



В ПОИСКЕ ПУТЕЙ РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Вишневский К.А.

Нужно ли искать пути расширения возможностей терапии ГД?

- Стандартный диализ 3 раза в неделю по 4 часа:
 - Не позволяет снизить высокий уровень смертности и уменьшить частоту госпитализаций
 - Не ведет к существенному улучшению качества жизни
 - Существенно увеличивает расходы на лечение
 - Не позволяет контролировать гиперфосфатемию
 - Часто не позволяет контролировать гипертензию
 - Ведет к быстрому снижению остаточной функции почек (по сравнению с ПД)
 - Часто ведет к увеличению рисков гемодинамической нестабильности (по сравнению с ПД)
 - Высокая потребность в ЭПО
 - Увеличивает риски инфекции
 - Неудовлетворительное удаление средне- и высокомолекулярных веществ



НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОГО ГД И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Средне- и высокомолекулярные вещества, недостаточно удаляемые стандартным ГД и их негативные эффекты

Вещество	Молекулярная масса, Да	Эффект
β-2М	12,000	Амилоидоз
Лептин	16,000	БЭН
Миоглобин	17,000	Органые поражения
κ-СЛЦ	23,000	Токсичность
Пролактин	23,000	Бесплодие
Интерлейкин-6	25,000	Воспаление
Гепсидин	27,000	Анемия
Связанный р-крезол	33,500	СС токсичность
Пентраксин-3	43,000	Белок острой фазы
λ-СЛЦ	45,000	СС токсичность
TNF-α	51,000	Воспаление



СРЕДНЕ-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, В ОТНОШЕНИИ КОТОРЫХ ПОДТВЕРЖДЕНА СВЯЗЬ С ВОСПАЛЕНИЕМ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

молекула	МВ, кДа	биологическая роль в физиологических условиях	кратность повышения при ХПН
цитокины			
интерлейкины IL-18, IL-6, IL-1 β , ФНО- α	18-28	провоспалительная	2-5
белки			
растворимый рецептор ФНО-1 и -2	17-30	ограничивает активность ФНО- α	3-10
пентраксин-3	40	активация комплемента, активность макрофагов	2-7
УКЛ-40 (CHI3L1)	40	локальный воспалительный ответ	2-5
β -следовой протеин	26	активирует простаноиды	>35
фактор комплемента D	24	альтернативный путь	4-17
адипокины			
адипонектин	30	регуляция глюкозы и окисления жирных кислот	2-3
висфатин (NAMPT)	52	ангиогенез и пролиферация эндотелия	3-6
лептин	16	регуляция аппетита и запасов энергии	3-4
факторы роста			
сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	34	пролиферация эндотелия, миграция и дифференциация	2
FGF-2	18	ангиогенез	5-20
FGF-23	32	обмен фосфатов	>200
гормоны и другие			
пролактин	23	разнообразная	2-4
конечные продукты гликирования	<1-70	неизвестна	2-20

ФНО – фактор некроза опухоли, FGF – фактор роста фибробластов

Румянцев А.Ш. Нефрология и диализ. 2019. 21(2):105-261.

Wolley MJ, Hutchison CA. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii6-iii11.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕРАПИИ ГД

- Увеличение продолжительности сеансов
- Увеличение частоты процедур
- Сочетание методик: ГД + ПД
- Высокопоточный ГД
- Применение ГДФ
- Применение мембран с сорбционными свойствами
- Использование мембран с со средней точкой отсечки (medium cut-off (МСО) membrane)



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СЕАНСА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Увеличение времени диализа с 4 до 8 часов позволяет значительно повысить экстракцию мочевины, креатинина, фосфора и β_2 -микроглобулина¹
- Продолжительность диализа более 240 минут была связана с более низким относительным риском смерти (ОР=0,81; $p=0,0005$); увеличение продолжительности ГД на каждые 30 минут приводило к снижению смертности на 7%²



1. Eloot S et al. Kidney Int. 2008; 73: 765–70
2. Saran R et al. Kidney Int. 2006; 69: 1222–8

НЕДОСТАТКИ ПРОДЛЕННОГО ДИАЛИЗА

- Ограниченная доступность в диализных центрах – логичность применения в виде домашнего ночного ГД
- Проблема комплайнса
- Увеличение стоимости лечения
- Расширенное использование гепаринов = увеличение риска кровотечения
- Невозможность применения в странах с ограниченным доступом к ЗПТ

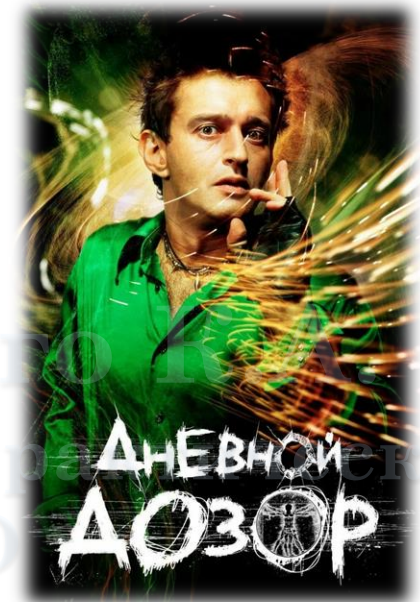


ЧАСТОТА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ. ДНЕМ...

- В сравнении со стандартным режимом (2,5-4 часа 3 раза в неделю) учащенные режим (1,5-2,75 часа 6 раз в неделю) в дневное время демонстрирует:

- существенное увеличение дозы диализа
- лучший контроль гипертензии
- лучший контроль гиперфосфатемии
- снижение выраженности ГЛЖ
- снижение смертности
- улучшение качества жизни

Frequent Hemodialysis Network (FHN):



...А НОЧЬЮ НАДО СПАТЬ

- На фоне учащенного ночного диализа наблюдалось:

- незначительное увеличение дозы
- улучшение контроля фосфатов
- улучшение контроля АГ
- использование данного метода не приводило к улучшению качества жизни и
- вело к увеличению смертности

Frequent Hemodialysis Network (FHN):



НЕДОСТАТКИ УЧАЩЕННОГО ДИАЛИЗА



- При диализе в центре – существенное увеличение числа визитов = снижение мобильности пациентов = снижение качества жизни
- Проблема комплайнса
- Увеличение стоимости лечения
- Увеличение нагрузки на персонал
- Более частое использование сосудистого доступа = увеличение риска его дисфункции
- Более частое использование гепаринов = увеличение риска кровотечения
- Логичность применения при домашнем ГД
- Невозможность применения в странах с ограниченным доступом к ЗПТ



СОКРАЩЕНИЕ ДЛИННОГО МЕЖДИАЛИЗНОГО ИНТЕРВАЛА

	на 3-разовом диализе	на 4-разовом диализе	различия
артериальная гипертензия, мм рт.ст., эффект у 12 из 12 – (100%)	сист. 151 (145÷156) диаст. 88 (84÷94)	140 (132÷156) 84 (82÷88)	$p < 0,03$ $p < 0,05$
гиперфосфатемия >1,78 ммоль/л, эффект у 11 из 12 – (92%)	67% (2,15±0,54)	23% (1,52±0,70)	$p = 0,005$
частота гипотоний, эффект у 8 из 11 – (73%)	1,1±0,3	0,7±0,4	$p = 0,002$
междиализные прибавки веса, кг (% от массы тела), эффект у 15 из 16 – (94%)	2,6±0,4 (4,1%)	1,9±0,3 (3%)	$p < 0,001$
скорость ультрафильтрации, мл/час/кг массы тела	10,2±2,4	7,4±2,1	$p < 0,001$
гемоглобин, г/л	111±14	109±12	NS
доля пациентов с Hb <100 / >120 г/л	18% / 25%	12% / 23%	NS
доза эритропоэтина, МЕ/кг/нед.	77±31	62±23	$p = 0,1$
доза в/в сахара железа, мг/нед.	52±10	56±12	NS
spKt/V	1,49±0,24	1,47±0,22	NS
eKt/V	1,32±0,22	1,31±0,24	NS
stdKt/V	2,60±0,32	3,44±0,38	$p < 0,001$

КОНВЕКЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ



НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГДФ

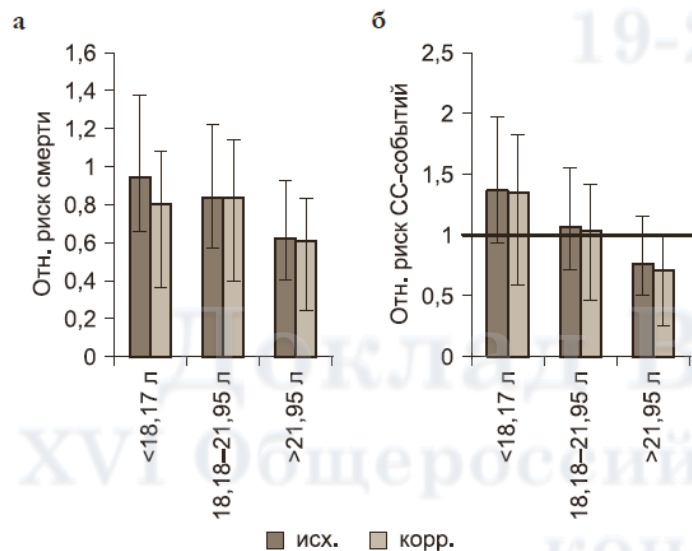
- Снижение уровня β -2 МГ – профилактика амилоидоза¹
- Увеличение элиминации фосфатов – снижение выраженности гиперфосфатемии^{2,3}
- Снижение уровня медиаторов воспаления⁴
- Снижение FGF-23⁵
- Улучшение контроля анемии⁶
- Снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии^{7,8}
- Снижение концентрации свободных легких цепей⁹

1. Nakai S et al. Am J Kidney Dis. 2001 Oct; 38(4 Suppl 1):S212-6.
2. Lornoy W et al. J Ren Nutr. 2006 Jan; 16(1):47-53.
3. Penne EL et al. Am J Kidney Dis. 2010 Jan; 55(1):77-87.
4. Panichi V et al. Nephrol Dial Transplant. 2008 Jul; 23(7):2337-43.
5. Patrier L et al. J Nephrol. 2013 Mar-Apr; 26(2):342-9.
6. Panichi V et al. Nephrol Dial Transplant. 2015 Apr; 30(4):682-9.
7. Maduell F et al. J Am Soc Nephrol 24: 487–497, 2013
8. Morena M et al. Kidney Int 91: 1495–1509, 2017
9. Bourguignon C et al. J Nephrol. 2016 Apr;29(2):251-257.

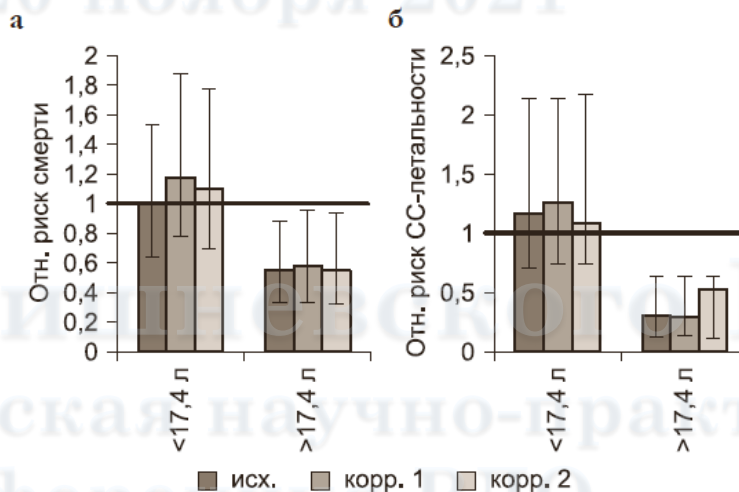


ОСНОВНОЕ – ОБЪЕМ ЗАМЕЩЕНИЯ

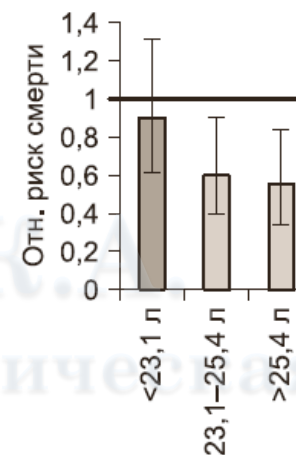
Posthoc-анализ исследования
CONTRAST



Posthoc-анализ Турецкого
исследования on-line ГДФ



Posthoc-
анализе
ESHOL



Цель: более 20–24 литров за сеанс



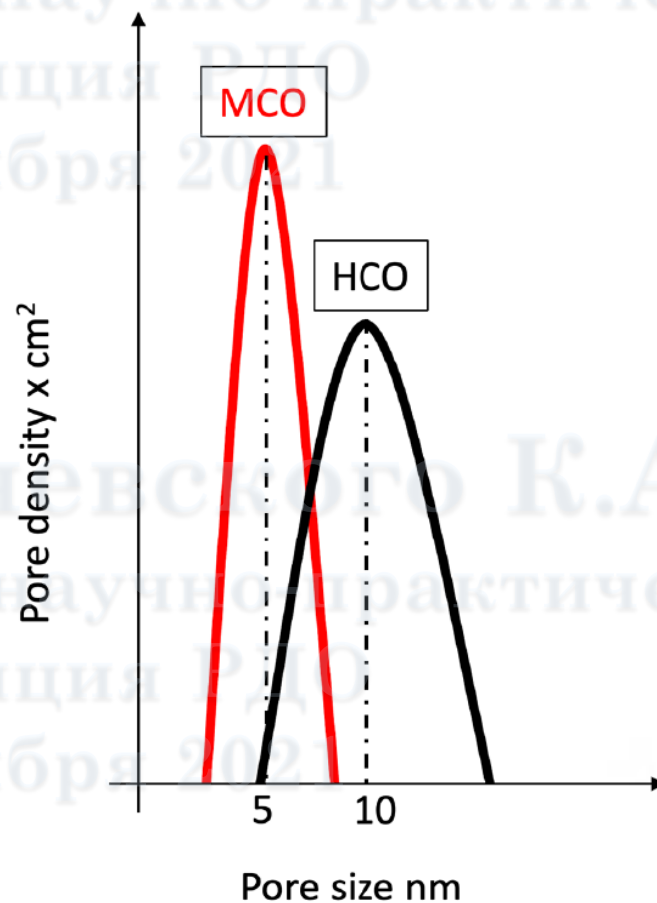
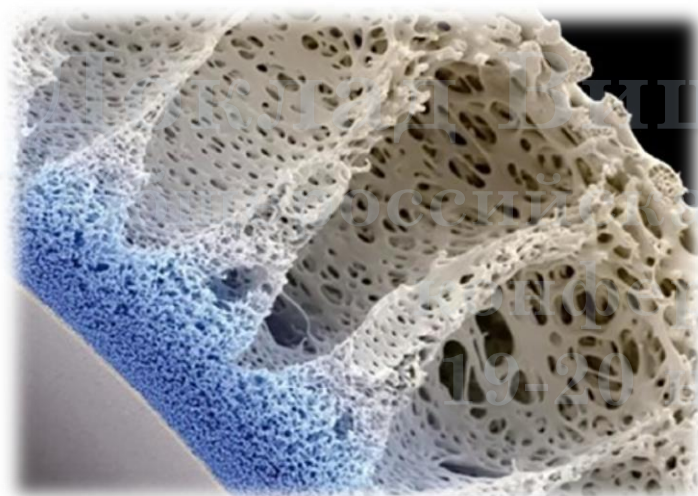
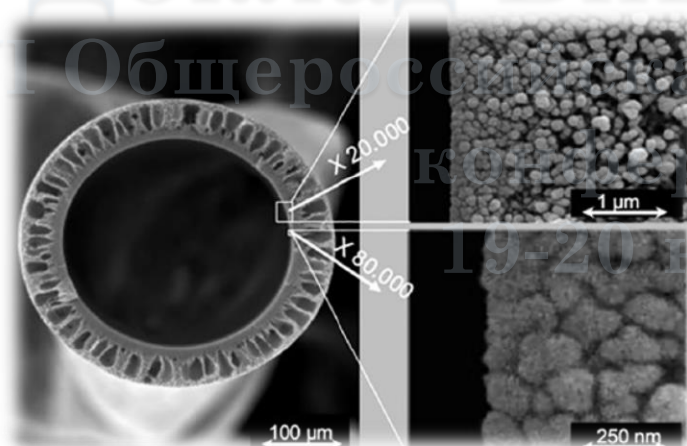


ОГРАНИЧЕНИЯ ГДФ

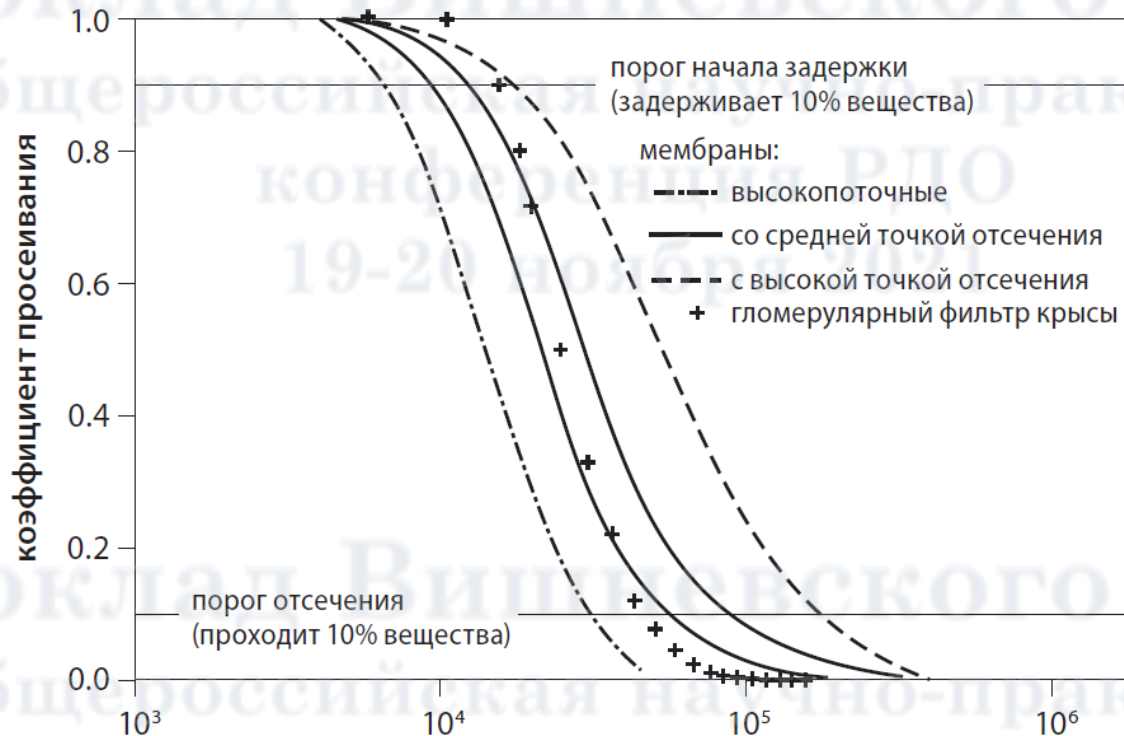
- Зависимость эффективности от объема субституата, который может быть ограничен возможностями сосудистого доступа обеспечить достаточный экстракорпоральный кровоток
- Возможность провести ГДФ только на аппаратуре, специально для этого предназначенной, которая имеется далеко не во всех диализных отделениях
- Увеличение стоимости лечения при использовании дополнительных расходных материалов



РАСШИРЕННЫЙ ГД – EXPANDED HEMODIALYSIS (HDx)



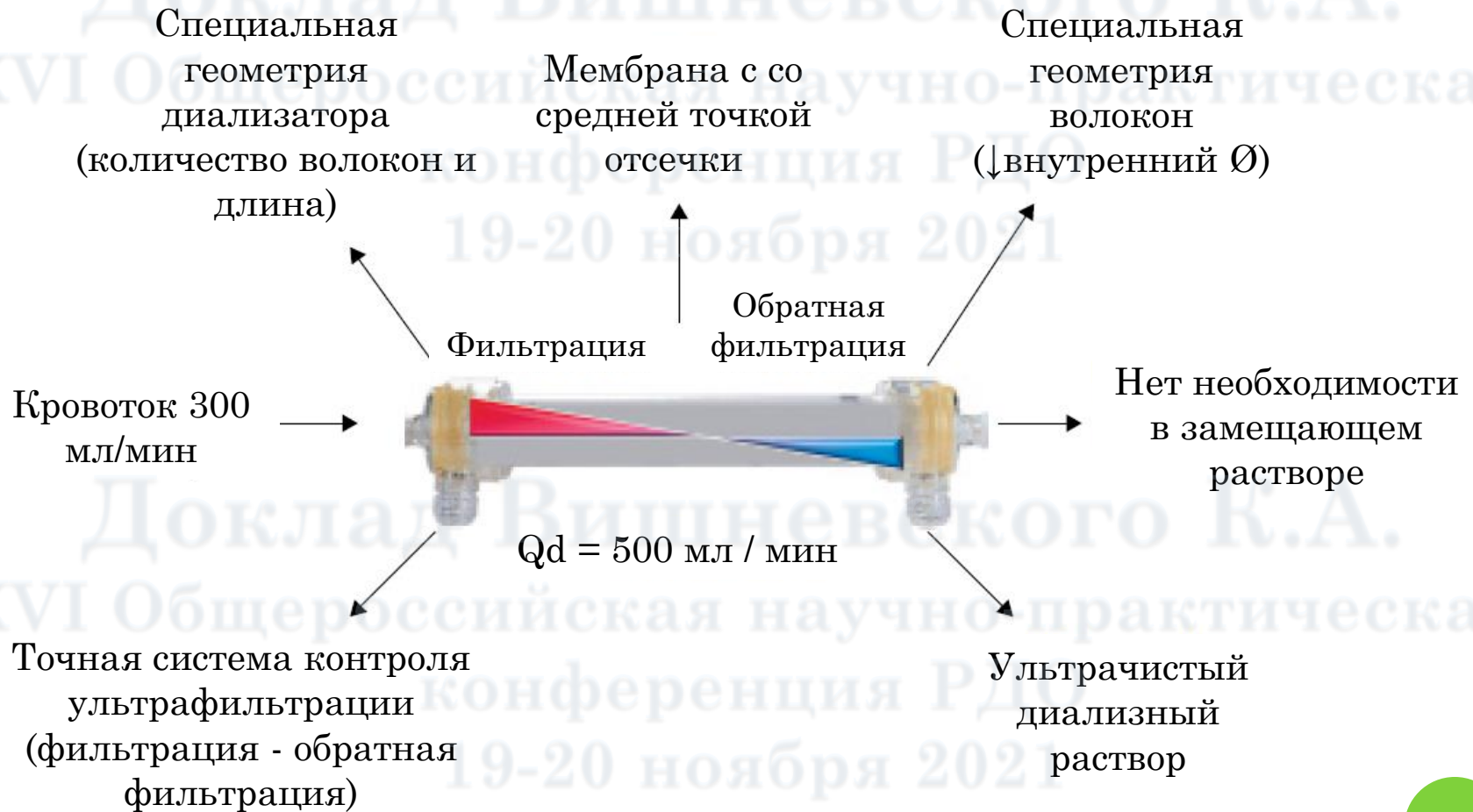
ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕМБРАНЫ СО СРЕДНЕЙ ТОЧКОЙ ОТСЕЧЕНИЯ В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНЫМИ ВЫСОКОПОТОЧНЫМИ МЕМБРАНАМИ, МЕМБРАНАМИ С ВЫСОКОЙ ТОЧКОЙ ОТСЕЧЕНИЯ И ПОЧЕЧНЫМ ФИЛЬТРОМ



Storr M, Ward RA. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii22-iii27

- retention onset (RO) – "порог задержки", когда для растворенных веществ, начиная с определенного MW коэффициент просеивания падает ниже 0,9 и
- cutoff (CO) – "точка отсеивания", когда для растворенных веществ, начиная с определенного MW коэффициент просеивания падает ниже 0,1.

КОНЦЕПЦИЯ РАСШИРЕННОГО ГД



HDx VS ГД

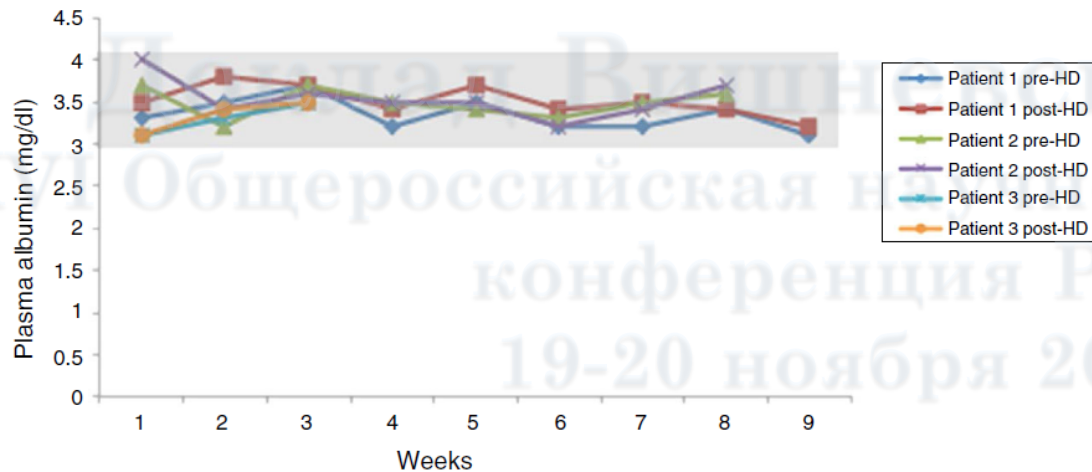
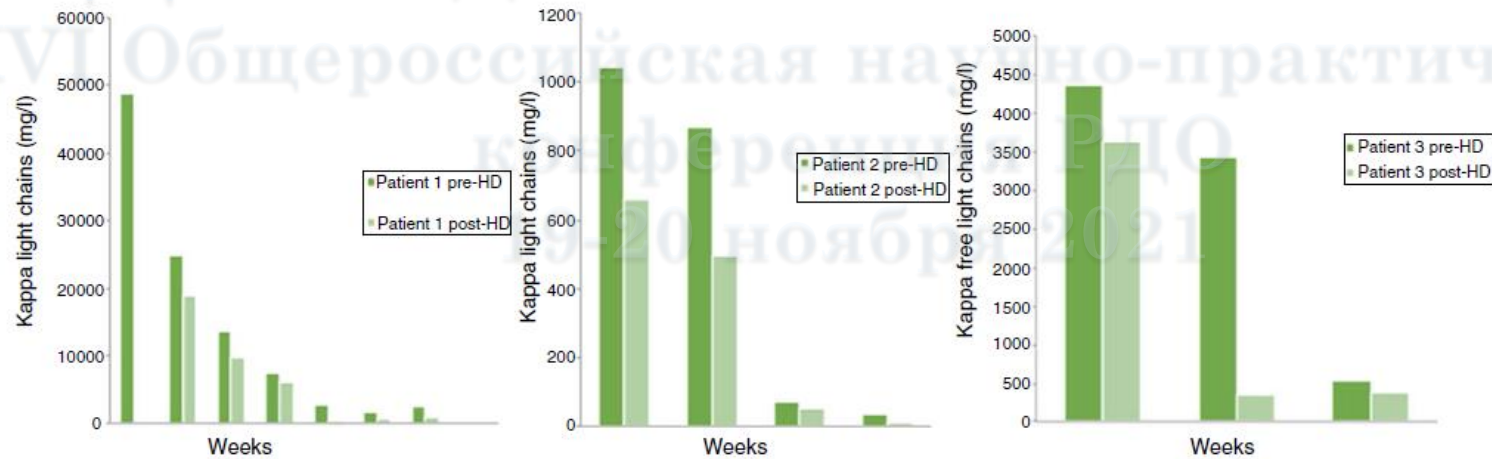
Year	1st Author Publication	N Patients	Dialysis Treatment	Time	Study Design	MM Significantly Removed by MCO Pre- and Post-Dialysis	MM Significantly Removed by MCO End Study
2017	Zickler [10]	48	HD, MCO vs. HF	12 weeks	12 weeks (4+8)	-	kappa and lambda FLC, sTNFR1
2019	Cho [11]	57	HD, MCO vs. HF	12 months	12 months	beta-2 microglobulin, kappa and lambda FLC, CFH	No difference
2020	Lindgren [12]	16	HDF+HF HD+MCO	4 weeks	1 single dialysis session OL-HDF-2w washout-MCO	No difference	-
2020	Lim [13]	49	HD, MCO vs. HF	12 weeks	12 weeks	No difference	kappa and lambda FLC
2020	Weiner [14]	172	HD, MCO vs. HF	24 weeks	24 weeks	-	beta-2 microglobulin, CFD, kappa and lambda FLC, TNFalpha
2020	Krishnasamy [15]	89	HD, MCO vs. HF	32 w	4 weeks HF+24 week MCO +4 weeks HF	-	kappa and lambda FLC
2020	Sevinc [16]	52	HD, MCO vs. HF	6 months	3 months+3 months pre-post dialysis	Myoglobin, beta-2 microglobulin, kappa and lambda FLC (RR)	beta-2 microglobulin, kappa and lambda FLC, VEGF
2020	Reis [17]	15	HD, MCO vs. HF	2 m	5 sessions/week 2 h 30 min each (short frequent HD)	-	Prolactin
2020	Perez-Alba [18]	7	HD, MCO	12 months	Home hemodialysis	-	beta-2 microglobulin
2020	Rambabova [19]	4	HD, MCO vs. HF	12 weeks	Pre-post dialysis	Myoglobin, beta-2 microglobulin, kappa and lambda FLC	-
2020	Belmouaz [20]	40	HD, MCO vs. HF	6 m	3 months+3 months pre-post dialysis	beta-2 microglobulin, kappa and lambda FLC	Myoglobin, beta-2 microglobulin, prolactin, FGF23, homocysteine, kappa and lambda FLC (RR)

HDx VS ГДФ

	Year	1st Author Publication	N Patients	Dialysis Treatment	Time	Study Design	MM Significantly Removed by MCO Pre- and Post-Dialysis	MM Significantly Removed by MCO End Study
HDx vs. HDF	2017	Kirsch [8]	39	HDF+HF HD+HF HD+MCO		One midweek dialysis	Myoglobin, beta-2 microglobulin, kappa and lambdaFLC, CFD, alpha1-microglobulin, YKL40 *	-
	2018	Belmouaz [5]	10	HDF+HF HD+MCO	12 months	Switch from OL-HDF to HD MCO	-	No difference
	2018	Garcia-Prieto [6]	18	HDF+HF HD+HF HD+MCO	3 weeks	Midweek dialysis, 3 consecutive weeks	Myoglobin, beta-2 microglobulin, prolactin, alpha1 acid glycoprotein **.	-
	2019	Kim [9]	6	HDF+HF HD+HF HD+MCO	3 weeks	Midweek dialysis, 3 consecutive weeks	Myoglobin, lambda FLC *	-
	2019	Maduell [7]	22	HD+MCO+ HDF+8 different dialyzers	9 weeks	9 dialysis sessions once a week	No difference	-



РАСШИРЕННЫЙ ГД ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ ПОЗВОЛЯТ ДУБИТСЯ СУЩЕСТВЕННОГО СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ СЛЦ



- Достоверное снижения каппа-цепей
- Нет снижения альбумина
- Во всех случаях итог – **восстановление почечной функции**

НДХ у ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ



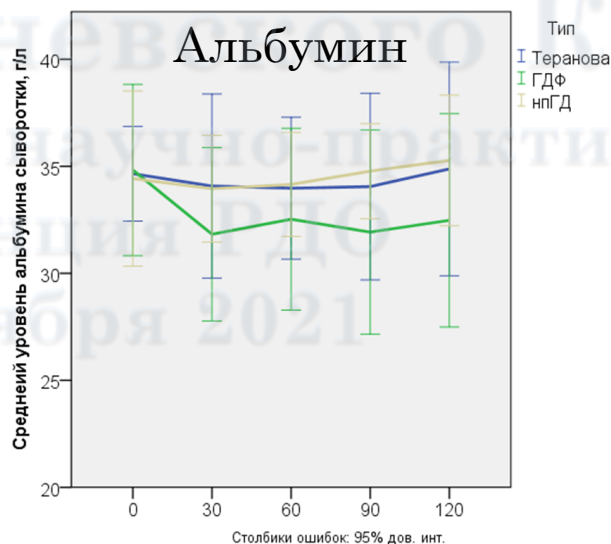
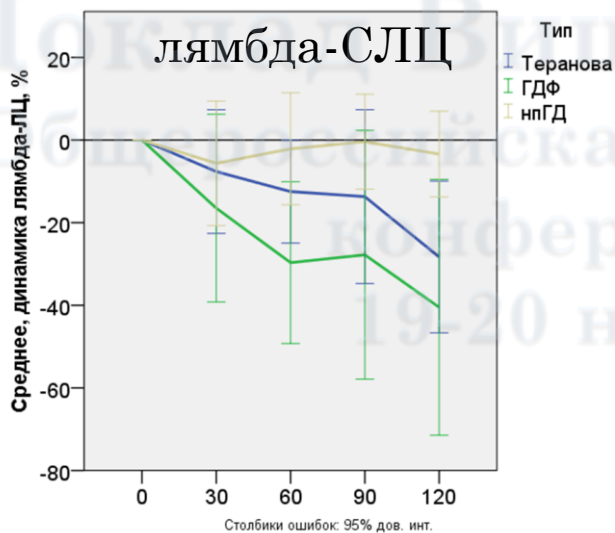
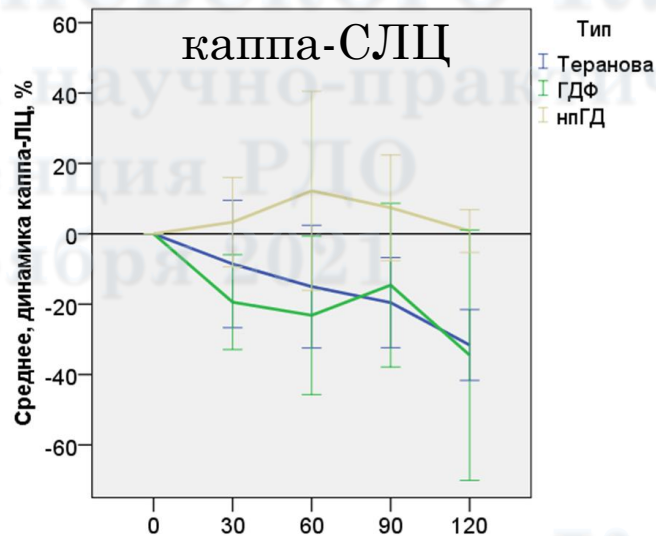
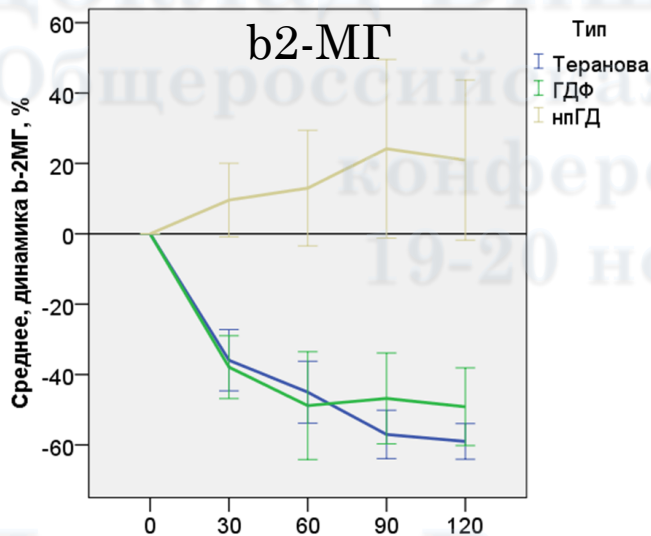
- **Пилотное название исследования:** Применение расширенного гемодиализа в лечении пациентов с множественной миеломой
- **Цель исследования:** Оценка эффективности использования мембран со средней точной отсечения (Expanded HD) в комплексной терапии пациентов с диализ-зависимой миеломной нефропатией
- **Задачи исследования:**
 - Оценить степень снижения концентрации СЛЦ и b-2-микроглобулина на фоне проведения процедуры ГД с использованием мембраны со средней точной отсечения по сравнению с низкопоточным ГД и ГДФ
 - Определится выраженность потерь альбумина крови при использовании Expanded HD у пациентов с ММ
 - Оценить влияние использования мембран со средней точной отсечения в комплексной терапии пациентов с диализ-зависимой миеломной нефропатией в отношении восстановления функции почек.





СРАВНИМАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НДХ и ГДФ

N=7





Dear Dr Konstantin Vishnevskii,

We have the pleasure of informing you that your abstract **has been accepted as a Mini-Oral** at the 58th ERA-EDTA Congress, which will be organised from June 5 to 8, 2021 in collaboration with the German Society of Nephrology (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie – DGfN):

MO670 EXPANDED HEMODIALYSIS REDUCES THE CONCENTRATION OF FREE LIGHT CHAINS IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN MYELOMA CAST NEPHROPATHY

Session title: Dialysis. Extracorporeal dialysis: techniques and adequacy



ФАРМАКОЭКОНОМИКА HDx

Доклад Вишневого К.А.
XVI Общероссийская научно-практическая конференция
19-20 ноября 2021

Annual per patient cost category	Average Annual costs with HD HF	Average Annual costs with HDx	Percent change HDx vs. HD HF
Hospitalizations	\$1822	\$1394	-23.9%
ESA	\$385	\$357	-7.27%
Iron	\$4.32	\$3.42	-20.83%
Insulin	\$242	\$163	-32.64%
Antihypertensives	\$189	\$132	-30.16%

- Выводы авторов: применение HDx сопровождается сокращением дней госпитализации и снижением доз ряда медикаментов, что влечет за собой снижение общих затрат на терапию (около 593 US\$ на пациента в год)



РАСШИРЕННЫЙ ГД ПРИ COVID-19

Clinical Practice: Review Article

Nephron

Nephron
DOI: 10.1159/000509807

Received: June 5, 2020
Accepted: June 26, 2020
Published online: August 4, 2020

Rationale for Medium Cutoff Membranes in COVID-19 Patients Requiring Renal Replacement Therapy

Claudio Ronco^{a,b} Thiago Reis^{b,c} Mario Cozzolino^{d,e}

Blood Purification

Research Article

Blood Purif
DOI: 10.1159/000513621

Received: November 2, 2020
Accepted: December 8, 2020
Published online: January 14, 2021

Medium Cut-Off Dialysis Membranes: Can They Have Impact on Outcome of COVID-19 Hemodialysis Patients?

Serkan Feyyaz Yalin^a Mehmet Rıza Altıparmak^b Mevlut Tamer Dincer^b
Serap Yadigar^a Ahmet Murt^b Ergun Parmaksiz^a Claudio Ronco^{c,d}







Journal of
Clinical Medicine



Article

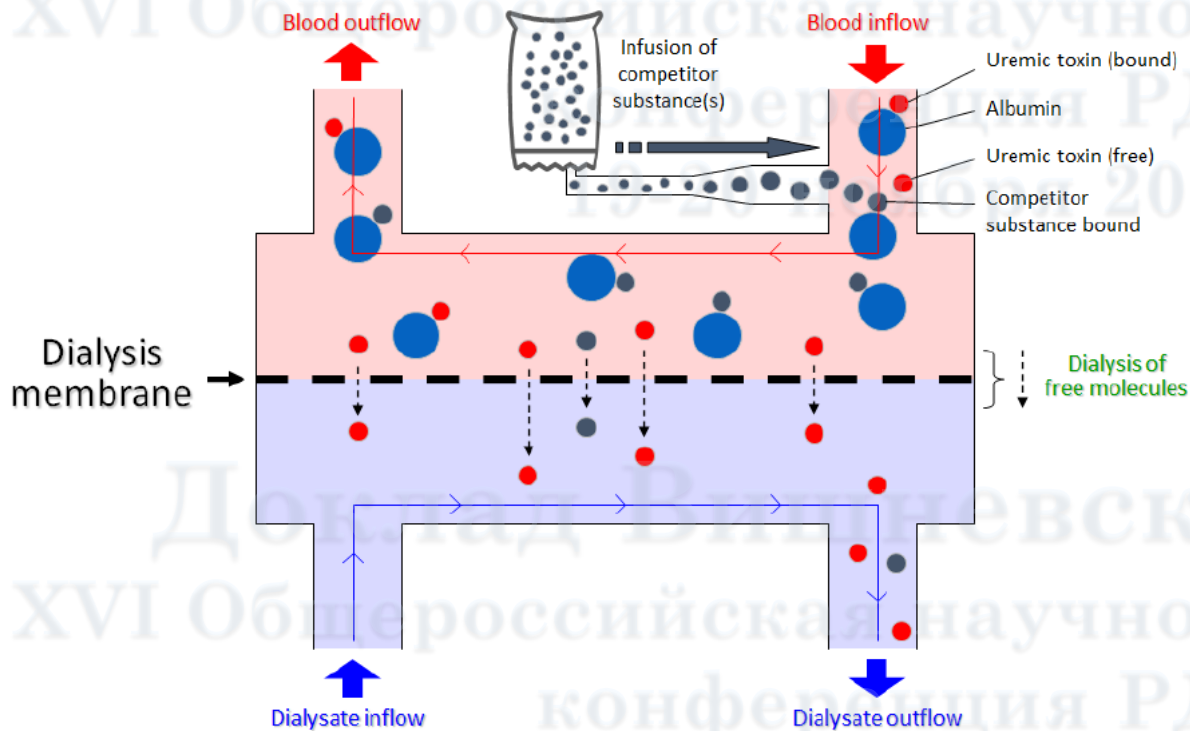
J. Clin. Med. 2021, 10, 1383. <https://doi.org/10.3390/jcm10071383>

Effects of Different Dialysis Strategies on Inflammatory Cytokine Profile in Maintenance Hemodialysis Patients with COVID-19: A Randomized Trial

Pasquale Esposito^{1,2,*}, Leda Cipriani¹, Daniela Verzola¹, Maria Antonietta Grignano³, Mara De Amici⁴, Giorgia Testa⁵, Fabrizio Grosjean³, Elisa Russo¹, Giacomo Garibotto¹, Teresa Rampino³ and Francesca Viazzi^{1,2}



РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ГД В БУДУЩЕМ: ОХОТА НА СВЯЗАННЫЕ С БЕЛКОМ УРЕМИЧЕСКИЕ ТОКСИНЫ

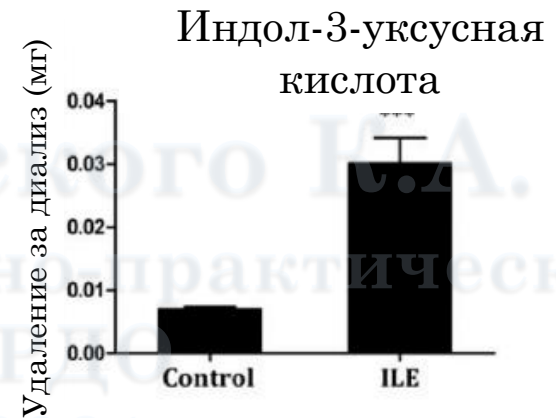
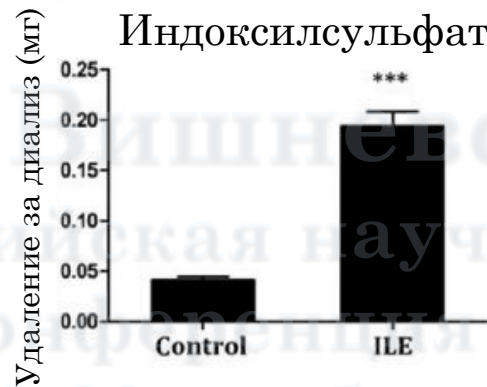
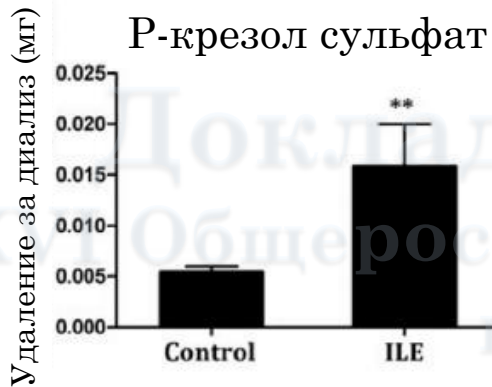
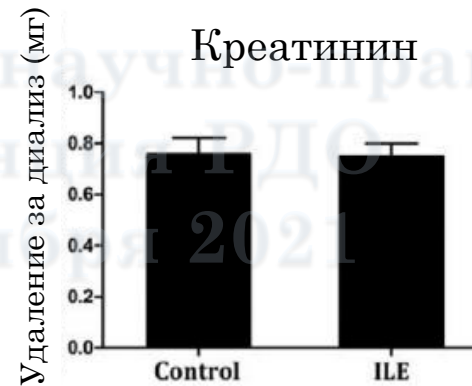
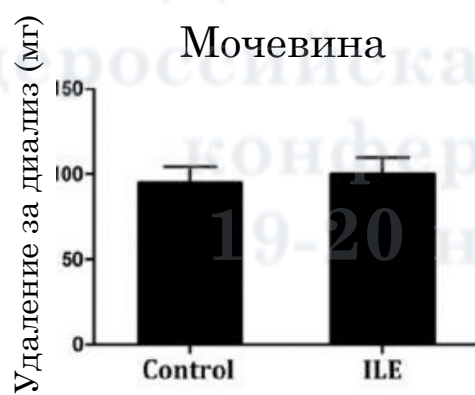


Конкуренция между связанным с белком уремическим токсином и веществом-конкурентом (Компетитор) за один и тот же сайт связывания. Компетитор вводится перед диализатором, что приводит к увеличению концентрации свободных токсинов и, как следствие, улучшение удаления этих веществ

Основные конкуриторы: ибупрофен, триптофан



КОНКУРЕНЦИЯ ЗА СВЯЗЬ С БЕЛКОМ



QUO VADIS: ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В НЕФРОЛОГИИ

1. Основные результаты: критически важно для всех групп заинтересованных сторон. Необходим отчет во всех исследованиях.
2. Средний уровень: критически важно для некоторых групп заинтересованных сторон. Необходим отчет в некоторых исследованиях.
3. Внешний уровень: важно для некоторых или всех групп заинтересованных сторон. Может быть рассмотрено для исследований.



- | | | | | | |
|----------|------------------------|----------|---------------------------|----------|------------------------|
| 1 | FATIGUE | 2 | Ability to travel | 3 | Anxiety/stress |
| | CARDIOVASCULAR | | Ability to work | | Bone health |
| | DISEASE | | Anaemia | | Calcium |
| | VASCULAR ACCESS | | Blood pressure | | Cognition |
| | MORTALITY | | Depression | | Cramps |
| | | | Dialysis adequacy | | Financial impact |
| | | | Dialysis-free time | | Food enjoyment |
| | | | Drop in blood pressure | | Itching |
| | | | Hospitalisation | | Nausea/vomiting |
| | | | Impact on family/ friends | | Parathyroid hormone |
| | | | Infection/Immunity | | Phosphate |
| | | | Mobility | | Restless legs syndrome |
| | | | Pain | | Sexual function |
| | | | Potassium | | Sleep |
| | | | Target weight | | |
| | | | Washed out after dialysis | | |



В ПОИСКЕ ПУТЕЙ РАСШИРЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ТЕРАПИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ: ВЫВОДЫ



- Возможности удаления веществ средне- и высокомолекулярной массы обычным ГД существенно ограничены, что может вести к ухудшению прогноза
- Продленные методики, частый диализ, использование ГДФ позволяет добиться улучшения некоторых отдельных факторов, в том числе – твердых исходов, однако данные методики не лишены недостатков
- Идеальный диализ – терапия на мембране с характеристиками почечного фильтра. Наиболее близкой на текущий момент к данной характеристике является концепция расширенного ГД
- Необходимо продолжать поиски путей расширения возможностей терапии ГД





*Никакой правды
нет, но
продолжай
искать*

Будда

