



Перспективные темы исследований по сосудистому доступу для гемодиализа

Зулькарнаев А. Б.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Ульяновск, 15 апреля 2023 г.



- **Описательные исследования.**
 - Описываем наблюдаемые явления.
 - Например: «Из 150 пациентов, начавших ГД, 100 начали с АВФ, 50 с ЦВК. Через год в живых осталось 90 и 30 пациентов соответственно».
- **Ассоциативные исследования.**
 - Выявляем закономерности – связь между явлениями.
 - Например: «Тип доступа **ассоциирован** с риском смерти через год после старта ГД: ЦВК / АВФ OR=6 [95%ДИ 2, 612; 14,41], $p < 0,0001$).».
- **Исследование причинно-следственных связей.**
 - Доказываем причинно-следственно характер связи между явлениями.
 - Например: «Осложнения ЦВК (инфекции и дисфункция) **повышают** потребность в госпитализации: 9 случаев на 10 пациенто-лет против 2 10 пациенто-лет соответственно, IRR=4,5 [95%ДИ 2.679; 7.766].».



- Описательные исследования (**условная польза -/+**).
 - Описываем наблюдаемые явления.
 - Например: «Из 150 пациентов, начавших ГД, 100 начали с АВФ, 50 с ЦВК. Через год в живых осталось 90 и 30 пациентов соответственно».
- Ассоциативные исследования (**условная польза +/++**).
 - Выявляем закономерности – связь между явлениями.
 - Например: «Тип доступа **ассоциирован** с риском смерти через год после старта ГД: ЦВК / АВФ OR=6 [95%ДИ 2, 612; 14,41], $p < 0,0001$).».
- Исследование причинно-следственных связей (**условная польза +++**).
 - Доказываем причинно-следственно характер связи между явлениями.
 - Например: «Осложнения ЦВК (инфекции и дисфункция) **повышают** потребность в госпитализации: 9 случаев на 10 пациенто-лет против 2 10 пациенто-лет соответственно, IRR=4,5 [95%ДИ 2.679; 7.766].».



- Исследования стиле:

- «Опыт больницы X в применении эндоваскулярных баллонных ангиопластик...»,
- «Опыт центра X в обеспечении пациентов на ГД сосудистым доступом...»
- ...и т.д.

- В большинстве случаев не имеют научной новизны.

- Практическая ценность определяется содержанием статьи.



- Исследования стиле:
 - «Опыт больницы X в применении эндоваскулярных баллонных ангиопластик...»,
 - «Опыт центра X в обеспечении пациентов на ГД сосудистым доступом...»
 - ...и т.д.
- Первичная проходимость после БА (и т.п.) мало кого интересует: это хорошо изучено!
- Что может быть интересно:
 - особенности маршрутизации пациентов,
 - особенности финансирования госпитального этапа,
 - особенности финансирования амбулаторного этапа,
 - особенности послеоперационного наблюдения,
 - опыт создания отдельного структурного подразделения / мультидисциплинарной команды на функциональной основе,
 - дорожная карта развития службы и т.д.



- Когда количество пациентов достигает нескольких сотен (а лучше - тысяч) или исследование охватывает большой временной период, вы можете (например):
 - показать, как со временем менялась структура типа доступа ГД и описать факторы, которые способствовали этому;
 - сравнить результаты своего региона / центра с данными по России / другими регионами / странами и описать факторы, которые способствовали этому; ...
 - **...но лучше от описательного стиля изложения перейти к аналитическому.**

Что бы поисследовать?...

Например:

Доклад Зулькарнаева А.Б.



МОНИКИ

1775

- Первичная дисфункция АВФ

- конкретные предикторы успешного созревания

- физические упражнения перед формированием АВФ

- Связь формирования АВФ и скорости снижения СКФ

- Эффективность вмешательств при СЦВ

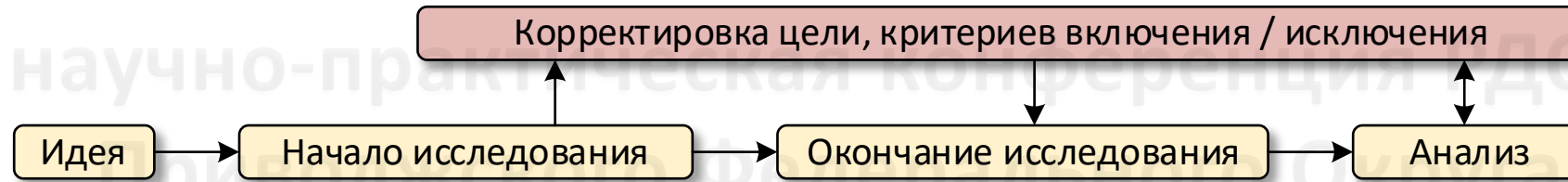
Частые недостатки аналитических исследований



МОНИКИ
1775

| Что плохо? | Почему это плохо? |
|---|--|
| Проводятся ретроспективно | <ul style="list-style-type: none">• Нет возможности контролировать условия проведения – большой риск смещений• Снижает воспроизводимость |
| Выявляется связь между факторами риска и исходом, но не ее причинно-следственный характер | <ul style="list-style-type: none">• Снижает применимость результатов |
| Нет внятно сформулированной основной клинической гипотезы | <ul style="list-style-type: none">• Затрудняет интерпретацию• Снижает применимость результатов• Затрудняет обобщение в мета-анализах |
| Плохо описан дизайн исследования | <ul style="list-style-type: none">• Снижает воспроизводимость• Затрудняет интерпретацию• Снижает применимость результатов• Затрудняет обобщение в мета-анализах |
| Авторы не приводят наблюдаемый размер эффекта | <ul style="list-style-type: none">• Затрудняет обобщение в мета-анализах |
| Размер выборки предварительно не рассчитывается | |
| Исследования не содержат новых результатов | |

Часто бывает вот так

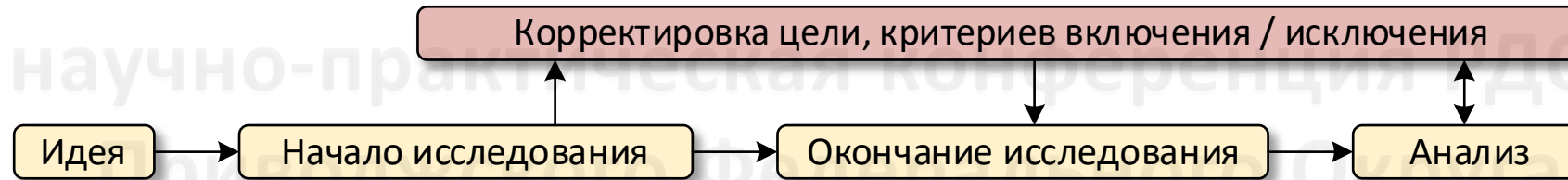


14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

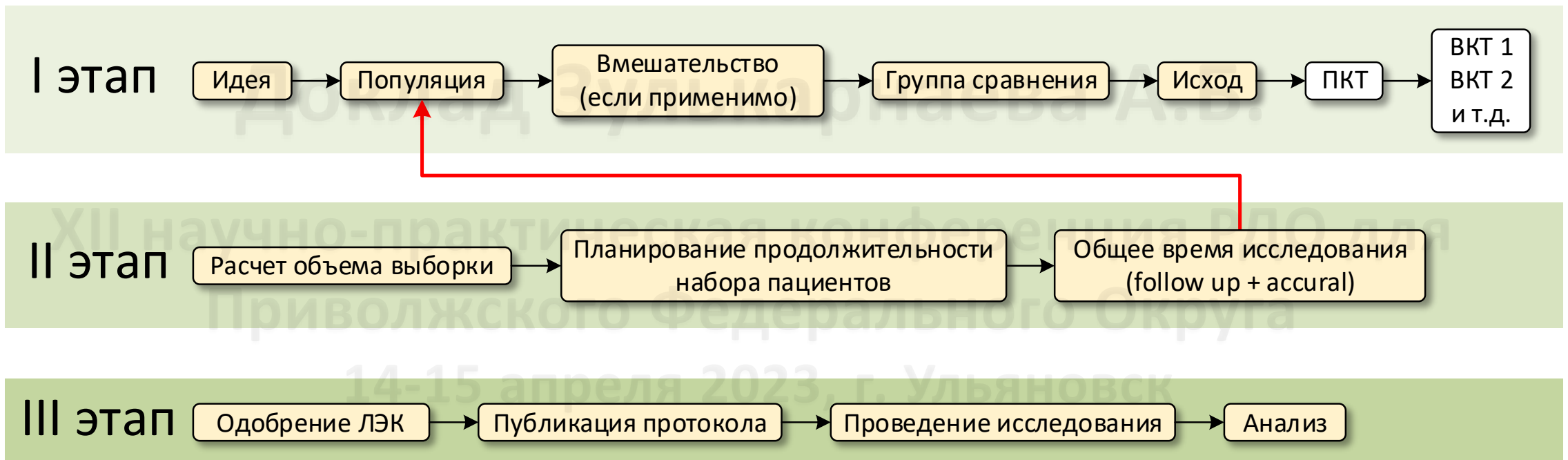
Доклад Зулькарнаева А.Б.

XII научно-практическая конференция РДО для
Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Часто бывает вот так



А должно быть вот так

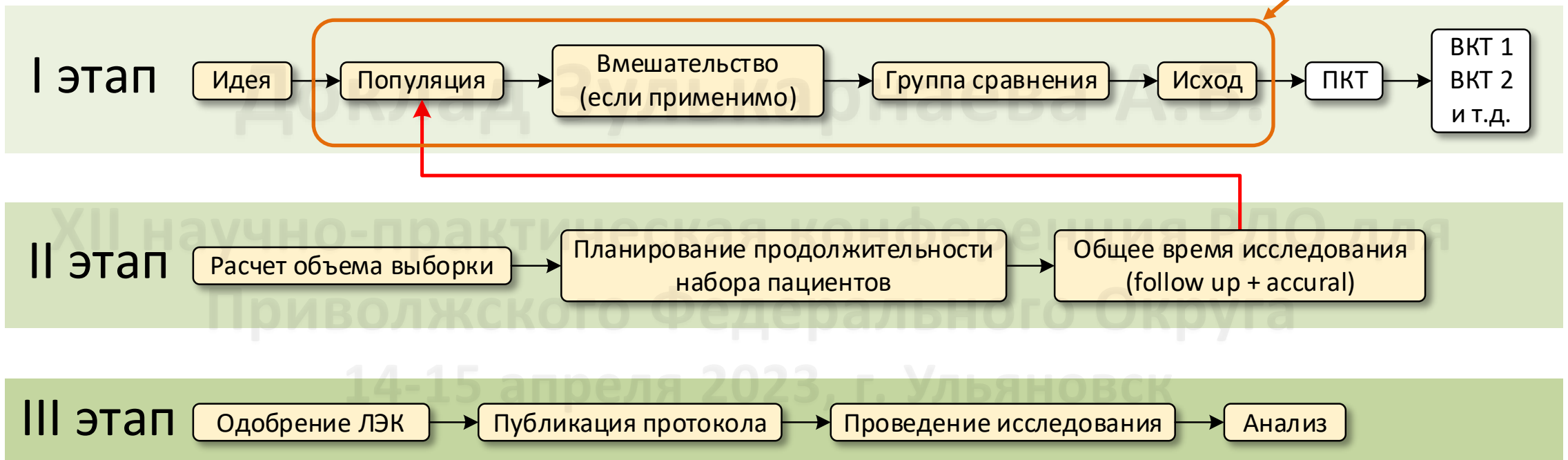


Часто бывает вот так



А должно быть вот так

PICO



Чем плохи ассоциативные исследования?



МОНИКИ
1775

- Как правило ретроспективные.
- Нередко дизайн – «случай-контроль».
- Как правило, мы оцениваем не то, что на самом деле важно.

Рассмотрим это на примере связи диабета и замедленного созревания АВФ.



Arteriovenous Fistula Maturation in Prevalent Hemodialysis Patients in the United States: A National Study

Kenneth J Woodside ¹, Sarah Bell ², Purna Mukhopadhyay ³, Kaitlyn J Repeck ³, Ian T Robinson ², Ashley R Eckard ², Sudipta Dasmunshi ², Brett W Plattner ⁴, Jeffrey Pearson ³, Douglas E Schaubel ⁵, Ronald L Pisoni ³, Rajiv Saran ⁶

Affiliations + expand

PMID: 29429750 PMCID: PMC6551206 DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.11.020

Results: In the study period, 45,087 new AVFs were placed in 39,820 prevalent hemodialysis patients. No evidence of use was identified for 36.2% of AVFs. Only 54.7% of AVFs were used within 4 months of placement, with maturation rates varying considerably across end-stage renal disease (ESRD) networks. Older age was associated with lower AVF maturation rates. Female sex, black race, some comorbid conditions (cardiovascular disease, peripheral artery disease, diabetes, needing assistance, or institutionalized status), dialysis vintage longer than 1 year, and catheter or arteriovenous graft use at ESRD incidence were also associated with lower rates of successful AVF maturation. In contrast, hypertension and prior AVF placement at ESRD incidence were associated with higher rates of successful AVF maturation.

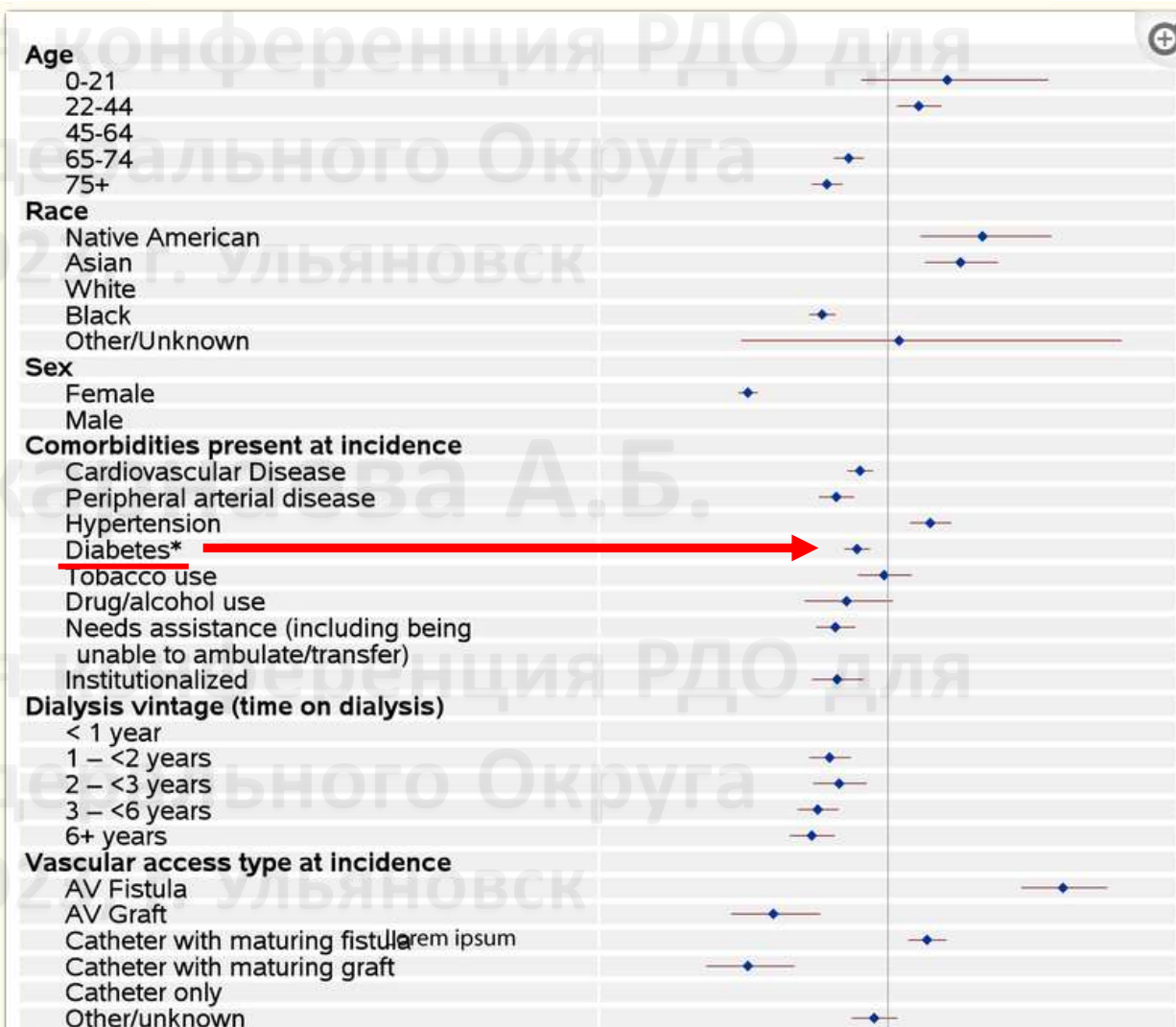
Чем плохи ассоциативные исследования?



МОНИКИ
1775

- Вполне ожидаемо диабет оказался фактором риска замедленного созревания АВФ.
- Что нам делать с этой информацией? Как это повлияет на нашу повседневную практику?
- К сожалению, скорее всего – никак. 8-

Forest plot of cause-specific hazard ratios of time to first AVF use.



Почему это происходит?



МОНИКИ
1775

Смоделируем ситуацию.

Дано:

распространенность диабета у лиц с ХБП = 20%,
частота замедленного созревания АВФ среди лиц без диабета = 5%
частота замедленного созревания АВФ среди лиц с диабетом = 10%
RR замедленного созревания АВФ (есть диабет / нет диабета) = 2

| Диабет | АВФ | | Σ |
|--------|------------|---------|------|
| | Не созрела | Созрела | |
| Есть | 20 | 180 | 200 |
| Нет | 40 | 760 | 800 |
| Σ | 60 | 780 | 1000 |

Получили: Fisher's exact test $P = 0,0118$ – диабет значимо связан с риском замедленного созревания АВФ.

Означает ли это, что всем пациентам с диабетом надо заранее формировать АВФ. НЕТ!

Потому что:

| | | |
|---------------------------|--------|-------------------|
| Sensitivity | 0.3333 | 0.2273 to 0.4594 |
| Specificity | 0.8085 | 0.7821 to 0.8324 |
| Positive Predictive Value | 0.1000 | 0.06567 to 0.1494 |
| Negative Predictive Value | 0.9500 | 0.9326 to 0.9631 |

Почему это происходит?



МОНИКИ
1775

Смоделируем ситуацию.

Дано:

распространенность диабета у лиц с ХБП = 20%,
частота замедленного созревания АВФ среди лиц без диабета = 5%
частота замедленного созревания АВФ среди лиц с диабетом = 10%
RR замедленного созревания АВФ (есть диабет / нет диабета) = 2

| Диабет | АВФ | | Σ |
|--------|------------|---------|------|
| | Не созрела | Созрела | |
| Есть | 20 | 180 | 200 |
| Нет | 40 | 760 | 800 |
| Σ | 60 | 780 | 1000 |

Получили: Fisher's exact test $P = 0,0118$ – диабет значимо связан с риском замедленного созревания АВФ.

Означает ли это, что всем пациентам с диабетом надо заранее формировать АВФ. **НЕТ!**

Потому что:

| | |
|---------------------------|--------|
| Sensitivity | 0.3333 |
| Specificity | 0.8085 |
| Positive Predictive Value | 0.1000 |
| Negative Predictive Value | 0.9500 |

→ Ориентируясь на статус диабета мы выявим ли 33% всех медленно созревающих АВФ

→ Вероятность замедленного созревания АВФ при диабете всего 10%

Таким образом, от этой информации мало толку. 8-
Нам нужны другие исследования.

Доклад Зулькарнаева А.Б.

Снижаем риск первичной дисфункции

Конечная кочка:

бинарный исход без учета времени наблюдения

Давайте подумаем как быть.



МОНИКИ
1775

Что плохого в диабете (в контексте созревания АВФ):

- поражение кальциноз и/или атеросклероз артерий (снижение потенциала к дилатации)
- увеличение частоты протромботических состояний
- эндотелиальная дисфункция
- нарушение регуляции факторов роста
- что-то еще по мелочи...

Причины замедленного созревания АВФ:

- поражение кальциноз и/или атеросклероз артерий (снижение потенциала к дилатации)
- гипотония
- малый диаметр сосудов
- поликистоз почек (большое коллатералей)
- что-то еще по мелочи...

XII научно-практическая конференция РДО для
Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Давайте подумаем как быть.



МОНИКИ
1775

Если мы изучаем влияние этого фактора,

целесообразно усилить его влияние

на исход (замедленное созревание).

Целесообразно кроме пациентов с диабетом включить пациентов с:

- распространенным атеросклерозом,
- выраженными МКН (формирование новой АВФ у превалетных пациентов на ГД при тромбозе АВФ на контралатеральной руке)
- и т.д.

Причины замедленного созревания АВФ:

- поражение кальциноз и/или атеросклероз артерий (снижение потенциала к дилатации)
- гипотония
- малый диаметр сосудов
- поликистоз почек (много коллатералей)
- что-то еще по мелочи...

Иными словами, правильно выбирайте критерии включения.

Давайте подумаем как быть.

Причины замедленного созревания АВФ:

Если мы изучаем влияние этого фактора,

целесообразно устранить влияние этих факторов

на исход (замедленное созревание).

Иными словами, правильно выбирайте критерии

невключения.

- поражение кальциноз и/или атеросклероз артерий (снижение потенциала к дилатации)
- гипотония
- малый диаметр сосудов
- поликистоз почек (много коллатералей)
- что-то еще по мелочи...



- Что чаще всего моделируется?
 - Время до потребности в ЗПТ
 - Время до созревания АВФ
 - Риск дисфункции
- С практической точки зрения важнее оценить риск созревания АВФ в фиксированные сроки (2, 3 или 4 месяца)

Как быть?



МОНИКИ
1775

- Хватит изучать факторы, ассоциированные с первичной дисфункцией.
- Нужно выявлять конкретные показатели, имеющие непосредственную причинно-следственную связь с первичной дисфункцией.
- Не используйте в качестве ПКТ точки время до созревания АВФ
- В качестве ПКТ целесообразно выбирать факт созревания АВФ через 1 (2, 3?) месяца после формирования.
- Потенциальные факторы риска ($<$ / \geq определенного значения):
 - АД
 - D артерии и/или вены
 - PI
 - RI
 - Qa на разных этапах п/о периода
 - и т.д.



Как быть?

- Хватит изучать факторы, ассоциированные с первичной дисфункцией.
- Нужно выявлять конкретные показатели, имеющие непосредственную причинно-следственную связь с первичной дисфункцией.
- Не используйте в качестве ПКТ точки время до созревания АВФ
- В качестве ПКТ целесообразно выбирать факт созревания АВФ через 1 (2, 3?) месяца после формирования.
- Потенциальные факторы риска ($<$ / \geq определенного значения):
 - АД
 - D артерии и/или вены
 - PI
 - RI
 - Qa на разных этапах п/о периода
 - и т.д.

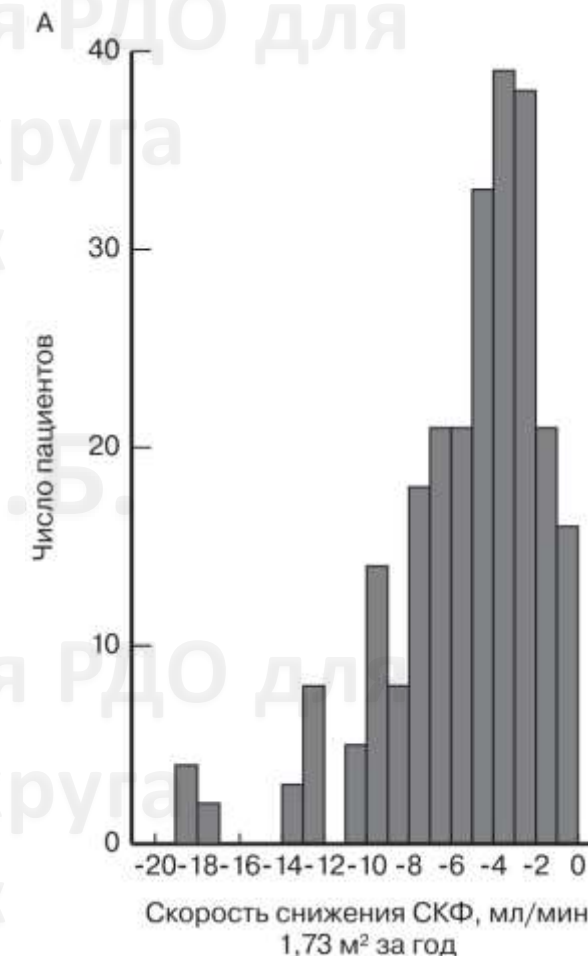
NB! Помните, что вы не можете разработать критерий успешного созревания и оценить его эффективность в том же исследовании!

- KDOQI considers it reasonable that while there is no minimum diameter threshold to create an AVF, arteries and veins of <2 mm in diameter should undergo careful evaluation for feasibility and quality to create a functioning AVF.
- There is inadequate evidence for KDOQI to make a recommendation on the use of upper extremity exercise to facilitate postoperative AVF maturation.
- Нет рекомендаций по поводу упражнений для увеличения диаметра сосудов заблаговременно до формирования АВФ.

- Гипотеза (по **PICO**): у пациентов ХБП 4 с малым диаметром сосудов упражнения на мышцы кистей, предплечий и плеч (по сравнению с пациентами, не выполнявшими упражнения) **увеличивается вероятность успешного формирования нативной АВФ на нижней трети предплечья.**
 - Дизайн: проспективное (нерандомизированное?) когортное исследование
 - Критерии
 - включения:
 - ИС
 - пациенты ХБП 4 (сразу по достижении определенной СКФ)
 - предполагаемый вид ЗПТ – ГД
 - *a. radialis* и/или *v. cephalica* на н/3 предплечья **2-3 мм с турникетом**
 - невключения:
 - ХБП 5 (или менее определенной СКФ)
 - **СД**
 - поликистоз почек
 - противопоказания или неспособность выполнять упражнения
 - ментальные нарушения
 - и т.д.
 - исключения:
 - изменение предполагаемого вида ЗПТ (трансплантация почки или ПД)
 - улучшение функции почек (ХБП>4)
 - нарушение протокола (формирование АВФ до окончания программы упражнений и т.д.)
 - смерть
- Иначе есть риск не получить одобрение ЛЭК

- Гипотеза (по **PICO**): у пациентов ХБП 4 с малым диаметром сосудов упражнения на мышцы кистей, предплечий и плеч (по сравнению с пациентами, не выполнявшими упражнения) **увеличивается вероятность успешного формирования нативной АВФ на нижней трети предплечья.**
- Дизайн: проспективное (нерандомизированное?) когортное исследование
- Критерии
 - включения:
 - ИС
 - пациенты ХБП 4 (сразу по достижении определенной СКФ)
 - предполагаемый вид ЗПТ – ГД
 - *a. radialis* и/или *v. cephalica* на н/3 предплечья **2-3 мм с турникетом**
 - невключения:
 - ХБП 5 (или менее определенной СКФ)
 - **СД** ← Конфаундеры, которые мешают оценивать связь анализируемого фактора риска и исхода
 - поликистоз почек ←
 - противопоказания или неспособность выполнять упражнения
 - ментальные нарушения
 - и т.д.
 - исключения:
 - изменение предполагаемого вида ЗПТ (трансплантация почки или ПД)
 - улучшение функции почек (ХБП>4)
 - нарушение протокола (формирование АВФ до окончания программы упражнений и т.д.)
 - смерть

- Гипотеза (по **PICO**): у пациентов ХБП 4 с малым диаметром сосудов упражнения на мышцы кистей, предплечий и плеч (по сравнению с пациентами, не выполнявших упражнения) **увеличивается вероятность успешного формирования нативной АВФ.**
- Вмешательство: упражнения по определенной схеме в течение 6 или 12 месяцев (опция – турникет?), формирование АВФ при достижении ХБП 5 (или определенной СКФ)
- Период наблюдения: от 1 до 2 лет (6 или 12 месяцев упражнений, формирование АВФ + 1-2 месяца до ее созревания).
- Основная конечная точка: успешное созревание АВФ при формировании с первой попытки в н/3 предплечья не позднее, чем через три месяца (**но не срок от формирования до созревания!**).
- Вторичные конечные точки:
 - количество попыток формирования (отношение плотностей инцидентности [95% ДИ])
 - срок от первого формирования до созревания АВФ (разность средних [95% ДИ], но лучше – hazard ratio)
- **Наблюдение после исследования: для снижения риска с/с СНЯ необходимо контролировать Qa/CO до передачи пациента диализному нефрологу.**



Объем выборки для первичной конечной точки

- Тестируемая гипотеза:
 - ожидаемая частота первичной дисфункции в группе без упражнений = 0,3
 - ожидаемая частота первичной дисфункции в группе с упражнениями = 0,1
- Способ оценки: RR [95% ДИ]
- $\alpha = 0.05$, мощность 80%.
- Объем выборки: по 71 пациенту в каждой группе, всего – 142.
- +20% на выбытие = + еще 28 пациентов, т.е. по 85 пациентов в каждой группе.

Оценка эффективности вмешательств

Конечная кочка:

бинарный исход с учетом времени наблюдения

(событий анализ, «анализ выживаемости»)

Или почему важно правильно определить ПКТ

Непокрытые стенты vs стент-графты при СЦВ

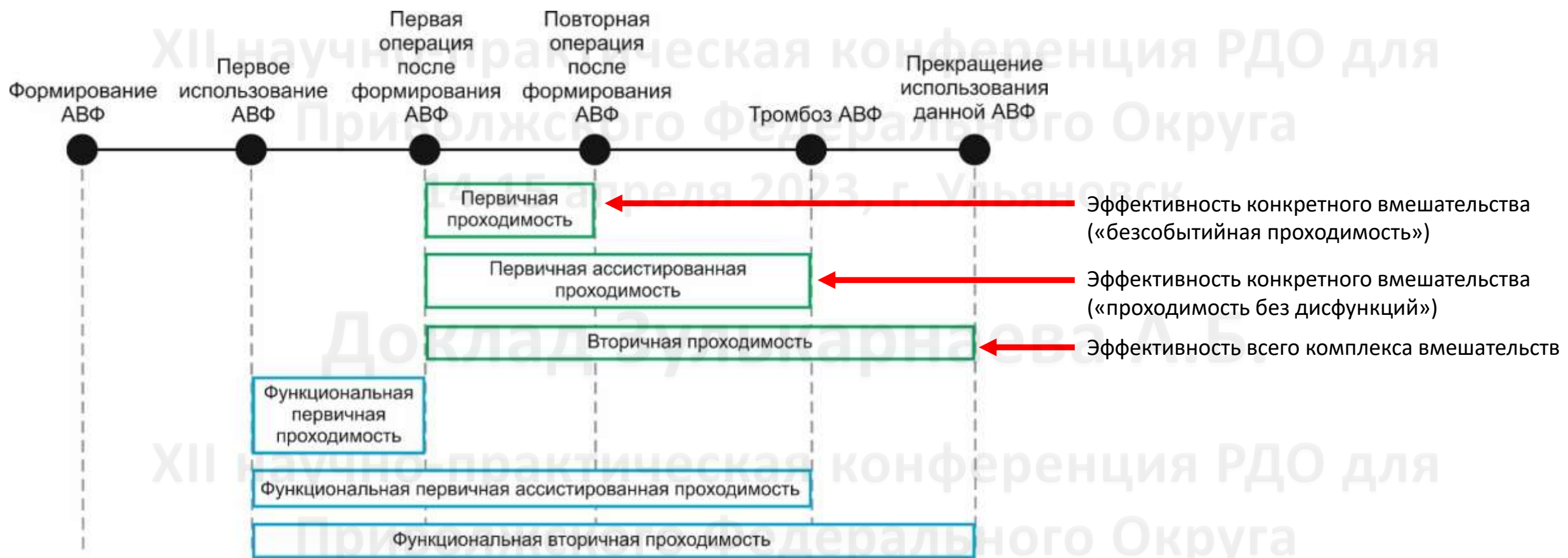
KDOQI 2019: Stent-grafts versus bare-metal stents for treatment of central vein stenosis requires more RCT evaluation, with larger numbers and **rigorous conduct and analysis**.

Кажется, что все просто.

- Цель: оценить эффективность и безопасность применения стент-графтов по сравнению с непокрытыми стентами при СЦВ
- Дизайн: ретроспективное когортное исследование.
- Критерии включения: пациенты на ГД с СЦВ
- Конечные точки: первичная проходимость, вторичная проходимость АВФ.

Стенты vs стент-графты при СЦВ

Эффективность чего мы оцениваем?



14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Стенты vs стент-графты при СЦВ

Рассчитаем объем выборки. Первичная проходимость.

Расчёт может быть проведен на основании ожидаемой интенсивности событий (hazard rate) в двух группах или медианном времени дожития (= момент, когда 50% АВФ нормально функционируют).

Предположения:

- медианное время дожития в основной группе: 12 месяцев
- медианное время дожития в группе сравнения: 36 месяцев
- интенсивность выбытий 0.1

```
arm0 <- create_arm_lachin(size=1, accr_time=12, surv_median=12, loss_exphazard=0.1, follow_time=48)
arm1 <- create_arm_lachin(size=1, accr_time=12, surv_median=36, loss_exphazard=0.1, follow_time=48)
size_two_arm(arm0, arm1, alpha = 0.05, power = 0.8, sides = 2,
  list(list(test="weighted logrank",
  weight="1",
  mean.approx="generalized schoenfeld"))))
```

| test | n0 | n1 | n | d0 | d1 | d |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1 | 50.45627 | 50.45627 | 100.9125 | 18.46954 | 8.132236 | 26.60177 |

Контрольная группа

Основная группа

Общее количество

Событий в контрольной группе

Событий в основной группе

Всего событий

- Нет необходимости ждать, пока событий произойдет у всех субъектов. Нам нужно лишь дождаться момента, когда событие произойдет у 50% субъектов.
- Если мы будем оценивать вторичную проходимость, ждать придется существенно больше.
- Исследование лонгитюдное с большим follow up. Закладывайте минимум +20% к выборке!
- В подобных исследованиях необходимо, чтобы время наблюдения было достаточным, чтобы произошло **заданное количество событий!**

Непокрытые стенты vs стент-графты при СЦВ



МОНИКИ

1775

- Цель: оценить эффективность и безопасность применения стент-графтов по сравнению с непокрытыми стентами при СЦВ. **Так не надо!**
- Надо вот так – гипотеза (по **PICO**): у пациентов на ГД с СЦВ использование стент-графтов по сравнению с непокрытыми стентами **увеличивает первичную проходимость АВФ.**
- После этого важно определиться с размером эффекта для ПКТ.
- Вы вряд ли сможете оценить безопасность, т.к. придется оценивать ее в исследовании эквивалентности или non-inferiority.

Отрицательный результат – тоже результат



МОНИКИ

1775

- «Мы не нашли различий по частоте осложнений...»
- «Отрицательный результат – тоже результат!». Это скорее неверно, чем верно.
- Это справедливо только в случае, если вы
 - предварительно спланировали исследование,
 - определились с размером эффекта,
 - рассчитали объем выборки при фиксированных значениях вероятности ошибки I и II рода (критического уровня значимости и мощности исследования).
- Только в этом случае вы можете с определенной (не абсолютной!) уверенностью утверждать, что искомого эффекта конкретного размера действительно нет
- Апостериорный анализ мощности исследования – плохая идея (вы искали сильный эффект с большой мощностью или слабый эффект с низкой мощностью?)
- Лучше провести исследование не меньшей эффективности (non-inferiority) или эквивалентности...
- ...или сделать осложнения ВКТ.

- Доказываем, что различий по доле пациентов с осложнениями между группами нет
- Ожидаемая частота исходов в группе 1 = частоте в группе 2 = 0,05

| Test for | Null hypothesis | Alt hypothesis | Type I error | Type II error |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------|
| Superiority | $H_0: P_s - P_n == 0$ | $H_1: P_s - P_n != 0$ | 2 sided, 0.050 | 1 sided, 0.10 or 0.20 |
| Equivalence | $H_0: P_s - P_n >= \delta$ | $H_1: P_s - P_n < \delta$ | 2 sided, 0.050 | 2 sided, 0.10 or 0.20 |
| Non-inferiority | $H_0: P_s - P_n >= \delta$ | $H_1: P_s - P_n < \delta$ | 1 sided, 0.050 | 1 sided, 0.10 or 0.20 |

Не меньшая эффективность

Доказываем, что риск в одной группе **не больше**, чем на 0,025 по сравнению с другой

Нужно по **1302** субъектов в каждой группе

Эквивалентность

Доказываем, что риск в одной группе **не больше или меньше**, чем на 0,025 по сравнению с другой

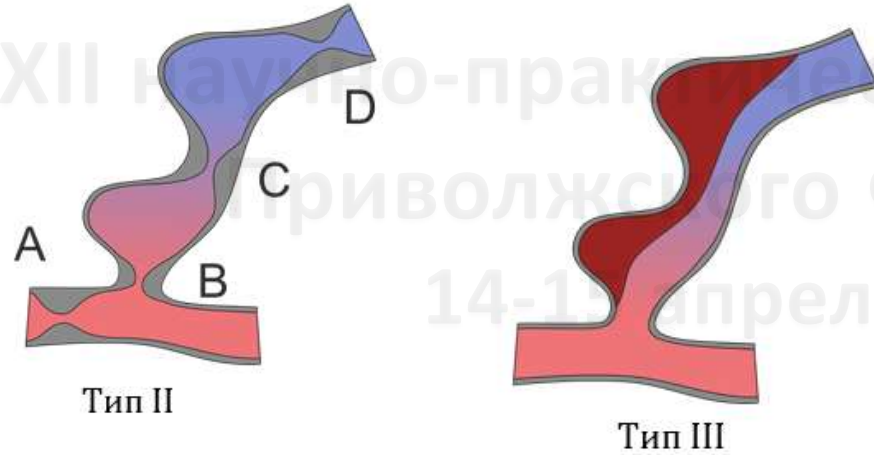
Нужно по **1645** субъекта в каждой группе

Скорее всего, вы не сможете оценить безопасность, поэтому не нужно выносить это в цели.

Возможно, это будет ВКТ.

Еще один вариант исследования с такой ПТК: аневризморазрыв vs ССП при определенном типе АТФВ

Классификация Balaz P. and Björck M. (J Vasc Access. 2015. PMID: 26044900)



Аневризморафия vs ССП при определенном типе АТФВ

- Гипотеза (по **PICO**): у пациентов с АНТФВ типа II b аневризморафия с аутопластикой стеноза (по сравнению с реконструкцией с применением ССП) **увеличивает первичную проходимость**
- Дизайн: проспективное (нерандомизированное?) когортное исследование
- Критерии
 - включения – неплохо прослеживаются в гипотезе:
 - невключения:
 - СЦВ
 - ?
 - Исключения (то, что мешает наблюдать за ПКТ):
 - потеря контакта
 - конверсия ЗПТ
 - смерть
 - ...и т.д.
- ПКТ – первичная проходимость
- ВКТ – время первой пункции после реконструкции / возможность пункции на очередном сеансе ГД

Улучшение результатов применения ЦВК

Конечная кочка:

количество событий с учетом времени

наблюдения

(событийный анализ - «пациенто-месяцы»)

Что мы знаем про ЦВК? (KDOQI)



МОНИКИ
1775

- KDOQI не поддерживает рутинное профилактическое применение антибактериальных замков.
- Антимикробный барьерный колпачок для снижения риска CRBSI у пациентов высокого риска или учреждений, выбор – **на усмотрение клинициста**.
- Цитратный/гепариновый «замок» – **на усмотрение клинициста**.
- **У KDOQI недостаточно доказательств**, чтобы рекомендовать сравнительное применение следующих средств, блокирующих ЦВК, для профилактики дисфункции ЦВК или инфекции: тинзапарин по сравнению с нефракционированным гепарином, тауролидин/цитрат по сравнению с гепарином с гентамицином или без него, коннекторы Tego (ICU Medical) по сравнению с цитратом (46,7%).
- rTPA **может** (гемаза, стрептокиназа, урокиназа и т.д.) профилактически использоваться один раз в неделю для уменьшения дисфункций или **при высоком риске КАИК**.
- Низкие дозы аспирина могут быть использованы для поддержания проходимости ЦВК у пациентов с низким риском кровотечения.
- Профилактическое использование антибактериальных замков **может быть рассмотрено** у пациентов, нуждающихся в длительном использовании ЦВК, которые находятся в группе высокого риска CRSBI, **особенно в учреждениях с высокими показателями CRBSI (например, >3,5/1000 катетеро-дней)**.

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Есть смысл исследовать



МОНИКИ
1775

- Эффективность различных замков **на фоне большой частоты КАИК**
- rTPA **может** (гемаза, стрептокиназа, урокиназа и т.д.) профилактически использоваться один раз в неделю для уменьшения дисфункций или **на фоне большой частоты КАИК**
- Эффективность средств ухода для ЦВК **на фоне большой частоты КАИК**
- Эффективность тинзапарин по сравнению с нефракционированным гепарином
- Эффективность тауролидина/цитрата по сравнению с гепарином с гентамицином или без него
- Низкие дозы аспирина для поддержания проходимости ЦВК у пациентов с низким риском кровотечения
- В этих исследованиях скорее всего вам не нужны будут большие выборки

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Почему это более-менее просто исследования

- Можно четко фиксировать события-исходы
- Можно ожидать большую частоту событий и большой эффект
- Крайне важно определить критерии включения и критерии, которым должны соответствовать центры
- ПКТ – частота дисфункций в течение года
- ВКТ – частота осложнений

| Событий в основной группе | Событий в контрольной группе | Суммарное время наблюдения в контрольной группе (пациенто-месяцы) | Суммарное время наблюдения в основной группе (пациенто-месяцы) | |
|---------------------------|------------------------------|---|--|--|
| Exposed + | 25 | 120 | 20.83 (13.48 to 30.75) | Инцидентность в контрольной группе (на 100 пациенто-месяцев) |
| Exposed - | 10 | 120 | 8.33 (4.00 to 15.33) | Инцидентность в основной группе (на 100 пациенто-месяцев) |
| Total | 35 | 240 | 14.58 (10.16 to 20.28) | Инцидентность в двух группах (на 100 пациенто-месяцев) |

```

Point estimates and 95% CIs:
-----
Inc rate ratio                2.50 (1.16, 5.83)
Attrib rate in the exposed * 12.50 (2.84, 22.16)
Attrib fraction in the exposed (%) 60.00 (13.76, 82.86)
Attrib rate in the population * 6.25 (-0.82, 13.32)
Attrib fraction in the population (%) 42.86 (24.44, 60.66)
-----
wald confidence limits
CI: confidence interval
* outcomes per 100 units of population time at risk
    
```

Отношение инцидентностей и 95% ДИ

```

$n.total
[1] 46
$n.exp1
[1] 23
$n.exp0
[1] 23
$power
[1] 0.8
$irr
[1] 2.5006
    
```

Доклад Зулькарнаева А.Б.

Оценка связи фактора риска и исхода

Приволжского Федерального Округа

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Конечная кочка:

Доклад Зулькарнаева А.Б.

динамика количественного показателя

Приволжского Федерального Округа

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Скорость снижения рСКФ и формирование АВФ

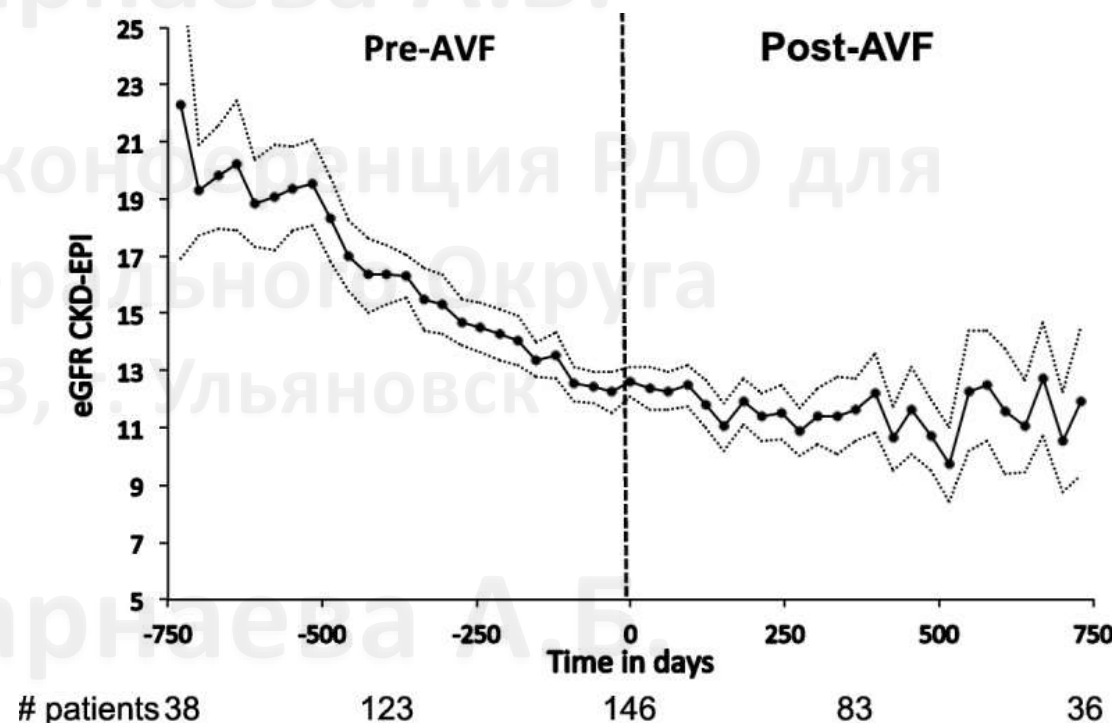
> BMC Nephrol. 2019 Nov 25;20(1):420. doi: 10.1186/s12882-019-1607-4.

Impact of Arteriovenous fistula creation on estimated glomerular filtration rate decline in Predialysis patients

Valérie Bénard¹, Maude Pichette¹, Jean-Philippe Lafrance^{1 2 3}, Naoual Elftouh¹, Vincent Pichette^{1 2 3}, Louis-Philippe Laurin^{1 2}, Annie-Claire Nadeau-Fredette^{4 5}

Affiliations + expand

PMID: 31760936 PMCID: PMC6876290 DOI: 10.1186/s12882-019-1607-4



Ретроспективное исследование, N=146

Только нативные АВФ

Наблюдение 2 года до и после формирования АВФ

Снижение СКФ замедляется

Estimated glomerular filtration rate at end of follow-up

| End of follow-up causes | n (%) | Median | Interquartile range |
|-------------------------|---------|--------|---------------------|
| Hemodialysis initiation | 78 (53) | 8.2 | 6.9–9.9 |
| Death | 4 (3) | 9.0 | 6.5–17.2 |
| Transplantation | 6 (4) | 10.7 | 9.3–13.5 |
| End of study period | 58 (40) | 12.3 | 8.8–15.1 |

> *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1330-1337. doi: 10.1093/ndt/gfw220.

Association between vascular access creation and deceleration of estimated glomerular filtration rate decline in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to end-stage renal disease

Keiichi Sumida^{1,2,3}, Miklos Z Molnar¹, Praveen K Potukuchi¹, Fridtjof Thomas¹, Jun Ling Lu¹, Vanessa A Ravel⁴, Melissa Soohoo⁴, Connie M Rhee⁴, Elani Streja⁴, Kunihiro Yamagata³, Kamyar Kalantar-Zadeh⁴, Csaba P Kovacs^{1,5}

Affiliations + expand

PMID: 27242372 PMCID: PMC5837412 DOI: 10.1093/ndt/gfw220

[Free PMC article](#)

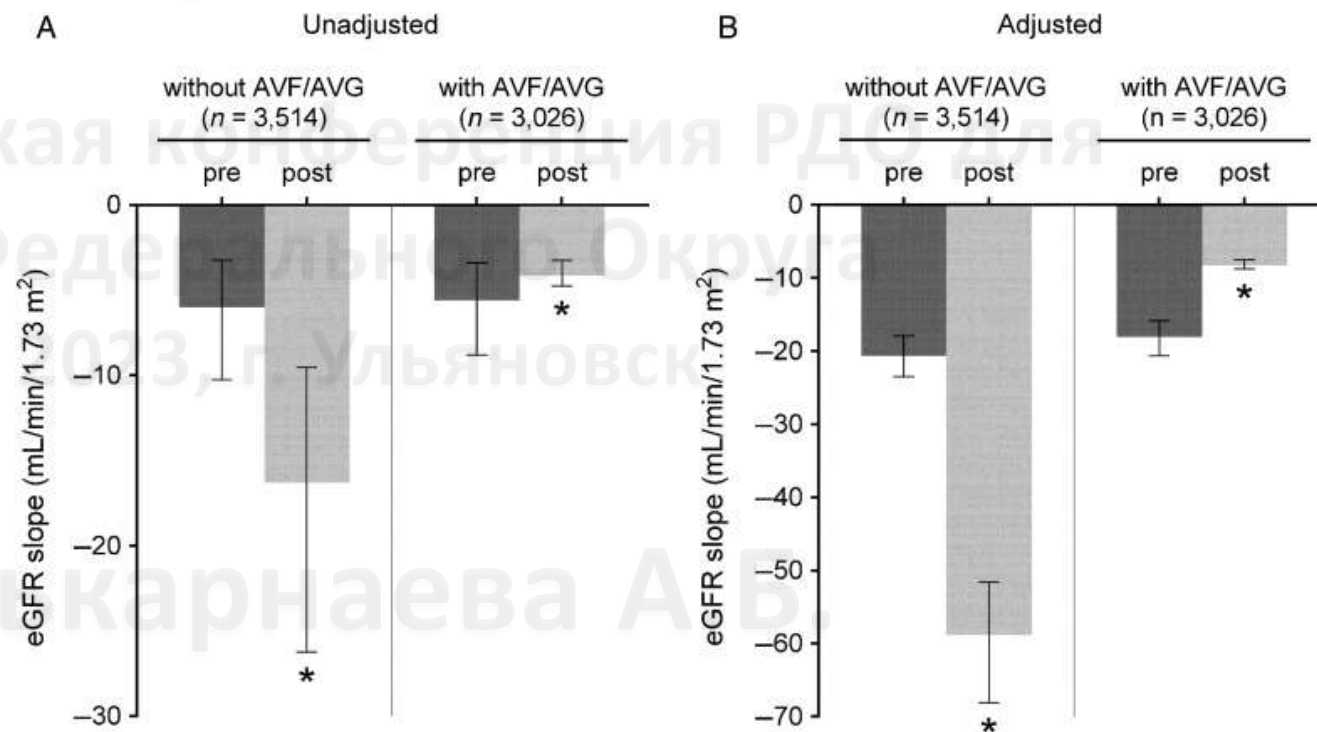
Ретроспективное когортное исследование, N=6540

ЦВК (N= 3 514) vs АВФ/ССП (N= 3 026)

Наблюдение 6 месяцев до и после формирования АВФ

Наблюдения «ЦВК» было «синхронизировано» с «АВФ» относительно начала ГД

Снижение СКФ замедляется



adjusted for fixed (age, sex, race, diabetes mellitus and Charlson comorbidity index) and time-dependent confounders (systolic BP and ACEIs/ARBs use)

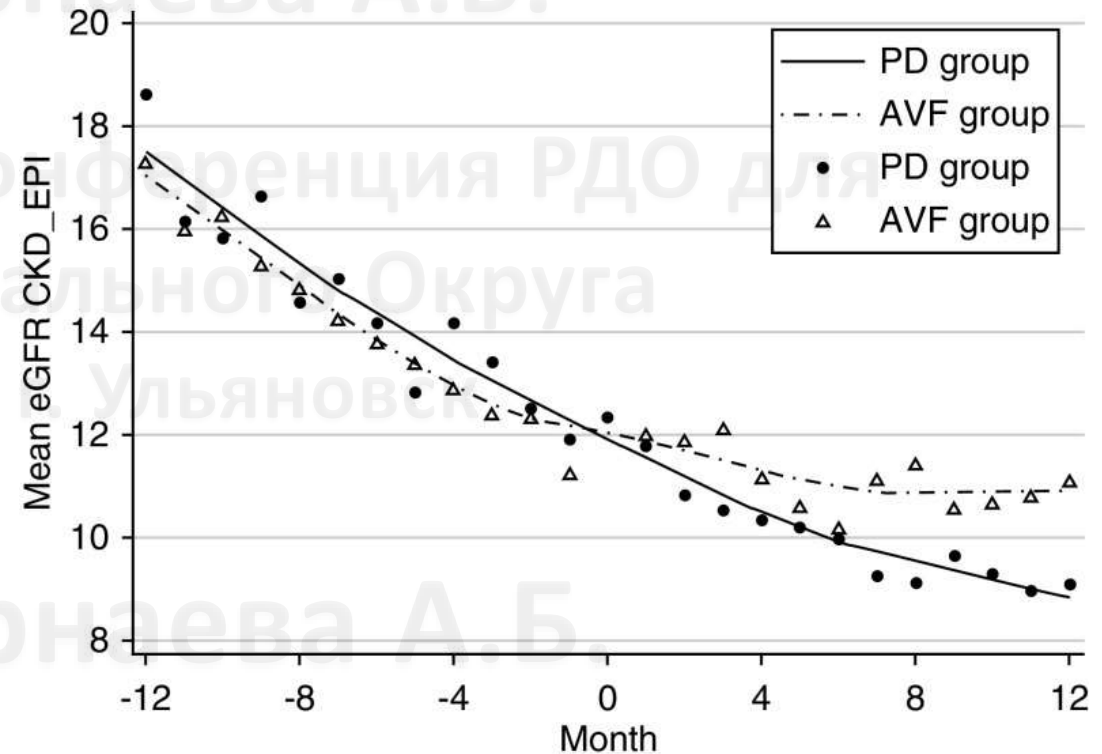
> [Kidney360](#). 2020 Nov 19;2(1):42-49. doi: 10.34067/KID.0005072020. eCollection 2021 Jan 28.

Arteriovenous Fistula Creation and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Advanced CKD: A Matched Cohort Study

Marie-Ève Dupuis¹, Louis-Philippe Laurin^{1 2}, Rémi Goupil³, Valérie Bénard¹, Maude Pichette¹, Jean-Philippe Lafrance^{1 2 4}, Naoual Elftouh¹, Vincent Pichette^{1 2 3}, Annie-Claire Nadeau-Fredette^{1 2}

Affiliations + expand

PMID: 35368820 PMCID: PMC8785744 DOI: 10.34067/KID.0005072020



Ретроспективное PSM-когортное исследование, N=122

Нативные АВФ (N= 61) vs ПД (N=61)

Наблюдение 1 год до и после формирования АВФ

Наблюдения «ПД» были «синхронизированы» с моментом формирования АВФ по рСКФ

Снижение СКФ замедляется

Скорость снижения рСКФ и формирование АВФ



МОНИКИ

1775

> J Vasc Access. 2022 Apr 7;11297298221086840. doi: 10.1177/11297298221086840.

Online ahead of print.

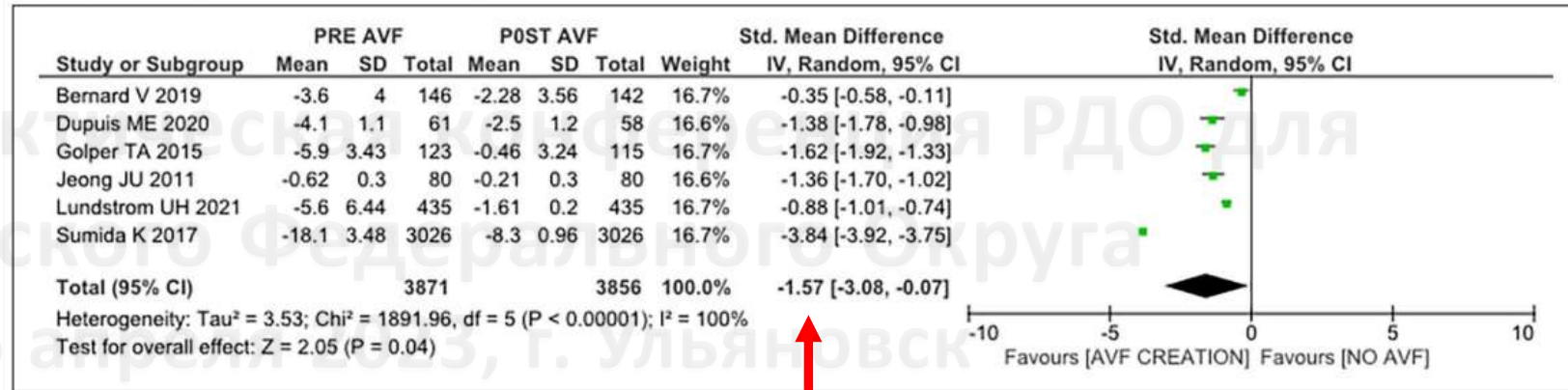
Мета-анализ

Arteriovenous fistula in predialysis chronic kidney disease patients and rate of decline of glomerular filtration rate

Pragya Pant¹, Prattay Sarkar², Amit Kumar³, Kameshwar Prasad⁴

Affiliations + expand

PMID: 35389283 DOI: 10.1177/11297298221086840



Стандартизированная разность средних

Измерена в SD

Не путать с нативной разностью средних рСКФ

Мета-анализ, N всего = 3 856

Сравнивается изменение темпа снижения рСКФ до и после формирования АВФ

Минимальный срок наблюдения 6 месяцев до и после формирования АВФ

6 исследований, во всех эффект наблюдается

Снижение СКФ замедляется

- В качестве ПКТ можно выбрать:
 - достижение ХБП 5 через определенное время после формирования АВФ
 - инцидентность достижения ХБП 5
 - **изменение темпа снижения СКФ**
- Одним из важнейших критериев включения будет СКФ в определенном диапазоне (например ХБП 4, рСКФ <30, но более 20 мл/мин/1,73м²). Или ХБП 3б (СКФ 30-44)
- **Вопрос – прохождение НКЭ**

Кардиотоксическое действие

- это про запущенную АВФ
- Qa можно управлять
- риски СС СНЯ можно снизить критериями невключения



- В качестве ПКТ можно выбрать:
 - достижение ХБП 5 через определенное время после формирования АВФ
 - инцидентность достижения ХБП 5
 - **изменение темпа снижения СКФ**
- Одним из важнейших критериев включения будет СКФ в определенном диапазоне (например ХБП 4, рСКФ <30, но более 20 мл/мин/1,73м²). Или ХБП 3б (СКФ 30-44)
- **Вопрос – прохождение НКЭ**
- Если мы предполагаем исходную рСКФ=25±5 мл/мин/1,73м²,
- через год (?) после формирования АВФ рСКФ=20±5 мл/мин/1,73м²
- через год без АВФ рСКФ=15±5 мл/мин/1,73м²
- По 40 человек в каждой группе даст практически 100% мощность при α=0.05 и 80% мощность при α=0.01

```
Power and Effect sizes for ANOVA tests
power effect_size
anova_group      54      0.08312
anova_time       100      0.67556
anova_group:time  91      0.19221
```

```
Power and Effect sizes for ANOVA tests
power effect_size
anova_group      38      0.1031
anova_time       100      0.6828
anova_group:time  81      0.1885
```

KDOQI: «Investigate in which patients the decline of eGFR appears to slow or halt after AVF creation, and why this may occur»

Какие исследования нам нужны?



МОНИКИ
1775

“...Доказательная медицина ... - это добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для принятия решений в оказании помощи конкретному пациенту.”

Sackett D., Richardson W., Rosenberg W., Haynes R. Evidence-based medicine.
How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, 1997

- Исследования должны улучшать нашу повседневную клиническую практику.
- Результаты исследования должны быть применимы к конкретному пациенту.
- Исследования должны быть воспроизводимы.
- От ассоциативных исследований необходимо переходить к исследованиям причинно-следственных связей
- Все исследования необходимо планировать!

Давайте бороться не за количество, а за качество исследований!

Правильная их методология – наше все.

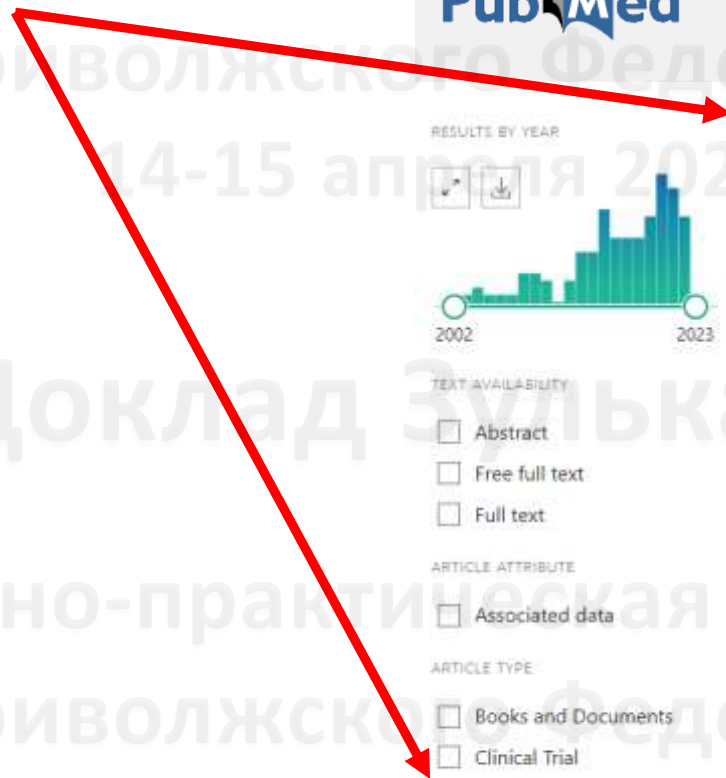
Откуда брать темы



МОНИКИ
1775

- Исследовать то, что уже исследовано вдоль и поперек.

Как минимум 111 мета-анализов на март 2023 года!



PublMed®

hemodialysis vascular access

Advanced Create alert Create RSS Search User Guide

111 results

Page 1 of 2

Filters applied: Meta-Analysis. Clear all

RESULTS BY YEAR

TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

ARTICLE TYPE

- Books and Documents
- Clinical Trial
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled Trial
- Review
- Systematic Review

1 [Impact of arteriovenous fistulas versus arteriovenous grafts on **vascular access** performance in **haemodialysis** patients: A systematic review and meta-analysis.](#)

Cite Hajibandeh S, Burton H, Gleed P, Hajibandeh S, Wilmink T.

Share Vascular. 2022 Dec;30(6):1021-1033. doi: 10.1177/17085381211041473. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34461784 Review.

BACKGROUND: Controversy exists regarding the best-performing **vascular access** type for patients undergoing **haemodialysis**. We aimed to compare outcomes of starting **dialysis** on arteriovenous fistulas (AVFs) versus arteriovenous grafts (AVGs) in **haemodi** ...

2 [The association between the locations of arteriovenous fistulas and patency rates: A systematic review and meta-analysis.](#)

Cite Gan W, Shao D, Zhu F, Xu L, Tuo Y, Mao H, Wang W, Xiao W, Xu F, Chen W, Zeng X.

Share Semin Dial. 2022 Nov;35(6):534-543. doi: 10.1111/sdi.13056. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35088450

BACKGROUND: The arteriovenous fistulas (AVF) continue to be the most prevalent type of **vascular access** for **hemodialysis** (HD). However, the appropriate locations of AVF are controversial. ...

[Plain versus paclitaxel-coated balloon angioplasty in arteriovenous fistula and](#)

Откуда брать темы?



МОНИКИ
1775

- Мета-анализы – хороший источник тем
- Раздел research recommendation в KDIGO`19 – открытый доступ!
- При планировании исследований изучите ограничения предыдущих

- Откуда брать гайдлайны по протоколам:

<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>



equator
network

**Enhancing the QUALity and
Transparency Of health Research**

Ой, все!

