

Baxter

Современный диализ. Новое в развитии метода
Технологические достижения для индивидуального
лечения

8 июня 2018



RUSSIAN
DIALYSIS
SOCIETY

Часть 1а – Интрадиализная ГИПОТОНΙΑ

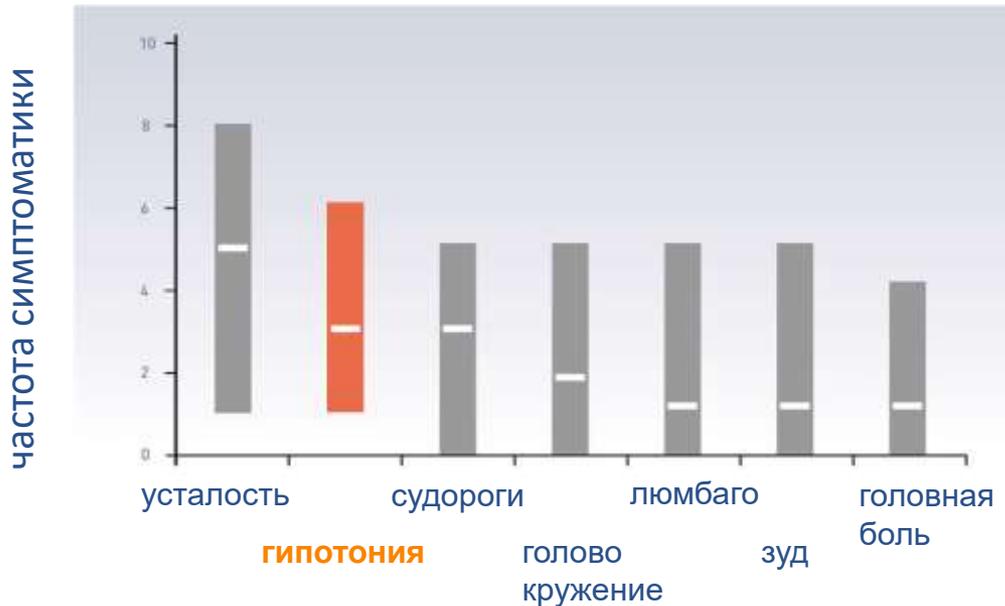
Причины и последствия

А.Ю. Земченков

Санкт Петербург

ИДГ распространённая проблема среди пациентов

Наиболее часто встречающиеся диализные симптомы



Частота диализных симптомов с использованием визуальной аналоговой шкалы
Оценка 10 = симптом присутствует во время каждой диализной сессии;
Оценка 0 = симптом всегда отсутствует).
Значения, выраженные в виде медианы (светлая полоса)
25-75% доверительный интервал (темные столбики)

В UK клиническом
исследовании

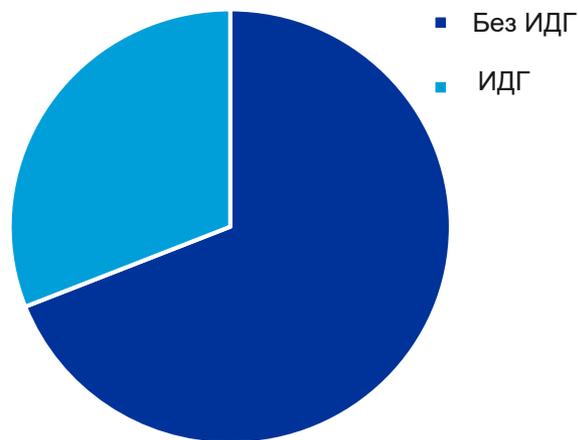
76,4%

пациентов сообщили о
симптомах ИДГ

- Это был второй по распространённости симптом при проведении ГД

ИДГ - распространенная проблема в ГД центрах , связана с важными клиническими исходами

31% пациентов переносили эпизоды ИДГ



39 497 ГД пациентов, 3 месяца наблюдения

ИДГ - снижение сист АД на ≥ 20 мм рт. ст. или среднего АД на 10 мм рт. ст., **сопровождающееся развитием симптоматики**

ИДГ связана с увеличением сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости

Клинические исходы (период наблюдения 12 мес.)	Скорректированное отношение риска
Смертность (все причины)	1.07
Инфаркт миокарда	1.2
Госпитализация при сердечной недостаточности / перегрузке жидкости	1.13
Серьезные нежелательные кардиальные явления	1.10

Определение ИДГ и соответствующие риски

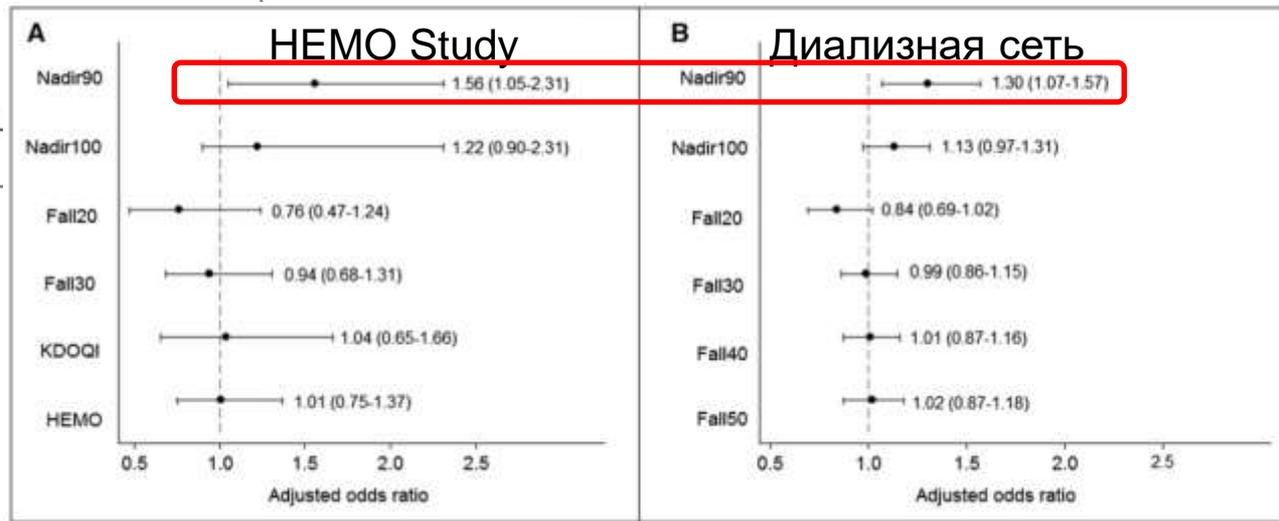
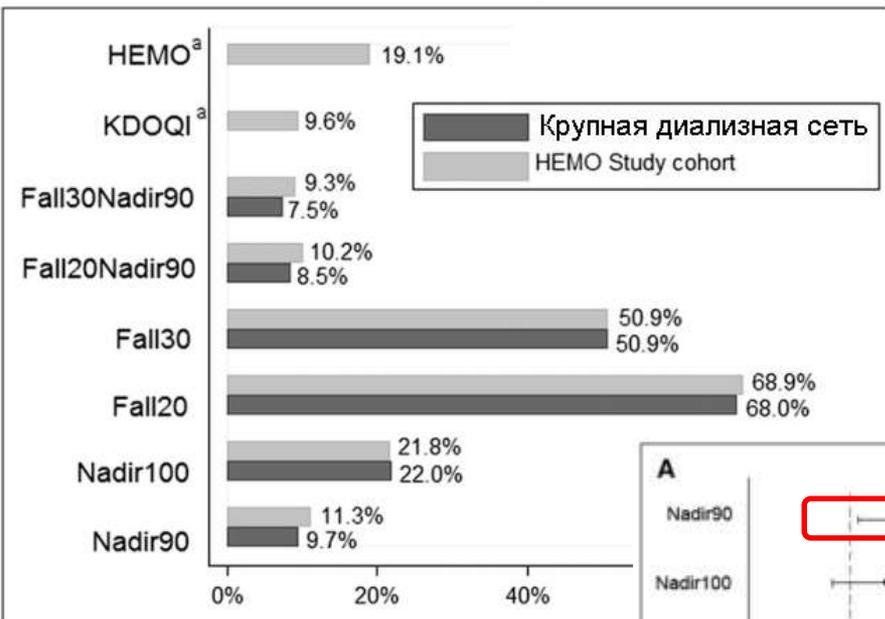
обозначение	определение
Nadir90	min систАД < 90 ммHg
Nadir100	min систАД < 100 ммHg
Fall20	падение систАД от преддиализного ≥ 20 ммHg
Fall30	≥ 30 ммHg
Fall20Nadir90	сочетание двух критериев
Fall30Nadir90	сочетание двух критериев
KDOQI	падение систАД от преддиализного ≥ 20 ммHg и симптомы (судороги, головная боль, потемнение в глазах, рвота, боли в грудной клетке)
HEMO	падение АД, приводившее к вмешательству (снижение УФ, кровотока или введение физраствора)

HEMO Study – ре-анализ
1409 пациентов

DaVita – 10 392 пациентов

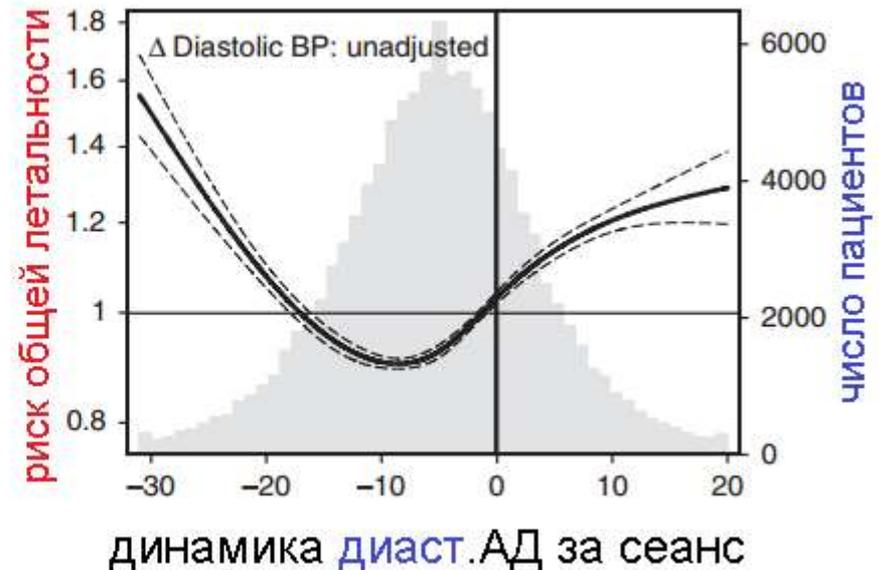
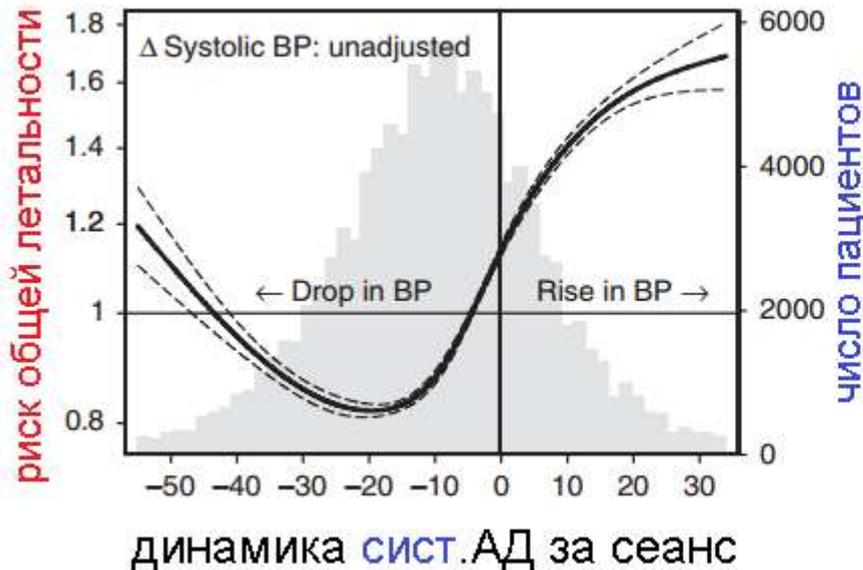
Определение ИДГ и соответствующие риски

HEMO Study – 1409 пациентов, DaVita – 10 392 пациентов



Flythe JE et al. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. J Am Soc Nephrol. 2015;26(3):724-34

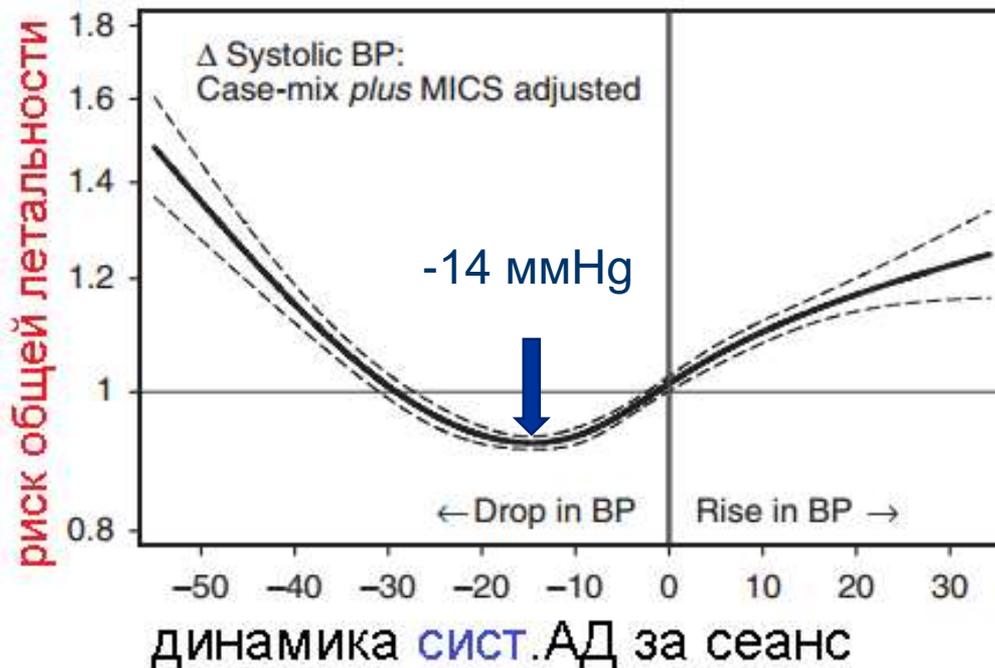
Динамика АД за сеанс и риски



DaVita, США: 113 255 пациентов за 2001-2006
медиана 2,2 года
возраст – 61 год
афро-американцев – **32%**
диабет – **58%**

Park J, ... Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K.
A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 2013;84(4):795-802

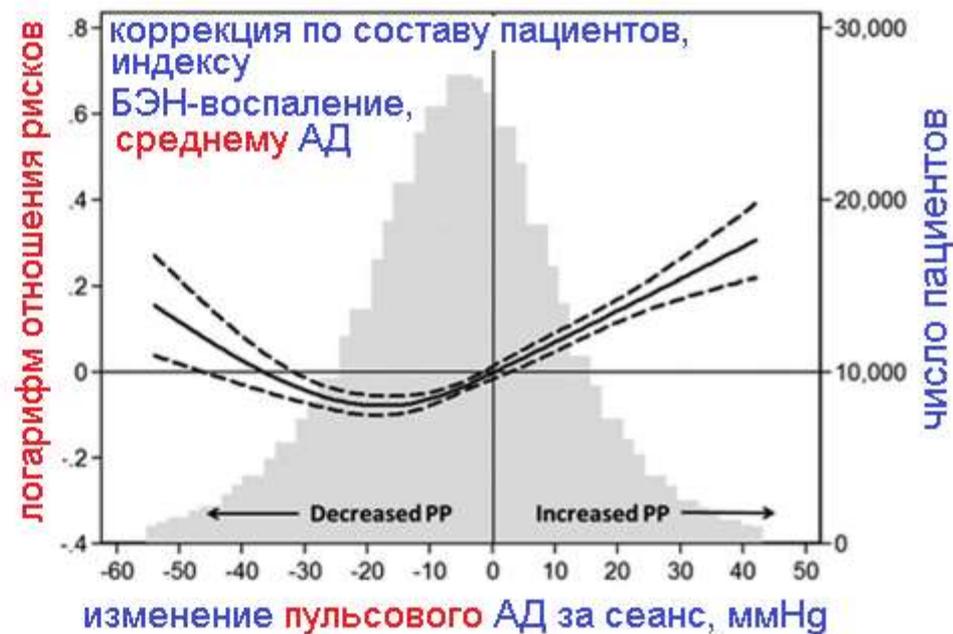
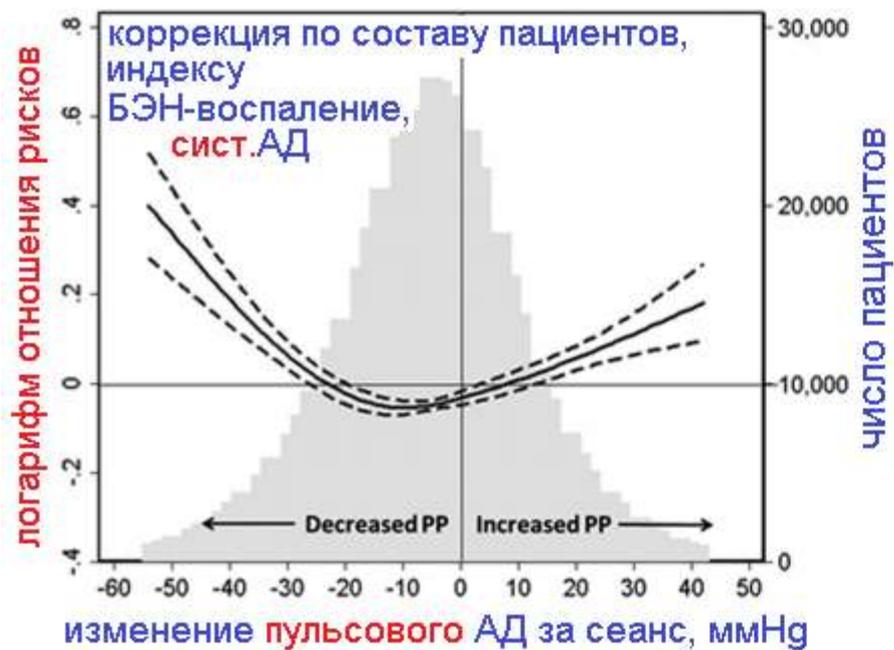
Динамика АД за сеанс и риски



DaVita, США: 113 255 пациентов за 2001-2006
медиана 2,2 года
возраст – 61 год
афро-американцев – **32%**
диабет – **58%**

Park J, ... Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K.
A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 2013;84(4):795-802

Динамика пульсового АД за сеанс и риски



DaVita, США: 99 044 пациентов за 2001-2006

Lertdumrongluk P, ... Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int.* 2013;84(4):795-802

Баланс интересов

Перегрузка жидкостью

ГЛЖ

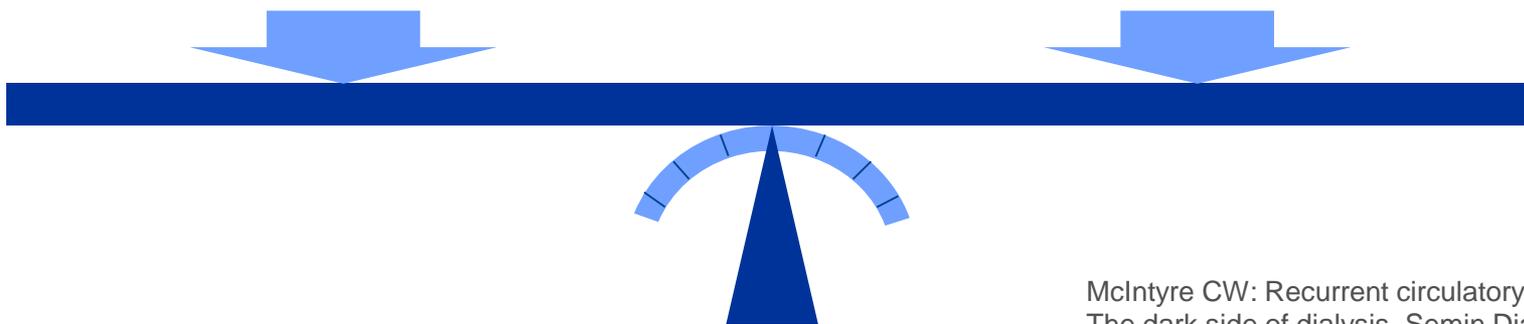
сердечная недостаточность
риски фатальных нарушений ритма

Артериальная гипертензия

риски геморрагических инсультов

Интрадиализная гипотония

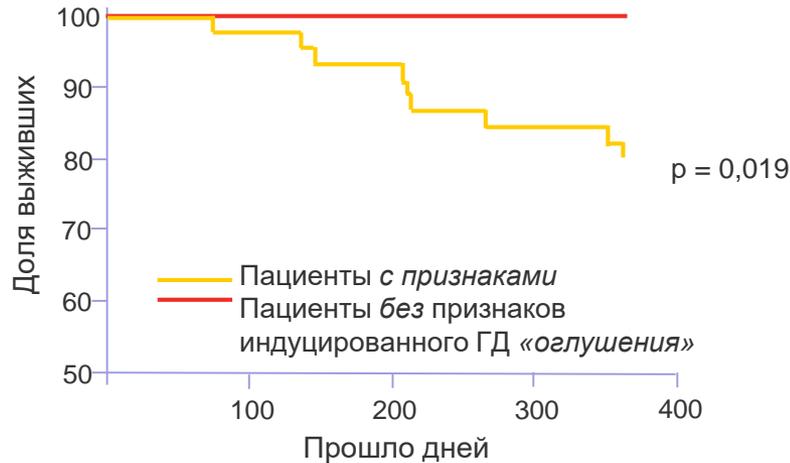
- Ишемические мини-(микро-)инсульты
сердечная недостаточность
риски фатальных нарушений ритма
когнитивные нарушения
потеря остаточной функции почек
- «Оглушение» миокарда
- Переход эндотоксинов через стенку ишемизированного кишечника
- Замедленное восстановление после сеанса
- Снижение качества жизни



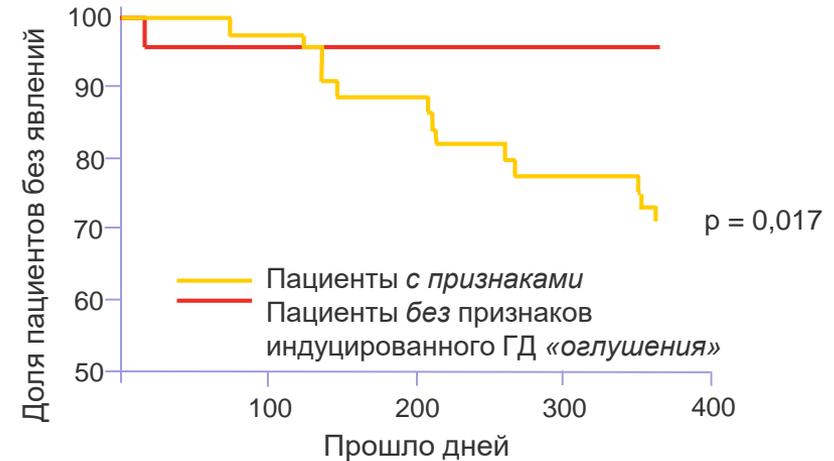
McIntyre CW: Recurrent circulatory stress: The dark side of dialysis. Semin Dial 23: 449–451, 2010

«Оглушение» миокарда - stunning

«Оглушение» миокарда с нарушением регионарного сокращения стенок левого желудочка - это частое явление, наблюдающееся на фоне более высокой скорости УФ и являющееся фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти



Различия в летальности
($p = 0,019$)



Различия в композитной конечной точке
(смерть или первое сердечно-сосудистое событие)
- ($p = 0,017$)

RWMA - : regional wall motion abnormalities
нарушение регионарной сократимости сердца: нарушены сократительные движения в некоторых участках сердца, возможно, вследствие уменьшения перфузии крови

Частота осложнений и случаев смерти из-за ИДГ: необходимость уменьшения частоты явлений ИДГ

Смерть в результате патологии ССС остается наиболее частой причиной смерти в популяции пациентов, находящихся на диализе¹

- ИДГ коррелирует с повышением риска СС осложнений и смерти⁴
- Кроме того, **могут не быть достигнуты целевые показатели ультрафильтрации (УФ)**, и у пациента может сохраняться хроническая гиперволемиа³
- Эти эффекты в совокупности **могут значительно уменьшить выживаемость²**
- Также это является причиной **усугубления симптомов у пациента³**
- Увеличивается **время на восстановление** после сеанса диализа⁵
- Требуется вмешательство среднего медперсонала во время сеанса, что **нарушает распорядок работы** в клинике³

1.Winkler RE *InTech*, 2011

2.Agarwal R *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012, 21:593–599

3.NKF KDOQI http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_cvd/intradialytic. 2017

Accessed: April 207 Stefánsson BV, *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 2124–2132,

4. Caplin B *Nephrol Dial Transplant*, 2011 26: 2656–2663

В чем заключается причина ИДГ?

ИДГ часто возникает из-за нарушения ответа ССС на выведение жидкости, что приводит к быстрому уменьшению объема крови¹

- Во время УФ отмечается падение эффективного ОЦК¹
- В норме это компенсируется за счет перемещения жидкости из межклеточного и внутриклеточного пространств во внутрисосудистый компартмент - так называемое «восполнение объема плазмы» (plasma refilling)'
- **Значительное несоответствие между скоростью УФ и восполнением плазмы приводит к развитию ИДГ**
- Особенно при нарушении компенсаторных механизмов, обеспечивающих увеличение сердечного выброса и периферического сопротивления, например, вследствие сердечной недостаточности, применения гипотензивных препаратов или вегетативной нейропатии

Типичный сценарий

Пациент регулярно прибывает на сеансы ГД с гиперволемией с массой тела после диализа выше целевой

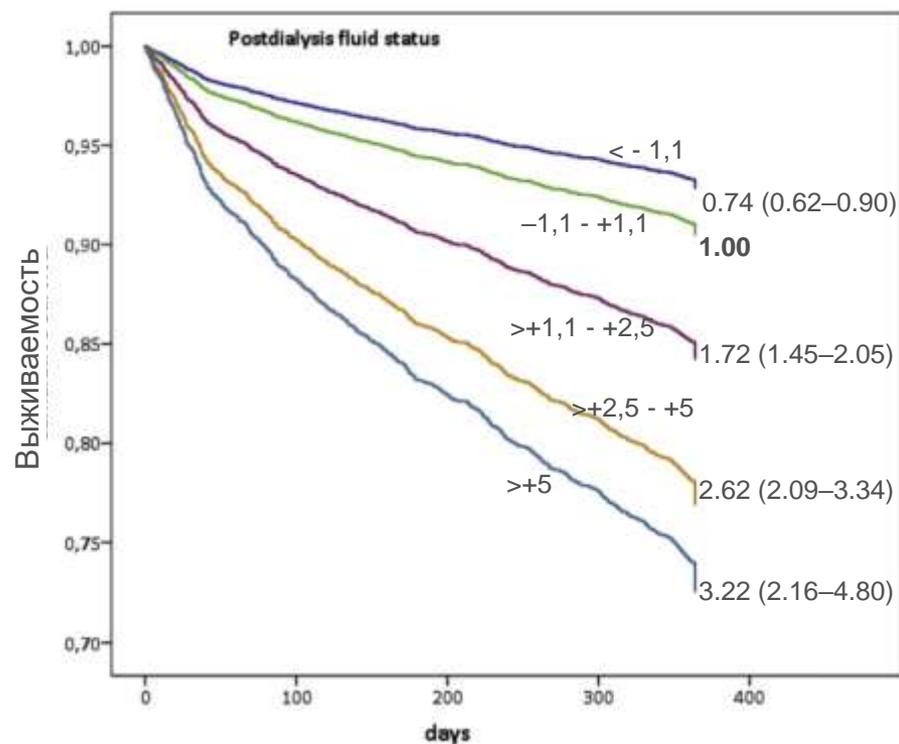
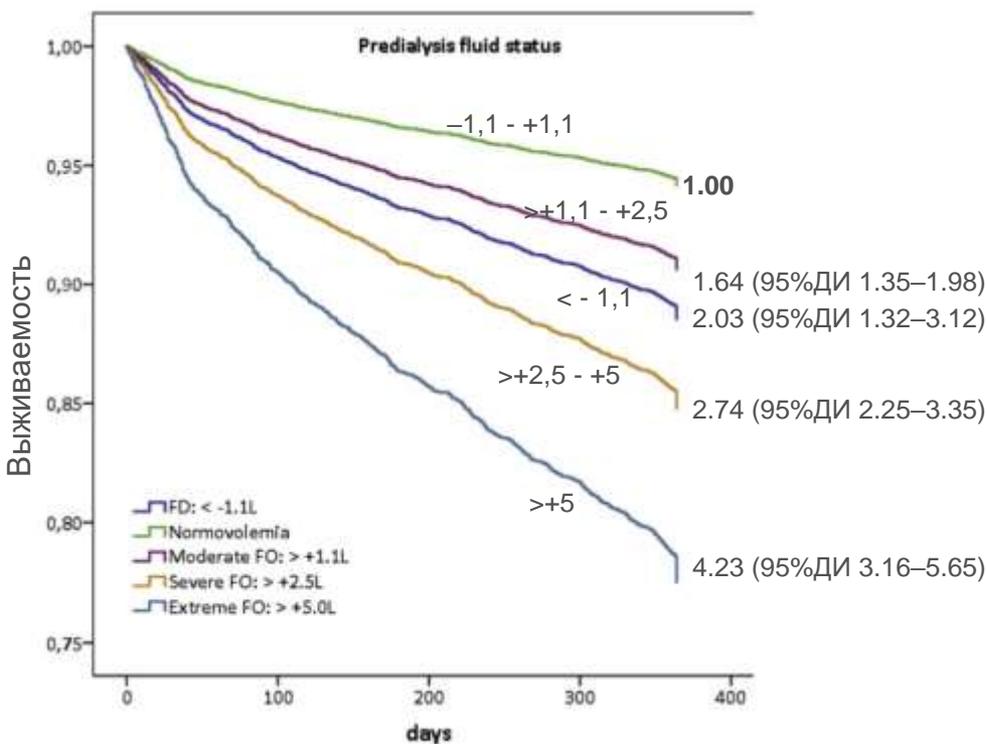
Попытки снизить массу тела после диализа приводят к частым случаям ИДГ и/или развитию симптомов

Время диализа не может быть продлено для достижения требуемой ультрафильтрации

Пациент уходит после ГД с массой тела выше целевой и все еще с гиперволемией

Гиперволемиа - частая и серьезная проблема у пациентов на ГД

European MONDO initiative

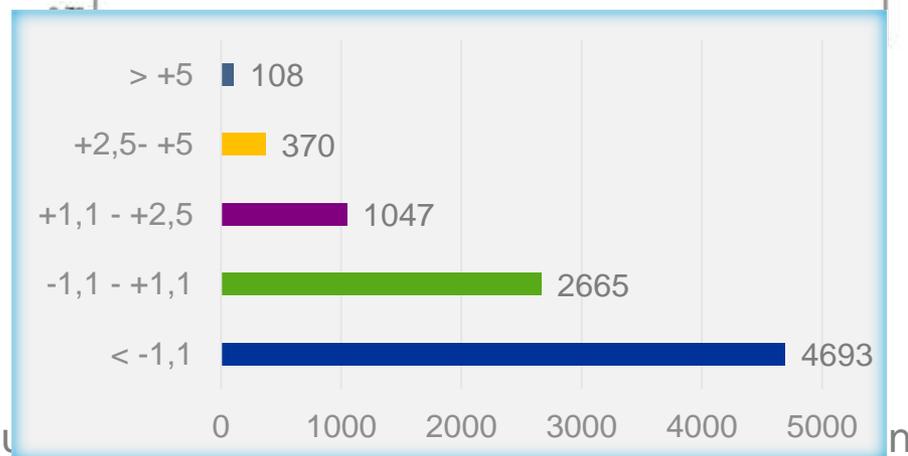
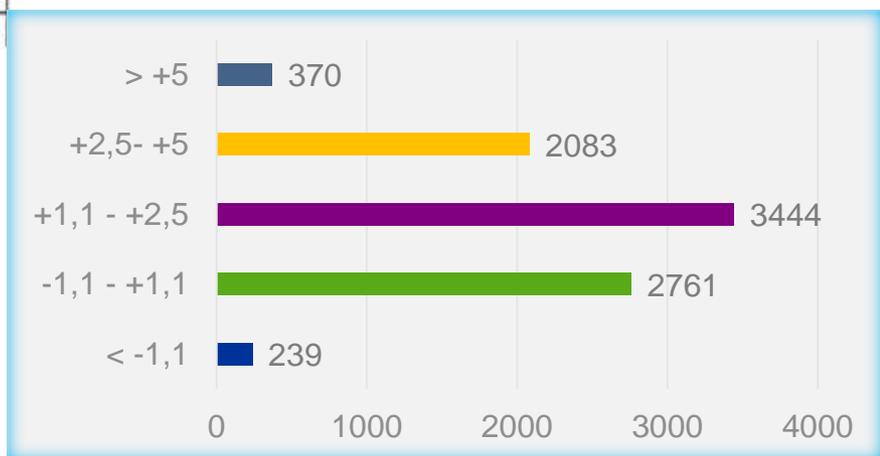
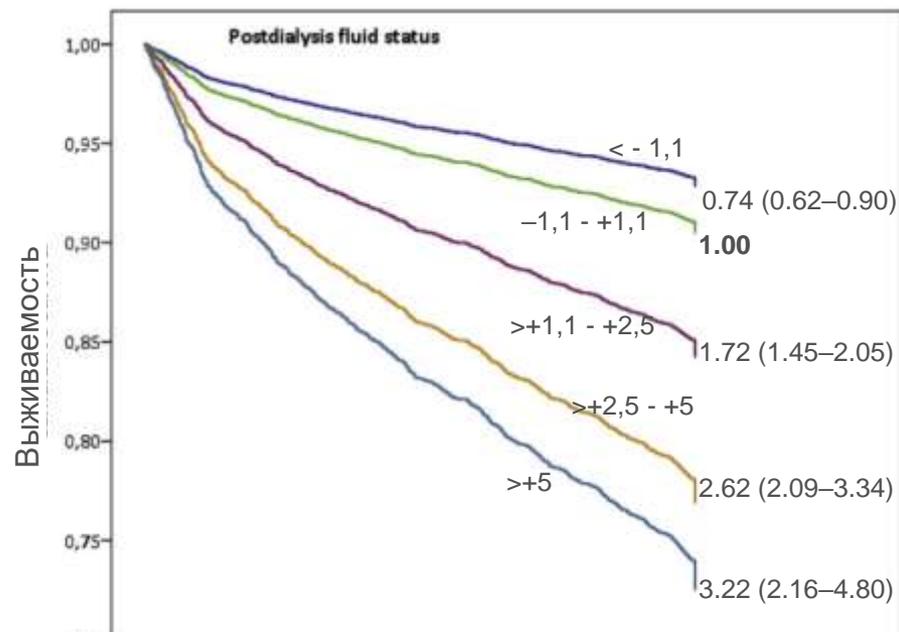
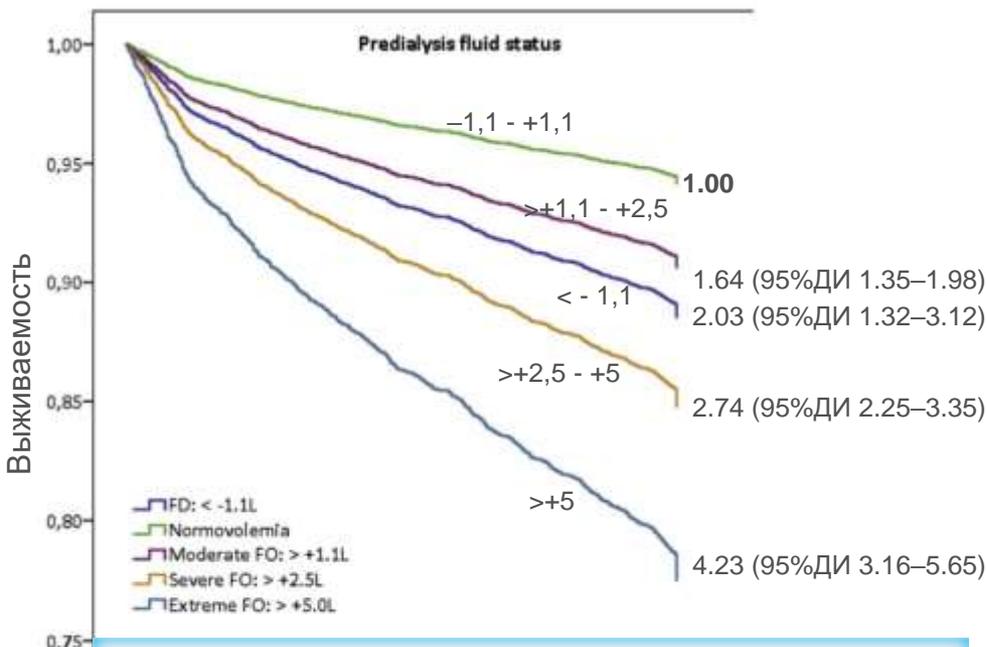


Dekker MJ et al. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort.

Kidney Int. 2017;91(5):1214-1223

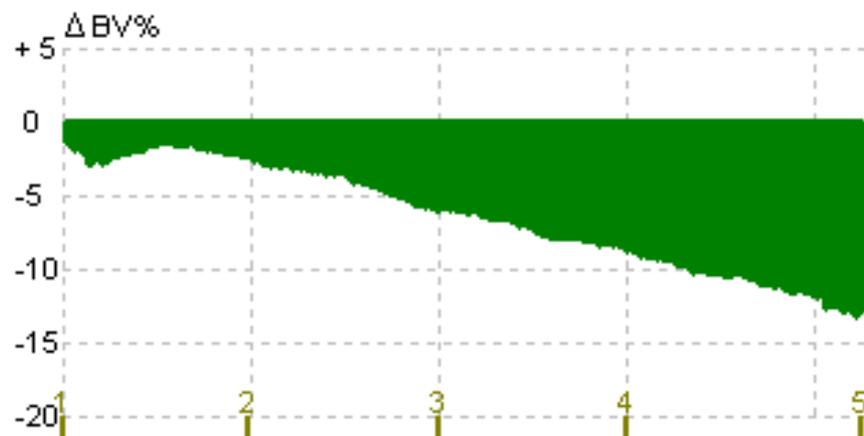
Гиперволемиа - частая и серьезная проблема у пациентов на ГД

European MONDO initiative

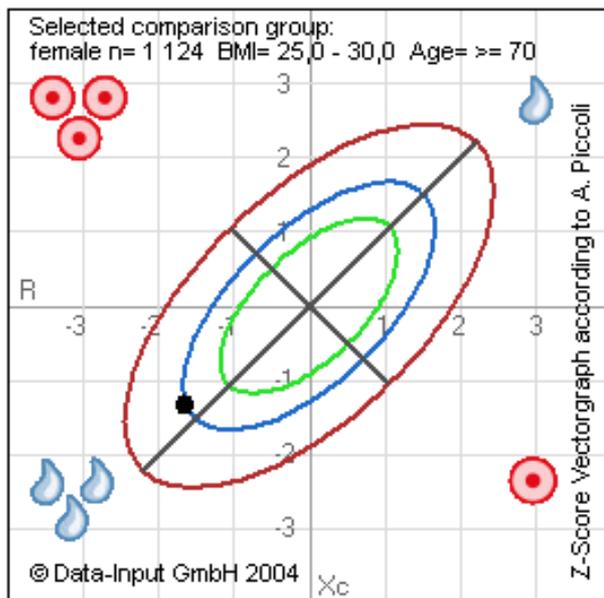


on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort.

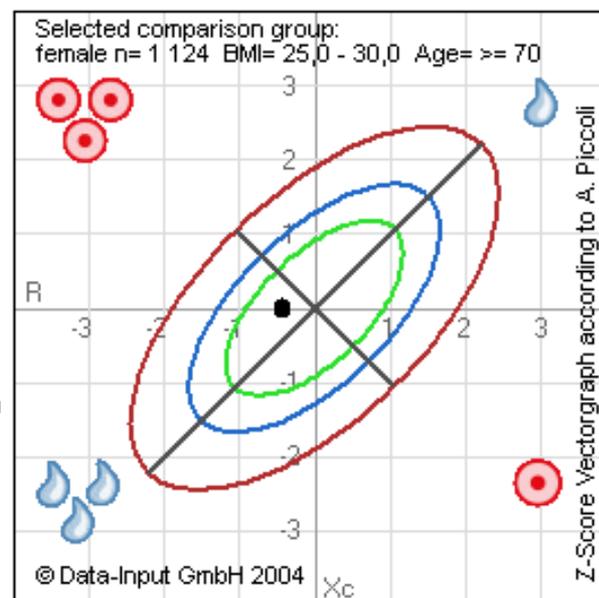
Идеальная инструментальная картина сеанса ГД



До ГД



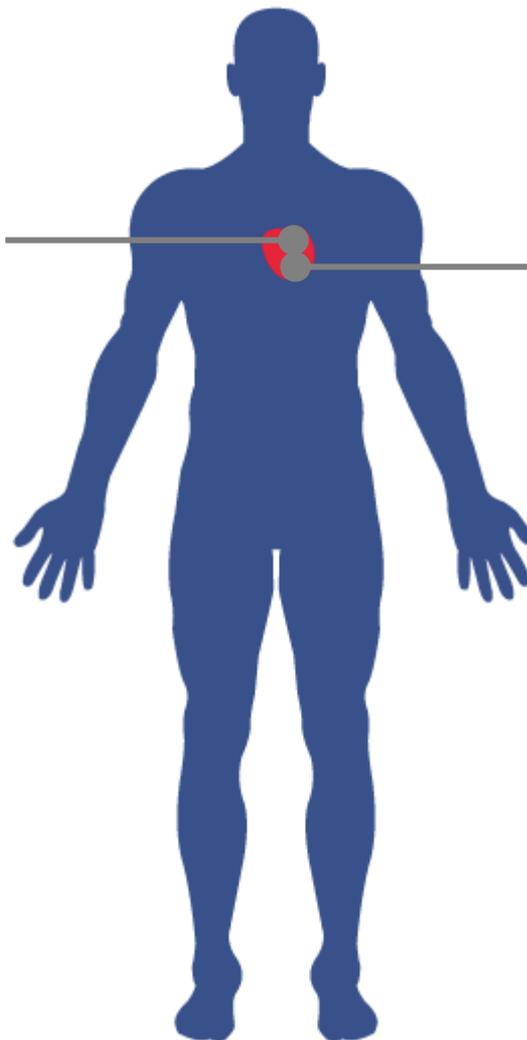
После ГД



Непосредственное влияние ИДГ

Симптомы у пациентов

- Чувствуют недомогание и тошноту
- Беспокоят судороги
- Может быть рвота
- Снижение АД с обмороком или коллапсом
- Требуется больше времени для восстановления между сеансами диализа



Влияние на отделение диализа

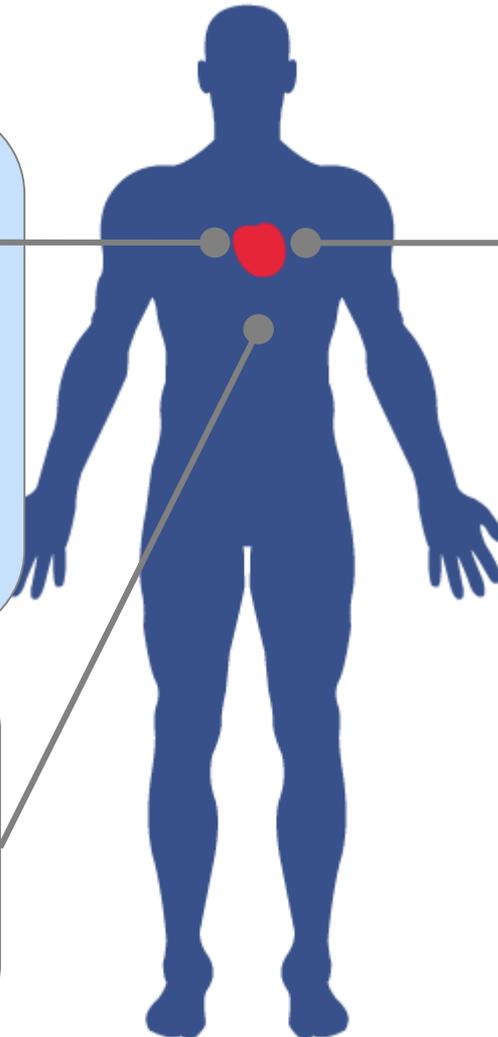
- Требуется вмешательство медсестры для купирования симптомов у пациента и нормализации АД
- Преждевременное прерывание сеанса означает недостаточную продолжительность ГД
- В целом отрицательно влияет на работу отделения ГД с задержкой сеансов и маршрутизацией пациентов

Долгосрочное влияние ИДГ

Осложнения со стороны ССС

- «Оглушение» миокарда во время сеанса ГД
- Предрасположенность к острым нежелательным явлениям, например, аритмиям, тромбозу сосудистого доступа

- Хроническая гиперволемия из-за субоптимальной ультрафильтрации и болюсного введения жидкости во время мероприятий по купированию гипотоний



Повышенный риск

- Риск нежелательных явлений со стороны сердца, в т.ч. «оглушения» миокарда и хронической гиперволемии - повышен риск смерти

Согласительная конференция по критериям начала диализа, выбору модальности и режиму диализа

KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription

**January 25–28, 2018
Madrid, Spain**

KDIGO – международная организация, чья миссия – улучшать помощь и исходы у пациентов с болезнями почек по всему миру, поощряя координацию, сотрудничество и интеграцию инициатив по разработке и внедрению в практику клинических рекомендаций. KDIGO регулярно проводит согласительные конференции по вопросам важным для пациентов с болезнями почек. Эти конференции призваны дать обзор современного состояния вопроса и согласовать среди экспертов-участников, что следует сделать в данной области, чтобы улучшить помощь и исходы у пациентов. Выводы конференции закладываются в основу клинических рекомендаций или выделяют области, в которых требуются дополнительные исследования для получения твердых свидетельств, которые могут лечь в основу будущих рекомендаций.

4. Каковы приоритеты и в чем баланс между целями?

- a) Клиренс растворенных веществ
- b) Объем/скорость удаления жидкости
- c) Снижение нагрузки лечением и уменьшение влияния на жизненную активность
- d) Контроль симптомов (например, слабость, зуд, синдром беспокойных ног и т.д.)

4. Каковы приоритеты и в чем баланс между целями?

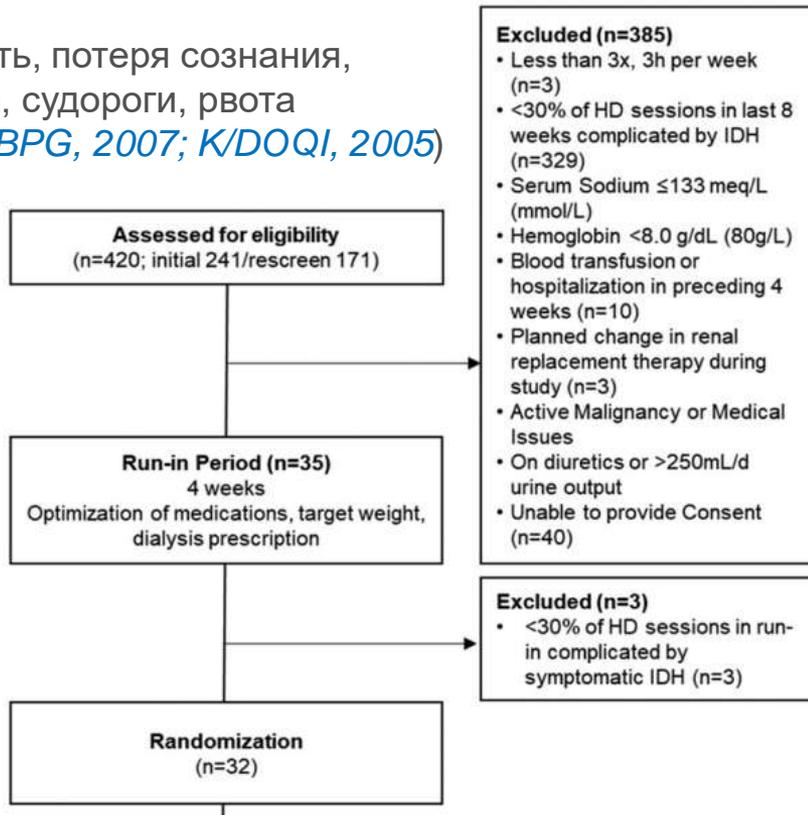
- a) Клиренс растворенных веществ
- b) Объем/скорость удаления жидкости
- c) Снижение нагрузки лечением и уменьшение влияния на жизненную активность
- d) Контроль симптомов (например, слабость, зуд, синдром беспокойных ног и т.д.)

ИДГ при использовании обратной связи, построенной на мониторе изменения объема крови



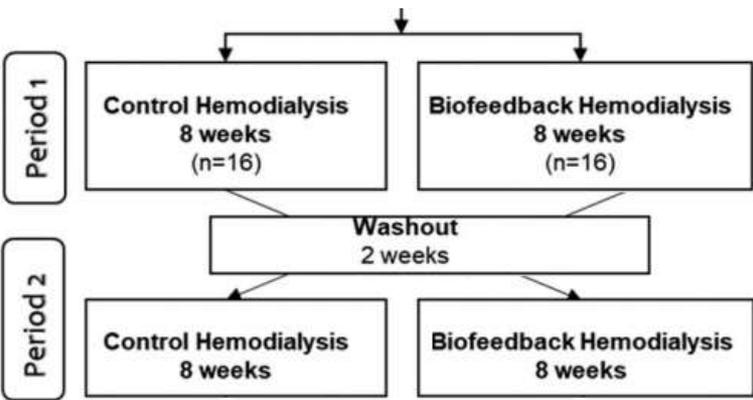
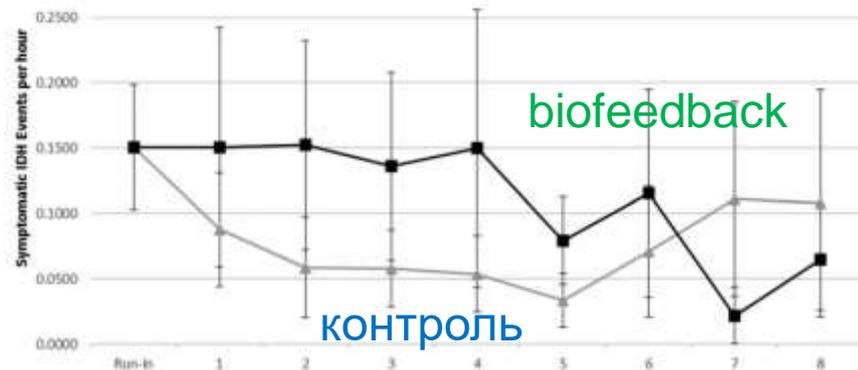
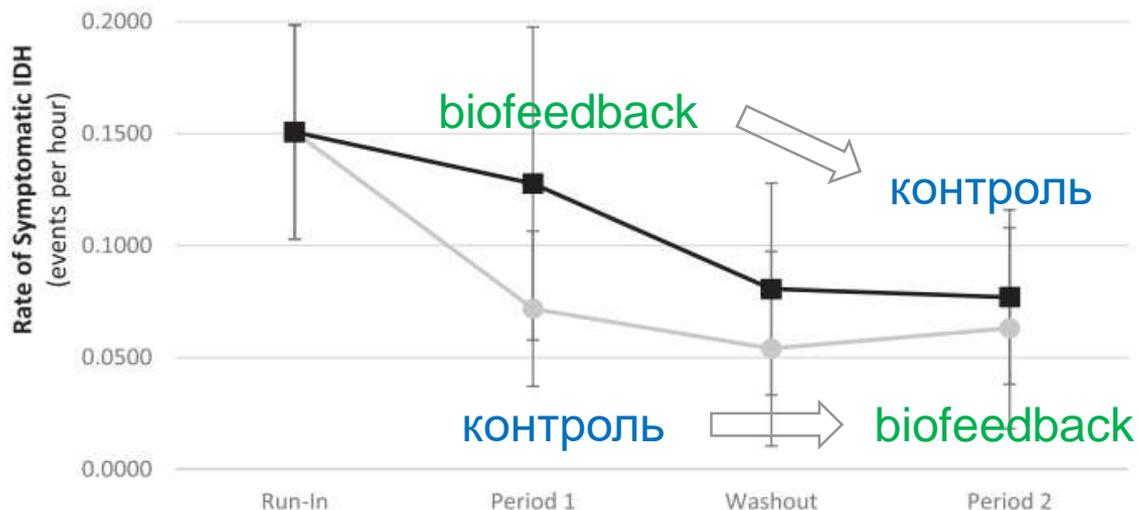
Гипотония – падение АД > 20 мм Hg, сопровождаемое симптомами:

внезапная головная боль, слабость, потеря сознания, жажда, одышка, боли за грудиной, судороги, рвота
(определение *EBPG, 2007; K/DOQI, 2005*)



Leung KCW et al. [Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring-Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis.](#)
Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Nov 7;12(11):1831-1840

ИДГ при использовании обратной связи, построенной на мониторе изменения объема крови



Leung KCW et al. [Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring-Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis.](#) Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Nov 7;12(11):1831-1840

Feedback Control in Hemodialysis—Much Ado about Nothing?

Много шума из ничего

Manfred Hecking* and Daniel Schneditz[†]

Clin J Am Soc Nephrol 12: ●●●–●●●, 2017. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09770917>

Thus, the negative trial result by *Leung et al.* should not discourage further work in this area, because not all feedback control systems are created equal (не все системы обратной связи созданы равными)

Искусственный интеллект для искусственной почки

**Kidney
Diseases**

Review

Kidney Dis
DOI: 10.1159/000486394

2018 Feb;4(1):1-9.

Artificial Intelligence for the Artificial Kidney: Pointers to the Future of a Personalized Hemodialysis Therapy

Miguel Hueso^a Alfredo Vellido^b Nuria Montero^a Carlo Barbieri^c
Rosa Ramos^c Manuel Angoso^d Josep Maria Cruzado^a Anders Jonsson^e

Clinical Experiences of AI and ML Techniques to HD: Anemia Therapy Control and Hemocontrol™

Anemia Therapy Control

- Нейронная сеть, использующая обновляемую базу данных по пациенту, чтобы предсказать будущий уровень Hb
- Алгоритм, предлагающий оптимальную дозировку ЭСС и железа для достижения целевого Hb

достигнуто:

↑ доли пациентов в целевом диапазоне 71% → 83%
↓ доли пациентов с Hb > 120 г/л 18% → 7%
снижение потребления ЭСС и железа

Barbieri C et al. An international observational study suggests that AI for clinical decision support optimizes anemia management in HD patients. Kidney Int 2016;90:422–429

Baxter

Часть 1b – Интрадиализная
гипотензия

Новые технологии для снижения ИДГ

Ing. Nicolas Goux
Baxter International - France

Интрадиализная гипотензия - частое осложнение сеанса гемодиализа¹

В наблюдательном исследовании² было обнаружено, что у 31 % пациентов центров гемодиализа наблюдалась интрадиализная гипотензия

Влияние на переносимость сеанса

- Дискомфорт и симптомы³
- Нежелательные явления со стороны сердца, в т.ч. «оглушение» миокарда⁴
- Необходимость в болюсном введении жидкости и/или недостижение цели ультрафильтрации³



Влияние на процесс лечения

- Медсестринское вмешательство³
- Хроническая гиперволемия из-за субоптимальной ультрафильтрации³
- Длительное восстановление после сеанса¹

1. Caplin B *Nephrol Dial Transplant*, 2011 26: 2656–2663

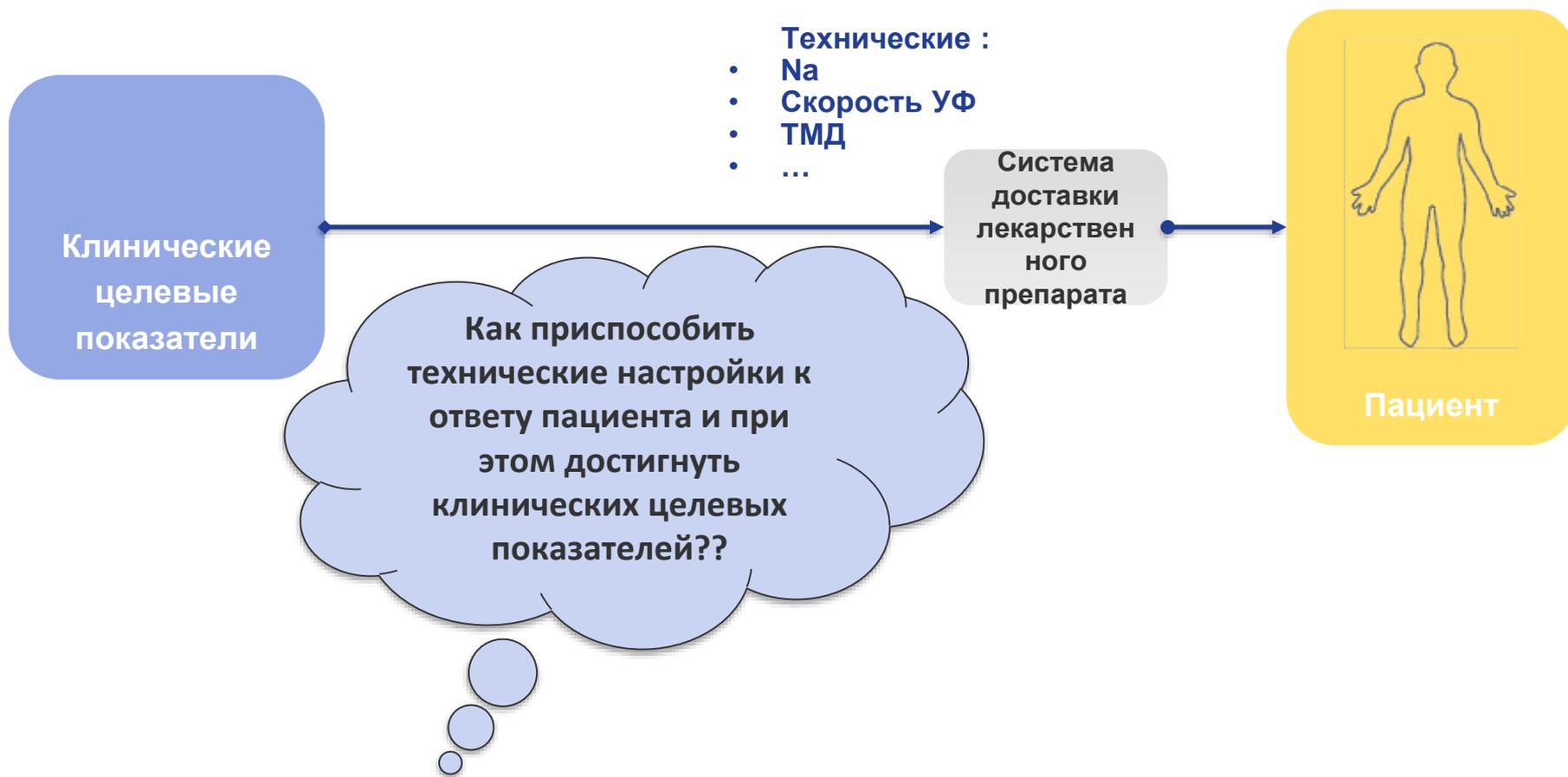
2. Stefánsson BV, *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 2124–2132,

3. NKF KDOQI http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_cvd/intradialytic. 2017

4. Selby, *Seminars in Dialysis* 2007; 20-3 220–228

Сеанс ГД: сложный момент для физиологии

Цель - достичь клинических целевых показателей путем применения технических настроек на диализном аппарате...



Лечение с биологической обратной связью

Физиология человека функционирует с помощью сложной биологической обратной связи

Диализный аппарат может содержать аналогичную биологическую обратную связь



Биологическая обратная связь включает биомониторинг и биорегулятор для подбора технических настроек с учетом ответа пациента

Применение биологической обратной связи для выведения жидкости

Интрадиализная гипотензия (ИДГ) все еще остается основным осложнением сеанса ГД

В большинстве случаев ИДГ развивается при слишком быстром выведении жидкости

- Компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы и восполнение сосудистого русла не могут компенсировать уменьшение объема крови, и возникает ИДГ



Колебания объема крови (ОК%) возникают в

Результате физиологической реакции на выведение жидкости

- ОК% - это разница между скоростью УФ и скоростью восполнения

Объем крови должен оставаться в пределах физиологических значений

- Его можно контролировать по скорости УФ и концентрации натрия (Na) в диализном растворе

Скорость восполнения плазмы очень зависит от пациента

- В результате применения обычных настроек профиля УФ/Na наблюдались противоречивые результаты
- Для получения эффекта уровень УФ и Na необходимо корректировать в режиме реального времени, с учетом состояния пациента

Для коррекции условий лечения с учетом ответа пациента необходима терапия с биологической обратной связью

Биологическая обратная связь для контроля объема крови

С помощью системы *HemoControl Biofeedback* можно в режиме реального времени корректировать уровень натрия в диализной жидкости и скорость УФ в зависимости от колебаний объема крови



Клинические целевые показатели могут быть достигнуты при удержании объема крови в пределах физиологических значений

С помощью *HemoControl* выведение жидкости адаптируется к физиологическому

Система биологической обратной связи *HemoControl*

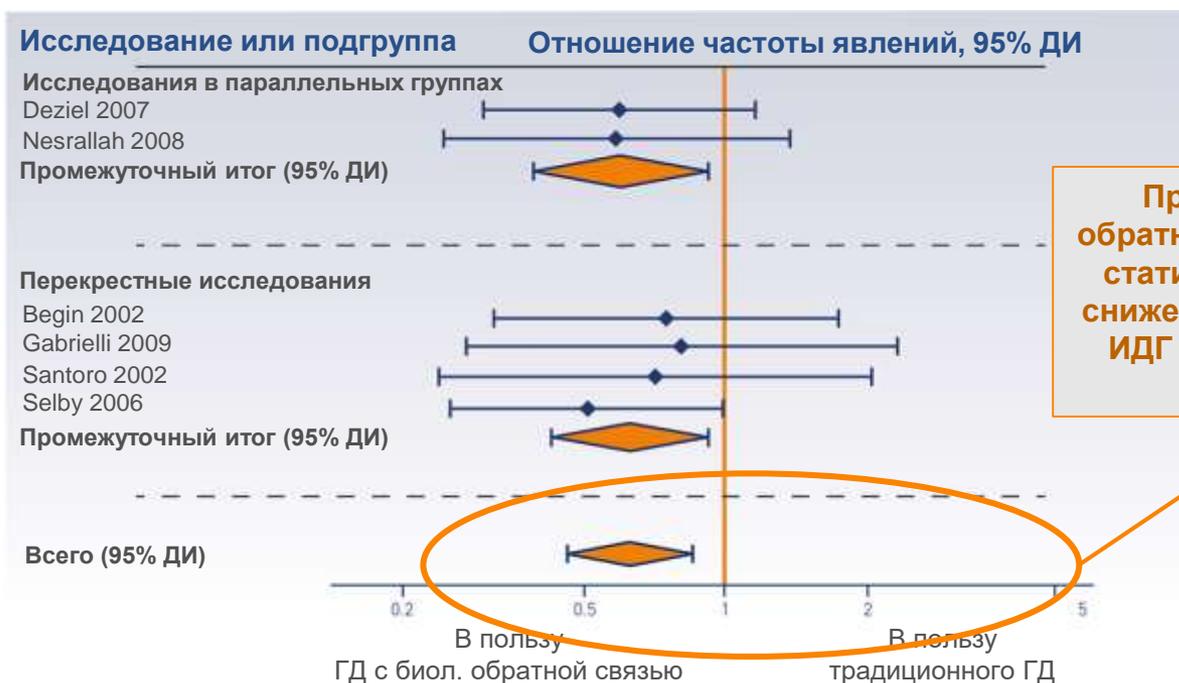
Объем крови удерживается в диапазоне физиологических значений путем автоматической коррекции скорости УФ и концентрации натрия в диализной жидкости

Скорость ультрафильтрации контролируется для предотвращения резкого падения объема крови. Натрий используется для стимуляции и регулирования скорости восполнения сосудистого русла.

За счет этого предотвращается нефизиологическое снижение наполнения сосудистого русла и обеспечивается достижение целей лечения (сухая масса тела, баланс натрия).



В режиме HemoControl частота случаев ИДГ уменьшается на 39%¹



При биологической обратной связи отмечается статистически значимое снижение частоты случаев ИДГ (отношение рисков 0,61)

Анализ объединенных данных снижения частоты ИДГ
ГД с биологической обратной связью в сравнении с традиционным ГД при неизменных проводимости диализата и скорости УФ; исход: ИДГ

1. Nesrallah GE *Nephrol Dial Transplant*, 2013; 28: 182–191

Медработники желают достичь целевых показателей УФ - влияние функции NemoControl

НемоControl позволяет добиться эквивалентного или большего объема УФ по сравнению с традиционным ГД¹



Снижение массы тела во время диализа на дополнительные 160 г при функции NemoControl

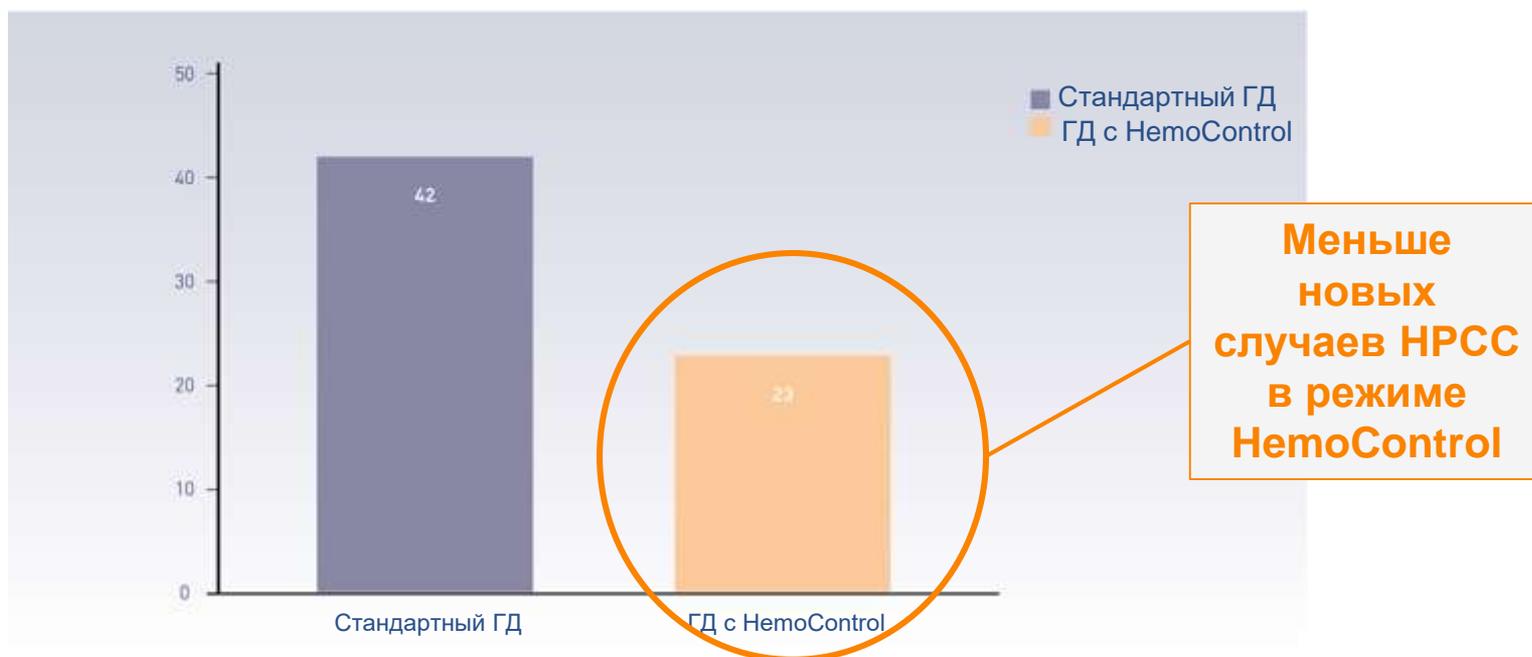
Анализ объединенных данных подгрупп по объему УФ во время диализа.

Снижение массы тела во время диализа.

Сообщаются данные об изменении массы тела до и после диализа (в кг или л), выраженном в виде среднего значения \pm SD за весь период наблюдений во время диализа

Персонал и пациенты стремятся к уменьшению частоты осложнений и случаев смерти в результате СС патологии - возможности режима HemoControl

При использовании режима HemoControl уменьшается частота случаев «оглушения» миокарда по сравнению с традиционным ГД¹



Частота новых случаев НРСС во время стандартного ГД и ГД в режиме HemoControl

Во время ГД развилось больше случаев НРСС по сравнению с диализом с биологической обратной связью, в общей сложности 42 случая НРСС во время ГД по сравнению с 23 случаями НРСС во время диализа с биологической обратной связью (ОШ 1,8; 95% ДИ от 1,1 до 3,0)

1. Selby NM *Am J Kidney Dis* 2006; 47-5: 830-841

Медсестры отделения ГД стремятся уменьшить количество сестринских вмешательств – возможности функции NemoControl

При использовании функции NemoControl уменьшается количество сеансов диализа, на которых требуется медсестринское вмешательство, по сравнению с традиционным ГД¹



Во время меньшего количества сеансов потребовалось вмешательство медперсонала при режиме NemoControl (14,6%) по сравнению со стандартным ГД (26,2%)

При использовании режима NemoControl на большем количестве сеансов не наблюдается нежелательных явлений и уменьшается число медсестринских вмешательств

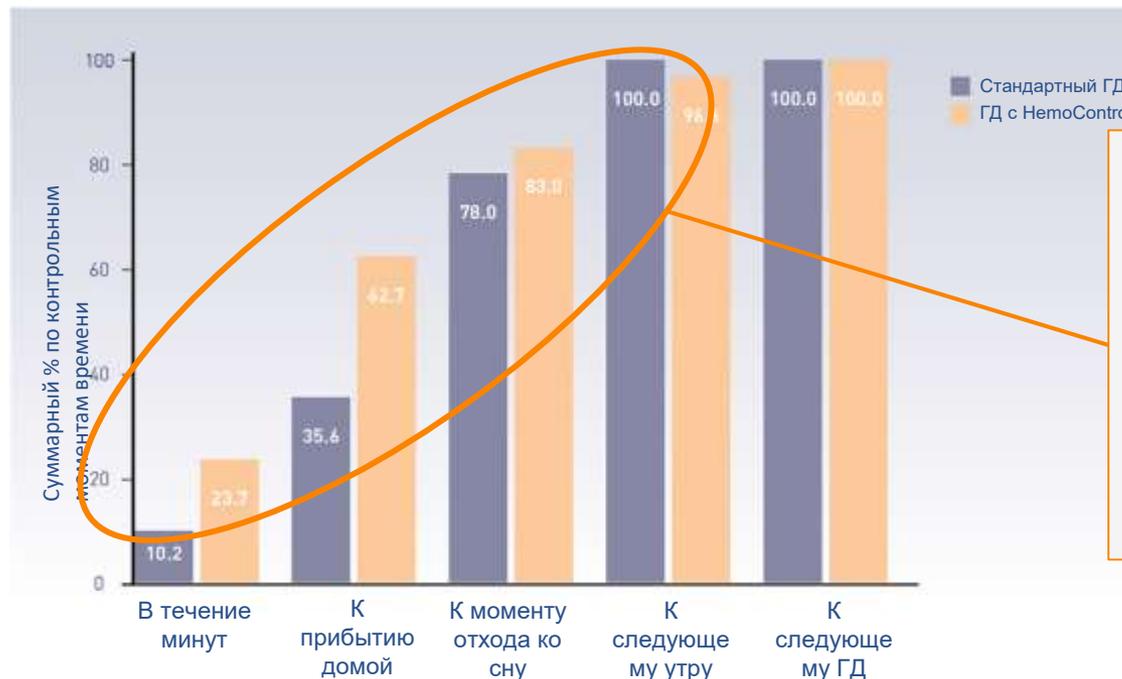
При использовании режима NemoControl наблюдается статистически значимое уменьшение количества медсестринских вмешательств на сеанс диализа по сравнению со стандартным ГД ($p < 0,001$)

1. Doria M. *Int J Artif Organs*, 2014; 37 (4) : 292-298

Пациенты стремятся к тому, чтобы восстановление после диализа проходило легче

- возможности режима NemoControl

Режим NemoControl позволяет пациентам быстрее восстановиться¹



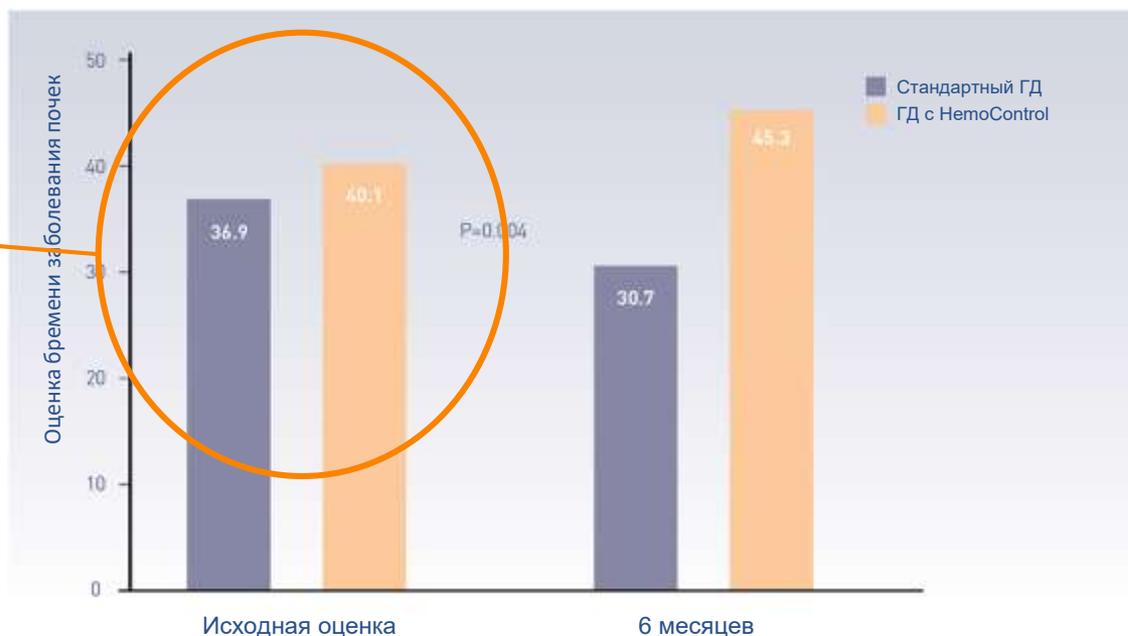
Больше пациентов чувствуют, что они восстановились в день проведения диализа

Восстановления от утомляемости после диализа проходило намного быстрее при режиме NemoControl по сравнению со стандартным ГД

При использовании NemoControl менее выражено ощущение бремени болезни почек у пациентов

NemoControl уменьшает бремя заболевания почек по сравнению со стандартным ГД¹

Улучшение оценки бремени болезни почек относительно исходной оценки при режиме NemoControl по сравнению со снижением оценки относительно исходной при стандартном ГД



Сравнение оценки бремени заболевания почек при стандартном ГД и в режиме NemoControl

Такое значительное улучшение оценок наблюдалось независимо от возраста, пола, этнической принадлежности, наличия гипотензии и медсестринских вмешательств

1. Déziel C *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007; 2: 661-668

При диализе с биологической обратной связью уменьшается частота интрадиализной гипотензии на 39%¹

Потенциальная польза гемодиализа с биологической обратной связью HEMOCONTROL по сравнению с традиционным гемодиализом

Преимущество в переносимости сеанса

- Реже возникают спазмы мышц и интрадиализная гипотензия⁷
- Меньше бремя заболевания почек⁶
- Реже наблюдается «оглушение» сердца во время ГД³



Преимущества в процессе лечения

- Меньше медсестринских вмешательств³
- Лучше достижение целевого выведения жидкости²
- Более короткий период восстановления⁵

1. Nesrallah GE *Nephrol Dial Transplant*, 2013; 28: 182–191
2. Winkler RE *InTech*, 2011
3. Selby NM *Am J Kidney Dis* 2006; 47-5: 830-841
4. Doria M . *Int J Artif Organs*, 2014; 37 (4) : 292-298
5. Gil H-W, *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1-6
6. Déziel C *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007; 2: 661-668
7. Basile C *Nephrol Dial Transplant*, 2001

Различия с эффектом системы BVM Guided UF (УФ, управляемая изменением относительного объема крови)

CJASN ePress. Published on October 10, 2017 as doi: 10.2215/CJN.01030

В рандомизированном перекрестном исследовании *Blood Volume biofeedback* Leung K. et al не нашли улучшения в переносимости диализа

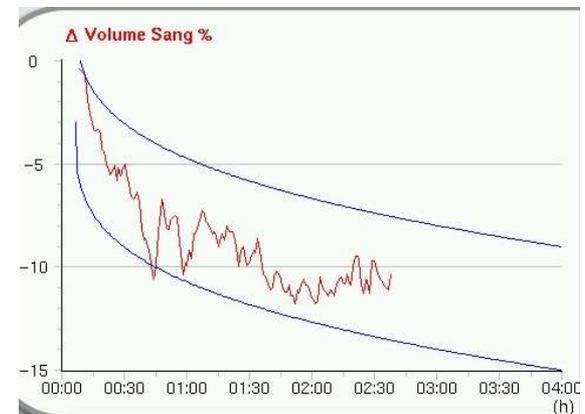
<http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2017/10/09/CJN.01030117.full>

Randomized Crossover Trial of Blood Volume Monitoring–Guided Ultrafiltration Biofeedback to Reduce Intradialytic Hypotensive Episodes with Hemodialysis

Wahin C.W., Leung K., Robert E., Quinn, P., Pierre-Bertrand, H., Henry Dull, P., and Jennifer M. MacRae¹

Возможные объяснения низкой эффективности:

- BVM Guided UF Biofeedback не работает с уровнем натрия, таким образом, не улучшая восполнение сосудистого русла
 - Напротив, НемоControl использует уровень натрия, чтобы включать и поддерживать перемещение воды из внутриклеточного во внеклеточное пространство
- BVM Guided UF Biofeedback основан только на абсолютной величине снижения объема крови, которая не является подходящим параметром для управления скоростью ультрафильтрации
 - Напротив, НемоControl удерживает объем крови в физиологическом коридоре, чем предотвращает внезапные снижения объема крови



Управление натрием в NemoControl

NemoControl использует концентрацию Na в диализирующем растворе, чтобы включать и поддерживать перемещение воды из внутриклеточного во внеклеточный сектор

- Это помогает удалению жидкости

NemoControl также постоянно рассчитывает количество натрия, перемещаемого “в” или “из” пациента в ходе сеанса

- Эти расчеты построены на математическом моделировании

“Blood volume regulation during HD” Santoro and Al. AJKD 32-5 1998 pp739-748

Для предотвращения риска перегрузки натрием, NemoControl гарантирует, что количество перемещенного натрия будет эквивалентно таковому в сеансе с постоянным уровнем натрия :

- эта величина обозначается как “Эквивалентный натрий”

НемоControl управление натрием

Клиническое сообщение 1

N = 16	Стандартный диализ (Na 140 mEq/l)	Немоcontrol (Cond 14.0 mS/cm)	
Na плазмы после сеанса	141.2 ± 1.8	141.3 ± 1.8	n.s.
Изменение Na плазмы за сеанс	1.5 ± 2.1	1.7 ± 2.2	n.s.
Снижение веса за сеанс (кг)	2.4 ± 0.7	2.5 ± 0.8	n.s.

Wolkotte et al. Nephron 2002

N = 10	Стандартный диализ (Na 140 mEq/l)	Немоcontrol dialysis (Cond 14.0 mS/cm)	
Кондуктивность плазмы после сеанса(mS/cm)	14.1 ± 0.2	14.1 ± 0.1	n.s.
Междиализная прибавка (л)	2.0 ± 1.0	2.2 ± 0.7	n.s.

Moret et al. NDT 2006

НемоControl управление натрием

Клиническое сообщение 2

N = 14	Исходно на стандартном диализе		после 12 недель диализа с Немоcontrol	
На плазмы до диализа	139.9 ± 2.2		139.8 ± 2.2	n.s.
На плазмы после диализа	139.9 ± 2.1		139.9 ± 2.1	n.s.
Объём УФ (л)	2.83 ± 0.52		3.07 ± 0.65	n.s.

Dasselaar *et al.* ASAIO J 2007

N = 22+22	стандартный диализ		диализ с Немоcontrol		
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	
Удаление натрия за сеанс (ммоль)	305 ± 168	370 ± 193	323 ± 170	362 ± 127	n.s

Deziel *et al.* CJASN 2007

Изменение уровня натрия или увеличение междиализных прибавок не наблюдается :
 модель Эквивалентного натрия эффективна

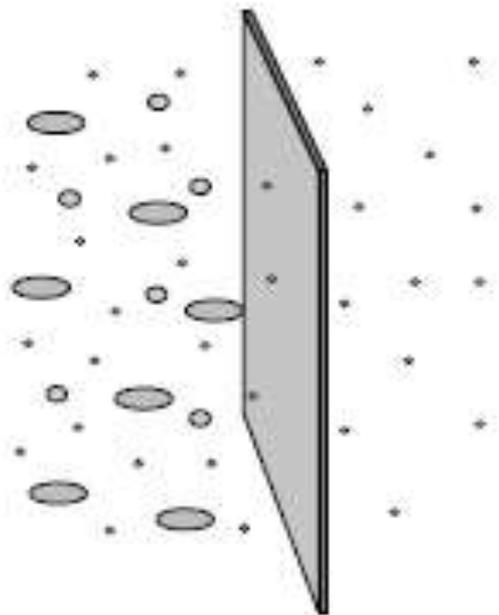
Часть 2а - ГДФ

Рациональное использование и клиническая
польза

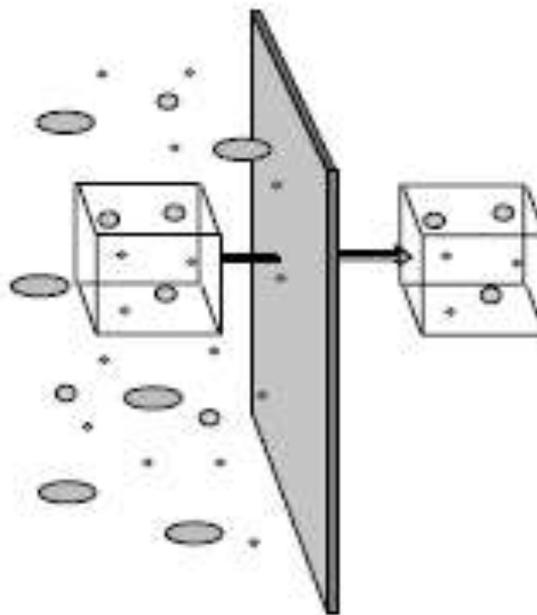
Dr. Alexandr Zemchenkov
Maryynskaya hospital - Saint Petersburg

Два процесса в основе ЗПТ

диффузия



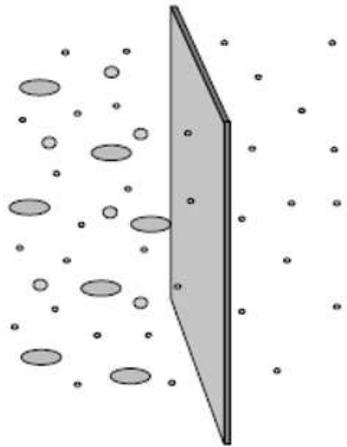
конвекция



Движущие силы

Концентрационный градиент

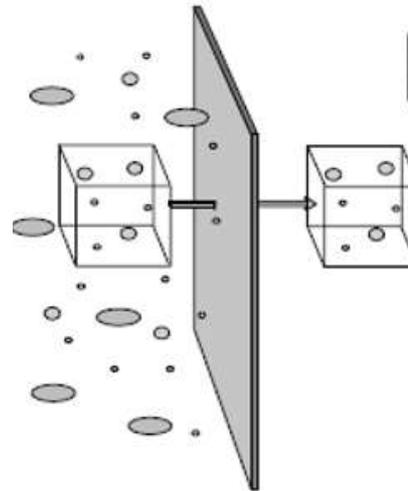
Трансмембранное давление



Зависит от:

$$J_d = D \cdot T \cdot A \cdot (\delta c / \delta x)$$

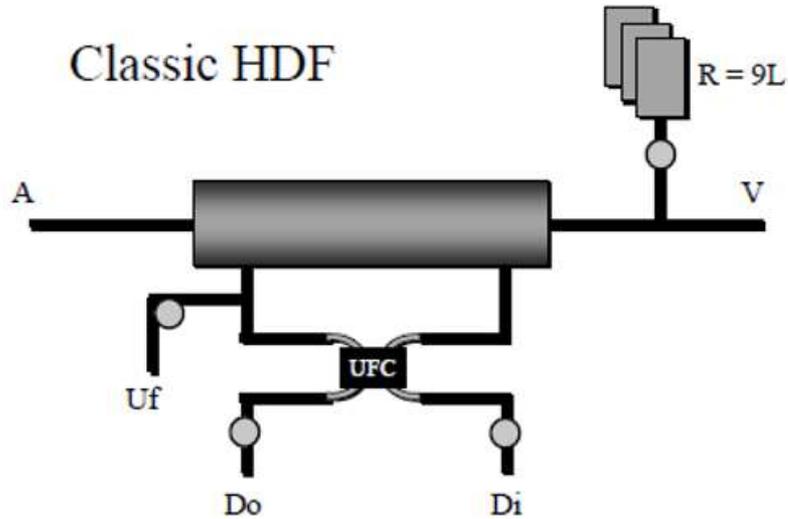
диффузионного коэффициента
 температуры раствора
 площади поверхности
 градиента концентраций
 расстояния



$$J_c = Qf \cdot [uf] / [p]$$

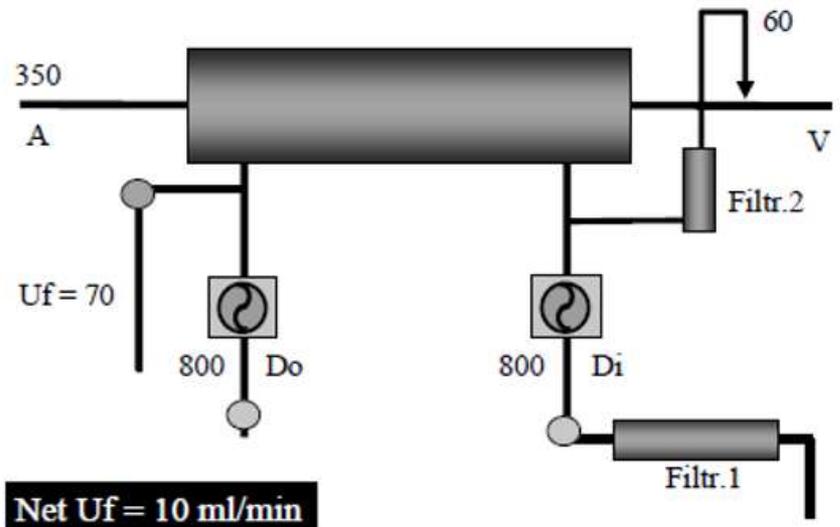
Скорость УФ
 Концентрация в УФ
 Концентрация в плазме

Classic HDF



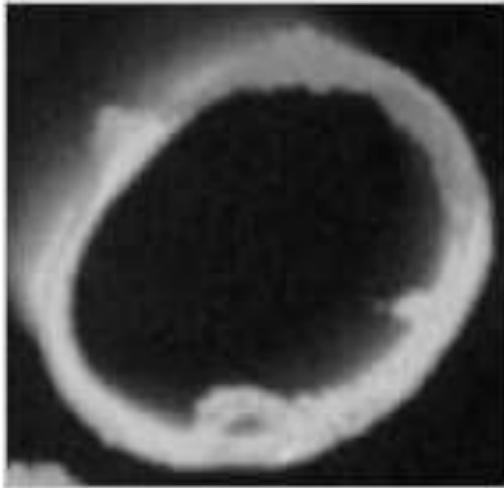
$Q_b = 300-450 \text{ ml/min}$; Treatment time 180 minutes

ON - LINE HEMODIAFILTRATION



Net Uf = 10 ml/min

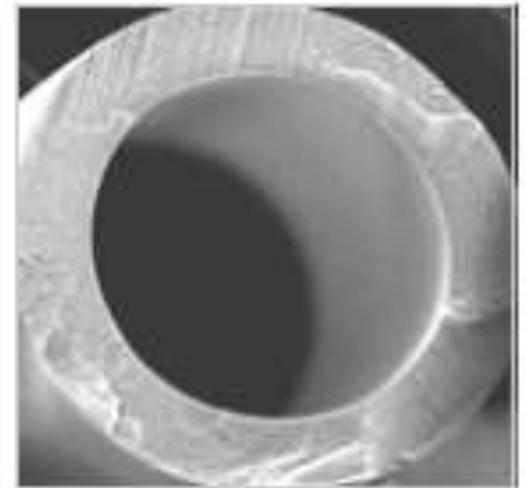
Мембраны



Натуральный полимер
Гидрофильный
Низкая проницаемость
Стенка 5-15 мкм
Для ДИФФУЗИИ

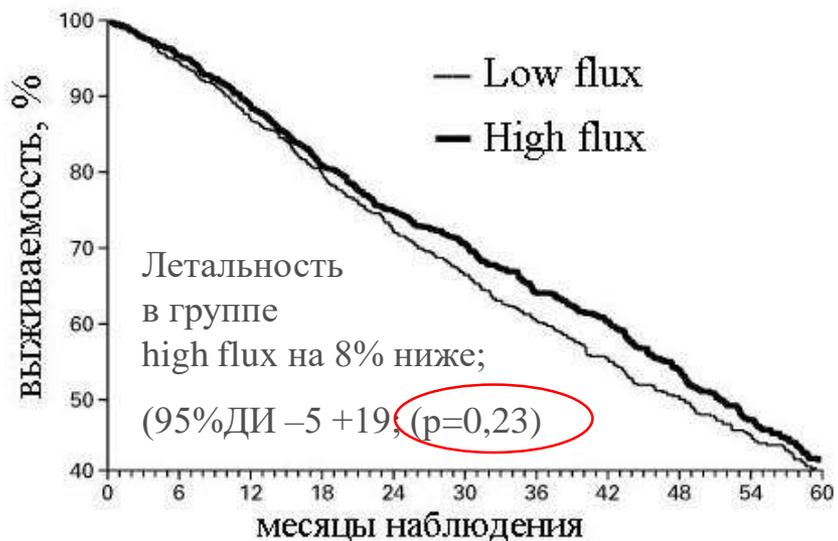


Синтетический полимер
Гидрофобный
Высокая проницаемость
Стенка 75-100 мкм
Для КОНВЕКЦИИ



Синтетический полимер
Смешанные свойства
Высокая проницаемость
Стенка 30 мкм
Комбинация ДИФФУЗИИ
и КОНВЕКЦИИ

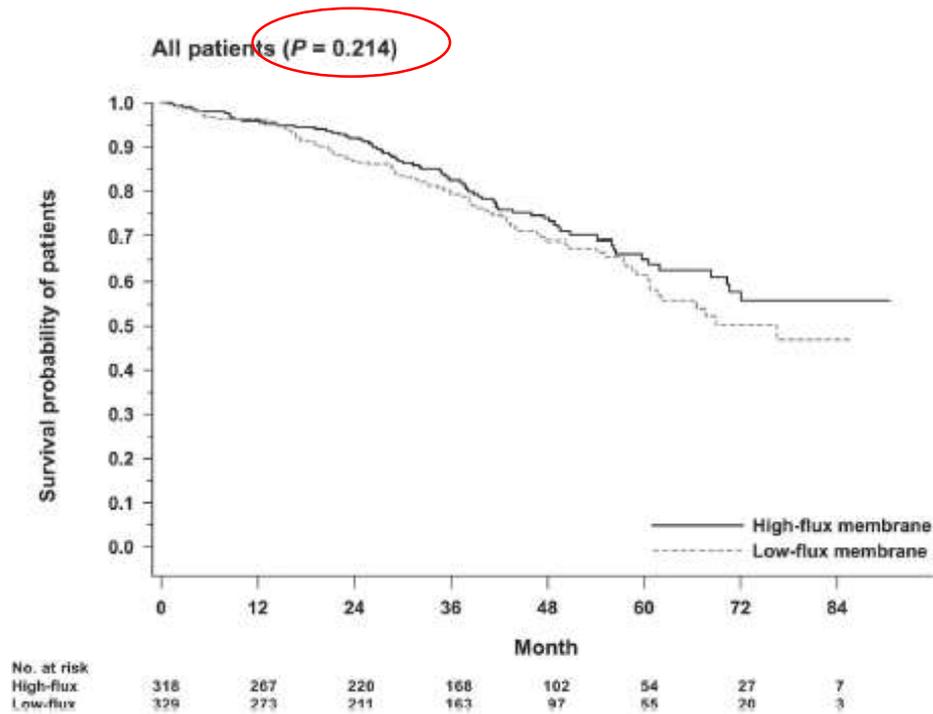
HEMO: результаты (поток)



Поток	число пациентов									
Low	851	750	632	525	446	383	307	250	203	149
High	860	761	635	537	473	399	335	269	212	160

Eknoyan G et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 2002;347:2010–2019

MPO: первичные результаты



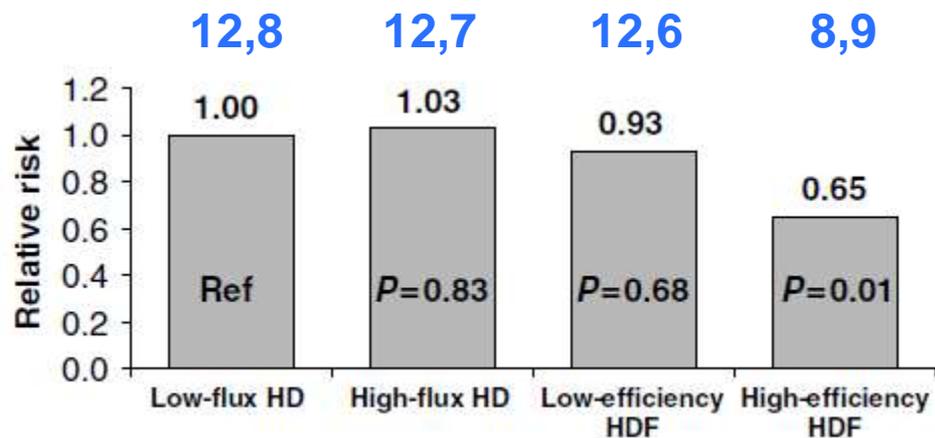
Locatelli F. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. JASN 2009; 20: 645–654

ГДФ: DOPPS 2006

Country	n	Patients (%)			
		Low-efficiency HDF ^a	High-efficiency HDF ^a	Low-flux HD	High-flux HD
France	460	5.4	8.9	45.9	39.8
Germany	440	11.1	4.8	50.5	33.6
Italy	443	14.7	5.4	74.9	5.0
Spain	383	1.8	0.0	61.4	36.8
UK	439	2.3	2.5	83.4	11.8
All	2165	7.2	4.5	63.1	25.2

11,7%

фактическая летальность
на 100 пац.-лет



1st SYMPOSIUM

UPDATE IN DIALYSIS



BARCELONA
11 APRIL 2013

10.00-11.30 ~ SESSION 1

Update On-line HDF:

Multicentric Prospective Studies

Chairpersons ~ Dr. Bernard Canaud

Dr. Francesc Moreso

10.00-10.30

CONTRAST study

Dr. Peter J. Blankestijn

апрель 2012

10.30-11.00

Turkish study

Dr. Peter Ercan Ok

декабрь 2012

11.00-11.30

ESHOL study

Dr. Francisco Maduell

февраль 2013

ГДФ: обзор в Нефрологии и Диализ, 2014

Гемодиализация: внимание на объем. Обзор литературы.
А.Ю.Земченков, Р.П.Герасимчук, А.В.Сабодаш.

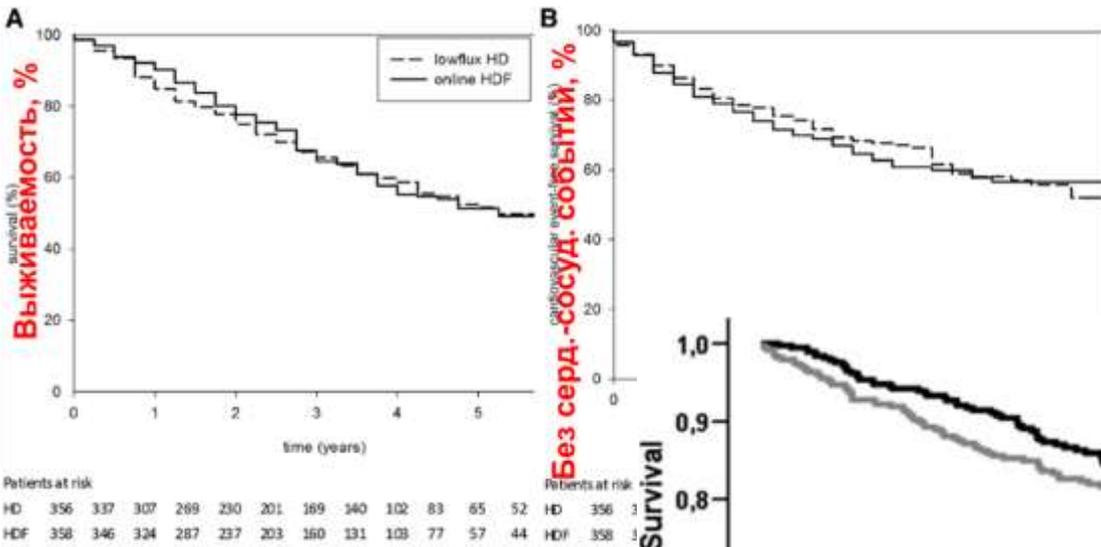
Hemodiafiltration: attention on the volume. Review.
A. Yu. Zemchenkov, R. P. Gerasimchuk, A. V. Sabodash.

В обзоре кратко представлены ранее существовавшие данные по значению on-line гемодиализации (ГДФ) для твердых исходов при лечении пациентов с ХБП, а также подробно и сравнительно проанализированы результаты трех крупных рандомизированных исследований, опубликованных в 2012-2013 годах (CONTRAST, Turkish on-line HDF и ESHOL). Существенным образом различаясь в результатах, все три



Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.В.
Гемодиализация: внимание на объем (обзор литературы).
Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 1. С. 128-138.

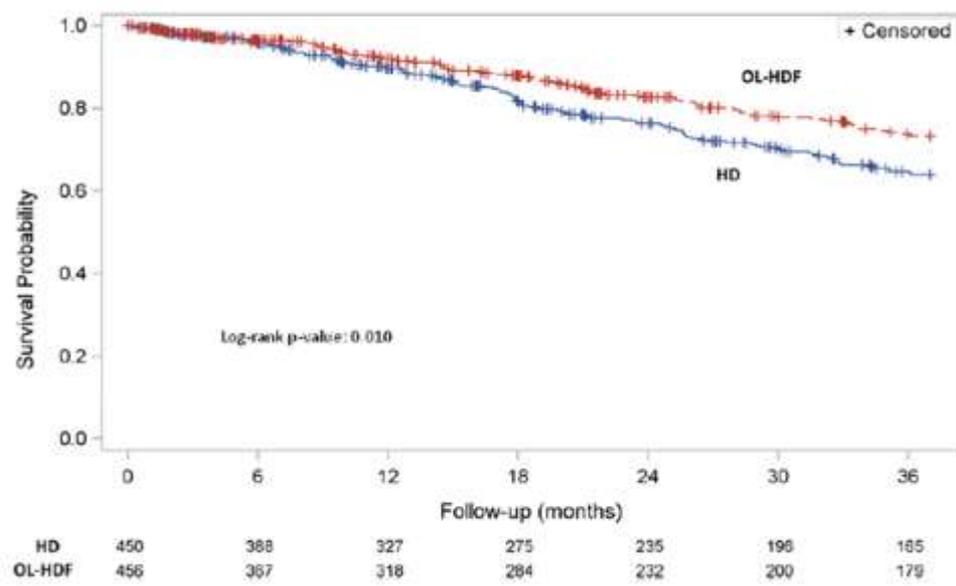
ГДФ benefit - ?



Grooteman MP. JASN. 2012 ;23(6):1087-96.

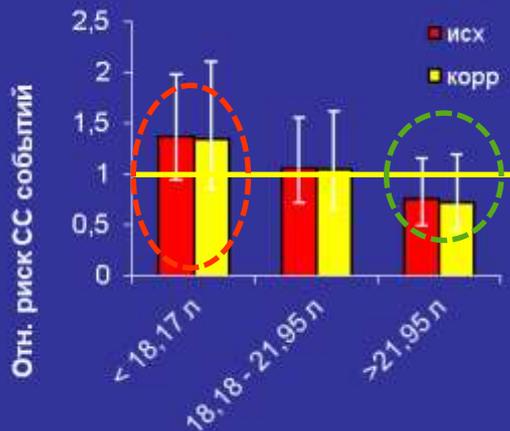
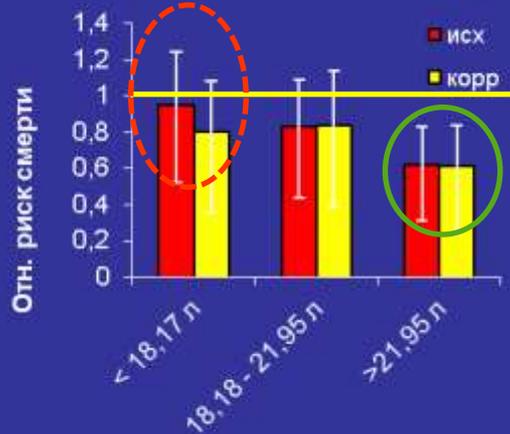
Ok E. NDT (2013) 28: 192-202

Maduell F. JASN 24: 487-497, 2013

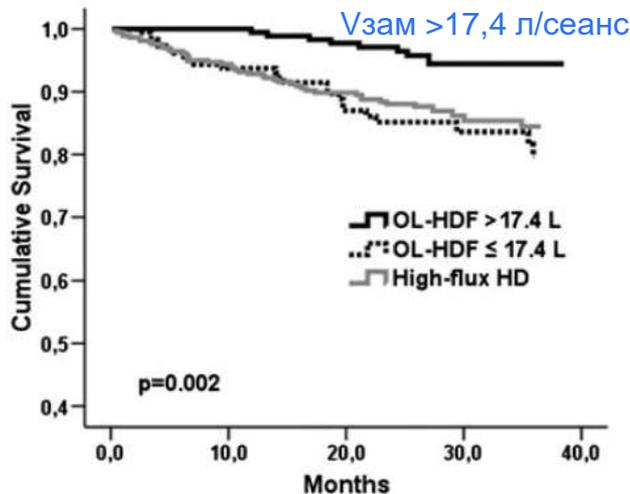
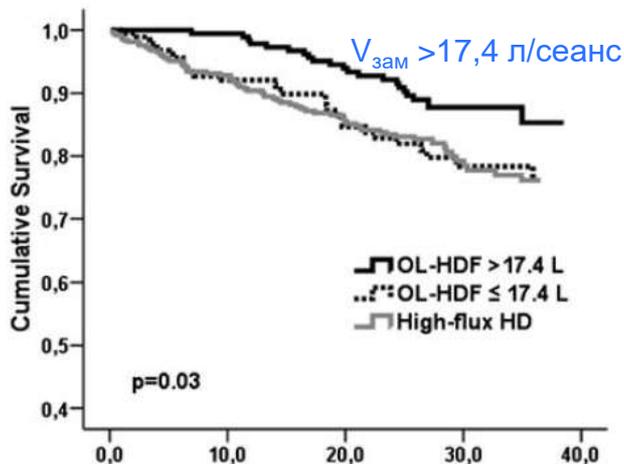


Условие получения выигрыша - объем замещения более 20-22 л

CONTRAST

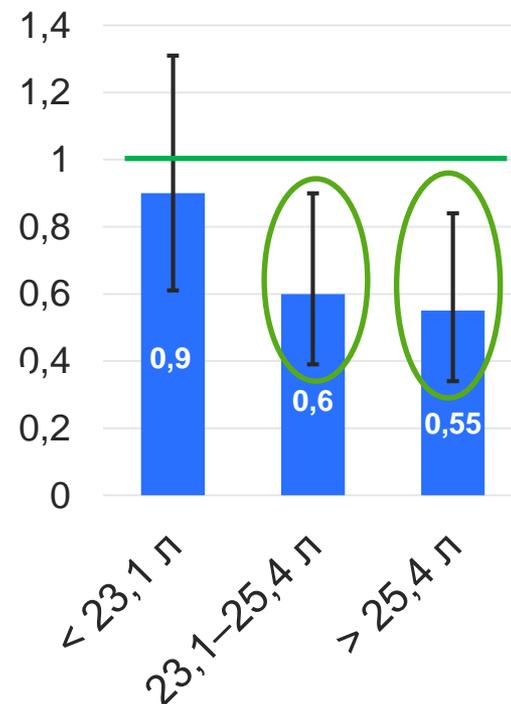


Turkish OL-HDF



ESHOL

Относительный риск смерти



Original Article

Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials

Sanne A.E. Peters^{1,2}, Michiel L. Bots², Bernard Canaud^{3,4}, Andrew Davenport⁵, Muriel P.C. Grooteman⁶, Fatih Kircelli⁷, Francesco Locatelli⁸, Francisco Maduell⁹, Marion Morena^{4,10,11}, Menso J. Nubé⁶, Ercan Ok⁷, Ferran Torres^{12,13}, Mark Woodward^{1,14,15} and Peter J. Blankestijn¹⁶ on behalf of the HDF Pooling Project Investigators

Исходы в объединенном анализе 4 РКИ по ГДФ

Table 2. Risk ratio and HR and 95% CI of all-cause mortality and cause-specific mortality

Cause	HD			HDF			HR (95% CI) for HDF versus HD
	<i>n</i>	Events	Events/100 PY	<i>n</i>	Events	Events/100 PY	
All-causes	1369	410	12.10	1367	359	10.45	0.86 (0.75; 0.99)
Cardiovascular	1302	164	4.84	1289	128	3.73	0.77 (0.61; 0.97)
Infections	1302	77	2.27	1289	73	2.13	0.94 (0.68; 1.30)
Sudden death	1302	56	1.65	1289	56	1.63	0.99 (0.68; 1.43)

Во вторичном анализе – выживаемость улучшалась только при конвекционном объеме > 23 л

Table 3. HR and 95% CIs for all-cause mortality and cause-specific mortality by delivered BSA-standardized convection volume in litres per 1.73 m² per treatment with standard HD as a reference

Cause	Online HDF: BSA-adjusted convection volume (L/session)		
	<19	19–23	>23
<i>All-causes</i>			
Unadjusted	0.91 (0.74; 1.13)	0.88 (0.72; 1.09)	0.73 (0.59; 0.91)
Adjusted	0.83 (0.66; 1.03)	0.93 (0.75; 1.16)	0.78 (0.62; 0.98)
<i>Cardiovascular</i>			
Unadjusted	1.00 (0.71; 1.40)	0.71 (0.50; 1.01)	0.69 (0.48; 0.98)
Adjusted	0.92 (0.65; 1.30)	0.71 (0.49; 1.03)	0.69 (0.47; 1.00)
<i>Infections</i>			
Unadjusted	1.50 (0.93; 2.41)	0.96 (0.56; 1.65)	0.56 (0.30; 1.08)
Adjusted	1.50 (0.92; 2.46)	0.97 (0.54; 1.74)	0.62 (0.32; 1.19)
<i>Sudden death</i>			
Unadjusted	1.24 (0.80; 1.91)	0.91 (0.57; 1.47)	0.60 (0.35; 1.03)
Adjusted	1.09 (0.69; 1.74)	1.04 (0.63; 1.70)	0.69 (0.39; 1.20)

Values are HRs and 95% CI.

Adjusted for age, sex, albumin, creatinine, history of cardiovascular diseases and history of diabetes.

Целевые показатели «адекватности» ГДФ - EUDIAL

- 24 л/сеанс
- 6 л/час
- 80 мл/кг/час (нормализация по весу)
- 3 000 мл /м²/час (нормализация по BSA)

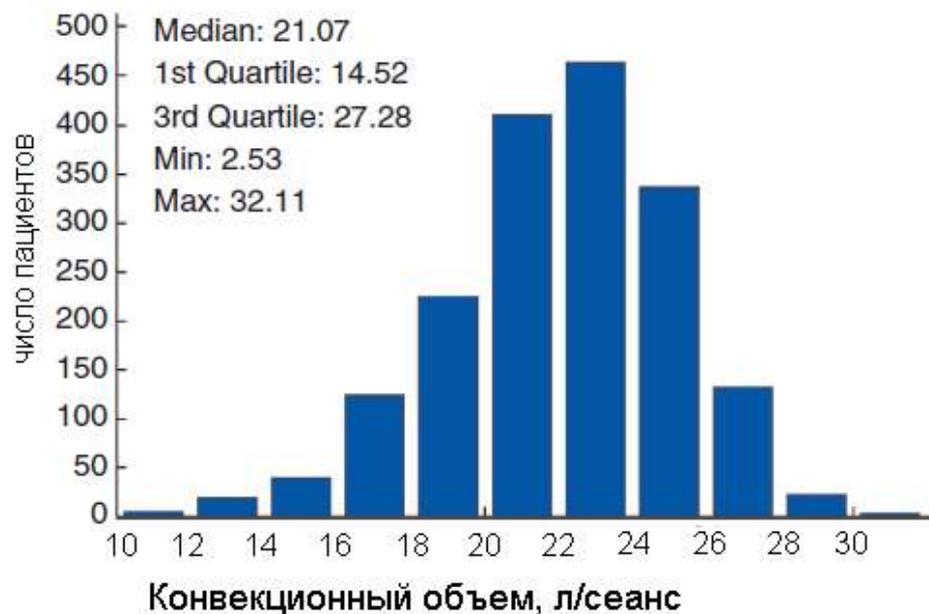
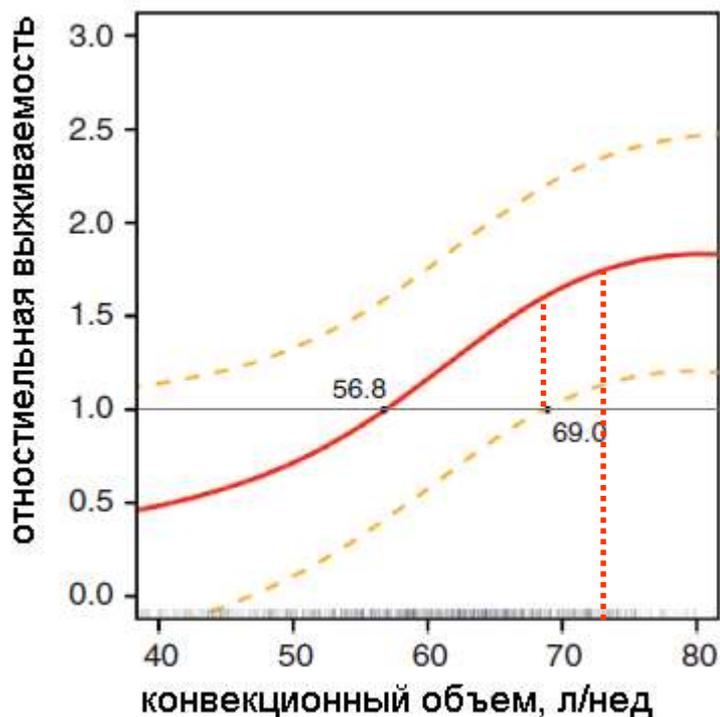


EUDIAL - European Dialysis Working Group

Каким должен быть $V_{\text{конв}}$?

В ретроспективный анализ включены **все вновь принятые** на ГДФ пациенты крупной диализной сети в ряде стран **за 2005 – 2013 годы.**

С 2012 года введен целевой $V_{\text{конв}}$ 21 л/сеанс



Canaud B et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online HDF.

Kidney Int. 2015;88(5):1108^L16

Достижение высокоэффективного конвекционного транспорта

$$\text{BloodWater} = \text{TotalBlood} \times [1 - \text{Ht} - \text{Pt}]$$

Ht – гематокрит (% эритроцитов)

Pt – протокрит (% белков)

$$\text{BW} = \text{TB} \times [1 - 0,3 - 0,07] = 0,63 \times \text{TB}$$

$$Q_{\text{BW}} = 0,63 \times Q_{\text{B}}$$

250

400

$$24 \text{ л/4 часа} = 6 \text{ л/час} = 100 \text{ мл/мин}$$

$$100/400 = 25\%$$

$$100/250 = 40\%$$

$$100/300 = 33\%$$

$$100/190 = 55\%$$

Оптимизация конвекционного объема в клинической практике – Фильтрационная фракция

Фильтрационная фракция (FF):

$$FF = \frac{Q_{\text{замещ}} + Q_{UF}}{Q_b}$$

«отношение скорости UF к скорости потока **воды плазмы**»
(**EUDIAL**)

Tattersall JE, Ward RA. NDT 2013; 28: 542–550

EUDIAL (2013): **20-25%**

установлена из оценки соотношения

Эффективность (Vконв)

Безопасность (тромбирование, целостность мембраны)

Оптимизация конвекционного объема в клинической практике

Фильтрационная фракция (FF): EUDIAL : **20-25%**

Потенциальные проблемы:

- Реальный кровоток ниже установленного
=> FF завышается
- $Q_{pw} = Q_b \times (1 - H_{tc}) \times (1 - 0,0107 \times [\text{общ.белок}])$
=> отношение Q_{pw} / Q_b может составить **57 ÷ 73%**
- Гемоконцентрация в ходе сеанса и профилирование УФ
=> непостоянство FF
- Увеличение вязкости крови
=> «переносимая» FF на старте может стать «непереносимой» к концу сеанса

Оптимизация конвекционного объема в клинической практике

**Nikkiso
DBB-05
(07)**

**Gambro
AK 200
ULTRA S**

**Gambro
Artis®**

**B. Braun
Dialog+**

**Fresenius
5008
ONLINEplus**

Устанавливаемые параметры	Доля замещения (%)	Целевой объем замещения (л/сеанс)	Скорость замещения (мл/мин)	Целевой объем замещения (л/сеанс)
	$FF = Q_{\text{замещ}}/Q_b$	$FF (QF/QB) = (Q_{\text{замещ}} + Q_{\text{uf}})/Q_b$		не представлено
Qb в формуле	установленная	эффективная		установленная
Vконв на дисплее	Нет	Есть	Нет	Нет
Опции	нет	TMP фиксируется в ручном или автомат. режиме (ULTRACONTROL™)		нет
Comment	QUF не учитывается; при ↑ FF - тревога	FF мониторируется, но не может быть назначена. Производителем рекомендована до 30%		Коррекция Qзамещ в ходе сеанса (AutoSub™)
				Оценка Vзамещ к концу сеанса

Chapdelaine I et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. Clin Kidney J. 2015;8(2):191-8.

Оптимизация конвекционного объема в клинической практике - ВРЕМЯ

CONTRAST

	Univariable model			Multivariable model		
	B	95% CI	R ²	B	95% CI	Std B
<i>Demographic data</i>						
Male gender	1.97	0.99 to 2.94	0.004			
Caucasian race	-1.72	-3.04 to -0.39	0.020			
Age, years	-0.02	-0.05 to 0.02	0.048			
<i>Clinical characteristics</i>						
History of cardiovascular disease	-0.37	-1.36 to 0.62	0.002			
Diabetes mellitus	0.24	-0.87 to 1.34	0.001			
Dialysis vintage, years	0.19	0.03 to 0.95	0.017	0.14	0.03 to 0.25	0.10
BSA, dm ²	0.04	0.02 to 0.06	0.025	0.01	-0.01 to 0.03	0.07
Pre-dialysis systolic BP, mm Hg	-0.01	-0.02 to 0.02	<0.001			
Residual kidney function ^a	-0.77	-1.74 to 0.21	0.004			
Fistula (vs. all other access types)	-0.26	-1.46 to 0.94	0.001			
<i>Laboratory parameters</i>						
Hematocrit, %	-0.19	-0.30 to -0.08	0.033	-0.13	-0.21 to -0.05	-0.13
Serum albumin, g/l	0.27	0.13 to 0.40	0.046	0.13	0.03 to 0.22	0.10
<i>Treatment characteristics</i>						
Treatment time, min	0.08	0.06 to 0.10	0.177	0.08	0.07 to 0.10	0.43
Blood flow rate, ml/min	0.06	0.05 to 0.07	0.371	0.05	0.05 to 0.06	0.58

От чего зависит V_{конв} ?

+30 мин = + 2,4 л V_{конв}

+ 50 мл/мин = +3 л V_{конв}

CONTRAST - II

Trial record 1 of 1 for: Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration?

Previous Study | [Return to List](#) | Next Study

Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration?

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01877499

⚠ The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

[Recruitment Status](#) ⓘ Completed
[First Posted](#) ⓘ June 13, 2013
[Last Update Posted](#) ⓘ March 3, 2017

[Actual Study Start Date](#) ⓘ March 28, 2013
[Actual Primary Completion Date](#) ⓘ March 6, 2015
[Actual Study Completion Date](#) ⓘ June 30, 2015

Intervention/treatment ⓘ

Other: Optimization of HDF key parameters

First, patients actually receiving standard dialysis will be switched to post-dilution HDF.

Then, a stepwise increase in 3 key parameters of the HDF prescription will be applied in a standardized way, in order to obtain the highest achievable convection volume.

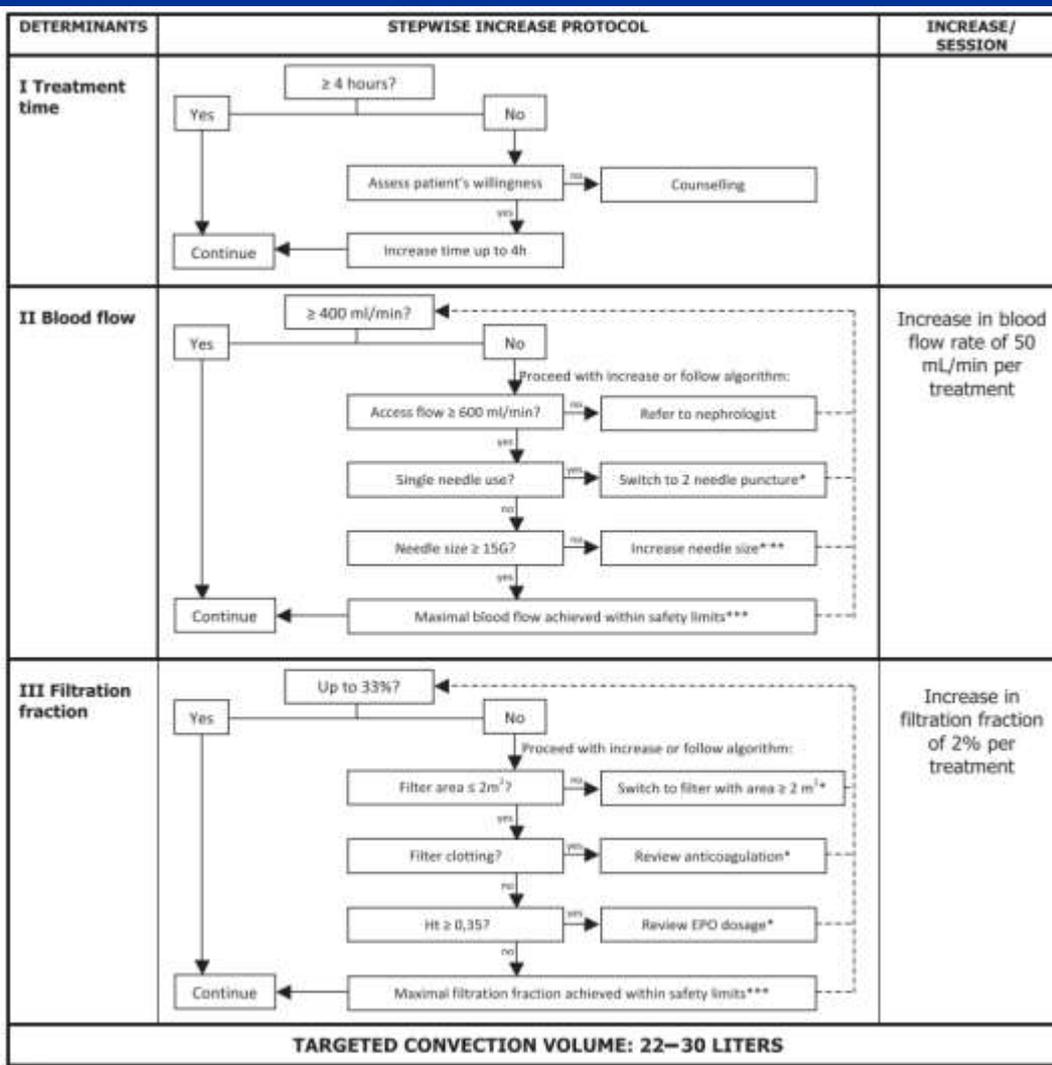
Precisely, the following 3 parameters will successively be increased towards a maximal target:

1. Treatment time (up to 4 hours per session);
2. Blood flow rate (up to 400 mL/min;
3. Filtration fraction, defined as the ratio between extracted plasma water flow rate and blood flow rate (up to 33%).

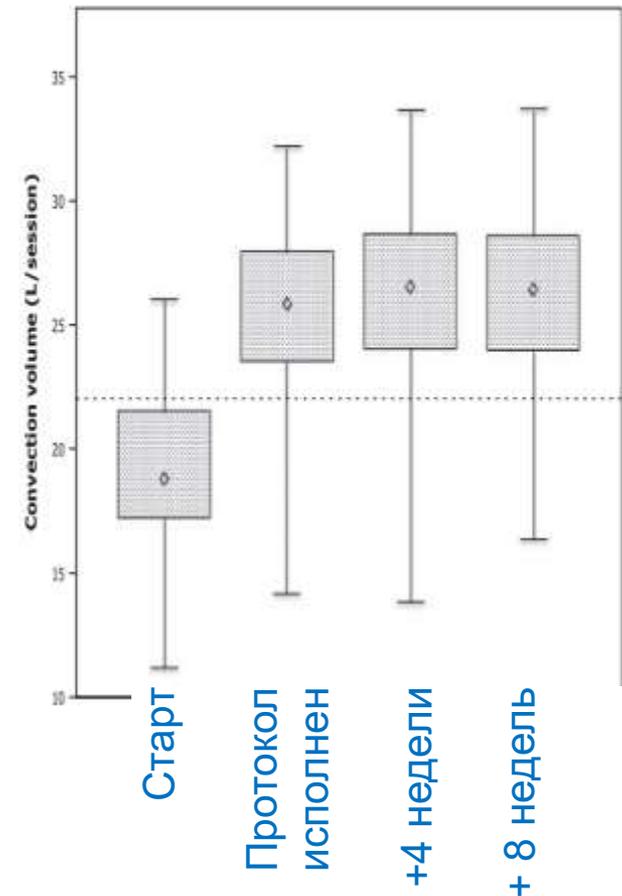
Maximal values for these parameters will be those achieved within pre-specified safety limits.

No Results Posted

Достижимость целевого объема



Сопоставленные группы: $n = 86$
vs контроль ($n = 58$)

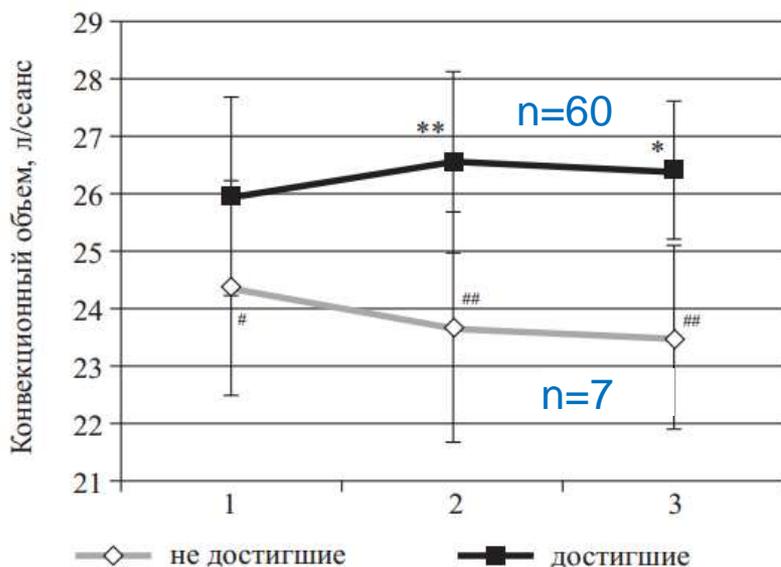


de Roij van Zuidewijn CLM et al. Achieving high convection volumes in postdilution online HDF: a prospective multicenter study.

Clin Kidney J. 2017 Dec;10(6):804-812.

Достижимость целевого объема

Цель – достичь объема замещения 24 литра
(конвекционный объем \approx 26 литров)



Детерминанты достижимости целевого объема:

фактор

шанс на достижение

- + 15 минут диализа \blacktriangleright +39%
(95%ДИ +5 ÷ +82%; $p=0,02$)
- + 0,1 м² площади мембраны \blacktriangleright +4,2%
(95%ДИ +0,2 ÷ 8,4%; $p=0,04$)
- + 10 ммHg TMP \blacktriangleright – 17%
17% (95% ДИ 0–70%; $p=0,05$)

Сабодаш А.Б., Земченков Г.А. Возможности достижения целевого конвекционного объема при *on-line* гемодиализации.

Вестник трансплантации и искусственных органов 2015; 17(4):63-71.

Достижимость целевого объема

Цель – достичь объема замещения 21 литра

3315 пациентов из 6 Европейских стран

81,5% сеансов с $V_{\text{зам}} > 21$ л

фильтрационная фракция - $28 \pm 4\%$

Детерминанты достижимости целевого объема:

фактор	шанс на достижение
• + 1 год возраста	▶ +2,8%
• + 0,1 кг/м ² ИМТ	▶ -5,8%
• + мужчина vs. женщина	▶ - 30%
• + 1% гематокрита	▶ - 6,3%
• протез vs. фистула	▶ - 41%
• катетер vs. фистула	▶ - 58%
• + 0,1 м ² S мембраны	▶ +17%
• + 10 мл/мин кровотока	▶ +24%
• +1 мин сеанса	▶ +5%
В неделю	
• первый сеанс vs второго	▶ -15%
• третий сеанс vs второго	▶ +13%

Как достичь целевого объема

Что делать?

- Обеспечить адекватное время диализа
- Обеспечить адекватный кровоток
 - ❖ адекватный тип сосудистого доступа
 - ❖ размер/расположение игл ($\geq 15G$)
 - ❖ канюлирование вен вместо игл
 - ❖ рециркуляция по доступу
 - ❖ установленная и реальная скорость кровотока
- Оптимизировать фильтрационную фракцию (FF)
 - ❖ как машина представляет/управляет FF?
 - ❖ какой параметр принят для управления FF?
 - ❖ установить параметры безопасности; как разрешать тревоги?
 - ❖ оценить значение высокого Htc%; добавить гепарина?
- Гемофильтр: ↑ КУФ, ↑ площадь, короткий, толще волокна
- Отказ от single-needle
- Обучение персонала
- Регулярно оценивать, достигается ли и поддерживается ли целевой конвекционный объем

Chapdelaine I et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues.

Clin Kidney J. 2015;8(2):191-8.

Часть 2b - ГДФ

Проведение процедуры на практике

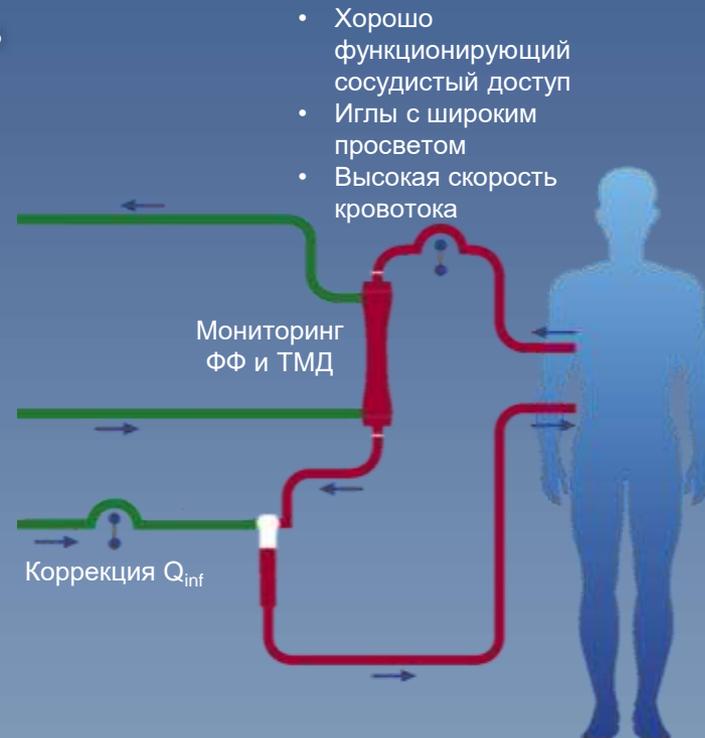
Ing. Nicolas Goux
Baxter International - France

Повседневное проведение ГДФ большого объема с постдилюцией

Регулярное проведение ГДФ большого объема с постдилюцией может быть сложной задачей^{8,23}

- Требуется хорошо функционирующий сосудистый доступ с иглой с широким просветом, который обеспечит высокую скорость тока крови
- Сигналы тревоги о сгущении крови или ТМД могут помешать достичь целевого конвекционного объема
- Могут предъявляться повышенные требования к наблюдению за проведением процедуры и медсестринскому вмешательству

ФФ: фракция фильтрации
ТМД: трансмембранное давление
 Q_{inf} : скорость введения замещающей жидкости



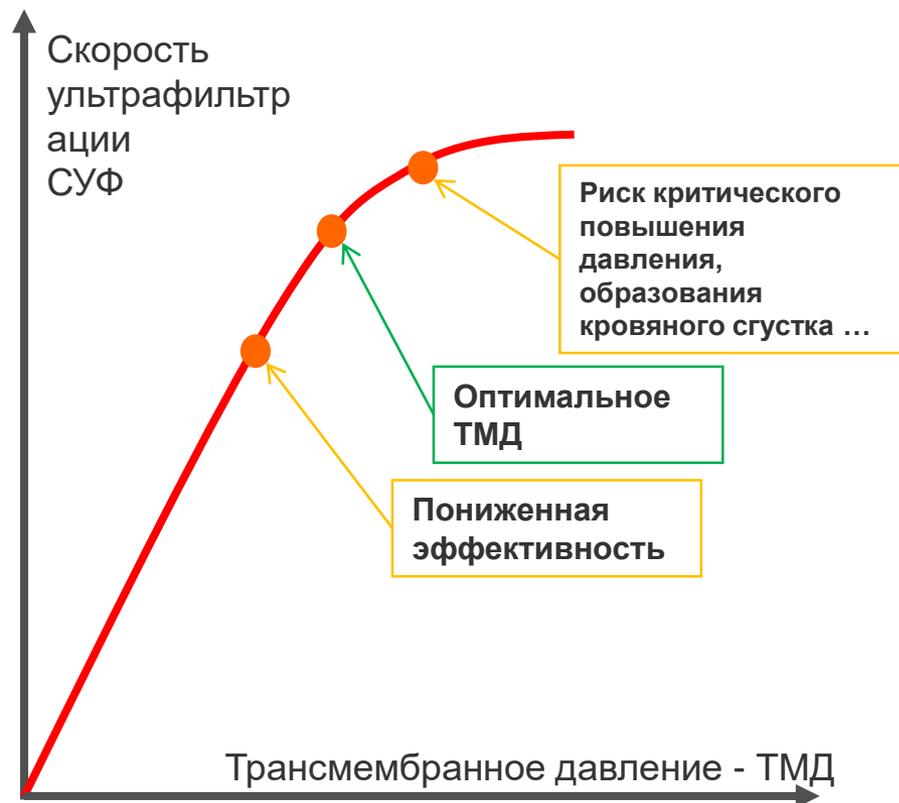
Применение биологической обратной связи для достижения максимальных конвекционных объемов

ГДФ с постдилюцией обеспечивает пользу, если достигнут большой объем

Определить оптимальное ТМД, позволяющее достичь максимального конвекционного объема, не легко

Оптимальное ТМД отличается у разных пациентов и на разных сеансах

Оптимальное ТМД также изменяется по ходу процедуры по мере изменения условий



Для коррекции ТМД с учетом изменения условий лечения процедура должна проводиться с биологической обратной связью

Лечение с биологической обратной связью

С помощью системы UltraControl Biofeedback можно в режиме реального времени корректировать значение Q_{inf} в зависимости от колебаний ТМД



Клинические целевые показатели могут быть достигнуты, не доходя до критического уровня ТМД

С помощью системы Ultracontrol производится коррекция ТМД с учетом условий проведения процедуры

Система биологической обратной связи UltraControl

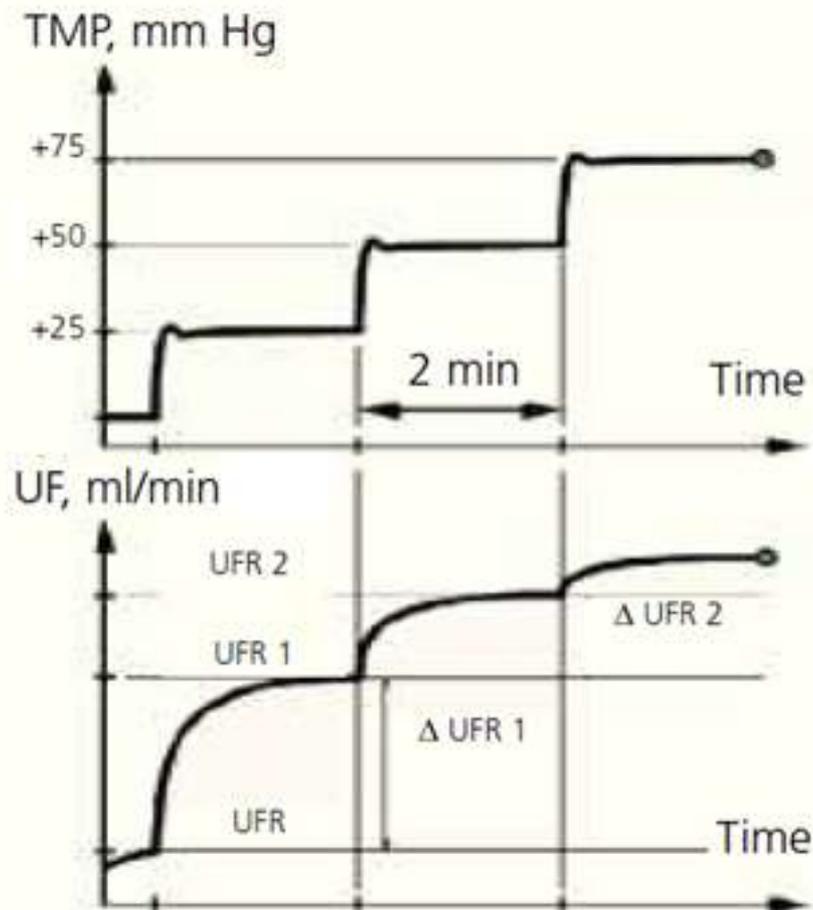
Автоматическое сканирование ТМД - от начального значения, происходит поэтапное увеличение ТМД под контролем скорости УФ

Функция UltraControl выявляет оптимальное значение ТМД, предотвращая риск образования кровяного сгустка и критического повышения ТМД

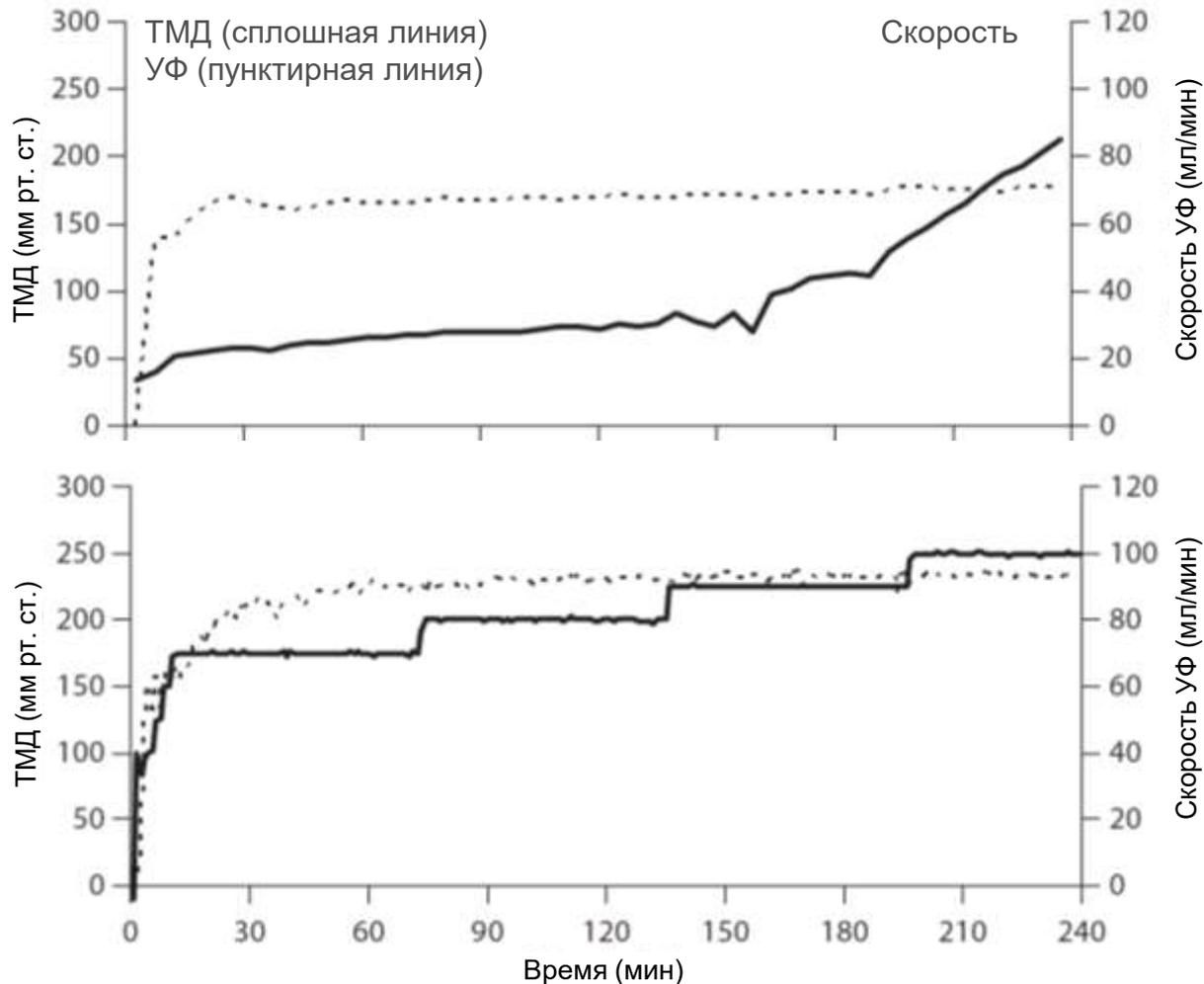
Во время сеанса проводится повторное сканирование ТМД для коррекции с учетом меняющихся условий проведения процедуры

Оптимальный конвекционный объем автоматически достигается на каждом сеансе, у каждого пациента

Автоматическое сканирование для определения оптимального ТМД



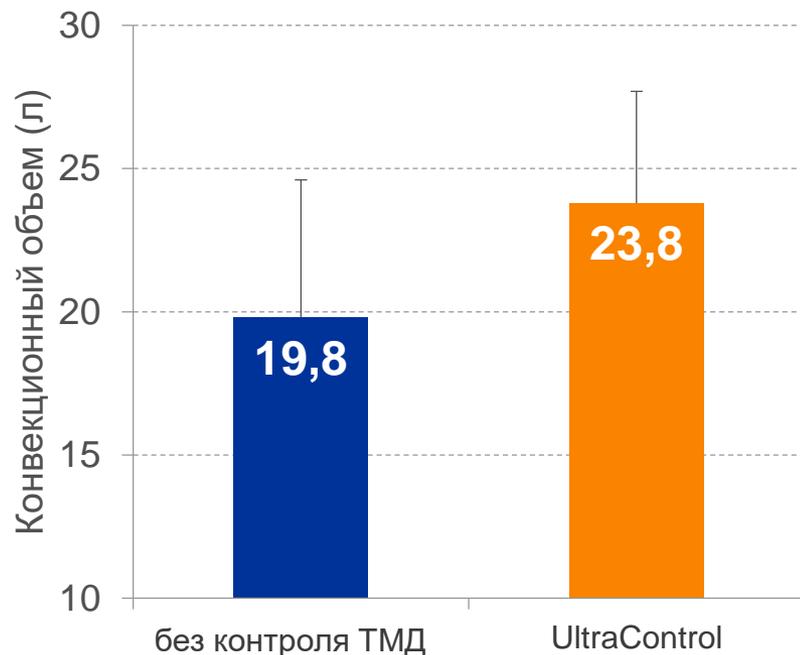
Биологическая обратная связь позволяет достичь большего объема УФ и более стабильного ТМД



Без функции UltraControl скорость инфузии устанавливается на более низком уровне, чтобы не допустить достижения критического уровня ТМД в конце сеанса

С функцией UltraControl по ходу процедуры можно установить более высокую скорость УФ, что позволяет максимизировать общий конвекционный объем

Клинические эффекты



Данные представлены в виде средних значений \pm SEM, $n=19$ пациентов и 2123 сеанса; $p<0,001$; по материалам Panichi

Производится коррекция ТМД с учетом реальных условий проведения процедуры

UltraControl может определить оптимальное значение ТМД и внести необходимые корректировки для поддержания оптимальной функции фильтрации мембраны.

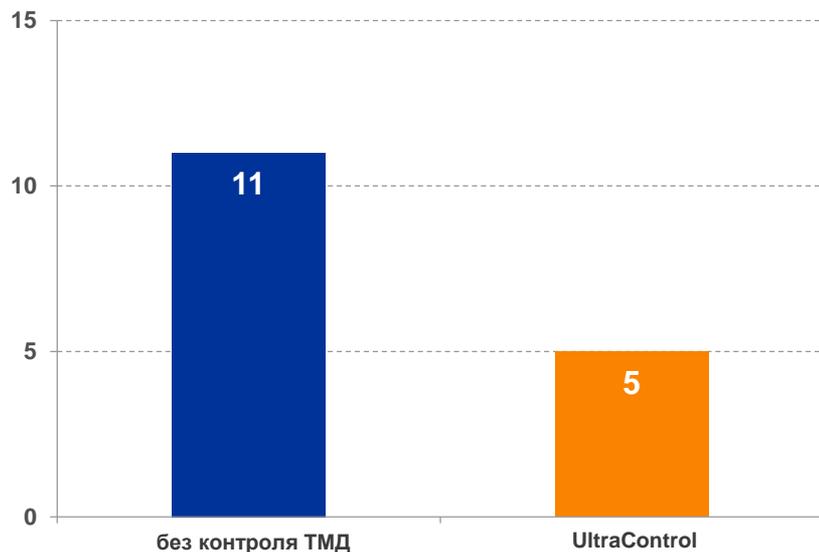
Стабильное достижение высоких объемов ГДФ с постдилюцией

Сеанс может быть завершён без сигналов тревоги о критическом повышении давления, ручные корректировки сведены к минимуму, а общий конвекционный объем значительно выше, чем в традиционных системах ГДФ¹

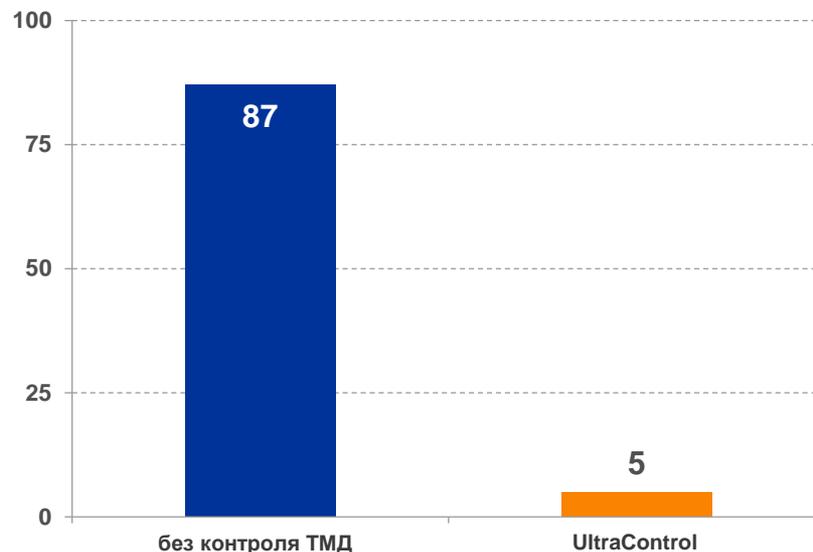
1. Panichi V, et al. Int J Artif Organs 2012; 35(6):435-43

Клинические эффекты

Число медсестринских вмешательств по поводу образования сгустков



Число медсестринских вмешательств тревогах (требующих снижения Q_{inf})



Технология UltraControl с биологической обратной связью позволяет уменьшить число медсестринских вмешательств при выполнении процедуры ГДФ

Биологическая обратная связь позволяет достигать большего конвекционного объема



UltraControl обеспечивает больший конвекционный объем, чем ГДФ с контролем объема

**Меньшее число случаев образования сгустков и сигналов тревоги повышения ТМД
Не требуются повторные корректировки**

Технология UltraControl с биологической обратной связью позволяет добиться высокого объема ГДФ с постдилюцией, что может быть полезным для пациентов

Краткий обзор - ГДФ

- Процедура ГДФ - способ достижения **эффективного выведения средних молекул** – предпочтительно ГДФ с постдилюцией, но **требуются специально разработанные технологии и процедуры**
- Данные недавних рандомизированных контролируемых исследований показывают **лучшую выживаемость** у пациентов, получавших ГДФ онлайн, по сравнению с пациентами, получавшими традиционный ГД, особенно если при ГДФ **достигался высокий конвекционный объем**
- **Конвекционный объем 23 л/1,73 м² ППТ** рассматривается как пороговый уровень для достижения преимущества в выживаемости при ГДФ
- Достижение целевых значений конвекционного объема при ГДФ возможно не у всех пациентов, что во многом зависит от **ограничений в достижимой скорости потока крови**
- **Использование автоматизированной ГДФ (UltraControl) помогает** обеспечить стабильное достижение конвекционного объема, соответствующего или превышающего порог, необходимый для обеспечения преимущества в выживаемости

Заключение - Обсуждение

На основе современных технологий пациент может выиграть от более комфортного и эффективного диализа

Технология Biofeedback может упростить проведение процедуры и дать возможность достигать цели постоянно

HemoControl biofeedback может снизить частоту интрадиализных гипотоний

UltraControl biofeedback может помочь обеспечить высокий конвекционный объем на ГДФ

Это – уникальные технологии системы Artis Physio

