

Последние годы отмечены множеством технологических инноваций со стороны оборудования, внедрением новых модальностей и стратегий лечения, однако, от достижения идеального замещения почечной функции диализом мы далеки, в то же время цены растут
(De Francisco AL, 2006).

Доза и адекватность диализа

Ряснянский Владимир Юрьевич
кафедра внутренних болезней и нефрологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
2013 г

Представленные материалы носят информационный и/или рекомендательный характер, в случае обнаружения ошибок, замечаний или дополнительных вопросов - пожалуйста обращайтесь по электронной почте: ryasn2006@rambler.ru

Уремический синдром и ТОКСИНЫ

- Уремический синдром характеризуется аккумуляцией токсических веществ, которые в нормальном состоянии секретируются в мочу
- Эти вещества классифицируются в соответствии с молекулярным весом и способностью связываться с белками
- В ряде исследований показана их связь с воспалением, оксидативным стрессом, кальцификацией сосудов, поражением эндотелия, повышением риска общей и сердечно-сосудистой летальности

Основные проявления ПН

- **Задержка конечных продуктов метаболизма**
- **Задержка жидкости (гипергидратация)**
- **Нарушение баланса электролитов крови (дисэлектролитемия)**
- **Нарушение кислотно-щелочного равновесия (метаболический ацидоз)**
- **Другие проявления – анемия, нарушения костной структуры (ренальная остеодистрофия), питательного статуса, нервной системы, усугубление поражения сердечно-сосудистой системы, повышение артериального давления, снижение иммунитета.**

Симптомы неадекватного диализа

(традиционная оценка лечения при ЗПТ)

1. **ЖКТ** - тошнота, рвота, анорексия.
2. **Нутриционные** – гипоальбуминемия.
3. **Неврологические** - полинейропатия, с-м беспокойных ног, жжение в ступнях, бессонница, депрессия, ↓ проведения.
4. **Скелетные** - боли в костях, переломы, остеомаляция, остеит, кальцификаты, высокое СахР производство.
5. **ССС** - АГ, аритмии, перикардит, гипотония.
6. **Эндокринные** – аменорея, импотенция.
7. **Гематологич.** - геморрагии, Нв < 60 г/л.
8. **Дисэквилибриум** – судороги, головная боль во время или сразу после ГД

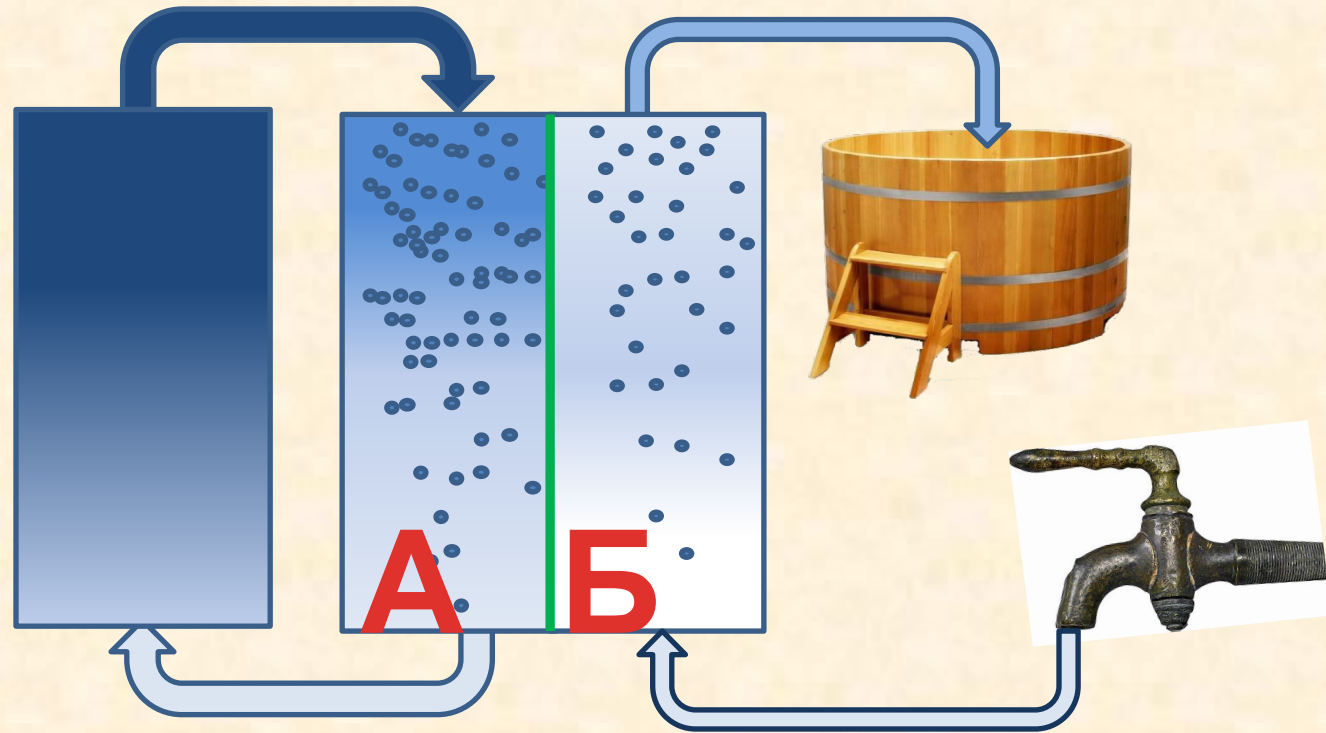
Первые подходы к контролю адекватности диализа (B. Scribner, 1974)

- 1. Показатели со стороны пациента** – тощая масса тела, показатели основного обмена, уровень физической активности, остаточная функция почек, диета, стиль жизни, проблемы сосудистого доступа, сопутствующие болезни.
 - 2. Показатели со стороны диализа** - площадь и характеристика диализной мембраны, время диализа, потребность в ультрафильтрации, частота процедур, диализат, скорость кровотока и т.д.
- Впервые намечены подходы к использованию традиционных и суррогатных методов контроля адекватности лечения при ЗПТ.***

**ДОЗА ДИАЛИЗА – ОДИН ИЗ
ВАЖНЕЙШИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЕГО АДЕКВАТНОСТИ (НО
ДАЛЕКО НЕ ЕДИНСТВЕННЫЙ)**

Диализ

Диализ – это процесс изменения состава раствора **А** вследствие перемещения растворенных веществ во второй раствор **Б** через полупроницаемую мембрану.



Механизмы молекулярного транспорта:

- Диффузия – перемещение молекул в результате броуновского движения.
- Ультрафильтрация (конвекционный транспорт). Вода проталкиваемая сквозь мембрану переносит молекулы в концентрации близкой к исходной.

Факторы, определяющие скорость диффузии

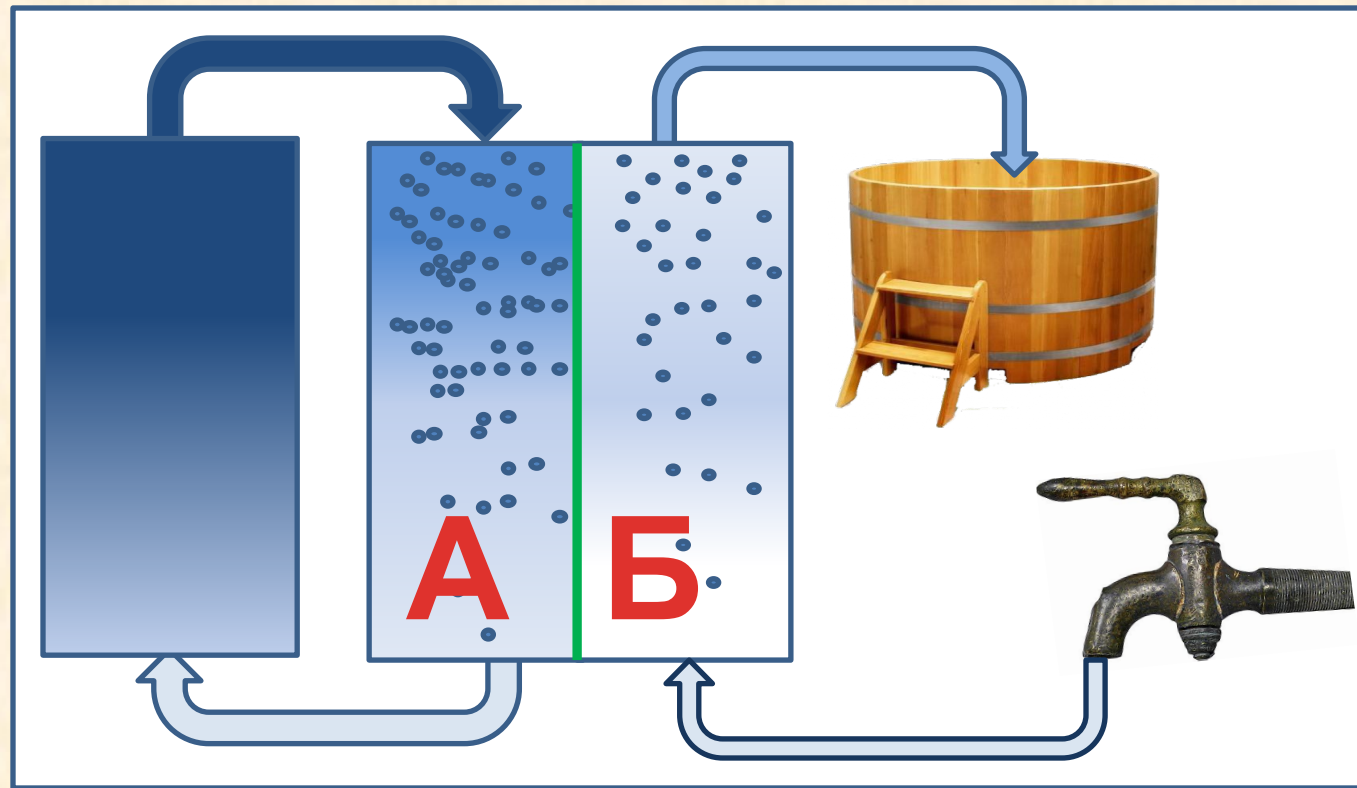
- Градиент концентрации;
- Молекулярный вес (с увеличением молекулярного веса замедляется транспорт из-за изменения их скорости и размера);
- Мембранное сопротивление, которое связано как с самой мембраной, так и за счет образования «вторичной мембраны».
- Силы связи выводимых веществ с крупными молекулами, которые не проходят через мембрану (например, с белками)
- Площадь мембраны

Клиренс – показатель эффективности диализатора

- Клиренс (Cl) - это объем крови или плазмы, полностью очищаемой от данного метаболита за единицу времени.
- Обычно клиренс гемодиализатора измеряется в миллилитрах в минуту (мл/мин).
- Клиренсовые характеристики гемодиализаторов с одинаковой мембраной возрастают с увеличением площади мембраны, хотя в настоящее время площадь мембраны - не самый решающий фактор эффективности гемодиализатора.
- Клиренс диализатора, в первую очередь, зависит от скорости перфузии крови, он не может быть больше скорости потока крови
- Коэффициент массопереноса K_0A - способность гемодиализатора увеличивать клиренс при возрастании скорости перфузии крови (*не менее важный показатель, это для самостоятельной работы*)

Диализ – однополовая модель очистки

Диализ – это процесс изменения состава раствора **А** вследствие перемещения растворенных веществ во второй раствор **Б** через полупроницаемую мембрану.



1. Оценка проста: определить концентрацию вещества которое диализируется до и после процедуры диализа
2. Степень очистки будет зависеть от скорости диффузии вещества (если мы добавим еще и разницу ТМП – то и от скорости конвекции)

Самый простой способ

- Выбираем правильную молекулу – Мочевина
- Оцениваем как она снижается в процессе процедуры диализа
- Высчитываем процент снижения мочевины:

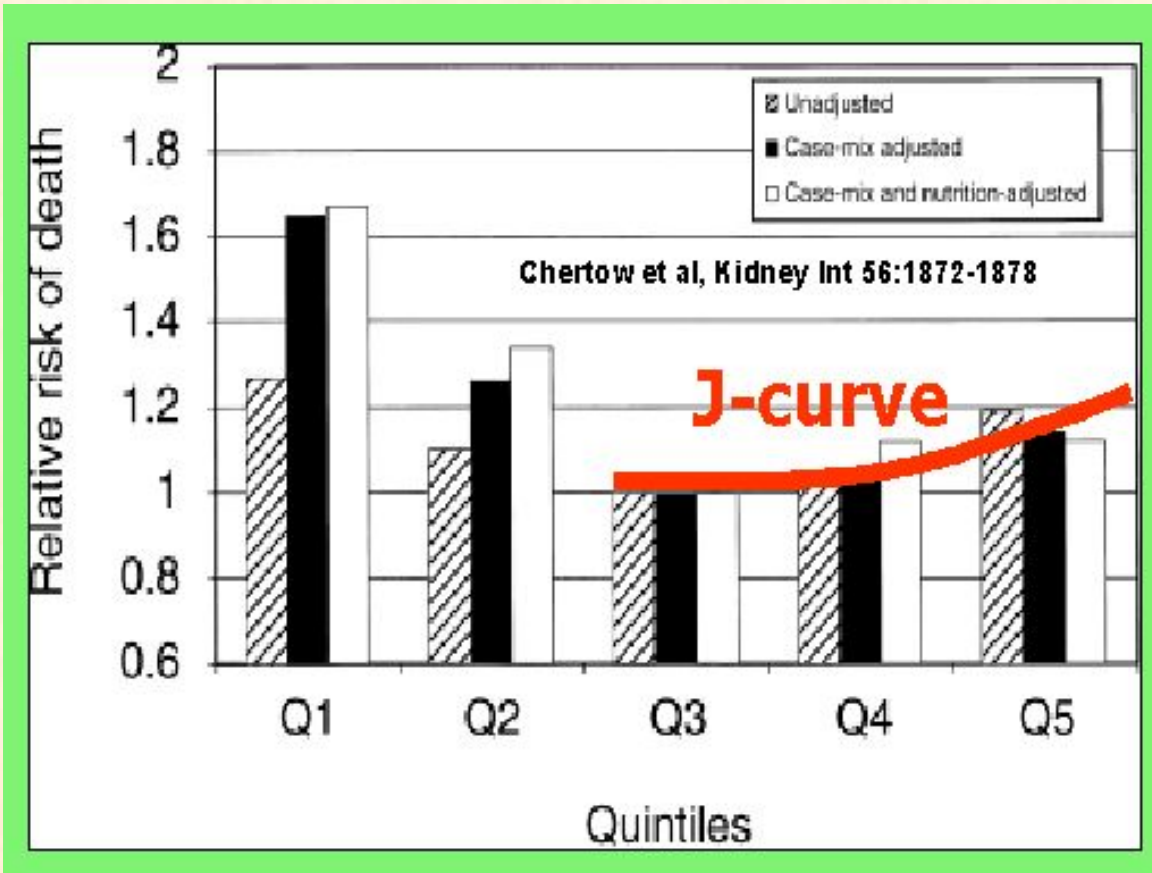
$$URR=100 \times (1-Ur_{\text{до диализа}}/Ur_{\text{после диализа}})$$

Пример: до диализа 28 ммоль/л после 8 ммоль/л

$$URR=100 \times (1-8/28)=72\%$$

- Целевой уровень >65%
- Это работает в большинстве ситуаций

URR и риск смерти



Современные технологии позволяют быстро снизить мочевины в крови, для этого процесс ее удаления должен превышать скорость ее перемещения в кровь. Особенно это легко сделать у пациентов с низким весом и имеющих БЭН.

В результате появляется соблазн уменьшить время диализа.

Процент удаления не обозначает объем очищения водного сектора организма от мочевины

Это не всегда работает, поэтому следующий шаг индивидуализировать - введя такие переменные как объем распределения мочевины у конкретного пациента и время процедуры диализа

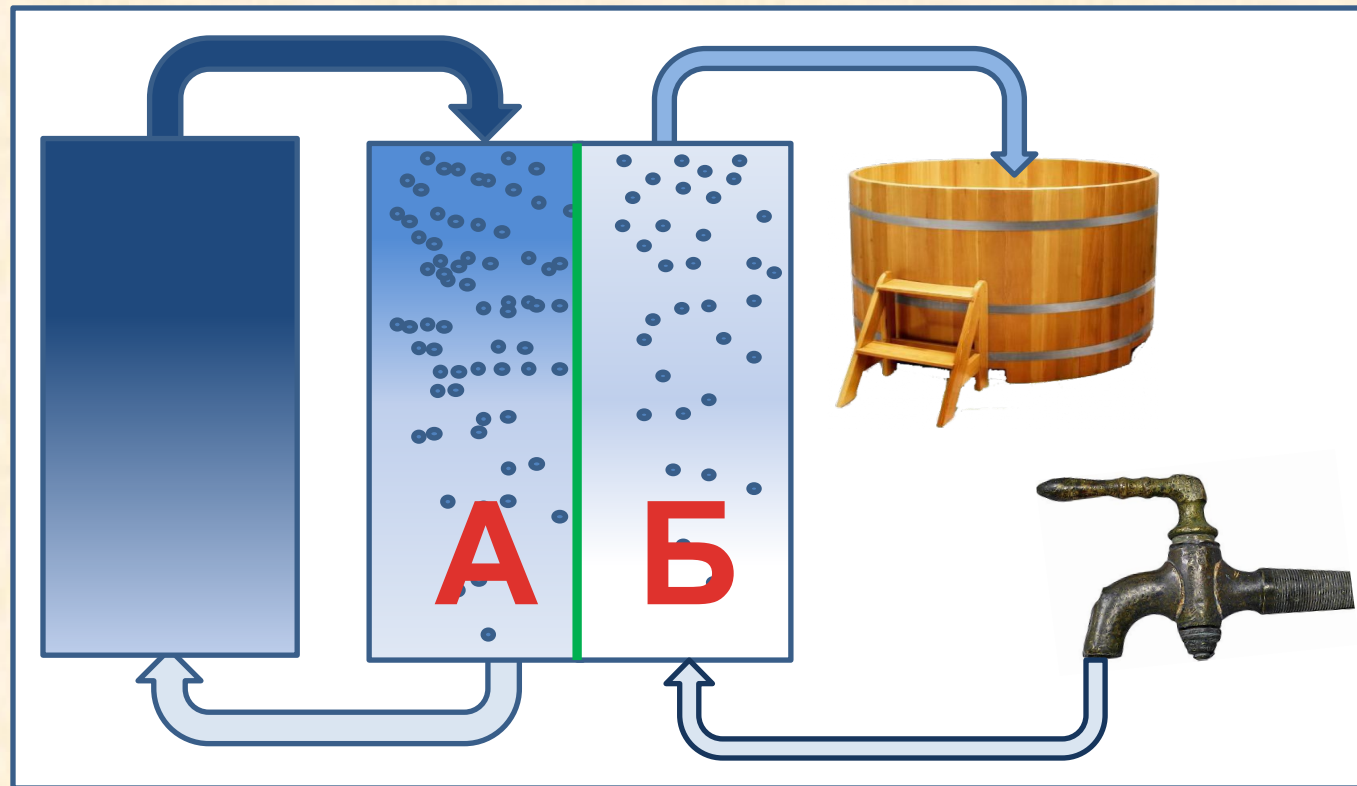
Sargent и Gotch придумали Kt/V

- С целью количественной оценки удаления уремических токсинов Sargent and Gotch предложили математическую модель основанную на удалении во время диализа мочевины, введя концепцию Kt/V по мочеvine.
- Общий клиренс мочевины определялся как результат произведения клиренса диализатора на время лечения и деленного на объем распределения мочевины
- Мочевина представлялась идеальным маркером поскольку является конечным продуктом катаболизма белка, является воднорастворимой молекулой с малой молекулярной массой (60 Da), легко определяется в крови и диализате, объем распределения соответствует общему объему воды в организме

Диализ – однополовая модель очистки

Кинетическое
моделирование
мочевины:

$K \times t / V$



1. Определение клиренса вещества которое хорошо растворяется в воде и стабильно удаляется – **Klirens (мл/мин)**
2. Оценка объема распределения вещества в тканях по общему объему жидкости организма – **Volume (мл)**
3. Далее - оценка времени, которое необходимо для того, чтобы очистить эту жидкость – **time (мин)**

Однопуловая модель используется

1. Для расчета назначенной дозы диализа
 $K \text{ л/час} \times t \text{ (час)} = \text{Объем очищенной крови (л)}$
 $V \text{ (л)} - \text{объем распределения мочевины}$
 $V \text{ (л)} = 0,6 \times \text{Вес (кг)}$

Если $K \times t = V$ – это обозначает, что за время диализа очищен объем крови, соответствующий объему распределения мочевины, т.е. $K \times t / V = 1$

2. Для определения фактической дозы диализа

Расчет назначенной дозы диализа

- Необходим для выбора диализатора и времени процедуры диализа
- Есть исходные данные: вес пациента и диализатор с известным клиренсом – остается рассчитать время диализа
- Вес пациента 70 кг, клиренс диализатора по мочеvine 220 мл/мин:

$$V = 70 * 0,6 = 42 \text{ л}$$

Поскольку цель $K \times t / V = 1,2$ то $t = 1,2 * V / K$

$$t = 1,2 (42 / 0,270) = 230 \text{ мин (3 часа 50 мин)}$$

Назначенная доза диализа нужна для того чтобы очень грубо не промахнуться с диализатором и временем диализа

- Вес пациента 100 кг, клиренс диализатора по мочеvine 220 мл/мин:

$$V = 100 * 0,6 = 60 \text{ л}$$

Поскольку цель $K \times t / V = 1,2$ то $t = 1,2 * V / K$

$$t = 1,2 (60 / 0,270) = 327 \text{ мин (5 часов 27 мин)}$$

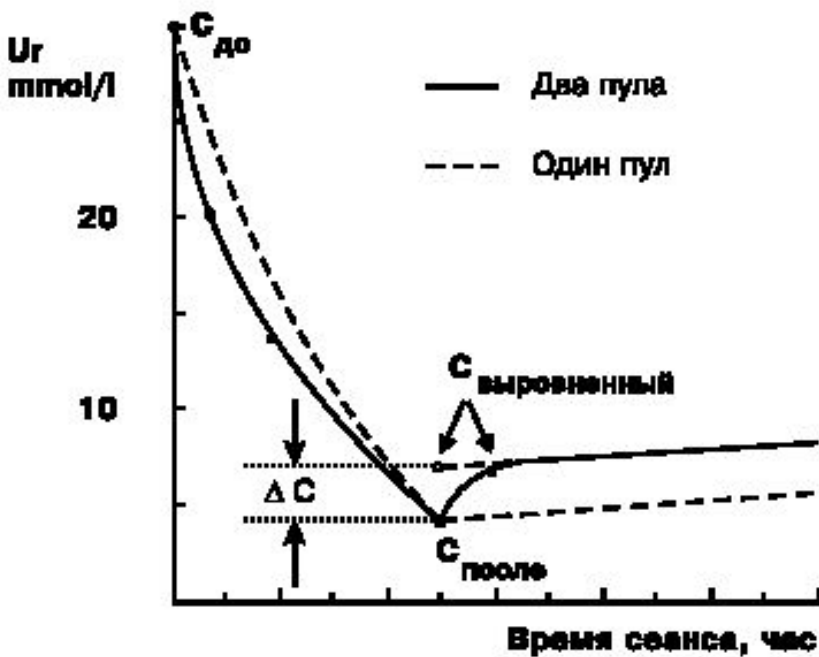
- Клиренс диализатора определяется *in vitro* и не соответствует тому что происходит *in vivo*
- Мы не знаем точный клиренс диализатора у данного больного при данной скорости кровотока,
- В ходе диализа клиренс меняется, и скорость кровотока также непостоянна.
- Время диализа, проведенного при эффективном кровотоке, нередко отличается от назначенного
- Объем распределения мочевины в ходе диализа меняется в связи с ультрафильтрацией.
- Поэтому вычисления назначенной дозы несколько сложнее (см. Даугирдаса)

Определение фактической дозы диализа

- Есть мочевины до диализа и после диализа
- Есть фактическое время
- Есть объем распределения мочевины
- Есть формулы
- Лучше всех Даугирдас

$$spKt / V = -\ln(Ct / Co - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times Ct / Co) \times dBW / BW$$

Недостаток: в связи с тем, что снижение мочевины в анализе в конце процедуры диализа не соответствует истинному снижению в организме – идет завышение результатов



Прочитать:

Земченков А.Ю. Адекватность гемодиализа. Классический подход

Журнал "Нефрология и диализ" Т. 3, 2001 г., №1

<http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=7615>

Однопуловая модель кинетики мочевины не учитывает различий в скоростях перемещения мочевины между жидкостными секторами организма.

Во время диализа мы имеем относительно низкое движение мочевины из клетки в интерстиций и кровь, что не принимается в расчет однопуловыми моделями кинетики мочевины.

Равномерное распределение задержанной во внутриклеточном секторе мочевины требует от 30 до 60 минут после окончания сеанса, и этот процесс в целом описывается как «отскок (рикошет) мочевины».

Таким образом, эффективная обеспеченная доза диализа будет переоценена, если этот секвестрированный пул мочевины будет большим

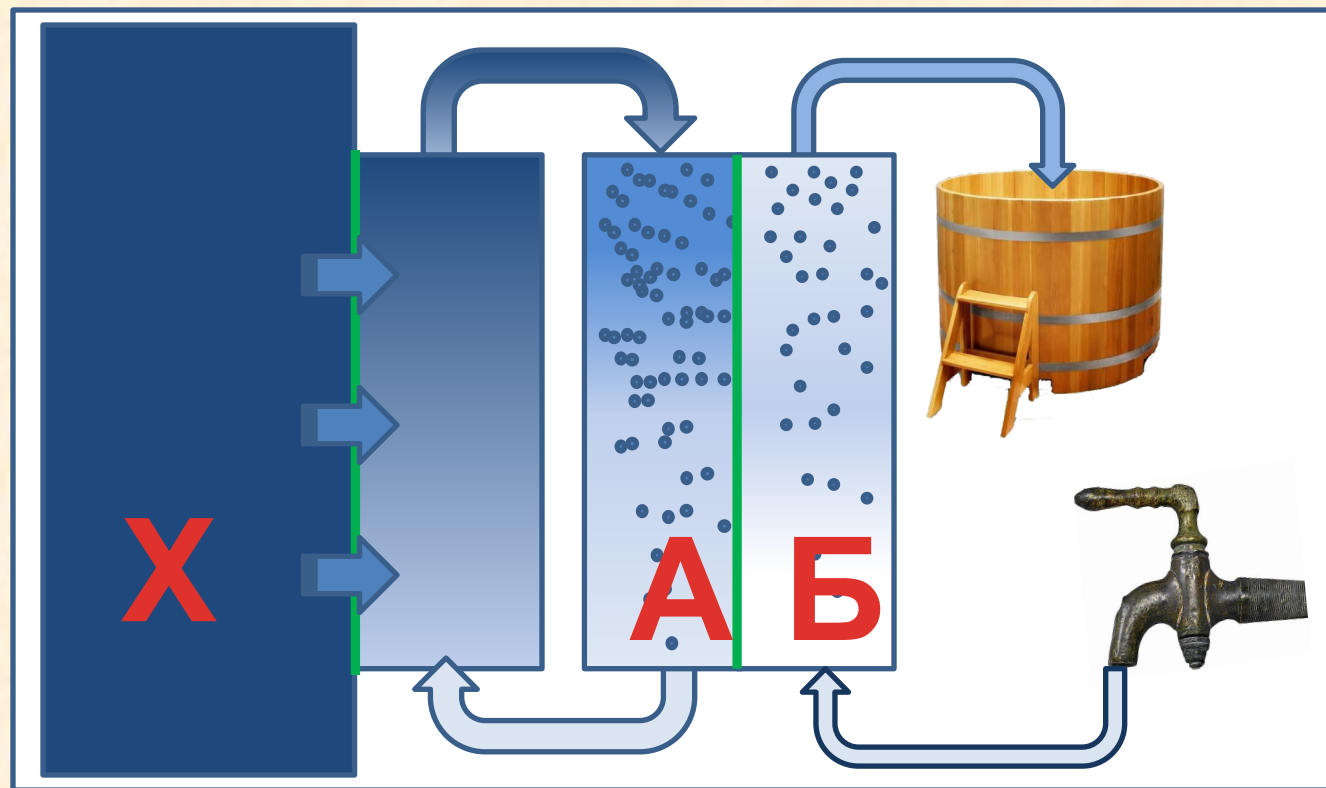
Синдром отдачи мочевины

Величина PDUR (синдром «отдачи» мочевины), измеренная в процентах повышения концентрации мочевины от конца диализа до момента уравнивания, колеблется от 10 до 17% при стандартном ГД до 24% после высокоэффективного ГД (клиренс мочевины - 500 мл/мин), достигая у некоторых пациентов 45% .

Среди немногих факторов, позволяющих предсказать высокое значение PDUR - эффективность сеанса диализа (высокий K или высокий Kt/V), прямо влияющая на значение PDUR; а также недостаточная продолжительность сеанса (менее 3 часов), небольшая масса тела пациента или гемодинамическая нестабильность.

Диализ – двухпуловая модель ОЧИСТКИ

Основное водное пространство организма – это внутриклеточная жидкость **X**, которое отделено от внутрисосудистой жидкости рядом полупроницаемых барьеров, в т.ч. межклеточной жидкостью), что затрудняет оценку очищения организма от шлаков и требует введения поправочных коэффициентов



Доза ГД должна выражаться через эквилибрированный Kt/V (eKt/V) по уравнению, основанному на региональнокровотоковой двухпуловой модели кинетики мочевины:

$$eKt/V = spKt/V - (0.6 \times spKt/V / T) + 0.03$$

(При артериовенозном доступе)

$$eKt/V = spKt/V - (0.47 \times spKt/V / T) + 0.02$$

(При веновенозном доступе)

Достаточно точно определить однопуловый Kt/V можно так:

$$spKt/V = -\ln(Ct / Co - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times Ct / Co) \times dBW / BW$$

Минимально предписываемая доза ГД на сеанс при лечении 3 раза в неделю

- Чтобы быть уверенным в том, что мы достигли уровня $spKt/V$ не менее 1,2 то на практике нужно повышать планку до 1,3 (KDOQI 2006)
- Различия примерно в 0,2 между $spKt/V$ и eKt/V обнаруживаются уже при стандартном диализе. Эта разница существенно возрастает при высокоэффективном лечении.
- В рекомендациях EBPG в качестве целевого уровня обозначено значение eKt/V равное 1.2, что является эквивалентом $spKt/V$ равном 1.4
- Концепция количественной оценки диализа по Kt/V не может объяснить улучшение выживаемости, которое наблюдается в последние годы даже при достижении при минимальном $spKt/V$ равном 1.25

$$eKt/V \geq 1.20 \quad (spKt/V \sim 1.4)$$

Основные причины занижения дозы

ГД:

- Неверно взятые пробы крови
- Неправильная калибровка насоса крови
- Недостаточный поток диализата
- Диализатор частично непроходим
- Несостоятельность сосудистого доступа
- Несоблюдение времени ГД

Аргументы за то, чтобы считать Kt/V суррогатным критерием эффективности диализа

- Наличие доказательств связи с летальностью:
- Ретроспективные наблюдательные исследования
- Интервенционное исследование, которое оказало значительное влияние на диализное сообщество - National Cooperative Dialysis Study. Несмотря на то, что дизайн (NCDS) не предназначался для оценки пользы Kt/V, было выполнено два post hoc анализа с оценкой данного параметра. В своем post hoc 'механистическом анализе' Gotch и Sargent сделали вывод о том, что повышать Kt/V выше 1 с клинических позиций не имело смысла.
- В другом post hoc анализе данных этого же исследования Keshaviah уточнил, что повышение Kt/V до 1,2 имеет смысл и пользу.

На сегодняшний день мы можем говорить о минимальной дозе диализа, ниже которой нарастает летальность

- В исследовании (HEMO) наиболее крупном РКИ, которое проводилось на ГД пациенты были рандомизированы на группы, в зависимости от дозы диализа высокой ($eKt/V - 1.53 \pm 0.09$, $sp Kt/V - 1.71 \pm 0.11$) и стандартной ($eKt/V - 1.16 \pm 0.08$, $sp Kt/V - 1.32 \pm 0.09$) и варианта используемых диализаторов - высокоэффективных (клиренс β_2 -микроглобулина > 20 мл/мин) или низкоэффективных (клиренс β_2 -микроглобулина < 10 мл/мин).
- Результаты показали, что более высокая доза диализа не имела взаимосвязи с понижением риска смерти по сравнению со стандартной дозой [8]. Таким образом исследование HEMO была продемонстрирована обоснованность рекомендуемого в руководствах минимального Kt/V , и пользы дальнейшего его повышения не было продемонстрировано, даже в группе с высокоэффективными диализаторами.
- Следует обратить внимание на то, что в исследовании HEMO разница по Kt/V достигалась прежде всего за счет увеличения клиренса (41.4 ± 7.1 versus 55.1 ± 7.6 ml/min), а не увеличения продолжительности диализа, который был одинаково коротким в обеих группах (190 ± 23 versus 219 ± 23 min)

Соотношение между почечной функцией (эквивалентный ренальный клиренс мочевины - EKR_c ^и соответствующий ему GFR) и Kt/V (на основании данных MDRD).

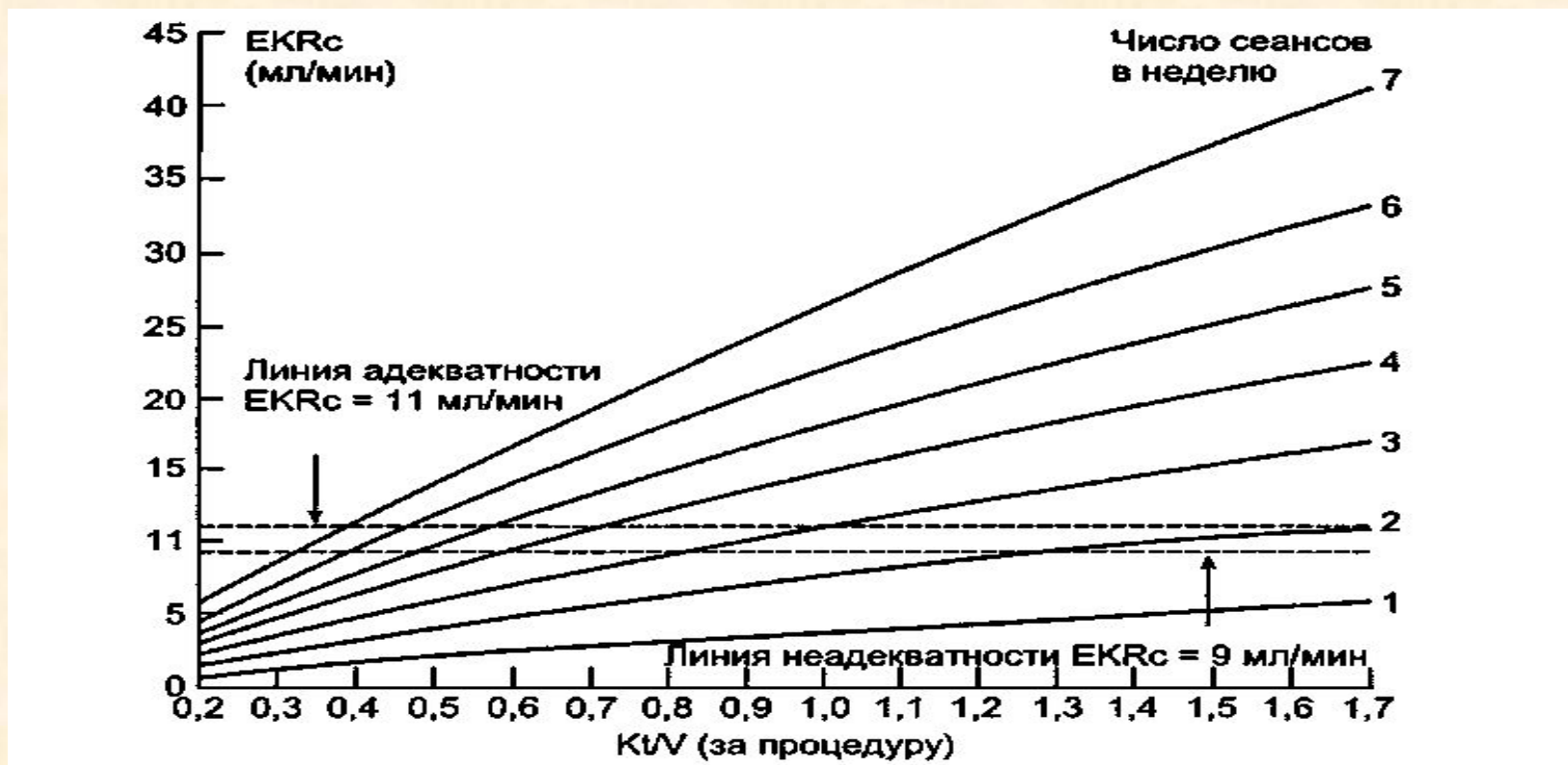


График может использоваться для перевода любого уровня остаточной почечной функции в Kt/V при заданной частоте сеансов диализа. Показатель Kt/V может быть определен на оси X в проекции пересечения кривой, представляющей частоту диализа, и горизонтальной линии, проведенной от оси Y на уровне, соответствующем СКФ. Например, СКФ = 5 соответствует $Kt/V = 0,4$ для трех диализов в неделю.

На заметку

1. Если оценивать Kt/V как эквивалент СКФ (эквивалентный почечный клиренс -ЕКР), мы обнаружим, что стандартный 3-х разовый диализ соответствует клиренсу в почек равному 10–15 мл/мин.
2. Однако этот эквивалент не может быть действительной заменой почечному клиренсу даже на уровне таких низких его величин

**КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ К
НАЧАЛУ ЗПТ, ЕСЛИ НЕТ
СИМПТОМАТИКИ?**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 12, 2010

VOL. 363 NO. 7

A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis

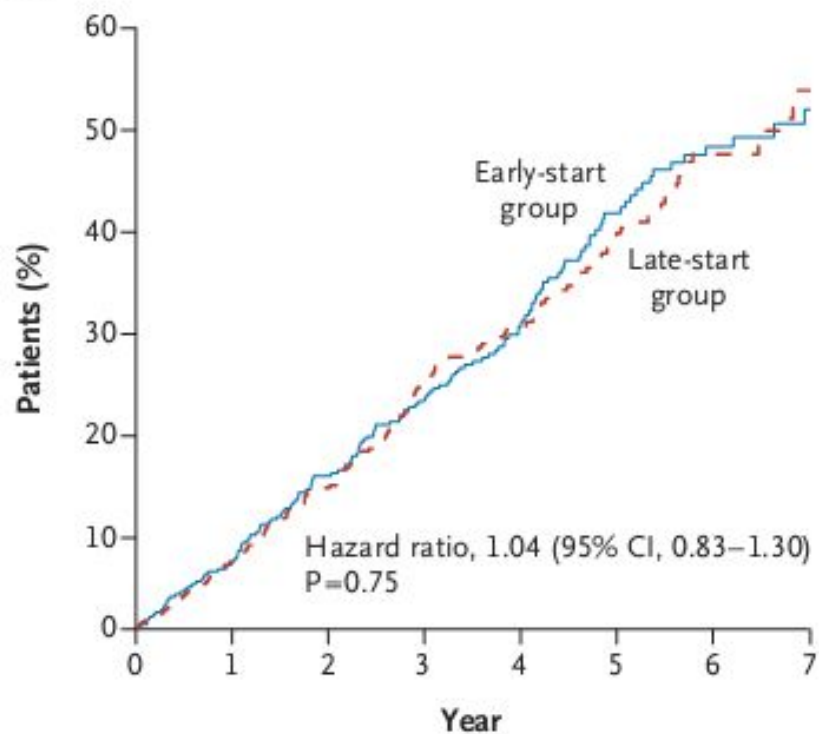
Bruce A. Cooper, M.B., B.S., Ph.D., Pauline Branley, B.Med., Ph.D., Liliana Bulfone, B.Pharm., M.B.A., John F. Collins, M.B., Ch.B., Jonathan C. Craig, M.B., Ch.B., Ph.D., Margaret B. Fraenkel, B.M., B.S., Ph.D., Anthony Harris, M.A., M.Sc., David W. Johnson, M.B., B.S., Ph.D., Joan Kesselhut, JingJing Li, B.Pharm., B.Com., Grant Luxton, M.B., B.S., Andrew Pilmore, B.Sc., David J. Tiller, M.B., B.S., David C. Harris, M.B., B.S., M.D., and Carol A. Pollock, M.B., B.S., Ph.D., for the IDEAL Study*

METHODS

We randomly assigned patients 18 years of age or older with progressive chronic kidney disease and an estimated glomerular filtration rate (GFR) between 10.0 and 15.0 ml per minute per 1.73 m² of body-surface area (calculated with the use of the Cockcroft–Gault equation) to planned initiation of dialysis when the estimated GFR was 10.0 to 14.0 ml per minute (early start) or when the estimated GFR was 5.0 to 7.0 ml per minute (late start). The primary outcome was death from any cause.

Between July 2000 and November 2008, a total of 828 adults (mean age, 60.4 years; 542 men and 286 women; 355 with diabetes) underwent randomization, with a me-

B Time to Death



No. at Risk

Early start	404	358	305	249	177	99	59	32
Late start	424	385	333	254	187	115	60	32

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Time to the Initiation of Dialysis and for Time to Death.

The data for time to the initiation of dialysis (Panel A) were censored at the time of death, transplantation, or withdrawal of consent or at the time a patient transferred to a nonparticipating hospital, emigrated, or could not be contacted. The curves for time to death (Panel B) are truncated at 7 years of follow-up and a cumulative hazard of 60%.

Увеличение частоты или длительности диализа

- Длительный 3-х разовый диализ 'Tassin style', короткий ежедневный диализ 'Italian style', комбинация этих двух стратегий 'Toronto style' может помочь в достижении EKR от 20 до >40 mL/min.
- Выявить разницу между дозой обеспечивающей EKR от 20 до 40 mL/min сложно, однако EKR равная 20–40 mL/min соответствует стадии ХБП, при которой симптомы уремии обычно отсутствуют

Соотношение между почечной функцией (эквивалентный ренальный клиренс мочевины - EKR_c ^и соответствующий ему GFR) и Kt/V (на основании данных MDRD).

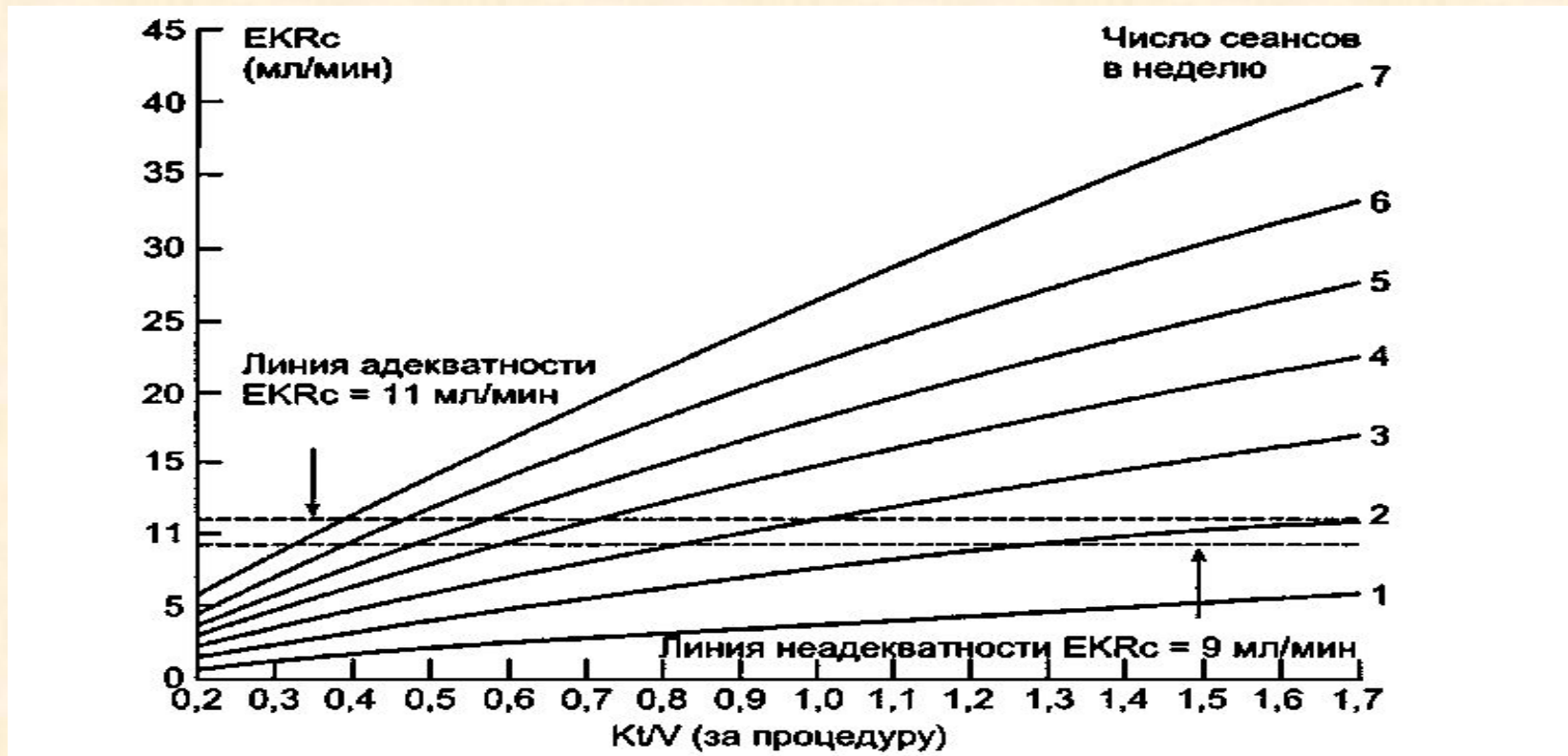
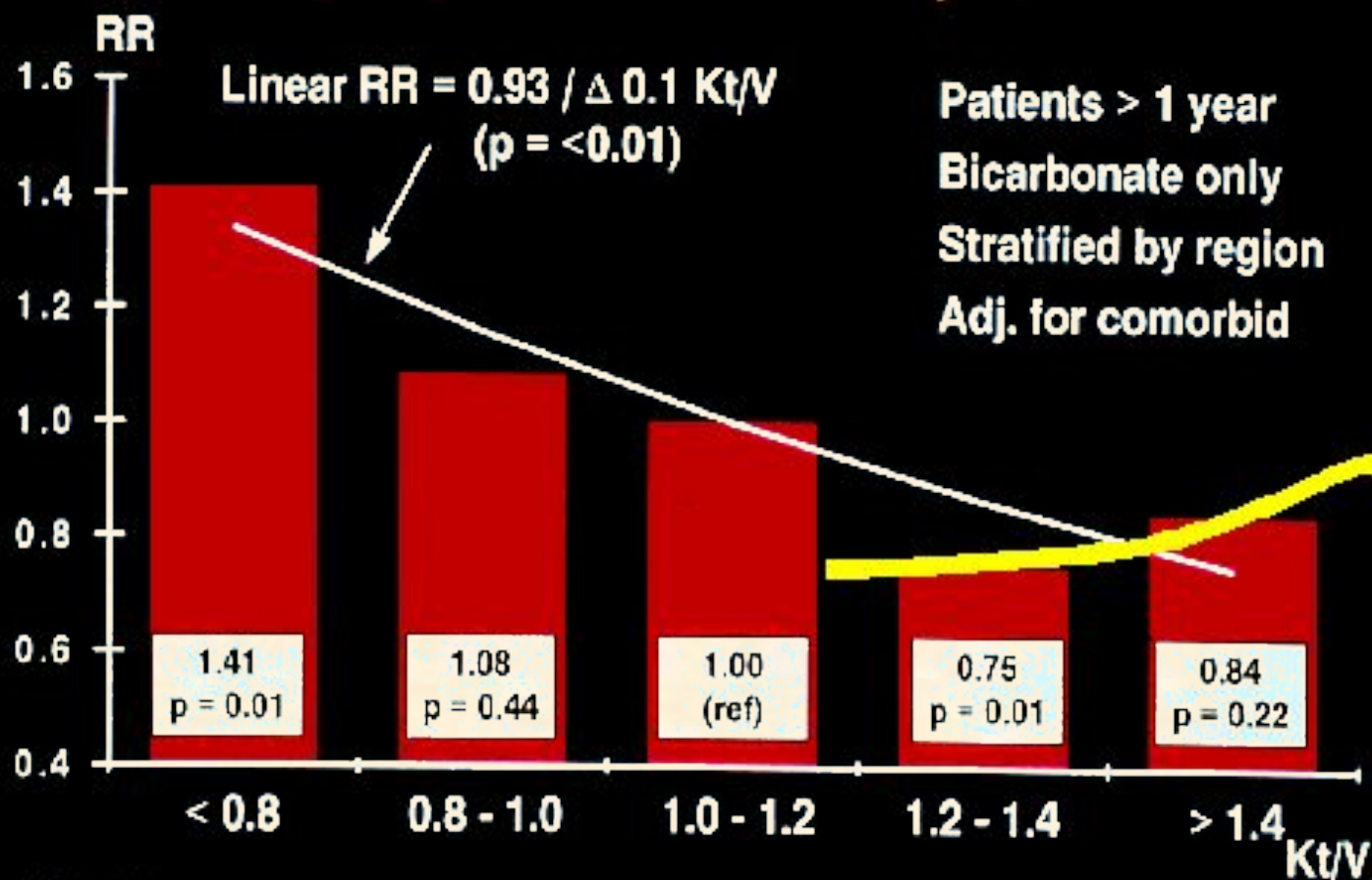


График может использоваться для перевода любого уровня остаточной почечной функции в Kt/V при заданной частоте сеансов диализа. Показатель Kt/V может быть определен на оси X в проекции пересечения кривой, представляющей частоту диализа, и горизонтальной линии, проведенной от оси Y на уровне, соответствующем СКФ. Например, СКФ = 5 соответствует $Kt/V = 0,4$ для трех диализов в неделю.

Mortality by Delivered Kt/V, 1990-93



USRDS Case Mix Adequacy Study, 1990/91, n = 2,410

Минусы Kt/V

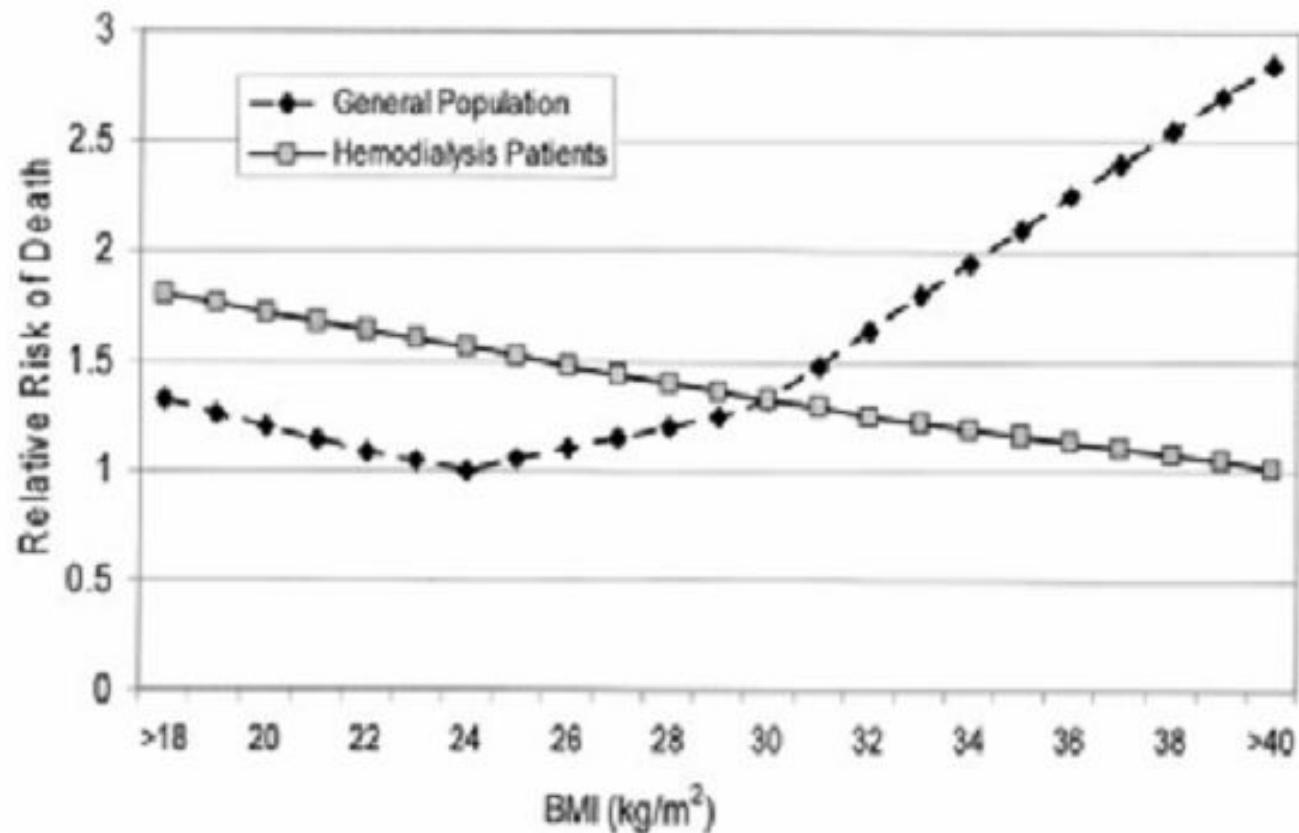
1. Значение Kt/V можно хитро изменить модифицируя клиренс диализатора, время или объем, например уменьшить время за счет повышения клиренса диализатора
2. Удаление молекул более высокой молекулярной массы не учитывается
3. С терминологической точки зрения мочевины не является настоящим уремическим токсином в соответствии с классификацией European Uremic Toxin Work Group (EUTox) [1].
4. Более того даже в группе водорастворимых молекул с малой молекулярной массой (<500 Da), есть молекулы с полностью несовпадающими с мочевиной кинетическими и клиренсовыми параметрами (такие как guanidino compounds) [8].

Уменьшение времени при целевом Kt/V – фактор риска (грозит худым и при БЭН)

- Одно и то же значение Kt/V при разном времени может иметь разные последствия для удаления токсинов.
- Для разных типов молекул эта разница имеет свое значение
- Группа Salahudeen в проспективном исследовании, длившемся 9 мес (1151 чел.) анализировала так называемый «парадокс Kt/V» (почему ряд пациентов с Kt/V >1.4 имеет более высокую летальность, чем пациенты с Kt/V 1.2?).
- Авторы пришли к выводу о том, что данный парадокс чаще встречается среди пациентов с весом <70 kg и низким уровнем преальбумина. Они отметили то, что с этим связано диализное время равное 180 мин.
- По данным DOPPS каждые дополнительные 30 мин диализного времени снижают летальность на 7%

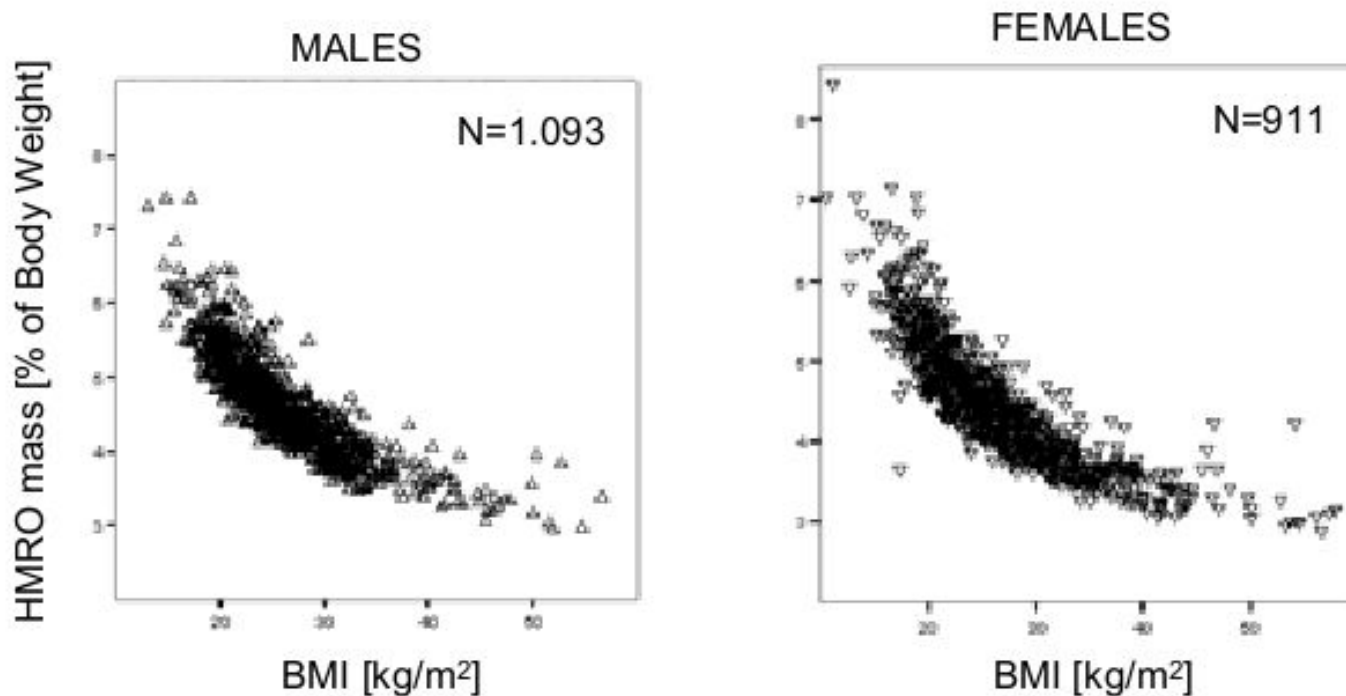
ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВИНЫ

BMI and survival in the general and the HD population



Relation of Total Organ Mass to Body Weight in 2.004 HD Patients

Total organ mass was calculated using regression models by Gallagher et al (Am J Clin Nutr. 2006, 83:1062)

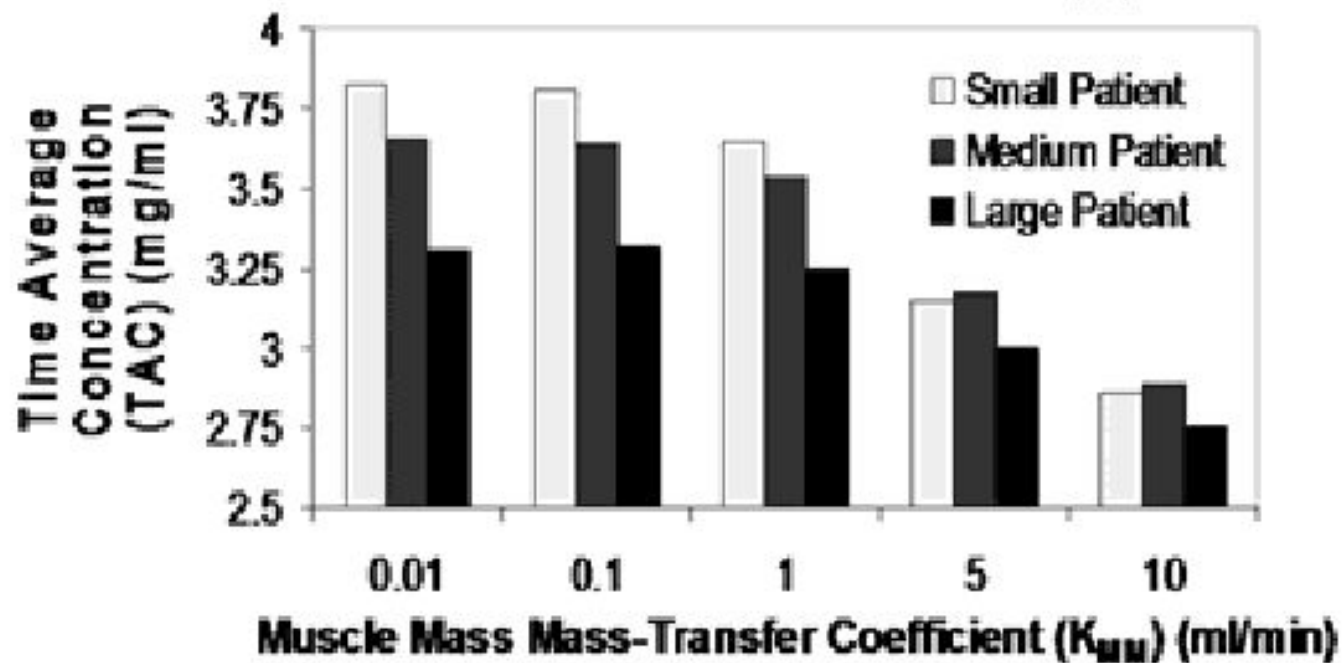


Объем распределения мочевины (V)

- Может быть фактором который искажает результат (зависит от пола, ИМТ)
- Не точно отражает метаболическую активность
- Два пациента с одним и тем же объемом могут иметь разный объем жировой, мышечной ткани и висцеральных органов
- Главный источник уремических токсинов – висцеральные органы
- Альтернатива для нормализации клиренса (K) – тот показатель, который наилучшим образом отражает метаболическую активность: вес, площадь поверхности тела, основной обмен, масса органов с наивысшим уровнем метаболизма, масса печени, биоимпеданс и т.д.

Uremic Toxin Concentration Relates to Body Size

(3) Time Average Concentration vs. Muscle Mass Mass-Transfer Coefficient (K_{MM})



(Cronin-Fine, IJAO 2007)

Проблема клиренса низкомолекулярных токсинов, связанных с белком.

- Большинство уремических токсинов - это связанные с белком молекулы имеющие низкий молекулярный вес, хотя некоторые из них имеют относятся по своему весу средне-молекулярным (например Лептин, ретинол-связывающий белок)
- Среди них наиболее важны такие как п-крезол, гомоцистеин, индолы и фенолы
- Ряд исследователей подтверждают наличие взаимосвязи между концентрацией уремических токсинов, которые связаны с белком и клиническими исходами [41–45].
- По мнению EUTox Work Group большинство молекул токсически действующих на сосуды относятся связаны с белком или имеют средне-молекулярный вес [46].

Проблема клиренса низкомолекулярных токсинов, связанных с белком

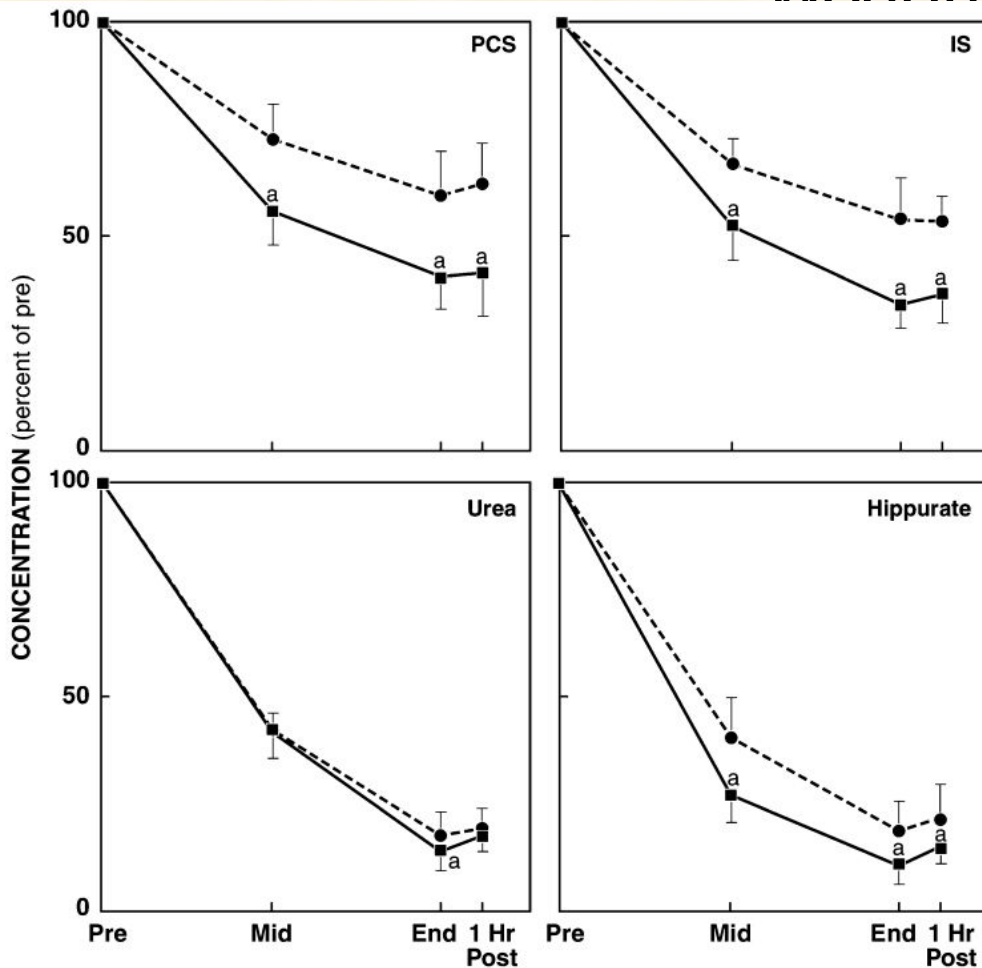
- Эти токсины сложно удалить доступными техниками диализа. Международные исследования, которые оценивают эффект удаления протеин-связанных токсинов на клинические исходы отсутствуют, что связано с отсутствием эффективных технологий.
- Высокоэффективный гемодиализ не оказывает значительного влияния на концентрацию протеин-связанных токсинов по сравнению со стандартным ГД.
- В одном из исследований, в котором сравнивалось удаление этих токсинов при проведении стандартного ГД и ГДФ в режиме постдилюции было показано, что удаление протеин-связанных токсинов основано прежде всего на механизме диффузии.
- Эти данные подтверждают результаты предшествующих исследований *in vitro* в которых было показана незначительная роль в удалении этих токсинов посредством конвекции.
- Дополнительно, было показано, что повышение КоА диализатора и скорости кровотока имеет положительное влияние на клиренс веществ связанных с белком.

Повышение клиренса низкомолекулярных токсинов, связанных с белком не сопровождается изменением клиренса

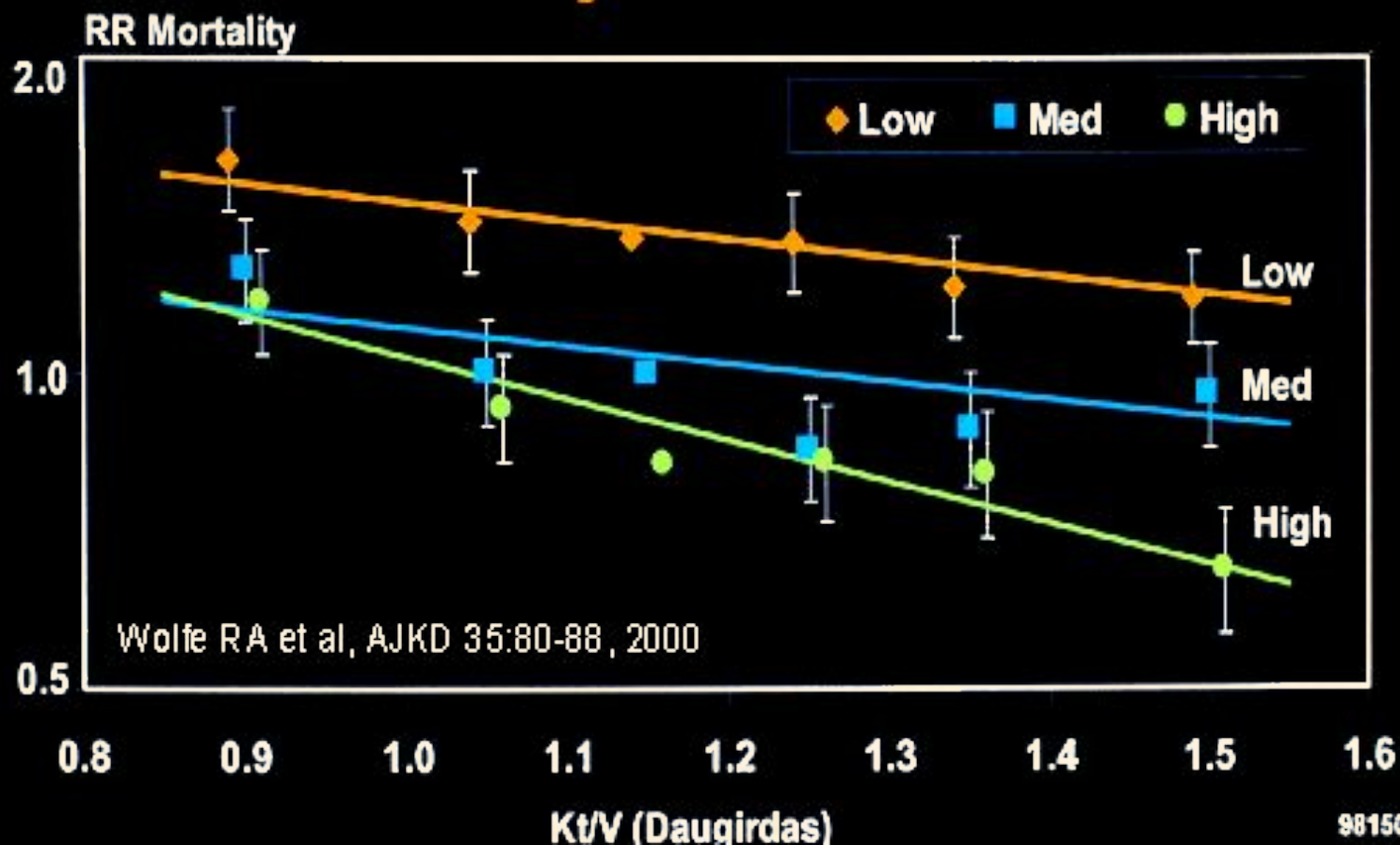
МОЩНОСТИ

Цель исследования: доказать то, что несмотря на одинаковое снижение мочевины клиренс низкомолекулярных токсинов (п-крезол-сульфат, индоксил-сульфат), связанных с белком может быть разным в зависимости от заданных параметров диализа:

1. диализатор большой площади, поток диализата 800 мл/мин, скорость кровотока 270 мл/мин, время 8 часов
2. диализатор меньшей площади, поток диализата 300 мл/мин, скорость кровотока 350 мл/мин, время 8 часов



Mortality Risk by Kt/V and Body Mass Index



ВРЕМЯ ДИАЛИЗА

Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS

R Saran¹, JL Bragg-Gresham², NW Levin³, ZJ Twardowski⁴, V Wizemann⁵, A Saito⁶, N Kimata⁷, BW Gillespie⁸, C Combe⁹, J Bommer¹⁰, T Akiba⁷, DL Mapes², EW Young¹¹ and FK Port²

¹Division of Nephrology and Kidney Epidemiology and Cost Center, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ²University Renal Research and Education Association (URREA), Ann Arbor, Michigan, USA; ³Renal Research Institute, New York, New York, USA; ⁴Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Missouri, Columbia, Missouri, USA; ⁵Georg Haas Dialysezentrum, Giessen, Germany; ⁶Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan; ⁷Division of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ⁸Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ⁹Département de Néphrologie, Centre Hospitalier Universitaire de Boredeaux and Université Victor Segalen Bordeaux , Bordeaux, France; ¹⁰University of Heidelberg, Heidelberg, Germany and ¹¹Department of Veterans Affairs Medical Center, and Division of Nephrology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

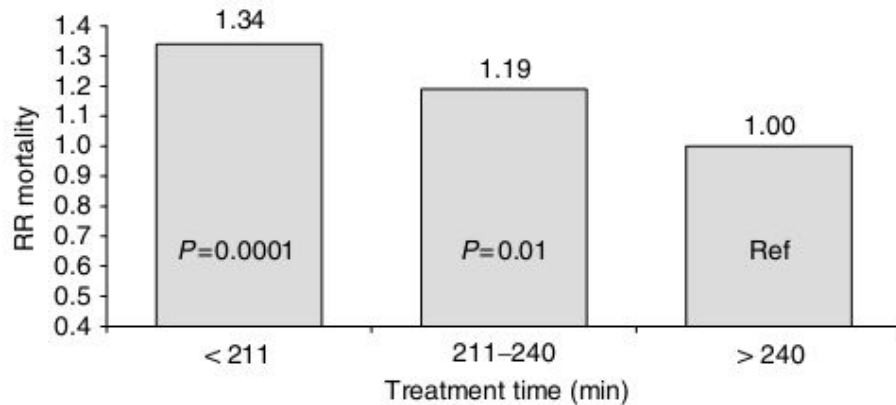


Figure 2 | RR of all-cause mortality, by TT category.
 The incremental RR of mortality with decreasing TT categories in all DOPPS regions combined. The referent category is TT > 4 h (240 min).

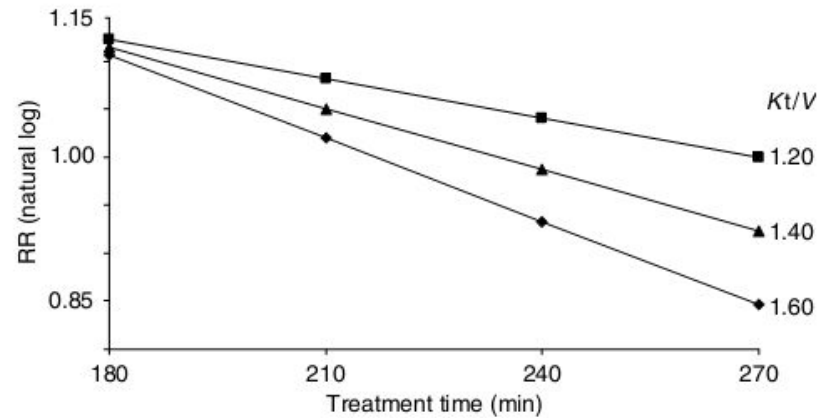


Figure 4 | Interaction between Kt/V and TT. The incremental RR of mortality (on a log scale) by TT (x-axis) for patients in three different categories of Kt/V (interaction $P = 0.007$), illustrating that the effect of TT is greater at higher Kt/V.

see commentary on page 9

Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight

Jennifer E. Flythe^{1,2}, Gary C. Curhan^{1,2,3} and Steven M. Brunelli^{1,2,4}

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ²Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ³Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA and ⁴Division of Pharmacoepidemiology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

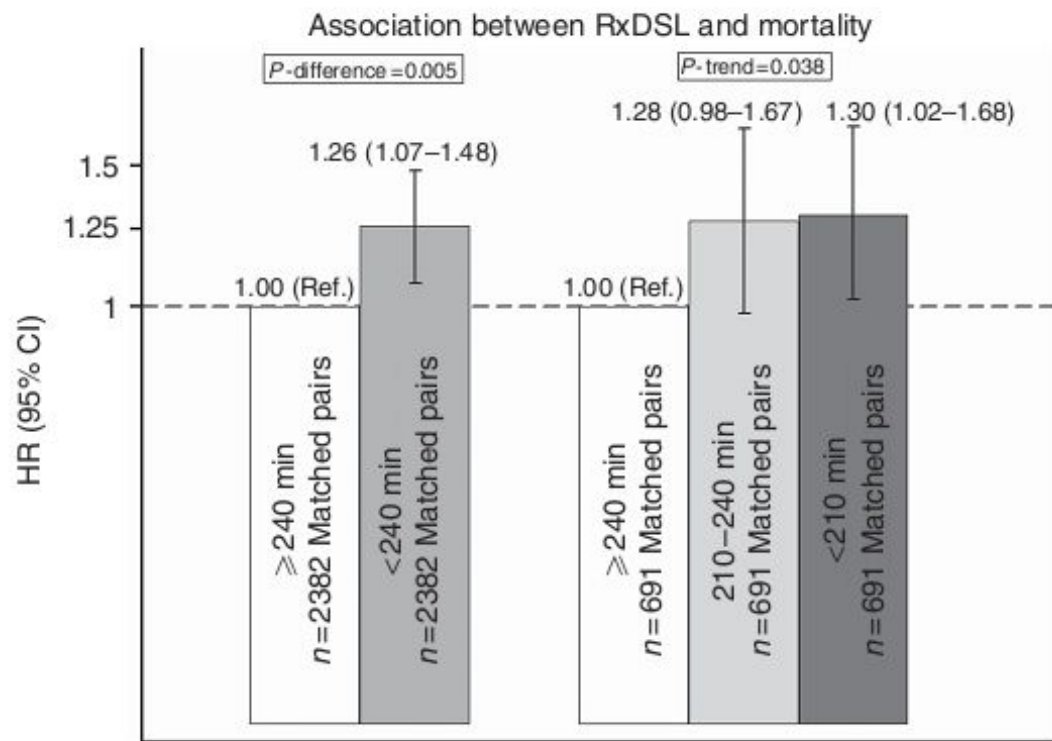


Figure 1 | Adjusted associations between prescribed dialysis session length (RxDSL) and mortality based on the Cox regression models. Subjects were matched on gender, access type

Table 3 | Adjusted associations between RxDSL < 240 (vs. RxDSL ≥ 240) and mortality among matched pairs in which differences in RxDSL were < 30, = 30, and > 30 min^a

Time difference	RxDSL ≥ 240	RxDSL < 240
	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a
< 30 Min ($n = 435$ matched pairs)	1.00 (reference)	1.12 (0.75–1.66)
= 30 Min ($n = 938$ matched pairs)	1.00 (reference)	1.38 (1.03–1.84)
> 30 Min ($n = 1009$ matched pairs)	1.00 (reference)	1.41 (1.08–1.84)

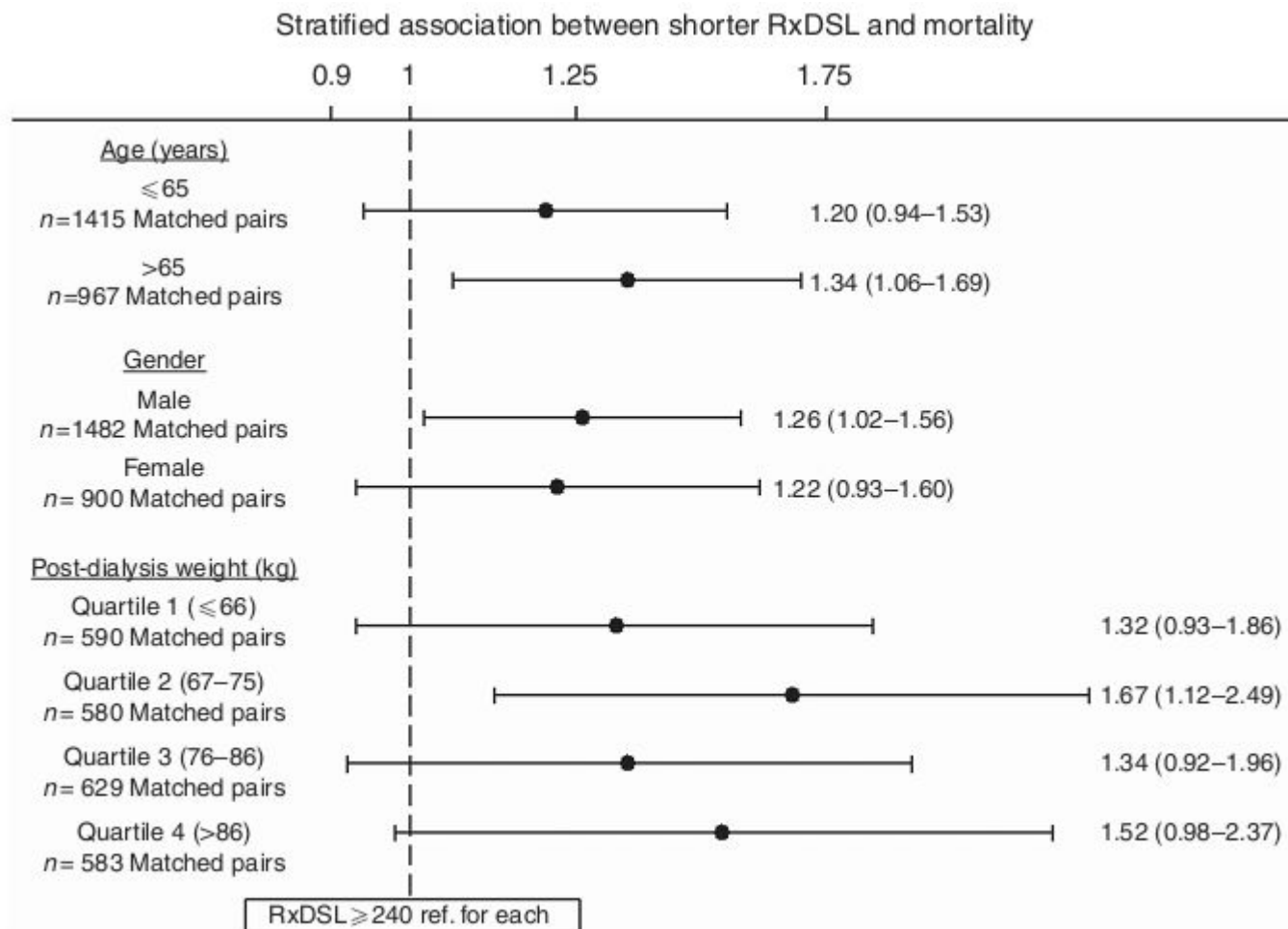


Figure 2 | Adjusted associations between prescribed dialysis session length (RxDSL) < 240 (ref RxDSL ≥ 240) and mortality in restriction subgroup analysis considering age, gender, and post-dialysis weight. RxDSL < 240 and RxDSL ≥ 240 subjects were pair-matched on gender, access type (fistula, graft, catheter), age (± 2.5 years), and post-dialysis weight (± 1 kg). The multivariable models contained covariate terms for age, race (Black, non-Black), post-dialysis weight, interdialytic weight gain (≤ 0 , 1–1.49, 1.5–2.99, 3.0–3.99, and ≥ 4.0 kg), vintage (< 1, 2, 3, ≥ 4 years), diabetes, coronary artery disease, congestive heart failure, missed dialysis sessions over 30 days (0, 1, 2, 3, ≥ 4), creatinine (quartiles), albumin (≤ 3 , 2–3.5, 3.5–4, > 4 g/dl), phosphorus (≤ 4 , 4–5, 5–6, ≥ 6 mg/dl), and predialysis systolic blood pressure (≤ 130 , 130–150, 150–170, > 170 mm Hg). Models were stratified on matched pair assignment. The reference group for all analyses was RxDSL ≥ 240 min

ОБЪЕМ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ

Почему важен объем УФ

- Во время диализа жидкость удаляется из внутрисосудистого пространства
- Когда восполнение внутрисосудистой жидкости ниже ее удаления развиваются предпосылки для критического снижения ОЦК
- Снижение ОЦК приводит к снижению системного АД, в результате развивается ишемия органов и тканей
- Критичным для прогноза является развитие ишемии миокарда, что проявляется в его станировании
- Повторные эпизоды станирования запускают каскад событий, приводящих к гибернации миокарда, фиброзу и ремоделированию, что способствует развитию дисфункции левого желудочка и аритмий
- Дисфункция миокарда в свою очередь приводит к еще большей гемодинамической нестабильности, замыкая таким образом патологический круг дальнейшего повреждения миокарда

Hemodialysis-Induced Cardiac Injury: Determinants and Associated Outcomes

James O. Burton,* Helen J. Jefferies,* Nicholas M. Selby,* and Christopher W. McIntyre*[†]

*Department of Renal Medicine, Derby City General Hospital, Derby, United Kingdom; [†]School of Graduate Entry Medicine and Health, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom

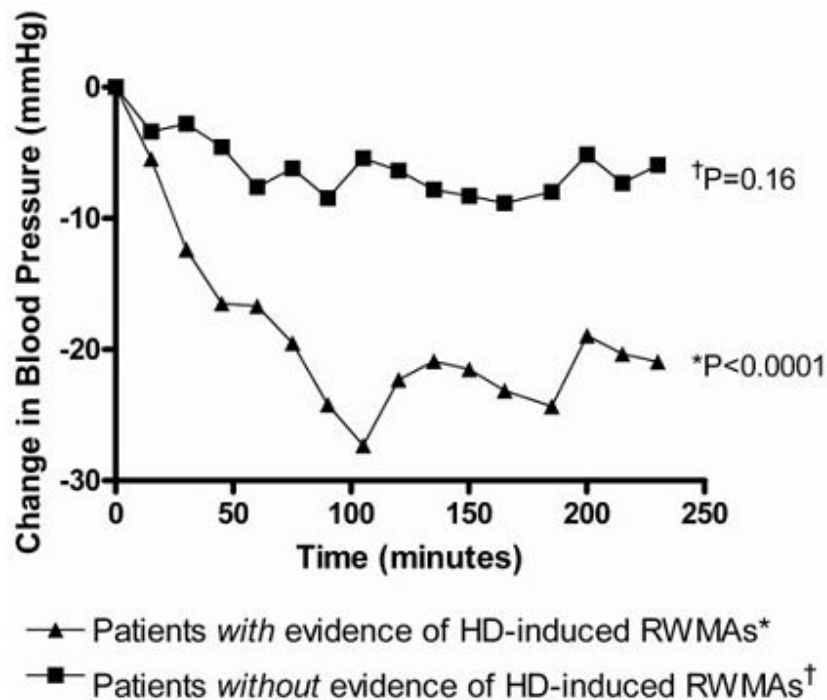


Figure 1. Reduction in systolic BP (SBP) during hemodialysis (HD) in patients with and without HD-induced regional wall motion abnormalities (RWMA). At baseline there was a significant reduction in SBP during HD in patients with HD-induced RWMA ($P < 0.0001$); however, patients without such RWMA did not have a significant reduction in their SBP ($P = 0.16$).

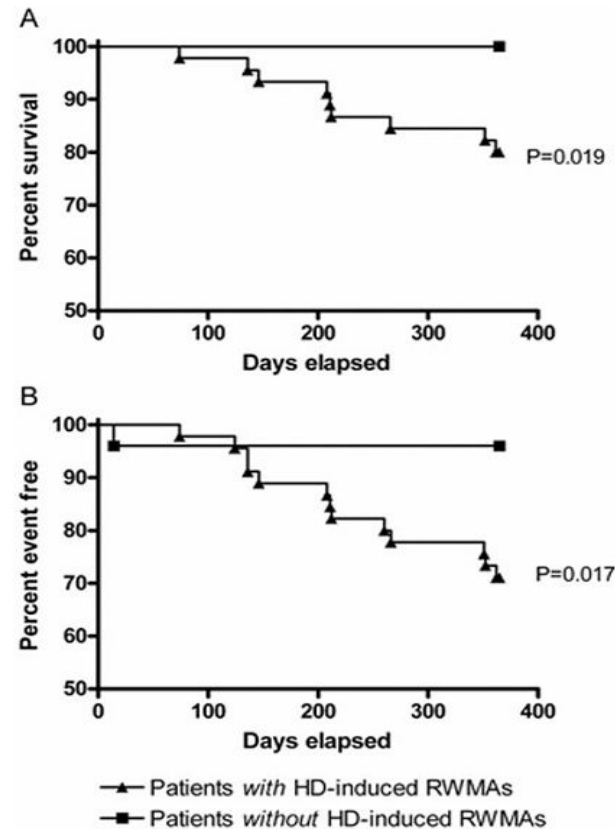


Figure 2. The association of hemodialysis-induced RWMA with mortality and outcome. (A) The development of HD-induced RWMA was associated with increased relative mortality at 12 mo ($P = 0.019$) and (B) reduced survival to a composite end point of mortality and time to first cardiovascular event ($P = 0.017$).

Table 3. The effect of increasing ultrafiltration (UF) volume and worsening intradialytic haemodynamics on the development of HD-induced RWMA

Factor associated with presence of myocardial stunning	Odds Ratio	<i>P</i> value
UF volume during HD of 1L	5.1	0.007
UF volume during HD of 1.5L	11.6	
UF volume during HD of 2L	26.2	
Maximum SBP reduction during HD of 10 mmHg	1.8	0.002
Maximum SBP reduction during HD of 20 mmHg	3.3	
Maximum SBP reduction during HD of 30 mmHg	6.0	

Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality

Jennifer E. Flythe¹, Stephen E. Kimmel² and Steven M. Brunelli¹

¹*Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA and*
²*Cardiology Division, Department of Medicine, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA*

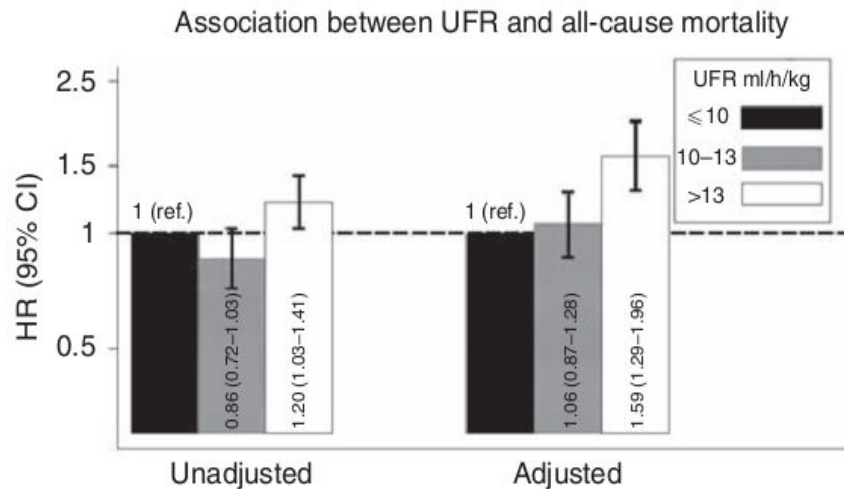


Figure 1 | Unadjusted and adjusted associations between ultrafiltration rate (UFR) and all-cause mortality based on Cox regression models. Multivariable models were adjusted for age, sex, interdialytic weight gain, race (black, non-black), smoking status (never, past, current), vintage (<1, 1-2, 2-4, ≥4 years), access type (graft, fistula, catheter), systolic blood pressure (<120, 120-140, 140-160, 160-180, ≥180 mmHg), residual urine output (≤ versus >200 ml/day), diabetes, congestive heart failure, peripheral vascular disease, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, serum albumin, creatinine, hematocrit (<30, 30-33, 33-36, ≥36%), and phosphorus, and use of α-adrenergic blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, β-blocker, calcium channel blocker, nitrates, and other antihypertensives. Two-way cross-product terms with time were included for albumin and systolic blood pressure due to non-proportional hazards. Abbreviations: ref., reference; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

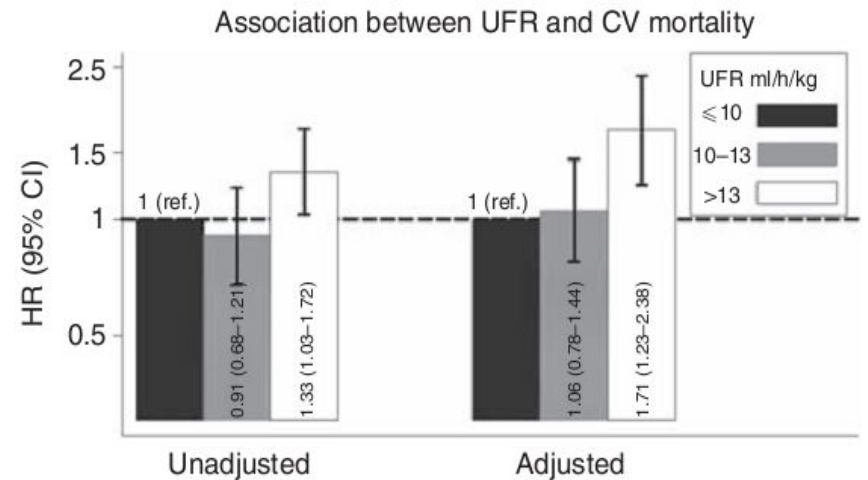
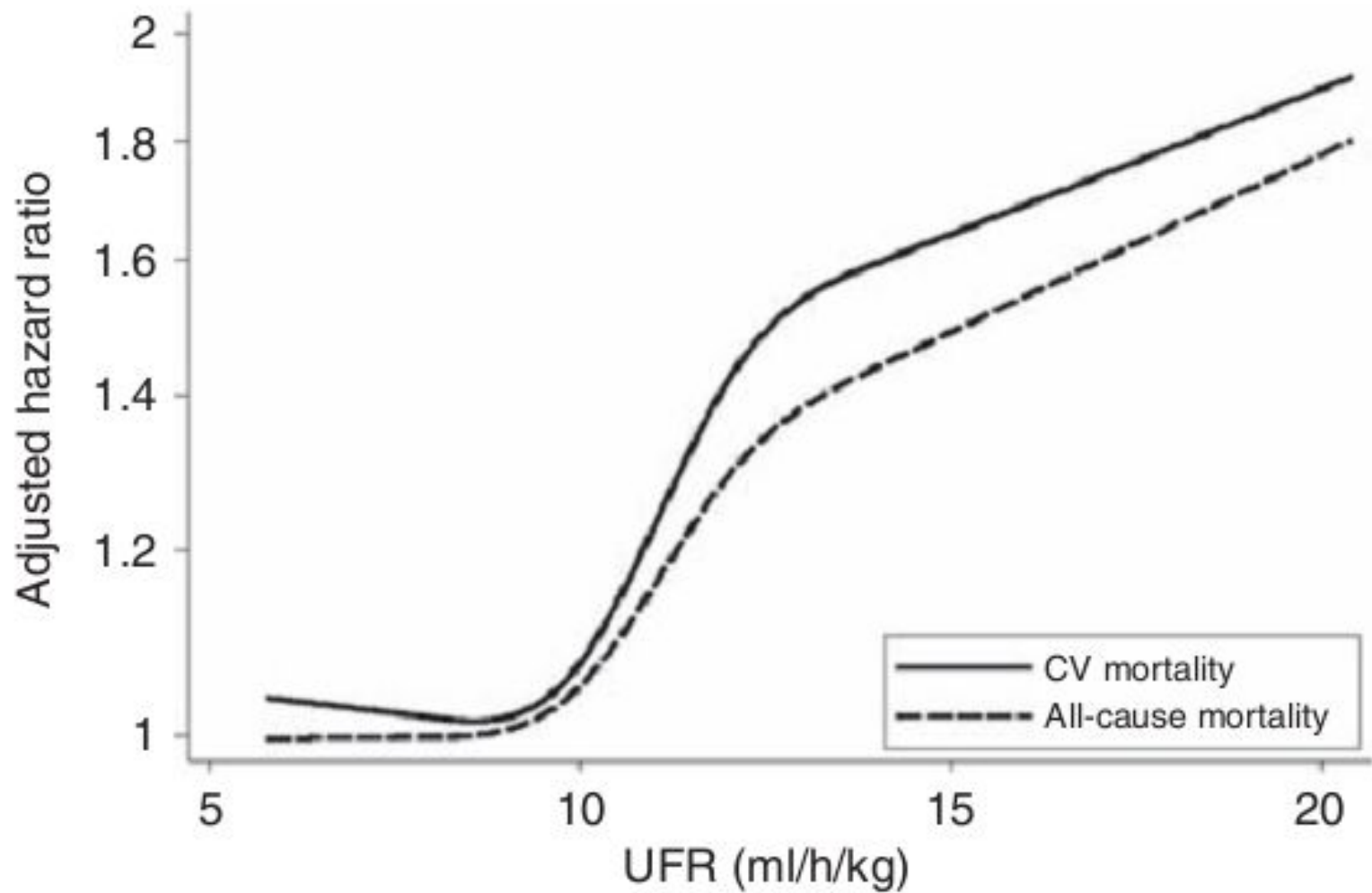


Figure 2 | Unadjusted and adjusted associations between ultrafiltration rate (UFR) and cardiovascular (CV)-related mortality based on Cox regression models. Multivariable models were adjusted for age, sex, interdialytic weight gain, race (black, non-black), smoking status (never, past, current), vintage (<1, 1-2, 2-4, ≥4 years), access type (graft, fistula, catheter), systolic blood pressure (<120, 120-140, 140-160, 160-180, ≥180 mmHg), residual urine output (≤ versus >200 ml/day), diabetes, congestive heart failure, peripheral vascular disease, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, serum albumin, creatinine, hematocrit (<30, 30-33, 33-36, ≥36%), and phosphorus, and use of α-adrenergic blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, β-blocker, calcium channel blocker, nitrates, and other antihypertensives. A two-way cross-product term with time was included for albumin due to non-proportional hazards. Abbreviations: ref., reference; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Associations between UFR and CV and all-cause mortality



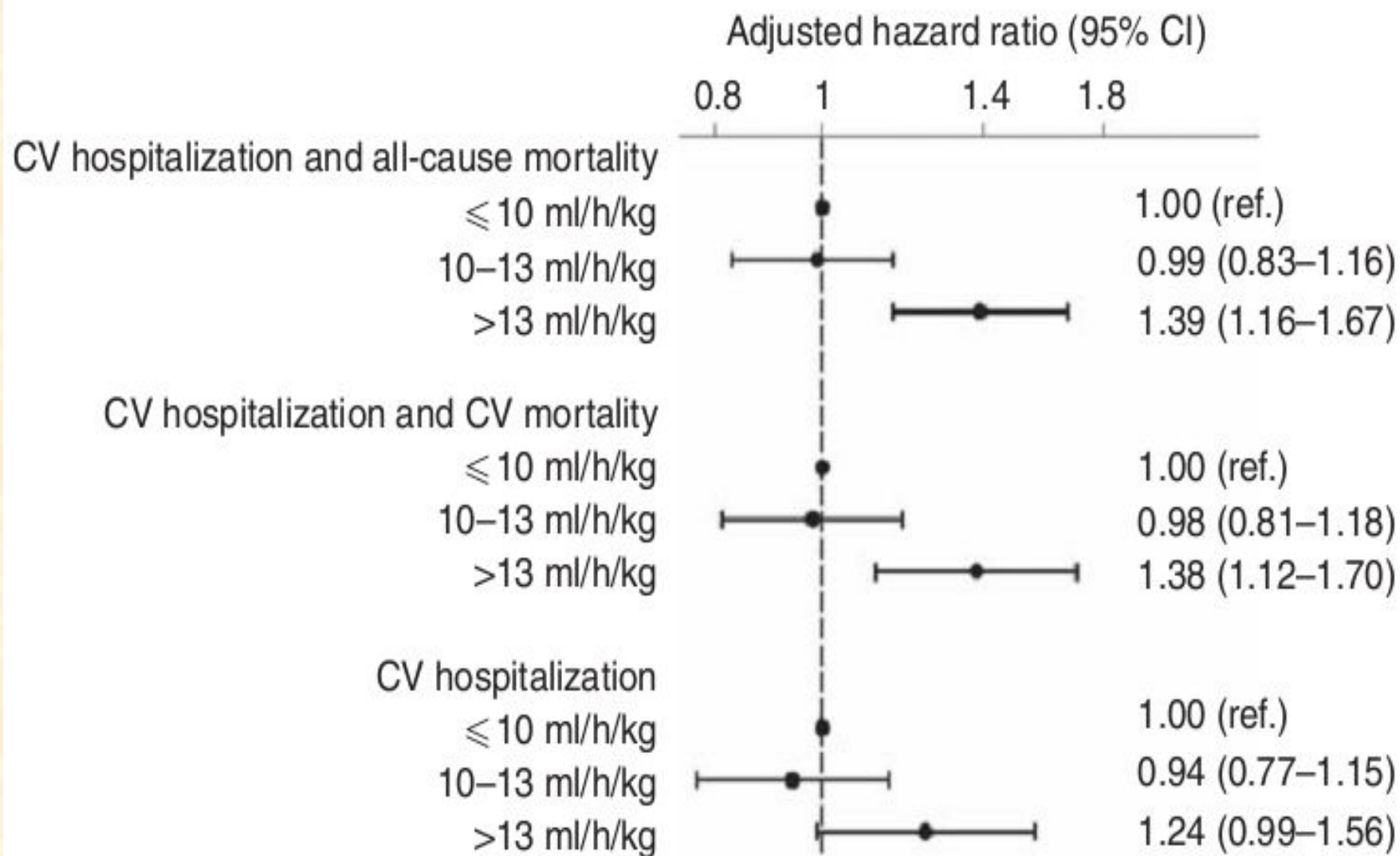


Table 2 | Effect modification of the association between UFR and all-cause and CV mortality on the basis of congestive heart failure

UFR	Congestive heart failure (-)		Congestive heart failure (+)		P-interaction ^b
	Adjusted HR (95% CI) ^a	P	Adjusted HR (95% CI) ^a	P	
<i>All-cause mortality</i>					0.002
≤ 10 ml/h/kg	1.00 (ref.)	—	1.00 (ref.)	—	—
10–13 ml/h/kg	0.80 (0.64–1.05)	0.11	1.41 (1.09–1.81)	0.008	—
> 13 ml/h/kg	1.61 (1.23–2.11)	0.001	1.59 (1.24–2.05)	0.008	—
<i>CV-related mortality^c</i>					0.07
≤ 10 ml/h/kg	1.00 (ref.)	—	1.00 (ref.)	—	—
10–13 ml/h/kg	0.76 (0.48–1.20)	0.24	1.41 (0.94–2.11)	0.10	—
> 13 ml/h/kg	1.70 (1.11–2.62)	0.02	1.73 (1.15–2.59)	0.008	—

Пути оптимизации объема УФ

- Вероятно фактором риска является не сам объем УФ, а скорость УФ
- Поэтому следует рассчитывать время диализа исходя не только из Kt/V , но и из скорости УФ, которая не должна превышать 10-13 мл/час/кг
- У больных с СН скорость УФ не должна превышать 10 мл/час/кг, а то и меньше, если есть интрадиализная гипотензия

Пути улучшения выживаемости

1. Химический состав и чистота диализата
2. Повышение времени и частоты диализа
3. Оптимизация стратегии ведения сосудистого доступа
4. Достижение оптимального сухого веса и водного баланса
5. Обеспечение интрадиализной гемодинамической стабильности.
6. Интенсификация удаления токсинов, относящихся к молекулам среднего размера: выбор мембраны (*high flux versus low flux*), выбор между конвекцией и диффузией
7. Предотвращение/минимизация субклинического хронического воспаления
8. Улучшения в процессе общей курации пациента (в т.ч. на преддиализном этапе)