

## Kliniczne efekty zastosowania biozgodnego płynu do dializy otrzewnowej- doświadczenia własne\*

Uważa się, iż za niewydolność błony otrzewnowej uniemożliwiającą skuteczną dializoterapię odpowiedzialna jest między innymi niska biozgodność płynu dializacyjnego. W związku z powyższym proponuje się w chwili obecnej stosowanie płynów dializacyjnych o neutralnym pH i niskiej zawartości produktów degradacji glukozy. Jednym z takich preparatów jest Physioneal®.

Celem pracy była kliniczna ocena zastosowania płynu dializacyjnego Physioneal 40® w grupie 13 pacjentów dotychczas dializowanych otrzewnowo za pomocą płynu dializacyjnego Dianeal PD4®.

Analizowano zmiany średniego stężenia hemoglobiny (Hb), sodu (Na), wodorowęglanu (HCO<sub>3</sub>) oraz ultrafiltracji dobowej po zmianie płynu dializacyjnego, a także diurezy dobowej oraz oceniano stopień odczuwania bólu/ dyskomfortu związanego z wymianą dializatu.

Stwierdzono istotne klinicznie zmniejszenie bólu/dyskomfortu odczuwanego przy wymianie dializatu oraz zmniejszenie kwasicy nieoddechowej w trakcie terapii płynem Physioneal 40®.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 201-203)

## Clinical effects of biocompatible peritoneal dialysis fluid- own experiences

It is widely believed that peritoneal membrane insufficiency, leading to peritoneal dialysis inadequacy, is caused partly by low peritoneal dialysis fluid biocompatibility. Therefore the use of dialysis fluids with neutral pH and low glucose degradation products content is currently promoted. Physioneal® is one of the biocompatible fluids available on the market.

The aim of this study was to clinically compare the effects of Physioneal 40® in a group of 13 patients formerly dialysed with the use of Dianeal PD4®.

We analysed the mean changes in hemoglobin (Hb), sodium (Na), bicarbonate (HCO<sub>3</sub>) and daily ultrafiltration after switching the dialysis fluid. The other parameters analysed were 24-h diuresis and self-reported discomfort/pain during dialysis exchange.

We showed that biocompatible dialysis fluid lowers self-reported discomfort/pain during dialysis fluid exchange and also significantly raises bicarbonate level.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 201-203)

### Wstęp

Ze względu na skład, w tym zawartość glukozy i jej produktów degradacji, wysoką osmolalność oraz нефизиologiczne pH, płyn dializacyjny stosowany w dializoterapii otrzewnowej powoduje wiele niekorzystnych zmian w funkcji i budowie błony otrzewnowej [1]. Badania, zarówno na zwierzętach doświadczalnych, modelach komórkowych jak i ludziach wykazały wiele niekorzystnych efektów stosowania standardowych płynów dializacyjnych. Wśród nich wymienia się włóknienie otrzewnej, neowaskularyzację, upośledzenie funkcji makrofażów i generację produktów glikacji [2-4]. Ogólnie, obserwowane zjawiska przypisuje się niskiej biozgodności dializatu, czego ostatecznym skutkiem jest niewydolność błony otrzewnowej uniemożliwiająca skuteczną dializoterapię.

Nowsze płyny dializacyjne, przez swoje neutralne pH i niską zawartość produktów degradacji glukozy, mają, przynajmniej w części, rozwiązać problemy biozgodności [5].

Celem pracy była kliniczna ocena zastosowania płynu dializacyjnego Physio-

neal 40® w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo w I Klinice Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

### Materiał i metodyka

Do badania (obserwacyjne, kohortowe) zakwalifikowano 13 chorych dializowanych otrzewnowo (7 kobiet, 6 mężczyzn, wiek 44±14 lat) z wykorzystaniem systemu firmy Baxter. Pacjenci byli leczeni w Pododdziale Dializy Otrzewnowej I Kliniki Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. U wszystkich chorych dokonano zmiany stosowanych płynów dializacyjnych z Dianeal PD4® na Physioneal 40® (B/L 25/15). Kliniczną charakterystykę zbadanej grupy przedstawia tabela I. Siedmiu pacjentów (56%) stosowało płyn z ikodekstryną (Extraneal®).

W oparciu o dokumentację medyczną dokonano analizy zmian średniego stężenia hemoglobiny (Hb), sodu (Na), wodorowęglanu (HCO<sub>3</sub>) oraz ultrafiltracji dobowej w 3 miesiącach poprzedzających oraz 3

Szymon BRZÓSKO  
Alicja RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA  
Ewa SUCHOWIERSKA  
Tomasz HRYSZKO  
Beata NAUMNIK

I Klinika Nefrologii i Transplantologii  
z Ośrodkiem Dializ  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Kierownik Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med. Beata Naumnik

### Słowa kluczowe:

- dializa otrzewnowa
- płyny dializacyjne
- biozgodność
- ból

### Key words:

- peritoneal dialysis
- dialysis fluid
- biocompatibility
- pain

*\*Z okazji jubileuszu urodzin, zagorzałemu zwolennikowi i przyjacielowi dializoterapii otrzewnowej, Panu Profesorowi Bolesławowi Rutkowskiemu wielu pięknych chwil i samych dobrych ludzi wokół życzą autorzy.*

Adres do korespondencji:  
dr hab. n. med. Szymon Brzóska  
Żurawia 14, 15-540 Białystok  
tel/fax: 85-7409458  
brzosko@mp.pl

miesiącach po zmianie płynu dializacyjnego na Physioneal 40®.

Ocenę zmian diurezy dobowej dokonano na podstawie wywiadu z chorymi przy pierwszej wizycie kontrolnej w Ośrodku Dializ po zmianie płynu dializacyjnego. Czas ten wynosił od 3 do 6 tygodni. Ocena miała charakter jakościowy (mniej, więcej, bez zmian).

Aby ocenić stopień odczuwania bólu/dyskomfortu związanego z wymianą dializatu, posłużono się skalą numeryczną. Skala numeryczna (NRS) ma charakter liczbowy. Pacjenci oceniali stopień nasilenia bólu/dyskomfortu, wskazując określoną liczbę na skali od 0 do 10, gdzie „0” oznacza „brak bólu/dyskomfortu”, a „10” - „największy ból/dyskomfort, jaki można sobie wyobrazić” związany z wymianą dializatu. Ocenę tą przeprowadzano w ciągu tygodnia po zmianie stosowanego płynu dializacyjnego.

#### Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono w postaci wartości średnich  $\pm$  SD i mediany (min-max) w przypadku wyraźnych odstępstw od rozkładu normalnego (test Shapiro Wilka W). Zmienne jakościowe przedstawiono w postaci liczb i procentów całości (%). Do porównania zmian analizowanych parametrów zastosowano nieparametryczny test kolejności par Wilcoxon. Wyniki uznano za istotne statystycznie przy wartościach  $p < 0.05$ . Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu Statistica 10, StatSoft Inc., USA (licencja: JGNP405E000112AR-T).

#### Wyniki

##### Parametry biochemiczne:

Średnie (z 3 miesięcy) stężenie Hb przed zmianą płynu dializacyjnego wynosiło  $10.1 \pm 1.0$  g/dl i pozostało niezmienione w trakcie obserwacji po zmianie (Hb  $10.3 \pm 1.0$  g/dl;  $p = 0.54$ ). Stężenie Na w surowicy krwi również nie uległo zmianie ( $136 \pm 3$  mmol/l przed zmianą płynu dializacyjnego vs  $137 \pm 3$  mmol/l po zmianie;  $p = 0.60$ ). Zaobserwowano natomiast wzrost średniego stężenia  $\text{HCO}_3^-$  w osoczu po zmianie na preparat Physioneal 40® ( $24.5 \pm 2.5$  mmol/l vs  $26.2 \pm 2.4$  mmol/l;  $p = 0.02$ ; rycina 1).

##### Ultrafiltracja:

Średnia dobowa ultrafiltracja podczas dializoterapii standardowym płynem dializacyjnym wynosiła  $1.3 \pm 0.4$  l a po zmianie  $1.5 \pm 0.3$  l, różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0.07$ ). Osobna analiza chorych stosujących płyn z ikodekstryną i jedynie płyny z glukozą również nie wykazała różnic. W trakcie obserwacji nie zmieniła się średnia waga ciała chorych ( $77 \pm 17$  kg vs  $77 \pm 18$  kg,  $p = 0.23$ )

##### Diureza dobowa:

W 7 przypadkach (54%) chorzy nie zadeklarowali zauważalnej zmiany wielkości diurezy dobowej, 4 osoby (31%) deklarywały zwiększenie a 2 osoby (15%) zmniejszenie jej objętości.

##### Numeryczna skala bólu:

Uczucie bólu/dyskomfortu związanego z wymianą płynu dializacyjnego w dziesięciostopniowej skali NRS średnio wynosiło  $3.2 \pm 1.4$  pkt (3 pkt; 1-6 pkt) gdy chorzy używali płynu Dianeal PD4®. Po zmianie na płyn Physioneal 40® punktacja w skali NRS obniżyła się średnio do  $0.9 \pm 0.9$  (1 pkt; 0-3 pkt). Różnica pomiędzy dwoma

pomiarami była istotna statystycznie ( $p = 0.01$ ; ryc. 2).

#### Dyskusja

Obecnie na rynku istnieje co najmniej kilka rodzajów biozgodnych płynów stosowanych w dializie otrzewnowej z fizjologicznym pH i niską zawartością toksycznych produktów degradacji glukozy. Standardowy płyn dializacyjny jest konfekcjonowany jako jednokomorowy worek z buforem mleczanowym, którego pH waha się od 5.0 do 5.4. Płyn dializacyjny Physioneal 40® jest produkowany w systemie dwuprzediałowym, w jednym znajduje się bufor wodorowęglanowy w stężeniu 25 mmol/l i mleczanowy w stężeniu 15 mmol/l, w drugim natomiast glukoza w niskim pH. Dzięki oddzieleniu przedziału z glukozą i utrzymaniu niskiego pH możliwa jest termiczna sterylizacja płynu i przechowywanie bez ryzyka powstawania produktów degradacji glukozy [6].

W badaniu wykazano, że stosowanie płynu dializacyjnego Physioneal 40® niemal całkowicie znosi uczucie bólu i dyskomfortu towarzyszące procedurze dializy otrzewnowej. Podczas wpustu i początkowych kilkudziesięciu minutach za-

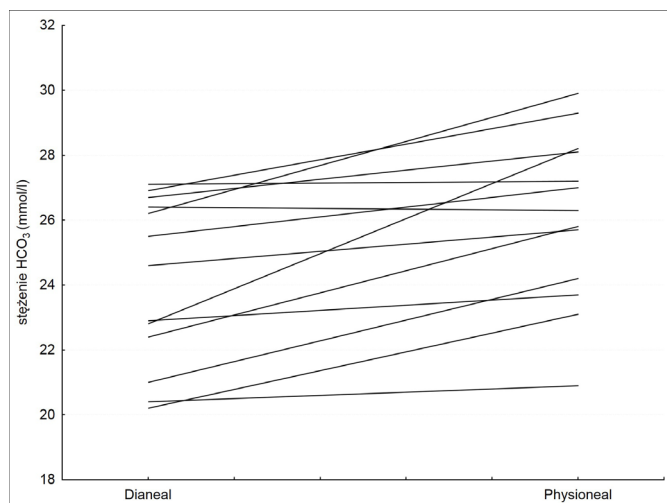
Tabela I

#### Kliniczna charakterystyka chorych.

Clinical characteristic of patients.

wiek [lata $\pm$ SD]	44 $\pm$ 14	
pleć k/m (n;%)	7;54 / 6;46	
czas dializ [lata $\pm$ SD; mediana (min-max)]	2,3 $\pm$ 2,8; 1,6 (0,4-11,1)	
ciężar ciała (kg $\pm$ SD)	77 $\pm$ 17	
ADO/CADO (n;%)	10;77/3;23	
przyczyna SNN (n;%)	KZN	6; 46
	nefr. cukrzycowa	1; 8
	nefr. toczniowa	2; 15
	ADPKD	1; 8
	amyloidoza	1; 8
	inne i nieznanne	2; 15

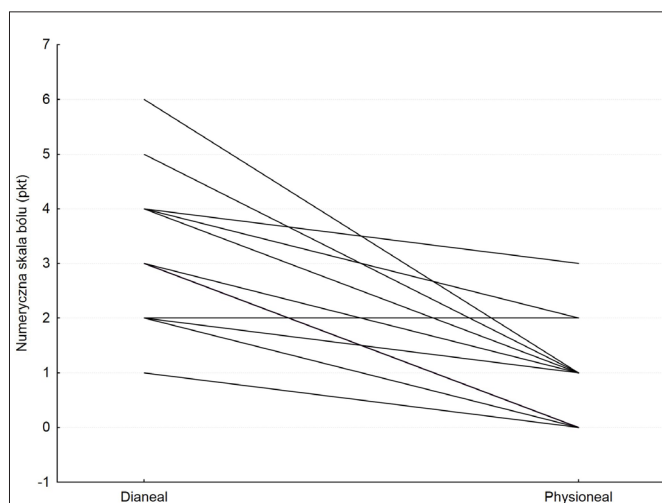
(SD: odchylenie standardowe średniej, k/m: kobiety/mężczyźni, n: liczba przypadków, ADO: automatyczna dializa otrzewnowa, CADO: ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa, KZN: kłębuszkowe zapalenie nerek, ADPKD: wielotorbielowate zwyrodnienie nerek typu dorosłych, nefr.: nefropatia)



Rycina 1.

Zmiana stężenia  $\text{HCO}_3^-$  w osoczu krwi chorych dializowanych otrzewnowo po zastosowaniu dializatu Physioneal 40® ( $p = 0.02$ ).

Change of  $\text{HCO}_3^-$  concentration in plasma after application of Physioneal 40® in peritoneal dialysis patients ( $p = 0.02$ ).



Rycina 2.

Zmiana odczuwania bólu/ dyskomfortu związanego z wymianą dializatu u chorych dializowanych otrzewnowo po zastosowaniu płynu Physioneal 40® ( $p = 0.01$ ).

Change in pain/ discomfort feeling related to dialysis fluid exchange after application of Physioneal 40® in peritoneal dialysis patients ( $p = 0.01$ ).

legania dializatu niektórzy chorzy odczuwają ból, który z czasem ustępuje. Przypisuje się to, w przypadku standardowych płynów dializacyjnych, głównie niskiemu, niefizjologicznemu pH płynu [7] oraz zawartości produktów degradacji glukozy. Obserwowane zjawisko zmniejszenia dyskomfortu jest całkowicie zgodne z opisywanym w literaturze [8] i niejednokrotnie wymieniane jest jako jedyny korzystny efekt kliniczny płynów biozgodnych. Co ciekawe, istnieją badania dowodzące, że to właśnie płyny oparte na buforze wodorowęglanowym i mleczanowym są nawet skuteczniejsze od czysto wodorowęglanowych w znoszeniu dyskomfortu związanego z wymianą dializatu [8]. Standardowy płyn dializacyjny stosowany w badaniu – Dianeal PD4® ma pH 5.0, a zawartość produktów degradacji glukozy (3,4-DGE) jest blisko dwa razy większa niż w płynie Physioneal®, którego końcowe pH (po zmieszaniu obu składników płynu) wynosi 7.3 [6]. W badaniach u dzieci dializowanych otrzewnowo opisano zmniejszenie ciśnienia śródbrzusznego w trakcie wymiany z płynem Physioneal 40®, w porównaniu do analogicznych objętości standardowego płynu [9]. Może to stwarzać możliwości zwiększenia objętości zalegającej w uzasadnionych przypadkach i poprawę adekwatności dializy. Dodatkowo większa zawartość produktów degradacji glukozy w płynie Dianeal PD4® ma swoje efekty wazoaktywne i prozapalne co wyraża się większą całkowitą powierzchnią porów w modelu trzyporowym [10]. Płyny biozgodne, w mniejszym stopniu wywołujące opisane efekty naczyniowe, mogą lepiej zachowywać integralność naczyń błony otrzewnowej i zmniejszać ryzyko włóknienia. Warto jednak dodać, że dane dostępne z różnych badań klinicznych nie do końca potwierdzają takie oczekiwania i nie są spójne. W badaniu balANZ (płyn biozgodny, wodorowęglanowy) wykazano nawet początkowo wzrost D/P kreatyniny, w porównaniu do standardowego płynu [11]. Jednakże przepuszczalność otrzewnej pozostawała stała w trakcie badania, podczas gdy w grupie kontrolnej (standardowy płyn dializacyjny) wzrosła do wartości statystycznie wyższych.

Zmniejszenie kwasicy nieoddechowej towarzyszącej schyłkowej niewydolności nerek jest jednym z celów skutecznej terapii nerkozastępczej. Jej skuteczna korekta prowadzi do poprawy metabolizmu białkowego, stanu odżywienia, zmniejszenia stanu zapalnego i poprawy gospodarki mineralnej i kostnej [12, 13]. W założeniach zastosowanie fizjologicznego stężenia wodorowęglanów (25 mmol/l) i mniejszego mleczanów (15 mmol/l), łącznie dając ładunek alkaliów 40 mmol/l, w płynie Physioneal 40® miało przynieść korzyści w postaci poprawy kwasicy nieoddechowej, w stopniu podobnym do płynów opartych na buforze mleczanowym (40 mmol/l) oraz poprawić biozgodność.

W badaniu wykazano zwiększenie stężenia wodorowęglanów po zastosowaniu płynu biozgodnego opartego o bufor wodorowęglanowy i mleczanowy (B/L 25/15). Obserwacja ta jest spójna z danymi z literatury [14, 15]. Generalnie zjawisko to jest oceniane jako klinicznie bez znaczenia, a podkreślana jest równowaga płynu Physioneal® z Dianeal® w korekcie kwasicy. Powody niewielkiego wzrostu stężenia wodorowęglanów nie do końca są jasne, a hipotezy mówią o niewielkiej produkcji kwasu mlekowego w płynach z buforem mleczanowym [16]. Niektórzy autorzy sugerują, że jest to efekt anabolizmu białkowego i zmniejszenia stanu zapalnego, co w efekcie zmniejsza generację kwasów. Warto jednak zwrócić uwagę, że alkalozja metaboliczna nie jest zjawiskiem pożądanym (zwapnienia pozaszkieletowe, zespół bezdechu, depresja ośrodkowego układu nerwowego, hipokaliemia) i przy stosowaniu płynu Physioneal 40® ocena metabolicznego komponentu równowagi kwasowo zasadowej powinna mieć miejsce.

Elementy które budzą duże zainteresowanie w dializie otrzewnowej to utrzymanie resztkowej funkcji nerek i diurezy [17]. W obecnym badaniu, ze względu na krótki czas obserwacji oraz małą grupę chorych, nie można wnioskować na ten temat. Pacjenci deklarowali jedynie w dwóch przypadkach zmniejszenie diurezy dobowej (15%). Jednocześnie nie zaobserwowano istotnych zmian w ciężarze ciała, co sugeruje brak istotnych zmian w utrzymaniu bilansu płynowego. Niedawna analiza Cochrane na ten temat podkreśla nieoptymalną jakość dostępnych badań, jednak wskazuje na możliwy efekt lepszego zachowania resztkowej funkcji nerek i diurezy resztkowej szczególnie w sytuacji odpowiednio ponad rocznej i trzyletniej terapii [18].

Podsumowując, w przeprowadzonym badaniu stwierdzono istotne klinicznie zmniejszenie bólu/dyskomfortu odczuwanego przy wymianie dializatu oraz zmniejszenie kwasicy nieoddechowej w trakcie terapii płynem Physioneal 40®.

#### Potencjalny konflikt interesów:

Sz.B., T.H. - stypendia konferencyjne z firmy Baxter

#### Podziękowania:

Autorzy dziękują paniom pielęgniarkom Elżbiecie Jarmoszko i mgr Annie Fiłonowicz za pomoc w realizacji badania.

#### Piśmiennictwo:

1. Nakamura S, Niwa T: Advanced glycation end-products and peritoneal sclerosis. *Semin Nephrol.* 2004; 24: 502–505.
2. Topley N, Alobaidi HM, Davies M, Coles GA, Williams JD, Lloyd D: The effect of dialysate on peritoneal phagocyte oxidative metabolism. *Kidney Int.* 1988; 34: 404–411.
3. Ogata S, Naito T, Yorioka N, Kiribayashi K, Kuratsune M, Kohno N: Effect of lactate and bicarbonate

on human peritoneal mesothelial cells, fibroblasts and vascular endothelial cells, and the role of basic fibroblast growth factor. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2831–2837.

4. Ogata S, Mori M, Tatsukawa Y, Kiribayashi K, Yorioka N: Expression of vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, and lactate dehydrogenase by human peritoneal mesothelial cells in solutions with lactate or bicarbonate or both. *Adv Perit Dial.* 2006; 22: 37–40.
5. Grzegorzewska AE: Biocompatible peritoneal dialysis solutions: do they indeed affect the outcome? *Pol Arch Med Wewn.* 2009; 119: 242–247.
6. Erixon M, Wieslander A, Lindén T, Carlsson O, Forsbäck G, Svensson E. et al: How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int.* 2006; 26: 490–497.
7. Bunchman TE, Ballal SH: Treatment of inflow pain by pH adjustment of dialysate in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1991; 11: 179–180.
8. Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M. et al: Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int.* 1998; 53: 1061–1067.
9. Fischbach M, Terzic J, Chauvé S, Laugel V, Muller A, Haraldsson B: Effect of peritoneal dialysis fluid composition on peritoneal area available for exchange in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 925–932.
10. Mortier S, De Vriese AS, Van de Voorde J, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Lameire NH: Hemodynamic effects of peritoneal dialysis solutions on the rat peritoneal membrane: role of acidity, buffer choice, glucose concentration, and glucose degradation products. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 480–489.
11. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ. et al: The effect of low glucose degradation product, neutral pH versus standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: the balANZ trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 4445–4453.
12. Pickering WP, Price SR, Bircher G, Marinovic AC, Mitch WE, Walls J: Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney Int.* 2002; 61: 1286–1292.
13. Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson C: Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2007; 1: CD001890.
14. Coles GA, O'Donoghue DJ, Pritchard N, Ogg CS, Jani FM. et al: A controlled trial of two bicarbonate-containing dialysis fluids for CAPD—final report. [Internet]. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 3165–3171.
15. Carrasco AM, Rubio MA, Sanchez Tommero JA, Fernandez Girón F, Gonzalez Rico M. et al: Acidosis correction with a new 25 mmol/l bicarbonate/15 mmol/l lactate peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int.* 2001; 21: 546–553.
16. Otte K, Gonzalez MT, Bajo M-A, del Peso G, Heaf J. et al: Clinical experience with a new bicarbonate (25 mmol/L)/lactate (10 mmol/L) peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int.* 2003; 23: 138–145.
17. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2158–2162.
18. Cho Y, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GFM, Badve SV, Wiggins KJ: Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; 3: CD007554.