

MIMOTELOVÁ ELIMINAČNÁ LIEČBA

*Špecializačná práca
v rámci špecializačnej skúšky z nefrológie*

MUDr. Ľubomír POLAŠČÍN

SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA BRATISLAVA
FAKULTA ZDRAVOTNÍCKYCH ŠPECIALIZAČNÝCH ŠTÚDIÍ
Katedra nefrológie

Školiteľ
Doc. MUDr. Martin DEMEŠ, PhD., MPH

Bratislava, Apríl 2009

Údaje o dostupnosti práce

MUDr. Ľubomír POLAŠČÍN, FMC - dialyzačné služby, s.r.o., Školiace pracovisko SZU, FNsP Bratislava -
Nemocnica Ružinov, Blok D, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
Tel.: 02 / 48700101 Fax: 02 / 48700102 Mobil pracoviska: 0908 / 799019
Web: <http://nephrosite.polascin.net/> E-mail: lubomir@polascin.net

ABSTRAKT

POLAŠČÍN, Ľubomír: *Mimotelová eliminačná liečba. [Špecializačná práca z nefrológie]. Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave. Fakulta zdravotníckych špecializačných štúdií; Katedra nefrológie. Školiteľ: doc. MUDr. Martin DEMEŠ, PhD., MPH. Komisia pre obhajoby: I. interná klinika SZU a FNŠP Bratislava, Nemocnica akademika Ladislava Déreya - Kramáre, Limbová 12, 833 00 Bratislava. Bratislava : FZŠŠ SZU, 2009. 62 s.*

Mimotelová eliminačná liečba zahŕňa rozličné spôsoby liečby, pomocou ktorých sa usilujeme upraviť zloženie a vlastnosti krvi s cieľom pozitívne ovplyvniť chorobný proces v zmysle vyliečenia alebo aspoň zastavenia pokračujúceho procesu alebo stabilizácie klinického stavu pacienta. Podstatnú časť týchto metód mimotelovej eliminačnej liečby tvoria metódy, ktoré patria do oblasti renálnej nahradzujúcej terapie (RNT), ktoré sú v anglosaskej literatúre označované ako RRT (Renal Replacement Therapy). Medzi základné fyzikálno-chemické princípy, ktorých uplatnenie stojí za úspešnou klinickou aplikáciou týchto metód patrí molekulárna difúzia, konvekcia (membránová filtrácia), adsorpcia a osmóza (molekulárna difúzia vody). Prvá časť práce (Kapitola 2) sa po zadeinovaní a návrhu klasifikácie metód mimotelovej eliminačnej liečby (Kapitola 1) venuje podrobnému popisu týchto fyzikálno-chemických zákonitostí. Tretia kapitola sa venuje popisu základných metód RNT, a to hemodialýzy, hemofiltrácie a hemodiafiltrácie s dôrazom na popis technologických predpokladov i klinické otázky úspešnej aplikácie týchto metód v praxi. V kapitole 4 je venovaná pozornosť otázkam spätým s kontinuálnou renálnou nahradzujúcou terapiou, jej rozličnými modalitami a uplatnením u kriticky chorých pacientov. Predposledná kapitola 5 je venovaná detoxifikačnej arteficiálnej hepatálnej suportívnej terapii, teda pečenej dialýze zo širšieho hľadiska s uplatnením aspektu základného rozdelenia týchto metód na nebiologickú a biologickú podporu pečene a s krátkym popisom niektorých metodík z týchto skupín. V poslednej kapitole sa v krátkosti opisujú metódy membránovej separácie plazmy, imunoadsorpcie a LDL-aferézy so sústredením sa na popis oblastí ich potenciálneho využitia.

Kľúčové slová: Adsorpcia. Antikoagulácia. Arteficiálna hepatálna suportívna terapia. BAL. Bezacetátová biofiltrácia. Biologická podpora pečene. Citrát. CRRT. Dialyzačná membrána. Dialyzačný prístroj. Dialyzačný roztok. Dialyzát. Dialyzátor. Difúzia. Hemodiafiltrácia. Hemodialýza. Hemofiltrácia. Heparín. Imunoadsorpcia. Kontinuálna renálna nahradzujúca terapia. Konvekcia. KRNT. LDL-aferéza. LMWH. MARS. Membránová filtrácia. Membránová separácia plazmy. Molekulárna difúzia. Molekulárna difúzia vody. Náhradný roztok. Nebiologická podpora pečene. Osmóza. Párová filtračná dialýza. Pečeňová dialýza. Plazmaferéza. Prometheus. Renálna nahradzujúca terapia. Reverzná osmóza. RNT. RRT. SPAD. Substitučný roztok.

PREDHOVOR

Mimotelová eliminačná liečba ako súčasť renálnej nahradzujúcej terapie (RNT) bola ešte donedávna predovšetkým liečbou, ktorej cieľom bolo nahradiť funkcie obličiek. Ide o súhrn metód, nazývaných aj metódami očisťovania krvi, zameraných na zmenu zloženia a vlastností krvi tam, kde došlo k zásadnému akútnemu alebo chronickému zlyhávaniu až zlyhaniu obličiek.

Z hľadiska časového priebehu a trvania sa môže RNT vykonávať buď intermitentne, teda prerušovane, alebo kontinuálne, čiže nepretržite. Intermitentné metodiky našli svoje uplatnenie predovšetkým u chronicky (dlhodobo) liečených pacientov, ako aj v istej svojej modifikácii (napr. denné krátkodobé dialýzy) u akútne chorých. Kontinuálne metodiky sú určené predovšetkým pre hemodynamicky nestabilných pacientov, a teda si nachádzajú svoje miesto pri akútnom zlyhávaní a zlyhaní obličiek, pričom sa začínajú objavovať metódy v tejto kohorte pacientov ešte účinnejšie, ako napríklad terapia renálnou bionáhradou (Renal Bio-Replacement Therapy - RBT) (MURRAY, 2006).

Samotné metodiky RNT nedokážu nahradiť všetky funkcie obličiek, prípadne ich nedokážu nahradiť úplne. Preto sa dlhodobá liečba pacientov so zlyhávaním a zlyhaním funkcie obličiek zameriava okrem priamej zmeny zloženia a vlastností krvi aj na ďalšiu podpornú medikamentóznú liečbu, ktorá sa týka predovšetkým úpravy sprievodnej nefrogénnej anémie (typicky normocytovej a normochrómnej) a korekciu sprievodnej minerálovej kostnej poruchy, ale aj na niektoré ďalšie oblasti, ako aj na úpravu stravovania, príjmu tekutín a celkový manažment životosprávy pacientov so zlyhaním obličiek. Všetky tieto oblasti tvoria súčasť a čiastočnú náplň špecializačného odboru nefrológie.

Okrem náhrady funkcií obličiek sa objavujú aj snahy využitím technického vývoja metód, ktoré priamo menia zloženie a vlastnosti krvi, nahradiť aj funkcie ďalších orgánov. V prvom rade ide o náhradu funkcií zlyhávajúcej pečene (napríklad systémy Mars a Prometheus). V prípade niektorých aferetických metódik ide potom zase o náhradu niektorých narušených metabolických funkcií (napríklad pri ťažkých dyslipoproteiniách) a odstránenie etiologických činiteľov niektorých ochorení z krvi (ako napr. pri myasténii) a podobne.

Oblasť tejto liečby postupne prestupuje úzke hranice nefrologickej špecializácie a vstupuje do ďalších oblastí medicíny. Stáva sa postupne samostatným uceleným komplexom metód, ktoré sú zamerané na priamu zmenu zloženia a vlastností krvi.

OBSAH

Abstrakt	2
Predhovor	3
Zoznam skratiek a symbolov	6
0 Úvod	8
1 Definícia a klasifikácia	9
2 Základné fyzikálno-chemické princípy.....	13
2.1 Molekulárna difúzia	13
2.2 Konvekcia (membránová filtrácia).....	17
2.3 Adsorpcia	21
2.4 Osmóza (molekulárna difúzia vody)	23
2.4.1 Reverzná osmóza	26
3 Hemodialýza, hemofiltrácia a hemodiafiltrácia.....	28
3.1 Základné princípy	28
3.2 Faktory ovplyvňujúce klírens solútov	30
3.3 Ultrafiltrácia počas hemodialýzy	31
3.4 Vysokoučinná a „high-flux“ hemodialýza.....	32
3.4.1 Vysoko účinná hemodialýza („High Efficiency Dialysis“).....	32
3.4.2 „High-flux“ hemodialýza	33
3.5 Hemofiltrácia a hemodiafiltrácia	33
3.5.1 Bezacetátová biofiltrácia (AFB)	34
3.5.2 Párová filtračná dialýza (PFD).....	34
3.5.3 HFR on-line	34
3.6 Dialyzačné membrány	35
3.6.1 Dialyzačné membrány na báze celulózy	35
3.6.2 Dialyzačné membrány zo syntetických polymérov	36
3.6.3 Reakcie na dialyzačné membrány	37
3.6.4 Biokompatibilita dialyzačných membrán	37
3.7 Dialyzátory.....	38
3.8 Dialyzačný prístroj	40
3.9 Dialyzát (dialyzačný roztok)	42
4 Kontinuálna renálna nahradzujúca terapia (CRRT).....	44
4.1 Parametre používané pri CRRT.....	46
4.2 Cievny prístup pre vykonávanie CRRT.....	46
4.3 Membrány a dosahovaná ultrafiltrácia pri CRRT	46

4.4	Dialyzačné a substitučné (náhradné) roztoky pri CRRT	47
4.5	Antikoagulácia počas CRRT	47
4.5.1	Heparín (nefrakcionovaný heparín).....	48
4.5.2	Nízkomolekulové heparíny (LMWH).....	48
4.5.3	Vykonávanie CRRT bez použitia antikoagulácie	49
4.5.4	Regionálna antikoagulácia citrátom sodným.....	49
4.5.5	Iné možnosti antikoagulácie pri CRRT.....	50
4.6	Možné komplikácie pri CRRT.....	50
5	Pečeňová dialýza - detoxifikačná arteficiálna hepatálna suportívna terapia ..	52
5.1	Nebiologická podpora pečene	52
	MARS - Molekulárny adsorpčný recirkulačný systém [Molecular Adsorbent Recirculating System]	54
	SPAD - Dialýza s jednorazovým prechodom albumínu [Single Pass Albumin Dialysis].....	54
	Systém Prometheus®	54
5.2	Biologická podpora pečene	54
6	Ďalšie metódy mimotelovej eliminačnej liečby.....	57
	Zoznam použitej literatúry	60

ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV

AFB	- acetate free biofiltration - bezacetátová biofiltrácia
ALF	- acute liver failure - akútne zlyhanie pečene
APD	- automated peritoneal dialysis - automatizovaná peritoneálna dialýza
AVF	- artério-venózna fistula
AZP	- akútne zlyhanie pečene
BAL	- bioartificial liver - bioarteficiálna pečeň
CAPD	- continual ambulatory peritoneal dialysis - kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza
CAVH	- continual arterious-venous haemofiltration - kontinuálna artério-venózna hemofiltrácia
CAVHD	- continual arterious-venous haemodialysis - kontinuálna artério-venózna hemodialýza
CCPD	- continual cyclic peritoneal dialysis - kontinuálna cyklická peritoneálna dialýza
CFPD	- continual flow peritoneal dialysis - peritoneálna dialýza s kontinuálnym prietokom
CKD-MBD	- chronic kidney disease - mineral bone disease - minerálová kostná choroba pri chronickom ochorení obličiek
CRRT	- continual renal replacement therapy - kontinuálna renálna náhradná terapia
CVVH	- continual venous-venous haemofiltration - kontinuálna veno-venózna hemofiltrácia
CVVHD	- continual venous-venous haemodialysis - kontinuálna veno-venózna hemodialýza
CVVHDF	- continual venous-venous haemodiafiltration - kontinuálna veno-venózna hemodiafiltrácia
ESA	- erythropoiesis stimulating agent - látka stimulujúca erytropoézu
ESRD	- end stage renal disease - renálne ochorenie v konečnom štádiu
HD	- hemodialýza
HDF	- hemodiafiltrácia
HF	- hemofiltrácia
HIT	- trombocytopenia indukovaná heparínom
iHD	- intermitentná hemodialýza
IPD	- intermitentná peritoneálna dialýza
KRNT	- kontinuálna renálna nahradzujúca terapia
KtV	- index adekvátnosti dialyzačnej liečby, $K.t/V$ ($\frac{K.t}{V}$), kde K je klírens, t je čas a V je distribučný objem pre určitú látku (urea, kreatinín a pod.)
LDL	- low density lipoproteins - lipoproteíny s nízkou hustotou
LMWH	- low molecular weight heparin - heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou
LNFO	- liečba nahradzujúca funkciu obličiek
LSD	- liver support device - zariadenie na podporu pečene
MSP	- membránová separácia plazmy

NIPD	- nočná intermitentná peritoneálna dialýza
NMC	- national medical care - národná medicínska starostlivosť
NTx	- transplantácia obličky
OCPD	- optimalizovaná cyklická peritoneálna dialýza
OLT	- orthotopic liver transplantation - ortotopická transplantácia pečene
ONL	- obličky nahradzujúca liečba
OTP	- ortotopická transplantácia pečene
PFD	- paired filtration dialysis - párová filtračná dialýza
PTFE	- polytetrafluóretylén
RBT	- renálna bioarteficiálna terapia
RNT	- renálna nahradzujúca terapia
RRT	- renal replacement therapy - renálna nahradzujúca terapia
S	- sieving coefficient - preosievací koeficient
TMP	- transmembránový tlak
TPD	- tidal peritoneal dialysis - prílivová peritoneálna dialýza
UF	- ultrafiltrácia

0 ÚVOD

V tejto mojej špecializačnej práci v odbore nefrológia sa zaoberám metódami mimotelovej eliminačnej liečby, ktoré v prevažnej miere patria do oblasti *renálnej nahradzujúcej terapie*.

Pojem „renálna nahradzujúca terapia“ nie je ešte v slovenskej literatúre terminologicky jednoznačne ustálený. Všeobecne sa ako preklad bežne používaného anglosaského termínu „Renal Replacement Therapy“ (RRT) používajú výrazy ako „obličky nahradzujúca liečba“ (ONL), „liečba nahradzujúca (event. nahrádzajúca) funkcie obličiek“ (LNFO), „liečba nahradzujúca obličky“, „náhrada funkcie obličiek“, „renálna náhradná terapia“ a podobne. Podľa môjho názoru by sme z viacerých dôvodov mali dávať prednosť termínu „renálna nahradzujúca terapia“ (RNT).

Nie je mojou ambíciou pokryť v tejto špecializačnej práci celú problematiku renálnej nahradzujúcej terapie, čo by do značnej miery nedovoľoval ani typ a predpokladaný zvyčajný rozsah danej práce. Preto sa v mojej špecializačnej práci nezaobieram otázkami, ktoré sa týkajú napríklad histórie RNT, aspektmi ošetrovateľskej starostlivosti pri mimotelovej eliminačnej liečbe, ďalej problematikou cievného prístupu a jeho komplikácií (AVF, PTFE štep, tunelizovaný a prípadne súčasne aj manžetový dialyzačný katéter, tzv. permanentný dialyzačný centrálny venózný katéter, dočasný dialyzačný katéter, atď.), problematikou úpravy vody pre dialýzu, akútnymi a chronickými komplikáciami dialyzačnej liečby, ani komplexnou problematikou peritoneálnej dialýzy a transplantácie obličky. Rovnako sa nezaobieram otázkami, ktoré súvisia s dlhodobou dialyzačnou liečbou. Ide napríklad o problematiku minerálovej kostnej choroby pri chronickom obličkovom ochorení, problematiku vírusových hepatitíd B a C, otázky týkajúce sa renálnej anémie a liečby jednotlivými látkami, ktoré stimulujú erythropoézu (ESA), otázky adekvátnosti dialyzačnej liečby a používania rozličných režimov antikoagulácie v mimotelovom obehú v chronickej dialyzačnej liečbe, otázky porúch výživy, edukácie, poradenstva, rehabilitácie a podobne. Vo svojej práci sa teda zameriavam na metódy RNT, ktoré priamo menia zloženie a vlastnosti krvi a otázky s tým súvisiace, pričom problematiku peritoneálnej dialýzy, ktorú tiež možno v danom kontexte považovať za metódu priamo meniacu zloženie a vlastnosti krvi, ponechávam stranou, keďže ide o vnútrotelovú (intrakorporálnu) metódu.

1 DEFINÍCIA A KLASIFIKÁCIA

Za bežných, normálnych okolností plnia obličky u zdravého človeka vo všeobecnosti tieto základné funkcie:

- odstraňujú nadmerné množstvá sodíka (Na^+), vody (H_2O) a vodíkových iónov H^+ (udržujú pH vo fyziologickom rozpätí $7,40 \pm 0,04$ - udržujú teda acidobázickú rovnováhu);
- odstraňujú alebo riadia rovnováhu ďalších elektrolytov, ako napríklad draslíka (K^+), vápnika (Ca^{2+}), horčíka (Mg^{2+}) a fosfátov (PO_4^{2-});
- odstraňujú odpadové produkty metabolizmu (rutinne sa laboratórne stanovuje močovina [urea] a kreatinín, no odpadových produktov metabolizmu je veľké množstvo);
- tvoria erytropoetín v peritubulárnych bunkách proximálneho tubulu nefrónu - hormón potrebný na tvorbu červených krviniek v kostnej dreni;
- prostredníctvom 1- α -hydroxylázy premieňajú 25-hydroxycholekalCIFerol na 1,25-dihydroxycholekalCIFerol (kalcitriol), a teda aktivujú vitamín D.

Mimotelová eliminačná liečba dokáže nahradiť len prvé tri z uvedených funkcií, no treba poznamenať aj to, že aj v najlepšom prípade sú len čiastočne účinné a ide vždy len o parciálnu náhradu funkcie obličiek. Nahradenie posledných dvoch uvedených obličkových funkcií sa dá do značnej miery nahradiť farmakologicky. Významný pokrok sa v posledných rokoch dosiahol napríklad v liečbe CKD-MBD.

Renálna nahradzujúca terapia a mimotelová eliminačná liečba sú dve navzájom sa prelínajúce množiny, pričom renálna nahradzujúca terapia zahŕňa okrem mimotelovej eliminačnej liečby aj problematiku transplantácie obličky a vnútrotelovej eliminačnej liečby (PD), pričom medzi metódy mimotelovej eliminačnej liečby patria aj také metódy, ktoré nemožno jednoznačne zaradiť len k RNT, vzhľadom nato, že napríklad nahrádzajú aj funkcie iných orgánov alebo pomáhajú naprávať iné patofyziologické poruchy.

Transplantácia obličky ako jedna z možností renálnej nahradzujúcej terapie úplne nahrádza všetky funkcie obličiek a mala by sa považovať za optimálnu liečbu konečného štádia renálneho ochorenia (ESRD). Transplantovaní pacienti prežívajú dlhšie a majú lepšiu kvalitu života. Nie každý je však schopný absolvovať transplantáciu, keďže pacienti s ESRD trpia často značnou komorbiditou, obzvlášť čo sa týka vaskulárnych ochorení v dôsledku minerálovej kostnej choroby pri chronickom ochorení obličiek (CKD-MBD). (STEDDON, 2006 s. 202)

Termín renálna nahradzujúca terapia (RNT) alebo liečba možno použiť ako súhrnné označenie pre všetky liečebné modalities a terapeutické postupy, ktorých cieľom je nahradiť funkcie obličiek v prípadoch, keď samotné obličky človeka sú natolko postihnuté chorobným procesom, že samé už nie sú schopné (krátkodobo alebo dlhodobo) tieto funkcie zabezpečiť.

Pokiaľ hovoríme o základnej, eliminačnej funkcii obličiek s efektom na udržanie stability vnútorného prostredia (homeostázu, resp. homeokinézu), môžeme principiálne rozdeliť renálnu nahradzujúcu terapiu do troch základných kategórií:

1. **Mimotelové (extrakorporálne) eliminačné metódy.**
2. **Vnútrotelové (intrakorporálne) eliminačné metódy.**
3. **Transplantácia obličky od živého alebo mŕtveho darcu.**

Okrem uvedených troch kategórií obličky nahradzujúcej liečby sa súčasne uplatňujú aj liečebné postupy, ktoré majú za cieľ nahradiť ďalšie funkcie obličiek (ako je uvedené vyššie) a doplniť eliminačné metódy renálnej nahradzujúcej terapie. Niektoré z týchto postupov možno definovať a klasifikovať ako samostatnú liečebnú metódu alebo postup. Z týchto terapeutických postupov, prihliadajúc na rámcové vymenovanie funkcií obličiek uvedené v úvode tejto kapitoly, možno spomenúť nasledujúce:

- a) Liečba sekundárnej nefroparenchymatóznej normochrómnej normocytovej anémie látkami stimulujúcimi erytropoézu (ESA = „Erythropoiesis Stimulating Agents“) spojená s liečbou prípadnej sideropénie intravenóznymi alebo perorálnymi preparátmi železa a vyššími dávkami kyseliny askorbovej (vitamínu C) pri funkčnom deficite železa.
- b) Liečba porúch fosfo-kalciového metabolizmu, renálnej osteopatie, adynamickej kostnej choroby súhrnne označovaná ako liečba minerálovej kostnej choroby pri chronickom ochorení obličiek (CKD-MBD) (viazače fosfátov s dôrazom na nekalciové viazače, miesto preparátov vápnika, vitamín D, aktívna forma vitamínu D - 1,25-dihydroxycholecalciferol, syntetické analógy aktívneho vitamínu D, kalcimimetiká - lieky zvyšujúce citlivosť kalciových receptorov na povrchu hlavných buniek prístitných teliesok na extracelulárne kalcium a podobne).
- c) Liečba metabolickej acidózy, ak nestačí jej korekcia v priebehu liečby eliminačnými metódami.
- d) Imunosupresívna liečba po transplantácii obličky a celkový manažment pacienta po obličkovej transplantácii.

Pochopiteľne pri vykonávaní jednotlivých metód obličky nahradzujúcej liečby sa nezaobídeme bez ďalších liečebných postupov, ktoré majú za cieľ riešiť napríklad akútne alebo chronické komplikácie eliminačnej liečby, sekundárnu nefroparenchymatóznu hypertenziu a podobne, a ktoré nie je možné tak jednoducho jednoznačne klasifikovať do samostatného bloku liečebných metód.

Za základné jednoduché rozdelenie jednotlivých metód eliminačnej liečby možno považovať nasledovné formy eliminačnej liečby podľa Schücka (SCHÜCK, 1995 s. 312-335):

Očist'ovacie metódy krvi (Blood purification)

- I. Hemoperfúzia
- II. Plazmaferéza
- III. Náhrada obličkových funkcií (RRT = Renal Replacement Therapy)
 1. Dialýza

- a. Hemodialýza
- b. Peritoneálna dialýza
2. Hemofiltrácia
3. Hemodiafiltrácia
4. Kontinuálne metódy (CAVH, CVVH, CAVHD, CVVHD)

Pokiaľ by sme sa ale chceli pozrieť z iného pohľadu na základné tri druhy renálnej nahradzujúcej terapie, ako som ich uviedol v úvode tejto kapitoly, mohli by sme dospieť k nasledujúcej podrobnejšej klasifikácii.

I. MIMOTELOVÁ (EXTRAKORPORÁLNA) ELIMINAČNÁ LIEČBA

a) Rozdelenie podľa základných fyzikálno-chemických princípov liečby:

- A. Metódy využívajúce prevažne iba možnosti očisťovania krvi, ktoré v zásade nahrádzajú len niektoré funkcie obličiek
 1. Hemodialýza
 2. „High-flux“ a vysokoúčinná („high-efficiency“) hemodialýza
 3. Izolovaná („suchá“) ultrafiltrácia
 4. Hemofiltrácia
 - a. Predilučná
 - b. Postdilučná
 - c. Vysoko-objemová
 5. Hemodiafiltrácia
 - a. Predilučná
 - b. „Stredodilučná“ (mid-dilution hemodiafiltration)
 - c. Postdilučná
 - d. Vysoko-objemová
- B. Metódy využívajúce ďalšie, „rozšírené“ možnosti očisťovania krvi a prípadne nahrádzajúce aj ďalšie funkcie iných orgánov pri detoxikácii organizmu:
 1. Hemoperfúzia
 2. Membránová separácia plazmy
 3. Kaskádová filtrácia
 4. Imunoadsorbcia a aferéza
 5. Mimotelová podporná liečba pečene (pečeňová dialýza)
 - a. Nebiologická podpora pečene
 - i. Systém PROMETHEUS - systém separujúci frakcionovanú plazmu
 - ii. Systém MARS - molekulárny absorpčný recirkulačný systém
 - iii. SPAD
 - b. Biologická podpora pečene (bioarteficiálne zariadenia)

b) Rozdelenie podľa časového trvania:

- A. Intermitentné metódy
- B. Kontinuálne metódy

c) Rozdelenie podľa cievného prístupu:

- A. Arterio-venózne metódy
 1. Katetrizácia centrálnej artérie (najčastejšie arteria femoralis) a katetrizácia centrálnej vény
 2. Katetrizácia centrálnej artérie (najčastejšie arteria femoralis) a návrat krvi do periférnej vény

B. Veno-venózne metódy

1. Centrálny venózný katéter - bezmanžetový netunelový katéter
2. Permanentný centrálny venózný katéter - manžetový tunelový katéter
3. Implantovateľný port
4. Arteficiálny artério-venózný shunt s následnou arterializáciou venózneho systému za skratom (AV fistula)
5. Vonkajší artério-venózný štep (graft)
6. Cievna protéza
7. Autológny štep
8. Umelý štep

d) Rozdelenie podľa použitého dialyzačného, event. substitučného roztoku:

- A. Bikarbonátová metóda s použitím bikarbonátového roztoku (35 mmol/l hydrogénuhličitanu a 3-5 mmol/l acetátu)
- B. Laktátová metóda s použitím laktátového roztoku
- C. Acetátová metóda s použitím acetátového roztoku (38 mmol/l acetátu)

II. VNÚTROTELOVÁ (INTRAKORPORÁLNA) ELIMINAČNÁ LIEČBA

- A. Intermitentná peritoneálna dialýza (IPD)
- B. Kontinuálna ambulantná peritoneálna dialýza (CAPD)
- C. Automatizovaná peritoneálna dialýza (APD)
 1. Nočná intermitentná peritoneálna dialýza (NIPD)
 2. Kontinuálna cyklická peritoneálna dialýza (CCPD)
 3. Optimalizovaná kontinuálna peritoneálna dialýza (OCPD) alebo PD Plus
 4. Prílivová („tidal“) peritoneálna dialýza (TPD)
- D. Peritoneálna dialýza s kontinuálnym prietokom (CFPD)

III. TRANSPLANTÁCIA OBLIČKY (NTx) AKO TRETÍ PILIER RENÁLNEJ NAHRADZUJÚCEJ TERAPIE

- A. NTx od živého darcu, príbuzenská (pokrvný alebo emocionálne príbuzný)
- B. NTx od mŕtveho (kadaverózneho) darcu

2 ZÁKLADNÉ FYZIKÁLNO-CHEMICKÉ PRINCÍPY

Základným predpokladom úspešného používania technológie mimotelovej eliminačnej liečby je poznanie a úspešné využitie niekoľkých základných fyzikálno-chemických princípov, ktoré možno označiť za technologické princípy metód mimotelovej eliminačnej liečby. Ide predovšetkým o nasledovné princípy:

1. Molekulárna difúzia.
2. Konvekcia (membránová filtrácia).
3. Adsorpcia.
4. Osmóza (molekulárna difúzia vody).

2.1 Molekulárna difúzia

Molekulárna difúzia, ktorá sa často bežne nazýva skrátene jednoducho difúzia, je prenos molekúl z oblasti s vyššou koncentráciou do oblasti s nižšou koncentráciou prostredníctvom náhodného molekulárneho pohybu. Tento pohyb demonštruje jav označovaný ako Brownov pohyb. Ide o neustály neusporiadaný chaotický pohyb častíc. Jav bol pomenovaný podľa škótskeho botanika Roberta Browna, ktorý pozoroval v roku 1827 správanie sa peľových zrníčok vo vode. Toto považoval za dôkaz, že peľ je živý. Pravú podstatu tohto javu objasnil v roku 1905 Albert Einstein. Vychádzal pritom z kinetickej teórie látok. Molekuly v roztoku sa pod vplyvom tepelného pohybu neustále zrážajú, pričom smer a sila týchto zrážok sú náhodné a vďaka tomu je aj poloha častíc náhodná. Brownov pohyb sa dá opísať štatistickými matematickými metódami a jav sa označuje ako časticová teória, radí sa medzi stochastické (náhodné) procesy.

Pri difúzii ide teda o spontánny pasívny transport látky z prostredia s vyššou koncentráciou do prostredia s nižšou koncentráciou. Difúzia cez polopriepustnú membránu sa nazýva dialýza. V priebehu hemodialýzy difundujú katabolity z krvi cez membránu do dialyzačného roztoku a tým sa z organizmu odstraňujú. Následne pojem spätná difúzia označuje prechod látok v opačnom smere, t.j. z dialyzačného roztoku do krvi. Uplatňuje sa napríklad pri korekcii acidobázickej rovnováhy (prechod zásaditej molekuly z dialyzačného roztoku do krvi). (SULKOVÁ, 2000 s. 59-60)

Semipermeabilná membrána umožňuje prechod látok len do určitej molekulovej hmotnosti. Látky, ktorých molekulová hmotnosť nebráni prechodu cez semipermeabilnú membránu, sa v prípade difúzie pohybujú podľa koncentračného gradientu. (TESAŘ, 2006 s. 514)

Difúzia patrí medzi transportné fenomény, alebo mechanizmy. V zásade sa rozlišujú dva typy difúzie:

1. *Stopová difúzia.*
Ide o spontánne samovoľné zmiešavanie molekúl, ku ktorému dochádza v prípade, že v prostredí nie je prítomný koncentračný gradient. Tento typ difúzie sa dá sledovať pomocou značkovaných izotopov prvkov. Táto difúzia sa odohráva v podmienkach ekvilibria (rovnováhy).
2. *Chemická difúzia.*

K tejto difúzii dochádza za prítomnosti koncentračného gradientu (chemického potenciálu) a spôsobuje sieťový transport látky. Tento proces je popísaný rovnicou difúzie a ide vždy o nerovnovážny proces, ktorý zvyšuje entropiu systému („tam áno, späť nie“) a vedie k rovnováhe (ekvilibriu). Ide o spontánny a ireverzibilný proces.

Vo fyzike a chémii sa rozlišujú mnohé ďalšie typy difúzie, ako napríklad atómová difúzia, vyššie popisovaný Brownov pohyb, kolektívna difúzia, vírivá difúzia, efúzia, elektrónová difúzia (následkom ktorej je vznik elektrického prúdu), facilitovaná difúzia, plynová difúzia (používaná pri izotopovej separácii), tepelná rovnováha, Itō-ová difúzia (v matematike), Knudsenova difúzia, momentová difúzia, fotónová difúzia, reverzná difúzia, rotačná difúzia, povrchová difúzia a ďalšie. V mimotelovej eliminačnej liečbe sa uplatňuje jav molekulárnej difúzie označovaný ako chemická difúzia, ktorá sa riadi Fickovými zákonmi, ktoré odvodil pán Adolf Fick v roku 1855.

Prvý Fickov zákon sa vzťahuje na tok difúzie v smere koncentračného gradientu postulovaním faktu, že tok prebieha z oblastí vysokej koncentrácie do oblastí nízkej koncentrácie a jeho veľkosť proporčne zodpovedá koncentračnému gradientu (priestorovej derivácii). Pre jeden rozmer platí

$$J = -D \frac{\partial \phi}{\partial \chi},$$

kde

- ⇒ **J** je difúzny tok v jednotkách [(množstvo látky) dĺžka⁻² čas⁻¹], napr. ($\frac{\text{mol}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}}$). **J** označuje množstvo látky, ktoré pretečie cez malú plochu počas krátkeho časového intervalu;
- ⇒ **D** je difúzny koeficient alebo difuzivita v jednotkách [dĺžka² čas⁻¹], napríklad ($\frac{\text{m}^2}{\text{s}}$);
- ⇒ ϕ (pre ideálne zmesi) je koncentrácia v jednotkách [(množstvo látky) dĺžka⁻³], napríklad ($\frac{\text{mol}}{\text{m}^3}$);
- ⇒ χ je pozícia, umiestnenie [dĺžka], napríklad (m).

D proporčne zodpovedá rýchlosti difundujúcich častíc na druhú, ktorá závisí od teploty, viskozity tekutiny a veľkosti častíc podľa Stokesovej-Einsteinovej-Sutherlandovej rovnice

$$D = \frac{k_B T}{6 \pi \eta r},$$

kde

- ⇒ **k_B** je Boltzmannova konštanta ($1,380650424 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$), ktorú získame delením univerzálnej plynovej konštanty **R** ($8,31447215 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) Avogadrovým číslom **N_A** ($6,0221417930 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$); má rovnaké jednotky ako entropia a je pomenovaná podľa rakúskeho fyzika Ludwiga Boltzmana;
- ⇒ **T** je absolútna teplota v Kelvinoch;

- ⇒ π je matematická konštanta, ktorej hodnota je pomer obvodu kruhu k jeho priemeru (čo je pomer plochy kruhu k ploche štvorca s jeho priemerom), a ktorú prvýkrát použil Wiliam Jones v roku 1707 a spopularizoval Leonhard Euler v roku 1737 a označuje sa ako Ludolphovo číslo, cirkulárna konštanta, Archimedova konštanta (nie Archimedovo číslo); ide o iracionálne číslo, teda jeho hodnota sa nedá presne vyjadriť v reálnych číslach a približne sa rovná 3,14159265358979323846... (zvyčajne sa používa 3,14 alebo 3,14159);
- ⇒ η je dynamická viskozita média (odpor tekutiny, „hustota“ tekutiny) v pascal-sekundách [Pa.s], čo sa rovná [kg.m⁻¹.s⁻¹];
- ⇒ r je polomer (rádius) sférickej častice v metroch.

Dá sa použiť na odhad difúzneho koeficientu globulárneho proteínu vo vodnom roztoku, napríklad pre bielkovinu s molekulárnou hmotnosťou 100 kDaltonov dostaneme $D = 10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$, za predpokladu „štandardnej“ hustoty proteínu $1,2 \times 10^3 \text{ kg.m}^{-3}$. Vo vodných roztokoch sú difúzne koeficienty pre väčšinu iónov podobné a pri izbovej teplote sú v rozmedzí $0,6 \times 10^{-9}$ až $2 \times 10^{-9} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$. Pre biologické molekuly sa difúzne koeficienty normálne pohybujú v rozmedzí 10^{-11} až $10^{-10} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$.

V dvoj a viacrozmerných systémoch musíme použiť operátor ∇ , označovaný ako operátor del (vektorový diferenciálny operátor označovaný symbolom nabra) alebo nazývaný tiež operátor gradientu (pozri podrobnejšie na <http://en.wikipedia.org/wiki/Del>), ktorý zovšeobecňuje prvú deriváciu, čím získame rovnicu

$$J = -D\nabla\phi.$$

Hnacou silou pri jednorozmernej difúzii je hodnota $-\frac{\partial\phi}{\partial\chi}$, ktorá predstavuje v ideálnych zmesiach koncentračný gradient. V odlišných chemických systémoch než ideálne roztoky alebo zmesi je hnacou silou difúzie pre každý z druhov gradient chemického potenciálu pre daný druh. V takomto prípade môžeme prvý Fickov zákon (v prípade jedného rozmeru) zapísať nasledovne

$$J_i = - \frac{D \cdot c_i}{R \cdot T} \frac{\partial \mu_i}{\partial \chi},$$

kde

- ⇒ i je index označujúcich daný druh;
- ⇒ c je koncentrácia [mol/m³];
- ⇒ R je univerzálna plynová konštanta [J/(K.mol)] (pozri vyššie);
- ⇒ T je absolútna teplota [K];
- ⇒ μ je chemický potenciál [J/mol].

Druhý Fickov zákon nám hovorí o predpovedi toho, ako difúzia zmení koncentráciu v danej oblasti v priebehu času:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \phi}{\partial \chi^2},$$

kde

⇒ ϕ je koncentrácia v jednotkách [(množstvo látky) dĺžka⁻³], [mol.m⁻³];

⇒ t je čas [s];

⇒ D je difúzny koeficient v jednotkách [dĺžka².čas⁻¹], [m².s⁻¹];

⇒ χ je pozícia, umiestnenie [dĺžka], [m].

Tento zákon sa dá matematicky odvodiť z prvého Fickovho zákona. Analogicky pre dva a viac rozmerov pre druhý Fickov zákon platí rovnica

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D \nabla^2 \phi.$$

Ak difúzny koeficient nie je konštantný, ale závisí na koordinátoch a/alebo koncentrácii, rovnica sa zmení nasledovne

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla \phi).$$

(URSELL, 2007)

Fyziológ Adolf Fick oznámil prvýkrát svoje v súčasnosti dobre známe zákony v roku 1855 ako zákony riadiace transport látky pomocou difúzie. Fickova práca bola pravdepodobne inšpirovaná skoršími experimentmi Thomasa Grahama, ktorý ale zlyhal pri formulovaní fundamentálnych zákonov, vďaka čomu sa Fick stal slávnym. Je pravdepodobné, že Fick bol motivovaný súvisiacimi objavmi Ohmovho zákona a Fourierovho zákona.

Fickove experimenty sa zaoberali meraním koncentrácií a tokov soli difundujúcej medzi dvoma zásobníkmi cez trubice naplnené vodou. Je pozoruhodné, že sa Fickova práca primárne zameriavala na difúziu tekutín, pretože v tom čas sa difúzia pevných látok nepovažovala vo všeobecnosti za možnú. (PHILIBERT, 2005)

V biologických vedách sa často používa rovnica odvodená z Fickových zákonov

$$\text{Tok} = - P \cdot A \cdot (c_2 - c_1),$$

kde

⇒ P je permeabilita, experimentálne určená „konduktancia“ membrány pre danú látku a danú teplotu;

⇒ A je plocha povrchu, cez ktorú prebieha difúzia;

⇒ $c_2 - c_1$ je rozdiel koncentrácií danej látky pozdĺž membrány v smere toku (od c_1 k c_2).

Rýchlosť difúzie v prípade hemodialýzy závisí na tzv. koeficiente difúzie, ploche membrány a jej hrúbke, resp. na vzdialenosti, ktorú musí látka prejsť,

a na rozdiel koncentrácií látky v krvi a v dialyzačnom roztoku (t.j. na koncentračnom gradiente. Svoj vplyv má aj teplota. Pri jej zvyšovaní rýchlosť difúzie stúpa. (SULKOVÁ, 2000 s. 60)

Táto závislosť sa dá vyjadriť rovnicou

$$J_d = D_s \cdot A \cdot \frac{C_s}{d},$$

kde

- ⇒ D_s je koeficient difúzie;
- ⇒ A je plocha membrány;
- ⇒ C_s je koncentračný rozdiel;
- ⇒ d je vzdialenosť, ktorú musí látka prejsť. (SULKOVÁ, 2000 s. 60)

Vlastnou hnacou silou je koncentračný gradient. Koeficient difúzie závisí na vlastnostiach membrány a na charakteristike danej látky, t.j. na jej molekulovej hmotnosti a náboji. Membrána podmieňuje difúziu svojou porozitou (veľkosťou pórov, ich tvarom a počtom), hrúbkou, stupňom hydrofílie a svojim elektrickým nábojom. (SULKOVÁ, 2000 s. 60-61)

Látky s malou molekulovou hmotnosťou sa difúziou odstraňujú lepšie než látky s veľkou molekulou. Priepustnosť membrány sa môže meniť vplyvom bielkovín, ktoré sa na membránu adsorbujú v priebehu procedúry, vzhľadom nato, že tým sa mení charakteristika pórov. (SULKOVÁ, 2000 s. 61)

Inverznou veličinou ku koeficientu difúzie je tzv. rezistencia proti difúzii. Je súčtom troch položiek (rezistencia stagnujúcej vrstvy krvi, membrány a stanovujúcej vrstvy dialyzačného roztoku). Rezistenciu pre transport malých látok predstavuje hlavne pomaly sa pohybujúca vrstva krvi pozdĺž membrány (označovaná ako povrchová vrstva, „boundary layer“). Táto vrstva je okrem iného závislá na prietoku krvi a na geometrickom usporiadaní membrány v dialyzátore. Rezistencia pre veľké molekuly je daná hlavne fyzikálnymi a chemickými vlastnosťami membrány. Prietokové pomery krvi a dialyzačného roztoku majú menší význam. V priebehu dialýzy je krv i dialyzačný roztok v neustálom pohybe, čím sa stále udržiava koncentračný spád a zložky difúznej rezistencie sa znižujú. (SULKOVÁ, 2000 s. 61)

Difúzia určitej látky môže byť charakterizovaná koeficientom difúzie K_o (vo vyššie uvedenom vzorci mu zodpovedá koeficient difúzie D_s). Celková veľkosť difúzie, ktorá sa dá dosiahnuť určitým dialyzátorom sa označuje ako K_oA („mass transfer area coefficient“, t.j. koeficient plochy prenosu látky). Určuje maximálnu reálne dosiahnuteľnú hodnotu klírensu pre danú látku. (SULKOVÁ, 2000 s. 61)

2.2 Konvekcia (membránová filtrácia)

Pojem konvekcia vo všeobecnosti označuje pohyb molekúl v tekutých prostrediach a predstavuje hlavný spôsob prenosu tepla a prenosu látok. Pri využívaní metód mimotelovej eliminačnej liečby ide o presun látok prúdením, konkrétne proces splavovania rozpustených látok spolu s rozpúšťadlom cez semipermeabilnú (polopriepustnú) membránu - membránovú filtráciu. Roztoky

prestupujú cez membránu dejom, ktorý sa nazýva filtrácia. Ide teda o súbežný transport rozpúšťadla, v našom prípade vody a rozpustenej látky cez membránu. Jej hnacou silou je v našom prípade efektívny tlakový gradient na membráne.

Filtrácia je mechanická alebo fyzikálna činnosť, ktorá na separáciu tuhých látok od tekutín používa médium, cez ktoré tekutina prechádza (napr. membrána), ale pevné, príp. rozpustené súčasti roztoku týmto médium neprechádzajú. Treba zdôrazniť aj to, že separácia nie je úplná a závisí na veľkosti a tvare pórov, hrúbke média ako aj na mechanizmoch, ktoré sa vyskytnú počas filtrácie.

Jav využívaný v metódach mimotelovej eliminačnej liečby možno skôr označiť ako preosievanie („sieving“), keďže sa ako filtračné médium používa jednovrstvová membrána. V užšom zmysle sa ako filtrácia označuje dej, pri ktorom sa využíva viacvrstvové médium.

Ako ultrafiltráciu (*UF*) sa označuje membránová filtrácia, pri ktorej sa využíva hydrostatický tlak na semipermeabilnú membránu. Rozpustené látky sa v závislosti na svojej molekulovej hmotnosti zachytávajú na membráne, kým voda a niektoré látky prechádzajú cez membránu. Ultrafiltrácia sa nijako fundamentálne nelíši od mikrofiltrácie alebo nanofiltrácie až na otázky veľkosti zadržovaných molekúl. Pri mikrofiltrácii je typická veľkosť mikrofiltračných membránových pórov od 0,1 do 10 mikrometrov (μm). Nanofiltrácia sa používa pri roztokoch s veľmi malým podielom rozpustených látok, ako napríklad pitná voda a povrchová voda za účelom zmäkčenia (odstránenia polyvalentných kationov) a odstránenie dezinfekčných látok, prírodných aj syntetických organických látok. Používa sa aj pri parciálnej demineralizácii (odstránení monovalentných iónov) a na odsolovanie vody.

Rozličné režimy ultrafiltrácie zahŕňajú:

1. *Pretlakový systém alebo konfigurácia s tlakovou nádobou.*

Transmembránový tlak (TMP) sa vytvára pumpou, kým permeát zostáva pri atmosférickom tlaku. Tlakové nádoby sú vo všeobecnosti štandardizované a umožňujú membránovému systému nezávislé fungovanie.

2. *Imerzný (ponorný) systém.*

Membrány sa ponoria do nádob s obsahom roztoku na filtrovanie pri atmosférickom tlaku. Tlak na vstupe do nádob sa obmedzuje na tlak vodného stĺpca (stĺpca roztoku na filtrovanie). Druhou možnosťou je, že sa TMP vytvára pumpou, ktorá vytvára podtlak na strane permeátu.

Ultrafiltrácia, tak ako aj ostatné metódy filtrácie, sa dá používať kontinuálne alebo v dávkach.

Membrány pri filtrácii môžu mať rozličnú geometriu:

1. *Špirálový vinutý modul.*

Pozostáva z veľkých na seba nasadajúcich vrstiev membrány a podporného materiálu zrolovaného okolo rúrky. Maximalizuje povrchovú plochu. Nie je taká drahá, ale je citlivejšia na znečistenie.

2. *Tubulárna membrána.*

Roztok na filtráciu prechádza cez jadro membrány a permeát sa zbiera na vonkajšej strane membrány, medzi membránou a krytom. Vo všeobecnosti sa používa pri tekutinách veľmi viskózných alebo zlej kvality.

3. *Membrána z dutých vlákien („Hollow Fibre Membrane“).*

Module obsahujú niekoľko malých (s priemerom 0,6 až 2 mm) rúrok alebo vlákien. Roztok na filtráciu prebieha cez otvorené jadrá vlákien a permeát sa zbiera v zásobníkovej oblasti okolo vlákien. Filtrácia sa dá vykonávať buď „z vnútra von“ alebo „zvonka dnu“.

V biológii prebieha ultrafiltrácia cez bariéru medzi krvou a filtrátom v renálnom teliesku alebo Bowmanovom puzdre v obličkách. Bowmanovo puzdro obsahuje hustú sieť kapilár, ktorá sa nazýva glomerulu. Krv preteká týmito kapilármi cez širokú aferentnú arteriolu a opúšťa ich cez užšiu eferentnú arteriolu. Tlak krvi vo vnútri týchto kapilár je vysoký, pretože

- renálna artéria obsahuje krvi pod vysokým tlakom, s ktorým vstupuje do glomerulu cez krátku aferentnú arteriolu;
- eferentná arteriola má menší priemer než aferentná arteriola.

Tento tlak pretláča malé molekuly ako voda, glukóza, aminokyseliny, chlorid sodný a urea cez filter, z krvi v glomerulárnom puzdre cez bazálnu membránu Bowmanovho puzdra do vnútra nefrónu. Tento typ vysokotlakovej filtrácie sa nazýva ultrafiltrácia. Takto vytvorená tekutina sa nazýva glomerulárny filtrát.

Glomerulárny tlak je približne 75 milimetrov ortuťového stĺpca (10 kPa). Proti nemu pôsobí osmotický tlak (cca 30 mmHg, 4,0 kPa) a hydrostatický tlak (20 mmHg, 2,7 kPa) solútov, ktoré sa nachádzajú v priestore puzdra. Rozdiel tlakov sa nazýva efektívny tlak (25 mmHg, 3,3 kPa).

Rovnako ako difúzia, aj filtrácia môže prebiehať v oboch smeroch - z krvi do dialyzačného roztoku, ale aj obrátene z dialyzačného roztoku do krvi. V takom prípade ide o tzv. spätnú filtráciu („back filtration“).

Ako akvaferéza sa označuje medicínska technológia, pri ktorej sa odstraňuje nadmerné množstvo solí a vody z tela bezpečne, predpovedateľne a efektívne u pacientov, ktorí trpia prevodnením. Odstraňuje nadmerné množstvá solí a vody a pomáha udržať rovnováhu tekutín u pacienta alebo euvolémiu.

Za hodinu sa touto metódou dá odstrániť približne 500 ml nadmernej tekutiny, no priemerne sa odstraňuje 250 ml za hodinu. Odstraňovaná tekutina je izotonická, a preto sa odstraňuje približne 3,2 g sodíka na liter odstránenej tekutiny. (CONSTANZO, 2007)

Množstvo látky odstránené konvekciou v priebehu filtrácie určuje súčin množstva filtrátu a koncentrácie látky vo filtráte. Túto koncentráciu určuje súčin koncentrácie látky v krvi (C_B) a hodnoty preosievacieho koeficientu (S) [„Sieving Coefficient“]. (SULKOVÁ, 2000 s. 61)

Medzi faktory, ktoré podmieňujú rýchlosť tvorby filtrátu, patrí

- hydraulická permeabilita membrány (K_f),
- plocha membrány (A),

➤ efektívny tlakový gradient na membráne ($\Delta P - \Delta \pi$),

čo je možné vyjadriť rovnicou

$$J_c = Q_F \cdot C_B \cdot S = K_f \cdot A \cdot (\Delta P - \Delta \pi) \cdot C_B \cdot S$$

(SULKOVÁ, 2000 s. 61),

kde

- ⇒ J_c je rýchlosť transportu odstránenej látky;
- ⇒ Q_F je rýchlosť toku filtrátu;
- ⇒ C_B je koncentrácia látky v krvi;
- ⇒ S je preosievací koeficient;
- ⇒ K_f je hydraulická permeabilita membrány;
- ⇒ A je plocha membrány;
- ⇒ $(\Delta P - \Delta \pi)$ predstavuje efektívny tlakový gradient na membráne (rozdiel súčtu tlakových zmien na jednej strane membrány a súčtu zmien tlaku na druhej strane membrány).

Hydraulická permeabilita membrány (K_f) označuje množstvo ultrafiltrátu za jednotku času pri jednotkovom hydrostatickom tlaku pôsobiacom na membránu s jednotkovou plochou. Ultrafiltračnú charakteristiku dialyzátora zvyčajne vyjadruje *ultrafiltračný koeficient (K_{UF})*, ktorého hodnota sa udáva v [ml/mmHg/hod]. Ide teda o hydraulickú permeabilitu prevedenú na konkrétnu plochu daného dialyzátora (hydraulická permeabilita vynásobená plochou membrány). Veľkosť ultrafiltračného koeficientu je hlavným kritériom pri rozdeľovaní membrán, resp. dialyzátorov na nízkopriepustné („low-flux“) a vysokopriepustné („high-flux“), hoci toto delenie nie je úplne exaktné, pretože neprihliada na veľkosti preosievacieho koeficientu. Vysoký ultrafiltračný koeficient sa dá totiž dosiahnuť aj pri membráne s malými pórmi, ak bude plocha membrány dialyzátora dostatočne veľká alebo veľmi tenká, alebo bude mať veľké množstvo pórov. Avšak v praxi zvyčajné označenie vysokopriepustný dialyzátor znamená dialyzátor s vysokým ultrafiltračným aj preosievacím koeficientom. (SULKOVÁ, 2000 s. 62)

Preosievací koeficient (S) sa definuje ako pomer koncentrácie látky vo filtráte (t.j. "za membránou") a koncentrácie tej istej látky v plazme (t.j. pred membránou). Pre malé molekuly sa rovná jednej. Od určitej relatívnej molekulovej hmotnosti začína klesať. Nízkopriepustné membrány majú priepustnosť látok s relatívnou molekulovou hmotnosťou 1.000 až 10.000 podstatne obmedzenú a väčšie molekuly neprepúšťajú vôbec. Vysokopriepustné membrány majú preosievací koeficient pre molekuly s veľkosťou 1.000 blízky jednej a prepúšťajú aj látky s relatívnou molekulovou hmotnosťou 10.000. Hydraulická permeabilita a preosievací koeficient pre danú odstraňovanú látku sú pre každú membránu špecifické, pretože sú závislé na veľkosti pórov a na ich počte na jednotku plochy. (SULKOVÁ, 2000 s. 62)

Tlak pôsobiaci na membránu sa označuje ako *efektívny tlakový gradient na membráne ($\Delta P - \Delta \pi$)* a je hnacou silou konvekcie, resp. ultrafiltrácie. Pre vodné

roztoky platí, že pri nulovom tlakovom gradiente je ultrafiltrácia nulová a lineárne stúpa spolu so stúpajúcim efektívnym tlakovým gradientom na membráne. Pre roztok bielkovín sú ale charakteristické dve odlišnosti:

1. Posun doprava.

K ultrafiltrácii nedochádza, kým hydrostatický tlakový gradient neprevýši onkotický tlak a vzťah je lineárny len po určité hodnoty tlaku.

2. Koncentračná polarizácia.

Pri ďalšom zvyšovaní tlaku sa už ultrafiltrácia nezvyšuje, ďalšie zvyšovanie tlakového gradientu ju už neovplyvňuje. Je to dané skutočnosťou, že vplyvom tlakových síl sú bielkoviny hnané k membráne, ktorou nemôžu prechádzať, a tým sťažujú vlastný konvektívny transport. Veľkosť maximálnej možnej ultrafiltrácie je teda okrem iného závislá na koncentrácii bielkovín a na prietoku krvi. (SULKOVÁ, 2000 s. 62)

Pri jednotlivých typoch mimotelovej eliminačnej liečby sa relatívna úloha difúzie a konvekcie líši. Hemodialýza využíva hlavne difúziu, podiel konvekcie na odstraňovaní katabolitov je relatívne malý a jeho relatívny význam závisí na veľkosti molekuly. Látky s malou molekulou difundujú, konvekcia prispieva k ich celkovému odstraňovaniu len obmedzene. Naopak, látky s veľkou molekulou sa difúziou odstraňujú obmedzene, a preto podiel konvekcie a jej význam pre celkové odstránené množstvo narastá. Výnimkou sú malé molekuly, ak sú obsiahnuté v krvi aj v dialyzačnom roztoku vo vyšších koncentráciách (sodík). Koncentračný spád je malý a odstraňovanie prebieha hlavne konvekciou. (SULKOVÁ, 2000 s. 63)

2.3 Adsorpcia

Pri membránach s hydrofóbnymi vlastnosťami pristupuje k fyzikálno-chemickým princípom prestupu látok cez dialyzačnú membránu pri niektorých proteínoch aj jav adsorpcie. Pri niektorých metódach mimotelovej eliminačnej liečby sa adsorpcia na membráne významne podieľa na celkovom odstránenom množstve danej látky v priebehu procedúry. Adsorpciou sa odstraňujú napríklad tieto látky:

- albumín,
- bilirubín,
- soli kyselín,
- myoglobín,
- fibrín,
- fragmenty aktivovaného komplementu,
- niektoré cytokíny,
- B₂-mikroglobulín. (SULKOVÁ, 2000 s. 64)

Adsorpcia je proces, ku ktorému dochádza, keď sa plynový alebo tekutinový roztok akumuluje na povrchu tuhej látky alebo tekutiny (adsorbentu), kde tvorí film z molekúl alebo atómov (adsorbát). Ide o proces odlišujúci sa od absorpcie,

kde látka difunduje do tekutiny alebo pevnej látky z roztoku. Termín sorpcia zahŕňa obidva procesy, kým pojem desorpcia je reverzným procesom.

K adsorpcii dochádza v mnohých prirodzených fyzikálnych, biologických a chemických systémoch a v širokej miere sa používa v priemyselných aplikáciách ako aktivované uhlie, syntetické reziny a purifikácia vody.

Podobne ako povrchové napätie je adsorpcia dôsledkom povrchovej energie. V pevnom materiáli sú všetky požiadavky na väzbu (iónovú, kovalentnú, metalickú) atómov, z ktorých materiál pozostáva, naplnené inými atómami materiálu. Avšak atómy na povrchu adsorbentu nie sú úplne obkolesené inými atómami adsorbentu, a preto môžu priťahovať adsorbáty. Presná povaha potenciálneho viazania závisí na detailných vlastnostiach daného materiálu, ale adsorpčný proces sa vo všeobecnosti označuje ako *fyzisorpcia* (charakterizovaná slabými van der Waalsovými silami) alebo *chemisorpcia* (charakterizovaná kovalentnými väzbami).

Adsorpcia sa zvyčajne popisuje pomocou izoteriem. *Izoterma* je množstvo adsorbátu na adsorbent ako funkcia jeho tlaku (v prípade plynu) alebo koncentrácie (v prípade tekutiny) pri konštantnej teplote. Adsorbované množstvo je takmer vždy normalizované hmotou adsorbentu za účelom umožnenia porovnania rozličných materiálov.

Podľa charakteru síl pôsobiacich medzi adsorbentom a adsorbátom rozlišujeme tri druhy adsorpcie: *fyzikálnu* (molekulovú; nepolárnu), *polárnu* (iónovú a chemickú) a *chemisorpciu*. Pri fyzikálnej adsorpcii sú adsorbáty viazané na povrch adsorbenta slabými Van der Waalsovými silami, pri polárnej adsorpcii elektrostatickými Coulombovými priťažlivými silami a pri chemickej adsorpcii (chemisorpcii) sú adsorbáty viazané veľmi pevne silami podobnými chemickej väzbe.

Adsorbenty sa zvyčajne používajú vo forme sférických peliet, prútov, líšt alebo monolitov s hydrodynamickými priemerami medzi 0,5 a 10 mm. Musia mať vysoký abrazívny odpor, vysokú termálnu stabilitu a malé priemery pórov, čím sa dosahuje vysoká expozičná povrchová plocha, a tým vysoká povrchová kapacita adsorpcie. Adsorbenty musia mať aj jemnú pórovitú štruktúru, ktorá umožňuje rýchlejší transport. Väčšinu adsorbentov možno rozdeliť do troch tried.

1. Zlúčeniny obsahujúce kyslík - sú typicky hydrofilné a polárne a ide o materiály ako silikónový gél a zeolity.
2. Zlúčeniny obsahujúce uhlík - sú typicky hydrofóbne a nepolárne a ide o materiály ako aktivované uhlie a grafit.
3. Zlúčeniny založené na polyméroch - sú polárne alebo nepolárne funkčné skupiny v poréznej polymérovej matrix.

Silikónový gél je chemicky inertná, netoxická, polárna a rozmerovo stabilná (< 400°C) amorfná forma SiO₂. Pripravuje sa reakciou medzi kremičitanom sodným a kyselinou sírovou, čo je nasledované sériou následných spracovateľských procesov. Po uskutočnení týchto metód ošetrovania sú prítomné rozličné veľkosti pórov a ich rozličná distribúcia. Používa sa na vysušenie vzduchu alebo iných plynov a adsorpciu ťažkých (polárnych) hydrokarbónov zo vzduchu.

Zeolity sú prírodné alebo syntetické kryštalické aluminosilikáty, ktoré majú opakujúcu sa poréznu sieť a uvoľňujú vodu pri vysokej teplote. Zeolity sú zo svojej

povahy polárne. Vyrábajú sa hydrotermálnou syntézou z aluminosilikátu sodného alebo iného silikátu v autokláve s následnou výmenou iónov s určitými kationmi (Na^+ , Li^+ , Ca^{2+} , K^+ , NH_4^+). Priemer kanálu zeolitovej kletky sa zvyčajne pohybuje od 2 do 9 Å (200 až 900 pm). Proces výmeny iónov je nasledovaný vysušením kryštálov, ktoré sa dajú peletizovať s viazačom do formy makroporéznych peliet. Zeolity sa používajú pri vysúšaní vzduchu, odstraňovaní CO_2 , CO , separácii vzduchu, katalytickom krakovaní a katalytickej syntéze a reformovaní. Nepolárne (silikátové) zeolity sa syntetizujú zo silikátov bez hliníka alebo dealumináciou zeolitov obsahujúcich hliník. Tento proces sa vykonáva ošetrovaním zeolitov pod parou pri vysokých tlakoch a zvýšených teplotách zvyčajne vyšších než 500°C (1000°F). Tieto podmienky narušujú väzby medzi kyslíkom a hliníkom a atómy hliníka sa vypudzujú zo siete zeolitu.

Aktivované (aktívne) uhlie je vysoko porézne, amorfna tuhá látka pozostávajúca z mikrokryštálov s grafitovou mriežkou, ktorá sa zvyčajne pripravuje vo forme malých peliet alebo prášku. Je nepolárne a lacné. Jedným z jeho najväčších nevýhod je to, že je horľavé. Aktivované uhlie sa dá vyrábať z karbónového materiálu ako uhlie (bituminózne, sub-bituminózne a lignit), rašelina, drevo, obaly z orechov (napr. z kokosových orechov). Výrobný proces pozostáva z dvoch fáz - karbonizácie a aktivácie. Proces karbonizácie zahŕňa vysušenie a potom zohriatie za účelom separácie vedľajších produktov vrátane sadzí a ďalších hydrokarbónov zo surových materiálov, ako aj odvedenie všetkých vytvorených plynov. Proces karbonizácie sa ukončuje zohriatím materiálu na $400\text{--}600^\circ\text{C}$ v atmosfére bez kyslíka, ktorá nepodporuje spálenie. Karbonizované čiastočky sa „aktivujú“ tým, že sa vystavia oxidačnému činidlu, zvyčajne pare alebo dioxidu uhlíka pri vysokej teplote. Toto činidlo vypáli póry blokované štruktúrami vytvorenými počas fázy karbonizácie, a tak sa vytvorí porézne, trojrozmerná štruktúra grafitovej mriežky. Veľkosť pórov vytvorených počas aktivácie je funkciou času, ktorú materiál strávi v tejto fáze. Dlhšie expozičné časy spôsobujú vytvorenie väčších rozmerov pórov. Najpopulárnejšie karbóny vodnej fázy sú tie, ktoré sú založené na bitúmenovom uhlí, vzhľadom na ich tvrdosť, odolnosť voči abrázii, distribúciu veľkosti pórov a nízku cenu, ale ich účinnosť treba testovať v každej aplikácii za účelom určenia optimálneho výrobku. Aktivované uhlie sa používa na adsorpciu organických substancií a nepolárnych adsorbátov a zvyčajne sa používa na ošetrovanie odpadovej vody a odpadových plynov. Je to najširšie používaný adsorbent. Jeho užitočnosť pochádza hlavne z jeho veľkých mikropórov a mezopórov a výslednej veľkej povrchovej plochy.

Použitie adsorpcie v oblasti mimotelovej eliminačnej liečby predstavuje aj v nedávanej dobe vyvinutá tzv. HFR on-line (Haemodiafiltration with On-Line Endogenous Reinfusion). Krv preteká zariadením, ktorého prvá časť je filter, vzniknutý filtrát je potom prevedený kapsľou s adsorbérom a potom sa tento filtrát infunduje späť do dialyzátora. (DE FRANCISCO, 2000)

2.4 Osmóza (molekulárna difúzia vody)

Osmóza je difúzia vody cez semipermeabilnú membránu z roztoku s nízkou koncentráciou solútu - rozpustenej látky (s vysokým vodným potenciálom) do roztoku s vysokou koncentráciou solútu (s nízkym vodným potenciálom) v smere koncentračného gradientu solútu. Najjednoduchšia definícia je, že ide o difúziu vody cez semipermeabilnú membránu. (HAYNIE, 2001 s. 130-136)

Ide o fyzikálny proces, pri ktorom sa rozpúšťadlo (solvent) presúva bez vstupu energie cez semipermeabilnú membránu (priepustnú pre rozpúšťadlo, ale nepriepustnú pre solút - rozpustenú látku), ktorá oddeľuje dva roztoky s rozličnými koncentráciami. (HARDY, 2003)

Osmóza uvoľňuje energiu a dá sa využiť na vykonávanie prácou, ako je to vtedy, keď rastúce korene stromov lámu kamene.

Tento jav je pri metódach mimotelovej eliminačnej liečby dôležitý napríklad pre pochopenie dysekvilibračného syndrómu.

Sieťový presun rozpúšťadla prebieha z menej koncentrovaného (hypotonického) do koncentrovanejšieho (hypertonického) roztoku a má tendenciu znižovať rozdiel v koncentráciách. Tento účinok možno pričítať vzrastajúcemu tlaku hypertonického roztoku vzhľadom na roztok hypotonický.

Osmotický tlak sa definuje ako koligatívna vlastnosť, čo znamená, že závisí od molárnej koncentrácie roztoku, ale nie od jeho druhu.

Osmóza je dôležitá v biologických systémoch, keďže mnoho biologických membrán je polopriepustných. Vo všeobecnosti sú tieto membrány nepriepustné pre organické solúty s veľkými molekulami ako sú napríklad polysacharidy, no sú priepustné pre vodu a malé, nenabité solúty. Permeabilita (priepustnosť) môže závisieť na vlastnostiach rozpustnosti, elektrickom náboji alebo chémii ako aj na veľkosti solútu. Molekuly vody cestujú cez plazmatické membrány buniek, vakuoly alebo protoplasty obojsmerne, či už difúziou cez fosfolipidovú dvojvrstvu priamo alebo cez akvaporíny (malé transmembránové bielkoviny podobné tým, ktoré uľahčujú difúziu a tým, ktoré tvoria iónové kanály). Osmóza poskytuje primárny prostriedok, prostredníctvom ktorého je voda transportovaná do a von z buniek. Turgor bunky sa vo veľkej miere udržiava osmózou cez bunkovú membránu medzi vnútrom bunky a jej relatívne hypotonickým okolím. (MATON, 1997 s. 66-67)

K osmóze môže dochádzať tam, kde je prítomná čiastočne priepustná (semipermeabilná) membrána, ako napríklad bunková membrána. Keď sa bunka ponorí do vody, molekuly vody prechádzajú cez bunkovú membránu z oblastí s nízkou koncentráciou rozpustených látok (mimo bunku) do oblasti s vysokou koncentráciou solútov (vo vnútri bunky). Toto sa nazýva osmózou. Bunková membrána je selektívne priepustná, takže potrebné látky môžu vstúpiť do bunky a odpad sa môže vylúčiť. (MATON, 1997)

Keď má membrána rovnaký objem čistej vody na oboch stranách, molekuly vody prechádzajú voľne sem a tam v každom smere rovnakou rýchlosťou. Na membráne nie je prítomný žiaden sieťový tok vody. Avšak, keď je na jednej strane roztok a na druhej čistá voda, je membrána naďalej zasahovaná molekulami na oboch stranách rovnakou rýchlosťou, no niektoré molekuly zasahujúce membránu zo strany roztoku sú už molekulami rozpustenej látky a tieto neprejdú cez membránu. Molekuly vody teda prechádzajú cez membránu z tejto strany s menšou frekvenciou. To spôsobí sieťový tok vody na stranu s roztokom. Z predpokladu, že membrána nie je poškodená, sa bude tento sieťový tok vody spomaľovať a nakoniec sa zastaví, keďže tlak roztoku na oboch stranách dosiahne hodnotu, pri ktorej je pohyb každým smerom rovnaký - vznikne dynamická rovnováha (dynamické ekvilibrium). Môže to nastať v dôsledku toho, že vodný

potenciál na oboch stranách membrány je rovnaký, alebo preto, že je osmóza inhibovaná faktormi ako tlakový potenciál alebo osmotický tlak.

Osmóza sa dá vysvetliť aj pomocou termínov entropie zo štatistickej mechaniky. Ako je uvedené vyššie predpokladajme, že permeabilná membrána oddeluje rovnaké množstvá čistého rozpúšťadla a roztoku. Keďže roztok má v sebe viac entropie ako čisté rozpúšťadlo, druhý termodynamický zákon hovorí, že molekuly rozpúšťadla budú prechádzať do roztoku, kým sa entropia kombinovaného systému nemaximalizuje. Všimnime si, že keď sa to deje, rozpúšťadlo stráca entropiu, kým roztok entropiu získava. Ekvilibrium - rovnováha, teda maximálna entropia sa dosiahne, keď gradient entropie klesne na nulu a dôjde k rozpusteniu.

Čistá voda je usporiadanejšia než voda v roztoku, preto z entropického hľadiska je potrebná nejaká čistá energia na presun molekuly vody z neusporiadaného roztoku a "jej zabalenie" čistou vodou. To je rovnaké vysvetlenie ako to, prečo sa neusporiadaný vzduch spontánne neseparuje a nerozdelí na kyslík a dusík. Aby sa to stalo, bola by potrebná energia. Okrem toho veľkosť častice sa nepodieľa na osmotickom tlaku, keďže ide o fundamentálny postulát koligatívnych vlastností. (BORG, 2003 s. 1-39)

Hodnotu osmotického tlaku (Π) možno vypočítať podľa klasického van't Hoffovho vzorca z roku 1885

$$\Pi = k \cdot T \cdot c,$$

kde

- ⇒ Π je osmotický tlak;
- ⇒ k je Boltzmannova konštanta (viď vyššie v podkapitole 2.1 Molekulárna difúzia);
- ⇒ T je absolútna teplota v Kelvinoch;
- ⇒ c je počet častíc solútu na jednotku objemu, teda koncentrácia.

Keď si predstavíme, že živočíšnu alebo rastlinnú bunku umiestnime do roztoku cukru alebo slanej vody, môžu nastať tieto prípady:

1. Médium je **hypotonické** - rozpustený roztok s vyššou koncentráciou vody než v bunke - bunka bude získavať vodu prostredníctvom osmózy.
2. Médium je **izotonické** - roztok s rovnakou koncentráciou vody ako v bunke - nebude prebiehať prestup vody cez bunkovú membránu.
3. Médium je **hypertonické** - koncentrovaný roztok s nižšou koncentráciou vody než je v bunke - bunka bude strácať vodu prostredníctvom osmózy.

Osmotický gradient je rozdiel v koncentráciách medzi dvoma roztokmi na každej strane semipermeabilnej membrány a používa sa na určenie rozdielu v percentách koncentrácie špecifickej rozpustenej častice v roztoku.

Zvyčajne sa osmotický gradient používa na porovnanie roztokov, ktoré majú medzi sebou semipermeabilnú membránu, ktorá umožňuje vode, aby difundovala medzi týmito dvoma roztokmi smerom do hypertonického roztoku (roztok s vyššou

koncentrácii). Po prípade môže tlak vodného stĺpca na strane hypertonického roztoku vyrovnat' tlak difúzie vody na strane hypotonického roztoku, čím sa vytvorí rovnováha - ekvilibrium. Keď sa dosiahne rovnováha, ide o dynamickú rovnováhu. voda teda naďalej tečie, no rýchlosť toku obidvoma smermi sa vyrovnala, preto sa roztok stabilizoval - veľkosť osmotického tlaku na jednej strane a hydrostatického tlaku na druhej strane sa vyrovnala.

2.4.1 Reverzná osmóza

Reverzná osmóza je filtračný proces, ktorý sa používa pri úprave vody. Pracuje použitím tlaku na roztok cez membránu, ktorá zachytáva solúty na jednej strane a na druhej strane prepúšťa čisté rozpúšťadlo - vodu. Ide o reverzný (obrátený) proces oproti normálnemu priebehu procesu osmózy. Použitý tlak musí presahovať osmotický tlak.

Membrány používané na reverznú osmózu majú hustú bariérovú vrstvu v polymérovej matrix, kde prebieha väčšia časť separácie. Vo väčšine prípadov je membrána navrhnutá tak, aby umožňovala len vode prechádzať cez túto hustú vrstvu a zabraňovala prechodu rozpustených látok (ako napríklad ióny solí). Tento proces si vyžaduje vysoký tlak vyvinutý na strane s vysokou koncentráciou rozpustených látok. Zvyčajne jeho hodnota dosahuje pri spracovaní pitnej vody 2 - 17 barov a pri spracovaní morskej vody 40 - 70 barov, keďže táto má prirodzený osmotický tlak na úrovni okolo 24 barov a ten treba prekonať.

Reverzná osmóza je vlastne vysokotlaková filtrácia cez veľmi hustú membránu. Široká trieda nežiaducich vodných prímiesí sa zadržuje jednak jednoduchým efektom sita, ako aj elektrostaticky. Vo všeobecnosti platí, že nabité častice sa zdržujú lepšie než častice elektricky neutrálne a viacmocné ióny lepšie než ióny jednomocné. Zadržovacia schopnosť je charakterizovaná tzv. **rejekčným pomerom**, ktorý udáva, aké percento danej látky je pri prietoku vody reverznou osmózou zadržané. Tento pomer sa pre látky bežne sa vyskytujúce v pitnej vode pohybuje od 95% do 99,9%. Mikroorganizmy a endotoxíny sú pri prechode vody reverznou osmózou redukované v pomere 1:10³ až 1:10⁵. (LOPOT, 2000 s. 112)

Aby sa zabránilo rýchlemu zaneseniu hustej membrány, vyžaduje reverzná osmóza zvyčajne určitý stupeň čistoty, ktorý je zaistený v predprípravných stupňoch. Z toho istého dôvodu je prietok vlastným membránovým modulom tangenciálny, t.j. voda tečie pozdĺž membrány a jej značná časť odteká do odpadu. Niekedy sa táto odpadná voda označuje ako "koncentrát" alebo "retenát". (LOPOT, 2000 s. 113)

Pomer prietoku čistej vody na výstupe, tzv. „permeátu“, k odtoku do odpadu („koncentrátu“) býva zvyčajne 2:1 až 1:1. Výstupný prietok čistej vody je pri inak rovnakých tlakových podmienkach značne závislý na teplote vody, pokles výkonu s klesajúcou teplotou činí 2-3% na 1°C. Vzhľadom nato, že výrobca zvyčajne udáva výstupný prietok pre teplotu 15-20°C, je potrebné v zimnom období počítať s asi tretinovým poklesom výkonu. Kapacitu reverznej osmózy treba preto voliť s dostatočnou rezervou. Do úvahy treba brať aj možnosť prevádzky aspoň na niektorých dialyzačných prístrojoch s prietokom dialyzačného roztoku vyšším než obvyklých 500 ml/min. (LOPOT, 2000 s. 113)

Membránové moduly pre reverznú osmózu majú špirálovite vinuté listové membrány. Z membránových materiálov možno uviesť acetát celulózy, vyrábaný

v asymetrickom vyhotovení s tenkou a hustou funkčnou vrstvou, ktorá prechádza do poréznejšej silnejšej podpornej štruktúry. Obdobne sa konštruujú umelohmotné kompozitné membrány s tenkou funkčnou vrstvou polyamidu alebo polysulfónu a silnejšou podpornou polysulfónovou štruktúrou. (LOPOT, 2000 s. 113)

Aj keď reverzná osmóza produkuje vodu vysokej čistoty, túto vodu nie je možné považovať za sterilnú. Za účelom udržania dostatočnej mikrobiologickej čistoty výstupnej vody je potrebné vykonávať pravidelné dezinfekcie celého zariadenia. Použiteľný dezinfekčný prostriedok je zvyčajne daný materiálom membrány (napr. polyamidové membrány sa poškodzujú číidlami s obsahom chlóru). (LOPOT, 2000 s. 113)

Funkčnosť reverznej osmózy možno monitorovať meraním vodivosti výstupnej vody. Udáva sa v jednotkách $\mu\text{S}/\text{cm}$. Zvyčajná hodnota je 1-5 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Pri zhoršujúcej sa účinnosti reverznej osmózy táto hodnota stúpa. Niekedy sa namiesto vodivosti zobrazuje súhrnný rejekčný pomer. Prepočet medzi obidvoma veličinami je nasledovný: rejekčný pomer (%) = $(1 - \text{vodivosť permeátu} / \text{vodivosť vstupnej vody}) \times 100$. V pravidelných časových odstupoch je potrebné vykonávať mikrobiologickú kontrolu kvality permeátu, a to tak na výstupe reverznej osmózy, ako aj v mieste napojenia vlastných dialyzačných prístrojov. (LOPOT, 2000 s. 113)

3 HEMODIALÝZA, HEMOFILTRÁCIA A HEMODIAFILTRÁCIA

3.1 Základné princípy

Dialýza je vo všeobecnosti procesom, pri ktorom sa odstraňujú dusíkaté (a ďalšie) odpadové produkty metabolizmu a upravujú sa poruchy elektrolytovej, vodnej a acidobázickej rovnováhy spojené so zlyhaním obličiek. Dialýza neupravuje endokrinné poruchy prítomné pri renálnom zlyhaní, a ani nezabraňuje kardiovaskulárnym komplikáciám.

Na vykonanie hemodialýzy (v skratke „HD“) je potrebné použiť semipermeabilnú membránu, ktorá umožní prechod vody a solútov s malou molekulovou hmotnosťou, ale neprepustí veľké molekuly (napr. bielkoviny). Aby sme mali lepšiu predstavu, je ako príklad možné uviesť, že molekulová hmotnosť močoviny je 60 Da, kreatinínu 113 Da, vitamínu B₁₂ 1355 Da, albumínu 60 000 Da a imunoglobulínu IgG 140 000 Da. (LEVY, 2004 s. 112)

Mimotelový (extrakorporálny) obeh (okruh) hemodialýzy tvorí dialyzátor a systém hadíc, ktoré privádzajú z cievneho prístupu krv do dialyzátora a očistenú krv zasa vracajú chorému. Inými hadicami sa do dialyzátora privádza, a potom odvádza do odpadu dialyzačný roztok (dialyzát). (OPATRNÝ, 2006 s. 386)

Pod pojmom dialýza sa rozumie difúzia solútov (rozpuštených látok v roztoku) cez semipermeabilnú (polopriepustnú) membránu v smere koncentračného gradientu. Pri praktickom vykonávaní hemodialyzačnej procedúry sa uplatňujú aj ďalšie fyzikálno-chemické princípy ako konvekcia, čiže vedenie, adsorpcia na povrch dialyzačnej membrány a pre pochopenie dejov prebiehajúcich počas tejto procedúry je dôležité oboznámiť sa aj s javom nazývaným osmóza. (Pozri podrobnejšie kapitolu č. 2 v tejto práci.)

Difúzia je hlavným mechanizmom odstraňovania močoviny a kreatinínu a nahrádzania sérového bikarbonátu z dialyzačného roztoku. Difúzia sa proporcionálne zvyšuje s veľkosťou koncentračného spádu (koncentračného gradientu) a stúpaním teploty prostredia (rýchlejší pohyb molekúl) a proporcionálne klesá so zvyšovaním viskozity a veľkosti odstraňovaných molekúl. A teda zvýšením prietoku krvi a/alebo dialyzačného roztoku môžeme dosiahnuť zvýšenie klirensu zvlášť solútov s malou molekulovou hmotnosťou (močovina, kreatinín) tým, že udržiavame vysoký koncentračný gradient a znižujeme dve zložky rezistencie voči difúzii (stagnujúcu vrstvu dialyzačného roztoku a stagnujúcu vrstvu krvi). Charakteristiky membrány tiež ovplyvňujú rýchlosť difúzie. Napríklad „high-flux“ membrány sú tenké a majú veľké póry, a takýmto spôsobom dosahujú nízku rezistenciu voči difúzii. Solúty viazané na bielkoviny sa pri dialýze difúziou neodstraňujú, keďže ich nosiče - bielkoviny neprechádzajú dialyzačnou membránou, odstraňuje sa len voľná (neviazaná) frakcia týchto solútov.

Pod pojmom ultrafiltrácia (v skratke UF) rozumieme konvektívny tok vody a rozpuštených solútov v smere tlakového gradientu, ktorý je spôsobený hydrostatickými alebo osmotickými silami (podrobnejšie vid' vyššie v kapitole č. 2). Počas hemodialýzy sa ultrafiltrácia zvyčajne dosahuje negatívnym tlakom vytvoreným na strane kompartmentu dialyzátu pomocou drenážnej pumpy

dialyzátu (transmembránový tlak, v skratke „TMP“ z anglického termínu transmembrane pressure). Rýchlosť ultrafiltrácie závisí na tlakovom gradiente. Dialyzačné membrány sa odlišujú svojou permeabilitou (priepustnosťou) pre vodu a solúty, na základe čoho ich rozdeľujeme na „high-flux“ a „low-flux“ membrány. Permeabilita membrány sa vyjadruje ultrafiltračným koeficientom KU_f v ml/hod/mmHg a pohybuje sa zvyčajne v rozmedzí od 2 do 50 ml/hod/mmHg. Membrány so strednou vodnou permeabilitou majú KU_f v rozmedzí cca od 5 do 10 ml/hod/mmHg a membrány s hodnotou KU_f nad 10 ml/hod/mmHg označujeme za membrány s vysokou vodnou permeabilitou. (LEVY, 2004 s. 112)

Diafiltrácia je súčasné využitie dialýzy a ultrafiltrácie za účelom dosiahnutia klírensu solútov a vody. Filtrácia je proces identický s procesom popísaným ako ultrafiltrácia, no na rozdiel od ultrafiltrácie sa pri eliminačných metódach využívajúcich hemofiltráciu objem odstráneného filtrátu nahrádza substitučným (náhradným) roztokom. Ultrafiltráciou teda nazývame ten objem filtrátu, ktorý sa nenahrádza substitúciou a umožňuje okrem iného dosiahnutie negatívne bilancie tekutín počas mimotelovej eliminačnej procedúry.

Jednoducho povedané v priebehu hemodialyzačnej procedúry dialyzačný prístroj (dialyzačný monitor) pumpuje krv a dialyzát protismerne cez dialyzátor. Hemodialyzačný prístroj je však zložitým zariadením a obsahuje veľký počet bezpečnostných prvkov, ovládače púmp, tlakové a prietokové snímače a monitory, detektory úniku vzduchu, mechanizmy na zmenu zloženia dialyzátu, niektoré aj monitory krvného tlaku pacienta, ba dokonca systémy na monitorovanie biochemických parametrov krvi, monitorovanie prietoku krvi v cievnom prístupe, monitorovanie dodanej dialyzačnej dávky a zariadenia umožňujúce vzdialené ovládanie, riadenie a odosielanie údajov do vzdialených databáz.

Dialyzát je roztok zložený z purifikovanej vody, sodíka, draslíka, horčíka, vápnika, chloridov, bikarbonátu a/alebo acetátu a prípadne aj glukózy. Krv a dialyzát sú v dialyzátore oddelené semipermeabilnou membránou. Keďže dialyzát neobsahuje žiadne odpadové produkty metabolizmu (močovina, kreatinín, atď.), tak tieto látky difundujú z krvi do dialyzátu. Difúzia sa maximalizuje udržiavaním vysokých prietokov krvi a dialyzátu a pumpovaním dvoch roztokov (krvi a dialyzátu) v opačných smeroch (protismerný tok). Konvektívny klírens môžeme doplniť vytvorením transmembránového tlaku v dialyzátore. Aby sme predišli prieniku dialyzátu do krvi, snažíme sa nastaviť TMP tak, aby sme dosiahli UF na úrovni 100 - 200 ml/hod.

Pri tomto postupe sa dobre odstraňujú nízkomolekulové látky, no nedostatočne sa odstraňujú strednomolekulové toxíny a fosfáty. To viedlo k vývoju ďalších príbuzných metód ako hemofiltrácia a hemodiafiltrácia, pri ktorých sa dosahujú vysoké objemy ultrafiltrátu nahradzané substitučným roztokom, a tým sa zabezpečuje zlepšený klírens stredných molekúl a fosfátov.

V priebehu prvej hemodialyzačnej procedúry daného pacienta je potrebné postupovať opatrne, aby sa zabránilo dysekvilibračnému syndrómu. Parametre procedúry je nutné prispôbiť tak, aby nedošlo k zníženiu koncentrácie urey o viac ako o 30%, teda približne o jednu tretinu. Jej dĺžka je typicky do 2 hodín, používa sa prietok krvi 150 - 200 ml/min a použitie vysokopriepustných dialyzátorov nie je vhodné.

Taktika chronickej dialyzačnej liečby ako aj frekvencia dialýz závisí od diurézy, metabolického a nutričného stavu chorého. Ak diuréza chorého je väčšia ako 1500 ml za 24 hodín, chorý sa má podrobiť HD 2 x 5 hodín týždenne, pri nižšej diuréze je to 3 x 4 hodiny týždenne. (MYDLÍK, 2004 s. 753) Európske smernice správnej praxe EBPG v súčasnosti odporúčajú štandardnú dávku dialýzy 3 x 4 hodiny týždenne pre všetkých pacientov.

3.2 Faktory ovplyvňujúce klírens solútov

Klírens je mierou pre množstvo krvi „očistenej“ od daného solútu a meria sa v ml/min. Dialýza znižuje koncentráciu odpadových solútov počas prechodu krvi a toto sa dá najlepšie odmerať klírensom. Pri uvažovaní nad tým, čo ovplyvňuje veľkosť klírnsu jednotlivých solútov, možno stanoviť päť základných faktorov.

1. Rýchlosť prietoku krvi.

Rýchlosť prietoku krvi sa zvyčajne udržiava na úrovni 200 - 500 ml/min. Zvyšovaním rýchlosti prietoku krvi sa zvyšuje klírens solútov, ale toto zvýšenie klírnsu nie je proporcionálne k zvýšeniu rýchlosti prietoku krvi. Účinnosť difúzie sa totiž znižuje so stúpajúcou rýchlosťou prietoku krvi. Vo všeobecnosti platí, že pri 100% zvýšení rýchlosti krvného prietoku sa dá dosiahnuť zvýšenie klírnsu močoviny o 20 - 50% (LEVY, 2004 s. 116). Ešte menší efekt je pri solútoch s väčšou molekulovou hmotnosťou.

2. Rýchlosť prietoku dialyzátu.

Za bežných okolností sa používa štandardne rýchlosť prietoku dialyzátu približne 500 ml/min. Najnovšie sa využíva použitie faktora, ktorým sa vynásobí prietok krvi, a tak sa získa hodnota prietoku dialyzátu, takže napríklad pri hodnote prietoku krvi 300 ml/min a bežne používanej hodnote faktora 1,5 bude dialyzát pretekať rýchlosťou 450 ml/min.

Zvyšovaním rýchlosti prietoku dialyzátu sa zvyšuje aj klírens solútov, no žiaľ iba marginálne. Pri zvýšení rýchlosti prietoku dialyzátu z 500 na 800 ml/min stúpne klírens močoviny nie viac ako o 10% (LEVY, 2004 s. 116). Treba však pritom poznamenať, že klírnsy dosahované v praxi sú o niečo málo vyššie než tie, ktoré sa zistili in vitro.

3. Účinnosť dialyzátora.

Na klírens solútov má vplyv hrúbka membrány, veľkosť pórov a architektúra (geometria) dialyzátora. Účinnosť klírnsu solútov vyjadruje KoA (Mass Transfer Urea Coefficient) a pre každý dialyzátor ho uvádza výrobca. Väčšina dialyzátorov má KoA približne 300 - 500. V prípade dialyzátorov s vysokou účinnosťou (High Efficiency Dialysers) rastie táto hodnota až do 700. Zmena na dialyzátory s vysokou účinnosťou má najvýznamnejší účinok na zvyšovanie klírnsu močoviny na rozdiel od slabého efektu zvyšovania rýchlosti prietoku krvi alebo prietoku dialyzačného roztoku (LEVY, 2004 s. 116)

4. Molekulová hmotnosť solútu.

Väčšie molekuly, a teda aj látky prípadne solúty s väčšou molekulovou hmotnosťou difundujú pomaly, a preto majú znížené klírnsy. Zvyšovanie prietoku krvi má menší účinok na zvýšenie klírnsu látok s väčšou

molekulovou hmotnosťou než je to u látok s menšou molekulovou hmotnosťou.

5. Čas.

Dĺžka (časové trvanie) dialyzačnej procedúry je jedným z najdôležitejších determinantov veľkosti klírensu solútov, a tým účinnosti ich odstraňovania z tela pacienta. Zmeny ostatných parametrov hemodialyzačnej procedúry sa vykonávajú zväčša preto, aby sa skrátilo časové trvanie tejto procedúry, a tým sa skrátil čas, ktorý musí pacient stráviť na dialýze. Vychádza sa tak v ústrety požiadavkám pacientov. Dostatočný klírens solútov s malou molekulovou hmotnosťou sa dá obvykle dosiahnuť aj počas kratšej hemodialýzy použitím „high-flux“ membrán, zvýšením prietoku krvi a podobne, ale dlhodobé výsledky takéhoto postupu zostávajú nejasné, obzvlášť keď sa jedná o kontrolu extracelulárneho objemu a klírensu väčších molekúl. Kontrola extracelulárneho objemu býva v takýchto prípadoch zväčša neadekvátne, medzidialyzačné hmotnostné prírastky často prekračujú prijateľnú hodnotu 2-3% tzv. suchej telesnej hmotnosti pacienta, čo má za následok perzistenciu hypertenzie a rovnako je nedostatočné odstraňovanie solútov s väčšou molekulovou hmotnosťou aj fosfátov so svojimi príslušnými dopadmi na chronické komplikácie dlhodobej hemodialyzačnej liečby (zvýšená kardiovaskulárna morbidita a mortalita, zvýraznenie a zrýchlenie priebehu renálnej osteodystrofie a podobne).

3.3 Ultrafiltrácia počas hemodialýzy

Počas hemodialyzačnej procedúry sa ultrafiltráciou dá odstrániť voda s látkami v nej rozpustenými, ktoré sú odstraňované na základe konvekcie (vedenia, splavovania). Terminologicky je teda správnejšie hovoriť o tom, že ultrafiltráciou sa odstraňuje tekutina, nie iba samotná voda.

Ultrafiltrácia sa počas konvenčnej hemodialýzy využíva jednoducho na odstránenie nadmerne nahromadenej vody akumulovanej medzi hemodialyzačnými procedúrami príjmom potravy, tekutín a metabolicky vzniknutou vodou, a teda nám umožňuje vyrovnať bilanciu príjmu a výdaja tekutín u daného pacienta a zbaviť ho predovšetkým nahromadenej vody, vzhľadom na obmedzenú alebo úplne chýbajúcu schopnosť obličiek vylučovať moč u týchto pacientov. Po spočítaní odhadovaného množstva vody strateného pri dýchaní, stolicou a potením (perspiratio insensibilis) za bežných okolností a odrátaním metabolicky vzniknutej vody, dospejeme k hodnote cca 650 ml, ktorá sa spolu s objemom diurézy u daného pacienta stáva pre nás odrazovým mostíkom na vypočítanie povoleného príjmu tekutín tak, aby pacient nepresiahol medzidialyzačný hmotnostný prírastok na úrovni 2-3% svojej „suchej“ telesnej hmotnosti.

Ultrafiltrácia sa dosahuje vytvorením transmembránového gradientu v dialyzátore. V starších prístrojoch určených na vykonávanie hemodialýzy sa transmembránový tlak (TMP) priamo meria a požadovaná UF sa dosahuje manipuláciou s hodnotou TMP. Najmodernejšie prístroje používajú volumetrickú kontrolu, pri ktorej sa kontinuálne priamo merajú pritekajúce a vytekajúce objemy dialyzátu a množstvo ultrafiltrácie sa určuje z ich rozdielu. Čo sa teda týka metód ultrafiltrácie počas hemodialýzy rozlíšujeme takto tlakovú a volumetrickú kontrolu ultrafiltrácie.

1. Tlaková kontrola ultrafiltrácie.

Tlak v krvnom kompartmente dialyzátora je zvyčajne +50 až +100 mmHg v závislosti na rýchlosti krvného prietoku, ale môže byť vyšší pri venóznej stenóze. Tlak v dialyzátovom kompartmente sa dá znížiť obmedzením rýchlosti prítoku dialyzátu klapkou (tlačkou), ak je pumpa na strane odtoku z dialyzátora (za odtokom). Týmto spôsobom sa dá dosiahnuť negatívny tlak do hodnoty -500 mmHg. Väčší tlak však môže viesť k ruptúre dialyzátora. Tlaky sa zvyčajne merajú na krvnom výstupe a výstupe dialyzátu, preto si treba uvedomiť, že tlaky v samotnom dialyzátore sú o niečo vyššie, a v neposlednom rade aj to, že niektoré prístroje merajú tlak na vstupe.

Veľkosť transmembránového tlaku (TMP) potrebného na odstránenie daného objemu tekutiny sa dá vypočítať na základe ultrafiltračného koeficientu dialyzátora (KU_f), hodnotu ktorého poskytuje jeho výrobca. Absolútna väčšina prístrojov je však skonštruovaná tak, že si automaticky podľa programu vypočítava potrebný TMP na dosiahnutie nastavenej požadovanej UF.

2. Volumetrická kontrola ultrafiltrácie.

Táto metóda kontroly ultrafiltrácie je presnejšia, čo je obzvlášť dôležité pri použití membrán s vyšším tokom („high-flux“ membrán). Malé chyby pri meraní TMP (pri metóde tlakovej kontroly ultrafiltrácie) môžu spôsobiť veľké objemové zmeny. Navyše sa môže ultrafiltračný koeficient (KU_f) dialyzátora v priebehu hemodialyzačnej procedúry meniť v dôsledku nárastu depozít bielkovín, čiastočného zrážania krvi a zmien hematokritu. Systémy s volumetrickou kontrolou merajú rýchlosť ultrafiltrácie priamo, a to kvantifikáciou objemu dialyzátu prechádzajúceho cez dialyzátor, a preto nie sú citlivé na takéto problémy.

Na dosiahnutie adekvátneho klirensu solútov filtráciou je potrebné takto odstrániť veľké objemy tekutiny, z čoho vyvstáva zase potreba substitúcie týchto objemov pacientovi, a tým aj potreba vysoko purifikovanej vody alebo náhradných (substitučných) roztokov, keďže tie treba vo veľkom objeme infundovať pacientovi. Avšak ultrafiltrácia poskytuje lepšiu klirens solútov s veľkou molekulovou hmotnosťou (napr. β_2 -mikroglobulínu) konvekciou a je spojená s väčšou kardiovaskulárnou stabilitou než konvenčná hemodialýza. Tieto postupy sa uplatňujú pri vykonávaní hemofiltrácie, hemodiafiltrácie a im príbuzných metód.

3.4 Vysokoúčinná a „high-flux“ hemodialýza

3.4.1 Vysoko účinná hemodialýza („High Efficiency Dialysis“)

Vysoko účinná hemodialýza je definovaná vysokým klirensom močoviny, ktorý je väčší než 210 ml/min a vysokým KoA močoviny (mass transfer coefficient x surface area), ktorý je väčší než 600 ml/min. Ultrafiltračný koeficient KU_f môže byť nízky alebo vysoký a membrána celulózová alebo syntetická. Dôležité je si uvedomiť, že pri nízkych rýchlostiach krvného prietoku pod 200 ml/min je klirens močoviny prakticky rovnaký tak pri dialyzátoroch s vysokou účinnosťou ako aj pri dialyzátoroch s nízkou účinnosťou. Vyšší prietok dialyzátu (viac než 500 ml/min) zvyšuje klirens solútov len pri krvnom prietoku vyššom než 200 ml/min.

Hemodialýza s vysokou účinnosťou si vyžaduje membrány s veľkým povrchom, vysoký KoA, vysoké hodnoty rýchlosti krvného prietoku a prietoku dialyzátu a bikarbonátovú hemodialýzu (nie acetátovú). Ďalej si vyžaduje vynikajúci cievny prístup, ktorý poskytuje dostatočné krvné prietoky (nie štandardné perkutánne katétre).

3.4.2 „High-flux“ hemodialýza

Pojem „high-flux“ dialýza sa vzťahuje k rýchlosti transportu vody cez dialyzačnú membránu a je zvyčajne synonymom použitia vysoko permeabilnej membrány s klírensom β_2 -mikroglobulínu väčším než 20 ml/min. Takáto dialýza vyžaduje volumetrickú kontrolu ultrafiltrácie, aby sa predišlo katastrofickej deplécii vody. Klírens látok so strednou a veľkou molekulovou hmotnosťou je lepší kvôli väčšej veľkosti pórov v membráne. Dialyzátory môžu byť syntetické alebo celulózové. Nevyhnutnosťou je ultračistý apyrogénny dialyzát a použitie bikarbonátu kvôli riziku spätnej filtrácie z dialyzátu do krvi.

Niektoré dôkazy z krátkodobých štúdií (väčšinou s malým počtom pacientov a nie prospektívne) poukazujú nato, že „high-flux“ dialýza s biokompatibilnými membránami môže viesť k lepšiemu udržaniu reziduálnej funkcie obličiek, menšej zápalovej odpovedi, vyšším sérovým hladinám albumínu, lepšiemu nutričnému stavu, menšej dyslipidémii, nižším hladinám β_2 -mikroglobulínu a k menšej dialyzačnej amyloidóze. Veľká randomizovaná prospektívna štúdia HEMO ale nepreukázala žiaden benefit „high-flux“ membrány na morbiditu alebo mortalitu. (LEVY, 2004 s. 122)

3.5 Hemofiltrácia a hemodiafiltrácia

Hemofiltrácia poskytuje klírens solútov výlučne prostredníctvom konvekcie, keď sú rozpustené látky splavované spolu s rozpúšťadlom tokom cez semipermeabilnú membránu v smere efektívneho tlakového gradientu. Odstraňujú sa pritom pomerne vysoké objemy filtrátu (> 40 litrov počas jednej procedúry), ktoré sa nahrádzajú substitučným (náhradným) roztokom.

Hemodiafiltrácia kombinuje hemodialýzu s vysokými objemami ultrafiltrácie ako pri hemofiltrácii, t.j. kombinuje konvektívne ako aj difúzivne odstraňovanie renálnych retenčných solútov a ostatných látok z krvi, ktoré prechádzajú cez polopriepustnú dialyzačnú membránu. (EISELT, 2002)

Náhradná tekutina (substitučný roztok) musí byť ultračistá, s minimálnou kontamináciou endotoxínmi, pretože sa podáva priamo do krvi pacienta. Potrebná je aj vysokopriepustná veľká membrána, vysoké prietoky krvi a presná kontrola objemu náhradného roztoku.

Hemofiltrácia poskytuje lepšie odstraňovanie látok s veľkou relatívnou molekulovou hmotnosťou (tým sa má na mysli napríklad β_2 -mikroglobulín, konečné produkty pokročilej glykácie a pod.), zlepšený klírens uremických toxínov s nízkou relatívnou molekulovou hmotnosťou a lepšiu kardiovaskulárnu stabilitu a kontrolu krvného tlaku oproti tradičnej intermitentnej hemodialýze. Zlepšujú sa aj markery zápalu. Je veľmi prospešná hlavne pre pacientov, ktorí sú na dialyzačnej liečbe veľmi dlhý čas bez vyhliadok na možnú transplantačnú liečbu, alebo pre pacientov s veľkou hmotnosťou a/aj výškou, u ktorých nie je možné dosiahnuť adekvátnu hodnotu Kt/V pri bežnej hemodialýze. Pri hemofiltrácii a hemodiafiltrácii je

nižší výskyt intradialyzačných komplikácií. Krátkodobé štúdie preukázali pri týchto technikách vyššiu hladinu sérového albumínu a vyššiu hladinu hemoglobínu, znížený výskyt pruritu, zníženú potrebu ESA, zvýšené hodnoty Kt/V, zníženú potrebu chirurgických zákrokov za účelom dekompresie pri syndróme karpálneho tunela, zníženú potrebu užívania fosfátových viazačov, zlepšené indexy nutričného stavu a možné zníženie mortality. (LEVY, 2004 s. 124)

Historicky ide o finančne výrazne náročnejšie procedúry oproti konvenčnej hemodialýze, ale ekonomický rozdiel sa výrazne znížil po zavedení priebežnej výroby čistých náhradných roztokov z dialyzačných koncentrátov („online“ HF, HDF), práškových zásaditých koncentrátov (BiCart alebo BiBag) a po zavedení s tým súvisiacej filtrácie vody prídavnými dvoma alebo troma ultrafiltrami v novších dialyzačných monitoroch. V takýchto prípadoch sa objem ultrafiltrácie pohybuje na úrovni 60 - 90 litrov za týždeň a 9 - 15 litrov na jednu HDF procedúru.

Hemodiafiltrácia má niekoľko modifikácií. K nim patrí:

1. Bezacetátová biofiltrácia (AFB - Acetate Free Biofiltration).
2. Párová filtračná dialýza (PFD - Paired Filtration Dialysis).

AFB, PFD a ich modifikácie sú nepochybne účinné metódy očisťovania krvi. Či sú však prínosnejšie než bežná hemodiafiltrácia, je sporné. Skôr sa zdá, že pre úspech hemodiafiltračnej liečby je dôležitý objem filtrátu, než modifikácia charakterizujúca AFB či PFD. V súčasnosti prebiehajú alebo sa ukončujú multicentrické štúdie, ktoré by mali podať dôkazy postavenia uvedených metód RNT (RRT). (TESAŘ, 2006 s. 516)

3.5.1 Bezacetátová biofiltrácia (AFB)

Pri bezacetátovej biofiltrácii je dialyzačný roztok bez akejkoľvek bázy. Bikarbonát sa infunduje do venózneho setu mimotelového obehu. Autori metódy sú presvedčení, že aj malé množstvo acetátu v dialyzačnom roztoku je nevýhodou pri kompenzácii metabolickej acidózy a môže vyvolávať nežiaduce účinky. Zdôrazňuje sa predovšetkým znížená kontraktilita myokardu, oxidačný a karbonylový stres. V niektorých štúdiách AFB v porovnaní s bikarbonátovou hemodialýzou zlepšovala renálnu anémiu. Nie je však ešte vysvetlené, či toto zlepšenie špecificky zodpovedá AFB. V tejto štúdii bola pri AFB v porovnaní s bikarbonátovou dialýzou použitá priepustnejšia membrána, membrány boli z iného materiálu, a aj dávka liečby podľa Kt/V bola pri AFB vyššia.

3.5.2 Párová filtračná dialýza (PFD)

Pri párovej filtračnej dialýze sa používa zariadenie, kde jednu časť tvorí filter s vysokopriepustnou membránou a druhú dialyzátor s nízkopriepustnou dialyzačnou membránou. V prvej časti sa krv očisťuje filtráciou a v druhej difúziou. Obidva procesy sú oddelené a nedochádza k ich interferencii. Pri oddelení oboch procesov nehrozia ani komplikácie zo spätnej filtrácie, ktorou sa môžu z dialyzátu do krvi dostávať fragmenty endotoxínov. Niektoré štúdie tvrdia, že pri PFD v porovnaní s konvenčnou hemodiafiltráciou je znížená tvorba proinflamačného cytokínu IL-1, a že pacienti majú nižšie plazmatické koncentrácie C-reaktívneho proteínu a interleukínu 1 (PANICHI, 1998).

3.5.3 HFR on-line

Novšou modifikáciou PFD je HFR on-line (Hemodiafiltration with On-Line Endogenous Reinfusion). Vo filtri je vznikajúci filtrát očistený prechodom cez adsorbér a reinfunduje sa do ďalšej časti zariadenia, ktorou je dialyzátor. Očistením a adsorbéri sa z krvi odstraňuje kreatinín, kyselina močová, B₂M (β₂-mikroglobulín) a ďalšie látky. Tým, že sa ako substitučná tekutina používa filtrát krvi, telu sa vracajú niektoré dôležité látky ako hormóny, aminokyseliny alebo vitamíny.

(TESAŘ, 2006 s. 516)

3.6 Dialyzačné membrány

Vývoj membrán má svoje korene v textilnom priemysle. V súčasnosti sa dialyzačné membrány vyrábajú len v 4 krajinách sveta: Francúzsku, Japonsku, Nemecku a USA. Ich najväčšími dodávateľmi v Európe sú spoločnosti Akzo, Fresenius, Gambro a Hospal (dcérska spoločnosť Gambro). V Japonsku ich vyrábajú spoločnosti Asahi, Kuraray, Kawasumi, Nikkiso, Terumo, Teijin, Toray a Toyobo. V USA medzi výrobcov patria spoločnosti Althin (CD-Medical), Minntech a National Medical Care (NMC). (KADLEC, 1997 s. 183)

Klasické dialyzačné membrány sa delia na dve skupiny:

1. Dialyzačné membrány na báze celulózy.
2. Dialyzačné membrány zo syntetických polymérov.

Vyvíjajú sa aj novšie typy membrán, pri ktorých je napríklad na povrch membrány naviazaný vitamín E a podobne. (CRUZ, 2008)

3.6.1 Dialyzačné membrány na báze celulózy

Celulózové membrány môžu spôsobovať aktiváciu komplementu a leukocytov, kým syntetické membrány sa v tomto ohľade vyznačujú vyššou biokompatibilitou. Nemodifikované celulózové membrány sú nízkoprietokové - nízkopriepustné (low-flux). Modifikované celulózové membrány môžu byť tak nízkoprietokové ako ak vysokoprietokové - vysokopriepustné (high-flux) s vyššou (triacetát celulózy) alebo nižšou (acetát celulózy) biokompatibilitou. K dialyzačným membránam **na báze celulózy** patria:

- a. Dialyzačné membrány z **nemodifikovanej celulózy**, napr. celulóza typu FIN (Cuprophane® Akzo, Bioflux® Akzo) - cuprammonium rayon, cuprammonium cellulose.
- b. Dialyzačné membrány z **regenerovanej celulózy**, napr. membrány firmy Asahi.
- c. **Synteticky modifikované** membrány chemickou zmenou celobiózy. Celobióza pozostáva z 2 molekúl glukózy viazaných 1,4-beta-glukánovej konfigurácie. Molekula glukózy obsahuje 3 OH-skupiny, ktoré ľahko reagujú, a to:
 - a) Esterifikácia s DEAE-skupinami (Hemophan® + DEAE Akzo), benzylovými skupinami (SMC + benzyl Akzo) alebo nahradením reťazca polyetylén glykolom (PEG-RC).

- b) Esterifikácia acetylovými skupinami. Dialyzačné membrány zo saponifikovaného esteru celulózy - *celulózoacetátové dialyzačné membrány*, napr. celulózoacetátová dialyzačná membrána firmy Althin a Toyobo, celulózoacetátová dialyzačná membrána firmy Akzo a Althin a celulózoacetátová dialyzačná membrána firmy Althin a Toyobo.
- c) Obalenie povrchu syntetickým polymérom. Ide o dialyzačné membrány s tzv. povlečeným povrchom - biomembrány firmy Asahi, polyetylénglykolcelulóza firmy Asahi). (KADLEC, 1997 s. 183)

3.6.2 Dialyzačné membrány zo syntetických polymérov

Druhú rozsiahlu skupinu dialyzačných membrán tvoria dialyzačné membrány zo syntetických polymérov. Pri ich použití sa zistil vyšší klírens β_2 -mikroglobulínu v porovnaní s celulózoacetylátovými membránami pri rovnakom klírense solútov (LEVY, 2004 s. 130). Získavajú sa rozličnými metódami hydrofilizácie. Patrí sem polysulfón, polyakrylonitril a polyamid. Sú hydrofóbne, a preto sa musia upravovať na hydrofilné, aby sa dali použiť ako filter pre toxíny v krvi. Hydrofilné sú len *etylvinylalkoholové kopolyméry*, preto sa tieto dajú použiť bez úpravy. Biokompatibilita a účinnosť dialyzačných membrán závisí na dôsledkoch dvoch procesov vyvolaných hydrofilizáciou:

1. *Aktivácia komplementu* pozorovaná pri polysulfónových membránach, ktorá závisí od určitých hydrofilných aditív, ako je polyvinylpyrolidón.
2. *Tvorba bradykinínu* pri polyakrylonitrilových membránach, ktorá závisí od zložiek použitých na ich kopolymerizáciu.

Na hydrofilizáciu sa používajú rôzne metódy. Polyméry sa zmiešavajú s hydrofilnými zložkami, ako je polyetylénglykol, polyvinylpyrolidón a iné, alebo sa kopolymerizujú s hydrofilnými polymérmi, ako je akrylamid alebo metalylsulfonát. Treťou možnosťou hydrofilizácie je úprava počas vytlačania membránových kapilár, resp. po ňom (helixón - nanotechnologická úprava pórov polysulfónovej membrány).

K dialyzačným membránam zo syntetických polymérov patria:

1. **Polyakrylonitrilové membrány (PAN**, Funck-Brentano a spol., 1972) - AN 69[®] Hospal, PAN-DX[®] Asahi, SPAN[®] Akzo.
2. **Polysulfónové membrány (PSu**, Streicher a Streicher, 1985; Schäfer a spol., 1989) - PS400[®] Fresenius, SPE[®] Akzo, F6/F60[®] Fresenius, PS-K[®] Kuraray, Polyphen[®] Minntech, Biosulfane[®] NMC, PEPA[®] Nikiso.
3. **Polyamidové membrány (PA**, Deppisch a spol., 1992) - Poryflux[®] Gambro, FH 88[®].
4. **Membrány z etylvinylalkoholových kopolymérov (Eval)** - Eval C[®] Kuraray, Eval D[®].
5. **Polykarbonátové membrány (Göhl a spol., 1986)** - Polycarbonate[®] Gambro.
6. **Membrány zo zmesi polyesterov** - polyakrylátov + polyétersulfónu (Shimizu a spol., 1992) - PEPA[®] Nikkiso.

Pri hemofiltrácii (či už kontinuálnej alebo vysoko prietokovej) a pri príbuzných metódach sa používajú len syntetické membrány.

Existujú aj údaje navrhujúce používanie membrán pokrytých vitamínom E (napr. **excebrane**) kvôli redukcii tvorby voľných kyslíkových radikálov, čím sa má dosiahnuť vyššia biokompatibilita. Ďalej bola pripravená membrána AN69 pomocou naviazania polyetylénimínu (**AN69ST**), ktorý viaže heparín a umožňuje podstatnú redukciu dávky heparínu potrebnej na zabránenie zrážania v extrakorporálnom okruhu - zvyčajne postačuje len preplach roztokom s obsahom heparínu pred samotným začiatkom procedúry. (LEVY, 2004 s. 130)

3.6.3 *Reakcie na dialyzačné membrány*

Pri týchto reakciách nejde v každom prípade o reakciu na samotnú membránu, ale môže ísť o reakciu na látku použitú na sterilizáciu dialyzátora, nejaký iný liek, aktiváciu komplementu alebo neznáme mechanizmy. Niekedy sa tieto reakcie nazývajú reakcie pri prvom použití dialyzátora („first use reactions“), ale vyskytujú sa aj pri opakovanom používaní dialyzátorov. Uvedené reakcie možno rozdeliť na dva typy:

A. Reakcie typu „A“.

Objavujú sa v priebehu niekoľkých minút po začatí dialyzačnej procedúry a prejavujú sa dýchavicou, pískaním pri dýchaní, pocitom tepla, žihľavkou, kašľom, hypotenziou, kolapsom alebo v najhoršom prípade zástavou srdca. Predominantne sú spôsobené imunitnou reakciou na etylénoxid, ale vyskytujú sa aj u pacientov, ktorí užívajú ACE inhibítory a sú dialyzovaní membránou AN69 (alebo zriedkavo používanými inými typmi PAN membrán). Treba si ale uvedomiť aj fakt, že membrána AN69 môže zvyšovať hladinu bradykinínu aj u pacientov, ktorí neužívajú ACE inhibítory.

B. Reakcie typu „B“.

Tento typ reakcií je oveľa častejší, no ich priebeh je aj oveľa miernejší. Objavujú sa zvyčajne 20 - 40 minút po začatí dialyzačnej procedúry a prejavujú sa bolesťami chrbta alebo bolesťami na hrudníku. Príčina nie je známa.

Zriedkavo sa popisujú aj iné reakcie na dialyzačné membrány. V roku 1990 bol hlásený u pacientov syndróm akútnej hluchoty a slepoty po liečbe starými dialyzátormi s celulózoacetátovou membránou, ktoré mali vyše 11 rokov. Žiaden z týchto pacientov sa neuzdravil a všetci zomreli do 1 roka. V roku 2002 zomrel veľký počet pacientov po použití dialyzátora s celulóziacetátovou membránou v dialyzátore spoločnosti Baxter s názvom Althane. Príčinou smrti bol reziduálny perfluórokarbón nachádzajúci sa v dialyzátoroch. Ide o volatilnú hydrofóbnu tekutinu úplne nerozpustnú vo vode, ktorá viedla k masívnej tvorbe plynu na pravej strane srdca a blokáde pulmonálnych kapilár. Perfluórokarbón sa používal na opravu netesných dutých vlákien počas výroby dialyzátorov. (LEVY, 2004 s. 132)

3.6.4 *Biokompatibilita dialyzačných membrán*

Dialyzačné membrány môžu mať a majú rozličné účinky na bunky a bielkoviny, ktoré sú im vystavené. Za biokompatibilnú môžeme považovať takú

membránu, ktorá vyvoláva čo najmenšiu zápalovú odpoveď u pacientov, ktorí sú jej vystavení, t.j. nespôsobuje aktiváciu komplementu, kalikreínu a bunkovú aktiváciu a má minimálnu interakciu s bielkovinami, pričom nie je trombogénna (spôsobuje nízku tvorbu trombinu a uvoľňovanie doštičkového faktora 4). (LEVY, 2004 s. 134) Biokompatibilitu dialyzátora ovplyvňuje jeho dizajn, geometria a architektúra ako aj samotná povaha použitej dialyzačnej membrány. Hydroxylové skupiny na povrchu nemodifikovanej celulózy aktivujú alternatívnou cestou komplement a následne neutrofilu. Substituovaná celulóza a syntetické membrány spôsobujú vo všeobecnosti menšiu aktiváciu komplementu, ale rovnako silno viažu bielkoviny komplementu a zabraňujú ich spätnému prenikaniu do cirkulácie.

Ako už bolo povedané pri kontakte komplementu s dialyzačnou membránou dochádza k aktivácii komplementu alternatívnou cestou ale aj tvorbe anafylotoxínu, pri kontakte s koagulačným systémom k aktivácii faktora XII a vnútornej ceste aktivácie hemokoagulačnej kaskády, zvýšeniu sérových hladín niektorých cytokínov, zriedkavo aj k hemolýze; neutrofilu reagujú leukopéniou, zvýšenou expresiou adhézných molekúl, degranuláciou a uvoľnením voľných kyslíkových radikálov, aktivujú sa lymfocyty, no dochádza k poškodeniu proliferácie T-buniek, objavuje sa znížená odpoveď monocytov a nárast interleukínu-1 a dochádza k aktivácii krvných doštičiek, ich zvýšenej adhézii, následnej trombocytopénii a uvoľňovaniu doštičkového faktora 4 a ADP. (LEVY, 2004 s. 134)

Zlepšená biokompatibilita je spojená s nasledovnými pozitívnymi dôsledkami:

- znížená depozícia amyloidu,
- menej hypersenzitívnych reakcií,
- menší výskyt intradialytickej hypotenzie,
- pomalšia strata reziduálnej funkcie obličiek po zaradení do chronického intermitentného hemodialyzačného programu,
- znížený výskyt infekcií,
- zlepšený nutričný stav,
- znížený katabolizmus bielkovín,
- zlepšené profily lipidov,
- možná zlepšená dlhodobá morbidita a mortalita.

Žiaľ údaje si v niektorých prípadoch navzájom odporujú, chýbajú výsledky štúdií porovnávajúcich dialyzátory a klinický význam zvýšenej biokompatibility zostáva kontroverzný. Treba si ale uvedomiť, že súčasné Európske smernice (EBPG) odporúčajú väčšie póry, vysokú priepustnosť a zvýšenú biokompatibilitu membrán, čo možno považovať za záväzné.

3.7 Dialyzátory

Dialyzátor (nazývaný tiež filter) pozostáva z pevného puzdra vyrobeného obvykle z polyuretánu, v ktorom sú umiestnené duté vlákna (hollow fibre), teda kapiláry alebo paralelné platne vyrobené z dialyzačnej membrány. Ďalej má dva vstupy na vtekanie a vytekanie krvi a ďalšie dva vstupy na cirkuláciu dialyzačného roztoku. Kapiláry alebo paralelné platne umožňujú maximalizáciu plochy

dialyzačnej membrány, ktorá prichádza do styku s krvou a dialyzačným roztokom. Pri zostavovaní novších dialyzátorov sa uplatňujú aj ďalšie techniky a aj nanotechnológie na usporiadanie kapilár v dialyzátore tak, aby sa efektivita kontaktu povrchu membrány s krvou a dialyzačným roztokom ešte ďalej zvýšila. Pri kapilárnych dialyzátoroch preteká krv vnútom dutých vlákien (vnútom kapilár) a pri tzv. platňových dialyzátoroch preteká krv striedavo medzi jednotlivými platňovými vrstvami dialyzačnej membrány.

Kapilárne dialyzátory majú o niečo menší plniaci objem a môžu ľahšie zadržiavať etylénoxid (ak sa používa ako sterilizačná látka), kým pri platňových dialyzátoroch je výhodou menšie riziko zrážania sa krvi v dialyzátore. V súčasnosti sa vo všetkých krajinách najčastejšie používajú kapilárne dialyzátory kvôli svojej vyššej účinnosti.

Rozmýšľajúc o ideálnom dialyzátore, mohli by sme postulovať niekoľko kritérií, ktoré by mal takýto dialyzátor spĺňať. Súčasne je nutné konštatovať, že v súčasnosti neexistuje žiaden dialyzátor, ktorý by dokonale spĺňal všetky tieto kritériá. Ide o:

1. Vysoký klírens toxínov s malou a strednou relatívnou molekulovou hmotnosťou.
2. Adekvátna ultrafiltrácia.
3. Zanedbateľné straty bielkovín a aminokyselín.
4. Netoxické zloženie.
5. Minimálna aktivácia buniek a ciest zrážania krvi.
6. Minimálny plniaci objem krvi.
7. Spoľahlivosť.
8. Možnosť opakovaného používania (na Slovensku ale opakované používanie dialyzátorov legislatíva nepripúšťa).
9. Nízka cena.

Vo všeobecnosti sú technické špecifikácie bežne používaných dialyzátorov nasledovné:

- Plniace objemy sa pohybujú od 40 do 150 ml (nezahŕňajú objem krvi v dialyzačných setoch - trubičkách, ktorý predstavuje približne 150 ml).
- Povrch membrány sa pohybuje od 0,5 do 2,2 m².
- KU_f je od 2,5 do 85 ml/h/mmHg. Celulóзовé membrány (a väčšina membrán z modifikovanej celulózy) majú $KU_f < 10$. Pri $KU_f < 4$ ide o strednú priepustnosť a pri $KU_f > 8$ o vysokú priepustnosť. Membrány s vysokou priepustnosťou si vyžadujú dialyzačný monitor s volumetrickou kontrolou ultrafiltrácie kvôli bezpečnosti.
- KoA sa pohybuje od 200 do 1200 (< 300 predstavuje dialyzátor s nízkou účinnosťou, > 600 dialyzátor s vysokou účinnosťou).
- V príbalových letákoch možno ešte zvyčajne nájsť aj hodnoty klírnsu pre močovinu a vitamín B₁₂, niekedy aj pre kreatinín, fosfáty a inulín,

pri prietokoch krvi v rozmedzí od 200 do 400 ml/min, ako aj preosievacie koeficienty pre albumín (mal by sa rovnať nule) a β_2 -mikroglobulín.

- Dialyzátory sa sterilizujú gama žiarením, etylénoxidom alebo vodnou parou. Vodná para a žiarenie predstavujú najnižšie riziko pre pacientov, keďže etylénoxid sa musí pred použitím dialyzátora dôkladne vypláchnuť.
- Dialyzátory treba prepláchnuť pred použitím > 2 litrami preplachovacieho roztoku predtým, než sa pripojí k pacientovi, aby sa zabránilo uvoľneniu fragmentov z dialyzačného okruhu a odstránili sa ďalšie potenciálne kontaminanty alebo zvyšky sterilizačných látok z výroby.

3.8 Dialyzačný prístroj

Dialyzačné prístroje, niekedy nazývané tiež dialyzačné monitory, v zásade pozostávajú z niekoľkých základných častí.

1. *Krvná pumpa.* Zvyčajne sa používajú peristaltické krvné pumpy s krvným prietokom v priebehu procedúry 200 - 600 ml/min.
2. *Detektor vzduchu.* Ten minimalizuje riziko vzduchovej embólie a zabraňuje detekciou prítomnosti vzduchu distálne vo venóznom balóniku venózneho dialyzačného setu, aby vnikol vzduch do pacienta pri návrate krvi. Zvyčajne ide o ultrazvukovú detekciu. Napojený je na klapku, ktorá v prípade detekcie vzduchu okamžite zastaví prítok krvi do pacienta.
3. *Systém na podávanie heparínu.* Zvyčajne vo forme integrovaného injektora na striekačku.
4. *Systém na prípravu dialyzátu.* Ten zmiešava v pomere, ktorý je daný pre ten-ktorý typ prístroja, tri zložky: vodu, kyslý a zásaditý koncentrát. Pri acetátovej dialýze (vyžaduje si prestavenie prístroja zaškoleným technikom) sa zmiešavajú len dve zložky: voda a kyslý koncentrát. V niektorých prístrojoch môže táto časť chýbať, a to tam, kde sa využíva centrálna príprava a dodávka dialyzátu. Kyslé koncentráty sú zvyčajne acetátové (koncentrácia acetátu závisí na type dialýzy) a tekuté. Zásadité koncentráty predstavujúce bikarbonát môžu byť tekuté, alebo ide o práškovú formu hydrogenuličitanu sodného vo vaku alebo kapsli, z ktorej sa počas procedúry v prístroji pripravuje nasýtený roztok. Dialyzát sa zbavuje rozpustených plynov a zahrieva na teplotu od 35,5°C po 38°C podľa aktuálneho nastavenia prístroja. Dialyzátová pumpa umožňuje súčasne aj vytváranie negatívneho tlaku na strane dialyzátu v dialyzátore za účelom dosiahnutia požadovanej ultrafiltrácie. Súčasťou je monitorovanie teploty a vodivosti.
5. *Kontrola ultrafiltrácie.* Zvyčajne sa používa volumetrická kontrola ultrafiltrácie prostredníctvom senzorov prietoku na vstupe a výstupe dialyzátu. Tlaková (presorická) kontrola sa kvôli svojej nedostatočnej presnosti nepoužíva. TMP sa upravuje tak, aby sa dosiahla požadovaná

rýchlosť ultrafiltrácie. Presnosť, ktorá sa dá dosiahnuť pri volumetrickej kontrole UF je na úrovni asi $\pm 0,5\%$ (približne 25 ml/h) a dá sa naprogramovať rôzna rýchlosť UF v priebehu procedúry, tzv. sekvenčná ultrafiltrácia alebo sa dá použiť profilovanie ultrafiltrácie. Maximálna rýchlosť UF je približne 4 litre za hodinu, no u nedisciplinovaných pacientov s vysokými medzidialyzačnými hmotnostnými prírastkami je niekedy nutné použiť aj vyššie hodnoty.

6. *Profilovanie sodíka.* Väčšina prístrojov umožňuje nastaviť hladinu sodíka v dialyzáte a súčasne toto nastavenie v priebehu dialýzy meniť buď manuálne alebo predprogramovaním určitého profilu priebehu koncentrácií sodíka.
7. *Prídavné ultrafiltre vody a/alebo dialyzátu.* Tie umožňujú použitie tzv. „online“ hemofiltrácie a hemodiafiltrácie prípravou ultračistého dialyzátu, ktorý je podmienkou pre použitie vysokopriepustných membrán vzhľadom na možnosť spätnej filtrácie.
8. *Automatická chemická a tepelná dezinfekcia.* Tá sa dá predprogramovať alebo vykonávať manuálne.
9. *Dialýza jednou ihlou (tzv. Single-needle dialysis, v skratke S/N HD) alebo dvoma ihlami (štandardná, tzv. double-needle dialysis, v skratke D/N HD).* Každý prístroj už zvyčajne umožňuje použitie obidvoch možností. S/N HD síce vyžaduje len jednu punkciu ihlou, no je menej účinná a zvyšuje riziko a hodnotu recirkulácie. Používa sa pri nej Y-konektor. Dá sa vykonávať systémom tlak-tlak alebo aj systémom čas-čas.
10. *Tlakové detektory.* Umiestňujú sa zvyčajne pred krvnou pumpou, niekedy za krvnou pumpou a za dialyzátorom. V niektorých prípadoch je prítomný aj otvorený detektor tlaku v kompartmente dialyzátu. Arteriálny detektor monitoruje kolísanie tlaku v dôsledku problémov s prítokom krvi zo strany dialyzačného prístupu. Venózný detektor sníma tlakové rozdiely v dôsledku vzostupu odporu na strane venózneho návratu. Obidva detektory sú napojené na alarmy a na klapku zastavujúcu prietok krvi v extrakorporálnom obehu. Posledným detektorom je detektor transmembránového tlaku (TMP). Udáva aktuálny hydrostatický gradient na membráne.
11. *Detektor úniku krvi.* Sleduje, či nedošlo k ruptúre dialyzátora pomocou infračerveného žiarenia a fotodetektora sledovaním eventuálnej prítomnosti krvi v dialyzáte opúšťajúcom dialyzátor. Senzitivita býva $< 0,5$ ml krvi za minútu.
12. *Detektor prítomnosti krvi v extrakorporálnom obehu.* Zvyčajne je umiestnený medzi vzduchovým detektorom a škrtiacou klapkou mimotelového obehu.
13. *Modernejšie prístroje obsahujú aj špeciálne monitory na výpočet a sledovanie hodnoty Kt/V v reálnom čase, automatické monitorovanie tlaku krvi a/alebo EKG, monitory objemu krvi (prevencia intradialytických hypotenzií sledovaním hematokritu alebo*

koncentrácie bielkovín optickými alebo ultrazvukovými senzormi), monitory aktuálne saturácie kyslíka, monitory rovnováhy tekutín a hydratácie pacienta (merajú tzv. Plasma refilling ratio), meranie recirkulácie a podobne.

3.9 Dialyzát (dialyzačný roztok)

Dialyzačné roztoky sa zvyčajne pripravujú z koncentrátov a ako nárazníkový systém (puffer) obsahujú buď acetát alebo bikarbonát. Acetát sa v súčasnosti používa už iba zriedka. Presné zloženie sa dá podľa potreby upraviť a zvyšuje sa používanie individualizovanej preskripcie dialyzačného roztoku pre toho-ktorého pacienta, čo prináša zvýšené požiadavky na logistiku dialyzačného centra. Moderné dialyzačné prístroje už umožňujú presnú prípravu dialyzačného roztoku a monitorovanie jeho zloženia meraním vodivosti. Druhou možnosťou je centrálna príprava dialyzačného roztoku z koncentrátov v dialyzačnom stredisku a rozvod už hotových dialyzačných roztokov k jednotlivým dialyzačným prístrojom. Centrálna príprava ale neumožňuje individualizáciu dialyzačných roztokov pre jednotlivých pacientov.

V minulosti sa veľmi široko používal acetátový dialyzát, keďže sa používal len jeden koncentrát obsahujúci všetky súčasti dialyzačného roztoku, čo bolo jednoduchšie pre výrobu. Neskôr boli uvedené koncentráty s obsahom bikarbonátu a namiesto tzv. acetátovej dialýzy sa zaviedla bikarbonátová dialýza. Tá je fyziologickejšia, umožňuje kontrolu acidózy a vyvoláva menej komplikácií a vedľajších účinkov počas dialýzy. Avšak v priebehu výroby a skladovania sa objavovala precipitácia bikarbonátu, preto sa magnézium a kalcium oddelilo od bikarbonátu, aby sa zabránilo precipitácii uhličitanových kryštálov. Dialyzačný roztok je možné pripravovať aj zmiešaním troch zložiek: elektrolyty a glukóza + chlorid sodný + bikarbonát. Tak sa dosiahne jemnejšie nastavenie jednotlivých zložiek roztoku.

Zvyčajné zloženie dialyzátu (dialyzačného roztoku) je nasledovné:

Sodík (nátrium)	132 - 155	mmol/l	
Draslík (kálium)	0 - 4	mmol/l	
Vápnik (kalcium)	1 - 2	mmol/l	
Horčík (magnézium)	0,5 - 1	mmol/l	
Chloridy	90 - 120	mmol/l	
Acetát	30 - 45	mmol/l	(len v acetátových dialyzátoch)
Bikarbonát	27 - 40	mmol/l	(len v bikarb. roztokoch)
Glukóza (dextróza)	0 - 5,5	mmol/l	
pH	7,1 - 7,3		

Niekedy sa uvádza zloženie dialyzačného roztoku osobitne pre dialyzačný roztok pre acetátovú a bikarbonátovú dialýzu nasledovne (TESAŘ, 2006 s. 531):

Tabuľka č. 1: Zloženie dialyzačných roztokov

	Bikarbonátový dialyzačný roztok	Acetátový dialyzačný roztok
Sodík (Na)	137 - 144	132 - 145
Draslík (K)	0 - 4	0 - 4
Vápnik (Ca)	1,25 - 2	1,5 - 2
Horčík (Mg)	0,25 - 1	0,5 - 1
Chloridy (Cl)	98 - 112	99 - 110
Acetát	2,5 - 10	31 - 45
Bikarbonát (NaHCO ₃)	27 - 38	0
Glukóza	0–11	0 - 11

Číselné hodnoty sú uvedené v jednotkách [mmol/l].

Nižšie hladiny sodíka v roztoku sa používajú na minimalizáciu hypertenzie. Komplikáciou je však vysoká incidencia kŕčov a dysekvilibračných symptómov, hypotenzie, a aj hypertenzie navodenej stimuláciou renín-angiotenzínového systému. Vyššie koncentrácie sodíka sa používajú na minimalizáciu svalových kŕčov, nauzei, vracania a hypotenzie. Používajú sa koncentrácie až do 150 mmol/l. Vyššia hladina sodíka v dialyzačnom roztoku však môže zvýšiť smäd a navodiť hypertenziu v dlhodobom pohľade pre akumuláciu soli a vody. Nevýhody môže vyvážiť profilácia hladiny sodíka v dialyzačnom roztoku v priebehu dialyzačnej procedúry. V úvode sa používajú vyššie hladiny sodíka v roztoku, ktoré sa postupne v priebehu dialyzačnej procedúry podľa rozličných schém (závisí na softvéri dialyzačného prístroja) postupne znižujú, aby sa dosiahla vyrovnaná bilancia sodíka podľa základnej nastavenej hladiny sodíka.

U pacientov s opakovaným vracaním a hnačkami sú niekedy nutné vyššie hladiny draslíka v dialyzačnom roztoku. Tie treba vždy stanovovať podľa aktuálneho klinického stavu pacienta. Bežne sa používajú hladiny draslíka 2 alebo 3 mmol/l a u stabilných pacientov ich zvyčajne nie je potrebné meniť.

Určitá hladina (zodpovedajúca hladine ionizovaného kalcia) vápnika je nutná na prevenciu hypokalcémie v priebehu hemodialyzačnej procedúry. Dialyzačné roztoky s nízkymi hladinami vápnika (1,25 mmol/l) sú potrebné u pacientov s nekontrolovanou hyperparatyreózou a hyperkalcémiou.

Obsah glukózy v dialyzačnom roztoku má za cieľ zabrániť dysekvilibračnému syndrómu udržiavaním osmotického tlaku pri rýchlom odstraňovaní urey.

Na prípravu dialyzačných roztokov je nutná upravená voda zbavená takmer všetkých nečistôt. Pripravuje sa v úpravovňach vody. Úvodná fáza úpravy sa vyznačuje filtráciou (štrkový filter hrubých nečistôt, uhlíkový filter, deionizačný filter a ďalšie), kým v druhej fáze sa využíva reverzná osmóza. Podrobný popis procesov úpravy vody nie je predmetom a presahuje predpokladaný rozsah mojej práce.

4 KONTINUÁLNA RENÁLNA NAHRADZUJÚCA TERAPIA (CRRT)

Troma kľúčovými výhodami CRRT sú hemodynamická stabilita, lepšia rovnováha tekutín a elektrolytov a metabolická stabilita a homeostáza.

Jednotlivé metodiky kontinuálnej renálnej nahradzujúcej terapie (CRRT z anglického „Continual Renal Replacement Therapy“) sú zvlášť vhodné v prípade hemodynamicky kompromitovaných pacientov s AZO. Umožňujú pomalé a jemné odstraňovanie solútov a tekutiny, pričom nedochádza k veľkým presunom intravaskulárnej tekutiny a minimalizujú sa tak poruchy elektrolytov, hypotenzia a arytmie. Hypotenzia, ktorá sa vyskytuje počas konvenčnej intermitentnej hemodialýzy môže prispievať k ďalším ischemickým atakom na obličky postihnuté pri AZO, čo narušuje proces liečenia a obnovy funkcie. Urémia je kontrolovaná pri CRRT lepšie než pri iHD u katabolických pacientov s AZO. Ultrafiltráciu možno dosahovať buď kontinuálne alebo podľa potreby, aby sa zabezpečili potreby udržania rovnováhy tekutín u pacienta, kde je zvyčajne potrebná parenterálna aj enterálna výživa a podávanie liekov intravenózne. Počas CRRT sa dá spoľahlivejšie udržiavať terapeutická hladina liekov. Je možné kontinuálne odstraňovať mediátory zápalu, čo prispieva k lepšej hemodynamickej stabilite.

Vykonané štúdie zatiaľ nepreukázali signifikantné zlepšenie mortality v porovnaní s intermitentnou hemodialýzou, ale štúdie nie sú na druhej strane randomizované a pacienti s hypotenziou, kardiálnou dysfunkciou, sepsou alebo hemodynamickou nestabilitou sú zvyčajne preferenčne liečení pomocou CRRT. Nárast klinických skúseností naznačuje, že kriticky chorí pacienti s renálnym zlyhaním sa dajú lepšie manažovať prostredníctvom CRRT než iHD. Pre akútne chorých pacientov môže byť dobrou možnosťou aj metodika SLED alebo EDD. (LEVY, 2004 s. 306)

Medzi najčastejšie používané techniky v súčasnosti patrí:

- **CVVH** (*Continuous Venovenous Haemofiltration*) - kontinuálna veno-venózna hemofiltrácia,
- **CVVHD** (*Continuous Venovenous Haemodialysis*) - kontinuálna veno-venózna hemodialýza,
- **CVVHDF** (*Continuous Venovenous Haemodiafiltration*) - kontinuálna veno-venózna hemodiafiltrácia,
- **CAVH** (*Continuous Arteriovenous Haemofiltration*) - kontinuálna artério-venózna hemofiltrácia,
- **CAVHD** (*Continuous Arteriovenous Haemodialysis*) - kontinuálna artério-venózna hemodialýza,
- **CAVHDF** (*Continuous Arteriovenous Haemodiafiltration*) - kontinuálna artério-venózna hemodiafiltrácia,
- **SCUF** (*Slow Continuous Ultrafiltration*) - pomalá kontinuálna ultrafiltrácia,

- **SLED/EDD** (*Sustained Low Efficiency Dialysis/Extended Daily Dialysis*)
- nepretržitá dialýza s nízkou účinnosťou/rozšírená denná dialýza.

V starostlivosti o dospelých pacientov jednotlivé metodiky vykonávané pomocou krvnej pumpy ako súčasti monitora pre vykonávanie metód CRRT prevládli nad historicky staršími artério-venóznymi metodikami, kde sa ako hnací tlak v mimotelovom obehu využíval systémový krvný tlak pacienta. Najväčšou nevýhodou artério-venózných techník je potreba arteriálneho prístupu, čo je najčastejšou príčinou morbidity.

Neexistujú kontrolované porovnania medzi hemofiltráčnymi modalitami a väčšina nefrológov a intenzivistov má skúsenosti len s jednou alebo dvoma metodikami. Hemofiltrácia sa spolieha na konvektívne odstraňovanie solútov a tekutiny vďaka tlakovému rozdielu na membráne (efektívny tlakový gradient), kým hemodialýzou sa dosahuje hlavne difúzne odstraňovanie solútov. Difúzia je veľmi efektívna len pri odstraňovaní molekúl s malou relatívnou molekulovou hmotnosťou, kým ultrafiltrácia odstraňuje všetky plazmatické molekuly, ktoré prechádzajú cez vysokopriepustnú membránu, bez ohľadu na ich relatívnu molekulovú hmotnosť. Hemodynamická stabilita sa lepšie udržiava pri konvektívnom transporte solútov oproti difúzii z neznámych dôvodov (RONCO, 2001). Hemofiltrácia nevyžaduje dialyzát, ale vyžaduje si presnú intravenóznú náhradu odstránených objemov tekutiny, či už pred alebo za filtrom (predilučne alebo postdilučne). Kontrolované štúdie prežívania porovnávajúce CRRT a iHD nie sú vo veľkom počte a väčšina z nich preukázala nesignifikantný trend zlepšovať prežívanie pri použití CRRT. Len jedna štúdia preukázala výhodu hemodialýzy. (LEVY, 2004 s. 308)

Pri SLED/EDD sa požíva konvenčný hemodialyzačný prístroj (monitor) a prietoky krvi od 100 do 200 ml/min, prietoky dialyzátu len 100 ml/min počas 8-24 hodín. Nevyžaduje sa pritom zvláštne vybavenie pre vykonávanie metód CRRT.

Indikácia jednotlivých metód CRRT sa určuje predovšetkým po zhodnotení celkového klinického stavu pacienta. Niekedy sa rozdeľujú indikácie na renálne (exemplárne) a extrarenálne (potenciálne), no používanie nerenálnych indikácií CRRT je ešte stále diskutabilné. Indikáciu pre vykonanie CRRT predstavuje aj prekročenie určitých laboratórnych hodnôt. V praxi sa používajú indikácie podľa Belloma a Ronca, a to:

Hyperkaliémia	>	6,5	mmol/l
pH	<	7,1	
Urea v sére	>	30	mmol/l
Kreatinín v sére	>	500	μmol/l
Sodík v sére	<	115	mmol/l alebo
	>	160	mmol/l

(BELLOMO, 1998)

4.1 Parametre používané pri CRRT

Klírens procedúry závisí na type membrány, krvných prietokoch a veľkosti ultrafiltrácie. Klírens urey sa pohybuje od 1,7 ml/min pri SCUF, cez 17 ml/min pri CVVH až po 30 ml/min pri CVVHDF. Pre porovnanie pri vykonávaní iHD trikrát týždenne sa dosahuje týždenný klírens urey okolo 150 litrov, iHD denne asi 300 - 350 litrov, kým pri CRRT je to týždenne 100 litrov a pri PD asi 70 litrov na týždeň.

V metodikách CRRT sa používajú prietoky krvi od 100 do 150 ml/min (niekde sa udáva až 150 - 200 ml/min, prietok dialyzátu 16 - 33 ml/min alebo 1 - 2 l/h, rovnako aj prietoky dialyzačného roztoku a ultrafiltrácia by mala byť na úrovni minimálne 35 ml/kg/h. Antikoagulácia sa podáva podľa klinického stavu pacienta a hodnôt APTT-R, ktoré by mali byť predĺžené o 25-50%. Kvôli obmedzeniu rizika zrážania sa krvi v dialyzátore (hemofiltru) by mal byť pomer rýchlosti ultrafiltrácie a prietoku krvi pod 20%. V prípade intermitentnej postdilučnej hemofiltračie alebo hemodiafiltračie sa pripúšťa na rozdiel od CRRT až 30-33%.

4.2 Cievny prístup pre vykonávanie CRRT

Ako cievny prístup sa pri metodikách CRRT využíva dvojlúmenový intravaskulárny katéter alebo dva jednolúmenové katétre zavedené do vena jugularis interna alebo do vena femoralis (pri veno-venózných metódach, ktoré v súčasnosti jednoznačne prevládajú). Prístupu cez vena subclavia sa usilujeme vyhnúť kvôli riziku subklaviálnej stenózy. V prípade VJI je potrebné overiť pozíciu katétra rádiologicky (röntgenologicky). Tunelované katétre môžu znížiť riziko infekcie, ale v prípade pacienta hospitalizovaného na JIS (príp. OAIM, KAIM) je ich zavedenie zložitejšie, procedúra je časovo i organizačne a personálne náročnejšia. Potreba vytvorenia arteficiálneho artério-venózneho skratu, tzv. Scribnerovho shuntu za účelom získania prístupu pre vykonávanie metódy CRRT je extrémne zriedkavá. Komplikácie sú obdobné ako pri intermitentných metódach. Katétre by sa vo všeobecnosti mali meniť každých 4-5 dní alebo aj skôr, ak sa objaví infekcia alebo trombotizácia.

4.3 Membrány a dosahovaná ultrafiltrácia pri CRRT

V metodikách CRRT sa používajú vysokopriepustné, resp. vysokoprietokové (high-flux) membrány, zvyčajne syntetické, ktoré uspokojujú požiadavky hemofiltračie na permeabilitu membrány. Porovnanie biokompatibilných a inkompatibilných membrán pri CRRT prinieslo kontroverzné výsledky čo sa týka prežívania pacientov a obnovy renálnej funkcie po AZO (LEVY, 2004 s. 310). V priebehu času sa stráca účinnosť membrány v dôsledku adsorpcie proteínov, preto sa odporúča výmena hemofiltru minimálne raz za 48 hodín, lepšie raz za 24 hodín alebo podľa aktuálneho stavu.

Ultrafiltrácia sa kontroluje volumetrickou kontrolou vzhľadom na nutnosť zabezpečenia vysokej presnosti merania. Pri CAVH sa upravuje len zmenou polohy filtračného vaku vzhľadom k hemofiltru. Volumetrická kontrola sa spolieha na filtračnú pumpu. Aby sa dosiahlo adekvátne odstraňovanie solútov konvektívnym transportom, vyžaduje sa minimálne odstraňovanie tekutiny na úrovni 10 - 15 litrov za deň. V závislosti na stave hydratácie pacienta sa zvyčajne väčšina tejto tekutiny nahrádza substitučným (náhradným) roztokom. Jedna kontrolovaná štúdia

ukázala zhoršené výsledky pri ultrafiltrácii 20 ml/kg/h v porovnaní s UF 35 až 45 ml/kg/h, čo zodpovedá 1,35, 2,4 až 2,9 litrom za hodinu). (LEVY, 2004 s. 310)

4.4 Dialyzačné a substitučné (náhradné) roztoky pri CRRT

Dialyzačný a substitučný (náhradný) roztok sa dodáva zvyčajne vo vakoch s obsahom 5 litrov. Jeho zloženie je podobné ako pri iHD, no ako nárazníkový systém sa používa zvyčajne laktát. Pri použití separátnej infúzie alebo v novších systémoch s oddelenými kompartmentmi vo vaku možno použiť aj bikarbonát. V prípade separátnej infúzie sa bikarbonát (8,4% roztok hydrogenuhličitanu sodného) podáva do centrálnej vény v množstve 20 až 40 ml za hodinu. Zloženie roztokov je nasledovné:

Sodík (nátrium)	132 - 140	mmol/l
Draslík (kálium)	0 - 2	mmol/l
Vápnik (kalcium)	1,6 - 1,8	mmol/l
Horčík (magnézium)	0,5 - 1,5	mmol/l
Chloridy	100 - 115	mmol/l
Laktát	30 - 45	mmol/l

Roztoky bez laktátu sú hyponatriemické (Na 110 mmol/l), pričom zvyšok sodíka sa dodáva infúziou bikarbonátu.

Pacienti s ochorením (postihnutím) pečene a pre-existujúcou laktátovou acidózou by mali dostávať roztoky bez laktátu, keďže im chýba schopnosť metabolizovať laktát na bikarbonát. Bikarbonátové roztoky poskytujú vynikajúcu kontrolu acidózy a mali by sa stať preferovanou voľbou.

Konvenčné roztoky pre peritoneálnu dialýzu sa dajú použiť tak ako dialyzačné ako aj náhradné (substitučné) roztoky. Prítomná glukóza poskytuje približne 1300 až 2400 kcal na deň.

Náhradné roztoky sa môžu podávať buď pred alebo za filtrom (predilučne alebo postdilučne), no pri vysokoobjemovej CVVH (HV-CVVH) sa podávajú aj obidvoma spôsobmi súčasne. Rizikom postdilučného podávania substitučného roztoku je riziko vzostupu hematokritu vo vnútri kapilár hemofiltera a následné zrážanie sa krvi v hemofiltre, čomu má predísť dodržiavanie pomeru celkovej ultrafiltrácie k prietoku krvi do 20%. Predilúcia znižuje koncentrácie odpadových solútov v hemofiltre, ale významne to neznižuje ich klírens (len čiastočne, marginálne). Konštrukcia najnovších hemofiltrov umožňuje tzv. strednú dilúciu (mid-dilution). Počas vykonávania CRRT dochádza ale aj k značným stratám aminokyselín na úrovni 1 až 5 g za deň.

4.5 Antikoagulácia počas CRRT

Zrážanie sa krvi v extrakorporálnom obehu je hlavným problémom, na druhej strane ale kontinuálna antikoagulácia zvyšuje významne riziko krvácania (vyskytuje sa až v 25% pacientov). Predispozičnými faktormi trombózy v extrakorporálnom obehu, event. cievnom prístupe pri CRRT sú:

1. Použitie artério-venózneho techniky (vzhľadom na spoliehanie sa na vlastný tlak krvi pacienta).
2. Použitie kapilárneho dialyzátora (a nie paralelného platňového dialyzátora).
3. Zalomenie dialyzačného katétra.
4. Zvýšené hodnoty ultrafiltrácie (UF).
5. Nízke hodnoty krvného prietoku (Q_B).
6. Postdilučná dodávka náhradného roztoku.
7. Znížené hladiny antitrombínu II u kriticky chorých pacientov s akútnym zlyhaním obličiek.

Hemofiltre by mali vydržať 24 - 36 hodín. Polyakrylnitrilové filtre majú vyššiu frekvenciu zrážania sa krvi v hemofiltru než filtre polyamidové. Stojí zato začať vykonávanie metodiky CRRT bez použitia heparínu a použiť ho iba v prípade, že dôjde k zrážaniu sa krvi v hemofiltru za menej než 24 hodín.

Monitorovanie zrážania sa krvi v extrakorporálnom obehu vykonávame:

- vizuálnou kontrolou mimotelového okruhu vrátane arteriálneho a venózneho balónika na prítomnosť zrazenín krvi;
- pravidelným meraním APPT-R a INR pri použití heparínu;
- pravidelnou kontrolou hladiny anti-Xa pri použití nízkomolekulových heparínov (LMWH) a danaparoidu;
- pravidelnou kontrolu INR a hladiny vápnika pri použití citrátu sodného.

4.5.1 Heparín (nefrakcionovaný heparín)

Heparín je najčastejšie používanou antikoagulačnou látkou. Pridáva sa do preplachovacieho roztoku v množstve 1000 až 3000 jednotiek (IU = „International Unit“ - medzinárodná jednotka) na liter fyziologického roztoku. Niekedy sa možno stretnúť s označovaním množstva heparínu v gramoch. Jeden gram heparínu zodpovedá potom 100 jednotkám heparínu (1g = 100 j.). Štandardne sa používa úvodná bolusová dávka 2000 až 5000 jednotiek a následná kontinuálna infúzia heparínu s rýchlosťou 300 až 800 jednotiek za hodinu do arteriálneho setu. Rozriedenie heparínu umožňuje jeho lepšie zmiešanie s krvou. Riziko krvácanie možno obmedziť monitorovaním hodnoty APTT-R a INR. Zrážanie krvi sa objavuje častejšie v dôsledku „mechanických“ problémov, než v dôsledku nízkej antikoagulácie.

Regionálne podávanie heparínu sa vykonáva jeho podaním pred filtrom a neutralizáciou heparínu za filtrom protamínsulfátom. 1 mg protamínsulfátu neutralizuje účinok približne 100 jednotiek heparínu (1 g heparínu). Samozrejmosťou je nutnosť prísneho monitorovania. Tento spôsob sa nepoužíva často aj vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky protamínsulfátu ako anafylaktoidné reakcie, hypotenzia, leukopénia a trombocytopenia. Protamínsulfát zostáva v rezerve na vyblokovanie účinkov heparínu pri závažnom systémovom krvácaní.

4.5.2 Nízkomolekulové heparíny (LMWH)

Nízkomolekulové heparínu môžu zabezpečiť menšie riziko krvácania a lepšiu predpoveď antikoagulačného účinku, ako aj nižší výskyt trombocytopenie. Zvyčajne sa používa 2000 až 3000 jednotiek anti-Xa LMWH každých 20 minút alebo 35 IU/kg ako úvodný bolus, a potom kontinuálne 13 IU/kg na hodinu v infúzii. Monitorovať sa dá meraním aktivity antifaktora X. Cieľové hodnoty sú:

- 0,5 - 1 IU/ml u pacientov bez rizika krvácania;
- 0,2 - 0,4 IU/ml u pacientov s rizikom krvácania.

Používanie nízkomolekulových heparínov sa dá kombinovať s prostacyklínom (PGI₂), ale nie u pacientov s trombocytopeniou indukovanou heparínom.

4.5.3 *Vykonávanie CRRT bez použitia antikoagulácie*

Použitie antikoagulácie sa neodporúča u pacientov s poruchami zrážania krvi, trombocytopeniou, nedávnym krvácaním a ochoreniami pečene. Pri starostlivom manažmente by hemofilter mal vydržať aj viac ako 24 hodín. Hemodiafiltrácia s predilúciou a vyššími prietokmi krvi nesie so sebou menšie riziko zrážania sa krvi v mimotelovom okruhu a hemofiltru. Pomôcť môže intermitentné preplachovanie extrakorporálneho okruhu cca 200 - 300 mililitrami fyziologického roztoku. Ak nie je heparín absolútne kontraindikovaný, môže sa použiť aspoň do roztoku na prepláchnutie okruhu pred začatím procedúry, prípadne sa môže použiť vyššie dávkovanie heparínu do fyziologického roztoku na preplach až do hodnoty 20 000 jednotiek heparínu.

4.5.4 *Regionálna antikoagulácia citrátom sodným*

Regionálne použitie citrátu sodného zabezpečuje, že sa neprejavujú žiadne systémové známky antikoagulácie, udržuje sa vynikajúca životnosť filtrov, prítomné je minimálne riziko krvácania, no vyžaduje si starostlivé monitorovanie, oddelené infúzie vápnika a neštandardné substitučné (náhradné) roztoky.

Citrát viaže vápnik z krvi, čím inhibuje niekoľko krokov hemokoagulačnej kaskády. Keď sa vráti do pacienta, je jeho účinok neutralizovaný naviazaním veľkého množstva vápnika v krvnom obehu pacienta a v pečeni sa metabolizuje na bikarbonát. Aby sa ale predišlo hypokalcémii, musí sa podávať kontinuálna infúzia vápnika. Náhradné (substitučné) a dialyzačné roztoky nesmú obsahovať vápnik. Ak sú všetky tieto podmienky splnené, ide o vcelku úspešnú metódu.

Príklad nastavenia režimu:

- 4% citrát sodný sa infunduje do arteriálneho prístupu hemofiltračného okruhu (riedenie: 90 ml 46,7% citrátu sodného do 1000 ml 5% roztoku glukózy);
- 0,75% roztok chloridu vápenatého sa infunduje do centrálného venózneho prístupu pacienta (riedenie: 80 ml 10% chloridu vápenatého do 1000 ml normálneho fyziologického roztoku);
- roztok citrátu sodného sa podáva rýchlosťou 190 ml za hodinu a náhradný vápnikový roztok rýchlosťou 60 ml za hodinu;
- monitoruje sa hladina vápnika v okruhu a hladina ionizovaného vápnika v systémovom krvnom riečisku pacienta každú hodinu, kým nie sú tieto hladiny stabilné, a potom každé 4 až 6 hodín, pričom

sa udržiava na hodnote 0,25 - 0,35 mmol/l v mimotelovom okruhu a 0,9 - 1,2 mmol/l v systémovej cirkulácii;

- infúzia citrátu sa titruje podľa hladín vápnika v mimotelovom okruhu;
- infúzia vápnika sa titruje podľa hladín systémoveho ionizovaného vápnika.

U pacientov sa okrem toho musí monitorovať prípadná alkalóza, hypokalcémia a hypernatriémia. Infúzie roztokov citrátu a vápnika sa musia zastaviť, ak prietok krvi alebo dialyzátu bude zastavený na viac ako 10 minút.

Tento spôsob antikoagulácie by sa nemal používať, ak má pacient ochorenie pečene, pretože hrozí závažná alkalóza. (LEVY, 2004 s. 320)

4.5.5 Iné možnosti antikoagulácie pri CRRT

Prostacyklín (PGI₂) inhibuje agregáciu a adhéziu krvných doštičiek a pôsobí ako vazodilatátor. Protidoštičková aktivita trvá 2 hodiny. Používa sa v dávke 4 - 8 ng/kg/min. V štúdiách sa prejavila nízka účinnosť, ak sa podávala samostatne, no pri kombinácii s nízkodávkovaným heparínom alebo LMWH sa dokázala predĺžená životnosť filtrov. Prostacyklín môže spôsobovať poklesy krvného tlaku.

Danaparoid (Orgaran) je glykozaminoglykán s nízkou molekulovou hmotnosťou a dá sa použiť u pacientov s trombocytopéniou indukovanou heparínom (HIT). Pri jeho použití je vysoké riziko krvácania a aj napriek všetkému, tiež môže vyvolať trombocytopéniu. Používa sa ako bolus v úvode 2500 IU s následnou infúziou 400-600 IU/h prvé 4 hodiny, pričom dávka sa potom znižuje na 200-600 IU/h za účelom udržania hladín anti-Xa 0,5 - 1 IU/ml.

Ďalšími možnosťami je použitie nafamostat mesylátu (inhibitor serínových proteáz), agatrobanu a rekombinantného hirudínu, ktoré je možné pri všetkých metodikách CRRT, no používa sa zriedka.

4.6 Možné komplikácie pri CRRT

Metodiky CRRT sú vo všeobecnosti veľmi dobre tolerované s podobným výskytom komplikácií ako pri štandardnej iHD, ale zaznamenáva sa nižšia incidencia.

Veľkú čas tvoria komplikácie spojené s cievnym prístupom. Ide hlavne o trombózy (v katétri alebo v žile), krvácania z miesta vpichu, infekcie (miesta vpichu, bakteriémia, sepsa - obzvlášť Gram-pozitívne mikroorganizmy), recirkulácia (pri veno-venózných technikách) a nedostatočný prietok krvi (zalomenie, trombóza).

V mimotelovom krvnom okruhu môže tiež dôjsť k zrážaniu, krvným stratám (náhodné rozpojenie okruhu, zrazenie sa krvi v okruhu), sepse, rozpojeniu okruhu, nadmernej ultrafiltrácii alebo nadmernému hradeniu tekutín a k alergickým reakciám (na plasty, hemofilter alebo sterilizačné látky).

Pri použití antikoagulácie môže dôjsť k miestnemu alebo systémovemu krvácaniu, trombocytopénii (obzvlášť rozvoj HIT pri použití heparínu), alkalóze alebo hypokalcémii (regionálna antikoagulácia citrátom).

Ďalšími možnými komplikáciami je hypotermia, hypotenzia, prevodnenie, arytmie, nerovnováha elektrolytov (hypofosfatémia, hypokalcémia, hypokaliémia, hypo alebo hypernatriémia), alkalóza, bioinkompatibilita, vzduchová embólia, interakcie s ACE inhibítormi, straty nutrientov (aminokyseliny a stopové prvky). Odlišné než pri intermitentnej hemodialýze je aj dávkovanie liekov.

5 PEČEŇOVÁ DIALÝZA – DETOXIFIKAČNÁ ARTEFICIÁLNA HEPATÁLNA SUPORTÍVNA TERAPIA

Úmrtnosť pri akútnom zlyhaní pečene (AZP, alebo ALF z anglického „Acute Liver Failure“) zostáva stále vysoká aj napriek intenzívnej podpornej starostlivosti. Hodnoty mortality sa pohybujú od 60% do 90% v závislosti na príčine samotného ochorenia pečene. V západnej Európe je prežívanie pacientov s AZP spôsobeným akútnou hepatitídou B 12% až 23% (BERNUAU, 1986). Od 50-tych rokov 20.storočia sa začali používať niektoré metodiky, ktoré mali pomôcť zlyhávajúcej pečeni. Išlo o spektrum rozličných spôsobov terapie od režimov medikamentózneho liečby až po zariadenia na podporu pečene („Liver Support Devices“) a transplantáciu pečene. V súčasnosti je štandardnou liečbou AZP ortotopická transplantácia pečene (OTP, alebo OLT z anglického „Orthotopic Liver Transplantation“). Urgentná OTP je spojená s jednoročným prežívaním u 60% až 90% pacientov v závislosti na príčine AZP a použitých výberových kritériách pre OTP (FARMER, 2003).

Avšak v dôsledku nedostatku donorov orgánov pečene značné množstvo pacientov s AZP zomiera počas obdobia zaradenia v čakacej listine na OTP. Napriek úsiliu zvýšiť počty odberov pečene od darcov napríklad používaním rozdelených pečení, žijúcich príbuzenských darcov pečene a používaním marginálnych orgánov, k dispozícii je oveľa menej orgánov pečene než je potreba pre OTP.

Vzhľadom na vysoké hodnoty mortality a predlžujúce sa časy čakania na transplantáciu v posledných rokoch (United Network for Organ Sharing, 2009), znova sa oživil záujem o techniky, ktoré umožňujú dočasnú podporu funkcie pečene na prekonanie obdobia, keď pacient s AZP čaká na OTP alebo do regenerácie pečene. Vo všeobecnosti možno tieto techniky rozdeliť na dve základné skupiny, a to na nebiologickú a biologickú podporu pečene.

5.1 Nebiologická podpora pečene

Toxické látky s nízkou a strednou relatívnou molekulovou hmotnosťou hrajú podľa terajších predstáv rozhodujúcu úlohu pri AZP. Tieto vo vode rozpustné a na bielkoviny viazané toxíny spôsobujú multiorgánové zlyhanie a hepatálnu encefalopatiu, čo vedie ku kóme a k prípadnej smrti. Na vyvinutie nebiologickej podpory pečene bolo podniknutých veľa pokusov a uplatnilo sa mnoho prístupov, aby sa dosiahla detoxifikácia krvi pacienta.

Systém extrakorporálnej podpory pečene by mal/musí zabezpečovať základné a hlavné funkcie pečene:

1. Detoxifikáciu.
2. Syntézu.
3. Reguláciu.

Pochopenie faktu, že kritickým bodom klinického obrazu pri zlyhávaní pečene je akumulácia toxínov, ktoré nie sú odstraňované zlyhávajúcou pečeňou, viedlo k vývoju zariadení arteficiálnej filtrácie a adsorpcie. Na základe tejto hypotézy by malo byť odstraňovanie lipofilných látok viazaných na albumín ako bilirubín, žľčové kyseliny, metabolity aromatických aminokyselín, mastné kyseliny

so stredným reťazcom, cytokíny a ďalšie, prospešné pre klinický priebeh u pacienta so zlyhávajúcou pečeňou.

Pri renálnom zlyhávaní sa zvyčajne využíva hemodialýza, avšak pri zlyhávaní pečene má obmedzené použitie vzhľadom na ten fakt, že neodstraňuje toxíny viazané na albumín. Arteficiálne detoxikačné zariadenia, ktoré sa v súčasnosti klinicky vyhodnocujú, zahŕňajú 1. Molekulárny adsorpčný recirkulačný systém [Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)], 2. Dialýza s jednorazovým prechodom albumínu [Single Pass Albumin Dialysis (SPAD)] a 3. systém Prometheus®.

V 50-tych rokoch minulého storočia sa začala používať hemodialýza s cieľom odstránenia toxínov, no nedosiahlo sa zlepšenie prežívania. Hemofiltrácia, teda kontinuálne konvektívne odstraňovanie solútov ich presunom cez polopriepustnú (semipermeabilnú) membránu, tiež dosiahla len obmedzené výsledky. Zlepšenie prežívania sa nedosiahlo ani použitím hemoperfúzie a plazmaferúzie, teda agresívnejším odstraňovaním toxických molekúl viazaných na bielkoviny. Používali sa rozličné typy rezínov, ktoré boli obzvlášť účinné pri odstraňovaní lipofilných substancií. Značné skúsenosti sa získali pri používaní aktivovaného uhlia ako adsorbentu možných toxínov. Nakoniec však závery kontrolovaných štúdií ukázali, že tieto techniky nezlepšili prežívanie. Hemodiabsorpcia, dialýza v kombinácii s aktivovaným uhlím a kationovým meničom, zlepšovala biochemické parametre a klinický stav pacienta, ale prežívanie nezlepšovala. Nešpecifické zacielenie tejto technológie sa považovalo za príčinu tohto obmedzeného úspechu. Súhrnom sa teda v tomto období používala hemodialýza, hemofiltrácia, vysoko-objemová plazmaferéza, hemodiafiltrácia, hemoperfúzia a hemodiabsorpcia.

Najsľubnejšie nebiologické podporné terapie kombinujú detoxifikáciu vo vode rozpustných a na bielkoviny viazaných toxínov v dialyzačnom systéme. Ide napríklad o nasledovné zariadenia, no vyvíjajú sa aj ďalšie systémy.

1. Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) - Molekulárny adsorpčný recirkulačný systém.
2. Albumin Dialysis System - Systém albumínovej dialýzy [napr. SPAD = Single Pass Albumin Dialysis - Dialýza s jednorazovým prechodom albumínu].
3. Artificial Liver Support System (ALSS) - Arteficiálny podporný systém pečene.
4. PF - Liver Dialysis - PF pečeňová dialýza.
5. Systém Prometheus®.

Viacero nebiologických podporných systémov pečene preukázalo svoju užitočnosť pri krátkodobej podpore pečene u stredne postihnutých pacientov s AZP. Avšak ich nešpecifita pri odstraňovaní zlúčenín a ich nedostatok kapacity syntetizovať bielkoviny špecifické pre pečeň a ďalšie hepatotropné faktory pravdepodobne prispieva k ich limitovanej účinnosti. Úspech OTP znova poukázal na dôležitosť nie len detoxifikácie, ale aj metabolických funkcií na pozitívnych výsledkoch pre pacienta. Keďže tieto funkcie dokážu vykonávať hepatocyty, viac sa očakáva od biologických podporných systémov pečene. (VAN DE KERKHOVE, 2004)

MARS – Molekulárny adsorpčný recirkulačný systém [Molecular Adsorbent Recirculating System]

Vývoj systému MARS začal na Univerzite v Rostocku v Nemecku a vyvinula ho spoločnosť Teraklin AG v Nemecku. Je najznámejším extrakorporálnym pečňovým dialyzačným systémom a existuje už vyše 10 rokov. Pozostáva z dvoch oddelených dialyzačných okruhov. Prvý okruh obsahuje ľudský albumín, ktorý prichádza do kontaktu s krvou pacienta cez semipermeabilnú membránu a má dva špeciálne filtre na čistenie albumínu potom, čo absorboval toxíny z krvi pacienta. Druhý okruh pozostáva z hemodialyzačného prístroja a používa sa na čistenie albumínu v prvom okruhu predtým, než sa recirkuluje opäť k semipermeabilnej membráne, kde opäť príde do kontaktu s krvou pacienta. Systém MARS dokáže odstraňovať veľký počet toxínov vrátane amoniaku, žlčových kyselín, bilirubínu, medi, železa, aromatických aminokyselín, mastných kyselín s krátkym a stredne dlhým reťazcom, tryptofánu, kreatinínu, urey, diazepamu, benzodiazepínom podobných látok, oxidu dusného, fenytoínu a fenolov.

SPAD - Dialýza s jednorazovým prechodom albumínu [Single Pass Albumin Dialysis]

Dialýza s jednorazovým prechodom albumínu je technicky jednoduchou metódou albumínovej dialýzy, ktorá využíva prístroje na štandardnú liečbu nahrádzajúcu funkcie obličiek bez systému prídavnej perfúzneho pumpy. Krv pacienta preteká cez okruh s kapilárnym hemodiafiltrami s vysokým tokom („high-flux“ hemodiafilter), ktorý je identický s tým, ktorý sa používa v systéme MARS. Na druhej strane membrány preteká roztok albumínu v opačnom smere, ktorý sa po prechode filtrom znova nepoužíva (odchádza ako biologicky nebezpečný odpad). Hemodialýza sa dá vykonať v prvom okruhu cez ten istý „high-flux“ kapilárny hemodiafilter.

Systém Prometheus®

Ide o nové zariadenie spoločnosti Fresenius Medical Care založené na kombinácii albumínovej adsorpcie (okruh FPSA) s high-flux hemodialýzou po selektívnej filtrácii albumínovej frakcie cez špecifický polysulfónový filter (AlbuFlow) (RIFAI, 2003). Jeho účinnosť sa študovala u pacientov s hepatorenálnym syndrómom. Liečba trvajúca dva po sebe nasledujúce dni významne znížila sérové hladiny konjugovaného bilirubínu, žlčových kyselín, amoniaku, cholinesterázy, kreatinínu, urey a zlepšila pH.

5.2 Biologická podpora pečene

Biologické prístupy sa spoliehajú na funkcie pečene alebo hepatocytov xenogénneho alebo humánneho pôvodu, ktoré sa dajú využiť na podporu pečene pacienta. Tieto funkcie zahŕňajú detoxifikáciu, niekoľko metabolických funkcií a syntézu bielkovín a ďalších molekúl.

V roku 1956 bolo preukázané, že čerstvý homogenát hovädzej pečene sa dá použiť na metabolizovanie kyseliny salicylovej, kyseliny barbiturovej a ketónových častíc a na tvorbu močoviny (urey) z chloridu amónneho. Veľa rozličných biologických postupov, ktoré potom nasledovali, obsahovalo xeno a krížové

hemodialýzu, pri ktorej bola krv pacienta dialyzovaná krvou žijúceho zvierat'a alebo prípravkami zo zvieracích pečeni. Hoci boli tieto techniky prospešné pre pacienta so zlyhaním pečene, nepokladali sa za vhodné na klinickú aplikáciu vzhľadom na svoju zložitosť samotnej procedúry alebo rýchlu stratu účinnosti. Navyše xenogénna extrakorporálna perfúzia pečene u ľudí dočasne ukázala zlepšenie biochemických parametrov a klinického neurologického stavu pacienta. Kontrolované klinické štúdie ukazujúce na zlepšenie prežívania však nie sú ešte stále k dispozícii. Podpora pečene sa dá dosiahnuť u ľudí aj skríženou cirkuláciou, ale potenciálna toxicita a nežiaduce reakcie u donora závažne obmedzujú tento prístup. Ďalším prístupom je výmenná transfúzia, ktorá bola spojená so zvrátením hepatálnej kómy. V kombinácii s hemodialýzou prežívanie vzrástlo z 18% na 50% (4 z 8 pacientov) v jednej nekontrolovanej štúdii (BRUNNER, 1987). Hlavným problémom výmennej transfúzie je potreba veľkého množstva normálnej plazmy.

Izolované pečeňové bunky sa používali v rozličných konfiguráciách: suspendované, pripojené k substrátu a enkapsulované v semipermeabilných membránach. Hepatocyty použité na podporu pečene sa dajú rozdeliť na dve kategórie, a to implantovateľné systémy a extrakorporálne systémy. Bolo hlásených niekoľko prípadov týkajúcich sa transplantácie humánnych hepatocytov, ktorá priniesla pacientovi prospech, ale doposiaľ neboli hlásené žiadne transplantácie xenogénnych hepatocytov.

Problémy so zrážaním krvi a imunitné reakcie pri extrakorporálnej perfúzii pečene viedli k vývoju BAL alebo hybridných zariadení na podporu pečene. BAL systémy sú extrakorporálne systémy dočasne pripojené na cirkuláciu pacienta. Bioarteficiálne pečeňové systémy pozostávajú z arteficiálnej zložky, t.j. bioreaktora a jeho vybavenia a z biokomponenty, t.j. hepatocytov. V súčasnosti dochádza k významnému nárastu a vývoju rozličných bioarteficiálnych hepatálnych systémov, v praxi sa zatiaľ použilo 11 rozličných BAL zariadení. (VAN DE KERKHOVE, 2004) Medzi takto klinicky aplikované BAL systémy patria napríklad nasledovné zariadenia:

1. Extracorporeal Liver Assist Device (**ELAD**) - mimotelové pečeňové asistenčné zariadenie.
2. **HepatAssist** BAL device - zariadenie bioarteficiálnej pečene HepaAssist.
3. **TECA** - Hybrid Artificial Liver Support System (**TECA-HALSS**) - hybridný arteficiálny pečeňový podporný systém TECA.
4. Bioartificial Liver Support System (**BLSS**) - bioarteficiálny pečeňový podporný systém.
5. Radial Flow Bioreaktor (**RFB**) - bioreaktor s radiálnym prietokom.
6. Hybrid Liver Support System (**LSS**) and Modular extracorporeal Liver Support (**MELS**) - hybridný pečeňový podporný systém a modulárna mimotelová pečeňová podpora.
7. **AMC** - Bioartificial Liver (**AMC-BAL**) - bioarteficiálna pečeň AMC.
8. Bioartificial Hepatic Support System (**BHS**) - bioarteficiálny hepatálny podporný systém.
9. Hybrid—Bioartificial Liver (**HBAL**) - hybridná bioarteficiálna pečeň.

Koncept podpory funkcie pečene prostredníctvom BAL systémov dokázal svoju úspešnosť v štúdiách na zvieratách. Okrem toho sa dokázalo, že je klinické použitie BAL zariadení bezpečné. Klinické vyhodnotenie liečby jednotlivými BAL systémami je výrazne sťažené významnými rozdielmi medzi skupinami pacientov, ako aj samotným faktom, že väčšina pacientov podstúpi následne OTP. Neurologické a biochemické parametre sa však po liečbe rozličnými BAL zariadeniami zlepšili. Výskum v oblasti BAL zariadení by sa mal sústrediť na výmenu hepatocytov zvieracieho pôvodu za hepatocyty humánneho pôvodu, či už primárne hepatocyty alebo nesmrteľné bunkové línie, aby s prekonalí možné imunologické problémy a zoonózy. (VAN DE KERKHOVE, 2004)

6 ĎALŠIE METÓDY MIMOTELOVEJ ELIMINAČNEJ LIEČBY

Medzi ďalšie významné metódy mimotelovej eliminačnej liečby patrí aj **plazmaferéza**, ktorá sa dá vykonávať buď pomocou ultracentrifugácie, alebo vo forme membránovej separácie plazmy (MSP). Pri MSP sa oddelená plazma môže ďalej upravovať za účelom odstraňovania určitých typov látok napríklad **imunoadsorpciou**, a takto spracovaná sa môže vracať pacientovi. Takto sa plazmaferéza uplatňuje vo veľkej miere pri liečbe rozličných autoimunitných ochorení. Medzi ochorenia, pri ktorých sa dá použiť plazmaferéza, patria napríklad:

1. Guillainov-Barrého syndróm (akútna inflamatórna demyelinizujúca polyneuropatia).
2. Chronická inflamatórna demyelinizujúca polyneuropatia (chronická relapsujúca polyneuropatia).
3. Goodpastureov syndróm.
4. Hyperviskózne syndrómy:
 - a. Kryoglobulinémia.
 - b. Paraproteinémia.
 - c. Wladenströмова makroglobulinémia
5. Myastenia gravis - protilátky proti acetylcholínovým receptorom na post-synaptickej strane neuromuskulárneho spojenia.
6. Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) / Hemolyticko-uremický syndróm (hemolytická anémia, akútne zlyhanie obličiek - urémia a trombocytopénia).
7. Wegenerova granulomatóza.
8. Lambert-Eatonov syndróm (autoimunitné poškodenie kalciových kanálov neuromuskulárneho spojenia).
9. Antifosfolipidový syndróm (APL) - autoimunitná porucha hemokoagulácie, protilátky proti fosfolipidom (aPL) ako zložke bunkových membrán charakterizované prítomnosťou protilátok proti kardiolípinu a β_2 -glykoproteínu I a spôsobuje potraty, predčasné narodenie plodu alebo závažnú preeklampsiu.
10. Mikroskopická polyangiitída.
11. Rekurentná fokálna a segmentálna glomeruloskleróza v transplantovanej obličke.
12. HELLP syndróm (variant preeklampsie - hemolytická anémia, zvýšené hepatálne enzýmy, trombocytopénia).
13. Refsumova choroba (heredopathia atactica polyneuritiformis) - malformácia myelínu, peroxizómové ochorenie.
14. Behcetov syndróm - forma vaskulitídy vedúca k ulceráciám a léziám.

15. Neuropatia spojená s infekciou HIV (KIPROV, 1992).
16. Gravesova choroba u detí a novorodencov.
17. Pemfigus vulgaris.

Imunoadsorpcia je schopná eliminovať veľké množstvá imunoglobulínov z cirkulácie pacienta s minimálnymi vedľajšími účinkami známymi z plazmaferézy. Na rozdiel od nej, len samotná konvenčná výmena plazmy odstraňuje protilátky a ďalšie plazmatické faktory v rozsahu 50 - 75% (KELLER, 1983). Imunoglobulíny sú distribuované v intravaskulárnom a extravaskulárnom priestore v približne rovnakom množstve. Zápalový proces sa často odohráva v tkanive a nie vo vaskulárnom lôžku. Jednoduché odstraňovanie imunoglobulínov z cirkulácie nemusí mať v každom prípade dopad na zastavenie imunitného procesu. Opakované cykly s adekvátne spracovanými objemami plazmy sa musia použiť nato, aby sa prekonala redistribúcia patologických autoprotílátok. Zdá sa, že konkomitantné podávanie intravenózných imunoglobulínov oslabuje účinok adsorpcie imunoglobulínov za určitých okolností ako pri lupus erythematosus, hoci obidva tieto dva druhy liečby sa ukázali byť efektívnymi aj samostatne (BRAUN, 1999). Dôležité je, že je potrebná extenzívna imunoadsorpcia nato, aby sa dosiahol požadovaný efekt na humorálny imunitný systém, ktorý by presahoval účinok samostatnej plazmaferézy (BRAUN, 1998). Napriek všetkému takmer úplná eliminácia IgG má za následok závažnú humorálnu imunitnú deficienciu a v klinickej praxi je nutné venovať mimoriadnu pozornosť akejkolvek infekčnej komplikácii.

Imunoadsorpčné zariadenia sa dajú rozdeliť na neselektívne, semiselektívne a vysokoselektívne adsorbéry. Neselektívne adsorbéry (dextrán-sulfát, tryptofán a fenylalanín) znižujú plazmatické hladiny mnohých rozdielnych látok ako fibrinogén, albumín, lipidy a imunoglobulíny. Semiselektívne adsorbéry (stafylokokový proteín A, anti-humánny Ig adsorbér) vykazujú afinitu len k jednej skupine plazmatických bielkovín. Vysokoselektívne adsorbéry eliminujú špecifické substancie bez zmeny krvných hladín iných plazmatických komponent. Technicky sú k dispozícii adsorbéry na jedno použitie alebo adsorbéry na opakované použitie. (BRAUN, 1998)

Ďalšou z rozličných metód mimotelovej eliminačnej liečby je LDL-aferéza, teda forma aferézy napodobňujúca techniku dialýzy určená na elimináciu častíc lipoproteínov s nízkou hustotou obsahujúcich cholesterol (LDL-cholesterol). Používa sa pri zriedkavej homozygotnej familiárnej hypercholesterolemii, pri jej heterozygotnej forme v prípade, že nezaberá na bežnú medikamentóznú liečbu a pri podobných ochoreniach. Dĺžka procedúry je 2 - 4 hodiny a opakuje sa niekoľkokrát týždenne, aby sa hladiny LDL udržali na nízkej hodnote a zabránilo sa vzniku kardiovaskulárneho ochorenia. Ide o finančne náročnú procedúru obmedzenú len na niektoré závažné prípady hyperlipidémie.

Princípom LDL-aferézy je priechod krvi cez kolónu pokrytú protilátkami proti apolipoproteínu B, dextrán-sulfátom alebo polyakrylátom, prípadne precipitáciou LDL heparínom pri nízkom pH. Vo všetkých prípadoch (okrem polyakrylátovej absorpcie) sa najprv plazma oddelí od buniek metódou membránovej separácie plazmy. Príkladom je použitie zariadenia LIPOSORBER® od spoločnosti Kaneka (pozri www.liposorber.com).

V budúcnosti možno oprávnene očakávať ďalší vývoj ako aj objavy ďalších nových metód mimotelovej eliminačnej liečby, ktoré budú jednak odhaľovať nové oblasti ich medicínskej aplikácie a rovnako možno očakávať uplatnenie a ďalšie zdokonaľovanie už známych metód a medicínsky prínos z daného vývoja. Otázkou na druhej strane stále ostáva finančné krytie týchto nákladných metód liečby.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

- BELLOMO, R. - RONCO, C. 1998.** Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. 1998, *Zv. Suppl.*66, 53, s. 106-109.
- BERNUAU, J. - RUEFF, B. - BENHAMOU, J.P. 1986.** Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. 1986, 6, s. 97-106.
- BORG, Frank. 2003.** *What is osmosis? Explanation and understanding of a physical phenomenon.* Karleby : Jyväskylä University, Chydenius Institute, 2003. Dostupné aj na internete na adrese <http://arxiv.org/abs/physics/0305011v1>.
- BRAUN, N. - KADAR, J.G. - RISLER, T. 1998.** Therapeutic immunoadsorption - its role in clinical practice. *Transfus.Sci.* 1998, 19, s. 65-69.
- BRAUN, N. - RISLER, T. 1999.** Immunoadsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther.Apher.* 1999, 3, s. 240-245.
- BRUNNER, G. - LOSGEN, H. 1987.** Benefits and dangers of plasma with fulminant hepatic failure. [aut.] T. - SHIOKAWA, Y. - INOUE, N. ODA. *Therapeutic plasmapheresis VI.* Cleveland, Ohio : ISAO Press, 1987, s. 187-191.
- CONSTANZO, M. R. - SALTZBERG, M. T. 2007.** *Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure.* 2007. s. 675-83. *Zv.* 6, Dostupné na internete na adrese <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291932> Citované dňa 29.marca 2009..
- CRUZ, D.N. - DE CAL, M. - GARZOTTO, F. - BRENDOLAN, A. - NALESSO, D. - CORRADI, V. - RONCO, C. 2008.** Effect of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia in patients with chronic kidney disease: an Italian multicenter study. *Int J Artif Organs.* Jun 2008, *Zv.* 6, 31, s. 545-52.
- DE FRANCISCO, ALM. - PINERA, C. - HERAS, M. et al. 2000.** Hemodiafiltration with On-Line Endogenous Reinfusion. 2000, 18, s. 231-236.
- EISELT, J. 2002.** Hemofiltrace a hemodiafiltrace. *Aktuality v nefrologii.* 2002, 8, s. 103-109.
- FARMER, D.G. - ANSELMO, D.M. - GHOBRIAL, R.M. et al. 2003.** Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. 2003, 237, s. 666-676.
- HARDY, James K. 2003.** Botany online: Membranes and Transport - Osmosis. www.biologie.uni-hamburg.de. [Online] Peter v. Sengbusch, 31. 7 2003. [Dátum: 27. 3 2009.] <http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/e22/22c.htm>.
- HAYNIE, Donald T. 2001.** *Biological Thermodynamics.* Cambridge : Cambridge University Press, 2001.
- KADLEC, Oskár a kol. 1997.** *Encyklopédia medicíny.* [ed.] CSc MUDr. Oskár Kadlec. Bratislava : Asclepios, 1997. s. 181-183. *Zv.* V. 80-7167-013-8.
- KELLER, F. - WAGNER, K. - FABER, U. - SCHOLLE, J. - NEUMAYER, H. H. - MAIGA, M. - SCHULTZE, G. - OFFERMANN, G. - MOLZAHN, M. 1983.** Elimination kinetics of plasma exchange. *Klin. Wochenschr.* 1983, 61, s. 1115-1122.

- KIPROV, D.D. - STRICKER, R.B. - MILLER, R.G. 1992. Treatment of HIV neuropathy with plasmapheresis and intravenous gamaglobulin. *Int Conf AIDS*. 19-24. Jul 1992, 8.
- LEVY, Jeremy - MORGAN, Julie - BROWN, Edwina. 2004. *Oxford handbook of dialysis*. Second edition. Oxford : Oxford University Press, 2004. 0-19-852954-6.
- LOPOT, František. 2000. Hemodialyzační technika. [aut.] Sylvie SULKOVÁ. *Hemodialýza*. Praha : MAXDORF - JESSENIUS®, 2000.
- MATON, Anthea - HOPKINS, Jean - JOHNSON, Susan - LAHART, David - WARNER, Maryanna Quon - WRIGHT, Jill D. 1997. *Cells Building Blocks of Life*. New Jersey : Prentice Hall, 1997.
- MURRAY, Patrick - BRENNAN, Karen - HUMES, H.D. 2006. Renal Bioreplacement Therapy (RBT) is associated with a reduction in mortality in patients with acute renal failure (ARF). *Journal of Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2006, Zv. 39, Supplement 1, s. 570.
- MYDLÍK, Miroslav. 2004. Eliminačné metódy v liečbe chronickej renálnej insuficiencie. [aut.] Rastislav - ŠAŠINKA, Miroslav - MYDLÍK, Miroslav - KOVÁCS, László DZÚRIK. *Nefrológia*. Dieškova edícia. Bratislava : Herba, 2004, Zv. 1, s. 752-757.
- OPATRŇÝ, Karel - POLAKOVIČ, Vladimír. 2006. Mimetelní metody nahrazující funkci ledvin. [aut.] Vladimír a kol. TEPLAN. *Praktická nefrologie*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2006, 16, s. 385-406.
- PANICHI, V. - DE PIETRO, S. - ANDREINI, B. et al. 1998. Cytokine production in haemodiafiltration: a multicentre study. 1998, 13, s. 1737-1744.
- PHILIBERT, Jean. 2005. *Diffusion-Fundamentals. The Open-Access Journal for the Basic Principles of Diffusion Theory, Experiment and Application*. [Online] 2005. [Datum: 27. Marec 2009.] [http://www.uni-leipzig.de/diffusion/journal/pdf/volume2/diff_fund-2\(2005\)1.pdf](http://www.uni-leipzig.de/diffusion/journal/pdf/volume2/diff_fund-2(2005)1.pdf).
- RIFAI, K. - ERNST, T. - KRETSCHMER, U. - BAHR, M.J. - SCHNEIDER, A. - HAFER, C. - HALLER, H. - MANNS, M.P. - FLISER, D. 2003. Prometheus - a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*. December 2003, Zv. 6, 39, s. 984-990.
- RONCO, C. - BELLOMO, R. - RICCI, Z. 2001. Hemodynamic response to fluid withdrawal in overhydrated patients treated with intermittent ultrafiltration and slow continuous ultrafiltration: role of blood volume monitoring. *Cardiology*. 2001, Zv. 96, 3-4, s. 196-201.
- SCHÜCK, O. - TESAŘ, V. - TEPLAN, V. 1995. *Klinická nefrologie*. Praha : Medprint, 1995.
- STEDDON, Simon - ASHMAN, Neil - CHESSEY, Alistair - CUNNINGHAM, John. 2006. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford Handbooks. New York : Oxford University Press Inc, 2006. ISBN 0-19-852069-7.
- SULKOVÁ, Sylvie. 2000. Základní principy hemodialýzy. [aut.] Sylvie a kol. SULKOVÁ. *Hemodialýza*. Praha : MAXDORF - JESSENIUS®, 2000, 4.

- TESAŘ, Vladimír - SCHÜCK, Otto a kol. 2006.** *Klinická nefrologie.* Praha : Grada Publishing, a.s., 2006. 80-247-0503-6.
- United Network for Organ Sharing. 2009.** Liver transplantation data 2002. *www.unos.org.* [Online] United Network for Organ Sharing, 2009. [Dátum: 4. 4 2009.] <http://www.unos.org/>.
- URSELL, Tristan S. 2007.** The Diffusion Equation. A Multi-dimensional Tutorial. *www.rpgroup.caltech.edu.* [Online] Department of Applied Physics, California Institute of Technology, October 2007. [Dátum: 27. 3 2009.] <http://www.rpgroup.caltech.edu/~natsirt/aph162/diffusion.pdf>.
- VAN DE KERKHOVE, Maarten Paul - HOEKSTRA, Ruurdije - CHAMULEAU, Robert A. F. M. - VAN GULIK, Thomas M. 2004.** Clinical Application of Bioartificial Liver Support Systems. *Annals of Surgery.* August 2004, Zv. 240, 2, s. 216-230.