

V delší než šedesátileté historii dialyzační léčby se odehrály velké technické a technologické změny. Z kdysi originální revoluční dialyzační technologie se po letech staly historické exponáty a dnes běžně pracujeme s principy, které jsou tak sofistikované (včetně nejen monitorování, ale i biofeedback řízení průběhu dialýzy), že jsme si to před pár lety neuměli ani představit. Současně je pozoruhodné, že základní princip – eliminace katabolitů difuzí a konvekcí – se nemění. Mění a rozšiřují se však naše znalosti o tom, jak tento princip co možná nejlépe pro náhradu funkce ledvin aplikovat.

Pro dialyzační membrány dnes sice platí stejné zadání (umožnit eliminaci vody a katabolitů), ale je zcela rozdílný požadavek na kvalitu této eliminace. V tomto kontextu se do určité míry posunula interpretace propustnosti dialyzátorů. Cílem tohoto textu je upozornit na měnící se význam pojmů „high-flux“ a „low-flux“ a vysvětlit, proč tomu tak je.

V původním kontextu se propustnost dialyzátorů (dialyzačních membrán) popisovala termínem „ultrafiltrační koeficient“ (KUF). Hodnoty KUF jsou vyjádřeny v ml/mm Hg/h a ultrafiltrační koeficient dialyzátoru udává, kolik mililitrů tekutiny přejde z krve do dialyzačního roztoku přes membránu, vztaženo na jednotku času (hodina) a jednotku tlaku, která na membránu působí (mm Hg). Tlak na membráně má dvě veličiny – „přetlak“ na straně krve a zpravidla „podtlak“ na straně dialyzátu. Jejich sumární hodnota je označována jako transmembranózní tlak.

V původním významu byly dialyzátory rozlišovány na „low-flux“ a „high-flux“ podle hodnoty KUF. Tzv. low-flux dialyzátory měly KUF do 10 ml/mm Hg/h. Rozlišení bylo skutečně výhradně podle propustnosti pro vodu a bylo dáno technickými možnostmi té doby: ultrafiltrace během hemodialýzy byla řízena manuálním nastavením tlaku na dialyzační membráně, dialyzační roztok nebyl ultračistý a konvekční techniky (hemodiafiltrace či hemofiltrace) nebyly dostupné (nebylo přístrojové vybavení). Proto by tehdy ani nebyly „high-flux“ dialyzátory žádnou výhodou (jejich vyšší propustnost nemohla být využita).

Postupně se uplatnění a klinický význam ultrafiltračního koeficientu změnily, a to ze tří důvodů.

- Jedním je změna řízení ultrafiltrace – žádný přístroj již nepracuje na principu zadání hodnot podtlaku dialyzátu či nastavení transmembranózního tlaku. Tím ztratila hodnota KUF svůj význam v preskripci ultrafiltrace (viz dále).
- Druhým je ultračistý dialyzační roztok umožňující bezpečnou hemodialýzu s dialyzátorem s libovolným ultrafiltračním koeficientem.
- Třetím důvodem je požadavek na eliminaci molekul o větší hmotnosti – podle současných pravidel (viz např. K/DOQI) musejí membrány považované za „high-flux“ splňovat požadavek na propustnost pro β_2 -mikroglobulin. Dialyzátory „high-flux“ tedy nestačí definovat podle KUF, ale součástí definice je propustnost pro β_2 -mikroglobulin (více než 20 ml/min podle K/DOQI směrnice pro adekvátnost hemodialýzy z roku 2006).

Hemodialyzační monitory, se kterými jsme pracovali dříve, vyžadovaly pro ultrafiltraci regulaci hydrostatického tlaku na membráně hemodialyzátoru. Existovalo nepřímé a později přímé

řízení ultrafiltrace. Při nepřímém se zadával jen podtlak na straně dialyzátu (více technicky nebylo možné), při přímém již bylo možné nastavit hodnotu transmembranózního tlaku. Hodnotu potřebného transmembranózního tlaku bylo však třeba před každou hemodialýzou vypočítat. V praxi byl postup následující: sestra či lékař si přečetli v příbalovém letáku dialyzátoru hodnotu KUF a odvodili z grafu či vypočítali trojčlenkou potřebný transmembranózní tlak (například při KUF = 8 ml/mm Hg/h bylo pro celkovou ultrafiltraci 3 200 ml během čtyř hodin potřeba nastavit transmembranózní tlak 100 mm Hg; $4 \times 8 \times 100 = 3\,200$). Tento transmembranózní tlak pak zadali tlačítkem či knoflíkem na dialyzačním monitoru. Přístroj pak tento zadaný tlak udržoval po celou dialýzu (tj. uzpůsoboval průtok dialyzačního roztoku tak, aby výsledný tlak na membráně, daný vztahem tlaku krve a dialyzátu, byl konstantní). Pokud se KUF snížil (například při zanesení membrány dialyzátoru proteiny), při nepřímém řízení nebyla ultrafiltrace splněna, při přímém řízení přístroj automaticky zvyšoval podtlak na straně dialyzátu (tím se ovšem proteinový nános zvyšoval).

Uvedme ještě další dva příklady, ze kterých vyplývá, že řízení ultrafiltrace bylo limitováno horní mezí KUF. První příklad: požadovaná ultrafiltrace během hemodialýzy je 2 000 ml, dialyzátor má KUF 5 ml/mm Hg/h, hemodialýza trvá čtyři hodiny. Nastavíme tedy transmembranózní tlak 100 mm Hg, neboť 100 mm Hg znamená ultrafiltraci 500 ml/h. Uvedme druhý příklad: požadovaná ultrafiltrace je 2 000 ml, dialyzátor má KUF 10 ml/mm Hg/h, hemodialýza trvá čtyři hodiny. Potřebná hodnota transmembranózního tlaku je zde 50 mm Hg. Je však známou skutečností, že tlak krve na krevní straně je vyšší než 50 mm Hg (do přístroje je krev hnána pumpou, zpět se vrací samospádem). Přístroje tedy toto zadání nemohly splnit, neboť neakceptovaly podtlak na straně dialyzátu. Přístroje při takto nízké hodnotě transmembranózního tlaku alarmovaly a pacient se při této hodnotě KUF musel „dolévat“. Ze srovnání obou příkladů vyplývá, že v dobách regulace ultrafiltrace pomocí transmembranózního tlaku byl výhodnější nižší KUF. V té době se za hranici „low-flux“ arbitrárně určil limit 10 ml/mm Hg/h.

Další důležitou okolností, již zmíněnou výše, byla výrazně nižší kvalita vody ve srovnání s dnešními možnostmi. Dialyzační roztok nebyl natolik kvalitně upraven, jako je dnes, a vyšší propustnost dialyzátoru byla vlastně obávanou z hlediska přestupu endotoxinů. I když se s vyšší propustností dialyzátoru zvyšuje spektrum odstraňovaných látek, tento případný benefit se nemohl uplatnit, dialyzační technologie tehdejší doby konvekční metody eliminace neumožňovala. Toto byla éra „low-flux“ dialyzátorů.

Co se od té doby v pohledu na propustnost dialyzátorů změnilo? Již bylo zmíněno, že propustnost dialyzátorů se posuzuje nejen podle propustnosti pro vodu (KUF), ale přichází i požadavek na propustnost pro větší molekuly (β_2 -mikroglobulin). Ale i z hlediska propustnosti vody není exaktní dodržení nízkého KUF třeba.

Současné monitory řídí ultrafiltraci mnohem dokonalejším mechanismem (například na volumetrickém principu). Obsluha zadá tlačítkem, kolik tekutiny požadujeme odstranit a přístroj sám reguluje hydrostatický tlak na membráně, a to i v nízkých hodnotách. Z hlediska řízení ultrafiltrace hodnota KUF ztratila význam. Ztratila význam i z pohledu obav z rizika přestupu endotoxinů přes

membránu, neboť dialyzační roztok je podle dnešních norem bez endotoxinů a navíc moderní dialyzační membrány jsou podrobovány testům na neprostupnost endotoxinů. Tím bylo ukončeno období, kdy nízká hodnota KUF byla (z hlediska obsluhy přístrojů) výhodnější. Naopak, zájem se přesunul k vyšší propustnosti dialyzátorů.

Vysoce propustné dialyzátory (označované jako „high-flux“) poskytují možnost konvekčního transportu větších látek (hemofiltrace, hemodiafiltrace). Podstatou této metody je odstranění nejen malých molekul (pro ně stačí malý KUF), ale i molekul středně velkých (jako například β_2 -mikroglobulin), tj. k mimotělní eliminaci je přidána další kvalita (jinak nedostupná).

Hemodiafiltrace byla v mnoha studiích srovnávána s hemodialýzou. Ani jedna z těchto studií neukázala jediný aspekt, ve kterém by byla hemodiafiltrace horší než hemodialýza. Jinými slovy, „high-flux“ dialyzátor je nejen bezpečný, ale i účinností výhodnější (teoreticky zcela jistě) než hemodialyzátor „low-flux“. High-flux dialyzátory mají vyšší KUF (až více než 40 ml/mm Hg/h), ovšem pozor – hodnota KUF pro rozlišení není postačující. Vysvětlení poskytne odpověď na otázku „jakým způsobem se zvýší KUF?“

Při nezměněné velikosti plochy membrány může zvýšení KUF obecně nastat dvěma mechanismy: zvýšením počtu pórů či zvýšením jejich velikosti (či kombinací obojího).

Pokud se zvýší pouze počet pórů, zvýší se sice propustnost pro vodu, avšak nikoli propustnost pro jiné molekuly, zvýší se tedy KUF, ale membrána zůstává málo propustná pro střední molekuly a není vhodná pro konvekční transport. Až když se zvýší velikost pórů, stává se membrána propustná pro střední molekuly. Zvyšuje se tedy její KUF i propustnost pro látky, pro které byly předchozí membrány nepropustné.

Termín ultrafiltrační koeficient však sám o sobě znamená propustnost pro vodu a ve své původní definici nezahrnuje žádné jiné charakteristiky. Z uvedeného vyplývá, že termín KUF není v současné době považován z hlediska rozlišení „low-flux“ a „high-flux“

membrán za postačující. Pro hemodiafiltraci či hemofiltraci jsou určeny „high-flux“ membrány, ovšem ty, které mají deklarovanou propustnost pro střední molekuly.

Oficiální terminologie zůstala bohužel za touto klinickou realitou do určité míry zpožděná. V nedávných doporučeních K/DOQI je však již „high-flux“ dialyzátor definován nejen velikostí KUF, ale i propustností pro β_2 -mikroglobulin (minimální požadovaná clearance dialyzátoru pro β_2 -mikroglobulin je hodnota 20 ml/min). Lze se však setkat i s jinými rozlišeními, v každém případě však pro „high-flux“ dialyzátory používané pro hemofiltraci či hemodiafiltraci nestačí samotná charakteristika ultrafiltračního koeficientu, a ani pro hemodialýzu není ultrafiltrační koeficient rozhodující, neboť hemodialýzu lze bezpečně provést s dialyzátorem bez ohledu na hodnotu jeho ultrafiltračního koeficientu.

Lze shrnout: Pro posouzení propustnosti dialyzátoru je vhodné nejprve určit, zda dialyzátor použít pro hemofiltraci, hemodiafiltraci či hemodialýzu. Pro hemofiltraci a hemodiafiltraci je potřeba posoudit nejen KUF, ale i propustnost pro β_2 -mikroglobulin (podle K/DOQI je stanovený požadavek clearance β_2 -mikroglobulinu > 20 ml/min). Pro hemodialýzu lze použít hemodialyzátor s libovolným KUF, pro hemodiafiltraci a hemofiltraci je třeba KUF vysoký, avšak samotný KUF ještě neurčuje propustnost pro střední molekuly neboli vlastnost dialyzátoru, o kterou se konvekční metody opírají.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

- Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Update. Am J Kidney Dis 2006;48(Supp.1):S1–S90.
- Rabindranath KS, Strippoli GFM, Roderick DC. High-flux versus low-flux haemodialysis membranes for end stage renal disease. Cochrane Database of systematic reviews 2004;4, doi 10.1002/14651858.CD005016.
- Clark WR. Quantitative characterization of hemodialyser solute and water transport. Semin Dial 2001;14:32–36.
- Ronco C, La Grtesa G. The role of technology in hemodialysis. Contrib Nephrol 2002; 137:1–12.