

ŠTO NAM DONOSE NOVE OTOPINE ZA PERITONEJSKU DIJALIZU?

NEW FLUIDS FOR PERITONEAL DIALYSIS

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Glavna osmotski aktivna tvar u većini otopina za peritonejsku dijalizu (PD) jest glukoza, dok se laktat rabi kao pufer (za stvaranje niskog pH). Sastav otopine za PD omogućava sterilizaciju toplinom bez karamelizacije glukoze. Iako se prilikom proizvodnje otopina za PD njihov sastav nastoji prilagoditi fiziološkom sastavu tjelesnih tekućina, primjena glukoze u PD otopinama (osobito većih koncentracija s ciljem postizanja značajnije ultrafiltracije) ima štetne učinke na građu i funkciju potrbušnice. Nizak pH otopine za PD može uzrokovati pojavu boli u trbuhu tijekom utoka. Otopine mogu poticati neoangiogenezu i uzrokovati oštećenje mezotelnih stanica.¹ U standardnom procesu proizvodnje otopina za PD, posebno u otopinama s visokom koncentracijom glukoze može doći do stvaranja razgradnih produkata glukoze (RPG).² Oni lokalno djeluju toksično na peritonejsku membranu, a nakon apsorpcije u cirkulaciju mogu imati i sistemske biološke učinke.² RPG povećavaju lokalnu i sistemske proizvodnju krajnjih produkata glikozilacije reakcijom aldehidnog oblika glukoze u prisutnost amina ili proteina, a njihovo nakupljanje povezuje se s oštećenjem potrbušnice i krvnih žila.³ Primjenom novijih generacija PD otopina teži se postizanju fiziološkog intraperitonealnog pH, te smanjenju stvaranja RPG. Novije otopine

za PD ne rabe glukozu kao osmotsko sredstvo, biokompatibilne su i nemaju negativni lokalni i sistemski učinak. Alternativne PD otopine koje u sastavu imaju aminokiseline razvijene su s ciljem poboljšanja nutritivnog statusa u pothranjenih bolesnika.

Danas su u R. Hrvatskoj dostupne dvije vrste otopina za PD u kojima se kao osmotsko sredstvo ne rabi glukoza. Prva otopina zove se *Extraneal* (Baxter), a osmotsko sredstvo u otopini je polimer glukoze (7,5% icodekstrin) koji se apsorbira nakon određenog stupnja intraperitonealne hidrolize (krajnji produkt je maltoza). Trenutačno se kao pufer u ovoj otopini rabi laktat, a otopina sadržava bitno manje RPG od uobičajenih PD otopina. Ultrafiltracijska sposobnost ove otopine odgovara kapacitetu PD otopine koja sadržava 2,27% glukoze. Uporabom *Extraneala* moguća je dulja kontinuirana ultrafiltracija zbog smanjene povratne difuzije iz intraperitonealne šupljine u cirkulaciju. Kako veća količina maltoze u cirkulaciji može imati štetan učinak, *Extraneal* se rabi za jednu dnevnu izmjenu, a treba naglasiti i mogućnost razvoja preosjetljivosti.⁴ Druga otopina za PD koja je dostupna u nas jest *Nutrineal* (Baxter) u kojoj je osmotsko sredstvo 1,1% aminokiselina, pufer je laktat (40 mmol/l), a kapacitet ultrafiltracije odgovara PD otopini 1,36% glukoze (tablica 1). *Nutrineal* ne sadržava ni RPG i povoljno djeluje

Tablica 1. Nedostatci i prednosti trenutačno dostupnih otopina za PD s jednostrukim sistemom vrećica

Table 1. Shortcomings and advantages of currently available PD solutions, single bag

	Nedostatci Shortcomings	Prednosti Advantages
<i>Dianeal (Baxter):</i> otopina koja sadržava glukozu i laktat kao pufer /solution containing glucose and lactose as buffer	– mala biokompatibilnost /small biocompatibility – lokalna i sistemska izloženost glukozu /local and systemic glucose exposure – nizak pH/low pH – RPG	– jednostavnost /simplicity – niska cijena /low cost
<i>Extraneal (Baxter):</i> otopina koja sadržava icodextrin i laktat kao pufer /solution containing icodextrin and lactate as buffer	– nizak pH/low pH – jednokratna dnevna uporaba /single daily use – sadržava laktat /contains lactate – moguće reakcije preosjetljivosti /possible hypersensitivity reactions	– održana ultrafiltracija /maintained ultrafiltration – održanje ostalne bubrežne funkcije /preserved residual renal function – zamjena za hipertoničnu otopinu glukoze /substitute for hypertonic glucose solution – smanjena hipoglikemija /reduced hypoglycemia – kratkoročno poboljšanje sistemske hemodinamike /short-term improvement of systemic hemodynamics – poželjni učinci na metabolički profil i strukturu tijela favourable effects on metabolic profile and structure of the body
<i>Nutrineal (Baxter):</i> otopina koja sadržava aminokiseline /solution containing amino acids	– nizak pH/low pH – jednokratna dnevna uporaba /single daily use	– nema RPG/no RPG – očuvanje strukture i funkcije peritonejske membrane /preserved structure and function of peritoneal membrane – poboljšanje prehranbenog statusa /improved nutritional state

na status uhranjenosti bolesnika na kontinuiranoj ambulatornoj peritonejskoj dijalizi (CAPD).⁵ Uporaba ove otopine za PD ograničena je samo na jednu izmjenu na dan zbog potencijalne opasnosti od razvoja simptomatske uremije i acidoze u slučaju pojačane izloženosti (povećana razgradnja bjelancevina).^{2,3}

Odjeljivanje pufera (laktat ili mješavina bikarbonat/laktat) od otopine elektrolita i glukoze omogućava pohranjivanje glukoze pri niskom pH, a smanjuje se i njezina razgradnja tijekom dulje pohrane. Zbog pohrane u posebnim vrećicama onemogućeno je taloženje do kojega bi došlo miješanjem bikarbonatnog pufera s magnezijem i kalcijem u istoj otopini.⁶ Tvrtke Baxter i Fresenius proizvode sisteme dvostrukih vrećica čime se postiže intraperitonealni pH koji je približan fiziološkomu. U *Physioneal* otopinama (Baxter) rabi se laktatno/bikarbonatni pufer (pH 7–7,4). Budući da izaziva manju bol pri utoku otopine, mješavina bikarbonatnog pufera (25 mmol/l bikarbonata s 15 mmol/l laktata) ima prednost pred čistim bikarbonatnim puferom.¹ U *Stay Safe Balance* sistemu (Fresenius), glukoza i elektro-

Tablica 2. Nedostatci i prednosti trenutačno dostupnih otopina za PD u višestrukim sistemom vrećica

Table 2. Shortcomings and advantages of currently available PD solutions, more than one bag

	Nedostatci Shortcomings	Prednosti /Advantages
<i>Gambrosol Trio i Balance (Fresenius, Gambro):</i> otopine puferirane laktatom /lactate buffered solutions	– pH sličniji fiziološkom, ali nije neutralan /pH similar to physiological, but not neutral – lokalna i sistemska izloženost glukozu /local and systemic glucose exposure	– niže razine RPG /lower RPG – pH sličniji fiziološkom pH similar to physiological – veća biokompatibilnost /higher biocompatibility
<i>Physioneal (Baxter):</i> otopina s laktatno-bikarbonatnim puferom /solution with lactate-bicarbonate buffer	– lokalna i sistemska izloženost glukozu /local and systemic glucose exposure – mogućnost izloženosti peritoneuma laktatu /possible peritoneal exposure to lactate	– manje RPG/lower RPG – pH sličniji fiziološkom /pH similar to physiological – očuvana obrambena funkcija peritoneuma /preserved peritoneal defense function – slabije izražena bol pri likom utoka /less pain on inflow
<i>BicaVera (Fresenius):</i> otopina s bikarbonatnim puferom /solution with bicarbonate buffer	– lokalna i sistemska izloženost glukozu /local and systemic glucose exposure	– niže razine RPG /lower RPG – pH sličniji fiziološkom /pH similar to physiological – veća biokompatibilnost /higher biocompatibility – očuvana obrambena funkcija peritoneuma /preserved peritoneal defense function – bolje ispravljanje acidoze /better correction of acidosis

liti odvajaju se od laktatnog pufera te se na taj način nakon miješanja postiže neutralan pH. U *BicaVera* sustavu (Fresenius) rabi se čisti bikarbonatni pufer (34 mmol/l), čime se doduše ne postiže fiziološki pH, ali se izbjegavaju potencijalno štetni lokalni učinci koji se pripisuju laktatu. Gambro proizvodi *Gambrosol Trio* (sistem u tri vrećice puferiran laktatom) u kojem je odvojena komponenta hipertonične glukoze i omogućeno miješanje otopina različitih koncentracija, ovisno o konačnoj kombinaciji otopina u pojedinom odjeljku (tablica 2). Kao pufer rabi laktat, ali je pH viši nego u starijim vrstama otopina niske biokompatibilnosti (pH 6,5).

Sistemske učinci novih otopina za PD

Odstranjivanje vode, elektrolita i uremijskih toksina.

Učinkovita bubrežna nadomjesna terapija mora omogućiti primjerenu kontrolu ukupne tjelesne vode i soli. Inače dolazi do razvoja hipertenzije i kroničnoga volumnog preopterećenja, s posljedičnom hipertrofijom lijeve klijetke i povećanim poboljševanjem i smrtnosti od srčano-žilnih bolesti.⁷ Kontinuirana ultrafiltracija i očuvanje preostale funkcije bubrega dva su ključna čimbenika u ostvarivanju kontrole nad prometom soli i vode u organizmu. Ostalna bubrežna funkcija omogućava slobodniji unos tekućine, a samim time poboljšava i kvalitetu života bolesnika. Nadalje, ostatna diureza je važna i u transplantaciji bubrega budući da se zadržava funkcionalni kapacitet mokraćnog mjehura.

Rezultati prospektivnih istraživanja pokazali su da je uporaba otopina s icodekstrinom povezana s poboljšanjem sta-

tusa tjelesnih tekućina.⁸ Postignuta je bolja kontrola izvanstanične tekućine kao i ukupne tjelesne tekućine, u odnosu na bolesnike u kojih su primjenjivane otopine za PD s visokom koncentracijom glukoze. U dijela bolesnika u kojih se ne može postići zadovoljavajuća regulacija vode u tijelu ni uz otopine koje sadržavaju visoki postotni udio glukoze, icodextrin može biti vrlo učinkovit i omogućiti daljnje preživljenje metode zbog poboljšanja ultrafiltracije u bolesnika koji bi inače bili prisiljeni započeti liječenje hemodijalizom zbog odstranjivanja tekućine. Icodekstrin se pokazao boljim i u održavanju preostale diureze. U jednom ranijem članku primjena icodextrina povezana je s bržim gubitkom preostale bubrežne funkcije, ali se poslije utvrdilo da je to bila posljedica dehidracije u maloj podskupini bolesnika.⁹ Rezultati najnovijih istraživanja s otopinama za PD koje sadržavaju bikarbonatno-laktatni pufer, nakon 6 mjeseci primjene pokazali su veću neto-ultrafiltraciju od one koja je uobičajena kod primjene otopina za PD koje sadržavaju glukozu.¹⁰ Razgradni produkt glukoze, 3,4-dideoksiglukozon-3-en u biološki relevantnim koncentracijama toksičan je za tubularne stanice bubrega¹¹ čime bi se mogao objasniti mehanizam gubitka preostale bubrežne funkcije.

Metabolički učinci. Glukoza je glavna osmotski aktivna tvar u standardnim otopinama za PD. Ona »povlači« tekućinu iz organizma u trbušnu šupljinu. Ipak, nemoguće je izbjeći i određeni stupanj apsorpcije glukoze iz otopine za PD u sistemsku cirkulaciju. Zbog toga bolesnici na PD, a posebno oni sa šećernom bolesti imaju lošu kontrolu glikemije¹ i skloni su porastu tjelesne težine. Nakon uvođenja novih otopina za PD (1,36% otopina glukoze i bikarbonatno-laktatni pufer odnosno otopine s icodextrinom i aminokiselinama) postignuta je bolja kontrola glikemije i smanjen je broj epizoda hiperglikemije i hiperinzulinemije.¹² Postoje jasni dokazi da dugotrajna izloženost peritonejske membrane hipertoničnoj koncentraciji glukoze i povećana apsorpcija glukoze dovode do smanjenja ultrafiltracijske sposobnosti peritonejske membrane, dok je hiperinzulinemija jedan od čimbenika srčano-žilnog rizika.¹³ Uz to se povezuje sa sistemskim funkcionalnim promjenama na srčano-žilnom sustavu, što za posljedicu ima povećanje udarnog volumena uz značajan hipertenzivni odgovor.¹³ Dugoročno, nakupljanje ugljikohidrata rezultira poremećajem metabolizma lipida i razvojem inzulinske rezistencije. Zamjenom hipertonične otopine glukoze icodextrinom ublažavaju se negativni učinci.¹⁴

Tjelesna težina i građa tijela. Primjena otopina za PD s višim koncentracijama glukoze povezana je s nakupljanjem masnog tkiva i povećanjem suhe tjelesne težine,⁸ što je moguće izbjeći primjenom otopine s icodextrinom ili aminokiselinama. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem bubrega postepeno propadaju poprečnoprugasti mišići,¹⁵ što je posebno izraženo u bolesnika koji su liječeni CAPD-om.¹⁶ Osim toga, pokazalo se da je u bolesnika kod kojih je CAPD bio metoda prvog izbora došlo do bržeg smanjenja funkcionalne mase mišića u odnosu na bolesnike koji su u početku liječeni HD-om. Radi se o negativnom utjecaju hipertonične otopine glukoze, odnosno pojačanom nakupljanju masnog tkiva. Moguće je da se radi o promijenjenom mišićnom prijenosu signala posredovanih čimbenikom rasta sličnog inzulinu kao odgovoru na hiperinzulinemiju. Primjenom PD otopina koje sadržavaju aminokiseline postiže se bolje mišićno iskorištavanje aminokiselina, a isti učinak postiže se i povećanjem koncentracije serumskih albumina.¹⁷

Srčano-žilni sustav. Srčano-žilne bolesti vodeći su uzrok poboljšavanja i smrtnosti u bolesnika sa završnim stadijem

zatajenja bubrega. Bolesnici na PD-u skloni su bolestima srčano-žilnog sustava. Tomu dodatno pridonose porast razine leptina u plazmi i relativno smanjenje razine adiponektina.¹⁸ PD otopine s visokim sadržajem glukoze mogu izravno djelovati na otpuštanje adipokina iz masnih stanica, a primjenom alternativnih otopina koje ne sadržavaju glukozu mijenjaju se njihove razine *in vivo*.¹⁹ Kalcifikacijske promjene na krvnim žilama smatraju se važnim čimbenikom rizika srčano-žilne smrtnosti u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem.²⁰ Istraživanja pokazuju da bolesnici na PD-u imaju manji rizik od nastanka kalcifikacija od bolesnika koji se liječe HD-om.²¹ Razlike između ove dvije skupine bolesnika s obzirom na kalcifikate u krvnim žilama proporcionalne su razlikama u krutosti stijenke arterija. Istraživanja čimbenika važnih za razlike u stupnju kalcifikacije pokazala su da je osim vrste dijalize važna i održana sposobnost izlučivanja kalcija. Od velikog značenja za metaboliizam kalcija je održavanje preostale funkcije bubrega i kontinuirano uklanjanje kalcija putem potrušnice (ovisno o volumenu ultrafiltracije), a u tom smislu prednost pred konvencionalnim PD otopinama imaju otopine koje sadržavaju icodekstrin.²² Jedan od bitnih čimbenika rizika od nastanka kalcifikacija u arterijama su i serumski fosfati. Jednokratna dnevna primjena otopine za PD s aminokiselinama zadovoljava oko 30% dnevnih potreba za bjelancevinama i može bitno smanjiti razinu serumskih fosfata.²³ Sistemski učinci apsorbiranih RPG negativno utječu na srčano-žilni sustav.²⁴

Lokalni učinci na peritonejsku membranu

Većina izravnih toksičnih učinaka na potrušnicu pripisuje se RPG, a ne pH, laktatima niti glukozu. Stvaraju se različiti toksični oblici RPG. Toksični učinci na mezotelne stanice posljedica su izravnog djelovanja RPG, ali i lokalnog stvaranja krajnjih produkata glikozilacije koji se nakupljaju u peritonealnoj membrani, potiču angiogenezu i degenerativne promjene.²⁴ Primjenom otopina s nižim sadržajem RPG postiže se bolje preživljenje i proliferacija mezotelnih stanica nego primjenom konvencionalnih PD otopina, što dokazuju povišene razine Ca-125 i fibronektina u dijalizatu. Pokazalo se da je primjena *Extraneala* povezana s boljim očuvanjem funkcije potrušnice, u odnosu na hipertonične otopine glukoze.⁸ Postoje podaci koji govore u prilog zaštitnom djelovanju *Nutrineala* na potrušnicu.²⁵ Nizak sadržaj RPG u otopinama za PD ima povoljan učinak na smanjenje kronične upale peritoneuma, a povezuje se i s održavanjem bolje funkcije makrofaga.²⁴ U skupini bolesnika koji su liječeni automatiziranom peritonejskom dijalizom, stopa peritonitisa bila je manja u bolesnika koji su rabili *Physioneal* u odnosu na bolesnike koji su liječeni konvencionalnim otopinama za PD.²⁶

Zaključak

Napredak u tehnikama liječenja s pomoću PD i uvođenje novih otopina za PD s neutralnim pH i manjim sadržajem RPG znače bitan napredak u smjeru biokompatibilnosti odnosno dugoročnom očuvanju ultrafiltracijske i funkcijske sposobnosti peritonejske membrane. Nove otopine koje ne sadržavaju glukozu, a imaju niski sadržaj RPG i neutralnog su pH, povoljno utječu na očuvanje funkcije stanica peritoneuma te sigurno i učinkovito ispravljaju acidozu s pomoću fiziološkog pufera. Optimalan terapijski pristup je kombinirana primjena različitih suvremenih, biokompatibilnih PD otopina, a osnovni cilj je smanjiti bol pri utoku, osigurati dobru suradnju s bolesnikom, pojednostavniti tehniku i po-

većati učinkovitost nadomještanja bubrežne funkcije. Time se u značajnoj mjeri poboljšava kvaliteta liječenja i kvaliteta života bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega.

*Petar Kes, Nikolina Bašić Jukić,
Ivana Jurić, Željka Mustapić*

Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

L I T E R A T U R A

- Jores A. PD. A biological membrane and a non-biological fluid. U: Peritoneal dialysis today, ur. Ronco C, Dell Aquila R, Rodogiero MP. Contrib Nephrol 2003;140:1–9.
- Bargman JM. New technologies in peritoneal dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:576–80.
- Krediet RT, van Westrhenen R, Zweers MM, Struijk DG. Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 3):16–8.
- Cooker LA, Choo CG, Lunenburg P i sur. Effect of icodextrin peritoneal dialysis solution on cell proliferation in vitro. Adv Perit Dial 1999; 15:17–20.
- Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. Drugs 2003;63:2079–105.
- Chen CJ, Moberly JB, Martis L. New developments in peritoneal dialysis solutions. Adv Perit Dial 1998;14:116–9.
- Kes P, Druško Đ, Šefer S. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
- Passlick-Deetjen J, Lage C, Jorres A. Continuous flow peritoneal dialysis: solution formulation and biocompatibility. Semin Dial 2001;14: 384–7.
- Asghar RB, Diskin AM, Spanel P i sur. Influence of convection on the diffusive transport and sieving of water and small solutes across the peritoneal membrane. J Am Soc Nephrol 2005;16:437–43.
- Tranaeus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution-clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. Perit Dial Int 2000;20:516–23.
- Justo P, Sanz AB, Egido J i sur. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. Diabetes 2005;54:2424–9.
- Vychytil A, Fodinger M, Pleiner J i sur. Acute effect of amino acid peritoneal dialysis solution on vascular function. Am J Clin Nutr 2003; 78:1039–45.
- Kes P, Ljutić D. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
- Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN i sur. Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. Perit Dial Int 2001;21:275–81.
- Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B. Biološka primjerenost – što to znači? Acta Med Croat 2004;58:1–4.
- McIntyre CW, Sigrist M, Selby NM. Functionally significant progressive skeletal muscle wasting in CKD 4 and CKD 5 (PD and HD) patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:301A.
- Delarue J, Maingourd C, Ohjois M i sur. Effects of an amino acid dialysate on leucine metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Kidney Int 1999;56:1934–43.
- Kim DJ, Oh DJ, Kim B i sur. The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on change in serum leptin. Perit Dial Int 1999; 19(Suppl 2):S172–S175.
- Furuya R, Odamaki M, Kumagai H i sur. Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:494–8.
- Ratković-Gusić I, Kes P, Bašić-Kes V. Disturbances of phosphate balance: Hypophosphatemia. Acta Clin Croat 2004;43:67–73.
- Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2006;21:707–14.
- Sigrist M, Bungay P, McIntyre CW. Determinants of progressive vascular calcification in CKD 4 and 5 patients. J Am Soc Nephrol 2006;17:507A.
- Tjong HL, van den Berg JW, Wattimena JL i sur. Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1486–93.
- McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. Kidney Int 2007;71:486–90.
- Martikainen TA, Teppo AM, Gronhagen-Riska C i sur. Glucose-free dialysis solutions: inducers of inflammation or preserves of peritoneal membrane? Perit Dial Int 2005;25:453–60.
- Dratwa M, Wilkie M, Ryckelynck JP i sur. Clinical experience with two physiologic bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions in automated peritoneal dialysis. Kidney Int Suppl 2003;88:S105–S113.