializy
- frakcjonowany klirens mocznika Kt/V
- klirens zastępczy

Key words:

- dialysis modeling
- fractional urea clearance Kt/V
- equivalent clearance

Adres do korespondencji:

Dr inż. Przemysław Korohoda
Katedra Elektroniki AGH
30-059 Kraków, al. Mickiewicza 30, C-3
e-mail: korohoda@agh.edu.pl

zastępczy K_{eR} , stanowiący odpowiednik klirensu nerkowego u osób zdrowych [11]

$$K_E = \frac{G}{C_{AV}} \quad (1)$$

gdzie: G - odpowiada wartości tworzenia toksyny (generacji) a C_{AV} - uśrednionemu stężeniu. Wartość klirensu wyraża się zwyczajowo w mililitrach na minutę (mL/min). Równanie (1) może być również modelem systemu w stanie równowagi, gdy efekt stałego w czasie tempa generacji toksyny G , wyrażanego zwykle w mg/min., jest bilansowany przez usuwanie tej toksyny w tempie określonym przez iloczyn klirensu i stężenia. W przypadku stanu równowagi jest to stężenie stałe w czasie, w przypadku klirensu zastępczego - C_{AV} jest stężeniem uśrednionym po czasie ($C_{AV} = TAC$), wyrażonym zazwyczaj w mg/L.

Drugim zastosowanym parametrem był bezwymiarowy wskaźnik Kt/V odniesiony do referencyjnego czasu t_{ref} . W pierwotnej wersji zaproponowanej przez Franka Gotcha i Johna Sargenta wskaźnik ten miał postać [10,24]

$$Kt/V_{ref} = \frac{K \cdot t_{ref}}{V} \quad (2)$$

Wzór (2) wynika z zastosowania krańcowo uproszczonego modelu 1-przedziałowego [6,10,24]. Klirens K , reprezentuje całkowity klirens dializatora i resztkowy własnych nerek między organizmem pacjenta i otoczeniem, V (w mL lub L) stanowi objętość dystrybucji odpowiadającą całkowitej wodzie ustroju, a t czas (w minutach) - w przypadku HD jest czasem zabiegu. Wskaźnik Kt/V jest bezwymiarowy pod warunkiem odpowiedniego dopasowania jednostek parametrów użytych do jego wyliczenia ($K = \text{mL/min}$; $t = \text{min}$; $V = \text{mL}$). Zabieg HD jest procesem na tyle złożonym, iż do efektywnego szacowania jego dawki stosuje się jednak metody wyliczania Kt/V nie wymagające podania trudnej do określenia w warunkach klinicznych odpowiedniej wartości K [23]. Oba zabiegi - HD i DO - prowadzone są w rytmie dobowym (DO, HD) lub kilkudobowym (HD), zatem w niniejszej pracy za czas referencyjny przyjęto dobę, tj. $t_{ref} = t_{24} = 1440 \text{ min}$. Oznaczało to konieczność zmodyfikowania wyliczania typowo dla HD wskaźnika Kt/V tak, by odpowiadał jednej dobie.

Szczegółowy opis modyfikacji i metod wyliczania obu wskaźników opisano poniżej.

Modelowanie hemodializy

Ze względu na możliwości pomiarowe i bez znaczącego ingerowania w proces leczenia, w typowych warunkach stacji dializ możliwe jest gromadzenie wyników badań, których wartości liczbowe są danymi wejściowymi jako parametry jedynie dla modelu 1-przedziałowego [6,10,23]. Model ten można opisać równaniem zachowania masy mocznika jako toksyny markerowej

$$\frac{d}{dt}(C(t) \cdot V(t)) = -K_{dR} \cdot C(t) + G_0 \quad (3)$$

W równaniu tym: $C(t)$ - oznacza zależne od czasu stężenie toksyny w objętości dystrybucji, wyrażane w mg/L; $V(t)$ - zależną od czasu objętość dystrybucji; K_{dR} - a) dla czasu dializy: efektywny klirens dializatora (pomniejszony w wyniku efektu recyrkulacji) wraz z klirensem resztkowym nerek (K_R), b) między dializami tylko klirens resztkowy nerek (zazwyczaj niemal zerowy); G_0 - tempo generacji mocznika.

Nawiązując do podstaw modelu oraz przyjętych uproszczeń przyjmuje się, że objętość dystrybucji maleje liniowo w zależności od czasu w trakcie dializy, a rośnie liniowo między zabiegami. Całkowity ubytek objętości w trakcie dializy (tzw. efekt ultrafiltracji) oznacza się jako ΔV_{UFR} , natomiast przyrost między dializami - jako ΔV_B . Obie wielkości są nie mniejsze od zera. Ponieważ w przypadku pacjentów hemodializowanych klirens resztkowy nie przekracza wartości kilku mL/min, a zebrane dane pomiarowe w badanej grupie okazały się niemiernodajne, przyjęto, iż wszyscy pacjenci HD posiadali $K_R = 0$. W przypadku, gdy rzeczywisty klirens resztkowy jest różny od zera, założenie takie jest równoznaczne z zaniżeniem mierzonej wartości G , ponieważ część generowanej toksyny jest usuwana w sposób ciągły dzięki niewielkiej pracy nerek. Odpowiada to następującemu podstawieniu po prawej stronie równania (3)

$$-K_{dR} \cdot C(t) + G_0 = -(K_d + K_R) \cdot C(t) + G_0 \approx -K_d \cdot C(t) + G \quad (4)$$

gdzie: K_d - klirens dializatora, pomniejszony w wyniku efektu recyrkulacji; G - tempo generacji mocznika, niekiedy pomniejszone w wyniku istnienia niezerowego klirensu resztkowego

$$G \longleftrightarrow -K_R \cdot C(t) + G_0 \quad (5)$$

W zależnościach (4) i (5) nie zastosowano znaku równości, ponieważ stosowany w praktyce sposób wyznaczania G jej nie gwarantuje, zapewniając jedynie zadowalające przybliżenie [6,19,20].

Występujący po zakończeniu każdej hemodializy tzw. efekt odbicia (tym większy im wydajniejszą technikę zabiegu stosujemy w krótszym czasie) [8,20] przemawia jednak za stosowaniem modelu 2-przedziałowego, kiedy to tylko jest możliwe [4,9,20]. Model ten dzieli przestrzeń dystrybucji na dwie części: zewnątrzkomórkową (zwykle oznaczaną indeksem e) oraz wewnątrzkomórkową (oznaczaną indeksem i). Zatem zmiany masy mocznika w przedziale zewnętrznym są wówczas opisane równaniem

$$\frac{d}{dt}(C_e(t) \cdot V_e(t)) = -K_e \cdot (C_e(t) - C_i(t)) - K_{dR} \cdot C_e(t) + G_0 \quad (6)$$

natomiast w przedziale wewnętrznym

$$\frac{d}{dt} C_i(t) = \frac{K_e}{V_i} \cdot (C_e(t) - C_i(t)) \quad (7)$$

gdzie K_e - klirens międzyprzedziałowy. Przyjmuje się, że zmiany objętości zachodzą jedynie w przedziale zewnętrznym, zatem $V_i = \text{const}$. Stężenia C wyraża się zwy-

kle w mg/L lub w mmol/L, w razie potrzeby stosując odpowiednie przeliczenia.

Całkowita ilość toksyny markerowej w organizmie wynika z jej zawartości w obu przedziałach, zatem stan oczyszczenia powinien być w takim przypadku określany za pomocą stężenia uśrednionego (ang. *equilibrated*), wyrażanego następującą zależnością

$$C_{eq}(t) = \frac{C_e(t) \cdot V_e(t) + C_i(t) \cdot V_i}{V_e(t) + V_i} \quad (8)$$

Dla uproszczenia notacji można przyjąć, że: $C_0 = C(t_0)$, $C_1 = C(t_1)$, $C_2 = C(t_2)$, przy czym: t_0 - chwila rozpoczęcia zabiegu HD, t_d - chwila zakończenia zabiegu HD, t_2 - chwila rozpoczęcia kolejnego zabiegu HD, po zakończeniu pełnego cyklu dializacyjnego (patrz też rycina 1).

Na rycinie 1 i rycinie 2 przedstawiono przebiegi stężeń opisanych zależnościami (6), (7) i (8). Zastosowane wartości parametrów podano w tabeli I.

W codziennej praktyce klinicznej precyzyjne modelowanie 2-przedziałowego nie jest zwykle możliwe ze względu na brak odpowiednich danych. Obserwowane w sesjach modelowych przebiegi (patrz rycina 2) skłaniają do przyjęcia w trakcie obliczeń wartości tempa generacji oraz uśrednionego stężenia upraszczającego założenia, iż cykl hemodializy składa się z dwóch odcinków prostoliniowych.

Tabela I

Przykładowe wartości parametrów modelu dwuprzędziałowego, spotykane przy modelowaniu procesu hemodializy [17,19,20].

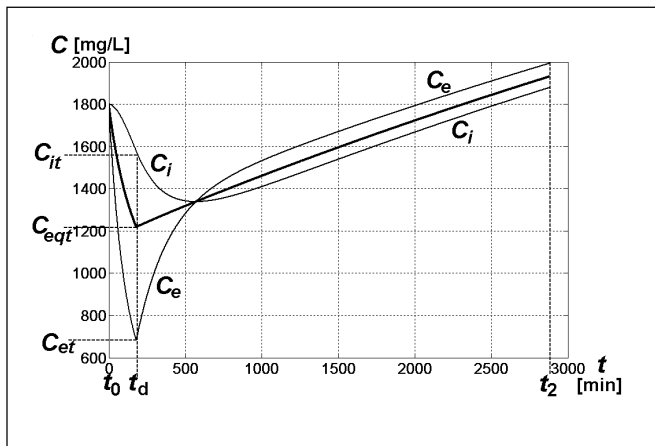
Example values for parameters of the two - compartmental model seen when performing hemodialysis modeling [17,19,20].

parametr	wartość	jednostki
G	10	mg/min
K_d	100	mL/min
K_e	300	mL/min
K_R	1	mL/min
C_0	30	mmol/L
t_d	4	godz.
t_2	2	doby
$V_e(t_d)$	12	L
V_i	15	L
ΔV_{UFR}	2	L
ΔV_B	2,5	L

Wykorzystywany często w praktyce tzw. 1-przedziałowy (ang. *single-pool*) wskaźnik $spKt/V$ jest określany na podstawie pomiarów stężenia w dostępnym pomiarowo przedziale zewnętrznym, na początku i w chwili zakończenia zabiegu

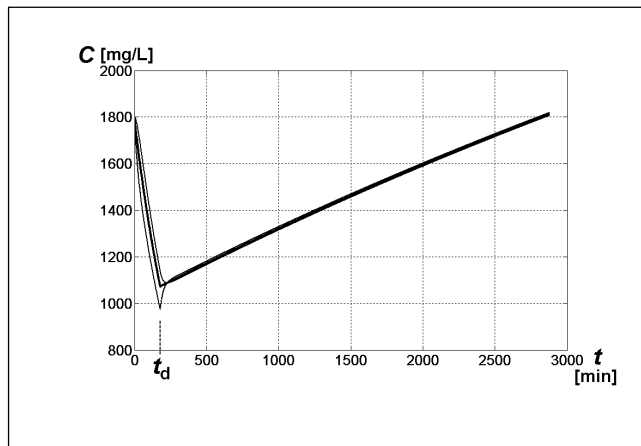
$$Kt/V_{sp} = \ln \left(\frac{C_{e0}}{C_{et}} \right) \quad (9)$$

Wiadomo, że znacznie lepiej niż (9) odaje stan pacjenta wskaźnik $eqKt/V$ bazujący na stężeniach uśrednionych (8) [5,22].



Rycina 1

Przebiegi modelu dwuprzeciałowego dla parametrów według tabeli I, z wyjątkiem parametru K_c , który w celu uwypuklenia różnic między poszczególnymi stężeniami przyjęto $K_c=30\text{mL/min}$, co stanowi wartość nienaturalnie małą [19,20]. Courses of the two-compartmental model for parameters found in table I, except for parameter K_c , in order to underline differences between respective concentrations accepted for $K_c = 30\text{ml/min}$, which equals an unnatural small value [19,20].



Rycina 2

Przykład typowych dla modelowania rzeczywistych dializ przebiegów stężeń w modelu dwuprzeciałowym dla parametrów według tabeli I. Example of typical modeling for actual concentrations for dialysis courses for the two - compartmental model for parameters according to table I.

Jednak jego wyliczenie napotyka barierę w postaci niedostępnego pomiarowo stężenia C_i . Dlatego też dla celów praktycznych zaproponowano korektę wskaźnika uśrednionego [4,5,8,9], bazującą na współczynniku $a>1$

$$Kt / V_{eq} = \ln\left(\frac{C_{e0}}{C_{eqt}}\right) \approx \ln\left(\frac{C_{e0}}{a \cdot C_{et}}\right) = Kt / V_{eqa} \quad (10)$$

Wskaźnik K/V_{eqa} stanowi zatem oszacowanie efektywnego, uśrednionego wskaźnika K/V_{eq} dla danego zabiegu hemodializy.

Pozostałe, konieczne do dalszych wyliczeń wartości parametrów wyznaczano następującymi metodami. Tempo generacji wyliczano ze wzoru

$$G = \frac{V_{Av} \cdot (C_{e2} - a \cdot C_{et})}{t_2 - t_d} \quad (11)$$

gdzie uśrednioną po czasie objętość dystrybucji określano z zależności

$$V_{Av} = V_{BIA}(t_0) - \Delta V_{UFR} + \frac{(W(t_2) - W(t_d))}{2} \quad (12)$$

gdzie: V_{BIA} - oznacza wartość wyznaczoną na podstawie pomiaru i analizy bioimpedancji elektrycznej [16,19], a W - masę ciała w odpowiednich chwilach czasu. W tym przypadku przyjęto, że 1 kg masy odpowiada 1 litrowi objętości.

Uśrednione po czasie stężenie toksyny zostało przybliżane za pomocą uproszczonego wzoru

$$C_{Av} = \frac{\left(\frac{C_{e0} + a \cdot C_{et}}{2} \cdot t_d + \frac{a \cdot C_{et} + C_{e2}}{2} \cdot (t_2 - t_d)\right)}{t_2} \quad (13)$$

Na podstawie wyników (11) oraz (13) możliwe było wyliczenie K_E według wzoru (1) dla pełnego cyklu zabiegu HD.

Dobowy wskaźnik Kt/V , wyliczany typowo dla pojedynczego cyklu hemodializy, w przypadku odniesienia go do doby, był wy-

znaczany na podstawie następującego prze-liczenia:

$$Kt / V_{24}(\text{HD}) = Kt / V_{eqa} \cdot \frac{t_{24}}{t_2} \quad (14)$$

Symulacyjne badanie Monte Carlo

W celu oszacowania wpływu początkowych założeń, umożliwiających zastąpienie brakujących danych do modelowania 2-przeciałowego przez zastosowanie odpowiedniego uproszczenia, przeprowadzono serię badań symulacyjnych techniką Monte Carlo, stosowaną już wcześniej w tej dziedzinie [2]. Za pomocą generatora pseudolosowego wyznaczane były wartości wszystkich koniecznych parametrów modelu, przy czym każdy parametr miał określony przedział wartości, wynikający ze studiów literaturowych oraz własnego doświadczenia, nabytego w trakcie prowadzonych uprzednio prac [17,19,20]. W tabeli II podano odpowiednie zakresy wartości. Przeprowadzono dwa eksperymenty: 1) dla niewielkich K_{Rz} przedziału [0,1] mL/min oraz, porównawczo, 2) dla K_{Rz} przedziału [1,10] mL/min. Czas pełnego cyklu HD wynosił, losowo, 2 lub 3 doby.

Tabela II

Granice przedziałów dla parametrów modelu dwuprzeciałowego w analizie Monte Carlo.

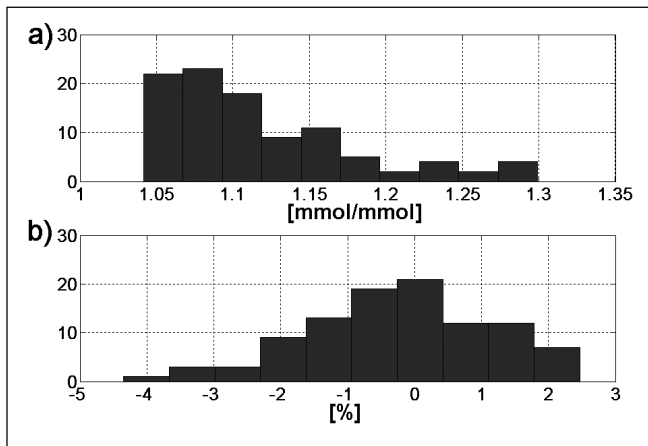
Interval borders for parameters of the two - compartmental model in the Monte Carlo analysis.

parametr	min.	maks.	jedn.
K_c	200	900	mL/min
V_e	10	20	L
ΔV_{UFR}	0	5	L
V_i	1,1 V_e	1,4 V_e	L
K_d	80	200	mL/min
G	3	17	mg/min
t_d	2	5	godz.
$K_{Rz}(1)$	0	1	mL/min
$K_{Rz}(2)$	1	10	mL/min

W związku z faktem, iż pomiędzy parametrami zachodzą niekiedy silne zależności, jednak chcąc uniknąć wprowadzenia sztucznej korelacji poprzez wzajemne uzależnienie między parametrami, za pomocą deterministycznych wzorów, zastosowano losowanie nadmiarowe. Po każdym losowaniu przeprowadzono komplet obliczeń modelowych, po czym sprawdzano, czy w danym przypadku spełnione są warunki kwalifikujące rozważany przypadek jako realistyczny przykład cyklu dializacyjnego. Najważniejsze z warunków, które należało uwzględnić sprowadzały się do następujących sytuacji: a) $\Delta V_{UFR} < 0,3 \cdot V_{e0}$; b) $C_t < 1/3 \cdot C_0$; c) $C_2 < 1,2 \cdot C_0$; d) $C_2 > 0,8 \cdot C_0$.

Każdorazowo obliczenia prowadzono do uzyskania 100 przypadków pozytywnych. W przypadku małych wartości KR konieczne okazało się odrzucenie 1177 wyników losowania, a w przypadku większych wartości KR - warunków nie spełniło aż 3330 zestawów wylosowanych parametrów. Proces symulacji prowadzono wykorzystując środowisko MatLab.

Na rycinie 3 i rycinie 4 przedstawiono otrzymane rozkłady: a) współczynnika a , przeliczającego C_{et} na C_{eqt} , oraz b) - względnego błędu C_{AV} , wyznaczanego za pomocą (13), wyrażonego w procentach, przyjmując jako wartość odniesienia liczoną numerycznie całkę z przebiegu C_{eq} .



Rycina 3

Wynik modelowania populacji metodą Monte Carlo (N=100, odrzucono M=1177), dla K_R z przedziału [0,1]. Histogramy obrazujące rozkład wartości: a) współczynnik α - patrz (10); b) względny błąd procentowy wartości C_{AV} , wynikający z zastosowania uproszczonego wzoru (13).

Result of population modeling by Monte Carlo method (N=100, rejected M=1177), for K_R from the interval [0,1]. Histograms visualizing distribution values: a) index α - see (10); b) relative percentage error of value C_{AV} , as a result of applying the simplified equation (13).

Wartości średnie dla rozkładów z ryciny 3 wynosiły odpowiednio: 1,119 i -0,27%, natomiast dla rozkładów z ryciny 4: 1,112 i -3,55% [15]. Otrzymane wyniki potwierdziły, iż przyjęte uproszczenia nie wprowadziły znaczącego błęd. Na tej podstawie, w dalszych obliczeniach zastosowano także wartość $\alpha=1,12$.

Modelowanie dializy otrzewnowej

W przypadku dializy otrzewnowej przez większość doby płyn dializacyjny wpuszczony do przestrzeni jamy otrzewnowej kumuluje w sobie toksyny mocznicowe, w tym toksynę markerową - mocznik. Wielokrotne w ciągu doby wymiany i odprowadzenie dializatu powodują oczyszczanie organizmu pacjenta. Sposoby modelowania tego procesu zostały szczegółowo opisane [1, 13], a parametry wejściowe i wyjściowe – zdefiniowane. W przeprowadzonym dla celów niniejszej pracy modelowaniu dializy otrzewnowej wystąpiły trzy objętości: V_{BIA} – objętość dystrybucji (w tym przypadku mierzona bioimpedancją [18]), V_D – objętość dializatu oraz V_M – objętość dobowego moczu (o ile modelowany pacjent wydalal mocz). Odpowiednie stężenia toksyny markerowej oznaczono jako: C – stężenie w osoczu (mierzone z próbki krwi), C_D – w dializacie, C_M – w moczu dobowym. Klirens resztkowy nerek, K_R , wyznaczono na podstawie pomiaru stężenia dwóch toksyn - mocznika (Mo) oraz kreatyniny (Kr) [1, 14]. Ze względu na naturalny cykl dobowy, czas przyjmowany do obliczeń wynosił $t_{ref}=t_{24}=1440$ min. Poniżej przedstawiono sposób wyliczenia kolejnych parametrów za pomocą wzorów. Klirens resztkowy był – zgodnie z zaleceniami – wyznaczany jako średnia klirensów resztkowych obu toksyn

$$K_R = (K_R(Mo) + K_R(Kr)) / 2 \quad (15)$$

$$\text{gdzie: } K_R(Mo) = \frac{C_M(Mo) \cdot V_M}{C(Mo) \cdot t_{24}}$$

$$K_R(Kr) = \frac{C_M(Kr) \cdot V_M}{C(Kr) \cdot t_{24}} \quad (16)$$

Klirens dializy był wyliczany następująco (brak określenia toksyny oznacza, że był to domyślnie mocznik)

$$K_{DO} = \frac{C_D \cdot V_D}{C \cdot t_{24}} \quad (17)$$

Klirens całkowity był określony sumą obu wyżej wymienionych klirensów [11, 13]

$$K_E(DO) = K_{DO} + K_R \quad (18)$$

Całkowity wskaźnik Kt/V dializowanych otrzewnowo wyznaczono jako sumę Kt/V wynikającego z procesu dializowania i klirensu resztkowego

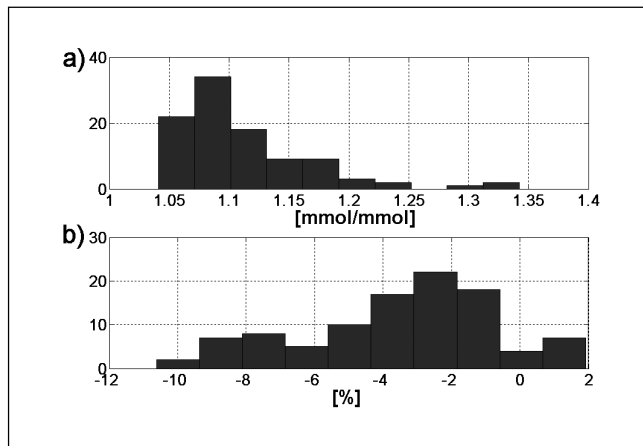
$$\begin{aligned} Kt/V_{24}(DO) &= \frac{K_{DO} \cdot t_{24}}{V_{BIA}} + \frac{K_R \cdot t_{24}}{V_{BIA}} = \\ &= \frac{K_E(DO) \cdot t_{24}}{V_{BIA}} \quad (19) \end{aligned}$$

Wyniki

Na rycinie 5 przedstawiono rozkład wartości stężeń C_A wyliczonych dla HD na podstawie (13), dla DO – bezpośrednio na podstawie stężeń mierzonych w próbkach krwi.

Na rycinie 6 i rycinie 7 skonfrontowano otrzymane rozkłady klirensów zastępczych oraz dobowych wskaźników Kt/V . W tabeli III zawarto główne parametry statystyczne tych rozkładów. Dodatkowo, dla obu prób, HD ($N_{HD}=48$) i DO ($N_{DO}=69$), przeprowadzono porównanie rozkładów tych samych parametrów za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji. W wyniku analizy otrzymano następujące wartości wskaźnika p: a) dla C_{AV} : $p=0,897$; b) dla Kt/V_{24} : $p=0,240$; c) dla K_E : $p=0,180$. Wartości te oznaczały, iż we wszystkich trzech przypadkach brak było podstaw do odrzucenia hipotezy, że wartości średnie obu rozkładów są równe.

Korzystając z wyników obliczeń przeprowadzono także dodatkowe porównanie. W przypadku DO wskaźnik Kt/V był wyliczany bezpośrednio z klirensu zastępczego K_E (19). Należy jednak mieć na uwadze, że



Rycina 4

Wynik modelowania populacji metodą Monte Carlo (N=100, odrzucono M=3330), dla K_R z przedziału [1,10]. Histogramy obrazujące rozkład wartości: a) współczynnik α - patrz (10); b) względny błąd procentowy wartości C_{AV} , wynikający z zastosowania uproszczonego wzoru (13).

Result of population modeling using the Monte Carlo method (N=100, rejected M=3330), for K_R from interval [1,10]. Histograms visualizing interval distribution: a) index α - see (10); b) relative percentage error for value C_{AV} , as a result of applying the simplified equation (13).

Tabela III

Wartość średnia (m) oraz odchylenie standardowe z próby (SD - estymator nieobciążony) dla znormalizowanego do doby wskaźnika Kt/V oraz klirensu zastępczego K_E (w mL/min), dla obu metod dializy. Mean value (m) as well as standard deviation from the trial (SD - unbiased estimator) for the normalized daily Kt/V index, as well as for the replacement clearance K_E (in ml/min), for both methods of dialysis.

Parametr (dializa)	m	SD
$Kt/V_{24}(HD)$	0,44	0,15
$Kt/V_{24}(DO)$	0,40	0,18
$K_E(HD)$	6,82	3,48
$K_E(DO)$	5,91	3,67

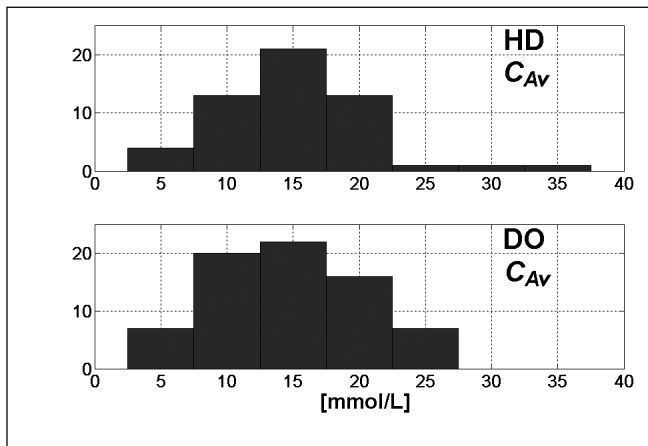
osobniczo zmienna wartość objętości dystrybucji może powodować, iż parametry te korelują ze sobą na tyle słabo, że można je uznać za niezależne wskaźniki jakości dializowania. W przypadku HD - metody wyliczenia wartości obu parametrów są na tyle różne, że wskazane było zbadanie ich wzajemnej zależności.

Odpowiednie współczynniki korelacji wzajemnej między Kt/V_{24} i K_E dla obu sposobów dializy wynosiły odpowiednio:

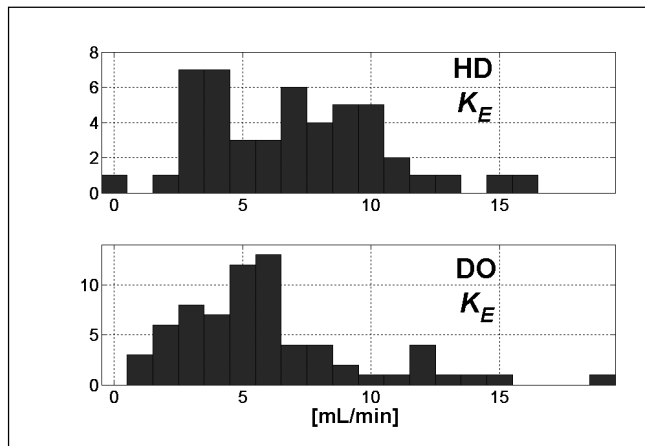
- a) dla HD $r=0,417$ ($p=0,0032$);
- b) dla DO: $r=0,6931$ ($p<10^{-10}$).

Na rycinie 8 przedstawiono wzajemne zależności ukazujące rozrzuty w odpowiednich zależnościach, co było podstawą potwierdzenia hipotezy, że same wartości obu parametrów nie mogą być stosowane zamiennie do oceny efektywności dializowania, a do odpowiedniego przeliczenia konieczna jest znajomość objętości dystrybucji.

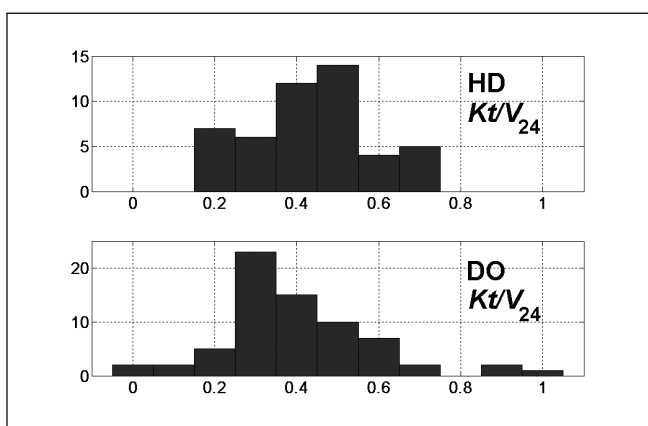
W przypadku HD wyliczenia były nieco bardziej złożone, a jednocześnie konieczne było przyjęcie założeń upraszczających. Dlatego też dysponując klirensem zastępczym oraz wartością objętości dystrybucji (12) wyliczono wartość dobowego wskaźnika Kt/V w odmienny sposób, wg wzoru:



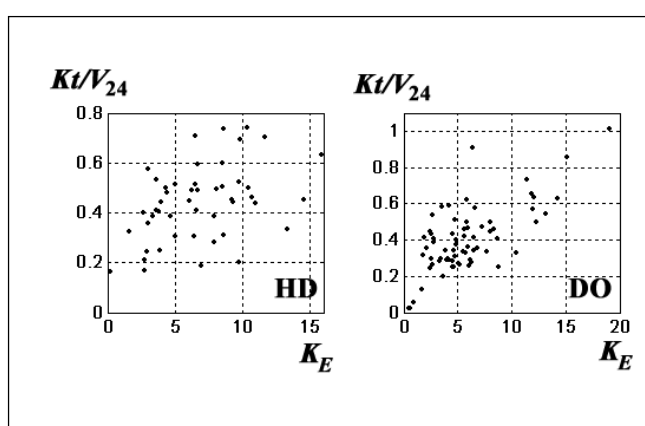
Rycina 5
Rozkłady wartości uśrednionych stężeń C_{Av} , wzór (13), dla obu badanych grup pacjentów, HD i DO.
Distribution of mean values of C_{Av} concentrations, equation (13), for both examined patient groups, HD and PD.



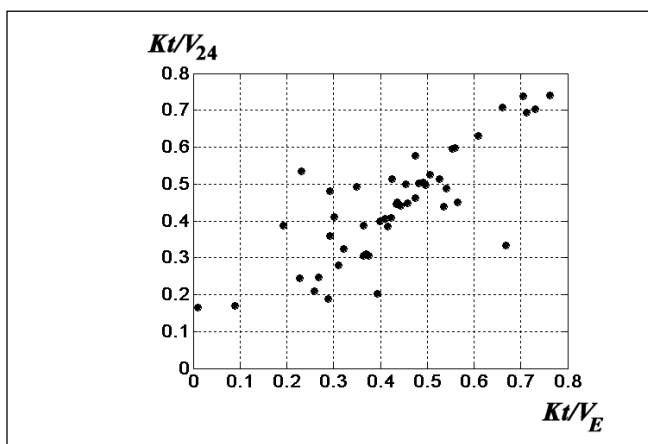
Rycina 6
Rozkłady wartości wyliczonych klirensów zastępczych K_E , wzory (1) i (18), dla obu badanych grup pacjentów, HD i DO.
Distribution values evaluated for replacement clearances K_E , equations (1) and (18), for both examined groups of patients, HD and PD.



Rycina 7
Rozkłady wartości wyliczonych dobowych wskaźników Kt/V_{24} , wzory (14) i (19), dla obu badanych grup pacjentów, HD i DO.
Distribution values calculated for daily Kt/V_{24} indices equations (14) and (19), for both examined groups of patients, HD and PD.



Rycina 8
Ilustracja rozrzutu we wzajemnej zależności między klirensiem zastępczym i dobowym Kt/V_{24} dla obu sposobów dializowania (HD i DO).
Dispersion illustration according to reciprocal correlation between replacement clearance and daily Kt/V_{24} for both dialysis methods (HD and PD).



Rycina 9
Dla HD: ilustracja wzajemnej zależności między dobowym Kt/V_{24} oraz wynikiem wyliczenia tego wskaźnika na podstawie klirensu zastępczego, według wzoru (20).
For HD: illustration of reciprocal correlations between daily Kt/V_{24} ; as well as results from calculation of this index on the basis of replacement clearance according to the equation (20).

$$Kt/V_E = \frac{K_E \cdot t_{24}}{V_{Av}} \quad (20)$$

Na rycinie 9 przedstawiono zależność między dobowymi wskaźnikami Kt/V licznymi na dwa sposoby. Wysoka, znamienna statystycznie, korelacja wzajemna ($r=0,80$, $p<10^{-11}$) oraz bliski jedności współczynnik regresji

$$Kt/V_{24} = 0,9664 \cdot Kt/V_E \quad (21)$$

należało potraktować jako potwierdzenie poprawności zastosowanego podejścia.

Podsumowanie

Na podstawie przedstawionych wyliczonych rozkładów, wartości liczbowych oraz przeprowadzonej analizy statystycznej moż-

na stwierdzić, że zaproponowane parametry: klirens zastępczy oraz dobowy Kt/V_{24} umożliwiają porównanie efektywności oraz dostarczonej pacjentom dawki dializy pomiędzy dwoma sposobami dializowania, HD i DO. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wynik ten otrzymano stosując znacznie prostsze modele niż wielu autorów w opublikowanych uprzednio pracach, z których większość korzystała z technik symulacji komputerowej i nie przeprowadzała obli-

czeń na danych rzeczywistych [7, 11, 13, 21]. Przewagą zaproponowanego przez nas rozwiązania jest wykorzystanie rzeczywistych wyników pomiarowych pozyskanych z sesji modelowania kinetycznego pacjentów leczonych powtarzanymi hemodializami i dializowanych otrzewnowo.

Tylko w jednym przypadku – jak wynika z ryciny 6 – wartość K_E była bliska zeru, co może oznaczać, że albo dany pacjent w okresie badania był bardzo nieskutecznie żywiony, albo miał klirens resztkowy na tyle duży, że kompensował on generację. Oba warianty mogą stanowić argument za weryfikacją przyjętego sposobu leczenia.

Przedstawione opracowanie wykazało, że – wbrew powszechnie panującej opinii – możliwe jest bezpośrednio porównywanie efektywności hemodializy i dializy otrzewnowej i być może również w codziennej praktyce klinicznej należałoby brać pod uwagę proponowane znormalizowane wskaźniki efektywności dializy, których wyliczenie nie wymaga żadnych dodatkowych pomiarów ponad te, które i tak muszą być prowadzone w przypadku rutynowego stosowania kinetycznego modelowania dializy. Na możliwość zastosowania klirensu zastępczego do oceny adekwatności hemodializy po raz pierwszy zwrócili uwagę *Casino* i *Lopez* w 1996 r. oraz *Gotch* w 1998 r. [3, 11]. W analizie wyników komputerowej symulacji zaproponowanej przez *Waniewskiego* i wsp. podkreślono korzyści, jakie może przynieść wprowadzenie klirensu zastępczego do oceny adekwatności dializy i wysoką korelację K_E uzyskaną z wskaźnikiem frakcjonowanego usuwania cząsteczek FSR [25]. *Dębowska* i wsp. wykazali przydatność klirensu zastępczego do oceny skuteczności tzw. dializy bimodalnej (łączenie techniki HD i DO) [7]. Zaproponowane rozwiązanie własne, jak i cytowane powyżej, wymagają jednak weryfikacji klinicznej i odniesienia powikłań oraz chorobowości do zakresu wartości K_E obserwowanych w czasie. Można tego dokonać analizując chociażby retrospektywnie dostępne bazy kliniczne wyników modelowania kinetycznego. Jedynym, praktycznym

problemem, który może ograniczyć tego typu analizę jest brak pomiarów bioimpedancyjnych, na podstawie których precyzyjnie wyznaczano objętość dystrybucji. Brak tych danych uzasadnia konieczność szerszego rozpropagowania bioimpedancji wieloczęstotliwościowej jako metody weryfikującej stan nawodnienia i odżywienia pacjentów, co samo w sobie może uczynić modelowanie zabiegów dializy bardziej precyzyjnym [16, 17] a ocenę adekwatności dializy - zobiektywizować.

Piśmiennictwo

1. **Burkart J. M.:** Adequacy of peritoneal dialysis. Chapter 14. W: Gokal R., Khanna R., Krediet R.T., Nolph K. D. (red.): *Textbook of Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, 2000.
2. **Buur T.:** Precision of hemodialysis urea kinetic modeling: empirical data and Monte Carlo simulation. *Comput. Methods Programs Biomed.* 1991, 35, 25.
3. **Casino F.G., Lopez T.:** The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1966, 11, 1574.
4. **Daugirdas J.T.:** Second-generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V . An analysis of error. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993, 4, 1205.
5. **Daugirdas J.T., Depner T.A., Gotch F.A. et al.:** Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study. *Kidney Int.* 1997, 52, 1395.
6. **Depner T.A.:** Prescribing hemodialysis. Kluwer Academic Publishers, 1991.
7. **Dębowska M., Waniewski J., Lindholm B.:** Bimodal dialysis: Theoretical and computational investigations of adequacy indices for combined use of peritoneal dialysis and hemodialysis. *ASAIO J.* 2007, 53, 566.
8. **Goldstein S. L., Brew A., Warady B. A. et al.:** Comparison of single-pool and equilibrated Kt/V values for pediatric hemodialysis prescription management: analysis from the centers for medical and medicaid services clinical performance measures project. *Pediatr. Nephrol.* 2006, 21, 1161.
9. **Goldstein S. L., Sorof J. M., Brewer E. D.:** Evaluation and prediction of urea rebound and equilibrated Kt/V in the pediatric hemodialysis population. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 49.
10. **Gotch F.A.:** Kinetic modeling in hemodialysis. [W:] Nissenson A.R., Fine R. N., Gentile D.E. (red.): *Clinical dialysis*, 2 nd ed. Appleton and Lange, Norwalk CT, 1990, 118.
11. **Gotch F.A.:** The current place of urea kinetic modeling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, (Suppl. 6), 10.
12. **Gotch F.A.:** Evolution of the single-pool urea kinetic model. *Semin. Dial.* 2001, 14, 252.
13. **Gotch F.A.:** Kinetic modeling of continuous flow peritoneal dialysis. *Semin. Dial.* 2001, 14, 378.
14. **Gotch F.A., Keen M.:** Kinetic modeling in peritoneal dialysis. W: Nissenson A. R., Fine R. N., Gentile D.E.: *Clinical Dialysis*, 3rd ed., Appelton and Lange, Norwalk CT, 1996, 343.
15. **Greń J.:** *Statystyka matematyczna*. PWN, Warszawa, 1987.
16. **Korohoda P., Pietrzyk J. A., Drożdż D., Krawentek L.:** Zastosowanie analizy bioimpedancji w modelowaniu kinetycznym mocznika - hemodializa, podejście praktyczne. VII Symp. Modelowanie i Pomiary w Medycynie (MPM 2005), Krynica, maj 2005, 141.
17. **Korohoda P., Pietrzyk J.A., Drożdż D., Krawentek L.:** Zaawansowane modelowanie przepływu toksyn na podstawie pomiaru bioimpedancyjnego u pediatrycznych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Raport końcowy projektu 3T11E01326. AGH Kraków, 2007.
18. **Korohoda P., Pietrzyk J.A., Drożdż D., Nitsch K.:** Weryfikacja pomiaru bioimpedancyjnego za pomocą bezpośredniej analizy danych pomiarowych i modelu impedancji - wstęp do polskiego badania wielośrodkowego u dzieci dializowanych. *Pomiary Automatyka Kontrola* 2006, 5bis, 95.
19. **Korohoda P., Pietrzyk J.A., Miklaszewska M. i wsp.:** Optymalizacyjne modelowanie cyklu hemodializacyjnego. *Pomiary Automatyka Kontrola* 2006, 5bis, 61.
20. **Korohoda P., Pietrzyk J.A., Sułowicz W.:** Modelowanie hemodializoterapii. Część I. Model dwuprzędzłowy. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004, 8, 45.
21. **Leypoldt J.K., Burkart J.M.:** Small-solute and middle molecule clearances during continuous flow peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 2002, 18, 26.
22. **Marsenić O., Peco-Antić A., Jovanović O.:** Comparison of two methods for predicting equilibrated Kt/V (e Kt/V) using true e Kt/V value. *Pediatr. Nephrol.* 1999, 13, 418.
23. **Pietrzyk J.A.:** Modelowanie kinetyczne mocznika. DWN DReAM, Kraków, 1992.
24. **Sargent J.A., Gotch F.A.:** Mathematical modeling of dialysis therapy. *Kidney Int.* 1980, S18, 2.
25. **Waniewski J., Dębowska M., Lindholm B.:** Theoretical and numerical analysis of different adequacy indices for hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif.* 2006, 24, 355.