



# **“Растворы для перитонеального диализа: в чём разница”**

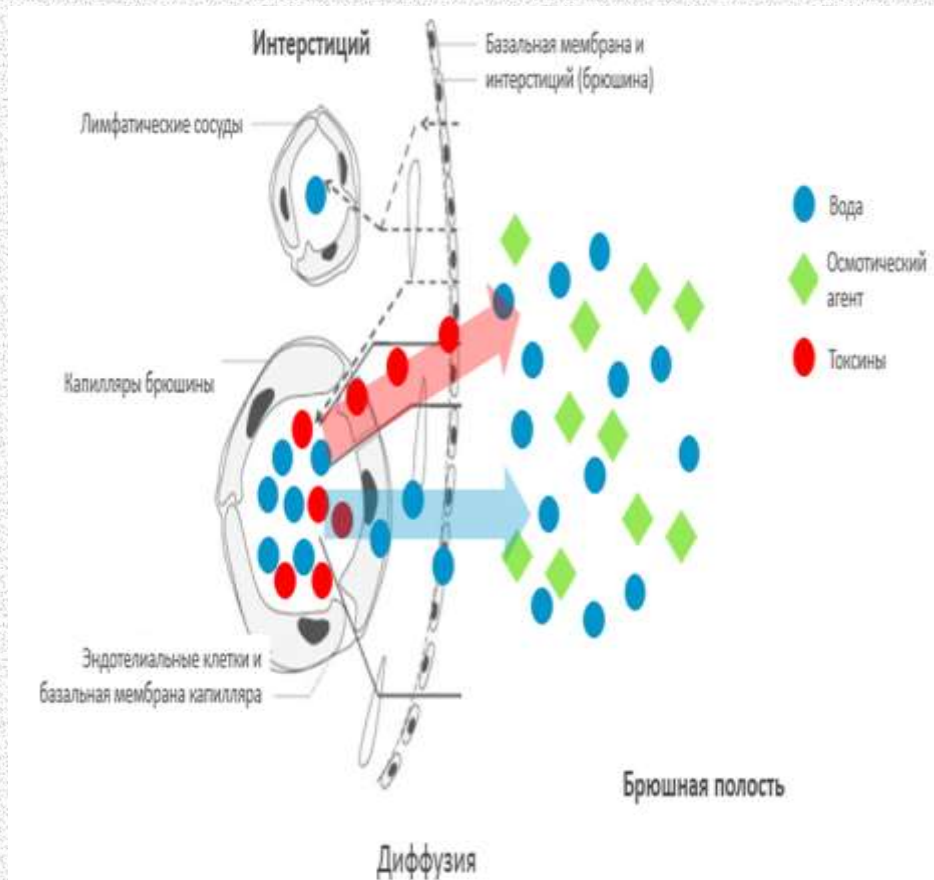
**Исачкина А.Н.**

**Северо-Западный государственный медицинский университет**

**им. И.И.Мечникова**

**4 апреля 2019 г.**

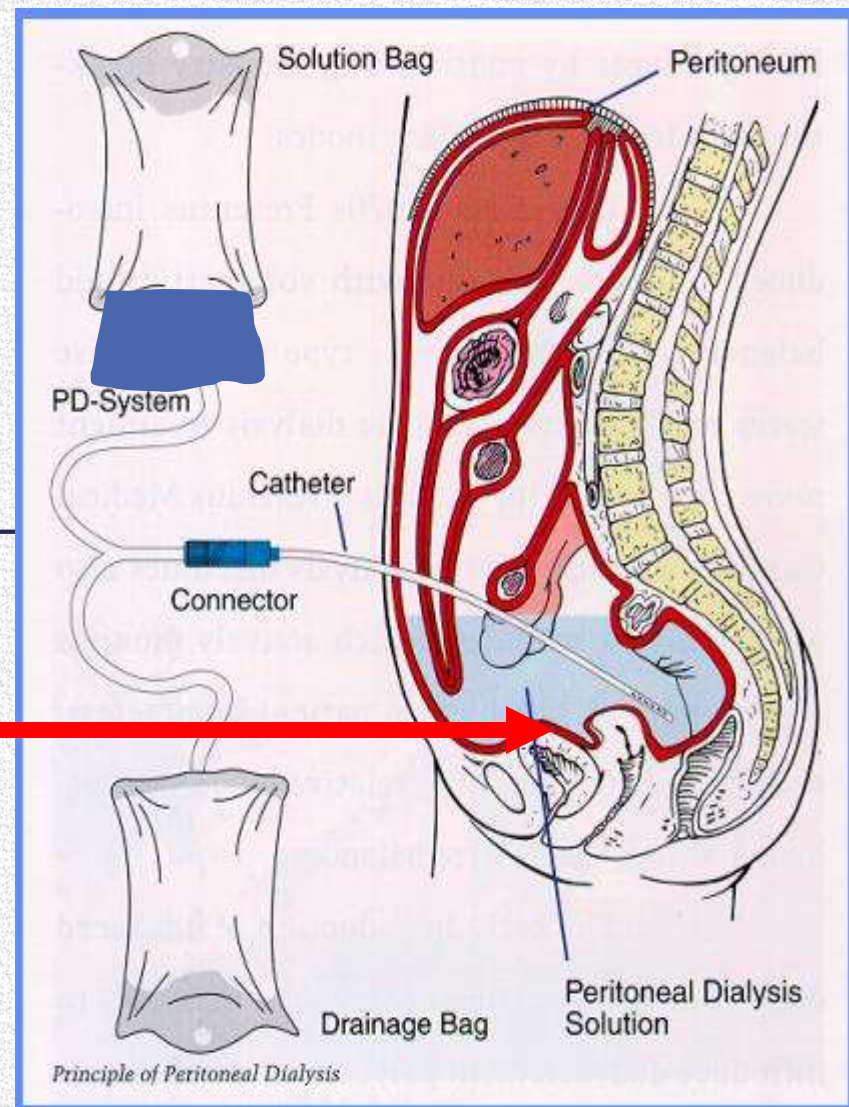
# Как работает перитонеальный диализ



- Очищение крови происходит после того, как диализный раствор с осмотическим агентом через перитонеальный катетер попадает в брюшную полость и контактирует с перитонеальной мембраной
- Находящиеся в крови токсины и избыток жидкости перемещаются в раствор через перитонеальную мембрану, как через фильтр
- Диализные растворы помогают организму удалять избыток жидкости, поддерживать баланс питательных веществ и нормализуют кислотно-щелочной баланс крови



**На  
перитонеальную  
мембрану  
воздействует  
3000 литров  
PD раствора  
в год на ПАПД  
На АПД  
10000 литров**





# Стандартный состав раствора для ПД

буфер для коррекции метаболического ацидоза

Лактат

35-40 ммоль/л

осмотический агент для обеспечения УФ

глюкоза

13.6 – 38.6 г/л

электролиты и минералы для поддержания гомеостаза

Натрий	130 - 134	ммоль/л
--------	-----------	---------

Кальций	1.25 - 1.75	ммоль/л
---------	-------------	---------

Магний	0.25 - 0.50	ммоль/л
--------	-------------	---------

Хлор	~ 100	ммоль/л
------	-------	---------

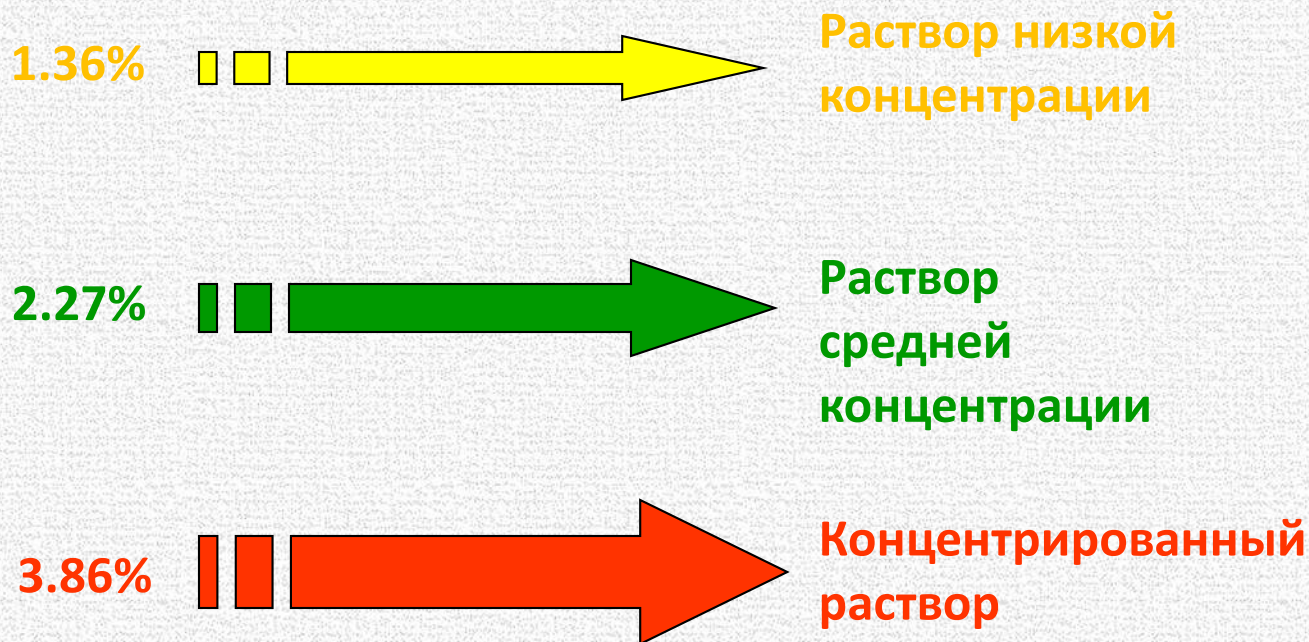
Осмолярность ~ 350 - 500 мОсм/л

pH ~ 5.4



# Концентрации растворов ПД

Стандартные растворы трех различных концентраций и их цветовая кодировка

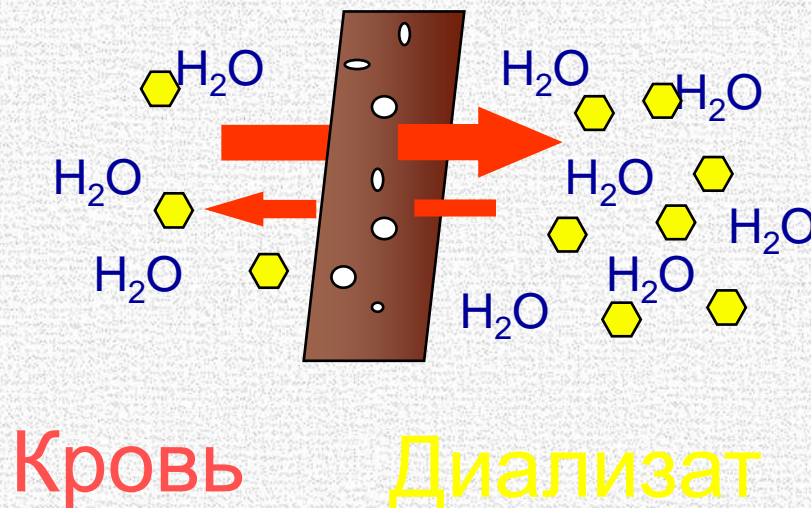




# Осмотические агенты ...

## ... Способствующие ультрафильтрации

- ➔ Молекулы воды ( $H_2O$ ) – движутся по осмотическому градиенту = разница между осмотическим давлением Между кровью и диализатом





# Осмотические агенты - классификация

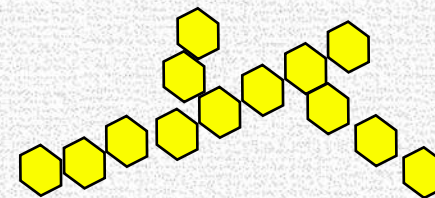
**Низко** молекулярные соединения

- **Глюкоза**
- Фруктоза
- Глицерин
- Ксилит
- Сорбит
- **Аминокислоты**



**Высоко** молекулярные соединения

- Альбумин
- Пептиды
- Желатин
- Синтетические полимеры
- Полимеры глюкозы  
**Икодекстрин, Крахмал, Декстраны**





## Базовые растворы



## Специализированные растворы





# Преимущества и недостатки растворов

## ГЛЮКОЗЫ

Преимущества глюкозы	Недостатки глюкозы
<ul style="list-style-type: none"><li>• Используется раньше других, известна лучше всех</li><li>• Хороший осмотический агент</li><li>• Хорошо метаболизируется</li><li>• Имеется в широком диапазоне легко определяемых концентраций</li><li>• Питательное вещество, источник энергии</li><li>• Белки усваиваются лучше, если поступают вместе с глюкозой</li><li>• Недорогая</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Может быстро всасываться из брюшной полости, приводя к потере градиента УФ</li><li>• Может приводить к потере аппетита</li><li>• Дневное всасывание от 100 до 300 г глюкозы несет риск:<ul style="list-style-type: none"><li>- гипергликемии</li><li>- ожирения</li><li>- гиперинсулинемии</li><li>- гиперлипидемии</li></ul></li></ul>



**Не следует использовать более одного мешка 3,86%-го раствора в сутки (если иное не предусмотрено врачебными рекомендациями)**



# *Осмотические агенты – низкомолекулярные вещества*

## АМИНОКИСЛОТЫ **Nutrineal** (Baxter)

УФ и клиренс молекул эквивалентных глюкозе по величине.

### Показания:

- ➔ Больные с нарушением питательного статуса  
для компенсации потери аминокислот и белков в диализате
- ➔ (нутриционная поддержка за счет абсорбции аминокислот из ДР)
- ➔ Альтернативный осмотический агент

### Побочные эффекты

- усугубление ацидоза
- увеличение мочевины крови
- уменьшение аппетита



# *Высокомолекулярное соединение*

## **Икодекстрин Extraneal (Baxter)**

**- что это?**

- ✓ Глюкопиранозный полимер (цепи молекул глюкозы)
- ✓ Получают гидролизом крахмала и фракционированием при помощи мембранной технологии
- ✓ Распределение олигополисахаридов по длине цепи
  - Степень полимеризации (DP) 1 → 500
  - Молекулы глюкозы связаны  $\alpha(1-4)$  и  $\alpha(1-6)$  гликозидными связями
  - Высокомолекулярная фракция: средний MW = 14-18kD





- Проверенные в клинической практике, предсказуемые, экономичные растворы для ПД
- Позволяют подбирать схему терапии индивидуально
- Самый широко используемый в мире раствор для ПД
- Совместимы с безглюкозными растворами компании «Бакстер»







## Свойства продукта

- Не содержит глюкозы
- рН ближе к физиологическому -6.7
- **По ультрафильтрации и клиренсу растворенных веществ сопоставим с 1,36% раствором глюкозы**
- При АПД в течение ночных циклов можно совмещать с раствором глюкозы

## Функциональные преимущества

- Снижает глюкозную нагрузку
- Обладает большей биосовместимостью, чем глюкозные растворы для ПД

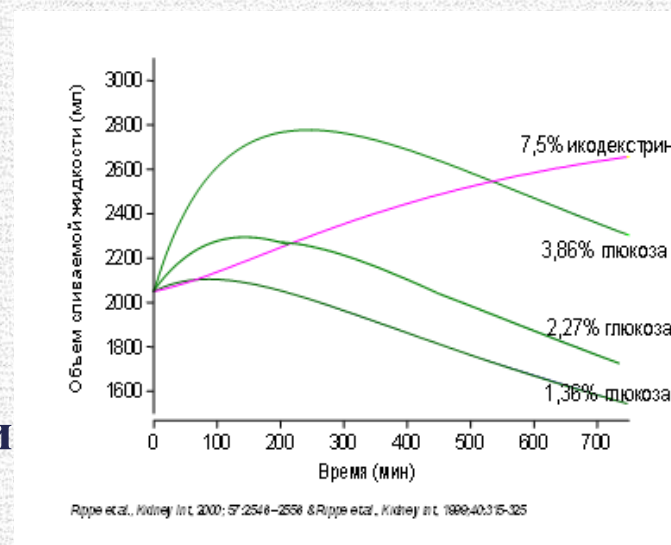


# Экстранил и транспортные свойства брюшины

- Повышает объем ультрафильтрации
- Обеспечивает достаточную ультрафильтрацию, в том числе при высокой скорости диффузии (высокие транспортеры)
- Снижает метаболические побочные эффекты за счет снижения углеводной нагрузки, особенно у больных сахарным диабетом



**Икодекстрин медленно всасывается из брюшной полости и долго поддерживает скорость ультрафильтрации на практически постоянном уровне**





# Назначение раствора Экстранил



- Один раз в сутки.
- Максимальное время экспозиции:

при ПАПД — в течение ночи

при АПД — в течение дня

Форма выпуска пакеты объемом 2,0 и 2,5 л для ПАПД и АПД

- Допустимо добавлять в пакет с раствором препараты для внутрибрюшного введения







# Растворы для перитонеального диализа система stay.safe

- ✓ Безопасная и удобная система **stay.safe** сокращает возможный риск инфицирования при проведении обмена на 50 %
- ✓ Используется в мире более 20-ти лет
- ✓ Изготовлена из безопасного нетоксичного материала Biofine
- ✓ Не содержит ПВХ





# Растворы для перитонеального диализа

## система stay. safe

- Система stay•safe специально разработана для пациентов, которые проходят ежедневное лечение перитонеальным диализом
  - ✓ Исключены ошибки во время проведения обменов
  - ✓ Изготовлена из материала Biofine®, не содержащего ПВХ
  - ✓ Не включает в себя зажимов и конусов
  - ✓ Безопасна для окружающей среды
- **Уникальная PIN-технология для безопасного автоматического отключения**
  - ✓ Снижение количества рискованных шагов при проведении процедуры обмена на 50%
  - ✓ Магистраль пациента автоматически закрывается перед отключением
- **Уникальная DISC-технология**
  - ✓ пошаговое сопровождение пациента на всех этапах процедуры обмена
  - ✓ Четкое соблюдение всех этапов обмена благодаря –DISC-технологии
  - ✓ Последовательность операций «по часовой стрелке»
  - ✓ Максимальная безопасность и простота во время проведения обмена





# Стандартные ПД растворы

- Длительно проводимый ПД вызывает структурные изменения «перитонеальной мембраны», ответственные за нарушения транспорта метаболитов и ультрафильтрации

Davies SJ et al. Nephrol Dial Transplant 1996;11:498-506  
Kidney Int 1998;54:2207-2217

Davies SJ et al.

- Наиболее вероятными причинами подобных изменений считают недостаточную биосовместимость стандартных растворов для PD:
  - Низкий pH;
  - Концентрация лактатного буфера;
  - Длительный контакт брюшины с концентрированными растворами глюкозы (около 3000л ПД растворов/год):

Topley N. Adv Ren Replace Ther 1998;5:179-184  
Am Soc Nephrol 2001;12:1046-1051

Davies SJ et al. J



# Какие характеристики раствора определяют его биосовместимость?

Наиболее важными характеристиками стандартного раствора для ПД являются ...

Низкий pH

Лактат



Глюкоза

Продукты  
распада  
глюкозы



# Традиционные PD-растворы состоят ...

... из нефизиологичной композиции:

- | Кислый pH pH 5.2 - 5.5
- | Высокий уровень лактата 35 - 40 mmol/L
- | Высокий уровень глюкозы 13.6 - 42.5 g/L

**Высокотемпературная стерилизация глюкозы повышает уровень Glucose Degradation Products (GDP's)**

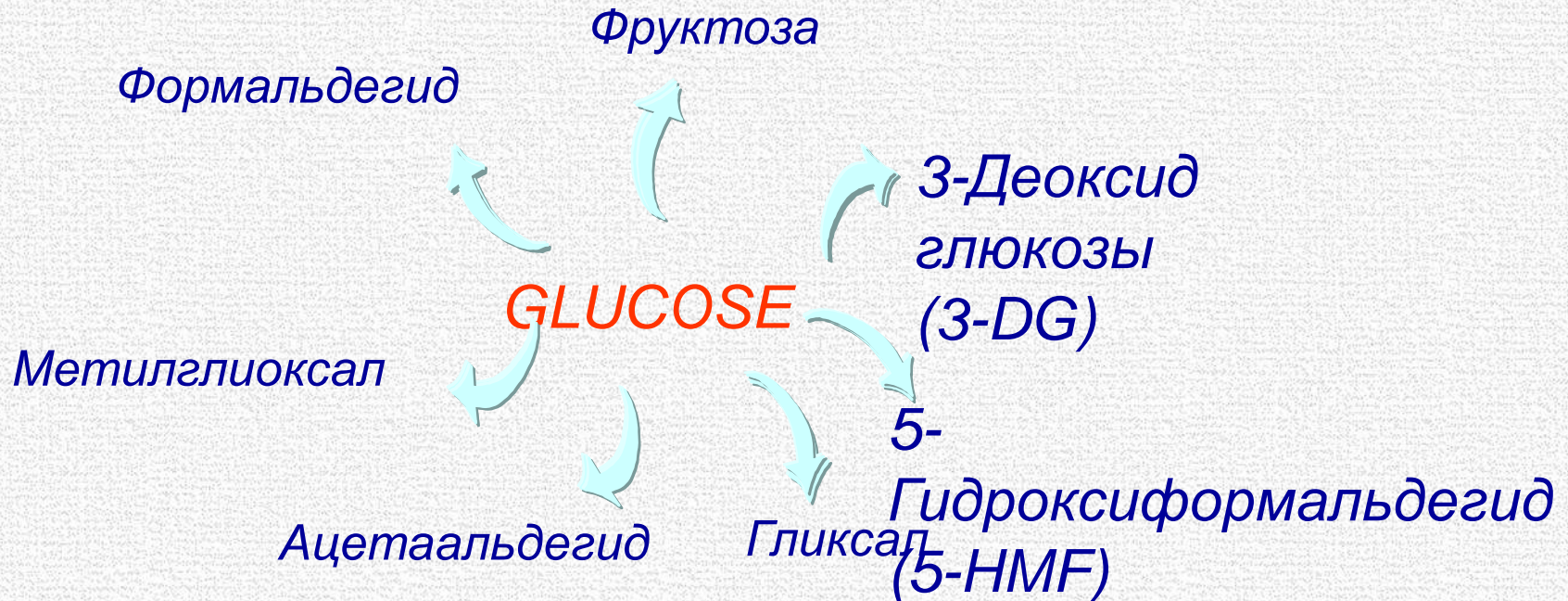
Продукты деградации глюкозы

**Производные которых могут повысить образование Advanced Glycated Endproducts (AGE)**  
конечные продукты гликолиза



# Продукты деградации глюкозы

## (Glucose Degradation Products , GDP)



GDP появляются при стерилизации  
(heat-sterilization and storage)



# Продукты Деградации Глюкозы (ПДГ)

## Эффекты

Ацетальдегид  
Формальдегид



Прямые угнетающие  
эффекты на клетки и  
ткани

Глиоксал  
Метилглиоксал  
3-деоксиглюкозон  
(Соединения  
карбонильного стресса)



Непрямой эффект  
через образование  
конечных продуктов  
гликирования (AGE)

Фурфурал  
5-HMF  
Фруктоза



Эффекты не  
идентифицированы



# Продукты деградации глюкозы (GDP)

	<b>Патофизиологические изменения</b>	<b>Эффект на брюшину</b>
<b>Мезотелий</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Снижение пролиферации клеток</li><li>■ Повышение VCAM1, IL6, IL8,</li><li>■ Изменение AGER,</li><li>■ Увеличение уровней VEGF</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Замедление восстановления мезотелия при повреждении</li><li>■ Воспаление</li><li>■ Фиброз</li><li>■ Неоангиогенез</li></ul>
<b>Лейкоциты</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Стимулируют привлечение лейкоцитов</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Воспаление</li></ul>

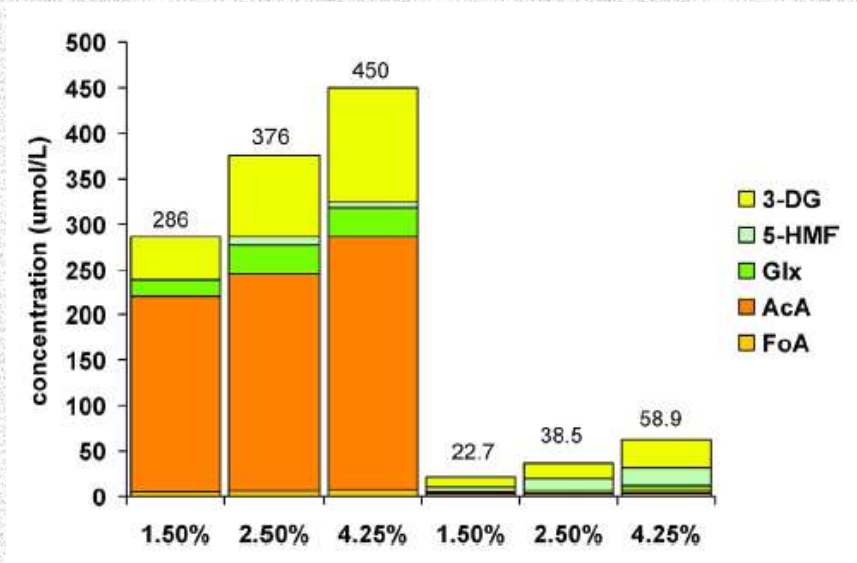


# Продукты деградации глюкозы (GDP)

- Более выраженный цитотоксический эффект, чем у глюкозы
- Цитотоксичность зависит от дозы GDPs.



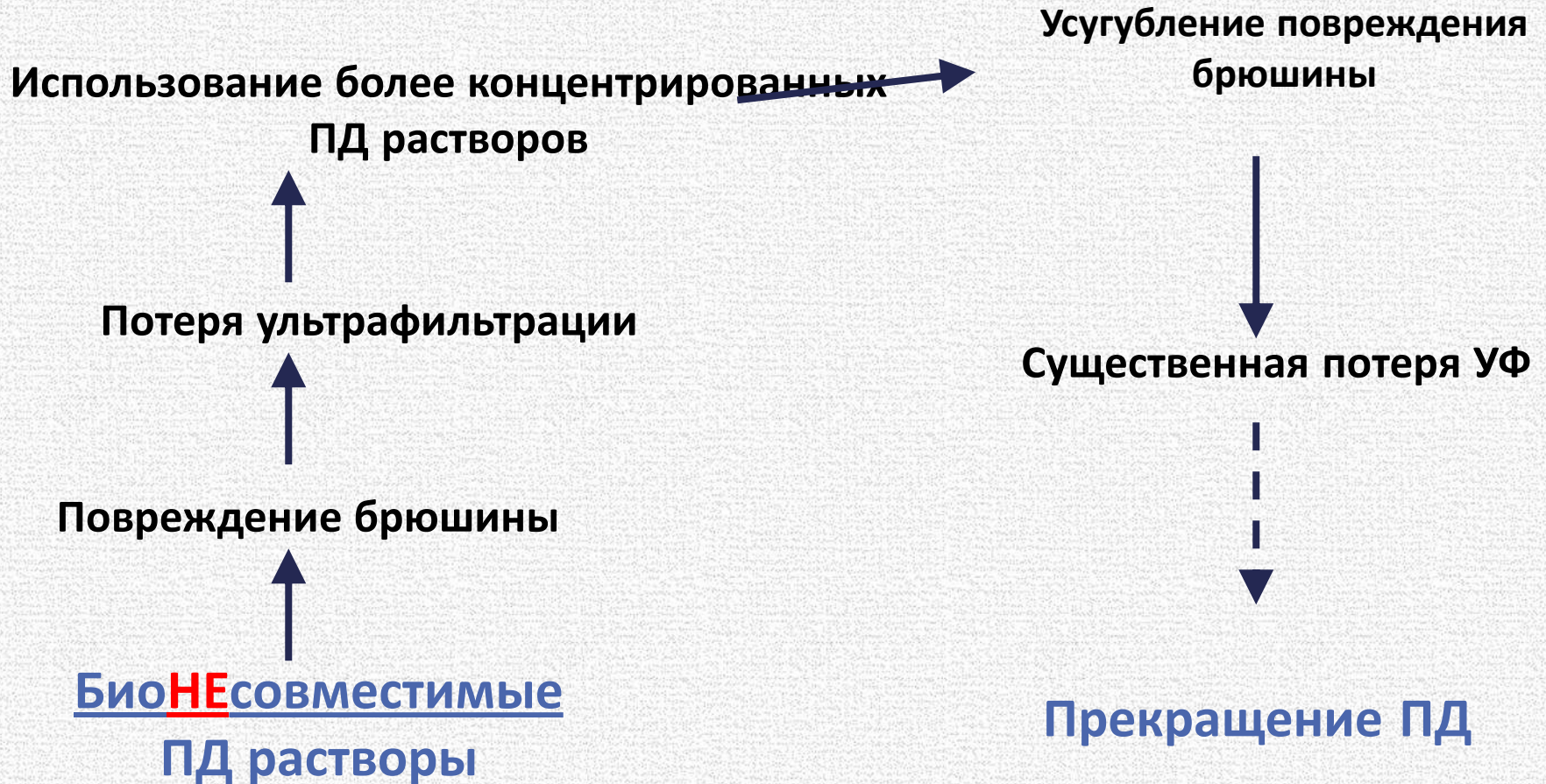
# Содержание GDPs в ПД растворах в зависимости от концентрации ГЛЮКОЗЫ



GDP	Solution with a glucose concentration of		
	1.50%	2.50%	4.25%
Formaldehyde	0	0	3.56
Acetaldehyde	2.42	2.57	2.52
5-HMF	6.18	12.21	20.15
Glucosone	3.13	8.51	13.12
3,4-DGE	0.86	0.69	1.33
Glyoxal	1.41	4.21	5.57
3-DG	10.58	18.24	30.53
3-DGal	4.85	8.2	13.94
<b>TOTAL</b>	<b>33.17</b>	<b>57.44</b>	<b>88.44</b>



# Этапы повреждения брюшины при использовании стандартных ПД растворов





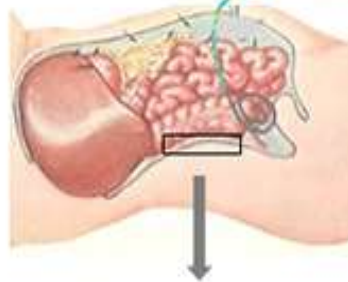
### PD fluid

Glucose (1380-4250 mg/dl)  
GDP  
Lactate-, bicarbonate (34-40 mmol/l)  
pH 5.5 – 7.4  
Electrolytes



### Systemic PD effects

- GDP-, AGE accumulation
- Inflammation (IL-6, complement)
- Insufficient toxin removal
- Fluid, salt overload



### Local PD effects



Healthy peritoneum



Membrane transformation

Uremia  
Peritonitis



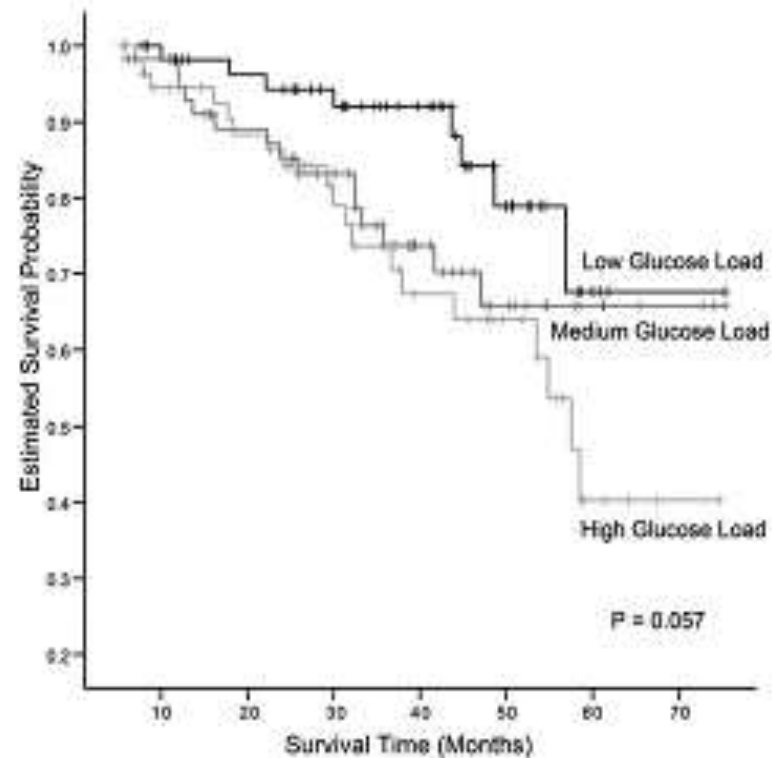
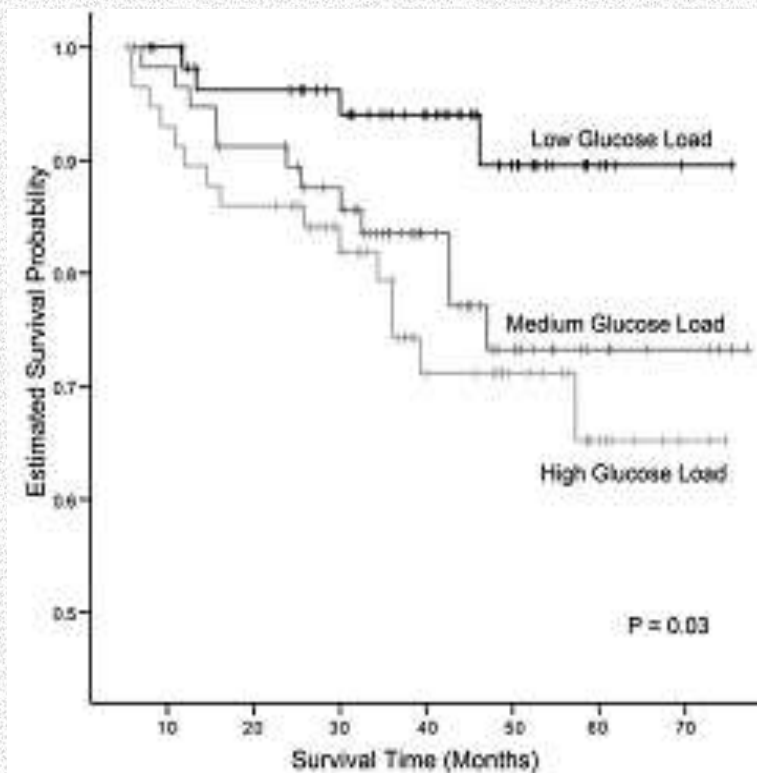
Water, salts, toxins  
proteins, cytokines



# Влияние глюкозной нагрузки на результаты ПД

Выживаемость больных

Выживаемость методики





- Что можно сделать для предотвращения повреждения брюшины и увеличения выживаемости пациентов и ПД метода?



- На сегодня нет более эффективного осмотического агента, чем глюкоза, поэтому

**все усилия направлены на снижение GDPs и AGE, а также достижение физиологического pH PD растворов**



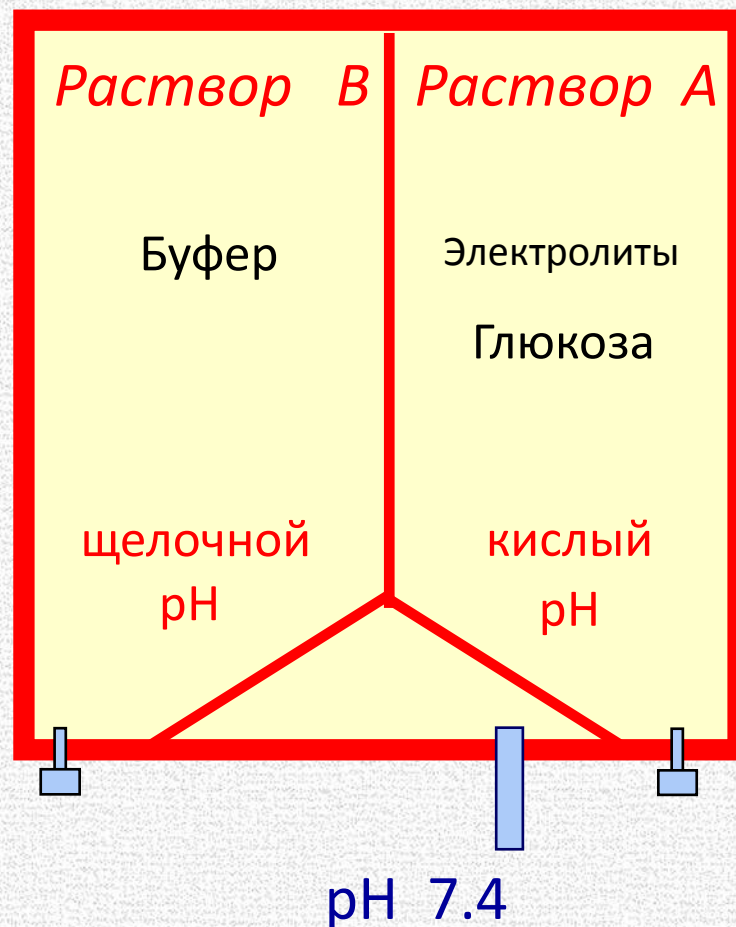
# Пути снижения GDP и AGE в ПД растворах

1. (Фильтрационная стерилизация);
2. Отделение глюкозы от других катализирующих субстанций во время тепловой стерилизации;
3. Снижение pH раствора при стерилизации;
4. Повышение концентрации глюкозы при тепловой стерилизации

**Пункты 2-4 можно реализовать при использовании многокамерных систем**



# От «старых» к «новым», биосовместимым ПД-растворам





## От «старых» к «новым», биосовместимым ПД - растворам

	Stay-safe	balance	bicaVera
Na, ммоль/л	134	134	134
Ca, ммоль/л	1,75	1,75	1,75
Mg, ммоль/л	0,5	0,5	0,5
Cl, ммоль/л	103,5	101,5	104,5
лактат, ммоль/л	35	35	0
Бикарбонат, ммоль/л	0	2	34
pH	5,5	7	7,4
глюкоза, г/л	15-42,5	15-42,5	15-42,5
3-deoxyglucosone, μмоль/л	172-324	42-60	42-60
Methlyglyoxal, μмоль/л	6-10	<1	<1
Acetaldehyde, μмоль/л	152-182	<2	<2
Formaldehyde, μмоль/л	7-13	<3	<3



# Биосовместимый перитонеальный диализ: цель еще

далеко





Кому должны назначаться  
биосовместимые ПД растворы?

В идеале – **ВСЕМ** на  
перитонеальном диализе



# Кому должны назначаться биосовместимые ПД растворы?

1. **Детям в 100% случаев** по причине того, что в течение жизни их ожидает 2-3 трансплантации почки, а в промежутках между ними может понадобиться перитонеальный диализ;
2. Детям **в возрасте до 1 года** жизни может потребоваться назначение **бикарбонатных** биосовместимых ПД растворов, т.к. в этом возрасте ферментные системы печени не совершенны по метаболизму лактата в бикарбонат.
3. Пациентам с **печеночной недостаточностью**, при которой также нарушается трансформация лактата в бикарбонат, могут понадобиться бикарбонатные ПД растворы



## Кому должны назначаться биосовместимые ПД растворы?

1. Всем пациентам, которые не находятся в листе ожидания почечного трансплантата и у которых качество этого метода будет определять продолжительность их жизни;
2. Больным с сахарным диабетом;
3. Молодым людям в возрасте до 40 лет, поскольку они будут нуждаться как минимум в 2-х трансплантациях почек и неоднократно могут возвращаться на ПД



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**