

**КОМПАРАЦИЈА НА КЛИНИЧКИТЕ ЕФЕКТИ ПРИ КОРИСТЕЊЕ НА
РАЗНИ МЕТОДИ НА ПРЕСКРИПЦИЈА НА ИНДИВИДУАЛИЗИРАН
ДИЈАЛИЗАТЕН НАТРИУМ КАЈ БОЛНИ НА ХРОНИЧНА
ХЕМОДИЈАЛИЗА**

Др.мр.сци.Наташа Ефтимовска-Отовиќ

Скопје, Ноември, 2016 год

*Велат, иднината припаѓа на оние кои веруваат
во убавината на своите соништа. Мила моја,
ЛЕА, ти си мојот најубав сон. Ти си мојата
најголема инспирација за нови достигнувања.
МИЛА МОЈА ЛЕА, тебе, ти го посветувам ова мое
достигнување*

ВОВЕД

Една од главните функции на бубрегот е да ја одржува хомеостазата на натриум и вода кои се овозможени со фино регулиран баланс меѓу филтрацијата, реапсорпцијата и секрецијата. Кај пациентите со терминален стадиум на бубрежната болест ESRD (end stage renal disease) што се лекуваат со хемодијализа, оваа комплексна улога на бубрегот е супституирана со артефицијален екстракорпорален систем. Не е лесно да се постигне хомеостаза, ако се земе предвид дека здравиот бубрег работи континуирано 168 часа неделно. Вештачкиот бубрег треба да ја постигне оваа задача за 12-15 часа неделно. Отстранувањето на релативно големи количини вода и натриум за краток период, води до интрадијализни хипотензии, што е сериозен ограничувачки фактор во постигнување на сувата тежина. Од друга страна, ограниченото внесување на сол преку рестриктивни диети кои можат да помогнат во помало зголемување на интердијализната телесна тежина, е тешко да се постигне кај дијализните пациенти, земајќи предвид дека натриумот е присутен во речиси сите прехранбени продукти (1).

Напреднатата бубрежна слабост типично резултира во задршка на натриум. Затоа, не е изненадувачка појавата на волуменско преоптоварување кај болните на дијализа (2). Ова хронично волуменско преоптоварување има главна улога во патогенезата на хипертензијата и последичната левокоморна хипертрофија (3,4). Неодамна се потврди дека хиперхидратацијата е директно асоцирана со стапката на морталитет кај популацијата на дијализа (5,6,7).

Краток историјат за составот на дијализниот раствор

На почетокот од развојот на дијализата, дијализната сесија траела 8-24 часа и дијализниот систем бил несоодветен за регулирање на хидростатската ултрафилтрација. Поради тоа во 60-тите и 70-тите години на минатиот век, солта и водата што се акумулирале во интердијализниот период се отстранувале по пат на дифузија и осмоза, а не преку хидростатскиот трансмембрански притисок, односно со ултрафилтрација. Со цел да се отстранат солта и водата, кои се акумулирале интердијализно, се употребувал декстозен хипонатриемичен дијализат кој требало да овозможи осмотски и дифузен

трансмембрански градиент. Овој хипонатриемичен дијализат овозможил контрола на крвниот притисок кај 70-90% од пациентите, супримирајќи жед и помагајќи во контролата на интердијализното добивање во телесна тежина (8).

Во 70-тите години, со подобрување на дијализната конструкција, се создале услови за воведување на контролирана ултрафилтрација регулирана со хидростатскиот трансмембрански притисок (9). Меѓутоа, тогаш се јавувал потенцијално фатален дијализен дисеквилибриум синдром (10). Дијализниот дисеквилибриум се припишувал на електролитниот дисбаланс, осмотскиот дисеквилибриум, ткивната хипоксија, ацетатната интолеранција и цитокинската стимулација. Најсериозниот проблем, мозочниот едем, се верувало дека е резултат на акутната редукција на серумската уреа или осмолалитетот и можел да биде подобрен со ограничување на дијализната ефикасност или инфундирање на осмотски активна супстанца (11).

NCDS (National Cooperative Dialysis Study) потврдила дека со кратки дијализи може да биде постигната биохемиска адекватност. Комбинацијата на издржливи дијализери со голема површина и контролирана ултрафилтрација, овозможила контрола на уремијата, солта и водата при краткотрајни дијализни сесии. Понатаму, хидростатската ултрафилтрација која станала потечна и флексибилна, дозволила порелаксиран однос кон диеталното внесување на сол и рестрикцијата на вода (12).

Од 80-тите години, хипотоничниот дијализат не бил повеќе важен во дијализното отстранување на сол и вода (11). Дијализата со висок натриум ја намалила сериозноста на дијализниот дисеквилибриум и дијализната концентрација на натриум се зголемила од 125 mmol/L до пофизиолошки граници 130-135 mmol/L (7,8). Во оваа ера на брзи, кратки дијализи, инциденцата на дијализниот дискомфорт била значителна и се јавувала кај 15-70% од сите сесии (13,14,15). Дополнителните искуства упатуваат дека дијализатниот тоницитет (натриум) има значајна улога во хемодинамската стабилност при бикарбонатната дијализа (16-20). Подобрениот дијализен комфорт, намалениот дисеквилибриум и подобрената ултрафилтрациска толеранција создале услови високо натриемичен бикарбонатен дијализат да се користи за брза, високо ефикасна дијализна терапија (21-23).

Промената на плазматската осмолалност се сметало дека е примарна детерминанта за дијализниот дисеквилибриум и хемодинамската нестабилност, бидејќи во текот на дијализата, плазматската осмолалност паѓа од околу 310 mosm/L на околу 290 mosm/L (8). Ако дијализниот дисеквилибриум и дискомфорт се резултат на клеточен осмотски дистрес, тогаш движењето на водата од екстрацелуларен во интрацелуларен простор треба да се оневозможи со примена на осмотски активни супстанции како манитол, глицерол, уреа и натриум (9,15). Алтернативно, симптомите на дијализен дисеквилибриум потсетуваат на интоксикација со вода и синдромот сам по себе станува нејасен со употреба на пофизиолошки дијализат. Супстанциите што го поправаат волуменот на плазмата и ткивната перфузија го намалуваат дијализниот дискомфорт (24,25). Поради ова, од 1980 до 1995 год. средниот дијализатен натриум пораснал од 135 mmol на денешните 140-145 mmol, со што значајно се намалило појавувањето на церебрален едем и дисеквилибриумот. Се чини дека дијализно индуцираната деплеција на волуменот на плазмата и хемодинамската нестабилност не се резултат на уреа индуциран осмотски дисеквилибриум или на аберантен васкуларен тонус, туку се резултат на градиентот плазма-дијализат и ултрафилтрација/реполнење на плазма. Тоницитетот, а не осмолалноста на уреата, детерминира движење на вода низ клеточната мембрана и влијае на реполнење на плазмата и последичниот интрадијализен комфорт (13,14,15,24,26-29).

Пациенти со ESRD, кои се олигоанурични, се многу зависни од дијализниот третман во контролата на волуменот, концентрацијата на електролити и осмолалноста на телесните течности. Електролитниот состав на дијализатниот раствор игра значајна улога во дифузниот клиренс на калиум и зголемување на бикаборнатите. Сè уште, оптималната концентрација на дијализатен натриум е непозната (30,31). За разлика од фиксната концентрација на дијализатен натриум, натриум моделирањето (профилирање) добило популарност – овој метод овозможил почеток на ХД со хиперосмоларна концентрација и намалување до изоосмоларна концентрација на крајот на ХД. Профилирањето на натриум во текот на дијализата се промовирало како начин да се подобри кардиоваскуларната стабилност без задршка на натриум. Оваа техника е базирана на претпоставката дека

екстрацелуларниот натриум ќе остане на исто ниво на крајот на хемодијализата. Меѓутоа, можно е да се зголеми нивото на екстрацелуларниот натриум што ќе предизвика инфлукс на вода од клетките во интерстицијалниот простор. Ова ќе резултира во интрацелуларна дехидратација, која понатаму може да предизвика повратна (*rebound*) хипернатриемија, со што се објаснува зошто некои пациенти стануваат повеќе жедни по хемодијализата со профилиран натриум. Ова води во маѓепсан круг, односно, жедта води до зголемено интердијализно внесување на течности и потенцирање на симптомите на хипотензија при поголеми ултрафилтрации (32).

Индивидуално пациентите на хемодијализа имаат стабилна концентрација на преддијализен серумски натриум низ времето, што сугерира на постоење на индивидуален *set point* (зададена точка) за натриум. Бројни студии докажаа стабилно ниво на преддијализен плазматски натриум, со мали варијации од само 1-2%. Хипонатриемијата од 135 mmol/L е асоцирана со поголема стапка на морталитет кај пациентите на хронична хемодијализа. Балансот на натриум во текот на дијализата зависи од дифузијата на натриум (разлика помеѓу дијализен натриум и серумски натриум = натриум градиент) и од конвекцијата (која зависи од стапката на ултрафилтрација). Конвекцијата е генерално поголема во споредба со дифузијата (33). Протокот на натриум низ дијализерот зависи од повеќе фактори: големината на ултрафилтрацијата, разликата во концентрацијата на натриум во плазматската вода и дијализатот, концентрацијата на натриум во дијализатот, Гибс-Донан (Gibbs-Donnan) ефектот (форсиран проток на позитивни јони низ мембрана налепен со негативно наелектризирани плазма протеини што не можат да поминат низ мембраната)(3).

Количината на натриум што се отстранува со конвекција во многу зависи од големината на ултрафилтрацијата, односно повеќе или помалку е еднаква на производот од ултрафилтрациониот волумен и концентрацијата на плазматскиот натриум. Благодарение на Гибс-Донан ефектот концентрацијата на натриум во ултрафилтратот може да биде помала во однос на концентрацијата на вода во плазмата (хипотоничен ултрафилтрат), и големите волумени на ултрафилтрација не водат секогаш до промена на таканаречениот хидронатриемичен баланс (однос помеѓу натриумот и водата во организмот)(34-36).

Механизмите на отстранување на натриум со дифузија се покомплицирани. Дифузијата на натриум помеѓу крвта и дијализатот зависи од неговата концентрација во плазматската вода и во дијализатот. Во нормални услови концентрацијата на натриум во плазматската вода е околу 7% (приближно 10 mmol/L) повисоко од концентрацијата во плазмата, што се должи на фактот дека волуменот на плазмата е поголем од волуменот на плазматската вода. Ова потекнува од фактот што 7% од плазмата се состои од протеини и липиди. Бидејќи протеините не се присутни во дијализатот, ќе се очекува релативно голема дифузија на натриум од пациентот во дијализатот, ако концентрацијата на натриум во дијализатот е еднаква на концентрацијата на натриум во плазмата (34,35). Како и да е, дифузијата на натриум зависи од Гибс-Донан ефектот, привлекувањето на позитивните јони од негативно наелектризираните протеини на плазмата. Гибс-Донан ефектот е проценет на 5-10 mmol/L натриум и резултира во создавање на хипотоничен ултрафилтрат во кој активноста на натриумот е помала споредено со таа во плазматската вода (36). Натриум јоните присутни во плазмата реагираат со водата и другите растворени материји, особено со протеини, бикарбонати, карбонати и сулфати. Овие интеракции укажуваат дека сите јони на натриум присутни во плазмата не се веднаш способни да влезат во реакција и само слободните некомплексирани јони се електрохемиски активни. Активноста на натриумот се менува со промена на температурата и составот на растворот. Значи, со промена на рН на растворот или со додавање на други јони, како карбонати, бикарбонати или фосфати, ефикасно се намалува бројот на слободни, некомплексирани јони на натриум во растворот и се намалува активноста и коефициентот на активност на натриумот. Кога ќе се разграничат поимите концентрација и активност на натриум, може да се разбере зошто со дијализата не може да се постигне баланс на натриум и вода. Само хемиски активниот натриум е способен да се движи низ дијализната мембрана со дифузија и тоа е разликата помеѓу активноста на натриумот во крвта и активноста на натриумот во дијализатот кој овозможува дифузија низ дијализната мембрана (37, 38, 39). Locateli et al., покажале дека нема дифузија на натриум доколку концентрацијата на натриум во плазмата е 2 mmol/L пониска од концентрацијата во дијализатот. Ова грубо одговара на разликата во активноста на натриум помеѓу плазматската вода и дијализатот

од 3-4 mEq/L и на Гибс-Донан ефект од 0.97 (39). Овие наоди се во корелација со резултатите објавени од Van Stone et al. кои опишале изонатриемична дијализа (нема промена во хидронатриемичниот баланс) кога концентрацијата на дијализатен натриум е околу 2% повисока од плазматската концентрација на натриум (40,41).

Од друга страна, Flanigan et al. покажал пораст на плазматскиот натриум на крај на хемодијализата, во услови кога плазматскиот натриум е 138 mmol/L, а пациентот бил дијализиран со дијализатен натриум од 140 mmol/L. Различните резултати од овие студии може да се должат на фактот дека Гибс-Донан ефектот не е комплетно предвидлив (36,37). Може да се очекува инфлукс на натриум при дијализи со супрафизиолошки концентрации на дијализатен натриум и кај пациенти со ниски вредности на плазматски натриум. Меѓутоа, сè уште не постојат јасни податоци за балансот на натриум во текот на дијализата (41,42).

Отстранувањето на натриум во текот на дијализата може да се процени преку мерење на концентрацијата на натриум во свеж и потрошен дијализат (Апендикс 1). Овој пристап е непрактичен во рутинска практика и се користи само во истражувачки цели (42,43). Отстранувањето на натриум може да се одреди преку промени во телесната тежина и интрадијализните промени на натриум во плазматската вода (44,45)(Апендикс 2). Во оваа формула се претпоставува дека 58% е вкупната телесна вода од телесната тежина, што не е апсолутно точно кај сите болни на дијализа (43). Прифатливо ниво на варијации во мерењата на натриумот е 1-1.4%. Иако овие варијации се прифатливи за клинички цели, разликата од 2.8 mmol/L меѓу пред- постдијализното ниво во плазматската вода може да е одраз на големи разлики во балансот на хидронатриумот, или пак да е одраз на варијации во методите на мерење (46).

Концентрацијата на натриум може да биде мерена во плазмата или во плазматската вода со различни методи како: пламен спектрофотометрија, индиректна и директна јонометрија (јон селективен метод). Јон селективниот метод ја мери активноста на натриум во плазматската вода, независно од волуменот во кој е растворен. Активноста на натриумот е конвертирана во концентрација со коефициент на активност во растворот. Активноста на натриумот во плазмата е помала во однос на вистинската концентрација,

што се должи на врзување на натриумот за анјони како бикарбонати. Исто и во дијализатот, активноста на натриумот е пониска (± 4 mmol/L) во однос на концентрацијата, што, исто така, се должи на врзување за анјони, како бикарбонати (47).

Главниот ефект на големо внесување на сол врз крвниот притисок е преку зголемување на осмолалноста на плазмата и жедта, кои пак водат до зголемено внесување на течности (48). Воедно, постојат и докази за независниот ефект на натриумот врз крвниот притисок и кардиоваскуларната структура и функција кај пациентите со ESRD. Ова може да е поврзано со нарушување на активноста и/или одговорот на различни неурохуморални промени, како ренин-ангиотензин-алдостерон оска (РААС оска) и симпатичниот нервен систем, Na-K ATP - аза инхибитори и азот оксид/ендотелин 1 системот (49-52).

Присуството на осмотски неактивен пул на натриум од неодамна е фокус на интерес. Добро е познато дека рестриктивното диетално внесување на натриум е од голема важност во третманот на хипертензија и може на крај да резултира во намалување на левокоморната хипертрофија. Дијализата само по себе игра важна улога во балансот на натриум во текот на дијализата (53).

Изедначувањето на дијализатниот и серумскиот натриум во мали студии покажало намалување на интердијализното зголемување на телесната тежина, нагонот за жед и подобра контрола на крвниот притисок, меѓутоа податоци за асоцираноста помеѓу плазматскиот натриум, дијализатниот натриум и тешките клинички исходи, како mortalитет и морбидитет, недостасуваат.

Што е висок и низок дијализатен натриум?

Терминот низок дијализатен натриум значи дека активноста на дијализатниот натриум дозволува дифузен транспорт на сол надвор од пациентот во дијализатот. Ако сакаме да го постигнеме овој ефект кај повеќе од 70% од сите дијализи, тогаш во дијализатот концентрацијата на натриум треба да биде 1 стандардна девијација подолу, односно 135 mEq/L (стандарден дијализатен натриум 138 mEq/L). Слично, висок дијализатен натриум би значело концентрација на натриум близу 141 mEq/L. Овој висок дијализатен натриум ќе избегне дифузија кај околу 90% од пациентите и ќе се зголеми оптоварувањето со сол

за речиси 50%, што би довело до хипертензија. Висока, ниска и изонатриемична хемодијализа треба да се дефинира индивидуално. Кога постои можност да се моделира изонатриемична хемодијализа, тогаш инциденцата на дијализатен дискомфорт е ниска. Изонатриемична хемодијализа треба да избегне постдијализна хипертензија и со тоа да се постигне подобар интер и интрадијализен комфорт (36).

Бидејќи механичката ултрафилтрација создава хипотоничен ултрафилтрат, го пореметува балансот на сол и вода и пациентите се оптоварени со сол директно пропорционално на нивниот дијализен губиток во тежина. Ова создава маѓепсан круг на хипертензија, изразена жед и поголемо добивање во тежина интердијализно, што бара поголеми ултрафилтрации и влошување на преоптоварувањето со сол. За да се постигне изонатриемична хемодијализа комбинирана со ултрафилтрација и дифузија, активноста на дијализатниот натриум мора да падне под тој на плазматската вода. Терапијата водена од дијализниот комфорт наложува изонатриемичен или хипертоничен дијализат за да се сочува волуменот на плазмата, да се минимизира клеточниот едем и да се задржи перфузијата на ткива (31). Доколку изонатриемична ХД стане реалност, тогаш пациентите ќе бидат ослободени од постдијализна жед, ќе се намали интердијализното добивање во тежина и ќе се постигне контрола на преддијализната и интрадијализната хипертензија. Доколку се постигнат овие цели, тогаш е возможно да се постигне контрола на екстрацелуларниот волумен и да се контролира артериската тензијата без лекови.

Предностите и недостатоците на високо натриемичниот дијализат

Високо натриемичниот дијализат минимизира дијализен дисеквилибриум и со одземање на водата од интрацелуларниот во интерстицијалниот и плазматскиот компартман се редуцира фреквенцијата и тежината на дијализната хипотензија. Со избегнување на ткивната хипоперфузија, високо натриемичниот дијализат ги намалува честите манифестации на дијализен дискомфорт (54). Во најголемиот број извештаи, кратка, високоефикасна и ултраефикасна дијализа со висок натриемичен, бикарбонатен дијализат, всушност прави помалку интрадијализен дискомфорт и хипотензија во однос на стандардната терапија (21,22), но од друга страна, истата таа дијализа е редовно

асоцирана со поголема жед, поголемо добивање во телесна тежина во интердијализниот период и зголемена инциденца на пред и интрадијализна хипертензија, што претставуваат нејзини недостатоци.

Високо натриемичниот дијализат води до зголемување на концентрацијата на натриум во плазмата, која е асоцирана со активација на неколку прохипертензивни механизми кои се независни од оптоварувањето со волуменот. Хипернатриемијата ја зголемува мозочната осмолалност и води до зголемена секреција на ангиотензин 2, кој води до зголемена симпатична активност и вазоконстрикција. Исто така, хипернатриемијата води до хипертрофија на кардиомиоцитите и мазните мускулни клетки, се депонира во ендотелните клетки и води до ендотелна дисфункција со намалено создавање на NO и вазодилататорни супстанции како PGE2 и вишокот на осмотски неактивен натриум се депонира во кожата (33). Токму од овие причини се смета дека употребата на преддијализната концентрација на натриум во плазмата, како референца за препишување на дијализатен натриум, е рационална постапка и тенденцијата да се води изонатриемична хемодијализа е предмет на понатамошни анализи.

Анализирани се неколку ретроспективни студии кои ги дијализирале пациентите со позитивен и негативен градиент на натриум. Пациентите што биле дијализирани со негативен градиент на натриум (повисока концентрација на серумски натриум во однос на дијализатен) имале подобра контрола на крвниот притисок и помало добивање во интердијализната тежина, во однос на пациентите што биле дијализирани со позитивен градиент, кои пак немале промени во интрадијализната хипотензија. На почетокот се покажало дека пациентите со негативен натриум градиент имаат подобра контрола на крвниот притисок, но при долгорочно следење оваа асоцијација не постоела. Додека пак други проспективни студии објавиле дека се постигнува подобра контрола на крвниот притисок, чувството на жед и интердијализно добивање во тежина, а во однос на интрадијализната хипотензија, резултатите се различни. Некои автори сметаат дека со висок дијализатен натриум се постигнува подобра хемодинамска стабилност, зашто хипертоничниот дијализат води до поголемо добивање во тежина во интердијализниот

период. Меѓутоа, при дијализата се поставува голема ултрафилтрација со цел да се постигне сувата тежина, а со тоа се зголемува ризикот за интрадијализна хипотензија (53).

Интрадијализна хипертензија - патогенеза

Пред и интрадијализната хипертензија е манифестација што се јавува кај 5-10% од пациентите на дијализа. Иако овој проблем постои со декади, сè уште нема стандардна дефиниција. Некои автори сметаат дека интрадијализна хипертензија е доколку има пораст на средниот артериски притисок од 15 mm Hg или повеќе, веднаш или во текот на дијализата. Некои автори ја дефинираат како пораст на систолниот притисок во вториот или третиот час од хемодијализата и покрај форсираната ултрафилтрација, додека други ја дефинираат како пораст на систолниот притисок повеќе од 10 mm Hg во повеќе од три последователни ХД (50). Студијата CLIMB (Crit-line Intradialytic Monitoring Benefit) покажала дека пациентите со интрадијализна хипертензија се постари, земаат повеќе антихипертензивни лекови, имаат помала тежина, пониско ниво на серумски креатинин, албумин и фосфор во однос на пациентите чијшто систолен притисок се намалува или не се менува во текот на дијализата (50). Фактори кои можеби се вклучени во патогенезата на интрадијализната хипертензија се: екстрацелуларно волуменско оптоварување, зголемен кардијален излез, активација на оската РААС, активирање на симпатичниот нервен систем, ендотелна дисфункција, периферна вазоконстрикција, електролитен дисбаланс, елиминација на антихипертензивни лекови со дијализата (50,52). Одамна е позната поврзаноста помеѓу натриумот и покачениот артериски притисок. Интрадијализното отстранување на натриум има важна улога во постигнување и одржување на кардиоваскуларната стабилност и во избегнувањето на интердијализна хиперхидратација и хипертензија. Адекватното отстранување на натриум може да биде постигнато со соодветна ултрафилтрациона рата и дијализатен натриум. Кога односот натриум - вода и оптоварувањето со натриум во интердијализниот период варира меѓу пациентите и од ден на ден, тогаш степенот на отстранување на натриум треба да биде индивидуализиран според дијализатниот натриум. Некои автори сметаат дека прво треба да се евалуира уринарната екскреција и концентрација на натриум во урината, што ќе

помогне точно да се одреди дијализатниот натриум со што ќе се постигне најадекватно отстранување на интрадијализниот натриум и течност. Со оваа стратегија ќе се одбегне прекумерното елиминирање на натриум (што ќе води до дехидратација и хипотензија) или инсуфициентно елиминирање на натриум (што ќе води до хиперхидратација и интер/интрадијализна хипертензија). Со цел да се одржи стабилен баланс на натриум, сувата тежина и постдијализниот натриум треба да се одржуваат константни. Високата фреквенција на интрадијализната хипертензија може да биде делумно предизвикана од неспособноста да се контролира телесниот волумен со ултракратки дијализи и неспособноста на дијализата да ја отстрани целата количина натриум акумулирана во интердијализниот период (51,55) .

Кај клинички стабилните пациенти целта на дијализата е да ја отстрани целата количина на натриум што е акумулирана во интердијализниот период за да се постигне нула баланс на натриум. Од особена важност е да се сфати дека и да се постигне сувата тежина, може да има зголемена концентрација на натриум во плазмата, што води до неадекватна контрола на крвниот притисок и развој на интрадијализна хипертензија (33). Затоа индивидуализацијата на дијализатниот натриум е важна и треба да биде проверуван често, особено кај пациентите со интер/интрадијализна хипертензија и резидуална бубрежна функција. Кај некои пациенти намалувањето на крвниот притисок е постепено и може да трае со месеци откако е постигната сувата тежина и е нормализиран екстрацелуларниот волумен. Овој феномен е познат како *lag phenomenon*, дефиниран како одложено намалување на крвниот притисок по нормализирање на екстрацелуларниот волумен. Хуморалните фактори како: супстанции слични на дигиталис, инхибитори на Na-K АТР-азата, инхибитори на NO синтезата, кои се хиперпродуцирани и акумулирани, може да се вклучени во патогенезата. Нефролозите кои не се свесни за овој феномен може да очекуваат брзо нормализирање на крвниот притисок и може да донесат погрешни заклучоци за влијанието на натриумот и оптоварувањето со волуменот, избегнувајќи понатамошна редукција на натриумот, што може да ја влоши клиничката состојба на пациентот (56,57).

Левокоморна хипертрофија и дисфункција кај популацијата на дијализа – патогенеза

Пациентите што се на хемодијализа имаат многу поголем кардиоваскуларен морбидитет и морталитет споредено со општата популација (58,59). Овој зголемен морталитет и морбидитет само во еден дел може да се објасни со традиционалните кардиоваскуларни фактори и преегзистирачкото кардиолошко заболување пред започнување на лекувањето со хемодијализа (58). Во прилог, неодамнешни студии покажаа дека нетрадиционалните фактори на ризик, како анемија, инфламација и малнутриција имаат штетно влијание (60-64). Иако хемодијализата е животоспасувачки метод, таа, во значајна мера, сама по себе како процедура, е препознаена како фактор на ризик за кардиоваскуларен морталитет, зашто факторите што се единствени само за хемодијализната процедура придонесуваат за поголем кардиоваскуларен ризик кај пациентите на ХД.

Лонгитудиналните студии на популацијата на дијализа покажаа дека кај најголем дел левокоморната (ЛК) маса постојано се зголемува или во најмала рака не се намалува со дијализниот стаж, особено за оние што се третирани со конвенционална хемодијализа. Постојано зголемениот крвен притисок и преоптоварувањето на волуменот како резултат на позитивниот воден и солен баланс се сметаат за главни фактори на ризик за влошување на овие состојби. Во основа на патогенезата на левокоморната хипертрофија се смета дека е редукција на густината на капиларите, која создава дисбаланс помеѓу побарувачката и доставата на кислород, што резултира во исхемија (65,66). Исхемијата води до миокардна апоптоза, акумулација на колаген и екстрацелуларен матрикс, со што се потенцира интерстицијалната фиброза, која пак резултира до ЛК крутост, зголемен ЛК дијастолен притисок, нарушено дијастолно полнење и дијастолна дисфункција (67,68). Миокардната фиброза води до исхемија, ги намалува коронарните резерви и го зголемува ризикот за вентрикуларни аритмии и ненадејна срцева смрт (69-72).

Од хемодинамска гледна точка, ЛК хипертрофија е адаптивен ремоделирачки процес кој ја компензира зголемената срцева работа настаната поради зголеменото притисочно оптоварување (*afterload*) и волуменско оптоварување (*preload*) или двете заедно. Зголеменото притисочно оптоварување може да резултира во артериска хипертензија, артериска вкочанетост или валвуларна аортна стеноза и типично води до задебелување

на левокоморниот сид (концентрична хипертрофија) со цел да се зголеми интракоморниот систолен притисок. Зголеменото волуменско оптоварување може да е резултат на анемија, хиперволемија и хипердинамична артерио-венска фистула. Волуменското оптоварување води до ЛК дилатација (ексцентрична хипертрофија) заради акумулација на нови миокардни саркомери во серија (73). Зголеменото притисочно и волуменско оптоварување често коегзистираат во различни степени и комбинации, со адитивен или синергистичен ефект, со што се објаснуваат двата модела или комбинација од двата модела на ЛК хипертрофија, која често се гледа кај пациентите со ХББ (74).

Меѓутоа, и голем број на нехемодинамски фактори придонесуваат за развој на ЛК хипертрофија и кардиомиопатија кај пациентите на дијализа. Како на пример: хиперфосфатемија, вишок на ангиотензин 2, покачено ниво на серумски алдостерон, зголемена активност на симпатикус (75-78).

Актуелната литература препознава дека левокоморната хипертрофија е главен фактор што придонесува за висока стапка на преран кардиоваскуларен морталитет кај болните на дијализа. Стапката на морталитет кај популацијата на дијализа е неколку пати повисока во однос на општата популација. Статистичка анализа од Австралија и Нов Зеланд потврдува дека најголема стапка на смртност од кардиоваскуларни настани имаат пациентите на хемодијализа, скоро 67% (79). Затоа стана приоритет да се најде начин да се забави левокоморната хипертрофија кај болните на дијализа. Намалената експозиција на натриум преку намалување на дијализниот натриум, може да биде метод што ветува.

Најновите истражување покажале асоцираност помеѓу хипонатриемија (помала од 135 mmol/L) и зголемена стапка на морбидитет и морталитет кај пациентите на хронична хемодијализа (80). Имајќи предвид дека преддијализниот серумски натриум е стабилен во текот на времето, балансот на натриум кај пациентите на хронична хемодијализа, главно ќе зависи од дијализатниот натриум. Анализирањето на податоците од DOPPS (Dialysis Outcome and Practice Patterns study) и некои помали студии потврдија дека нема сигнификантна асоцираност меѓу високиот дијализатен натриум, нискиот серумски натриум и стапката на морталитет, но други студии објавија спротивни податоци (81).

Затоа се потребни дополнителни иследувања што ќе покажат дали постои асоцираност помеѓу дијализатниот и серумскиот натриум со стапката на морбидитет и морталитет. Секоја асоцираност помеѓу нискиот дијализатен натриум и зголемениот морталитет треба да се земат со резерва, ако се земе предвид опсервациската природа на студиите. Но, сепак истите студии ја потенцираат можноста од штета при намалување на дијализатниот натриум, особено кај осетливата група пациенти (дијабетичари, срцева слабост). Еден од можните механизми е интрадијализната хипотензија (која се јавува со фреквенција 20-30% од хемодијализни сесии) и има поголема можност да се јави при понизок дијализатен натриум (82-84). Намалувањето на миокардната перфузија е честа појава при интрадијализната хипотензија, не само кај осетлива група дијализни пациенти туку и кај навидум здрави пациенти што се на дијализа без кардиоваскуларна историја или фактори на ризик за кардиоваскуларни заболувања (85,86). Интрадијализна миокардна дисфункција (систолна) се јавува во региони со најголема хипоперфузија поради развојот на миокардна фиброза (87). Можно е користа од намалениот дијализатен натриум, намалувањето на интердијализната хипертензија и левокоморната хипертрофија, да биде засенета од зачестени и потешки епизоди на интрадијализна хипотензија и последователна миокардна микроповреда и дисфункција.

ЦЕЛИ

1. Утврдување на најпогоден метод/и за прескрипција на индивидуализиран дијализатен натриум.

2. Компарација на краткорочните и долгорочните клинички параметри (нутриција, адекватност на дијализа, калциум-фосфор метаболизам) како и следење на кардиоваскуларниот и друг морбидитет и морталитет непосредно поврзани со хемодијализата при примена на различни модели на прескрипција на индивидуализиран дијализатен натриум:

Модел 1: дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум;

Модел 2: дијализатен натриум според концентрација на натриум во ултрафилтратот;

Модел 3: профилиран дијализатен натриум (почеток на хемодијализата со дијализатен натриум од 144 mmol/L и постепено намалување на дијализатниот натриум во текот на дијализната сесија до дијализатен натриум од 136 mmol/L);

Модел 4: *stepwise* (чекор по чекор) модел на дијализатен натриум (почеток на хемодијализите со стандарден дијализатен натриум (138 mmol/L) и неделно намалување за 1 mmol/L до дијализатен натриум од 136 mmol/L.)

3. Утврдување на директната поврзаност меѓу хроничната серумска преддијализна хипонатриемија и стапката на морталитет и евентуалната поврзаност на хипонатриемијата како сурогат-маркер за друг непознат фактор на ризик кој води до морталитет.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Студијата ќе биде ретроспективно-проспективна и ќе трае 36 месеци (ретроспективниот период трае 12 месеци). Ќе бидат вклучени 77 стабилни пациенти што се на хемодијализна програма повеќе од 6 месеци, кои ја имаат постигнато препишаната сува тежина. Од студијата ќе бидат исклучени пациентите што имаат малигно заболување, сочувана резидуална бубрежна функција со диуреза повеќе од 500 ml/ден и пациентите со дијабетес (поради можната лоша гликемиска контрола која може да влијае на серумскиот натриум). Сите пациенти ќе потпишат писмена согласност за учество во студијата.

Демографските карактеристики од интерес ќе бидат: пол, возраст, дијализен стаж, основно бубрежно заболување, васкуларен пристап, коморбидитети (коронарна артериска болест, срцева слабост, прележан миокарден или мозочен инфаркт, периферна артериска болест).

Пациентите ќе бидат советувани да го ограничат внесувањето на сол помалку од 5 gr дневно. Ќе се реевалуираат пациентите што ќе имаат интердијализно добивање на телесната тежина повеќе од 5% во однос на сувата тежина.

Кај сите пациенти ќе биде мерена телесната тежина и висина од еден истражувач со цел да се намали техничкиот *bias* (наклонетост).

Пациентите ќе примаат бикарбонатна *high flux* (високо проточна) хемодијализа, дијализер - полиетерсулфонска мембрана, стерилизирана со гама-зраци, со фреквенција три пати неделно со 4-5 часа дијализна сесија. Ќе биде користен кисел дијализатен раствор Niprosol BC 1,50 со електролитен состав: K^+ 2,0 mmol/L, Ca^{++} 1,5 mmol/L, Mg^{++} 1,0 mmol/L, HCO_3^- 35,00 mmol/L, Cl^- 110,043 mmol/L, CH_3COO^- 3,0 mmol/L.

Сувата тежина ќе биде одредувана преку индексот на колапс на долната шуплива вена во инспириум и експириум, ако е поголем од 75% при ехосонграфски преглед.

Крвниот притисок ќе биде мерен со електронски апарат за мерење крвен притисок Omron M6 Comfort. Крвниот притисок ќе биде одредуван како средна вредност од три последователни хемодијализи. Крвниот притисок ќе се мери по пет минути во седечка положба со спуштени нозе надолу, пред вклучување и по исклучување и на секој час во

текот на дијализната сесија. Хипертензијата ќе биде дефинирана како крвен притисок поголем од 140/90 mmHg, односно систолниот крвен притисок пред хемодијализа поголем од 140 mmHg или по хемодијализата, поголем од 130 mm Hg или разлика на систолниот притисок повеќе од 10 mmHg пред-постдијализно во четири од шест последователни хемодијализи. Интрадијализната хипотензија ќе биде дефинирана како крвен притисок помал од 110/60 mmHg или пад на крвниот притисок повеќе од 20 mmHg во текот на хемодијализната сесија, како и најмалку еден пад на систолниот крвен притисок повеќе од 20 mmHg во текот на дијализната сесија асоциран со присуство на симптоми (главоболка, грчеви, мачнина, повраќање, колапс) или преземена интервенција (Trendelenburg позиција, даден физиолошки раствор, редукција на ултрафилтрационата рата).

Интердијализното добивање во тежина (ИДДТ) – интердијализна задршка на течности) ќе биде калкулирано како разлика од телесната тежина пред хемодијализната сесија и телесната тежина по завршување на претходната дијализна сесија.

Процентот од интердијализното добивање во тежина (ИДДТ %) во однос на сувата тежина ќе биде одредуван со следната формула: $\text{ИДДТ\%} = (\text{ИДДТ} / \text{сува тежина}) * 100$.

Ултрафилтратот е разлика во телесната тежина пред и по завршување на секоја сесија.

Серумскиот натриум ќе биде одреден како средна вредност од изминатите последователни 6-12 месеци одредуван серумски натриум при рутинските лабораториски анализи.

Градиентот на натриум ќе биде калкулиран како разлика помеѓу серумскиот и дијализатниот натриум.

Лабораториски ќе бидат иследувани пред и постдијализно на средина на неделата следните параметри: крвна слика, уреа, креатинин, електролити (натриум, калиум, вкупен калциум, фосфор) и албумин. Лабораториските анализи ќе се работат во матичната лабораторија при Специјалната болница за нефрологија и хемодијализа Диамед. Концентрацијата на серумскиот, дијализатниот и натриумот во ултрафилтратот ќе бидат одредувани со директен јон-селективен метод на апарат Electrolyte Analyzer „Smart Lyte“ – Diamond Diagnostics.

Адекватноста на дијализата ќе биде одредувана преку уреа кинетичниот модел, користејќи ја второгенерациската логоритамска формула на Daugirdas - Kt/V (апендикс 1) и преку стапката на редукција на уреа (Urea Reduction Rate – URR).

Во текот на целата студија пациентите ќе примаат недифузибилни антихипертензивни лекови како: блокатори на ангиотензин 2 рецептори, калциум антагонисти, и алфа/бета блокатори.

Секој пациент ќе пополни прашалник за жед и секој пациент ќе биде бодиран според скалата на Карнофски за функционалност (апендикс 2 и 3).

Во студијата ќе се евалуираат следните методи на индивидуализација на дијализатен натриум:

- просечната преддијализна серумска концентрација на натриум ќе биде утврдена од последните 6-12 месеци како средна вредност и ќе биде земена како референтна вредност за секој индивидуален пациент – *set point* за натриум;
- концентрацијата на натриум во ултрафилтратот како референтна вредност за секој индивидуален болен;
- дијализатниот натриум според моделот *stepwise* неделна редукција на стандардниот дијализатен натриум (138 mmol/L) со намалување за 1-2 mmol/L неделно;
- профилиран дијализатен натриум (144...136 mmol/L).

Студијата ќе се одвива во две фази со потфази.

Периодот *wash out* ќе трае 2 недели (шест хемодијализни сесии) во кои пациентите ќе бидат дијализирани со дијализатен натриум 138 mmol/L и дијализатен калциум 1,5 mmol/L. Во текот на дијализната сесија кај секој пациент ќе биде мерен крвниот притисок (во седечка положба со спуштени нозе на земјата 5 мин. пред вклучување и по исклучување и во текот на дијализната сесија на секој час).

По завршувањето на периодот *wash out*, при првата наредна хемодијализа, по половина час на изолирана хемодијализа, ќе биде земен ултрафилтрат и во него ќе биде одредена концентрацијата на натриумот.

Прва фаза во која ќе бидат иследувани краткорочните клинички ефекти при различните методи на прескрипција на индивидуализиран дијализатен натриум ќе содржи 4 потфази, секоја од нив со траење од 1 месец:

Потфаза 1: ќе опфати 77 пациенти кои ќе се дијализираат со дијализатен натриум одреден според средната вредност на преддијализниот серумски натриум во изминатите 6-12 месеци. Оваа фаза ќе трае 1 месец.

Потфаза 2: ќе бидат вклучени 77 пациенти кои ќе се дијализираат со дијализатен натриум одреден во ултрафилтратот индивидуално за секој пациент. Потфазата ќе трае 1 месец.

Потфаза 3: ќе опфати 77 пациенти кои ќе се дијализираат со почетен дијализатен натриум 140 mmol/L кој постепено неделно ќе биде намалуван за 1-2 mmol/L. Оваа потфаза ќе трае 1 месец.

Потфаза 4: ќе бидат вклучени 77 болни кои ќе се дијализираат со профилиран натриум кој ќе почнува со 144 mmol/L со постепено линеарно намалување во текот на хемодијализата и ќе заврши на 136 mmol/L на крајот на хемодијализната сесија.

Во сите потфази ќе бидат анализирани истите пациентите, односно сами на себе ќе бидат контрола.

Втората фаза ќе вклучи иследување на долгорочните клинички ефекти и ќе се споредуваат трите групи болни со онаа група на пациенти што дала најдобри клинички резултати при индивидуализација на дијализатниот натриум во првата фаза. Бројот на пациентите од секоја група што ќе се компарира не треба да биде помал од 40. Оваа фаза ќе трае 20 месеци.

Краткорочни (непосредни) клинички ефекти

Интрадијализни:

- крвен притисок и срцева фреквенција секој час;
- мускулни грчеви (крампи);
- гадење, повраќање, главоболка;
- дефинирање на други манифестации (интрадијализно или непосредно по дијализната сесија како: малаксаност, намален апетит).

Интердијализни:

- жед (бодирање според прашалникот за жед);
- интердијализно добивање во телесна тежина;
- преддијализен крвен притисок;
- дефинирање на други интердијализни клинички проблеми (малаксаност, вртоглавица, болки во мускули и коски, главоболка).

Долгорочни клинички ефекти

Нутритивен статус:

- антропометриски: обем на средина на надлактица (midarm circumference - MAC), кожни дупли: бицепс и трицепс, Body Mass Index (BMI);
- биохемиски параметри секои 3 месеци: албумин, трансферин, липиден статус, креатинин, уреа и фосфор;
- адекватност на хемодијализата (стандарден уреа кинетичен метод плус модификација),
- кардиоваскуларен систем (ЕКГ промени: ЛВХ, дисритмии на 3 месеци; ехокардиографија: ЛВХ, процена на систолна и дијастолна дисфункција на секои 12 месеци;
- функционален капацитет (бод модифициран според Карнофски) на секои 6 месеци;
- антихипертензивни медикаменти: број и дози на лекови (месечни промени)

Статистичка анализа

Статистичката анализа ќе опфати дескриптивен дел и аналитичен дел. За нумеричките варијабли ќе се одредува средна вредност и стандардна девијација, а за атрибутивните, пропорции. За компарација на две групи на нумерички веријабли ќе се користи непараметриска анализа на У-тестот на Мен-Витни (*Mann-Whitney U test*), за споредба на атрибутивни варијабали, Пирсоновиот тест (*Pearson test*) и Х-квадрат ($\chi^2 test$). За споредба на групите сами со себе, ќе се користи Студентов Т-тест за парова анализа. Корелациите меѓу нумеричките варијабли ќе се изведуваат со Спермановиот тест на корелација (*Spearman rho rank test*). За непараметриски параметри со нерамномерна дистрибуција ќе

се користи Вилкоксоновиот тест (*Wilcoxon test*). За компарација на повеќе независни примероци со нерамномерна дистрибуција ќе се користи тестот на варијанса *Kruskal Wallis one way Anova*. Со униваријантната логистичка регресивна анализа ќе се анализира кои се предиктивните фактори на ризик за морталитет, а со мултиваријантна анализа, кои од потенцијално асоцираните фактори за морталитет имаат најголемо независно предиктивно влијание. Статистички сигнификантната вредност ќе се смета $p < 0.05$. Ќе се користи SPSS 17.

РЕЗУЛТАТИ

Од вкупно 107 пациенти кои се дијализираат во нашиот дијализен центар, од студијата беа исклучени пациентите со дијабетес, малигно заболување и пациентите со резидуална бубрежна функција повеќе од 500 ml/диуреа. Анализирани беа 77 пациенти со полова распределба мажи 41, жени 36 на возраст 59.62 ± 12.66 години со дијализен стаж од 96.76 ± 91.69 месеци. Другите демографски карактеристики се прикажани во табелата 1.

Табела 1: Демографски карактеристики на 77- те анализирани пациенти на хронична хемодијализа

Анализиран параметар	Mean $\pm$ SD
Возраст (години)	59.62 $\pm$ 12.66
Дијализен стаж (месеци)	96.76 $\pm$ 91.69
Пол (мажи/жени)	41/36
BMI (kg/m ²)	25.96 $\pm$ 5.32
Основно бубрежно заболување	Алпартов синдром 2 Адултна полицистична болест 5 Гломерулонефритис 22 Нефроартериолосклероза 34 Опструктивна нефропатија 5 Интерстицијален пиелонефрит 4 Непозната етиологија 7
Коморбидитети (присуство/отсуство на кардиоваскуларни заболувања)	27/50
Број на пациенти кои користат антихипертензивни лекови	Блокатори на калциумови канали 11 АКЕ инхибитори 15 Ангиотензин рецептор блокатори 7 Блокатори на бета рецептори 35
Васкуларен пристап (АВФ/катетер)	69/8

Основните лабораториски параметри кај анализираните пациенти се прикажани во табелата 2 во периодот *wash out* кога беа дијализирани со стандарден дијализатен натриум од 138 mmol/L. Речиси сите пациенти имаа задоволителна адекватност на дијализата пресметана со користење на второгенерациската логистичка формула според Даугирдас (*Daugirdas*) ($sp\ Kt/V$) и стапка на редукција на уреа (URR) 1.47 ± 0.22 и $70.83\pm5.22\%$, соодветно. Субјективното чувство на жед, анализирано со користење на *Dialysis Thirst Inventory* (DTI) беше со средна вредност 10.55 ± 4.03 .

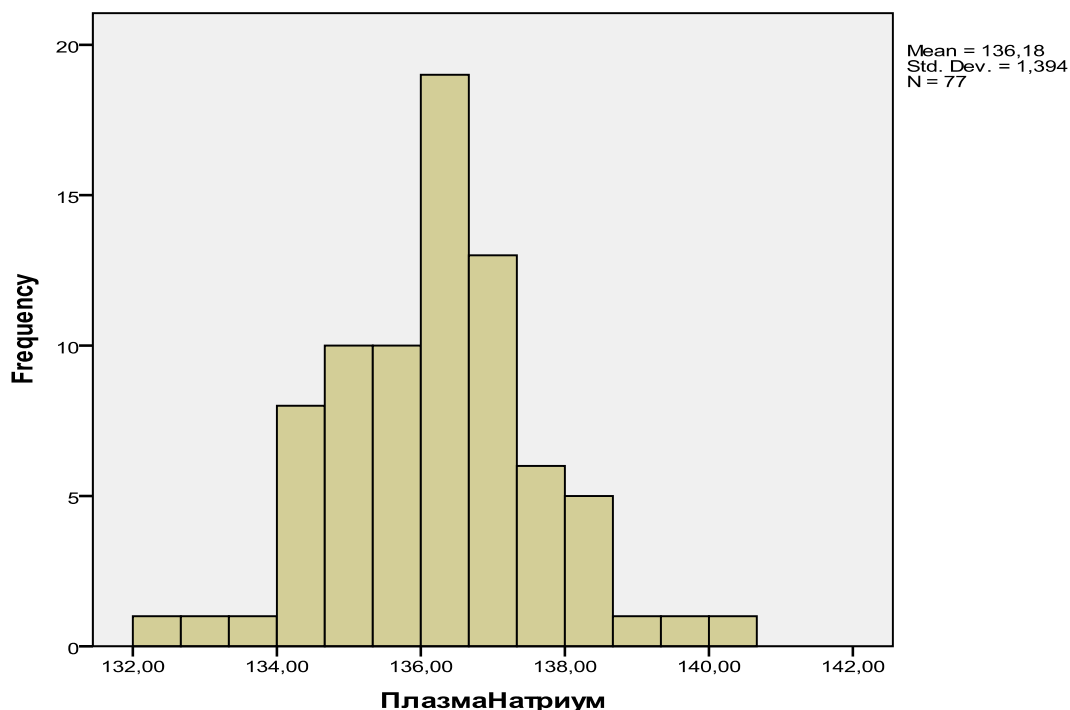
Табела 2. Основни лабораториски анализи кај 77 - те пациенти на хроничен хемодијализен програм во *wash out* периодот

Варијабла	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ SD
BMI	14.82	44.31	25,96 $\pm$ 5.32
spKt/V	1.11	2.13	1.47 $\pm$ 0.22
URR	59.87	83.32	70.83 $\pm$ 5.22
PCR	0.56	1.20	0.85 $\pm$ 0.12
Hemoglobin	86.25	154.00	116.39 $\pm$ 10.77
Feritin	85.20	1396.00	443.77 $\pm$ 249.68
Kreatinin	370.03	1139.25	720.20 $\pm$ 164.45
Albumin	30.40	42.86	37.45 $\pm$ 2.84
DTI	7	23	10.55 $\pm$ 4.03

*PCR=protein catabolic rate

Во табелата 3 се прикажани клиничките карактеристики на пациентите (крвен притисок и интердијализно добивање во тежина) во периодот *wash out* кога беа дијализирани со стандарден дијализатен натриум од 138 mmol/L. Концентрацијата на преддијализниот плазматски натриум беше 136.18 ± 1.39 mmol/L (распон од 132.53 до 140 mmol/L). Бројот на пациенти што имаа преддијализни вредности на плазматски натриум помал од 138 mmol/L беше 69, односно 89.61% од пациентите. Нивната дистрибуција е прикажана на графиконот 1.

Графикон 1: Хистограмот ја прикажува дистрибуцијата на преддијализната концентрација на плазматски натриум кај 77 испитаници.

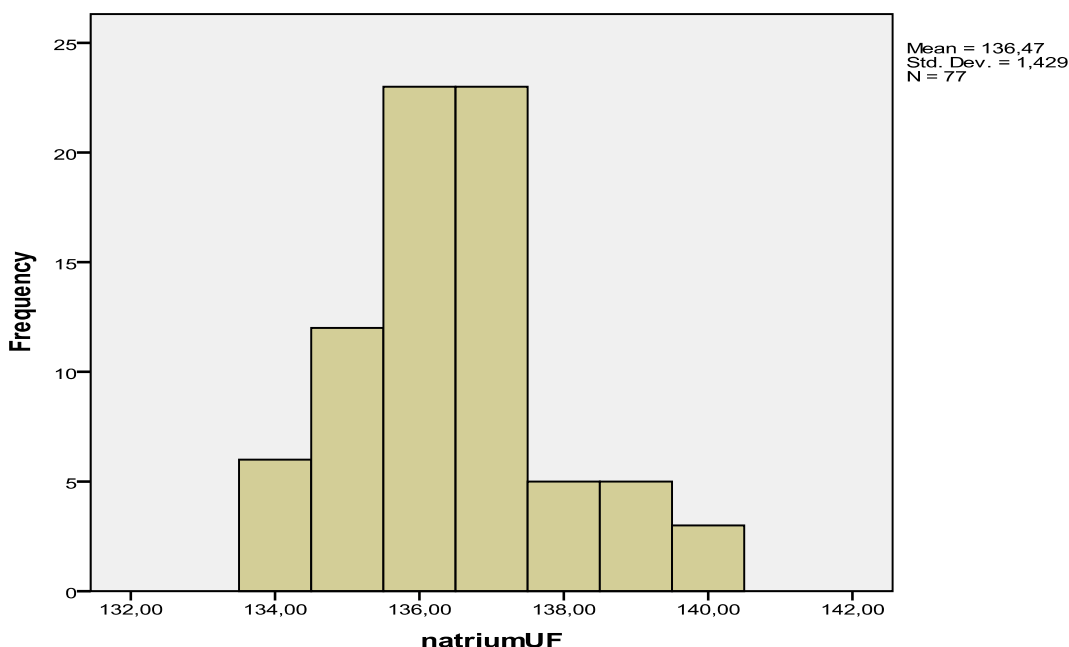


Табела 3: Приказ на вредностите на крвниот притисок и пулсот пред и по хемодијализата и ИДДТ кај 77 пациенти на хроничен хемодијализен програм дијализирани со стандарден дијализатен натриум од 138 mmol/L

Варијабли	Minimum	Maxiumum	Mean±SD
Плазматски натриум пред ХД (mmol/L)	132.53	140.00	136.18±1.39
СКП пред ХД (mm Hg)	67.00	155.46	128.28±18.22
ДКП пред ХД (mm Hg)	43.25	100.12	79.23±12.68
Пулс пред ХД (u/min)	56.00	90.71	74.83±8.77
СКП по ХД (mm Hg)	55.00	148.00	119.80±17.52
ДКП по ХД (mm Hg)	37.29	94.50	73.85±10.56
Пулс по ХД (u/min)	55.77	111.20	79.75±11.65
ИДДТ (kg)	0.18	5.15	2.17±0.79
Натриум градиент (mmol/L)	0.00	5.47	1.88±1.25

Во тек на *wash out* периодот пациентите беа дијализирани со дијализатен натриум од 138 mmol/L, односно позитивен натриум градинет од 1.88 ± 1.25 што значи дека пациентите во текот на хемодијализата се здобиле со зголемување на серумската активност на натриум. После завршување на периодот *wash out* кај сите пациенти беше одредена концентрацијата на натриумот во ултрафилтратот и изнесуваше 136.46 ± 1.42 mmol/L со распон од 134-140 mmol/L (графикон 2)

Графикон 2: Хистограмот ја прикажува дистрибуцијата на натриумот во ултрафилтратот кај 77 испитаници.



Според протоколот на студијата, континуирано 1 месец сите пациенти беа дијализирани со дијализатен натриум според предхемодијализните вредности на плазматскиот натриум одредени претходно ретроградно во изминатите 12 месеци од лабораториските анализи. Анализираниите варијабли се прикажани во табелата 4.

Табела 4: Приказ на крвниот притисок и пулсот пред и по хемодијализата и ИДДТ кај 77 пациенти дијализирани со дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум

Варијабла	Minimum	Maximum	Mean±SD
СКП старт (mm Hg)	64.00	152.60	127.74±17.54
ДКП старт (mm Hg)	40.46	96.95	78.21±12.81
Пулс старт (u/min)	54.61	88.97	74.42±8.40
СКП крај (mm Hg)	51.75	146.16	119.18±17.53
ДКП крај (mm Hg)	33.88	90.17	72.70±11.39
Пулс крај (u/min)	59.07	102.00	78.04±9.26
ИДДТ (kg)	0.49	3.90	1.93±0,64
Дијализатен натриум	134.00	141.00	136.55±1.39

Кога беше компариран краткорочниот ефект врз крвниот притисок и ИДДТ при користење на стандарден дијализатен натриум од 138 mmol/L споредено со користење на дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум, се потврди статистичка сигнификантна разлика само во пулсот на крајот на хемодијализата и ИДДТ, но не и во крвниот притисок, прикажано во табелата 5.

Табела 5. Приказ на разликата во анализираните варијабли при користење на стандарден дијализатен натриум (Диј.На 138 mmol/L) во споредба со дијализатен натриум индивидуализиран според предхемодијализната концентрација на плазматскиот натриум

Варијабла	Стандарден натриум	Индивидуализиран натриум	р- вредност
СКП пред ХД	128.28±18.22	127.74±17.54	0.098
ДКП пред ХД	79.23±12.68	78.21±12.81	0.063
Пулс пред ХД	74.83±8.77	74.42±8.40	0.549
СКП по ХД	119.80±17.52	119.18±17.53	0.059
ДКП по ХД	73.85±10.56	72.70±11.39	0.055
Пулс по ХД	79.75±11.65	78.04±9.26	<0.001*
ИДДТ	2.17±0.79	1.93+/-0.64	<0.001**

*p<0.001 (Student-ов Т тест за зависни примероци)

Меѓутоа, кога пациентите беа поделени во 3 групи според крвниот притисок, хипертензивни, нормотензивни и хипотензивни, се покажа дека хипертензивните пациенти имаат сигнификантна редукција на СКП пред ХД од 2.8 mm Hg (148.42 ± 2.50 versus 151.21 ± 2.70 mm Hg; $p < 0.001$), ДКП пред ХД од 2.85 mm Hg (84.55 ± 9.92 versus 87.40 ± 10.61 mmHg; $p = 0.002$), СКП по ХД од 2.16 mm Hg (133.31 ± 11.71 versus 135.47 ± 12.42 , $p < 0.001$) и ДКП по ХД од 2.84 mm Hg (76.30 ± 9.32 versus 79.14 ± 9.75 , $p = 0.004$) при дијализите со индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум. Кај нормотензивните пациенти не се покажа статистички значајна промена на СКП пред и по ХД, како и на ДКП пред и по ХД ($p > 0.05$). Статистички сигнификантен пад на пулсот се најде кај нормотензивните пациенти по ХД (77.40 ± 9.96 versus 78.95 ± 12.30 , $p = 0.013$), но не и кај хипертензивните. Во текот на дијализите со стандарден натриум и нормотензивните и хипертензивните пациенти имаа слично ИДДТ (2.15 ± 0.82 kg and 2.14 ± 0.75 kg, соодветно), кое сигнификантно се намали при индивидуализација на дијализниот натриум според предхемодијализните концентрации на плазматскиот натриум во двете групи (1.88 ± 0.61 kg; $p < 0.001$ и 1.89 ± 0.58 kg; $p = 0.020$, соодветно). Хипотензивните пациенти имаа статистички значајно намалување на СКП пред ХД од 2.33 mm Hg (80.13 ± 12.14 versus 77.80 ± 12.24 , $p = 0.002$) и ДКП по ХД од 8.04 mm Hg (53.17 ± 13.78 versus 45.13 ± 10.93 , $p = 0.006$). Хипотензивните пациенти имаат зголемување на ИДДТ, но статистички незначајно (2.53 ± 0.57 versus $2.64.0,84$, $p = 0.676$) (табела 6).

Табела 6. Компарација на варијаблите помеѓу стандарден дијализатен натриум и индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализните концентрации на серумски натриум во трите групи на пациенти (нормотензивни, хипертензивни и хипотензивни пациенти)

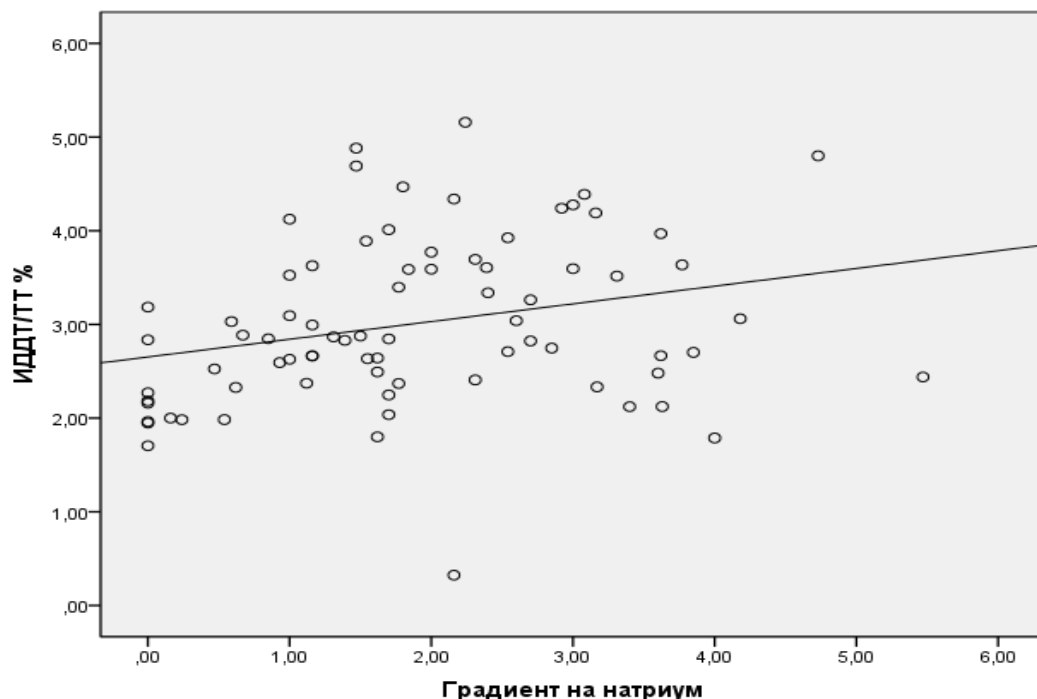
Варијабли	Нормотензивни пациенти N=58		Хипертензивни пациенти N=14		Хипотензивни пациенти N=5	
Дијализатен На	сНа	иНа	сНа	иНа	сНа	иНа
СКП пред ХД	126.92±9.71	127.05±8.61	151.21±2.70	148.42±2.50*	80.13±12.14	77.80±12.24
ДКП пред ХД	79.22±10.73	79.15±10.35	87.40±10.61	84.55±9.92*	56.58±13.14	49.51±9.34
Пулс пред ХД	74.42±9.42	73.09±8.42	76.54±6.54	79.15±6.72	74.73±6.76	76.60±8.59
СКП по ХД	119.95±10.72	120.03±9.79	135.47±12.42	133.31±11.71*	74.18±15.14	69.69±16.09
ДКП по ХД	74.35±8.30	74.20±8.53	79.14±9.75	76.30±9.32*	53.17±13.78	45.13±10.93*
Пулс по ХД	78.95±12.30	77.40±9.96**	82.19±9.89	80.61±6.34	80.25±7.64	78.35±7.39*
ИДДТ	2.15±0.82	1.88±0.61**	2.14±0.75	1.89±0.58*	2.53±0.57	2.64±0.84
Серум. натриум	136.77±1.47		136.36±0.24		136.66±1.50	
Натриум градиент	1.21±1.49	//	1.63±0.80	//	1.30±0.81	//

*p<0.001;**p<0.05 (Student T test за зависни варијабли)

Плазматскиот натриум во сите 3 групи пациенти беше близу 136 mmol/L, со позитивен натриум градиент во сите групи, кога беа дијализирани со стандарден дијализатен натриум од 138 mmol/L. Хипертензивните пациенти имаа најголем позитивен градиент на натриум во споредба со нормотензивните и хипотензивните пациенти. Кога пациентите беа поставени на дијализатен натриум според предхемодијализните плазматски концентрации на натриум, немаше натриум градиент (водени се еунатриемични хемодијализи со нула натриум градиент).

Корелацијата помеѓу ИДДТ и натриум градиентот при дијализите со стандарден дијализатен натриум не покажа статистичка сигнификантност ($r=0.004$; $p=0.975$). Но по одредување на ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина, се покажа статистички значајна корелација ($r=0.266$, $p=0.019$), односно двата параметри беа во позитивна меѓусебна поврзаност, со пораст на натриум градиентот се зголемува ИДДТ (графикон 3). Но, не се потврди сигнификантна корелација помеѓу натриум градиентот и крвниот притисок (СКП и ДКП пред и по ХД) кога се анализираа пациентите како една група.

Графикон 3. Корелација меѓу натриум градиентот и ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина (ИДДТ/ТТ %) кај 77 испитаници



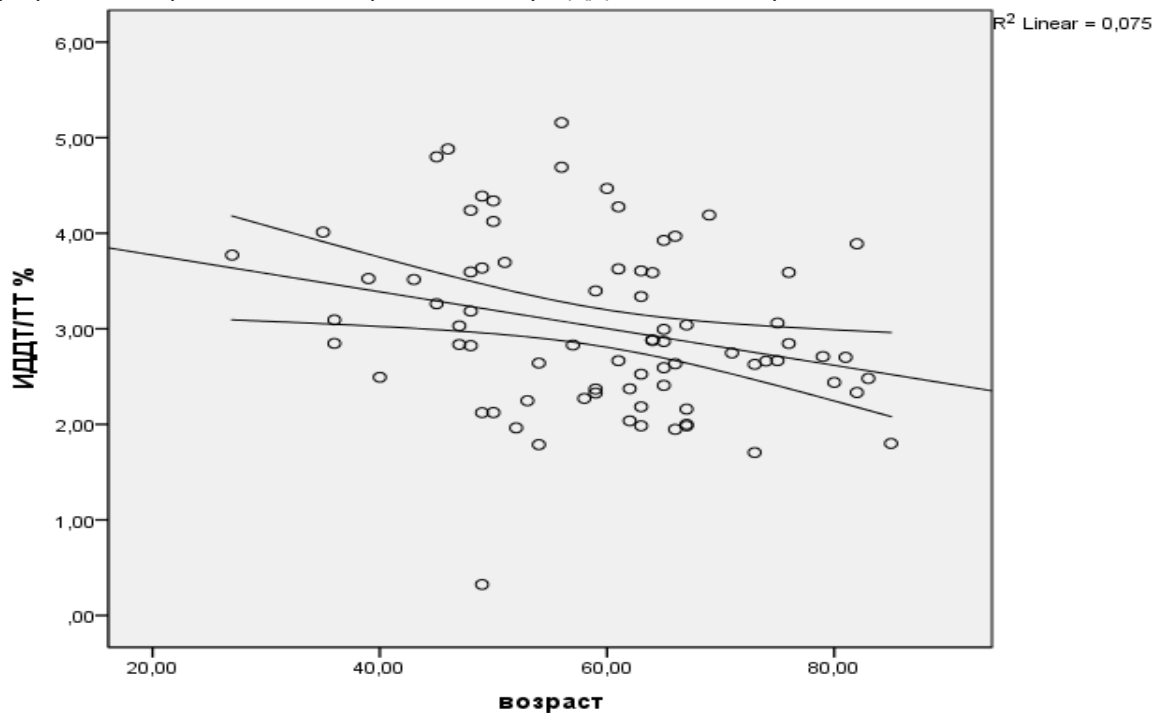
Со методот на линеарна регресија извршивме квантифицирање на поврзаноста помеѓу градиентот на натриум и ИДДТ како процент од идеалната тежина. Резултатите покажаа дека со зголемување на натриум градиентот за 1 mmol/L, ИДДТ просечно се зголемува за 0.189% (Beta 0.189). Вредноста на R^2 од 0.071, покажува дека 7.1% од промените на ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина, може да се објаснат со промена на натриум градиентот. Значи, со линеарната регресија се потврди предикторното значање на натриум градиентот (табела 7).

Табела 7. Приказ на влијанието на натриум градиентот врз ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина со користење на линеарна регресивна анализа

Варијабли	Нестандардизиран коефициент		Стандардизиран коефициент	T	p-вредност
	B	Std greska	Beta		
ИДДТ	2.653	0.179		14.861	0.000
Натриум градиент	0.189	0.079	0.266	2.394	0.019

Исто така, ја анализиравме асоцираноста помеѓу ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина и возраста. Со анализата се потврди дека постои сигнификантна асоцираност ($r = -0.274$, $p=0.016$), но двата параметри се спротивно насочени, односно со зголемување на возраста се намалува ИДДТ (графикон 4).

Графикон 4. Приказ на асоцираноста меѓу ИДДТ/ТТ % и возраста.



Кога со линеарна регресивна анализа ја квантифициравме асоцираноста, се покажа дека со зголемување на натриум градиентот за 1 mmol/L, просечно ИДДТ како процент од идеалната тежина се зголемува за 0,211% (beta 0.211) кај помлади пациенти. Вредноста на $R^2=0.163$, посочи дека кај 16.3% од помладите пациенти на хемодијализа имаат поголемо зголемување на ИДДТ како резултат на позитивниот натриум градиент во споредба со постарите пациенти (табела 8).

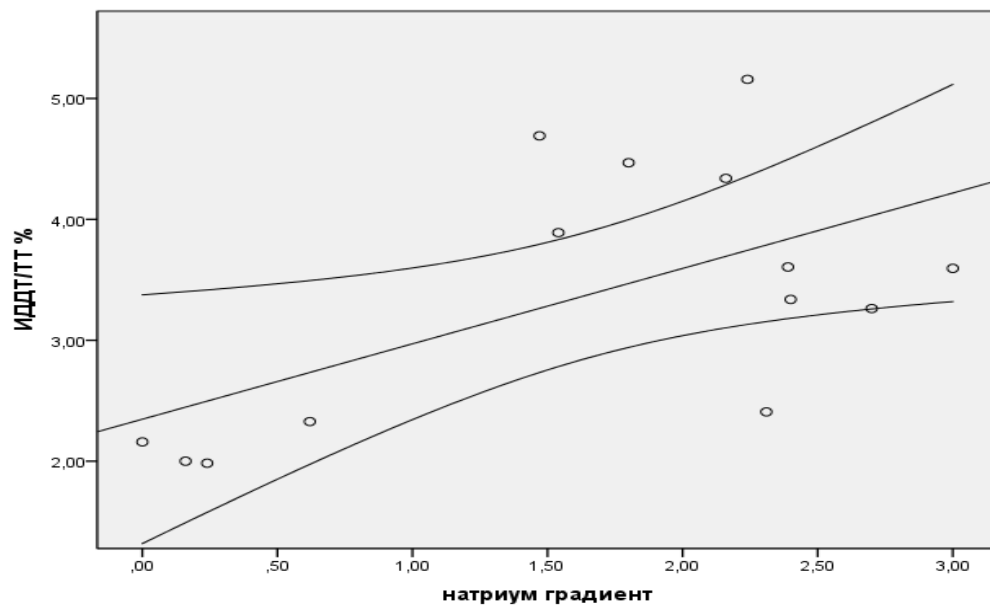
Табела 8. Приказ на мултипна регресивна анализа за влијанието на возраста и натриум градиентот врз ИДДТ.

Варијабли		Нестандардизиран коефициент		Стандардизиран коефициент	t	p-вредност
		B	Std. Greska	Beta		
	ИДДТ	3.886	0.466		8.344	0.000
	возраст	-0.021	0.008	-0.304	-2.845	0.006
	Натриум градиент	0.211	0.076	0.298	2.782	0.007

По поделба на пациентите на 3 групи според крвниот притисок, хипертензивните пациенти имаа статистички значајна корелација помеѓу натриум градиентот и ИДДТ и натриум градиент и ИДДТ/ТТ% ($r=0.626$, $p=0.017$ и $r=0.588$, $p=0.027$ соодветно) (графикон 5). Со униваријантна регресивна анализа, се потврди дека со зголемување на натриум градиентот за 1 mmol/L кај хипертензивните пациенти, ИДДТ како процент од идеалната тежина, просечно се зголемува за 0.62%. Вредноста на R^2 покажа дека кај 34.6% од хипертензивните пациенти зголемувањето на ИДДТ може да се објасни со позитивниот натриум градиент (табела 9).

За разлика од хипертензивните пациенти, нормотензивните и хипотензивните пациенти не покажаа статистички значајна корелација помеѓу натриум градиентот и ИДДТ ($p=0.50$ и $p=0.934$, соодветно). Ниту една група пациенти не покажа статистички значајна корелација помеѓу натриум градиентот и крвниот притисок (СКП и ДКП пред и по ХД).

Графикон 5. Корелација помеѓу натриум градиентот и ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина (ИДДТ/ТТ %) кај хипертензивните испитаници



Табела 9. Приказ на униваријантна логистичка регресивна анализа кај хипертензивните пациенти.

Варијабли		Нестандардизиран коефициент		Стандардизиран коефициент	t	p- вредност.
		B	Std. Error	Beta		
	ИДДТ	2.347	0.472		4.971	0.000
	Натриум градинет	0.624	0.247	0.588	2.521	0.027

При статистичка анализа на асоцираност на индивидуализираниот дијализатен натриум со ИДДТ не се потврди статистички значајна асоцираност ($r=0.094$, $p=0.415$). По направената поделба на индивидуализираниот натриум на 3 подгрупи (група 1: индивидуализиран диј. На 134-136 mmol/L; група 2: индивидуализиран диј. На 137-138 mmol/L; група 3: индивидуализиран диј. На над 139 mmol/L), повторно не се потврди статистичка значајна асоцираност. Горенаведеното укажува дека водењето на еунатриемични ХД (натриум градинет = 0) не води до зголемување на ИДДТ при индивидуализација на дијализатниот натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум (табела 10).

Табела 10. Приказ на асоцираност на трите групи на индивидуализиран дијализатен натриум со ИДДТ кај 77 испитаници

Индивидуализиран ДНа	ИДДТ	p-вредност
134-136 mmol/L (N=39)	1.97	0.58
137-138 mmol/L (N=33)	1.88	0.73
>139 mmol/L (N= 5)	1.98	0.21

P<0.05 (Анализа на варијанси)

Статистичка анализа на субјективното чувство на жед одредно со тестот DTI, кај 77-те испитаници, како цела група, не покажа статистички значајна разлика при користење на стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на дијализатен натриум (mediana 11.00, (rang 9.00-13.00), vs mediana 10.00, rang (7.00-13.00), p= 0.099) (табела 11).

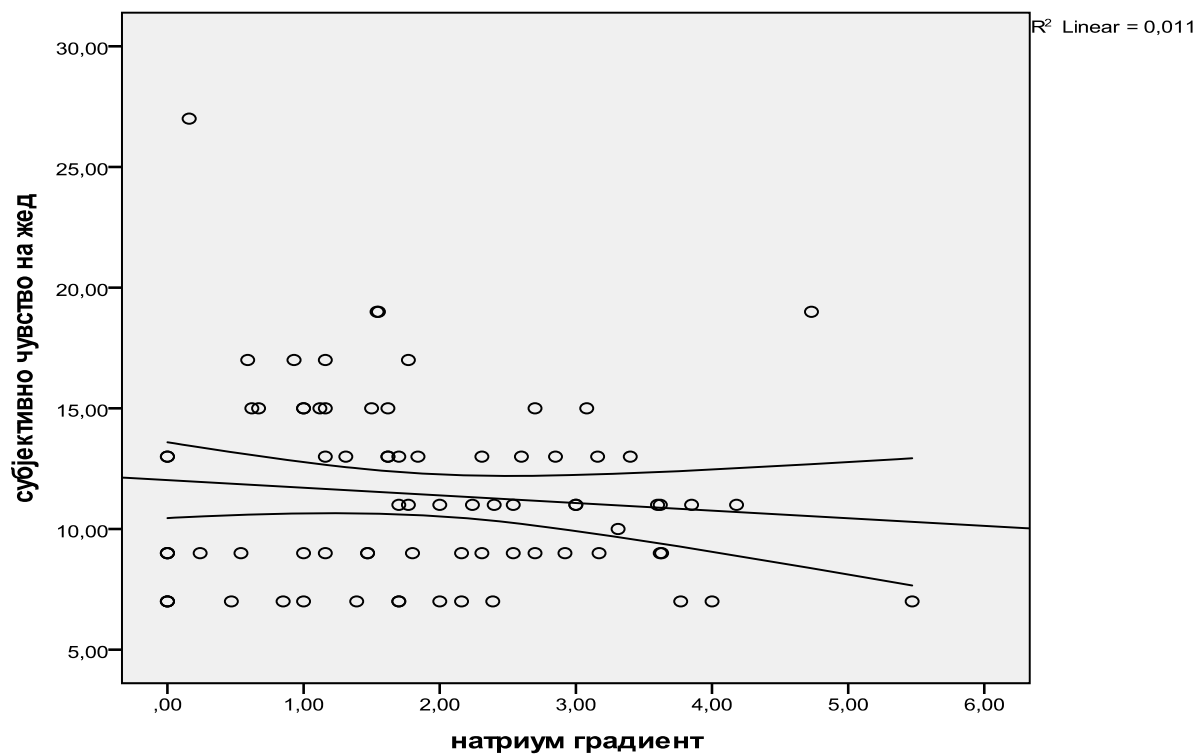
Табела 11: Анализа на субјективното чувство на жед со DTI тест при стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум кај 77 испитаници

Чувство на жед	Mean±SD	Mediana	IQR	p- вредност
DTI станд	11.42±3.80	11.00	9.00-13.00	0.099
DTI индив	10.74±3.40	10.00	7.00-13.00	

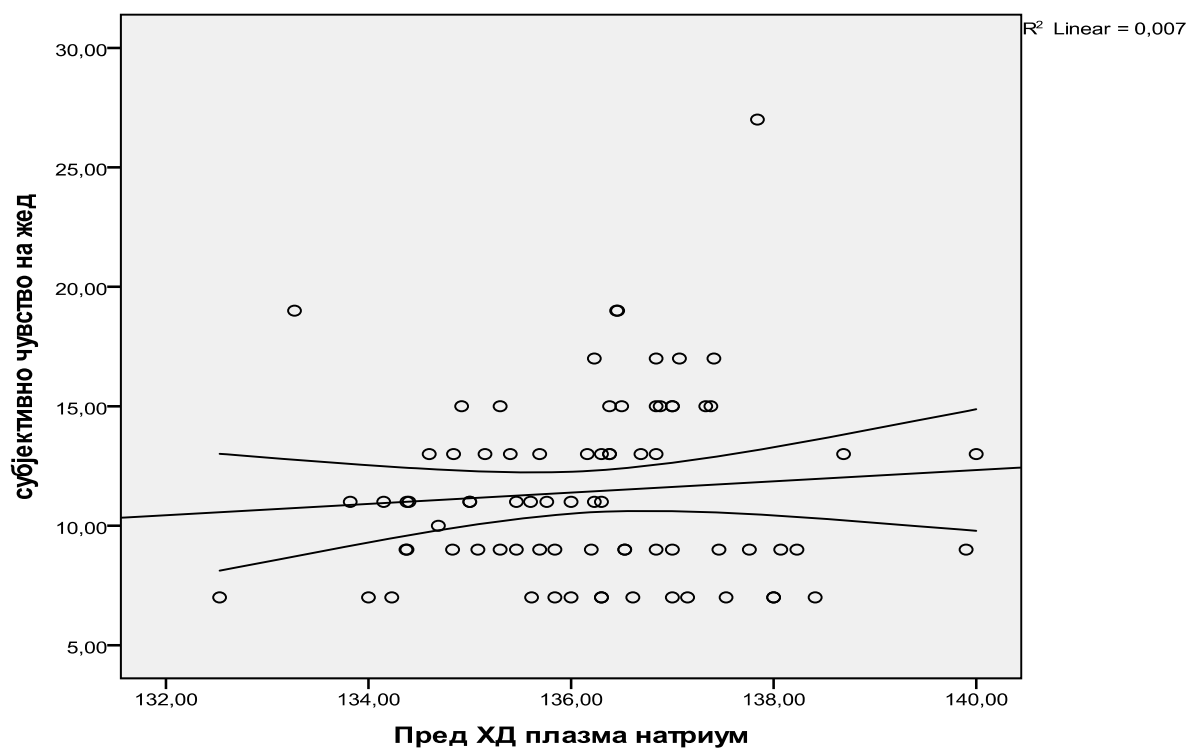
p>0.05 (Wilcoxon тест)

Анализата на поврзаноста на натриум градиентот и субјективното чувство на жед, не покажа статистички значајна асоцираност ($r=-0.104$, $p=0.368$). Исто така, не се потврди значајна поврзаност и меѓу предхемодијализната плазматска концентрација на натриум и субјективното чувство на жед ($r=0.079$, $p=0.493$) (графикон 6 и 7).

Графикон 6. Приказ на поврзаноста меѓу натриум градиентот и субјективното чувство на жед.

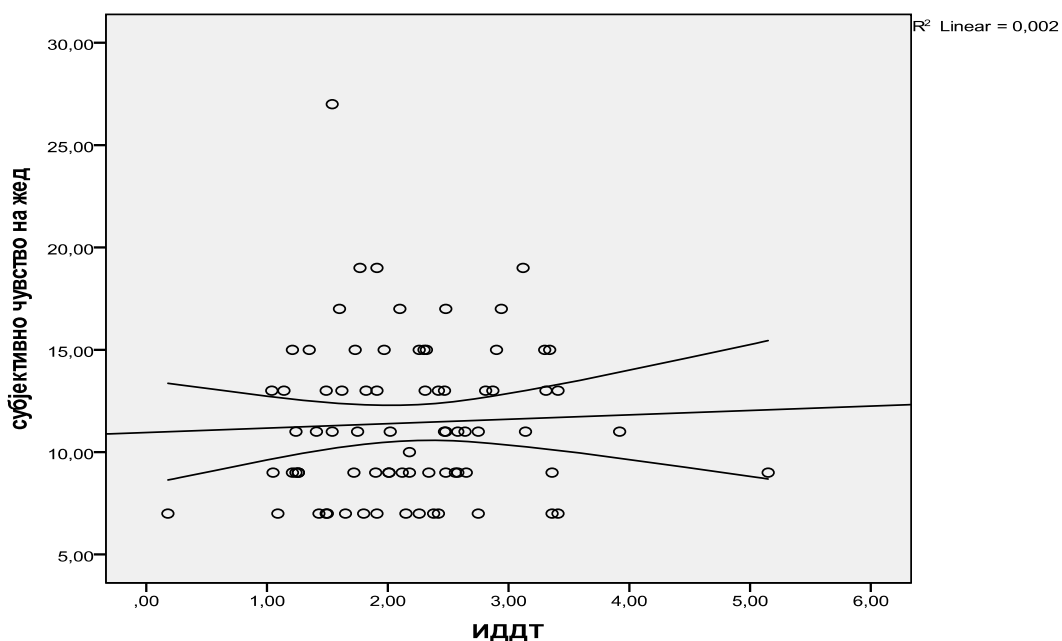


Графикон 7. Приказ на асоцираност меѓу пред ХД-та плазматска концентрација на натриум и субјективното чувство на жед



Исто така, не се потврди значајна асоцираност и помеѓу субјективното чувство на жед и ИДДТ при користење на индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум, прикажано на графиконот 8.

Графикон 8. Графички приказ на асоцираноста меѓу субјективното чувство на жед и ИДДТ при користење на индивидуализиран дијализатен натриум според пред ХД-те плазматски концентрации на натриум



Со тестот на Крускал-Волис (Kruskal-Wallis) се анализираше субјективното чувство на жед кај сите 77 пациенти како една група при користење на различни вредности на индивидуализиран дијализатен натриум, и не се потврди статистички значајна разлика (табела 12).

Табела 12. Приказ на субјективното чувство на жед при користење на различни вредности на индивидуализиран дијализатен натриум.

Индивидуализиран ДНа	Mean±SD	Mediana	IQR	p-вредност
134-136 mmol/L	10.55±3.25	10.50	7.00-13.00	0.774
137-139 mmol/L	10.72±3.41	10.00	8.00-13.00	
>139 mmol/L	12.20±4.81	11.00	9.00-15.00	

p (Kruskal-Wallis тест)

Се анализираше субјективното чувство на жед и поединчно по групи според крвниот притисок. Не се потврди статистички сигнификантно намалување на субјективното чувство на жед кај нормотензивните пациенти при користење на индивидуализиран натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум споредено со стандардниот натриум (mediana 9.00, rang (7.00-13.00) vs mediana 11.00, rang (9.00-13.00), $p=0.171$). Не се најде статистички сигнификантна разлика и кај хипертензивните пациенти (mediana 10.00, rang (9.00-11.00) vs mediana 10.00, rang (9.00-15.00), $p=0.414$). Хипотензивните пациенти, исто така, не покажаа статистички значајна промена на субјективното чувство на жед споредено со стандардниот натриум (15.00 ± 1.41 vs 15.40 ± 2.60 versus, $p=0.749$).

Статистичката анализа за користење на антихипертензивни лекови, потврди дека при индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум, статистички значајно се намали бројот на пациенти што користат блокатори на бета рецептори, АЦЕ инхибитори и блокатори на калциумови канали, споредено со стандардниот дијализатен натриум, додека незначајно статистички се намали бројот на пациенти што користат AP блокатори кај сите 77 пациенти. Пациентите што не користеа антихипертензивни лекови при дијализите со стандарден дијализатен натриум, не користеа антихипертензивни лекови ниту при дијализите со дијализатен натриум, според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум (табела 13).

Табела 13: Употреба на антихипертензивни лекови при стандарден и индивидуализиран дијализатен според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум кај 77 – те испитаници

Антихипертензивен лек	Блокатори на калциумови канали		АЦЕ инхибитори		АР блокатори		Блокатори на бета рецептори	
Користат лекови	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не
Станд На	11	66	15	62	7	70	35	42
Индив На	4	73	2	75	4	73	15	62
р- вредност	0,014*		<0,001*		0,08		<0,001*	

р (McNemar χ^2 тест)

Кај хипертензивните пациенти, при индивидуализација на дијализатниот натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, статистички значајно се намали бројот на пациенти што користат АЦЕ инхибитори и блокатори на бета рецептори споредено со стандардниот дијализатен натриум, додека во групата на нормотензивни пациенти статистички значајно се намали бројот на пациенти што користат блокатори на калциумови канали, АЦЕ инхибитори и блокатори на бета рецептори (табела 14).

Табела 14. Приказ на број на пациенти кои користат антихипертензивни лекови помеѓу нормотензивните и хипертензивните пациенти при стандарден и индивидуализарн дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум

Варијабли	Нормотензивни пациенти								Хипертензивни пациенти							
Тип на антихипертензив	БКК		АЦЕ-И		АРБ		ББР		БКК		АЦЕ-И		АРБ		ББР	
Користат лекови	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не
Станд натриум	8	50	11	47	5	53	27	31	3	11	4	10	2	12	6	8
Индив натриум	5	53	9	49	3	55	13	45	2	12	0	14	1	13	0	14
р-вредност	<0,05*		<0,05*		0,15		<0,001*		0,29		<0,05*		0,62		<0,001*	

р (McNemar χ^2 тест)

БКК= блокатори на калциумови канали, АЦЕ-И=инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим, АРБ=блокатори на ангиотензин рецептори, ББР=блокатори на бета рецептори

Според протоколот на студијата, 1 месец пациентите беа дијализирани со дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот. Меѓутоа, пациентите што беа хипотензивни, заради чести пристапи на колапси и немерливи вредности на крвниот притисок, како и од етички причини, беа исклучени од анализата со овој модел на дијализатен натриум. Вредностите на анализираните варијабли кај останатите 72 пациенти се прикажани во табелата 15.

Табела 15: Вредности на анализираните варијабли кај 72 пациенти дијализирани со дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот.

Варијабла	N	Minimum	Maximum	Mean±SD
СКП пред ХД	72	106.95	148.66	126.96±10.44
ДКП пред ХД	72	54.51	92.72	77.00±9.44
Пулс пред ХД	72	55.59	89.67	70.68±7.87
СКП по ХД	72	98.66	137.95	118.24±9.22
ДКП по ХД	72	48.59	88.95	72.19±8.40
Пулс по ХД	72	53.88	92.68	72.04±8.40
ИДДТ	72	0.34	5.15	1.94±0.74

Со Студентов Т тест беше направена компарација на анализираните варијабли при користење на стандарден дијализатен натриум и дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот. Анализата покажа статистички сигнификантно намалување на сите анализирани варијабли (табела 16).

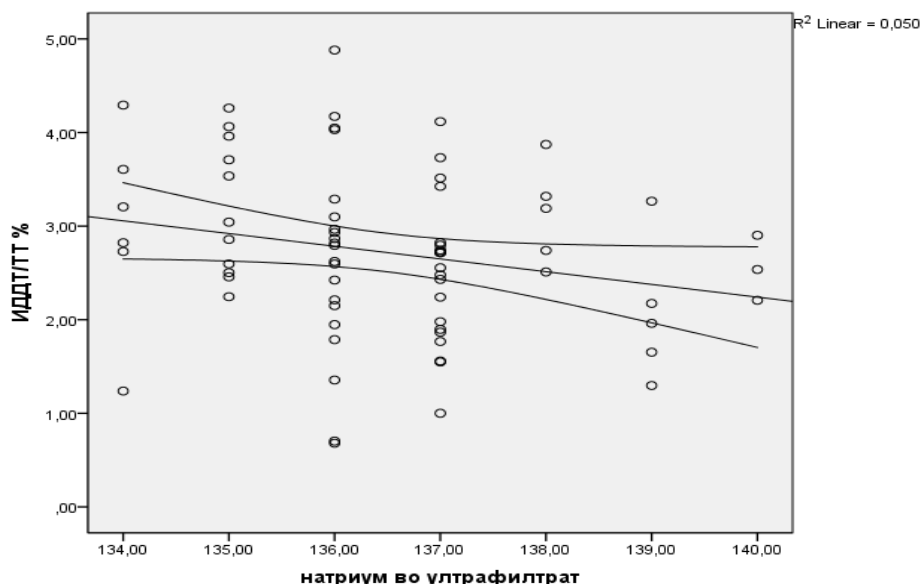
Табела 16. Приказ на компарација на крвниот притисок и пулсот (пред и по хемодијализата) и ИДДТ при користење на стандарден дијализатен натриум и дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот кај 72 пациенти на хронична хемодијализа.

Варијабла	Стандарден натриум Mean±SD	Индивидуализиран натриум Mean±SD	p- вредност
СКП пред ХД	131.64±13.07	126.96±10.44	<0.001*
ДКП пред ХД	80.81±11.12	77.00±9.44	<0.001*
Пулс пред ХД	74.83±8.93	70.68±7.87	<0.001*
СКП по ХД	122.97±12.60	118.24±9.22	<0.001*
ДКП по ХД	75.28±8.74	72.19±8.40	<0.001*
Пулс по ХД	79.72±11.91	72.04±8.40	<0.001*
ИДДТ	2.15±0.80	1.94±0.74	<0.05**

*p<0.001,**p<0.05 (Student ов Т тест)

Не се потврди статистички значајна асоцираност помеѓу дијализатниот натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот и ИДДТ ($r=-0.112$, $p=0.35$). Исто така, не се потврди статистички значајна поврзаност и кога се анализираше ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина со натриум во ултрафилтратот ($r=-0.223$, $p=0.06$) (графикон 9).

Графикон 9. Корелација помеѓу натриум во ултрафилтратот и ИДДТ приспособено на идеалната телесна тежина (ИДДТ/ТТ %) кај 72 испитаници



Кога се поделија пациентите на хипертензивни и нормотензивни според крвниот притисок, кај двете групи се потврди статистички сигнификантно намалување на сите анализирани параметри при користење на дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот споредено со стандардниот дијализатен натриум (табела 17).

Табела 17. Компарација на варијаблите помеѓу стандарден дијализатен натриум и индивидуализиран дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот во двете групи на пациенти (нормотензивни и хипертензивни пациенти)

Варијабли	Нормотензивни пациенти N=58)		Хипертензивни пациенти (N=14)	
Дијал. натриум	Станд. На	Инд. На	Станд. На	Инд. На
СКП пред ХД	126.92±9.71	124.08±8.71*	151.21±2.70	138.91±8.48*
ДКП пред ХД	79.22±10.73	76.86±9.96**	87.40±10.61	77.61±7.17*
Пулс пред ХД	74.42±9.42	70.02±7.81*	76.54±6.54	73.41±7.82*
СКП по ХД	119.95±10.72	116.27±8.62*	135.47±12.42	126.39±7.07*
ДКП по ХД	74.35±8.30	71.75±9.09*	79.14±9.75	74.00±4.36
Пулс по ХД	78.95±12.30	71.07±8.14*	82.91±9.89	76.06±8.58**
ИДДТ	2.15±0.82	1.97±0.78**	2.14±0.75	1.82±0.54*

*p<0.001; **p<0.05(Student ов Т- тест за зависни примероци)

Анализата на асоцираност на дијализатниот натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот и ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина и кај хипертензивни и нормотензивните пациенти, не потврди статистички значајна асоцираност (p=0.474 и p=0.082, соодветно).

Со тестот на Вилкоксон, анализата на субјективното чувство на жед кај 72 испитаници не се покажа статистички значајна разлика при користење на стандарден дијализатен натриум и дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот (p=0,212) (табела 18).

Табела 18: Анализа на субјективното чувство на жед со DTI тест при стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот кај 72 испитаници

Чувство на жед	Mean $\pm$ SD	Mediana	IQR	p вредност
DTI станд	11.42 $\pm$ 3.80	11.00	9.00-13.00	0.212
DTI индив	10.94 $\pm$ 3.33	11.00	9.00-13.00	

p (Wilcoxon тест)

Анализата на субјективното чувство на жед со тестот на Вилкоксон одделно по групи според крвниот притисок, покажа дека хипертензивните и нормотензивните пациенти немаат статистички значајно помало чувство на жед кога беа дијализирани со дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот, споредено со стандардниот дијализатен натриум (mediana 11.00, rang (9.00-13.00) vs mediana 11.00, rang (9.00-13.00) и mediana 11.00, rang (9.00-13.00) vs mediana 11.00, rang (9.00-13.00), соодветно) (табела 19).

Табела 19. Приказ на субјективното чувство на жед кај хипертензивните и нормотензивните пациенти при користење на стандарден дијализатен натриум и индивидуализиран дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот.

	Нормотензивни пациенти (N=58)		Хипертензивни пациенти (N=14)	
Чувство на жед	Mean $\pm$ SD	Mediana (IQR)	Mean $\pm$ SD	Mediana (IQR)
DTI станд	10.94 $\pm$ 3.21	11.00(9.00-13.00)	12.00 $\pm$ 5.47	11.00(9.00-13.00)
DTI индив	10.79 $\pm$ 2.98	11.00(9.00-13.00)	10.14 $\pm$ 3.82	11.00(9.00-13.00)
p-вредност	0.817		0.817	

p(Wilcoxon тест)

При користење на *stepwise* моделот на дијализатен натриум (почеток на дијализа со дијализатен натриум од 138 mmol/L и негово намалување секоја недела за 1 mmol/L натриум во наредните 4 недели) се добија следните вредности на анализираните параметри (СКП, ДКП и пулс пред и по хемодијализата и ИДДТ), прикажани во табелата 20.

Табела 20. Приказ на анализираните варијабли пред и по хемодијализата и ИДДТ кај 77 пациенти при користење на *stepwise* моделот на дијализатен натриум.

Варијабла	N	Minimum	Maximum	Mean $\pm$ SD
СКП пред ХД	77	65.00	160.00	128.54 $\pm$ 18.15
ДКП пред ХД	77	42.25	97.14	78.26 $\pm$ 12.17
Пулс пред ХД	77	55.14	89.89	74.91 $\pm$ 8.51
СКП по ХД	77	50.74	137.78	117.75 $\pm$ 17.36
ДКП по ХД	77	33.14	90.02	71.60 $\pm$ 11.11
Пулс по ХД	77	61.00	102.22	78.73 $\pm$ 9.50
ИДДТ	77	0.55	3.90	1.93 $\pm$ 0.62

Компарацијата на моделот стандарден дијализатен натриум и *stepwise* моделот на дијализатен натриум за анализираните варијабли (СКП, ДКП и пулсот пред и по хемодијализата, како и ИДДТ), покажа статистичко сигнификантно намалување на ДКП пред ХД за 0.97 mm Hg, а ДКП по хемодијализата статистички значајно се намали за 2.22 mm Hg при користење на *stepwise* моделот. СКП постхемодијализно сигнификантно се намали за 2.05 mm Hg при користење на *stepwise* моделот на дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (табела 21).

Табела 21. Компарација на варијаблите помеѓу стандарден дијализатен натриум и *stepwise* моделот на дијализатен натриум кај 77 испитаници.

Варијабла	Стандарден натриум	Step wise модел	p- вредност
СКП пред ХД	128.28±18.22	128.54±18.15	0.607
ДКП пред ХД	79.23±12.68	78.26±12.17	<0.005**
Пулс пред ХД	74.83±8.77	74.91±8.51	0.857
СКП по ХД	119.80±17.52	117.75±17.36	<0.005**
ДКП по ХД	73.85±10.56	71.60±11.11	<0.005**
Пулс по ХД	79.75±11.65	78.73±9.50	0.206
ИДДТ	2.17±0.79	1.93±0.62	<0.001*

*p<0.001;**p<0.05 (Student T- тест за зависни примероци)

Кога се направи поделба на 3 групи пациенти (нормотензивни, хипертензивни и хипотензивни) се покажа следното: нормотензивните пациенти имаа статистички сигнификантно намалување само на СКП пред ХД споредено со стандардниот дијализатен натриум (126.92±9.71 vs 126.04±9.73, p=0.004) и ИДДТ (2.15±0.82 vs 1.81±0.56, p<0.001); кај хипертензивните пациенти се потврди статистички сигнификантно зголемување на СКП пред ХД (p<0.001) и намалување на ДКП пред и по ХД (p<0.01), и статистички несигнификантно зголемување во ИДДТ споредено со стандардниот дијализатен натриум (2.14±0.75 vs 2.17±0.57, p=0.906); хипотензивните пациенти имаа статистички сигнификантно намалување на ДКП по ХД споредено со стандардниот дијализатен натриум (53.17±13.78 vs 44.99±10.88, p=0.006), додека ИДДТ статистички несигнификантно се зголеми (2.53±0.57 vs 2.71±0.36, p=0.491) (табела 22).

Табела 22. Компарација на варијаблите помеѓу стандарден дијализатен натриум и индивидуализиран дијализатен натриум според *stepwise* моделот во трите групи на пациенти (нормотензивни, хипертензивни и хипотензивни пациенти)

Варијабли	Нормотензивни пациенти N=58		Хипертензивни пациенти N=14		Хипотензивни пациенти N=5	
Дијал.На	сНа	иНа	сНа	иНа	сНа	иНа
СКП пред ХД	126.92±9.71	126.04±9.73*	151.21±2.70	153.39±2.89**	79.81±11.78	87.92±23.87
ДКП пред ХД	79.22±10.73	78.71±10.31	87.40±10.61	84.29±9.82*	56.58±13.14	56.13±15.59
Пулс пред ХД	74.42±9.42	73.48±8.61*	76.54±6.54	79.28±6.46*	74.73±6.76	79.20±8.09
СКП по ХД	119.95±10.72	119.29±10.83	135.47±12.42	128.84±9.35*	74.18±15.14	68.74±17.74
ДКП по ХД	74.35±8.30	73.30±7.95	79.14±9.75	74.06±10.82*	53.17±13.78	44.99±10.88*
Пулс по ХД	78.95±12.30	77.88±10.26	82.91±9.89	81.54±6.41	80.25±7.64	80.69±6.09
ИДДТ	2.15±0.82	1.81±0.56**	2,14±0.75	2.17±0.57	2.53±0.57	2.71±0.81

**p<0.001;* p<0.05(Student-ов Т тест за зависни примероци)

Анализата на субјективното чувство на жед кај сите 77 пациенти како една група со користење на тестот на Вилкоксон при дијализатен натриум според *stepwise*) моделот, покажа статистички несигнификатно зголемување на жедта споредено со стандардниот дијализатен натриум (p=0.136)(табела 23).

Табела 23: Анализа на субјективното чувство на жед со DTI тест при стандарден дијализатен натриум и индивидуализиран дијализатен натриум според *stepwise* моделот кај 77 испитаници

Чувство на жед	Mean ±SD	Mediana	IQR	p вредност
DTI станд	11.42±3.80	11.00	9.00-13.00	0.136
DTI индив	12.01±3.57	11.00	9.00-15.00	

p(Wilcoxon тест)

Кога се анализираше со Вилкоксоновиот тест, субјективното чувство на жед одделно по групи пациенти според крвниот притисок, во ниту една група пациенти не се покажа статистички значајна промена во субјективното чувство на жед при користење на

стандардниот дијализатен натриум и *stepwise* моделот на дијализатен натриум (табела 24).

Табела 24. Приказ на субјективното чувство на жед кај трите групи на пациенти при стандарден дијализатен натриум и *stepwise* модел на дијализатен натриум анализирано со тестот на Вилкоксон

	Нормотензивни пациенти N=58		Хипертензивни пациенти N=14		Хипотензивни пациенти N=5	
Чувство на жед	Mean±SD	Mediana (IQR)	Mean±SD	Mediana (IQR)	Mean±SD	Mediana (IQR)
DTI станд	10.94±3.21	11.00(9.00-13.00)	12.00±5.47	11.00(9.00-13.00)	15.40±2.60	15.00(13.00-19.00)
DTI индив	11.68±3.54	11.00(9.00-15.00)	12.14±3.20	11.00(11.00-13.00)	15.40±3.84	15.00(13.00-19.00)
р-вредност	0.116		0.759		1.00	

P (Wilcoxon test)

Последниот модел на дијализатен натриум беше профилиран натриум (почеток на ХД со дијализатен натриум 144 mmol/L и негово постепено намалување до 136 mmol/L на последниот час од истата ХД сесија). Вредностите на анализираните варијабли се прикажани на табелата 25.

Табела 25: Приказ на анализираните варијабли на 77 пациенти дијализирани со профилиран дијализатен натриум (почеток на ХД со дијализатен натриум 144 mmol/L и намалување до 136 mmol/L на последниот час од сесијата)

Варијабла	N	Minimum	Maximum	Mean±SD
СКП пред ХД	77	67.07	160.00	132.09±17.65
ДКП пред ХД	77	44.16	105.55	80.36±12.84
Пулс пред ХД	77	57.00	93.37	75.97±8.40
СКП по ХД	77	56.00	155.98	121.33±18.03
ДКП по ХД	77	38.01	96.66	75.04±10.22
Пулс по ХД	77	57.00	113.00	80.05±11.48

ИДДТ	77	0.45	5.78	2.28±0.82
------	----	------	------	-----------

Со Студентовиот Т тест ги споредуваме анализираните варијабли (СКП, ДКП и пулс пред и постхемодијализно и ИДДТ) кај сите пациенти како една група при користење на двата модела на дијализатен натриум: стандарден и профилиран. Анализата покажа статистички сигнификантно зголемување на сите параметри, освен на пулсот по хемодијализата (табела 26).

Табела 26. Компарација на варијаблите помеѓу стандарден дијализатен натриум и профилиран дијализатен натриум кај 77 испитаници.

Варијабла	Стандарден натриум	Профилиран натриум	р- вредност
СКП пред ХД	128.28±18.22	132.09±17.65	<0.001*
ДКП пред ХД	79.23±12.68	80.36±12.84	<0.001*
Пулс пред ХД	74.83±8.77	75.97±8.40	<0.005**
СКП по ХД	119.80±17.52	121.33±18.03	<0.001*
ДКП по ХД	73.85±10.56	75.04±10.22	<0.001*
Пулс по ХД	79.75±11.65	80.05±11.48	0.177
ИДДТ	2.17±0.79	2.28±0.82	<0.001*

* $p < 0.001$ (Student-ов Т тест за зависни примероци)

Кога се направи поделба на нормотензивни, хипотензивни и хипертензивни се потврди следното: хипертензивните пациенти имаа статистички сигнификантно зголемување на СКП пред ХД за 3.37 mm Hg при профилиран дијализатен натриум споредено со стандардниот (151.21±2.70 vs 154.58±5.02, $p=0.021$). Исто така, сигнификантно се зголеми ДКП пред ХД за 2.41 mm Hg и ИДДТ за 0.15 kg при дијализите со профилиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (87.40±10.61 vs 89.81±10.64, $p=0.007$ и 2.14±0.75 vs 2.29±0.74, $p=0.012$, соодветно), другите параметри беа зголемени, но статистички незначајно. Кај нормотензивните пациенти се покажа статистички сигнификантно зголемување на сите параметри споредено со стандардниот дијализатен

натриум. При анализа на хипотензивните пациенти се покажа статистички сигнификантно зголемување на ДКП пред ХД за 0.76 mm Hg и ИДДТ за 0.2 kg при дијализите со профилиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (56.58 ± 13.14 vs 57.34 ± 12.91 , $p=0.003$ и 2.53 ± 0.57 vs 2.73 ± 0.55 , $p=0.006$, соодветно), другите параметри беа зголемени во споредба со стандардниот дијализатен натриум, но статистички незначајно (табела 27).

Табела 27. Компарација на варијаблите помеѓу стандарден дијализатен натриум и профилиран дијализатен натриум во трите групи на пациенти (нормотензивни, хипертензивни и хипотензивни пациенти)

Варијабли	Нормотензивни пациенти N=58		Хипертензивни пациенти N=14		Хипотензивни пациенти N=5	
Дијали. На	Станд. На	Проф. На	Станд. На	Проф. На	Станд. На	Проф. На
СКП пред ХД	126.92±9.71	130.20±9.52**	151.21±2.70	154.58±5.02*	79.81±11.78	91.09±24.98
ДКП пред ХД	79.22±10.73	80.07±10.68**	87.40±10.61	89.81±10.64**	56.58±13.14	57.34±12.91**
Пулс пред ХД	74.42±9.42	75.98±9.04*	76.54±6.54	75.67±6.55	74.73±6.76	76.76±5.93
СКП по ХД	119.95±10.72	120.95±11.39*	135.47±12.42	137.99±14.44	74.18±15.14	79.09±21.12
ДКП по ХД	74.35±8.30	75.68±8.35**	79.14±9.75	79.97±6.64	53.17±13.78	53.84±13.96
Пулс по ХД	78.95±12.30	79.07±12.00	82.91±9.89	83.65±10.20	80.25±7.64	81.41±7.16
ИДДТ	2.15±0.82	2.24±0.85**	2.14±0.75	2.29±0.74*	2.53±0.57	2.73±0.15**

** $p<0.001$; * $p<0.05$ (Student ов Т тест за зависни примероци)

Со тестот на Вилкоксон статистички беше анализирано субјективното чувство на жед кај сите 77 пациенти како една група. Со анализата се покажа статистички значајно зголемување на жедта при профилиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум ($p<0.001$) (табела 28).

Табела 28: Анализа на субјективното чувство на жед со DTI тест при стандарден и профилиран дијализатен натриум кај 77 испитаници

Чувство на жед	Mean±SD	Mediana	IQR	p - вредност
DTI станд	11.42±3.80	11.00	9.00-13.00	0.000*
DTI профилиран	12.63±3.09	13.00	11.00-15.00	

p(Wilcoxon тест)

Со анализата на субјективното чувство на жед одделно по групи се потврди дека хипертензивните пациенти немаат статистички значајна промена (12.00 ± 5.47 vs 12.42 ± 2.65), додека нормотензивните и хипотензивните пациенти имаа статистички значајно зголемување на субјективното чувство на жед при дијализите со профилиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (10.94 ± 3.21 vs 12.31 ± 3.00 и 15.40 ± 2.60 vs 17.00 ± 2.00 , соодветно) (табела 29) .

Табела 29. Приказ на субјективното чувство на жед анализирано одделно по групи со користење на тестот на Вилкоксон при профилиран дијализатен натриум

	Нормотензивни пациенти N=58		Хипертензивни пациенти N=14		Хипотензивни пациенти N=5	
Чувство на жед	Mean±SD	Mediana (IQR)	Mean±SD	Mediana (IQR)	Mean±SD	Mediana (IQR)
DTI станд	10.94±3.21	11.00(9.00-13.00)	12.00±5.47	10.00(9.00-13.00)	15.40±2.60	15.00(13.00-19.00)
DTI индив	12.31±3.00	13.00(11.00-15.00)	12.14±3.20	12.00(11.00-13.00)	17.00±2.00	15.00(13.00-19.00)
p- вредност	0.003*		0.11		0.016*	

Интрадијализни компликации (мускулни крампи, пристапи на хипотензија, мачнина..) при користење на дијализатен натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, имаа тројца пациенти (мускулни крампи) и еден пациент пристап на хипотензија кај нормотензивните пациенти. Другите две групи беа без несакани ефекти. При користење на дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот, хипотензивните пациенти беа исклучени од анализа поради честите пристапи на хипотензии, мускулни крампи, немерливи вредности на крвен

притисок, додека кај нормотензивните пациенти само 4 пациенти имаа пристапи на хипотензија и 4 пациенти беа со мускулни крампи во текот на хемодијализата. При користење на *stepwise* моделот на дијализатен натриум и профилиран дијализатен натриум, во ниту една група на пациенти не се регистрираа несакани ефекти.

Со анализата од првата фаза на иследувањето при споредба на сите четири модела на дијализатен натриум, се покажа дека најдобар ефект врз крвниот притисок (стабилизирање на крвниот притисок кај нормотензивните и хипотензивните пациенти и намалување на покачениот, нерегулиран крвен притисок кај хипертензивните пациенти), следено со намалување во ИДДТ и најмал број на забележани несакани ефекти, имаше при индивидуализацијата на дијализатниот натриум според предхемодијализните плазматски концентрации на натриум.

Во втората фаза пациентите се дијализираа со дијализатен натриум според пред ХД плазматска концентрација на натриум. Анализата на параметрите за адекватност на дијализа со користење на Студентовиот Т тест покажа статистички значајно зголемување на Kt/V и URR при дијализите со индивидуализиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (1.50 ± 0.24 vs 1.36 ± 0.22 , $p=0.000$ и 70.80 ± 5.24 vs 67.00 ± 6.23 , $p=0.000$, соодветно). Анализата на нутритивниот статус, изразено преку нивото на серумски албумин, BMI и PCR (protein catabolic rate), потврди дека нема сигнификантна разлика во BMI при користење на индивидуализиран и стандарден дијализатен натриум (23.96 ± 3.82 vs 24.12 ± 4.07 , $p=0.312$), додека PCR значајно статистички се зголеми (0.90 ± 0.01 vs 0.83 ± 0.021 , $p=0.001$). Нивото на серумскиот албумин, исто така, статистички значајно се зголеми (табела 30).

Табела 30: Приказ на серумското ниво на албумин при користење на индивидуализиран и стандарден дијализатен натриум анализирано со тестот на Вилкоксон

Варијабла	Mean $\pm$ SD	Mediana	IQR	p-вредност
Албумин (инд)	38.28 $\pm$ 3.80	39.06	21.53-42.66	0.000
Албумин (станд)	34.46 $\pm$ 2.53	36.90	26.95-40.00	

Статистички значајно се намали нивото на уреа и креатинин при индивидуализиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (20.59 ± 3.07 vs 22.04 ± 3.42 , $p < 0.001$ и 755.19 ± 133.95 vs 791.89 ± 163.01 , $p < 0.001$, соодветно). Нивото на хемоглобин статистички значајно се зголеми при индивидуализиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум. (120.32 ± 10.14 vs 114.62 ± 10.34 , $p < 0.001$) Нивото на феритин беше анализирано со тестот на Вилкоксон и не покажа статистички значајно разлика ($p = 0.444$).

Беше направена и анализа на електролитниот статус која потврди дека нема статистички значајна промена во серумскиот натриум при користење на стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум, додека нивото на серумскиот калиум, статистички сигнификантно се намали. Нивото на серумскиот калциум, серумскиот фосфор, калциум-фосфор, продуктот и нивото на PTH статистички значајно не се променија при користење на двата модела дијализатен натриум (табела 31).

Табела 31. Приказ на електролитниот статус при користење на стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум.

Варијабла	Стандарден дијализатен На	Индивидуализиран дијализатен На	p-вредност
Серумски Na	137.20 ± 1.37	136.96 ± 1.29	0.77
Серумски K	5.62 ± 0.60	5.15 ± 0.94	$< 0.001^*$
Серумски Ca	2.31 ± 0.14	2.33 ± 0.14	0.262
Серумски iP	1.48 ± 0.35	1.43 ± 0.35	0.156
СахР продукт	3.44 ± 0.91	3.36 ± 0.95	0.358
PTH	405.49 ± 421.39	432.48 ± 463.68	0.234

Во три наврати во тек на втората фаза кај пациентите беше направена ехокардиографија. Основните ехокардиографски параметри се дадени во табела 32.

Табела 32. Приказ на ехокардиографските параметри кај пациенти дијализирани со индивидуализиран дијализатен натриум

Варијабла	Minimum	Maximum	Mean±SD
LVd	34.00	62.00	46.52±7.48
LVs	21.00	51.00	32.32±6.98
RVd	18.00	34.00	23.26±3.28
EF	35.00	70.00	58.30±7.54
E/A	0.40	2.04	0.77±0.28
E/Ea	0.78	20.40	8.82±3.25

Кај 6 пациенти не можеше да се одреди E/A односот заради забележана срцева аритмија (атријален фиброфлатер = АФФ). Кај 9,8 % од анализираниите пациенти E/A односот беше под 1, односно имаа левокоморна дијастолна дисфункција. Статистичката анализа покажа статистички значајно намалување на левокоморната маса и индексот на левокоморната маса, но без статистички значајна промена во релативната дебелина на сидот (RWT relative wall thicknes), кога пациентите беа дијализирани со дијализатен натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (табела 33).

Табела 33: Приказ на компарација на ехокардиографските параметри со стандарден дијализатен натриум и дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на серумски натриум.

Варијабли	Станд. ДНа	Индив. ДНа	p- вредност
LVM	236.26±72.58	189.79±63.06	<0.001*
LVMi	140.52±42.23	112.47±35.10	<0.001*
RWT	0.45±0.08	0.44±0.09	0.181
LVd	52.86±6.45	48.33±6.55	<0.001*
LVs	34.19±6.21	33.38±5.65	0.466
LA	41.38±6.59	40.76±7.54	0.582
IVS	13.62±1.35	12.29±1.41	<0.001*

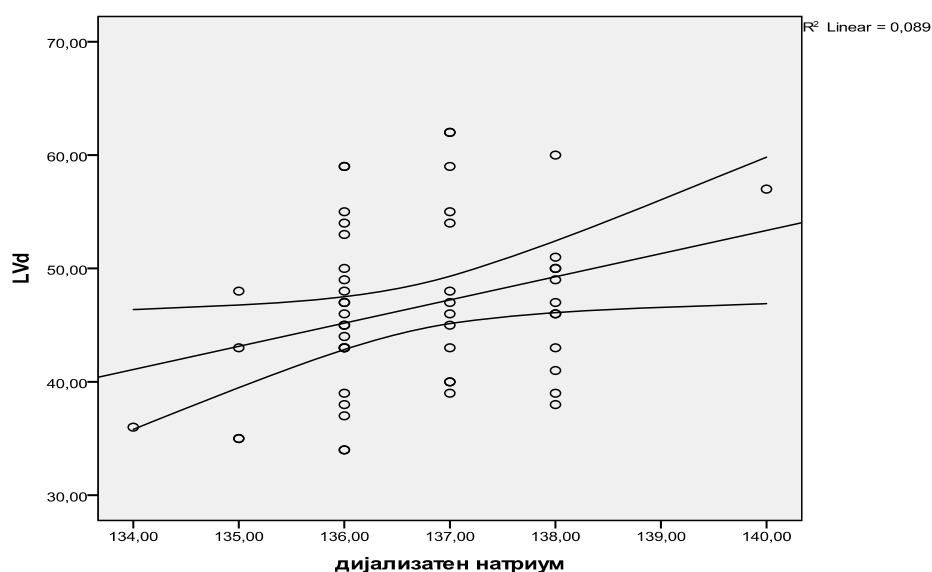
LVM и LVMI (левокоморната хипертрофија) беше градирана во 4 подгрупи: група 1: во референтни вредности; група 2: блага хипертрофија; група 3: умерена хипертрофија и група 4: назначена хипертрофија (табела 34).

Табела 34: Градирање на левокоморната хипертрофија изразена преку LVM и LVMI при индивидуализација на дијализатен натриум

Градус на лево коморна хипертрофија	LVM	LVMI
Нема хипертрофија	149.43±34.13	87.35±15.40
Блага хипертрофија	209.00±38.75	103.20±12.75
Умерена хипертрофија	248.28±42.32	123.50±13.60
Назначена хипертрофија	279.57±54.31	161.28±17.33

Се потврди статистички значајна асоцираност на индивидуализираниот дијализатен натриум со дијаметар на ЛВ во дијастола ($r=0.298$, $p=0.03$), двата параметри беа во позитивна асоцираност (графикон 10).

Графикон 10. Приказ на корелација меѓу индивидуализираниот дијализатен натриум и димензијата на левата комора во дијастола.



При квантифицирање на асоцираноста со линеарна регресивна анализа се потврди дека со пораст на дијализатниот натриум за 1 mmol/L се зголемува димензијата на левата комора во дијастола за 2,04 mm, односно кај 8,9% од дијализните пациенти, промената на димензијата на левата комора во дијастола може да се објасни со промена на дијализниот натриум (табела 35).

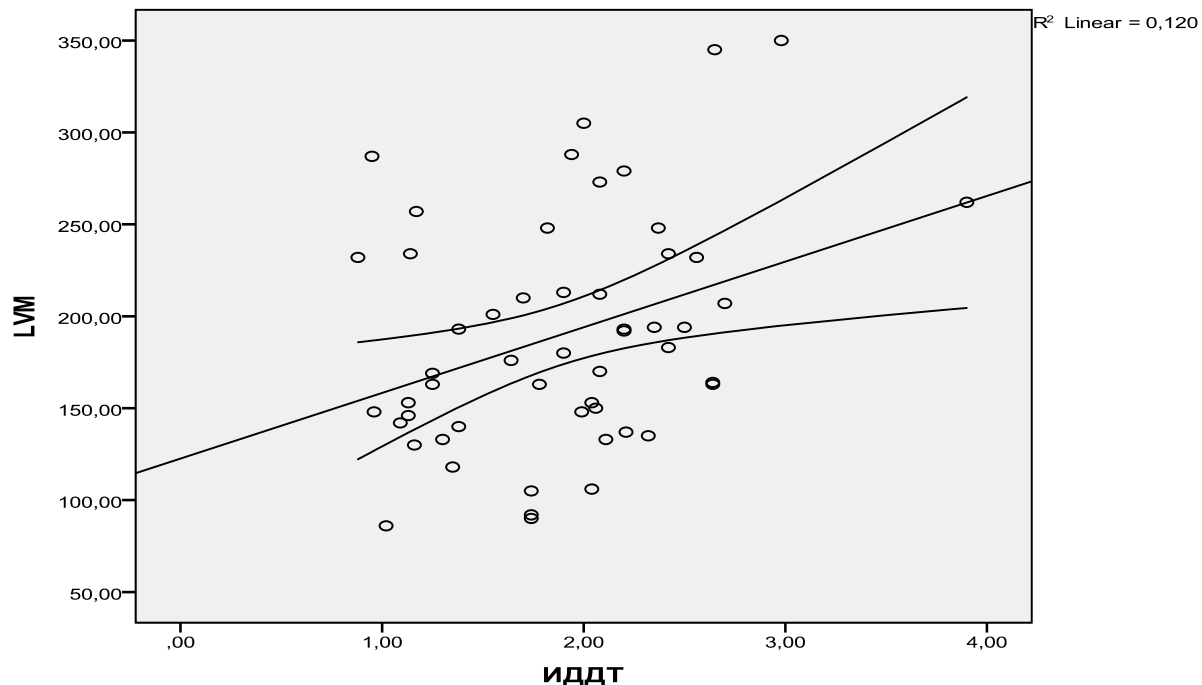
Табела 35. Приказ на јачината на корелацијата помеѓу димензијата на левата комора во дијастола и индивидуализираниот дијализатен натриум со користење на логистичка регресивна анализа.

Варијабли		Нестандардизиран коефициент		Стандардизиран коефициент	Т	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
	LVd	-232.834	125.87		-1.858	0.069
	ДНа	2.044	0.917	0.298	2.230	0.030

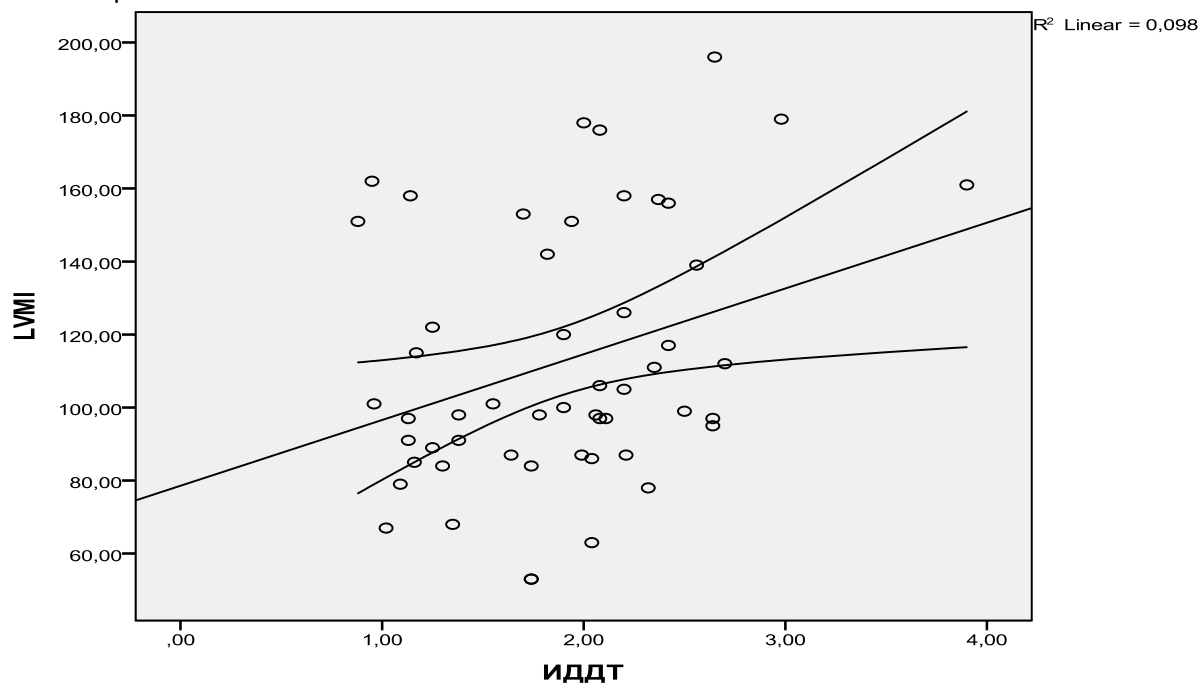
Не се потврди статистички значајна асоцираност помеѓу индивидуализираниот дијализатен натриум со дијаметарот на левата комора во систола и десната комора. Исто така, статистичката анализа не покажа значајна асоцираност со маркерот за дијастолна дисфункција на левата комора (Е/А односот) и со посензитивниот маркер за дијастолна левокоморна дисфункција (Е/Еа однос) ($r=0.172, p=0.227$; $r=-0.47, p=0.744$, соодветно) со индивидуализираниот дијализатен натриум.

Кога се анализираше асоцираноста на ИДДТ и левокоморната маса, како и ИДДТ и индексот на левокоморната маса, се покажа статистички значајна позитивна асоцираност меѓу анализираните параметри ($r=0.346, p=0.011$, $r=0.314, p=0.022$, соодветно), односно со зголемување на ИДДТ се зголемува левокоморната маса и индексот на левокоморната маса (графикони 11 и 12). Со логистичка регресивна анализа се потврди дека порастот на ИДДТ за 1 kg ја зголемува левокоморната маса за 35 g, односно зголемувањето на левокоморната маса кај 12% од дијализните пациенти се должи на зголемено ИДДТ (табела 36).

Графикон 11. Приказ на корелацијата помеѓу ИДДТ и левокоморната маса кај пациентите при индивидуализиран дијализатен натриум.



Графикон 12: Приказ на линеарната асоцираност помеѓу ИДДТ и индексот на левокоморната маса



Табела 36. Приказ на логистичка линеарна регресивна анализа за влијанието на ИДДТ врз левокоморната маса

Варијабли		Нестандардизиран коефициент		Стандардизиран коефициент	t	p
		B	Std. Error	Beta		
	LVM	122,620	26,778		4,579	,000
	ИДДТ	35,698	13,546	,346	2,635	,011

Пациентите беа поделени во 2 подгрупи во зависност од големината на индивидуализираниот дијализатен натриум: група 1: дијализатен натриум 134-136 mmol/L и дијализатен натриум 137-138 mmol/L. Статистичката анализа на двете групи во однос на лабораториските параметри не покажа статистички значајна разлика. Анализата на ехокардиографските параметри потврди зголемување на дијаметарот на левата комора во систола и дијастола при дијализите со дијализатен натриум од 137-138 mmol/L во споредба со дијализатен натриум 134-136 mmol/L, но статистички незначајно. Се потврди само статистички значајна разлика во RWT, односно истата беше статистички помала при дијализатен натриум 137-138 mmol/L споредено со дијализатен натриум 134-136 mmol/L (табела 37).

Табела 37: Приказ на компарацијата на ехокардиографските параметри при користење на различен индивидуализиран дијализатен натриум.

Варијабла	Диј. натриум 134-136 mmol/L (N=39)	Диј. натриум 137-138 mmol/L (N=33)	p-вредност
LVd	44.61±7.41	48.34±7.34	0.06
LVs	30.34±6.48	34.07±7.24	0.074
EF	59.38±7.08	57.19±8.09	0.345
E/A	0.76±0.18	0.77±0.35	0.847
E/Ea	8.76±3.89	8.89±2.72	0.889
LVM	190.69±58.18	190.92±69.09	0.991
LVMi	114.53±33.05	111.38±37.92	0.776
RWT	0.49±0.08	0.42±0.06	0.002*

Беа анализирани и промените на електрокардиограмот (ЕКГ) кај пациентите при дијализите со индивидуализиран дијализатен натриум прикажани во табела 38.

Табела 38. Приказ на ЕКГ промените кај пациентите дијализирани со индивидуализиран дијализатен натриум

ЕКГ варијабла	ЕКГ промена	Број на пациенти
ритам	Синус	47
	АФФ	6
Блок на гранка	Нема	42
	ЛБББ/РБББ	11
Левокоморна хипертрофија	Нема	38
	Има	15
Т бран	Позитивен	33
	Негативен	20
СТ сегмент	Изоелектричен	35
	Депресија/елевација	18
екстрасистоли	Нема	48
	Има	5

Со тестот на Вилкоксон се анализираше субјективното чувство на жед и степенот на функционалност одреден со скалата на Карнофски, при што се потврди статистички значајно зголемување на степенот на функционалност при индивидуализиран дијализатен натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум (67.17 ± 18.09 vs 59.78 ± 14.83 , $p < 0.001$), како и статистички значајно намалување на субјективното чувство на жед (4.82 ± 3.87 vs 7.47 ± 3.97 , $p < 0.001$) (табела 39 и табела 40).

Табела 39. Приказ на степенот на функционалност одреден со скалата на Карнофски при дијализите со стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум.

Степен на функционалност според Карнофски скала				
Варијабла	mean±SD	mediana	IQR	p-вредност
Стандарден ДНа	59.78±14.83	60	30-100	<0.001
Индивидуализиран ДНа	67.17±18.09	60	40-100	

p(Wilcoxon тест)

Табела 40: Приказ на степенот на жед одредено со користење на DTI тестот при стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум

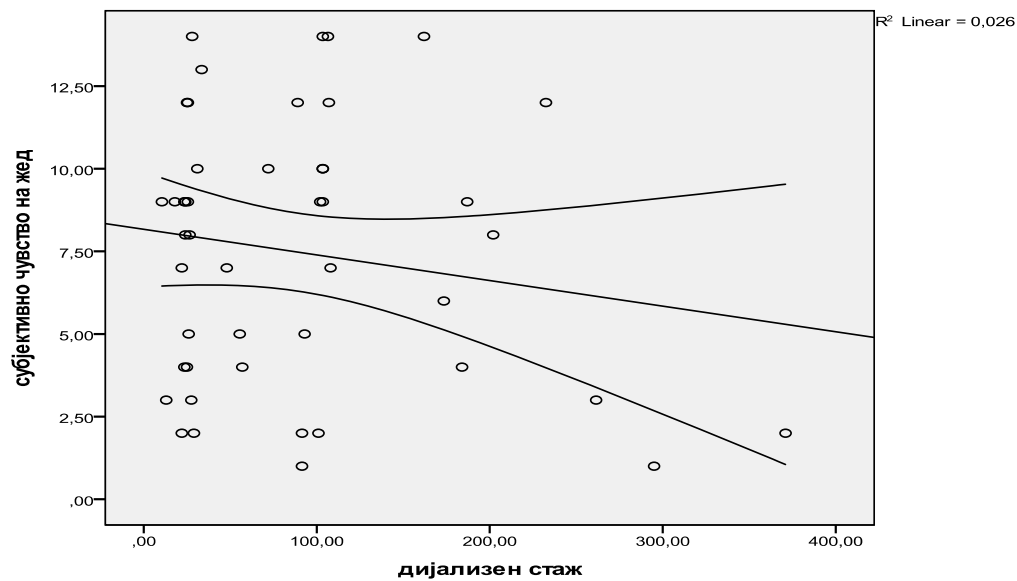
Субјективно чувство на жед				
Варијабла	mean±SD	mediana	IQR	p-вредност
Стандарден ДНа	7.47±3.97	8	1-14	<0.001
Индивидуализиран ДНа	4.82±3.87	4	0-13	

p(Wilcoxon тест)

Не се потврди статистички значајна асоцираност на индивидуализираниот натриум и степенот на функционалност, ниту пак асоцираност помеѓу дијализатниот натриум и субјективното чувство на жед.

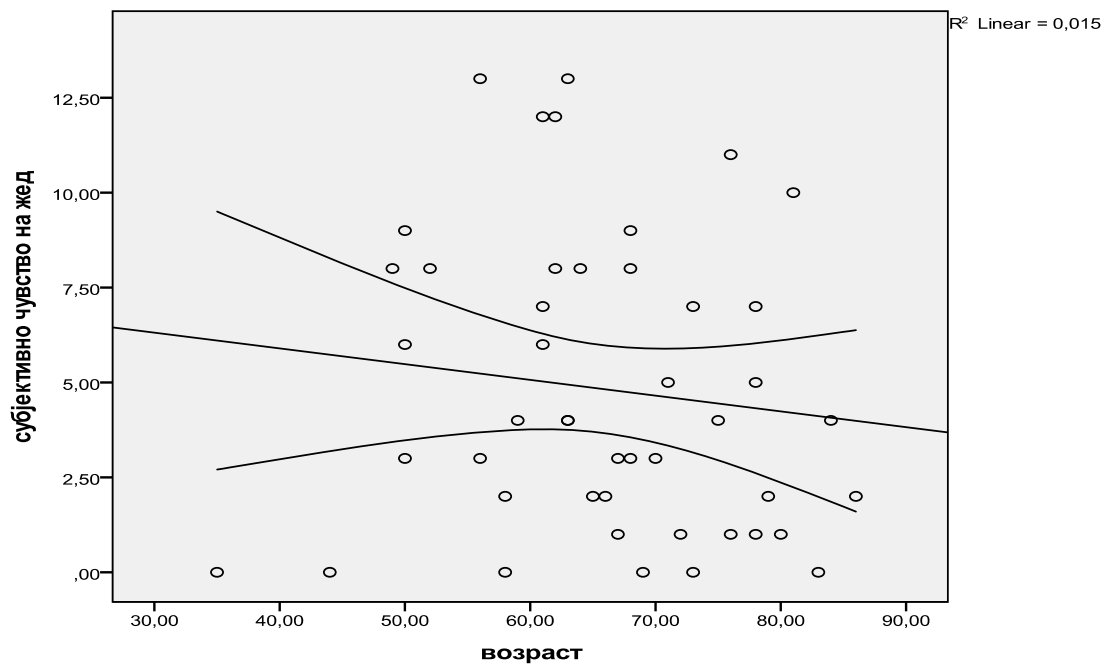
Анализата на поврзаноста помеѓу дијализниот стаж и субјективното чувство на жед, покажа обратна асоцираност, но статистички незначајна ($r=-0.161$, $p=0.285$), односно пациентите со помал дијализен стаж имаат поголема жед (графикон 13).

Графикон 13: Приказ на асоцираноста помеѓу дијализниот стаж и субјективното чувство на жед



Кога го анализиравме субјективното чувство на жед, во однос на возраста, се потврди дека постарите пациенти имаат помало чувство на жед во однос на помладите ($r=-0.121$, $p=0.425$) (графикон 14).

Графикон 14. Приказ на негативна асоцираност на возраста и субјективното чувство на жед



Анализата на антропометриските параметри (AC, BSF, TSF) кај пациентите дијализирани со индивидуализиран дијализатен натриум е прикажана во табела 41.

Табела 41: Приказ на антрометриските параметри кај пациентите дијализирани со индивидуализиран дијализатен натриум

Варијабла	Minimum	Maximum	Mean±SD
AC	17.10	33.50	26.34±3.39
BSF	0.30	4.35	1.31±0.77
TSF	0.50	3.70	1.66±0.69

Анализата на корелацијата помеѓу дијализатниот натриум и антропометриските параметри не покажа статистички значајна асоцираност со ниту еден антропометриски параметар ($p>0.05$).

Во текот на истражувањето имаше 7 хоспитализации (4 поради кардиоваскуларна етиологија, 1 за малфункција на васкуларен пристап, 1 бронхопневмонија и 1 за паратиреидектомија). Исто така, починаа 7 пациенти (6 пациенти од кардиоваскуларна етиологија и 1 политраума).

Со користење на тестот на Мен-Витни се анализираат разликите на лабораториските параметри меѓу починатите и пациенти што ја завршија студијата, прикажани во табелата 42. Со анализата се потврди дека постои статистичка значајна разлика во адекватноста на дијализата (Kt/V и URR), серумски натриум, калиум, фосфор и албумин, како и CRP (C-reactive protein). Исто така, се потврди дека починатите пациенти имаат поголема стапка на кардиоваскуларен коморбидитет споредено со преживеаните ($p<0.05$).

Табела 42. Приказ на разликите во анализираните варијабли меѓу починатите и пациентите што ја завршија студијата.

Варијабла	Преживеани (N=70)	Починати (N=7)	
	Mean±SD	Mean±SD	p-вредност
Возраст	65.00±10.47	69.00±9.20	0.599
Траење на ХД сесија	258.60±14.89	254.08±14.04	0.644
Kt/V	1.54±0.23	1.29±0.12	0.005*

URR	71.55±5.06	65.90±3.69	0.007*
PCR	0.91±0.12	0.82±0.13	0.207
Хемоглобин	121.31±9.38	113.86±13.26	0.121
Уреа	20.91±2.87	18.47±3.72	0.115
Креатинин	767.61±132.89	673.63±118.82	0.128
Натриум	136.85±1.33	137.71±0.77	0.018*
Калиум	5.21±0.96	4.82±0.70	0.036*
Калциум	2.33±0.13	2.35±0.20	1.00
Фосфор	1.18±0.33	1.73±0.35	0.024*
Албумин	39.18±1.98	32.40±7.04	0.003*
CRP	6.09±5.73	21.50±17.18	0.004*
Феритин	265.81±178.20	206.24±141.46	0.478
PTH	421.65±461.98	503.70±505.80	0.636
Дија. Натриум	136.63±1.12	136.85±0.89	0.552
На по ХД	134.77±2.20	135.00±1.15	0.712

p(Mann Whitney test)

Со бинарна логистичка регресивна униваријантна анализа се покажа дека сигнификантни предикторни фактори за морталитет кај пациентите дијализирани со индивидуализиран дијализатен натриум според пред ХД-те плазматски концентрации на натриум се Kt/V, URR и CRP, прикажани во табелата 43. Односно, пациентите со Kt/V под 1.2 имаат 8.8 пати поголем ризик за морталитет, споредено со пациентите со Kt/V над 1.2. Исто така, пациентите со URR под 65% имаат 10.933 пати поголем ризик за морталитет во однос на пациентите со URR над 65%, и пациентите со CRP над 10 mg/L имаат 10.278 пати поголем ризик за морталитет, споредено со пациентите со CRP под 10 mg/L, доколку се дијализираат со индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум. Серумскиот натриум, калиум, фосфор и албумин не се потврдија како статистички значајни предиктивни фактори за морталитет (0.999; 0.343; 0.299; 0.998 соодветно).

Табела 43. Приказ на бинарна логистичка регресивна униваријантна анализа на предиктивните фактори асоцирани со mortalитет кај пациенти дијализирани со индивидуализиран натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум.

Варијабла	OR 95% CI за OR	p-вредност
Kt/V <1.2	8.800 (1.008-76.863)	0.049*
URR < 65%	10.933 (1.878-63.644)	0.008*
CRP>10 mg/L	10.278 (1.709-61.826)	0.011*

За да се детерминираат независните сигнификантни предикторни фактори за mortalитет кај дијализните пациенти, дијализирани со индивидуализиран дијализатен натриум, беше направена и мултиваријантна бинарна логистичка регресивна анализа. Како потенцијално асоцирани фактори беа вклучени варијаблите кои во униваријантната анализа се потврдија како сигнификантни, односно значајни. Резултатите од анализата покажаа дека во мултиваријантната анализа само CRP беше сигнификантно асоциран со поголем mortalитет кај пациентите дијализирани со индивидуализиран натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, односно истиот се потврди како независен предиктор за mortalитет (OR 95% CI 10.278 (1.709-61.826), p=0.011)

Анализата на ехокардиографските параметри меѓу преживеаните и починатите, покажа статистички значајно помали димензии на левата комора во дијастола и систола кај починатите, споредено со преживеаните. Исто така, дијастолната функција беше повеќе потенцирана кај починатите, како и левокоморната маса и индексот на левокоморната маса во однос на преживеаните, но статистички незначајно. Се потврди статистички значајно потенцирана левокоморна систолна дисфункција кај починатите, споредено со преживеаните (табела 44).

Табела 44. Приказ на ехокардиографските параметри меѓу починатите и преживеаните дијализирани со индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум.

Варијабла	Преживеани (N=70)	Починати (N=7)	
	Mean±SD	Mean±SD	р-вредност
LVd	45.34±6.99	40.85±7.38	0.004*
LVs	31.02±5.99	26.14±2.91	0.002*
E/A	0.79±0.29	0.66±0.09	0.234
E/Ea	8.68±3.46	9.72±1.01	0.218
LVM	188.13±65.70	200.71±43.91	0.446
LVMi	110.32±35.51	126.57±30.81	0.124
RWT	0.46±0.08	0.40±0.06	0.076
EF	57.28±7.29	50.00±9.12	0.002*

p(Mann Whitney test)

ДИСКУСИЈА

Нашето истражување беше од ретроспективно-проспективен карактер, изведено во две фази. Во првата фаза се анализираше моделот на индивидуализација на дијализатен натриум што ќе даде најдобри резултати во контролата на крвниот притисок, интердијализното добивање во тежина, намалување на субјективното чувство на жед проследено со најмала стапка на несакани ефекти (пристапи на хипотензии што бараат интервенција, мускулни крампи, гадење, малаксаност).

Кога го анализиравме првиот модел на индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум, не најдовме статистички сигнификантна разлика во крвниот притисок и интердијализното добивање во тежина во споредба со стандардниот дијализатен натриум (Диј. На 138 mmol/L) при анализа на сите пациенти како една група. Ист заклучок е објавен од De Paula et al. (88). Не најдовме статистички значајна асоцираност и помеѓу натриум градиентот со ИДДТ. Но кога го одредивме ИДДТ како процент од идеалната телесна тежина, се потврди статистички значајна асоцираност ($p=0.019$). Истата асоцијација беше потврдена и во студијата на De Paula (88). При квантифицирање на асоцираноста со линеарна логистичка регресија се потврди дека со пораст на натриум градиентот за 1 mmol/L, просечно се зголемува ИДДТ за 0.189%. Со мултипна регресивна анализа се потврди дека со зголемување на возраста се намалува ИДДТ, односно помладите хемодијализни пациенти со позитивен натриум градиент имаат поголемо ИДДТ споредено со постарите пациенти на хемодијализа. Сметаме дека ова е резултат на намален апетит кај постарите пациенти, следено со намалено чувство за жед, соодветно на тоа намалено внесување на калории, намалено диетално внесување на сол паралелно со намаленото внесување на течности, и покрај оптоварувањето со натриум во текот на хемодијализата.

Во нашата студија, натриум градиентот беше сигнификантно повисок кај хипертензивните пациенти, споредено со нормотензивните и хипотензивните пациенти, сугерирајќи на пониски вредности на концентрација на предхемодијализниот плазматски натриум кај пациентите со лошо контролиран крвен притисок и со тоа поголемо оптоварување со натриум во текот на хемодијализата, што резултира во жед и волуменско оптоварување,

односно поголемо ИДДТ ($p=0.017$). Потврда на овој заклучок е и докажаната асоцираност со линеарна регресивна анализа помеѓу натриум градиентот и ИДДТ кај хипертензивните пациенти, која беше статистички посилна, споредено со претходно докажаната асоцираност на двата параметри кај сите пациенти како една група. Со линеарна регресивна анализа, Keen and Gotch and Mendoza et al. покажаа статистички сигнификантна асоцијација помеѓу големината на натриум градиентот, интердијализното добивање во тежина и крвниот притисок кај помал примерок на хемодијализни пациенти (89,90). Меѓутоа, Hecking et al. објавија дека повисок дијализатен натриум е асоциран со поголемо интердијализно добивање во тежина, но не и со поголем ризик од хоспитализации и смртност. Всушност, пациентите дијализирани со повисок дијализатен натриум имале сигнификантно понизок ризик за хоспитализација, дури и во центри каде што сите или речиси сите пациенти се дијализирале со ист дијализатен натриум, покажале сигнификантно помал ризик за смртност (81). Анализата на асоцираноста на индивидуализираниот дијализатен натриум, според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум со ИДДТ, не потврди статистички значајна асоцираност во нашата студија, што потврдува дека при индивидуализација на дијализниот натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, нема оптоварување на натриумот и волуменот во текот на ХД-та, т.е. се водат еунатриемични хемодијализи. Дури и повисоки вредности на дијализатен натриум не водат до поголемо ИДДТ, ако истите се приспособени на предхемодијализната плазматска концентрација на натриум ($p>0.05$), што е потврдено во нашето истражување. Но, истражувањето на Jung et al., покажа дека зголемувањето на дијализатниот натриум врз основа на плазматските концентрации на натриум го зголемува ИДДТ и чувството на жед кај пациентите што претходно биле дијализирани со негативен натриум градиент. Истите автори забележале и помал број интрадијализни компликации кај пациентите дијализирани со позитивен натриум градиент и сметаат дека зголемувањето на дијализатниот натриум може да биде штетно кај пациентите со вишок на ЕЦВ, но да има позитивен ефект кај пациентите со чести интрадијализни симптоми (91). Индивидуализацијата на дијализатниот натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум е едноставна

комплементарна стратегија за ограничување на натриумот во дијализата, која може да помогне во намалување на интрадијализното добивање во тежина кај некои пациенти. Во нашата студија, не најдовме директна корелација помеѓу натриум градиентот и крвниот притисок, што беше потврдено со други истражувачи (92). Penne and Sergeyeva, објавија јасна поврзаност на натриум градиентот со ултрафилтрационата рата, индицирајќи поголемо ИДДТ кај пациенти со позитивен натриум градиент. Ако ултрафилтрационата рата е повеќе од 5% од сувата тежина на пациентот, таа може да се смета за груб индикатор за волуменско оптоварување; тогаш пациентите со позитивен градиент на натриум (>0 mmol/L) имаат поголема можност да бидат волуменски оптоварени во споредба со пациентите со негативен или нула натриум градиент (92). Студијата на Penne, како и нашата, не најде релевантна поврзаност помеѓу натриум градиентот и крвниот притисок, иако претпоставуваме дека со намалување на натриум градиентот може да се подобри контролата на крвниот притисок. Непостоењето на корелацијата може да е резултат на употреба на антихипертензивни лекови што може да ја маскираат истата (92). Откако ги категоризиравме пациентите во три групи според крвниот притисок, се покажа дека хипертензивните пациенти имаат статистички сигнификантно намалување на крвниот притисок споредено со нормотензивните пациенти при индивидуализација на дијализатниот натриумот според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум. Падот на крвниот притисок беше релативно брз, веднаш по индивидуализацијата на дијализатниот натриум, со што се минимизираше *lag* периодот (период на одложување) кој е веќе опишан во светската литература (56). Овој пад најверојатно се должи на подобар баланс на натриумот и пониска периферна васкуларна резистенција. Исто така, во нашето истражување покажавме статистички значително намалување во ИДДТ кај нормотензивните и хипертензивните пациенти при индивидуализација на дијализатниот натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум, сугерирајќи уште еднаш дека при индивидуализација на дијализатниот натриум нема оптоварување со натриум, што во други случаи ги прави пациентите жедни и тие се приморани да

внесуваат повеќе течности за да ја донесат серумската осмолалност назад до нивниот *set point*.

Студијата на Basile et al. потврди дека во одржувањето на натриум мас билансот интрадијализно, главна улога има конвекцијата со 80% учество, додека противтежа на конвекцијата е дифузијата со 20% учество. Оптоварувањето со натриумот во тек на дијализата заради позитивен натриум градиент е одговорен за промена на плазматската осмолаланост. (93)

Иако во студијата не потврдивме асоцираност помеѓу натриум градиентот и КП, исто како и во други студии, претходно забележани погоре, сепак сметаме дека со индивидуализација на дијализатниот натриум се постигнува подобра контрола на КП. Во прилог на оваа констатација оди и статистички значајното намалување на бројот на пациентите што користат антихипертензивни лекови во индивидуализираната фаза споредено со стандардната фаза и тоа во двете групи пациенти (нормотензивни и хипертензивни пациенти). Во двете групи пациенти, немаше намалување во употребата на блокатори на ангиотензин рецептори. Овие лекови и понатаму се препишуваат со цел да се блокира ангиотензин 2, како еден од потентните ендогени вазоконстриктури кои може да ја потенцираат хипертензијата. И од друга страна се претпоставува дека ангиотензин 2 е дипсоген хормон.

Многу фактори играат улога во патогенезата на интрадијализната хипотензија. Интрадијализната хипотензија ретко се јавува во отсуство на високи УФ рати. Имајќи ја во предвид силната поврзаност помеѓу натриум градиентот, ИДДТ и УФ рата, претпоставуваме дека пациентите со позитивен натриум градиент би требало да имаат зголемен ризик од интрадијализни симптоми. Во студијата на Penne, во 23% од сите ХД сесии биле регистрирани некои несакани интрадијализни ефекти. Со користење на логистичка регресивна анализа се покажало дека пациентите со позитивен натриум градиент од 3-6 mmol/L имаат 1.3 пати поголем ризик за развој на несакани интрадијализни ефекти споредено со пациентите со позитивен натриум градиент поголем од 6 mmol/L каде што ризикот бил 3.3 пати поголем (92). Објавени се само неколку случаи на хипотензивни епизоди интрадијализно по редукцијата на дијализатниот натриум

според нивото на предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, (88,94). Студијата на De Paula демонстрира сигнификантна редукција на хипотензивните епизоди од 9% на 2% по редуцирање на дијализатниот натриум од 138 mmol/L на 135 mmol/L (88). Други автори пак објавија комплетно повлекување на интрадијализните симптоми. (36). Спротивно пак, студијата на Ozturk et al. објави пораст на интрадијализните симптоми од 17 на 55% од сите третмани при намалување на дијализатниот натриум од 140 на 135 mmol/L (95). Во нашата студија, индивидуализацијата на дијализатниот натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, беше добро толерирана од пациентите, најверојатно поради помало ИДДТ и пониска ултрафилтрациона рата, со речиси без несакани ефекти (само неколку случаи на хипотензија и мускулни крампи). Сосема е јасно дека тенденцијата да се води еунатриемична хемодијализа го зголемува ризикот од интрадијализна хипотензија. Затоа сметаме дека индивидуализацијата на дијализатниот натриум, според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум, главно, влијае на ИДДТ и води до подобра контрола на крвниот притисок кај пациентите со лошо регулиран крвен притисок (волуменско зависна хипертензија) и оваа група пациенти се главно асимптоматски. Од друга страна, тоа не е случај со хемодинамски стабилните пациенти каде што индивидуализацијата на дијализатниот натриум нема влијание на крвниот притисок, туку само на ИДДТ, потврдено и во нашата студија. Имено, нормотензивните пациенти немаа статистички значајна промена на систолниот и дијастолниот крвен притисок пред и постхемодијализно, но се потврди статистички значајно намалување на ИДДТ споредено со стандардниот дијализатен натриум (2.15 ± 0.82 vs 1.88 ± 0.61 , $p < 0.001$). Неколку претходни студии ја иследувале оваа проблематика на различни начини. Krautzig et al. покажаа дека намалувањето на дијализатниот натриум до 135 mmol/L може да биде успешен начин за контрола на крвниот притисок. (96) Flanigan et al. исто така, покажаа дека различни дијализатни модели водат до пораст на КП кај нормотензивните пациенти, додека хипертензивните пациенти имаа пад на КП, особено кај оние што не земаат антихипертензивни лекови (97). Како што веќе споменавме, само кај неколку случаи беа забележани несакани ефекти како главоболка, мускулни крампи, хипотензии, гадење, повраќање во

индивидуализираната фаза, најверојатно, зашто губењето на натриум по пат на конвекција е пониско, отколку во стандардната фаза и е парцијално компензирано со редукцијата на УФ. Предхемодијализната концентрација на плазматски натриум останува непроменета и покрај намаленото интердијализно добивање во тежина, најверојатно заради намаленото интердијализно внесување на течности. Затоа, сметаме дека прескрипцијата на дијализатниот натриум според концентрацијата на предхемодијализниот плазматски натриум е безбеден метод. Главна грижа околу индивидуализацијата на дијализатниот натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум е ризикот од настанување на хипонатриемија и хипоосмолалност на плазмата, како и компликации асоцирани со двете состојби, бидејќи во текот на дијализата нема дифузија, натриумот се губи единствено по пат на конвенкција. Но, намаленото ИДДТ, води до помали УФ и соодветно на тоа, помало губење на натриум по пат на конвекција, со што очекуваме плазматскиот натриум да остане непроменет (се елиминира само натриумот внесен во интердијализниот период), што беше потврдено и во нашето иследување ($p=0.77$).

Анализата на субјективното чувство на жед на сите пациенти како една група, не покажа статистички значајна разлика, споредено со стандардниот дијализатен натриум ($p=0.099$). Статистичката анализа не потврди сигнификантна промена на субјективното чувство на жед во ниту една група пациенти анализирани одделно (нормотензивни, хипотензивни и хипертензивни) во споредба со стандардниот натриум. Нашите шпекулации се дека ова е резултат на добар нутритивен статус на пациентите, придружено со суфициентно внесување на калории и масти, како и течности. Воедно, се согласуваме и со мислењето на Lindey, кој објави дека пациентите пијат течности како резултат на причини неасоцирани со сол, како комфорт, друштвено пиење или лични убедувања (98, 99).

Профилирањето на дијализатниот натриум, односно високиот дијализатен натриум, во првите часови од дијализата овозможува инфлукс на натриумот преку дифузија со цел да се превенира ненадеен пад на плазматската осмолалност, како резултат на губиток на уреа и молекули со мала молекуларна тежина. Последниот час, кога намалувањето на плазматската осмолалност е помалку осетлива на губењето на уреа, дијализатниот

натриум се намалува на пониски вредности, со цел да се зголеми отстранувањето на дифузибилниот натриум и да се намали чувството на жед. Профилирањето на дијализатниот натриум во нашата студија резултираше во сигнификантен пораст на крвниот притисок пред и постхемодијализно, како и статистички значаен пораст на ИДДТ кога се анализираа сите пациенти како една група во споредба со стандардниот дијализатен натриум. Истото е потврдено и во студијата на Sang et al. кои анализираа два модела на профилиран дијализатен натриум (прв модел: линеарен пад на дијализатниот натриум од 155 до 140 mmol/L и втор модел: првите три часа дијализатен натриум 155 mmol/L и последниот час 140 mmol/L). И при двата модела се потврди значаен пораст на крвниот притисок ($p=0.001$) и значаен пораст на ИДДТ ($p=0.0001$) (100). Flanigan et al. и Song et al. исто така, демонстрираа дека употребата на профилиран дијализатен натриум со висока средна концентрација на натриум во текот на дијализата, води до поголем КП, кој е потврден и со мерење на крвниот притисок во интердијализниот период (97,101). Сметаме дека профилираниот дијализатен натриум доколку се користи кај неселектираната популација на дијализа, може да ги минимизира нејзините позитивни ефекти, имајќи ги предвид варијациите во телесниот волумен меѓу пациентите и перцепцијата за жед. Хипотензивните пациенти би можеле добро да го толерираат овој модел, дури да имаат и некои користи, но со соодветна селекција и меѓу нив. Во склоп на горенаведеното, ги анализиравме пациентите одделно по групи во нашата студија. При статистичката анализа во сите три групи (хипертензивни, нормотензивни и хипотензивни пациенти) се потврди статистички значаен пораст на ИДДТ. Нормотензивните пациенти имаа статистички значаен пораст на СКП и ДКП пред и постхемодијализно, додека хипертензивните пациенти имаа пораст на СКП и ДКП преддијализно, што најверојатно се должи на оптоварувањето со натриум во текот на ХД-та и паралелно на оптоварувањето, зголемено внесување на течности во интердијализниот период. Студијата на Thein сугерираше дека намалувањето на нивото на дијализатен натриум од 141 до 138 mmol/L е асоцирано со скромно намалување на крвниот притисок од 5 mm Hg и поголема редукција од 10 mm Hg кај пациенти со нерегулирана тензија (102). Во нашата студија, тоа не е случај, можеби поради поголемиот распон на профилот на дијализатниот натриум од

144 до 136 mmol/L, со што средната вредност на целокупниот натриум со кој се оптоварени пациентите во текот на ХД-та е повисока споредено со оптоварувањето во студијата на Thein. Голем број студии потврдија дека доколку е поголема средната количина на натриум со кој се оптоваруваат пациентите во текот на хемодијализата во однос на плазматскиот натриум, резултира во сигнификантно зголемување на ИДДТ и КП пред хемодијализата (100, 101, 103, 104, 105). Само неколку студии го потврдија спротивното (106, 107). Студијата на Thein потврди дека пациентите што се дијализираат со помал дијализатен натриум, постепено прогресивно се намалува и серумскиот натриум, а со тоа се намалува и натриумот слободен за размена (102). Ваков адаптациски механизам е потврден и од други студии (108). Затоа, при профилирање на дијализатниот натриум, важно е да се пресмета средната концентрација на натриум во текот на хемодијализата (TAC = time average concentration). Во нашата студија, средната концентрација на дијализатен натриум не беше мерена. Претпоставуваме дека истата била поголема од плазматската концентрација на натриум, што резултираше во оптоварување со натриум, што понатаму водеше до зголемен крвен притисок, жед и ИДДТ. Профилирањето на натриум не резултираше во подобра контрола на крвниот притисок и кај хипотензивните пациенти (пациентите имаа вообичаен пад на крвниот притисок) и водеше до поголемо ИДДТ за што беше потребна поголема УФ рата, што последователно фаворизираше развој на хипотензија. Студијата на Song покажа дека пациентите што се дијализирани со профилиран натриум се оптоварени со натриум во текот на ХД-та и води до зголемување на ИДДТ. Зголемувањето на ИДДТ е пропорционално на големината на TAC. Со профилираниот натриум се намалиле интрадијализните хипотензии, но се зголемил интердијализниот дискомфорт (101). Резултатите и од други студии, исто така, сугерираат дека профилирањето на натриум не превенира зголемување на ИДДТ и жед и не ја намалува инциденцата на несакани ефекти (89, 109). Хипотензивните пациенти што беа дијализирани со профилиран дијализатен натриум, најверојатно, беа оптоварувани со натриум во текот на ХД-та, иако ја завршуваа со пониска концентрација на дијализатен натриум од 136 mmol/L. Во прилог на оптоварувањето со натриум во текот на хемодијализата оди и фактот на поголемо ИДДТ

кај овие пациенти споредено со стандардниот дијализатен натриум ($p < 0.001$). Оптоварување со натриум во текот на ХД при прескрипција на профилиран натриум како модел на дијализатен натриум е објавено и од Oliver and Lam (105, 110). Хипотензивните пациенти во нашата студија немаа зголемено чувство на жед, најверојатно поради честото земање на сол и течности со цел да го зголемат крвниот притисок во домашни услови.

Но студијата на Levin објави спротивни резултати. Профилирањето на натриум е спроведено кај пациентите што имале чести интрадијализни симптоми (мускулни крампи, главоболки, наузеја). Профилирањето на натриум било индивидуализирано за секој пациент со цел да се минимизира жедта и тоа се покажало успешно. Позитивните ефектите биле опсервирани 3-6 месеци, без сигнификантна промена на крвниот притисок и ИДДТ. Истите автори, објавија дека не се регистрирани промени и на плазматскиот натриум пред и по дијализата (106).

Ние, исто така, се согласуваме дека профилираниот дијализатен натриум може да биде корисен кај правилно селектираните хипотензивни пациенти и кај пациентите со назначен интрадијализен дискомфорт (мускулни крампи, интрадијализни хипотензии), но воедно треба внимателно да се одреди профилираниот модел што ќе го купири интра и интердијализниот дискомфорт и ќе го зголеми крвниот притисок, но нема значително да влијае на ИДДТ и чувството на жед.

Stepwise моделот на дијализатен натриум, во нашата студија покажа статистички значајно намалување на крвниот притисок (СКП и ДКП пред и по хемодијализата) и ИДДТ споредено со стандардниот дијализатен натриум, кога сите пациенти беа анализирани како една група. Студијата на Shahgholian et al., покажа дека нема статистички значајна разлика во СКП пред и по хемодијализата при користење на *stepwise* моделот на дијализатен натриум кај пациентите по случаен избор. Истата студија потврди само значаен пад на дијастолниот крвен притисок постхемодијализно, што, исто така, беше потврдено и во нашата студија. Shahgholian et al. во својата студија го индивидуализирале *stepwise* моделот на дијализатен натриум индивидуално според секој пациент, зависно од плазматската осмоларност (111). Додека пак, студијата на Meira et al. објави пораст на СКП предхемодијализно при користење на *stepwise* дијализатен натриум (од 147-139 mmol/L)

(112). Во нашата студија, *stepwise* дијализатниот модел беше со помали вредности на дијализатен натриум (138-134 mmol/L) со што може да се објаснат падовите на крвниот притисок пред и постдијализно, како и намалување на ИДДТ кај нормотензивните пациенти, односно пациентите не беа оптоварени со натриум во текот на хемодијализата. Сметаме дека порастот на крвниот притисок во студијата на Meira et al., се должи на оптоварување со натриум. Студијата на Mendoza et al. има сличен *stepwise* модел на дијализатен натриум како во нашата студија, и истите потврдија пад на ДКП пред ХД, но статистички незначајно (90).

Во нашата студија хипертензивните пациенти имаат значајно намалување на СКП и ДКП пред и постдијализно и статистички незначајно зголемување на ИДДТ при *stepwise* моделот на дијализатен натриум. Слични резултати беа објавени и во студијата на Krautzig et al. Пациентите биле дијализирани со дијализатен натриум од 140 mmol/L и неделно намалување за 1-2 mmol/L до 135 mmol/L при што се потврдило значаен пад на преддијализниот СКП и ДКП, без промена во сувата тежина. Само кај половина од пациентите имало значаен пад на ИДДТ, што индицира дека другата половина не се придржувала до рестрикцијата на внесување сол. Исто така, забележано е лесно зголемување на фреквенцијата на мускулни крампи, и тоа само кај некомплицирани пациенти (96).

При индивидуализација на дијализниот натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот се покажа статистички значајно намалување на крвниот притисок и ИДДТ. Од анализата беа исклучени хипотензивните пациенти заради чести пристапи на интрадијализни хипотензии и интрадијализни несакани ефекти (мускулни крампи, гадење, главоболка). Несаканите ефекти при овој модел на дијализатен натриум кај хипотензивните пациенти беа потенцирани, што не беше случај и при дијализатен натриум според пред хемодијализните плазматски концентрации на натриум, иако концентрациите на дијализатниот натриум беа слични, без статистички значајна разлика меѓу нив (136.16 vs 136.46, $p=0.535$). Од друга страна, иако статистички незначајно, плазматскиот натриум кај хипотензивните пациенти беше повисок од дијализниот натриум (136.70 vs 136.20, $p=0.206$). Ова укажува дека ХД-те биле водени со негативен

градиент на натриум. Претпоставуваме дека негативниот градиент е одговорен за пад на осмоларноста на плазмата и неадекватно реполнење на васкуларното корито од интерстициумот при зададените ултрафилтрации, со што може да се објасни интрадијализниот дискомфорт и пристапите на хипотензии. Кај нормотензивните и хипертензивните пациенти се потврди значаен пад на СКП и ДКП пред и пост дијализно и намалување на ИДДТ, што најверојатно и во овој случај се должи на негативниот натриум градиент кај нормотензивните пациенти и речиси нула натриум градиент кај хипертензивните пациенти.

Хипертензијата го зголемува кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет кај пациентите на хронична хемодијализа. Една од основните причини за хипертензија е оптоварувањето со натриум. Оптоварувањето може да биде преку зголемено диетално внесување или преку зголемена дифузија во текот на дијализата. За да се постигне адекватен баланс на натриум потребна е двојна интервенција: контрола на ингестијата на сол (дневен внес помал од 5-6 gr) и намалување на дијализатниот натриум од 135-138 mmol/L, како и подолги дијализни сесии. Дисоцијацијата помеѓу ИДДТ и КП го зголемува проблемот на волуменскиот независен ефект на натриум врз КП. Експозицијата на натриум покажа зголемување на периферната васкуларна резистенција преку зголемување на интрацелуларниот калциум и зголемена симпатична активност. Исто и во нашата студија не се потврди асоцираност помеѓу ИДДТ и КП ($p > 0.05$).

Статистичката анализа на четирите модели на индивидуализиран дијализатен натриум, споредени со стандардниот дијализатен натриум, покажа дека индивидуализацијата на дијализатниот натриум според предхемодијализните плазматски концентрации на натриум имаа најголем ефект во контролата на крвниот притисок и интердијализното добивање во тежина, а притоа со најмалку изразени несакани ефекти интрадијализно. Но, исто така, сметаме, за да се препише индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, концентрацијата на плазматскиот натриум треба да биде претходно познат и стабилен ентитет. Дијализатниот натриум е единствената модифицирачка компонента што може да влијае на натриум градиентот. Индивидуализацијата на натриум според предхемодијализната плазматска

концентрација на натриум ќе овозможи дијализа со дифузионен градиент речиси нула, со истовремено избегнување на оптоварување со натриум или деплеција на натриум. Ова резултира во подобра контрола на ИДДТ, крвниот притисок и жедта. Клиничарите кои настојуваат да го индивидуализираат дијализатниот натриум, треба да се свесни и за можните несакани ефекти, како интрадијализна хипотензија, мускулни грчеви.

Но, иако се препишува индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната плазматска концентрација на натриум, оваа постапка може истовремено да биде и инсуфициентна да постигне и одржи идеален баланс на натриум. Промената на водата од интрацелуларниот и екстрацелуларен простор не е константна во текот на дијализата. Исто така, Гибс Донан ефектот е непредвидлив и се менува со промена на рН, кој варира во текот на ХД-та. Затоа, ако сакаме да постигнеме еунатриемична хемодијализа, потребни се мерења на дијазибилниот натриум во текот на хемодијализата. Проценката на кинетиката на натриумот во текот на дијализната сесија со секвенционално мерење на концентрацијата на натриум во дијализатот и плазмата е непрактично. Во новата ера на дијализа, одредувањето на плазматската кондуктивност е индикатор за концентрацијата на јонизираниот плазматски натриум. Со оваа технологија се овозможува водење на изонатриемична, хемодинамски стабилна хемодијализа.

Во втората фаза се иследувааше влијанието на индивидуализираниот натриум врз лабораториските и антропометриските параметри, ефектот врз кардиоваскуларниот систем и исходот.

Актуелната литература препознава дека левокоморната хипертрофија (ЛКХ) е главен фактор што придонесува за висока стапка на преран кардиоваскуларен (КВ) морталитет кај болните на дијализа. Механизмот на кардиоваскуларна смрт кај пациентите на дијализа, значајно се разликува од тој кај општата популација. Ненадејната срцева смрт, како резултат на летална аритмија, е причина за речиси 50% од КВ смртност кај општата популација и најчесто е манифестирана како коронарна срцева болест (113). Спротивно, кај популацијата на дијализа ненадејната срцева смрт е одговорна за најголемиот дел од кардиоваскуларната стапка на смртност, а со помало учество е неочекуваната коронарна исхемија (114, 115). Аритмијата се јавува поради суперпонирање на патолошки патишта

наспроти вообичаените вентрикуларни патишта на спроведување поради интерклеточната миокардна фиброза. Оваа фиброза е резултат на синергија помеѓу левокоморната хипертрофија и уремијата пер се, а дополнителен удел имаат и нарушената структура на миокардот и конгестивната срцева слабост (71,72,116). Миокардната хипертрофија е асоцирана и со намалување на миокардните капилари, кои создаваат дисбаланс меѓу потребата за кислород и снабдувањето, што резултира во исхемија. Исхемијата промовира миокардна клеточна апоптоза и акумулација на екстрацелуларен матрикс и колаген, што води до интерстицијална фиброза, левокоморна крутост и зголемен левокоморен притисок, нарушено дијастолно полнење и дијастолна дисфункција (66). Голем број клинички студии потврдија дека левокоморната хипертрофија има основна улога во ненадејната срцева смрт кај болните на дијализа. Исто така, се докажа дека присуството на ЛКХ е силен независен ризик за смртност (117, 118). Затоа, стана приоритет да се најде начин да се забави левокоморната хипертрофија кај болните на дијализа. Намалената експозиција на натриум преку намалување на дијализниот натриум може да биде метод што ветува.

Ако сето горенаведено се земе предвид, тогаш балансот на натриум е примарна цел за да се намали кардиоваскуларниот ризик кај популацијата на дијализа. Пациентите што се на дијализа имаат нефизиолошки турбуленции на екстрацелуларниот волумен и често се преоптоварени со вода и сол како резултат на неадекватен диететски режим и/или неадекватна ултрафилтрација. Лонгитудинални студии на оваа популација покажаа дека кај најголем дел левокоморната маса (ЛКМ) постојано се зголемува или во најмала рака не се намалува со дијализниот стаж, особено за оние што се третирани со конвенционална ХД (116). Постојано зголемениот крвен притисок и волуменското преоптоварување како резултат на позитивниот воден и солан баланс, се сметаат за главни фактори на ризик за влошување на овие состојби (119, 120). Постојат податоци кои сугерираат дека редукција на ЛКМ може да се постигне со агресивна контрола на крвниот притисок и ултрафилтрација во текот на ХД-та (121). Најефективната интервенција вклучува употреба на чести и долготрајни ХД. Во контролирана студија со случаен избор на пациенти од Culleton et al. се демонстрира 7.7% редукција на ЛКМ за 6-месечен период

споредено со пациенти третирани со конвенционална терапија (122). Слични резултати беа презентирани и во неодамнешната Frequent Hemodialysis Network Trial (123). Потенцијална регресија на ЛКМ може да се постигне и со менување на солениот баланс со користење на понизок дијализатен натриум. Натриумско преоптоварување или со зголемен диетален внес на натриум или оптоварување во текот на дијализата преку дифузија, ги зголемува и крвниот притисок и ИДДТ. Во литературата постојат податоци кои сугерираат дека понискиот дијализатен натриум од концентрацијата на натриум во водата на плазмата е корисен за крајниот исход. (124). Неодамнешни мали пресечни студии со случаен избор на пациенти покажаа дека понизок диј. На од 134 -136 mmol/L при долготрајни ХД е ефективен и безбеден. Истражувачите демонстрираа намалено ИДДТ од 0.6 kg и пад на преддијализниот систолен КП од 8.3 mmHg (99). При овој модул немало пораст на епизодите на интрадијализната хипотензија или симптоми на дизеквилибриум.

Најголем дел од студиите покажаа дека понизок дијализатен натриум е асоциран со помала жед, помало ИДДТ и помал крвен притисок, што се потврди и во нашата студија. Настрана од менувањето на балансот на натриум и на вода, зголемувањето на серумски натриум може да вклучи и други физиолошки промени кои го афектираат крвниот притисок преку оштетување на васкуларниот ендотел и нарушено ослободување на вазоактивен азот оксид во микроциркулацијата (125-127). Комбинација на низок дијализатен натриум, намалено диетално внесување на сол и употреба на декстрозни раствори во текот на дијализата, може да бидат корисни. Постојат само две студии што го анализирале ефектот на низок дијализатен натриум врз левокоморната структура и функција. Едната покажа поврзаност помеѓу нискиот дијализатен натриум и намалување на левокоморниот волумен докажан ехокардиографски, но двете студии траеле прекратко да ја проценат промената на левокоморната маса (128,129). Во нашата студија се потврди статистички значајно намалување на левокоморната маса и индексот на левокоморната маса по индивидуализација на дијализатниот натриум, споредено со стандардниот дијализатен натриум ($p < 0.001$). Иако се потврди статистички сигнификантно намалување на ЛКМ, меѓукоморниот септум и левокоморниот дијастолен дијаметар,

спротивно на нив, релативната дебелина на сидот, левокоморниот систолен дијаметар и левата преткомора не покажаа значајна промена. Sayarlioglu et al, во својата студија објавија статистичко намалување на ЛК систолен дијаметар, трикуспидната регургитација, дијаметарот на долната шупла вена и пулмоналниот артериски притисок по намалување на дијализатниот натриум (128). Додека пак студијата на Aybal et al. не покажа промени во ЛКМ по намалување на дијализатниот натриум, но значајно се намалила ендотелната дисфункција, потврдено и со други студии (129). При анализа на 49 пациенти на ХХДП дијализирани со низок дијализатен натриум по 6 месеци, Akyol et al. потврдија сигнификантно намалување на левокоморните дијаметри, меѓукоморниот септум и пулмоналниот артериски притисок. (130). Во ретроспективната студија на Ganda et al., кои анализираше 41 пациент со напредната ХББ и симптоматска срцева слабост со ниска ежекциона фракција, само неколку месеци од почетокот на хемодијализното лекување нашле значајна редукција на ЛКМ и индексот на ЛКМ (131). Наод што може да се објасни со намалување на ЕЦВ и крвниот притисок, односно намалување на волуменското оптоварување кај пациентите со терминална ХББ, кои веќе започнале со ренална заместителна терапија. Во нашата студијата се потврди статистички значајна позитивна асоцираност на ИДДТ и ЛК маса, како и меѓу ИДДТ и индексот на ЛК маса ($r=0.346$, $p=0.011$; $r=0.314$, $p=0.022$), а линеарната регресивна анализа потврди дека зголемувањето на ИДДТ за 1 kg ја зголемува левокоморната маса за 35 g.

ЛК хипертрофија е најчесто перзистентна и прогресивна и покрај антихипертензивната терапија кај болните на дијализа. Студијата на Blankestijn et al. покажа регресија на ЛК хипертрофија кај хемодијализните пациенти, но само со употреба на антихипертензивни и други лекови (132). Но, Özkahya et al. пак објавија спротивни аргументи, дека со намалување на волуменското оптоварување при хемодијализните третмани со големи УФ или ХД со изолирана УФ се постигнува контрола на КП и намалување на волуменското оптоварување и регресија на ЛК хипертрофија. Намалување само на КП со антихипертензивни лекови, а постоење на вишок на ЕЦВ, односно без корекција на волуменот, не води до регресија на ЛК хипертрофија (133).

Но, од друга страна, хемодијализните сесии често се асоцирани со повторувачки интрадијализни епизоди на хипотензија со последователна миокардна исхемија, која резултира во губење на срцевата контрактилност и развој на конгестивна срцева слабост. Избегнувањето на големи ултрафилтрации и подобрување на интрадијализната хемодинамска стабилност може да бидат од корист (134,85). Пациентите со зголемено ИДДТ бараат поголема УФ. УФ рата поголема од 10 ml/kg/h го зголемува ризикот за морталитет (135). Противтежа на проблемот е намалување на ИДДТ и/или продолжување на дијализната сесија, првото не е комфортно за пациентите, но ќе го намали интердијализното внесување на течности и сол во наредните 44-68 часа (122). Во однос на дијализното време, сите пациенти не може да прифатат долготрајни или фреквентни хемодијализи.

Значително прифатлива алтернатива може да биде намалувањето на изложеноста на натриум преку намалување на дијализатниот натриум. Се докажа дека оптоварувањето со сол преку зголемено диетално внесување или преку дифузија во текот на дијализата, го зголемува крвниот притисок и ИДДТ. (84). Зголемувањето на плазматскиот натриум може да индуцира хипертензија, независно од зголемувањето на ЕЦВ, преку механизми, кои главно вклучуваат крутост на васкуларниот ендотел. (132, 136). Но потенцијалниот корисен ефект на понискиот дијализатен натриум, може да биде засенет и со неговата „темна страна“, доколку не се направи добра проценка кај кои пациенти може да биде искористен. Неколку големи студии покажаа асоцираност на нискиот дијализатен натриум и поголем ризик за морталитет, особено кај *frail* (кревок) фенотип на пациенти кои се карактеризираат со низок плазматски натриум, дијабетес мелитус, коронарна артериска болест, цереброваскуларни и белодробни заболувања и канцер (80,97,137). Оваа асоцираност може да се објасни со намалената хемодинамска стабилност при понизок дијализатен натриум и ранливоста на *frail* фенотипот на пациенти на интрадијализните хипотензии и неадекватно третираните клинички состојби кои водат до крутост на миокардот.

Патофизиологијата на левокоморната дијастолна дисфункција индуцирана со хемодијализата, не е позната. Во студијата на Burton et al. возраста, УФ волумен,

интрадијализната хипотензија и високото ниво на специфичен тропонин се покажале како независни детерминанти во развојот на срцевата дисфункција (134). Меѓутоа, во друга студија (на Dasselaar) не се потврди дека волуменот на УФ влијае на дисфункцијата, зашто перфузијата се намалила пред да биде вклучена УФ. Ова сугерира дека не само ултрафилтрациониот волумен туку и другите фактори, акутно асоцирани со дијализата, се инволвирани во падот на миокардната перфузија индуцирана со хемодијализата (85). Во нашата студија се покажа статистички значајна позитивната линеарна асоцираност помеѓу индивидуализираниот дијализатен натриум и дијаметарот на левата комора во дијастола. Во студијата потврдивме дека нема асоцираност помеѓу дијализниот натриум и ИДДТ (дури и при различни вредности на индивидуализиран дијализатен натриум; $p > 0.05$), и сметаме дека ИДДТ, при индивидуализација на дијализатен натриум, се должи главно на интердијализното диетално внесување на сол. Овој наод го потврдува горенаведеното, дека покрај волуменското оптоварување и други фактори (натриумот сам по себе, ендотелна дисфункција, намалена синтеза и ослободување на азот оксид) се вклучени во развојот на дијастолната дисфункција и левокоморната хипертрофија.

Левокоморната дијастолна дисфункција е асоцирана со нарушена миокардната релаксација во текот на дијастолата и е модулирана од миокардниот тонус. Дијастолната ЛК дисфункција е чест наод кај пациентите на дијализа. Преваленцата варира помеѓу 25-87% (138). Генерално е прифатено дека дијастолната дисфункција овозможува развој на срцева слабост. Исто како во општата популација, дијастолната ЛК дисфункција е асоцирана со нарушено преживување на дијализните пациенти (139).

Претходните студии покажаа дека ЛК дијастолни параметри се влошуваат по дијализата. Генерално, се претпоставува дека хиповолемијата индуцирана со дијализа е главна причина за влошување на дијализните параметри во текот на дијализата. Студијата на Rostoker et al. демонстрира дека интрадијализната хипотензија е асоцирана со левокоморната дијастолна дисфункција и нискиот *preload* притисок е независен предиктивен индекс за интрадијализната хипотензија. (140)

Студијата на Causland потврди дека преддијализниот серумски натриум е константен при користење на различни концентрации на дијализатен натриум. Претходни студии го

потврдија истото, односно, различни концентрации на дијализатен натриум не го афектираат преддијализниот серумски натриум, но студиите се правени на помали примероци (80). *Пост хок* (post hoc) анализата на студијата НЕМО, покажа дека нискиот преддијализен серумски натриум е независен фактор асоциран со поголем mortalитет. Но, во истата студија во анализата не беа вклучени концентрациите на дијализниот натриум (141). Causland et al. во својата студија изложи докази за статистичка интеракција помеѓу дијализатниот натриум и серумскиот натриум, со други зборови се менува асоцијацијата помеѓу серумскиот натриум и mortalитетот во зависност од дијализниот натриум, исто како што се менува асоцијацијата помеѓу дијализниот натриум и mortalитетот во зависност од серумскиот натриум. Во студијата се потврдија претходните наоди за асоцијација помеѓу нискиот серумски натриум и зголемениот mortalитет, со потенцирање дека асоцијацијата станува позначајна кај пациентите третирани со понизок дијализатен натриум (80). Се претпоставува дека пациентите со понизок серумски натриум што биле третирани со повисок дијализатен натриум, би имале поголема стапка на смртност, како резултат на брзата промена на осмоларноста и тоницитетот индуцирани со дијализата. Но, оваа хипотеза не се потврди со студијата на Causland, можеби и поради малиот број пациенти со низок дијализатен натриум. И други автори потврдија дека при повисок серумски натриум пациентите третирани со понизок дијализатен натриум имаат понизок mortalитет (142). Ова сугерира дека потенцијална корист може да имаат пациентите со повисок серумски натриум кои се третираат со понизок дијализатен натриум. Најверојатно, смртноста е асоцирана со натриумското оптоварување преку дифузијата во текот на дијализата кај пациентите со понизок серумски натриум, независно од дијализниот натриум, но оптоварување со натриум преку дифузија се јавува и кај пациенти со повисок серумски натриум, доколку се третирани со повисок дијализатен натриум. Според сето горенаведено, може да се претпостави дека серумскиот натриум е маркер за патофизиолошка состојба која одговара различно на различни концентрации на дијализатен натриум од повисоки до пониски. Бројни студии покажаа дека ризикот за mortalитет е зголемен кај пациентите со систолен КП под 120 mm Hg (142, 143). Овој заклучок од двете студии може да се објасни со развојот на

срцевата слабост, особено во контекст на конгестивна срцева слабост. Најверојатно, пациентите со низок систолен крвен притисок имале оптоварување на волуменот кое не било адекватно третирано или пак оптоварувањето на волуменот манифестирано преку зголемен крвен притисок било маскирано со употребата на антихипертензивните лекови. Студијата на Suckkling et al. при анализа на 10 пациенти на хронична хемодијализа дијализирани со дијализатен натриум 135 mmol/L и дијализатен натриум од 145 mmol/L, покажа дека кога пациентите биле дијализирани со дијализатен натриум 135 mmol/L, плазматскиот натриум се намалил од 139 mmol/L на 135 mmol/L, што не се случило и при дијализатен натриум 145 mmol/L. Исто така, понискиот дијализатен натриум довел до намалување на плазматската осмоларност, но без промена на плазматскиот калиум, уреа и хематокрит. Истата студија потврди и сигнификантна директна корелација помеѓу плазматскиот натриум и систолниот КП, но не и со дијастолниот КП (144). Подобрата контрола на КП може да се должи на намалувањето на ИДДТ и жедта. Но иследувањето на Suckkling не потврди промена на хематокритот, односно, промена на крвниот волумен, сугерирајќи дека се вклучени други фактори: ендотелната дисфункција, зголемената активност на ангиотензин 2.

DOPPS потврди дека понискиот дијализатен натриум (диј. На под 137 mmol/L) е асоциран со 35% поголем ризик за морталитет споредено со повисок дијализатен натриум, но само кај пациентите со понизок серумски натриум. Меѓутоа, авторите на DOPPS забележале дека пациентите со понизок серумски натриум се од *frail* фенотип (пациенти со дијабетес и кардиоваскуларни заболувања). Истите студии објавија дека понискиот дијализатен натриум го зголемува ризикот од развој на интрадијализна хипотензија која резултира во миокардна хипоперфузија, миокардни микроповреди, развој на фиброза и левокоморна дисфункција, со што се зголемува ризикот за морталитет (81, 137).

Но сепак, нашето истражување даде резултати кои се противтежа на претходно изнесеното. Имено, понискиот дијализатен натриум е асоциран со помало ИДДТ, последователно помала ултрафилтрација, фактор кој е протективен за интрадијализна хипотензија. Пациентите кои се дијализираат со поголем дијализатен натриум од серумскиот натриум се оптоваруваат со натриум во текот на ХД-та, а зголемениот

плазматски натриум резултира во ендотелна дисфункција независно од вишокот на екстрацелуларниот волумен, најверојатно поради намалено создавање и ослободување на азот оксид (145-147). Артериската крутост ја намалува миокардната перфузија, го намалува прагот за развој на миокардна исхемија, особено во субендокардните региони со левокоморна хипертрофија (148,149). Воедно, артериската крутост не дозволува и адекватен одговор на симпатичката активност и другите компензаторни механизми при отстранување на вишокот течност во текот на дијализата. Најновите лабораториски истражувања демонстрираа дека зголемената серумска концентрација на натриум директно индуцира клеточна хипертрофија (150). Од друга страна пак, намаленото диетално внесување на сол активира голем број метаболни и неурохуморални патишта кои се потенцијално штетни, вклучувајќи го и симпатичниот нервен систем и РААС. Студиите покажуваат зголемено ниво на катехоламини, алдостерон и ангиотензин 2, тотален и ЛДЛ холестерол и намалена периферна инсулинска осетливост.

Покрај зголеменото диетално внесување на сол и оптоварување со натриум по пат на дифузија во текот на хемодијализата, се покажало дека и неправилните навики на пиење течности кај дијализните болни води до хронично волуменско оптоварување кое резултира во неконтролирана хипертензија, пулмонален едем и други кардиоваскуларни манифестации кои драматично го зголемуваат ризикот од прерана смрт. Иако ИДДТ може да биде индиректен индикатор за ефектот на реналната заместителна терапија, истото може да биде модулирано и преку други фактори, пред сè изразената жед, најверојатно стимулирана преку ксеростомијата. Некои пациенти се жалат и на нарушена саливација, која не само што ја прави усната шуплина погодна за кариес асоциран со промена на мекоткивните структури во устата (мукозна болка, гингивитис, фисури на јазикот итн.), туку ја влошува и жедта и субјективното чувство на сува уста (48,151,152). Bots et al. покажаа дека овие фактори придонесуваат за зголемено внесување на течности и последователно зголемено ИДДТ (48). Студијата на Zwiech et al, репортира дека може да нема поврзаност помеѓу жедта и ИДДТ со пред и постдијализната концентрација на серумски натриум, но главно жедта е поврзана со преддијализниот натриум градиент (153). Во нашата студија не најдовме асоцираност помеѓу натриум градиентот и

субјективното чувство на жед, како и помеѓу предхемодијализниот плазматски натриум и субјективното чувство на жед ($p>0.05$), најверојатно зашто пациентите пијат течности редовно и без јасно да почувствуваат жед. Ксеростомијата во европските земји е со преваленца од 6% на 50-годишна возраст до 15% на 65-годишна возраст (151,152). Ксеростомијата кај популацијата на дијализа може да е резултат на намалена саливација секундарно заради атрофија и фиброза на плунковидните жлезди и употреба на одредени медикаменти, но главно настанува заради рестрикција на внесувањето на течности. Литературата покажа дека процентот на пациенти што патат од ксеростомија е висок и се движи меѓу 32.9 и 76.4% (48, 154). Алатката како *Xerostomia Inventory (XI)* тест помага не само да ги диференцираме пациентите со и без чувство на сува уста, туку и да ја процениме тежината на ксеростомијата. Во студијата на Zweich субјективното чувство на жед анализирано со XI тестот бил со бод 33.1 ± 10.7 , слично на студијата на Bots et al., 28.3 ± 9.1 (48, 153). Сувата уста не е секогаш следена со хипосаливација. Преваленцата на жед кај популацијата на дијализа варира помеѓу 6 и 95%, но студиите на голем број испитаници сметаат дека се движи околу 85% (155). Средниот бод на DTI бил 18.6 ± 6.21 во студијата на Zwiech et al, слично на резултатите објавени од Bots et al, односно 20.3 ± 7.3 . Во нашата студија бодот на DTI варираше од 9.68 ± 2.32 до 17.00 ± 2.00 . Сметаме дека помалиот бод на DTI се должи на неколку фактори: стилот на живеење со релативно ограничено внесување на сол во интердијализниот период, кратко траење на студијата проследено со нагло намалување на осмолалноста на плазмата што ги прави пациентите помалку жедни. Некои автори сметаат дека и пократкиот дијализен стаж може да биде причина за помал бод на DTI. Имено, Bots објави дека пациентите со помал дијализен стаж од 24 месеци имаат помал DTI бод, споредено со пациентите со подолг дијализен стаж и смета дека дијализниот стаж влијае на сензациите за жед (48). Во нашата студија дијализниот стаж беше околу $96,76 \pm 91,69$ месеци и се најде спротивна асоцираност помеѓу дијализниот стаж и чувството на жед. Пациентите со помал дијализен стаж имаа поголемо чувство на жед, спротивно на студијата на Bots et al. Овој наод може да го објасниме со тоа дека пациентите со помал дијализен стаж имаа намалена комплијанса до препораките за помало внесување на течности, имајќи предвид дека во

преддијализниот период им било сугерирано да внесуваат повеќе течности, неможноста доволно брзо да го променат стилот на живеење (консумираат конзервирана и готово приготвена храна) или внесуваат течности главно од социјални причини. Студијата на Zwisch ја иследуваа и асоцираноста меѓу хипосаливацијата, ксеростомијата и сензациите за жед со ИДДТ. Сигнификантна корелација е најдена помеѓу ИДДТ и жедта, како и помеѓу ИДДТ и ксеростомијата, но не и помеѓу хипосаливацијата и ИДДТ (кога биле иследувани како цела група). По поделбата на пациенти со и без хипосаливација се потврдило дека пациентите со хипосаливација имаат поголемо ИДДТ, што сугерира дека овие фактори имаат значајно улога во подобување на ИДДТ (153). Кај пациентите со хипосаливација доминантен симптом е сувата уста, а не чувството за жед, што е причина за почесто внесување на течности. Малата количина на плунка води до сува уста и сува мукоза, па често ја плакнат устата со пиење на течности, што може да го маскира чувството за жед. Mistiaen et al. во нејзината студија тврди дека релацијата ИДДТ и жед не е секогаш линеарна како што мислиме. Имено, пациентите со зголемено ИДДТ не се жалат на жед зашто редовно пијат за да превенираат жед или пијат веднаш штом ќе почувствуваат лесна жед. Исто така, може пациентите да се жедни, но да се способни да се воздржат од пиење (155). Во нашето иследување се докажа линеарна асоцираност помеѓу ИДДТ и жедта, но статистички незначајна. Хемодијализите со висок дијализатен натриум водат до клеточна дехидратација. Еднаш дехидрирана клетката го губи потенцијалот да продуцира течности, вклучувајќи и салива (155). Martins et al. и Bots et al. потврдија дека саливата кај болните на дијализа е хипертонична споредена со здравата популација и таа во контакт со мукозната мембрана повеќе води до клеточна дехидрација, отколку до навлажнување. Овој патофизиолошки механизам ја потенцира сувоста во устата и е причина за постојано внесување на течности со цел да се навлажни устата и на тој начин свесно или несвесно се внесуваат повеќе течности кои водат до зголемување на ИДДТ (156,157).

Третманот со хемодијализа има две цели: да го зголеми преживувањето на пациентите и второ да го подобри квалитетот на живот. Со цел да се подобри квалитетот на живот, основно правило е да се контролираат симптомите и компликациите и да се работи на целосна рехабилитација на дијализните болни. Евалуацијата на квалитетот на живот кај

дијализните болни стана неопходна алатка во докажување на ефективност на терапевските иновации.

Скалата на Карнофски гарантира објективна процена на клиничката состојба на пациентот. Првично била дизајнирана да го процени квалитетот на живот кај пациентите со канцер кои примаат хемотерапија, но сега се користи кај различни заболувања. Бодот се рангира од 0 до 100. Бод под 70 значи функционален капацитет кој изискува некоја помош, но пациентот сè уште може да се грижи за своите основни потреби. Вредноста под 50 претставува неспособност која бара хоспитализација или институционализирање.

Студијата на Arogundade et al, покажа позитивна корелација помеѓу нивото на хемоглобин, серумски креатинин и бодот на Карнофски, додека негативна корелација со БМИ и возраста (162). Серумскиот калциум, фосфор, калциум фосфор продукт не покажале асоцираност со бодот на Карнофски. Во нашата студија се потврди само сигнификантна негативна асоцираност помеѓу бодот на Карнофски и возраста. Се докажа линеарна асоцираност со нивото на хемоглобин, серумски креатинин и БМИ, но статистички незначајна. Позитивната корелација помеѓу серумскиот креатинин и бодот на Карнофски е очекувана зашто е одраз на апетит, мускулна маса и виталност. Иако веќе е докажано дека малнутрицијата го влошува морбидитетот и морталитетот, во студијата на Aroqundade, се најде негативна корелација. Во истата студија не се иследувани други антропометриски параметри (158). Зголемениот хемоглобин го подобрува кардиоваскуларниот статус, физичката кондиција и толеранција на напор. Затоа не е изненадувачка позитивната корелација со скалата на Карнофски. Исто така, очекувана е негативната корелација помеѓу возраста и бодот на Карнофски.

Често поставувано прашање е дали намалувањето или зголемувањето на дијализниот натриум ќе влијае на другите лабораториски параметри и посебно важно е дали ќе настане промена на другите електролити. Во нашата студија, кога се анализираа лабораториските параметри, се потврди статистички значајно зголемување на адекватноста на хемодијализата, протеинската катаболичка рата, нивото на хемоглобин и албумин, додека уреата, креатининот и калиумот се намалија при споредба на стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум. Бројни студии покажаа дека

предхемодијализната плазматска концентрација на натриум при стандарден и индивидуализиран дијализатен натриум останува непроменета, што беше потврдено и во нашата студија. Исто така, се потврди пад на постхемодијализните концентрации на натриум, споредено со предхемодијализната концентрација на натриум (статистички значајно намалување кај нормотензивните пациенти 136.09 ± 1.51 vs 135.62 ± 2.71 $p=0.048$ и кај хипертензивните пациенти се намали постхемодијализниот плазматски натриум, но статистички незначајно 136.35 ± 1.00 vs 135.21 ± 1.84 $p=0.072$). Претпоставуваме дека ова најверојатно се должи на празнење на депото на неосмотски активен натриум, како и промената на екстрацелуларниот волумен кој влијае на дифузијата на Na/K транслеточно, односно се менува трансмембранскиот потенцијал и активноста на Na/K ATP-азата. Кај пациентите со напредната бубрежна слабост, инфузија на 5% хипертоничен NaCl е асоцирано со зголемување на плазматски K за приближно 0.6 mmol/L и покрај зголемената ренална ескреција, независно од ацидобазниот статус или хормоналните механизми (инсулин, алдостерон и адренергична активност), објавено од иследувањето на Conte et al. (159). Најверојатно дека хипертоницитетот на плазмата бил главен детерминант за хиперкалиемијата, кој водел до интра/екстраклеточна редистрибуција на калиум. Имајќи предвид дека плазматскиот калиум корелира со тоницитетот на плазмата, може да се претпостави дека редукцијата на екстраклеточниот натриум, може да превенира *rebound* (повторно враќање) на калиум по завршување на хемодијализата кај пациентите на хемодијализа. Во нашата студија при индивидуализација на дијализатниот натриум се потврди статистички значајно намалување на плазматскиот калиум. Сметаме дека со намалување на плазматската осмоларност се менува интра/екстраклеточниот осмотски градиент, кој води до навлегување на водата и калиумот интраклеточно, и постдијализно се намалува повторниот *rebound* на калиумот, што резултира во хипокалиемија. Имајќи предвид дека плазматскиот натриум е главниот детерминант на осмоларноста на плазмата, претпоставуваме дека таа се намалува при индивидуализација на дијализатниот натриум, бидејќи докажавме постдијализно намалување на плазматскиот натриум. Студијата на De

Nicola, потврди дека при низок дијализатен натриум се зголемува концентрацијата на калиум во еритроцитите (160).

Истите автори, објавија и пониско ниво на фосфатите пред дијализата при понизок дијализатен натриум и помал *rebound* по дијализата, споредено со висок дијализатен натриум (160). И во нашата студија се потврди намалување на плазматскиот фосфор при индивидуализација на дијализатниот натриум споредено со стандардниот дијализатен натриум, иако статистички незначајно (1.48 ± 0.35 vs 1.43 ± 0.35 $p=0.156$)

DOPPS покажа релевантни предупредувања, односно пациенти со серумски натриум под 137 mmol/L имаат 45% поголема стапка на mortalitet при 12-месечно следење, споредено со оние што имаат серумски натриум повисок од 140 mmol/L. Во однос на дијализатниот натриум немало намалување на ризикот за смртност при изложеност на понизок дијализатен натриум при кое било ниво на серумски натриум. Дури, кај пациенти со серумски натриум помал од 137 mmol/L имале корист од повисок дијализатен натриум; 35% помал ризик за смртност при употреба на Диј. На од 142 mmol/L. Основен заклучок во студијата на Waikar е дека пациентите што се олигоанурични и имаат ниска серумска концентрација на натриум имаат поголем ризик за mortalitet. Оваа асоцијација останала сигнификантна дури и по елиминација на можните влијателни фактори (141).

Серумската концентрација на натриум кај олигоануричните пациенти е детерминирана од релативното внесување на течности и слободна вода во интердијализниот период. Имено, вишок на слободна вода или намалено внесување на сол, води до пониски преддијализни серумски концентрации на натриум. Ангиотензин 2 е потентен дипсоген хормон кој може да биде зголемен кај болните на дијализа и да води до полидипсија. Затоа, состојбите што водат до зголемено ниво на антидиуретски хормон и ангиотензин 2 (конгестивна срцева слабост, цироза) може да ја маскираат асоцијацијата помеѓу нискиот серумски натриум и mortalitetот.

Цикличната промена на серумската осмоларност, хиперкалиемијата во интердијализниот период, зголемениот плазматски натриум, може да се сметаат за директни токсични фактори кои го зголемуваат ризикот за mortalitet. Пациентите со низок серумски натриум, кои се дијализираат со повисок дијализатен натриум (позитивен градиент),

особено кај профилиран модел на дијализатен натриум, се оптоваруваат со натриум, паралелно се зголемува серумската осмоларност за подоцна во интердијализниот период да внесат повеќе течности (волуменско оптоварување) за да ја доведат плазматската осмоларност до нивниот *set point*.

ИДДТ е поголемо кај пациентите со помал серумски натриум и истото само по себе може да се смета за токсичен фактор кај болните на хемодијализа заради маладаптивните промени во срцевата структура (левокоморна хипертрофија и фиброза) како резултат на хронично волуменско оптоварување или хемодинамска нестабилност во текот на ХД (изискување на поголеми УФ со цел да се постигне идеалната тежина). И други студии потврдија дека ИДДТ е асоцирано со поголема стапка на смртност, но истите не го зеле предвид серумскиот натриум (161,162).

Во нашата студија се потврдија статистички значајно поголеми вредности на Kt/V и URR кај преживеаните во споредба со починатите. Исто така, преживеаните имаа статистички значајно поголема концентрација на серумскиот калиум и албумин, но статистички значајно пониски концентрации на серумскиот натриум и фосфор, како и CRP споредено со починатите. Сметаме дека поголемите вредности на Kt/V и URR укажуваат на подобра детоксикација, која резултира во пониска концентрација на серумски фосфор, следено со подобар нутритивен внес, карактеризиран со поголема концентрација на серумски албумин и калиум, истовремено проследено со ниска стапка на инфламација. Студијата на Oliva et al. потврди дека високото CRP и ниските вредности на серумски албумин и Kt/V се независни предиктори за морталитет (163). Во нашата студија со униваријантна логистичка регресивна анализа, исто така, се потврди дека ниски вредности на Kt/V и URR, а високи вредности на CRP се статистички значајни предиктивни фактори за морталитет. Но, со мултиваријантната логистичка регресивна анализа, само CRP се потврди како сигнификантно независен предиктивен фактор за морталитет. Серумскиот натриум и дијализатниот натриум не се потврдија како статистички значајни фактори за морталитет. Анализата на ехокардиографските параметри покажа дека преживеаните пациенти имаат статистички значајно подобра систолна и дијастолна функција на левата комора споредено со починатите.

Горенаведените тези се основа за понатамошни истражувања кои треба да разграничат дали нискиот серумски натриум сам по себе е фактор на ризик за mortalitet или зголеменото ИДДТ и цикличната промена на плазматската осмоалност се одговорни за mortalitetот. Доколку се потврди првата теза, тогаш треба да се преземат следните мерки: да се зголеми дијализатниот натриум, да се ограничи внесот на течности или да се либерализира внесот на сол, а за втората теза, сметаме дека треба да се намали дијализатниот натриум.

Дали актуелниот дијализатен натриум е превисок?

Вистината е дека не знаеме.

Една очигледна потешкотија која расте со истражувањето во ова поле е постигнување на оптимална контрола на крвниот притисок. Затоа, препорачуваме во идните истражувањата да се вклучат: квантитативно мерење на интердијализната тензија и интрадијализната хипотензија и да се одреди нивното место во хиерархијата на фактори кои се одговорни за кардиоваскуларниот морбидитет и mortalitet кај болните на дијализа. Ако студиите потврдат дека со низок дијализатен натриум се зголемува фреквенцијата на интрадијализните хипотензии кои не реагираат на вообичаени превентивни мерки, тогаш предлагаме да се сугерира намалено внесување на сол во интердијализниот период.

Кои се клиничките препораки за дијализатен натриум додека ги чекаме дефинитивните резултати од истражувањата?

Најголем дел од пациентите се третирани со кратки хемодијализи, со фреквенција три пати неделно и најчесто имаат типична концентрација на дијализатен натриум меѓу 138 и 142 mmol/L. Со овој дијализатен натриум имаме јасна клиничка презентација на позитивен солен и воден баланс заради зголемено диетално внесување или зголемена дифузија на натриум во текот на хемодијализата. Овие состојби се манифестираат со зголемено ИДДТ (повеќе од 3-5% од сувата тежина) и/или висок преддијализен крвен притисок (поголем од 160/90 mm Hg). Токму овие пациенти може да имаат корист од понискиот дијализатен натриум за неутрализирање или намалување на позитивниот воден и солен баланс. За низок дијализатен натриум се смета концентрацијата од 135

mmol/L. Доколку сакаме да водиме еунатриемични хемодијализи, тогаш дијализатниот натриум треба да биде 0,1-3 mmol/L помал од преддијализниот серумски натриум (зависно од методот со кој се мери серумскиот натриум). При користење на понизок дијализатен натриум, не може веднаш да се очекуваат позитивни ефекти, туку треба да помине *lag* периодот од неколку недели или месеци.

Друга група пациенти што имаат плазматски натриум понизок од 137 mmol/L, најчесто припаѓаат на *frail* фенотип на пациенти и истите имаат корист доколку се користи повисок дијализатен натриум од 140 mmol/L. Ова посебно се однесува на пациентите со тешки форми на кардиоваскуларни заболувања (конгестивна срцева слабост NYHA III/IV) или пристапи на тешки форми на интрадијализни хипотензии, кои тешко се купираат.

Сметаме дека кардиопротективна форма на хемодијализата се чести и долготрајни ХД со помал дијализатен натриум од 138 mmol/L. Важна карактеристика на овој модел е подобрената интрадијализна хемодинамска стабилност. Бавната елиманција на течности и материи го минимизираат ризикот од интрадијализна хипотензија и развој на дизеквилибриум. Иронично, но овој пристап не враќа на почетоците од дијализата: долги дијализи со хипотоничен дијализат кои се користеле во 70-тите години.

Може да се заклучи дека дијализатниот натриум е фундаментална компонента на хемодијализата која може лесно да се модифицира. Меѓутоа, сè уште се потребни истражувања што треба да ја докажат безбедноста за користење на низок дијализатен натриум. Оправдано е манипулирањето со дијализатниот натриум кај две групи пациенти: оние со високо позитивен воден и солен баланс и оние што припаѓаат на *frail* фенотипот на пациенти.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на нашето истражување може да ги донесеме следните заклучоци:

- Индивидуализацијата на дијализатниот натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум се потврди како најсоодветен метод на прескрипција на дијализатен натриум во споредба со:
 - стандарден дијализатен натриум,
 - профилиран дијализатен натриум,
 - *stepwise* моделот на дијализатен натриум
 - дијализатен натриум според концентрацијата на натриум во ултрафилтратот.
- Прескрипцијата на индивидуализиран дијализатен натриум според предхемодијализната концентрација на плазматски натриум води до:
 - подобра контрола на интердијализното добивање во тежина, намалување на субјективното чувство на жед, хемодинамска стабилност (одржување на крвен притисок кај нормотензивните и хипотензивните пациенти и контрола на крвниот притисок кај хипертензивните пациенти со неконтролиран крвен притисок),
 - намалена употреба на антихипертензивни лекови,
 - намалена фреквенција на интрадијализните компликации и дискомфорт,
 - подобрување на кардиоваскуларните параметри: намалување на левокоморната хипертрофија, подобрување на левокоморната систолна и дијастолна дисфункција,
 - подобрување на функционалниот капацитет изразен преку скалата на Карнофски,
 - подобрување на лабораториските параметри (пораст на хемоглобин, серумски албумин, протеинска катаболна рата, подобрување на адекватноста на дијализите, намалување на серумскиот калиум и фосфор),
 - подобрување на нутритивниот статус.

- Претпоставуваме дека хипонатриемијата сама по себе не е причина за зголемен морбидитет и морталитет, туку треба да се земат предвид дијализатниот натриум и коморбидитетите.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Mac Gregor GA, de Wardener HE, editors. Salt, diet and health: Neptune's poisoned chalice; the origins of high blood pressure. New York: Cambridge University Press; 1998
2. Wabel P, Moissl U et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2965-71
3. Kooman JP, Van der Sande F, Leunissen K, Locatelli F. Sodium balance in hemodialysis therapy. *Semin Dial*. 2003; 16: 351-5
4. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1574-9
5. Kooman, JP, Leunissen, KML, Luik, AJ. Salt and hypertension in end-stage renal disease. *Blood Purif*. 1998; 16:301–311
6. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33:498–516
7. Converse RI Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992; 327:1912–1918
8. Stewart W. The composition of dialysis fluid. In: Maher JF editors. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. 3rd ed. Boston.London: Kluwer Academic Publishers; 1989. p 199–217
9. Charles. C.T. Dialysis disequilibrium syndrome. in Arieff. AI and Massry, SG editors. *Clinical Aspects of Uremia and Dialysis*. 1st ed. Springfield: Thomas Publisher; 1976. p 34–52
10. Henrich WL, Woodard TD, Blanchley JD, Gomez-Sanchez C et al. Role of plasma osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int*. 1980; 18:480–488
11. Port FK, Johnson WJ, Klass DW. Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. *Kidney Int*. 1973; 3:327–333
12. Gotch FA, Sargent, JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*. 1985; 28:526–534

13. Skroeder NR, Jacobson SH, Lins Le. Acute symptoms during and between hemodialysis: The relative role of speed, duration and biocompatibility of dialysis. *Artif.organs*. 1994; 18: 880-887
14. Schilling H, Lehmann H, Hampi H. Studies on circulatory stability during bicarbonate hemodialysis with constant dialysate sodium verses acetate hemodialysis with sequential dialysate sodium. *Artif.Organs*. 1985; 9:17-21
15. Gotch Fa, Lam MA. Prowiti M, Keen M. Preliminary clinical results with sodium – volume modeling of hemodialysis therapy. *Proc Clin Dial Transplant Forum*. 1980; 10:12-17
16. Cybulsky AVE, Matni A, Hollomby DJ. Effects of high sodium dialysate during maintenance hemodialysis. *Nephron*. 1985; 41:57–61
17. Krishna GG, Denneberg BS, Stom MC, Belber A et al. Effects of hemodialysis on myocardial contractility. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1985; 31:678–682
18. Henrich WL, Woodard TD, Meyer BD, Chappell TR, Rubin LJ. High sodium bicarbonate and acetate hemodialysis: Double-blind crossover comparison of hemodialysis and ventilatory effects. *Kidney Int*. 1983; 24:240–245
19. Diamond SM and Henrich WL. Acetate dialysate verses bicarbonate dialysate: A continuing controversy. *Am J Kidney Dis*. 1987; 9:3–11
20. Leunissen KML and van Hooff JP. Acetate or bicarbonate for haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant*. 1988; 3:1–7
21. Keshavaih P, Berkseth R, Ilstrup K, McMichael C, Collins A. Reduced treatment time: hemodialysis verses hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Organs*. 1985; 31:176–182
22. Collins A, Ilstrup K, Hanson G, Berkseth R, Keshaviah P: Rapid high-efficiency hemodialysis. *Artif Organs*. 1986; 10:185–188
23. Von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. High-flux hemodiafiltration: Under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1984; 30:227–231
24. Mann H and Stiller S. Urea, sodium, and water changes in profiling dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11(Suppl 8):10–15

25. Lentner C, West Caldwell editors. Geigy Scientific Table. Physical Chemistry Composition of Blood Hematology Somatometric Data. 3rd ed. The University of Michigan. USA: Medical Education Division. 1984
26. Van Kuijk WHM, Wirtz JJM, Grave W, de Heer F et al. Vascular reactivity during combined ultrafiltration-haemodialysis: Influence of dialysate sodium. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11:323–328
27. Zucchelli P and Santoro A. Dialysis-induced hypotension: A fresh look at pathophysiology. *Blood Purif*. 1993; 11:85–98
28. Bogaard HJ, de Vries JPPM, de Vries PMJM. Assessment of refill and hypovolaemia by continuous surveillance of blood volume and extracellular fluid volume. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9:1283–1287
29. Kimura G, Van Stone JC, Bauer JH, Keshaviah, PR. A simulation study on transcellular fluid shifts induced by hemodialysis. *Kidney Int*. 1983; 24:542–548
30. Locatelli F, Covic A, Chazot C. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 785-796
31. Lomonte C and Basile C. Do not forget to individualize dialysate sodium prescription. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1126-1128
32. Tomson R.V.C. Advising dialysis patient to restrict fluid intake without restricting sodium intake is not based on evidence and is a waste of time. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1538-1542
33. Santos F.F.S. and Peixoto J. Aldo. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 522-530
34. Locatelli F, Ponti R, Pedrini L, Di Filippo S. Sodium and dialysis: a deeper insight. *Int J Artif Organs*. 1999; 12: 71–74
35. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Relevance of the conductivity kinetic model in the control of sodium pool. *Kidney Int*. 2000; 76: S89–S95
36. Flanigan MJ. Role of sodium in hemodialysis. *Kidney Int*. 2000; 76:S72-8

37. Flanigan MJ. Sodium flux and dialysate sodium in hemodialysis. *Semin Dial.* 1998; 11: 298-304
38. Pedrini LA, Ponti R, Faranna P, Cozzi G, Locatelli F. Sodium modeling in hemodiafiltration. *Kidney Int.* 1991; 40: 525-532
39. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Sodium kinetics during dialysis. *Semin Dial.* 1999; 12 (suppl1): S41-S44
40. Stiller S, Bonnie-Schorn E, Grassmann A, Uhlenbusch-Körwer I, Mann H. A critical review of sodium profiling for hemodialysis. *Semin Dial.* 2001; 14:337-47
41. Van Stone JC. Individualization of the dialysate prescription in chronic hemodialysis. *Dial Transplant.* 1994; 23:624-35
42. Gelens M, Luik AJ, Kleffens M, van der Sande FM, Kooman JP. A dialysate sodium concentration of 140 mmol/l may lead to net diffusive sodium gain. *Blood Purif.* 2002; 20: 190
43. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 (S2):37–44
44. Ramdeen G, Tzamaloukas AH, Malhotra D, Leger A, Murata GH. Estimates of interdialytic sodium and water intake based on the balance principle: differences between nondiabetic and diabetic subjects on hemodialysis. *ASAIO J.* 1998; 44:812–7
45. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Online conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *ASAIO J.* 2005; 51:70-76
46. Kloppenburg WD, Stegeman CA, de Jong PE, Huisman RM. Anthropometry-based equations overestimate the urea distribution volume in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 59:1165-74
47. Burnett RW, Covington AK, Fogh-Andersen N et al. Recommendations for measurement of and conventions for reporting sodium and potassium by ion-selective electrodes in undiluted serum, plasma or whole blood. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). IFCC Scientific Division Working Group on Selective Electrodes. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38: 1065-71

48. Bots C, Brand H, Veerman E et al. Interdialytic weight gain in patients on hemodialysis is associated with dry mouth and thirst. *Kidney International*. 2004; 66: 1662-1668
49. Maas AH, Siggaard-Andersen O, Weisberg HF, Zijlstra WG. Ion-selective electrodes for sodium and potassium: a new problem of what is measured and what should be reported. *Clin Chem*. 1985; 31:482-5
50. Locatelli F, Cavalli A and Tucci B. The growing problem of intradialytic hypertension. *Nat. Rev. Nephrol*. 2010; 6:41-48
51. Inrig K.J. Intradialytic hypertension: A less recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 580-589
52. Chazot C and Jean G. Intradialytic hypertension: It is time to act. *Nephron Clin Pract*. 2010; 115: 182-188
53. Gembala M and Kumar S. Sodium and hemodialysis. In: Carpi A, Donadio C. editors. *Progress in Hemodialysis – From emergent biotechnology to clinical practice*. University of Oklahoma. USA: In Tech; 2011.p 47-64
54. Zucchelli P, Santoro A. Dialysis induced hypotension: A fresh look at pathophysiology. *Blood Purif*. 1993; 11: 85-98
55. Locatelli F, Colzani S, D’Amico M, Manzoni C and Di Filippo S. Dry weight and sodium balance. *Semin. Nephrol*. 2001; 21: 291-297
56. Twardowski Z.J. Sodium, hypertension and an explanation of the “lag phenomenon” in hemodialysis patients. *Hemodial. Int*. 2008; 12: 412-425
57. Gheun – Ho K. Dialysis unphysiology and sodium balance. *Electrolytes Blood Press*. 2009; 7:31-37
58. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO study. *Kidney Int*. 2004;65(6):2380-2389
59. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32(5 Suppl 3) :S112-9
60. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003; 63(3): 793-808

61. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 7:2-9
62. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1343-1350
63. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55(5):1899-1911
64. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(7):953-960
65. Herzog C.A, Asinger R.W, Berger A.K et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 2011; vol. 80, no. 6, pp. 572–586
66. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, and Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *Journal of Nephrology*, 2011; 24, (1):1–10
67. Zoccali C, Benedetto F. A, Tripepi G, and Mallamaci F. Cardiac consequences of hypertension in hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 2004; 17 (4): 299–303
68. López B, González A, Hermida N et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney International*, 2008; 74 (111): S19– S23
69. Amann K, Breitbach M, Ritz E, and Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1998; 9 (6): 1018–1022
70. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney International*. 2009; 75 (8): 771–773
71. Gross M and Ritz E. Hypertrophy and fibrosis in the cardiomyopathy of uremia—beyond coronary heart disease. *Seminars in Dialysis*, 2008; 21 (4): 308–318
72. Ritz E and Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 3 (3): 920–929

73. Middleton R.J, Parfrey P.S and Foley R.N. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001; 12 (5): 1079–1084
74. Nardi E, Palermo A, Mul`e G et al. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Journal of Hypertension*. 2009; 27 (3): 633–641
75. P. Str´ozecki, A. Adamowicz, E. Nartowicz et al. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. *Renal Failure*, 2001; 23 (1): 115–126
76. Raizada V, Hillerson D, Amaram J.S, and Skipper B. Angiotensin II-mediated left ventricular abnormalities in chronic kidney disease. *Journal of Investigative Medicine*, 2012; 60 (5): 785–791
77. Steigerwalt S, Zafar A, Mesiha N et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy among African-American patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *The American Journal of Nephrology*, 2007; 27 (2): 159–163
78. Grassi G, Seravalle G, Ghiadoni L et al. Sympathetic nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011; 6 (11): 2620–2627
79. Marshall MR, Hawley CM, Kerr PG et al. Home hemodialysis and mortality risk in Australian and New Zealand populations. *Am J Kidney Dis*. 2011, 58 (5): 782-793
80. Mc Causland F, Brunelli S, Waikar S. Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 0:1-6
81. Hecking M, Karaboyas A, Saran R et al. Dialysate sodium concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization and mortality. *CJASN*. 2012; 7:92-100
82. Bos WJ, Bruin S, van Olden RW, Keur I et al. Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (5): 819-826
83. Boon D, van Montfrans GA, Koopman MG, Krediet RT, Bos WJ. Blood pressure response to uncomplicated hemodialysis: the importance of changes in stroke volume. *Nephron Clin Pract*. 2004; 96 (3): c82-c87

84. Marshall MR, Dunlop JL. Are dialysate sodium levels too high?. *Semin Dial.* 2012; 25 (3): 277-283
85. Dasselaar JJ, Slart RH, Knip M, Pruim J et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (2): 604-610
86. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (1): 19-26
87. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (12): 1925-1931
88. De Paula F, Peixoto A, Pinto L et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney International.* 2004; 66: 1232-1238
89. Keen MI, Gotch FA. The association of the sodium "setpoint" to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients. *Int J. Artif Organs.* 2007; 30: 971-979
90. Mendoza J.M, Sun S, Chertow M G et al. Dialysate sodium and sodium gradient in maintenance hemodialysis: a neglected sodium restriction approach? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (4): 1281-1287
91. Jung ES, Lee J, Lee JW, et al. Increasing the dialysate sodium concentration based on serum sodium concentrations exacerbates weight gain and thirst in hemodialysis patients. *Tohoku J Exp Med.* 2013; 230(2):117-21
92. Penne EI, Sergeyeva O. Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients? *Blood Purif.* 2011; 31(1-3): 86-91
93. Basile C, Libutti P, Lisi P et al Sodium setpoint and gradient in bicarbonate hemodialysis. *JNephrol.* 2013; 26(6): 1136-1142
94. Dominic SC, Ramachandran S, Somiah S et al. Quenching the thirst in dialysis patients. *Nephron.* 1996; 73(4): 597-600
95. Ozturk S, Taymez G, Bahat G, et al. The influence of low dialysate sodium and glucose concentration on volume distributions in body compartments after haemodialysis: a bioimpedance analysis study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (11): 3629-3634

96. Krautzig S, Janssen U, Koch K.M. et al. Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 552–553
97. Flanigan MJ, Khairullah QT, Lim VS. Dialysate sodium delivery can alter chronic blood pressure management. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29: 383–391
98. Lindey F. Reducing sodium intake in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2009; 22(3): 260-263
99. Thompson C. Advising dialysis patients to restrict fluid intake without restricting sodium intake is not based on evidence and is a waste of time. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1538-1542
100. Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29(5): 669-77
101. Song J.H, Lee S.W, Suh C.K, Kim M.J. Time-averaged concentration of dialysate sodium relates with sodium load and interdialytic weight gain during sodium-profiling hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 291–301
102. Thein H, Haloob I et Marshall M. Associations of a facility level decrease in dialysate sodium concentration with blood pressure and interdialytic weight gain. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(9): 2630-2639
103. Levin NW, Zhu F, Keen M. Interdialytic weight gain and dry weight. *Blood Purif.* 2001; 19: 217-221
104. Tang HL, Wong SH, Chu KH, et al . Sodium ramping reduces hypotension and symptoms during haemodialysis. *Hong Kong Med J.* 2006; 12: 10-14
105. Oliver MJ, Edwards LJ, Churchill DN. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 151-156
106. Levin A, Goldstein MB. The benefits and side effects of ramped hypertonic sodium dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 242-246
107. Kooman JP, Hendriks EJ, van Den Sande FM et al. Dialysate sodium concentration and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 554

108. Bonomini V, Coli L, Scolari MP, Profiling dialysis: a new approach to dialysis intolerance. *Nephron*. 1997; 75: 1-6
109. Daugirdas JT, Al-Kudsi RR, Ing TS, Norusis MJ. A double-blind evaluation of sodium gradient hemodialysis. *Am J Nephrol*. 1985; 5(3): 163-168
110. Lam Sui Sang G, Kovithevongs C, Ulan R et al. Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J kidney Dis*. 1997; 29: 669-677
111. Shahgholian N, Hashemi MS and Shahidi S. Efficacy of stepwise sodium profile versus individualized dialysate sodium in blood pressure control among hemodialysis patients. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2015; 20(1): 12–16
112. Meira FS, Poli DE, Figueiredo CE, Figueiredo AE. Influence of sodium profile in preventing complications during hemodialysis. *Hemodial Int*. 2007; 11: S29–32
113. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998; 98 (21): 2334-2351
114. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*. 2008; 21 (4): 300-307
115. Herzog CA, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Cause-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention?. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23 (8): 2629-2633
116. Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009, 4 (Suppl 1): S79-S91
117. Parker TF 3rd, Hakim R, Nissenson AR, Steinman T, Glassock RJ. Dialysis at a crossroads: 50 years later. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(2): 457-461
118. Parker TF 3rd, Glassock RJ, Steinman TI. Conclusions, consensus, and directions for the future. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(Suppl 1): S139-S144
119. Ozkahya M, Toz H, Qzerkan F et al. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol*. 2002; 15: 655-66

- 120.Koc Y, Unsal A, Kayabasi H et al. Impact of volume status on blood pressure and left ventricle structure in patients undergoing chronic hemodialysis. *Ren Fail.* 2011; 33 (4): 377-381
- 121.Ozkahya M, Ok E, Cirit M et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (6): 1489-1493
- 122.Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (11): 1291-1299
- 123.Chertow GM, Levin NW, Beck GJ et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010; 363 (24): 2287-2300
- 124.Marshall MR, Dunlop JL. Are dialysate sodium levels too high?. *Semin Dial.* 2012; 25 (3): 277-283
- 125.Blankestijn PJ, Ligtenberg G. Volume-independent mechanisms of hypertension in hemodialysis patients: clinical implications. *Semin Dial.* 2004; 17 (4): 265-269
- 126.Tobian L, Hanlon S. High sodium chloride diets injure arteries and raise mortality without changing blood pressure. *Hypertension.* 1990; 15 (6 Pt 2): 900-903
- 127.Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, Mac Gregor GA et al. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (41): 16281-16286
- 128.Sayarlioglu H, Erkoc R, Tuncer M et al. Effects of low sodium dialysate in chronic hemodialysis patients: an echocardiographic study. *Ren Fail.* 2007; 29 (2): 143-146
- 129.Aybal Kutlugun A, Erdem Y, Okutucu S et al. Effects of lowering dialysate sodium on flow-mediated dilatation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26 (11): 3678-3682

130. Akyol A, Akdag S, Asker M. Effects of lowered dialysate sodium on left ventricle function and brain natriuretic peptide in maintenance of hemodialysis patients. *Hum Exp Toxicol*. 2016 Mar 22 (Abstract)
131. Ganda A, Weiner SD, Chudasama NL et al. Echocardiographic changes following hemodialysis initiation in patients with advanced chronic kidney disease and symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Nephrol*. 2012; 77(5): 366-75
132. Blankestijn PJ, Ligtenberg G. Volume-independent mechanisms of hypertension in hemodialysis patients: clinical implications. *Semin Dial*. 2004; 17 (4): 265-269
133. M. Özkahya, E. Ok, M. Cirit et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patient by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998; 13 (6): 1489–1493
134. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: Determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(5): 914-920
135. Arramreddy R, Sun J.S, Mendoza M.J, Chertow G and Schiller B. Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in – center hemodialysis. *Hemodial Int*. 2012; 16 (4): 473-480
136. He FJ, Fan S, Macgregor GA, Yaqoob MM. Plasma sodium and blood pressure in individuals on haemodialysis. *J Hum Hypertens*. 2013; 27 (2): 85-89
137. Hecking M, Karaboyas A, Saran R et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2012; 59 (2): 238-248
138. Virga G, Stomaci B, Munaro A et al. Systolic and diastolic function in renal replacement therapy: a cross-sectional study. *J Nephrol*. 2006; 19(2): 155-160
139. Rakhit DJ, Zhang XH, Leano R, Armstrong KA, Isbel NM, Marwick TH. Prognostic role of subclinical left ventricular abnormalities and impact of transplantation in chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2007; 153(4): 656-664.

140. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C et al. Left-ventricular diastolic dysfunction as a risk factor for dialytic hypotension. *Cardiology*. 2009; 114(2): 142-9
141. Waikar S, Curhan G and Brunelli S. Mortality Associated with Low Serum Sodium Concentration in Maintenance Hemodialysis. *Am J Med*. 2011 ; 124(1): 77–84.
142. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(2): 513-20
143. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(10): 3027-37
144. Suckling R, Swift P, He F. Altering plasma sodium concentration rapidly changes blood pressure during haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28 (8): 2181-2186
145. de Wardener HE, He FJ, Mac Gregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int*. 2004; 66 (6): 2454-2466
146. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, Mac Gregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104 (41): 16281-16286.
147. Li J, White J, Guo L, Zhao X, Wang J, Smart EJ, Li XA. Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J Nutr*. 2009; 139 (3): 447-451
148. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (4): 773-779.
149. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996; 50 (2): 600-608
150. Gu JW, Anand V, Shek EW et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1998; 31 (5): 1083-1087
151. Marton K, Madlena M, Banoczy J et al. Unstimulated whole saliva flow rate in relation to sicca symptoms in Hungary. *Oral Dis*. 2008; 14: 472–477

152. Field EA, Fear S, Higham SM, Longman LP. Age and medication are significant risk factors for xerostomia in an English population, attending general dental practice. *Gerodontology*. 2001; 18: 21–24.
153. Bruzda-Zwiech A, Szczepańska J, Zwiech R. Sodium gradient, xerostomia, thirst and inter-dialytic excessive weight gain: a possible relationship with hyposalivation in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46(7): 1411-7
154. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Chang HR. Decreased salivary function in patients with end-stage renal disease requiring haemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 1110–1114
155. Mistiaen P. Thirst, interdialytic weight gain, and thirst-interventions in hemodialysis patients: a literature review. *Nephrol Nurs J*. 2001; 28: 601–603
156. Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec Care Dentist*. 2006; 26: 205–208
157. Bots CP, Brand HS, Veerman EC et al. Acute effects of hemodialysis on salivary flow rate and composition. *Clin Nephrol*. 2007; 67: 25–31
158. Arogundade A F, Zayed B, Daba M, and Barsoum R. Correlation between Karnofsky Performance Status Scale and Short-Form Health Survey in patients on maintenance hemodialysis. *J Natl Med Assoc*. 2004; 96(12): 1661–1667
159. Conte G, Dal Canton A, Imperatore P et al. Acute increase in plasma osmolality as a cause of hyperkalemia in patients with renal failure. *Kidney International*. 1990; 38 (2): 301 – 307
160. De Nicola L, Bellizzi V, Minutolo R. Effect of Dialysate Sodium Concentration on Interdialytic Increase of Potassium. *JASN*, 2000; 11: 2337-2343
161. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*. 2009; 119(5): 671–679
162. Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA et al. Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2000; 57(3): 1141–1151

163.Oliva JS, Roa LM, Lara A, Garrido S, Salgueira M et al. Survival and factors predicting mortality in hemodialysis patients over 75 years old. J Nephrol. 2013;26(1): 129-35

АПЕНДИКС 1:

Формула за отстранување на натриум во текот на дијализата преку мерење на концентрацијата на натриум во свеж и потрошен дијализат

$$V(\text{потр}) \cdot C(\text{потр}) - V(\text{свеж}) \cdot C(\text{свеж}).$$

V = волумен на потрошен дијализат

C = концентрација на натриум во потрошен дијализат

V = волумен на свеж дијализат

C = концентрација на натриум во свеж дијализат

АПЕНДИКС 2:

Формула за отстранувањето на натриум со дијализата преку промени во телесната тежина и интрадијализните промени на натриум во плазма вода

$$\text{Предија На} - \text{постдија На} = \text{преддијализен На} \cdot ((0,58 \cdot \text{ТТ}) + \text{УФ волумен}) - \text{постдија На} \cdot (0,58 \cdot \text{ТТ})$$

Предија На = концентрација на пред-дијализен серумски натриум

ТТ = телесна тежина

УФ волумен = вкупна ултрафилтрација

Постдија На = концентрација на пост-дијализен серумски натриум

АПЕНДИКС 3:

Daugirdas втора генерација формула за адекватност на дијализа

$$s.p.Kt/V = -\ln [(C_2/C_1) - (0.008 \cdot t)] + [(4 - 3.5 \cdot (C_2/C_1)) \cdot \text{UF}]$$

C₁ = уреа пред старт на дијализа

C₂ = уреа по завршување на дијализа

t = времетраење на дијализна сесија

UF = ултрафилтрација

Еквилибриран Kt/V според Tattersall формула

$$eKt/V = spKt/V [t/(t+35)]$$

t= времетраење на дијализна сесија

SAN – std Kt/V (surface area normalized std Kt/V), каде се зема во предвид односот на површината на телото и волуменот на телесната течност .

Површината на телото (BSA – body surface area) се одредува според Dubois формула

$$BSA (m^2) = 0,007184 * TV(sm)^{0,725} * TT(kg)^{0,425}$$

TT = телесна тежина

TV = телесна висина

Додека волуменот на телесна течност (TBW = total body water) се одредува со користење на Watson формула

$$TBW = 2.447 - 0.09516 * \text{vozrast (god)} + 0.1074 * TV(cm) + 0.3362 * TT(kg) \text{ za mazi}$$

$$TBW = 2.097 + 0.1069 * TV(cm) + 0.2466 * TT(kg) \text{ za zenì}$$

АПЕНДИКС 4:

Прашалник за субјективното чувство на жед кај дијализни пациенти

	Никогаш	Повремено	Секогаш
Жедта претставува проблем за мене			
Жеден сум во текот на денот			
Жеден сум во текот на ноќта			
Мојот социјален живот е нарушен заради чувството на жед			
Жеден сум пред дијализата			
Жеден сум во текот			

на дијализата			
Жеден сум после дијализата			

АПЕНДИКС 5

Карнофски скала за функционалност

Способен за нормална активност и работа, нема потреба од посебна помош	100	Нормален, нема поплаки, нема потреба од специјална грижа
	90	Способен за нормална активност, минорни симптоми или знаци на болест
	80	Нормална активност со напор, со некои знаци или симптоми на болест,
Неспособен за работа, способен да живее дома сам и да се грижи за личните потреби, варијабилна потреба од помош	70	Се грижи за себе, неспособен за врши нормална активност или да работи активно
	60	Има потреба повремено од помош, но е способен да се грижи за најголем дел од личните потреби
	50	Има потреба од значителна помош и честа медицинска грижа.
Неспособен да се грижи за себе, има потреба од хоспитална или институционална нега, болеста може да напредува брзо	40	Неспособен, има потреба од специјална нега и помош
	30	Сериозно неспособен, индицирана е хоспитализација иако смрта не е непосредна
	20	Многу болен, неопходна е хоспитализација и активен супортивен третман
	10	Пред умирање, фаталниот процес напредува многу брзо
	0	Смрт