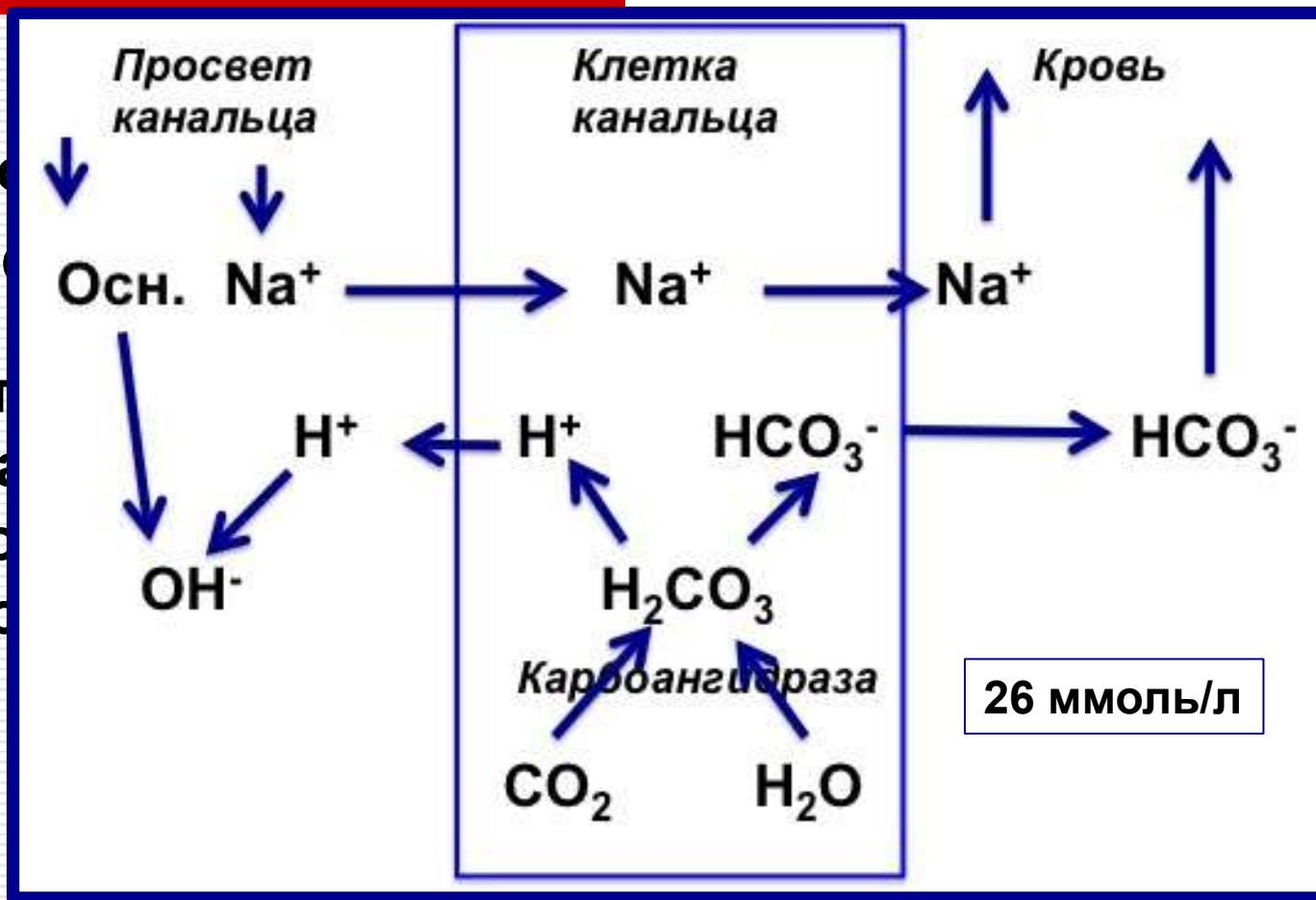


Кислотный ион в бикарбонатном диализате

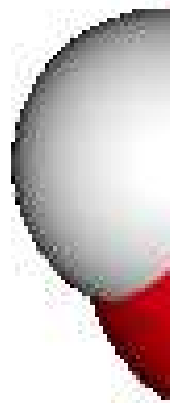
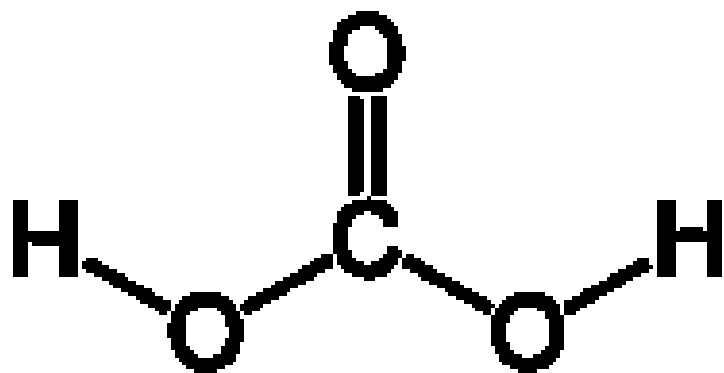
Строков А.Г.
ФНЦ ТиИО им. В.И.Шумакова

Основные буферные системы человеческого организма

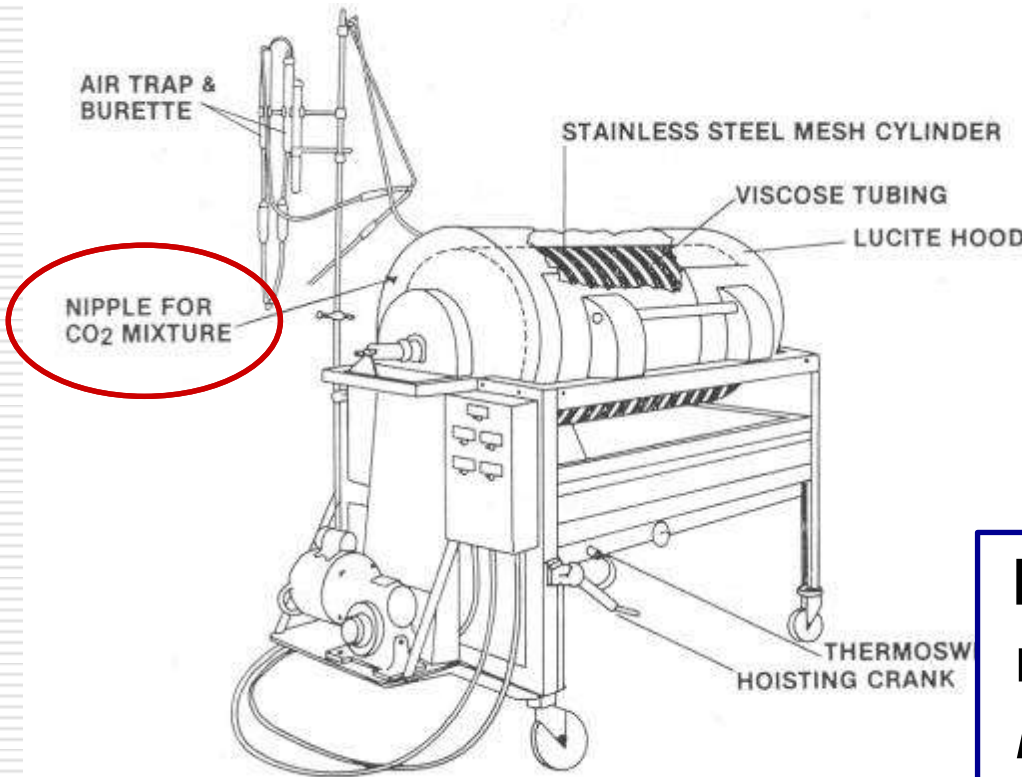
- Бикарбонатная система
 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
- Фосфатная система
- Белковая система
- Гемоглобиновая система (эритроциты)



Первая кислота в составе бикарбонатного диализата



Почка Кольфа – Бригема (Kolff – Brigham, 1948)



$\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{Ca}^{++} \text{-----} \text{CaCO}_3$
карбонат кальция
нерастворим в воде



pH ≤ 7.4

Коррекция ацидоза при применении экстракорпоральных методик

Ацетат натрия

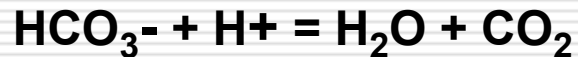


ацетаткиназа цикл Кребса

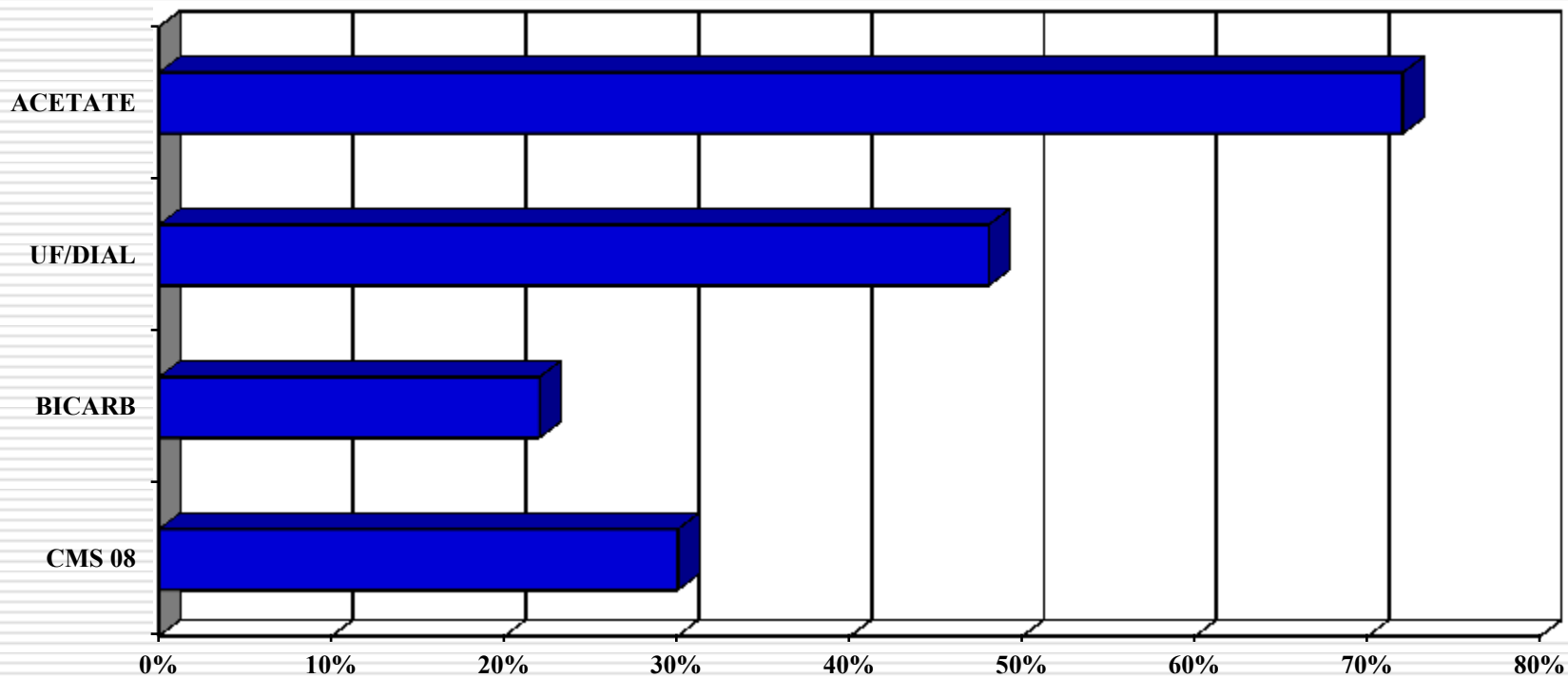
Лактат натрия



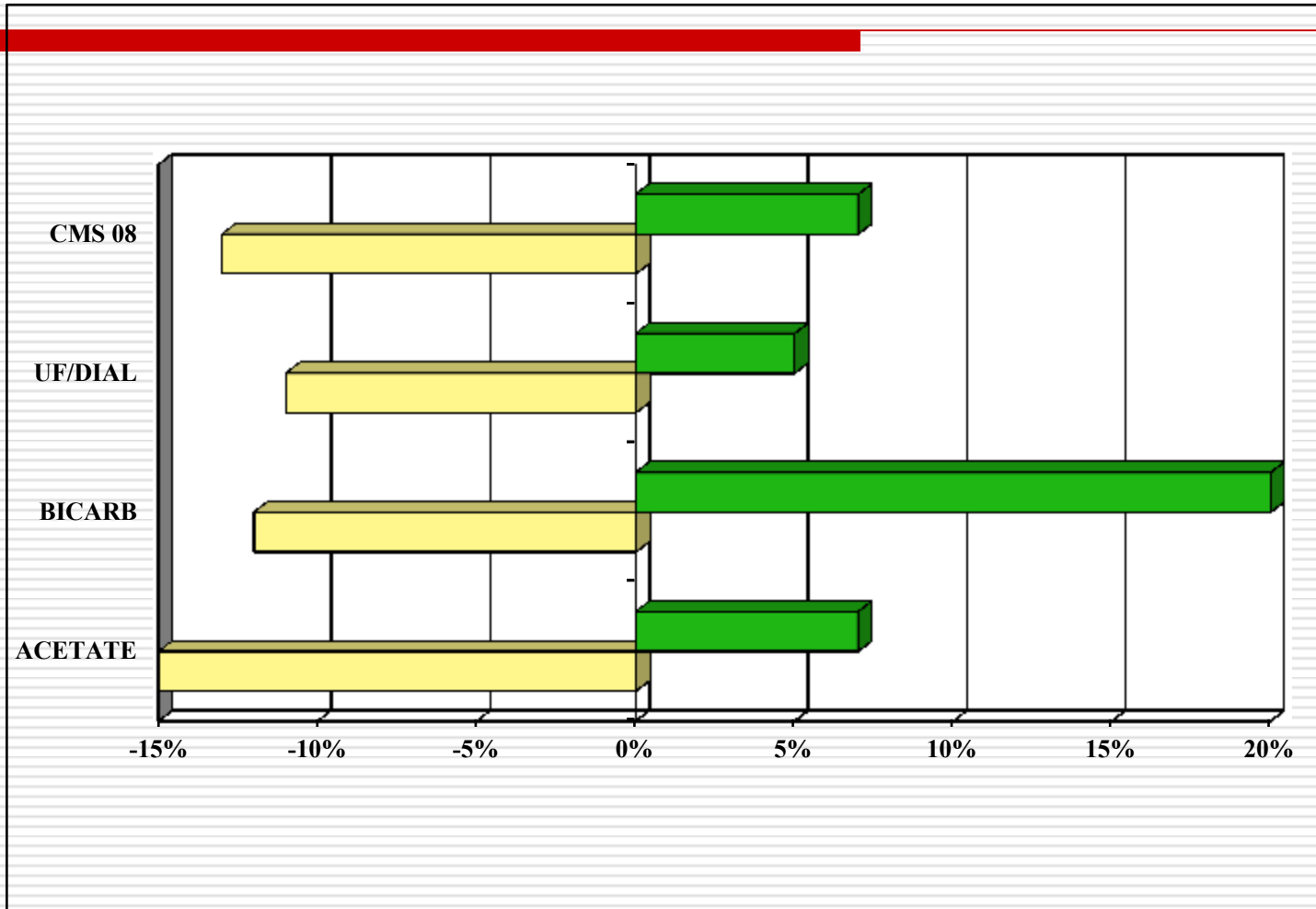
Бикарбонат натрия



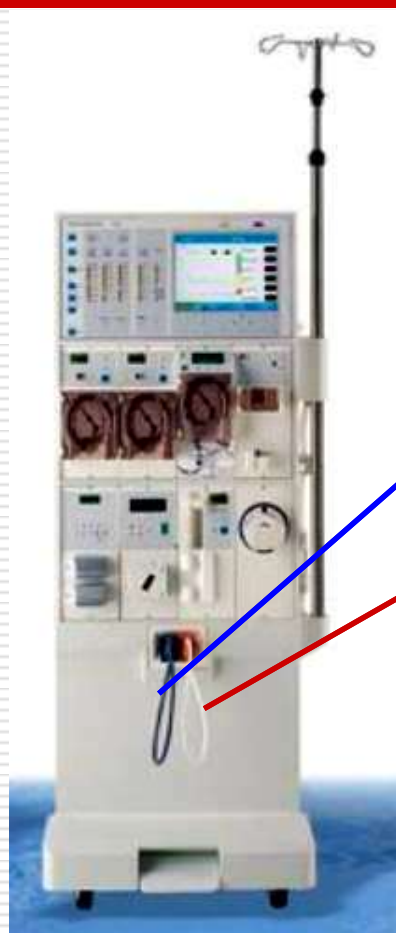
Частота эпизодов гипотонии при использовании различных режимов диализа



Изменения ОЦП и ОПС при различных режимах диализа



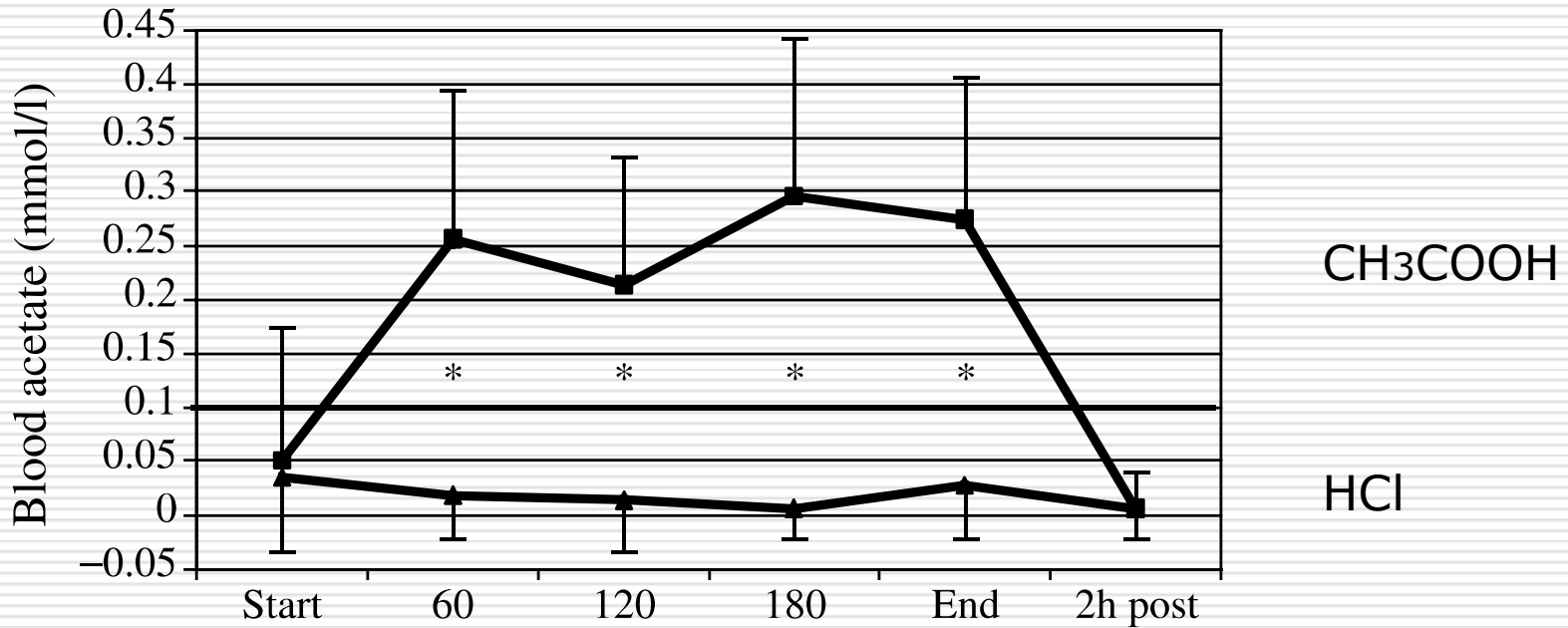
«Возрождение» бикарбонатного диализа – двухкомпонентный концентрат



NaHCO_3

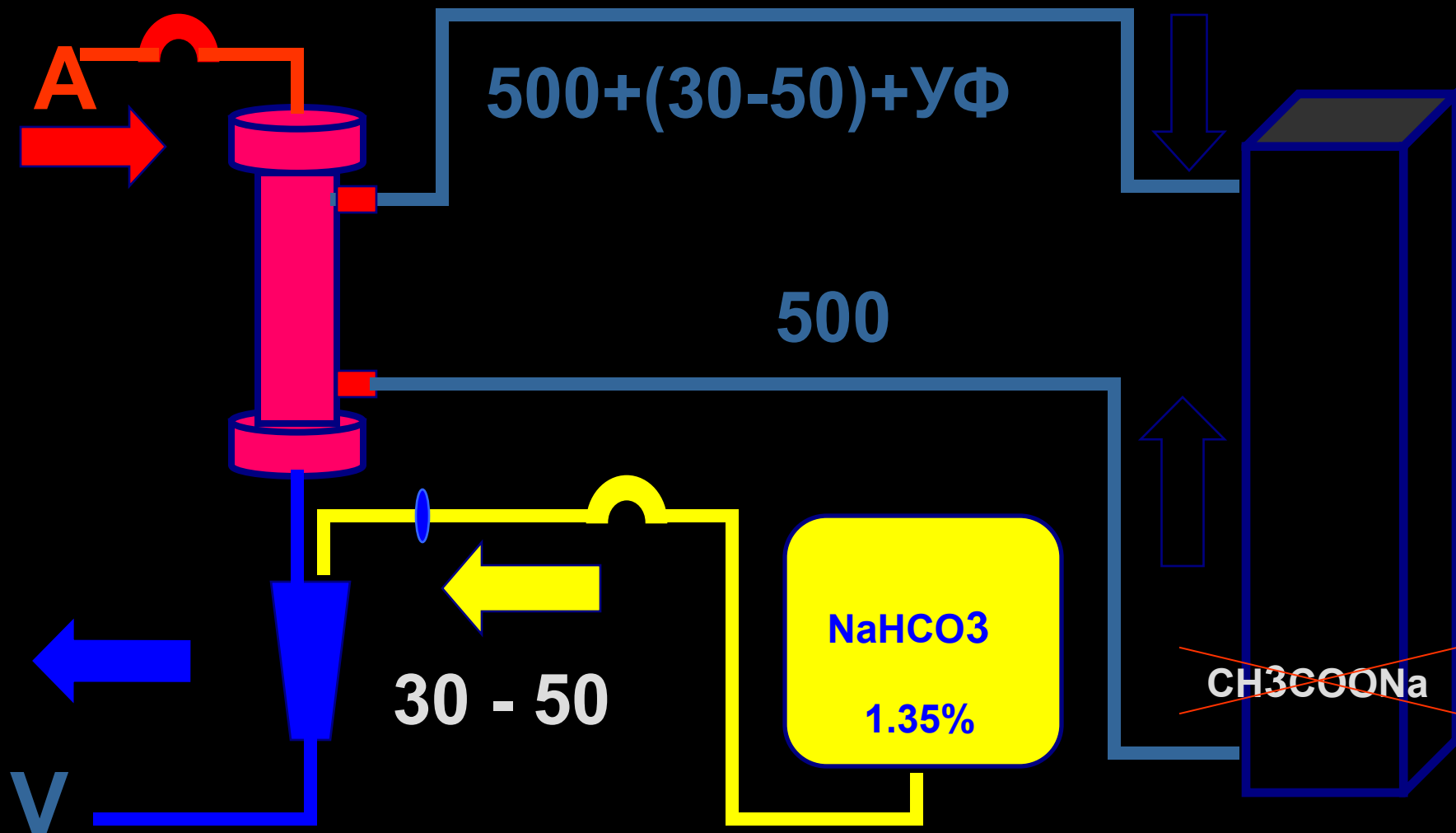


Динамика ацетатемии при гемодиализации online

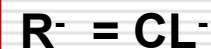
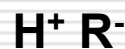
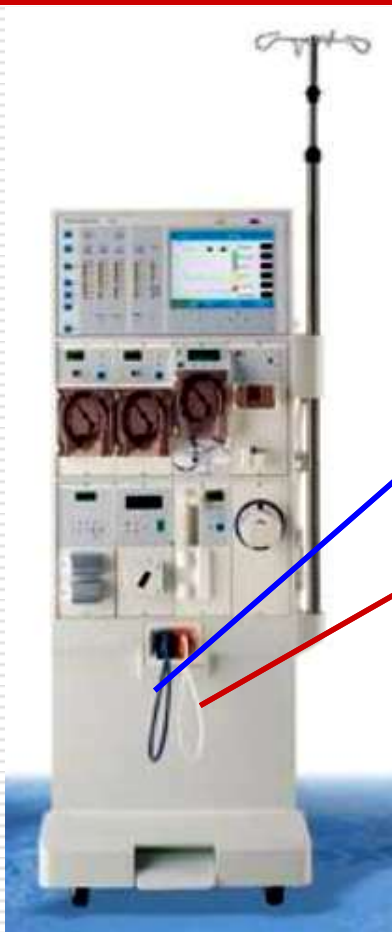


Пути устранения ацетатного иона из состава диализата - БАФ

Безацетатная биофильтрация



Пути устранения ацетатного иона из состава диализата – использование альтернативной кислоты



Исследование французского регистра пациентов на заместительной терапии (2015)

Artif Organs. 1998 Jul;22(7):608-13.

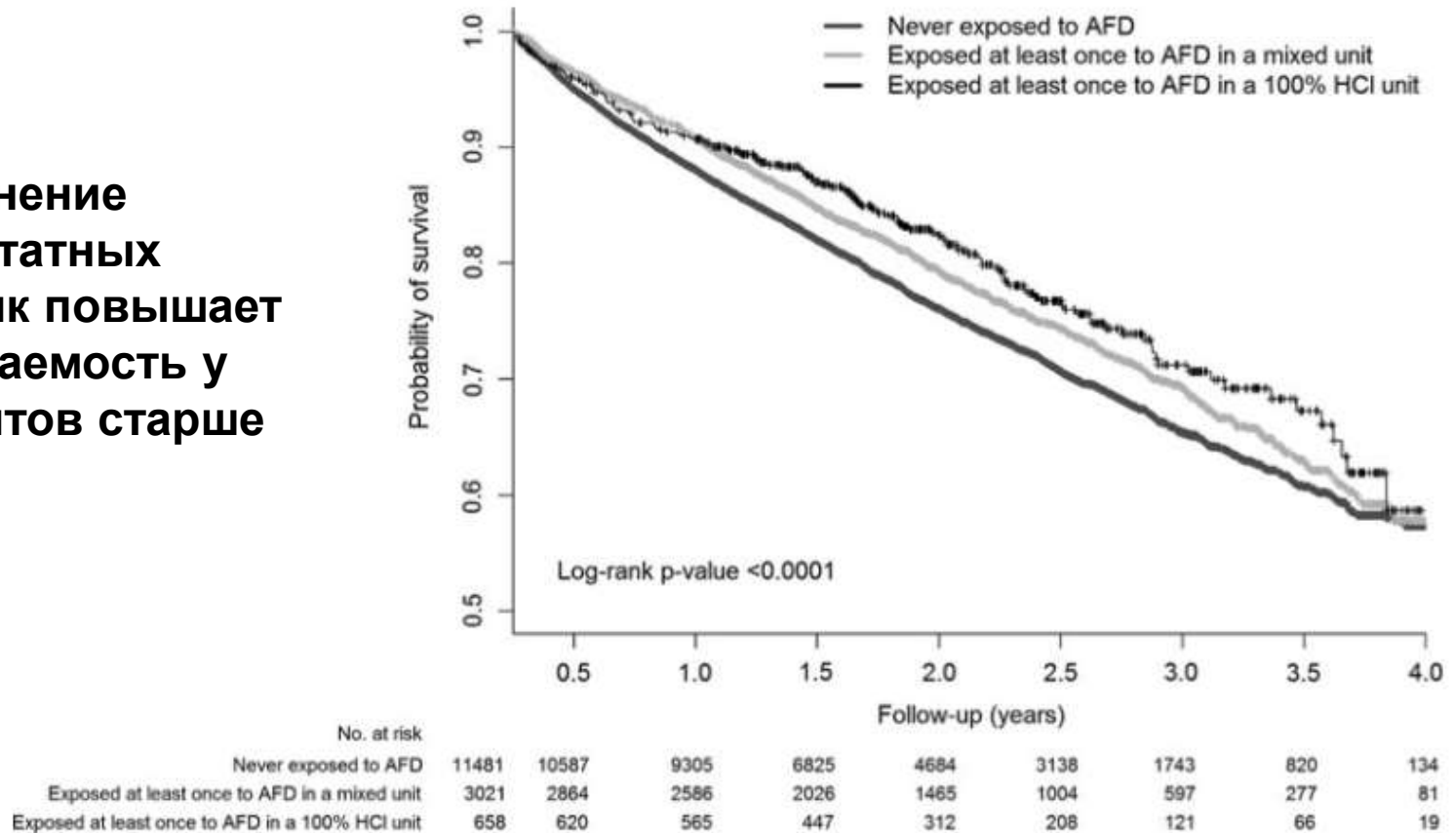
Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate.

Fournier G1, Potier J, Thébaud HE, Majdalani G, Ton-That H, Man NK.

5 диализных центров во Франции. 141 пациент на стандартном бикарбонатном диализе, 114 – на безацетатном. В первой группе отмечалась персистирующая ацетатемия

Исследование французского регистра пациентов на заместительной терапии (2015)

**Применение
безацетатных
методик повышает
выживаемость у
пациентов старше
70 лет**



Безацетатный бикарбонат

[Artif Organs](#). 2014 Oct;38(10):883-8. doi: 10.1111/aor.12251. Epub 2014 Jan 7.

Comparison of sustained low-efficiency dialysis with acetate-free and acetate-containing bicarbonate dialysate in unstable patients.

[Unarokov ZM](#)¹, [Mukhoedova TV](#), [Shuvaeva OV](#).

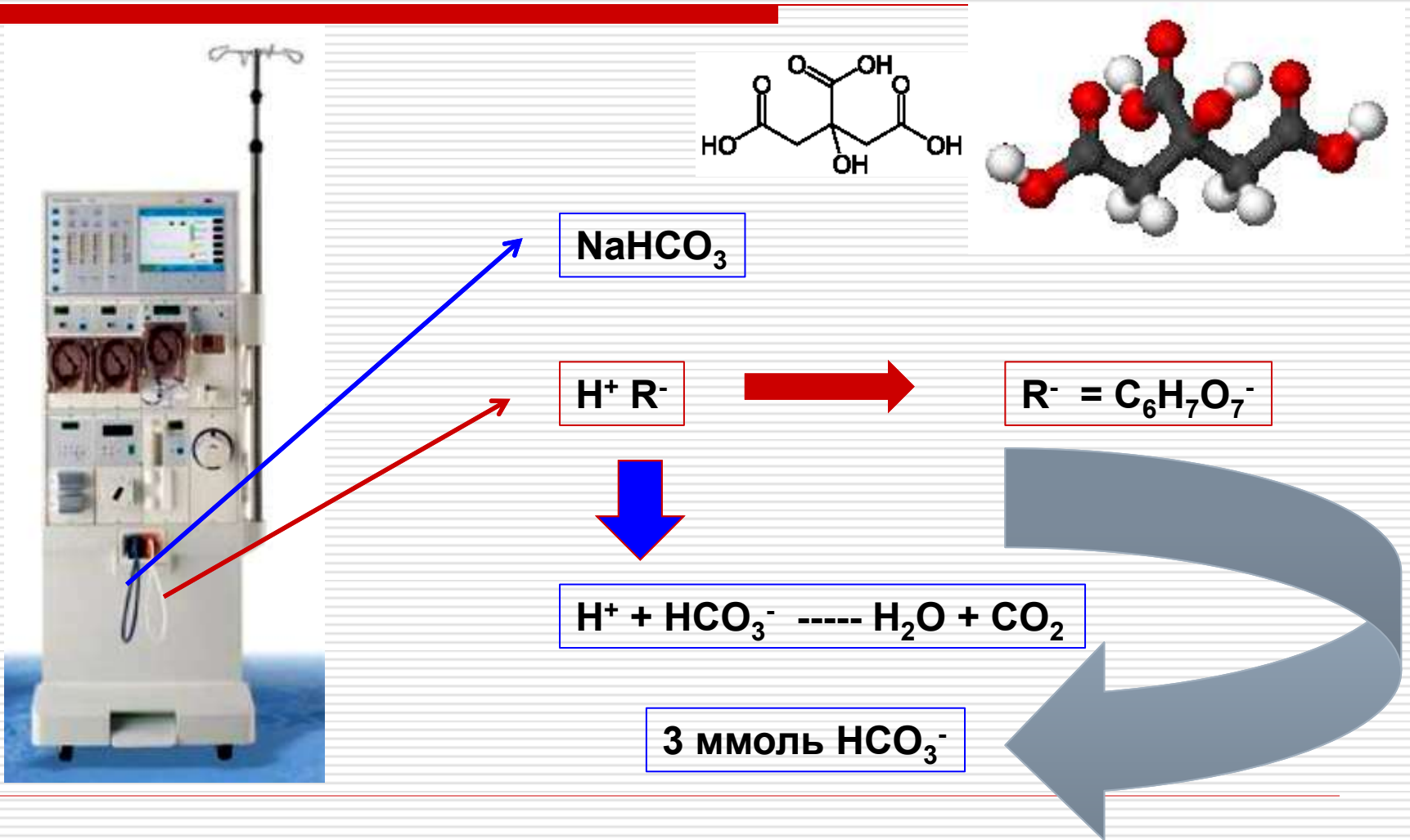
Использование безацетатного бикарбонатного диализата при медленном постоянном диализе у пациентов с ОПН после кардиохирургических вмешательств позволяло снизить частоту гемодинамических осложнений в 3,8 раза. Применение стандартного бикарбонатного диализата было сопряжено с повышением концентрации ацетатного иона в плазме до 12 раз от нормы

[Contrib Nephrol](#). 2011;168:195-203. doi: 10.1159/000321761. Epub 2010 Oct 7.

Improvement of autonomic nervous regulation by blood purification therapy using acetate-free dialysis fluid - clinical evaluation by laser Doppler flowmetry.

[Sato T](#)¹, [Taoka M](#), [Miyahara T](#).

Пути устранения ацетатного иона из состава диализата – использование альтернативной кислоты



Цитрат

Luis Agote (1868 – 1954) — аргентинский физик-исследователь. Был одним из первых (оспаривается, первым или вторым) кто применил при непрямом переливании крови цитрат натрия в качестве антикоагулянта. Процедура была произведена в госпитале Росона (Rawson hospital) в Буэнос-Айресе 9 ноября 1914 года.



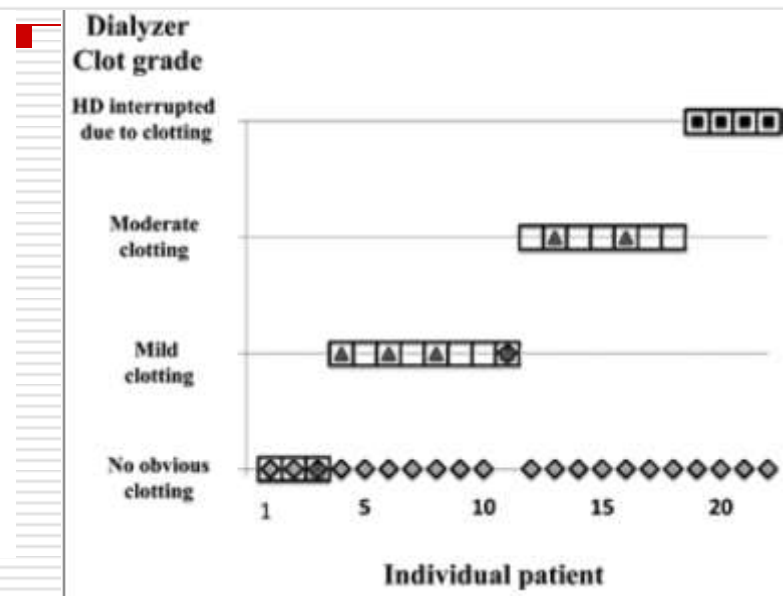
V Oöpik, I Saaremets, L Medijainen, K Karelson, T Janson, S Timpmann (2003). «*Effects of sodium citrate ingestion before exercise on endurance performance in well trained college runners*». ***Br J Sports Med*** 37: 485–489.

Прием цитрата натрия на 30 секунд улучшает время прохождения 5 – километровой дистанции

Цитрат-содержащий диализат

Clot grade	Citrasate® HD	Standard HD	RR (CI)
	N (%)	N (%)	
None	3 (13.6)	21 (95.5)	17.5 (2.6-119)
Mild	8 (36.4)	1 (4.5)	7.8 (1.2-50)
Moderate	7 (31.8)	0	<i>P</i> = 0.0002
Severe, interrupted HD	4 (18.2)	0	n.s.
Addition of tinzaparin during HD	7 (31.8)	0	<i>P</i> = 0.0089

n.s. = not significant



Цитрат, хотя и более дорог, чем гепарин, является очень мощной его альтернативой, и в настоящее время наблюдается повышенный интерес к его использованию, особенно в связи с развитием цитрат-содержащих диализатов. Значительная часть пациентов, получающих цитрат-содержащий диализат, нуждается в дополнительной антикоагуляции.

Безгепариновый диализ при использовании цитратного диализата или периодической промывки экстракорпорального контура

	Citrate Group	Saline Group	P-value
Premature termination of HD	2 (8%)	2 (8%)	ns
Completed HD treatment time, in hours	3.95 ± 0.18	3.90 ± 0.41	ns
Scoring of thrombus formation			
Arterial header	1.4 ± 0.8	1.4 ± 0.7	ns
Dialyser body	2.0 ± 0.9	2.0 ± 0.8	ns
Venous header	2.2 ± 0.8	2.4 ± 0.6	ns
Arterial air trap	1.3 ± 0.8	1.5 ± 0.9	ns
Venous air trap	2.0 ± 1.1	2.5 ± 1.0	0.02

Цитратный диализат + покрытая гепарином мембрана (AN69) при лечении ОПП без системной антикоагуляции

Table 2 Presence of circuit coagulation in the overall cohort

	Absent	Present	P
Circuit coagulation	255/309	54/309 17.5% (13.2 – 21.7%) ¹	
Performed treatment time (mean min ± sd)	219 ± 47	170 ± 49	< 0.0001
Treated blood volume (mean litres ± sd)	54.9 ± 13.6	40.5 ± 13.2	< 0.0001
Circuit coagulation with premature termination ²	262/309	47/309 15.2% (11.4 – 19.7%) ¹	
Complete circuit coagulation ³	296/309	13/309 4.2% (2.2% – 7.1%) ¹	

¹proportion with 95% CI.

²shortening of scheduled dialysis session length because of circuit clotting.

³massive clotting with inability to retransfuse blood from extracorporeal circuit.

Оценка безопасности и эффективности цитратного диализата при редуцированной гепаринизации

Effects of Citrate on Heparin Adequacy: Noninferiority

Jeffrey J. Sands^a

Len Usvat^b Amy

Eileen Maunsell^a

^aFresenius Medical Care Inc

^cBeth Israel Medical Center

^eDaVita Clinical Research

Table 1. Heparin doses, measures of dialysis adequacy, and dialyzer thrombosis

	B: standard dialysate + 100% HN	P1: CD + 100% HN	P2: CD + 80% HN	P3: CD + 67% HN
n	277	254	224	195
Heparin N, U	3,756 ± 1,506	3,753 ± 1,529	3,000 ± 1,227	2,551 ± 1,036
Change from baseline		0 ± 0	-743 ± 305	-1,265 ± 505
% change				
p value vs. B				
Heparin N, U/kg				
Change from baseline				
% change				
p value vs. B				
Mean KECN, ml/min				
p value vs. B				
% change mean				
95% CI				
% subjects with decrease				
95% CI				
spKt/V by OLC				
p value vs. B				
% subjects with spKt/V				
95% CI				
spKt/V by Daugirda				
p value vs. B				
% subjects with spKt/V				
95% CI				
% subjects with clotting				
95% CI				
Time to hemostasis, p value vs. B				

Conclusion

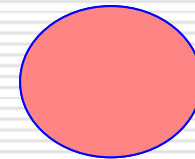
CD was safe, effective and allowed significant heparin reduction while maintaining dialysis adequacy and achieved all predefined study endpoints. Dialyzer clearance increased approximately 1% with CD despite 20–33% HN reduction, and over 92% of the subjects in P3 demonstrated noninferiority of dialyzer clearance despite a 33% HN reduction. There was no significant difference in clotting of dialyzers/dialysis lines, no evidence of increased bleeding and no significant difference in AEs.

Цитратный диализат как антикоагулянт при постдилюционной ГДФ

[Blood Purif.](#) 2012;34(3-4):336-43. doi: 10.1159/000345342. Epub 2013 Jan 9.
Safe use of citric acid-based dialysate and heparin removal in postdilution online hemodiafiltration.
[Aniort J](#)¹, [Petitclerc T](#), [Créput C](#).

При ГДФ исследовалась возможность отказа от гепаринизации. Из 120 сеансов отмечался только 1 случай тромбоза системы у пациента с проблемной АВФ.

Авторы предполагают, что использование цитратного диализата позволит отказаться от гепаринизации у большинства пациентов.

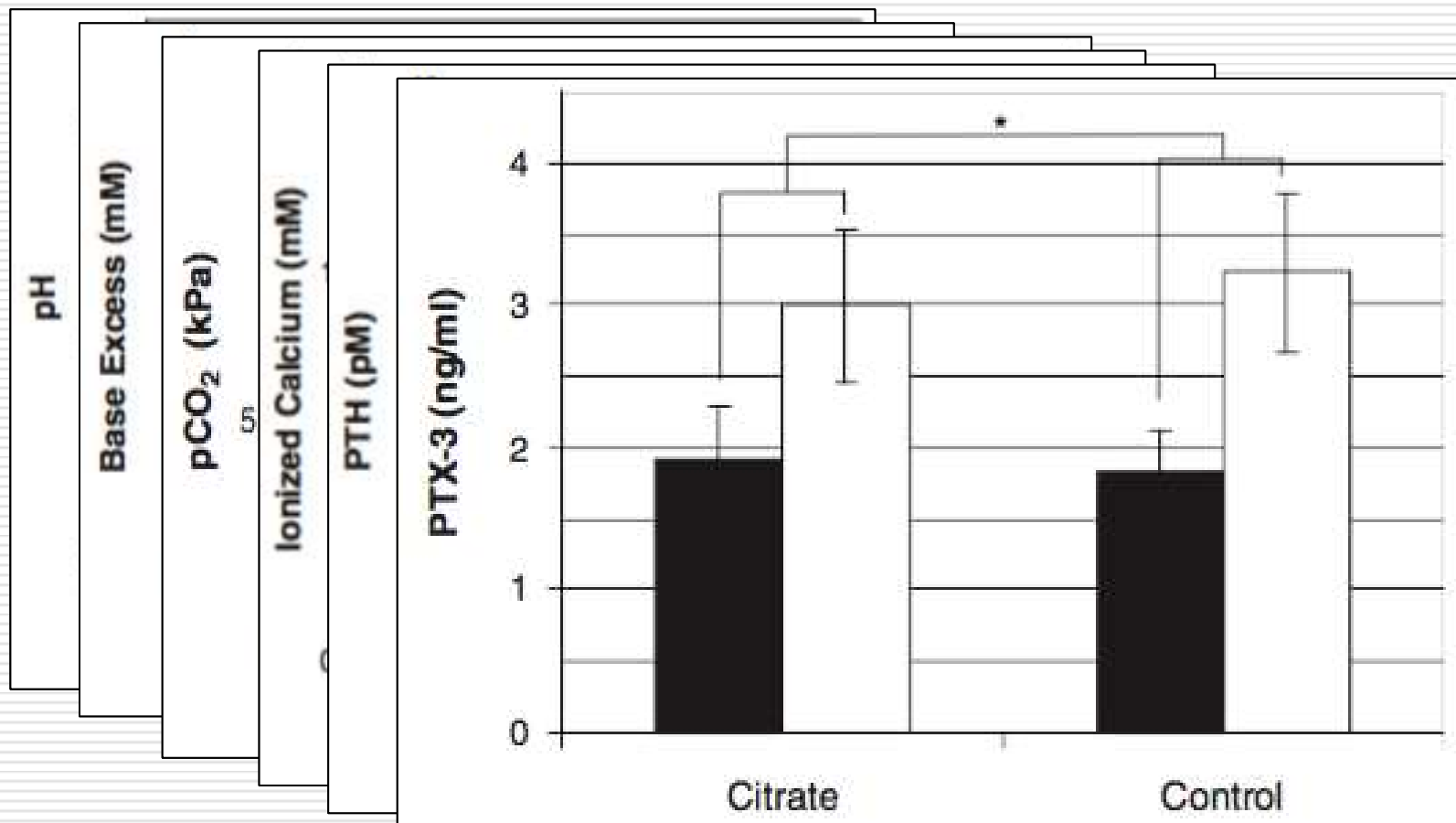


Многоцентровое рандомизированное исследование безопасности цитратного диализата

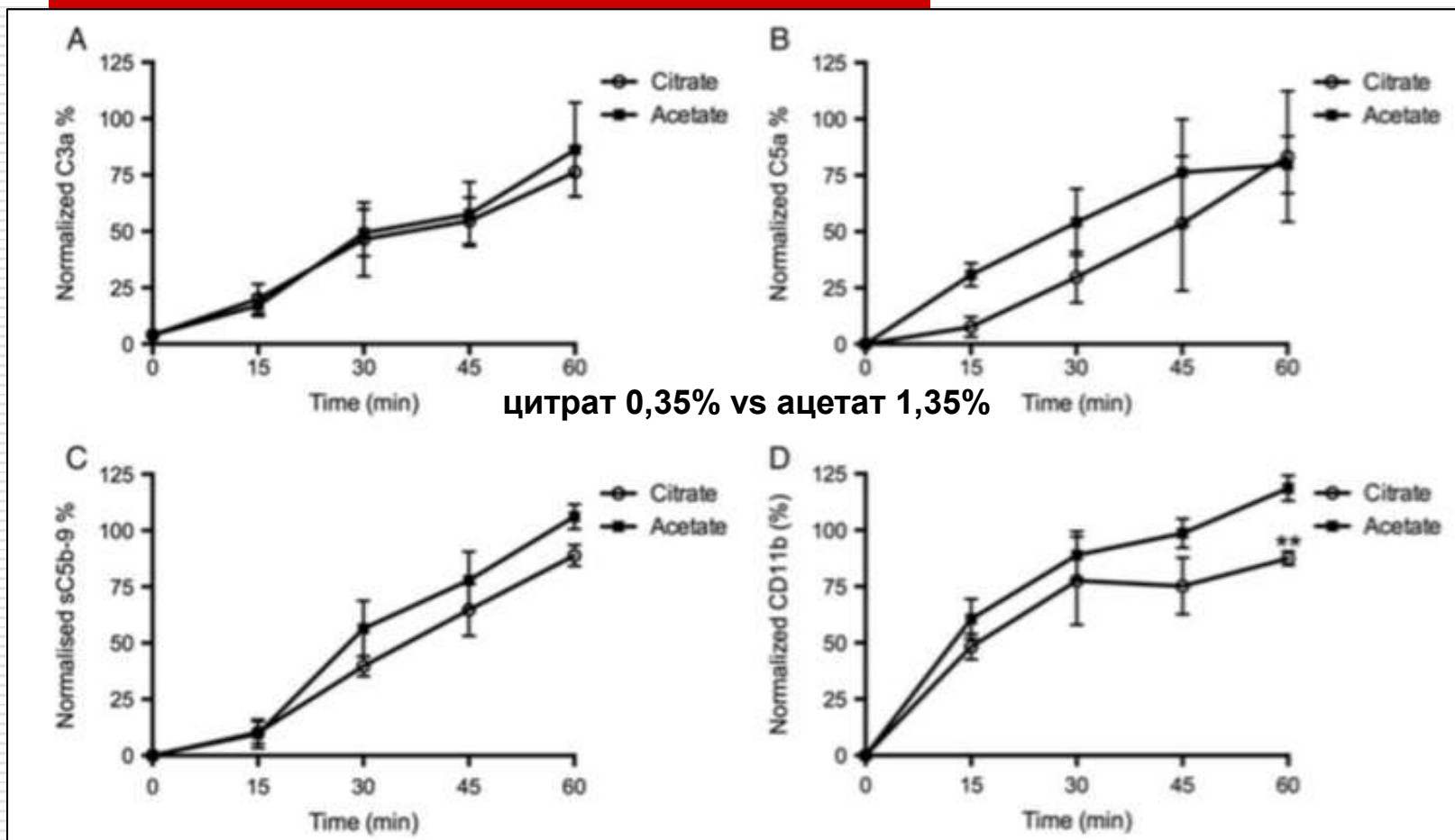
Parameter	CiDi (n = 92)	StDi (n = 90)	P-value
Mean pre-dialysis values			
pH	7.40 ± 0.04	7.40 ± 0.03	0.9
Bicarbonate (mmol/L)	22.30 ± 2.24	22.55 ± 2.27	0.4
BE (mmol/L)	-1.97 ± 2.30	-1.74 ± 2.32*	0.4
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.08 ± 0.13	1.09 ± 0.13	0.4
Total calcium (mmol/L)	2.21 ± 0.20	2.24 ± 0.20	0.4
Total magnesium (mmol/L)	0.92 ± 0.21*	0.97 ± 0.25	0.1
PTH (ng/L)	326.07 ± 292.75	297.48 ± 234.75	0.5
Alkaline phosphatase (U/L)	93.1 ± 55.1	92.5 ± 56.0	0.9
Haemoglobin (g/dL)	11.68 ± 1.22	11.72 ± 1.09	0.4
Albumin (g/dL)	3.83 ± 0.47	3.82 ± 0.52	0.8
Total protein (g/dL)	6.65 ± 0.55	6.59 ± 0.52	0.3
CRP (mg/L)	17.57 ± 25.41	14.56 ± 21.04	0.5
Potassium (mmol/L)	5.09 ± 0.83	5.07 ± 0.82	0.8
Phosphate (mmol/L)	1.74 ± 0.49*	1.67 ± 0.49	0.3
Mean post-dialysis values			
pH	7.49 ± 0.04	7.49 ± 0.04	0.3
Bicarbonate (mmol/L)	27.50 ± 2.63	28.31 ± 2.58	0.003
BE (mmol/L)	4.18 ± 2.53	4.96 ± 2.52	0.002
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.05 ± 0.07	1.13 ± 0.11	<0.001
Total calcium (mmol/L)	2.27 ± 0.12	2.31 ± 0.17	0.03
Total magnesium (mmol/L)	0.78 ± 0.16	0.82 ± 0.09	<0.001
PTH (ng/L)	350.61 ± 307.91	254.96 ± 265.32	<0.001
Alkaline phosphatase (U/L)	88.8 ± 37.3	98.3 ± 65.5	0.7
Potassium (mmol/L)	3.95 ± 0.53	4.05 ± 0.60	0.1
Phosphate (mmol/L)	0.69 ± 0.22	0.73 ± 0.23	0.1

- Гиперкоррекция бикарбоната после диализа – реже
- Выраженных отклонений обмена кальция и КОС не отмечалось
- Частота осложнений, прежде всего- судорог в икроножных мышцах выше в первые две недели (исследование не слепое)
- Возможно, требуется пересмотреть концентрации кальция и магния в диализате

Рандомизированное исследование цитратного диализата при ГД и ГДФ (Lund, Malmo)



Цитрат в низких концентрациях вызывает меньшую активацию комплемента и гранулоцитов в сравнении с ацетатом в модели диализа *in vitro*



Цитратный концентрат при высокообъемной ГДФ

- Применение цитратного диализата и субституата позволяет снизить выраженность воспаления, что проявлялось более низкими предиализными уровнями СРБ и β_2 микроглобулина
- Отмечается умеренный антикоагуляционный эффект
- Гипокальциемии при концентрации Ca^{++} в диализате = 1,5 ммоль/л не отмечалось
- Концентрация цитрата в конце сеансов не превышала 0,29 ммоль/л при считающейся безопасной для пациентов в критических состояниях, лечущихся с использованием цитратной антикоагуляции – 0,89 ммоль/л

Цитрат vs ацетат

[Blood Purif.](#) 2015;39(1-3):181-7.

Citrate versus acetate-based dialysate in on-line haemodiafiltration. A prospective cross-over study.

[Molina Nuñez M](#), [de Alarcón R](#), [Roca S](#), [Álvarez G](#), [Ros MS](#), [Jimeno C](#), [Bucalo L](#), [Villegas I](#), [García MÁ](#).

35 пациентов, 24 недели. Существенных различий предиализных показателей свертывания, pH и бикарбоната не отмечалось. После сеансов Ca был ниже при использовании цитрата.

Эффективность сеансов была выше.

СРБ и β_2 микроглобулин были ниже при использовании цитратного диализата

Влияние цитратного диализата на КОС, течение анемии и статус питания

[Artif Organs](#). 2012 Mar;36(3):282-90. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01349.x. Epub 2011 Sep 29.

Effects of acetate-free citrate-containing dialysate on metabolic acidosis, anemia, and malnutrition in hemodialysis patients.

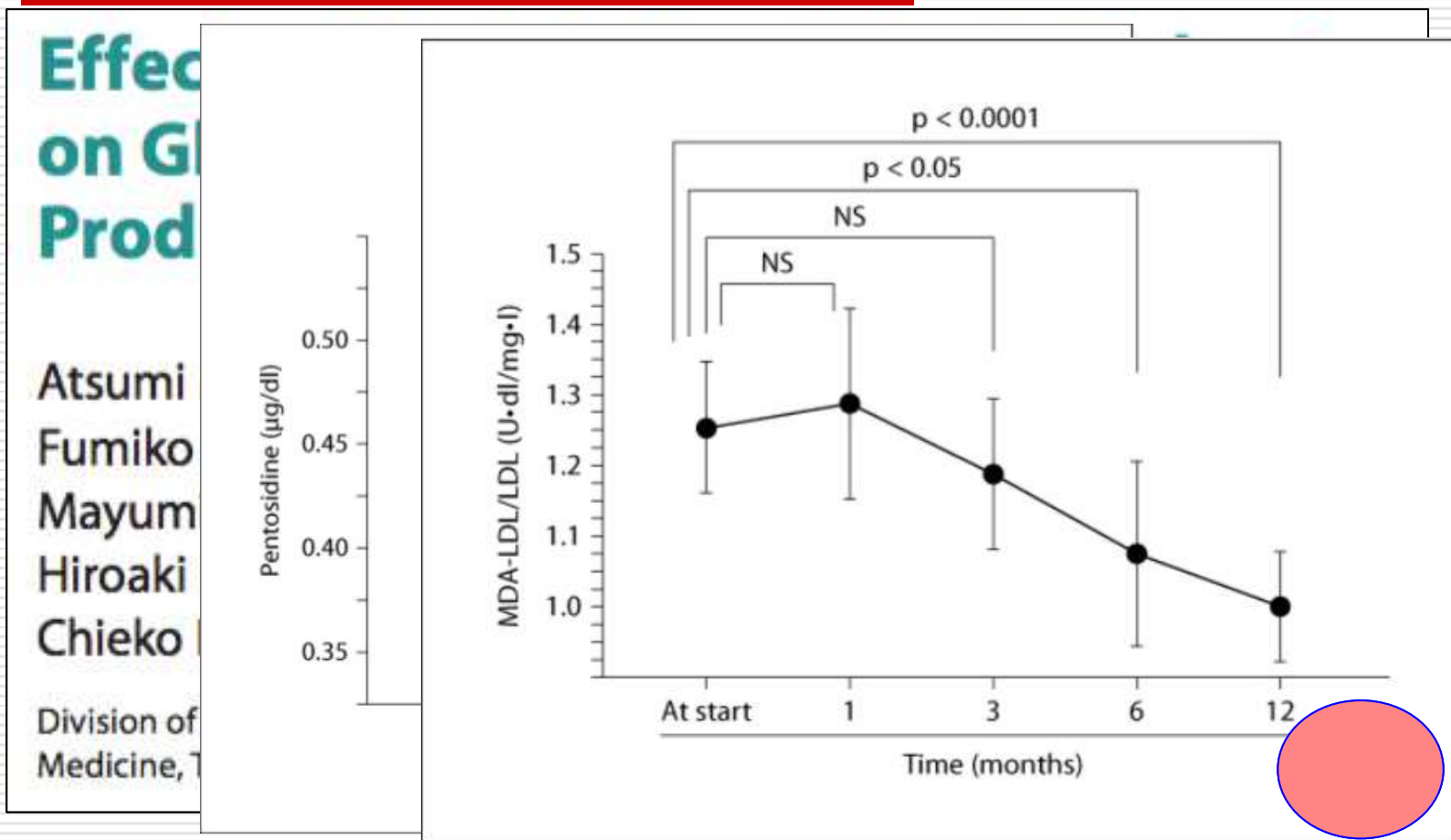
[Kuragano T](#)¹, [Kida A](#), [Furuta M](#), [Yahiro M](#), [Kitamura R](#), [Otaki Y](#), [Nonoguchi H](#), [Matsumoto A](#), [Nakanishi T](#).

29 пациентов. 4 месяца лечения на стандартном бикарбонатном диализате, затем – на цитратном, затем – вновь на стандартном.

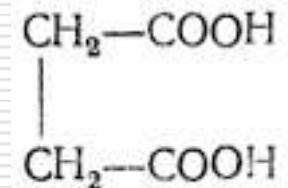
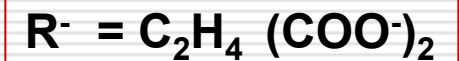
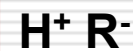
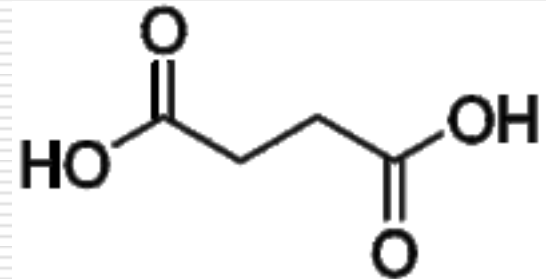
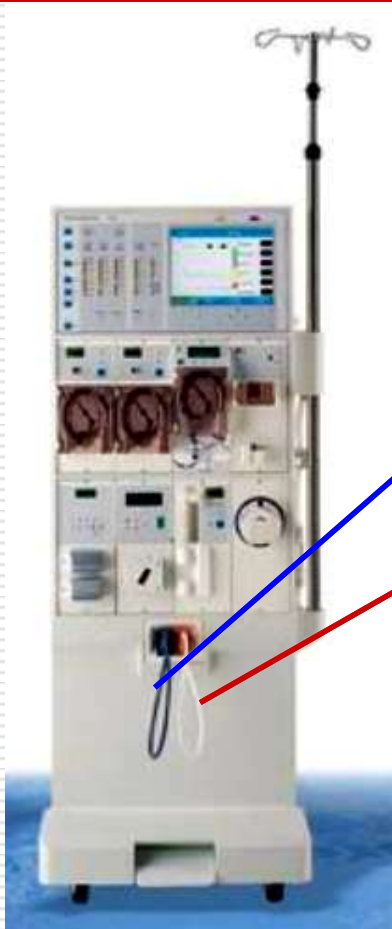
Отмечалась нормализация преддиализного бикарбоната у пациентов с исходно низким уровнем, снижение потребности в ЭСА, увеличение уровня альбумина у пациентов с нарушением статуса питания.

Все положительные изменения полностью исчезли в течение повторного цикла использования стандартного, содержащего ацетат бикарбонатного диализата

Влияние цитратного диализа на показатели оксидативного стресса



Пути устранения ацетатного иона из состава диализата – использование альтернативной кислоты



Пути устранения ацетатного иона из состава диализата – использование альтернативной кислоты

Также ООО НПФ "Технахим" испытаны, зарегистрированы (№ФСР 2011/10930) и производятся концентраты для гемодиализа для отдельных категорий больных:

- с заменой уксусной кислоты на соляную (безацетатные концентраты);
- с содержанием лимонной кислоты;
- с содержанием янтарной кислоты;
- с содержанием молочной кислоты;
- с совместным содержанием янтарной и лимонной кислоты.

Ацидосол, ацидосукцинат и сукцитрат

Наименование показателя	Кислотный компонент	
	«Сукцитрат»	Стандартный содержание, мгэкв/л
Натрий	103.3	103.0
Кальций	1,75	2.5
Магний	0,5	1.0
Калий	2,0	2,0
Глюкоза, г/л	1,0	1,0
Ацетат	(натрия) 0.3	3 (уксусная кислота)
Цитрат	0,93	_____
Сукцинат	1,76	_____

Из презентации
В.А. Лазеба и
А.В. Смирнова

