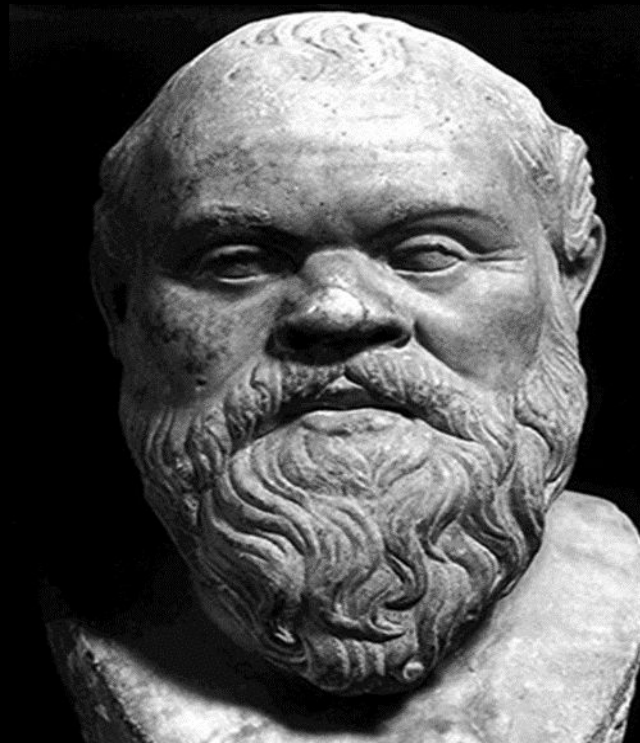


SGLT-2 gátlók: miért hasznosak?



Dr Zsom Lajos

2023

Pay Attention Here!

$$C_t = C_o e^{-(K_d + K_r) t_d / V} + G / (K_d + K_r) (1 - e^{-(K_d + K_r) t_d / V})$$

$$C_o = C_t e^{-K_r t_d / V} + G / K_r (1 - e^{-K_r t_d / V})$$

-
- ▣ These equations implicitly assume the *equivalence of 2 different clearing processes K_d and K_r !!!!*

- ▣ There are too many unknowns!

We know these:

C_t, C_o, K_r, t_d, t_d

(although: C_t and C_o may not be constant, K_r may be variable, t_d may not be as we assume, t_d likewise)

We do not know these:

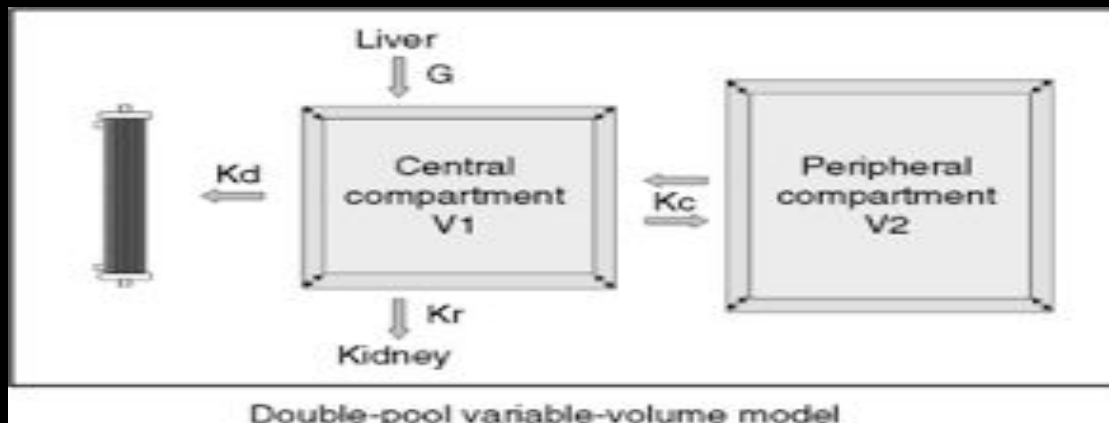
K_d, G, V

Conclusions I

- ▣ The current way we measure the so called “adequacy” of dialysis is gravely suboptimal because of both theoretical (alias simple commonsense) and clinical (alias everyday practice) considerations.
- ▣ Residual and dialysis clearances are not equivalent ($K_d \neq K_r$).
- ▣ Standardized $stdKt/V$ is a clinically invalid approach as it does matter *how* a given urea level is maintained (dialysis tolerance, maintenance of residual function etc).
- ▣ The presence of RRF may mean better clearance of middle, large and protein-bound molecules.
- ▣ The absence of RRF modifies patient mortality and even other mortality factors, the latter in PD patients.
- ▣ It appears to be feasible to adjust dose for RRF even in HD.
- ▣ Therefore one has to measure and maintain RRF as long as possible.

A hemodialízis kompartment modellje

- A hemodialízis a vesével ellentétben nem folyamatos és erősen keringésfüggő ezért hatásosságának feltétele az urémiás toxinok kompartmentek közötti kiegyenlítődése (diffúzió)
- Az alapmodell (lent) csak az EC, IC kompartmenteket különíti el, de mi hozzátehetjük a regionális kompartmenteket keringés-stabilitás függvényében



A hemodialízis kompartment modellje-2

- **A hemodialízis ezt a diffúziót hátráltathatja: intradialytikus hypotensio (IDH) helyi alacsony perfúziójú területeket képezhet**
- **Szív, bélflóra, mezentérium, pedig pont ez utóbbi lehet a legfontosabb kompartment...**(T Fulop, L Zsom et al: [Peritoneal Dialysis: The Unique Features by Compartmental Delivery of Renal Replacement Therapy](#) September 2017 *Medical Hypotheses* 108(3))
- **IDH: növeli a mortalitást, csökkenti a dialízis hatékonyságát és csökkenti a maradék vesefunkciót** (L Zsom et al: Treatment Time, Chronic Inflammation, and Hemodynamic Stability: The Overlooked Parameters in Hemodialysis Quantification September 2008 *Seminars in Dialysis* 21(5):395-400)

■

A hemodialízis csökkentheti a coronaria áramlást még IDH nélkül is, s gyakran csökkenti a mezenteriális keringést is

- HD vagy HDF krónikus, stabil dialízis betegekben
- Egy dialízis kezelés alatt egy MRI coronaria flow sorozat mérés
- **Konklúzió: myocardial stunning és csökkent áramlás kimutatható mindkét modalitásban dialízis alatt IDH-tól függetlenül** (C Buchanan et al: Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2017 Apr;28(4):1269-1277)
- **„Non-occlusive mesenteric ischemia is not uncommon in chronic hemodialysis patients”** (Z Brener et al: Acute non-occlusive mesenteric ischemia of the small bowel in a patient started on hemodialysis: a case report. Cases J. 2008 Oct 6;1:217)

Akut veseelégtelenség ezen hatásokat még fokozhatja

- HD instabil, több szervrendszert érintő kritikus betegségben: gyakori IDH, mely csökkenti a diffúziót, kompartmenteket képez, csökkenti a dialízis hatékonyságot
- HD IDH-val vagy anélkül csökkentheti a maradék vesefunkciót, csökkentheti a vese regenerációs képességét azzal, hogy súlyosbítja a perfúziós zavarokat
- **A HD csökkenti a vese regenerációját AKI után?-nehéz kérdés, mert eleve (remélhetőleg) a súlyosabb AKI eseteket dializáljuk**
- **Stratégia: biztosan csak azokat dializáljuk, akiket feltétlenül szükséges!**

Akut veseelégtelenség mikor dializáljunk és milyen időzítéssel?

- Szakirodalom: ha a mortalitás csökkentése a cél, akkor nem az AKI stádiumai a fontosak (egyáltalán akkor mire valók?), hanem a szövődmények jelenléte (SD Barbar et al: Acute kidney injury: when and how to start renal replacement therapy. Intensive Care Med <https://doi.org/10.1007/s00134-025-07933-x>)
- Subgroup, amely kivétel lehet: hypervolemia, anuria
- Szöveti ödéma: csökkentheti a szöveti perfúziót, lokális ischémia ronthatja a systémás gyulladást főleg reperfúzió esetén sepsisben, s természetesen újabb kompartment-et képez a dialízissel szemben-ilyen esetekben különösen a CRRT lehet hasznos
- Komatózus kázusokban, vagy akiknél az AKI Stage 3 több mint 72 órája fennállt javulás nélkül a dialízis késleltetése szintén kockázatos lehet

Akut veseelégtelenség-KDIGO stádiumok (caveat: kreatinin alapú, tehát izomtömeg, táplálás, gyógyszerek, pillanatnyi perfúzió és baseline függő!)

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	Increase by 1.5–1.9 times baseline within 7 days OR Increase by ≥ 0.3 mg/dL ($26.5 \mu\text{mol/L}$) within 48 hours	Less than 0.5 mL/kg/h for 6–12 hours
2	Increase by 2–2.9 times baseline	Less than 0.5 mL/kg/h for ≥ 12 hours
3	Increase by ≥ 3 times baseline OR Increase to ≥ 4 mg/dL ($353.6 \mu\text{mol/L}$) OR Renal replacement therapy initiation OR In patients younger than 18 years, decrease in estimated GFR to < 35 mL/min/1.73 m ²	Less than 0.3 mL/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

Abbreviations: KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; AKI, acute kidney injury; GFR, glomerular filtration rate.

Melyek az indikációk az akut dialízis megkezdésére-konszenzus

- **Hyperkalemia, különösen ha EKG eltérések vannak, s az nem reagál konzervatív kezelésre, de saját tapasztalat szerint (spironolakton: fludrocortison; ACE gátló, NSAID: hagyományos inzulin/glükóz, bikarbonát, diuretikum, műgyanta; dialízis beteg: műgyanta; hypervolémia: diuretikum) gyakran jól reagál súlyos acidózis, vagy K termelő folyamat (pl tumor lízis syndroma, izomszöveti nekrozis) hiányában**
- **Acidózis, ha nem reagál IV bikarbonátra**
- **Súlyos hypervolémia, mely nem reagál diuretikumra, bár ez szubjektív**
- **Ha súlyos, oliguriás AKI fennáll több mint 72 óráig**
- **Figyelem: mi az, amire nincs konszenzus: eGFR küszöb, sőt, a késleltetett terápia pontosan ezt negálja!**

A rejtett de a vajtfulűek számára nyilvánvaló konklúzió

- ▣ Mint a krónikus veseelégtelenségben (korai dialízis kezdés), mind a krónikus dialízisben (dialízis dózisbeállítás), mind az AKI-ban (késleltetett kezdés) a pusztán labor alapú, mechanikus, egyoldalú döntések ellene mennek a szakirodalomban leírt adatoknak, nem javítják a túlélést, ronthatják a maradék vesefunkciót illetve a vese későbbi gyógyulási esélyeit
- ▣ Talán itt az ideje a holisztikus orvoslásnak, ahol a laborparaméterek, kivéve a kritikus elektrolyt és sav-bázis, vagy anémia paramétereket, **visszakapják természetes helyüket mint egy globális felmérés részei, mely fiziológiai paramétereket, anamnesztikus és más rizikófaktorokat, képkotó eljárásokat is magába foglal és komplex, egyénre szabott, interdiszciplináris döntéseket eredményez**