

ЭКСТРАНИЛ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Герасимчук Р.П.
СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»,
кафедра внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ

При поддержке компании «Baxter»

Целенаправленный диализ

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

Приоритет – повышение качества жизни человека

Планирование помощи, ориентированное на человека, - это совместный процесс, в котором потребности и приоритеты, определенные пациентом, направляют принятие решений в области здравоохранения и дают информацию для разработки индивидуального плана лечения.

Вовлечение пациента в процесс лечения

Планирование диализной помощи включает увязку определенных пациентом приоритетов с такими компонентами плана лечения, как минеральные и костные нарушения, анемия, обезболивание и другие. Сотрудничая как равноправные партнеры, пациент и медицинская группа согласовывают шаги для достижения поставленных целей, устанавливают ориентиры для прогресса и намечают планы последующих действий.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Рекомендации по выведению растворимых токсинов и жидкости у взрослых, получающих хронический перитонеальный диализ: обновление 2019

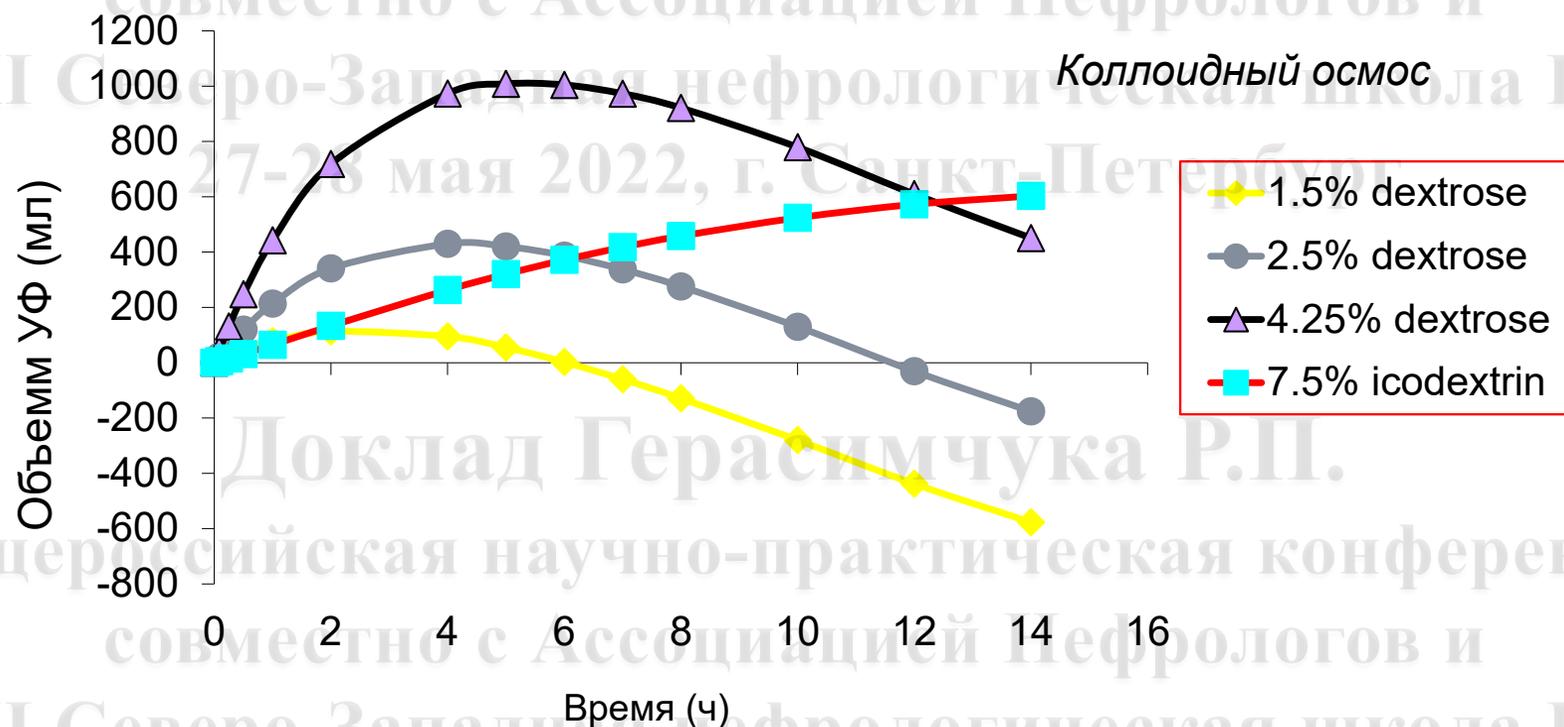
- **Остаточная функция почек (ОФП)** тесно обратно связана со смертностью у людей, находящихся на перитонеальном диализе (ПД), и поэтому ее следует поддерживать (практическая точка зрения).
- **Перитонеальный клиренс** не всегда связан со смертностью у людей, выполняющих ПД.
- **Общий еженедельный клиренс** (т.е. математическая сумма остаточного клиренса с перитонеальным клиренсом) никогда не основывался на доказательствах, хотя удобство этой меры признано (практическая точка зрения).
- Нет доказательств того, что еженедельное увеличение $Kt/V > 1,7-1,8$ обеспечивает преимущество в выживаемости (уровень IB).
- Имеются данные о том, что еженедельное значение $Kt/V < 1,7$ связано с повышенной заболеваемостью (практическая точка зрения).
- Людям с анурией, выполняющим ПД, рекомендуется еженедельное значение Kt/V не менее 1,7 для увеличения продолжительности жизни (практическая точка зрения).
- **Ультрафильтрация (УФ)** связана с общей выживаемостью и выживаемостью метода, но нельзя рекомендовать количественную цель (практическая точка зрения).
- **Айкодекстрин** рекомендуется для улучшения УФ независимо от содержания креатинина в диализате/плазме (Д/П). Нет очевидного риска неблагоприятных побочных эффектов или влияния на ОФП (практическая точка зрения).
- В регионах, где доступ к айкодекстрину затруднен, ручной обмен в дневное время может снизить отрицательное значение УФ у людей, находящихся на постоянном циклическом перитонеальном диализе (CCPD), особенно у пациентов с высоким транспортером (практическая точка зрения).

Айкодекстрин (Экстранил)

Глюкопиранозный полимер (цепи молекул глюкозы)

Получают гидролизом крахмала и фракционированием при помощи мембранной технологии

Высокомолекулярная фракция: средний MW = 14-18kD



Абсорбция за 10-14 ч – 40%, из них 90% за счет лимфатической абсорбции.

Метаболизируется до олигополимеров глюкозы, которые выводятся почками и ПД.

Ожидаемые положительные эффекты применения айкодекстрина

- Устойчивый потенциал удаления жидкости в течение длительного интервала
- Значимая дополнительная УФ в течение длинных ночных интервалов (особенно важно при средне-высоких транспортных характеристиках брюшины при высоком риске задержки жидкости за ночь)
- Снижение потребности высококонцентрированных р-ров глюкозы в оставшееся время
 - Меньше углеводная нагрузка (калории)
 - Лучшая биосовместимость:
 - Снижение ПДГ
 - Снижение КПГ
- Расширение возможностей модификации режима (в т.ч. для удобства пациента)
- Улучшение отдаленных результатов лечения (выживаемость пациентов и метода ПД)
- Может улучшать контроль гликемии у людей на ПД с диабетом и гипергидратацией

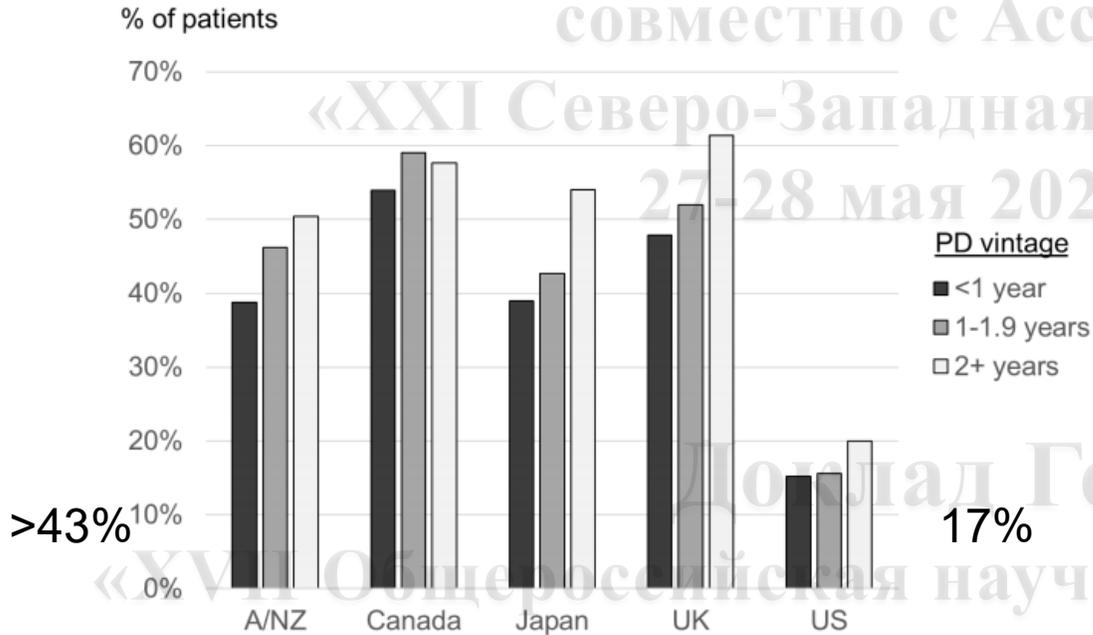
Использование айкодекстрина в мире (PDOPPS 2022)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

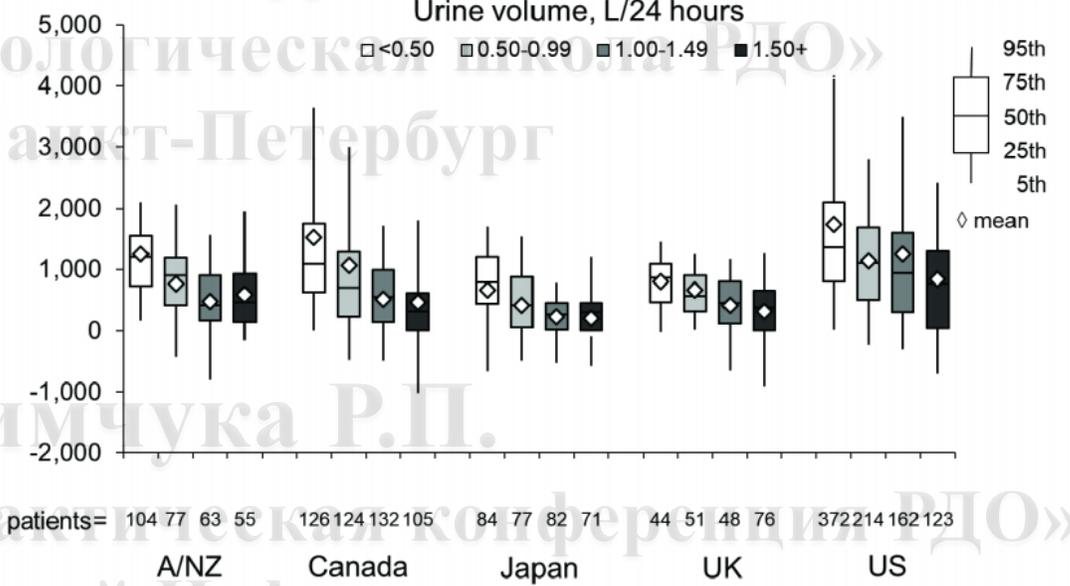
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



24 hour peritoneal UF



Айкодекстрин был назначен 1986 (35%) из 5617 пациентов, более чем 43% пациентов во всех странах, за исключением США, где он применялся только в 17% что было связано с гораздо большим использованием гипертонической глюкозы

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Стратегия уменьшения отрицательных эффектов глюкозы при перитонеальном диализе и оптимизации УФ

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022 г. Санкт-Петербург

Биосовместимые растворы
(при значимой остаточной фильтрации)

Использовать Айкодекстрин для длинных обменов, особенно – у высоких транспортеров

Добиться улучшения удаления жидкости в ходе коротких обменов

адаптировано
Bengt Lindholm

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

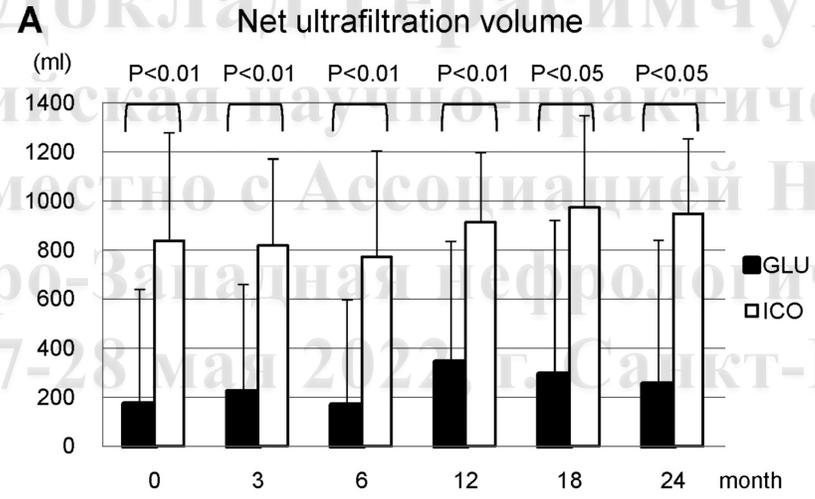
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022 г. Санкт-Петербург

Сохранять остаточную фильтрацию. Диуретики

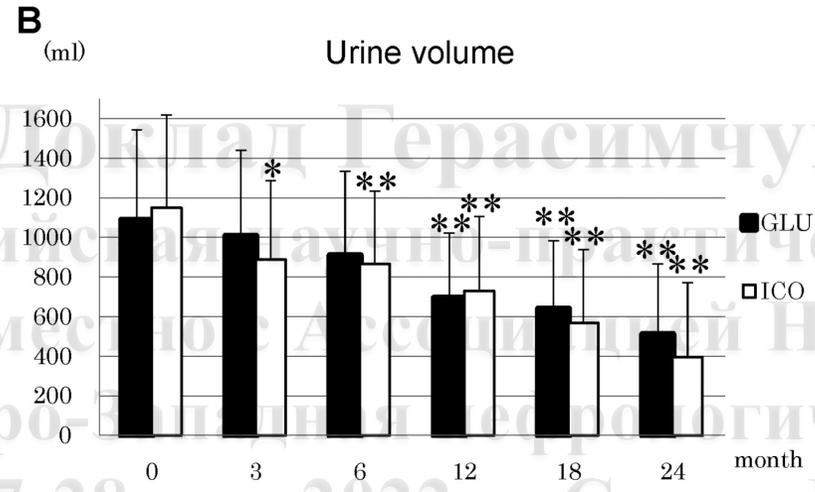
Снизить потребление натрия и соли

(A) УФ и (B) Объем мочи in ICO and GLU.



РКИ

41 пациент
1,5% и 2,5% декстр.
Vs 1 обмен экстрашила

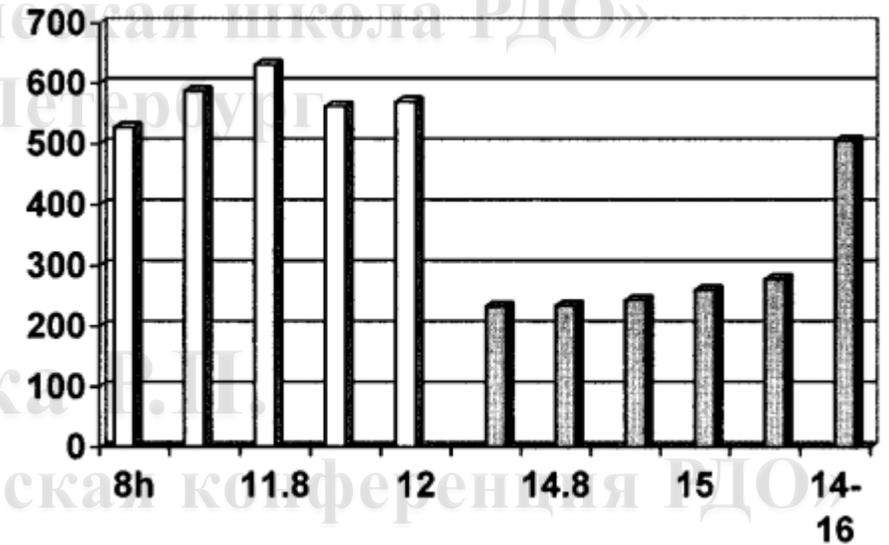


* P<0.05, ** P<0.01 v.s. baseline

Yuji Takatori et al. CJASN 2011;6:1337-1344

Зависимость УФ от времени экспозиции при использовании айкодекстрина

| Экспозиция | N | Средняя УФ | Ст. откл. | Мин | Медиана | Макс |
|-------------------|----|------------|-----------|---------|---------|---------|
| Неделя 1:10 часов | 31 | 351,73 | 250,59 | -330,86 | 312 | 1126,29 |
| Неделя 2:11 часов | 35 | 348,71 | 234,72 | -302,29 | 362 | 1183,43 |
| Неделя 3:12 часов | 36 | 386,63 | 240,86 | -338,00 | 390 | 1233,43 |
| Неделя 4:13 часов | 35 | 390,34 | 257,68 | -388,00 | 376,28 | 1240,57 |
| Неделя 5:14 часов | 35 | 371,75 | 258,25 | -309,43 | 387,42 | 1012,00 |



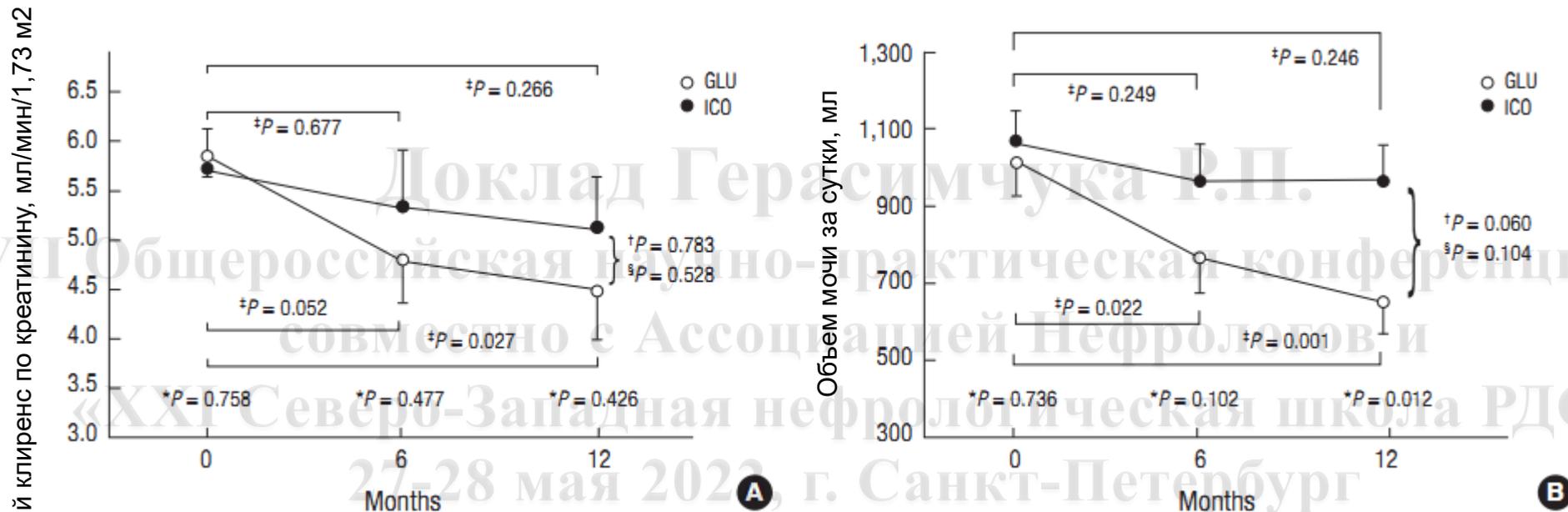
- УФ, связанная с айкодекстрином, у пациентов на АПД не связана с демографическими факторами и существенно не увеличивается после 10 часов;
- среднее значение УФ было выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p = 0,02$) и у высоких транспортеров по сравнению с низкими ($p = 0,04$).

ПАПД с применением айкодекстрина и остаточная функция почек

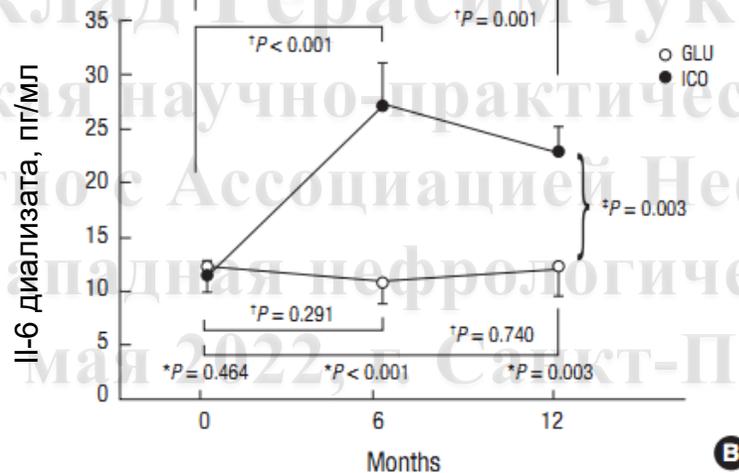
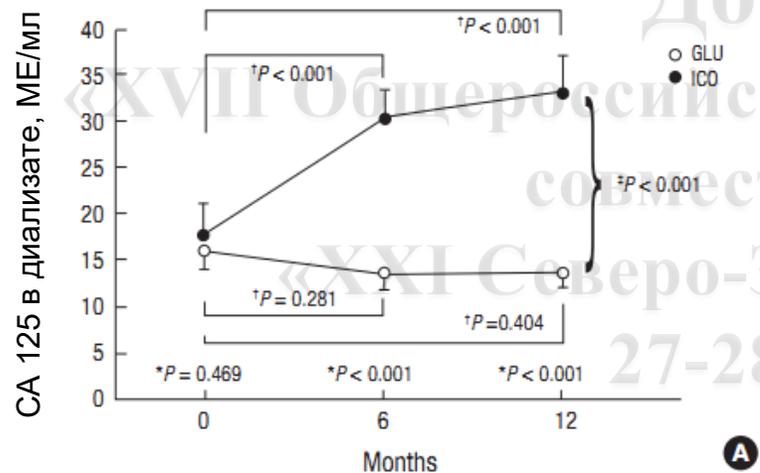
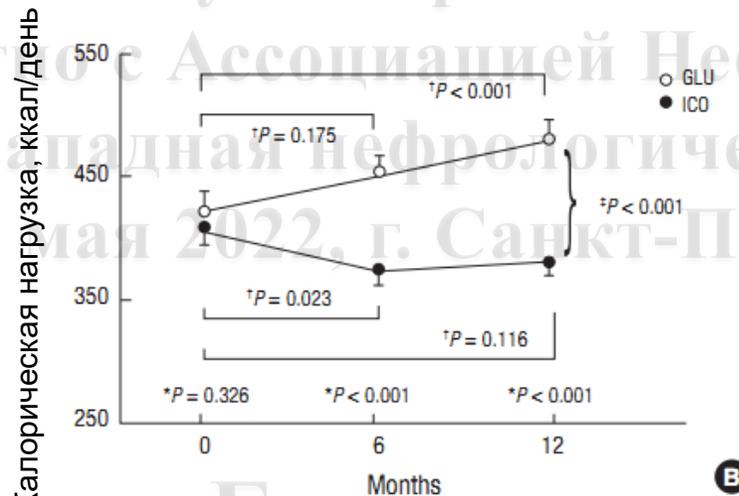
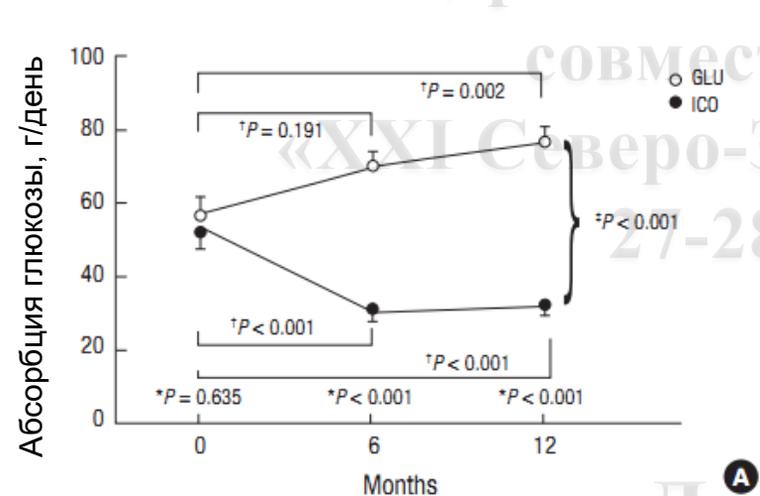
РКИ

39 пациентов в группе глюкозных растворов и 41 пациент в группе экстранила

Отсутствие исходных различий по демографическим показателям и антропометрии, причинам ХБП, лабораторным данным, включая липидный профиль, и АД, исходному почечному клиренсу и количеству мочи



ПАПД с применением айкодекстрина и биосовместимость



- Перитонеальное всасывание глюкозы и калорийность диализата были значительно ниже в группе ICO
- Уровни СА125 и IL-6 в диализате были значительно выше в группе ICO
- Адекватность диализа, клиренс β 2-микроглобулина и артериальное давление не отличались между двумя группами.

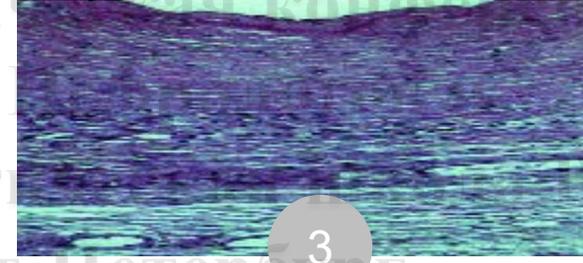
Применение ICO приводит к тенденции к лучшему сохранению ОФП и лучшей биосовместимости

Изменения перитонеальной мембраны на фоне ПД

эндовидео



2



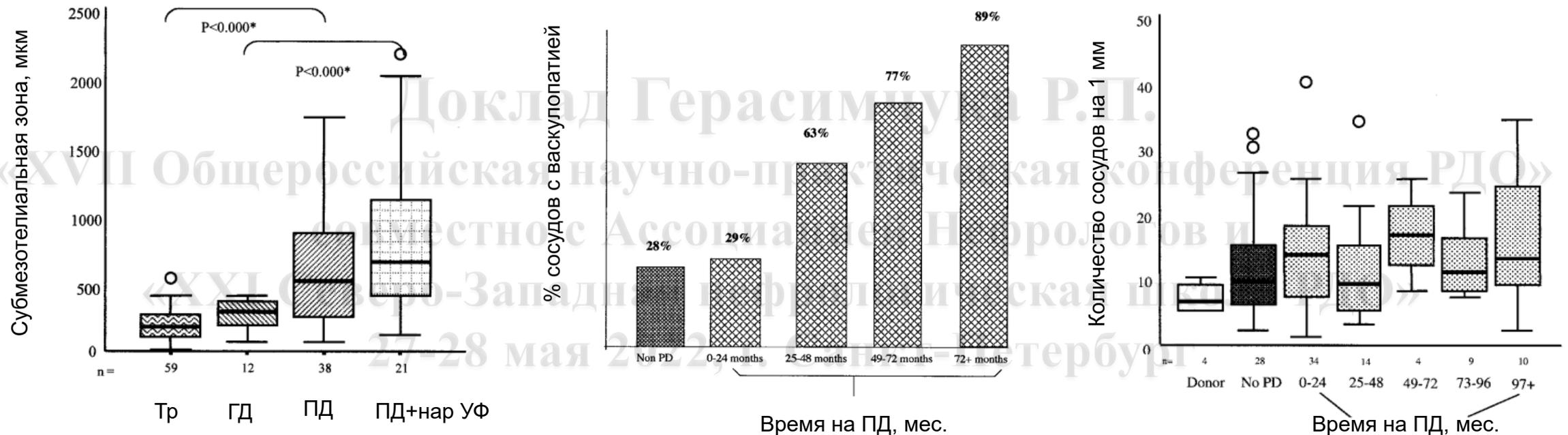
микро

3

1
Выраженное утолщение мембраны,
(преимущ. субмезотелиальной зоны)

Васкулопатия

Ангиогенез, увеличение
количества сосудов



Причины перевода на ГД, PDOPPS 2022

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022 г. Санкт-Петербург

% событий



Без айкодекстрина

С айкодекстрином

IMPENDIA и EDEN, PEN против глюкозосодержащих растворов при СД

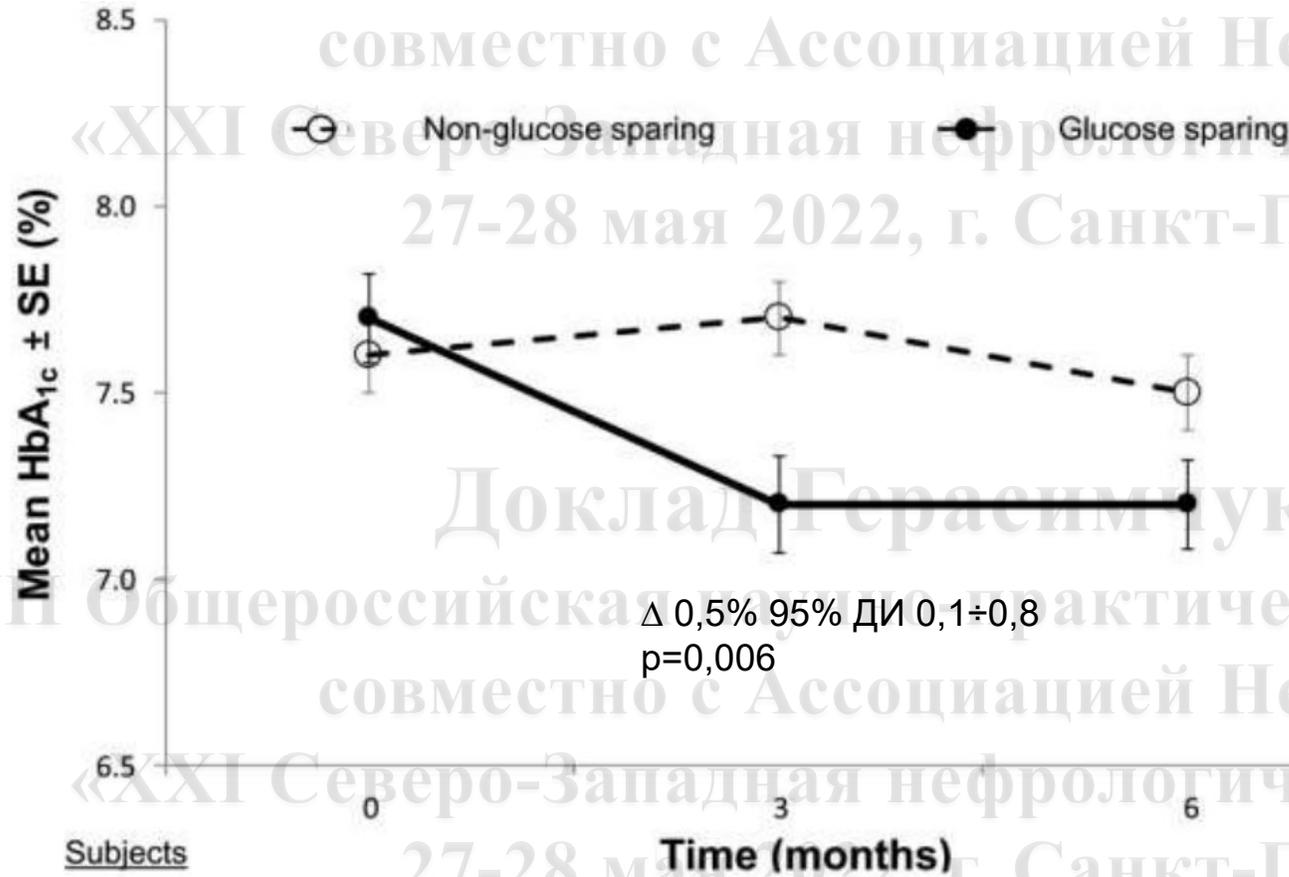
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

IMPENDIA (n=180) +
+ EDEN (n=71) = 251



Улучшение липидного профиля (триглицериды, липопротеиды ОНП, аполипопротеин В) и значений гликированного гемоглобина, но тенденция к увеличению количества НЯ, в т.ч. смертей.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

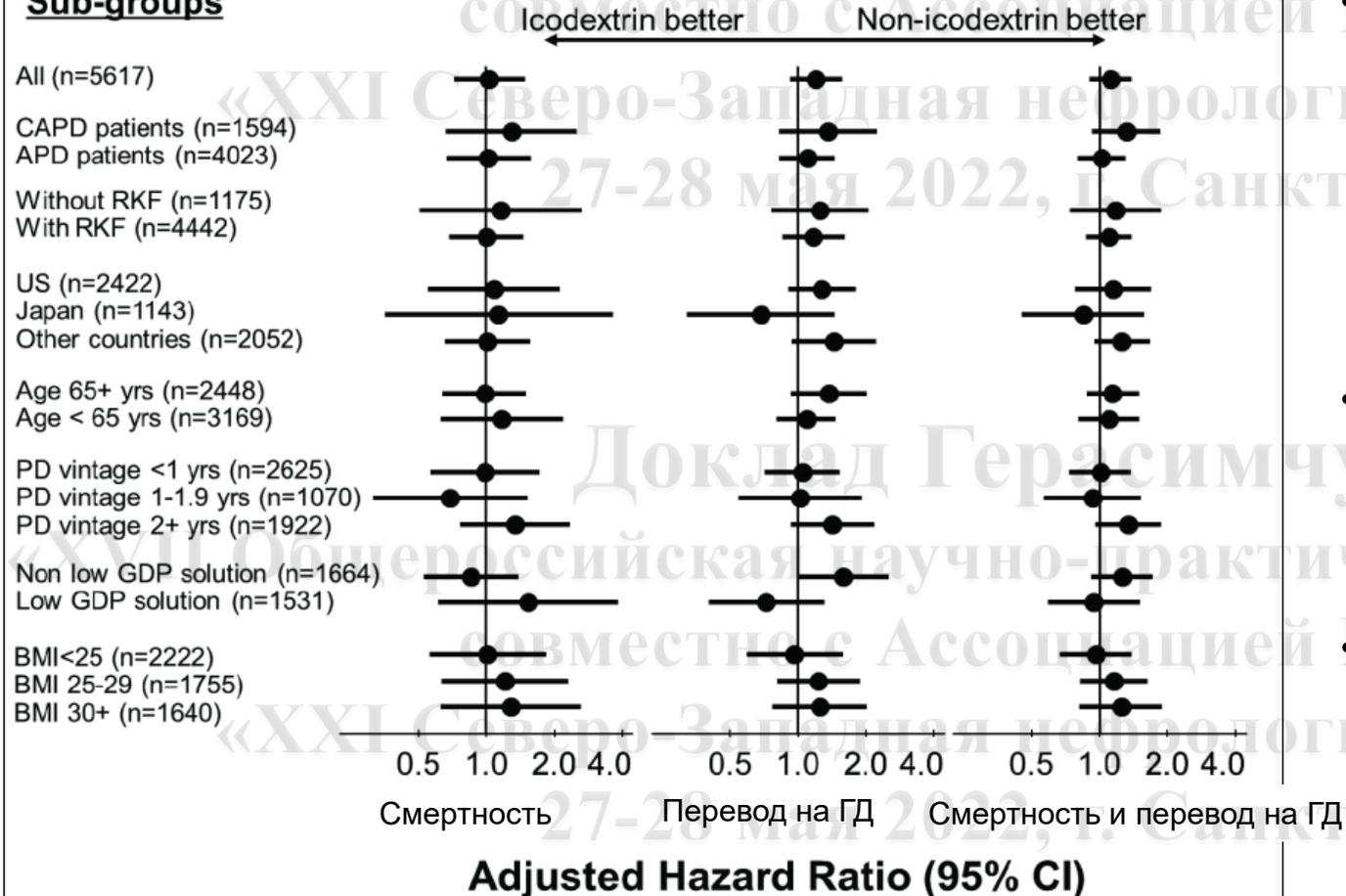
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Использование айкодекстрина в мире (PDOPPS 2022)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

Sub-groups



- Пациенты, использовавшие айкодекстрин, чаще болели ишемической болезнью сердца и диабетом, имели более длительный период диализа, более низкую остаточную функцию почек, более высокую скорость перитонеального переноса растворенных веществ и более низкую ультрафильтрационную способность.
- При режиме с айкодекстрином или без него достигается эквивалентная ультрафильтрация (медиана 750 [межквартильный диапазон 300-1345] против 765 [251,1345] мл/день).
- Использование айкодекстрина не было связано со смертностью (ОР 1,03, 95% ДИ: 0,72, 1,48) или переводом на ГД (ОР 1,20, 95% ДИ: 0,92, 1,57)

Анализ выживаемости пациентов и метода ПД

Тайвань

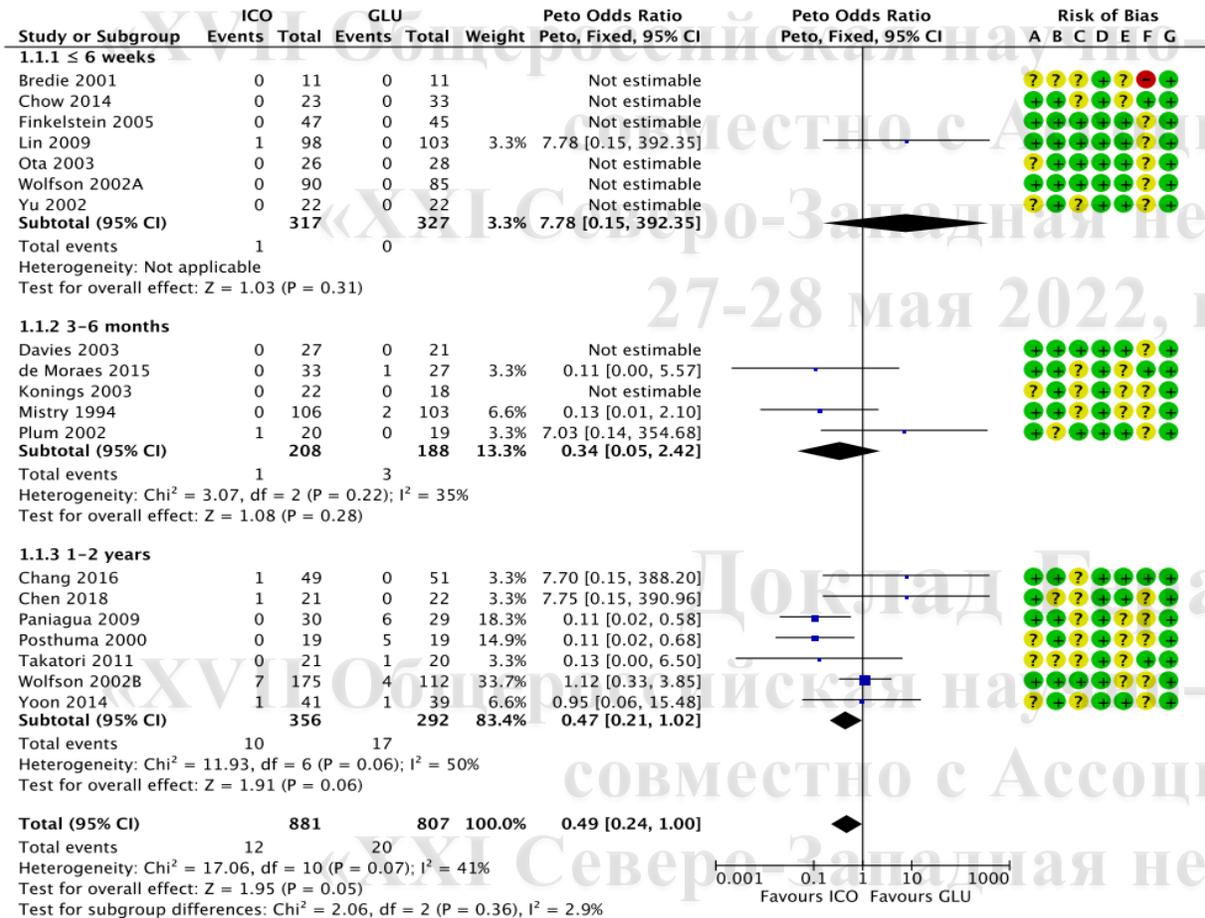
- Пациенты в самую недавнюю эпоху были старше и чаще имели более высокий уровень сопутствующих заболеваний.
- По сравнению с группой 1997–2001 гг. (1310 пац), риски *прекращения ПД* были одинаковыми в группах 2002–2006 гг. (2183 пац) (отношение рисков [ОР] 1,10, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,98–1,24) и 2007–2011 гг. (3411 пац) (ОР 1,11, 95 % ДИ 0,98–1,26) соответственно.
- По сравнению с группой 1997–2001 гг. риски смертности были выше в группе 2002–2006 гг. (ОР 1,59, 95% ДИ 1,26–2,02) и аналогичны в группе 2007–2011 гг. (ОР 1,20, 95% ДИ 0,93–1,55).
- Использование *айкодекстрина* и *автоматизированного перитонеального диализа (АПД)* ассоциировалось с более низким риском *прекращения ПД* (*HR 0,62* и *0,86*, 95% ДИ 0,56–0,68 и *0,77–0,95* соответственно) и *смертности* (*HR 0,55* и *0,81*, 95% ДИ *0,45–0,66* и *0,67–0,99* соответственно).
- *Несмотря на увеличение бремени болезни в последнее время, исходы оставались относительно стабильными. Использование АПД и айкодекстрина, по-видимому, значительно нивелировало влияние увеличения бремени сопутствующих заболеваний.*

Биосовместимые растворы: мета-анализ

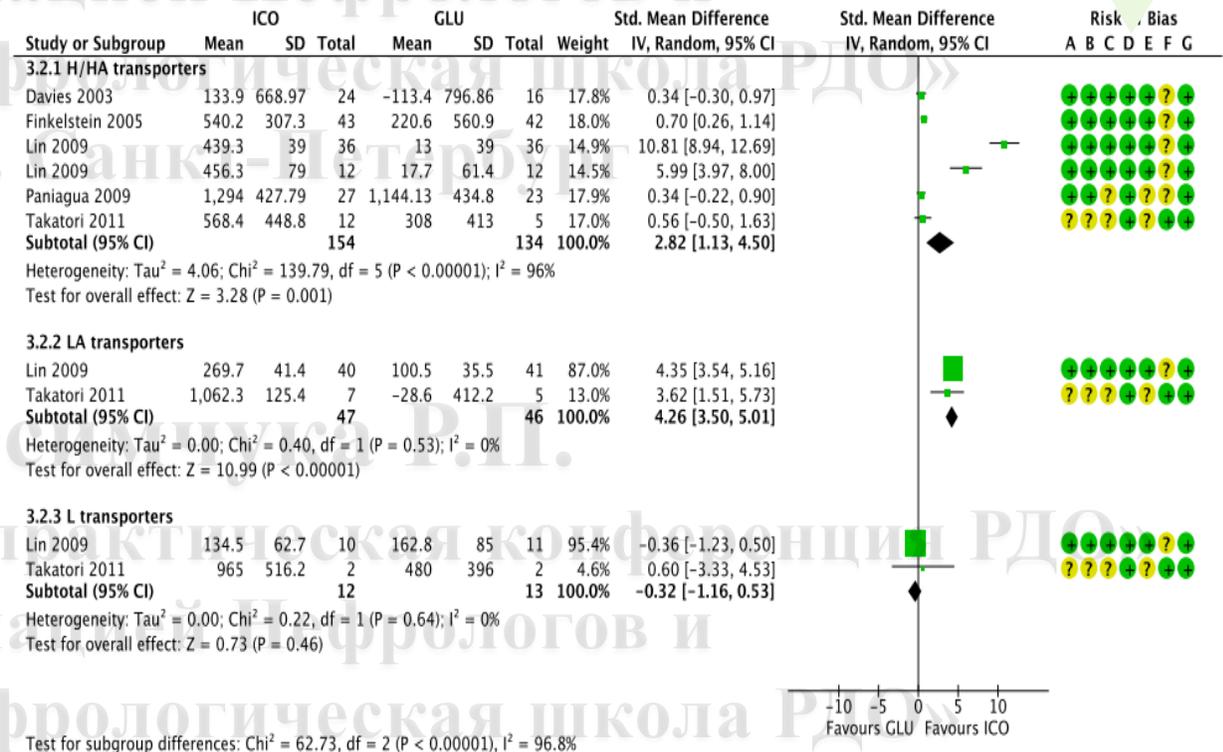
- 42 РКИ и квази РКИ (3262 пациента)
 - 29 исследований (1971 пациент) *нПДГ vs Обычные растворы*
 - 13 исследований 1291 пациентов *Экстранил 1 раз в день vs Обычные растворы*
- Для глюкозных растворов с нормальным рН и сниженным содержанием ПДГ
 - Сохранение остаточной функции почек: различие 0.19 мл/мин/м² [0.05, 0.33]
 - Сохранение объема мочи: различие 114.37мл [47.09, 181.65]
 - Нет эффекта: на частоту перитонитов, несостоятельность метода, осложнения ПД, смертность
- Для экстранила
 - УФ за день: различие 448.54 мл [289.28, 607.80]
 - Неконтролируемая гипергидратация: различие 0.30 [0.15, 0.59]
 - Нет эффекта: на частоту перитонитов, несостоятельность метода, осложнения ПД, смертность

Метаанализ РКИ стандартных режимов и экстранила 1 раз в день

выживаемость, зависимость от транспортных свойств брюшины



(A) смещение выбора, (B) предвзятость выбора, (C) ослепление участников и персонала, (D) ослепление оценки результатов, (E) неполные данные о результатах, (F) выборочная отчетность и (G) другая систематическая ошибка

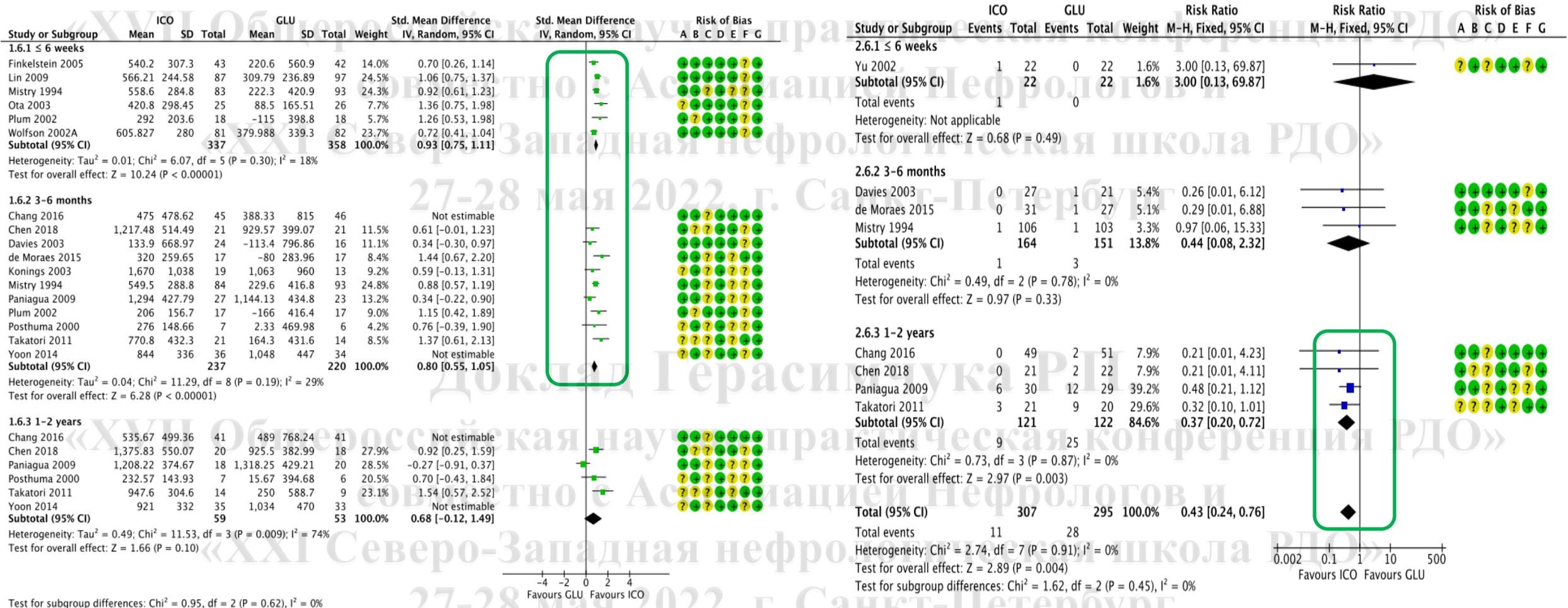


Применение экстранила 1 раз в день в сравнении с использованием только растворов глюкозы приводило к значимому улучшению выживаемости

Повышение УФ не отмечалось у пациентов с низкими транспортными свойствами брюшины

Метаанализ РКИ стандартных режимов и экстранила 1 раз в день

Выживаемость, зависимость от транспортных свойств брюшины



Применение экстранила 1 раз в день в сравнении с использованием только растворов глюкозы приводило к значимому повышению ультрафильтрации в течение первого года использования ...

... и снижению риска неконтролируемой гипергидратации в последующем

Промежуточные выводы:

- Применение айкодекстрина (экстранила) в клинической практике связано с повышением возможностей ультрафильтрации и снижением риска развития неконтролируемой гипергидратации
- При использовании айкодекстрина (экстранила) имеется тенденция к замедлению снижения остаточной функции почек
- Использование экстранила может приводить к улучшению выживаемости

Но не оказывает влияния на частоту перитонитов, несостоятельность метода, осложнения ПД, смертность

Показания Доклад Герасимчука Р.П.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

- Коррекция гипергидратации с учетом потенциальной глюкозной нагрузки (что раньше 4,25% глюкоза или экстранил?)
- Результаты лучше при высоких или средних транспортных свойствах брюшины (не использовать при низких)

• Клинические ситуации

- Диализный перитонит (временное повышение проницаемости брюшины, уменьшение повреждающего действия концентрированных растворов глюкозы)
- Модификация режима с сторону урежения обменов с сохранением УФ
- Сахарный диабет (коррекция гипергидратации, уменьшение глюкозной нагрузки)

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

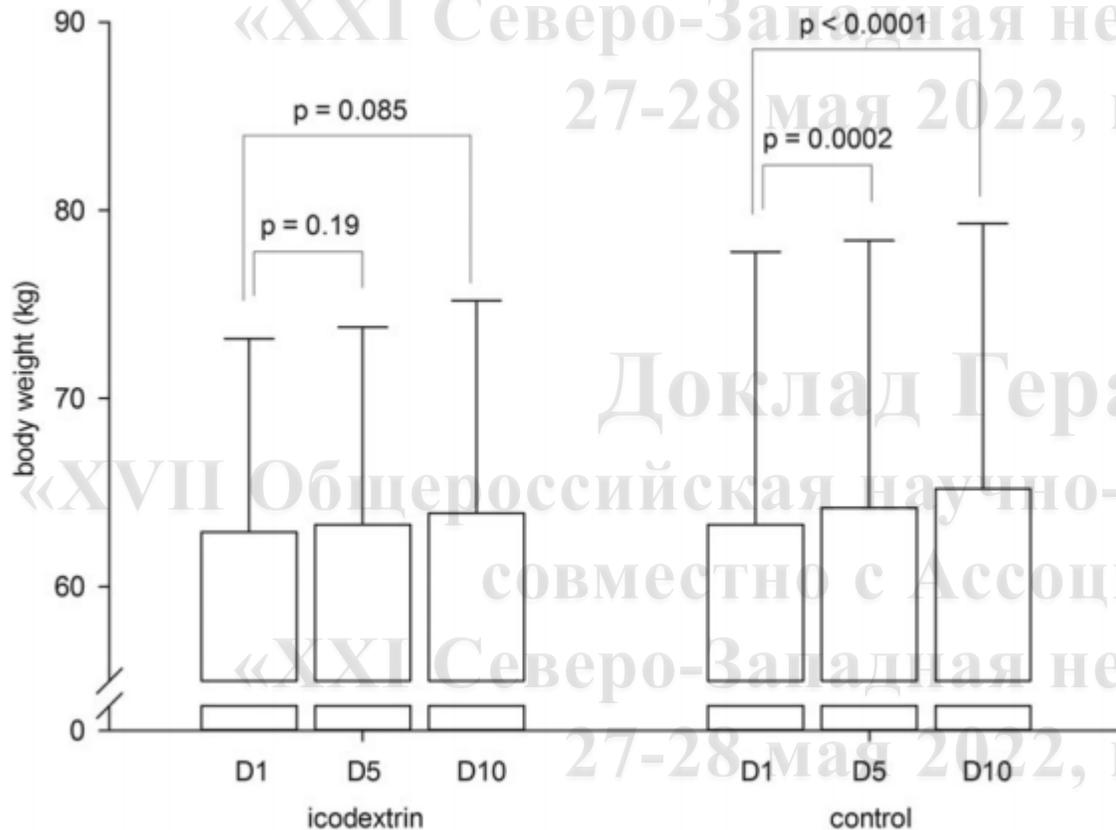
Айкодекстрин при диализном перитоните

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нephрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Масса тела существенно не изменилась в группе, получавшей айкодекстрин, но в контрольной группе увеличилась с $63,3 \pm 14,5$ кг в начале исследования до $64,2 \pm 14,2$ кг на 5-й день ($P = 0,0002$) и $65,2 \pm 14,1$ кг на 10-й день ($P < 0,0001$).

По сравнению с раствором для перитонеального диализа на основе глюкозы использование айкодекстрина обеспечивает лучшую ультрафильтрацию и контроль жидкости во время острого перитонита, осложняющего непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ, хотя мы не нашли доказательств существенной клинической пользы в разрешении перитонита.

Тактика уменьшения дозы ПД в соответствии с СКФ

186 пациентов с 2012 по 2016 гг, Лондон
 Группа А – АППД в тч 5-6 раз в нед, НИПД ежедн
 Группа В – НИПД 5-6 раз в нед

| | Стандартный ПД | Редуцированный ПД | P |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------|
| Кол-во пациентов | 108 | 78 | |
| Возраст | 56.0 (43.0, 70.8) | 65.5 (50.0, 72.3) | 0,03 |
| Инд коморбидности Ч. | 4.5 (3.0, 7.0) | 5.0 (3.0, 8.0) | 0,19 |
| СКФ на момент начала | 5.11 (3.01-6.62) | 6.14 (4.41-8.31) | 0,0003 |
| Диал CrCl (л/нед) | 33.8 (25.9, 42.3) | 27.3 (21.4, 32.8) | <0.0001 |
| Рен CrCl (л/нед) | 49.0 (29.3-60.5) | 61.9 (46.5-82.3) | <0.0001 |
| Общ CrCl (л/нед) | 80.2 (62.4-95.9) | 90.0 (72.8, 106.1) | 0,0092 |
| kT/V | 2.28 (1.90, 2.55) | 2.34 (1.81, 2.85) | 0,46 |
| Кол-во смертей | 19 | 13 | 0,87 |
| Кол-во трансплантаций | 13 | 13 | 0,37 |

| Предиктор выживаемости метода ПД | кР | P | 95% ДИ |
|--|--------------|--------------|-------------------|
| Единичная регрессия | | | |
| Возраст (лет) | 0,98 | 0,03 | 0.96–0.999 |
| СКФ на старте (мл/мин/1.73 м ²) | 0,97 | 0,65 | 0.83–1.12 |
| Индекс коморбидности Чарлсон | 0,95 | 0,48 | 0.82–1.10 |
| Диабет | 1,81 | 0,12 | 0.87–3.76 |
| Перитониты | 1,94 | 0,08 | 0.93–4.05 |
| Рецидивирующие перитониты | 4,52 | 0,00 | 1.87–10.91 |
| Ассистированный против самостоятельного | 0,48 | 0,17 | 0.17–1.37 |
| Более редкий против ежедневного | 0,15 | 0,58 | 0.28–1.22 |
| Группа В (редуцированный ПД) против группы А (стандартный ПД) | 0,344 | 0,020 | 0.14–0.85 |
| Множественная регрессия | | | |
| Возраст (лет) | 0,98 | 0,13 | 0.96–1.01 |
| СКФ на старте (мл/мин/1.73 м ²) | 1,04 | 0,62 | 0.89–1.21 |
| Перитониты | 1,89 | 0,17 | 0.77–4.61 |
| Группа В (редуцированный ПД) против группы А (стандартный ПД) | 0,17 | 0,03 | 0.04–0.75 |

Адаптация назначений ПД с учетом остаточной СКФ позволяет проводить диализ с днями отдыха, сохраняя при этом рекомендуемые уровни клиренса низкомолекулярных токсинов. Этот подход снижает диализную нагрузку и связан с более высокой выживаемостью метода.

Экстранил при сахарном диабете:

совместимость глюкометров с использованием Экстранила

| Марка глюкометра | Совместимость с раствором для ПД ЭКСТРАНИЛ (айкодекстрии) (глюкозоспецифический глюкометр) | Вид испытания* | Производитель |
|-----------------------------------|--|----------------|--|
| FreeStyle Freedom | Да | GDH-FAD | Abbott Diabetes Care www.abbottdiabetcsare.com Телефон: 88001008807 Адрес: Россия, Химки, Ул Ленинградская, владение 39. строение5, ВЦ Химки Бизнес-Парк |
| FreeStyle Freedom Lite | Да | GDH-FAD | |
| FreeStyle Lite «• FreeStyle Libre | Да | GDH-FAD | |
| FreeStyle Libre Pro | Не рекомендуется | GO | |
| FreeStyle Libre 2 | Не рекомендуется | GO | |
| FreeStyle Libre 3 | Не рекомендуется | GO | |
| FreeStyle Optium Neo | Да | GDH-NAD | |
| FreeStyle Optium Neo H | Да | GDH-NAD | |
| FreeStyle Papillon Vision | Да | GDH-FAD | |
| FreeStyle Precision Neo | Да | GDH-NAD | |
| FreeStyle Precision Pro | Да | GDH-NAD | |
| Optium Xido Neo | Да | GDH-NAD | |
| Precision Xcccd Pro | Да | GDH-NAD | |
| TRUE METRIX | Да | GDH-FAD | |
| TRUE METRIX GO | Да | GDH-FAD | |
| TRUE METRIX Air | Да | GDH-FAD | |
| TRUErcsult | Не рекомендуется | GDH-FAD | |
| TRUErcsult Twist 2 | Не рекомендуется | GDH-FAD | |
| TRUEvou | Не рекомендуется | GDH-FAD | |
| TRUEtrack | Не рекомендуется | GO | |
| TRUErcsult | Нет | GDH-PQQ | |

Остальные совместимы: Arkray - Assure Platinum, Glucocard; Ascensia Diabetes Care - Breaze, Contour; Lifescan - OneTuch; Roche Diagnostics - Accu-Chek

Экспериментальные осмотические агенты

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

Таурин (серосодержащая аминокислота с высокой осмотической активностью):

- В экспериментальных работах на мышах: сходная с глюкозными растворами УФ при использовании одинаковых в % выражении концентраций
- Менее выраженная субмезотелиальная пролиферация

Nishimura et al., 2009

Растворы гиперразветвленного полиглицерина:

- сходные с глюкозными растворами УФ и удаление низкомолекулярных веществ
- Менее выраженное повреждение перитонеальной мембраны *Mendelson et al., 2013; Du et al., 2016*
- Менее выраженные системные эффекты в отношении влияния на почки и проявления оксидативного стресса в сравнении с глюкозными растворами и айкодекстрином

La Han et al., 2018

Добавки для снижения токсических эффектов

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

- ПД растворы вызывают развитие клеточного стресса и одновременно подавляют эффективность природных механизмов ответа на стресс, опосредованных через белки теплового стресса (HSP).

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

- Аланил-глутамин восстанавливает работу HSP27/72
- Добавление в ПД раствор приводило к:

- Повышение выживаемости клеток мезотелия in vitro и in vivo
- Уменьшение толщины мезотелия и выраженности ангиогенеза

Kratochwill et al., 2012

- Снижение концентраций IL-17, TFF β и IL-6

Ferrantelli et al., 2016

- Повышение транспорта мочевой кислоты, фосфатов и калия

- Снижение потерь белка с диализатом

Vychytil et al., 2018

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Стевия медовая (*Stevia rebaudiana*) Р.П.

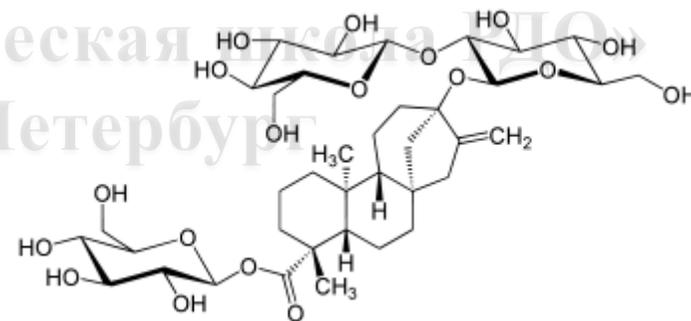
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Стевиозид зарегистрирован в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки E960 как подсластитель. Стевиозид приблизительно в 300 раз слаще сахарозы [2].



Доклад Герасимчука Р.П.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



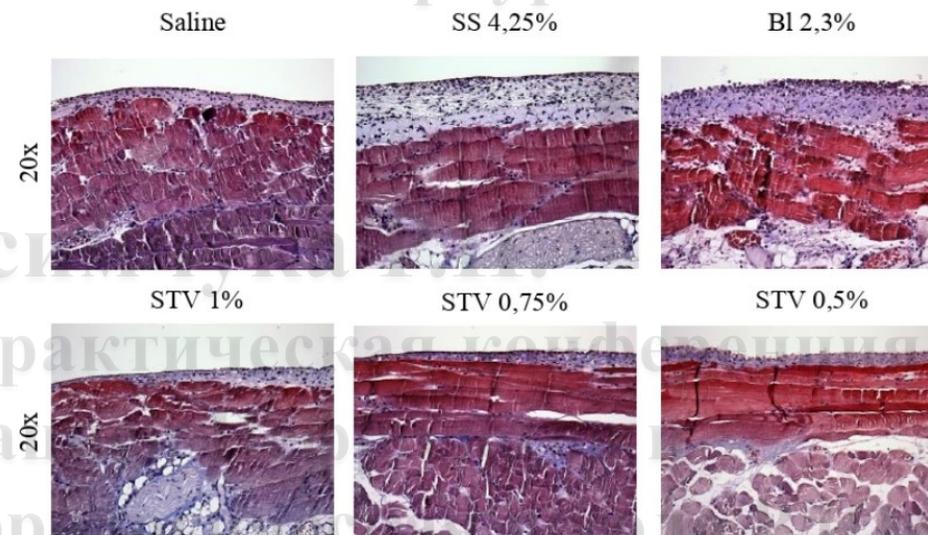
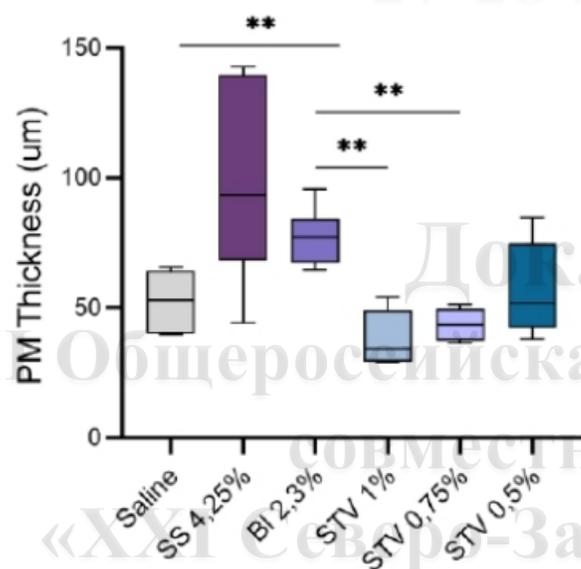
STEVIA

Доклад Герасимчука Р.П.



«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

Перитонеальные растворы на основе STV продемонстрировали лучшую биосовместимость, чем на основе глюкозы *in vivo* и *ex vivo*, поскольку STV не индуцирует повышение толщины перитонеальной мембраны, мезотелиадбно-мезенхимальную трансдифференциацию, ангиогенез или высвобождение провоспалительных цитокинов.



27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

STEVIA AS AN ALTERNATIVE OSMOTIC AGENT FOR PERITONEAL DIALYSIS FLUID, Valeria Kopytina, Spain ERA 2022 Congress