

POREĐENJE EFIKASNOSTI UKLANJANJA UREMIJSKIH TOKSINA SREDNJE MOLEKULSKE MASE IZMEĐU VISOKOPROPUSNE HEMODIJALIZE I POSTDILUCIONE ONLINE HEMODIJAFILTRACIJE

Marko Nenadović¹, Aleksandra Nikolić², Milica Kostović³, Branislava Drašković³,

Milena M. Jovanović³, Tomislav Nikolić^{1,3}, Dejan S. Petrović^{1,3}

¹Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

²Klinika za internu medicinu, UKC Kragujevac, Kragujevac

³Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, UKC Kragujevac, Kragujevac

COMPARISON OF EFFICIENCY OF MEDIUM MOLECULAR WEIGHT UREMIC TOXIN REMOVAL BETWEEN HIGH-FLUX HEMODIALYSIS AND POSTDILUTION ONLINE HEMODIAFILTRATION

Marko Nenadovic¹, Aleksandra Nikolic², Milica Kostovic³, Branislava Draskovic³,

Milena M. Jovanovic³, Tomislav Nikolic^{1,3}, Dejan S. Petrovic^{1,3}

¹Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²Clinic for Internal Medicine, University Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Clinic for Urology, Nephrology and Dialysis, University Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Uvod. Konvencionalna visokopropusna hemodijaliza efikasno uklanja uremijske toksine srednje molekulske mase 0,5–15 (20) kDa, dok postdilucionna online hemodijafiltracija efikasno uklanja uremijske toksine srednje molekulske mase u rasponu 0,5–60 kDa.

Cilj. Rad je imao za cilj da uporedi efikasnost uklanjanja β_2 -mikroglobulina iz seruma bolesnika u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione online hemodijafiltracije.

Metod. Ispitano je 85 bolesnika koji su lečeni konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom i 30 bolesnika koji su lečeni postdilucionom online hemodijafiltracijom. Glavni parametar za procenu efikasnosti uklanjanja uremijskih toksina srednje molekulske mase bila je koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre i nakon pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione online hemodijafiltracije. Za statističku analizu korišćeni su: Kolmogorov–Smirnov test, Studentov T test i Mann–Whitney U test.

Rezultati. Kod bolesnika koji su lečeni postdilucionom online hemodijafiltracijom prosečan ukupni konvektivni volumen iznosio je $21,38 \pm 2,97$ litara po sesiji. Indeks redukcije β_2 -mikroglobulina za dijaliznu membranu FX CorDiax 600 iznosio je $61,76 \pm 7,32\%$, za dijaliznu membranu FX CorDiax 800 $74,69 \pm 6,51\%$. Indeks redukcije albumina za membranu FX CorDiax 600 iznosio je $3,48 \pm 1,28\%$, za dijaliznu membranu FX CorDiax 800 $6,01 \pm 2,97\%$. Između indeksa redukcije β_2 -mikroglobulina i albumina, za dva različita dijalizna modaliteta i dve različite dijalizne membrane, postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,01$).

Zaključak. Postdilucionna online hemodijafiltracija je efikasnija u uklanjanju β_2 -mikroglobulina iz seruma

ABSTRACT

INTRODUCTION. Conventional high-flux hemodialysis effectively removes uremic toxins of medium molecular weight of 0.5-15 (20) kDa, while postdilution online hemodiafiltration effectively removes uremic toxins of medium molecular weight in the range of 0.5-60 kDa.

AIM. The aim of the study was to compare the efficacy of β_2 -microglobulin removal from the patient serum during a single session of conventional high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration.

METHOD. Eighty-five patients treated with conventional high-flux hemodialysis and thirty patients treated with postdilution online hemodiafiltration were examined. The main parameter for assessing the removal efficiency of medium molecular weight uremic toxins was serum β_2 -microglobulin concentration before and after a single session of conventional high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration. The following were used for statistical analysis: Kolmogorov–Smirnov test, Student's T test and Mann–Whitney U test.

RESULTS. In patients treated with postdilution online hemodiafiltration, the average total convective volume was 21.38 ± 2.97 liters per session. The β_2 -microglobulin reduction index for the FX CorDiax 600 dialysis membrane was $61.76 \pm 7.32\%$, while for the FX CorDiax 800 dialysis membrane it was $74.69 \pm 6.51\%$. The albumin reduction index for the FX CorDiax 600 membrane was $3.48 \pm 1.28\%$, and for the FX CorDiax 800 dialysis membrane it was $6.01 \pm 2.97\%$. There is a highly statistically significant difference between the reduction index of β_2 -microglobulin and albumin, for two different dialysis modalities and two different dialysis membranes ($p < 0.01$).

CONCLUSION. Postdilution online hemodiafiltration is more efficient in removing β_2 -microglobulin from patient

bolesnika od konvencionalne visokopropusne hemodijalize. Gubitak albumina u toku pojedinačne sesije visokopropusne hemodijalize manji je od pojedinačne sesije postdilucione online hemodijafiltracije. Kod oba modaliteta dijalize gubitak albumina je manji od 4,0 g/4h. Visokopropusna hemodijaliza efikasno sprečava razvoj amiloidoze povezane sa dijalizom, dok postdiluciona online hemodijafiltracija efikasno sprečava ne samo razvoj amiloidoze povezane sa dijalizom već i razvoj rezistencije na dejstvo eritropoetina i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti u populaciji bolesnika koji se leče redovnom dijalizom.

ključne reči: hemodijafiltracija; bubrežna dijaliza; toksini, biološki; albumini; β 2-mikroglobulin.

UVOD

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom (1, 2). Uremijski toksini imaju značajnu ulogu u razvoju amiloidoze, ubrzane ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji bolesnika. Prema preporukama EUTox (engl. European Union Toxin Working Group) uremijski toksini se mogu podeliti u tri grupe. Prvu grupu čine uremijski toksini male molekulske mase ($MW < 500$ Da). Ovi toksini su rastvorljivi u vodi i efikasno se uklanjaju konvencionalnom visokopropusnom „high-flux“ hemodijalizom. Drugu grupu čine uremijski toksini koji se u visokom procentu vezuju za protein plazme (stepen vezivanja za protein plazme $> 90\%$). Oni su uglavnom male molekulske mase ($MW < 500$ Da) i efikasno se uklanjaju hemodijalizom sa membranama koje imaju sposobnost adsorpcije. Uremijski toksini srednje molekulske mase ($MW = 0,5-60$ kDa) spadaju u treću grupu uremijskih toksina. Ovi uremijski toksini se efikasno uklanjaju konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom (0,5–20 kDa), postdilucionom *online* hemodijafiltracijom (0,5–60 kDa) i proširenom hemodijalizom – ED (0,5–60 kDa) (engl. Expanded Dialysis) (3, 4). U uremijske toksine srednje molekulske mase spadaju proteini (β 2-mikroglobulin), prozapaljenski citokini (interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-18, faktor nekroze tumora alfa – TNF α), proteini zapaljenja (pentraxin-3, YKL-40) i adipokini (leptin) (4). Povećanje koncentracije β 2 mikroglobulina u serumu za posledicu ima nastanak sindroma karpalnog tunela – CTN (engl. Carpal Tunnel Neuropathy) i razvoj artropatije povezane sa deponovanjem β 2 mikroglobulina (amiloidoza povezana sa dijalizom) (4, 5). Prozapaljenski citokini i proteini imaju značajnu ulogu u razvoju mikroinflamacije, dok leptin ima značajnu ulogu u razvoju neuhranjenosti kod bolesnika koji se leče redovnom hemodijalizom (4, 5). Mikroinflamacija, neuhranjenost i oksidacioni stres značajni su netradicionalni faktori rizika, koji za posledicu imaju razvoj ubrzane ateroskleroze (aterosklerotske kardiovaskularne bolesti), amiloidoze povezane sa

serum, compared to conventional high-flux hemodialysis. Albumin loss during a single session of high-flux hemodialysis is lower compared to a single session of postdilution online hemodiafiltration. With both dialysis modalities, albumin loss is less than 4.0 g/4h. High-flux hemodialysis effectively prevents the development of dialysis-related amyloidosis, while postdilution online hemodiafiltration effectively prevents not only the development of dialysis-related amyloidosis, but also the development of resistance to erythropoietin and atherosclerotic cardiovascular diseases in the population treated with regular dialysis.

Key words: hemodiafiltration; renal dialysis; toxins, biological; albumins; β 2-microglobulin.

hemodijalizom, rezistencije na dejstvo eritropoetina i anemije (4–12).

Konvencionalna visokopropusna hemodijaliza je metoda lečenja kojom se kroz selektivno propustljivu dijaliznu membranu („high-flux“ membrana za hemodijalizu) iz krvi uklanjaju nakupljeni uremijski toksini i istovremeno iz rastvora za dijalizu preuzimaju supstance neophodne za organizam bolesnika i korekciju acido-baznog i elektrolitskog sastava krvi (13). Membrane za dijalizu imaju centralnu ulogu u procesu hemodijalize i hemodijafiltracije. Parametar za procenu efikasnosti dijalizne membrane je koeficijent masenog prenosa – KoA. Predstavlja proizvod koeficijenta prenosa (Ko) i površine membrane (A). KoA membrane zavisi od gustine (distribucije) i veličine pora. U zavisnosti od KoA, dijalizatori mogu biti nisko efikasni ($KoA < 300$), umereno efikasni ($KoA = 300-600$) i visoko efikasni ($KoA > 600-700$). Ultrafiltracioni kapacitet dijalizatora (kapacitet propustljivosti za vodu, obezbeđuje klirens uremijskih toksina srednje molekulske mase) kvantifikuje se na osnovu koeficijenta ultrafiltracije – Kuf. U zavisnosti od koeficijenta ultrafiltracije dijalizne membrane mogu biti: „low-flux“ ($Kuf < 10$ ml/h x mmHg) i „high-flux“ ($Kuf > 20$ ml/h x mmHg) (13, 14). Propusnost dijalizne membrane procenjuje se na osnovu klirensa β 2-mikroglobulina. U zavisnosti od klirensa β 2-mikroglobulina razlikujemo pet tipova membrana za dijalizu. Kod tipa 1, klirens β 2-mikroglobulina iznosi 10 ml/min, kod tipa 2 10–20 ml/min, kod tipa 3 30–50 ml/min, kod tipa 4 50–70 ml/min, a kod tipa 5 ≥ 70 ml/min. Od 2016. godine u ovu klasifikaciju je uključen i koeficijent prosejavanja za albumin. U zavisnosti od klirensa β 2-mikroglobulina i koeficijenta prosejavanja za albumin – SC (engl. Sieving Coefficient) razlikujemo četiri tipa membrana za hemodijalizu. Kod tipa 1 klirens β 2M je manji od 70 ml/min, a kod tipa 2 klirens β 2M je ≥ 70 ml/min. U zavisnosti od koeficijenta prosejavanja za albumin, tip 1 ima dva podtipa, podtip 1a (SC za albumin $< 0,03$) i podtip 1b (SC za albumin $\geq 0,03$). Kod tipa 2a koeficijent prosejavanja za albumin je $< 0,03$, a kod tipa 2b, SC za albumin je $\geq 0,03$ (13, 14).

Postdiluciona *online* hemodijafiltracija (OL-HDF) jeste metoda lečenja za zamenu funkcije bubrega koja zaštitno deluje na kardiovaskularni sistem i znatno popravlja ishod bolesnika sa završnim stadijumom hronične bolesti bubrega (15–19). Ona kombinuje difuziju i konvekciju. Procesom difuzije uklanjaju se uremijski toksini male i srednje molekulske mase, dok se procesom konvekcije (konvektivni transport) uklanjaju uremijski toksini srednje molekulske mase. Jačina difuzije zavisi od jačine protoka krvi (Qb) i jačine protoka rastvora za dijalizu (Qd), dok jačina konvekcije zavisi od jačine protoka krvi (Qb) i jačine ultrafiltracije (Quf) (15–19). Jačina konvektivnog protoka predstavlja zbir jačine protoka rastvora za supstituciju (Qsubs) i jačine neto ultrafiltracije (Qnuf). Jačina neto ultrafiltracije je stvarni gubitak tečnosti iz organizma bolesnika u toku tretmana postdilucione *online* hemodijafiltracije (15–19).

Postdiluciona *online* hemodijafiltracija efikasno uklanja uremijske toksine srednje molekulske mase, a njena efikasnost zavisi od ukupnog konvektivnog volumena (Vconv), odnosno od protoka krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu (Qavf \geq 600 ml/min), jačine protoka krvi (Qb \geq 350 ml/min) i karakteristika dijalizatora (15–19). Dijalizne membrane imaju centralnu ulogu u lečenju bolesnika postdilucionom *online* hemodijafiltracijom. Glavne karakteristike membrana su: visok koeficijent ultrafiltracije (Kuf $>$ 40 ml/h x mmHg), koeficijent prosejavanja za β_2 -mikroglobulin veći od 0,60, koeficijent prosejavanja za albumin manji od 0,01 (gubitak albumina po sesiji manji od 4,0 g), gustina kapilara veća od 11.000 po površini preseka omogućava protok rastvora za dijalizu – Qd = 400–500 ml/min, unutrašnji dijametar kapilara dijalizatora veći od 200 μ m, sterilizacija bez etilen-oksida, odsustvo bisfenola A – BPA (engl. Bisphenol A) i dobra biokompatibilnost. Za optimizaciju frakcije filtracije treba koristiti dijalizatore s dijaliznim membranama površine \geq 2,0 m² (15–19).

U kliničkoj praksi za procenu efikasnosti uklanjanja uremijskih toksina srednje molekulske mase u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije koristi se merenje koncentracije β_2 -mikroglobulina i albumina u serumu, pre i posle sesije. Na osnovu koncentracije β_2 -mikroglobulina u serumu pre i posle sesije konvencionalne visokopropusne i postdilucione *online* hemodijafiltracije izračunava se indeks redukcije za β_2 -mikroglobulin – RR (engl. Reduction Ratio). On se izračunava iz formule: $RR (\%) = [1 - (C_{post}/C_{pre})] \times 100$, gde su: Cpre – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre sesije dijalize (mg/l), Cpost – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu posle sesije dijalize (mg/l) (15–21).

BOLESNICI I METODE

U radu je ispitano 85 bolesnika koji se leče redovnom konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom i 30

bolesnika koji se leče postdilucionom *online* hemodijafiltracijom u Centru za nefrologiju i dijalizu Kliničkog centra Kragujevac. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima, dobijenu saglasnost Etičkog odbora Kliničkog centra Kragujevac (odluka Etičkog odbora broj: 01-20-765) i saglasnost bolesnika.

Ispitivani su bolesnici koji se leče redovnom konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom i postdilucionom *online* hemodijafiltracijom, tri puta nedeljno po četiri časa (12 h nedeljno), u periodu od najmanje tri meseca, „high-flux“ biokompatibilnim dijaliznim membranama (tabela 1), na mašinama sa kontrolisanom ultrafiltracijom tipa Fresenius 5008S, Gambro Artis i BBraun. Prosečna jačina protoka krvi za bolesnike koji se leče konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom iznosi – Qb = 225,41 \pm 22,44 ml/min, a za bolesnike koji se leče postdilucionom *online* hemodijafiltracijom Qb = 257,00 \pm 18,65 ml/min, dok prosečna jačina protoka dijalizata za oba modaliteta dijalize iznosi – Qd = 500,00 \pm 0,00 ml/min. Korišćen je standardni ultračist rastvor za dijalizu (broj kolonija bakterija $<$ 0.1 CFU/ml i koncentracija endotoksina – E $<$ 0,03 EU/ml), sa koncentracijom kalcijuma 1,75 mmol/l (PGS21), 1,50 mmol/l (PGS25) i 1,25 mmol/l (PGS27). Koncentracija natrijuma Na⁺ u rastvoru za dijalizu iznosila je 140 mmol/l, koncentracija bikarbonata 35 mmol/l, a koncentracija K⁺ 2,0 mmol/l. Kod bolesnika koji se leče postdilucionom *online* hemodijafiltracijom prosečni ukupni konvektivni volumen iznosio je Vconv = 21,38 \pm 2,97 litara po sesiji (tabela 2). Za antikoagulaciju vantelesne cirkulacije korišćen je nefrakcionisani heparin. Prosečna mesečna doza nefrakcionisanog heparina kod konvencionalne visokopropusne hemodijalize iznosila je 4432,35 \pm 396,00 IU, a kod postdilucione *online* hemodijafiltracije 4508,32 \pm 541,92 IU. Svi bolesnici su lečeni agensima koji stimulišu eritropoezu (kratkodelujući: epoetin- α , epoetin- β ; dugodelujući: darbepoetin- α). Ispitivanje nije uključilo bolesnike sa aktivnom infekcijom (prosečan broj leukocita iznosio je 6,96 \pm 1,82 \times 10⁹/l i 6,25 \pm 2,00 \times 10⁹/l), dokazanim aktivnim krvarenjem, nekontrolisanim malignim bolestima, kao ni bolesnike koji su lečeni imunosupresivnim medikamentima.

Uzorak krvi za određivanje laboratorijskih analiza uziman je pre započinjanja i nakon završetka srednje nedeljne pojedinačne konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije za svaku dijaliznu membranu (srednja nedeljna dijaliza), pre davanja heparina. Rutinske laboratorijske analize su određivane standardnim laboratorijskim testovima i izračunate su kao prosečna vrednost tri merenja u toku tri uzastopna meseca.

Radi procene uticaja dva modaliteta dijalize i dve različite dijalizne membrane na stepen uklanjanja

uremijskih toksina srednje molekulske mase i stepen gubitka albumina u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije ispitivana je koncentracija β_2 -mikroglobulina i albumina u serumu. Koncentracija β_2 -mikroglobulina i albumina u serumu merena je pre i posle pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije, u toku srednje nedeljne dijalize.

Koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu određivana je turbidimetrijskom metodom, na aparatu Beckman Coulter AU680. Kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom, predijalizna koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu treba da iznosi manje od 25 mg/l. Na osnovu izmerene koncentracije β_2 -mikroglobulina izračunat je indeks redukcije – RR (engl. Reduction Ratio) uz pomoć formule: $RR(\%) = [1 - (C_{post}/C_{pre})] \times 100$, gde su: C_{pre} – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre sesije dijalize (mg/l), C_{post} – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu posle sesije dijalize (mg/l).

Koncentracija albumina u serumu određivana je turbidimetrijskom metodom, na aparatu Beckman Coulter AU680. Kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom hipoalbuminemija se definiše kao koncentracija albumina u serumu manja od 35 g/l.

Na osnovu izmerene koncentracije albumina izračunat je indeks redukcije – RR (engl. Reduction Ratio) uz pomoć formule: $RR(\%) = [1 - (C_{post}/C_{pre})] \times 100$, gde su: C_{pre} – koncentracija albumina u serumu pre sesije dijalize (g/l), C_{post} – koncentracija albumina u serumu posle sesije dijalize (g/l).

Koncentracija albumina u serumu posle sesije postdilucione *online* hemodijafiltracije izračunata je uz pomoć formule: $Albumin_{post} = Calb_{post} / \{1 + [(UF)/0,2 \times (BW_{pre} - UF)]\}$, gde su: $UF = BW_{pre} - BW_{post}$. BW_{pre} – telesna masa bolesnika pre dijalize (kg), BW_{post} – telesna masa bolesnika posle dijalize (kg), $Calb_{post}$ – koncentracija albumina u serumu posle dijalize (g/l), UF – jačina neto ultrafiltracije (l/4h).

Koncentracija feritina u serumu određivana je turbidimetrijskom metodom, na aparatu Beckman Coulter AU680. Kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom normalna koncentracija feritina u serumu iznosi 100–500 ng/ml.

Koncentracija CRP u serumu određivana je turbidimetrijskom metodom, na aparatu Olympus AU680, a izračunata je kao prosečna vrednost dva merenja u toku dva uzastopna meseca. Normalna koncentracija CRP u serumu iznosi ≤ 5 mg/l. Mikroinflamacija se definiše kao koncentracija CRP u serumu veća od 5 mg/l.

Koncentracija vitamina D u serumu određivana je metodom elektrohemiluminiscencije, na aparatu Cobas e

411. Normalna koncentracija vitamina D u serumu iznosi 20–40 ng/ml. Kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom normalna koncentracija vitamina D iznosi ≥ 30 ng/ml (30–80 ng/ml). Težak deficit se definiše kao koncentracija vitamina D < 10 ng/ml, deficit vitamina D postoji ako je koncentracija 10–20 ng/ml, a insuficijencija se definiše kao koncentracija vitamina D u serumu 20–30 ng/ml.

Koncentracija intaktnog parathormona u serumu određivana je imunoradiometrijskom metodom (IRMA), na gama brojaču WALLAC WIZARD 1470. Normalna koncentracija intaktnog parathormona u serumu iznosi 11,8–64,5 pg/ml. Kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom gornja normalna granica iznosi 300 pg/ml.

Koncentracija prealbumina i transferina određivana je imunoturbidimetrijskom metodom, na analizatoru Abbott Architect. Kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom normalna koncentracija prealbumina u serumu iznosi $\geq 0,30$ g/l (≥ 30 mg/dl).

Normalizovan stepen razgradnje proteina – nPCR izračunat je na osnovu formule: $nPCR = (PCR \times 0,58)/Vd$, gde su: PCR – stepen razgradnje proteina, a Vd – volumen tečnosti u organizmu. PCR se izračunava iz formule: $PCR = [(9,35 \times G) + (0,29 \times Vd)]$, gde su: G – stepen stvaranja uree, a Vd – zapremina tečnosti u organizmu. Stepens stvaranja uree izračunava se iz formule – $G = [(C1 - C2)/Id] \times Vd$, gde su: $C1$ – koncentracija uree u serumu pre dijalize (mmol/l), $C2$ – koncentracija uree u serumu posle dijalize (mmol/l), Id – vreme između dve dijalize (h). Volumen tečnosti u organizmu se izračunava iz formule: $Vd = 0,58 \times DW$, gde je DW – suva telesna masa bolesnika posle dijalize (kg).

Procenat interdijaliznog prinosa u telesnoj masi bolesnika – %IDWG izračunat je pomoću formule: $\%IDWG = [(telesna\ masa\ bolesnika\ pre\ dijalize\ (kg) - „suva\ telesna\ masa“\ bolesnika\ (kg)) / „suva\ telesna\ masa“\ bolesnika\ (kg)] \times 100$.

Adekvatnost dijalize procenjavana je na osnovu single-pool Kt/V_{sp} indeksa izračunatog prema Daugridas second-generation formuli: $Kt/V_{sp} = -\ln(C2/C1 - 0,008 \times T) + (4 - 3,5 \times C2/C1) \times UF/W$, gde su: $C1$ – vrednost uree pre dijalize, $C2$ – vrednost uree posle dijalize (mmol/l), T – trajanje hemodijalize (h), UF – interdijalizni prinos (l), W – telesna težina posle hemodijalize (kg). Prema K/DOQI smernicama hemodijaliza je adekvatna ukoliko je $Kt/V_{sp} \geq 1,2$.

Stepen smanjenja uree – URR indeks izračunat je pomoću sledeće formule: $URR = (1-R) \times 100\%$, gde R predstavlja odnos koncentracije uree u serumu posle i pre tretmana dijalize. Dijaliza je adekvatna ukoliko je URR indeks = 65–70%.

Protok krvi kroz vaskularni pristup – Qavf određivan je Color Doppler ultrazvučnim pregledom, na aparatu

Logic P5, korišćenjem sonde od 7,5 MHz. Protok krvi kroz vaskularni pristup koji obezbeđuje adekvatnu hemodijalizu iznosi 500–1000 ml/min.

Za statističku analizu dobijenih podataka korišćeni su Kolmogorov–Smirnov test, Studentov T test i Mann–Whitney U test. Prag značajnosti bila je verovatnoća od 0,05 i 0,01.

REZULTATI

U Centru za nefrologiju i dijalizu KC Kragujevac sprovedena je studija preseka, koja je uključila bolesnike lečene konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom i postdilucionom *online* hemodijafiltracijom, tri puta nedeljno po 4 h, u periodu od tri meseca, korišćenjem dve različite dijalizne membrane (tabela 1). Ispitano je 85 bolesnika koji su lečeni konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom (47 muškaraca, 38 žena), prosečne starosti $66,61 \pm 8,86$ godina, prosečne dužine lečenja hemodijalizom $3,29 \pm 4,59$ godina, prosečne uhranjenosti $26,02 \pm 4,57$ kg/m² i prosečnog indeksa adekvatnosti – spKt/V = $1,37 \pm 0,34$. Dodatno, ispitano je 30 bolesnika koji su lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom (23 muškarca, 7 žena), prosečne starosti $54,87 \pm 11,66$ godina, prosečne dužine lečenja hemodijalizom $4,95 \pm 5,40$ godina, prosečne uhranjenosti $23,49 \pm 3,75$ kg/m² i prosečnog indeksa adekvatnosti – spKt/V = $1,41 \pm 0,25$. Opšti podaci o bolesnicima prikazani su u tabeli 2. Glavni uzroci razvoja završnog stadijuma hronične bolesti bubrega u grupi bolesnika koji su lečeni konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom jesu hipertenzivna i dijabetesna nefropatija, a u grupi bolesnika koji su lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom glomerulske bolesti bubrega i hipertenzivna nefropatija. Osnovni parametri postdilucione *online* hemodijafiltracije prikazani su u tabeli 3.

Za lečenje anemije ispitivanih bolesnika koristili su se kratkododelujući i dugododelujući eritropoetini, *i. v.* gvožđe, *i. v.* preparat vitamina B i folna kiselina (*per os*). U grupi bolesnika koji su lečeni konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom, prosečna mesečna doza kratkododeljućeg eritropoetina iznosila je $22.000,00 \pm 11.391,05$ IU, dugododeljućeg eritropoetina $165,00 \pm 94,88$ µg, dok je prosečna mesečna doza intravenskog gvožđa iznosila $237,50 \pm 228,25$ mg. U grupi bolesnika koji su lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom prosečna mesečna doza kratkododeljućeg eritropoetina iznosila je $18.857,14 \pm 8.234,65$ IU, dugododeljućeg eritropoetina $102,94 \pm 52,54$ µg, dok je prosečna mesečna doza intravenskog gvožđa iznosila $244,44 \pm 104,16$ mg. Za obe grupe bolesnika prosečna mesečna doza *i. v.* vitamina C iznosila je $6.000,00 \pm 0,00$ mg, a prosečna mesečna doza vitamina B₁₂ $2.500,00 \pm 0,00$ µg. Kod bolesnika koji su lečeni konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom prosečna mesečna doza folne kiseline iznosila je $176,47 \pm 57,52$ mg, a kod bolesnika koji se lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom $180,00 \pm 60,00$ mg. Sekundarni hiperparatireoidizam ispitivanih bolesnika lečen je vezačima fosfata koji sadrže kalcijum, aktivnim metabolitima vitamina D i parikalciolom. Za lečenje arterijske hipertenzije korišćena je kombinacija blokatora konvertaze angiotenzina I, blokatora receptora za angiotenzin II, beta blokatora, blokatora kalcijumskih kanala i diuretika Henleove petlje.

Prosečne vrednosti parametara anemije, statusa gvožđa, mikroinflamacije, malnutricije, sekundarnog hiperparatireoidizma prikazani su u tabeli 4. Bolesnici lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom imaju statistički visoko značajnu veću jačinu protoka krvi (Q_b), koncentraciju ukupnih proteina, albumina i prealbumina u serumu, kao i statistički visoko značajnu ($p < 0,01$) manju koncentraciju C-reaktivnog proteina u serumu u odnosu na

Tabela 1. Karakteristike membrana za konvencionalnu visokopropusnu hemodijalizu (HF-HD) i postdilucionu *online* hemodijafiltraciju (OL-HDF)

Karakteristike dijalizne membrane	FX CorDiax 600	FX CorDiax 800
Sastav	Helixone plus	Helixone plus
Površina (m ²)	1,6	2,0
Kuf (ml/h/mmHg)	46	62
Debljina zida (µm)	35	35
Unutrašnji dijametar (µm)	210	210
β ₂ -mikroglobulin SC	0,9	0,9
Albumin SC	< 0,001	< 0,001
Sterilizacija	Vodena para	Vodena para
Proizvođač	Fresenius Medica Care Europe	Fresenius Medica Care Europe

Kuf – koeficijent ultrafiltracije, SC – sieving coefficient/koeficijent prosejavanja

bolesnike lečene konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom (tabela 4).

Koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize manja od 25 mg/l utvrđena je kod 35 (41,18%) bolesnika, manja od 30 mg/l kod 25 (29,41%) bolesnika, a kod 25 (29,41%) bolesnika veća od 30 mg/l. Kod postdilucione *online* hemodijafiltracije, koncentracija

β_2 -mikroglobulina u serumu pre sesije manja od 25 mg/l utvrđena je kod 11 (36,67%) bolesnika, a manja od 30 mg/l kod 21 (70,00%) bolesnika. Prosečan indeks redukcije β_2 -mikroglobulina u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize za dijaliznu membranu FX CorDiax 600 iznosio je $61,76 \pm 7,32\%$, a kod postdilucione *online* hemodijafiltracije za dijaliznu membranu FX CorDiax 800 $74,69 \pm 6,51\%$. Između

Tabela 2. Opšti podaci o bolesnicima

OPŠTI PODACI	Statistički parametri		
	HF-HD	OL-HDF	Značajnost
	Xsr \pm SD	Xsr \pm SD	p
Starost (god.)	66,61 \pm 8,86	54,87 \pm 11,66	$t_{emp} = 5,691, p = 0,0001$
DD (god.)	4,82 \pm 5,18	6,85 \pm 6,16	$z_{emp} = -1,677, p = 0,094$
ITM (kg/m ²)	26,02 \pm 4,57	23,49 \pm 3,75	$t_{emp} = 1,717, p = 0,089$
STA (mmHg)	124,94 \pm 12,40	128,00 \pm 8,72	$z_{emp} = -1,147, p = 0,251$
DTA (mmHg)	75,65 \pm 7,62	77,32 \pm 5,12	$z_{emp} = -1,139, p = 0,255$
SAP (mmHg)	92,08 \pm 8,47	94,22 \pm 5,30	$t_{emp} = -0,829, p = 0,407$
DW (kg)	71,35 \pm 14,44	71,82 \pm 12,54	$t_{emp} = -0,163, p = 0,871$
IDWG (kg)	2,65 \pm 0,92	2,35 \pm 0,94	$z_{emp} = -1,413, p = 0,158$
IDWG (%)	3,85 \pm 1,52	3,44 \pm 1,58	$t_{emp} = 1,255, p = 0,212$
UF (ml/h)	691,18 \pm 261,34	587,50 \pm 235,20	$z_{emp} = -1,806, p = 0,071$
UFR (ml/kg/h)	10,06 \pm 4,22	8,57 \pm 3,92	$t_{emp} = 1,684, p = 0,095$
Qavf (ml/min)	908,71 \pm 490,78	936,00 \pm 460,90	$z_{emp} = -0,539, p = 0,590$
Qb (ml/min)	225,41 \pm 22,44	257,00 \pm 18,65	$z_{emp} = -5,812, p = 0,0001$
Kt/V	1,12 \pm 0,19	1,21 \pm 0,24	$t_{emp} = -2,033, p = 0,044$
spKt/V	1,37 \pm 0,34	1,41 \pm 0,25	$t_{emp} = -0,517, p = 0,606$
URR (%)	66,86 \pm 6,24	69,41 \pm 7,06	$t_{emp} = -1,842, p = 0,068$

HF-HD – konvencionalna visokopropusna hemodijaliza, OL-HDF – postdiluciona *online* hemodijafiltracija, DD – dužina lečenja hemodijalizom, ITM – indeks telesne mase, STA – sistolni arterijski krvni pritisak, DTA – dijastolni arterijski krvni pritisak, SAP – srednji arterijski krvni pritisak, W – suva telesna masa bolesnika, IDWG – interdijalizni prinos u TM, %IDWG – procenat interdijaliznog prinosa u TM, UF – jačina ultrafiltracije, UFR – jačina ultrafiltracije zavisna od telesne mase, Qavf – protok krvi kroz vaskularni pristup, Kt/V – indeks adekvatnosti hemodijalize, spKt/V – *single pool* indeks adekvatnosti dijalizne, URR – stepen smanjenja uree

Tabela 3. Podaci o lečenju bolesnika postdilucionom *online* hemodijafiltracijom

PARAMETRI	PROSEČNA VREDNOST
Qnuf (ml/min)	11,74 \pm 3,90
Qsubs (ml/min)	80,64 \pm 14,20
Qconv (ml/min)	92,37 \pm 13,39
Vsubs (l)	18,58 \pm 3,20
Vconv (l)	21,38 \pm 2,97
FF (%)	36,00 \pm 5,00

Qnuf – jačina neto ultrafiltracije, Qsubs – jačina protoka supstitucije, Qconv – jačina konvektivnog protoka, Vsubs – volumen substitucije, Vconv – ukupni konvektivni volumen, FF – frakcija filtracije

indeksa redukcije β_2 -mikroglobulina u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije, između dve različite dijalizne membrane, postoji statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) (tabela 5).

Svi ispitivani bolesnici su pre i posle sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije imali koncentraciju albumina u serumu veću od 35 g/l. Prosečno

smanjenje koncentracije albumina u serumu u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize za dijaliznu membranu FX CorDiax 600 iznosilo je $1,36 \pm 0,52$ g/l (indeks redukcije albumina iznosio je $3,48 \pm 1,28\%$). Prosečno smanjenje koncentracija albumina u serumu u toku pojedinačne sesije postdilucione *online* hemodijafiltracije za dijaliznu membranu FX CorDiax 800 iznosilo je $2,40 \pm 1,28$ g/l (indeks redukcije albumina iznosio je $6,01 \pm 2,97\%$).

Tabela 4. Prosečne vrednosti parametara ispitivanja: HF-HD naspram OL-HDF

PARAMETRI ISPITIVANJA	Statistički parametri		
	HF-HD	OL-HDF	Značajnost
	Xsr \pm SD	Xsr \pm SD	p
Hb (g/l)	100,34 \pm 10,18	101,20 \pm 7,06	$t_{emp} = -0,426, p = 0,671$
Hct (%)	30,21 \pm 3,52	30,45 \pm 1,78	$t_{emp} = -0,355, p = 0,723$
Fe (μ mol/l)	11,55 \pm 4,87	11,20 \pm 5,50	$t_{emp} = 0,337, p = 0,737$
TSAT (%)	32,64 \pm 15,21	33,52 \pm 15,20	$z_{emp} = -0,373, p = 0,709$
FER (ng/ml)	547,75 \pm 240,37	568,42 \pm 267,85	$t_{emp} = -0,391, p = 0,696$
CRP (mg/l)	7,11 \pm 7,44	3,22 \pm 2,91	$z_{emp} = -3,109, p = 0,002$
UP (g/l)	63,31 \pm 4,59	66,57 \pm 3,02	$t_{emp} = -3,609, p = 0,0001$
ALB (g/l)	37,28 \pm 1,97	38,77 \pm 2,91	$z_{emp} = -2,352, p = 0,019$
PALB (g/l)	0,30 \pm 0,07	0,34 \pm 0,09	$t_{emp} = -2,515, p = 0,013$
TRSF (g/l)	1,65 \pm 0,34	1,64 \pm 0,40	$t_{emp} = 0,193, p = 0,847$
UA (μ mol/l)	349,82 \pm 59,02	368,00 \pm 68,72	$t_{emp} = -1,380, p = 0,170$
nPCR (g/kg/24h)	2,01 \pm 0,62	2,00 \pm 0,60	$t_{emp} = -0,214, p = 0,831$
VitD (ng/ml)	17,28 \pm 8,42	16,57 \pm 7,70	$z_{emp} = -0,535, p = 0,593$
iPTH (pg/ml)	221,29 \pm 294,79	220,22 \pm 189,45	$z_{emp} = -1,032, p = 0,302$
β_2 -M (mg/l)*	26,05 \pm 6,79	25,63 \pm 5,72	$t_{emp} = 0,193, p = 0,847$
β_2 -M (mg/l)**	9,95 \pm 2,82	6,42 \pm 2,03	$t_{emp} = 6,267, p = 0,0001$

HF-HD – konvencionalna visokopropusna hemodijaliza, OL-HDF – postdiluciona *online* hemodijafiltracija, Hb – hemoglobin, Hct – hematokrit, Fe – koncentracija gvožđa u serumu, TSAT – zasićenje transferina gvožđem, FER – koncentracija feritina u serumu, CRP – koncentracija C-reaktivnog proteina u serumu, UP – koncentracija ukupnih proteina u serumu, ALB – koncentracija albumina u serumu, PALB – koncentracija prealbumina u serumu, TRSF – koncentracija transferina u serumu, UA – koncentracija mokraćne kiseline u serumu, nPCR – normalizovan stepen razgradnje proteina, VitD – koncentracija vitamina D u serumu, iPTH – koncentracija intaktnog parathormona u serumu, * β_2 -M – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre hemodijalize, ** β_2 -M – koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu posle hemodijalize

Tabela 5. Poređenje efikasnosti dve dijalizne membrane: indeks redukcije β_2 -M i albumina

TIP DIJALIZNE MEMBRANE	Indeks redukcije β_2 M	Indeks redukcije Alb
	RR- β_2 M (%)	RR-Alb (%)
	Xsr \pm SD	Xsr \pm SD
FX CorDiax 600	61,25 \pm 6,87	3,48 \pm 1,28
FX CorDiax 800	74,69 \pm 6,51	6,01 \pm 2,97
Značajnost (p)	$t_{emp} = -9,466, p < 0,01$	$z_{emp} = -6,677, p < 0,01$

Između indeksa redukcije albumina, za dva različita dijalizna modaliteta i dve različite dijalizne membrane, postoji statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) (tabela 5).

DISKUSIJA

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnom dijalizom. Uremijski toksini, mikroinflamacija, neuhranjenost, oksidacioni stres, poremećaj funkcije endotela, rezistencija na dejstvo eritropoetina i anemija značajni su netradicionalni faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Rano otkrivanje i optimalna kontrola netradicionalnih faktora rizika imaju ključnu ulogu u sprečavanju razvoja kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji bolesnika (22–28).

β_2 -mikroglobulin je uremijski toksin srednje molekulske mase (MW – 11,8 kDa), rastvorljiv u vodi, a povećanje njegove koncentracije u serumu za posledicu ima razvoj amiloidoze povezane sa dijalizom – DRA (engl. Dialysis-Related Amyloidosis) (29–31). Kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom, koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre pojedinačne sesije dijalize treba da iznosi < 30 mg/l (29–31). Kod ispitivanih bolesnika, koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize manja od 25 mg/l prisutna je kod 35 (41,18%) bolesnika, manja od 30 mg/l kod 25 (29,41%) bolesnika, a kod 25 (29,41%) bolesnika veća od 30 mg/l. Kod bolesnika koji su lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom, koncentracija β_2 -mikroglobulina u serumu pre pojedinačne sesije bila je manja od 25 mg/l kod 11 (36,67%) bolesnika, a manja od 30 mg/l kod 21 (70,00%) bolesnika. Prosečan indeks redukcije β_2 -mikroglobulina u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije za dijaliznu membranu FX CorDiax 600 iznosio je $61,76 \pm 7,32\%$, a za dijaliznu membranu FX CorDiax 800 $74,69 \pm 6,51\%$. Rezultati do sada učinjenih istraživanja pokazali su da u toku pojedinačne sesije visokopropusne „high-flux“ hemodijalize indeks redukcije za β_2 -mikroglobulin iznosi 50–60%, kod proširene MCO hemodijalize („medium cut-off“ dijalizna membrana) 70%, a kod visokovolumenske ($V_{conv} > 22$ litara po sesiji) postdilucione *online* hemodijafiltracije 80–85% (RR $\geq 80\%$) (29–31). Bolesnici koji su lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom imaju statistički visoko značajan veći stepen uklanjanja β_2 -mikroglobulina u poređenju s bolesnicima koji su lečeni konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom. To se može objasniti statistički visoko značajnom većom jačinom protoka krvi ($p < 0,01$), kao i doprinosom konvektivnog transporta uklanjanju uremijskih toksina srednje molekulske mase. Kod ispitivanih bolesnika koji

su lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom prosečni ukupni konvektivni volumen iznosio je $V_{conv} = 21,38 \pm 2,97$ litara po sesiji, a jačina protoka krvi – $Q_b = 257,00 \pm 18,65$ ml/min. Jačina protoka krvi kod bolesnika lečenih konvencionalnom visokopropusnom hemodijalizom iznosila je $Q_b = 225,41 \pm 22,44$ ml/min. Rezultati sprovedenog istraživanja ukazuju na veću efikasnost postdilucione *online* hemodijafiltracije u uklanjanju β_2 -mikroglobulina iz krvi bolesnika od konvencionalne visokopropusne hemodijalize, što je u saglasnosti s rezultatima drugih istraživača (32, 33). Bolesnici sa ukupnim konvektivnim volumenom – $V_{conv} < 22$ litara po sesiji imaju statistički značajno manju jačinu protoka krvi (Q_b) i veću frakciju filtracije (FF) u odnosu na bolesnike kod kojih se ostvaruje $V_{conv} \geq 22$ litara po sesiji. Ukupni konvektivni volumen – $V_{conv} \geq 22$ litara po sesiji ostvarljiv je u kliničkoj praksi kod 75% bolesnika. Visokovolumenska postdiluciona *online* hemodijafiltracija efikasno uklanja uremijske toksine srednje molekulske mase, prvenstveno zbog visokog konvektivnog transporta, bez značajnog gubitka albumina. Kod ispitivanih bolesnika prosečno smanjenje koncentracije albumina u toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize za dijaliznu membranu FX CorDiax 600 iznosilo je $1,36 \pm 0,52$ g/l, a kod postdilucione *online* hemodijafiltracije za dijaliznu membranu FX CorDiax 800 $2,40 \pm 1,28$ g/l. Konvencionalna visokopropusna hemodijaliza sa dijaliznom membranom FX CorDiax 600 ima manji gubitak albumina u toku pojedinačne sesije nego postdiluciona *online* hemodijafiltracija sa membranom FX CorDiax 800. To se može objasniti karakteristikama dijaliznih membrana (površina, koeficijent ultrafiltracije) i modaliteta dijalize (konvektivni transport). Dijalizna membrana FX CorDiax 600 ima manju površinu i manji koeficijent ultrafiltracije od dijalizne membrane FX CorDiax 800, dok su kod postdilucione *online* hemodijafiltracije značajan konvektivni transport i frakcija filtracije. Kod ispitivanih bolesnika koji su lečeni postdilucionom *online* hemodijafiltracijom frakcija filtracije iznosila je $FF = 36,00 \pm 5,00\%$ i bila je nešto veća od optimalne $FF = 25–30\%$ ($FF < 25\%$). Zbog povećane frakcije filtracije povećan je transmembranski pritisak – TMP (ciljni TMP treba da bude manji od 400 mmHg), a ispitivanja su pokazala statistički značajnu pozitivnu povezanost između transmembranskog pritiska i gubitka albumina u toku sesije pojedinačne postdilucione *online* hemodijafiltracije (29–34). Kod ispitivanih bolesnika indeks redukcije albumina (RR-Alb) za obe dijalizne membrane manji je od 11%, što ukazuje na gubitak albumina dijalizatom u količini manjoj od 3,5 g / 4 h (29–34). Posle pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione *online* hemodijafiltracije koncentracija albumina u serumu bila je

kod svih bolesnika veća od 35 g/l. U toku pojedinačne sesije konvencionalne visokopropusne hemodijalize i postdilucione online hemodijafiltracije gubi se manje od 4,0 g albumina ($\leq 4,0$ g/4h), što je od velikog značaja za sprečavanje razvoja neuhranjenosti (29–35). Značajnu ulogu u razvoju neuhranjenosti imaju mikroinflamacija i povećana koncentracija leptina u serumu. Leptin je adipokin srednje molekulske mase (MW – 17 kDa), koji smanjuje apetit bolesnika koji se leče redovnom dijalizom (energetski unos < 30 Kcal/kg/dan, unos proteina manji od 0,8 g/kg/dan). Indeks telesne mase – BMI < 20 kg/m², koncentracija albumina u serumu < 35 g/l, koncentracija prealbumina u serumu manja od 0,30 g/l i normalizovan stepen razgradnje proteina – nPCR $> 1,0$ g/kg/dan faktori su rizika za nepovoljan ishod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom (36–38). Ispitivanja pokazuju da visokovolumenska postdiluciona *online* hemodijafiltracija efikasno uklanja prozapaljenske citokine i leptin, smanjuje mikroinflamaciju, smanjuje koncentraciju leptina u serumu, sprečava razvoj neuhranjenosti i popravlja ishod ovih bolesnika (36–38).

Uremijski toksini podstiču razvoj mikroinflamacije kod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom. Prozapaljenski citokini (interleukin-6) stimulišu sintezu hepcidina u ćelijama jetre. Hecpidin je uremijski toksin srednje molekulske mase (MW – 2,7 kDa), koji blokira oslobađanje gvožđa iz ćelija retikuloendotelnog sistema. To za posledicu ima razvoj funkcionalnog nedostatka gvožđa, rezistencije na dejstvo eritropoetina i razvoj anemije. Visokovolumenska postdiluciona *online* hemodijafiltracija efikasno uklanja hepcidin, smanjuje rezistenciju na dejstvo eritropoetina i omogućava optimalnu kontrolu anemije (postizanje i održavanje ciljne vrednosti hemoglobina u krvi bolesnika koji se leče redovnom dijalizom) (39, 40).

Optimizacija ukupnog konvektivnog volumena (V_{conv}) zavisi od faktora povezanih sa bolesnikom (hematokrit, koncentracija ukupnih proteina u serumu) i faktora povezanih sa sesijom postdilucione *online* hemodijafiltracije, kao što su: jačina protoka krvi (Q_b), dužina trajanja pojedinačne sesije postdilucione online hemodijafiltracije (T) i tip dijalizne membrane (41, 42). Ciljna jačina protoka krvi treba da iznosi – Q_b ≥ 350 ml/min. Jačina protoka krvi zavisi od protoka krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu (Q_{avf} > 600 ml/min) i dijametra arterijske i venske igle (15G/16G) (41, 42). Visok hematokrit i povećana koncentracija ukupnih proteina u serumu povećavaju frakciju filtracije i smanjuju ukupni konvektivni volumen (V_{conv}). Visokovolumenska postdiluciona online hemodijafiltracija (V_{conv} ≥ 22 litara po sesiji) zahteva stalnu edukaciju i trening medicinskih tehničara (41, 42).

ZAKLJUČAK

Konvencionalna visokopropusna hemodijaliza uklanja uremijske toksine molekulske mase u rasponu 0,5–15 kDa, dok postdiluciona online hemodijafiltracija efikasno uklanja uremijske toksine srednje molekulske mase u rasponu 0,5–60 kDa. Stepenu uklanjanja uremijskih toksina srednje molekulske mase iz krvi bolesnika zavisi od jačine protoka krvi, ukupnog konvektivnog volumena i tipa dijalizne membrane. Postdiluciona online hemodijafiltracija efikasnije uklanja β_2 -mikroglobulin iz krvi bolesnika od konvencionalne visokopropusne hemodijalize. Visokovolumenska postdiluciona online hemodijafiltracija (ukupni konvektivni volumen ≥ 22 litara po sesiji) smanjuje mikroinflamaciju, oksidacioni stres, pothranjenost, rezistenciju na dejstvo eritropoetina, sprečava razvoj amiloidoze povezane sa dijalizom, ubrzane ateroskleroze i popravlja ishod bolesnika koji se leče redovnom dijalizom.

ZAHVALNICA

Autori zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije na projektu No 175014 kao i Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu na junior projektima No 02/19 i No 22/20, koji su delom pomogli finansiranje ovog rada.

LITERATURA

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 28–34.
2. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial* 2018; 31: 258–67.
3. Nenadović M, Nikolić A, Kostović M, et al. Assessment of the influence of expanded hemodialysis on the rate of removal of middle molecular weight uremic toxins. *Med Čas* 2020; 54: 96–104.
4. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): 6–11.
5. Davenport A. Moving beyond small solute clearance: What evidence is there for more permeable dialyzers and haemodiafiltration? *Hemodialysis Int* 2018; 22(Suppl 1): 24–8.
6. Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Toxins* 2020; 12: 161.
7. Lekawanvijit S. Cardiotoxicity of uremic toxins: a driver of cardiorenal syndrome. *Toxins* 2018; 10: 352.
8. Velasquez MT, Centron P, Barrows I, Dwivedi R, Raj DS. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities. *Toxins* 2018; 10: 287.

9. Mair RD, Sirich TL, Meyer TW. Uremic toxin clearance and cardiovascular toxicities. *Toxins* 2018; 10: 226.
10. Fujii H, Goto S, Fukagawa M. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins* 2018; 10: 202.
11. Dias GF, Bonan NB, Steiner TM, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, stimulates reactive oxygen species production and erythrocyte cell death supposedly by an organic anion transporter 2 (OAT2) and NADPH oxidase activity-dependent pathways. *Toxins* 2018; 10: 280.
12. Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, et al. Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: a narrative review. *Nutrients* 2020; 12: 3147.
13. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 394–410.
14. Haroon S, Davenport A. Choosing a dialyzer: what clinicians need to know. *Hemodialysis Int* 2018; 22(Suppl 2): 65–74.
15. Tattersal JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 542–50.
16. Chapdelaine I, De Roij van Zuijewijn CLM, Mostovaya IM, et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J* 2015; 8: 191–8.
17. Perez-Garcia R, Alcazar R. The dialyser in the year 2017: Much more than a membrane. *Nefrologia* 2018; 38: 4–7.
18. De Roij van Zuijewijn CLM, Chapdelaine I, et al. Achieving high concentration volumes in postdilution online hemodiafiltration: a prospective multicenter study. *Clin Kidney J* 2017; 10: 804–12.
19. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, et al. High-volume postdilution hemodiafiltration is a feasible option in routine clinical practice. *Artif Organs* 2015; 39: 142–9.
20. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 805–14.
21. Masacane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): 12–21.
22. Rysz J, Franczyk B, Lawinski J, Gluba-Brzozka A. Oxidative stress in ESRD patients on dialysis and the risk of cardiovascular disease. *Antioxidants* 2020; 9: 1079.
23. Jačović S, Jovanović M, Hamzagić N, Pavlović R, Petrović D. Erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *Acta Fac Med Naiss* 2019; 36: 5–14.
24. Antić S, Draginić N, Nikolić T, Jeremić N, Petrović D. Oxidative stress in hemodialysis patients: pathophysiological mechanisms, clinical consequence and basic principles of treatment. *Ser J Exp Clin Res* 2019. (Ahead of Print). (doi: 10.2478/sjccr-2019-0008).
25. Antić S, Draginić N, Jovanović M, et al. The relation between oxidative stress and carotid artery atherosclerosis in hemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2019. (Ahead of Print). (doi: 10.2478/sjccr-2019-0052).
26. Antić S, Draginić N, Pilčević D, et al. The influence of vitamin E coated dialysis membrane on oxidative stress during the single session of on-line hemodiafiltration. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78: 511–8.
27. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature. *Oxidative Med Cell Long* 2017; 2017: 3081856.
28. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Bozikas A, Eleftheriadis T, Dounousi E. Antioxidant supplementation in renal replacement therapy patients: is there evidence? *Oxidative Med Cell Long* 2019; 2019: 9109473.
29. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int* 2015; 88: 1108–16.
30. Mostovaya IM, Grooteman MPC, Basile C, et al.: on behalf of the EuDial group. High convection volume on online post-dilution haemodiafiltration: relevance, safety and costs. *Clin Kidney J* 2015; 8: 368–73.
31. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, et al. Medium cut-off dialyzer versus eight hemodiafiltration dialyzers: comparison using a global removal score. *Blood Purif* 2019; 48: 167–74.
32. Garcia-Prieto A, Vega A, Linares T, et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialyzers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clin Kidney J* 2018; 11: 742–6.
33. Roumelioti ME, Trietly G, Nolin TD, et al. Beta-2-microglobulin clearance in high-flux dialysis and convective dialysis modalities: a meta-analysis of published studies. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1025–39.
34. Fournier A, Birmele B, Francois M. Factors associated with albumin loss in post-dilution hemodiafiltration and nutritional consequences. *Int J Artif Organs* 2015; 38: 76–82.

35. Van Gelder MK, Abrahams AC, Joles JA, Kaysen GA, Gerritsen KGF. Albumin handling in different hemodialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 906–12.
36. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84: 1096–107.
37. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A practical approach to nutrition, protein-energy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif* 2020; 49: 202–11.
38. Bolasco P. Hemodialysis-nutritional flaws in diagnosis and prescriptions. Could amino acid losses be the sharpest “sword of damocles”? *Nutrients* 2020; 12: 1773.
39. Panichi V, Scatena A, Rosati A, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 682–9.
40. Lee SW, Kim JM, Lim HJ, et al. Serum hepcidin may be a novel uremic toxin, which might be related to erythropoietin resistance. *Sci Rep* 2017; 7: 4260.
41. Bowry SK, Canaud B. Achieving high convective volumes in on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2013; 35(Suppl 1): 23–8.
42. Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward R. Hemodiafiltration to address unmet medical needs ESKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1435–43.