

# Randomizovaná překřížená studie ultrafiltrace řízené biologickou zpětnou vazbou podle monitorování objemu krve ke snížení výskytu epizod intradialytické hypotenze při hemodialýze

Leung CW, Quinn RR, Ravani P, et al.

*Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring-Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:1831-1840.*

Rychlá ultrafiltrace při hemodialýze způsobuje u 25–50 % pacientů intradialytickou hypotenzi. Intradialytická hypotenze je závažnou komplikací hemodialýzy, která prokazatelně vede ke zvýšení morbidity a mortality.<sup>1-3</sup> Symptomatická intradialyzační hypotenze je obvykle definována jako pokles systolického krevního tlaku o více než 20 mm sloupce rtuti oproti vstupní hodnotě a je spojena s náhle vzniklou bolestí hlavy, závratí, ztrátou vědomí, žízní, dušností, anginózní bolestí, svalovými křečemi nebo se zvracením. Práh vzniku intradialytické hypotenze je individuální a může korelovat se změnami objemu krve. Jeho změny při intermitentní hemodialýze je v současné době možno kontinuálně detekovat měřením koncentrace celkové bílkoviny nebo hemoglobinu v arteriální části mimotělního okruhu s využitím optických či ultrazvukových technik. Relativní objem krve se zmenšuje při ultrafiltraci.<sup>4</sup> Při monitorování krevního objemu vede rychlejší ultrafiltrace k prudšímu poklesu křivky, která krevní objem znázorňuje. Je to logické, pro vědecké účely to však muselo být a bylo exaktně doloženo.<sup>5,6</sup>

Monitorování změn objemu krve při hemodialýze bylo využito pro technologii biologické zpětné vazby k automatickému nastavování ultrafiltrační rychlosti a/nebo koncentrace natria v dialyzátu. Data o efektivnosti této technologie jsou nejednoznačná. Proto byla navržena předkládaná studie v randomizovaném, překříženém a jednostranně zaslepeném uspořádání s cílem zjistit, zda technologie biologické zpětné vazby pro automatické nastavování ultrafiltrace na základě změn objemu krve (bez měnění koncentrace natria v dialyzátu) vede ke snížení výskytu symptomatických intradialytických hypotenzí ve srovnání s postupem podle správné klinické praxe – bez užití podpůrných technologií. Překřížení (crossover) se

provádí k zamezení tzv. carry-over efektu, tzn. přenesení intervence z první fáze studie do její další fáze.

**Soubor nemocných a metodika:** Do studie byli zařazeni hemodialyzovaní pacienti bez závažného přidruženého onemocnění z pěti dialyzačních center v Kanadě léčení hemodialýzou alespoň tři měsíce, v režimu 3× týdně alespoň tři hodiny, kteří prodělali v předchozích osmi týdnech alespoň 30 % hemodialyzačních procedur komplikovaných symptomatickou intradialytickou hypotenzí. Pacienti s hodnotami hemoglobinu nižšími než 80 g/l, s koncentrací natria v séru nižší než 133 mmol/l, s aktivní malignitou a s anamnézou krevní transfuze či hospitalizace v předchozích čtyřech týdnech a s diurézou převyšující 250 ml denně do studie zařazování nebyli. Dialýzy byly prováděny s hodnotou natria v dialyzátu 138 mmol/l, kalcia 1,25 mmol/l, s teplotou roztoku 36 °C a s hodnotou kalia dle aktuálních sérových koncentrací. Run-in období trvalo 4 týdny, vlastní studie pak 8 týdnů, tedy 24 hemodialyzačních procedur.

**Výsledky:** Pro zařazení do studie bylo zvažováno 420 pacientů a při uplatnění nastavených vylučovacích kritérií jich bylo 385 vyloučeno. Podmínky pro zařazení do studie tak splňovalo pouze 35 pacientů, po run-in období se u tří z nich nevyskytly hypotenzní epizody, proto zbylo pouze 32 pacientů, kteří byli randomizováni do výše popsanych dvou větví.

V hlavním cílovém ukazateli studie, jímž byl výskyt epizod intradialytické hypotenze, nebyl zjištěn rozdíl mezi intervenovanou a kontrolní skupinou ( $p = 0,29$ ). Současné nebyly shledány rozdíly mezi sekundárními cílovými ukazateli – interdialytický hmotnostní přírůstek, koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP), srdečních tropoinů, rozdíly v poměru extracelulární ku intracelulární

tekutině, v rychlosti ultrafiltrace a v délce zotavovacího času po dialýze.

Autoři uzavírají, že využití biotechnologie monitorující objem krve při hemodialýze k automatickému nastavová-

ní rychlosti ultrafiltrace nevede ve srovnání se správnou klinickou praxí ke snížení výskytu symptomatických intradialytických hypotenzí.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Výsledek této metodicky jistě správně provedené randomizované kontrolované studie s překříženým uspořádáním je negativní a takto je i v literatuře většinou interpretován. Je to jistě zklamáním nejen pro výzkumníky, kteří po celá léta na tomto projektu, potažmo na programu „autopilot“ hemodialýzy pracují, ale i pro lékaře a sestry, kteří se o pacienty léčené hemodialýzou starají.

Není pochyb o tom, že intradialytická hypotenze kromě toho, že zhoršuje kvalitu života, má také nezanedbatelné zdravotní důsledky, zvyšuje morbiditu a mortalitu. V provozu běžného hemodialyzačního centra je epizoda intradialytické hypotenze častým jevem. Podmínkou pro zařazení pacienta do této studie byl výskyt intradialytických epizod hypotenze alespoň ve 30 % procedur v předchozích osmi týdnech. V samotné studii pak výskyt intradialytické hypotenze v intervenované skupině představoval 0,1/h dialyzační procedury a v neintervenované skupině 0,07/h dialyzační procedury, tedy jedna epizoda hypotenze na 10 hodin, potažmo na 14 hodin dialyzační procedury. Ve studii mělo 88 % pacientů dialyzační proceduru v trvání 4 hodiny, ostatní pak mezi 3–4 hodinami. Při čtyřhodinové proceduře by tedy intradialytická hypotenze přicházela v obou skupinách přibližně jednou týdně, konkrétně 1,2× týdně v intervenované skupině a 0,805× týdně ve skupině kontrolní. Tato četnost výskytu intradialytické hypotenze je sice obtěžující, není ale extrémní, a proto se tam efekt automatického nastavování ultrafiltrace v závislosti na změně objemu krve nemusel uplatnit. Podle mého názoru je třeba vrátit se k tomu, proč do studie mohlo být zařazeno pouze 8 % pacientů. Pacienti byli vyloučeni z různých důvodů, např. pro trvání hemodia-

lýzy v jejich preskripci méně než 3 hodiny, při hodnotě natria v séru nižší než 133 mmol/l, kvůli nízké koncentraci hemoglobinu nebo kvůli potřebě krevních transfuzí, pro anamnézu hospitalizace v předchozích čtyřech týdnech, diurézu převyšující 250 ml denně, aktivní malignitu nebo pro jiné medicínské komplikace. Většina takových pacientů se jeví jako riziková pro intradialytickou hypotenzi a je skutečně otázka, zda by právě tito pacienti, kteří byli ze studie a priori vylučováni, neměli z testované biotechnologie přínos. Na druhé straně je pochopitelné, že vyloučením těchto komplikovaných a nestabilních pacientů ze studie se též zbavujeme obtížně definovatelných proměnných, které by výsledek studie mohly ovlivnit, aniž by to bylo možné jednoznačně prokázat.

Tento negativní výsledek jedné menší studie by neměl ukončit výzkumné úsilí v této oblasti cílené na dialýzu řízenou autopilotem. Je však třeba věnovat pozornost dalším otázkám. Testovaný přístroj měří změny krevního objemu při dialýze a s takto naměřenými hodnotami pracuje. Také by mohl být zvažován celkový absolutní objem krve. Další otázkou, na niž hledáme odpověď, je, zda vycházet z celkového, nebo z centrálního objemu krve. Plnění komor a ejekční objem souvisejí s centrálním žilním tlakem, i toto je třeba vzít v úvahu.<sup>7</sup> Rovněž je třeba uvážit, co dalšího kromě rychlosti ultrafiltrace by bylo možné přizpůsobovat: Bylo by možné i prodloužit délku trvání hemodialýzy k dosažení žádané ultrafiltrace při eventuálním snížení ultrafiltrační rychlosti? Zvýšení koncentrace natria v dialyzátu, což by také bylo možné měnit, je spojeno s postupnou retencí tekutin v organismu, další proměnnou by mohla být např. teplota dialyzátu.

## LITERATURA

- Shoji T, Tsubakihara Z, Fujii M, et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:1212–1220.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998;54:561–569.
- Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;20:220–228.
- De Vries JP, Kouw PM, van der Meer NJ, et al. Non-invasive monitoring of blood volume during hemodialysis: its relation with post-dialytic dry weight. *Kidney Int* 1993;44: 851–854.
- Agarwal R, Kelley K, Light RP. Diagnostic utility of blood volume monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008;51:242–254.
- Sinha AD, Light RP, Agarwal R. Relative plasma volume monitoring during hemodialysis aids the assessment of dry weight. *Hypertension* 2010;55:305–311.
- Hecking M, Schneditz D. Feedback Control in Hemodialysis – Much Ado about Nothing? *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1730–1732.