



**Универзитет у Крагујевцу**

**Медицински факултет**

Др Јелена Солдатовић

**Утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и  
лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи**

докторска дисертација

Крагујевац, 2012. година

## **Садржај**

|                                             |           |
|---------------------------------------------|-----------|
| <b>Увод .....</b>                           | <b>3</b>  |
| <b>Циљ студије .....</b>                    | <b>47</b> |
| <b>Материјал и методе .....</b>             | <b>48</b> |
| <b>Пацијенти .....</b>                      | <b>48</b> |
| <b>Студијске варијабле.....</b>             | <b>49</b> |
| <b>Снага студије и величина узорка.....</b> | <b>52</b> |
| <b>Статистичка обрада података .....</b>    | <b>52</b> |
| <b>Резултати .....</b>                      | <b>53</b> |
| <b>Дискусија .....</b>                      | <b>84</b> |
| <b>Закључци .....</b>                       | <b>88</b> |
| <b>Референце .....</b>                      | <b>91</b> |

## УВОД

Терминална бубрежна болест (тзв. стадијум 5) је, пре појављивања дијализе, 1945., била стање које је неминовно водило у смртни исход. Технолошке иновације су временом довеле до тога да се хемодијализа прошири на велики број пацијената и да се толеранција на дијализни третман побољша у великој мери. Најчешће хемодијализне технике данас су: бикарбонатна дијализа ниског и високог флукса, хемодијализација (сада је већ широко распрострањена) са разним модалитетима, кратка дневна и хемодијализа током ноћи.

Хронична бубрежна слабост је стање које се јавља отприлике код двоје од десет хиљада људи, и нелечено доводи до терминалне бубрежне слабости. Стање хроничне бубрежне слабости захтева доживотне контроле, а у случају прогресије болести - дијализу или трансплантацију. Хроничну бубрежну слабост карактерише прогресиван губитак бубрежне способности да пречишћава крв што је праћено нагомилавањем отпадних продуката и течности у организму. Симптоми хроничне бубрежне слабости су: мучнина, повраћање, замор, осећај слабости, поремећај сна, високи крвни притисак, оскудно мокрење, анемија, тамна пребојеност мокраће, губитак апетита, губитак или добијање на тежини, главобоља, отоци стопала и чланака, упоран свраб, грчеви у мишићима (посебно листовима ногу), жућкаста пребојеност коже, бол у средишњем и доњем делу леђа. Лечење је усмерено ка успоравању или заустављању прогресије болести - проналажењем узрока који је до болести довео.

Ниво отпадних материја у организму расте постепено, а дијализа постаје неопходна тек када ниво уреје и креатинина у крви укаже на неопходност дијализног третмана. Адекватна мера бубрежне функције је и тест из урина - клиренс креатинина, а увид у реалну бубрежну функцију добија се када се поред нивоа уреје и креатинина у крви узме у обзир и бубрежни клиренс креатинина. Постојање различитих тегоба пацијената као што су: губитак осећаја у ногама, тегоба са срцем, плућима, или трбухом, може да убрза доношење одлуке да се пацијент стави на дијализу иако нивои уреје и креатинина не достижу критични ниво.

Два су основна типа дијализе: хемодијализа и перитонеална дијализа. У току хемодијализног третмана крв пацијента пролази кроз филтер дијализне машине (тј. дијализну мембрану) и тако се „чисти“ од отпадних материја, токсина и продуката метаболизма. Хемодијализа се остварује уз помоћ посебног графта који преспаја артерију или вену (тзв. гортекс графт) на руци или нози, или се „прави“ веза између артерије и вене на руци (тзв. Цимино фистула). Игле које су у графту или фистули воде крв до филтера у дијализној машини где се токсини задржавају у течности, а пречишћена крв се враћа у пацијента. Код перитонеалне дијализе дијализни катетер се пласира у шупљину абдомена у коју је стављена течност која испира простор око црева и зидови интестинума су заправо дијализна мембрана између те течности и крви.

До отказивања функције бубрега може доћи из више разлога – због инфекције, интоксикације хемикалијама и лековима, васкуларне болести, блокаде уринарног тока, итд.. До отказивања бубрежне функције често долази код пацијената који болују од дијабетеса, пацијената са болестима крви, болестима јетре, хроничним инфекцијама, са анемијом српастих ћелија, поремећајима имуног система, високим крвним притиском и оних који злоупотребљавају алкохол.

За пацијенте са терминалном бубрежном слабошћу могући третмани су или дијализа или трансплантација бубрега. Симптоми терминалне бубрежне слабости су: веома оскудно мокрење, летаргија, главобоља, изражен свраб коже, оток абдомена, отоци руку, ногу и лица, прободи и грчеви у мишићима, повраћање крви, крв у столицама, обложен језик и дах који се осећа на амонијак. Терминална бубрежна слабост је стадијум хроничне бубрежне болести где је од целокупне бубрежне функције остало само 10%. Код пацијената где је дијализни третман једина терапијска солуција (пored трансплантације), он омогућава значајно продужење живота тих пацијента.

Утврђено је да је чак више од 60% пацијената са терминалном бубрежном слабошћу у неком периоду живота било изложено токсичним хемикалијама, а да је до стања терминалне бубрежне слабости дошло због тиме највероватније изазваног гломерулонефритиса, те је важно ту изложеност препознати и прекинути како би се спречила прогресија болести. Симптоми акутног отказивања бубрега укључују главобољу, мучнину и повраћање, бол у леђима, оскудно мокрење или потпуно одсуство мокрења, отицање чланака, стопала и читавих ногу, замор, збуњеност, поспаност, конвулзије, и на крају долази до коматозног стања. Акутно отказивање бубрега је стање које нелечено доводи до смртног исхода, а ако се узрок благовремено открије и лечи – може доћи до комплетног опоравка функције бубрега.

Поједине студије као узрок терминалне бубрежне слабости у чак 30% пацијената окривљују злоупотребу аналгетика и седатива, а злоупотреба тих лекова се наставља и када ти пацијенти доспеју на дијализу. Те студије указују на постојање „прототипа“ зависника од тих лекова - наводно је то најчешће жена, од шездесетак година, са мигренозним главобољама, често и депресивна. (1)

Када се у терминалном стадијуму бубрежне слабости (стање у страној литератури навођено као „end-stage renal disease“), бубрези нађу у стању у којем функционишу са мање од 10% укупног капацитета, лечење се спроводи или дијализним третманом, или трансплантацијом бубрега. Дијализни третман се спроводи као: 1) хемодијализа (најчешће у дијализном центру - два до три пута недељно, у трајању од 3 до 4 сата) где се крв уклања из вене, пролази кроз филтере којима се отклањају отпадни продукти и онда враћа у тело, 2) перитонеална дијализа (може се изводити у кућним условима, али захтева чешћу примену и дуже трајање третмана – течност се упумпава у абдомен и у тој течности се акумулирају отпадни продукти који се накнадно отклањају). Више од трећине пацијената који су у терминалном стадијуму бубрежне слабости има дијабетес а и сам

терминални стадијум бубрежне слабости може бити изазван стањем које се назива дијабетична нефропатија. Дијабетична нефропатија се чак данас сматра водећим узроком терминалног стадијума бубрежне слабости.

Бубрежна болест се развија како код пацијената са дијабетесом тип 2, тако и код пацијената са дијабетесом тип 1 (јувенилни или тзв. инсулино-зависни). Код чак 10% пацијената са дијабетесом тип 1 се развија терминална бубрежна слабост, нарочито код пацијената са слабом регулацијом нивоа гликемије у крви. Као други узроци терминалне бубрежне слабости у литератури се често помињу повишен крвни притисак, тј. хипертензија, васкуларна болест (првенствено атеросклероза), реуматске болести (нпр. лупус), генетски урођене болести (као што је полицистична болест бубрега) и изложеност токсинима (као што су извесни антибиотици, хемотерапија, контрастна средства и лекови против болова). Симптоми који прате терминалну бубрежну болест (губитак тежине, мучнина и повраћање, умор, главобоља, свраб, олигурија, летаргија, отежано дисање, конвулзије, итд.) могу да буду присутни у врло благом облику све док бубрези не падну на функционисање са мање од 10% својих капацитета. Људи најчешће носе бубрежну болест много година пре него што тестови крви покажу повишене нивое уреје и креатинина у крви – који алармирају да је наступила бубрежна слабост. (2)

У клиничкој пракси низ озбиљних здравствених проблема претходи увођењу дијализе као терапијског решења: перикардитис, конгестивна срчана слабост (течност се накупља и у плућима – и неможе се одстранити диуретикима), хипертензија отпорна на медикаментну терапију, конфузија, конвулзије, крварење, упорна мучнина и повраћање, уз претходно утврђене озбиљне поремећаје у резултатима крвних тестова (додатни тестови поред уреје и креатинина). Терминална бубрежна слабост је стање које може трајати доживотно и за који је једино трајно решење трансплантација бубрега. Развита бубрежне болести може се спречити: добром регулацијом гликемије (што је посебно важно код дијабетичара), контролом крвног притиска (повишен притисак уз појаву протеина у мокраћи је аларм за примену агресивне антихипертензивне терапије), увођењем нископротеинске дијете, снижавањем серумског нивоа холестерола, престанком пушења. (3)

Број пацијената са терминалном бубрежном слабошћу је у сталном порасту, са стопом од 9% на годишњем нивоу. Пацијенти који су на хемодијализном третману имају ослабљени имунолошки систем, па најмање једанпут годишње буду хоспитализовани због разних инфекција. Сталан приступ графту или фистули представља континуиран ризик од развијања нозокомијалних инфекција. Када се пацијенти на хемодијализном третману из било ког разлога хоспитализују, код њих је већа стопа mortalитета у односу на хоспитализоване пацијенте који нису на хемодијализном третману. Како је трећину нозокомијалних инфекција могуће превенирати, код пацијената на хемодијализној терапији превенција инфекција има посебан значај. (4)

Пацијенти са хроничном бубрежном болешћу могу се суочавати са ануријом или пак полиуријом. Количину урина коју произведу бубрези пацијента са хроничном бубрежном болешћу у литератури именујемо као „резидуалну диурезу“. Већа резидуална диуреза представља – уклањање веће количине течности, делимично задржавање ендокрине функције бубрега, побољшање нутритивног статуса пацијента, побољшање квалитета живота. Постојање резидуалне диурезе значи да се делимично уклањају ниско и средње молекуларне супстанце.

Смањење гломеруларне филтрације се доводи у везу и са хипертрофијом леве коморе. До хипертрофије леве коморе доводе и стања као што су: анемија (корекција анемије еритропоетином доводи до делимичног смањења хипертрофије леве коморе), хипоалбуминемија (преко хипертрофије доводи до дилатације леве срчане коморе, те срчане слабости, и доказани је предиктор mortalитета), хипопаратиреоидизам (доводи до дисфункције леве коморе), хипокалцијемија (смањује систолну функцију леве коморе).

Значај хипертрофије леве коморе је у чињеници да она представља независан кардиоваскуларни фактор ризика за пацијенте са хроничном бубрежном слабешћу. Извесне студије су показале да очување резидуалне диурезе успорава настајање хипертрофије леве коморе. На основу тих резултата очување резидуалне диурезе представља важан фактор за смањење mortalитета пацијента на хемодијализи, што је потребно потврдити проспективним студијама.

Како не постоје водичи за праћење резидуалне реналне функције, феномен опоравка бубрежне функције код пацијента са терминалном бубрежном слабешћу често остаје препознат. Опоравак бубрежне функције се дијагностикује у 1% до 2% случајева, а сматра се да се јавља и у већем проценту – али остаје недијагностикован. Пример како се може превидети феномен опоравка функције бубрега је наступање акутне бубрежне слабости код пацијента са хроничном бубрежном болешћу (нпр. болешћу гломерула) – то стање бива схваћено као терминални стадијум већ постојеће бубрежне болести и такав пацијент се рутински преведе на третман дијализом. Такви пацијенти на дијализном третману развију симптоматологију у виду учесталих грчева у мишићима, хипотензије, умора, „осећаја испраности“ након дијализног третмана. Тако непријатни симптоми често буду разлог избегавања дијализног третмана и скраћивања његовог трајања. Резидуална ренална функција се мора проверавати повремено код свих пацијента који испољавају наведене симптоме и код пацијента који још увек мокре. (5)

Узрок терминалне бубрежне слабости у чак 50-70% случајева је хронични гломерулонефритис, а чести узрочници су и ренална атеросклероза, дијабетична нефропатија и нефропатија у оквиру системског лупуса.

Дијализни третман је спасоносан за пацијенте у терминалном стадијуму бубрежне слабости – уремији, али има извесне недостатке и не може заменити екскреторну и регулаторну функцију

бубрега (тако остају актуелни проблеми анемије, поремећаја менструалног циклуса, импотенције, итд.). (6)

Велики број пацијента на хемодијализи суочава се са „фантомским уринарним тегобама“ које се немогу довести у везу са резидуалним мокрењем, оштећењем сексуалне функције, или периферном неуропатијом. Фантомске уринарне тегобе су примећене код пацијента свих старосних група и за разлику од фантомских тегоба које настају након одсецања екстремитета – њихов интезитет не јењава у току времена. (7)

Пацијенти на хемодијализи суочавају се са проблемом поремећене функције имуног система (нпр. нормалан број леукоцита који не функционишу нормално), због чега су подложни разноврсним инфекцијама. Због поремећене функције неутрофилних леукоцита, нормални становник коже – *Staphylococcus*, код пацијента на хемодијализи доводи до потенцијално фаталних компликација нападајући кости, зглобове и срце.

Поремећај функције лимфоцита код пацијента на хемодијализи доводи до тога да су ти пацијенти подложнији вирусним и гљивичним инфекцијама које често попримају теже облике. Гљивичне инфекције се код пацијента на хемодијализи предоминантно јављају као вагиналне инфекције, онихомикоза, атлетско стопало, итд., а ако се инфекција унесе у катетер или фистулу – може бити и животно угрожавајућа. Због имунокомпромитованости тих пацијента вакцинација (нарочито против инфлуенце и хепатитиса Б) се сматра добром клиничком праксом.

Код хемодијализних пацијента постоји склоност ка развијању инфекција уринарног тракта првенствено из два разлога: 1) нема испирања уринарних путева урином и одстрањивања бактерија које их колонизују из гастроинтестиналног тракта (чији су нормални становници), и 2) код тих пацијента су чешће аномалије уринарног тракта него у општој популацији (аномалије доводе до задржавања урина и подложности инфекцијама).

Инфекције уринарног тракта су честе код пацијената на хемодијализи и попримају теже облике – као што је нпр. *pyocystis* (код афункционалне бешике). Дијагноза уринарних инфекција поставља се касно због предрасуда да анурични пацијенти немогу имати инфекције уринарног тракта. Маркер присуства уринарне инфекције је број леукоцита, и код 46,7% пацијента на хемодијализи је забележен повишен број леукоцита у одсуству било каквих симптома.

Код пацијената на хемодијализи чест узрок хоспитализације су и инфекције васкуларног приступа и оне се решавају адекватном антибиотском терапијом. Ако тегобе (грозница, мучнина и повраћање, умор, бол на месту васкуларног приступа) и повишен број леукоцита перзистирају упркос антибиотској терапији, неопходно је уклонити васкуларни приступ. Инфекције васкуларног приступа (нарочито инфекције *Staphylococcus*-ом) су потенцијално фаталне јер се могу проширити у удаљене делове организма (кости, зглобове, кичмени стуб, срчане залистке и бубреге).

Графтови (будући да су од пластике, па се понашају као страно тело) се чешће инфицирају у односу на фистуле. Лош имуни систем хемодијализних пацијента може бити додатно ослабљен употребом неких лекова, као нпр. преднизона (за системски лупус васкулитис).

Код пацијента са дијабетесом који су на хемодијализном третману имуни систем је додатно имунокомпромитован а ти пацијенти још подложнији гљивичним инфекцијама и инфекцијама анаеробним микроорганизмима (нпр. дијабетично стопало које може довести до гангрене). Дијализни пацијенти у инфекцији не морају испољити грозницу јер је чешћа симптоматологија у виду умора, губитка апетита, мучнине и промена у менталној активности.

Инфективне болести су главни узрок морбидитета и mortalитета хемодијализних пацијента, а у погледу узрока хоспитализација тих пацијената предњаче пнеумоније, а за њима - инфекције уринарног тракта. Како код пацијената на дијализи изостаје типична симптоматологија уринарних инфекција (дизурија, учестало и ургентно мокрење), дијагноза уринарних инфекција је отежана. Отежана дијагноза уринарних инфекција доводи до чешће појаве фаталних компликација (нефректомије, сепсе) него што је то случај у пацијената који нису на дијализном третману. Златни стандард за постављање дијагнозе уринарне инфекције код хемодијализних пацијента је уринокултура, иако је скуп дијагностички метод и захтева време, док је пиурија показала специфичност од 70-80% за детекцију уринарних инфекција. Пиурија је, дакле, показала високу сензитивност и ниску специфичност, па се за постављање дијагнозе препоручује да се позитиван налаз пиурије провери налазом уринокултуре. (8)

Мада су последњих година хемодијализне технике унапређене у смислу новијих, биокомпатибилнијих мембрана и ултрачисте дијализне течности, и даље се води битка да се повећа стопа преживљавања хемодијализних пацијента и да се адекватно третирају компликације које прате хемодијализни третман. Компликације које прате хемодијализни третман су најчешћи узрок mortalитета пацијената на хемодијализи. Тако волуминозна артериовенска фистула може битно погоршати већ постојећу конгестивну срчану слабост, а секундарни хиперпаратиреоидизам може изазвати калцификације у срцу и крвним судовима. Стимулатори еритропоезе који се користе за третман анемије код пацијента на хемодијализи изазивају хипертензију, а већ постојећу хипертензију погоршавају. Дијализни третман прате и брзе промене нивоа електролита код пацијента, а често се срећу и дијализни ендокардитис и перикардитис. Хемодијализни третман решава проблем уремичног фетора и уремичног перитонитиса, а доноси проблеме попут: анорексије, мучнине, крварења из гастроинтестиналног тракта (због примене хепарина у току самог третмана), гастритиса (гастричну секрецију подстичу секундарни хиперпаратиреоидизам и хиперкалцијемија), дивертикулозе колоне (код пацијената који су на дијализи дужи временски период), асцитеса који могу пратити цисте јетре (због хроничног преоптерећења течностима), хемосидерозе (последица трансфузија крви),



констипација (услед терапије гвожђем), псеудомембранозног колитиса (због пролонгиране терапије антибиотикима), итд..

Када се започне хемодијализа не долази до поправљања постојеће анемије јер долази до појаве нових фактора који је могу провоцирати, као што су: 1) хронична хемолиза (услед тока крви, токсина који се случајно нађу у дијализату, промена температуре и осмоларности дијализне течности), 2) мањак гвожђа (због дијете, губитака крви у дијализатору, честих пункција вена, крварења из гастроинтестиналног, уринарног и гениталног тракта), 3) мањак фолата због дијета, 4) смањена продукција ендогеног еритропоетина (због ефекта супресије трансфузија крви на исту), 5) фиброза костне сржи (последица секундарног хиперпаратиреоидизма).

Компликације које са собом доноси терапија еритропоетином су: појава хипертензије или погоршање постојеће, еритроцитоза, апластична анемија, тромбоза васкуларног приступа, итд... Са започињањем дијализе долази до нормализације времена крварења услед уклањања уремијских токсина, али ће примена хепарина поново продужити време крварења код пацијената на дијализи, као и чињеница да ће доћи до повећања продукције азот монооксида од стране тромбоцита и моноцита због понављаног контакта истих са дијализном мембраном.

Компликације система за дисање пацијената на хемодијализи најчешће се јављају као инфекције (које су последица нарушеног имунитета) и ефузије плеуре (последица примене хепарина) – које су често хеморагичне. Хронична примена неадекватне дијализне дозе може довести до перикардитиса и асцитеса, али та стања могу, као и плеуритис, бити последица вирусне и бактеријске инфекције, конгестивне срчане слабости, неке системске болести и хипопротеинемије.

Код пацијената на дијализи чести су поремећаји коштаног система у склопу секундарног хиперпаратиреоидизма. Третман секундарног хиперпаратиреоидизма калцијумом везаним у фосфате и витамином Д прати нежељена калцификација васкуларног система, док третман фосфатима алуминијума доводи до хроничне интоксикације алуминијумом што за последице има хипохромну микроцитну анемију (због супресије еритропоезе), кахексију и чак енцефалопатију.

Неуролошке манифестације које прате хемодијализни третман могу бити секундарне компликације које се надовезују на примарну бубрежну болест (хипертензивна енцефалопатија, периферна неуропатија, миопатија системских болести), и компликације које су уско везане за сам хемодијализни третман (дијализна деменција, субдурални хематом, енцефалопатије везане за дефицијенције тиамина и биотина, мононеуропатије, хипонатријемички грчеви у мишићима, хипонатријемичке конвулзије и хипофосфатемички миозитис). (9)

Због токсичног ефекта уреје на хепатичну липазу и липопротеинску липазу долази до ремећења метаболизма липида у хроничној бубрежној болести. Хроничну бубрежну болест карактерише хиперлипидотеинија тип IV (карактеришу је повишени липопротеини врло мале

густине – тзв. „VLDL“ и снижени липиди високе густине – тзв. „HDL“). Са започињањем хемодијализне терапије долази до још већег ремећења липидног статуса у смислу да долази до пораста нивоа серумских триглицерида и пада серумског нивоа HDL-а (јер дијализна мембрана задржава HDL). Код оних пацијената на хемодијализном третману који имају нефротски синдром или дијабетесну нефропатију – дислипидемија је још израженија. (10)

Функције плућа и бубрега су узајамно зависне јер се промене ацидо – базне равнотеже (коју регулишу бубрези) одражавају кроз промене респираторне функције. Фибринозни плеуритис, калцификација плућа, предиспонираност за туберкулозу и едем плућа су компликације хроничне бубрежне слабости. Поремећај сна, тзв. синдром „sleep apnea“ је чест симптом терминалне бубрежне слабости будући да се јавља код 60% пацијената у терминалном стадијуму бубрежне слабости. Дифузија угљен-диоксида у дијализат уз алвеоларну хиповентиляцию се сматра узроком хипооксемије дијализних пацијента. Када акутна бубрежна слабост треба да се лечи треба водити рачуна о респираторним манифестацијама преоптерећења течности и метаболичкој алкалози. (11)

Данас знамо да је хронична бубрежна болест важан независан фактор ризика за кардиоваскуларну болест. Лечење фактора ризика за кардиоваскуларну болест успорава и прогресију хроничне бубрежне болести. То је од изузетног значаја будући да се број пацијената са хроничном бубрежном болешћу стално увећава због старења популације и повећања броја пацијената са дијабетесом тип 2 у општој популацији.

Код хемодијализних пацијената малнутриција настаје због удруженог деловања запаљенског процеса и неадекватног уноса протеина и калорија, а манифестује се умањеним нивоом преалбумина, албумина и трансферина. Код пацијента на хемодијализи узроци запаљенских процеса су зависни од коморбидитета и могу бити разноврсни. И коморбидитети и запаљенски процеси имају негативан утицај на апетит стварајући зачарани круг који негативно утиче на нутритивни статус пацијената на хемодијализи. (12)

Туберкулоза која се јавља код пацијената на континуираној хемодијализи одликује се повременом фебрилношћу, анорексијом, губитком у тежини, увећањем јетре, асцитесом, и чешћа је десет пута у пацијента на хемодијализи него у осталој популацији. Туберкулоза код пацијената на хемодијализи је у већини случајева екстрапулмоналне локализације а дијагностикује се најчешће са закашњењем. Када се код пацијента на дијализи појаве тегобе у виду анорексије, губитка тежине, грознице непознатог порекла и/или хепатомегалије – обавезно се разматра могућност туберкулозе. (13)

Примена различитих скала квалитета живота показала је да су симптоми физичке и емотивне природе јако чести у пацијената на дијализи. Преко половине пацијената на дијализи жали се на бол, умор и свраб, а депресија је најчешћи психијатријски поремећај у тој популацији.

Од раније је недвосмислено потврђено да психосоцијални чиниоци имају утицај на исходе пацијената на хемодијализном третману, а скорија истраживања су утврдила да су психосоцијални чиниоци значајни предиктори исхода код тих пацијената. (14, 15, 16)

Показано је да су тегобе на емотивном плану на које се хемодијализни пацијенти жале при испитивањима различитим скалама квалитета живота (као што су „SF-36 Quality of Life“ и „Kidney Disease Quality of Life-KdQoL“) главни предиктор mortalитета. Пацијенти чија се ментална компонента скорa скале „SF-36“ налази у распону од 0-37 имају удвостручен релативни mortalитетни ризик у односу на оне пацијенте чија ментална компонента скорa скале прелази 51. (17)

Адхеренца пацијента на хемодијализној терапији (поштовање одговарајућег режима исхране, дисциплинованост) је комплексан проблем. Адхеренца у великој мери зависи од окружујућих психосоцијалних фактора (породичне ситуације, итд.). (18)

Најчешћи психолошки проблем код пацијента на хемодијализи је депресија (код највећег броја пацијената је умереног степена). Депресија се дијагностикује код великог броја пацијената на дијализи ако се примене адекватни упитници из психијатријске праксе. Ако се том психолошком проблему правовремено посвети пажња, примене одговарајући лекови и психотерапија, може се битно побољшати квалитет живота пацијената на хемодијализи и умањити морбидитет и mortalитет тих пацијената. (19)

Тако је у САД-у, 1993. године, 8,9% пацијента на хемодијализи хоспитализовано због проблема психијатријске природе, и то: 26% пацијента је хоспитализовано због депресије и других афективних поремећаја, 22% због шизофреније и других психотичних поремећаја, 26% због органских мозданих синдрома и 15% због злоупотребе алкохола и дрога. Сваки допринос умањењу проблема са којима се суочавају пацијенти на хемодијализи (ту значајно место чине проблеми психосоцијалне природе) може побољшати квалитет и продужити трајање живота тих пацијента. (20, 21)

У пацијента са терминалном бубрежном слабошћу у односу на пацијенте са нормалном функцијом бубрега чешћи су симптоми гастроинтестиналног тракта у виду бола у абдомену, опстипације, функционалног повраћања и синдрома иритабилних црева. Претпоставке да тегобе

гастроинтестиналног тракта зависе од врсте дијализног третмана потребно је проверити новим истраживањима. (22)

Као што је споменуто, пацијенти на хроничној хемодијализној терапији су због ослабљеног имунитета подложни инфекцијама разноврсне локализације (на месту приступа васкуларном графту, итд.). До пада имунитета тих пацијента долази услед негативног утицаја задржаних уремијских токсина на имуни систем, као и услед чињенице да велики број пацијента на хемодијализи има дијабетес (познато је да је имуни систем дијабетичара слаб). Када се код пацијента са хроничном бубрежном болешћу утврди присуство дијабетеса, то захтева мултидисциплинарни приступ – прилагођавање препоручене дијете контроли гликемије, енергичну елиминацију фактора ризика за кардиоваскуларне болести (фактори ризика се у случају дијабетеса удвостручавају). Због потенцијалне нефротоксичности многих лекова, потребно је обратити посебну пажњу при дозирању лекова код пацијената на хемодијализи. (23)

Када је реч о дијагнози и терапији код пацијената на хемодијализи, оне морају бити прилагођене сваком појединцу понаособ, водећи рачуна о коморбидитетима, географским специфичностима, изложеност факторима средине, итд.. Подаци USRDS“-а су указали да је у 15% смртних исхода узрок инфекција - и то најчешће бактеријемаја или сепса, а затим и плућне инфекције. То је зато јер су, у односу на нормалну популацију, пацијенти са хроничном бубрежном болешћу, као и пацијенти са терминалном бубрежном слабешћу, слабијег имунитета и подложнији бактеријским инфекцијама – нарочито инфекцијама уринарног тракта, пнеумонијама, и сепси. (24, 25)

Код 30% пацијента на континуираној хемодијализи нађени су повишени нивои серумске аланин аминотрансферазе (ALT). Поређењем биопсијом добијеног ткива пацијената са повишеним нивоима „ALT“ и оних пацијента са нормалним нивоима серумске „ALT“ није уочена повезаност повишених нивоа „ALT“ и серолошки потврђеног хепатитиса Б, повишеног серумског нивоа феритина, паренхималне сидерозе, склоности ка задржавању течности и злоупотребе алкохола. (26)

Иако су и опрема за дијализу и дијализне технике данас технолошки усавршене тако да је у великој мери повећан квалитет дијализног третмана, акутне интрадијализне и дугорочне компликације које прате сам дијализни третман још увек битно утичу на преживљавање, морбидитет и квалитет живота пацијента на хемодијализи. За акутне компликације и симптоме (грчеве у мишићима, интрадијализну хипотензију, главобољу, мучнину, свраб, постдијализни губитак енергије) окривљују се интермитентна и/или недовољна пречишћеност дијализног раствора, модалитет дијализног третмана или тип дијализне мембране (тзв. биоинкомпатибилне мембране).

Код пацијента који су на дијализи дуже од пет година често се јавља амилоидоза (за чији настанак се окривљује дијализни третман), где се протеини из крви депонују у зглобовима и тетивама изазивајући бол, тврдоћу, накупљање течности у зглобовима (тегобе карактеристичне за артритис). Ренална остеодистрофија, болест која код деце и одраслих изазива тањење, слабљење и неправилно формирање костију, јавља се код 90% пацијената на дијализи као последица инсуфицијенције бубрега. Код деце у периоду интензивног раста и развоја могу се видети симптоми реналне остеодистрофије и пре него што започну са дијализним третманима. Поред деце, старије особе и жене након менопаузе имају повећан ризик за реналну остеодистрофију.

Свраб се често јавља код пацијената на хемодијализи, а посебно је интензиван у току и непосредно након дијализног третмана. Он настаје као последица утицаја отпадних продуката у крвотоку који се немогу отклонити коришћеним дијализним мембранама, и као последица високих нивоа паратироидног хормона (који нивелира серумске концентрације калцијума и фосфора). Свраб се може третирати на различите начине: излагањем пацијената ултравиолетном светлу, пероралном терапијом антихистаминицима новије генерације, превенцијом исушивања коже кремама на бази ланолина и камфора, кремама на бази капсаицина.

Код пацијената на дијализи чести су поремећаји сна: несаница, синдром „sleep apnea“ (хркање у сну испрекидано прекидима у дисању), а са прогресијом болести се јавља и „инверзија сна“ (несаница ноћу, поспаност у току дана, главобоља и депресија). Синдром „sleep apnea“ се третира кориговањем телесне тежине, променом положаја за спавање, чак и ношењем маски које суптилно континуирано убацују ваздух у дисајне путеве кроз нос („nasal continuous positive airway pressure – CPAP“). Несаница код пацијента на хемодијализи може бити и последица свраба, синдрома „немирних ногу“ (за који се сматра да је последица оштећења нерава, као и хемијске неравнотеже у организму), синдрома „изненадног шутирања“, и значајно ремети квалитет живота. Од помоћи за третман несанице тих пацијента могу бити: умерене телесне вежбе у току дана (не пред спавање, смањење конзумације кофеина, алкохола и дувана, топле купке, бензодиазепини, чак и леводопа (мада је основна индикација за њену примену третман Паркинсонове болести). (27)

Мада дијализни третман продужава живот пацијентима за које је неопходан, он не може да у потпуности замени функцију бубрега, јер стандардно коришћени дијализатори уклањају само 12-15% метаболичких отпадних раствора и токсина из тела и немају многе екстреторне и регулаторне функције које бубрег има. Екстреторне функције бубрега су значајне - поготову хормонска, па се дијализни пацијенти суочавају са проблемима анемије, поремећаја менструалног циклуса, и импотенције. Са продужетком трајања дијализе, пацијенти могу развити низ компликација као што су: хипертензија, хипотензија, срчана слабост, аритмија, перикардитис, болест коронарних артерија, инфаркт миокарда, итд.. Због ослабљеног имунитета пацијената на хемодијализи често долази до

инфекције васкуларног приступа, честе су и инфекције респираторног система, уринарног система (нефротуберкулоза је нпр.честа), као и вирусни хепатитис.

Узроци анемије код дијализних пацијената су разноврсни: смањена екскреција хематопоетина од стране бубрега, појачана инхибиција костне сржи метаболичким отпадним продукtima, анорексија пацијената - која доводи до недовољног уноса протеина, фолата, витамина, итд.. (28)

Чести пратиоци хроничне дијализе су и стања попут дијализне остеопатије (као њена последица долази до хроничних болова у костима - тј.осталгије, фрактура итд.) и дијализна енцефалопатија (тзв. „дијализна деменција“) која се манифестује отежаним говором, најпре тешкоћом у формирању речи, а затим и дискинезијом, парастезијом, тремором, епилепсијом, чак и дистрофијом и деменцијом. Дијализа ефикасно разрешава привремене компликације које се дешавају код пацијената са хроничном уремијом, нпр. при животно угрожавајућем порасту серумског креатинина, али употреба дијализе у дужем временском периоду без вођења рачуна о резидуалној бубрежној функцији - може изазвати комплетну атрофију бубрега.

Хемодијализни пацијенти од симптома неуролошке природе најчешће у оквиру својих тегоба наводе главобољу. Студија која је истраживала учесталост и клиничке и демографске особености главобоља код пацијената на хемодијализи није утврдила статистички значајну повезаност главобоља са факторима као што су: пол, старост, индекс телесне масе, укупно трајање дијализног лечења, узрок терминалне бубрежне слабости, артеријски крвни притисак, број еритроцита, серумски ниво хемоглобина, уреје, креатинина, глукозе, крвног параметра (конкретно „МСНС“), протеина, натријума и калијума. Интернационална класификација главобоља из 2004. године (тзв. „ICHD-II“) исте сврстава на групу примарних (то су тензионе и мигренозне главобоље) и групу секундарних (главобоље због артеријске хипертензије). Класификовањем главобоља је заправо утврђено да се симптоми преплићу, те да главобоље пацијента на хемодијализи нису униформних клиничких карактеристика. (29) Главобоље и грчеви у мишићима се код пацијента на хемодијализи јављају периодично и озбиљно ремете квалитет живота тих пацијента. (30)

Хроничан дијализни третман (дефинисан као трајање дијализног третмана дуже од 3 месеца) у неким студијама доведен је у везу са повишеним ризиком за добијање канцера. Такви налази истакли су неопходност редовног скрининга пацијента на хроничном дијализном третману. (31)

Симптоми и тегобе доњег дела уринарног тракта, у литератури спомињани као тзв. „LUTS“ („lower urinary tract symptoms“) јављају се код деце са хроничном бубрежном слабошћу, и могу да перзистирају чак иако дође до трансплантације бубрега код тих пацијената. Због тога се „LUTS“ доводи у везу само са терминалном слабошћу бубрега, као стањем организма. Пацијенти који су на листи чекања за трансплантацију бубрега суочавају се са проблемима попут: нестабилности

детрусора, слабости контроле сфинктера, хиперсензитивности и лоше комплијансе бешике. Присуство „LUTS“-а код пацијента на хемодијализи утврђује се постављањем упита пацијентима о њиховој субјективној процени функција као што су: ургентност и учесталост мокрења, ноктурија, осећај непотпуног пражњења, појава „прекидања и слабљења млаза урина“. Упити који се постављају пацијентима испитују квалитет споменутих функција (испитују се исте функције за оба пола), а клинички валидан и највише коришћен упитник у те сврхе је тзв. „IPSS“. Отприлике четвртина пацијената са терминалном бубрежном слабошћу има симптоме везане за доњи део уринарног тракта, тзв. „LUTS“, а уз помоћ „IPSS“-а је утврђено да су то тегобе умереног до тежег степена. Ноктурија је присутна код 63,8% пацијента на дијализи. Ургентност микције и ноктурија значајно повећавају ризик од пада и остеопоротичних фрактура код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу. Потребна су даља истраживања како би се утврдило како на најбољи могући начин лечити симптоме доњег дела уринарног тракта код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу. (32)

Код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману честе су главобоље које се јављају у току и непосредно након дијализног третмана. Главобоље које одговарају критеријумима међународне класификације главобоља („International Headache Classification of Headache Disorders“) јављају се по униформном обрасцу: чешће су код мушкараца, јављају се најчешће у четвртном сату дијализног третмана и најчешће трају четири сата, пулзирајућег су карактера, јаког интензитета, локализоване су у предњим партијама главе – обострано. Главобоље код пацијената на хроничној хемодијализи имају толико међусобне сличности и специфичности да се закључује да су посебан ентитет, што тумачење патофизиологије тог феномена чини посебно изазовним. У студији која је поредила групу хемодијализних пацијената са главобољама и групу хемодијализних пацијената без главобоља није нађена статистички значајна разлика у погледу параметара као што су: пол, животно доба, просечно трајање лечења на хемодијализи, основна болест (која је и довела до терминалног стадијума бубрежне слабости), средње вредности серумских нивоа уреје, креатинина, натријума и калијума. Статистички значајна разлика између те две групе пацијената нађена је у погледу средњих вредности дијастолног притиска.

Проспективна студија учесталости главобоља код пацијената на хемодијализи је показала да чак 70% пацијената пријављује постојање главобоље, и да је главобоље које прате сам дијализни третман тешко класификовати. Показано је и да чак 26,7% пацијената наводи значајно олакшање у погледу учесталости и тежине главобоља са започињањем лечења на хемодијализи. (33)

Сматра се да су у основи патофизиолошког механизма „хемодијализних главобоља“ пораст плазматских нивоа брадикинина и последична активација азотног оксида (NO) - који се дешавају у

току самог дијализног третмана. На главобољу се жали отприлике 70% пацијената на хемодијализи, али се код њих 30-48% може говорити о тзв. „хемодијализној главобољи“. (34)

„International Headache Society“ је 2004. године дало критеријуме за дијагнозу хемодијализне главобоље: 1) Најмање три напада акутне главобоље који задовољавају критеријуме 3 и 4. 2) Да је пацијент на хемодијализном третману. 3) Главобоља се јавља током најмање половине хемодијализне сесије. 4) Главобоља престаје унутар 72 часа од завршетка хемодијализне сесије или у случају трансплантације - ишчезава у потпуности. (35)

Како је комплетан патофизиолошки механизам хемодијализне главобоље и даље недовољно разјашњен, адекватно препознавање и класификовање хемодијализне главобоље остаје изазов. Извесне студије које се базирају на вађењу крви у току самог дијализног третмана доводе у везу ниске плазматске нивое ренина и главобоље које се јављају у току и непосредно након дијализног третмана. Налази тих студија упућују да код пацијента који немају главобоље временски везане за сам дијализни третман – плазматски нивои ренина остају у нормали. (36)

Код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману, а који имају хроничне главобоље, уочава се поред ниских плазматских нивоа ренина и низак плазматски ниво алдостерона и повишен крвни притисак, као и низак плазматски ниво минералокортикоида „18ОН-DOC“. (37)

Уремија се доводи у везу са многим ендокриним поремећајима и може бити узрок мултипле ендокринопатије. Код пацијенткиња на хемодијализи чести су поремећаји менструалног циклуса - који се разноврсно манифестују. Поред њих, у честе манифестације поремећаја функције полних жлезда спадају и галактореја, умањен либидо, ановулаторни циклуси, аменореја и инфертилитет.

Менструални поремећаји се грубе сврставају као: аменореја, дисменореја, олигоменореја и дисфункционално утерино крварење. Потпун изостанак менструалног крварења је аменореја, која може бити: 1) примарна и 2) секундарна. Примарна аменореја је изостанак појављивања менструалног крварења до 16 године (просек менархе је 12 година), док је секундарна аменореја период привременог изостанка менструације код жена које су имале менструалне циклусе. Секундарна аменореја је чешћа појава у односу на примарну аменореју. Повремен изостанак менструације се не може сматрати аменорејом - већ изостанак од најмање три менструална циклуса у низу који ако потраје дуже води ка неплодности и остеопорози.

Феномен примарне аменореје може бити изазван психијатријским поремећајима, хормонском неравнотежом, малнутрицијом, наглим губитком телесне тежине, великом мршавошћу или великом дебљином, употребом антидепресива, седатива, стероида, хероина, изложеношћу хроничном стресу, хроничном болешћу. Примарна аменореја је најчешће последица одложеног почетка пубертета (због наследних фактора, интезивне физичке активности, слабе исхране, итд.), хипотиреоидизма или



тумора хипофизе. Секундарна аменореја је најчешће узрокована трудноћом, престанком узимања оралних контрацептива, стресом, депресијом, анорексијом, појединим лековима, туморима јајника, полицистичним јајницима.

Олигоменореја је поремећај где су периоди између менструалних циклуса варирајући, дужи од 35 дана, тако да у просеку жене имају четири до девет циклуса годишње. Пацијенткиње са олигоменорејом могу имати проблема са зачећем, и из тог разлога пити лекове за плодност. Те пацијенткиње због мањка естрогена имају већи ризик за развитак остеопорозе, кардиоваскуларних болести и канцера материце. Олигоменореја може бити узрокована: полицистичним јајницима, емоционалним стресом, хроничном болешћу, претераном физичком активношћу, естроген-секретујућим туморима, коришћењем анаболичких стероида, слабом исхраном, а код адолесцената - физичком незрелошћу или недовољном усклађеношћу повратне спреге између хипоталамуса, хипофизе и јајника. Олигоменореју има смисла лечити код жена које нису близу менопаузе, најчешће хормонима и контрацептивним пилулама (ако је узрок синдром полицистичних јајника), чак и хомеопатијом и традиционалним лековима. Код здравих жена, адекватна исхрана и физичке вежбе могу позитивно утицати на олигоменореју.

Ако се при проучавању менструалних дисфункција пацијенткиња на хемодијализи пође од критеријума да је олигоменореја појава менструалног циклуса у интервалу од 35 до 90 дана, а аменореја одсуство менструалног циклуса у трајању од најмање шест месеци, долази се до закључка да су пацијенткиње склоне разноврсним поремећајима менструалног циклуса. Такође се долази до закључка да је хиперпролактинемија честа у тих пацијенткиња са менструалним поремећајима. Што су пацијенткиње дуже на хемодијализном третману, долази до редукције нивоа пролактина за најмање 20% и нормализације менструалног циклуса. (38)

Хиперпролактинемија у великој мери утиче на поремећаје менструалног циклуса пацијената на хемодијализној терапији. Са дужим трајањем хемодијализне терапије долази до смањења серумског нивоа пролактина што доводи до поправљања регулације менструалног циклуса. (39)

Утврђено је су серумски нивои гонадотропина код пацијенткиња на хемодијализи такви да су нивои лутеинизирајућих хормона високи, а фоликулостимулирајућих ниски. Поремећаји репродуктивног система који се често срећу код пацијената са терминалном бубрежном болешћу код пацијента женског пола се тумаче повишеним плазматским нивоима пролактина и хормона раста који ремете спрегу хипоталамус – хипофиза. До поремећаја долази због токсичног дејства високих серумских нивоа уреје, а за последицу имају пад либида, поремећај менструалних циклуса, ановулаторне циклусе и инфертилитет. У здравих жена, естроген стимулише гонадотропни (лутеинизирајући – „LH“) хормон, док код пацијенткиња на хемодијализи вештачка стимулација

оваријума кломифеном доводи до пораста „LH“, али до пораста нивоа естрогена у тих пацијенткиња не долази. (40)

Уредни менструални циклуси се виђају код пацијенткиња на самом почетку хемодијализних третмана. Касније, како дијализни третмани одмичу, 50-100% пацијенткиња на хемодијализном третману је у аменореји. Од оних пацијенткиња које нису у аменореји, 50-80% њих има олигоменореју, менометрорагију или хиперменореју. Студија која је пратила пацијенткиње на хемодијализном третману у трајању од 66 месеци утврдила је да се са почетком хемодијализног третмана аменореја појављује код 80% пацијенткиња, али да код само 30% пацијенткиња долази до перзистирања аменореје током времена.

Мада је непобитно најбољи третман за пацијенте са терминалном бубрежном слабошћу трансплантација бубрега, хемодијализни третман не само да продужава живот пацијентима, већ и нормализује регулацију осовине хипофиза – хипоталамус – оваријуми.

Дисфункционално крварење из утеруса је абнормално ирегуларно крварење из утеруса које није прозроковано тумором, трудноћом, инфекцијом, нити је последица претеране стимулације утеруса естрогеном. Дисфункционално утерино крварење се код жена најчешће јавља на крају и на самом почетку њиховог репродуктивног живота. (41)

Хемодијафилтрација и хемофилтрација као конвективни модалитети дијализног третмана сматрају се даљим напретком у односу на стандардну дифузивну хемодијализу. Постоји више механизма чија активација доводи до симптома и неугодности које прате сам дијализни третман. Код пацијената који су на тзв. „биоинкомпатибилним мембранама“, а дијализирају се три пута недељно - три пута недељно долази до активирања комплемената и ћелија имуног одговора, годинама. Због тих понављаних провокација имуног одговора, симптоми и компликације које прате дијализни третман постају нарочито интезивни код тих пацијената. (42)

Епидемиолошке студије су својим налазима о умањеном морбидитету и морталитету дуго охрабривале употребу семисинтетичких и синтетичких мембрана. Међутим, резултати проспективних рандомизираних студија о употреби биокомпатибилних мембрана су дуго били контрадикторни. Дијализа високог флукса омогућава пролаз молекула средње величине али превенира случајни пролаз протеинских молекула из крви. На тај начин,  $\beta$ 2-микроглобулин, који се сматра одговорним за амилоидозу, уклања се мембранама високог флукса у проценту од 70%. Мембране високог флукса захваљујући својој већој пермеабилности омогућавају знатно брже уклањање течности што је есенцијално код хемодијафилтрације која омогућава брже уклањање и замену течности. Бржи протоци течности носе ризик од контаминације фрагментима бактерија, тзв.ендотоксинима - који се могу вратити у крвоток, проћи заштитну баријеру црева и подстаћи

имуни одговор организма. Код савременијих дијализатора, употреба додатних филтера омогућава „ултрачисту дијализну течност“ где је ризик од контаминације дијализата сведен на минимум.

Водичи за адекватну дијализу заснивају се на уклањању уреје и препоручена доза изражена кроз „ $K_t/V$ “ може се постићи и дијализом ниског и дијализом високог флукса. Незадовољавање минимума „ $K_t/V$ “ врло брзо се одражава на опште стање и преживљавање пацијената, нарочито оних без резидуалне бубрежне функције. (43)

Водич дијализне стратегије „Guideline 2.1. EBPG“ из 2007. године препоручује употребу синтетичких мембрана високог флукса у циљу превенирања дугорочних компликација хемодијализне терапије. Према том водичу, специфичне индикације за примену дијализатора са мембранама високог флукса би биле: смањење учесталости дијализне амилоидозе; унапређење контроле хиперфосфатемије; смањење кардиоваскуларног ризика; побољшање контроле анемије. „Guideline 2.1. EBPG“ се заснивао на резултатима тада јединог постојећег проспективног рандомизираниог контролисаног истраживања – „HEMO“ студије. У оквиру „HEMO“ студије није нађена значајна разлика у преживљавању (у студијској популацији као целини) између пацијената који су на третману дијализним мембранама високог флукса и оних пацијената који су на третману дијализним мембранама ниског флукса. Додатне анализе у оквиру „HEMO“ студије су указале да је дијализа са мембранама високог флукса умањила смртност од срчаних узрока и смртност од свих узрока код пацијената који су дужи период на хемодијализи. Те додатне анализе су указале на бенефит дијализе са мембранама високог флукса - али не у довољној мери да се могу везати за препоруку јаче снаге у водичу. „HEMO“ студија је изведена у САД-у, и била подложна финансијским утицајима профитабилних фирми, што треба узети у обзир.

Друго велико рандомизирано контролисано истраживање - „MPO“ студија, које је објављено у децембру 2008. године, било је дизајнирано да буде сензитивније на утицај третмана у односу на „HEMO“ студију, са пацијентима бирањем да имају већи морталитетни ризик (који започињу дијализу са серумским нивоом албумина испод 40 g/dl). За „HEMO“ студију су бирани превалентни пацијенти који тек започињу дијализу, као и они који су дуго на дијализи, са укупним просеком „дијализног стажа“ од 3,7.година.

„MPO“ студија није нашла значајну разлику у преживљавању између пацијената третираних дијализом са мембранама високог и пацијената третираних мембранама ниског флукса када се узме у обзир целокупна популација. Ако се узму у обзир пацијенти који у студију улазе са серумским нивоом албумина нижим од 40g/dl долази се до података о редукцији морталитета од 37% код пацијената третираних дијализом са мембранама високог флукса. Даље анализе у оквиру „MPO“ студије су указале на значајан бенефит у погледу преживљавања у пацијената са дијабетесом који су на третману хемодијализом са мембранама високог флукса, као и на значајно смањење серумског

нивоа  $\beta 2$ -микроглобулина код пацијената на дијализи мембранама високог флуksa - у општој популацији.

„MPO“ студија је показала висок степен доказа за бенефит у преживљавању код високоризичних пацијената (где је ниво серумског албумина испод 40g/dl) и висок степен доказа за смањење нивоа  $\beta 2$ -микроглобулина у општој популацији код употребе високог флуksa. Умерен и низак ниво доказа за повећање у стопи преживљавања „MPO“ студија показује за дијабетичаре који су на третману дијализом са мембранама високог флуksa. „MPO“ студија не пружа доказе о повећаној стопи преживљавања за остале подгрупе пацијената и популацију у целини. У клиничкој пракси, избор између дијализе са мембранама високог и ниског флуksa је одређен и финансијским разлозима јер употреба дијализатора са мембранама високог флуksa захтева употребу ултрачисте дијализне течности, што знатно поскупљује трошкове третмана. Мада водичи не дају прецизне препоруке, индикована је употреба дијализатора код свих пацијената - где се она може приуштити. Препоруке за допуну водича „Guideline 2.1. EBPG“ би укључивале следеће сугестије: 1) синтетичке мембране високог флуksa би требало користити за одлагање дугорочних компликација хемодијализне терапије у високоризичних пацијената (где је ниво серумског албумина испод 40g /dl), 2) и из разлога смањења серумског нивоа  $\beta 2$ -микроглобулина - требало би их користити код свих пацијената. (44)

Терминалну бубрежну инсуфицијенцију као стање прати нагомилавање токсина у крви јер бубрези немогу да у довољној мери елиминишу те супстанце. Пацијенти који су у стању терминалне бубрежне слабости подвргавају се хемодијализи са мембранама ниског или високог флуksa (веће поре уклањају токсине веће молекуларне величине) како би се токсини очистили из тела.

Дијализа високог флуksa захтева мала техничка подешавања већ постојећих дијализних система, и зато је усваја све већи број дијализних центара. Хемодијализа са мембранама високог флуksa је тренутно водећи терапијски модалитет у свету. Употреба дијализе високог флуksa је у сталном порасту зато што пацијентима који су на конвенционалној дијализи (тј. на дијализи мембранама ниског флуksa, а то су углавном целулозне мембране) кроз бољи биокомпабилитет и појачано уклањање уремичких токсина обезбеђује умањење изузетно високог морбидитета и морталитета. (45)

Хемодијализа високог флуksa је у недавном рандомизираним контролисаним клиничким истраживању препозната као бољи терапијски модалитет за пацијенте са дијабетесом и оне са ниским серумским нивоима албумина поредећи са хемодијализом ниског флуksa. Своју нову важну примену хемодијализа данас налази у лечењу срчане слабости и мултиплог мијелома. Сталан труд да се хемодијализним пацијентима обезбеди што бољи квалитет живота доводи до интересовања за развита нових терапијских модалитета – као што је нпр. идеја о вештачком бубрегу, која је тек у

развоју. Могуће је да ће напоран рад претклиничара и клиничара у лечењу раних фаза бубрежне слабости једнога дана довести до значајног смањења броја пацијената код којих је хемодијализа једино преостало решење.

Опсервационим студијама дошло се до података да третман хемодијализом са мембранама високог флукса доводи до смањења ризика за обољевање од кардиоваскуларних болести код пацијената на хроничном хемодијализном третману (код којих је ризик обољевања од кардиоваскуларних болести висок). У току су рандомизирани, контролисани студије, од којих се очекује потврда резултата опсервационих студија. (46, 47)

Неслагање о патогенези реналне анемије је још увек актуелно. За настанак реналне анемије сматрају се одговорним механизми: 1) релативне дефицијенције еритропоетина, и/или 2) уремичне инхибиције еритропоезе. Познато је да дијализна терапија повећава нивое резидуалног ендогеног еритропоетина и егзогенног резидуалног хуманог еритропоетина, мада до сада није изолована супстанца која у уремији супресивно делује на процес еритропоезе. Није тачно утврђено у којој мери модалитет и квантитет дијализног третмана утичу на ефикасност терапије еритропоетином.

Сматра се да до боље контроле анемије код пацијената који су на хемодијализном третману мембранама високог флукса (уз подразумевано коришћење „ултрачисте дијализне течности“) долази због већег уклањања молекула средње и веће величине, као и због умањене микробиолошке и пирогене контаминације дијализног раствора. (48)

Контролисана проспективна студија која је испитивала утицај замене целулозних мембрана ниског флукса полисулфонским мембранама високог флукса на липидне параметре, дошла је до следећих резултата: укупни триглицериди и VLDL холестерол су опали, а пропорција HDL-а је повећана у полисулфонској групи високог флукса, док су ове варијабле остале неизмењене у групи третираној хемодијализом са целулозним мембранама. Код пацијената који су на третману хемодијализом високог флукса није дошло до промена серумских нивоа укупног холестерола и LDL холестерола, паратиroidног хормона, албумина, нити је дошло до промене у телесној маси. (49, 50)

Савремени хемодијализни системи често имају нерешен проблем неадекватне биокомпатибилности који доводи до акутних реакција које могу трајно оштетити пацијенте на хемодијализи. Новији високоефикасни дијализатори углавном имају и биокомпатибилне мембране.

Захваљујући побољшаној биокомпатибилности и већем уклањању уремичких токсина (што смањује морбидитет и морталитет хемодијализних пацијената) хемодијализа високог флукса је сада најраширенији модалитет дијализне терапије у свету.

Две велике рандомизирани студије су показале да код пацијената који су третиран хемодијализом високог флукса долази до смањења морталитета дијабетичара, пацијената са хипоалбуминемијом и оних који су на хемодијализи дуже од 3,7. година. Као најчешће спомињани недостатак вискокофикасне дијализе је велики ризик од контаминације дијализата који доводи до запаљенске реакције и дугорочно повећава морбидитет пацијената на хемодијализи.

Још увек није до краја разјашњено да ли разлике у клиничкој слици пацијената на третману различитим модалитетима хемодијализне терапије потичу од разлика у биокомпабилитету, клиренсу молекула средње величине или услед разлика у интеракцији између биокомпабилитета и флукса. (51)

Вискокофиксана дијализа се због потребе скраћења дијализног третмана развија од седамдесетих година двадесетог века. Подешавања која су унапредила биокомпабилитет и довела до повећаног уклањања амилоидогеног  $\beta 2$ -микроглобулина, такође су довела и до пораста употребе вискокофикасне и хемодијализе високог флукса деведесетих година прошлог века, док је „популарност“ мембрана ниског флукса опала.

Употреба нових модалитета хемодијализне терапије је у порасту а да притом бенефити и ризици њихове примене нису још увек задовољавајуће дефинисани. Литература је у протеклих десет година пружила контроверзне дефиниције вискокофикасне дијализе и дијализе високог флукса. Квантитет дијализног третмана данас је дефинисан карактеристикама дијализатора, брзинама протока крви и дијализата, у истој мери као и временом. У прошлости, квантитет дијализног третмана је био задовољавајуће дефинисан временом јер су ефикасност дијализе и брзине крвног протока имали тенденцију да буду ниски. Данас се време трајања третмана не узима као задовољавајућа експресија квантитета дијализног третмана јер је ефикасност по јединици времена високо варијабилна.

Флукс дијализне мембране се дефинише кроз клиренс  $\beta 2$ -микроглобулина који је молекул средње величине. У прошлости су мембране високог флукса традиционално биле синтетске и изазивале су мањи инфламаторни одговор у поређењу са стандардним биоинкомпатибилним мембранама од купрофана. Због тога су првобитне студије заиста указивале на побољшане исходе пацијената на хемодијализном третману са мембранама високог флукса, што није потврђено накнадним студијама. Временом је разлика у цени између два типа мембране постала мања што је довело до шире употребе биоинкомпатибилних мембрана у рутинској пракси. Резултати рандомизираних клиничких студија су потврдили да пацијентима на хроничном хемодијализном третману употреба мембрана високог флукса доноси предност у преживљавању. Да ли је та утврђена предност у преживљавању последица врсте дијализне мембране, или је последица побољшања у квалитету дијализне течности, или пак напретка у клиничким процедурама, тек треба да се утврди.

Новији високоефикасни дијализатори углавном имају и биокомпатибилне мембране. Целулозне мембране су најчешће ниског флукса, а синтетичке могу бити и ниског и високог флукса (флукс је дефинисан кроз коефицијент ултрафилтрације – као количина течности која пролази кроз саму мембрану при датом трансмембранском притиску). (52)

Дијализне мембране у контакту са крвним елементима изазивају реакцију имуног система код пацијената на хемодијализи. Старије целулозне мембране углавном изазивају већи инфламаторни одговор у односу на новије, синтетичке мембране - које се сматрају „биокомпатибилнијим“. Биокомпатибилност се одређује кроз различите параметре: активацију комплемента, активацију неутрофилног супероксида, као и активацију IL-1, TNF, IL-6 и CRP-а. Неадекватна биокомпатибилност има краткорочни утицај на здравље пацијената (као што су грозница и краткоћа даха), али носи и дугорочне последице (амилоидоза, атерогенеза и смртни исход). (53)

Четири водеће екстракорпоралне терапије високих перформанси за пацијенте са терминалном бубрежном болешћу данас су: високоефикасна хемодијализа, дијализа високог флукса, интермитентна хемофилтрација и интермитентна хемодијафилтрација. Флукс је конвенционално дефинисан као брзина протока воде кроз хемодијализну мембрану. Растворене течности се уклањају конвекцијом (на тај начин се уклањају течни лекови). Пермеабилитет је мера брзине клиренса молекула средње молекуларне тежине ( $\beta 2$ -микроглобулин који је тежине 11800 далтона узима се као сурогат). Високопермеабилним се сматрају дијализатори који омогућавају клиренс  $\beta 2$ -микроглобулина преко 20 ml/min под уобичајеним протоком и условима ултрафилтрације. Између флукса воде и брзине клиренса молекула средње молекуларне тежине постоји корелација, па се термин „мембрана високог флукса“ често користи за мембрану високог пермеабилитета. Високоефикасна хемодијализа је дефинисана као третман у којем клиренс уреје превазилази 210 ml/min. Мембране високе ефикасности могу бити целулозне или синтетичке. Мембране могу бити високе и ниске ефикасности што зависи од материјала који их сачињава, количине воде коју уклањају (која се изражава коефицијентом ултрафилтрације -  $K_{uf}$ ), као и од уклањања молекула средње молекуларне тежине (што се изражава као клиренс  $\beta 2$ -микроглобулина).

Дијализа високог флукса може се договорно дефинисати као дијализа где је клиренс  $\beta 2$ -микроглобулина већи од 20 ml/min. Флукс је мера капацитета ултрафилтрације. Из тог разлога и високи и ниски флукс се изражавају кроз коефицијент ултрафилтрације ( $K_{uf}$ ), где је код хемодијализе мембранама ниског флукса вредност  $K_{uf}$ -а испод 10 ml/ h/mm Hg, а код хемодијализе мембранама високог флукса вредност  $K_{uf}$ -а изнад 20 ml/ h/mm Hg. Пермеабилитет се сматра мером клиренса молекула средње молекуларне величине (као што је  $\beta 2$ -микроглобулин). Имајући у виду постојање корелације између флукса и пермеабилитета, дијализном мембраном ниског пермеабилитета се сматра мембрана чији је клиренс  $\beta 2$ -микроглобулина мањи од 10 ml/min. Аналогно томе, дијализном

мембраном високог пермеабилитета се сматра дијализна мембрана чији је клиренс  $\beta_2$ -микроглобулина већи од 20 ml/min.

Ефикасност је мера клиренса уреје, па се, у складу са тим, појмови ниске и високе ефикасности заснивају на вредностима коефицијента трансфера (КоА). Ниска ефикасност дијализног третмана је при вредностима КоА које су ниже од 500 ml/min, док је висока ефикасност дијализног третмана је при вредностима КоА које су више од 600 ml/min.

Појам „ефикасности“ се односи на капацитет да се уклања уреа, док се појам „флука“ односи на капацитет да се уклања вода (индиректно се односи на уклањање молекула средње молекуларне величине). Целулозне мембране постоје као мембране ниског или мембране високог флука. Синтетичке мембране такође могу бити ниског или високог флука.

Високоефикасне мембране су обично мембране велике површине (тзв. „surface areas“). Тако постоје мембране ниског флука и мале ефикасности, као што су целулозни ацетат (СА 90 – где је „surface area“ 0,9 m<sup>2</sup>) и купрамонијум (CF 12 – где је „surface area“ 0,7 m<sup>2</sup>). Мембране високог флука и ниске ефикасности су: полисулфон (F50 – где је „surface area“ 0,9 m<sup>2</sup>) и полиакрилонитрил (PAN 150 – где је „surface area“ 1 m<sup>2</sup>). Целулозни триацетат (CT 190 – где је „surface area“ 1,9 m<sup>2</sup>) и полисулфон (F80 – где је „surface area“ 1,8 m<sup>2</sup>) су мембране високог флука и високе ефикасности. (54, 55)

Мултицентрична рандомизирана контролисана студија која је имала за циљ да тестира употребу биокомпатибилне мембране великих пора у поређењу са употребом конвенционалне целулозне мембране (током дванаестонедељног праћења) је указала на нижу инциденцу коштаних цисти и/или синдрома карпалног тунела у пацијената третираних мембранама високог флука у поређењу са оним пацијентима који су били на дијализном третману мембранама ниског флука. (56, 57, 58)

За хемодијализу високог флука није утврђено да умањује морталитет од свих узрока код пацијената који имају срчану болест, али је потврђен допринос исте побољшању исхода код пацијента са срчаном болешћу. (59) Пацијенти на хроничном хемодијализном третману који болују од дијабетеса су показали статистички значајан бенефит у преживљавању са мембранама високог флука у односу на третман са мембранама ниског флука. (60)

Мембране високог флука уклањају отпадне продукте веће молекуларне тежине у поређењу са мембранама ниског флука које имају поре мање величине. Није до краја разјашњено да ли појачана елиминација распадних продуката доноси бенефит у смислу дугорочног преживљавања пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флука. (61, 62, 63)



Рандомизирана проспективна студија (која је истраживала да ли мембране високог флукса модификују липидни профил и профил хомоцистеина), није указала на статистички значајне разлике у погледу серумских вредности хомоцистеина, липопротеина, укупног холестерола, HDL-а, LDL-а и триглицерида, а које су узроковане употребом дијализних мембрана високог или ниског флукса. (64)

Анемија се у пацијената који су на хемодијализном третману појављује рано и погоршава са пропадањем реналне функције. Када је нелечена, анемија битно ремети квалитет живота пацијената на хемодијализи јер људи са тежим обликом анемије немају снагу да устану из постеље. Лечење анемије код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману је битан део њиховог целокупног лечења јер значајно поравља њихов квалитет живота. Неадекватно лечена анемија може довести и до срчаних болести, повишене стопе хоспитализација, чак и до смрти. Продукција еритропоетина, који сигнализира костној сржи да производи црвена крвна зрнца, је, поред уклањања токсина, најважнија функција бубрега. Са слабљењем функције бубрега, продукција еритропоетина се смањује, доводећи до анемије. Симптоми анемије су разноврсни и укључују: осећај слабости, осећај замора, краткоћу даха, вртоглавицу, убрзан рад срца, немогућност да се јасно мисли. Дијагноза анемије се поставља једноставним тестовима крви, као што су: одређивање нивоа серумског гвожђа, хематокрита (Hct – тј. процентуалне вредности дела крви који чине еритроцити) и хемоглобина (Hgb). О анемији се говори када вредност хематокрита падне испод 37% код мушкараца и жена у постменопаузи, односно испод 33% код жена које су у генеративном периоду.

Анемија је окарактерисана као главни предиктор морбидитета и морталитета у пацијената са терминалном бубрежном слабошћу који су на хемодијализној терапији. Упркос примени еритропоетина, који је скуп лек, и који знатно подиже трошкове терапије, анемија перзистира код чак 20-30% пацијената на хемодијализној терапији. Студија која је истраживала да ли уклањање крупних и молекула средње величине (који се сматрају инхибиторима еритропоезе) доводи до боље контроле анемије, показала је да је код пацијената који су на хемодијализном третману мембранама високог флукса дошло до значајног пораста серумског нивоа хемоглобина, иако су примењене дозе еритропоетина биле значајно ниже ( $p < 0.001$ ). У тој студији је такође показано да је код пацијената који су били на хемодијализном третману са мембранама високог флукса ниво  $\beta_2$ -микроглобулина и фосфора био значајно нижи ( $p < 0,001$ ), док су код пацијената на хемодијализном третману са мембранама ниског флукса, нивои  $\beta_2$ -микроглобулина и фосфора значајно порасли ( $p < 0,05$ ). Резултати студије су указали да употреба мембрана високог флукса може помоћи у контроли реналне анемије и смањивању трошкова терапије услед побољшаног клиренса молекула умерене и велике молекуларне тежине - тзв. инхибитора еритропоезе. (65)

Док су резултати опсервационих студија указивали да третман хемодијализом са мембранама високог флукса може смањити морбидитет и морталитет пацијената на хемодијализи, „НЕМО“

студија није показала статистички значајан ефекат више дијализне дозе и мембрана високог флукса на преживљавање и обољевање код пацијената на хроничном хемодијализном третману. Међутим, резултати „НМО“ студије су указали да је хронична бубрежна слабост главни узрок хоспитализација код срчаних болести. У студији која је истраживала ефекте различитих синтетичких мембрана на лабораторијске параметре и преживљавање код пацијената на хроничној хемодијализној терапији, није уочена разлика у лабораторијским параметрима између пацијената изложених хемодијализној терапији са мембранама високог флукса и оних на хемодијализној терапији са мембранама ниског флукса. (66, 67)

Хемодијализа високог флукса није редуковала морталитет од свих узрока код срчаних болести али је побољшала исходе код срчаних болести – што је још увек предмет испитивања. Пацијенти са дијабетесом су показали значајан бенефит у преживљавању када се ставе на хемодијализу високог флукса. Високоефикасни дијализатори нису довели до смањења морталитета у општој популацији, али је показано да смањују морталитет код пацијената са дијабетесом и пацијената чији су серумски нивои албумина испод 40 g/dl.

Неопходне су студије са дужим временом праћења и великим бројем испитаника како би се појаснили ефекти биокомпатибилних мембрана и различитих терапијских модалитета на морбидитет и морталитет пацијената на хемодијализној терапији, али је због рандомизације и високе стопе „опadaња пацијената“ извођење таквих студија тешко. (68, 69, 70)

Највећи недостатак хемодијализе високог флукса је употреба дијализне течности која често није чиста и може угрозити здравље пацијената. Из бактериолошки контаминирани дијализне течности фрагменти ендотоксина и других бактеријских супстанци могу (чак иако је број бактерија и концентрација ендотоксина у оквиру граница прихваћених стандарда чистоће дијализне течности - ти стандарди су често дискутабилни) ући у крвоток пацијента конвективним трансфером (повратном филтрацијом), или кретањем дуж концентрационог градијента (повратном дифузијом). Када се пацијенти на хемодијализи понављано излажу повратном транспорту контамината дијализата долази до погоршања уремијом изазваног имуног одговора што доприноси дугорочном морбидитету.

Данас технологија нуди решење које омогућава добијање ултрачисте дијализне течности – кертрици од сувог бикарбонатног праха предупредују ризик повратног транспорта, а филтери задржавају бактерије и ендотоксине. Употребом ултрачисте дијализне течности (која задовољава стандард: бактерије < 0,1 CFU/ml и ендотоксини < 0,03 IU/ml) потврђено је умањење инфламације и коморбидитета у клиничким истраживањима која употребу ултрачисте дијализне течности пореде са употребом комерцијалне дијализне течности. ERA (European Renal Association) и бројна национална удружења Европе и Јапана препоручују употребу ултрачисте дијализне течности за хемодијализу високог флукса. (71, 72)

На исходе пацијената који су на хемодијализи утичу пермеабилитет и биокомпабилитет као две главне особине дијализних мембрана. Ране опсервационе студије су указале да је хемодијализни третман биоинкомпатибилним целулозним мембранама повезан са 20% већим mortalитетом у поређењу са хемодијализним третманом биокомпатибилним целулозним и синтетичким мембранама. Уочена разлика у погледу mortalитета између третмана биокомпатибилним и биоинкомпатибилним мембранама се тумачи разликама које постоје у активацији комплемента, као и постојећим разликама у погледу флукса воде и клиренса већих молекула.

Ниједна проспективна студија довољне биостатичке снаге није истраживала у дужем периоду времена утицај биокомпабилитета дијализне мембране на mortalитет пацијената који су на хроничном хемодијализном третману.

Контролисане студије пацијената са акутно насталом бубрежном слабошћу нису изнеле закључке о ефекту биокомпабилитета дијализних мембрана на mortalитет. Данас је употреба биокомпатибилних мембрана „водећи тренд“, мада фаворизовање синтетичких над супституисаним целулозним мембранама није за сада оправдано адекватним доказима. Изведене опсервационе студије су указале на боље исходе код дијализних пацијената третираних са мембранама високог флукса. (73, 74, 75)

Резултати првог проспективног рандомизираниог контролисаног истраживања - „НМО“ студије, нису потврдили резултате претходних неколико опсервационих студија. Резултати „НМО“ студије нису показали бенефит у погледу mortalитета код пацијената на третману мембранама високог флукса у поређењу са пацијентима који су на третману мембранама ниског флукса. Изузетак од ових резултата представља mortalитет проузрокован болестима срца - где је уочено значајно смањење код пацијената који су на третману мембранама високог флукса. Такође је уочен бенефит у погледу mortalитета код пацијента са дијабетесом који су на хроничној хемодијализној терапији. (76)

Подаци „US Renal Data System“ из 2005. године су показали да је петогодишње преживљавање пацијената са дијабетесом који су на хроничној хемодијализној терапији износило само 27%. Због тога се дијабетес сматра важним „confounding“ фактором у студијама које се баве исходима пацијента на хемодијализном третману. У „post hoc“ анализи заснованој на подацима базе „Немачке студије дијабетеса и дијализе“ испитиван је утицај биокомпабилитета и флукса дијализних мембрана на исходе (комбинован кардиоваскуларни исход и mortalитет од свих узрока) код пацијената са инсулино-независним дијабетесом који су на хроничном хемодијализном третману. Резултати те „post hoc“ анализе указали су на бенефит у преживљавању код пацијента на хемодијализном третману мембранама високог флукса у односу на пацијенте који су на третману синтетичким мембранама ниског флукса. (77) Резултати анализе су добијени након релативно дугог

периода праћења (четири године), и били су у складу са резултатима опсервационих студија. Веза која постоји између пермеабилитета дијализне мембране и морталитета пацијената на хроничном хемодијализном третману може остати неразјашњена када се дужи период времена испитују пацијенти са лошијом прогнозом.

У првобитној анализи „НЕМО“ студије испитивану популацију је чинило 44% пацијената са дијабетесом, тако да се преживљавање пацијената није разликовало између група. Секундарна анализа „НЕМО“ студије се односила на субпопулацију пацијената који су на хемодијализи дуже од 3,7. година, и она је показала да постоји бенефит у погледу морталитета од свих узрока код пацијената који су на хемодијализном третману са мембранама високог флукса. Опадање морталитета код пацијената на хемодијализном третману са мембранама високог флукса тумачи се клиренсом већих молекула (који остају задржани у крви пацијента дијализираних мембранама ниског флукса), а који представљају уремијске токсине. (78)

Две опсервационе студије су у својим резултатима показале постојање бенефита у преживљавању код пацијената на третману хемодијафилтрацијом од 35% и бенефита у преживљавању код пацијената на третману хемодијализом од 37%. Хемодијафилтрација је због уклањања молекула механизмом конвекције у стању да уклања веће молекуле ефикасније од дијализе високог флукса. Уклоњени молекули су потенцијални токсини са много познатих ефеката, који утичу на кардиоваскуларне факторе ризика и систолну функцију левог вентрикула, имају утицај на нутритивни статус и испољавају имуносупресивно дејство. (79, 80)

Пацијенти са дијабетесом који су на хроничној хемодијализној терапији имају појачану оксидацију протеина и гликолизацију поредећи са пацијентима без дијабетеса који су на хемодијализној терапији. Дијализне мембране са већом величином пора имају својство да умањују концентрације гликолизираних крајњих продуката дијализе и оксидисаних липопротеина ниске густине у крви. Због уочене везе између пада концентрација ових супстанци у крви и преживљавања, сви пацијенти, а нарочито пацијенти који болују од дијабетеса, могу имати бенефит од дијализе са мембранама високог флукса. Тај бенефит се види кроз опадање релативног ризика за морталитет од свих узрока у мултифакторској анализи. Мултифакторска анализа релативног ризика за морталитет је подржала резултате опсервационе студије Nakim-а и коаутора. (81, 82)

Дијализне мембране се могу класификовати у погледу биокомпабилитета у три класе квалитета (у једној класи се комбинују синтетичке и семисинтетичке без рачунања на разлике у флуксу). Анализа ефекта биокомпабилитета на преживљавање је спроведена у мета-анализи McLeod-а и коаутора. Мета-анализа је обухватила 32 рандомизираних, квазирандомизираних и контролисаних студије прелаза правећи разлику између целулозних, модификованих целулозних и синтетичких

дијализних мембрана узимајући за исходе – морталитет и друге са дијализом повезане догађаје. (83, 84, 85)

Три студије које су укључивале 468 пацијената су истраживале ефекте целулозних и синтетичких мембрана у периоду од 18 до 24 месеци нису показале разлику у преживљавању која се доводи у везу са типом дијализне мембране.

Због сличне селективне пропустљивости три различите класе мембрана ниског флукса, интеракција мембране са хуморалним и целуларним системима у крви представља објашњење за разлику која се уочава у исходима пацијената на хемодијализном третману. Целулозне дијализне мембране доводе до интензивне активације система комплемената и појачаног стварања реактивних кисеоничних продуката. Семисинтетичке мембране и синтетичке мембране имају исте ефекте, али у мањем обиму. Интензивна активација система комплемената и појачано стварање реактивних кисеоничних продуката може бити окидач системске инфламације код пацијената на хемодијализи, што доводи до повећаног кардиоваскуларног ризика и морталитета. Маркери инфламације као што су високо-сензитивни Ц-реактивни протеин и интерлеукин 6 су и предиктори малнутриције – што је у складу са налазима да је бољи нутритивни статус (независно од флукса) уочен код пацијената на хемодијализном третману са биокompatibilним мембранама ниског флукса него код пацијената на третману са целулозним мембранама ниског флукса. (86)

Серумски ниво албумина је познати предиктор морталитета. Разлике у пермеабилитету дијализних мембрана заједно са директним интеракцијама крв-мембрана утичу на исходе пацијената на хемодијализи. (87, 88)

Хронична инфламација изазвана бактеријском контаминацијом дијализата (чак и када је контаминација у оквиру прописаних граница чистоће) утиче на преживљавање пацијената на хроничном хемодијализном третману. Синтетичке мембране у односу на целулозне мембране боље адсорбују пирогене из дијализата, спречавају њихов прелазак у крв и изазивање запаљенског одговора. (89)

У публикованим опсервационим анализама је показано да пацијенти са дијабетесом имају бенефит од примене терапије са синтетичким мембранама високог флукса. Међутим, „post hoc“ анализе тих опсервационих студија се по поузданости не приближавају проспективним рандомизираним студијама (прилагођавање за важне варијабле се ради у мултиваријантној логистичкој регресији) јер се селекциони „bias“ који фаворизује групу пацијената третирану синтетичким дијализним мембранама не може искључити. Опсервационим студијама је утврђено да пацијенти оболели од инсулино-независног дијабетеса који су на континуираној хемодијализној терапији могу имати бенефит у погледу морталитета (од свих узрока) - од већег пермеабилитета и

бољег биокомпабилитета дијализних мембрана. Уклањање уремијских токсина веће молекуларне тежине доводи се у узрочну везу са умањењем степена директних и индиректних крв-мембрана интеракција. (90)

Сигнификантан бенефит код примене синтетичких мембрана (које су и најбољег биокомпабилитета) показан је у погледу комбинованих исхода – као што су цереброваскуларни и кардиоваскуларни догађаји. Ефекат дијализног третмана са мембранама високог флукса на исходе пацијената на дијализи није довољно испитан. Због тога је неопходно да велико проспективно истраживање покаже каузални ефекат флукса дијализне мембране на преживљавање хемодијализних пацијената са високим ризиком. (91)

Дијализна терапија је омогућила дугорочно преживљавање пацијената у терминалном стадијуму бубрежне слабости, мада је праћена дугорочним компликацијама - попут амилоидозе. Бета-2-амилоидоза је препозната као специфична компликација хроничног дијализног третмана у Јапану, давне 1985. године. Чињеница да мембране високог флукса и мембране високих перформанси уклањају молекуле веће молекуларне тежине (у које се сврстава и бета-2-микроглобулин) се тумачи бољим биокомпабилитетом тих мембрана у односу на конвенционалне несубституисане целулозне мембране. Познато је да бољи биокомпабилитет доприноси мањој инциденци бета-2-амилоидозе и њеној бољој прогнози, али још увек нису потврђени сви дугорочни ефекти дијализних мембрана. (92, 93, 94)

Дијализне мембране које су значајне порозности за веће молекуле (са клиренсом бета-2-микроглобулина већим од 20 ml/min) омогућавају високу вредност коефицијента ултрафилтрације ( $\text{CUF} > 15\text{ml/mmHg}$  по сату). Употреба нових модалитета хемодијализе је у сталном порасту, а клинички ризици који прате ове терапије високих перформанси нису до краја познати.

Данас знамо да квантитет дијализног третмана није дефинисан само временом, већ у великој мери и карактеристикама дијализатора, циркулацијом крви и протоком дијализата. У прошлости је ефикасност циркулације дијализата и крви била ниска па је квантитет дијализног третмана био добро дефинисан временом. Данас је прихваћено становиште да трајање дијализног третмана није корисна експресија квантитета третмана - због високе варијабилности те ефикасности.

Употреба дијализе високог флукса је рапидно расла иако није било јасних података о клиничкој ефективности овог модалитета хемодијализе. У ретроспективној студији која је поредила mortalitet и стопе хоспитализације међу пацијентима на хемодијализи високог флукса и конвенционалној хемодијализи, и где је мултиваријатна анализа била прилагођена за старост, пол, етничко порекло, тип бубрежне слабости, коморбидитет, трајање крајњег стадијума бубрежне слабости - показано је да је годишњи mortalitet био значајно мањи код пацијената третираних

хемодијализом високог флука поредећи са пацијентима на конвенционалној хемодијализи. Разлика у броју пријема у болницу међу пацијентима на хемодијализи високог флука и конвенционалној хемодијализи није била статистички значајна. Сви ти налази су охрабрили извођење рандомизираних контролисаних студија, ради разјашњавања свих опречности.

Значајан пораст клиренса уреје из крви у односу на стандардне дијализаторе се постиже хемодијализним третманом са мембранама високог флука (као што су полисулфон, полиметилакрилат, полиакрилонитрил). (95)

Хемодијализа високог флука доноси више бенефита пацијентима на хроничном хемодијализном третману, од којих је најбрже остварив бенефит у погледу скраћења времена трајања дијализног третмана. Важан бенефит који доноси примена дијализатора са мембранама високог флука је уклањање супстанци веће молекуларне тежине, као што је нпр.  $\beta$ 2-микроглобулин (који је одговоран за артропатију која се повезује са дијализом). (96, 97, 98) Хемодијализа високог флука са собом носи извесне клиничке ризике: 1) често доводи до повећане стопе интрадијализне хипотензије, 2) може довести до прераног отказивања васкуларног приступа, и 3) враћања нестерилног дијализата и ендотоксина назад у циркулацију хемодијализног пацијента. (99)

Главним узроком морбидитета и морталитета пацијената са терминалном бубрежном болешћу сматра се поремећај великих крвних судова, превасходно коронарних артерија. Најчешће обољење коронарних артерија је атеросклероза, која настаје као резултат збирног дејства абнормалности липопротеина плазме и фактора који оштећују ендотел крвних судова. Главним факторима ризика за коронарну болест срца сматрају се повишене концентрације LDL у плазми и снижене концентрације HDL-а у плазми, често удружене са повишеним концентрацијама триглицерида у плазми. Данас је опште познато да су ниски плазматски нивои HDL-а и повишени плазматски нивои триглицерида чести пратиоци терминалне бубрежне болести. (100)

Дијализа високог флука се разликује од конвенционалне дијализе ниског флука на много начина - а две најочигледније разлике су бољи биокомпабилитет и повећан флукс већих молекула. Најбоље испитан и најчешће лечен поремећај липида који се повезује са атеросклерозом је пораст циркулишућих нивоа LDL-а.

Дијабетеси и хронична бубрежна слабост су болести које током година хроничитета воде ка васкуларној болести, а у клиничким истраживањима нису доведене у везу са повећаним нивоом LDL-а. Код тих болести су повишени нивои триглицерида и липопротеина веома ниске густине (VLDL), као и снижени нивои HDL-а настали као последица повишеног VLDL-а.

Повишени плазматски нивои триглицерида и низак HDL се повезују са повишеним ризиком за коронарну болест срца а да притом нема података који јасно указују да промене у профилу

липопротеина мењају инциденцу или напредовање коронарне болести срца. Сматра се да међу тзв. „уремијским токсинима“ бар један има утицај на метаболизам липопротеина као што је нпр. нелипопротеински инхибитор липопротеинске липазе („LPL“) – који је брзином лимитирани хидролизни ензим липопротеина велике густине („HDL“). За инхибитор липопротеинске липазе се зна да повећава плазматске нивое VLDL-а, а смањује нивое HDL-а.

Употреба биокомпатибилних дијализних мембрана високог флуksа доводи се у везу са побољшањем профила плазматских липопротеина, нпр. употребом полисулфонских мембрана високог флуksа код пацијената са терминалном бубрежном болешћу долази до пада нивоа плазматских триглицерида и пораста нивоа „HDL“-а што се сматра последицом повећаног уклањања инхибитора LPL-а. У здравих особа инјекција хепарина може да активира липопротеинску липазу (LPL).

И продукција неутрофилних кисеоничних радикала показује тренд нормализације у току третмана дијализом високог флуksа, мада долази до пролазног пораста у најранијем току дијализног третмана. Пад у продукцији кисеоничних радикала се доводи у везу са побољшањем у неким, али не свим мерењима протеинске оксидације, али је то значајан бенефит за пацијенте - уз чињеницу да је показано да је учесталост дијализног третмана важан фактор у смањивању оксидативног стреса у хемодијализних пацијената. Из више експерименталних модела закључено је да су кисеонични радикали медијатори оштећења бубрежног ткива. Процес атеросклерозе код пацијената на хемодијализи се убрзава као последица оксидације липопротеина мале густине (LDL). (101, 102, 103)

Дизајн „MPO“ студије је осмишљен тако да тестира хипотезу да високи флуks побољшава исходе код пацијената на хемодијализи који имају ниске серумске нивое албумина. „MPO“ студија је обезбедила висок степен (ниво доказа А) доказа о побољшаном преживљавању које доноси употреба мембрана високог флуksа у тзв. „високоризичних пацијената“ (код којих је серумски ниво албумина  $\leq 40$  g/dl). „MPO“ студија је обезбедила и ниво доказа „А“ за ефекат високог флуksа на умањење нивоа серумског бета2-микроглобулина. У клиничкој пракси употреба дијализних мембрана ниског флуksа оправдава се финансијским разлозима, а повољни ефекти високог флуksа долазе до изражаја тек уз употребу „ултрачисте дијализне течности“. Препорука „MPO“ студије заснована на доказима високог квалитета је да синтетичке мембране високог флуksа треба користити ради одлагања дугорочних компликација хемодијализне терапије код пацијената са високим ризиком (то су пацијенти чији су серумски нивои албумина 40 g/dl, или мањи). Због чињенице да је применом дијализе са синтетичким мембранама високог флуksа уочено смањење серумског нивоа бета2-микроглобулина, примена мембрана високог флуksа препоручује се чак и код пацијената са ниским ризиком (за шта постоји слаба препорука уз низак квалитет доказа). (104)



Хемодијализа високог флукса је модалитет дијализног третмана који је настао у циљу побољшања ефикасности дијализе, а показао се успешним како у циљу побољшања ефикасности дијализе, тако и у скраћењу времена трајања дијализног третмана. Дијализа високог флукса се заснива на принципу употребе дијализатора са мембранама већих пора које уклањају уремијске токсине и отпадне течности. „BUN”-а („Blood urea nitrogen“), тзв. крвни уремијски азот, је мера свих токсина које бубрези нормално отклањају. Захваљујући дијализи високог флукса, „BUN” се уклања много брже што је од великог значаја будући да постоје докази о томе да велики молекули имају кључну улогу у изазивању тзв. „уремијских симптома“. Уремијски симптоми су подједнако опасни и иритирајући за пацијенте на дијализном третману. (105, 106)

Молекули који су сувише велики да би могли да се уклоне конвенционалном дијализом уклањају се дијализаторима високог флукса. Један од тих молекула је и  $\beta_2$ -микроглобулин (који изазива артритис у дијализних пацијената), а уклања се само дијализом са мембранама високог флукса. У прилог томе су и изјаве пацијената о умањеном болу у зглобовима када се са третмана конвенционалном дијализом пребаце на третман дијализом високог флукса. Поре које су веће величине омогућавају брже уклањање течности, а главним бенефитом дијализе са мембранама високог флукса сматра се уклањање крупних молекула.

Контролор ултрафилтрације је специјална направа која спречава пребрзо уклањање течности у току дијализног третмана које доводи до опасних падова нивоа крвног притиска. Контролор ултрафилтрације омогућава прецизну регулацију отклоњеног волумена течности чиме се избегава премашивање волумена отклоњене течности. Такође, уз помоћ контролора ултрафилтрације омогућено је прецизно уклањање врло малих волумена (нпр. и оних до четири литара по часу), што се не може постићи конвенционалном дијализом. Такође, течност се уклања континуирано и повремено, а толеранција на уклањање већих волумена течности је боља, праћена са смањењем броја неугодних симптома који је иначе прате.

Једна битна карактеристика хемодијализе високог флукса је да она примењује више брзине протока крви и дијализата. Када се код конвенционалне дијализе повећа брзина протока крви, нпр. преко 300 ml/min, то доводи до минималног повећања ефикасности дијализе. Код хемодијализе са мембранама високог флукса, повећање протока крви до 450 ml/min доводи до значајних побољшања у ефикасности дијализе. Повећање брзине протока дијализата доводи до бржег уклањања токсина.

Нефролози користе метод прорачуна, тзв. „urea kinetic modeling“, како би се за сваког пацијента на хемодијализном третману одредила тачна прескрипција дијализе. „Urea kinetic modeling“ користи карактеристике перформанси дијализатора и телесну масу пацијента у циљу процене времена неопходног за дијализу поштујући националне стандарде за адекватни дијализни третман и узимајући резидуалну реналну функцију у обзир.

Дијализа високог флукса (често именована као високоефикасна дијализа) је знатно ефикаснија у односу на конвенционалну дијализу јер омогућава скраћење времена дијализирања и до 25%. На тај начин, пацијенти добијају адекватан дијализни третман уз минимизирање неугодности које прате дијализни третман дугог временског трајања. Ипак, неће сви пацијенти моћи да битно скрате трајање дијализног третмана када се пребаце са третмана конвенционалним на третман дијализаторима са мембранама високог флукса. То је последица варијације у индивидуалним карактеристикама сваког пацијента – што је битно назначити. (107)

Битан аспект дијализе са мембранама високог флукса и других модалитета модерне дијализе је употреба бикарбонатног дијализата. Данас је примена бикарбоната као дијализатног пуфера рутинска. У прошлости је коришћен ацетат као дијализатни пуфер, али је он изазивао дилатацију крвних судова и последично смањење крвног притиска током дијализног третмана. Мембране високог флукса су у односу на мембране конвенционалних дијализатора биокомпатибилније и имају тенденцију да у мањој мери стимулишу имуни систем организма. (108)

Мембране високог флукса због своје биокомпатибилности доводе до минимизирања алергијске симптоматологије као и минимизирања промена у броју белих крвних зрнаца (те промене су изражене код мање компатибилних мембрана). Пирогене реакције се сматрају највећим недостатаком дијализе високог флукса, а изазива их присуство делића мртвих бактерија у дијализату. Пирогене реакције су праћене високим температурама, и мада у највећем броју случајева нису опасне, неугодне су за пацијента и често захтевају кратко време хоспитализације ради опсервације. Неки нефролози сматрају да је због ширих пора дијализатора са мембранама високог флукса олакшан пролаз делића бактерија у крвоток пацијента, па је могућност за настанак пирогених реакција повећана – та опсервација чека потврду. (109)

Пацијенти који се подвргавају хемодијализи са мембранама високог флукса не треба да начине било какве измене са њихове тачке гледишта у излагању дијализном третману. Субјективно се пацијенти на хемодијализном третману са мембранама високог флукса заиста осећају боље - што се нарочито огледа у смањењу или одсуству постдијализног умора.

Из опсервационих студија су добијени контрадикторни подаци у погледу тога да ли дијализа високог флукса нуди бенефит у преживљавању поредећи са дијализом са мембранама ниског флукса. „DOPS“ истраживачка група је пружила податке који нису показали било какав ефекат биокомпатибилитета или флукса на морталитет од свих узрока код хемодијализних пацијената у Јапану. Две велике проспективне рандомизирание студије нису успеле да покажу бенефит у преживљавању када се дијализа са мембранама високог флукса пореди са стандардном дијализом са мембранама ниског флукса. У САД-у је спроведена „НЕМО“ студија у којој је учествовало 1800 рандомизираних пацијената, у тзв. „2 X 2“ дизајну, изложених дијализи са мембранама високог или

ниског флуksа, високим или ниским дијализним дозама. У „НЕМО“ студији није показано да услед примене мембрана високог флуksа долази до значајне редукције морталитета узрокованог болестима срца. „Post hoc“ анализа те студије је доказала постојање бенефита у преживљавању код пацијената који су на хемодијализном третману дуже од 3,7. година. Још једном, накнадном студијом, доказано је смањење смртности од претходно непознате цереброваскуларне болести код пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флуksа. (110)

Примена хемодијализе високог флуksа је баланс између науке, адекватне клиничке процене и практичности. Бактеријска контаминација комерцијалних дијализних течности је тешко предвидива и представља сталну потенцијалну претњу за здравље пацијената на хемодијализном третману. „EDTA-ERA“ и велики број националних нефролошких друштава Европе и Јапана препоручују употребу искључиво ултрачисте дијализне течности за све пацијенте на дијализи са мембранама високог флуksа. Постоје различити „нивои чистоће дијализне течности“, тако да се данас могу превенирати стања и болести која су последица контаминације дијализата. Међутим, честе су и суптилније компликације здравственог стања пацијената које су последица коришћења „мање него ултрачисте дијализне течности“. Све те компликације се могу превенирати добро утврђеним процедурама које нису скупе. (111)

Европска мултицентрична „МРО“ студија је у својој анализи субпопулације пацијената код којих је серумски ниво албумина испод 40 g/dl (тзв. негативни прогностички фактор) показала знатно више стопе преживљавања код пацијената на хемодијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте на третману са дијализним мембранама ниског флуksа. Општа анализа 647 инцидентних пацијената у оквиру „МРО“ студије није показала предност у преживљавању код пацијената на дијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте на третману мембранама са ниским флуksом. Стопа преживљавања код пацијената са дијабетес мелитусом је виша код оних пацијената који су на хемодијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте који су на третману мембранама ниског флуksа. Подаци које је изложила „МРО“ студија указују да хемодијализа високог флуksа доноси бенефит бар у неким субпопулацијама пацијената. Тако је бенефит у погледу стопе преживљавања код примене хемодијализе високог флуksа уочен код пацијената са дијабетесом, код пацијената са ниским серумским концентрацијама албумина (мањим од 40 g/dl), и пацијената који су на хемодијализи дуже од 3,7. година. Добијене резултате треба интерпретирати са опрезом, јер се до података дошло „post hoc“ анализом – која је подложна разним ограничењима и осетљива на „bias“.

„НЕМО“ студија је највећа објављена лонгитудинална студија која се бавила нутритивним статусом пацијената на хроничном хемодијализном третману. Јачина студије се заснивала на великом броју праћених пацијената, рандомизацији пацијената изложених различитом флуksу и

различитој дијализној дози, подацима сакупљеним уз поштовање стандарда и периодичној обуци особља за прикупљање података.

У оквиру „НЕМО“ студије праћено је више од 1800 пацијената током 2,8.година (у просеку). Мерења серумских нивоа албумина вршена су једном месечно, при чему су пацијенти били на дијеталној исхрани, стопа протеинског катаболизма им је еквилибрисана – као и телесна тежина. Пацијенти су се сами изјашњавали о томе какав им је апетит. „НЕМО“ студија није била нутриционална интервентна студија јер су дијететичари само пратили нутриционални статус и интервенисали само ако је исти поремећен. Тако се дошло до закључка да се средњи нивои серумског албумина у свакодневној клиничкој пракси код насумичног узорка хроничних хемодијализних пацијената нису изменили битније током девет година праћења. Код тих пацијената је запажен мали пад у антропометријским мерењима изведеним у студији. Наиме, током три године дошло је до малог пада у тежини од 2,7. килограма као последица релативно честог мерења промена тежине у „НЕМО“ студији и интервенције дијететичара при промени тежине већој 10% од основне линије. Током трогодишњег праћења на нивое серумског албумина и постдијализну тежину није имала утицаја ниједна од студијска интервенција. Мада доза и флуks могу у извесну степену утицати на нутритивне параметре - ниједна од спроведених интервенција није довела до детериорације нутриционалног статуса током целог трајања студије. (112)

Проспективна, „самоконтролисана“ студија је изведена са циљем да се утврди да ли долази до промена у микроинфламаторном статусу код пацијената који су на третману хемодијализом ниског флуksа када се преведу на третман хемодијализом високог флуksа (уз коришћење ултрачистог дијализата). У тој студији су у ту сврху одређивани серумски нивои Ц-реактивног протеина (CRP), интерлеукина 1 (IL-1), интерлеукина 6 (IL-6) и албумина и притом је утврђено да су нивои CRP и IL-1 остали неизмењени при замени ниског флуksа високим флуksом у трајању од 12 месеци. Серумски нивои IL-6 су показали промену након замене дијализатора ниског флуksа дијализатором високог флуksа у временским интервалима од 0, 6 и 12. месеци указујући да употреба дијализатора високог флуksа може заиста повољно утицати на микроинфламаторни статус пацијената на континуираној хемодијализи. (113)

Основна карактеристика хемодијализатора је семипермеабилна мембрана која врши селекцију плазматских течности на основу њихове молекуларне величине, а главни ефекат дијализе је уклањање токсина. Дифузивно кретање кроз мембрану је директно пропорционално концентрационом градијенту течности кроз мембрану (из крви ка дијализату). Уклањање било ког одређеног токсина или сурогата токсина дијализатором није адекватна мера функције тог дијализатора јер је стопа уклањања токсина (или сурогата токсина) директно зависна од његове серумске концентрације. При стабилном стању „inputa“ и „outputa“, брзина уклањања токсина је и

мера стварања токсина - што је феномен независан од дијализе. Главни циљ дијализе је снижити концентрације токсина у крви код пацијената на дијализном третману али концентрације токсина у крви нису адекватна мера ефекта дијализирања зато што њихова брзина стварања варира. Често је спомињан пример пацијента који се налази у критичном стању - у уремијској коми, а има ниске вредности крвног азота уреје (тзв. „BUN“) као последицу малог уноса протеина. Као мера ефекта дијализе узима се клиренс дијализатора.

Клиренс течности је мера функције дијализатора и у индиректној је вези са токсичношћу. Течности чији се клиренс мери не морају нужно бити токсичне, а идеалан маркер клиренса би требало да има следеће особине: 1) да је лако мерљив, 2) да се акумулира у уремији, и 3) да се лако уклања посредством дијализатора. Свим тим захтевима за сада најбоље одговара уреа. Будуће студије ће вероватно указати на специфичне маркере за уремијску токсичност а до тада се уреа може користити као маркер раствора јер се њоме мери клиренс дијализатора а не токсичност. У прилог томе је и чињеница да ретко окривљујемо само један раствор за уремијску токсичност и ретко појединачни раствор доминира као токсин. NCDS (National Cooperative Dialysis Study) нам је указала да је клиренс уреје, пре него његова концентрација у крви, индикатор успеха или неуспеха дијализе и може да нам послужи да предвидимо исход пацијента на хемодијализи.

Дефиниција клиренса је да је он мера брзине уклањања неке супстанце из крви, у којој та супстанца у одређеној концентрацији постоји. Клиренс је раствор специфична мера ефективности дијализатора (означена симболом К). Са порастом брзине протока крви и дијализата у дијализатору расте и клиренс растворених супстанци – али умањеном брзином. „ $K_{\text{DA}}$ -dialyser mass transfer coefficient“ је максимални клиренс који се може постићи за одређену супстанцу растворену у крви при неодређеној брзини протока крви и дијализата у дијализатору. (114)

У погледу mortalитета од свих узрока код пацијената на хроничном хемодијализном третману након периода праћења од 4,5. година није нађена значајна разлика између пацијената који су на третману дијализним мембранама високог и пацијената на третману дијализним мембранама ниског флукса. Такође је утврђено да је дијализа са мембранама високог флукса редуковала ризик за mortalитет од срчаних узрока, као и ризик за хоспитализације узроковане срчаном болешћу. Код пацијената на хроничном хемодијализном третману код којих су серумски нивои албумина већи од 40 g/dL није нађена значајна разлика у mortalитету између пацијената на хемодијализној терапији са мембранама високог и оних на терапији са мембранама ниског флукса. У погледу исхода пријема у болницу који воде инфекцији или смртном исходу – није нађена значајна разлика између пацијената који су на третману са мембранама високог и оних пацијента који су на третману са мембранама ниског флукса. Такође, није нађена значајна разлика у погледу исхода хоспиталних пријема везаних за васкуларне проблеме између пацијената на третману са дијализним мембранама високог и оних на

третману са дијализним мембранама ниског флуksа. Ти резултати се интерпретирају опрезно због ограничења које са собом носи употреба „2x2“ дизајна.

Продужена дијализа са мембранама високог флуksа омогућава елиминацију миоглобина са клиренсом миоглобина који показује супериорност у односу на друге дијализне технике. (115) Мембране високог флуksа омогућавају напредак у превенирању акутног оштећења бубрега и избегавању комплетног губитка бубрежне функције у пацијената са рабдомиолизом али су ипак даље студије потребне како би се утврдило да ли је могуће побољшање стопе опоравка бубрега или пак побољшање у погледу смањења морталитета код пацијената са акутним бубрежним оштећењем насталим као последица рабдомиолизе.

У различитим експерименталним моделима бубрежних болести показано је да су кисеонични радикали медијатори у процесу који настаје при повреди бубрега. Кисеонични радикали су, користећи механизам оксидације липопротеина мале густине (LDL), медијатори у процесу убрзане атеросклерозе код пацијената на хроничном хемодијализном третману. Континуирана изложеност липопротеина мале густине процесу оксидације доприноси високој стопи кардиоваскуларне болести код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману. Постојање процеса оксидације протеина и липида код пацијената на хемодијализном третману доказано је у бројним студијама. Јасно је да се хемодијализни пацијенти налазе у стању континуираног оксидативног стреса. Код пацијената на континуираној хемодијализној терапији непосредно пред дијализни третман постоји појачана продукција неутрофилних кисеоничних радикала и значајна оксидација протеина - што се може видети по плазматским нивоима слободних карбонилних и сулфахидрилних група. У току дијализног третмана са мембранама високог флуksа долази до нормализације продукције кисеоничних радикала упркос пролазном порасту те продукције у раним фазама дијализног третмана. Тај забележени пад продукције кисеоничних слободних радикала можемо довести у везу са побољшањем у неким, али не и у свим процесима протеинске оксидације. На ниво слободних радикала у плазми битно утиче и учесталост дијализног третмана (нпр. - колико пута недељно се пацијент дијализира), а не само врста коришћене дијализне мембране. (116, 117)

Утврђено је да до побољшања липопротеинског профила код пацијената који су дуго на хемодијализном третману може доћи након примене полисулфонских мембрана, чак и применом полисулфонских мембрана ниског флуksа. (118)

„МРО“ студија је поредила морталитет од свих узрока између пацијената који су били на дијализном третману са мембранама високог флуksа и оних пацијената који су били на третману са мембранама ниског флуksа у испитиваној популацији од 738. пацијената. У испитиваној популацији сачињеној од 738. пацијената, већина испитаника је имала вредности серумског албумина од 40 g/dL и мање од те вредности. Тзв. „confounding“ фактор неадекватне дијализне дозе избегнут је редовном

контролом параметара Kt/V, и подешавањем тих параметара на минимум Kt/V од 1,2. На крају седмогодишњег праћења у оквиру „МРО“ студије је запажено значајно смањење релативног ризика за морталитет од свих узрока од 37% код пацијената који су били на хемодијализном третману са мембранама високог флуksа (7,3%), у поређењу са пацијентима који су били на третману са мембранама ниског флуksа (10,4%). Међу дијабетичарима, за групу пацијената која је била на третману мембранама високог флуksа је утврђено постојање значајно веће предности у погледу преживљавања у односу на групу пацијената која је била на третману мембранама ниског флуksа. У погледу хоспитализација од свих узрока или хоспитализација због инфекција, или пак компликација васкуларне природе, није уочена значајна разлика међу групама који су биле на третману са мембранама различитог флуksа. Што се тиче бубрежне функције, она није била значајно боље очувана у групи пацијената који су били на дијализном третману са мембранама високог флуksа. Подаци из „Dialysis Outcomes Practice Patterns Study“ базе података су показали да отприлике 60% хемодијализних пацијената широм Европе имају нивое серумског албумина од 40 g/dL и мање, што чини резултате „МРО“ студије примењивим на више од 60% опште хемодијализне популације.

Дијабетес постаје значајан узрок настанка терминалне бубрежне болести у Европи и сада се сматра да дијабетес има приближно 30% пацијената са терминалном бубрежном болешћу који започињу хемодијализу. Стога се очекује да ће резултати „МРО“ студије имати још већи значај, јер дијабетична субпопулација наставља да се увећава. И мембране високог и мембране ниског флуksа могу да уклањају мање молекуле као што је уреa, али многи од тих токсина мале молекуларне тежине не испољавају биолошку активност. Токсини веће молекуларне тежине се повезују са увећаним ризиком за настанак кардиоваскуларних болести од којих често обољевају пацијенти на хроничном хемодијализном третману - тако да је сасвим логично да уклањање тих токсина великих молекуларних тежина доноси бенефит пацијентима. (119)

Распрострањено мишљење да високе дијализне дозе и хемодијализа високог флуksа утичу на квалитет живота и дужину живота пацијената који су на хемодијализном третману испитивано је у оквиру „НМО“ студије. Утврђено је да је скор скале „SF-36“ нижи него у здравој популацији, али је „ментална компонента“ тог скорa скоро нормална. Такође је утврђено да је интервенција – дијализни третман доноси пацијентима значајно умањење бола и већи бољитак у физичким компонентама скорa, али су сви ти ефекти мали спрам природне варијабилности скорa. Мембране високог флуksа се, према досадашњим сазнањима, немогу довести у везу са статистички значајним разликама у квалитету живота пацијената на хемодијализном третману. (120, 121)

У студији која је правила компаративну анализу дугорочних исхода код пацијената који су на третману хемодијализацијом („HDF“) и дугорочних исхода код пацијената који су на третману хемодијализом високог флуksа („HD“) није потврђена хипотеза о предности хемодијализације као

терапијског модалитета над хемодијализом високог флукса. Резултати те студије нису показали да постоји предност хемодијафилтрације над хемодијализом високог флукса у погледу решавања проблема анемије, лошег апетита, метаболизма минерала, контроле крвног притиска. Уочени беневит у погледу смањења морталитета код примене третмана хемодијафилтрацијом треба потврдити у оквиру већих, рандомизираних, контролираних истраживања.

У студији у којој су поређени терапеутски ефекти хемодијафилтрације и дијализе мембранама високог флукса (уз употребу ултрачисте дијализне течности) утврђено је да је уклањање урее (изражено кроз  $K_t/V$ ) и фосфата значајно веће код хемодијафилтрације него код хемодијализе са мембранама високог флукса. И хемодијафилтрација и хемодијализа високог флукса доводе до смањења претретманског нивоа  $\beta_2$ -микроглобулина, али је то смањење веће код хемодијафилтрације. У тој студији је такође показано да оба третмана доводе до значајног побољшања нутритивног статуса пацијената и до поправљања хематопоезског одговора на гHuЕр $\alpha$ . Хемодијафилтрација као безбедан, ефектан, и третман који се добро толерише, доводи се у везу са нижим бројем хипотензивних епизода и парцијалним побољшањем квалитета живота у односу на третман дијализом високог флукса. Хемодијафилтрација је третман који се добро толерише, чак и када се примењује на дуже стазе. (122)

У оквиру рандомизираних истраживања потврђено је да дијализа полисулфонским мембранама високог флукса побољшава липопротеински профил хемодијализних пацијената, а то се превасходно односи на снижавање серумских нивоа триглицерида. Дијализа са полисулфонским мембранама ниског флукса не доводи до побољшања липопротеинског профила – што указује да је потврђени беневит у побољшању липопротеинског профила хемодијализних пацијената резултат флукса, а не биокомпабилитета дијализне мембране. Битније промене липопротеинског профила се запажају после само две недеље терапије.

Хемодијализа са мембранама високог флукса је најчешће коришћени модалитет дијализне терапије у свету. Употреба хемодијализе са мембранама високог флукса је у сталном порасту са циљем да се умањи изузетно висок морбидитет и морталитет пацијената у терминалној фази бубрежне болести који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса (претежно су то целулозне мембране). У односу на конвенционалну дијализу (са мембранама ниског флукса, претежно целулозним), дијализа са мембранама високог флукса доноси бољи биокомпабилитет и доводи до повећаног уклањања уремијских токсина.

Две велике рандомизираних студије су својим резултатима указале да код субпопулација пацијената (као што су дијабетичари, пацијенти са хипоалбуминемијом и пацијенти који су на хемодијализи дуже од 3,7. година) долази до побољшања у погледу преживљавања када се изложе дијализном третману са мембранама високог флукса. Највећи недостатак хемодијализе са



мембранама високог флуksа је употреба дијализне течности која често није чиста и може угрозити здравље пацијената на хемодијализи. Фрагменти ендотоксина и других бактеријских супстанци које се могу добити из бактеријама контаминиране дијализне течности могу (чак и када су број бактерија и концентрација ендотоксина унутар граница прихваћених стандарда чистоће дијализне течности ) прећи из дијализата у пацијентову крв путем конвекције (повратне филтрације) или кретањем супротно градијенту концентрације (повратном дифузијом). Када се пацијенти понављано излажу повратном транспорту супстанци које контаминирају дијализат - то отежава синдром уремијом изазваног имуног одговора што доприноси у негативном смислу дугорочном морбидитету.

Појам тзв. „уремијске ретенције“ односи се на бројне супстанце растворене у крви, не само на уреју и креатинин. Концентрације отпадних течности у уремији варирају у распону од нанограма до грама по литру, а молекули средње величине су обично ниских концентрација. Растворене течности у уремији су обично мале молекуларне тежине и могу да не испољавају токсичност уопште - поготову ако нису везане за протеине. Ако су протеини везани за молекуле, онда се немогу уклонити ниједним модалитетом дијализирања. (123)

У студији која је упоређивала нивое ендотоксина ( *Pseudomonas* ) у серуму и дијализату након дијализног третмана са полисулфонским мембранама ниског флуksа, након третмана са мембранама високог флуksа и након хемодијафилтрације, утврђено је да долази до пораста реактивности „LAL“ есеја током хемодијализе са мембранама високог флуksа. Квалитет дијализне течности је јако битан јер недовољно пречишћена дијализна течност излаже крв пацијента директном контакту са ендотоксинима и другим молекулима мале молекуларне тежине. Употреба „ултрачисте дијализне течности“ смањује ризик од локалне и системске инфламације. Хемодинамска стабилност у процесу дијализирања обезбеђује се употребом бикарбонатног пуфера. Хемодинамска стабилност је од великог значаја будући да се нагли губитак интраваскуларног волумена доводи у везу са бржим губитком бубрежне функције, што се може видети код пацијената који се дијализирају у краћим временским интервалима. До прекомерне хидратације може доћи у периоду започињања са дијализним третманима, и она краткорочно доприноси очувању бубрежне функције а дугорочно њеном бржем пропадању (због хипертензије). Допринос бикарбонатног пуфера, ултрачистог дијализата и мембрана високог флуksа очувању резидуалне бубрежне функције и даље је непотпуно разјашњен. (124)

Један од најважнијих, ако не и најважнији терапеутски циљ хемодијализе је очување резидуалне бубрежне функције. Поређењем хемодијализног третмана са биокомпатибилним мембранама високог флуksа (уз коришћење ултрачисте дијализне течности) и третмана перитонеалном дијализом (тј. „CAPD“) утврђено је да не постоји значајна разлика у брзини опадања бубрежне функције између пацијената који користе та два модалитета дијализне терапије. Раније

спроведене студије указивале су на бржи пад бубрежне функције код пацијената који су на конвенционалном дијализном третману у односу на пацијенте који су на третману „CAPD“-ом. Модалитет дијализног третмана не утиче на очување резидуалне бубрежне функције у току прве три године третмана дијализом. Није потврђено да биокомпатибилност новијих синтетичких мембрана има утицаја на очување резидуалне бубрежне функције (што би био још један подстицај за њихово коришћење). Биоинкомпатибилитет доводи до повишених плазматских нивоа „CRP“-а. Повишени плазматски нивои „CRP“-а се све чешће доводе у везу са малнутрицијом, ризиком за настанак кардиоваскуларних болести, повишеним морталитетом, док је поткрепљено доказима да употреба синтетичких дијализних мембрана умањује морталитет код пацијената на хроничном хемодијализном третману. (125, 126)

„ESRD“, тј. терминална бубрежна болест, по дефиницији је хронична бубрежна болест где је процењена брзина гломеруларне филтрације мања од 15 mL по минути по 1,73m<sup>2</sup>/ телесне површине. Пацијент се налази у стању „ESRD“ ако му је неопходна дијализа без обзира на процењену стопу гломеруларне филтрације, а његово стање дефинише се и као тзв. стадијум 5 бубрежне болести.

Обимно смањење бубрежне функције или потпуни губитак бубрежне функције прате последице као што су: анемија, дислипидемија, поремећај метаболизма кости и минерала, малнутриција. Анемија је углавном нормоцитна и нормохромна, узрокована смањеном продукцијом еритропоетина, губитком серумског гвожђа због честих флеботомија, гатроинтестиналним крварењем, секундарним хиперпаратиреоидизмом, скраћеним животним веком еритроцита, акутним и хроничним запаљењима, итд.

Феномен задржавања течности код пацијената са терминалном бубрежном болешћу значајно доприноси хипертензији, вентрикуларној дисфункцији и појави нежељених догађаја. Поремећаји метаболизма костију и минерала као што су хиперпаратиреоидизам, хиперфосфатемија, хипо и хиперкалцијемија, узрокују тегобе као што су бол, свраб, анемија, губитак коштане масе и повећан ризик од настанка фрактура, и погоршавају већ постојеће кардиоваскуларне болести. (127)

Хемодијализа са мембранама високог флукса је захваљујући својој карактеристици да уклања широк спектар молекула механизмом филтрације и повратне филтрације, данас постала најчешће коришћен модалитет дијализне терапије у свету. Данас се увелико коришћени конвективни транспорт разних течности поспешује уз модификације структуре дијализатора (нпр. – примену интерне филтрације код хемодијафилтрације). (128)

Резидуална ренална функција се може вредновати кроз клиренс уреје и креатинина мокраћом. Она показује експоненцијални пад након почетка дијализне терапије, а прати се код пацијената на хроничном хемодијализном третману будући да има утицај на њихов квалитет живота, адекватност

дијализног третмана и mortalитет код тих пацијената. Резидуална ренална функција показује бољу очуваност код перитонеалне (тзв. „CAPD“) него код интермитентне хемодијализе, што се тумачи негативним утицајем инфламације као последице биоинкомпатибилних мембрана, али и последицом контаминације дијализата. Инфламација угрожава резидуалну реналну функцију прко својих последица – анемије, амилоидозе и погоршања нутритивног статуса. У прилог томе је анализа утицаја микробиолошке исправности дијализне течности на брзину опадања резидуалне реналне функције која је показала да комбинација ултрачисте дијализне течности и мембрана високог флукса значајно успорава брзину опадања резидуалне реналне функције, али и повећава трошкове дијализног третмана.

Пацијенти са повишеним серумским нивоима Ц-реактивног протеина имају значајно више васкуларних догађаја у поређењу са пацијентима који имају нормалне серумске нивое Ц-реактивног протеина. Такав налаз указује да континуирана индукција протеина акутне фазе (као што је Ц-реактивни протеин) представља фактор ризика за васкуларни систем који доводи до настанка и прогресије атеросклерозе код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману. Снижење кардиоваскуларног морбидитета може се постићи спречавањем или смањењем интензитета процеса хроничне микроинфламације.

Процеси хроничне инфекције и хроничне инфламације доводе до умањења одговора организма на терапијску примену рекомбинантног хуманог еритропоетина путем механизма дијализатом индуковане активације моноцита и механизма продукције цитокина (IL-6) и Ц-реактивног протеина. (129)

Дефиниција чисте дијализне течности се некада односила на одсуство или минимално присуство метала и бактеријских контамината у дијализату, а данас се води рачуна о присуству метаболита фталата, бифосфенола, контамината дијализних машина, филтера и крвних линија у дијализној течности. То доводи до развика и примене нових метода за добијање „ултрачисте дијализне течности“, као што је метода за детекцију пептидогликана (осетљиви тест ларве свилене бубе). Значај нових метода је у томе да се присуство пептидогликана неможе утврдити стандардним тестовима за детекцију ендотоксина. Одмах по примени ултрачисте дијализне течности долази до стабилизације кардиоваскуларног система која је приметна у току и између дијализних третмана. У току самог дијализног третмана и између третмана се примећује побољшање апетита, нормализација нутритивног статуса, побољшање одговора на еритропоетин, а смањују се и плазматски нивои Ц-реактивног протеина. У дужем периоду, како траје примена ултрачисте дијализне течности, амилоидоза, синдром карпалног тунела и смртност узрокована кардиоваскуларним обољењима – постају све ређи. Док се не уведу прецизнији стандарди, mortalитет међу дијализним пацијентима

због континуиране и понављане контаминације дијализата остаће и даље висок, виши него код пацијената оболелих од канцера или оних погођених тешким инфекцијама. (130)

У студији која је поредила утицај употребе конвенционалне дијализне течности (потенцијално контаминирани) и утицај употребе ултрачисте дијализне течности на одговор организма хемодијализних пацијената на терапију еритропоетином утврђено је да употреба ултрачисте дијализне течности (без пирогена) доводи до повећања одговора на хумани еритропоетин. Значај употребе ултрачистог дијализата се огледа у уштеди у оквиру целокупног дијализног третмана и олакшаном одржавању постигнутих нивоа серумског хемоглобина. (131)

Дијализа са мембранама високог флукса омогућава скраћење трајања дијализног третмана али са собом носи извесни здравствени ризик за пацијенте и финансијски ризик за дијализне центре. „Cost-effectiveness“ анализа дијализе са мембранама високог флукса и конвенционалне дијализе са мембранама ниског флукса показује да се повећање трошкова које прати употребу мембрана високог флукса може у великој мери оправдати социјалном „cost-effectiveness“ анализом (статистички значајно очекивано продужење живота).

Показано је да код Јапанских пацијената на хроничном хемодијализном третману биокомпабилитет и пермеабилитет дијализних мембрана није значајно утицао на морталитет од свих узрока, анемију, или пак на дозирање еритропоетина. (132)

Постоји велики диспаритет у погледу националних, али и интернационалних стандарда (нпр. оних у САД-у и оних у Европи) микробиолошке чистоће дијализне течности. Студија која је поредила ефекте стандарда микробиолошке чистоће који постоје у САД-у и оних који се примењују у Европи показала је да су стандарди постављени у САД-у сувише високи те да захтевају измене - јер те измене доносе побољшање у маркерима инфламације.

Претпоставка да су хроничне инфекције и хронична запаљенска стања главни узрок који доводи до слабљења одговора на стимулаторе еритропоезе испитивана је у студији где су поређени ефекти употребе ултрачисте течности и ефекти употребе потенцијално контаминираних дијализних течности. У оквиру студије вршено је поређење утицаја „квалитета дијализне течности“ на одговор организма на стимулацију еритропоезе и поређење утицаја „квалитета дијализне течности“ на смањење маркера инфламације. Као закључак утврђено је да бактериолошка чистоћа дијализне течности у великој мери доприноси побољшању одговора организма пацијената на стимулаторе еритропоезе и смањењу серумских нивоа маркера инфламације. (133)

Имуни систем пацијената на хроничном хемодијализном третману стимулише се разним факторима (и ендотоксинима и бактеријама из дијализне течности) у току самог дијализног третмана. Значај те стимулације уочен је још осамдесетих година прошлог века. Присуство ендотоксина у

дијализној течности доводи до асимптоматских манифестација (као што је пораст серумског нивоа Ц-реактивног протеина – чији ниво остаје у опсегу нормалних вредности) које имају дугорочне последице (снижавање серумског нивоа албумина, убрзавање процеса атеросклерозе, итд.). Бактеријска контаминација дијализне течности доводи до  $\beta$ 2-амилоидозе код пацијената на хроничном хемодијализном третману и повећања морбидитета уопште.

Присуство ендотоксина у дијализној течности доводи до асимптоматских манифестација (нпр. -пораста серумског Ц-реактивног протеина - који остаје у опсегу нормалних вредности ) које доводи до дугорочних последица- пада нивоа серумског албумина и убрзања атеросклерозе, док бактеријска контаминација доводи до  $\beta$ 2-амилоидозе и повећања морбидитета уопште. Пацијенти на хемодијализи су стално изложени разним токсичним утицајима, неки од тих утицаја се тешко дефинишу, а неки су тек скоро откривени. Тако код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману често долази до таложења силиконских партикула у органима, преосетљивости на етилен-диоксид и друге супстанце, континуиране стимулације имуног система страним материјалом, а сами пацијенти су у стању континуираног оксидативног стреса. Поред тих утицаја, ни утицај чистоће дијализне течности није занемарљив, а поступци који доприносе чистоћи дијализне течности неоспорно позитивно утичу на здравље. (134)

Код пацијената на хроничном хемодијализном третману честа је дислипидемија која је значајан фактор ризика за прерану атеросклерозу. Појава дислипидемије код тих пацијената доводи се у везу са губитком функције бубрега, али и са употребом целулозних дијализних мембрана ниског флукса. Веза између дислипидемије и чистоће дијализне течности није још увек разјашњена. Употреба ултрачисте дијализне течности доводи до побољшања уремијске дислипидемије, смањења оксидативног стреса, смањења интешитета и учесталости инфламаторних реакција – што за последицу има умањење ризика за кардиоваскуларна обољења. Атеросклеротска болест крвних судова је главни узрок морталитета пацијената који су у фази терминалне бубрежне болести (тзв. стадијум 5 бубрежне слабости). Поред „добро познатих фактора ризика“ (старије животно доба, дијабетес, хипертензија, уремијска дислипидемија) и „нетрадиционални“ фактори ризика (губитак и слабење бубрежне функције, модалитет терапије која замењује функцију бубрега, итд.) доприносе појави и прогресији атеросклеротске болести крвних судова. Стање уремије и поједини терапијски модалитети који замењују функцију бубрега доводе до лоцираног оксидативног стреса, стварања комплемената и цитокина, адхеренције молекула на ћелије ендотела, до ослобађања медијатора запаљења, и преко тих механизма убрзавају процес атеросклерозе. Инфламација је чест пратилац уремијске дислипидемије коју карактеришу хипертриглицеридемија, смањење серумског нивоа липопротеина велике густине („HDL“-а), повећане концентрације триглицеридима богатих липопротеинских остатака, нормалне или благо ниже концентрације укупних липопротеина или липопротеина мале густине).

И када се задовоље светски стандарди („ERA–EDTA“) у погледу чистоће дијализне течности, то не мора да значи да су пацијенти на дијализном третману избегли ризик од контаминације бактеријама и ендотоксинима. Употреба ултрачисте дијализне течности доноси јасан бенефит у смислу превенције инфламације, оксидативног стреса и дислипидемије, а да ли носи бенефит у смислу превенције прогресије атеросклерозе, утврдиће студије дужег временског трајања.

За разлику од опште популације, за коју постоје бројне студије о штетности ексесивне употребе алкохола и контроверзном бенефиту умерене конзумације алкохола, такве студије које се баве пацијентима који имају хроничну болест бубрега су ретке. Постоје добро документоване студије које доводе у везу злоупотребу алкохола и повишен крвни притисак, злоупотребу алкохола и појаву неких канцера, појаву цирозе јетре, панкреатитиса и повећану учесталост саобраћаног и насилног трауматизма. Мада не постоје јасни стандарди шта је умерена, а шта ексесивна конзумација алкохола, клиничари углавном дефинишу умерену употребу алкохола као 2,2. пића дневно, док је претерана употреба 3,5. пића, а злоупотреба алкохола 5,4. пића дневно. Појам пића односи се на чашу пива са 12% алкохола, чашу вина са 5% алкохола, односно 1,5% алкохола код дестилованих пића. Пацијенти који су на хемодијализи узимају доста лекова због основне болести и честих коморбидитета (дијабетес, високи крвни притисак, срчана болест). Употреба алкохола код пацијената на дијализи захтева консултацију нутриционисте имајући у виду да алкохолна пића имају висококалоријску а ниску нутритивну вредност. Код жена је однос телесне масти према телесној води виши него код мушкараца па се при уносу исте количине пића код жена постижу више концентрације алкохола у крви. Најчешћи фармакокинетски механизми интеракције лек-алкохол су: 1) инхибиција метаболизма лекова конкуренцијом са леком за цитохром 450 (CYP 450) што доводи до повећања концентрације лека у крви и продужавања доступности лека (тај механизам се виђа код акутне умерене конзумације алкохола), 2) појачање активности цитохрома 450 доводи до смањења концентрације лека у крви и његове доступности а распадни продукти лекова постају токсини који оштећују органе (што се дешава при тешкој хроничној конзумацији алкохола). (135, 136, 137)

У нашој средини, мада је препознат клинички значај хемодијализе са мембранама високог флукса, она још увек није заменила хемодијализу са мембранама ниског флукса. Та чињеница, уз специфичности које ремете квалитет живота пацијената који су на хемодијализи три пута недељно - да до регионалног дијализног центра путују више сати, да им је дата могућност одабира између апарата за дијализу са мембранама високог и апарата за дијализу са мембранама ниског флукса – а да су о карактеристикама истих недовољно информисани, потенцира потребу да се овим истраживањем потврде бенефити које хемодијализа са мембранама високог флукса остварује у погледу клиничке слике, квалитета живота и нормализације лабораторијских параметара у нашим условима.

## Циљ студије

Циљ студије је био да се утврди утицај врсте дијализног третмана на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи.

Хипотезе студије:

- 1) Пацијенти који се дијализирају са високо-ефикасним дијализаторима и биокомпатибилним мембранама имају бољи квалитет живота.
- 2) Клиничка слика пацијената на режиму високоефикасних дијализатора је знатно блажа него код пацијената на стандардним дијализаторима.
- 3) Високо-ефикасни дијализатори доприносе нормализацији неких хематолошких и биохемијских параметара (број еритроцита, вредности хемоглобина, хематокрита, леукоцита, тромбоцита и холестерола).

## Материјал и методе

### Пацијенти

Ово истраживање је дизајнирано као студија пресека. Студија је изведена у оквиру Здравственог Центра „Студеница“, тачније Хемодијализног центра у Краљеву, у периоду од једне године. Студијска популација је обухватила све пацијенте на хемодијализи у студијском центру који су потписали сагласност за учешће у студији, и који су на хемодијализи били током целе 2010. године. Критеријуми за искључивање су били - старост испод осамнаест и преко 70 година, пацијенти са малигнитетом, пацијенти на хемотерапији, трудне жене, пацијенти који имају портну хипертензију и они који су одбили да сарађују. Сви пацијенти су били подељени у две групе на основу изложености високоефикасној хемодијализи у току 2010. године. У једногодишњем периоду је интервјуисано 80-так пацијента у Хемодијализном центру у Краљеву. Питања су се односила на квалитет живота и клиничку слику, док су резултати лабораторијских анализа пацијената на хемодијализи узети из здравствених картона пацијената који се чувају у Хемодијализном центру.

Сви подаци су прикупљени анонимно, са претходним пристанком пацијената, а етичка оправданост протокола студије је разматрана од стране Етичког Одбора З.Ц. „Студеница“ у Краљеву, који је опуномоћен да доноси одлуке о клиничким студијама у окриљу З.Ц. „Студеница“, и одобрена на седници одржаној 14.09.2010. Одлука Етичког Одбора је заведена под редним бројем 16-2/6.



## Студијске варијабле

У студији су праћене следеће варијабле: категоријске варијабле и потенцијалне независне варијабле. Као категоријске варијабле узете су у обзир:

- Главобоља - присуство главобоље као симптома (који се јавља непосредно пре, у току и након дијализног третмана) утврђено је интервјуисањем пацијената у току самог дијализног третмана.
- Респираторне тегобе - присуство респираторних тегоба (кашаљ, отежано дисање, плитко дисање, замарање итд.) код пацијената на хроничном хемодијализном третману утврђено је интервјуисањем пацијената у току самог дијализног третмана.
- Тегобе уринарног система - присуство тегоба уринарног система (пецкање, бол, свраб, итд.) код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману, а који су олиогурични или анурични (са тзв. „фантомским уринарним тегобама“) утврђено је интервјуисањем пацијената у току дијализног третмана.
- Поремећаји менструалног циклуса – присуство поремећаја менструалног циклуса утврђено је интервјуисањем пацијената женског пола који су на хроничном дијализном третману.
- Дијагноза срчане слабости – присуство или одсуство постављене дијагнозе срчане слабости код пацијената на хроничном хемодијализном третману утврђено је увидом у здравствене картоне пацијената који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“.
- Дијагноза дијабетеса – присуство или одсуство постављене дијагнозе дијабетеса (као значајног коморбидитета) код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману утврђено је увидом у здравствене картоне пацијената који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“.)
- Присуство ГИТ (тј. гастроинтестиналног система) крварења код пацијената на хроничном хемодијализном третману утврђено је увидом у здравствене картоне пацијената који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“ и интервјуисањем пацијената. Присуство ГИТ крварења дефинисано је као истовремено испуњење два од три критеријума: 1) ендоскопски потврђено крварење из било које партије ГИТ-а, 2) мелена или хематемеза, 3) постојање два од следећих симптома: епигастрични бол, мучнина, повраћање, горушица, штучање, подригивање и надимање.
- Дијагноза инфламаторне болести бубрега – присуство или одсуство постојања постављене дијагнозе инфламаторне болести бубрега (гломерулонефритис, пијелонефритис, итд.) код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману утврђено је увидом у здравствене картоне тих пацијената који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“.

- Дијагноза инфламаторне болести било ког органског система (аутоимуне болести, перикардитис, итд.) – присуство или одсуство постојања постављене дијагнозе инфламаторне болести било ког органског система утврђено је увидом у здравствене картоне тих пацијената који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“.
- Резултати упитника о квалитету живота – „COMPREHENSIVE QUALITY OF LIFE SCALE-ADULT“ (за коришћење хрватске верзије те скале квалитета живота добијена је писмена сагласност аутора – проф.др. Горке Вулетић-Мавринац). Упитник садржи седам питања која се односе на осећај важности пацијента као индивидуе: 1) Колико су Вам важне ствари које поседујете (тј. материјално стање)? 2) Колико Вам је важно ваше здравље? 3) Колико Вам је важно шта постижете у животу? 4) Колико су Вам важни блиски односи са породицом и пријатељима? 5) Колико Вам је важан осећај сигурности? 6) Колико Вам је важно да се осећате делом заједнице у којој живите? 7) Колико Вам је важна властита срећа? Упитник такође садржи и седам питања која се односе на осећај задовољства пацијента као индивидуе: 1) Колико сте задовољни стварима које поседујете (материјалним стањем)? 2) Колико сте задовољни властитим здрављем? 3) Колико сте задовољни оним што постижете у животу? 4) Колико сте задовољни блиским односима са породицом и пријатељима? 5) Колико сте задовољни осећајем сигурности? 6) Колико сте задовољни осећајем припадања заједници у којој живите? 7) Колико сте задовољни властитом срећом? Одговори су ранжирани (квадратићи у које се попуњава крстић - попуњава испитивач) у распону од 1 до 10. Као додатак хрватској верзији упитника „COMPREHENSIVE QUALITY OF LIFE SCALE-ADULT“ (за чије је коришћење добијена писана сагласност и аутора оригиналне верзије – проф. Роберта Куминса) добијено је и упутство да се при израчунавању резултата скор одговора дели са максималним бројем (тј. 70) и изражава у процентима (тј. множи са 100). Тако добијени процентуално изражени осећаји важности и задовољства се апроксимативно сврставају као: 1) није ми важно (0-30%), 2) и јесте и није важно (30%-80%), 3) врло ми је важно (80% и више од 80%), и као: 1) нисам задовољан-а (0-30%), 2) и јесам и нисам задовољан-а (30%-80%), 3) врло сам задовољан-а (80% и више од 80%).

Као потенцијалне независне варијабле узете су у обзир:

- Вредности лабораторијских анализа – серумске вредности уреје, креатинина, натријума, калијума, калцијума, фосфора, гвожђа, протеина, холестерола и алкалне фосфатазе утврђене су увидом у здравствене картоне пацијената на хроничном хемодијализном третману који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“.
- Вредности лабораторијских анализа – крвна слика, тј. број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, вредности хемоглобина, хематокрита и MCV-а (просечни волумен еритроцита) утврђене су увидом у здравствене картоне пацијената на хроничном хемодијализном третману који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“.
- Вредности БМИ (индекса телесне масе, тзв. „body mass index“) – утврђене су код пацијената који су на хроничном хемодијализном третману мерењем њихове телесне висине (у центиметрима) и мерењем њихове телесне масе (изражене у килограмима) непосредно пре дијализног третмана. Добијени резултати тих мерења увршћени су у формулу:  $BMI = \text{вредност телесне масе (kg)} / \text{квадрат вредности телесне висине (m}^2\text{)}$ .

„Counfounding“ (тј. збуњујућим) варијаблама сматране су:

- Употреба еритропоетина (дуже од шест месеци током протеклог периода) – подаци о примени еритропоетина добијени су увидом у здравствене картоне пацијената на хроничном хемодијализном третману који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“ и интервјуисањем тих пацијената.
- Употреба парентералних препарата гвожђа (дуже од шест месеци током протеклог периода) – подаци о примени парентералних препарата гвожђа добијени су увидом у здравствене картоне пацијената на хроничном хемодијализном третману који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“ и интервјуисањем тих пацијената.
- Злоупотреба алкохола – подаци о злоупотреби алкохола добијени су интервјуисањем пацијената на хроничном хемодијализном третману.
- Пушење – подаци о навици пушења цигарета добијени су интервјуисањем пацијената на хроничном хемодијализном третману.
- Коморбидитет (који није довео до искључења из студије) – подаци о постојању коморбидитета (који не доводе до искључења из студије) добијени су увидом у здравствене картоне пацијената на хроничном хемодијализном третману који се чувају у дијализном центру Здравственог Центра „Студеница“.
- Присутност горе споменутог ГИТ крварења.

## Снага студије и величина узорка

Преваленца сваке карактеристике током 2011. године одређена је за обе групе пацијената. Величина узорка студијске популације одређена је уз помоћ програма GPower 3.1.2. (138, 139), на основу следећих података: вероватноћа грешке типа 1 од 0,05 ( $\alpha$ ), жељена снага студије од 0,8 тј. 80% (1-вероватноћа грешке типа 2), очекивана разлика међу групама у једном од лабораторијских параметара од 10 мерних јединица, уз стандардну девијацију мерења тог параметра од 8 мерних јединица. Уз овакве задате параметре потребна величина узорка је најмање 38 пацијената по групи.

## Статистичка обрада података

За утврђивање разлике у континуалним варијаблама између група примењен је Студентов Т-тест за мале, независне групе. Када су у питању категоријске варијабле, мерена је учесталост њихове појаве а разлике су утврђиване Хи-квадрат тестом. При одређивању значајности разлике коришћена је вероватноћа нулте хипотезе од  $p = 0,05$ . Статистичка израчунавања су изведена уз употребу SPSS статистичког пакета (верзија 19).

## Резултати

Значајна разлика у праћеним параметрима између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса је показана само за серумске нивое уреје ( $t=2,094$ ,  $p=0.040$ ). За друге лабораторијске параметре, клиничке симптоме, ко-морбидитете, навике и квалитет живота - значајне разлике нису нађене.

За мале независне узорке коришћен је Независни Студентов Т-тест, а за лабораторијске вредности уреје је нађена значајна разлика између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса. У табели 1. су приказане карактеристике испитиваних група.

**Табела 1. Разлике у затеченим карактеристикама испитиваних група пацијената\***

| Фактор                                             | Пацијенти на дијализаторима високог флукса (n=39) | Пацијенти на дијализаторима ниског флукса (n=33) | Вредност статистичког теста и вероватноћа нулте хипотезе | Сви пацијенти (n=72) |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|
| Старост (у годинама) †                             | 53,667±9,571                                      | 61,606±14,515                                    | 2,778, $p=0,007^{**}$                                    | 57,305±12,643        |
| Женски пол (%) ‡                                   | 41,026                                            | 57,576                                           | 0,162, $p=0,237$                                         | 48,611               |
| Поремећај менструалног циклуса (%)                 | 45,454                                            | 50                                               | 0,845, $p=1,000$                                         | 47,368               |
| Присутност ГИТ крварења (%)                        | 12,821                                            | 12,903                                           | 0,992, $p=1,000$                                         | 12,857               |
| Дијабетес (%)                                      | 18,421                                            | 21,212                                           | 0,768, $p=0,775$                                         | 19,718               |
| Срчана слабост (%)                                 | 15,385                                            | 21,212                                           | 0,552, $p=0,554$                                         | 18,056               |
| Респираторне тегобе (%)                            | 64,103                                            | 51,515                                           | 0,280, $p=0,341$                                         | 58,333               |
| Пушење (%)                                         | 46,154                                            | 42,424                                           | 0,751, $p=0,814$                                         | 44,444               |
| Злоупотреба алкохола (%)                           | 7,692                                             | 12,121                                           | 0,527, $p=0,695$                                         | 9,722                |
| Главобоља (%)                                      | 58,974                                            | 69,697                                           | 0,345, $p=0,461$                                         | 63,889               |
| Уринарне тегобе (%)                                | 7,895                                             | 18,182                                           | 0,194, $p=0,287$                                         | 12,676               |
| Инфламаторна болест било ког органског система (%) | 42,105                                            | 54,545                                           | 0,295, $p=0,346$                                         | 47,887               |
| Инфламаторна болест бубрега (%)                    | 36,842                                            | 42,424                                           | 0,631, $p=0,808$                                         | 39,437               |

\* Разлике су утврђиване независним Т-тестом за категоријске варијабле и Хи-квадрат тестом за категоријске варијабле, па је статистичка значајност ( $p<0,05$ ) утврђена у погледу старости пацијената на третману високоефикасним и пацијената на третману дијализаторима ниског флукса.

† Плус-минус вредности су средње вредности ± стандардна девијација сумираних карактеристика испитиваних група пацијената.

‡ Учесталост карактеристика изражава се као њихова процентуална заступљеност у испитиваним групама.

\*\* Вредности добијене применом независност Т-теста.

Табела 2. Вредности мерених варијабли испитиваних група \*

|                   | Пацијенти на<br>дијализаторима високог<br>флукса (n=39) | Пацијенти на<br>дијализаторима<br>ниског флукса (n=33) | Вредност<br>независног<br>Т-теста | Р-вредност |
|-------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|
| Уреа              | 17,761±3,469 †                                          | 20,309±6,604                                           | 2,094                             | 0,04       |
| Креатинин         | 640,161±118,521                                         | 591,705±159,29                                         | -1,478                            | 0,144      |
| Натријум          | 136,518±1,987                                           | 136,161±1,951                                          | 0,767                             | 0,446      |
| Калијум           | 4,466±0,432                                             | 4,315±0,727                                            | 1,045                             | 0,3        |
| Калцијум          | 2,403±0,155                                             | 2,382±0,191                                            | -0,506                            | 0,615      |
| Фосфор            | 1,628±0,325                                             | 1,694±0,369                                            | 0,807                             | 0,422      |
| Серумски протеини | 67,713±4,635                                            | 67,365±5,61                                            | 0,286                             | 0,776      |
| Холестерол        | 4,419±0,938                                             | 4,712±0,871                                            | -1,355                            | 0,18       |
| Алкална фосфатаза | 92,441±46,749                                           | 82,720±32,298                                          | -0,681                            | 0,498      |
| Гвожђе            | 12,994±5,987                                            | 11,497±3,613                                           | 1,256                             | 0,213      |
| Хематокрит        | 288,634±50,932                                          | 281,280±38,486                                         | -0,681                            | 0,498      |
| Хемоглобин        | 97,456±9,928                                            | 93,132±12,304                                          | -1,650                            | 0,103      |
| Еритроцити        | 3,075±0,379                                             | 2,965±0,459                                            | -1,108                            | 0,272      |
| Леукоцити         | 6,333±1,740                                             | 7,010±1,888                                            | 1,582                             | 0,118      |
| Тромбоцити        | 199,346±73,119                                          | 218,303±62,108                                         | -1,173                            | 0,245      |
| MCV ‡             | 95,779±5,297                                            | 94,465±3,685                                           | -1,200                            | 0,234      |
| BMI               | 24,019±4,407                                            | 24,184±4,317                                           | -0,152                            | 0,88       |

\* Разлика у погледу средњих вредности некатегоријских варијабли утврђивана је независним Т-тестом, где је статистички значајна разлика ( $p < 0,05$ ) утврђена за серумске вредности уреје ( $p = 0,04$ ). Вредности лабораторијских параметара узете су из здравствених картона за 2010. годину.

† Вредност плус-минус је аритметичка средина плус-минус стандардна девијација.

‡ „MCV“ - средњи корпускуларни волумен еритроцита и „BMI“ - индекс телесне масе.

Табела 3. Осећај задовољства и осећај важности испитаника\*

| ComQuol                                   | Пацијенти на дијализаторима високог флукса (n=39) | Пацијенти на дијализаторима ниског флукса (n=33) | Вредност Хи-квадрат теста и вероватноћа нулте хипотезе ‡ | Сви пацијенти (n=72) |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|
| Незадовољни пацијенти †                   | 0 (0%)                                            | 0 (0%)                                           |                                                          | 0 (0%)               |
| Ни задовољни ни незадовољни поацијенти    | 28 (71,795%)                                      | 26 (78,788%)                                     | 0,409, p=0,488                                           | 54 (75%)             |
| Задовољни пацијенти                       | 6 (15,385%)                                       | 3 (9,091%)                                       | 0,409, p=0,488                                           | 9 (12,5%)            |
| Пацијенти којима није важно               | 0 (0%)                                            | 1 (3,030%)                                       | 0,275, p=0,460                                           | 1 (1,389%)           |
| Пацијенти којима није ни важно ни неважно | 15 (38,461%)                                      | 13 (39,394%)                                     | 0,955, p=1,000                                           | 28 (84,84%)          |
| Пацијенти којима је важно                 | 19 (48,718%)                                      | 15 (45,455%)                                     | 0,741, p=0,803                                           | 34 (47,222%)         |
| Пацијенти који су одбили да одговоре      | 5 (12,821%)                                       | 4 (12,121%)                                      | 0,929, p=1,000                                           | 9 (12,5%)            |

\* Осећај задовољства и осећај важности испитаника део је скале квалитета живота - ComQuol (хрватска верзија проф. др Горке Вулетић-Мавринац). ComQuol има 14 питања о осећају важности и задовољства ранжираних у распону од 1 до 10.

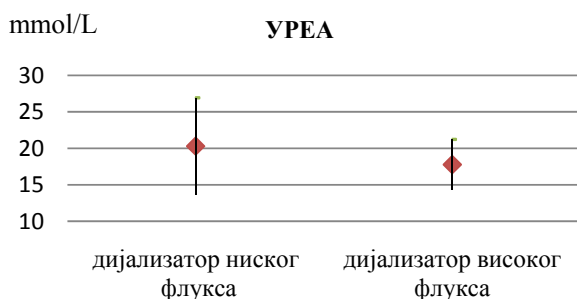
† У оквиру скора важности и скора задовољства пацијенти су ранжирани тако да (0-30% су пацијенти са осећајем незадовољства и осећајем неважности, у распону 30-80% су пацијенти којима није ни важно ни неважно или који нису ни задовољни ни незадовољни, док су са 80% и преко 80% пацијенти који су задовољни или са осећајем важности). Одређена је и процентуална заступљеност тих шест категорија у укупној популацији.

‡ Хи-квадрат тестом утврђивано је постојање разлика између пацијената на третману са мембранама ниског флукса у погледу осећаја важности и осећаја задовољства.

## ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ

За мале независне узорке коришћен је Независни Студентов Т-тест, а за лабораторијске вредности уреје је нађена значајна разлика између пацијената који су на дијализном третману са дијализним мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса. .

| УРЕА                       | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 20,309          | 6,604                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 17,761          | 3,469                 |



Сл. 1 - Средња вредност серумских нивоа уреје у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности креатинина статистички значајна разлика међу пацијентима који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

| КРЕАТИНИН                  | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 591,705         | 159,29                |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 640,161         | 118,521               |



Сл. 2 - Средња вредност серумских нивоа креатинина у периоду 2010. године код пацијента који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса.



За лабораторијске вредности натријума није нађена значајна разлика међу пацијентима који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса.

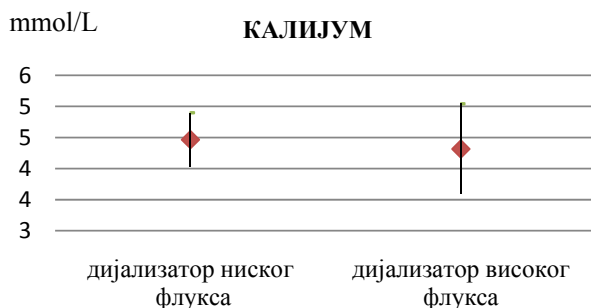
| НАТРИЈУМ                   | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 136,161         | 1,951                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 136,518         | 1,987                 |



Сл. 3 - Средња вредност серумских нивоа натријума у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности калијума значајна разлика међу пацијентима који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

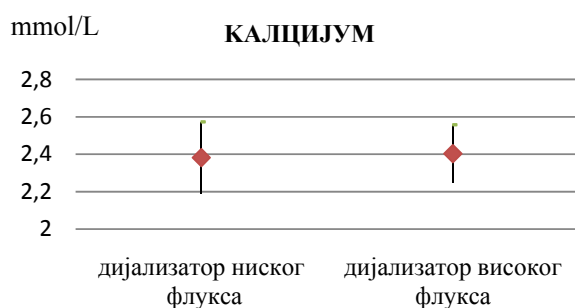
| КАЛИЈУМ                    | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 4,466           | 0,432                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 4,315           | 0,727                 |



Сл. 4 - Средња вредност серумских нивоа калијума у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности калцијума значајна разлика међу пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

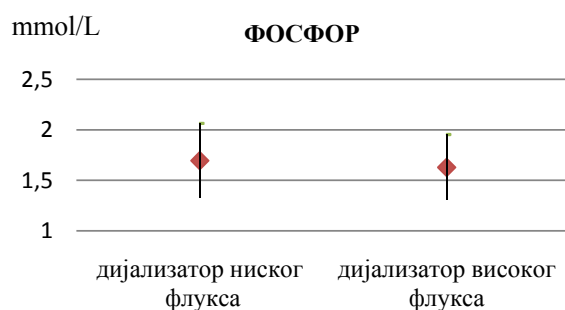
| КАЛЦИЈУМ                   | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 2,382           | 0,191                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 2,403           | 0,155                 |



Сл. 5 - Средња вредност серумских нивоа калцијума у периоду 2010. године код пацијента који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности фосфора значајна разлика између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

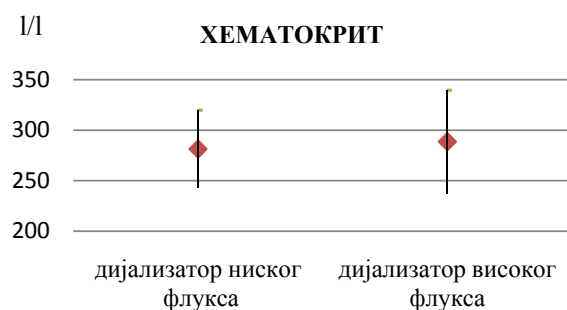
| ФОСФОР                     | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 1,694           | 0,369                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 1,628           | 0,325                 |



Сл. 6 - Средња вредност серумских нивоа калцијума у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијента на дијализном третману са дијализним мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности хематокрита (Hct) значајна разлика између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

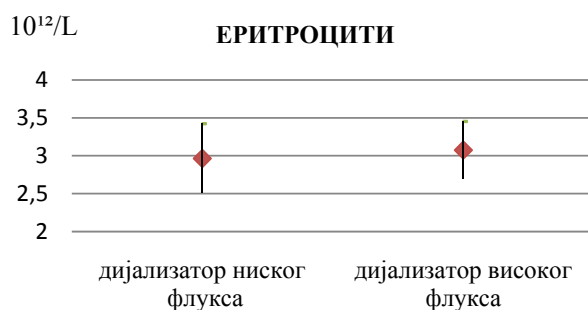
| ХЕМОТОКРИТ                 | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 281,28          | 38,486                |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 288,634         | 50,923                |



Сл. 7 - Средња вредност серумских нивоа хематокрита у периоду 2010. године код пацијента који су на третману са дијализаторима ниског флукса и пацијената који су на третману са дијализаторима високог флукса.

За лабораторијске вредности еритроцита (Er) значајна разлика између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијентима на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

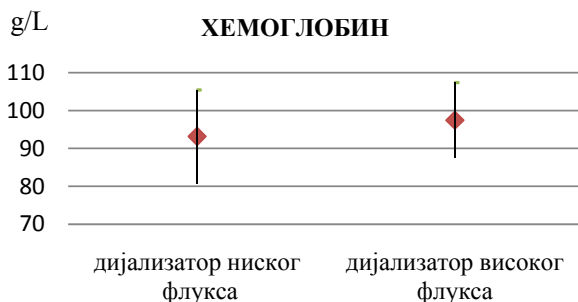
| ЕРИТРОЦИТИ                 | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 2,9651          | 0,45885               |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 3,0746          | 0,37942               |



Сл. 8 - Средња вредност броја еритроцита у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената на третману са дијализним мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности хемоглобина (Hgb) значајна разлика међу пацијентима који су на третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на третману са мембранама ниског флукса није нађена.

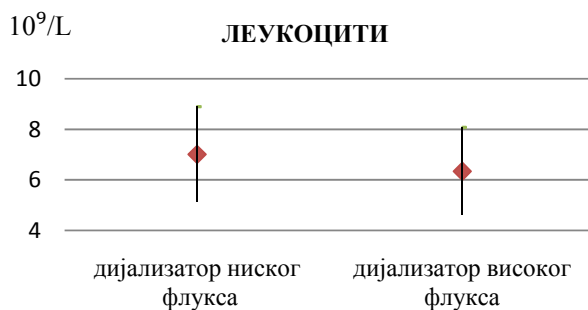
| ХЕМОГЛОБИН                 | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 93,132          | 12,304                |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 97,456          | 9,928                 |



Сл. 9 - Средња вредност хемоглобина у периоду 2010. године код пацијента на третману са мембранама ниског флукса и пацијената на третману са дијализним мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности леукоцита (Le) значајна разлика међу пацијентима који су на третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на третману са мембранама ниског флукса није нађена.

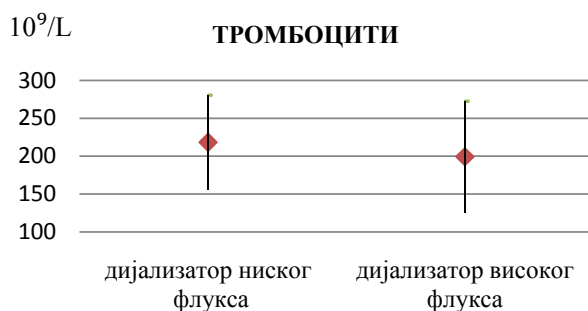
| ЛЕУКОЦИТИ                  | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 7,01            | 1,888                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 6,333           | 1,74                  |



Сл.10 - Средња вредност броја леукоцита у периоду 2010. године код пацијента на третману са мембранама ниског флукса и пацијената на третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности тромбоцита значајна разлика међу пацијентима који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и оних пацијената који су на третману са мембранама ниског флукса није нађена.

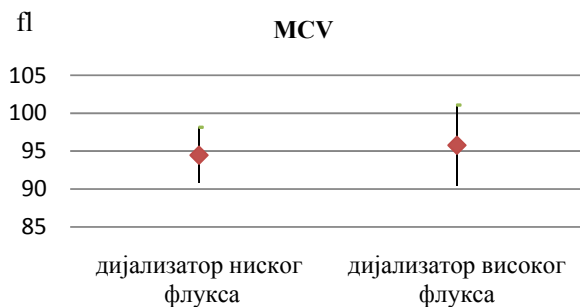
| ТРОМБОЦИТИ                 | N  | Средњавредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 218,303        | 62,108                |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 199,346        | 73,119                |



Сл.11 - Средња вредност броја тромбоцита у периоду 2010. године код пацијента на третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности средњег волумена еритроцита (MCV), значајна разлика између пацијената који су на третману са мембранама високог флукса и оних који су на третману са мембранама ниског флукса није нађена.

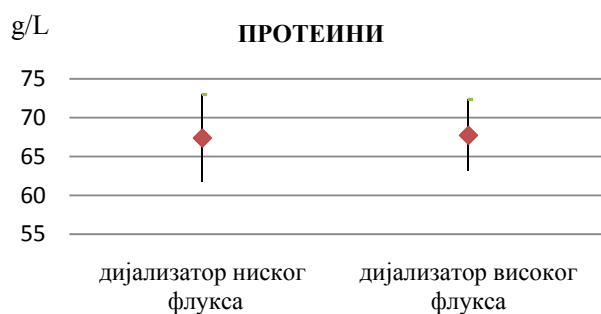
| MCV                        | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 94,465          | 3,685                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 95,779          | 5,297                 |



Сл.12 - Средња вредност средњег корпускуларног волумена еритроцита (MCV) у периоду 2010. године код пацијента на третману са мембранама ниског флукса и пацијената на третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности серумских протеина значајна разлика између пацијената на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

| ПРОТЕИНИ                   | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 32 | 67,36           | 5,61                  |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 67,71           | 4,635                 |



Сл.13 - Средња вредност серумског нивоа протеина у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената на дијализном третману са мембранама високог флукса.

Разлика серумском нивоу холестерола између пацијената на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената на дијализном третману са мембранама ниског флукса.

| ХОЛЕСТЕРОЛ                 | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 32 | 4,7125          | 0,87133               |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 4,4187          | 0,93807               |



Сл.14 - Средња вредност серумског нивоа холестерола у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и код пацијената на дијализном третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности серумске алкалне фосфатазе значајне разлике између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и оних пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса нису нађене.

| АЛКАЛНА<br>ФОСФАТАЗА          | N  | Средња<br>вредност | Стандардна девијација |
|-------------------------------|----|--------------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског<br>флукса  | 32 | 82,72              | 32,298                |
| Дијализатор високог<br>флукса | 39 | 92,441             | 46,749                |



Сл.15 - Средње вредности серумских нивоа алкалне фосфатазе у периоду 2010. године код пацијента на дијализном третману са мембранама ниског флукса и код пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса.

За лабораторијске вредности гвожђа у крви значајна разлика између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса није нађена.

| ГВОЖЂЕ                     | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 33 | 11,497          | 3,613                 |
| Дијализатор високог флукса | 39 | 12,994          | 5,978                 |

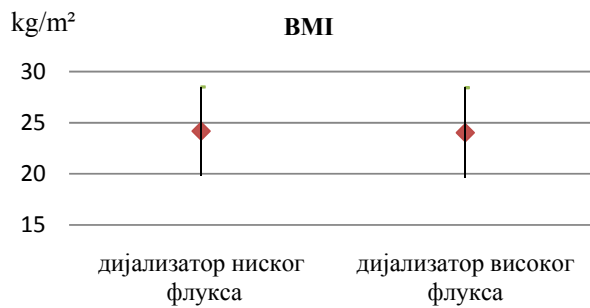


Сл.16 - Средње вредности серумских нивоа гвожђа у периоду 2010. године код пацијената на дијализном третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса.

## ВРЕДНОСТ ИНДЕКСА ТЕЛЕСНЕ МАСЕ (BMI)

За вредности индекса телесне масе (BMI) значајна разлика између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса (тј.онима на третману дијализаторима ниског флукса) није нађена.

| BMI                        | N  | Средња вредност | Стандардна девијација |
|----------------------------|----|-----------------|-----------------------|
| Дијализатор ниског флукса  | 30 | 24,184          | 4,317                 |
| Дијализатор високог флукса | 35 | 24,019          | 4,407                 |



Сл.17 - Средње вредности индекса телесне масе (BMI) у периоду 2010. године код пацијента на третману са мембранама ниског флукса и пацијената који су на мембранама високог флукса.



## СИМПТОМАТОЛОГИЈА

Када се посматра присуство главобоља које се вреднује као 1 (главобоља постоји) или 0 (главобоља не постоји), значајна разлика између пацијената који су на третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на третману са мембранама ниског флукса није нађена.

| ГЛАВОБОЉЕ                   | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 10         | 23      | 33     |
| Дијализатори високог флукса | 16         | 23      | 39     |
| Укупно                      | 26         | 46      | 72     |

### ГЛАВОБОЉЕ

Дијализатори ниског флукса



Сл. 18 - Присуство главобоља код пацијента на третману са мембранама ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл.19 - Присуство главобоља код пацијента на третману са мембранама високог флукса

Заступљеност главобоља, тзв. „хемодијализних главобоља“ у пацијената различитог пола, у изведеној студији, приказана је у доле наведеним табелама.

| ЗАСТУПЉЕНОСТ<br>ГЛАВОБОЉЕ ПРЕМА<br>ПОЛУ | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------------------|------------|---------|--------|
| Жене                                    | 15         | 20      | 35     |
| Мушкарци                                | 11         | 26      | 37     |
| Укупно                                  | 26         | 46      | 72     |

#### ЗАСТУПЉЕНОСТ ГЛАВОБОЉЕ ПРЕМА ПОЛУ



Сл. 20 - Заступљеност главобоље код пацијенткиња на дијализном третману



Сл. 21 - Заступљеност главобоље код пацијената мушког пола на дијализном третману

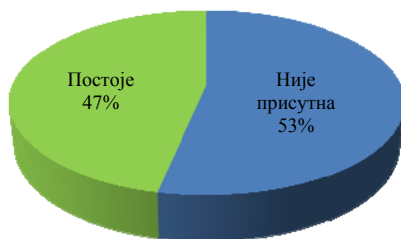
## РЕСПИРАТОРНЕ ТЕГОБЕ

Када се присуство тегоба респираторног система вреднује као 1 (респираторне тегобе постоје) или 0 (респираторне тегобе не постоје), значајна разлика међу пацијентима који су на третману са мембранама високог флукса и пацијената на третману са мембранама ниског флукса није нађена.

| РЕСПИРАТОРНЕ ТЕГОБЕ         | Није присутна | Присутна | Укупно |
|-----------------------------|---------------|----------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 16            | 14       | 30     |
| Дијализатори високог флукса | 17            | 25       | 42     |
| Укупно                      | 26            | 46       | 72     |

## РЕСПИРАТОРНЕ ТЕГОБЕ

Дијализатори ниског флукса



Сл. 22 - Присуство тегоба респираторног система код пацијента на третману дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 23 - Присуство тегоба респираторног система код пацијента на третману дијализаторима високог флукса

Узимајући у обзир присуство тегоба уринарног система вреднованих као 1 (тегобе уринарног система постоје) или 0 (тегобе уринарног система не постоје), значајна разлика између пацијената који су на третману са дијализним мембранама високог флукса и пацијената на третману са дијализним мембранама ниског флукса није нађена.

| ТЕГОБЕ<br>УРИНАРНОГ<br>СИСТЕМА | Не постоје | Постоје | Укупно |
|--------------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског<br>флукса  | 27         | 6       | 33     |
| Дијализатори високог<br>флукса | 35         | 3       | 38     |
| Укупно                         | 62         | 9       | 71     |

#### ТЕГОБЕ УРИНАРНОГ СИСТЕМА

Дијализатори ниског флукса



Сл. 24 - Присуство тегоба уринарног система код пацијента на третману дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 25 - Присуство тегоба уринарног система код пацијента на третману дијализаторима високог флукса

## КОМОРБИДИТЕТИ

Када се разматра присуство срчане слабости као 1 (срчана слабост постоји) или 0 (срчана слабост не постоји), значајна разлика међу пацијентима који су на третману са дијализним мембранама високог флукса и пацијената на третману са дијализним мембранама ниског флукса није нађена.

| СРЧАНА СЛАБОСТ              | Постоји | Не постоји | Укупно |
|-----------------------------|---------|------------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 26      | 7          | 33     |
| Дијализатори високог флукса | 33      | 6          | 39     |
| Укупно                      | 62      | 9          | 71     |

### СРЧАНА СЛАБОСТ

Дијализатори ниског флукса



Сл. 26 - Присуство дијагнозе срчане слабости код пацијента на третману дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 27 - Присуство дијагнозе срчане слабости код пацијента на третману дијализаторима високог флукса

Да ли постоји значајна веза у погледу заступљености респираторних тегоба код срчане слабости приказано је у доњим табелама.

| РЕСПИРАТОРНЕ<br>ТЕГОБЕ | Не постоје | Постоје | Укупно |
|------------------------|------------|---------|--------|
| Нема срчане слабости   | 26         | 33      | 59     |
| Срчана слабост         | 4          | 9       | 13     |
| Укупно                 | 30         | 42      | 72     |

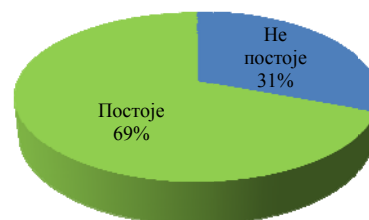
#### ЗАСТУПЉЕНОСТ РЕСПИРАТОРНИХ ТЕГОБА КОД СРЧАНЕ СЛАБОСТИ

Респираторне тегобе у пацијената  
без срчане слабости



Сл. 28 - Заступљеност респираторних тегоба код пацијента на дијализном третману који немају постављену дијагнозу срчане слабости

Респираторне тегобе у пацијената  
са срчаном слабошћу



Сл. 29 - Заступљеност респираторних тегоба код пацијента на дијализном третману који имају постављену дијагнозу срчане слабости

Присуство дијабетеса код пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса као коморбидитета који утиче на квалитет живота и друге симптоме пацијената на хемодијализи приказано је у доњим табелама.

| ДИЈАБЕТЕС                   | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 26         | 7       | 33     |
| Дијализатори високог флукса | 31         | 7       | 38     |
| Укупно                      | 57         | 14      | 71     |

#### ДИЈАБЕТЕС

Дијализатори ниског флукса



Сл. 30 - Заступљеност постављене дијагнозе дијабетеса код пацијента на третману дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 31 - Заступљеност постављене дијагнозе дијабетеса код пацијента на третману дијализаторима високог флукса

Присуство везе између дијабетеса и присуства инфламаторне болести бубрега на узорку пацијената из ове студије приказано је у доле наведеним табелама.

| <b>ДИЈАБЕТЕС И<br/>ИНФЛАМАТОРНА<br/>БОЛЕСТ БУБРЕГА</b> | Не постоји | Постоји | Укупно |
|--------------------------------------------------------|------------|---------|--------|
| Нема дијабетеса                                        | 30         | 27      | 57     |
| Дијабетес                                              | 13         | 1       | 14     |
| Укупно                                                 | 43         | 28      | 71     |

#### ДИЈАБЕТЕС И ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ БУБРЕГА



Сл. 32 - Заступљеност инфламаторне болести бубрега код пацијената који су на дијализном третману а немају дијабетес



Сл. 33 - Заступљеност инфламаторне болести бубрега код пацијената који имају постављену дијагнозу дијабетеса а који су на дијализном третману



Присуство потенцијално присутне везе између дијабетеса и присуства инфламаторне болести било ког органског система на узорку пацијената из ове студије приказано је у доле наведеним табелама.

| <b>ДИЈАБЕТЕС И<br/>ИНФЛАМАТОРНА<br/>БОЛЕСТ БИЛО КОГ<br/>ОРГАНСКОГ СИСТЕМА</b> | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|--------|
| Нема дијабетеса                                                               | 28         | 29      | 57     |
| Дијабетес                                                                     | 9          | 5       | 14     |
| Укупно                                                                        | 37         | 34      | 71     |

#### ДИЈАБЕТЕС И ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ БИЛО КОГ ОРГАНСКОГ СИСТЕМА



Сл. 34 - Заступљеност инфламаторне болести било ког органског система код пацијената који су на дијализном третману а који немају дијабетес



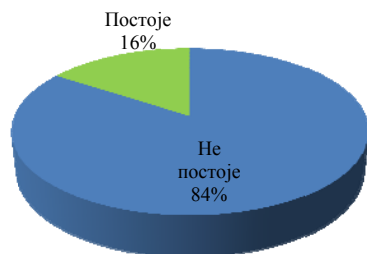
Сл. 35 - Заступљеност инфламаторне болести било ког органског система код пацијената који имају постављену дијагнозу дијабетеса а који су на дијализном третману

Присуство потенцијално присутне везе између дијабетеса и присуства тегоба уринарног система на узорку пацијената из ове студије приказано је у доле наведеним табелама.

| <b>ДИЈАБЕТЕС И<br/>ТЕГОБЕ<br/>УРИНАРНОГ<br/>СИСТЕМА</b> | Не постоји | Постоји | Укупно |
|---------------------------------------------------------|------------|---------|--------|
| Нема дијабетеса                                         | 48         | 9       | 57     |
| Дијабетес                                               | 14         | 0       | 14     |
| Укупно                                                  | 62         | 9       | 71     |

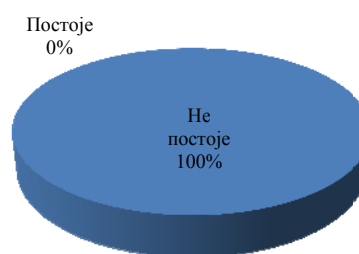
#### ДИЈАБЕТЕС И ТЕГОБЕ УРИНАРНОГ СИСТЕМА

**Заступљеност тегоба уринарног система у пацијента без дијабетеса**



Сл. 36 - Заступљеност тегоба уринарног система код пацијената који су на дијализном третману а који немају дијабетес

**Заступљеност тегоба уринарног система у пацијента са дијабетесом**



Сл. 37 - Заступљеност тегоба уринарног система код пацијената који имају постављену дијагнозу дијабетеса а који су на дијализном третману

| ИНФЛАМАТОРНА<br>БОЛЕСТ БУБРЕГА | Не постоји | Постоји | Укупно |
|--------------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског<br>флукса  | 19         | 14      | 33     |
| Дијализатори високог<br>флукса | 24         | 14      | 38     |
| Укупно                         | 43         | 28      | 71     |

#### ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ БУБРЕГА

Дијализатори ниског флукса



Сл. 38 - Присуство дијагнозе инфламаторне болести бубрега код пацијента који су на третману са дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 39 - Присуство дијагнозе инфламаторне болести бубрега код пацијента који су на третману са дијализаторима високог флукса

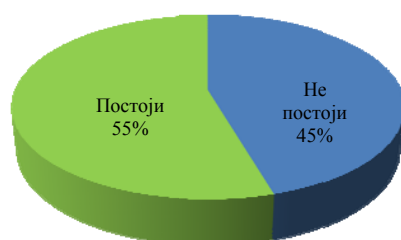
Дакле, статистички значајна разлика између учесталости појаве инфламаторне болести бубрега код пацијената на дијализаторима различитог флукса није утврђена.

Статистички значајна разлика у погледу учесталости појаве инфламаторне болести било ког органског система између пацијената који су на третману са дијализаторима високог флукса и оних пацијената који су на третману са дијализаторима ниског флукса није нађена.

| <b>ИНФЛАМАТОРНА<br/>БОЛЕСТ БИЛО КОГ<br/>ОРГАНСКОГ<br/>СИСТЕМА</b> | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-------------------------------------------------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса                                        | 15         | 18      | 33     |
| Дијализатори високог флукса                                       | 22         | 16      | 38     |
| Укупно                                                            | 37         | 34      | 71     |

#### ИНФЛАМАТОРНА БОЛЕСТ БИЛО КОГ ОРГАНСКОГ СИСТЕМА

Дијализатори ниског флукса



Сл. 40 - Присуство дијагнозе инфламаторне болести било ког органског система код пацијента који су на третману дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 41 - Присуство дијагнозе инфламаторне болести било ког органског система код пацијента који су на третману дијализаторима високог флукса

Када се разматра присуство ГИТ крварења вреднованих као 1 (ГИТ крварење постоји) или 0 (ГИТ крварење не постоји), значајна разлика између пацијената који су на третману са дијализаторима високог флукса и пацијената који су на третману са дијализаторима ниског флукса није нађена.

| ГИТ КРВАРЕЊЕ                | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 27         | 4       | 31     |
| Дијализатори високог флукса | 34         | 5       | 39     |
| Укупно                      | 61         | 9       | 70     |

#### ГИТ КРВАРЕЊЕ



Сл. 42 - Заступљеност потврђеног крварења гастроинтестиналног тракта код пацијента који су на третману са дијализаторима ниског флукса



Сл. 43 - Заступљеност потврђеног крварења гастроинтестиналног тракта код пацијента који су на третману са дијализаторима високог флукса

Статистички значајна разлика у погледу поремећаја менструалног циклуса између пацијената који су на третману са дијализаторима различитог флукса није нађена.

| ПОРЕМЕЋАЈ<br>МЕНСТРУАЛНОГ<br>ЦИКЛУСА | Не постоји | Постоји | Укупно |
|--------------------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса           | 4          | 4       | 8      |
| Дијализатори високог флукса          | 6          | 5       | 11     |
| Укупно                               | 10         | 9       | 19     |

#### ПОРЕМЕЋАЈ МЕНСТРУАЛНОГ ЦИКЛУСА

Дијализатори ниског флукса



Сл. 44 - Заступљеност поремећаја менструалног циклуса код пацијента који су на третману са дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 45 - Заступљеност поремећаја менструалног циклуса код пацијента који су на третману са дијализаторима високог флукса

## НАВИКЕ

| ПУШЕЊЕ                      | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 19         | 14      | 33     |
| Дијализатори високог флукса | 21         | 18      | 39     |
| Укупно                      | 40         | 32      | 72     |

### ПУШЕЊЕ

Дијализатори ниског флукса



Сл. 46 - Заступљеност конзумирања дувана код пацијента који су на третману са дијализаторима ниског флукса

Дијализатори високог флукса



Сл. 47 - Заступљеност конзумирања дувана код пацијента који су на третману са дијализаторима високог флукса

Као што се горе може видети, када се присуство пушења означи као 1 (пушач) или одсуство као 0 (непушач), значајна разлика између пацијената који су на третману са дијализаторима високог флукса и пацијената који су на третману са дијализаторима ниског флукса није утврђена.

Такође, ако се злоупотреба алкохола означи као 1, или одсуство злоупотребе алкохола означи као 0, статистички значајна разлика између пацијената који су на третману са дијализаторима високог флукса и оних пацијената који су на третману са дијализаторима ниског флукса није нађена.

| АЛКОХОЛ                     | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 29         | 4       | 33     |
| Дијализатори високог флукса | 36         | 3       | 39     |
| Укупно                      | 65         | 7       | 72     |

## АЛКОХОЛ



Сл. 48 - Заступљеност злоупотребе алкохола код пацијента који су на третману са дијализаторима ниског флукса



Сл. 49 – Заступљеност злоупотребе алкохола код пацијента који су на третману са дијализаторима високог флукса



## КВАЛИТЕТ ЖИВОТА

Присуство статистички значајне разлике у погледу осећаја важности као компоненте квалитета живота између пацијената који су на третману са дијализаторима високог флукса и пацијената који су на третману са дијализаторима ниског флукса приказано је у доле наведеним табелама.

| ОСЕЋАЈ ВАЖНОСТИ             | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 13         | 15      | 29     |
| Дијализатори високог флукса | 15         | 19      | 34     |
| Укупно                      | 28         | 34      | 63     |

Статистички значајна разлика у погледу компоненте скале квалитета живота – „осећаја важности“ између пацијената који су на третману са дијализаторима различитог флукса није нађена.

Присуство статистички значајне разлике у погледу осећаја задовољства као компоненте квалитета живота између пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса и пацијената који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса приказано је у доле наведеним табелама.

| ОСЕЋАЈ ЗАДОВОЉСТВА          | Не постоји | Постоји | Укупно |
|-----------------------------|------------|---------|--------|
| Дијализатори ниског флукса  | 26         | 3       | 29     |
| Дијализатори високог флукса | 28         | 6       | 34     |
| Укупно                      | 54         | 9       | 63     |

Статистички значајна разлика у погледу компоненте скале квалитета живота – „осећаја важности“ између пацијената на дијализном третману са мембранама различитог флукса није нађена.

Како су се на питања из упитника о квалитету живота изјашњавали пацијенти који су на хроничном хемодијализном третману са мембранама високог флукса а како пацијенти који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса приказано је у доле наведеној табели.

| КВАЛИТЕТ ЖИВОТА                       | Дијализатори високог флукса | Дијализатори ниског флукса |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Незадовољни пацијенти                 | 0                           | 0                          |
| Ни задовољни ни незадовољни пацијенти | 28                          | 26                         |
| Задовољни пацијенти                   | 6                           | 3                          |
| Није им важно                         | 0                           | 1                          |
| Ни важно ни неважно                   | 15                          | 13                         |
| Важно им је                           | 19                          | 15                         |
| Одбили да одговоре                    | 5                           | 4                          |



Сл. 50 - Дистрибуција осећаја задовољства код пацијента на третману са дијализаторима високог флукса



Сл. 51 - Дистрибуција осећаја задовољства код пацијента на третману са дијализаторима ниског флукса



Сл. 52 - Дистрибуција осећаја важности код пацијента на третману са дијализаторима високог флукса



Сл. 53 - Дистрибуција осећаја важности код пацијента на третману са дијализаторима ниског флукса

Дакле, нема значајне разлике у погледу броја пацијената који се изјашњавају као „ни задовољни ни незадовољни“ између групе пацијената на третману са дијализаторима високог и групе пацијената на третману са дијализаторима ниског флукса када се користи „H2“ тест са Јејтсовом корекцијом, где је  $p$  (вероватноћа) = 0,80,  $H_2$  = 0,06.

Нема значајне разлике у погледу броја пацијената који се изјашњавају као „задовољни“ између групе пацијената који су на третману са дијализаторима високог и групе пацијената који су на третману са дијализаторима ниског флукса када се користи „H2“ тест са Јејтсовом корекцијом, где је  $p$  (вероватноћа) = 0,66,  $H_2$  = 0,19.

Нема значајне разлике у погледу броја пацијената који се изјашњавају да им је „ни важно ни неважно“ када се користи „H2“ тест са Јејтсовом корекцијом, где је  $p$  (вероватноћа) = 0,87,  $H_2$  = 0,02.

Нема значајне разлике у погледу броја пацијената који се изјашњавају да им је „ни важно ни неважно“, када се користи „H2“ тест са Јејтсовом корекцијом, где је  $p$  (вероватноћа) = 0,96,  $H_2$  = 0,02.

## Дискусија

Различит пермеабилитет дијализних мембрана високог и ниског флукса има као резултат различит капацитет отклањања отпадних течности што доводи до разлика у отклањању превасходно уремијских токсина средње и велике молекуларне тежине. Ефекат дијализатора са мембранама високог флукса на морбидитет, морталитет и очување резидуалне бубрежне функције је био евалуиран у низу клиничких и епидемиолошких студија, а резултати тих студија су показали да међу пацијентима који су на континуираном хемодијализном третману ни виша дијализна доза ни употреба мембрана високог флукса не доприноси значајно преживљавању или умањивању морбидитета у општој популацији. „НМО“ и „МРО“ студија су указале на бенефит код примене мембрана високог флукса код пацијената који су на хемодијализи дуже од 3,7. година, дијабетичара и пацијената са хипоалбуминемијом.

Опсервационе студије су својим резултатима указивале на умањење морталитета од 20-24% код пацијената који су на хемодијализном третману са мембранама високог флукса. У случају многих од тих студија недостаје проспективни дизајн и рандомизација, или имају недовољан број пацијената и сувише кратко време праћења.

Постојање значајне разлике у погледу серумских нивоа уреје између пацијената који су на третману хемодијализом са мембранама високог флукса и оних који су на третману дијализом са мембранама ниског флукса је утврђено и у овој студији и поткрепљује распрострањено уверење да су високопермеабилне дијализне мембране са већом величином пора ефикасније у уклањању уремијских токсина (који су молекули средње величине) од дијализних мембрана са малом величином пора. За уремијске течности је познато да доводе до супресије апетита, па је јасно којим механизмом мембране високог флукса доводе до побољшања нутритивног статуса код пацијената на континуираној хемодијализи. (140)

Бројне студије су износиле контроверзне информације у погледу ефекта који различите синтетичке мембране имају на лабораторијске параметре и преживљавање код пацијената на хроничном хемодијализном третману. Са изузетком урее, мембране високог и ниског флукса нису испољиле статистички значајну разлику у погледу лабораторијских параметара у овде приказаној студији (која је изведена на лимитираном броју испитаника).

Резултати студије која је поредила серумске нивое уричне киселине, „BUN“-а (азота из уреје) и креатинина између 25 пацијената на дијализи са мембранама ниског флукса и 25 пацијената који су на дијализном третману са мембранама високог флукса показали су да је ефикасност уклањања токсина између ова два терапијска модалитета без значајне разлике. (141, 142)

И хемодијафилтрација (као новији модалитет дијализног третмана) и хемодијализа са мембранама високог флукса се доводе у везу са значајним смањењем серумских нивоа  $\beta$ -микроглобулина, али је то смањење веће код хемодијафилтрације. За оба поменута терапијска модалитета који замењују функцију бубрега студије су утврдиле да битно побољшавају нутритивни статус дијализних пацијената као и хематопоеетски одговор њихових организама на терапијску примену хуманог еритропоетина. Међутим, за хемодијафилтрацију је утврђено да доводи до мањег броја хипотензивних епизода у односу на хемодијализу са мембранама високог флукса и да из тог разлога делимично побољшава квалитет живота. Утврђено је да је код хемодијафилтрације уклањање мањих (уреја и креатинин) и великих ( $\beta$ 2-микроглобулин и комплемент фактор Д) значајно веће у односу на хемодијализу са мембранама високог флукса што хемодијафилтрацију чини терапијским модалитетом будућности. Опадање концентрација плазматског комплемент фактора у времену је значајно веће код хемодијафилтрације у односу на хемодијализу високог флукса, што је још један бенефит који нуди хемодијафилтрација. Уклањање уреје (где је мера тзв. „Kt/V “) и фосфата је значајно веће код хемодијафилтрације него код хемодијализе. (143)

Рандомизирана студија која се бавила молекулима средње величине, мембранама високог флукса и оптималним видовима дијализног третмана показала је да су високопермеабилне дијализне мембране са већом величином пора у односу на мембране ниског флукса ефикасније у отклањању молекула средње величине као што су хомоцистеин и липиди. (144) Бројне клиничке студије су у својим резултатима показале позитиван учинак употребе мембрана високог флукса на серумске нивое липида, који овде није виђен.

У оквиру „НЕМО“ студије истраживано је и постојање промена у погледу квалитета живота (условљеног физичким здрављем) код пацијената на хроничном хемодијализном третману. Између осталих, специфичне хипотезе су биле да студијске интервенције утичу на физичко функционисање, виталност, скор физичких и менталних компоненти тзв. „SF-36“ („Short Form-36 Health Survey“), симптоме и проблеме у вези са болешћу бубрега, и квалитет сна.

У овом „НЕМО“ студије, код пацијената који су на дијализном третману три пута недељно, сума скорa тегоба физичке природе и скорa скале бола су показале значајне, али мале клиничке измене - које се чешће јављају код виших дијализних доза. Ниједан клинички значајан бенефит дијализне дозе или флукса дијализне мембране није запажен за друге индикације квалитета живота које се повезују са здрављем. (145, 146)

Студије које су истраживале ефекте које различите дијализне дозе остварују на нутритивне параметре код пацијената на хроничном дијализном третману су показале да ни средњи серумски нивои албумина нити постдијализна тежина нису значајно зависни од дијализне дозе, а веза БМИ (тј. индекса телесне масе) и врсте флукса није утврђена ни у овде изложеној студији.

Средња брзина седиментације еритроцита опада значајно брже код пацијената који су изложени мембранама високог флука у поређењу са пацијентима који су изложени мембранама ниског флука, а у тој студији није доказано да доза и врста флука могу имати утицај на нутрицијске параметре, јер измене у дози и врсти флука нису могле да спрече детериорацију нутритивног статуса у току времена, мада је утицај уремијских токсина на апетит негативан. Дакле, утицај флука на нутритивне параметре остаје контраверза. (147)

На основу резултата „MPO“ студије, специфичне индикације за примену хемодијализе са мембранама високог флука би биле: 1) смањење учесталости са дијализом удружене амилоидозе, 2) побољшање контроле хиперфосфатемије, 3) умањење иначе високог ризика за кардиоваскуларна обољења, 4) побољшање контроле анемије.

Водичи добре клиничке праксе за хемодијализу имају различите препоруке. „Canadian Society of Nephrology“ нема препоруке за коришћење дијализе са мембранама високог флука, док „British Renal Association“ препоручује употребу дијализних мембрана високог флука код оних пацијената који су на хемодијализној терапији дуже од 7. година и за које је мало вероватно да ће бити подвргнути трансплантацији бубрега. Пацијенти са симптомима тзв. „дијализне амилоидозе“ би требало да буду подвргнути дијализном третману са мембранама високог флука кад год је то могуће (BRA-„British Renal Association“ из 2002. године). Препоруке „EBPG 2002“ (тј. „European Best Practice Guidelines“ из 2002. године) су да се у циљу побољшања клиничких исхода у погледу морбидитета и морталитета преферира употреба биокомпатибилних дијализатора великих пора (тј. високог флука). „International Guidelines“ није дао препоруке по питању употребе мембрана различитог флука. (148, 149, 150)

Водичи „The renal association“ који се односе на дијализне мембране сугеришу употребу синтетичких и модификованих целулозних мембрана уместо немодификованих целулозних, као и употребу дијализатора са мембранама високог флука уместо оних са мембранама ниског флука. Докази о побољшаном преживљавању пацијената који су на третману са мембранама високог флука нађени су код пацијената са серумским концентрацијама албумина мањим од 40g/L или код оних који имају дијабетес мелитус, као и код пацијената који су на дијализи дуже од 3,7. година.

Водичи засновани на рандомизираним контролисаним истраживањима истичу хемодијафилтрацију као супериорни терапијски модалитет у односу на дијализу са мембранама високог флука. Хемодијафилтрација обезбеђује веће брзине уклањања малих и молекула средње величине у односу на хемодијализу са мембранама високог флука и може умањити ризик од развоја компликација које се повезују са амилоидозом. Због тога је хемодијафилтрација најпожељнији вид терапије замене бубрега јер даје боље исходе у односу на хемодијализу са мембранама високог флука.

Хемодијализа са мембранама високог флукса која користи ултрачисту дијализну течност пружа клиничке исходе који нису инфериорни у односу на хемодијафилтрацију. Етилен оксид се не препоручује као средство којим би требало да буду стерилисани дијализатори. Синтетичке мембране су изгледа способне да синтетишу брадикинин, па се АЦЕ-инхибитори не примењују код пацијената који су на хемодијализи синтетичким мембранама. (151)

Постојање статистички значајне разлике у серумском нивоу уреје код пацијената који су на третману хемодијализом са мембранама високог флукса и оних који су на третману хемодијализом са мембранама ниског флукса које је утврђено у овој студији у складу је са познатим и публикованим резултатима клиничких студија. Ипак, ако значајна разлика у резултатима између пацијената који су на лечењу хемодијализом са мембранама високог флукса и оних који су на лечењу дијализаторима са мембранама ниског флукса није добијена у овој студији, то не значи да разлика не постоји, већ да се у испитиваном узорку не може добити. Са повећањем величине узорка можемо добити значајну разлику па су зато потребне веће студије са дужим временом праћења - које је пак тешко водити због рандомизације и високе стопе опадања пацијената. Треба имати у виду и специфичности здравственог система у Србији: ограничен број дијализних центара, чињеницу да велики број пацијената путује због дијализног лечења више од два сата што битно ремети квалитет живота, да је број дијализатора са мембранама високог флукса ограничен, и да је просечна старост хемодијализних пацијената у испитиваном узорку пацијената  $57,3056 \pm 12,64314$ . Упркос наведеним ограничавајућим факторима, добијена статистички значајна разлика у серумском нивоу уреје у пацијената који су на третману хемодијализом са мембранама високог флукса у односу на пацијенте који су на дијализи са мембранама ниског флукса говори у прилог несумњивом бенефиту који употреба мембрана високог флукса доноси пацијентима са ових простора и неопходности њене раширеније употребе и едукације пацијената о бенефитима које доноси примена исте.

Данас се суочавамо са чињеницом да су резултати публикованих студија конфликтни и немогу бити објашњени ни биокомпабилитетом, а ни разликама у клиренсу молекула средње величине или пак микробиолошком чистоћом дијализата која се поправља симултано са порастом флукса. Потребна су нова и нова истраживања да би се утврдило која група пацијената има највише бенефита од хемодијализе високог флукса, колики је тај бенефит, колико треба да су велике поре дијализатора и колико отклањање молекула је прихватљиво користећи напредне дијализаторе високог флукса, али је јасно да штетност нискоквалитетне дијализне терапије вишеструко превазилази било какву штетност коју може евентуално изазвати висококвалитетна терапија несигурне супериорности.

## Закључци

Јасно је да хемодијализа са мембранама високог флуksа (тј. хемодијализа високих перформанси) доноси већи биокомпабилитет и већи капацитет уклањања отпадних течности веће молекуларне тежине. И док је неколико опсервационих студија указивало на смањење морбидитета и морталитета код пацијената на хемодијализи високог флуksа поредећи са онима који су на мембранама ниског флуksа, два изведена рандомизирана контролисана истраживања нису показала супериорност мембрана високог флуksа у смањењу морталитета од свих узрока- али су сугерисала значајан бенефит уочен у „post hoc“ анализи код пацијената са дијабетесом, хипоалбуминемијом и дугим „стажом на дијализи“.

На основу добијених резултата може се закључити следеће :

1. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флуksа имају статистички значајно различите серумске вредности уреје ( $t= 1.996$ ,  $p= 0.052$ ), док нису нађене статистички значајно различите серумске вредности креатинина.
2. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флуksа немају статистички значајно различите серумске вредности електролита (тј. Na, K, Ca, P) и немају статистички значајно различите серумске вредности протеина, холестерола и алкалне фосфатазе. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флуksа немају статистички значајно различите серумске вредности гвожђа, хематокрита, хемоглобина и средњег волумена еритроцита (тј. Fe, Hct, Hgb и MCV), као ни статистички значајно различите вредности еритроцита, леукоцита и тромбоцита у крви (Eg, Le и Tr).
3. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флуksа немају статистички значајно различите вредности индекса телесне масе (тзв. „Body mass index -BMI“).
4. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флуksа немају статистички значајно различиту појаву главобоља које се јављају у току самог дијализног третмана, непосредно пре и непосредно након дијализног третмана. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флуksа у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флуksа немају статистички значајно различиту појаву респираторних тегоба у временском периоду од када су на дијализи (кашаљ, отежано дисање, замарање, или неки други



симптом), као ни статистички значајно различиту појаву тегоба уринарног система (пецкање, бол, или неки други симптом – ако има резидуалног мокрења, тј. ако није комплетна анурија).

5. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флукса у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса немају статистички значајно различиту појаву ГИТ (гастроинтестиналног крварења), као ни статистички значајну појаву дијагнозе срчане инсуфицијенције.
6. Пацијенти који су на дијализном третману дијализаторима високог флукса у односу на пацијенте који су на дијализном третману дијализаторима ниског флукса немају статистички значајно различиту појаву навика као што је пушење цигарета или екцесивна конзумација алкохола.
7. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флукса у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса немају статистички значајно различите вредности упитника о квалитету живота (хрватски превод ComQuol).
8. Пацијенти који су на дијализном третману дијализаторима високог флукса у односу на пацијенте који су на дијализном третману дијализаторима ниског флукса немају статистички значајно различиту учесталост појаве поремећаја менструалног циклуса.
9. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флукса у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса немају статистички значајно различиту учесталост појаве инфламаторне болести било ког органског система, а значајност те разлике није нађена ни у дијабетичној субпопулацији. Пацијенти који су на дијализном третману са мембранама високог флукса у односу на пацијенте који су на дијализном третману са мембранама ниског флукса немају статистички значајно различиту учесталост појаве инфламаторне болести бубрега у испитиваној популацији пацијената, док је у дијабетичној субпопулацији значајност те разлике нађена.
10. Статистички значајна веза учесталости појаве коморбидитета као што су уринарне тегобе, инфламаторна болест било ког органског система и инфламаторна болест бубрега у испитиваној популацији пацијената - није нађена. Статистички значајна веза учесталости појаве коморбидитета као што су главобоља, респираторне тегобе, тегобе уринарног система, поремећај менструалног циклуса и дијагноза као што су срчана слабост, крварење гастроинтестиналног тракта у испитиваној популацији пацијената - није нађена. Статистички значајна веза учесталости појаве респираторних тегоба и срчане слабости у испитиваној популацији пацијената није нађена.

Хемодијализа високог флуksа уз употребу „ултрачисте дијализне течности“ носи јасан бенефит који је уочен (уз поштовање специфичности наше средине) и у лимитираном броју студијске популације, а види се у статистички значајном смањењу серумског нивоa уреје. Да би евентуални други бенефити (и они до сада непубликовани) били показани, потребно је спровести истраживање на већем броју пацијената, и у дужем временском периоду, јер иако два велика међународна истраживања подржавају примену хемодијализе са мембранама високог флуksа, уз њену примену везују се и даље многа до краја неразјашњена питања.

## Референце

- (1) Cavalli A, Vecchio Del L, Manzoni C, Locatelli F. Hemodialysis: yesterday, today and tomorrow. *The Italian journal of urology and nephrology*. 2010; 62: 1-11.
- (2) Hutchinson T. Transitions in the lives of patients with End Stage Renal Disease: a cause of suffering and an opportunity for healing. *Paliative medicine*. 2005; 19: 270-277.
- (3) Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, Russo PE, Marinelli G, Pavese F, et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients – beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Cardiol*. 2001; 37: 407-411.
- (4) D'Agata E, Mount D, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000; 35(6): 1083-1088.
- (5) Araujo S, Lemes HP, Cunha DA, Queiroz VS, Nascimento DD, Ferreira Filho SR. Cardiac morphology and function in patients with and without residual diuresis on hemodialysis. *J Bras Nefrol*. 2011; 33(1): 74-81. English, Portuguese.
- (6) Opatrny K Jr, Opatrny S. Haemodialysis in the treatment of chronic kidney failure. Present Status. *Vnitr Lek*. 2003; 49 (5): 424-9.
- (7) McCullough L, Cantara A, Solomon RJ, Trebbin WM. Phantom urinary symptoms in hemodialysis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982; 63(9): 443-4.
- (8) Mortazavi M, Seyrafian S, Shahidi S, Abdapour Z, Shahbazi F. Pyuria as a screening test for detection of urinary tract infection in patients on long term hemodialysis. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2011; 5(11): 50-52.
- (9) Checherita AI, Turcu F, Dragomirescu FR, Ciocalteu A. Chronic complications in hemodialysis: correlations with primary renal disease. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2010; 51(1): 21-26.
- (10) Kimak E, Solski J, Janicka L, Wojtysiak B, and Zagojska M. Effect of dialysis membranes on lipoprotein profile of serum in haemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*. 1998; 30 (6): 789-798.
- (11) Pierson JD. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respiratory Care*. 2006; 51(4): 413-422.

- (12) Kaysen AG. Serum albumin concentration in dialysis patients: Why does it remain resistant to therapy? *Kidney Int.* 2003; 64: 92-98.
- (13) Lundin PA, Adler JA, Berlyne MG, Friedman AE. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *The Am J of Med.* 1979; 67(4): 597-602.
- (14) Cohen SR, Mount BM, MacDonald N. Defining quality of life. *Euro J Cancer.* 1996; 32: 753-4.
- (15) Unruh M. Measuring and monitoring health-related quality of life among patients with chronic kidney disease. *US Nephrol.* 2006; 2: 8-10.
- (16) Ware JE Jr, Sherbourne D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-81.
- (17) de Castro M, Vannini Santesso Caiuby A, Draibe SA, Fernandes Canziani ME. Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodialise avaliada através do instrumento genérico SF-36. *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49 (3): 245-249. Portuguese.
- (18) Cummings KM, Becker HM, Kirscht PJ, Lewin WN. Psychosocial Factors Affecting Adherence to Medical Regimens in a Group of Hemodialysis Patients. *Medical Care.* 1982; 20(6): 567-580.
- (19) Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 57: 2093-2098.
- (20) Kimmel LP. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kid Dis.* 2000; 35(1): 132-140.
- (21) Lowrie EG, Zhang H, LePain N, Lew N, Lazarus JM. The association of SF-36 quality of life scales with patient mortality. *CQI Memorandum, Fresenius Medical Care,* 1997.
- (22) Cano AE, Neil AK, Kang JY, Barnabas A, Eastwood JB, Nelson SR, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(9): 1990-7.
- (23) Cavanaugh LK. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. *Clinical Diabetes.* 2007; 25(3): 90-97.
- (24) Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts From the US Renal Data System 2009. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55 (1 Suppl 1): S1-A7.
- (25) Survival, mortality, & causes of death. *USRDS. United States Renal Data System. Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 135.

(26) Parfrey PS, Paradinas FJ, O'Driscoll JB, Curtis JR, Gower PE. Chronic liver disease in hemodialysis patients. Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association. 1983; 19: 153-158.

(27) Aoike I, Gejyo F, Arakawa M. Niigata Research Program for B2M removing membrane: Learning from the Japanese Registry: How will we prevent long-term complications? Nephrol Dial Transplant. 1995; 10 (7): 7-15.

(28) Ayli D, Ayli M, Azak A, Yksel C, Kosomaz Petek G, Atilgan G, et al. The effect of high-flux hemodialysis on renal anemia. J Nephrol 2004; 17: 701-706.

(29) Nikic PM, Zidverac-Trajkovic J, Andric BR, Djuric M, Stojmirovic BB. Headache associated with hemodialysis. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo. 2008; 136 (7-8): 343-349.

(30) Ђурић М, Зидверац-Трајковић Ј, Штернић Н, Трбојевић-Станковић Ј, Марић И, Милић М, и други. Хемодијализне главобоље. Војносанитетски Преглед 2007; 64 (5): 319-323.

(31) Lin H-F, Li H-Y, Wang C-H, Chou C-L, Kuo D-J, Fang TC. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. Nephrol Dial Transpl. 2012; 27 (4): 1585-1590.

(32) Wu M-Y, Chang S-J, Hung S-C, Chiang I-N. Lower Urinary Tract Symptoms Are Frequent in Dialysis Patients. Perit Dial Int . 2011; 31 (1): 99- 102.

(33) De Lima Antoniazzi AL, Pinto Corrado A. Dialysis headache. Current Pain and Headache Reports. 2007; 11(4): 297-303.

(34) Antoniazzi AL, Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Headache and hemodialysis: a prospective study. Headache. 2003; 43 (2): 99-102.

(35) The International Headache Classification of Headache Disorders. Second edition. The Secondary Headaches. Cephalalgia. 2004; 24: 107-114 .

(36) Bana SD, Graham RJ. Renin Response During Hemodialysis Headache. Headache. The Journal of Head and Face Pain. 1976; 16 (4): 168-172.

(37) Jesus AC, Oliveira HA, Paixão MO, Fraga TP, Barreto FJ, Valença MM. Clinical Description of Haemodialysis Haedache in End-Stage Renal Disease Patients. Arq Neuropsiquiatr. 2009; 67 (4): 978-981. .

- (38) Resic H, Alajbegovic A, Sahovic V, Mesic E, Suljic E. Menstrual dysfunction in Female Patients Undergoing Dialysis. BANTAO Journal. 2004; 2 (2): 23.
- (39) Kawashima R, Douchi T, Oki T, Yoshinaga M, Nagata Y. Menstrual disorders in patients undergoing chronic hemodialysis. J Obstet Gynaecol Res. 1998; 24(5): 367-73.
- (40) Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowifska J, Szamotulska K, Niemczyk L, Kulicki P, Ostrowski G, et al. Circadian profile of the prolactin concentration in the patients with end-stage renal failure. Pol Arch Med Wewn. 2006 ; 116 (6 ): 1137-43.
- (41) Arikan DC, Bozkurt S, Arikan I, Turgut E. Hormone profiles and their relation with menstrual cycles in patients undergoing hemodialysis. J Turc Soc Obstet Gynecol. 2011; 8 (1): 32-9.
- (42) Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B: Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. Kidney Int. 2010; 77: 581-587.
- (43) Davenport A. The role of dialyzer membrane flux in bio-incompatibility. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2008; 12 (2): 29-33.
- (44) Locatelli F, Manzoni C. Treatment modalities in comparison: when do clinical differences emerge? Nephrol Dial Transplant. 2000; 15 Suppl 1: 29-35.
- (45) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 2002; 347:2010-2019.
- (46) Churchill DN, Taylor DW, Tomlinson CW, Beecroft ML, Gorman J, Stanton E: Effect of high-flux hemodialysis on cardiac structure and function among patients with endstage renal failure. Nephron. 1993; 65 :573-577.
- (47) Woods HF, Nandakumar M: Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15 (1): 36-42.
- (48) Sitter T, Bergner A, Schiffel H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 1207–1211.
- (49) Josephson MA, Fellner SK, Dasgupta A. Improved lipid profiles in patients undergoing high-flux dialysis. Am J Kidney Dis. 1992; 20: 361-366.
- (50) Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg IJ, Levin NW. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high flux dialysis. J Am Soc Nephrol. 1993; 3: 1409-1415.

- (51) Takemoto Y, Naganuma T, Yoshimura R. Biocompatibility of the dialysis membrane. *Contrib Nephrol.* 2011; 168: 139-45.
- (52) Floege J, Granolleras C, Deschodt G. High-flux synthetic versus cellulosic membranes for  $\beta_2$ -microglobulin removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 1989; 4: 653-657.
- (53) Wanner C, Bahner U, Mattern R, Lang D, Passlick-Deetjen J. Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2570-2575.
- (54) Depner AT. Hemodialysis adequacy: Basic essentials and practical points for the nephrologist in training. *Hemodial Int.* 2005; 9: 241-254.
- (55) Schiff H. *Semin Dial.* 2011; 24(1): 1-4.
- (56) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, et al.: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997; 52: 1096-1101.
- (57) Chanard J, Bindi P, Lavaud S, Toupance O, Maheut H, Lacour F: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. *Br Med J.* 1989; 298: 867-868.
- (58) Miura Y, Ishiyama T, Inomata A: Radioleucant bone cyst and the type of membrane used in patients undergoing long-term haemodialysis. *Nephron.* 1992; 60: 268-273.
- (59) Cheung AK, Sarnak JM, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004; 65: 2380–2389.
- (60) Krane V, Krieter DH, Olschewski M, Marz W, Mann JF, Ritz E, et al.: Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 267–275.
- (61) Hakim RM: Influence of the dialysis membrane on outcome of ESRD patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 71-75.
- (62) Chauveau P, Nguyen H, Combe C, Chene G, Azar R, Cano N, et al.: Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45: 565–571.
- (63) Hornberger CJ, Chernew M, Petersen J, Garber MA. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high flux haemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3: 1227-1237.

(64) Seres DS, Strein GW, Hashim S, Goldberg IJ, Lewin NW. Improvement in lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1993; 3: 1409-1415.

(65) Molina M, Navarro MJ, Palacios ME, de Gracia MC, Garcia Hernandez MA, Rios MF, et al.: Importance of ultrapure dialysis liquid in response to the treatment of renal anaemia with darbepoetin in patients receiving haemodialysis. *Nefrologia*. 2007; 27: 196–201.

(66) Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol*. 1999; 12 (2): 85.

(67) Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al.: Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 3251–3263.

(68) Jaber BL, Lau J, Schmidt CH, Karsou SA, Levey AS, Pereira BJ: Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: A meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2002; 57: 274-282.

(69) Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, et al: Effect of the dialysis membrane on mortality of hronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1996; 50: 566-570.

(70) Koda Y. Clinical outcomes of the high-performance dialyzer. *Contributions to nephrology*. 2011; 173: 58-69.

(71) Klinkmann H, Ebbighausen H, Uhlenbusch I, Vienken J: High-flux dialysis, dialysate quality and backtransport. *Contrib Nephrol*. 1993 ; 103 : 89–97.

(72) Bommer J: Sterile filtration of dialysate: is it really of no use? *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1992–1994.

(73) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D: Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int*. 1999; 55(1): 286-93.

(74) Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the haemodialysis prescription on patient morbidity: Report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med*. 1981; 305 (20): 1176- 1181.

(75) Kreusser W, Reirmann S, Vogelbusch G, Bartual J, Schulze-Lohoff E. Effect of different synthetic membranes on laboratory parameters and survival in chronic haemodialyses patients. *Oxford Journals –NDT Plus*. 2010; 3(1): 12-19.



- (76) Delmez JA, Yan G, Bailey J, Beck GJ, Beddhu S, Cheung AK, et al. Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO study. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 131-138.
- (77) Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE: Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: Results from the USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 276-286.
- (78) Rocco VM, Dwyer TJ, Larive B, Greene T, Cockram BD, Chumlea WC, et al. The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in haemodialysis patients : Results of the HEMO study. *Kidney International.* 2004; 65: 2321-2334.
- (79) Blankestijn PJ, Laedebo I, Canaud B: Haemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int.* 2010; 77: 581-587.
- (80) Vilar E, Fry CA, Wellsted D, Tattersall EJ, Greenwood NR, Farrington K. Long Term Outcomes in Online Hemodiafiltration and High-flux Hemodialysis: A Comparative Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1944-1953.
- (81) Dursun E, Timur M, Dursun B, Suleymanlar G, Ozben T. Protein oxidation in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *J Diabetes Complications.* 2005; 19: 142-146.
- (82) Weiss MF, Erhard P, Kader-Attia FA. Mechanisms for the formation of glycoxidation products in endstage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 57: 2571-2585.
- (83) Parker TF III, Wingard RL, Husni L, Ikizler TA, Parker RA, Hakim RM. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996; 49: 551-556.
- (84) Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2). PubMed PMID: 15846749.
- (85) Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 1995; 5(9): 1703-8.
- (86) Laude-Sharp M, Caroff M, Simard L, Pusineri C, Kazatchkine MD, Haeffner-Cavaillon N. Induction of IL-1 during hemodialysis: Transmembrane passage of intact endotoxins (LPS). *Kidney Int.* 1990; 38: 1089-1094.

- (87) Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 139-148.
- (88) Hillege HL, Fidler V, Diercks GF. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
- (89) Santoro A, Guadagni G. Dialyses membrane: from convection to adsorption. *NDT Plus.* 2010; 3: 36-39.
- (90) Bommer J, Becker KP, Urbascheck B. No evidence for endotoxin transfer across high-flux polysulfone membranes. *Clin Nephrol* 1987; 27: 278-282.
- (91) Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.
- (92) Kuchle C, Friske H, Held E, Schiffl H: High-flux haemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis related amyloidosis. *Am Journal of Nephrol.* 1996; 16: 484-488.
- (93) Hauglustain ED, Waer M, Michelson P, Goebel J, Vanderput N. Hemodialysis membranes, serum  $\beta$ 2-microglobulin in dialysis amyloidosis. *Lancet.* 1986; 8491: 1211.
- (94) Petersen J, Moore RJ, Kaczmarek RG. The effects of reprocessing cuprophane and polysulfone dialyzers on  $\beta$ 2-microglobulin removal from hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17: 174-178.
- (95) Locatelli F, Cavalli A, Manzoni C, Pontoriero G. The Membrane Permeability Outcome study. *Contributions to nephrology.* 2011; 175: 81-92.
- (96) Gejyo F, Yamada T, Odani S and al.. A new form of amyloid protein associated with chronic haemodialysis was identified as beta-2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985; 129: 701-706.
- (97) Brunner FP, Brynjen H, Enrich JH et al.. Case control study on dialysis arthropathy : The influence of two different membranes: Data from EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5: 432-436.
- (98) Van Ypersele de S, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J. THE WORKING PARTY ON DIALYSIS AMYLOIDOSIS: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* 1991; 39: 1012-1019.

- (99) Man NK, Ciancioni C, Faivre JM. Dialysis-associated adverse reactions with high flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. *Contrib Nephrol*. 1988; 62: 24-34.
- (100) Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002; 80: 99-102.
- (101) Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes T, Lewin NW. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 ; 11 (2): 104-107.
- (102) Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 3510–3519.
- (103) Vanholder S, Massy Z, Argiles A. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1048-56.
- (104) Uhlig K, Macleod A, Craig J. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease Improving Global outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006; 70: 2058-2065.
- (105) Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilex A, Baurmeister U, Brunet P et al: Review of uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003; 63: 1934-1943.
- (106) Haag-Weber M, Mai B, Cohen G, Hörl WH. A new view of uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9: 34-37.
- (107) Ronco C, Orlandini G, Brendolan A, Lupi A, La Greca G. Enhancement of convective transport by internal filtration in a modified experimental hemodialyzer: technical note. *Kidney Int*. 1998; 54: 979–985.
- (108) Ward RA: Ultrapure dialysate. *Semin Dial*. 2004; 17: 489-497.
- (109) Vanholder R, Van Haecke E, Veys N, Ringoir S: Endotoxin transfer through dialysis membranes: small-versus large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7: 333–339.
- (110) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2006; 69: 2087-2093.

- (111) Rahmati MA, Homel P, Hoenich NA, Levin R, Kaysen GA, Levin NW: The role of improved water quality on inflammatory markers in patients undergoing regular dialysis. *Int J Artif Organs*. 2004; 27: 723–727.
- (112) Unruh M, Benz R, Greene T, Yan G, Bedhu S. Effects of haemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004; 66 (1): 355-66.
- (113) Feng-bo XU, Yi SUN, Hui-lan LIU. Changes of microinflammatory state in hemodialysis patients using high-flux membrane dialyzer. 2011; 10 (3): 133-135.
- (114) Bazzi C, Arrigo G, Casazza F. Clinical features of 24 patients on regular haemodialysis treatment (RDT) for 16-23 years in a single unit. *Clin Nephrol*. 1995; 44: 96-107.
- (115) Atkins D, Best D, Briss PA. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328: 1490-1494.
- (116) Ward RA, Ouseph R, Mc Leish KR. Effects of high-flux haemodialysis on oxidant stress. *Kidney International*. 2003; 63: 353-359.
- (117) Mera K, Anraku M, Kitamura K. Oxidation and carboxy methyllysine-modification of albumin: Possible involvement in the progression of oxidative stress in hemodialysis patients. *Hypertens Res*. 2005; 28: 973-980.
- (118) Schiff H, Lang SM: Effects of dialysis purity on uremic dyslipidemia. *Ther Apher Dial*. 2010; 14: 5–11.
- (119) Wanner C, Krane V, März W. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-248.
- (120) Kimmel LP. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int*. 2001; 59: 1599-1613.
- (121) Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. *Nephrol Nurs J*. Quality of life in patents undergoing haemodialysis and renal transplantation-a meta analytic review. 2010; 37 (1): 37-44.
- (122) Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A. The impact of on-line haemodiafiltration (HDF) on patient survival: Results from a large network database. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (4): 18-19.
- (123) Blagg CR, Twardowski ZJ, Bower J, Kjellstrand CM : Cardiovascular instability and dialysate purity. *ASAIO J*. 2003; 49: 190.
- (124) Kjellstrand CM, Kjellstrand P. Beyond ultrapure hemodialysis: A necessary and achievable goal. *Hemodial Int*. 2007; 11: 39–48.

- (125) McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K: Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int.* 2002; 61: 256–265.
- (126) Schiff H, Lang SM, Fischer R: Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1814–1818.
- (127) Hornberger JC, Garber AM, Chernew ME. Is high-flux dialysis cost-effective? *Int J Technol Assess Health Care.* 1993; 9 (1): 85-96.
- (128) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089-100.
- (129) Lederer SR, Schiff H: Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron.* 2002; 91: 452–455.
- (130) Yamagami S, Adachi T, Sugimura T, Wada S, Kishimoto T, Maekawa M, et al.: Detection of endotoxin antibody in long-term dialysis patients. *Int J Artif Organs.* 1990 ; 13 : 205–210.
- (131) Tao J, Sun Y, Li X, Li H, Liu S, Wen Y et al.: Conventional versus ultrapure dialysate for lowering serum lipoprotein levels in patients on long-term hemodialysis: a randomized trial. *Int J Artif Organs.* 2010; 33: 290–296.
- (132) Yokoyama H, Kawaguchi T, Wada T, Takahashi Y, Higashi T, Yamazaki S, et al.: Biocompatibility and permeability of dialyzer membranes do not affect anemia, erythropoietin dosage or mortality in Japanese patients on chronic non-reuse hemodialysis: a prospective cohort study from the J-DOPPS II study. *Nephron Clin Pract.* 2008; 109: 100–108.
- (133) Influence of inflammation on nutritional status of dialysis patients. *BANTAO Journal.* 2006; 4 (1): 8-10.
- (134) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006. Updates: Haemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (1): 1-322.
- (135) Smith LA. The effects of alcohol on the chronic kidney disease population. 2005; 24 (4): 1-9.
- (136) Abel EL, Kruger ML, Fried J. How do physicians define “light“, “moderate“, and “heavy“ drinking ? *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22: 220.

- (137) Hegde A, Veis JH, Seidman A, Khan S, Moore J Jr. High prevalence of alcoholism in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (6): 1039-43.
- (138) Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods.* 2007; 39 (2): 175-191.
- (139) Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods.* 2009; 41(4): 1149-1160.
- (140) Anderstam B, Mamoun AH, Sodersten P. Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 2453-60.
- (141) Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 1031-1035.
- (142) Chandran PKG, Liggett R, Kirkpatrick B. Patient survival on PAN/AN 69 membrane haemodialysis: A ten year analysis. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 1199-1204.
- (143) Santoro A, Mancini E, Bolzani R, Boggi R, Cagnoli L, Francioso A et al. The Effect of On-line High-flux Hemofiltration Versus Low-flux Hemodialysis on Mortality in Chronic Kidney Failure: A Small Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008; 52: 3507-518.
- (144) Agraharkar M, Nair V, Patlovany M. Recovery of renal function in dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2003; 4: 9. doi: 10.1186/1471-2369-4-9. PubMed Central PMCID: PMC270015.
- (145) Finkelstein FO, Finkelstein SH. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(12): 1911-1913.
- (146) Devins MG, Armstrong JS, Mandin H, Paul CL, Hons BR, Burgess DE, et al. Recurrent pain, illness intrusiveness, and quality of life in end-stage renal disease. *Pain.* 1990; 42(3): 279-285.
- (147) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 1468-74.
- (148) National Kidney Foundation-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 2 Suppl 1: S1-S266.
- (149) European best practice guidelines on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: (2): 1-120.

(150) Update of CSN Clinical Practice Guidelines. JASN. 2006 ; 17: 1-27.

(151) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336: 1170-1173.

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ***I. Аутор***

Име и презиме: Јелена Солдатовић

Датум и место рођења: 25.06.1980., Краљево, Србија

Садашње запослење: одељенски лекар у Специјалној болници за рехабилитацију „Агенс“ у Матарушкој Бањи

### ***II. Докторска дисертација***

Наслов: **Утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи**

Број страница: 103

Број слика: 39 табела и 53 графикана

Број библиографских података: 151

Установа и место где је рад израђен: Здравствени центар „Студеница“ у Краљеву

Научна област (УДК):

Ментор: Проф.др Слободан Јанковић

### ***III. Оцена и одбрана***

Датум пријаве теме: 19.05.2011.

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-6254/3-8 од 12.09.2012.

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

Проф.др Слободан Јанковић,

Доц.др Радмила Величковић,

Доц.др Дејан Петровић.

Комисија за оцену докторске дисертације:

Доц. др Дејан Петровић-председник,

Проф. др Славица Вучинић-члан,

Доц. др Радмила Величковић-члан.

Комисија за одбрану докторске дисертације:

Доц. др Дејан Петровић-председник,

Проф. др Славица Вучинић-члан,

Доц. др Радмила Величковић-члан.

Датум одбране дисертације:



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**

**Редни број:**  
**РБ**

**Идентификациони број:**  
**ИБР**

**Тип документације:** Монографска публикација.  
**ТД**

**Тип записа:** Текстуални штампани материјал.  
**ТЗ**

**Врста рада:** Докторска дисертација.  
**ВР**

**Аутор:** Др.мед Јелена Солдатовић.  
**АУ**

**Ментор/коментор:** Проф.др Слободан Јанковић.  
**МН**

**Наслов рада- НР:** Утицај врсте дијализатора на квалитет живота, клиничку слику и лабораторијске анализе пацијената на хемодијализи.

**Језик публикације:** Српски (ћирилица).  
**ЈП**

**Језик извода:** Српски/ Енглески.  
**ЈИ**

**Земља публикавања:** Србија.  
**ЗП**

**Уже географско подручје:** Шумадија.  
**УГП**

**Година:** 2012.  
**ГО**

**Издавач:** Ауторски репринт.  
**ИЗ**

**Место и адреса:** Крагујевац, 34000, Светозара Марковића 69.  
**МС**

**Физичи опис рада:** 104/39/53/151  
**ФО**

**Научна област:** Медицина.

**Научна дисциплина:** Медицина, Епидемиологија и нефрологија.  
**ДИ**

**Предметна одредница/ кључне речи:** Врста дијализатора, квалитет живота, клиничка слика, лабораторијске анализе.  
**ПО**

**УДК:**

**Чува се:** У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија.  
**ЧУ**

**Важна напомена:**

**МН**

**Извод:**

**Увод :** У хемодијализи високог флуksа користе се дијализне мембране значајне порозности за веће молекуле ( клиренс  $\beta 2$ - микроглобулина  $>20 \text{ ml/min}$ ) и омогућен је коефицијент ултрафилтрације већи од  $15 \text{ ml/mmHg}$  по сату. Прелиминарни резултати су указивали да се анемија лакше коригује у пацијената који су на мембранама високог флуksа, док рандомизирани студије нису успеле да докажу значајан ефекат. Укупни крвни триглицериди, триглицериди и холестерол веома мале густине (ВЛДЛ) су опали, а холестерол високе густине ( ХДЛ ) је порастао у полисулфонској групи високог флуksа, док су наведене варијабле остале неизмењене у групи пацијената на стандардним дијализаторима.

**Циљ:** Направљено је поређење између пацијената на хемодијализи високог и хемодијализи ниског флуksа у погледу квалитета живота, клиничког исхода и лабораторијских резултата.

**Метод:** Студија је спроведена као студија пресека. Студијску популацију су сачињавали пацијенти на дијализном третману (у распону од 18 до 70 година старости) у регионалном здравственом центру „ Студеница “ у Краљеву. Пацијенти су били или на хемодијализи ниског флуksа (њих 33) или емодијализи високог флуksа (њих 39). Пацијенти су интервјуисани у периоду од децембра 2009. до јануара 2010. Резултати лабораторијских тестова и подаци о коморбидитету су добијени из

здравствених картона. Информације о квалитету живота и навикама су добијени из “ Comprehensive Quality of Life Scale- Adult”.

**Резултати:** Серумски нивои урее су били значајно различити између пацијената на дијализаторима високог флукса и оних на дијализаторима ниског флукса ( $t = 2.094$ ,  $p = 0.040$ ). За друге лабораторијске параметре, клиничке симптоме, навике и квалитет живота- значајне разлике нису нађене.

**Закључак:** Мада висока порозност хемодијализних мембрана омогућава уклањање распадних продуката ефикасније него код мембрана ниског флукса које имају мање поре, та чињеница није довела до значајних разлика у квалитету живота пацијената.

**Кључне речи:** Дијализатори, квалитет живота, лабораторијске анализе.

**ИД**

**Датум прихватања теме од стране ННВ:** 12.07.2011.

**ДП**

**Датум одбране:**

**ДО**

**Чланови комисије:** Доц. др Дејан Петровић-председник,  
Проф. др Славица Вучинић-члан,  
Доц. др Радмила Величковић-члан.

**КО**

## KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

**Accession number:**

ANO

**Identification number:**

INO

**Documentation type:** Monographic publication.

DT

**Type of record:** Printed text material.

TR

**Contents code:** PhD Thesis.

CC

**Author:** Dr Jelena Soldatović, MD.

AU

**Menthor/co-mentor** Prof. Slobodan Janković, MD, PhD.

MN

**Title:** Influence of the dialysis membrane type on quality of life, clinical outcomes and laboratory parameters in patients undergoing hemodialysis.

TI

**Language of text:** Serbian.

LT

**Language of abstract:** Serbian / English.

**Country of publication:** Serbia.

CP

**Locality of publication:** Sumadia Municipality.

LP

**Publication year:** 2012.

PY

**Publisher:** Authors reprint.

PU

**Publication place:** Kragujevac 34000, Svetozara Markovića 69.

**PP**

**Physical description** 104/39/53/151  
**PD**

**Scientific field:** Medicine.  
**SF**

**Scientific discipline:** Medicine, Epidemiology and nephrology.  
**SD**

**Subject/key words:** Membrane type, quality of life, clinical outcomes, laboratory parameters.

**SKW**

**UDC**

**Holding data:** Faculty of medicine Library  
University of Kragujevac, Serbia.

**Note:**  
**N**

**Abstract:**  
**AB**

**Background:** High-fl ux haemodialysis uses dialysis membranes of significant porosity to permit the passage of larger molecules ( $\beta_2$ - microglobulin clearance  $>20$  ml/min) and allows a higher coefficient of ultrafiltration (CUF  $>15$  ml/mmHg per hour). Preliminary results found that anaemia was more easily corrected among patients treated with high-fl ux membranes, while randomised trials failed to prove a significant effect. Total blood triglycerides, VLDL triglycerides and VLDL cholesterol decreased, and HDL cholesterol increased in the polysulphone high-fl ux group, while these variables remained unchanged in a group of patients treated with standard dialysers.

**Objective:** Comparisons were made between patients treated with high-fl ux membrane dialysers and patients treated with low-fl ux membrane dialysers with regard to quality of life, clinical outcomes and laboratory results.

**Methods:** The study was investigator-driven, crosssectional and based on the intention-to-treat principle. The study population was composed of patients undergoing dialysis treatment (18 to 70 years of age) in the Studenica regional health centre in Kraljevo. The patients belonged to the low-fl ux haemodialysis group (n=33) or the high-fl ux haemodialysis (n=39) group. The patients were interviewed between December 2009 and January 2010. The results of laboratory tests and data on comorbidities were obtained from

medical records. Information regarding quality of life and habits were obtained using the Comprehensive Quality of Life Scale – Adult.

**Results:** Serum levels of urea were significantly different between patients who were treated with high-flux membrane dialysers and those who were treated with low-flux membrane dialysers ( $t=2,094$ ,  $p=0.040$ ). No significant differences were found regarding other laboratory parameters, clinical symptoms, comorbidities, habits, or patients' quality of life. Conclusion: Although high-porosity high-flux haemodialysis membranes remove waste solutes more efficiently than low-flux membranes with smaller pores, this fact did not translate into significant differences in patients' quality of life. Keywords: Dialysers, quality of life, laboratory analysis.

**Accepted by the Scientific Board on:** 12.07.2011.

**ASB**

**Defended on:**

**DE**

**Thesis defended board**

**(Degree/name/surname/title/faculty):** Doc.dr Dejan Petrović, president

Faculty of Medicine, University of Kragujevac

Prof.dr Slavica Vucinic, member

Faculty of medicine, University of Defense, Belgrade

Prof.dr Radmila Velicković-Radovanović,

Faculty of medicine, University of Niš.

**DB**