

# Biokompatibilní roztoky pro peritoneální dialýzu a reziduální funkce ledvin

Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200–206.

**Úvod:** Užití relativně bioinkompatibilních roztoků v rámci konvenční peritoneální dialýzy (PD) bylo považováno za jednu z příčin postupného zhoršování transportních vlastností peritonea a ztráty ultrafiltrační schopnosti (Devuyst, 2007). Při použití dialyzačních roztoků s neutrálním pH, vedoucích ke snížené akumulaci glukózových degradačních produktů (GDP) – jako např. Physionealu (fa Baxter) – bylo *in vitro* prokázáno zlepšení viability a funkčních charakteristik peritoneální membrány (Ha, 2000). Údaje z jihokorejského registru PD svědčily ve prospěch zvýšeného přežívání pacientů při použití jiného „biokompatibilního“ roztoku (roztok Balance, fa Fresenius), a to při obdobném přežívání PD techniky a výskytu peritonitid (ve srovnání se standardními roztoky) (Lee, 2005). Ve snaze objasnit nesoulad mezi těmito pozorováními byl vznesen předpoklad, že zvýšené přežívání u pacientů užívajících roztok Balance mohl souviset s příznivějším dopadem tohoto roztoku na uchování reziduální funkce ledvin (RRF). Zpětná analýza některých klinických studií (CANUSA, EuroBalance) neposkytla jednoznačnou podporu této hypotéze. Např. při retrospektivním vyhodnocení studie EuroBalance nebylo možno odlišit, zda pozorovaný pokles diurézy při záměně biokompatibilních roztoků za standardní souvisel se zvýšeným zachováním RRF či s krátkodobými změnami v bilanci tekutin (zvýšená diuréza v důsledku hyperhydratace) (Bargman, 2006).

**Charakteristika studie:** Byla provedena prospektivní randomizovaná kontrolovaná nezaslepená studie s cílem vyšetřit změny v RRF (hodnocené na podkladě 24hodinového sběru moči) v souboru incidentních pacientů zahajujících PD po dobu jednoho ročního období. Sekundární sledované ukazatele byly následující: výskyt peritonitid, přežití PD techniky, změny ve funkci peritoneální membrány hodnocené peritoneálním ekvilibračním testem (PET) a biomarkery zánětu, C-reaktivní protein (CRP).

**Metody:** Pacienti z dialyzačního střediska v Royal London and St. Bartholomew's Hospital v Londýně, u nichž byla zahájována peritoneální dialýza, byli zařazeni do studie od ledna 2004 do prosince 2005. Pacienti randomizováni k užití buď standardních roztoků (Dianeal, fa Baxter; StaySafe, fa Fresenius) (skupina S), nebo odpovídajících biokompatibilních roztoků (Physioneal, resp. Balance) (skupina B), byli edukováni ohledně léčby kontinuální ambulantní PD (CAPD) či přístrojovou PD (APD). Použití Icodextrinu a Nutrinealu (fa Baxter) nebylo omezeno. U pacientů byly zaznamenány demografické a klinické údaje; RRT byla stanovena v měsíci 3 a 12 na podkladě zbytkové diurézy a průměrných hodnot clearance urey a kreatininu normalizovaných na povrch těla (nCrCl). Hodnoty CRP byly vyšetřovány čtvrtletně, PET test byl hodnocen v měsíci 3 a 12 od zahájení PD. Byla testována hypotéza, že oba typy roztoků lze považovat za srovnatelně kvalitní (z hlediska prezervace RRF a diurézy) v případě, že ve skupině S nedojde k vyšší redukci RRF než 10 l/týden a diurézy více než o 0,3 l/den ve srovnání s roztoky B.

**Výsledky:** Ze 153 pacientů, u nichž byla zahájena PD, bylo randomizováno 118 pacientů: z toho 57 na biokompatibilní roztoky (CAPD: 23, APD: 34) a 61 na standardní roztoky (CAPD: 24, APD: 37). Demografické ukazatele i vstupní hodnoty koncentrací hemoglobinu a sérového kreatininu (resp. vypočtené glomerulární filtrace) byly v obou větvích studie srovnatelné. Celkově 44 pacientů z větve biokompatibilních roztoků a 49 z větve standardních roztoků absolvovalo opakovanou vyšetření z 24hodinového sběru moči tak, aby mohl být vyhodnocen pokles RRF. Od 3. do 12. měsíce došlo ve skupině S i ve skupině B jak k významnému poklesu RRF, tak i reziduální diurézy. Konkrétně ve skupině S došlo k průměrné redukci nCrCl (z hodnoty 54,2 l/týden) o 15,9 l/týdena diurézy (z hodnoty 1 l/24 h) o 0,37 l/24 h, zatímco ve skupině B došlo k průměrné redukci nCrCl (z hodnoty 51,4 l/týden) o 22,4 l/týden a diurézy (z hodnoty 0,8 l/24 h) o 0,3 l/24 h. Rozdíly v redukci RRF a reziduální diurézy mezi oběma skupinami v období 3. až 12. měsíce od zahájení PD tedy dosáhly 6,5 l/týden, resp. 0,07 l/den. Při užití biokompatibilních roztoků nebylo dosaženo zřetelného zpomalení redukce RRF a reziduální diurézy ve srovnání se skupinou S. U pacientů skupin S a B nebyly rozdíly ani z hlediska průměrné hmotnosti, průměrných hodnot středního arteriálního krevního tlaku, z hlediska dávek užitých klíčkových diuretik či léčebných taktik užitých při peritonitidě. Pokud jde o selhání PD (úmrtí či transfer na hemodialýzu), výsledky mezi oběma skupinami (B,S) se nelišily. Výskyt peritonitid byl nižší ve skupině S proti skupině B, bez statistické významnosti. Rozdíly v hodnotách CRP mezi skupinami se významně nelišily. Nelišily se ani charakteristiky membránových funkcí mezi oběma skupinami vzájemně, ani nedošlo k jejich změnám uvnitř skupin v průběhu sledování.

**Diskuse:** Tato studie nepodporuje představu, že biokompatibilní roztoky ochraňují reziduální funkce ledvin, snižují výskyt peritonitid či zlepšují přežívání techniky v devítiměsíční periodě. K podobnému neuspokojivému výsledku dospěla i jiná menší recentně publikovaná studie (Szeto, 2007). Vysvětlit fakt, že studie EuroBalance (Williams JD, 2004) dospěla k odlišným výsledkům (příznivým ve prospěch B roztoků), lze na podkladě odlišného uspořádání i použité metodiky. Autoři studie dále rozebírali možné slabiny studie a upozorňovali na potřebu dalšího studia této problematiky, zvláště s ohledem na diskrepanci mezi nadějnými výsledky studií *in vitro* a neprůkaznými výsledky studií klinických.

## ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Reziduální funkce ledvin představuje významný faktor pro přežívání pacientů i techniky při léčbě peritoneální dialýzou. Výše RRF a reziduální diurézy u nemocných ve stadiu V chronického onemocnění ledvin (dle klasifikace NKF/DOQI) má významnou váhu při rozhodování o typu dialyzační metody. Předpokládá se, že ke ztrátě RRF a reziduální diurézy dochází v důsledku odlišného charakteru dialyzační metody dříve u hemodialyzační léčby (HD) ve srovnání s PD, přičemž u PD je tato ztráta obvykle vnímána s vyšší klinickou závažností. Z tohoto důvodu nepřekvapuje, že je věnována mimořádná pozornost těm faktorům, jejichž ovlivněním lze zpomalit postupný úbytek funkce ledvin v této pokročilé fázi ledvinového onemocnění. Komentovaná studie si vytkla za cíl prokázat, zda se při použití tzv. biokompatibilních dialyzačních roztoků podaří oddálit pokles RRF ve srovnání s tzv. standardními dialyzačními roztoky. Výsledky dosud realizovaných klinických studií nepodaly v tomto ohledu jednoznačnou odpověď, kromě jiného i z toho důvodu, že primárně byly v proběhlých studiích obvykle sledovány odlišné parametry – např. přežívání pacientů či techniky. Přitom informace o tom, jak se příznivější složení novějších dialyzačních roztoků mohou uplatnit v běžné klinické praxi, jsou klíčové pro jejich rozšíření.*

*Vývoj peritoneálních dialyzačních roztoků – od konvenčních k novějším, více biokompatibilním – si zaslouží určité vysvětlení. Konvenční peritoneální roztoky byly vytvořeny tak, aby se svým složením blížily normální plazmě, avšak za cenu větších či menších kompromisů, vyžádaných nároků na výrobu a skladování. Jako výsledek vznikly roztoky s glukózou jako hlavní osmotickou látkou a laktátem jako pufovací látkou. Užití glukózy v peritoneálním roztoku má za následek řadu přímých nežádoucích účinků na strukturu a funkci peritonea. Nízké pH může vyvolat bolest při napouštění a přímo působí na neoangiogenezi a poškození mezoteliálních buněk. Výše uvedené faktory v kombinaci se současnou podobou komerčního výrobního procesu vedou k tvorbě glukozových degradačních produktů (GDP) (McIntyre, 2007). Novější generace PD roztoků byly vytvořeny s cílem dosáhnout fyziologického intraperitoneálního pH, snížit tvorbu GDP a nabídnout alternativní osmotickou látku vůči glukóze. V závislosti na použitých přístupech bylo dosaženo zvýšené biokompatibility roztoků různého stupně. V současné době lze tyto roztoky o zvýšené biokompatibilitě rozdělit do dvou skupin: 1) systémy s oddělenými vakovými komorami, které oddělují pufr od roztoku (Physioneal, fa Baxter; Stay Safe Balance a bicaVera, fa Fresenius; Gambrosol Trio, fa Gambro); 2) systémy s osmotickými látkami jinými než glukóza (Extraneal a Nutrineal, fa Baxter) (McIntyre, 2007).*

*Samotnou studii, resp. její výsledky lze hodnotit z různých pohledů. Co je nepochybným přínosem, je skutečnost, že byla realizována jedna z nemnoha klinických studií, která je věnována testování nových a perspektivních roztoků, které by mohly potenciálně významně ovlivnit úspěšnost PD (Locatelli, 2008). Koncipovat a realizovat podobnou studii vyžaduje nejen odbornou zdatnost a odvahu, ale také nezanedbatelné finanční prostředky. Co lze jistě kriticky hodnotit, je velikost souboru, dále fakt, že RRF u souboru pacientů byla velmi různého stupně (hodnoceni byli i pacienti, u nichž se postupně vyvinula anurie), i skutečnost, že hodnocení RRF (a diurézy) se opíralo pouze o dvě měření (v měsíci 3 a 12). Jelikož pokles RRF je záležitostí multifaktoriální, lze také vznést výhrady vůči volbě klinických a laboratorních parametrů, určených k zachycení těch faktorů, které mohou významně ovlivnit pokles RRF (Locatelli, 2008). Z výše uvedených důvodů by bylo při interpretaci výsledků patrně vhodné zachovat určitou opatrnost a ověřit je v rámci širší a patrně i metodologicky lépe koncipované studie.*

## **Literatura**

Bargman JM. Peritoneal dialysis solutions and patient survival: does wishing make it so? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2684–2686.

Devuyst O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 3):12–15.

Ha H, Yu MR, Choi HN, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis solutions on human peritoneal mesothelial cell viability and proliferation. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S10–18.

Lee HY, Park HC, Seo BJ, et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005;25:248–255.

Locatelli F, La Milia V. Preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients: still a dream? *Kidney Int* 2008;73:143–145.

McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 2007;71:486–490.

Szeto CC, Chow KM, Lam CW, et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products—a 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:552–559.

Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al.; Euro Balance Trial Group. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408–418.