



Боткинская
Больница
Москва 1910



Клинико-индустриальный симпозиум
"Современные технологии
и медикаментозные средства
в нефрологии и диализе"

Современные диализные мембраны и новая линейка диализаторов B. Braun Avitum

Земченков Г.А.
Шило В.Ю.



г. Санкт-Петербург
13.02.20

А что удалить?



Small (<500 Daltons)	Medium (500–15,000 Daltons)	Large (>15,000 Daltons)	Protein-bound* (Daltons)
Sodium (23) Phosphorus (31) Potassium (35) Urea (60) Creatinine (113) Uric acid (168) Glucose (180)	Vitamin B12 (1355) Vancomycin (1448) ANP (3100) Endothelin (4300) Insulin (5200) PTH (9225) β_2 -Microglobulin (11,800) Resistin (12,500) Cholecystikinin (12,700) Cystatin C (13,300)	Cytokines (15,000–30,000) Myoglobin (17,000) Kappa FLC (22,500) Complement factor D (27,000) FGF-23 (32,000) α_1 -Microglobulin (33,000) Erythropoietin (34,000) Lambda FLC (45,000) Albumin (68,000) AOP (various) AGEP (various)	Phenol (94) <i>p</i> -Cresol (108) Homocysteine (135) Indole-3-acetic acid (175) Hippuric acid (179) Carboxymethyl-lysine (204) Indoxyl sulfate (251) Acrolein (56)

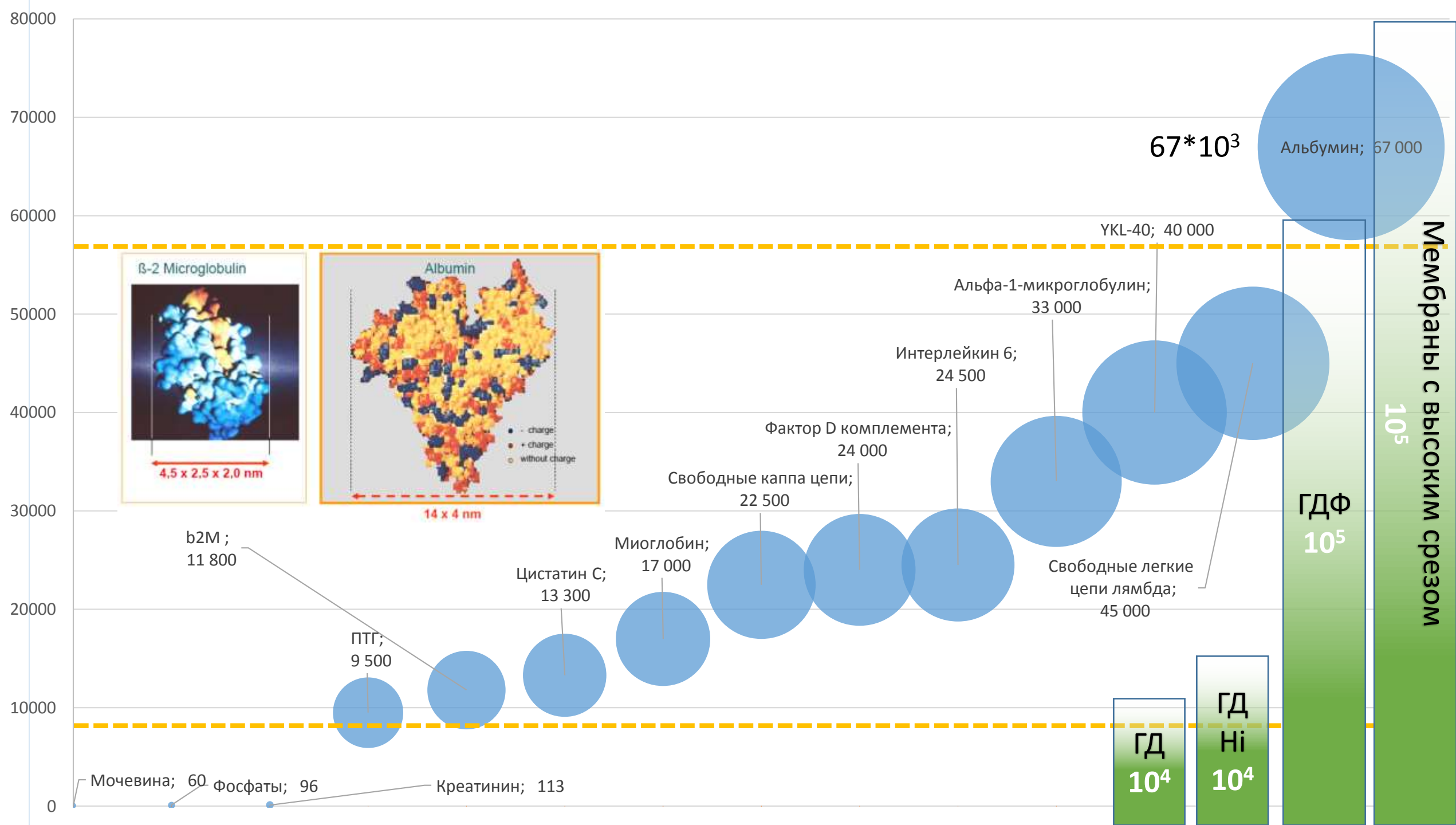
Уремические токсины –малые молекулы

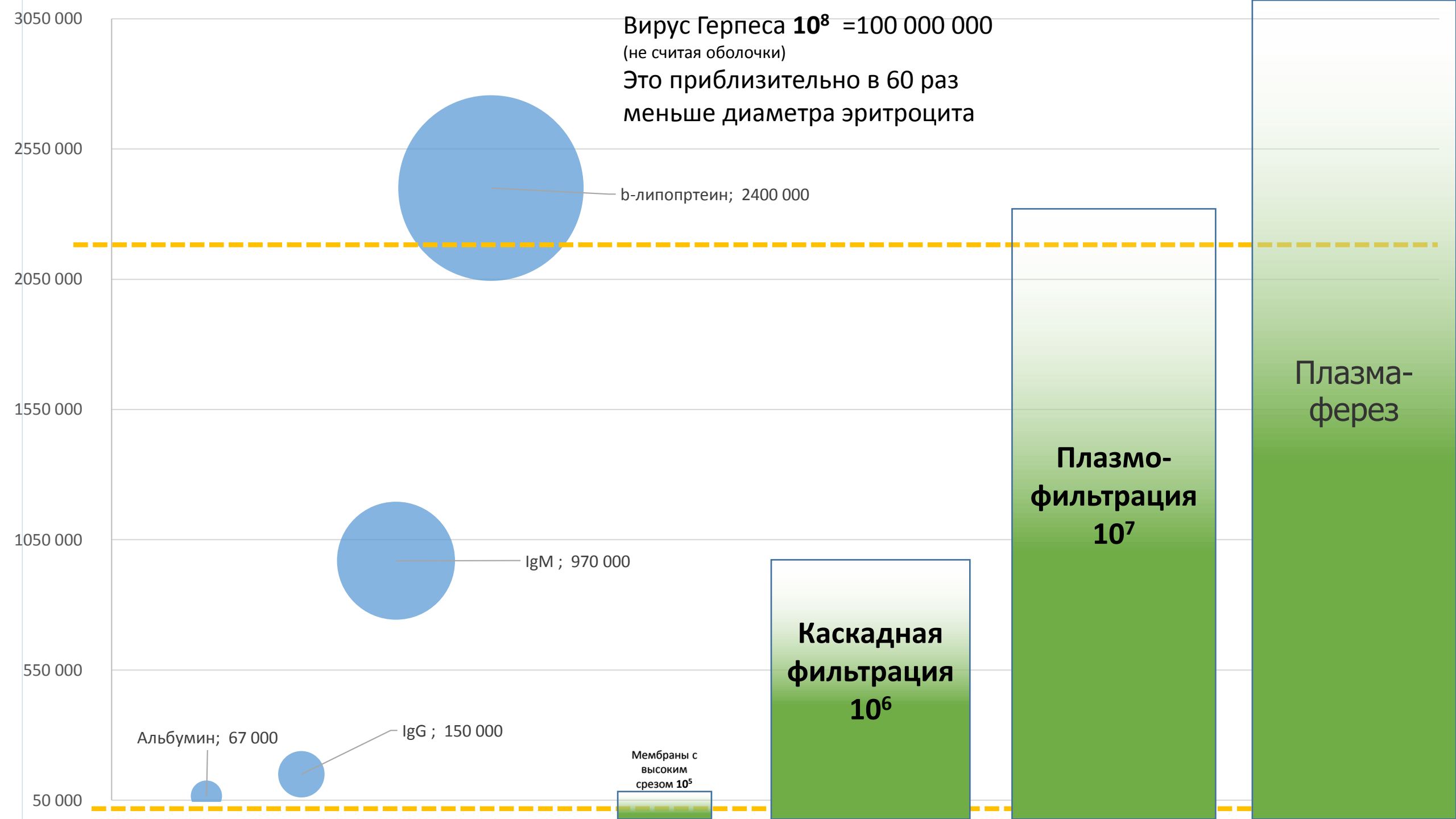
	MW (Da)	Source	Metabolism	Toxicity
Urea [<u>6</u>]	60.05	Dietary proteins	Hepatic	Vascular disease, insulin resistance (in vivo data)
ADMA [<u>24</u>]	202.25	Protein metabolism	Endogenous enzymes	Vascular disease
TMAO [<u>15</u>]	75.11	Diet	Hepatic	Vascular disease, renal fibrosis
Uric acid [<u>18</u> , <u>19</u> , <u>20</u>]	168.11	Purine metabolism	Endogenous enzymes	Accelerated CKD, vascular disease, hypertension

ADMA, asymmetric dimethylarginine; TMAO, trimethylamine-N-oxide

Виды процедур и удаление токсинов

- Малые водорастворимые молекулы – ГД, ГДФ, ГФ, в небольшой степени ИУФ
- Малые молекулы связанные с белками – плохо удаляются ГД, ГДФ, ГФ, выводится только свободная фракция, удаление зависит от степени связи с белком, объема распределения и времени процедуры
- Средние молекулы – хорошо удаляются ГДФ, хай-флакс диализом, ГФ, и практически не выводятся стандартным диализом лоу-флакс





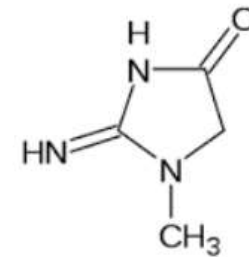
Удаление веществ

со средней молекулярной массой

- Это вещества (≥ 500 Да и $< 60\ 000$ Да).
- Увеличение времени
- Увеличение частоты
- Достижение конвекционных объемов (24л)

Продолжается игра:

Удалить и сохранить частично-известные молекулы
через сито с разными отверстиями
(удаляем В2 сохраняем альбумин и.т.д.)



Креатинин
113,12



Материал мембраны определяет

физические

размер пор, производительность
сорбционные свойства

Химические, биологические

гидрофобность/гидрофильность
биосовместимость,
гемосовместимость

Медицинские, клинические

безопасность,
побочные эффекты

Синтетические мембраны наиболее оптимальны

Последствия недостаточной биосовместимости диализных мембран

- Недостаточная биосовместимость поверхности диализной мембраны может приводить к краткосрочным и долгосрочным нежелательным эффектам¹

Острые

Коагуляция²

Падение АД³

Острая лейкопения²

Тромбоцитопения⁴

Долгосрочные

Амилоидоз^{5,6}

Иммуномодуляция⁷

Нарушения липидного обмена⁸

Атеросклероз⁶

1. Walton DF & Cheung AK. Membrane biocompatibility. In *Therapy of Renal Diseases and Related Disorders* 1998; pp 1029–1042; 2. Kokubo K, et al. *Blood Purif.* 2015; 40:293–297; 3. Opatrný, K Jr. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 5):41–44; 4. Kiaii M, et al. *JAMA.* 2011; 306:1679–1687; 5. Jadoul M. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(Suppl 7):61–64; 6. Tomo T. *Contrib Nephrol.* 2017; 189:210–214; 7. Sibbel S, et al. *ASAIO J.* 2016; 62:613–622; 8. Chapard J, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:252–257

Целлюлозные

Регенерируемая

Модифицированная

Cuprophon
Curamonium rayon
SCE
G-O-P Diafil

CDA, Dicea
CTA, Tricea
Hemophan
SMC
PEG-RC
Excebran

Синтетические

Полисульфоны

Полиэфирсульфоны

Другие

Pilysulfon
Helexon
 α Pilysulfon
ToraySulfon
ASP
PS/PVS

PEPA
PolyamideS
Diapes
Arylane
Poractan
PES/PPA/PVP
PAES/PVP

AN69
PAN
PMMA
Eval
Polyamide

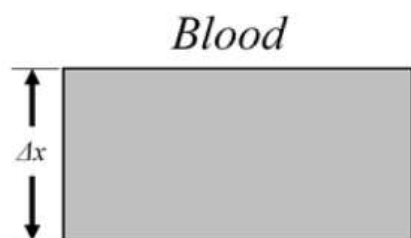
SCE – saponified cellulose ester;

PEG-RC – polyethylenglicol grafted cellulose;

CDA - cellulose diacetate; CTA - cellulose triacetate; SMC – benzyl cellulose;

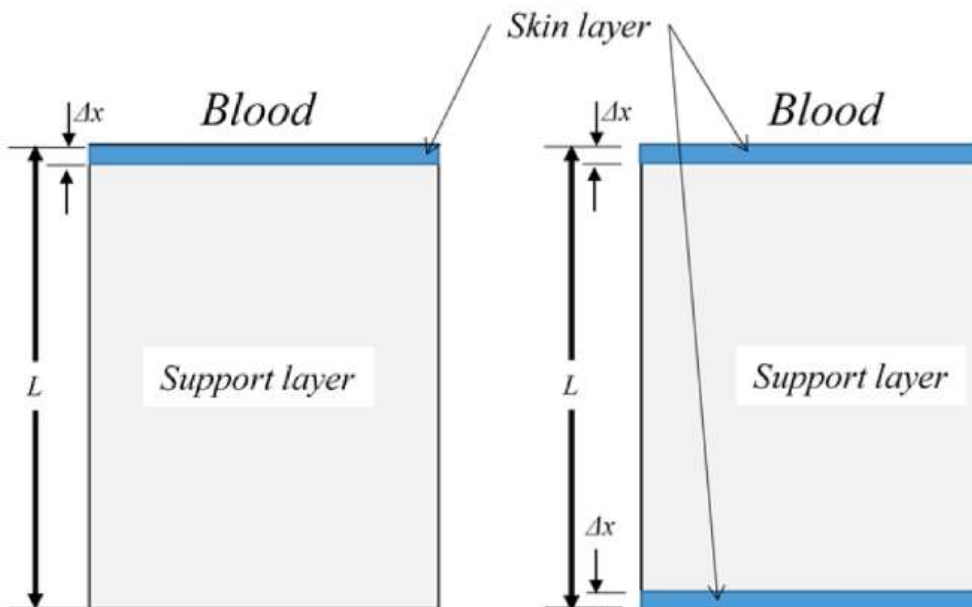
Excebrane – vitamin E coated cellulise; PEPA - polyethersulfone

Отличия симметричной и асимметричной мембраны



(a) Homogeneous membrane

Entirely dense membrane. Entire thickness contributes to the separation. eg. RC, CA, CDA, CTA, AN69®, PMMA, EVAL
Cellulose: $\Delta x = 7 \sim 20 \mu\text{m}$
PMMA: $\Delta x = 25 \mu\text{m}$



(b) Heterogeneous membrane #1

Composed of a dense skin layer with Δx and a support layer with $L - \Delta x$.
eg. PSf, PES, PAN
 $\Delta x = 0.5 \sim 2 \mu\text{m}$
 $L = 25 \sim 40 \mu\text{m}$

(c) Heterogeneous membrane #2

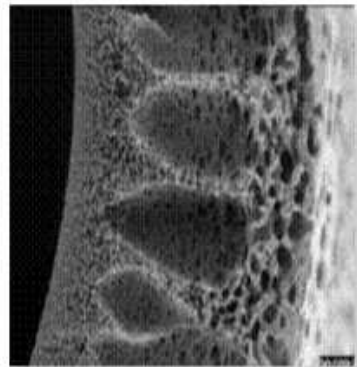
Composed of two dense skin layers inside and outside.
eg. PEPA
 $\Delta x = 0.5 \sim 2 \mu\text{m}$
 $L = 25 \sim 40 \mu\text{m}$

Классификация мембран по архитектуре



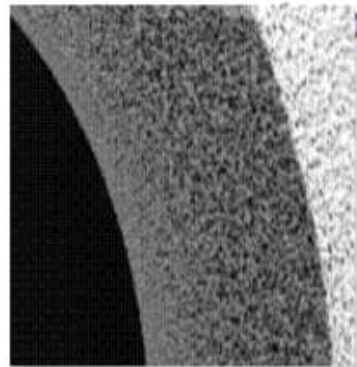
Трехслойная

Polyamix®
(Polyflux®)
Poracton®
(Revaclear)
Baxter



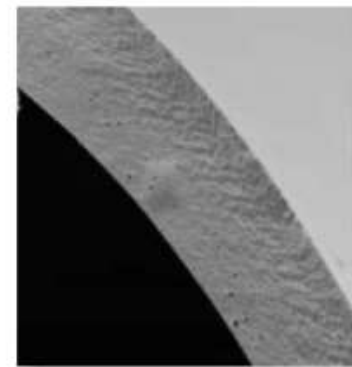
Губчатая

Helixone, Amembris (FX,
FX Cordiax, Xevonta)
Polysulfone
(FX classix, Diacap),
Polynephron (Elisio)



Гелевая

AN-69 (PAN)
Nephral/Evodial
Baxter

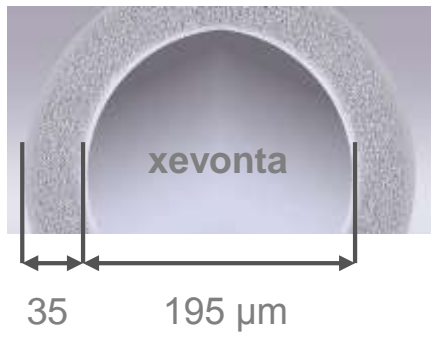
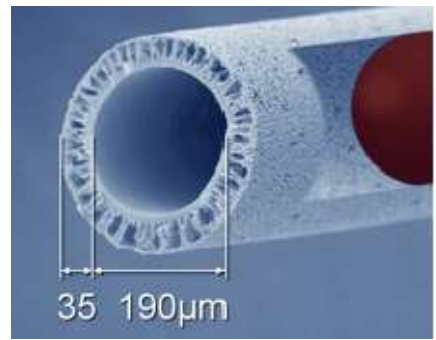
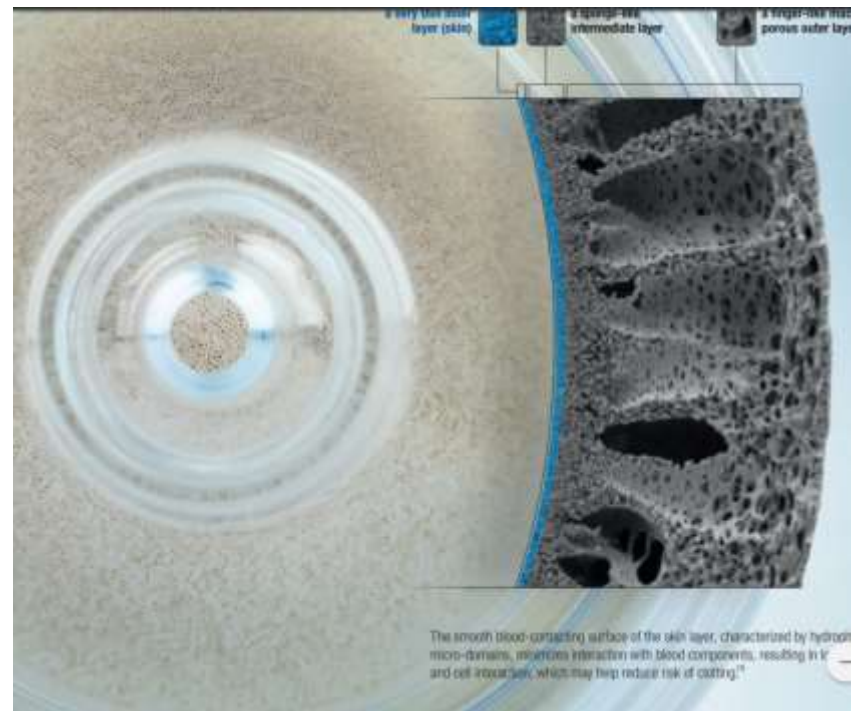
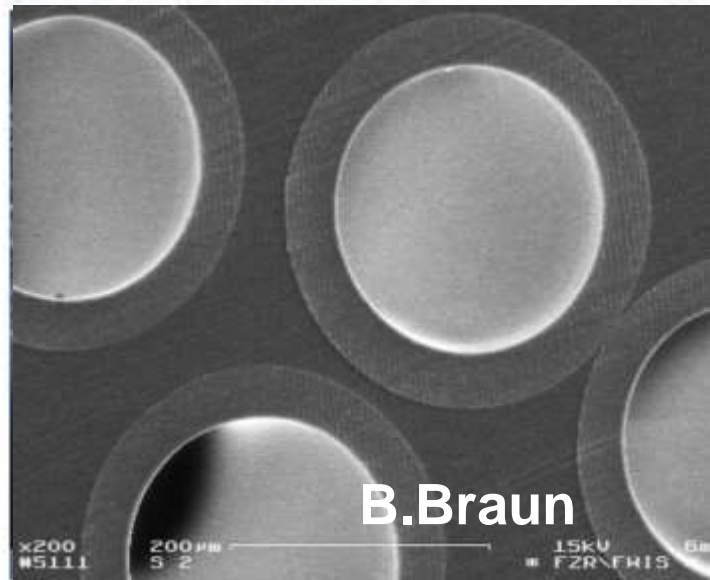


Структура мембраны полисульфон: асимметричная



Баланс между прочностью и сопротивлением

PES, PS и PAES- особенности



Мир современных гемодиализных мембран

- Низкопроницаемые мембраны LFHD
- **Низкопроницаемые мембраны с высоким КоА LFHHD**
- Высокопроницаемые мембраны HFHD
 - Покрытые мембраны (вит Е, гепарин), **технология Endexo**
 - Адсорбирующие белок мембраны
 - Сверхпроницаемые мембраны, или альбумин-проницаемые мембраны (НСО), допускающие потери белка (до 4 г)
- **Высокопроницаемые селективные мембраны HFHD, HDF**
- Высокопроницаемые мембраны с отсечкой больших средних молекул (МСО) HFHD (Увеличен размер пор = неизбежна потеря альбумина - какая потеря допустима?)

Расширенный гемодиализ - NDT 2018 Florence

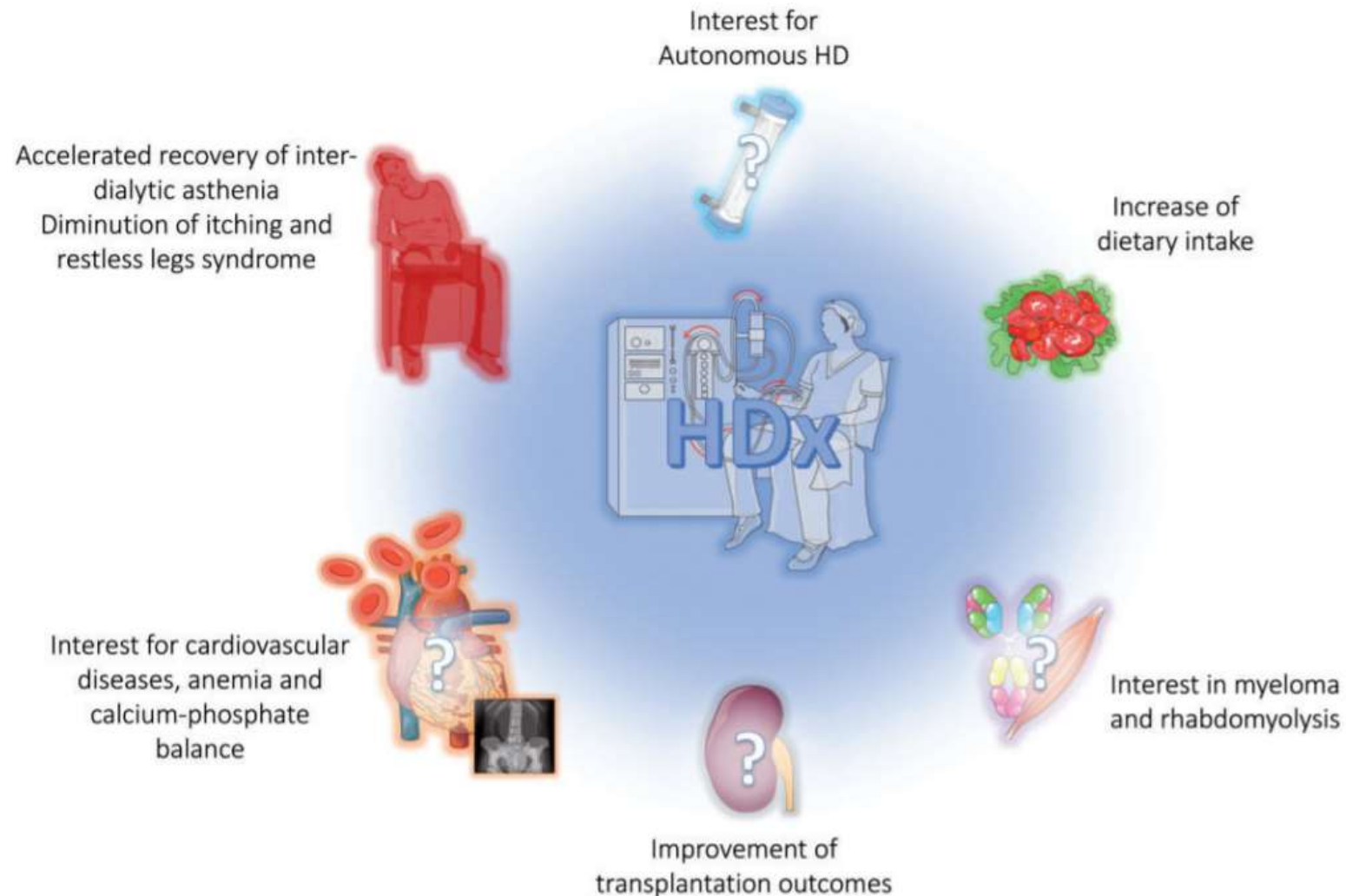


FIGURE 1: Potential development paths and clinical applications of HDx therapy.

Nevertheless, interventional studies are required to confirm or overturn these statements.

Expanded haemodialysis: news from the field

CLINICAL PRACTICE?

When?	Why?	Level of proof
When HDF is not possible or valuable		
<ul style="list-style-type: none"> • Difficulty to achieve the targeted post-reinjection volume • Logistical issues (single-needle puncture and other temporary vascular access malfunction, water loop maintenance . . .) 	HDx may have the same effectiveness of removal of middle molecules as HDF	No proof Real benefits are unknown, and further studies are needed
Pruritus and RLS		
<ul style="list-style-type: none"> • After the failure of all the routinely used medical interventions • After a well-conducted work-up for secondary causes 	HDx could improve the removal of larger uraemic toxins such as FLC, myoglobin	No proof Case report Real benefits are unknown, and further studies are needed
Asthenia and timeliness of recovery after a HD session		
<ul style="list-style-type: none"> • Based on patient's grievances 	Better biocompatibility?	No proof Case report

Continued

When?	Why?	Level of proof
	Role of large middle molecules?	Real benefits are unknown, and further studies are needed
Cardiovascular and transplantation outcomes		
<ul style="list-style-type: none"> • Not defined yet 	Better removal of large middle molecules?	No proof Real benefits are unknown, and further studies are needed
Self-care haemodialysis		
<ul style="list-style-type: none"> • Whenever HDx is medically appropriated 	Better removal of uraemic toxins such as high flux HD?	No proof Real benefits are unknown, and further studies are needed

Received: 31 January 2019

Revised: 24 April 2019

Accepted: 26 April 2019

DOI: 10.1111/aor.13480




MAIN TEXT ARTICLE

Artificial
Organs



WILEY

High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and postdilution online hemodiafiltration

Francisco Maduell¹  | Lida Rodas¹ | José Jesús Broseta¹ | Miguel Gómez¹ |
Marc Xipell Font¹  | Alicia Molina¹ | Enrique Montagud-Marrahi¹ | Elena Guillén¹ |
Marta Arias-Guillén¹  | Nestor Fontseré¹ | Manel Vera Rivera¹ | Nayra Rico²

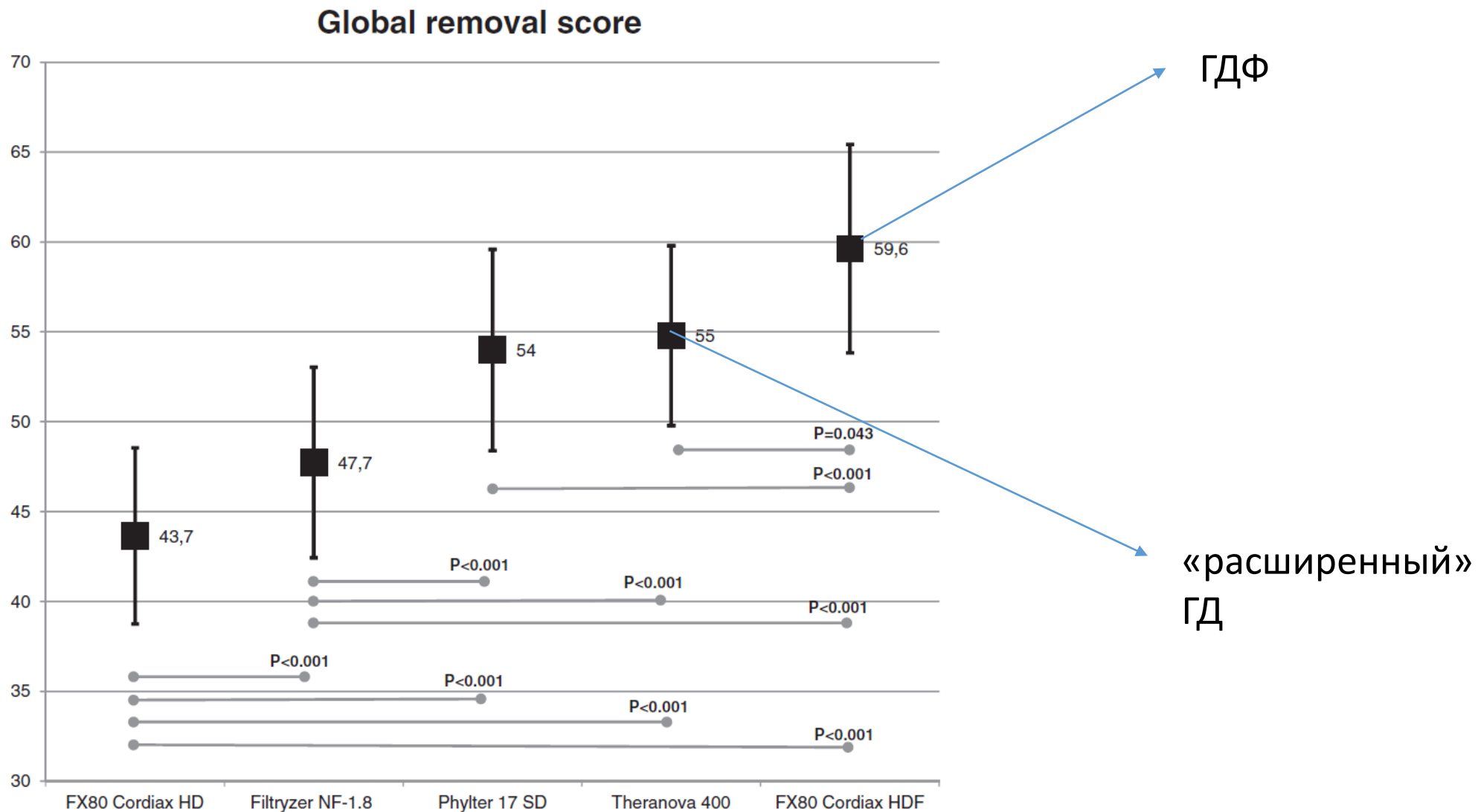


FIGURE 2 Global evaluation of removal efficacy for medium-size molecules and albumin loss in all study situations. (ANOVA for repeated data). Global removal score = $(\text{urea}_{\text{RR}} + \beta_2\text{-microglobulin}_{\text{RR}} + \text{myoglobin}_{\text{RR}} + \text{prolactin}_{\text{RR}} + \alpha_1\text{-microglobulin}_{\text{RR}} + \alpha_1\text{-acid glycoprotein}_{\text{RR}} - \text{albumin}_{\text{RR}}) / 6$

Clinical Study to Assess the Performance of a Novel Dialyzer with Endexo™ in ESRD Subjects

BACKGROUND

Surface modifying macromolecules (SMM) may improve the hemocompatibility of hemodialyzers in the development of heparin free hemodialysis (HD). The aim of this clinical trial was to assess the performance and safety of a new dialyzer using a novel fluorinated SMM additive (Endexo™) in ESRD Subjects.

METHODS

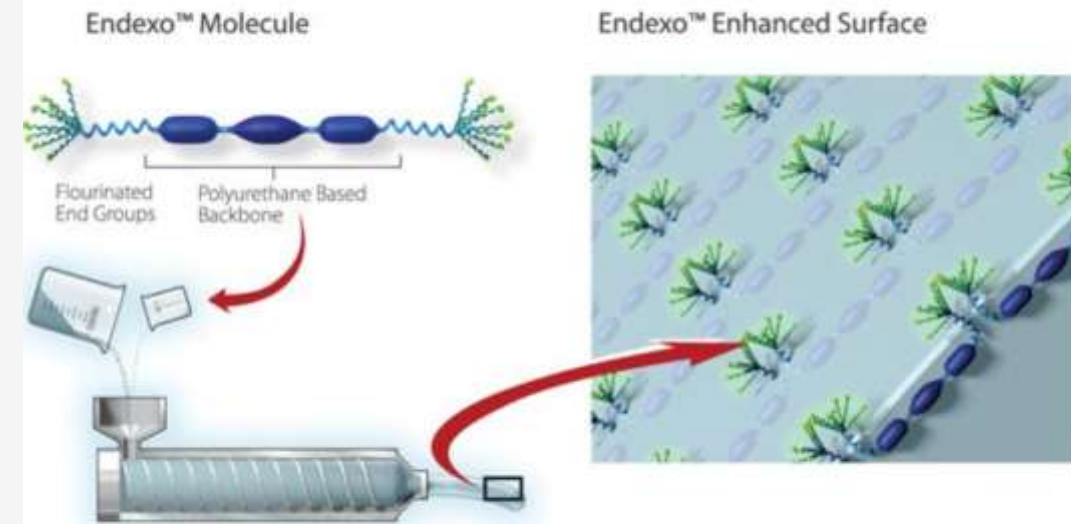
This prospective, sequential, multi-center, open-label study (NCT# 03536663) was designed according to the FDA's Guidance for the premarket testing of hemodialyzers. Adult subjects, prescribed thrice-weekly HD for at least 180 days, were enrolled at 3 HD clinics in the US. After completing 12 HD sessions (4 weeks) with an Optiflux® F160NR dialyzer (Opti), subjects received 36 HD sessions with the dialyzer with Endexo (EndX). Evaluated parameters included spKt/V, URR, albumin, β 2-microglobulin (β 2M), complement activation for Opti and EndX, and hemoglobin and platelet count for EndX only.

RESULTS

A total of 23 subjects (60.5±15.1 yr., BW 70.9±17.4 kg, 17 males) were enrolled and 17 subjects completed the study, 6 subjects were withdrawn due to missed visits not related to the dialyzers. Mean treatment times (208 vs. 207 min), blood flow rates (447.7 vs. 447.5 ml/min), dialysate flow rates (698.5 vs. 698.0 ml/min), URR (80%±8 vs. 80.2%±4.8) and spKt/V (2.0±0.43 vs. 1.9±0.31) were comparable for EndX and Opti, respectively. There was no evidence of overt complement activation as C5a and C3a levels remained unchanged from pre-HD, and a slight trend for increase in sC5b-9 levels at 30 min was observed for both dialyzers. Comparable increase in serum albumin was observed from pre to post HD, 7.45%±8.5 Opti and 7.40%±7.4 EndX, however, β 2M removal rate was 67% higher with EndX vs. Opti. Post-HD hemoglobin increased by 4.75%±8.2 vs. pre-HD (EndX), and post-HD platelet count decreased by 2.7%±5.6 vs. pre-HD (EndX). Three serious adverse events were reported, none of them were device related.

CONCLUSION

In a prospective, sequential, multi-center, open-label clinical trial, the Optiflux dialyzer and the novel dialyzer with Endexo were well tolerated with high URR and spKT/V. The β 2-microglobulin removal efficiency was 67% higher with the dialyzer with Endexo.



Endexo - технология

“If successful, I believe this would be one of the biggest changes in dialysis since we introduced the single-use dialyzer.”

DR. ROB KOSSMANN
CHIEF MEDICAL OFFICER
FRESENIUS MEDICAL CARE
NORTH AMERICA



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Review Article

Choosing a dialyzer: What clinicians need to know

Sabrina HAROON¹, Andrew DAVENPORT²

¹National University Hospital, UCL department of renal medicine and ²UCL Centre for Nephrology, Royal Free Hospital, University College London, London, UK

Технические характеристики диализатора

- Проницаемость (Поток)
 - Определяется как выведение $\beta 2$ микроглобулина.
 - Lowflux <10 мл / мин
 - Midflux 10-20 мл / мин
 - Highflux > 20 мл / мин
 - Супер хай-флакс
- Биосовместимость
 - Сумма специфических взаимодействий между кровью и мембранами диализатора
- Коэффициент площади массопереноса (KoA)
 - Проницаемость для диффузии
- Гидравлическая проницаемость (KUF)
 - Внутренние характеристики диализатора, которые регулируют скорость и объем потока жидкости через мембрану диализатора
 - Lowflux <20 мл / мин
 - Midflux 20-40 мл / мин
 - Highflux >40 мл / мин

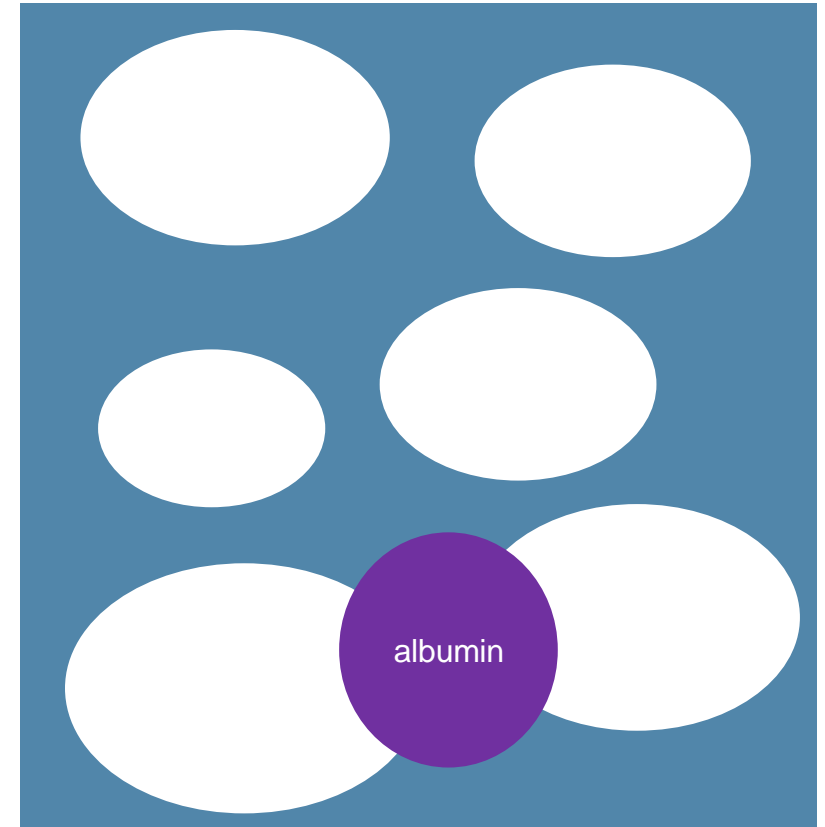
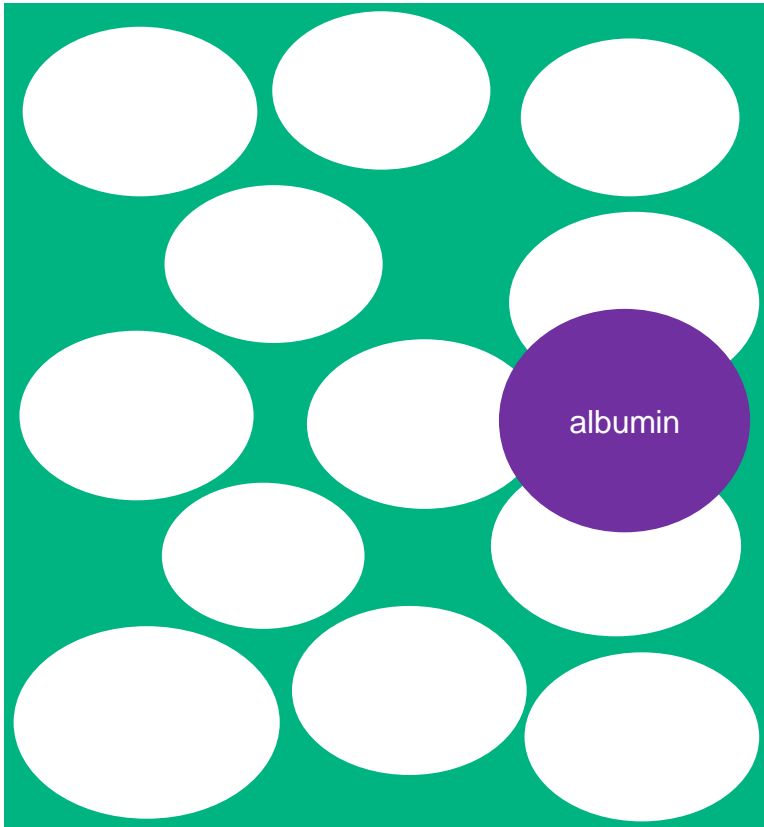
КОНЦЕПЦИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ/СЕЛЕКТИВНОСТИ

ВАЖНА ЛИ ТАКЖЕ ГИДРАВЛИЧЕСКАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ?

Проницаемость мембраны зависит от 3 факторов:

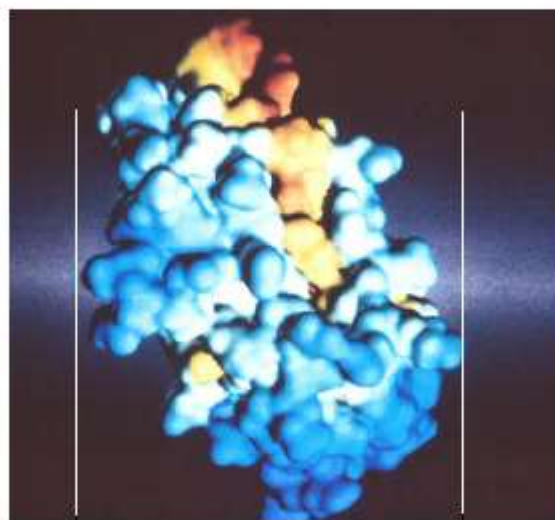
- Количество пор
- Размер пор
- Дисперсия в размере пор

Общая проницаемость зависит от накопленной площади всех пор (общая открытая площадь)



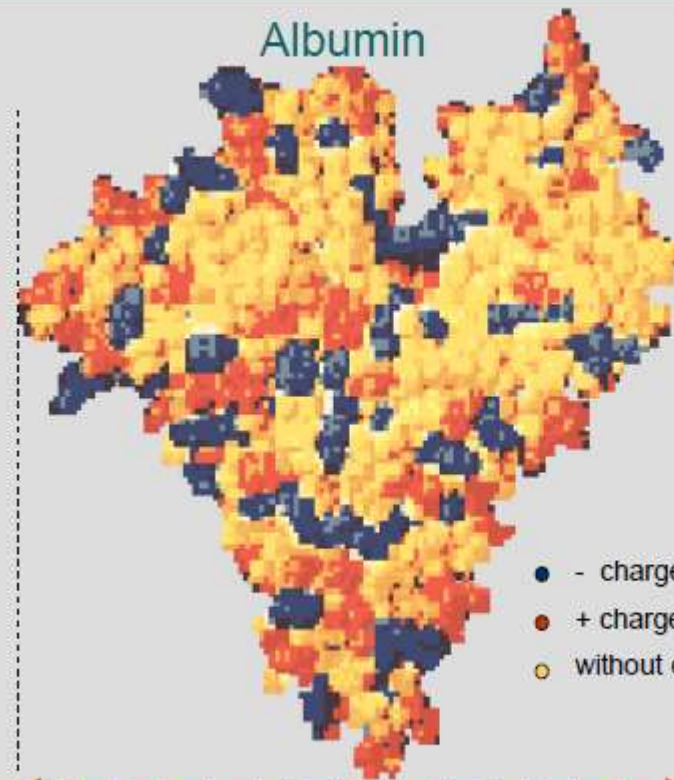
Белки крови и их размеры

β -2 Microglobulin



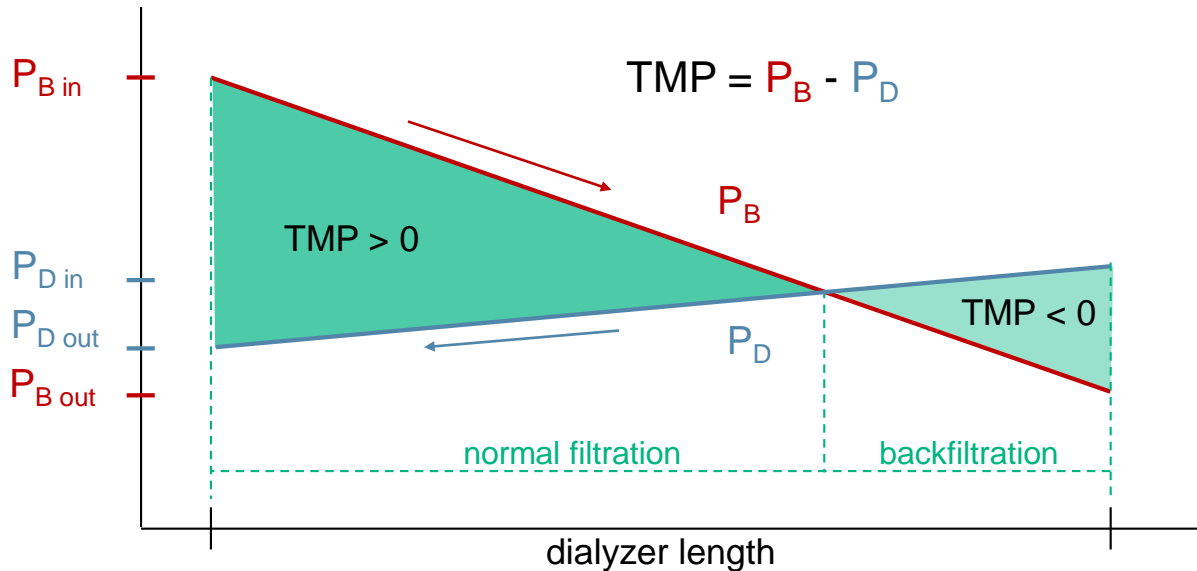
4,5 x 2,5 x 2,0 nm

Albumin



14 x 4 nm

ОБРАТНАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ КАК ЭТО РАБОТАЕТ



P_B : давление со стороны крови TMP: давление на мембрану
 P_D : давление со стороны диализата

Давление внутри диализатора всегда выше на входе крови по сравнению с выходом крови. То же самое верно для входа и выхода диализата.

В диализаторах с высоким потоком в некоторой точке кривые давления диализата и стороны крови пересекаются, что означает, что TMP становится отрицательным. Это позволяет диализату переходить из диализата в кровь (обратная фильтрация).

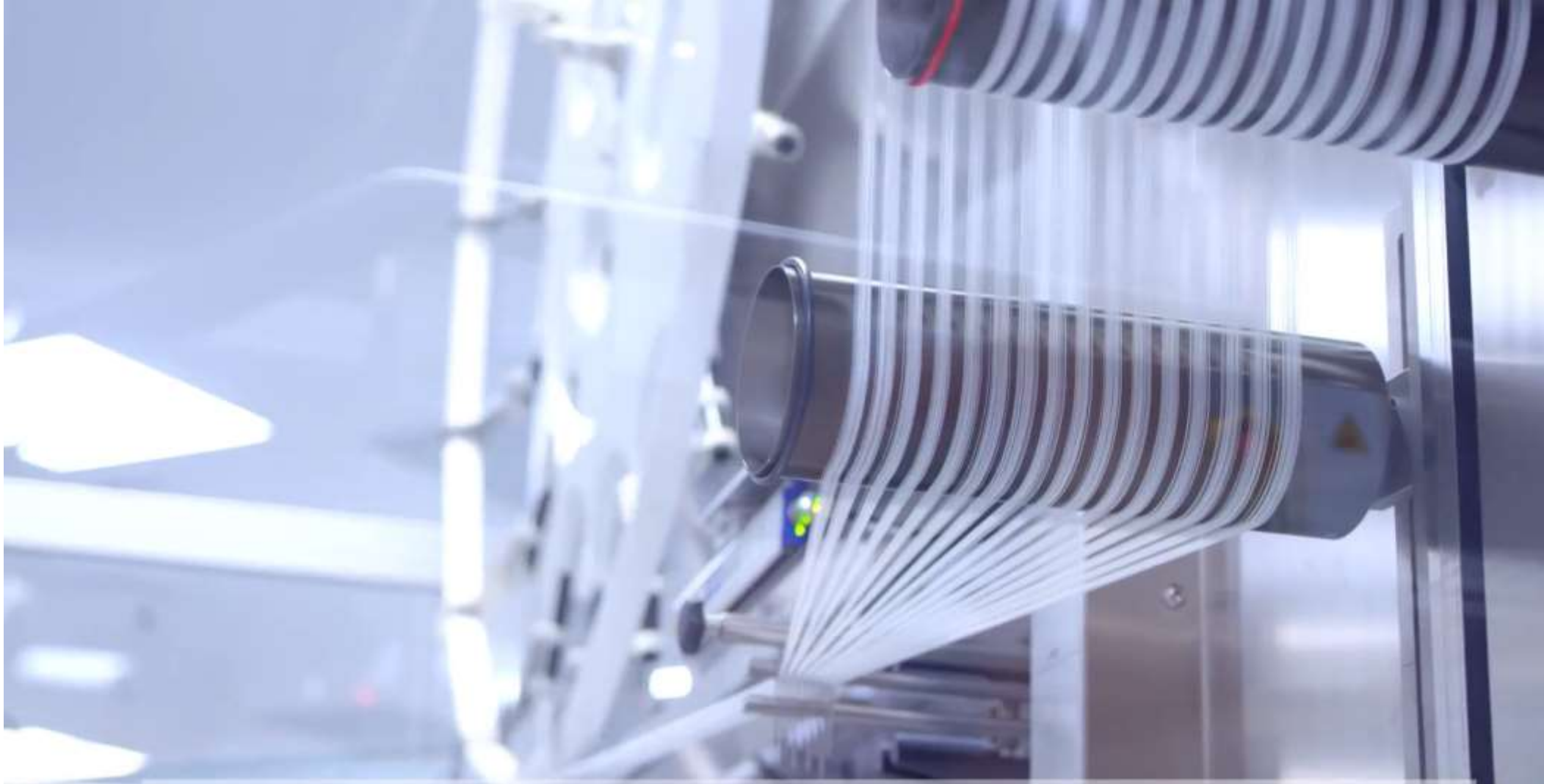
Это усиливает конвекционный компонент транспорта.

TABLE
4.1

Specifications of Selected Dialyzers and Hemofilters (continued)

Manufacturer	Model	Surface Area (m ²)	Membrane	Sterilization	Performance				
					K _{UF} (mL/h per mm Hg)	Urea CI Q _B = 200 mL/min	Urea CI Q _B = 300 mL/min	K _{CA} (mL/min)	
		LOPS 10	2.0	Polysulfone	Gamma	13.7	194	258	1,005
		HIPS 10	1.0	Polysulfone	Gamma	34.0	180	223	619
		HIPS 12	1.2	Polysulfone	Gamma	42.0	186	238	731
		HIPS 15	1.5	Polysulfone	Gamma	50.0	190	245	839
		HIPS 18	1.8	Polysulfone	Gamma	55.0	192	250	911
		HIPS 20	2.0	Polysulfone	Gamma	58.0	194	253	1,005
	xevonta	Lo 10	1.0	Polysulfone	Gamma	8.0	184	236	680
		Lo 12	1.2	Polysulfone	Gamma	9.0	189	249	812
		Lo 15	1.5	Polysulfone	Gamma	10.0	194	267	1083
		Lo 18	1.8	Polysulfone	Gamma	12.0	196	276	1292
		Lo 20	2.0	Polysulfone	Gamma	14.0	198	281	1450
		Lo 23	2.3	Polysulfone	Gamma	15.0	199	285	1614
		Hi 10	1.0	Polysulfone	Gamma	58.0	186	241	847
		Hi 12	1.2	Polysulfone	Gamma	69.0	191	255	1003
		Hi 15	1.5	Polysulfone	Gamma	87.0	197	272	1312
		Hi 18	1.8	Polysulfone	Gamma	99.0	198	281	1536
		Hi 20	2.0	Polysulfone	Gamma	111.0	199	287	1725
BAXTER	PSN	120	1.2	Polysynthane	ETO	6.7	180	228	619
		140	1.4	Polysynthane	ETO	7.6	184	237	689
	CA	110	1.1	Cellulose acetate	ETO or Gamma	5.3	176	215	562





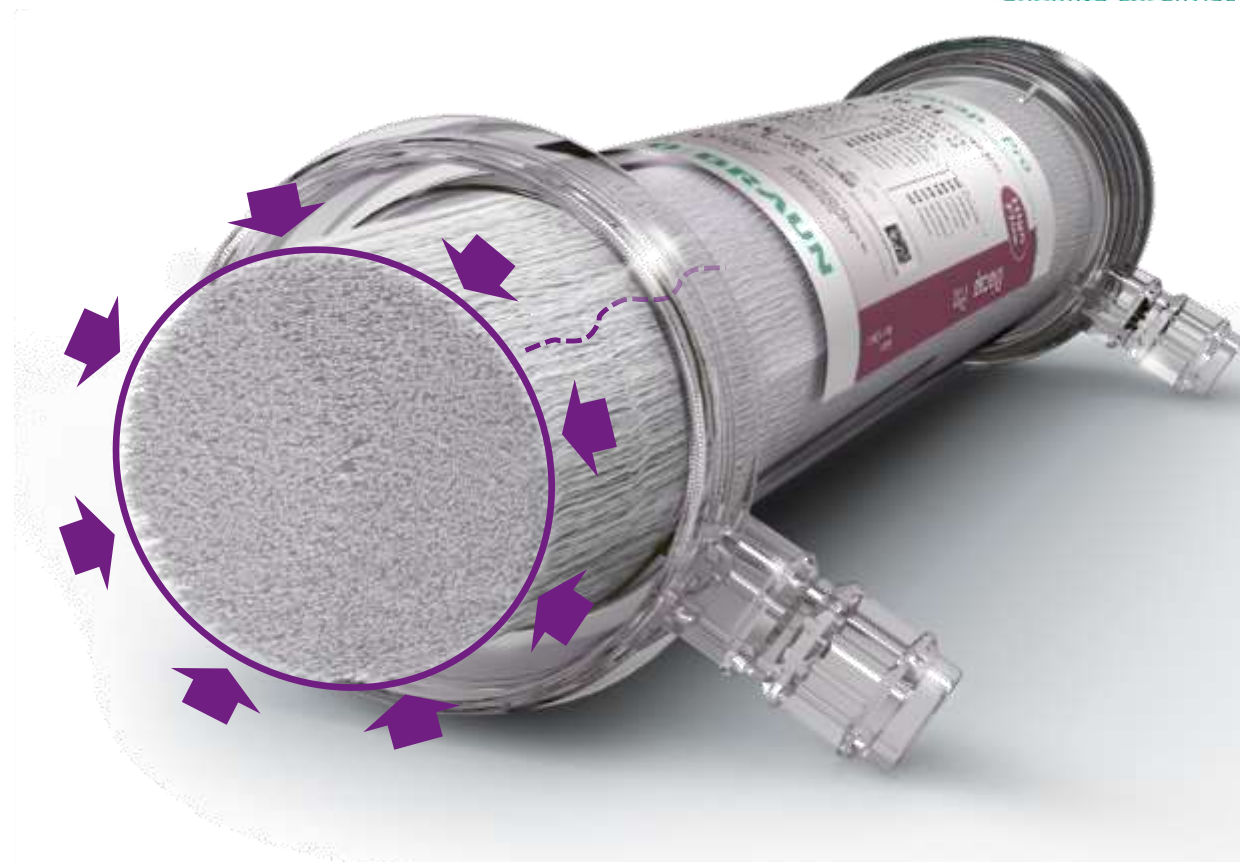


Diascap Pro

УНИКАЛЬНЫЙ ПРОДУКТ

**ВЫСОКАЯ ПЛОТНОСТЬ
ВОЛОКОН**
Больше волокон в меньшем объеме

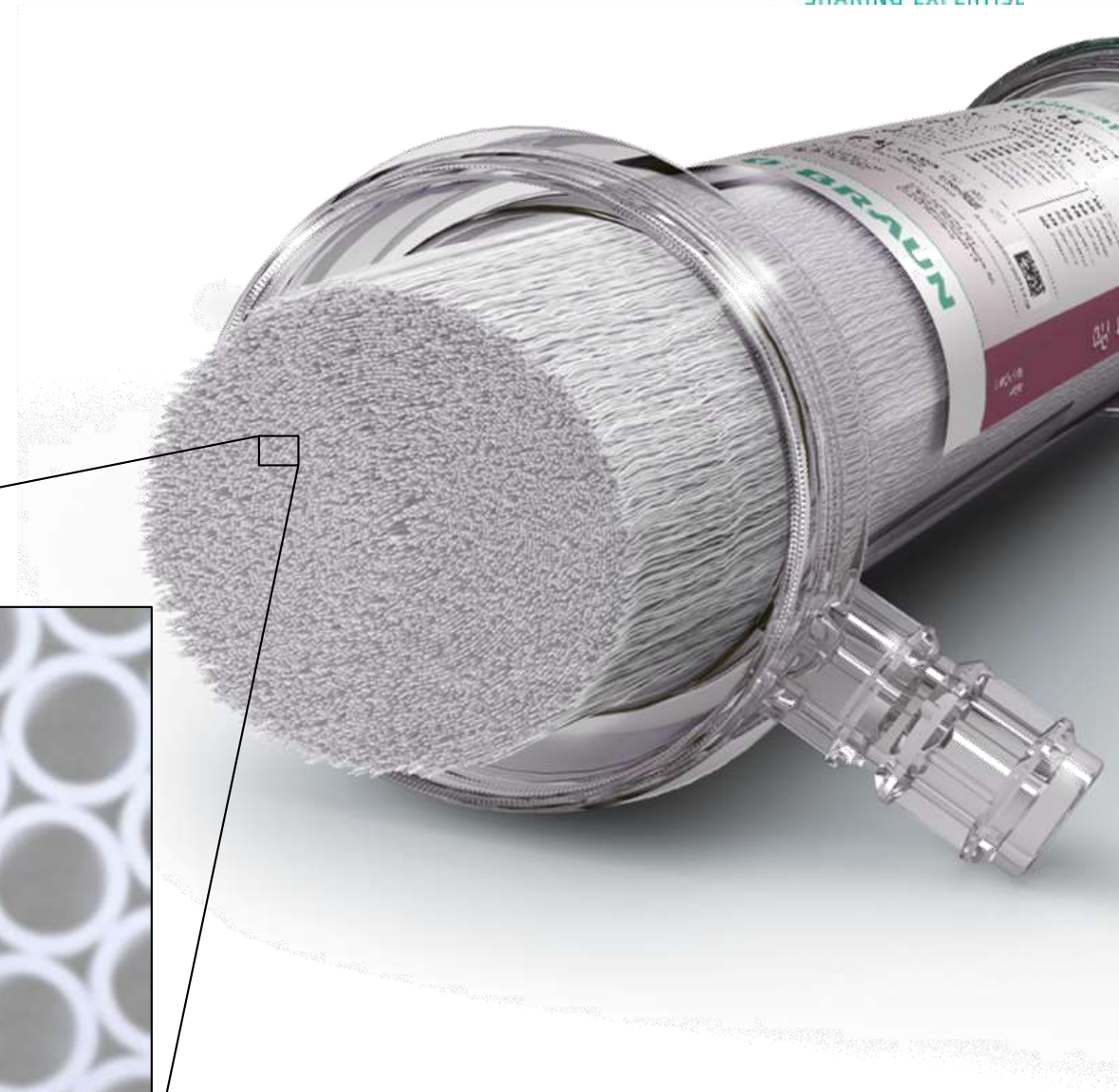
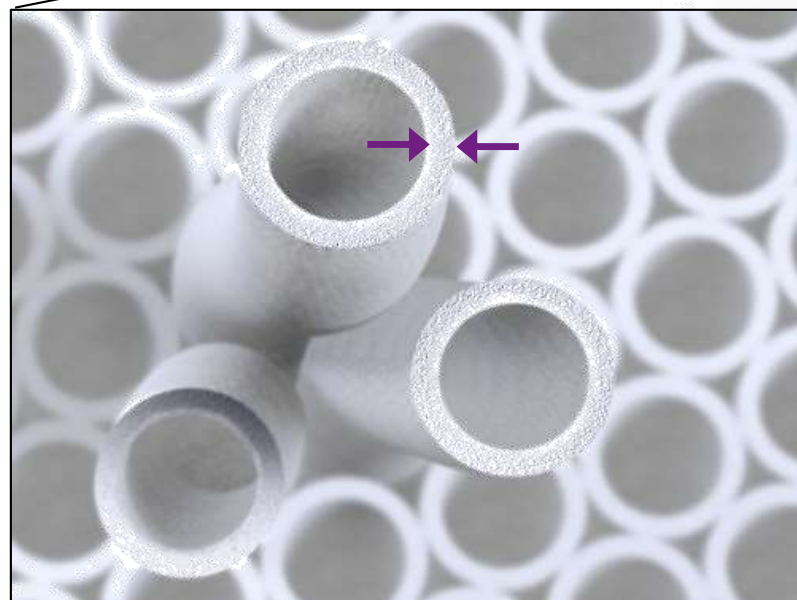
ВОЛНИСТОСТЬ ВОЛОКНА
Улучшение потока крови и омывания
волокна



Diascap Pro

УНИКАЛЬНЫЙ ПРОДУКТ

УМЕНЬШЕНИЕ ТОЛЩИНЫ
СТЕНКИ КАПИЛЛЯРА
Улучшение диффузии



КУФ – ГИДРАВЛИЧЕСКАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

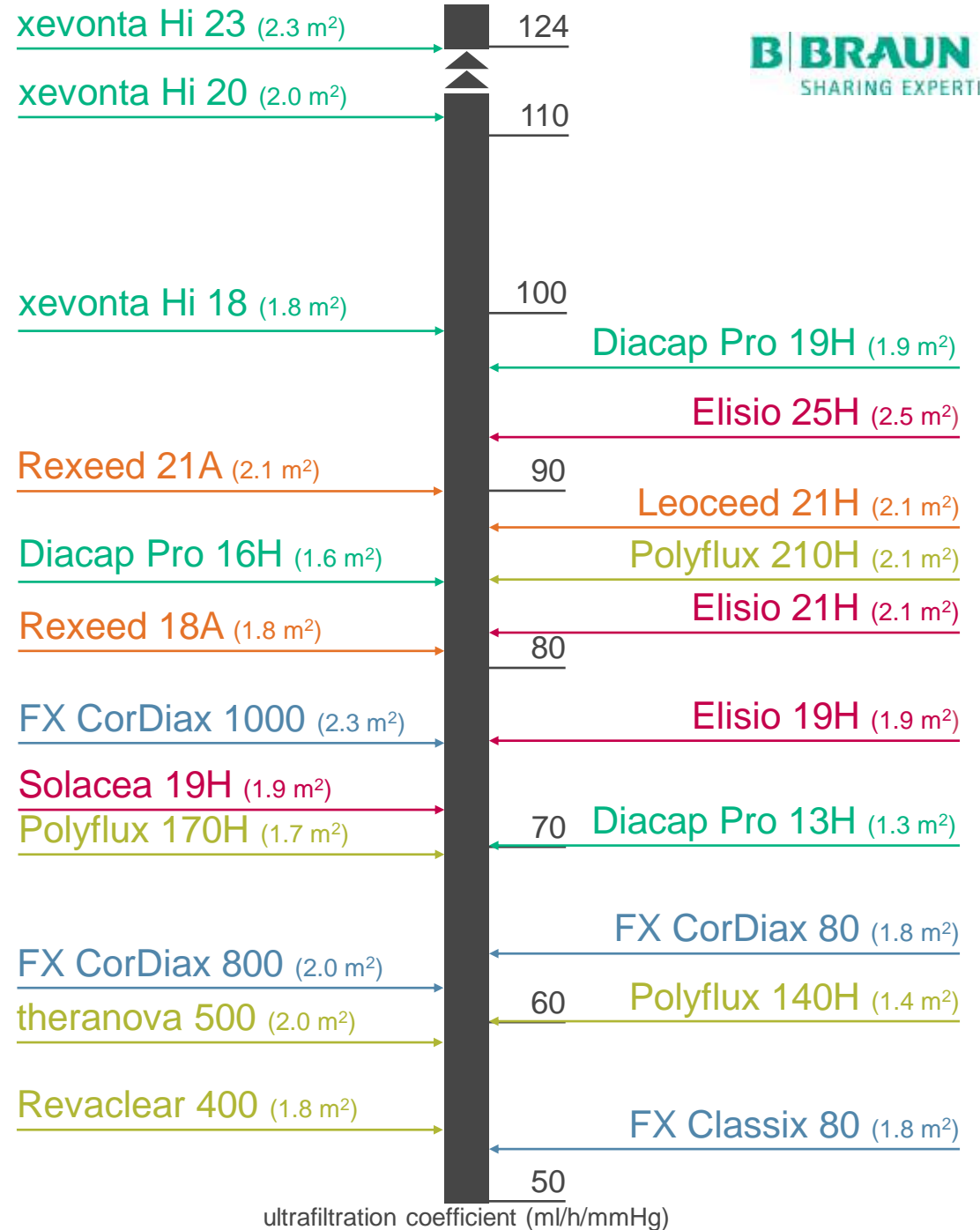
Сравнения лучших диализаторов

Синтетические диализаторы хай-флакс:

1. B. BRAUN
2. ASAHI
3. BAXTER
4. NIPRO
5. FRESENIUS

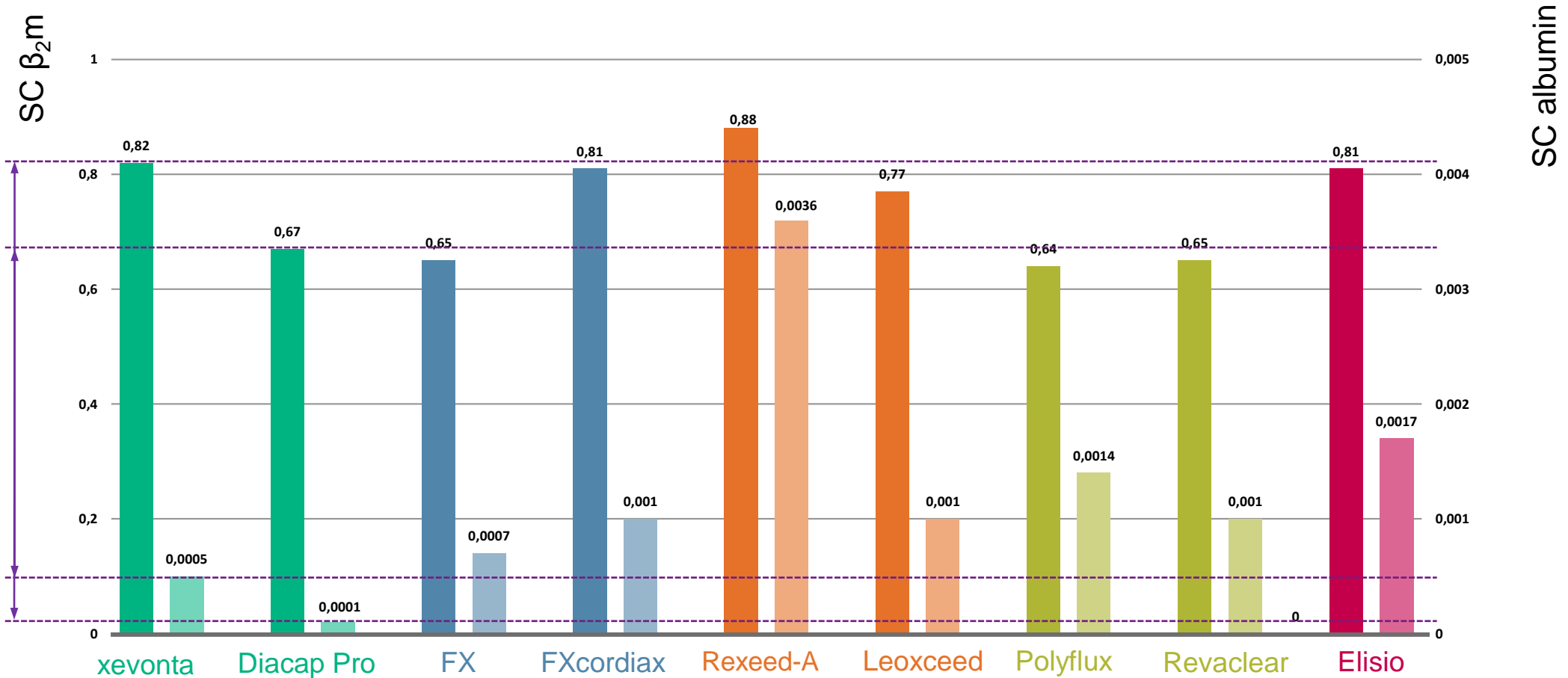
B. Braun предлагает два самых высокопоточных диализатора :

xevonta and **Diacap Pro**



Коэффициент просеивания

ПОВТОРНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ ВЫСОКОПРОНИЦАЕМЫХ ДИАЛИЗАТОРОВ



Xevonta and Diacap Pro предлагают самые высокие диапазоны между устранением of β_2m и удержанием альбумина.

DIACAP PRO

УНИКАЛЬНЫЙ ПРОДУКТ

Diacap Pro low flux

PERFORMANCE DATA

		Pro 13L			Pro 16L			Pro 19L		
Blood flow (Q _B) ml/min		200	300	400	200	300	400	200	300	400
Clearance Dialysate flow = 500 ml/min Ultrafiltration flow (Q _F) = 0 ml/min	Urea	192	257	295	195	269	310	196	276	321
	Creatinine	182	228	256	189	242	277	193	254	290
	Phosphate	150	175	188	158	187	203	167	203	223
	Vitamin B ₁₂	90	101	104	102	112	118	109	125	133
Ultrafiltration coefficient (ml/h/mmHg)		11			14			17		
KoA urea (Q _B = 300 ml/min)		916			1123			1292		
Article number		720DL13			720DL16			720DL19		

DIACAP PRO

УНИКАЛЬНЫЙ ПРОДУКТ

Diacap Pro high flux PERFORMANCE DATA

		Pro 13H			Pro 16H			Pro 19H		
Blood flow (Q _B) ml/min		200	300	400	200	300	400	200	300	400
Clearance Dialysate flow = 500 ml/min Ultrafiltration flow (Q _F) = 0 ml/min	Urea	194	263	303	196	270	322	197	280	332
	Creatinine	185	236	269	189	248	284	194	260	305
	Phosphate	178	220	249	184	230	261	186	242	278
	Vitamin B ₁₂	133	151	167	143	166	183	150	180	202
	Inulin	86	92	101	96	106	116	102	117	128
	Cytochrome C	65	73	75	72	81	86	80	90	95
S. C. (Sieving Coefficient) Q _B = 300 ml/min Q _F = 60 ml/min	Inulin				1.0					
	β ₂ -microglobulin				0.7					
	Albumin				< 0.001					
Ultrafiltration coefficient (ml/h/mmHg)		70			85			97		
KoA urea (Q _B = 300 ml/min)		1010			1145			1415		

Xevonta 23 1900

REVACLEAR: снижение риска тромбирования

Благодаря гладкой поверхности
заливки снижено трение¹

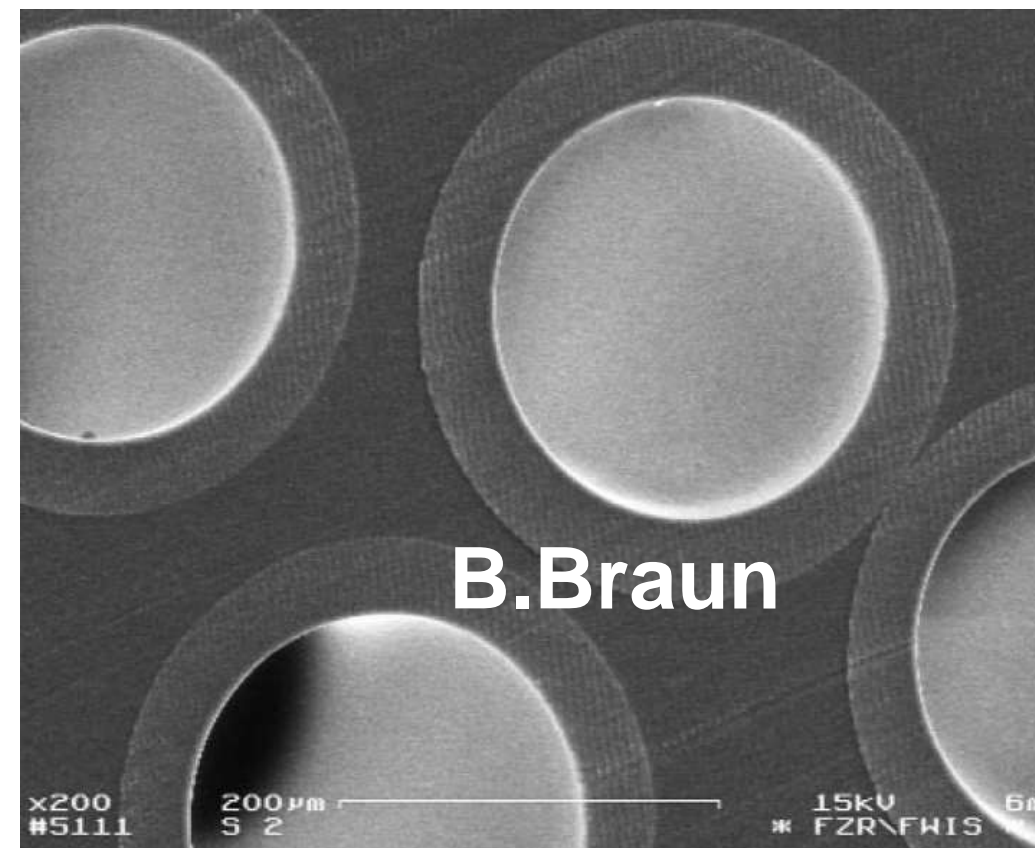


Гладкая поверхность мембраны¹



Снижена активация факторов
свёртывания^{1,2}





High permeability.
Low albumin loss.

0.8 ± 0.2 g/session
albumin loss^a for
xevonta Hi 18

24.5 ± 0.6 l
convective volume^a for xevonta Hi 18

β_2 m reduction rate^b for xevonta Hi 23

84%

124

ml/h/mmHg

ultrafiltration coefficient^c for xevonta Hi 23

<0.001

albumin sieving coefficient^d for xevonta Hi

66%

myoglobin reduction rate^e
for xevonta Hi 23

>0.8

β_2 m sieving
coefficient^f
for xevonta Hi

99
ultrafiltration coefficient^g
for xevonta Hi 18
ml/h/mmHg

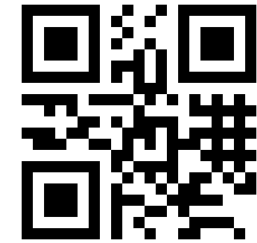


WHAT DID HE SAY?

- Биосовместимые полимерные мембраны лоу-флакс по-прежнему востребованы у отдельных категорий больных
- Нет проблем с удалением малых молекул, за исключением мембран низкого качества
- Все больше научных данных за использование мембран хай-флакс и ГДФ он-лайн (обязательное условие – ультрачистый диализат!!!)
- Мембраны хай флакс завоевали мир (доля свыше 80%)
- Коэффициент просеивания для средних молекул и клиренс бета-2-МГ становятся важными компонентами выбора мембраны хай-флакс
- Высокий КУФ необходим для достижения целевого конвекционного объема
- Высокопроницаемые селективные мембраны диализаторов Ксевонта и Диакап-Про обеспечивают удобство и наиболее широкий спектр применения (ХФГД с большим объемом внутренней фильтрации, ГДФ- онлайн с высоким конвекционным объемом), при этом минимизируя потери альбумина.



Let's share expertise
and learn more at



Давайте делиться опытом
и узнавать больше на ресурсе

www.bbraun.com

СПАСИБО
ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ

