

ОЦЕНКА НА ДИАЛИЗНАТА АДЕКВАТНОСТ В РЕАЛНО ВРЕМЕ ЧРЕЗ ЙОННА ДИАЛИЗА – НАДЕЖНОСТ И СРАВНИМОСТ НА МЕТОДА

Диана Ненова

*Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Света Марина“ - Варна,
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет - Варна*

EVALUATION OF DIALYSIS ADEQUACY IN REAL TIME BY IONIC DIALYSIS—RELIABILITY AND COMPARABILITY OF THE METHOD

Diana Nenova

*Clinic of Nephrology and Dialysis, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
Second Department of Internal Diseases, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Въпреки отбелязания напредък незадоволителните резултати в нарастващата популация от диализни пациенти показват, че подобрената грижа за пациента все още не е достатъчна за повишаване на преживяемостта и постигнатото качество на живот. Продължава да е актуален въпросът за необходимостта от подобряване на хемодиализните терапии, който е обект на изследване и дискусии от дълги години. Диализната адекватност и необходимостта от нейното количествено измерване е обект на дискусии още от зората на хемодиализното лечение. Трябва да се има предвид, че нейното най-често мониториране се осъществява веднъж месечно, а по стандартите в някои страни на всеки три месеца и въз основа на получената стойност за съответната диализна сесия се приема, че резултатът е представителен за урейния клирънс на цялото диализно предписание. Измерването на диализната адекватност вече е постижимо за всяка диализна сесия, без необходимост от допълнителни кръвни изследвания, като резултатите са достъпни в реално време чрез използването на методиката йонна диализа, която регистрира разликата в натриевата йонна проводимост на входа и изхода на диализатора, съответстваща на доставената диализна доза. В Клиниката по нефрология и диализа към УМБАЛ „Света Марина“ - Варна, при 32-ма пациенти на хронидиализа за период от една година бяха осъществени общо 128 измервания на доставената диализна доза чрез йонна диализа и класическо урейно-кинетично моделиране с цел оценка на надеждността и сравнимостта на двете методики, както и разработване на нови терапевтични стратегии с оглед подобрен резултат.

Ключови думи: адекватност, доза, йонна диализа, урейно-кинетично моделиране, натриева концентрация

ABSTRACT

Despite the progress made, the unsatisfactory results in the growing population of dialysis patients show that improved patient care is still not enough to increase survival and quality of life. The question of the need to improve hemodialysis therapies, which has been the subject of research and discussion for many years, remains relevant. Dialysis adequacy and the need for its quantitative measurement have been the subject of discussions since the dawn of hemodialysis treatment. It should be borne in mind that it is most often monitored once a month and by standards in some countries—every three months, and, based on the value obtained for the dialysis session, it is assumed that the result is representative of urea clearance of the entire dialysis. Measurement of dialysis adequacy is now achievable for each dialysis session without the need for additional blood tests and the results are available in real time using the ionic dialysis method, which registers the difference in sodium ionic conductivity at the inlet and outlet of the dialyzer of the dialysis dose delivered. A total of 128 measurements of the delivered dialysis dose by ionic dialysis and classical urea-kinetic modeling were performed at 32 chroniodialysis patients at the Clinic of Nephrology and Dialysis at the St. Marina University Hospital in Varna for a period of one year to assess the reliability and comparability of both methodologies, as well as the development of new therapeutic strategies with a view to improving the outcome.

Keywords: adequacy, dose, ionic dialysis, urea-kinetic modeling, sodium concentration

ВЪВЕДЕНИЕ

Диализната адекватност и необходимостта от нейното количествено измерване е обект на дискусии още от зората на хемодиализното лечение. До въвеждането на принципите на уреино-кинетично моделиране (УКМ) е липсвал ясен критерий за оценка на диализната доза. До този момент качеството на провежданата хемодиализа се е оценявало субективно по самочувствието на болните и липсата на уреимичен перикардит (21). Хемодиализата обаче е предписано клинично действие, което означава, че е от съществено значение използването на индекси за контрол на диализната адекватност и точна оценка на планирания и получения резултат. Терминът „адекватност на диализата“ най-често се свързва с постигане на минимално приемлив показател Kt/V и до голяма степен не отчита останалите клинични показатели при пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD). Препоръчаната минимална диализна доза съгласно съвременните стандарти на Kidney Disease Quality Outcome Initiative е $spKt/V \geq 1.2$ при целна от 1.4 (KDOQI Guidelines 2015). Трябва да се има предвид, че нейното най-често измерване се осъществява веднъж месечно, а по стандартите в някои страни на всеки три месеца и въз основа на получената стойност за съответната диализна сесия се приема, че резултатът е представителен за уреинния клирънс на цялото диализно предписание. Теоретично това е така, но трябва да се има предвид, че диализната адекватност зависи от твърде много фактори като диализно време, скорост на кръвен дебит и диализатен поток, площ и пропускливост на диализатора и докато някои от тях са константна величина, повечето налагат модификация в хода на диализната процедура съгласно индивидуалните особености на пациента. Следователно твърдението, че едно-единствено измерване на диализната доза е показателно за всички сесии, е невярно. Данните от проучване НЕМО (1) показват, че 21% от пациентите с предписан целеви $spKt/V = 1.3$ на практика са имали $spKt/V < 1.2$ в даден момент (2,16).

Възможността за мониториране на диализната доза в реално време е обещаващо за оптимален клиничен резултат. Първата налич-

на в търговската мрежа технология използва електрическата проводимост на изходящия диализен разтвор. Тези устройства използват обстоятелството, че натриевите потоци през мембраната на диализатора са отличен аналог на почистването на урея и могат да бъдат измерени чрез промени в проводимостта на диализния разтвор (1,3,24). Това дава възможност за евтина и леснодостъпна онлайн оценка на диализната адекватност и почистването на натрий, която може да бъде измерена по време на всяка диализна сесия. Йонната диализа се базира на измерване проводимостта на диализния разтвор (еквивалентна на концентрацията на натрий в диализат) във входящия отвор и регистриране промяната в проводимостта на изхода. Оценката на уреинния клирънс по тази методика се счита за оптимална поради сходната кинетика на урея и натрий, които имат сравними молекулни тегла и обеми на разпределение. Счита се, че регистрираните преходни промени в диализатната проводимост в хода на сесията не повлияват резултата именно благодарение на големия обем на разпределение на натрия (3,6,8,13,18). Методът използва преходното увеличение на диализатната проводимост до 15.5 mS/cm, респективно на натриевата концентрация в диализата от приблизително 155 mEq/L. В резултат на натриевата дифузия към кръвта поради този висок концентрационен градиент между двете пространства – диализатно и кръвно, диализатната проводимост на изхода спада. Регистрираната промяна в проводимостта в сравнение с базовата се използва за оценка на ефективния йонен диализанс, съответстващ на доставената диализна доза (3).

ЦЕЛ

Целта на проведеното изследване е да оцени сравнимостта и надеждността на методиката йонен диализанс за оценка на получената диализна доза с класическите индекси на УКМ чрез резултатите от онлайн мониториране и кръвен уреен клирънс с оглед разработване на нови терапевтични стратегии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

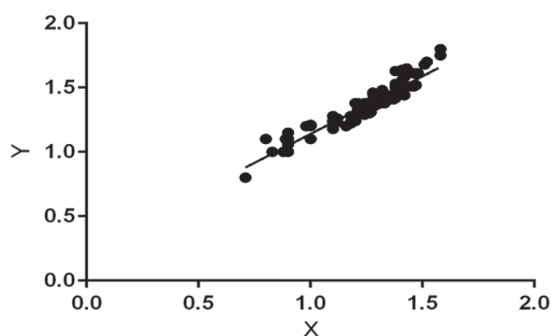
В Клиниката по нефрология и диализа при УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, за период от

една година (януари-декември 2020-а) са изследвани общо 32-ма пациенти на хемодиализа (ХД) със средна възраст -51 ± 8.2 години, като 43% са били жени ($n=13$), а 57% - мъже ($n=19$). При всеки от пациентите са извършени по 4 измервания на класическите показатели за диализна адекватност - $spKt/V$ и $URR\%$, изчислени чрез УКМ на базата на рутинни кръвни изследвания в Клиниката и тези на $onKt/V$, регистрирани при онлайн-мониторинг чрез йонна диализа за същите сесии. За целта са използвани апарати на Fresenius Medical Care серия 5008, определящи получената диализна доза на базата на йонна диализа посредством ОСМ (Online Clearance Monitor), като за оценка на урейния обем на разпределение е използвана формулата на Watson за Total Body Water (TBW). ХД е провеждана по конвенционална схема трикратно седмично с полисулфонови диализатори Diadema с нисък поток и повърхност, съобразена с телесния размер на пациента. Процедурите са провеждани с продължителност 4h при кръвен дебит $Q_b = 280\text{ml}/\text{min}$ и диализатен поток $Q_d = 500\text{ml}/\text{min}$ със зададена температура 37°C и без профилиране на натрий в диализния разтвор с оглед изключване на интерференция на резултата. От извадката са изключени пациентите с проблемен съдов достъп (с влошен дебит и/или рециркулация)

и данни за хиперхидратация за пълна достоверност на резултата.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведения вариационен анализ за извършените 128 измервания на класическите показатели за диализна адекватност чрез УКМ ($spKt/V$; URR) и $onKt/V$, измерен чрез йонна диализа, показват, че получената средна стойност на $spKt/V$ е 1.36 ± 0.16 с вариация от $V=0.025$, а средната стойност на URR е $70.54\pm 5.58\%$ при вариация от $V=31.15$. Средната стойност за паралелно измерение чрез йонна диализа $onKt/V$ е 1.25 ± 0.17 с вариация от $V=0.028$. Получените резултати от корелационния анализ по Pearson демонстрират статистически значима силна положителна корелация между $onKt/V$, измерен чрез йонна диализа и показателите на УКМ - $spKt/V$ ($r=0.9419$, $p<0.00001$, $R^2=0.89$) и $URR\%$ ($r=0.9114$, $p<0.00001$, $R^2=0.83$). Чрез регресионен анализ се установи права линейна регресия между изследваните индекси (фиг. 1 и 2). Това показва, че измерените стойности на $onKt/V$ имат силна предиктивна стойност по отношение на $spKt/V$ и $URR\%$, като последните могат да бъдат изчислени на базата на изведените регресионни уравнения съответно за $spKt/V$: $Y=0.8971*X+0.2427$ ($CI_{95\%}$ Slope= $0.8412-0.9529$) и за $URR\%$: $Y=30.43*X+32.58$ ($CI_{95\%}$ Slope= $28.04-$

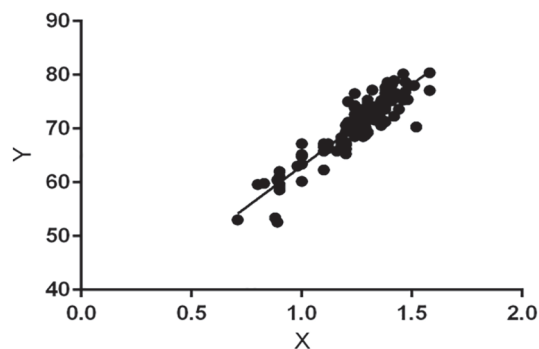


----- линия на регресия

● Наблюдавани стойности

$$Y = 0.8971 * X + 0.2427, R^2 = 0.89$$

Фиг. 1. Регресионна зависимост между $spKt/V$ (Y) и $onKt/V$ (X). Уравнение на линейна регресия: $Y=0.8971*X + 0.2427$, при статистически значим наклон от хоризонталата $F=991.5$, DFn , $DFd=1.126$, $p<0.0001$ ($R^2=0.89$, $Sy.x=0.054$).



----- линия на регресия

● Наблюдавани стойности

$$Y = 30.43 * X + 32.58, R^2 = 0.83$$

Фиг. 2. Регресионна зависимост между $onKt/V$ (X) и $URR\%$ (Y). Уравнение на линейна регресия: $Y=30.43*X + 32.58$, при статистически значим наклон от хоризонталата $F=618.0$, DFn , $DFd=1.126$, $p<0.0001$ ($R^2=0.83$, $Sy.x=2.306$).

32.83), без да е необходимо провеждане на допълнителни кръвни изследвания с оглед верификацията на резултата. Въпреки високата стойност на коефициента на детерминация – 83%, изчисляването на URR% на базата на йонна диализа има по-малко клинично значение поради редица недостатъци на URR% като показател за оценка на диализната адекватност. Въпреки високата степен на корелация не бива да се пренебрегва фактът, че стойностите на $onKt/V$ имат способността да подценяват стойността на $spKt/V$ – измерените стойности на $onKt/V$ са с 8% по-ниски, като Т-теста на Student за зависимии променливи показва статистически значима разлика между двата показателя ($t=-23.031832, p<0.00001$).

ДИСКУСИЯ

Анализът на получените от нас резултати доказва висока корелация между валидираните показатели за диализна адекватност ($spKt/V$; URR) и регистрираните с онлайн мониториране чрез йонна диализа ($onKt/V$), като в същото време отчита сигнификантна разлика в двата метода, основаваща се предимно на използваните антропометрични формули за оценка на обема. Тази констатация е обективизирана и от други автори в предишни публикации (1,3,5,7,8,10,11,14,15,16,19,22,23). Въпреки високата сила на връзката регистрираните от нас стойности за $onKt/V$ са с 8% по-ниски в сравнение с резултатите, използващи УКМ. Следователно $onKt/V$ като показател за оценка има способността да подценява получената диализна доза. Различни фактори като възможен източник на грешка и причина за това са докладвани от някои автори. Няколко проучвания съобщават за разлики в размер от 2-5% при моментни измервания на проводимостта, които асоциират главно с разлики в дифузионните коефициенти на урея и натрий, както и с различни ефекти на заряда на диализната мембрана или неадекватна корекция на ултрафилтрацията (14,21). Според Gotch et al. (2004) $spKt/V$ може да бъде подценен поради ефектите от системно натриево обременяване по време на измерванията, в резултат на което дифузионният градиент на проводимост през диализатора намалява, особено при уреен клирънс $>150 \text{ ml/min}$ (12).

За осигуряване на максимална сравнимост на резултата нашето проучване се проведе при елиминиране на възможните допълнителни фактори, повлияващи получената диализна доза като пропускливост и повърхност на диализатора, скорост на Q_b и Q_d , проблемен съдов достъп с влошен дебит и/или рециркулация, продължителност на ХД, профилиране на натрий (възможни интерференции с проводимостта), като измерванията се осъществяваха в рамките на една и съща сесия, т.е. всеки от горепосочените фактори би повлиял в еднаква степен двете методики. Като основна причина за подценяването на получената диализна доза при $onKt/V$ приехме използването на антропометрични формули за оценка на уреиния обем на разпределение (V) - формула на Watson за общата телесна вода. Трябва да се има предвид, че последната е изведена на базата на антропометрични данни от здрави индивиди и е възможно да надценява общата телесна вода при хроничнодиализните пациенти поради изчерпване на мускулната маса и влошен хранителен статус, както и не отчита постдиализния рибанд на урея, становище, потвърдено и от други автори (2,8,11,15,23,26). Проучвания на McIntyre et al. (2003) и Alayoud et al. (2012) приемат, че надценяването на V с антропометрични формули е причина йонният диализанс да показва по-добро съгласие с двупростративно моделиране - $dpKt/V$ (2, 17), което е в противоречие с резултатите на Di Filippo et al. (2001) (93), които демонстрират значително по-високи стойности за Kt/V измерен чрез йонен диализанс в сравнение с $dpKt/V$. Тази противоречивост в докладваните резултати може да се обясни с различия в характеристиката на изследваните популации и естеството на използваните методи на проводимост (3,19). За оценка на уреиния обем на разпределение може да се използва и уреино-кинетично моделиране за индиректно изчисление на теоретичен уреен клирънс - v_{ukm} , който обаче може да бъде значително по-нисък от действителния. Причини за това най-често са рециркулация на достъпа, нисък кръвен дебит, както и неоптимална хепаринизация с тромбозирание на капиларни влакна в диализатора. Следователно този метод изисква стриктно проследяване и корекция на грешките при еднопростративното

моделиране (2,14,15). Високото съгласие между антропометрично изчисления V и V_{UKM} , съобщавано от някои автори, може да се обясни с използването на теоретичния клирънс – КоА на диализатора, който е фабрично зададен, а не на ефективния уреен клирънс (25), което води до надценяване на неговата ефективност *in vivo* и създава условия за грешка при оценката на V подобно формулата на Watson. Според Wuерper et al (2003) V_{UKM} е значително по-висок от действителния обем на разпределение на урея (26), както и този, измерен чрез биоимпеданс – V_{imp} , докато данни на Koubaa et al (2010) съобщават, че V_{UKM} демонстрира висока корелация със същите (14). Въпреки обнадеждаващите резултати не бива да се negliжира, че оценката на V_{UKM} може да се повлияе от грешки при вземането на кръвни проби, скоростта на уреиния рибанд, както и остатъчната бъбречна функция (15). Според Alayoud et al. (2012) коригирането на тези фактори прави V_{UKM} много по-близък до V_{imp} . Към момента биоимпедансът показва най-добро съгласие с TBW, респективно с действителния уреен обем на разпределение, въпреки това резултатите се различават в зависимост от приложената честота на импеданс, а също и в зависимост от позицията и контакта на електрода (2,23).

Нашите резултати демонстрират много добро съгласие на $onKt/V$ с валидирания от препоръките на KDOQI (20) показател за получена диализна доза – $spKt/V$, и въпреки регистрираната статистически значима разлика между двата показателя силата на корелация между тях е много висока ($r=0.91$, $p<0.001$) – данни, съобщени в скорошни проучвания на Rodriguez et al. (2021), Churchill et al. (2021), Raiman et al. (2020), Mohamed et al. (2018), Creput et al. (2013) и Locatelli et al. (2013) (4,5,16,18,22,23). Нашето проучване потвърди констатациите на други автори, че OSM има способността да подценява получената диализна доза - резултатите за $onKt/V$ са с 8% по-ниски в сравнение със $spKt/V$. Теоретично е възможно тази разлика да се дължи на конвективен транспорт на натрий по време на диализната процедура, който също би довел до промяна в отчетената проводимост и интерференция на резултата. Това се дължи на факта, че OSM методиката не отчита конвекцията, за разлика от UKM (12,19).

Независимо от някои недостатъци на метода високата му степен на корелация с получената диализна доза е обещаваща за нови перспективи в концепцията за диализна адекватност и оптимален клиничен резултат. Дори и подценявайки в известна степен получената диализна доза, онлайн-мониторингът дава възможност за оценка на диализната адекватност в реално време, при това без необходимост от провеждането на кръвни изследвания преди и след диализната сесия. Това демонстрира преимуществото на метода в сравнение с класическото UKM - от една страна, в чисто финансов аспект, а от друга, която безспорно има много по-голямо значение, е стриктният качествен контрол на диализната доза. Проследяването ѝ на по-дълги интервали от време в рутинната практика създава предпоставка за пропускане на важни събития, водещи до неадекватна диализа и влошаващи резултата.

Ефективната йонна диализа осигурява надеждно, в реално време, неинвазивно и евтино измерване на диализната доза по време на текущата диализна сесия. Тя позволява на клинициста да предприеме необходимите интервенции, както и да оцени непосредствено тяхното въздействие (3). Така например при данни за получена много по-висока от предписаната диализна доза, респ. рано достигане на последната за 1-2 часа при пациенти без съпътстваща малнутриция (намаление на обема V) с нормален или дори висок индекс на телесната маса, трябва да се мисли за рециркулация на достъпа, дори и при липса на клинични данни за това. Причината за този феномен е, че колкото по-голяма е рециркулацията на екстракорпоралната верига, толкова по-бързо се намалява концентрацията на уремичните токсини, съответно и тази на натрия, необходим за OSM (3,24). В други случаи OSM регистрира трайно ниски резултати за диализното почистване, които са белег за неадекватни предписания, за проблемен достъп или за неадекватна антикоагулация с риск от съсирване на екстракорпоралната система - фактори, които могат да се разпознаят рано и при всяка процедура.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване потвърждава, че ОСМ е практичен неинвазивен инструмент за всекидневна употреба, който допълва класическите показатели на УКМ, като помага да се достави адекватна диализна доза при повишена полза за пациента и минимален разход на финансов ресурс. Отчетената от нас разлика от 8% е пренебрежимо ниска в клинично отношение, особено като се има предвид възможността за проследяване на диализната доза при всяка сесия без необходимост от кръвни изследвания. Нашето мнение е, че с бъдещите изследвания, развитието и внедряването на ОСМ в рутинната клинична практика се създава възможност за стриктен контрол на диализната адекватност, своевременно разпознаване на причините за неадекватна диализа и терапевтична намеса върху факторите, обуславящи влошения резултат. Трябва обаче да се подчертае, че клиничната картина на пациента е над всяка формула и методика и трябва да е водеща в предписанието за диализна адекватност.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahrenholz P, Taborsky P, Bohling M, Rawer P, Ibrahim N, Gajdos M, Machek P, Sagova M, Gruber H, Moucka P, Rychlik I, Leimenstoll G, Vyskocil P, Toenne G, Possnickerova J, Woggan J, Riegel W, Schneider H, Wojke R. Determination of dialysis dose: a clinical comparison of methods. *Blood Purif*. 2011;32(4):271-7.
- Alayoud A, Montassir D, Hamzi A, et al. The Kt/V by ionic dialysance: Interpretation limits. *Indian J Nephrol*. 2012;22(5):333-339.
- Aslam S, Saggi SJ, Salifu M, Kossmann RJ. Online measurement of hemodialysis adequacy using effective ionic dialysance of sodium—a review of its principles, applications, benefits, and risks. *Hemodial Int*. 2018 Oct;22(4):425-434.
- Churchill BM, Patri P. The Nitty-Gritties of Kt/V_{urea} Calculations in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Indian J Nephrol*. 2021 Mar-Apr;31(2):97-110.
- Créput C, Toledano D, Petitclerc T. Ionic dialysance and determination of Kt/V in on-line hemodiafiltration with simultaneous pre- and post-dilution. *Int J Artif Organs*. 2013 May 17;36(5):327-34.
- Daugirdas JT, Tattersall JE. Automated monitoring of hemodialysis adequacy by dialysis machines: potential benefits to patients and cost savings. *Kidney Int* 2010; 78: 833–835
- Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, et al. How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose? *Kidney Int*. 2001;59: 774–82
- Ding L, Johnston J, Pinski MN. Monitoring dialysis adequacy: history and current practice. *Pediatr Nephrol*. 2021 Aug;36(8):2265-2277
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 2010– 2019.
- García Testal A, García Maset R, Fornés Ferrer V, Cañada Martínez AJ, Rico Salvador IS, Royo Maicas P, Fernández Najera JE, Olagüe Díaz P, Benedito Carrera C, Torregrosa De Juan E. Influential factors on dose by ionic dialysance in daily practice in chronic hemodialysis. *Nephrol Ther*. 2021 Apr;17(2):101-107.
- Goldau R, Kuhlmann U, Samadi N, Gross M, Graf T, Orlandini G, et al. Ionic dialysance measurement is urea distribution volume dependent: A new approach to better results. *Artif Organs*. 2002; 26:321–32.
- Gotch FA, Panlilio FM, Buyaki RA, Wang EX, Folden TI, Levin NW. Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance. *Kidney Int Suppl*. 2004; 89: S3–24.
- Kim, H.W., Heo, S.J., Kim, J.Y. et al. Dialysis adequacy predictions using a machine learning method. *Sci Rep* 2021; 11, 15417
- Koubaa A, Potier J, de Preneuf H, Queffellou G, Garcia F, Petitclerc T. Estimation of urea distribution volume in hemodialysis patients. *Néphrol Thé*. 2010; 6:532–6.
- Lindley EJ, Chamney PW, Wuepper A, Ingles H, Tattersall JE, Will EJ. A comparison of methods for determining urea distribution volume for routine use in online monitoring of haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:211–6.
- Locatelli F., Manzoni C., Pontoriero G., Cavalli A., Di Filippo S., Azar A.T. (2013) Ionic Dialysance and Conductivity Modeling. In: Azar A. (eds) Modeling and Control of Dialysis Systems. Studies in Computational Intelligence, vol 405. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27558-6_2
- McIntyre CW, Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ. Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: Intra-patient variability of delivered treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:559–63.
- Mohamed A, Davenport A. Comparison of methods to estimate haemodialysis urea clearance. *Int J Artif Organs*. 2018 Jul;41(7):371-377.
- Moret K, Beerenhout CH, Warmold A, van den Wall Bake L, Gerlag PG, van der Sande FM, Leunissen KM, Kooman JP, Ionic dialysance and the assessment of Kt/V: the influence of different estimates of V on method agreement, *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22 (8):2276–2282.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
- Parker TF, Laird NM, Lowrie EG. Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality, and patient withdrawal. *Kidney Int Suppl* 1983; S42.

22. Raimann JG, Ye X, Kotanko P, Daugirdas JT. Routine Kt/V and Normalized Protein Nitrogen Appearance Rate Determined From Conductivity Access Clearance With Infrequent Postdialysis Serum Urea Nitrogen Measurements. *Am J Kidney Dis.* (2020);76(1):22-31.
23. Rodriguez A, Morena M, Bargnoux AS, Chenine L, Leray-Moragues H, Cristol JP, Canaud B. Quantitative assessment of sodium mass removal using ionic dialysance and sodium gradient as a proxy tool: Comparison of high-flux hemodialysis versus online hemodiafiltration. *Artif Organs.* 2021 Aug;45(8): E280-E292.
24. Ross EA, Paugh-Miller JL, Nappo RW. Interventions to improve hemodialysis adequacy: protocols based on real-time monitoring of dialysate solute clearance. *Clin Kidney J.* 2018 Jun;11(3):394-399.
25. Shafi T. (2017) Hemodialysis: Prescription and Assessment of Adequacy. [Internet]. *Renal and urology news*; [updated 2017; cited 2022 Jan 11]. Available from: <https://www.renalandurologynews.com/home/decision-support-in-medicine/nephrology-hypertension/hemodialysis-prescription-and-assessment-of-adequacy/>
26. Wuepper A, Tattersall J, Kraemer M, Wilkie M, Edwards L. Determination of urea distribution volume for Kt/V assessed by conductivity monitoring. *Kidney Int.* 2003;64: 2262–71.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Диана Ненова
Клиника по нефрология и диализа
УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9000
Телефон: 0889 081991
e-mail: diananenova@gmail.com