



II Клинико-индустриальный симпозиум
«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

Новые горизонты:

**Расширенный гемодиализ –
возможности новых мембран Middle Cut Off (MCO)**

Артёмов Дмитрий Владимирович
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

10 сентября 2021 года, г. Москва

Артёмов Дмитрий Владимирович

- К.м.н., доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.
- Участвую в научных, исследовательских и образовательных проектах, поддерживаемых компанией АО «Бакстер».

ВЛИЯНИЕ КРУПНЫХ СРЕДНИХ МОЛЕКУЛ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ НА ОРГАНИЗМ ПАЦИЕНТА

Как известно, крупные средние молекулы связаны с развитием хронических воспалительных процессов, обострением сердечно-сосудистых заболеваний и развитием других сопутствующих заболеваний у диализных пациентов.¹



1. Hutchison CA, et al. The Rationale for Expanded Hemodialysis Therapy (HDx). Contrib Nephrol 2017; 191:142-52

ОДНИМ ИЗ СЕГОДНЯШНИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ДИАЛИЗА ЯВЛЯЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНОЕ УДАЛЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Малые молекулы <500 Да



Здоровая почка

Низкопоточный диализ

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

ОДНИМ ИЗ СЕГОДНЯШНИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ДИАЛИЗА ЯВЛЯЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНОЕ УДАЛЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»



10 сентября 2021

Высокопоточный диализ

Низкопоточный диализ

Здоровая почка

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

ОДНИМ ИЗ СЕГОДНЯШНИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ДИАЛИЗА ЯВЛЯЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНОЕ УДАЛЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

II Клинико-индустриальный симпозиум



ГДФ

Высокопоточный диализ

Низкопоточный диализ

Здоровая почка

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

ОДНИМ ИЗ СЕГОДНЯШНИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ДИАЛИЗА ЯВЛЯЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНОЕ УДАЛЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

II Клинико-индустриальный симпозиум
«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»
10 сентября 2021



ТHERANOVA

Расширенный гемодиализ

ГДФ

Высокопоточный диализ

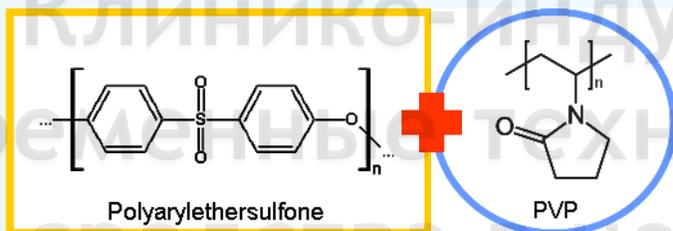
Низкопоточный диализ

Здоровая почка

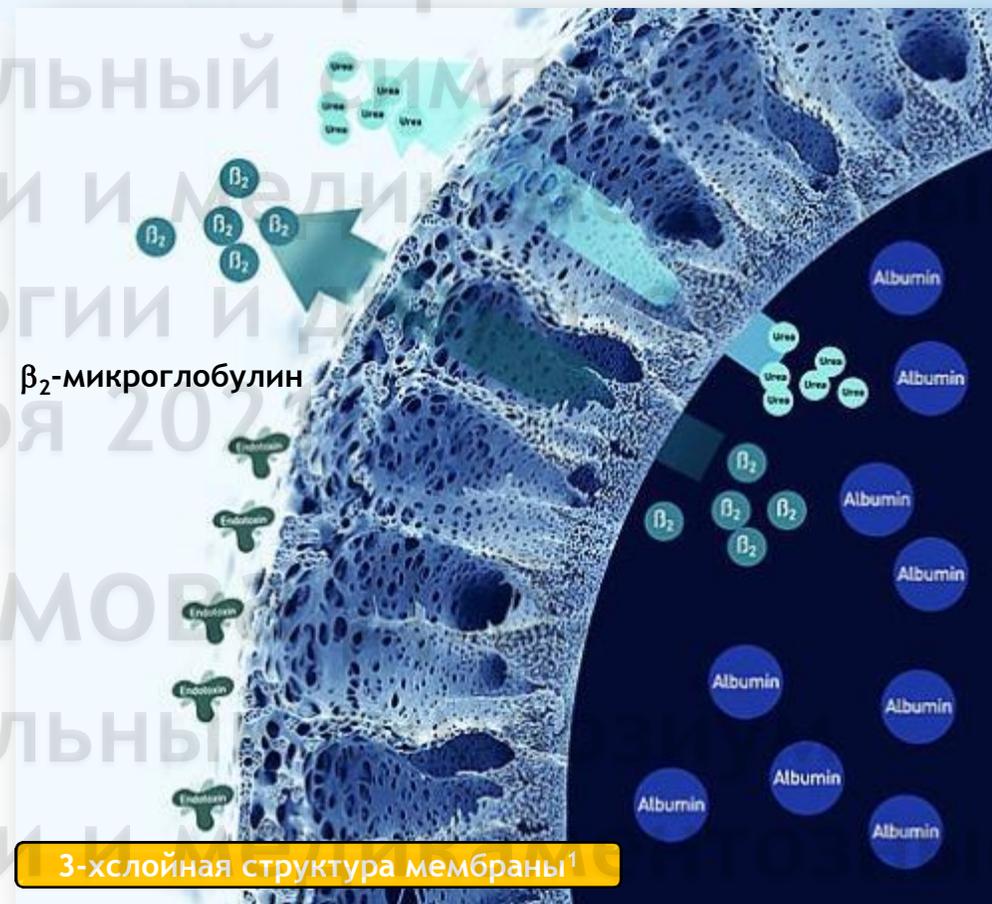
10 сентября 2021

Theranova: мембрана PORACTON, 3 слоя

PORACTON™



- ✓ Селективное удаление малых и средних молекул, без потери основных белков^{1,2}
- ✓ Предотвращает контаминацию крови пациента³
- ✓ Биосовместимость: минимальные тромбирование и активация воспаления⁴



1. Ronco C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 7):vii10–vii20; 2. Ward RA & Ouseph R. Abstract presented at the 40th ASN congress. San Francisco (USA). 2007. [abstract SA-PO510]; 3. Data on file. May 2013. Nilsson LG, Beck W and Bosch J. REVACLEAR White Paper; 4. Charnard J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:252–257.

Защита от эндотоксинов в 3-слойных мембранах Baxter

Доклад Артемова Д.В.

II Клинико-индустриальный симпозиум

- У пациентов может развиваться хроническое воспаление если диализная мембрана пропускает эндотоксины из диализата в кровь^{23,24}
- Диализные мембраны Бакстер имеют смешанный полимерный состав
 - ✓ Полиарилэфирсульфон гидрофобен, находясь в наружном слое мембраны он препятствует проникновению эндотоксинов из диализата²⁵



²³Pereira BJ, Snodgrass BR, et al. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes. *Kidney Int.* 1995; 47(2):603-610

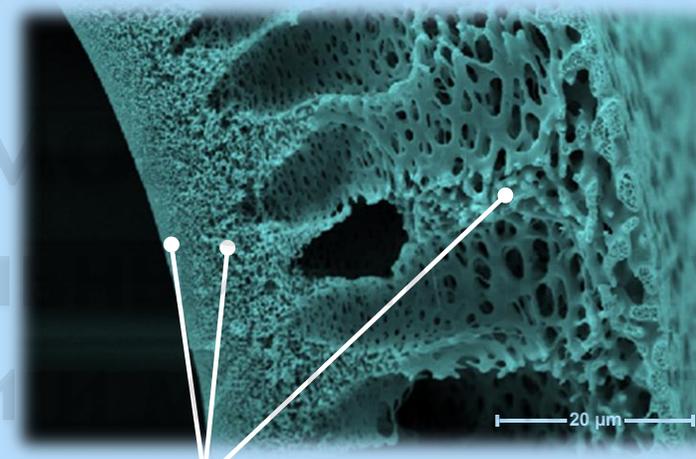
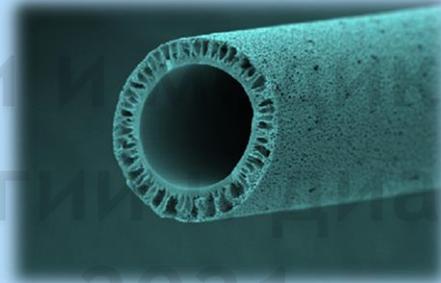
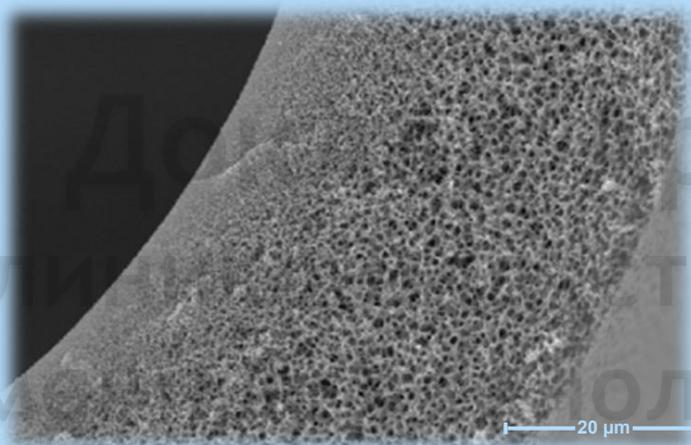
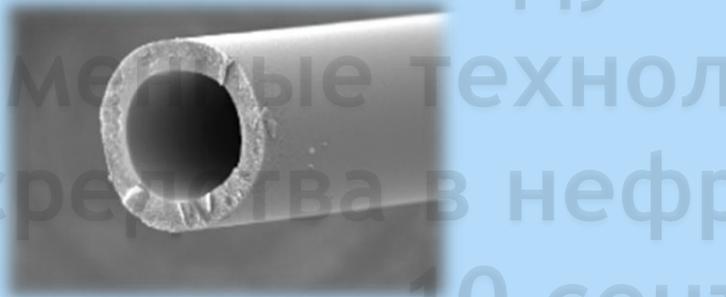
²⁴Schindler R, Eichert F, Lepenies, J, Frei U. Blood components influence cytokine induction by bacterial substances. *Blood Purif* 2001; 19(4):380-387

²⁵Data on file. 2013 REVACLEAR vs. POLYFLUX endotoxin tests.

Диализаторы THERANOVA: 3 слоя

Доклад Артемова Д.В.

Мембрана на основе полисульфона



Структура 3-х слоёв мембраны
PORACTON

Krause B, et al. *Chemie Ingenieur Technik* 2003; 75:1725–1732.

Мембрана PORASTON: высокая степень очистки

- Избирательная проницаемость^{1,2}
- Высокая скорость диффузии¹⁻³

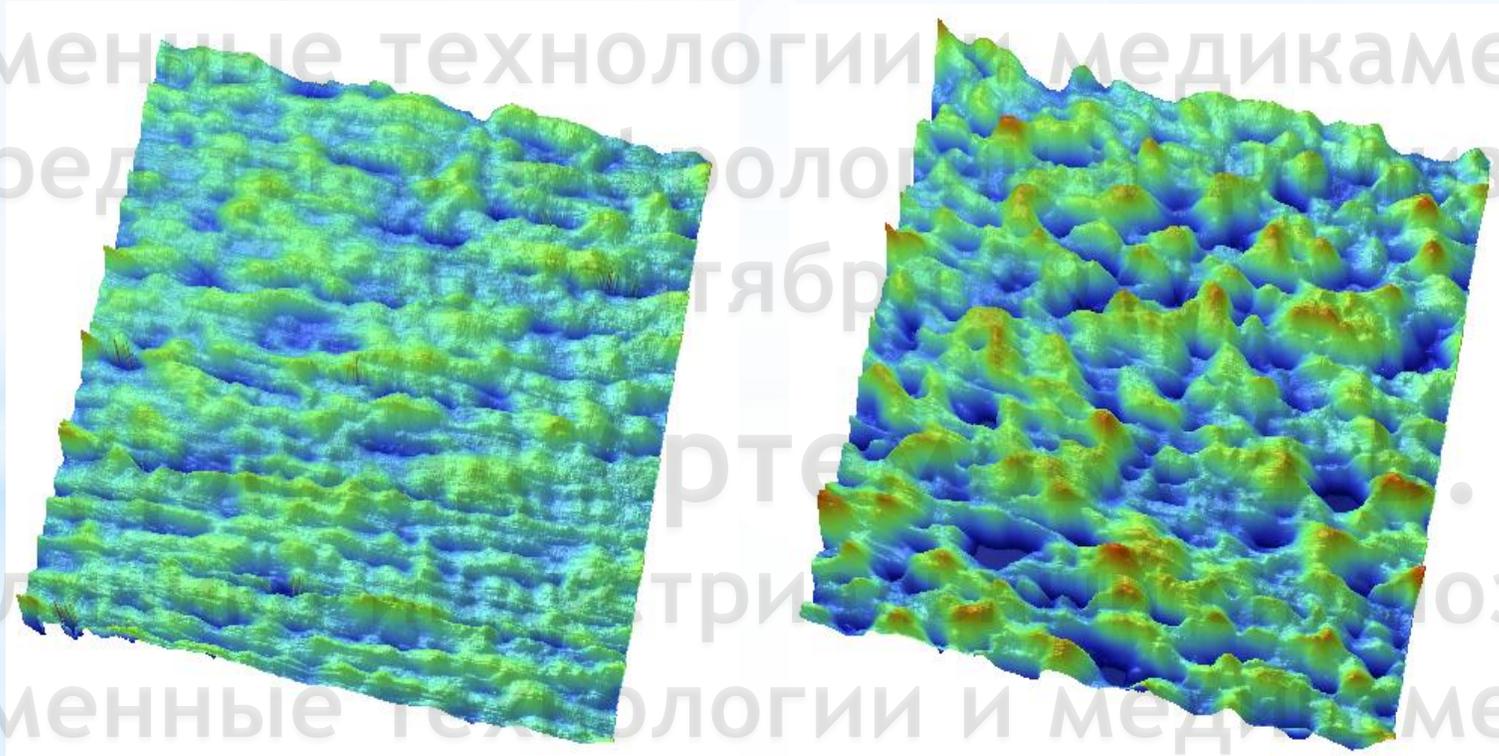
- Механическая прочность¹
- Адсорбция эндотоксина¹

- Минимальное сопротивление диффузии¹
- Прочность и устойчивость¹
- Обеспечивает адсорбцию эндотоксина¹

1. Ronco C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 7):vii10–vii20; 2. Ward RA & Ouseph R. ASN 2007. [abstract SA-PO510];
3. Bhimani JP, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3990–3995

Физические свойства внутренней поверхности мембран

Гладкость внутренней поверхности мембран диализаторов влияет на адсорбцию белков на поверхности¹



Polyflux® H

Helixone®

Шкала: нм

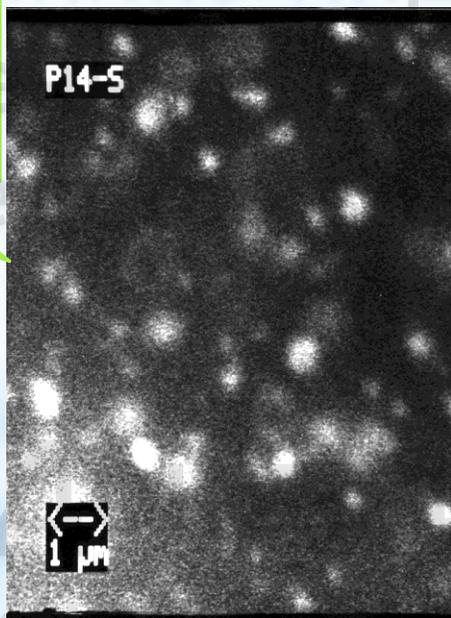
¹Ronco C, Winchester JF (editors). Dialysis, Dialyzers and Sorbents: Where are we Going? Contributions to Nephrology, Vol 133, 2001, pg. 19

Сравнительные фотографии поверхностей мембран³⁷

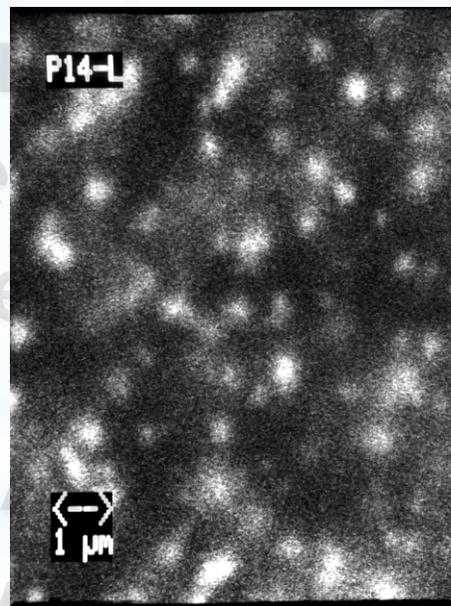
Доклад Артемова Д.В.

II Клинико-индустриальный симпозиум

Пониженная адгезия
белков к мембране



Мембрана Polyflux H®
PA-PAES-PVP



Мембрана Polyflux L®
PA-PAES-PVP



Мембрана без
гидрофильных
участков
PA-PAES

Полная адгезия белков к
мембране

«Современные технологии и медицинские средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Theranova: снижен риск тромбирования

Доклад Артемова Д.В.

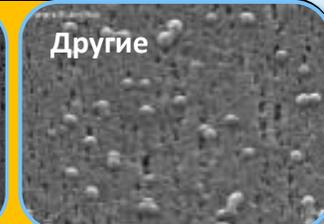
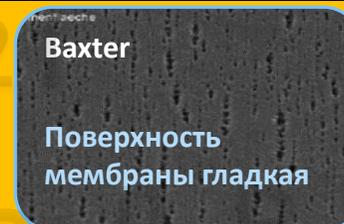
II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медицинские средства в нефрологии и диализе»

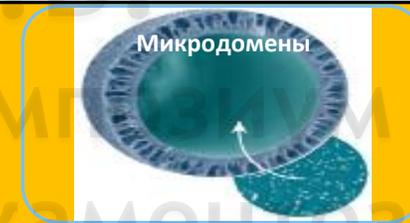
Благодаря гладкой поверхности заливки снижено трение¹



Гладкая поверхность мембраны¹



Снижена активация факторов свёртывания^{1,2}

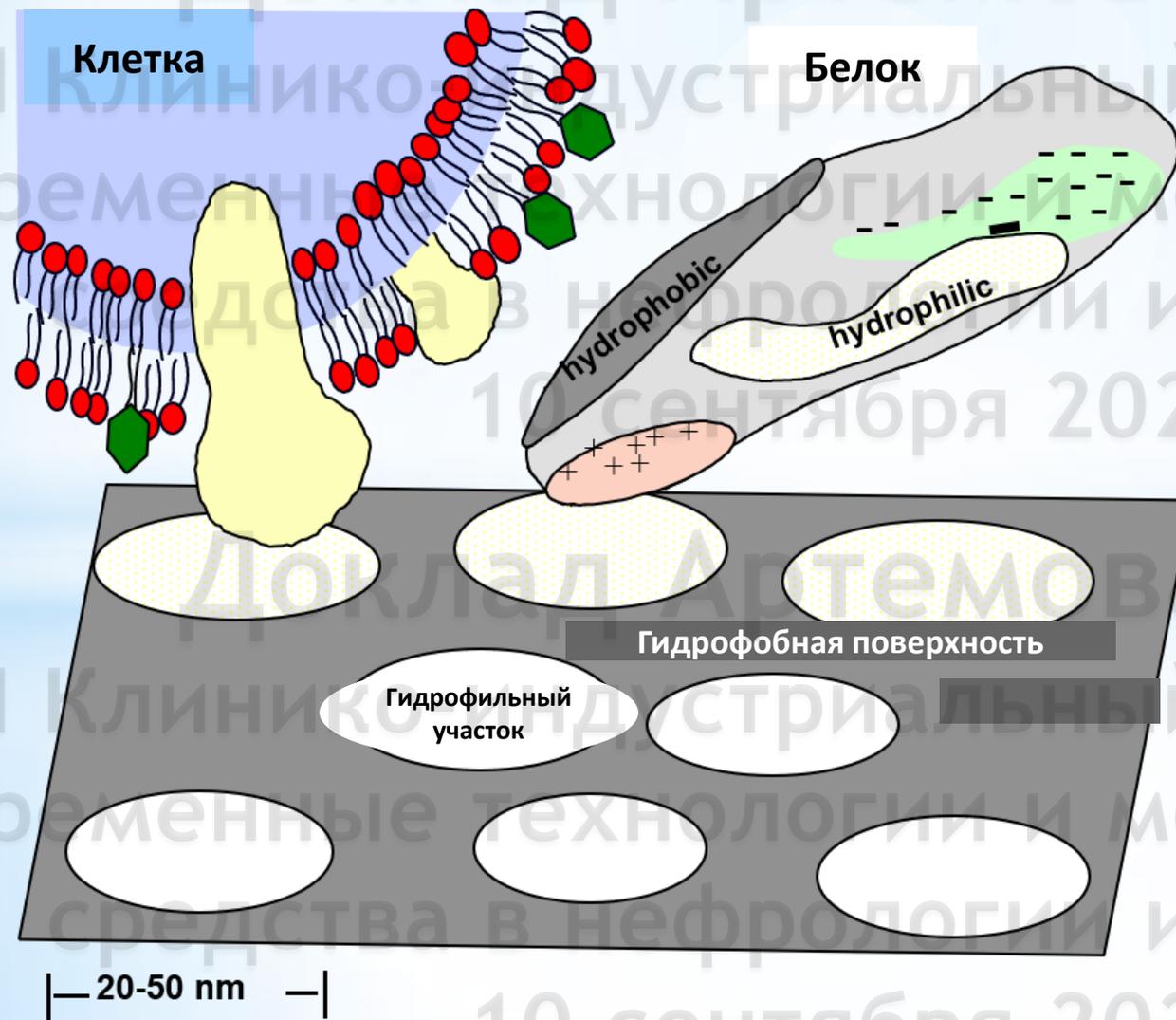


1. Ronco C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 7):vii10–vii20;

2. Deppisch R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1354–1359

10 сентября 2021

Микродоменная структура мембран Polyamix и Poracton



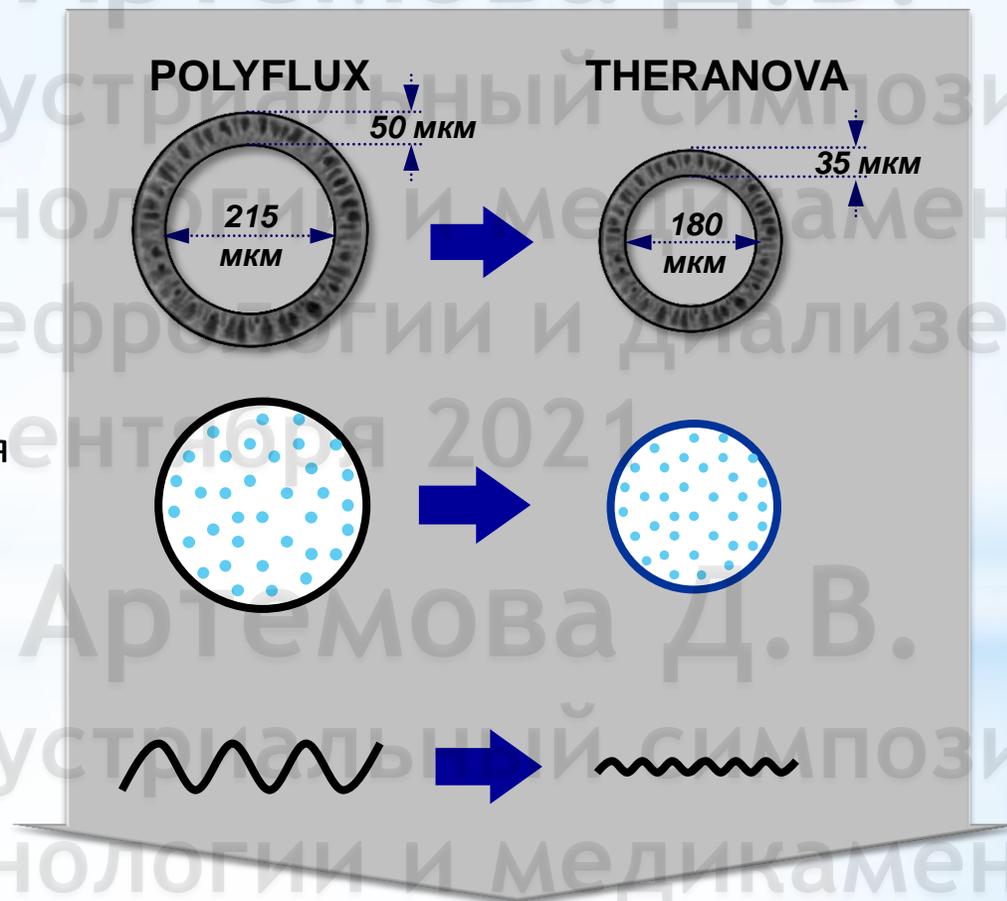
Гипотеза

³⁶Микродоменная структура полимерных мембран – потенциал для улучшения гемодиализных процедур; Reinhold Deppisch et al; Nephrol Dial Transplant (1998) 13: 1354-1359, Fig 1

... и эффективность

Эволюция диализатора

- Меньше внутренний диаметр, уменьшена толщина стенки капилляра
- Большая плотность упаковки капилляров для лучшего распределения диализирующего раствора
- Оптимизированная ундуляция



Уменьшена площадь
поверхности

THERANOVA 400
THERANOVA 500

1.7 м²
2.0 м²

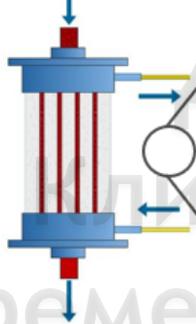
Толщина стенки и диаметр волокна мембраны

Доклад Артемова Д.В.

Мембрана

Эффективная площадь поверхности (м ²)	1,7	1,8
Толщина стенки (мкм)	35	35
Внутренний диаметр (мкм)	180	180
Объем заполнения (мл)	74	93
Остаточный объем крови (мл)	<1	<1
Рекомендованный объем заполнения (мл)	≥300	≥300
Максимальное ТМД (мм рт. ст.)	600	600

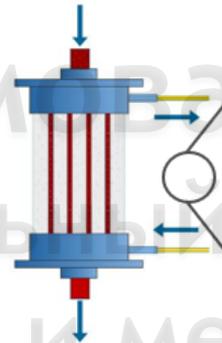
THERANOVA



Тонкие стенки и малый диаметр волокон

- Короткое расстояние для диффузии = более высокий клиренс малых молекул^{1,2}
- Малый внутренний диаметр = повышенный клиренс средних молекулярных веществ^{3,4}
- Меньше материала требуется для производства

POLYFLUX®



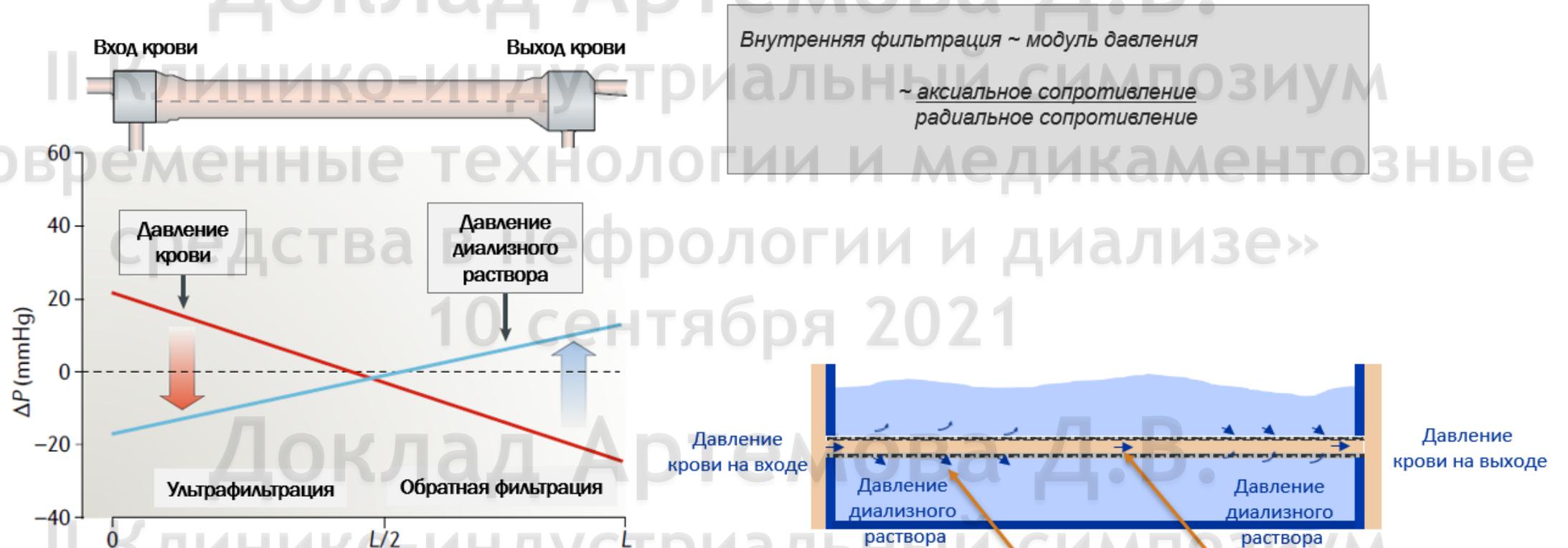
Толстые стенки и большой диаметр волокна

- Подходит для многих видов лечения: ГДФ (пре/постдилюция), ГФ и ГД^{5,6}

1. Ronco C, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 7):10–20; 2. Baxter. Data on file. Nilsson LG, et al. REVACLEAR white paper. 2013. USMP/IMG3/140052; 3. Ronco C, et al. *Kidney Int.* 2000; 58:809–817; 4. Dellanna F, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11(Suppl 2):83–86; 5. Baxter. Data on file. POLYFLUX® H datasheet. 2017. EUMP/MG160/16-0004(1); 6. Ledebor I & Blankestijn PJ. *NDT Plus.* 2010; 3:8–16.

10 сентября 2021

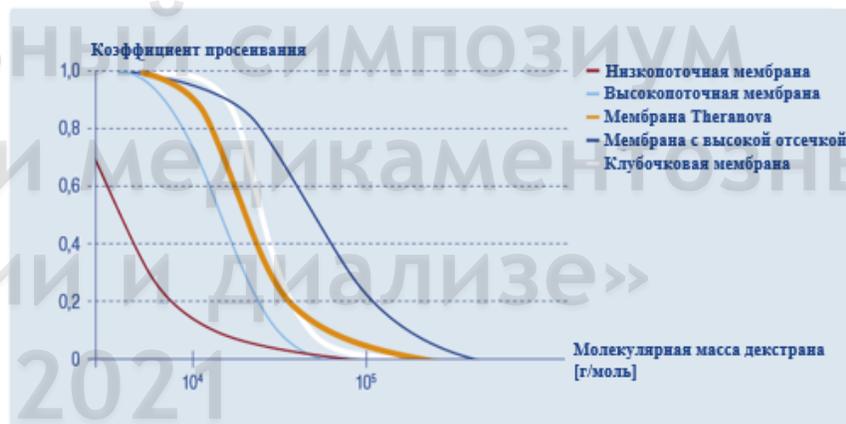
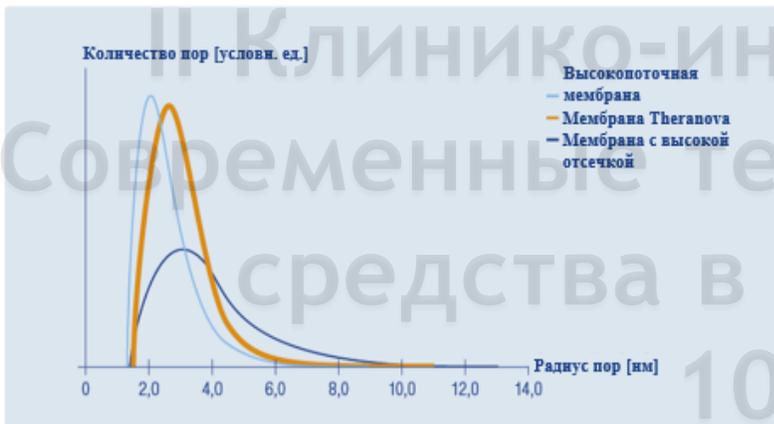
Theranova: профили давления и внутренняя фильтрация



Более малый диаметр волокна количественно усиливает внутреннюю фильтрацию т.к. создаётся большее осевое сопротивление. Конвективный поток является результатом внутренней фильтрации.

Зачем это нужно? Чем выше внутренняя фильтрация – тем лучше удаляются средномолекулярные вещества (например, β_2 -микроглобулин).

Инновации в строении мембраны для эффективного удаления средних молекул



БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ

Благодаря увеличению номинального размера пор и их количества в мембране, диализатор THERANOVA имеет значительно более высокую проницаемость для больших средних молекул, чем обычные высокопоточные мембраны ^{4,5}

НА ШАГ БЛИЖЕ К ЕСТЕСТВЕННОЙ ПОЧКЕ

Расширяя диапазон растворенных веществ, удаляемых при диализе, при сохранении селективности в отношении альбумина и других жизненно важных белков, диализатор THERANOVA подходит на шаг ближе к естественной почке

УЛУЧШЕННАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ БЛАГОДАРЯ ИСКЛЮЧЕНИЮ ПО РАЗМЕРУ

Диализная мембрана THERANOVA, имеющая уникальную асимметричную 3-слойную структуру с тщательно контролируемым распределением размера пор, обеспечивает стабильные профиль разделения и селективность на протяжении всего лечения ^{6,7}

4. Boschetti-de-Fierro A, et al. MCO membranes: Enhanced Selectivity in High-Flux Class. *Scientific Reports* (2015); 5: 18448

5. Krause B, et al. Highly selective membranes for blood purification. *Euromembrane Congress 2015, Abstract E139*

6. Krause B, et al. Polymeric Membranes for Medical Applications. *Chemie Ingenieur Technik* (2003); 75 (11): 1725-1732

7. Nilsson LG, Beck W and Bosch J. Data on File. White Paper May 2013 (USMP/MG3/140052)

Эффекты лечения с THERANOVA

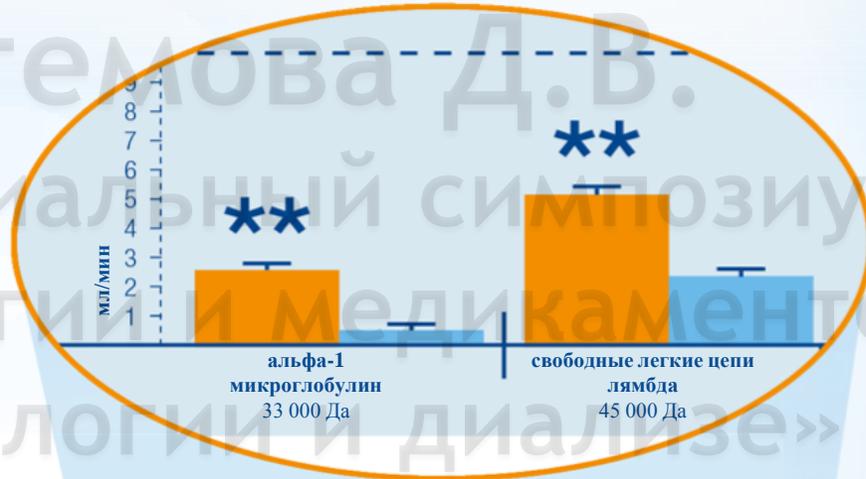
Доклад Артемова Д.В.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

ОБЩИЙ КЛИРЕНС рГД в сравнении с ГД

рГД с использованием диализатора THERANOVA 400 и ГД с использованием высокопоточного диализатора последнего поколения Qb = 300 мл/мин - время лечения = 4 ч (среднее) - n = 19

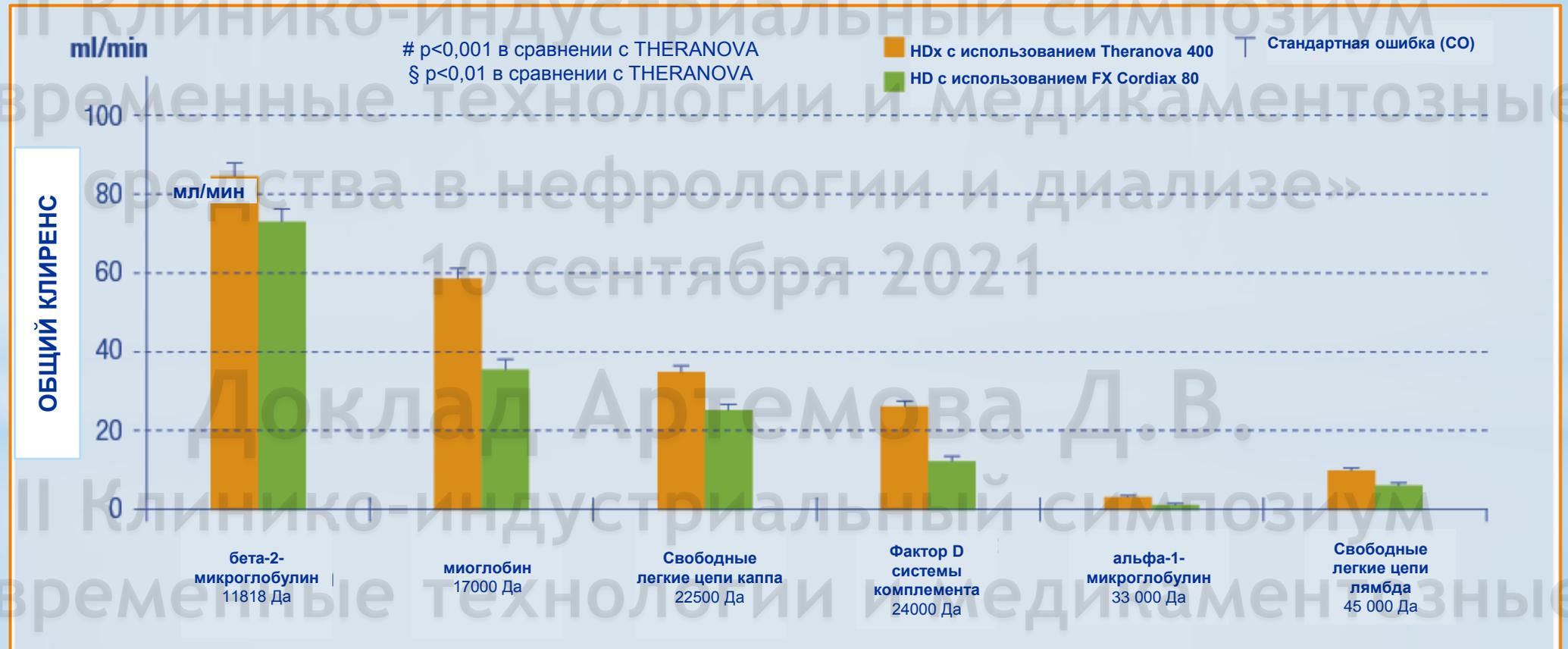


** p < 0,001 в сравн. с высокопоточным ГД

Стандартная ошибка (SE)



СРАВНЕНИЕ КЛИРЕНСНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ДИАЛИЗТОРА THERANOVA С ВЫСОПОТОЧНЫМ ДИАЛИЗАТОРОМ В РЕЖИМЕ ГДФ



РАСШИРЕННЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ с помощью THERANOVA 400

ГДФ с использованием высокопоточного диализатора последнего поколения

Qb = 400 мл/мин – длительность процедуры = 4,4 ч – Vconv = 24 л (среднее значение) n = 20

Данные клинических исследований

HDx Therapy | Belmouaz Paper

Clin Nephrol. 2018 Jan;89 (2018)(1):50-56. doi: 10.5414/CN109133

Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle size molecules

Mohamed Belmouaz, Jeremy Diolez, Marc Bauwens, Laure Ecotiere, Estelle Desport, Frank Bridoux. Department of Nephrology, CHU Poitiers, Université de Poitiers, France

Introduction: Theranova™ (polyarylethersulfone/polyvinylpyrrolidone, Gambro) is a novel generation medium cut-off (MCO) dialyzer designed to increase the removal of molecules over 25 kDa [1]. Recent clinical data on the use of MCO dialyzer in hemodialysis (MCO-HD) patients have shown efficient removal of β 2-microglobulin, myoglobin, kappa and lambda free light chains, Complement factor D and alpha1 microglobulin [2]. We retrospectively compared removal of small and middle size molecules and nutritional parameters over a 6-month period of high-flux ol-HDF followed by 6 months of HD with Theranova-500™.

Methods: Ten stable patients established on post-dilution ol-HDF using high-flux dialyzer (table 1) for at least 6 months in our hemodialysis department, then switched to HD with the Theranova-500™ MCO dialyzer for a 6 month period were retrospectively studied. Blood samples were taken routinely every two months at the first mid-week dialysis session. The following measurements were performed: pre and post-dialysis urea, creatinine, β 2-microglobulin and myoglobin serum levels, and pre-dialysis albumin, prealbumin and CRP serum levels.

Table 3. Biological, nutritional and inflammatory parameters

	High-flux ol-HDF	MCO-HD	p
Albumin (g/l)*	37.8 (5)	38 (6.4)	0.29
Prealbumin (mg/l)*	0.28 (0.08)	0.26 (0.14)	0.25
nPCR*	0.9 (0.3)	1 (0.4)	0.95
CRP (mg/l)*	8 (9.0)	7 (6.5)	0.35
β 2-microglobulin (mg/l)			
Pre*	27.5 (4)	28 (3.0)	0.63
Post*	5.6 (1.6)	6.2 (0.9)	0.56
Myoglobin (μ g/l)			
Pre*	164 (81)	184 (151)	0.67
Post*	79 (51)	76 (64)	0.72

*Data are expressed as median (IQR)

НЕТ СНИЖЕНИЯ АЛЬБУМИНА после 6 месяцев использования в сравнении с ГДФ

Когортное исследование эффективности рГД против HIGH FLUX диализаторов.

Table 1. Baseline characteristics of the study population according to dialyzers.

Characteristics	HF-HD n= 534	HDx n= 564	P-value
Age, mean (SD)	60.39 (14.86)	60.79 (15.01)	0.66
Age category; N (%)			
18 – 44	85 (15.92)	87 (15.43)	
45 – 64	211 (39.51)	218 (38.65)	0.90
>=65	238 (44.57)	259 (45.92)	
Female; N (%)	186 (34.83)	228 (40.43)	0.06
Race			
African-American	55 (10.30)	28 (4.96)	0.00
Mestizo	479 (89.70)	536 (95.04)	
CKD cause; N (%)			
Hypertension	152 (28.46)	168 (29.79)	
Diabetes	192 (35.96)	217 (38.48)	
Glomerular disease	41 (7.68)	44 (7.80)	
Obstructive	37 (6.93)	35 (6.21)	0.49
Polycystic kidney disease	14 (2.62)	16 (2.84)	
Unknown	64 (11.99)	64 (11.35)	
Other	34 (6.37)	20 (3.55)	
Diabetes history, n (%)	214 (40.07)	246 (43.62)	0.23
Hypertension history	491 (91.95)	540 (95.74)	0.01
Cardiovascular disease history, n (%)	86 (16.10)	121 (21.45)	0.02
Comorbidity index, mean (SD)	2.039 (1.792)	2.170 (1.946)	0.43
Karnofsky scale, mean (SD)	75.581 (15.913)	78.528 (13.842)	0.01
Dialysis vintage, mean (SD)	5.60 (5.51)	5.88 (5.48)	0.40
Hemoglobin, mean (SD) g/dL	11.55 (1.92)	11.88 (1.74)	0.00
Albumin, mean (SD) g/dL	3.95 (0.45)	4.02 (0.34)	0.00
Urine output, mean (SD)	1.266 (0.442)	1.270 (0.444)	0.89

Когортное исследование эффективности рГД против HIGH FLUX диализаторов.

Table 2. Hospitalization, hospital stay and cardio-vascular events for full sample and matched population

	Full sample (Unadjusted rates)			Negative binomial regression with weighting sample		
	Estimate	95% CI	P-value	Estimate	95% CI	P-value
Hospitalization events						
Rate per patient-year						
HF-HD	1.065	0.993 ; 1.136		1.10	0.95 ; 1.25	
HDx	0.786	0.729 ; 0.843		0.90	0.80 ; 1.00	
Incidence Rate Ratio	0.738	0.669 ; 0.815	0.000	0.82	0.69 ; 0.98	0.03
Hospital days						
Rate per patient-year						
HF-HD	10.180	9.959 ; 10.401		13.09	10.11 ; 16.07	
HDx	6.451	6.288 ; 6.615		12.16	8.95 ; 15.38	
Incidence Rate Ratio	0.634	0.613 ; 0.655	0.000	0.93	0.66 ; 1.32	0.68
Cardiovascular events						
Rate per patient-year						
HF-HD	0.246	0.211 ; 0.280		0.27	0.20 ; 0.33	
HDx	0.158	0.132 ; 0.183		0.17	0.14 ; 0.21	
Incidence Rate Ratio	0.643	0.519 ; 0.796	0.000	0.65	0.47 ; 0.91	0.01

Table 3. Causes of hospitalization in the full sample according to exposure status.

Causes of hospitalization	Full sample		HDx		HF-HD	
	N	%	N	%	N	%
Bacteremia/septicemia/infections	111	7,021	46	6,327	65	7,611
Cardiovascular and cerebrovascular disease	473	29,918	207	28,473	266	31,148
Genitourinary diseases	80	5,060	33	4,539	47	5,504
Central nervous system diseases	22	1,392	10	1,376	12	1,405
Musculoskeletal diseases	36	2,277	15	2,063	21	2,459
Respiratory system diseases	161	10,183	80	11,004	81	9,485
Hematopoietic diseases	53	3,352	14	1,926	39	4,567
Endocrine and metabolic diseases	97	6,135	47	6,465	50	5,855
Digestive system diseases	180	11,385	97	13,343	83	9,719
Others	192	12,144	97	13,343	95	11,124
Skin and subcutaneous tissue disorders	60	3,795	23	3,164	37	4,333
Mental disorders	11	0,696	5	0,688	6	0,703
Traumatic lesions	66	4,175	35	4,814	31	3,630
Tumour/Neoplasia	32	2,024	16	2,201	16	1,874
Unknown	7	0,443	2	0,275	5	0,585
Total	1581	100,000	727	100,000	854	100,000

РЕЗУЛЬТАТЫ: обследовано 1098 пациентов (37,7% женщин): 534 в HF-HD против 564 в HDx, средний возраст составил 60,6 года. Среднее время на ГД составило 5,6 лет для HF-HD и 5,88 лет для HDx, см. Таблица 1.

Наблюдались более низкие показатели госпитализации и частота сердечно-сосудистых событий в группе HDx, см. Таблицу 2.

Основной причиной госпитализации были сердечно-сосудистые. Мы не наблюдали различий в продолжительности госпитализации или выживаемости, см. Таблица 3.

ДИАЛИЗАТОР THERANOVA - НА ШАГ БЛИЖЕ К ЗДОРОВОЙ ПОЧКЕ

- За счет увеличенного номинального размера и количества пор мембраны диализатор THERANOVA обладает значительно повышенной проницаемостью для более крупных средних молекул в сравнении с обычными высокопоточными мембранами.^{1,2}
- Мембрана диализатора THERANOVA, объединяющая уникальную асимметричную 3-слойную структуру с тщательно контролируемым распределением размера пор, обеспечивает стабильный профиль разделения и селективность на протяжении всей процедуры лечения.^{6,7}
- Благодаря расширению спектра растворенных веществ, удаляемых при диализе, и одновременному сохранению селективности в отношении альбумина и других жизненно важных белков диализатор THERANOVA становится еще ближе к естественной почке.
- В настоящее время нет продукта, который может удалять молекулы размером до 50 000 Да и одновременно сохранять альбумин.

1. Krause B, et al. *Highly selective membranes for blood purification*. Euromembrane Congress 2015, Abstract E139

2. Krause B, et al. *Polymeric Membranes for Medical Applications*. Chemie Ingenieur Technik (2003); 75 (11): 1725-1732

РАСШИРЕННЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ НОВУЮ И УНИКАЛЬНУЮ МЕТОДИКУ, НАПРАВЛЕННУЮ НА УДАЛЕНИЕ БОЛЬШИХ СРЕДНИХ МОЛЕКУЛ

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

1. Расширенный гемодиализ улучшает клиренс больших средних молекул
2. Эффективность расширенного гемодиализа, близка к таковой у естественной почки
3. Theranova — нововведение в мире гемодиализа, направленное на повышение стандарта лечения в гемодиализе
4. При использовании диализатора Theranova используется обычная инфраструктура отделения для гемодиализа

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

Спасибо за внимание!