

УРЕМИЧЕСКИЕ ТОКСИНЫ И ДИАЛИЗНЫЕ МЕМБРАНЫ: ЧТО НОВОГО?

ВАЛЕРИЙ ШИЛО, МОСКВА

СЕТЬ КЛИНИК Б. БРАУН АВИТУМ В РФ

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ МГМСУ ИМ. ЕВДОКИМОВА;

МОСКВА , 19 ОКТЯБРЯ 2018 КОНФЕРЕНЦИЯ 20 ЛЕТ РДО



Разделы презентации

Уремические токсины: основы

Базовые характеристики диализаторов

Мембраны и диализаторы Б. Браун Авитум

Что ждуть от будущего?

Заключение

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.

Group 4: Optimal Dialysis Adequacy and Symptom Control



2. Какова роль кинетики малых/средних/крупных молекул в “дозировании” диализа?

3. Следует ли измерять нетрадиционные вещества, накапливающиеся при уремии? Если да, как лучше этого достигнуть?

- a) Какие из уремических токсинов важны?
- b) Может ли их измерение включено в рутинную клиническую практику?
- c) Достаточно ли свидетельств их клинической значимости для включения в рутинную клиническую практику?

Уремические токсины - 2018



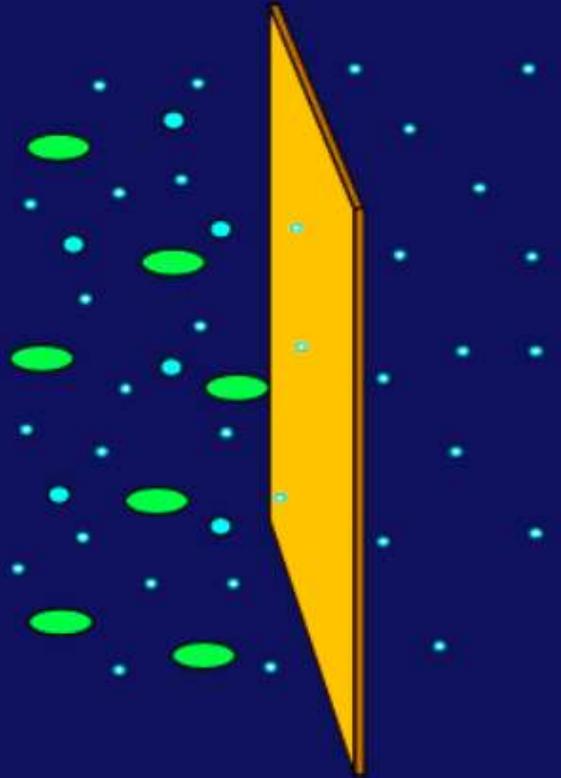
European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

| | |
|---|--|
| Solutes in database | 130 |
| Solutes by class | 67 (51.54%): Water-soluble 33 (25.38%): Protein-bound 30 (23.08%): Middle molecule |
| Protein-bound solutes above/below 500 Dalton | 25 (75.76%): Below 500 Dalton 8 (24.24%): Above 500 Dalton |
| Total study count | 442 |
| CN study count | 172 (1.32 per solute) |
| CU study count | 270 (2.08 per solute) |
| Pathological associations count | 75 (0.58 per solute) |
| Pathological associations | 31 (41.33%): Cardiovascular 13 (17.33%): Nephrologic 7 (9.33%): Neurologic and CNS 5 (6.67%): Oncologic 4 (5.33%): Immunologic |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Name | β-2-Microglobulin |
| Molecular weight | 11818 |
| Group | Peptide |
| Class | Middle molecule |
| Added | 16.09.2009 |
| Reference | Pubmed: 12675874 |
| Submitted by | Vanholder |
| Reviewed by | Abou Deif |
| NORMAL CONCENTRATIONS (CN) | |
| Date | Mean (+/-SD) (low Range - high Range) |
| 05.07.2001 | 1.17 (+/-0.40) mg/L |
| 03.01.2007 | (1.10-2.40) mg/L |
| 08.03.2011 | 1.90 (+/-0.60) mg/L |
| Grand mean | 1.50 (+/-0.50) (1.10-2.40) mg/L |
| ANOVA | F(1,45) = 24.87, p=0.00: Significant difference |
| Dispersion | L:1.10, M:1.50, H:2.40 : A - (Minimal scatter: |

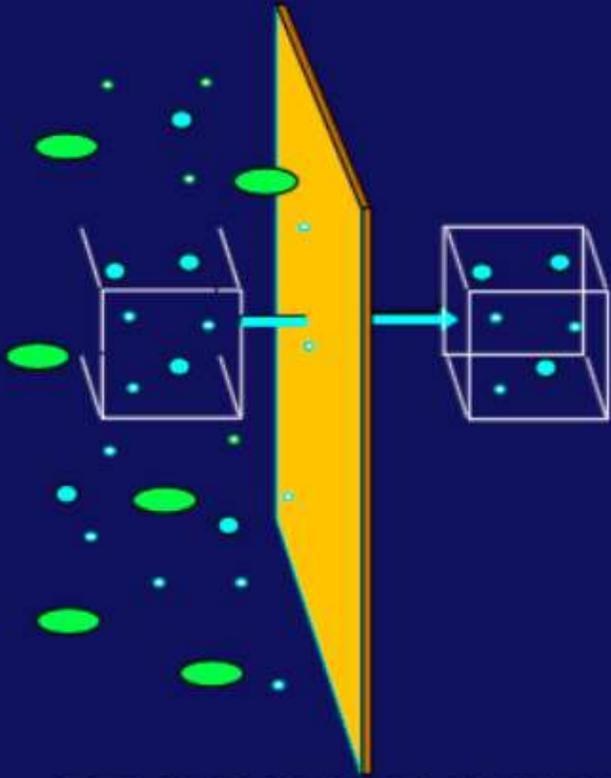
Механизмы удаления токсинов

Диффузия



ДВИЖУЩАЯ СИЛА
Градиент концентрации

Конвекция



ДВИЖУЩАЯ СИЛА
Трансмембр. Давление

Виды процедур и удаление токсинов

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

Материал мембраны определяет

физические

производительность
сорбционные свойства

Химические, биологические

биосовместимость,
гемосовместимость

Медицинские, клинические

безопасность,
побочные эффекты

свойства мембран в клиническом применении

Синтетические мембраны наиболее оптимальны

Целлюлозные мембраны

Немодифицированные

- Купрофан
- Диацелл
- Омыленный эфир целлюлозы (SCE)

Модифицированные

• Покрытые

- Ацетат, диацетат,
• триацетат целлюлозы
- Биомембрана
- PEG-целлюлоза

• Синтетически

• модифицированные

- Гемофан
- Эфир-бензил-целлюлоза

Синтетические мембраны

Полисульфон PS, PS-PVP
полиэфирсульфон (PES, PAES*)

АН69

ПММА

Поликарбонат

Полиамид

Композитные мембраны

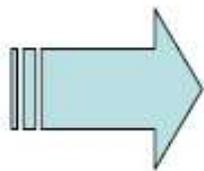
*poly(ethersulfone) (PES) ultrafiltration membrane blended with poly (acrylic acid) (PAA)

Синтетические мембраны



| | | |
|---|-------------|----------------------------------|
| Cellulose (Cuprophane) | | End of production in 2006 |
| Cellulosediacetate Cellulose-tri-acetate | | |
| DEAE-Cellulose (Hemophane) | | End of production in 2006 |

| | | |
|---|--|--------------------------|
| Polyacrylonitrile Composite membranes | | Polydimethylmethacrylate |
| Polyamide | | |



| | | | |
|--|--|--|--|
| Polyamide Polysulfone Polyvinylpyrrolidone Composite membranes | | | |
|--|--|--|--|

| Целлюлозные | | Синтетические | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|---|--|-----------------------|
| Регенерированная | Модифицированная | Полисульфоны | Полиэфирсульфоны | Другие |
| Cuprophon (Membrana) | CDA, Dicea (Teijin, Toyobo) | Polysulfone (Fresenius) | PEPA (Nikkiso) | AN69 (Hospal) |
| Curamonium rayon (Asahi, Terumo) | CTA, Tricea (Toyobo) | Helixone (Fresenius) | PolyamideS (Gambro) | PAN (Asahi) |
| SCE (Teijin) | Hemophan (Membrana) | α Polysulfone (Saxonia, BBraun) | DIAPES (Membrana) | PMMA (Toray) |
| G-O-P Diafil (Renaselect) | SMC (Membrana) | Toraysulfone (Toray) | Arylane (Hospal) | Eval (Kawasumi) |
| | PEG-RC (Asahi) | APS (Asahi) | Poractan (Gambro) | Polyamide (Gambro) |
| | Excebrane (Terumo) | PS/PVP | PES/PAA/PVP PAES/PVP (Baxter) | |

SCE – saponified cellulose ester; CDA – cellulose diacetate; CTA – cellulose triacetate; SMC – benzyl cellulose; PEG-RC – polyethylen glycol grafted cellulose; Excebrane – vitamin E coated cellulose; PEPA – polyethersulfone

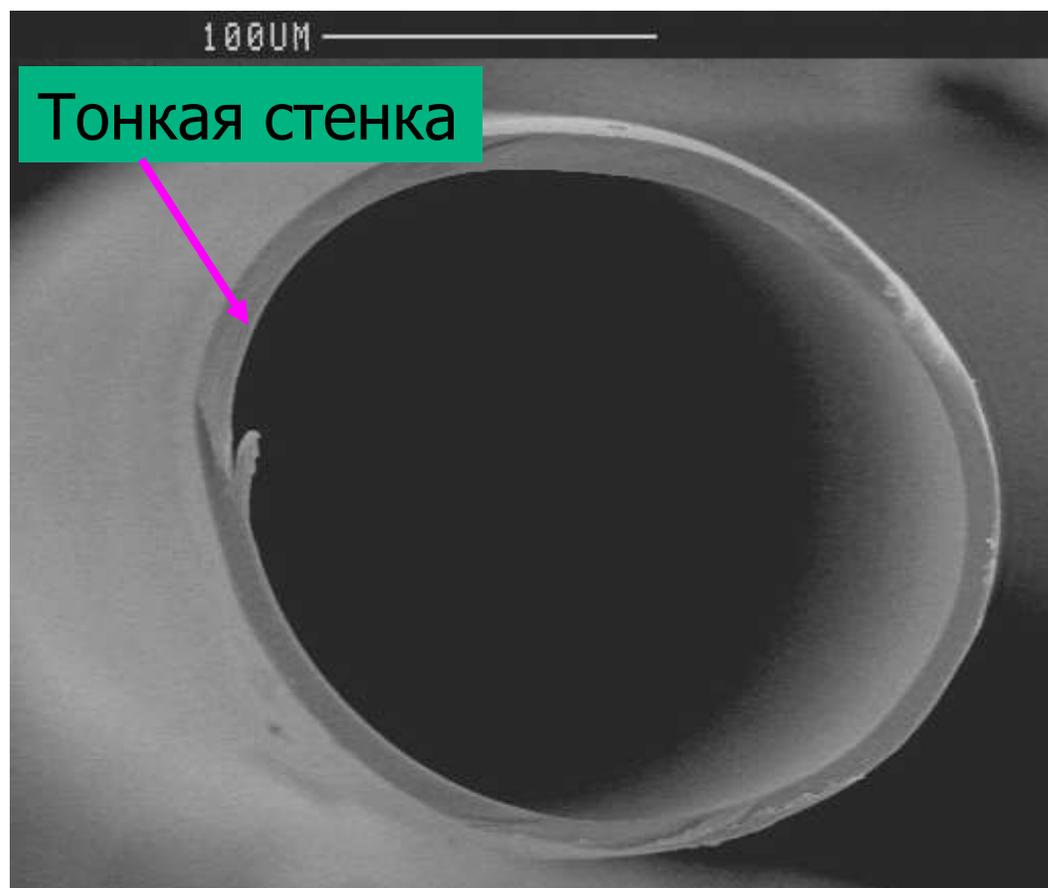
Table 6
Membrane characteristics of commercial HD membrane.

| | High-flux polyethersulfone | | Helixone® | High-flux polysulfone | |
|---|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | PUREMA® H | Diapes® HF800 | | Toraysulfone (TS-S/U series) | Asahi Polysulfone (APS) |
| Membrane material | PES-PVP blend | PES-PVP blend | PSU-PVP blend | Crosslinked PSU- PVP | Polysulfone |
| Wall structure | Asymmetric | Asymmetric | Asymmetric | Asymmetric | Asymmetric |
| Fibre diameter (µm) | 200 | 200 | 185 | 200 | 200 |
| Wall thickness (µm) | 30 | 30 | 35 | 40 | 45 |
| Cytochrome c | 0.95 ± 0.04 | 0.60 ± 0.05 ^a | 0.61 ± 0.07 ^a | - | - |
| Albumin | 0.001 ± 0.001 ^b | 0.005 ± 0.002 | 0.001 ± 0.001 ^b | - | - |
| Ultrafiltration coefficient (ml/h m ² .mmHg) | 85.3 ± 11.7 ^c | 82.6 ± 11.5 ^c | 62.2 ± 12.5 | - | 69 |
| Sterilization | Gamma-ray | Gamma-ray | Inline steam | - | Gamma-ray |
| Ref. | [159] | [158] | [158] | [161] | [162] |

^a*P* < 0.001 vs PUREMA® H; ^b*P* < 0.001 vs Diapes® HF800; ^c*P* < 0.01 vs Helixone®

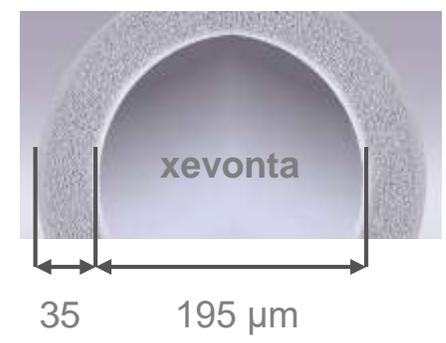
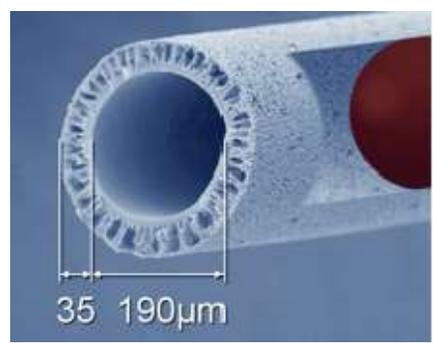
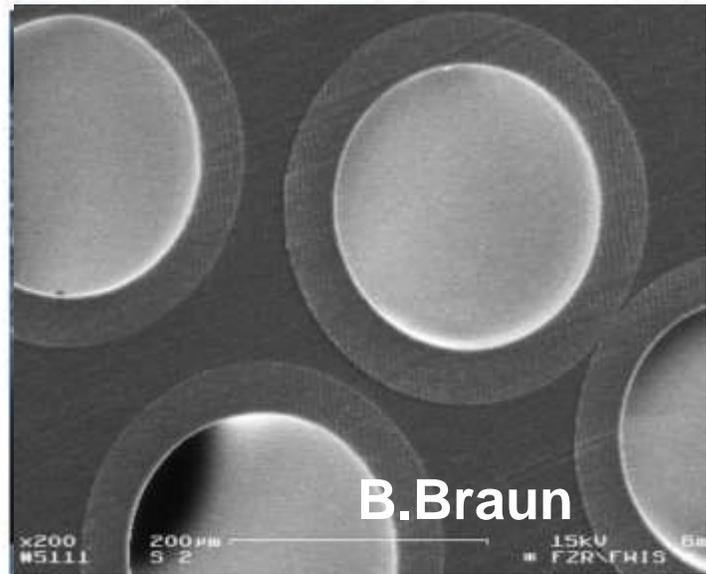
Композитные мембраны

Структура целлюлозной мембраны: симметричная



- Симметричные мембраны делают тонкими для снижения сопротивления потоку
- Это часто приводит к «некруглой» форме мембраны

PES, PS и PAES- особенности



Структура мембраны полисульфон: асимметричная



Баланс между прочностью и сопротивлением

Полиэфирсульфон – слепые зоны мембраны

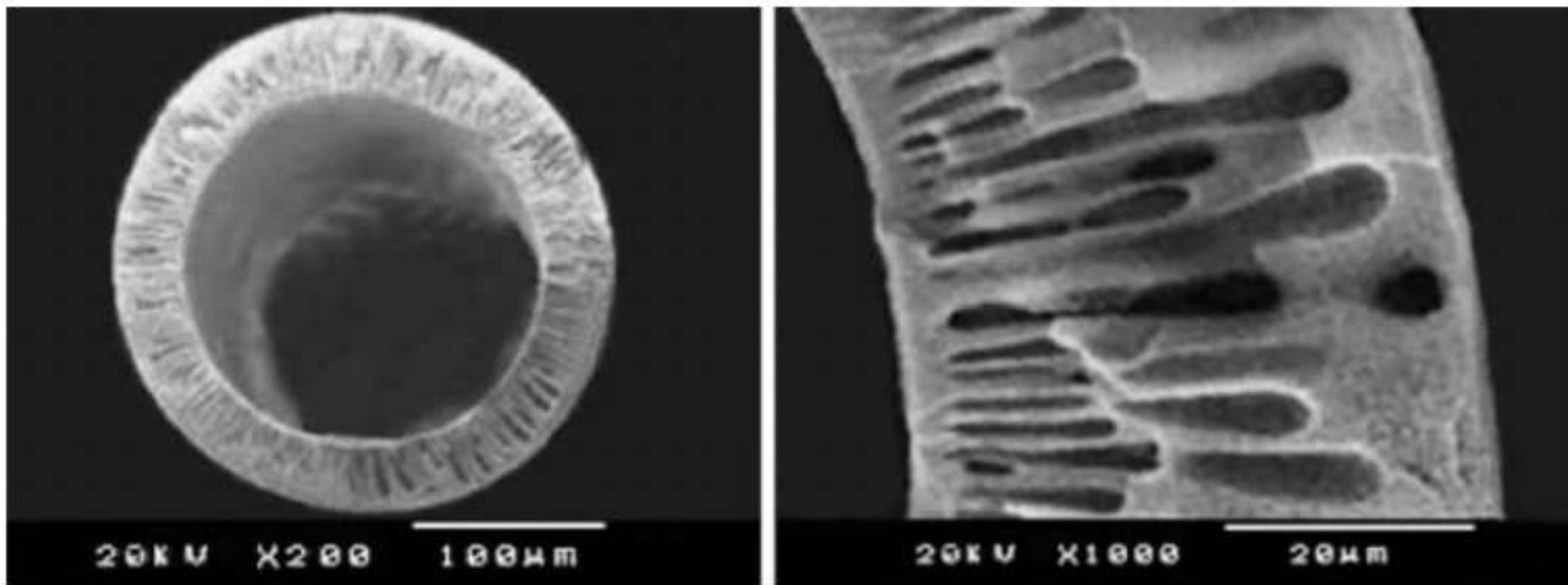


Fig. 2. SEM images of PES hollow fiber membrane (From reference, Su et al., 2008)

Review Article

Choosing a dialyzer: What clinicians need to know

Sabrina HAROON¹, Andrew DAVENPORT²

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

Table 1 Definition of terms used to describe a dialyzer

| Term | Definition |
|--|---|
| Flux | Defined as β_2 microglobulin clearance ⁶ |
| Проницаемость | 1. Low flux- <10 mL/min 2. Mid flux- 10-20 mL/min 3. High flux >20 mL/min respectively |
| Био-совместимость | Sum of specific interactions between blood and the dialyzer membranes or absence of any perturbations in the blood elements ^{6,16} |
| Bio-incompatibility | Permeability of the mass transfer barrier between blood and dialysate pathways through diffusion ²⁴ |
| Коэффициент массопереноса При заданой площади мембраны | Intrinsic characteristics of dialyzer that regulate the rate and amount of fluid flow across the dialyzer membrane |
| Гидравлическая проницаемость (КУФ) | |
| Mass transfer-area coefficient (KoA) | |
| Hydraulic permeability (KUF) | |

Азбука гемодиализа : основные понятия

- Гидростатическая ультрафильтрация
 - Зависит от трансмембранного давления – давления по разные стороны диализной мембраны. Складывается из положительного давления со стороны крови и отрицательного со стороны диализата
- Поток - определяется по величине КУФ как важнейшей характеристике гидравлической проницаемости диализатора.
 - Измеряется в мл на 1 мм рт ст ТМД в час
- Проницаемость (Flux)
 - определяется по клиренсу бета-2-мг > 20 мл/мин или
 - Коэффициенту просеивания для бета-2-мг > 0,6
- Коэффициент экстракции диализатора
- Клиренс диализатора для различных токсинов
- Площадь мембраны диализатора
- КоА

Что такое КоА?

- Произведение коэффициента массопереноса (K_o) для мочевины на площадь мембраны (A)
- КоА – максимальный теоретический клиренс данного диализатора при бесконечной скорости кровотока и потока диализата
- Зная КоА диализатора можно определить клиренс при любой скорости кровотока
- Выражается в единицах идентичных клиренсу диализатора обычно *in vitro*
- < 600 мл/мин – «Жигули 2101»
- 600 – 1200 мл/мин «Фольксваген пассат»
- > 1200 «Порше»
- > 1500 – «Феррари»
- *In Vivo* КоА – всегда минимум на 30% ниже, в зависимости от репутации компании
- $In Vivo\ KoA = 0,57 \times KoA\ производителя$

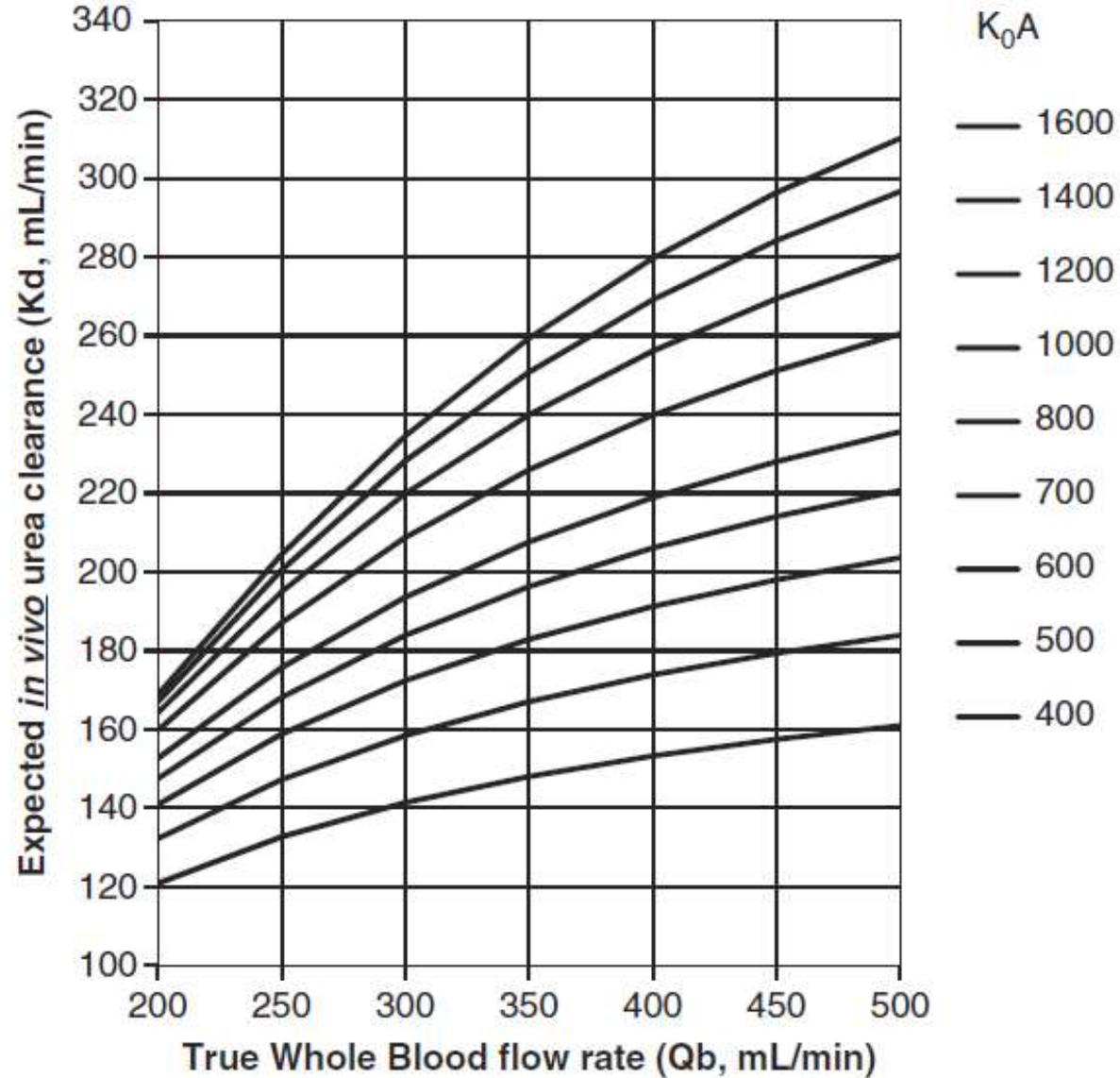


FIGURE 3.6 Relationship between blood flow rate (Q_b) and dialyzer blood water urea clearance (K) as a function of dialyzer efficiency (K_0A). Each isopleth (curved line) represents a different dialyzer having a different K_0A value. To use the nomogram, find the blood flow rate on the horizontal axis, then move up to the dialyzer K_0A being used, and read of the expected dialyzer urea clearance on the vertical axis. Theoretical clearance values have been adjusted to more closely reflect expected values *in vivo*.

TABLE 4.1 Specifications of Selected Dialyzers and Hemofilters

| Manufacturer | Model | | Surface Area (m ²) | Membrane | Sterilization | Performance | | | |
|------------------|--------|---------|--------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| | | | | | | K _{UF} (mL/h per mm Hg) | Urea CI Q _g = 200 mL/min | Urea CI Q _g = 300 mL/min | K _g A (mL/min) |
| ASAHI | PAN | 65DX | 1.3 | Polyacrylonitrile | ETO | 29.0 | 181 | 231 | 635 |
| | | 85DX | 1.7 | Polyacrylonitrile | ETO | 38.0 | 190 | 251 | 839 |
| | | 110DX | 2.2 | Polyacrylonitrile | ETO | 49.0 | 193 | 260 | 955 |
| | APS | 550S | 1.1 | Polysulfone | Gamma | 50.0 | 180 | 226 | 619 |
| | | 650S | 1.3 | Polysulfone | Gamma | 57.0 | 186 | 240 | 731 |
| | | 900S | 1.8 | Polysulfone | Gamma | 68.0 | 192 | 258 | 911 |
| | | 1050S | 2.1 | Polysulfone | Gamma | 75.0 | 193 | 261 | 955 |
| | | 15R | 1.5 | Polysulfone | Gamma | 63.0 | 196 | | 1,138 |
| | Rexeed | 18R | 1.8 | Polysulfone | Gamma | 71.0 | 198 | | 1,367 |
| | | 21R | 2.1 | Polysulfone | Gamma | 74.0 | 199 | | 1,597 |
| | | 25R | 2.5 | Polysulfone | Gamma | 80.0 | 199 | | 1,597 |
| | | 25S | 2.5 | Polysulfone | Gamma | 80.0 | 199 | | 1,597 |
| | VIE | 13 | 1.3 | Polysulfone-vitamin E | Gamma | 37.0 | 183 | | 670 |
| | | 15 | 1.5 | Polysulfone-vitamin E | Gamma | 40.0 | 187 | | 755 |
| | | 18 | 1.8 | Polysulfone-vitamin E | Gamma | 43.0 | 190 | | 839 |
| 21 | | 2.1 | Polysulfone-vitamin E | Gamma | 45.0 | 192 | | 911 | |
| B BraunAvitum AG | Diacap | LOPS 10 | 1.0 | Polysulfone | Gamma | 6.8 | 176 | 217 | 562 |
| | | LOPS 10 | 1.2 | Polysulfone | Gamma | 7.9 | 183 | 233 | 670 |
| | | LOPS 10 | 1.5 | Polysulfone | Gamma | 9.8 | 189 | 240 | 809 |
| | | LOPS 10 | 1.8 | Polysulfone | Gamma | 12.3 | 192 | 253 | 911 |

J. Daugirdas. Handbook of dialysis, 5-th editon
перевод под ред. В.Ю.Шило

TABLE
4.1

 Specifications of Selected Dialyzers and Hemofilters (*continued*)

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

| | | | | | | | | | | |
|-----------|------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|-------|-------|-----|
| FRESENIUS | F | 4HPS | 0.8 | Polysulfone | Steam | 8.0 | 170 | 190 | 494 | |
| | | 5HPS | 1.0 | Polysulfone | Steam | 10.0 | 179 | 217 | 604 | |
| | | 6HPS | 1.3 | Polysulfone | Steam | 13.0 | 186 | 237 | 731 | |
| | | 7HPS | 1.6 | Polysulfone | Steam | 16.0 | 188 | 240 | 781 | |
| | | 8HPS | 1.8 | Polysulfone | Steam | 18.0 | | 252 | 849 | |
| | | 10HPS | 2.1 | Polysulfone | Steam | 21.0 | | 259 | 945 | |
| | Optiflux F | 160NR | 1.5 | Polysulfone | e-Beam | 45.0 | | 266 | 1,064 | |
| | | 180A | 1.8 | Polysulfone | e-Beam | 55.0 | | 274 | 1,239 | |
| | | 200A | 2.0 | Polysulfone | e-Beam | 56.0 | | 277 | 1,321 | |
| | | 200NR | 2.0 | Polysulfone | e-Beam | 56.0 | | 277 | 1,321 | |
| | | 250NR | 2.5 | Polysulfone | e-Beam | 107 | 198 | 286 | 1,662 | |
| | F | 50S | 1.0 | Polysulfone | Steam | 30.0 | 178 | | 589 | |
| | | 60S | 1.3 | Polysulfone | Steam | 40.0 | 185 | | 709 | |
| | | 70S | 1.6 | Polysulfone | Steam | 50.0 | 190 | | 839 | |
| | FX | 40 | 0.6 | Polysulfone | Steam | 20.0 | 170 | | 494 | |
| | | 50 | 1.0 | Polysulfone | Steam | 33.0 | 189 | | 809 | |
| | | 60 | 1.4 | Polysulfone | Steam | 46.0 | 193 | | 955 | |
| | | 80 | 1.8 | Polysulfone | Steam | 59.0 | | 276 | 1,292 | |
| | | 100 | 2.2 | Polysulfone | Steam | 73.0 | | 278 | 1,351 | |
| | | GAMBRO | Polyflux | 14S | 1.4 | Polyamide blend | Steam | 62.0 | 186 | 242 |
| 17S | | | | 1.7 | Polyamide blend | Steam | 71.0 | 191 | 254 | 873 |
| 21S | 2.1 | | | Polyamide blend | Steam | 83.0 | | 267 | 1,083 | |
| 24S | 2.4 | | | Polyamide blend | Steam | 60.0 | | 274 | 1,239 | |
| 140H | 1.4 | | | Polyamide blend | Steam | 52.0 | 193 | 261 | 955 | |
| 170H | 1.7 | | | Polyamide blend | Steam | 65.0 | 195 | 268 | 1,065 | |
| 210H | 2.1 | | | Polyamide blend | Steam | 78.0 | | 282 | 1,487 | |
| 17R | 1.7 | | | Polyamide blend | Steam | 71.0 | | 254 | 874 | |
| | | | Polyamide blend | Steam | 83.0 | | 267 | 1,083 | | |

J. Daugirdas. Handbook of dialysis,
5-th editon
перевод под ред. В.Ю.Шило

| | | | | | | | | | |
|--------|------------------|-------|-----|------------------|-------|----|-----|-----|-------|
| NIPRO® | Surelyzer PES | 110DH | 1.1 | Polyethersulfone | Gamma | 32 | 187 | | 755 |
| | | 150DH | 1.5 | Polyethersulfone | Gamma | 43 | 195 | 249 | 1,065 |
| | | 190DH | 1.9 | Polyethersulfone | Gamma | 55 | 198 | | 1,367 |

| | | | | | | | | | |
|---------|------------------|-------|------|-------------------------|-------------------------|-------|-----|-----|-------|
| NIKKISO | Sureflux | 150L | 1.5 | Cellulose triacetate | Gamma | 12.8 | | 249 | 812 |
| | | 150E | 1.5 | Cellulose triacetate | Gamma | 20.5 | | 250 | 824 |
| | FB | 150U | 1.5 | Cellulose triacetate | Gamma | 29.8 | | 263 | 1,010 |
| | | 150UH | 1.5 | Cellulose triacetate | Gamma | 50.1 | | 270 | 1,145 |
| | Surelyzer PES | 150DL | 1.5 | Polyethersulfone | Gamma | 16 | | 231 | 637 |
| | | FLX | 15GW | 1.5 | Polyester polymer alloy | Gamma | 39 | 193 | |
| | 18GW | | 1.8 | Polyester polymer alloy | Gamma | 47 | 197 | | 1,233 |
| | FDX | 150GW | 1.5 | Polyester polymer alloy | Gamma | 50 | 190 | | 839 |
| | | 180GW | 1.8 | Polyester polymer alloy | Gamma | 57 | 192 | | 911 |
| | | | | | Polyester polymer alloy | Gamma | 52 | 191 | |
| | | | | Polyester polymer alloy | Gamma | 59 | 193 | | 955 |

J. Daugirdas. Handbook of dialysis,
5-th editon
перевод под ред. В.Ю.Шило

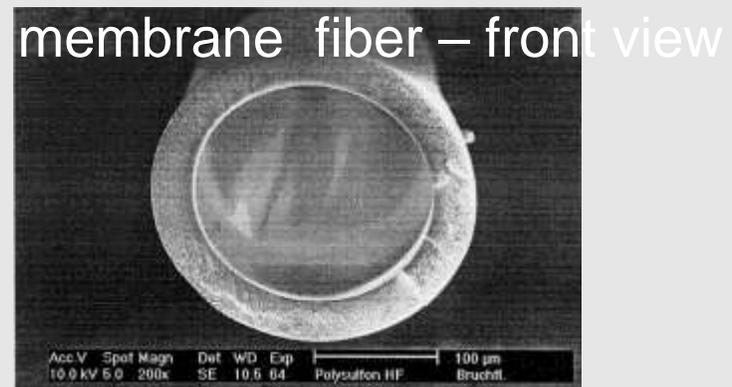
Коэффициент просеивания - Важная характеристика диализатора



Проницаемо-селективные мембраны: выводят токсины,
сохраняют полезные вещества

Размерность в ЗПТ

- 1 micrometer [μm] = 10^{-6} m
= 0,000001m
- the human hair has an inner diameter of approx. 70-80 μm
- 1 membrane fiber has an inner diameter of approx. 200 μm , so it would fit 3 times within the membrane fiber

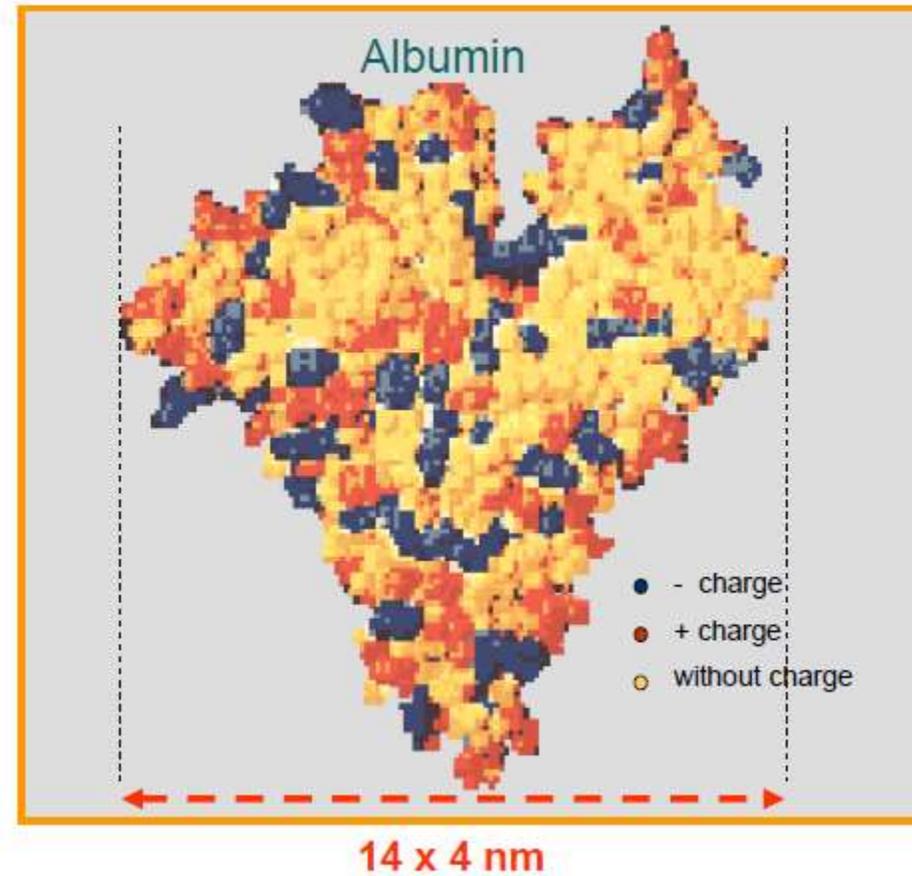
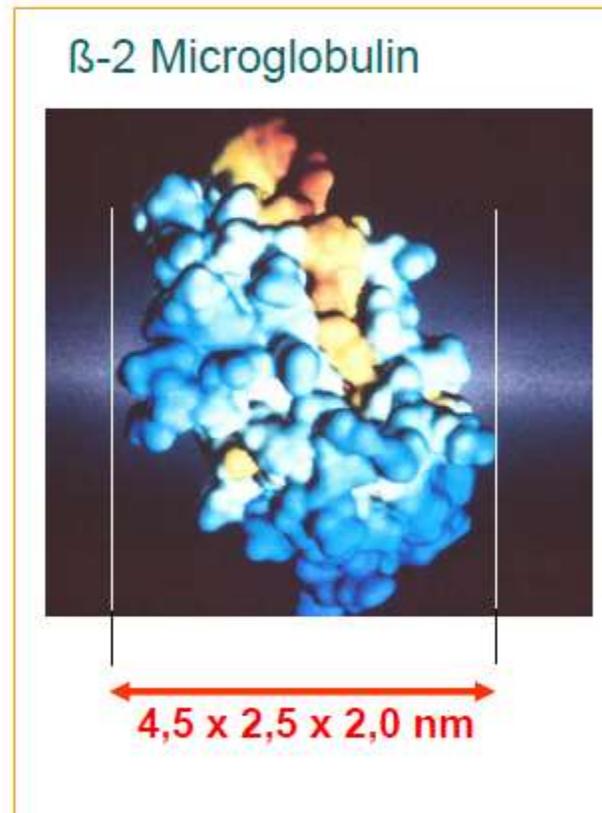


Масштабы в ЗПТ

- 1 nanometer [nm] = 10^{-9} m
- 1 nanometer [nm] = 0,000000001m = 1- billion meter
- the ratio of 1 nanometer to 1 meter is as the ratio of a hazelnut to the world
- the size of a single pore is about 2-8 nm and depends on the type of membrane



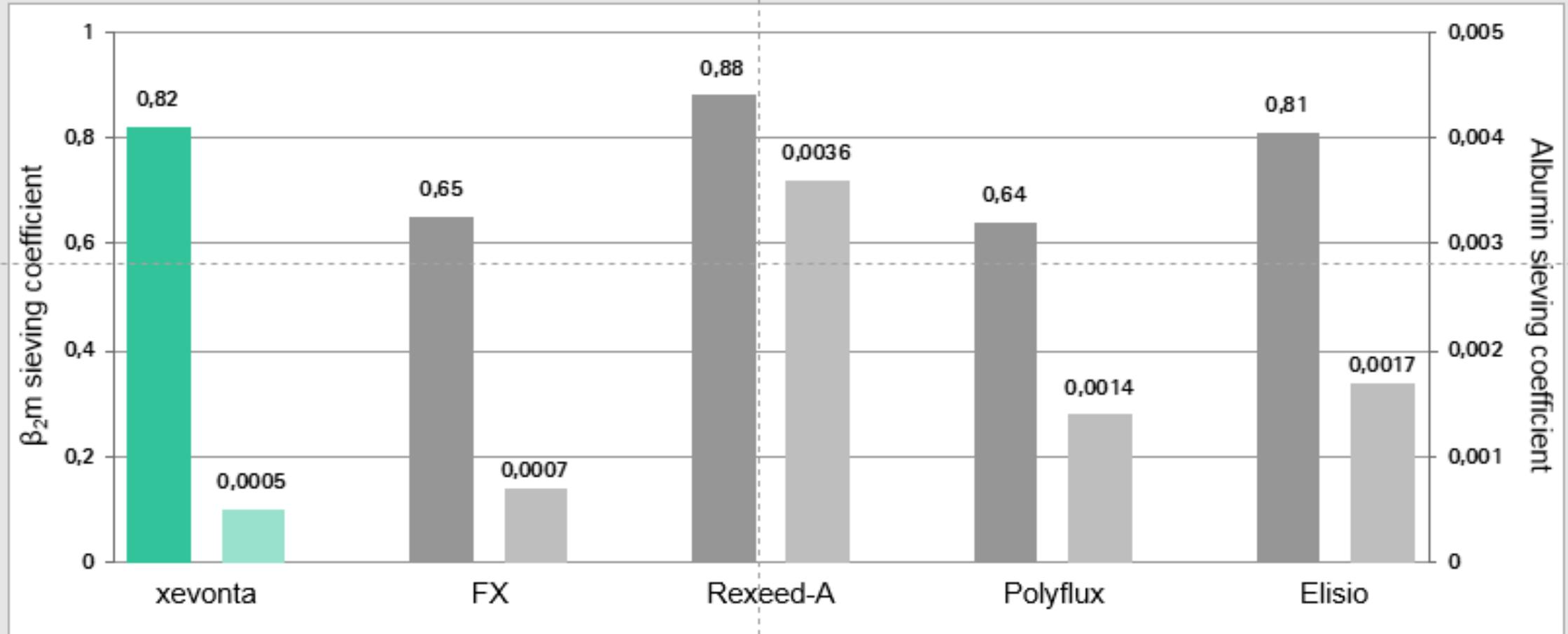
Белки крови и их размеры



2795-2

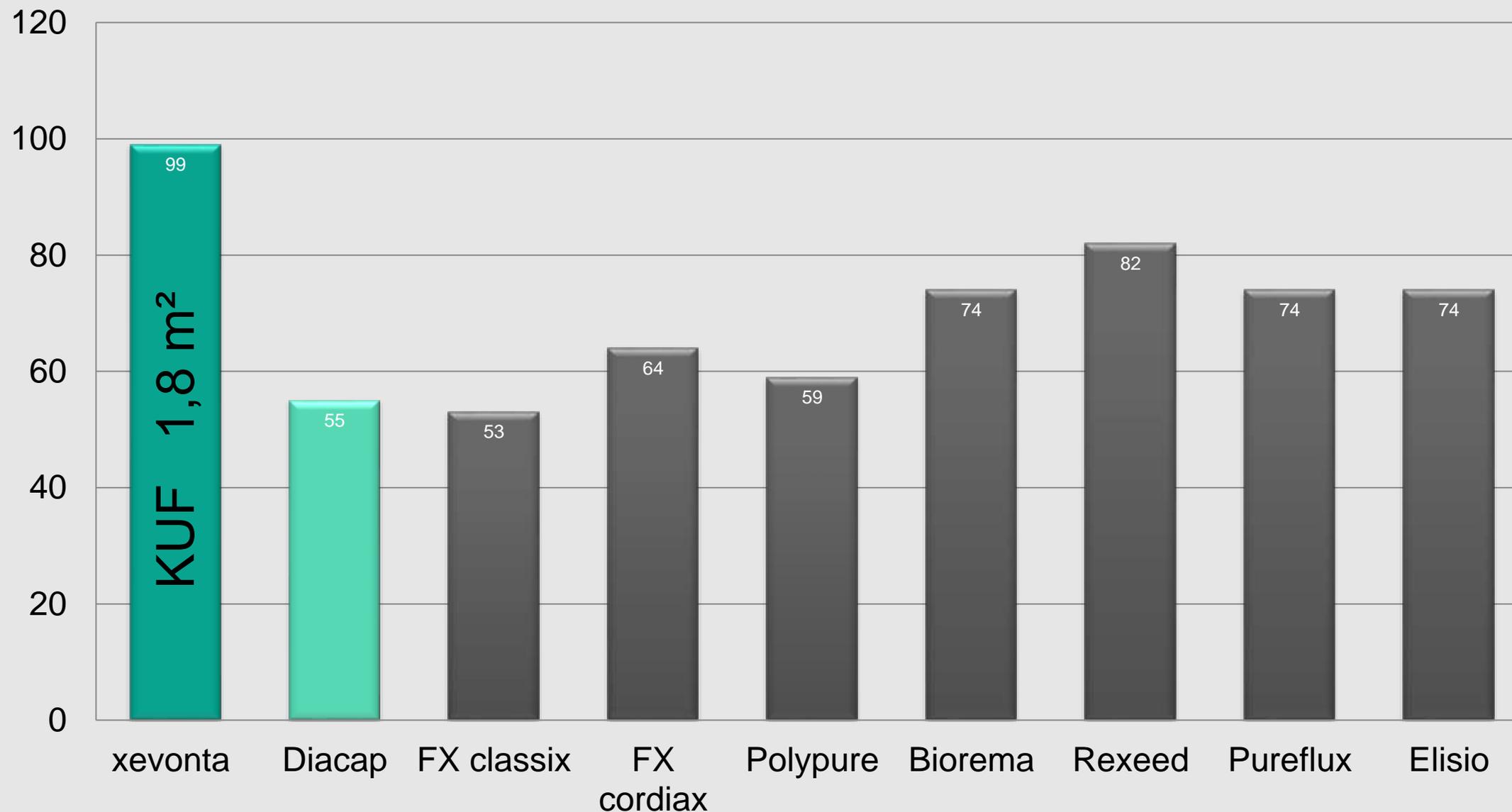
Оптимальная селективность диализаторов Ксевонта

High Flux Sieving Coefficients



⇒ Диализаторы серии Ксевонта имеют оптимальную проницаемость и селективность

Хевонта имеют наибольшую гидравлическую проницаемость (super high flux dialyzer)

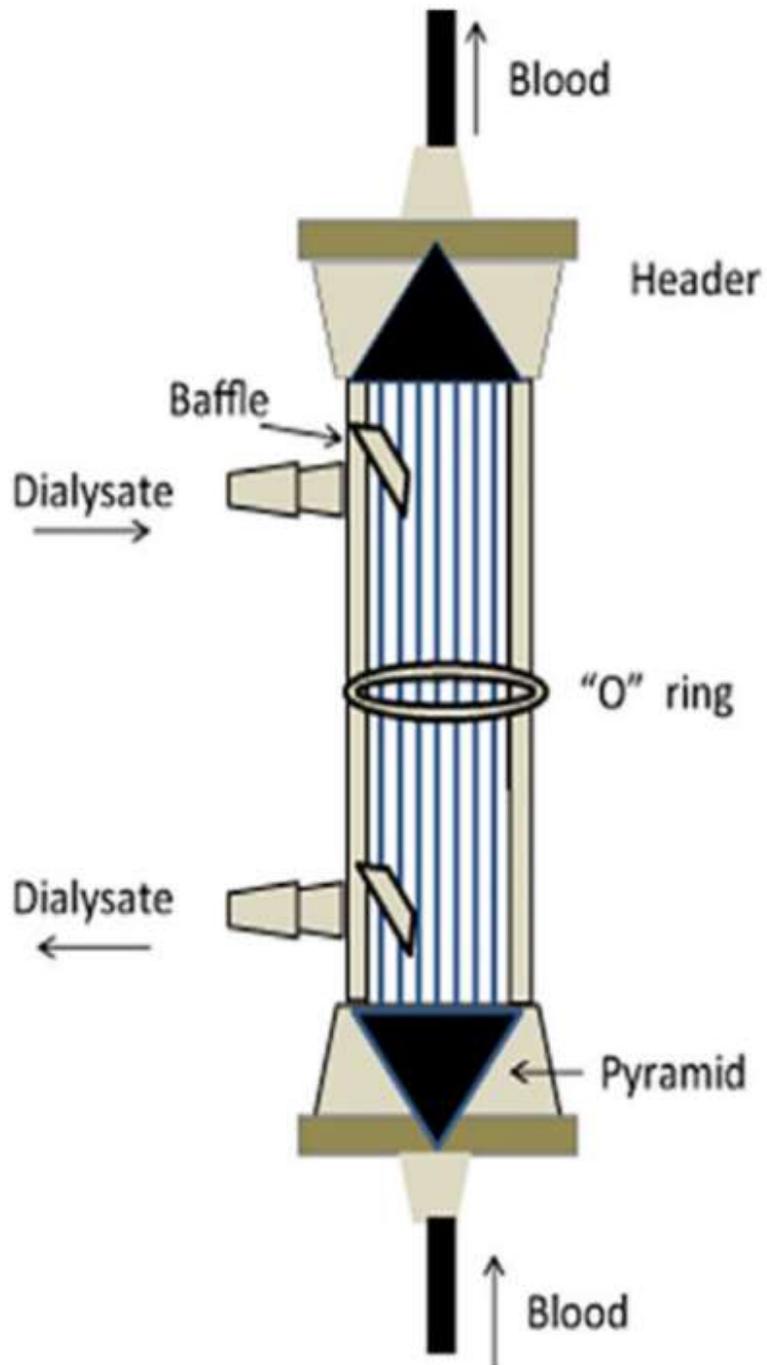


Выбор диализатора

Table 2 Factors to consider when choosing a dialyzer

| Factors | | |
|---------------------------------------|--|---|
| Dialyzer specification | Flux Molecular weight cut-off Molecular weight retention onset Biocompatibility Mass transfer-area coefficient Hydraulic permeability | |
| Dialyzer design | To improve diffusive clearance To improve convective clearance To improve absorption To prevent clotting | Baffle, mechanical spaces Capillary diameter, membrane material Membrane material Reducing protein deposition hemocompatibility using polymeric biomaterial |
| Membrane manufacturing and processing | Dialyzer repair Dialyzer sterilization Dialyzer reuse | |

ДИАЛИЗАТОРЫ: ДИЗАЙН



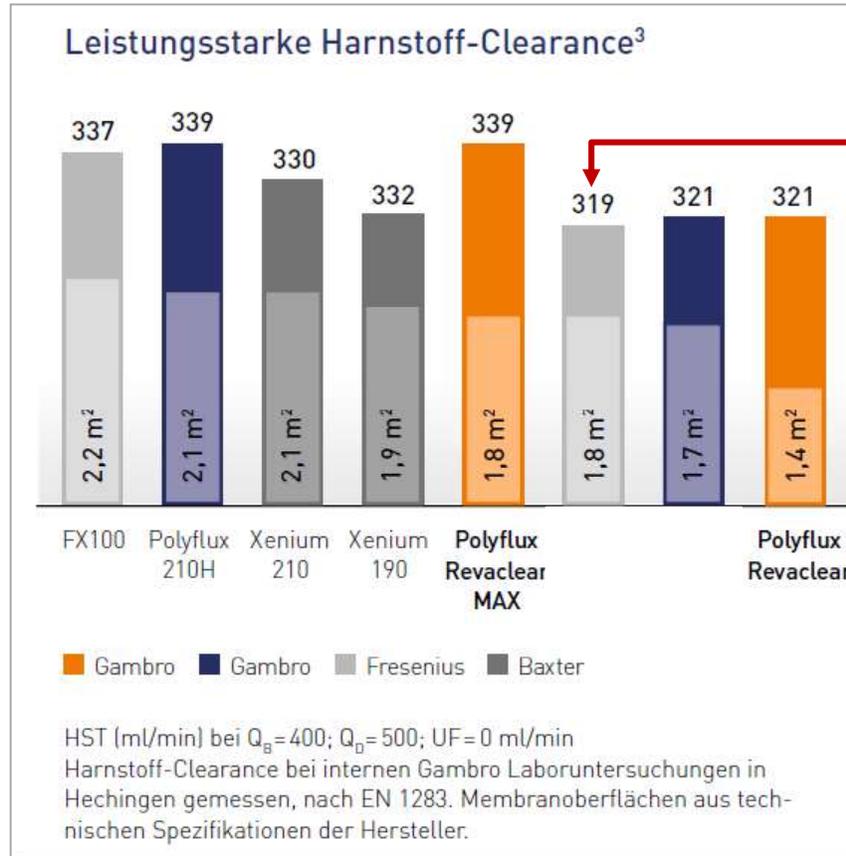
To improve diffusive clearance Baffle, mechanical spaces

To improve convective clearance Capillary diameter, membranematerial

To improve absorption Membrane material

To prevent clotting Reducing protein deposition hemocompatibility using polymeric biomaterial

Хевонта имеет преимущества по клиренсу мочевины

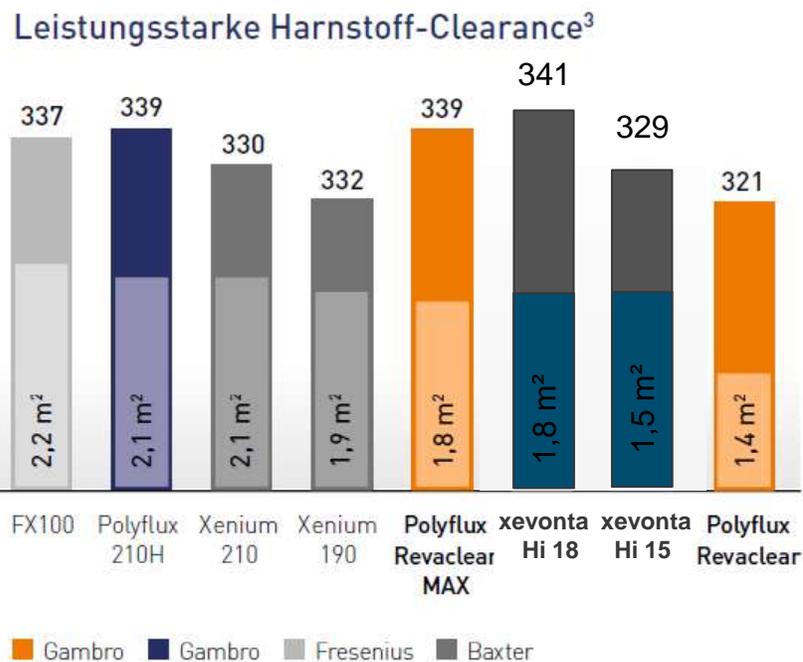


Клиренс мочевины

FX 80 = 326

Внутренние измерения гамбро
Источник: брошюра Gambro Revaclear

Хевонта имеет преимущества по клиренсу мочевины



HST (ml/min) bei $Q_b=400$; $Q_d=500$; $UF=0$ ml/min
Harnstoff-Clearance bei internen Gambro Laboruntersuchungen in Hechingen gemessen, nach EN 1283. Membranoberflächen aus technischen Spezifikationen der Hersteller.

Клиренс мочевины

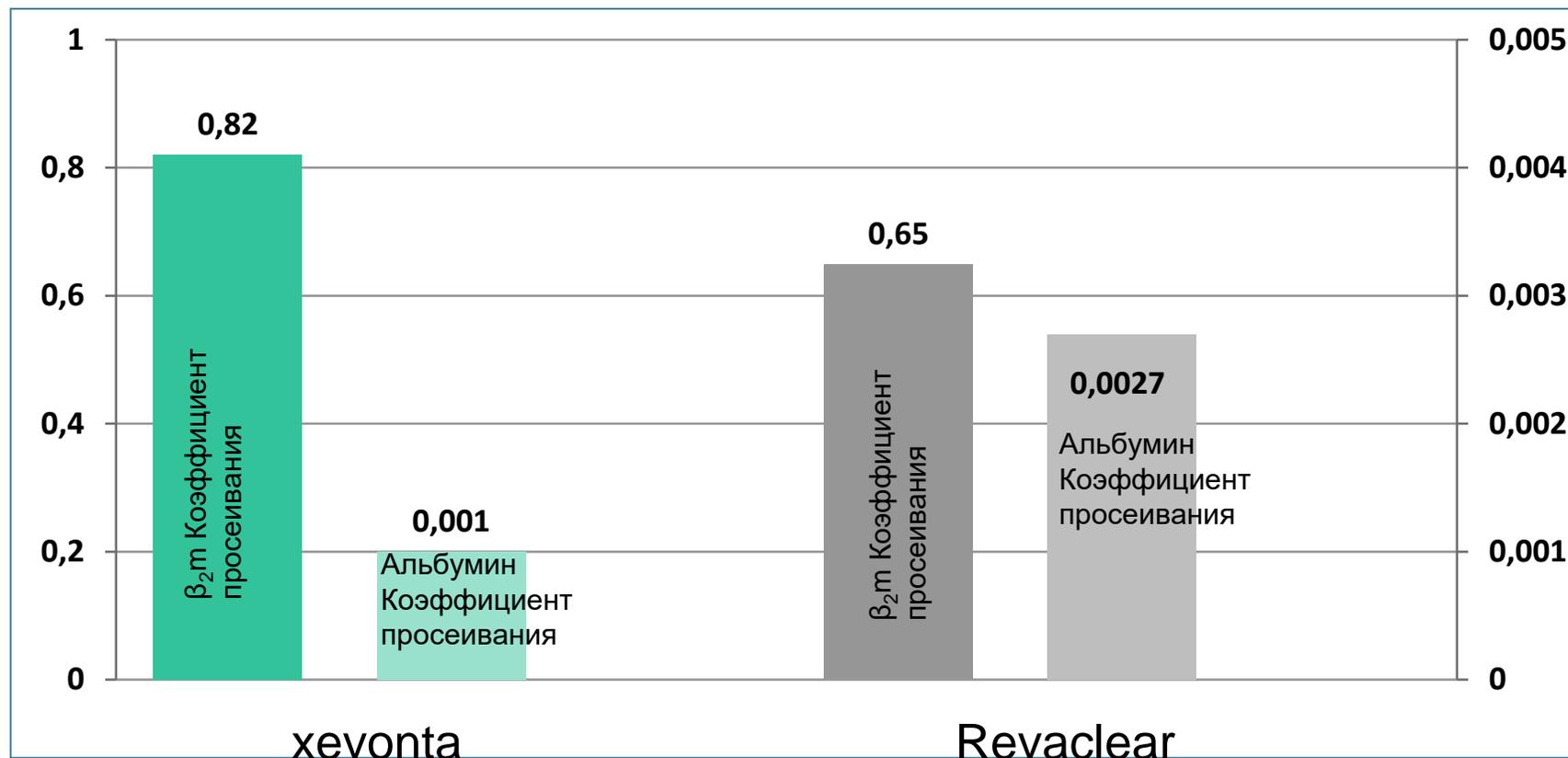
xevonta in-vitro
соотв. к технической спецификации

Внутренние измерения гамбро
Источник: брошюра Gambro Revaclear

Хевонта имеет преимущества по коэффициенту просеивания

Лучше удаляет β_2m и сохраняет альбумин.

High Flux Коэффициенты просеивания



Source: EXcorLab, 2009/2013, unpublished data, measurement conditions according to EN 1283

Мир современных гемодиализных мембран

Низкопроницаемые мембраны

LFHD

Низкопроницаемые мембраны с высоким КоА LFHEND

Высокопроницаемые мембраны

HFHD

Покрытые мембраны

Адсорбирующие мембраны

Высокопроницаемые селективные мембраны HFHD, HDF

Высокопроницаемые мембраны с хорошей отсечкой средних молекул (МСО)

(Увеличен размер пор = неизбежна потеря альбумина)

Сверхпроницаемые мембраны, или альбумин-проницаемые мембраны (НСО)

ДИАЛИЗАТОРЫ THERANOVA: ЛИТЕРАТУРА

Kirsch et al. 2017: “Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers”; Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 165–172



class”; Scientific Reports (2015)

igned for High-Volume

sport, More Losses?”;

[A4_low.pdf](#)

Rangel et al. 2011: “Backfiltration: Past, Present and Future”; Contrib Nephrol (2011) 175: 35–45

Gayrard et al. 2017: “Consequences of increasing convection onto patient care and protein removal in hemodialysis”; PLoS ONE 12(2)

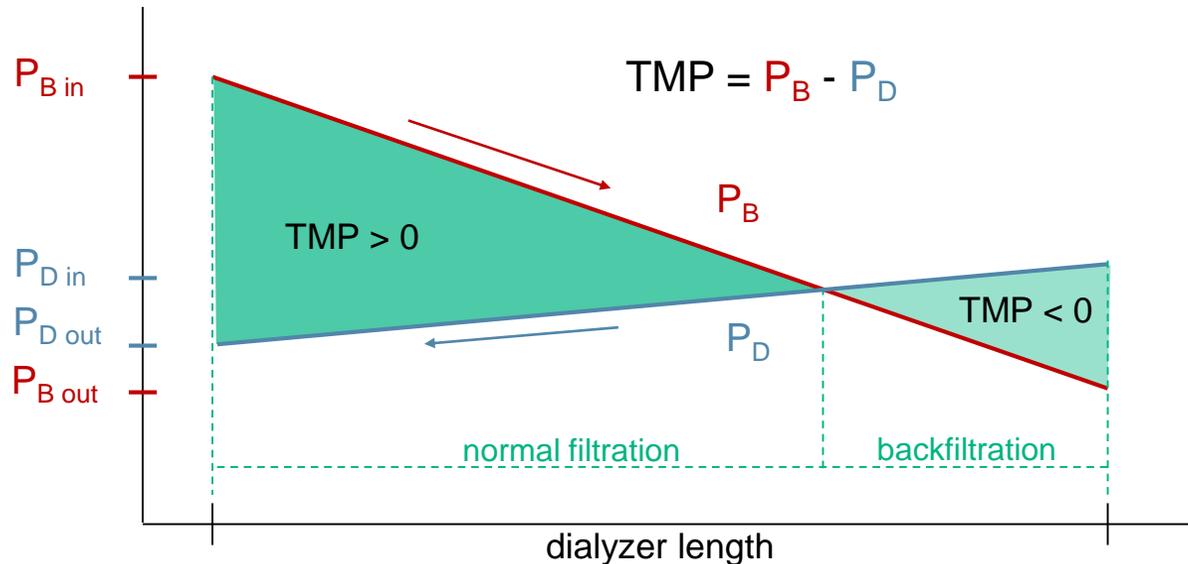
THERANOVA

НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ



- „Новый“ подход к терапии: HDx-”расширенный ГД” → ХФГД используя диализаторы theranova с увеличенными порами
- Идея: достижение благоприятных исходов как и при ГДФ, на обычных ГД аппаратах (→ низкая цена).
- Достижение «отсечки средних молекул» (МСО-мембраной, имеющей больший размер пор и следовательно, лучшее удаление токсинов среднемолекулярной массы. Увеличение феномена обратной фильтрации позволяет увеличить конвекцию (внутреннюю фильтрацию) и за счет этого увеличить клиренс средних молекул.
- Из-за больших потерь альбумина, **запрещено использовать при ГДФ** (см. инструкцию и символы на этикетке).
- Доступна в ограниченных параметрах площади мембраны: theranova 300 (1,7m²) и 400 (2.0 m²)

ОБРАТНАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ КАК ЭТО РАБОТАЕТ



P_B : pressure blood side TMP: trans membrane pressure
 P_D : pressure dialysate side

The pressure inside a dialyzer is always higher at the blood inlet compared to the blood outlet. The same is true for the dialysate inlet and outlet.

In high flux dialyzers at some point the pressure curves of dialysate and blood side cross each other, which means that the TMP gets negative. This allows dialysate to move from the dialysate to the blood (backfiltration).

Via the balance chamber the dialysis machine automatically recognizes this and increases the normal filtration in order to balance the in and outgoing fluid.

This way normal filtration volume is increased, which increases the relevance of convection versus diffusion.

ВЛИЯНИЕ НА ГИДРАВЛИЧЕСКУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

The membrane permeability depends on 3 factors:

1. The number of pores
2. The size of pores
3. The variance in pore size

The overall permeability depends on the accumulated area of all pores (total open area)

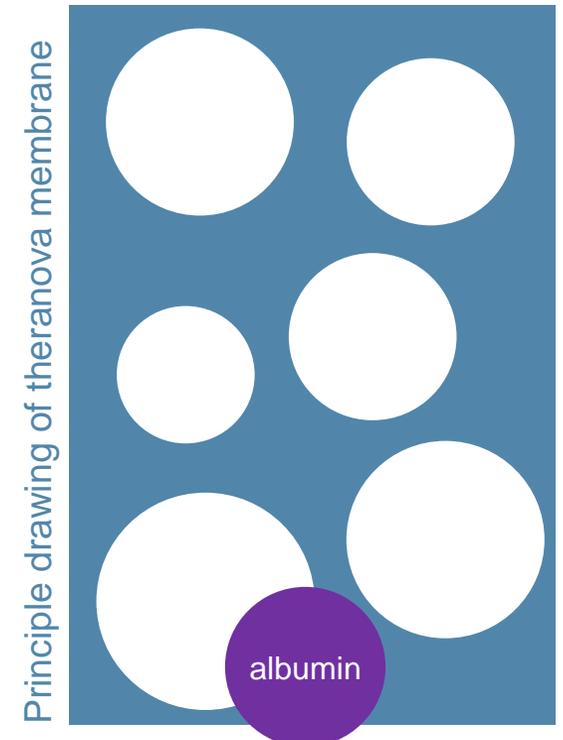


xevonta:

- smaller pores
- more evenly distributed pores
- lower variance in pore size
- higher number of pores
- higher total open area
- higher permeability

theranova:

- bigger pores
- less evenly distributed
- higher variance in pore size
- lower number of pores
- lower total open area
- lower permeability



Поскольку у Ксевонты выше гидравлическая проницаемость, величина обратной фильтрации будет выше

НАУЧНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПОТЕРИ АЛЬБУМИНА

Albumin removal during medium cut-off HD

In study 1, there was a moderate, but larger, total mass of albumin removed with MCO AA [median 2.9 g (range 1.5–3.9)], BB [4.8 g (2.2–6.7)] and CC HD [7.3 g (1.9–9.7)], compared to high-flux HD [0.2 g (0.2–0.2)].

In study 2, albumin removal with MCO AA [median 3.2 g (range 1.9–3.9)] and BB HD [4.9 g (1.1–7.2)] was higher, compared to high-flux HD [0.2 g (0.2–0.3)] and HDF [0.4 g (0.3–0.8)], respectively.

Kirsch et al. 2017, p.169

According to the study, with the theranova the patient loses up to 3.9 g of albumin per session, which is already very high.

It seems they are still unsure themselves about the albumin losses and the consequences

However in the compared HDF therapies (with FX CorDiax) the albumin loss was only 0.4g. This is far below of the generally known albumin losses. Typical albumin loss in HDF is 2-5g per session (e.g. Maduell et al. 2014) except for xevonta (around 1g/session). This indicates that the real albumin loss with theranova might in fact be a lot higher

DISCUSSION

[...]

During HD with the MCO dialyzer prototypes AA, BB and CC in study 1, there was a median loss of albumin of 2.9, 4.8 and 7.3 g per treatment session, respectively. In spite of these differences in albumin loss among the individual MCO dialyzers, the tightest membrane in the MCO AA dialyzer already achieved significantly improved FLC clearance, compared to both high-flux HD and high-volume HDF. Also, the albumin loss obtained with the MCO AA dialyzer was within the range observed in HDF treatment with high-flux dialyzers [40, 41], below transperitoneal albumin losses seen in peritoneal dialysis [42, 43] and less than a third of what has been reported for HD with HCO membranes [44]. Continuous 2-week treatment with HCO HD has been shown to lead to a modest decrease in serum albumin, without clinical symptoms of hypoalbuminemia, and a concomitant rise in serum cholinesterase activity, indicating increased hepatic albumin synthesis [44]. Whether long-term treatment with MCO HD has any clinically significant effect on serum albumin levels will have to be examined in future studies. However, the MCO AA dialyzer may be considered to have the most attractive benefit–risk profile of the MCO dialyzers studied, although its long-term effects on serum albumin clearly require further study. Based on these data, it is reasonable to [...]

cules of between 11.6 and 45 kDa. The albumin loss during high-flux HD and HDF in this study was lower than in some previous reports [41, 46]. However, it should be pointed out that these studies were conducted using different less tight membranes, compared to the ones present in the control dialyzers used in this study.

Kirsch et al. 2017, p.170f

ПОТЕРИ БЕЛКА ПРИ ГДФ ТАК ЖЕ ЗНАЧИТЕЛЬНЫ

Table 4. Comparison of solute mass eliminated

Table 3. Comparison of reduction rates

| | | FX 60 | FX CorDiax 60 | p value |
|--|----------------------------------|------------|------------------|---------|
| | BUN, g | 13.85±4.72 | 13.93±4.79 | 0.86 |
| | Phosphate, g | 1.13±0.47 | 1.10±0.40 | 0.57 |
| | β ₂ -Microglobulin, g | 0.24±0.09 | 0.26±0.09 | 0.0006 |
| | | | difference 8.3% | |
| | Myoglobin, mg | 1.51±0.76 | 1.83±0.89 | 0.0017 |
| | | | difference 21.2% | |
| | Prolactin, mg | 0.14±0.08 | 0.17±0.13 | 0.02 |
| | | | difference 21.4% | |
| | Albumin, g | 3.01±2.37 | 4.25±3.49 | 0.03 |
| | | | difference 41.2% | |
| | Total protein, g | 8.21±4.03 | 9.76±4.50 | 0.13 |
| | | | difference 18.9% | |

Мир диализных мембран

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

Мембраны будущего – силиконовые мембраны для носимой почки

Nanoporous Membrane Robustness / Stability In Small Form Factor Microfluidic Filtration System

Dean G. Johnson *Member, IEEE*, Sabrina Pan, Andrew Hayden, James L. McGrath

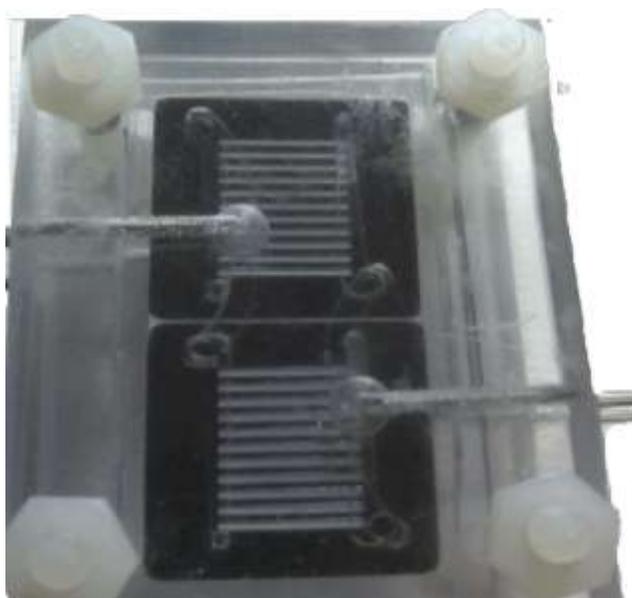
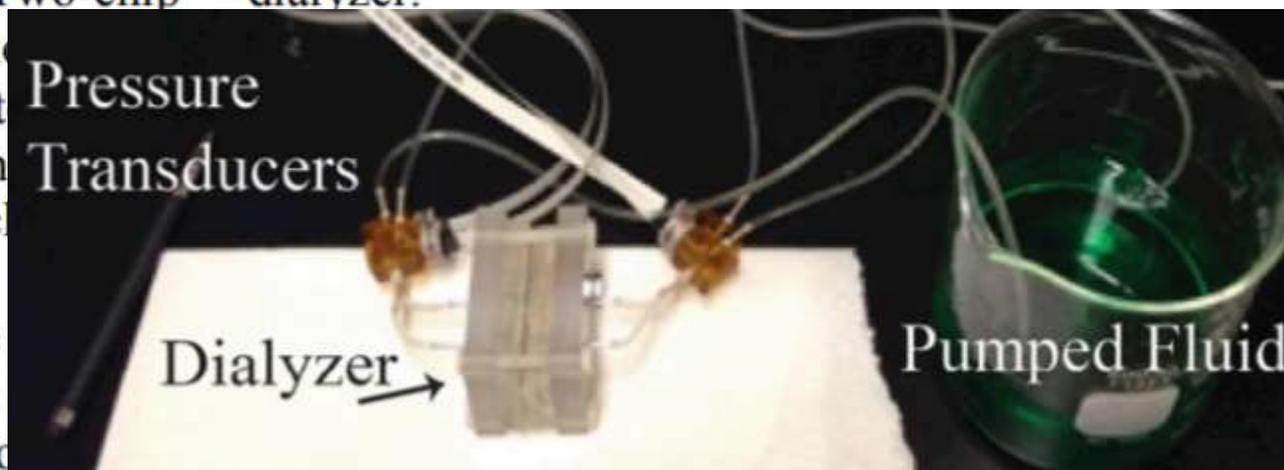


Figure 2: Two-chip dialyzer.

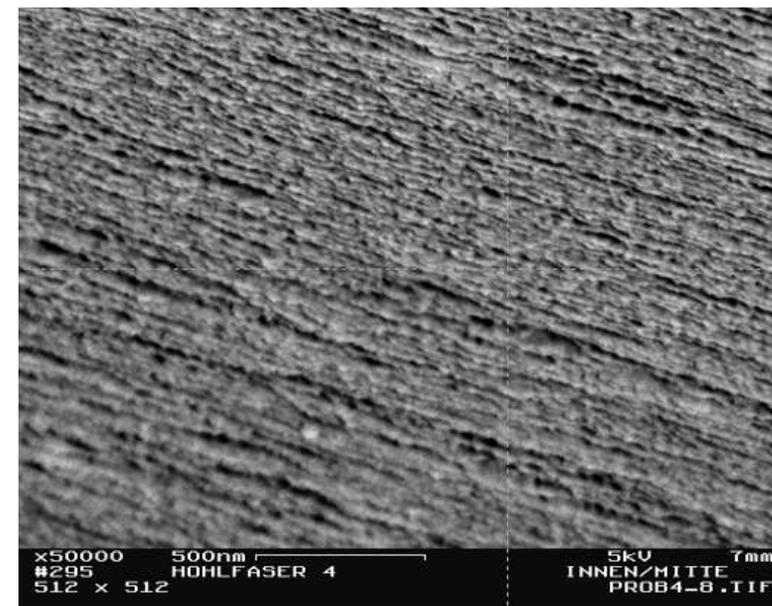
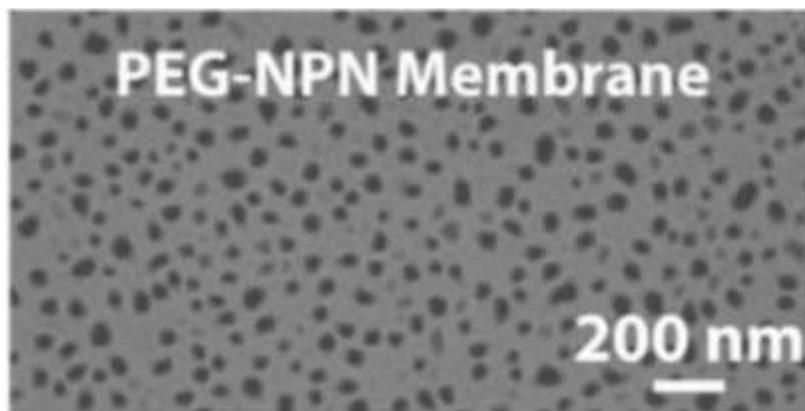
'Blood-side' she divides fluid t evenly into th surface of the c collected from exits the single Similar fluids across the smoo chip.



Мембраны будущего – силиконовые мембраны для носимой почки

Modification of Nanoporous Silicon Nitride with Stable and Functional Organic Monolayers

Xunzhi Li[†], Dean Johnson[‡], Wenchuan Ma[†], Henry Chung[‡], Jirachai Getpreecharsawas[‡]
James L. McGrath^{‡,*}, and Alexander A. Shestopalov^{†,*}



Let's share expertise
and learn more at



Давайте делиться опытом
и узнавать больше на ресурсе

www.bbraun.com

СПАСИБО
ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ