



Hôpitaux de Lyon

Université Claude Bernard



Lyon 1

*Диализная мембрана с гепариновым покрытием:
возможность избежать системной антикоагуляции?*

*Maurice Laville
Dept of Nephrology
Hôpital Edouard Herriot,
Université Claude Bernard, Lyon*



Содержание

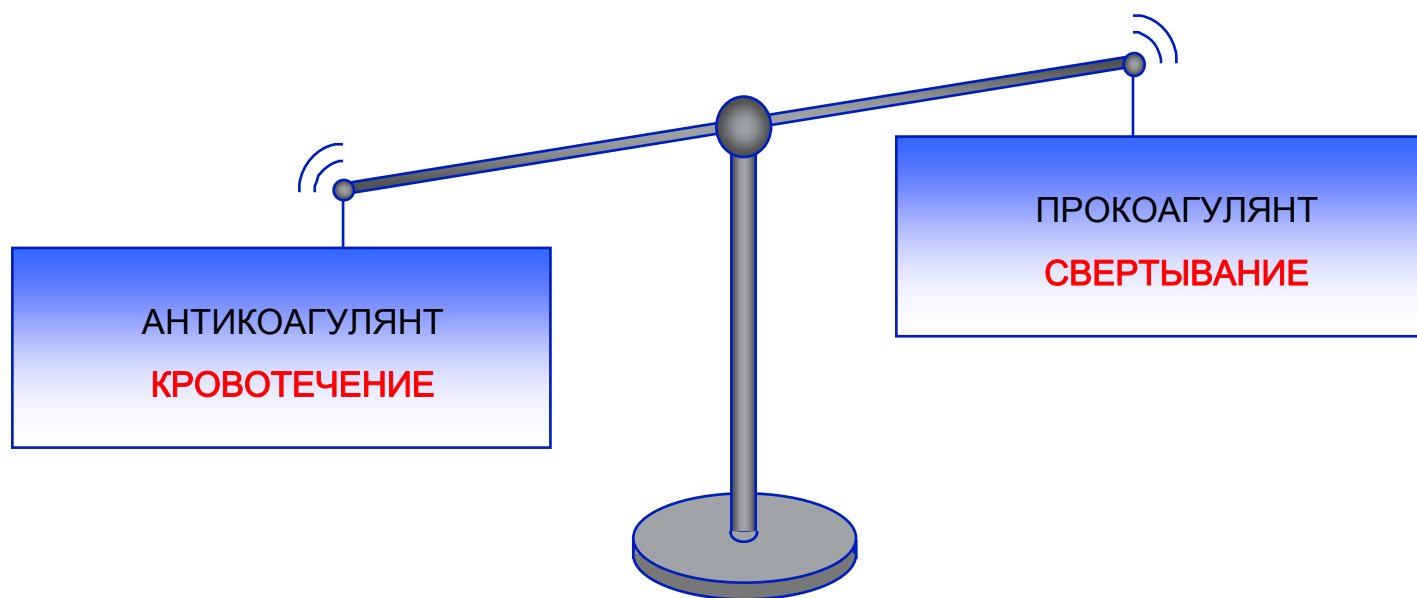
Антикоагуляция во время диализа: все еще проблема?

- Применение гепаринов
- Побочные эффекты
- Альтернатива

Атромбогенная диализная мембрана

- Технология
 - Разработки
 - Результаты клинических испытаний
-

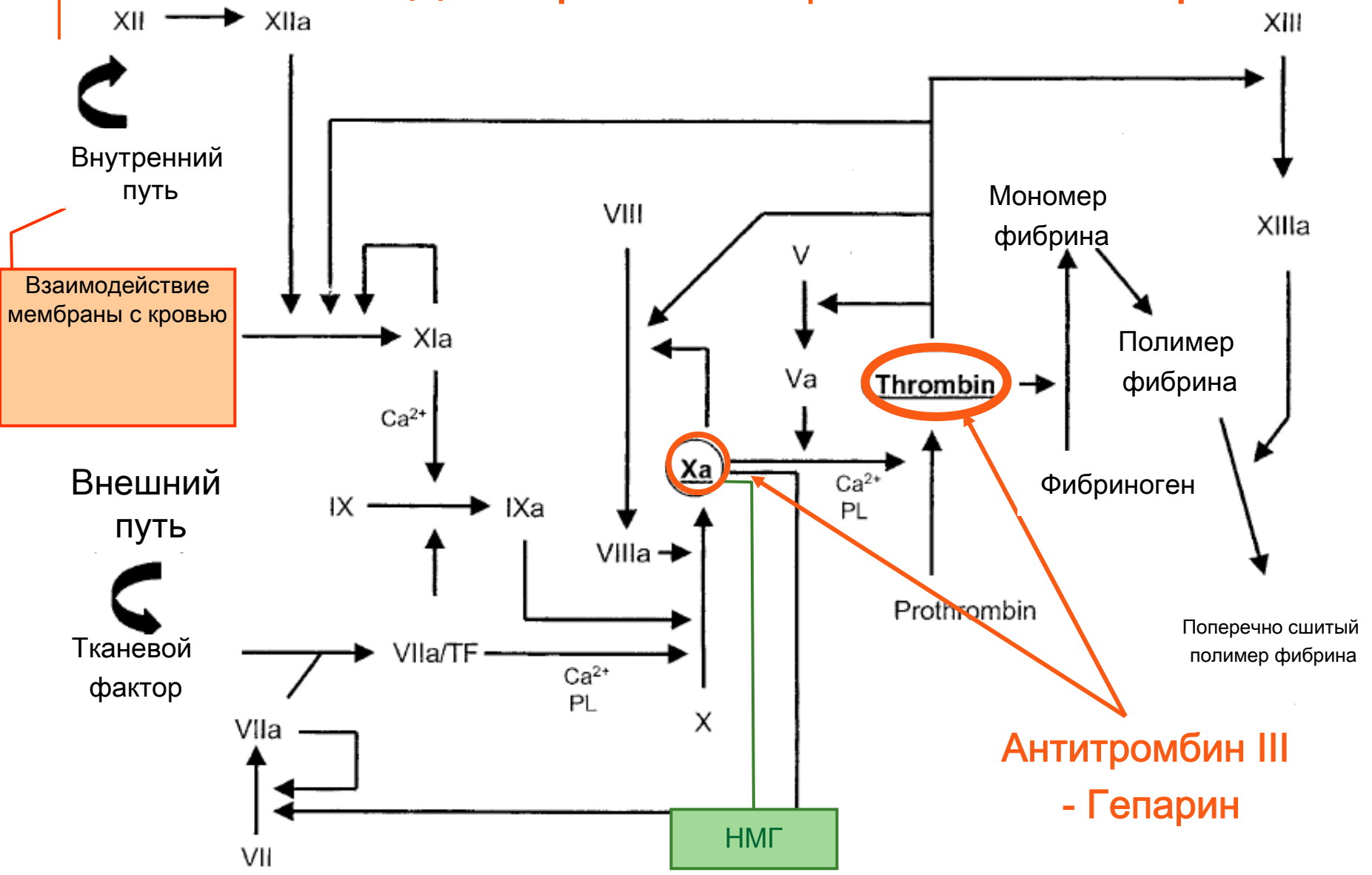
Определение эффективной и оптимальной антикоагуляции при гемодиализе – трудная задача



Европейские практические рекомендации 2002 г. по применению гепарина во время процедуры ГД:

- Нагрузочная (болюсная) доза - примерно 50 МЕ/кг
- С последующей непрерывной инфузией (800–1500 МЕ/ч)

Каскад свертывающей системы крови



Высокий риск кровотечения при уремии

Факторы, влияющие на гемостаз при уремии

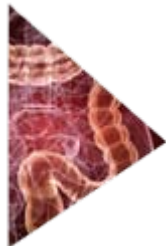
- Нарушение функции тромбоцитов
- Нарушения взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой
- Нарушение продукции оксида азота
- Уремические токсины
- Анемия
- Прием лекарственных средств



- Риск желудочно-кишечного кровотечения возрастает в 50 раз (*Furkert 2008*)
- Риск кровоизлияния в головной мозг увеличивается в 10 раз (*Iseki 1993*)

Риск желудочно-кишечного кровотечения > x 50

(Furkert et al. 2008).



Нарушение функции тромбоцитов

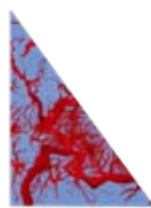
(Sohal et al. 2006, Weigert & Schafer 1998).



У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОВЫШЕН РИСК ТЯЖЕЛЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Риск внутричерепных кровотечений > x 5 to 10

(Onoyama et al. 1986, Iseki et al. 1993)



Сопутствующие заболевания

Прием антикоагулянтов и антиагрегантов при сопутствующих заболеваниях

(Harman et al. 2007, Holden et al. 2008, Kaufman et al. 2003, Miller et al. 2006).



Анемия

(Lhor & Schwab 1991, Sohal et al. 2006).



Состояния, угрожаемые по развитию кровотечений, при которых может потребоваться безгепариновый диализа

- **Периоперационный период**
 - **Инвазивные процедуры (например, биопсия)**
 - **Активное кровотечение:**
 - Желудочно-кишечное кровотечение:
 - Наблюдается у 1/3 больных с уреимией (*Galbusera, 2009*)
 - Пептические язвы, геморрагический эзофагит, гастрит, дуоденит, желудочные телеангиоэктазии
 - Мозговые сосудистые катастрофы, субдуральные гематомы
 - Спонтанное забрюшинное кровотечение
 - Внутриглазное кровоизлияние (например, при диабетической ретинопатии)
 - Спонтанная подкапсульная гематома печени
 - **Травмы**
 - **Эмболия кристаллами холестерина**
 - **Прием оральных антикоагулянтов и/или антиагрегантов**
-

Возможности диализа при угрозе кровотечения

Регионарная гепаринизация с протамином

Старый метод; в настоящее время не рекомендуется из-за технических трудностей и синдрома рикошета

Регионарная антикоагуляция цитратом

Эффективно, но сложно выполнить, спорные данные по безопасности

Частое промывание физиологическим раствором

Применяется широко, но часто сопровождается активацией свертывающей системы [*Sagedal, 2006*]

Метод предиллюции при постоянных процедурах

Эффективность? Увеличение тромбообразования при ГДФ с предиллюцией [*Klingel 2004*]

Атромбогенный? Тромборезистентный
экстракорпоральный контур

Биосовместимые мембраны (AN69ST)
Гепарин в растворе для промывания

Сегодня: Атромбогенный
Тромборезистентный диализатор

Мембраны с гепариновым покрытием (Heparin-grafted membrane)

Периодическое промывание физиологическим раствором

- Основной принцип:
 - Уменьшить тромбообразование в диализаторе и воздушных ловушках путем периодического промывания физиологическим раствором (0,9% раствором хлорида натрия)
 - Стандартный протокол:
 - Диализатор часто заполняют физиологическим раствором с гепарином
 - 100-300 мл физ. раствора вводят каждые 15 или 30 мин в артериальную магистраль и быстро промывают экстракорпоральный контур и фильтр
 - При обнаружении тромбов или повышении венозного давления рекомендуется профилактическая замена контура
 - Результаты:
 - Главное преимущество: улучшен визуальный контроль за состоянием контура (*Sagedal, NDT 2006*)
 - Способствует активации свертывания крови (активация тромбоцитов и коагуляция; разведение естественных антикоагулянтов) (*Ziai, KI 2005*)
 - Частота тромбозов контура: 20% за 4-часовой сеанс (*EBPG, NDT 2002*)
 - Увеличение «сухого веса»
 - Требуемая скорость кровотока > 250 мл/мин
 - Немногие диализные мембраны действительно связывают гепарин (AN69ST, Hemophan), поэтому дополнительная промывка гепаринизированным физиологическим раствором мало эффективна
-

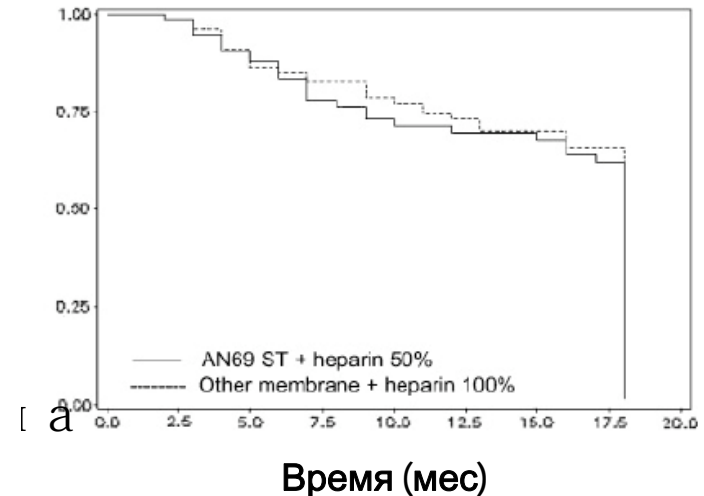
Регионарная антикоагуляция цитратом

- Основной принцип:
 - Цитрат образует комплекс с кальцием (коагуляционный каскад блокируется при концентрации ионизированного кальция ниже 0,4 ммоль/л)
- Протокол:
 - Непрерывное введение цитрата в артериальную линию
 - Диализирующий раствор не должен содержать Ca и Mg
 - Введение хлорида кальция в венозную линию (скорость кровотока регулируется в зависимости от уровня ионизированного кальция) для поддержания нормальной концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови
- Результаты:
 - Многообещающие результаты, НО наблюдаются тяжелые осложнения: интоксикация цитратом (у больных с заболеваниями печени), гипокальциемия, гипернатриемия, метаболический алкалоз, увеличение концентрации алюминия в крови, гипераммониемия (*Galbusera, Sem.Dial. 2009*)
 - Технические трудности: дополнительное оборудование для введения цитрата и кальция, приготовление специальных диализирующих растворов, введение кальция в кровь и мониторинг за уровнем метаболитов, обучение медперсонала (*Buturovic, Artif.Organs 2008*)
 - Риск кровотечения сохраняется у 5-18% больных (*Kim, 2003*)
 - Необходимы тщательно разработанные протоколы с рекомендациями по раннему выявлению и лечению осложнений
 - За правильное выполнение процедуры должен отвечать врач

Как избежать системной гепаринизации?

- Не назначать гепарин вообще
- Применять мембраны, осаждающие гепарин:
 - AN69ST (Nephral®)
 - Уменьшить дозу гепарина на 50%*
- Использовать связанный гепарин: гибридные мембраны
 - Мембраны с покрытием: слабое связывание (за счет сил Ван-дер-Ваальса, водородных связей...)
 - Функционализированные мембраны: ионное/ковалентное связывание
 - HeparAN™ (Evodial®)

Доля больных без массивных тромбозов экстракорпорального контура



* Chanard J, et al. NDT 2008, 23: 2003

Evodial – Потенциальные преимущества клинического применения диализной мембраны, покрытой гепарином

Когда требуется **безгепариновый диализ**:

Задачи:

- Снижение частоты тромбозов
- Простота выполнения
- Уменьшение общей стоимости (снижение нагрузки на медперсонал, необходимости обучения персонала и применения расходных материалов)

Когда необходимы **минимальные дозы гепарина** во время диализа:

Задачи:

- Снизить риск кровотечений
- Уменьшить риск развития других побочных эффектов гепарина
- Снизить общую стоимость (снижение частоты сопутствующих осложнений и затрат, с ними связанных)

Содержание

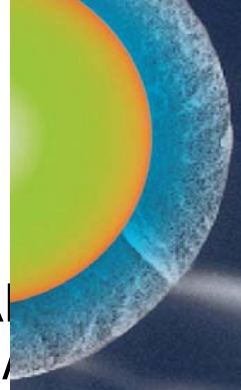
Антикоагуляция во время диализа: все еще проблема?

- Применение гепаринов
- Побочные эффекты
- Альтернатива

Атромбогенная диализная мембрана

- Технология
 - Разработки
 - Результаты клинических испытаний
-

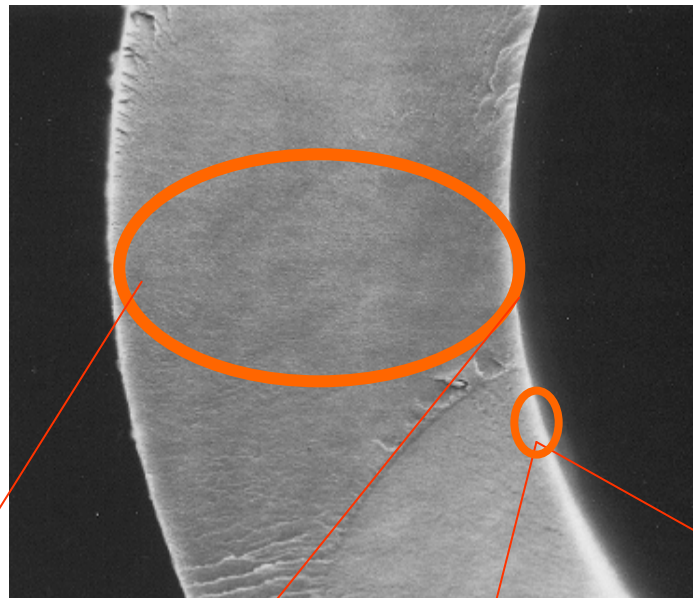
НепрAN Характеристики мембраны



- Нефракционированный гепарин «прививается» к мембране AN в процессе производства (*запатентованный метод “multipoint functionalization”*)
 - Гомогенное насыщение мембраны гепарином, ≈ 3000 ME/m²
 - Биологическая активность и стабильность – нет существенного высвобождения гепарина в кровотоки
 - Биосовместимость и сорбционные свойства как у мембраны AN69ST
 - Полное отслеживание и контроль за всеми партиями гепарина (в соответствии с рекомендациями FDA)
-

AN69/HeprAN™: микроструктура

- Плотная, симметричная, структура гидрогеля
- Естественна гидрофильна
- Способность к адсорбции



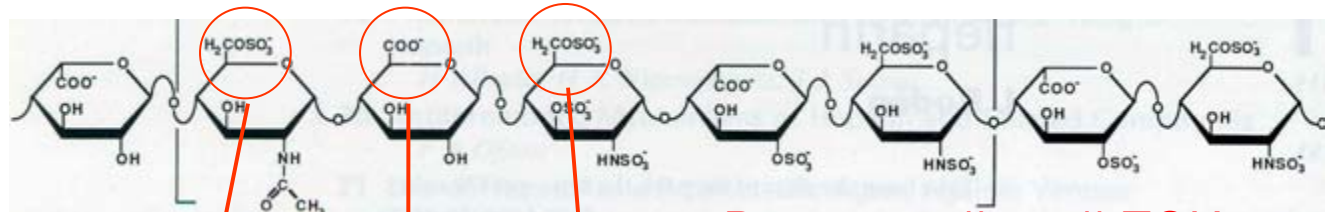
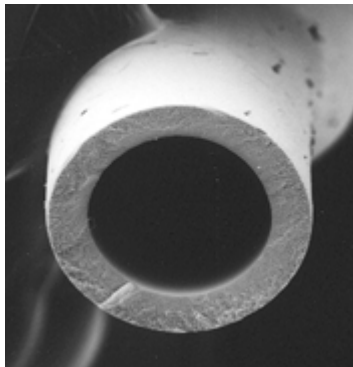
Полисульфоны,
полиэфирсульфоны, PEPA,
(PMMA)....

- Гидрофобные полимеры + гидрофильные компоненты
- Асимметричная структура

Белки	ММ
$\beta 2$ m	11 800
II1	17 500
II6	26 000
Factor D	24 000
C3a	9 100
TNF	52 000

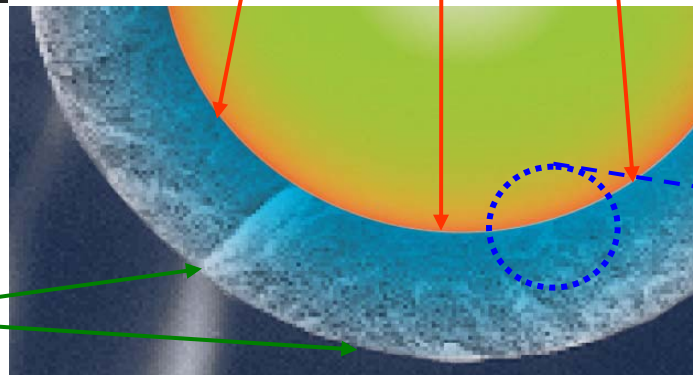
Белки	ММ
fibrinogen	340 000
kininogen	110 000
FXII	66 000

AN69 / НепрАН™: процесс «прививки»



Внутренний слой ПЭИ:
функционализация гепарина

Наружный слой
ПЭИ: повышение
адсорбирующей
способности

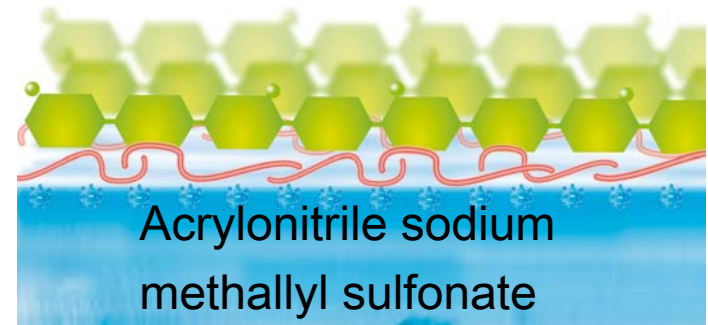


Многоочечный
ионный слой

Гепарин (~ 3000 ME/m²)

Высокомолекулярный
полиэтиленмин
(функционализирующий слой)

Гидрогель

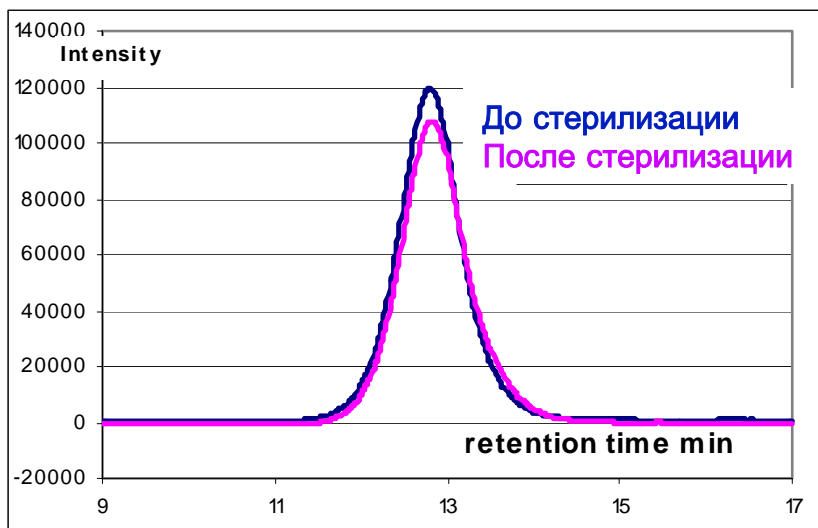


Acrylonitrile sodium
methallyl sulfonate

НергАН - Стабильность «привитого» гепарина

Химическая стабильность гепарина:

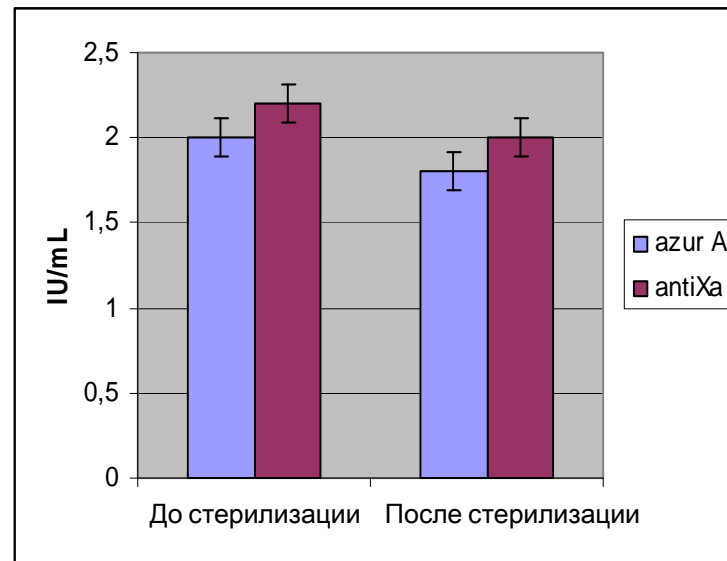
Стерилизация не влияет на молекулярно-массовое распределение гепарина (нет поперечных связей, разрывов цепи)



Молекулярно массовое распределение гепарина (эксклюзионная хроматография)

Биологическая стабильность гепарина:

После стерилизации биологическая активность гепарина не утрачивается

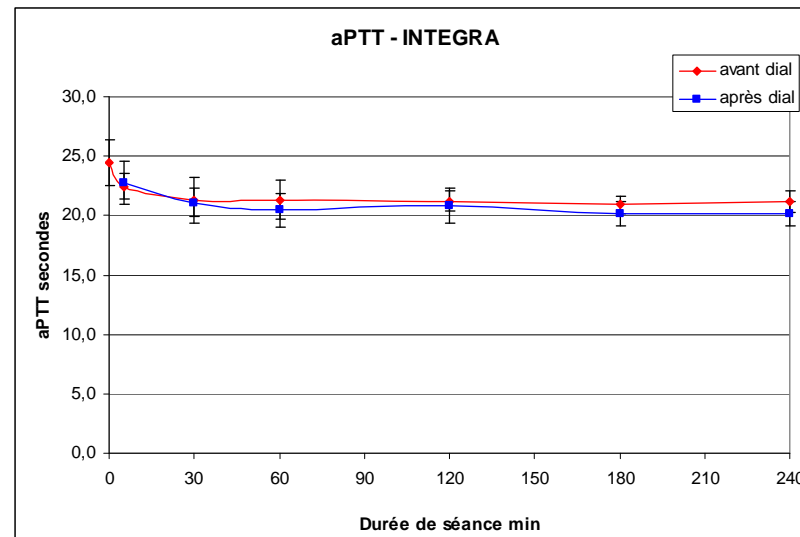
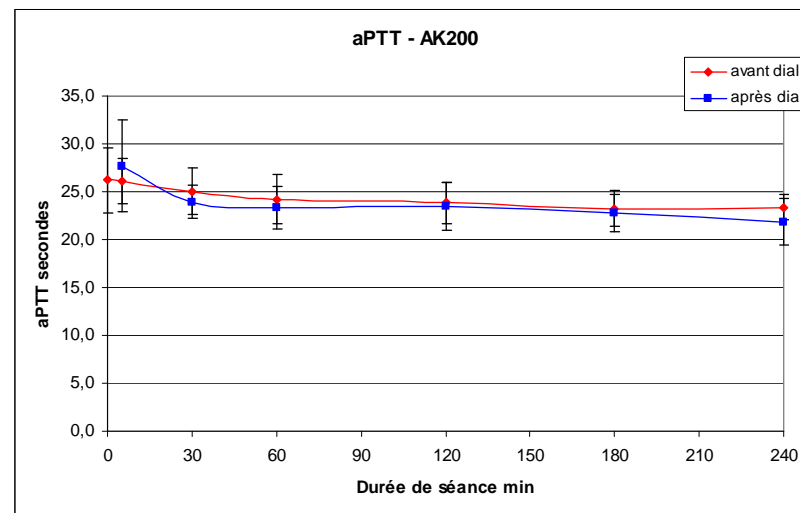
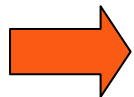


Количественная оценка функциональных химических групп (сульфонатов) гепарина и анти-Ха активности

Определение АЧТВ
ДО и ПОСЛЕ диализатора
в эксперименте на животном:

- Модель: Овца, 60 кг
- EVODIAL 1.6
- Скорость кровотока: 250 мл/мин
- **Без системной антикоагуляции** (без гепарина)
- Длительность сеанса: 4 ч
- Аппарат: АК200, Integra & Innova

При проведении диализа без гепарина
время свертывания крови не изменяется
(гепарин не высвобождается)



Данные клинических испытаний

Клинические испытания	Страна	Цели и результаты
Мультицентровое исследование соответствия продукта стандартам ЕС по безопасности продукции, 2007	Франция, Бельгия	Сравнение с Nephral ST <ul style="list-style-type: none"> • Сопоставимые безопасность и эффективность • Проще в применении • Предварительные данные: снижение дозы гепарина на 50% реально
Обсервационное исследование, 2009	Франция	Получены данные об антикоагуляции на фоне Evodial, оценена легкость применения продукта медперсоналом В 57% сеансов гепарин отменен или его доза снижена
Снижение дозы гепарина во время ГД с использованием системы Evodial (RHODES), 2009	Франция, Швеция, Италия, Германия	Продемонстрирована способность Evodial уменьшать потребность в гепарине у «обычных» пациентов Результаты будут представлены в ASN 2010
Постмаркетинговое исследование, 2008-2009	Италия, Франция	Анализ антикоагуляции и безопасности продукта Диализа без гепарина или снижение дозы гепарина на ~50%
Evodial vs Polysulfones при ГДФ	Франция	Применение Evodial по сравнению с полисульфоновыми мембранами снижает потери альбумина при ГДФ в режиме постдилюции
Исследование HepZero 2011	ФР., Кан., Нид, Белг., Россия, Великобр, Испания	Рандомизированное исследование, диализ без гепарина с Evodial vs диализ + промывание физ.р-ром или диализ + преддилюция у пациентов с высоким риском кровотечений

Новая синтетическая мембрана для диализатора, покрытая гепарином

Jacques CHANARD¹, Huseyin KARAASLAN², Sylvie LAVAUD¹, Philippe RIEU¹, Walid ARKOUCHE², Jorge CARDOZO² and Christian TIELEMANS³

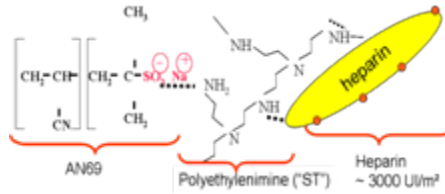
¹Nephrology, CHU Hôpital Maison Blanche, REIMS, France; ²Dialysis, AURAL, Lyon, France and ³Nephrology, Université Libre de Bruxelles Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgium

Introduction

Systemic heparinization is considered mandatory to avoid coagulation cascade activation from the blood-dialyzer contact during dialysis. The dose should preferably be low and minimized in patients at risk of bleeding or when heparin side effects appear.

A new dialyzer - Evodial™ - was developed to allow less systemic anticoagulation during dialysis. It uses a unique heparin-grafted membrane called HeprAN, which is based on the AN69ST technology. The membrane is made from an anionic copolymer of acrylonitrile and sodium methallyl-sulfonate modified at the blood contacting surface by binding high molecular weight polyethyleneimine followed by multipoint ionic grafting of unfractionated heparin.

HeprAN membrane



Efficacy maintained after binding to membrane

- High potency to bind to antithrombin III
- Rapid TAT generation after exposure to thrombin and antithrombin III

Stability

Chemical and biological properties of heparin were not significantly affected by sterilization using gamma irradiation, as confirmed by

- molecular weight distribution by size exclusion chromatography
- sulfonate group content (azur A chemical analysis)
- antiXa activity

Binding stability without significant release of heparin from the membrane was confirmed by

- elution tests with citrated human plasma
- hemodialysis to sheep without systemic anticoagulation: AnTT maintained at level

First clinical trial

The Evodial dialyzer is classified as a Class III medical device

Study objectives

- Safety assessment for CE approval
- Ease of use and effectiveness compared to the Nephral ST dialyzer
- Preliminary data on possibility to reduce systemic heparinization

Study endpoints

- Adverse events incl. clotting
- Filter appearance

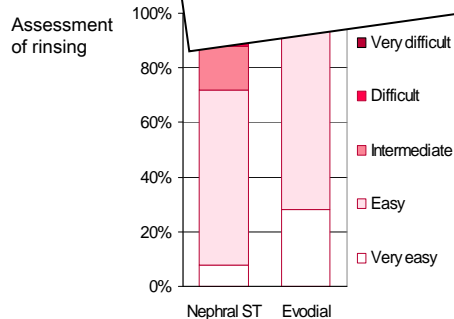
Study design

Prospective multi-center cross-over in 25 stable dialysis patients

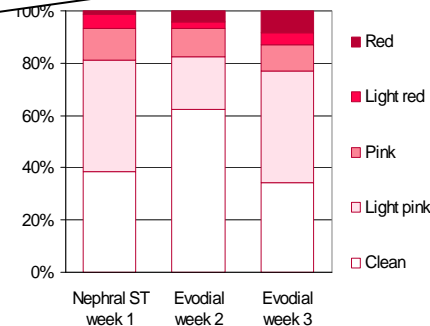
- week 1:** Nephral heparin
- week 2:** Evodial heparin
 - safety
 - performance
- week 3:** Evodial dialyzer with low heparin dose for systemic anticoagulation
 - anti-thrombotic activity

Patient characteristics

Preparation



Water rinse-back



Treatment efficiency

	Ionic dialysance (ml/min) measured at	
	at 15 min	change from 15 min to end
Nephral ST	177 ± 25	-9 ± 7 % (n=11)
Evodial	172 ± 27	-6 ± 6 % (n=11)
Evodial with low heparin dose	169 ± 33	-10 ± 6 % (n=12)

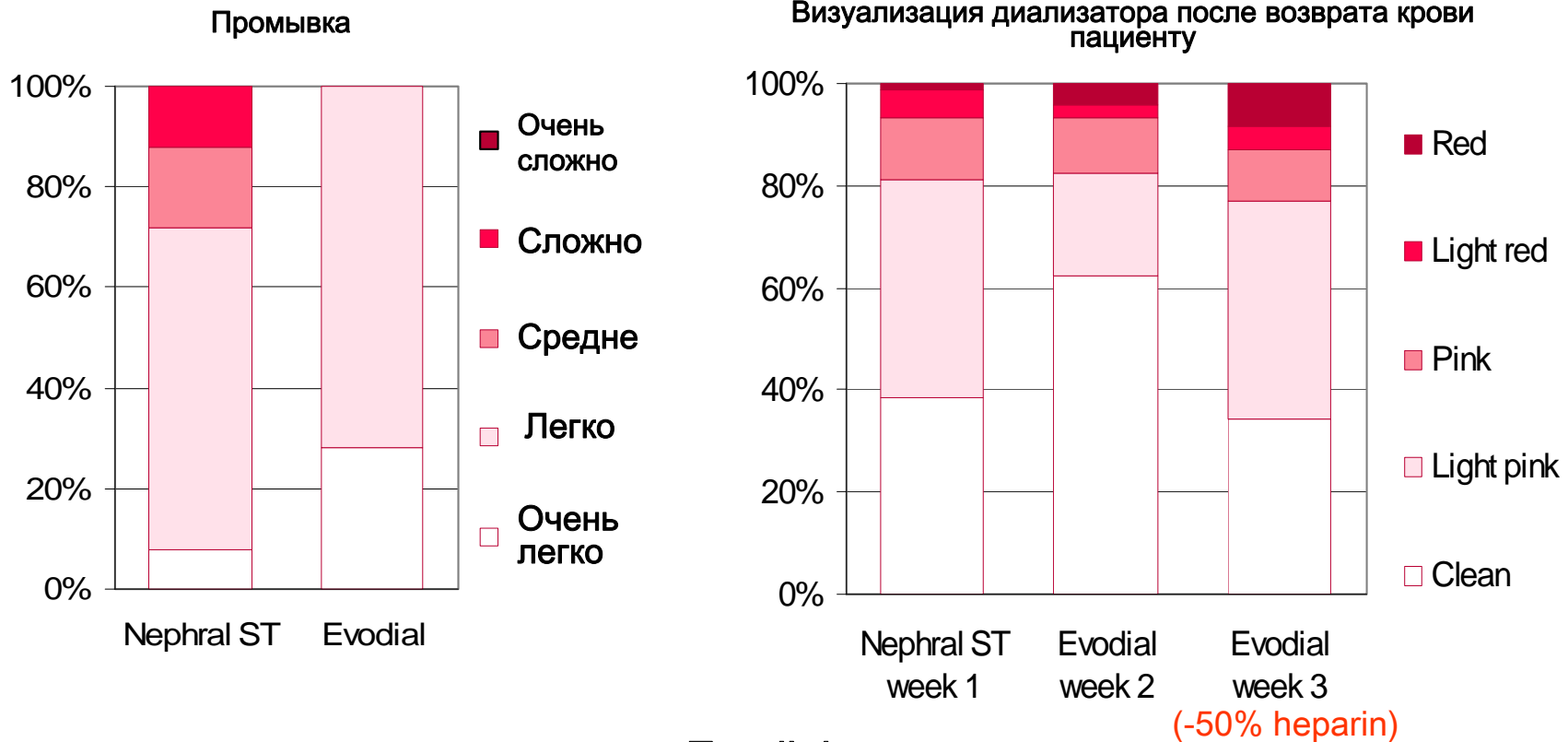
Conclusion

- The HeprAN membrane's heparin-grafting is stable and offers an anti-thrombogenic surface
- The Evodial dialyzer proved safe, effective, and easy to use during first human use
- Heparin reduction seem possible with Evodial without significant loss of treatment efficiency, potentially improving treatment tolerance
- A larger clinical trial is needed to determine the full potential to reduce heparin anticoagulation during dialysis with the Evodial dialyzer

Результаты первого многоцентрового исследования Evodial представлены в ASN (2008) и French Society of Nephrology (2008)

Первое непродолжительное исследование:
Evodial vs. Nephral ST
(Multicenter CE-marking clinical trial: Reims, Bruxelles & Bourgoin-Jallieu, 2007)

Оценка удобства применения



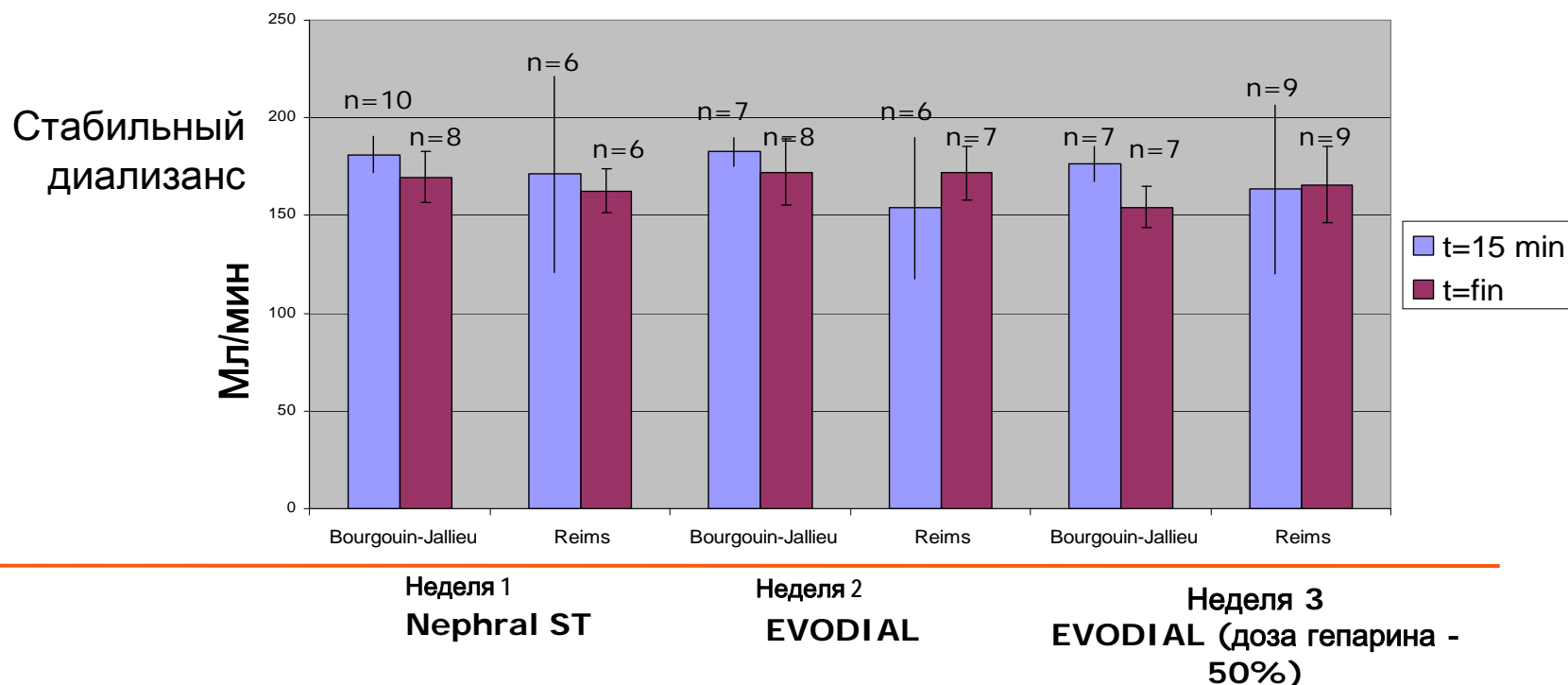
Результаты применения диализатора Evodial:

- Подготовка (промывка) проще по сравнению с Nephral ST
- Меньше признаков тромбирования диализатора после возврата крови пациенту при назначении стандартных доз гепарина
- Сохранение удовлетворительного состояния диализатора после уменьшения дозы гепарина на 50%

Результаты первого клинического применения Evodial – снижение дозы гепарина на 50% (СЕ-тестирование)

Обнадеживающие результаты!

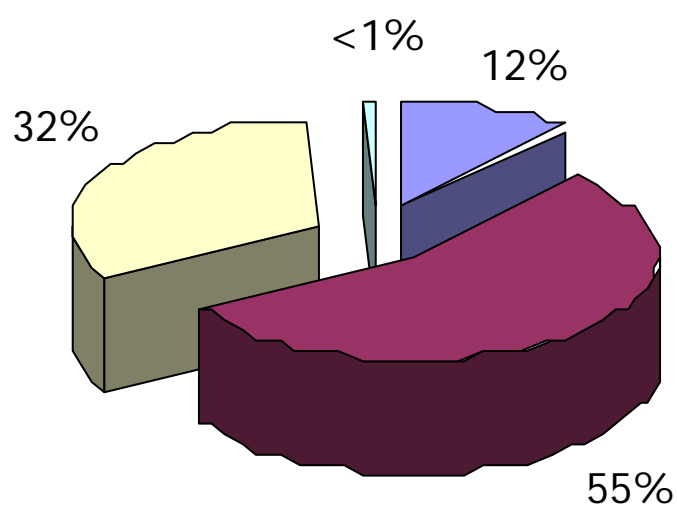
- 25 пациентов
- 62 сеанса (3.9 ± 0.5 ч) выполнены с применением меньших доз НФГ: 2480 ± 783 МЕ 59 завершились успешно: тромбозы отсутствовали, оставался стабильным диализанс
- 3 эпизода тромбоза, развившиеся к середине недели (не при первом сеансе)



Evodial: обсервационное исследование

ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ EVODIAL:

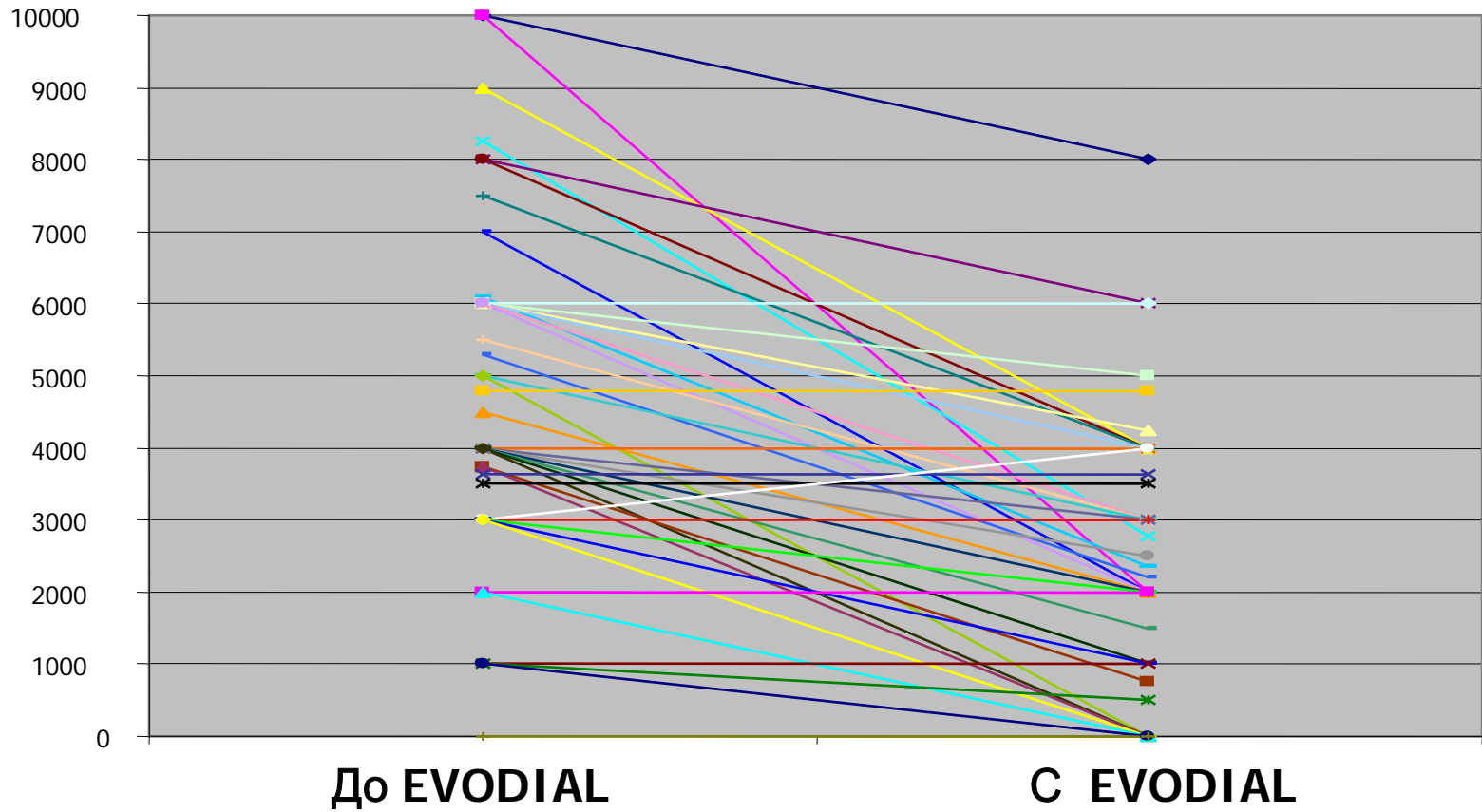
Отмена



- Отмена гепарина
- Снижение дозы
- Без изменений
- Увеличение дозы

Снижение

Evodial: наблюдационное исследование



Исследование RHODES

Цель: Изучить возможность последовательного снижения дозы гепарина при лечении ГД

- Открытое проспективное нерандомизированное
- Больные в стабильном состоянии и с «обычным» риском кровотечения
- Использование диализатора Evodial
- Прекращение снижения дозы гепарина при появлении первых признаков тромбоза, например, тромбов в венозной воздушной ловушке
- Сравнение с процедурами ГД, при которых используются стандартные диализаторы и дозы гепарина
- Допустимо назначение и НФГ и НМГ
- Определение статистического индекса анти-Ха после диализа
- Многоцентровое исследование (Франция, Швеция, Италия, Германия)

Главный исследователь: Prof. Kessler, Nancy, France

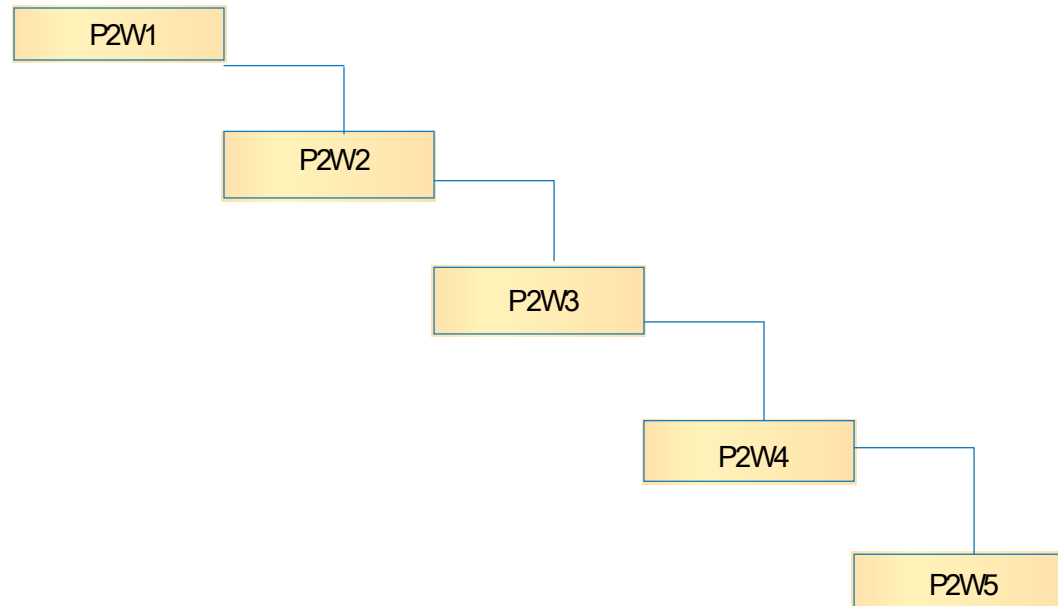
Исследование закончено в 2010, результаты представлены в ASN 2010

Исследование Rhodes: дизайн

Этап 1: Стандартный диализатор,
стандартная доза гепарина

P1W1

Этап 2: Evodial и последовательное снижение дозы
гепарина



Минимальная доза: 1000 ME

Исследование Rhodes – Итоговый отчет

Пилотное проспективное контролируемое многоцентровое исследование (Швеция, Германия, Италия, Франция)

• Задачи:

- Оценить возможность снижения дозы гепарина (пошаговое снижение) *до появления первых признаков тромбообразования*
- Оценка уровня антикоагулянта (анти-Ха) в конце исследования
- *Обычные пациенты* (HE с высоким риском кровотечения) (n=41); Длительность сеанса: 4-6 ч

• Результаты:

- **Доза гепарина снижена у 29 больных**
 - С 68 ± 17 до 38 ± 14 МЕ/кг
- ... что привело к **снижению уровня анти-Ха (активности гепарина) к концу иссл-я:**
 - С $0,45 \pm 0,26$ до $0,22 \pm 0,11$ МЕ/мл ($p < 0.001$; снижение на 51%)
- У 12 больных, у которых не удалось снизить дозу гепарина, уровень анти-Ха в конце исследования составил 0.23 ± 0.08 МЕ/мл
- Препятствием к дальнейшему снижению дозы гепарина послужило образование тромбов в магистралах (56%), в диализаторе (10%) или и в магистралах и в диализаторе (33%)

• Выводы:

При проведении ГД с использованием мембраны НергАН у «стандартных» пациентов возможно значимое снижение дозы гепарина (по сравнению с исходной дозой) и постдиализаного уровня анти-Ха

Различный ответ на НМГ и НФГ может быть связан с разными способами введения гепарина и неоднородностью исследуемой группы пациентов

Мембраны с гепариновым покрытием имеют преимущество в случаях, когда необходимо поддерживать низкий уровень анти-Ха активности в конце ГД для уменьшения риска кровотечения и вероятности развития других побочных эффектов гепарина

Результаты постмаркетингового исследования :

- Анализ 296 сеансов диализа
- Сбор данных с июля 2008 по март 2009
- 102 пациента в 32 диализных центрах (Франция и Италия)
 - Больные с сахарным диабетом: 32%
 - Больные с высоким риском кровотечений: 24%

Пациенты (N)	НФ гепарин (28)	НМ гепарин (46)	Без гепарина (28)
Сеансы (%ГД, %ГДФ)	89 (82%, 18%)	105 (90%, 10%)	94 (85%, 15%)
Общая доза гепарина	3463 ± 2357 (50 ± 37 МЕ/кг)	3051 ± 1427 анти-Ха МЕ	NA
Скорость кровотока (мл/мин)	304 ± 29	305 ± 40	304 ± 36
Длительность (ч)	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.3	3.5 ± 0.3
Частота успешных процедур* (%)	93	94	97

Выводы:

- Применение Evodial было эффективным у 74 больных из 102 на фоне снижения дозы гепарина на **50%** от рекомендованной EBPG** или производителями НМГ.
- Из 28 больным, которым проведено 94 сеанса ГД, **безгепариновый диализ** с применением диализатора Evodial был эффективен в 97% случаев (сеансы завершены). Во время проведения безгепаринового диализа необходим тщательный контроль тромбообразования.

Европейские практические рекомендации: болюсно 50 МЕ/кг + инфузия 800–1500 МЕ/ч, т.е. для пациента с массой тела, равной 70 кг, общая доза гепарина составляет 6400-8900 МЕ

Крайне низкие потери альбумина при проведении ГДФ с Evodial

Диализатор (Производитель)	Мембрана	Потеря альбумина (г/4ч)
EVODIAL 2.2 (Gambro)	HeprAN	0.5
BG 2.1 (Toray)	PMMA	0.6
XENIUM 210 (Baxter)	Purema	0.6
FX 100 (Fresenius)	Helixone	1.3
TS 2.1 SL (Toray)	Toraysulfone	1.8
FX 1000 (Fresenius)	Helixone	2.5
TS 2.1 UL (Toray)	Toraysulfone	4.9
PHYLTER 22S (Bellco)	Polyphenylene	6.1
APS 1050 (Asahi)	Asahi polysulfone	8.6
REXEED 21 (Asahi)	Rexbrane	11.8
FDY 210 (Nikkiso)	PEPA	15.5

Удаление альбумина при ГДФ в режиме постдилюции
Сравнение высокопроницаемых мембран

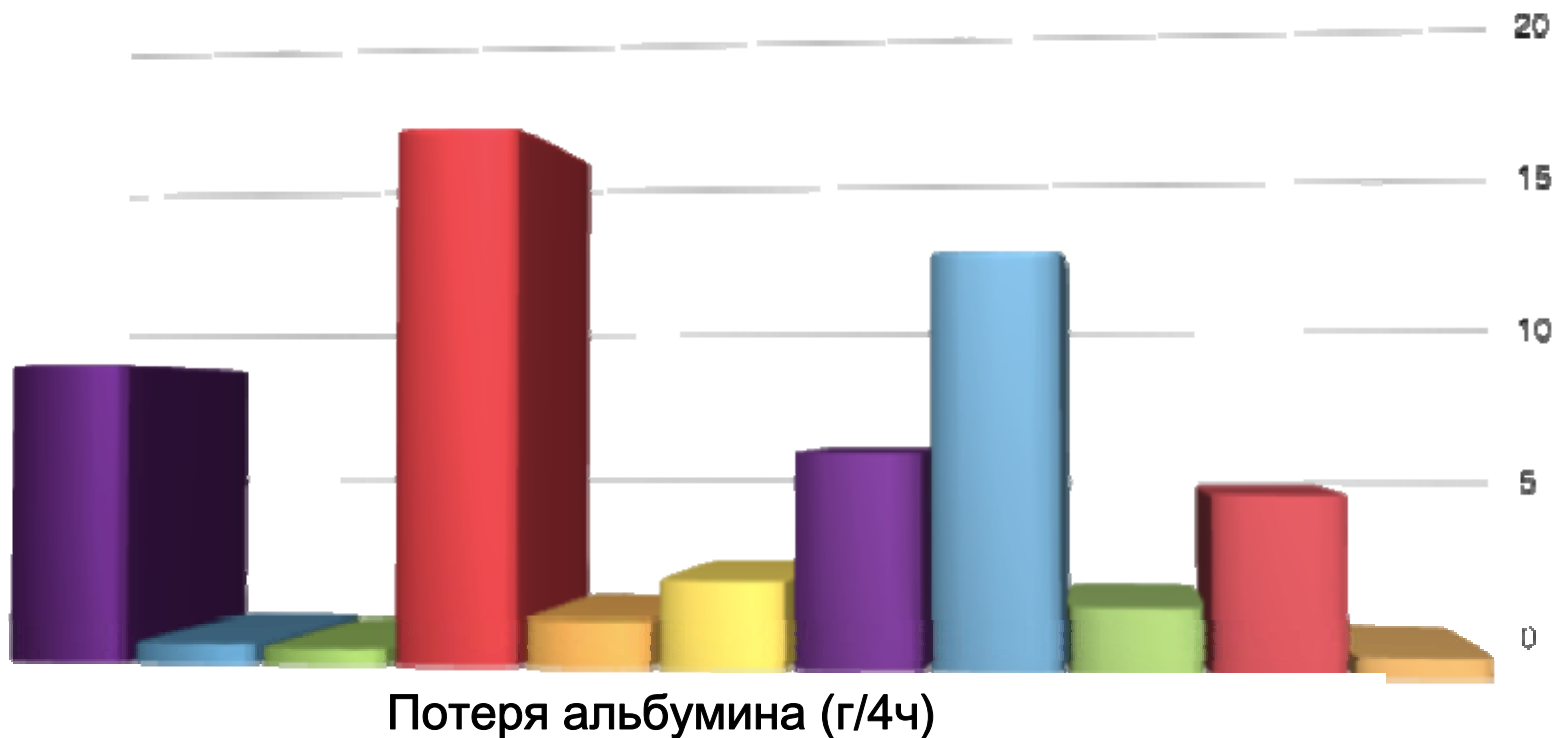
Параметры процедуры:

- QB 400 мл/мин,
- QD 800 мл/мин,
- Qs 25 л/сеанс

Снижение уровня β_2 -микроглобулина в плазме составляет от 67% до 83%

Frank Le Roy, et al. β_2 -microglobulin removal and albumin losses in post-dilution hemodiafiltration: membrane effect. WCN 2009 Top 20% Abstracts

Потеря альбумина при ГДФ



Frank Le Roy, et al. β 2-microglobulin removal and albumin losses in post-dilution hemodiafiltration: membrane effect. WCN 2009 Top 20% Abstracts

HerZero – Планируемое исследование Evodial

- Включение только пациентов с высоким риском кровотечения, которым показано проведение диализа без гепарина
 - Рандомизированное сравнительное исследование применения диализатора Evodial без промывания физиологическим раствором с применением стандартных диализаторов и промывания физиологическим раствором или применением ГДФ в режиме предилюции
 - Без системного введения гепарина
 - Конечная точка: тромбирование контура, требующее преждевременного прекращения диализа
 - Детали протокола уточняются
-

Evodial – Клинические преимущества диализных мембран, покрытых гепарином

Когда требуется безгепариновый диализ:

- Клинические данные свидетельствуют, что протоколы проведения диализа без гепарина безопасны при использовании Evodial
- Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование планируется в 2011 г.

Когда необходимы минимальные дозы гепарина во время диализа:

- Многоцентровое проспективное исследование Rhodes и клинические данные свидетельствуют, что при использовании Evodial оправдано значительное снижение дозы гепарина (\approx на 50%)

Результат применения инновационных технологий в производстве диализных мембран

ВЫВОДЫ

- Покрытая гепарином мембрана **HeprAN™** стабильна и представляет собой атромбогенную поверхность
- Диализатор **Evodial®** зарегистрирован как комбинированный продукт III класса (лекарственное средство + медицинское оборудование)
- **Evodial®** зарекомендовал себя как безопасное, эффективное и удобное в применении средство в ряде клинических исследований
- При использовании **Evodial®** возможно снижение дозы гепарина без значимой потери эффективности терапии
- Необходимо крупное клиническое исследование для оценки всех возможностей снижения дозы гепарина при проведении диализа с помощью **Evodial®**

Новая возможность оптимизировать стратегию назначения антикоагулянтов при высоком риске кровотечения и наличии противопоказаний к системному применению антикоагулянтов

Дополнительная информация

Предотвращение тромбообразования у пациентов с «обычным» риском кровотечения, получающих лечение ГД

Руководство V.2.1

А. В отсутствие повышенного риска кровотечения для профилактики тромбирования экстракорпорального контура во время гемодиализа могут применяться низкие дозы нефракционированного гепарина или НМГ.

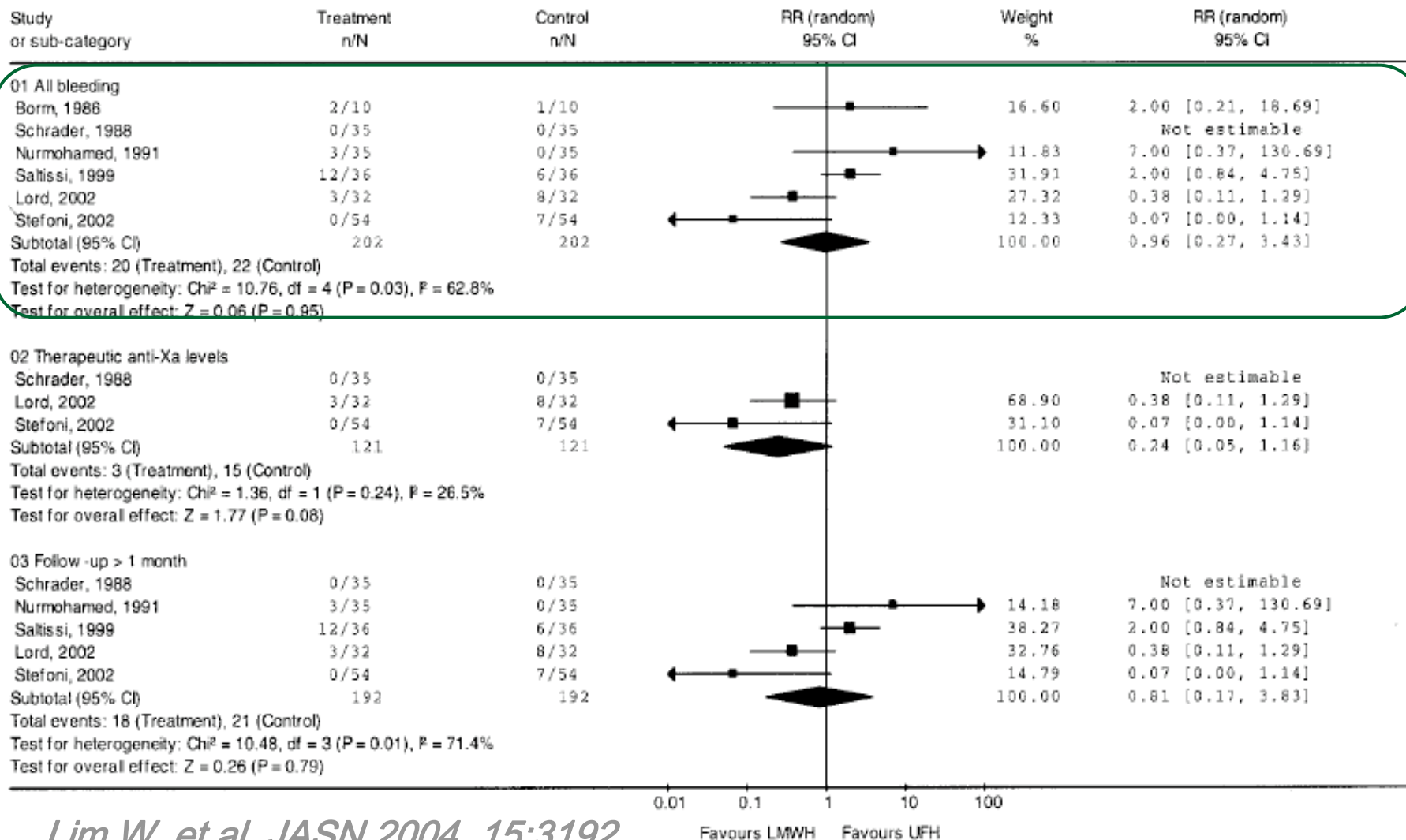
(Уровень доказанности: А)

Руководство V.2.2

А. Предпочтительнее применять НМГ (по сравнению с нефракционированным гепарином) благодаря их безопасности (Уровень доказанности: А), сопоставимой с НФГ эффективности (Уровень доказанности: А) и простоте применения (Уровень доказанности: С). Другие преимущества НМГ: улучшение липидного профиля (Уровень доказанности: В), менее выраженная гиперкалиемия (Уровень доказанности: В) и меньшая кровопотеря (Уровень доказанности: С).

Безопасность и эффективность: риск кровотечений

Review : Bleeding risk and efficacy of low molecular weight heparins in patients with hemodialysis-dependent end stage renal failure: A meta-analysis
 Comparison: 01 LMWH versus UFH
 Outcome: 01 Bleeding



Воспаление и биосовместимость

Воспаление

- Повышение уровня С3а
- Увеличение ИЛ-6 и СРБ в зависимости от дозы
- Снижение уровня альбумина

Повышение индуцированной мембраной активации полиморфноядерных нейтрофилов:

- Нейтропения
 - ПЯН дегрануляция
 - Дозозависимое высвобождение эластазы и лактоферрина (НФГ)
 - Окислительный стресс
 - Риск развития сепсиса
-

НергАН - Стабильность гепариновой прививки

➤ In vitro тест на элюирование:

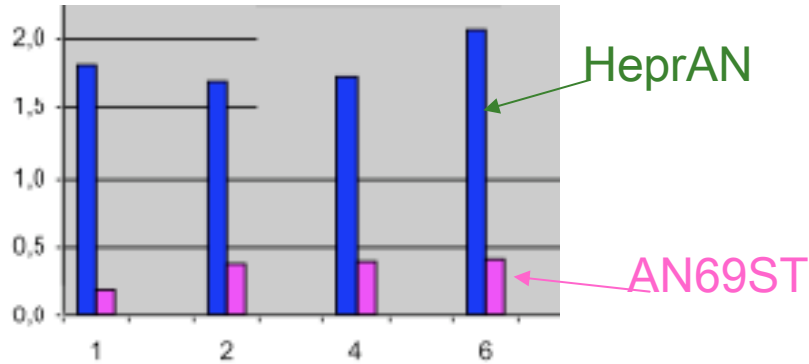
- разные среды (воды, физ.р-р, плазма, кровь)
- требуемые условия
- после хранения

Тест	Условия	Результаты
Экстракция водой	500 мл, 400 мл/мин, 37°C, 6 ч	Ниже порога обнаружения
Промывка	В соответствии с инструкцией по применению	Ниже порога обнаружения
Элюирование плазмой человека	500 мл, цитратная плазма, 500 мл/мин, 37°C, 6 ч	Ниже порога обнаружения

 **Значимых потерь гепарина нет**

Биоактивность «привитого» гепарина (in vitro)

Связывание АТIII



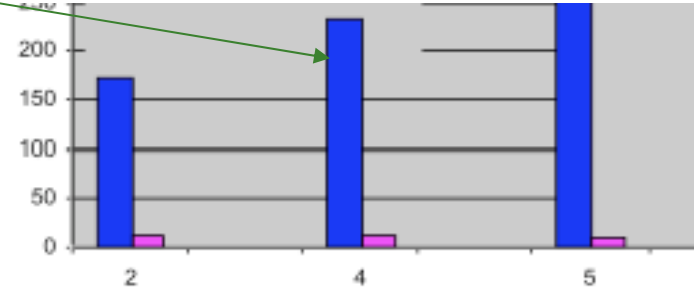
HeprAN

HeprAN

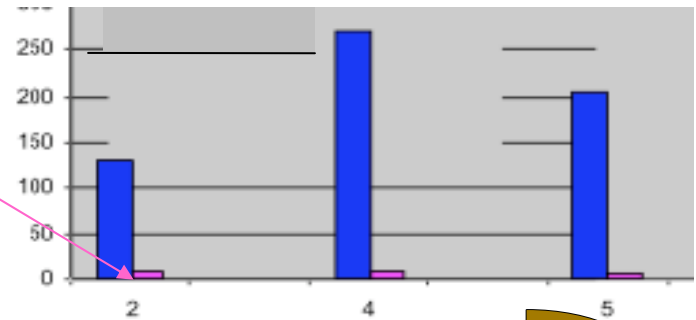
AN69ST

Образование ТАТ

1st session



2nd session



AN69ST



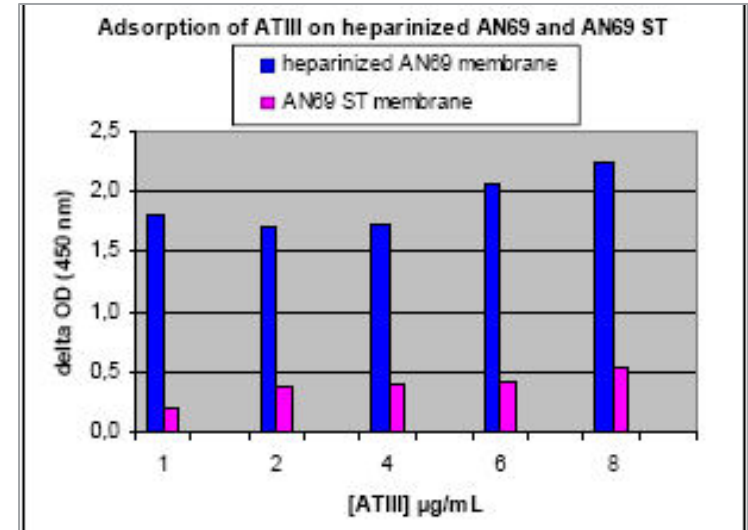
Исследование активности покрытой гепарином мембраны AN69ST

Протокол эксперимента (in vitro)

Шаг 1:

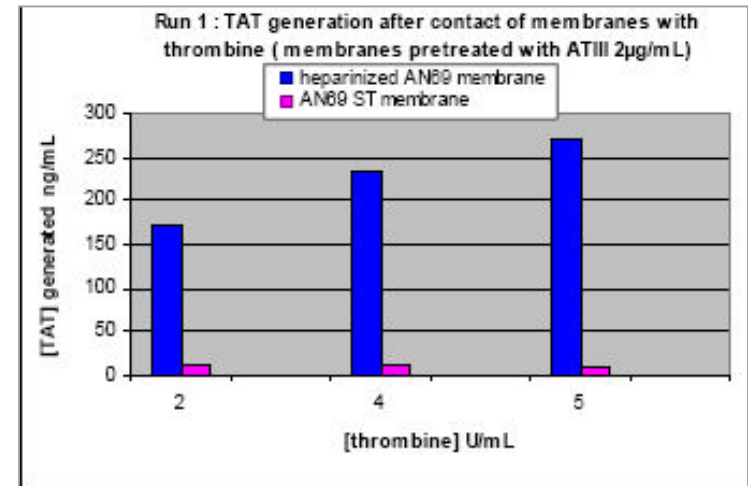
Демонстрация аффинности НепгАН к АТIII

Отсутствие аффинности к АТIII на примере мембраны AN69ST



Шаг 2:

Демонстрация формирования комплекса ТАТ с мембраной НепгАН (преинкубация с АТIII, затем инкубация с тромбином)



НепрAN мембрана

Биоактивность

«привитого» гепарина:

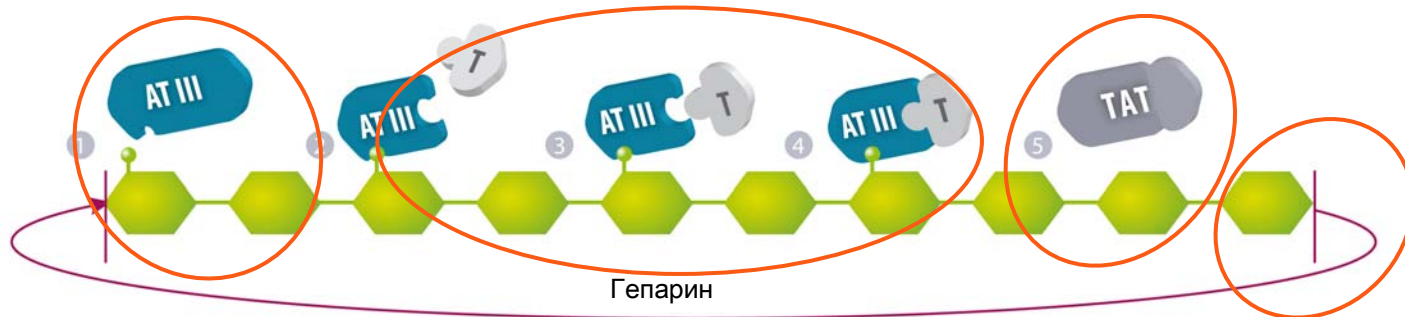
Естественная обратимая антикоагулянтная активность гепарина сохраняется в течение всего сеанса диализа

Связывание с АТ III и изменения конформации

Свободный тромбин захватывается комплексом «гепарин-АТ III»

Высвобождается неактивный комплекс ТАТ

Гепарин вновь способен связываться с АТ III



Выводы о применении «привитого» гепарина

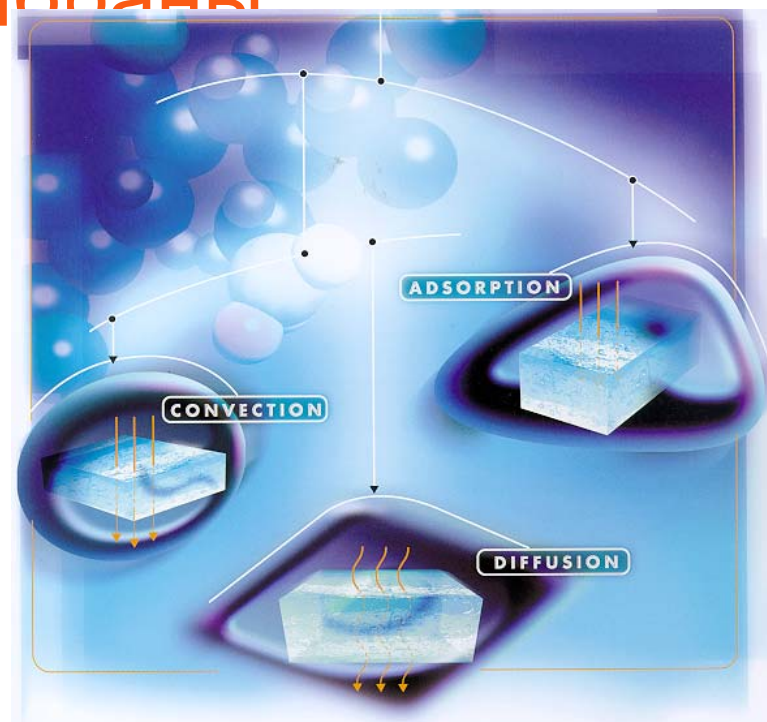
- Стабильность и биоактивность «привитого» гепарина
 - Полное отслеживание и контроль за всеми партиями гепарина
 - Гомогенное насыщение гепарином – 3000 МЕ/м²
 - Гепарин не высвобождается при стерилизации мембраны
 - Биоактивность сохраняется в течение всего сеанса диализа
- Свойства мембраны HeprAN, покрытой гепарином
 - Селективность не изменяется
 - Сорбционные свойства прежние

Клинические результаты: СЕ-тестирование

- Условия эксперимента: заполнение и промывка
 - Nephral ST®: 2 л 0,9% р-ра NaCl, содержащего 10 000 МЕ НФГ
 - Evodial®: 1 л 0,9% р-ра NaCl
- Дизайн: системная антикоагуляция нефракционированным гепарином
 - Неделя 1: Nephral ST® НФГ, полная доза
 - Неделя 2: Evodial® НФГ, полная доза
 - Неделя 3: Evodial® НФГ, половина дозы
- Результаты (25 больных)
 - 62 сеанса (3,9+0,5 ч) со сниженной дозой: 2480 + 783 МЕ НФГ
 - 59 – завершились успешно

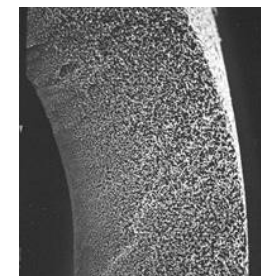
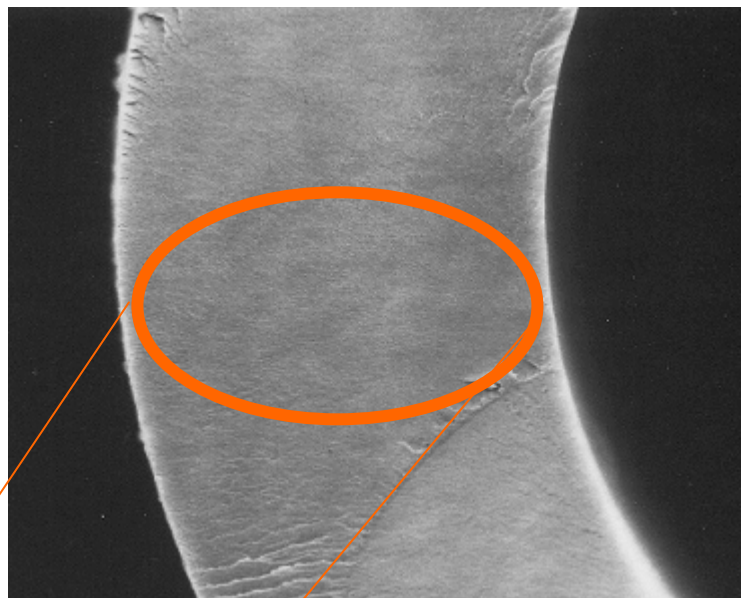
НепрAN

Другие свойства мембраны



НегрAN - Оптимальные сорбционные свойства

Плотная,
симметричная,
структура гидрогеля



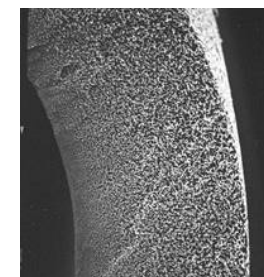
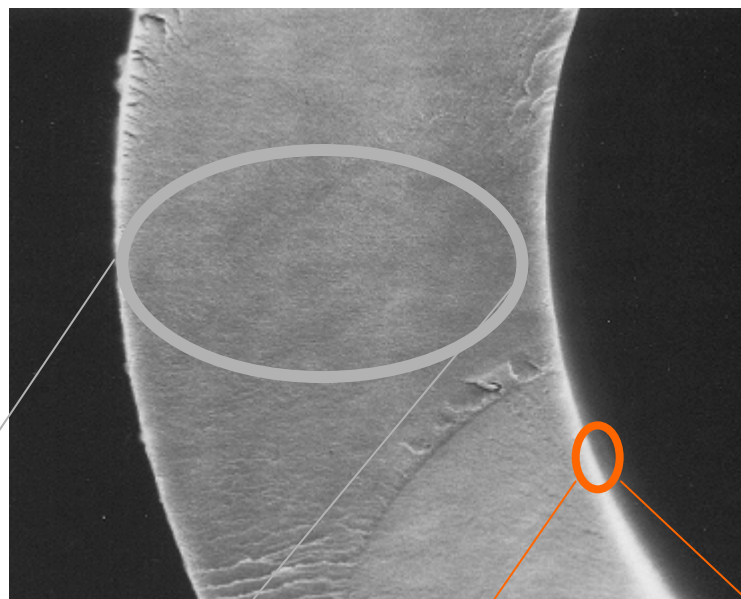
Полисульфон

Белки	ММ
$\beta 2$ m	11 800
И1	17 500
И6	26 000
Factor D	24 000
С3а	9 100
TNF	52 000

Фиксировано

НергАН - Оптимальные сорбционные свойства

Плотная,
симметричная,
гидрогелевая
структура



Полисульфон

Фиксировано

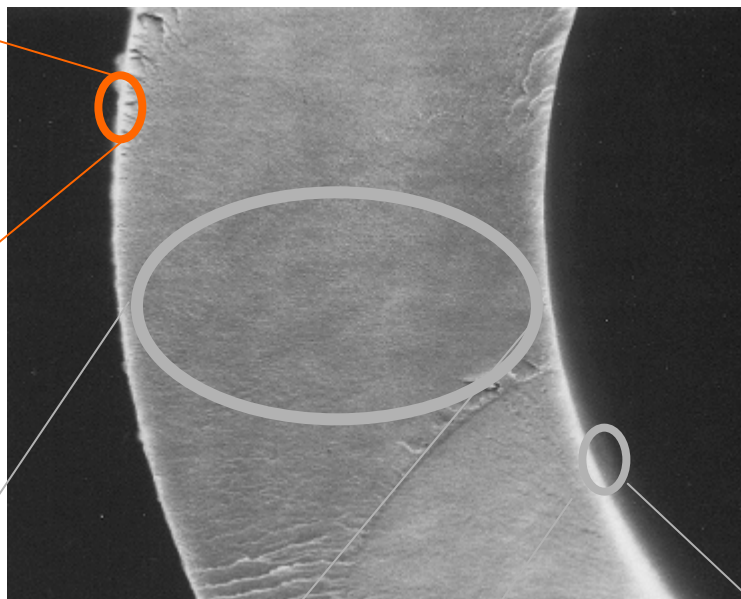
Снижено

Белки	ММ
$\beta 2$ m	11 800
И1	17 500
И6	26 000
Factor D	24 000
С3a	9 100
TNF	52 000

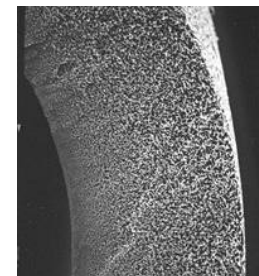
Белки	ММ
Fibrinogen	340 000
Kininogen	110 000
FXII	66 000

НергАН - Оптимальные сорбционные свойства

Фрагменты бактерий	ММ
Эндотоксин Липид А	< 10 М <3000



Плотная, симметричная, структура гидрогеля



Улучшено

Белки	ММ
$\beta 2$ m	11 800
И1	17 500
И6	26 000
Factor D	24 000
С3a	9 100
TNF	52 000

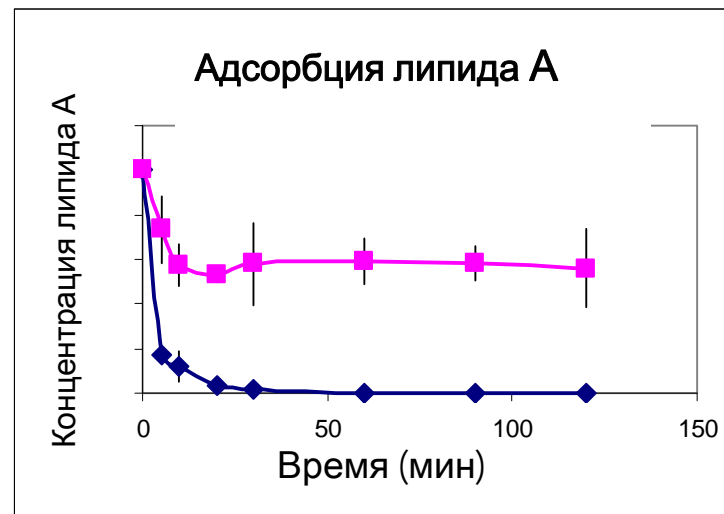
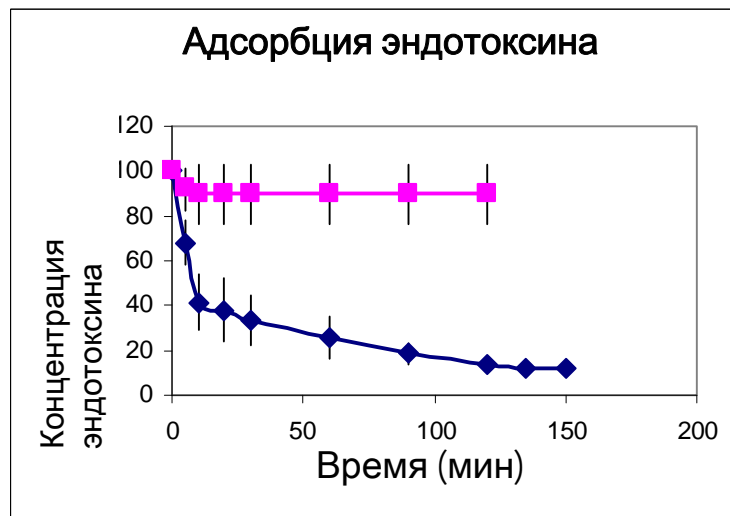
Фиксировано

Полисульфон

Снижено

Белки	ММ
Fibrinogen	340 000
Kininogen	110 000
FXII	66 000

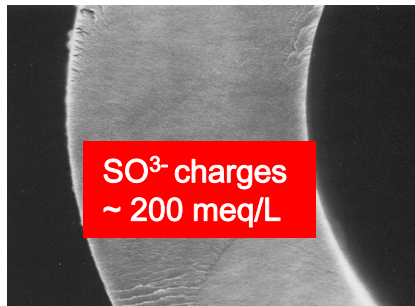
HeprAN - Барьер для бактериальных фрагментов



— Polysulfone high-flux
— HeprAN мембрана Evodial

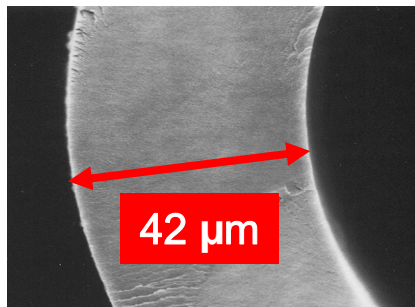
HeprAN мембрана препятствует переносу эндотоксинов и их активной части – липида А, следовательно, потенциально **снижает микровоспаление** у диализных больных

тройной барьер для бактериальных фрагментов



1 – Электростатический барьер:

электроотрицательный заряд мембраны отталкивает отрицательно заряженные дериваты бактерий

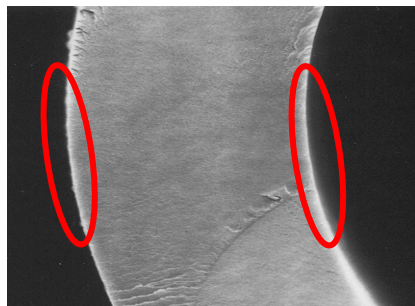


2 – «Исключающий барьер»:

Толстый слой избирательного покрытия препятствует переносу бактериальных фрагментов



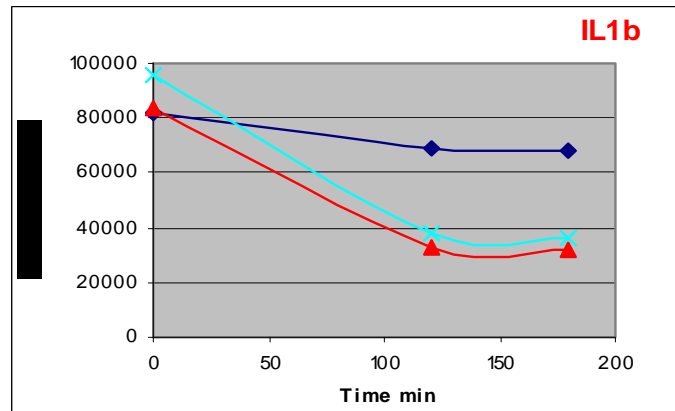
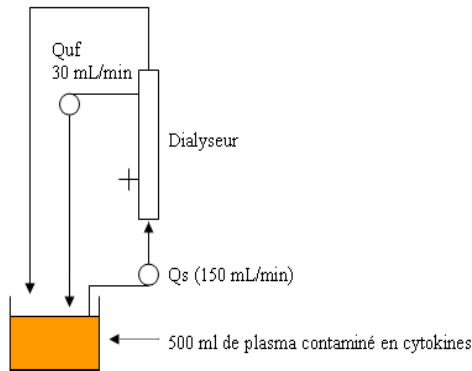
PS /PES



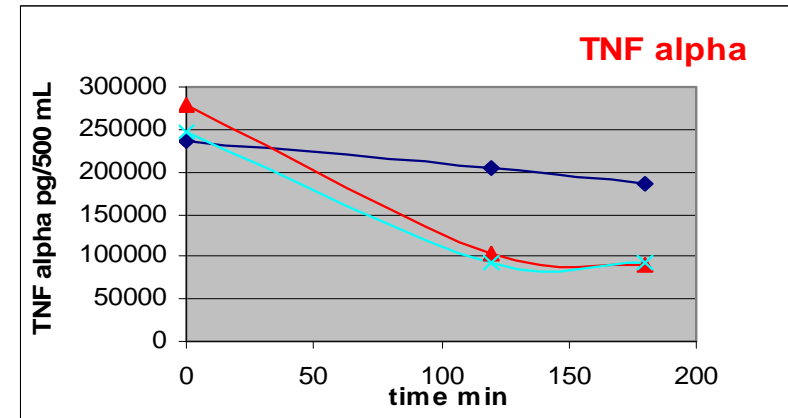
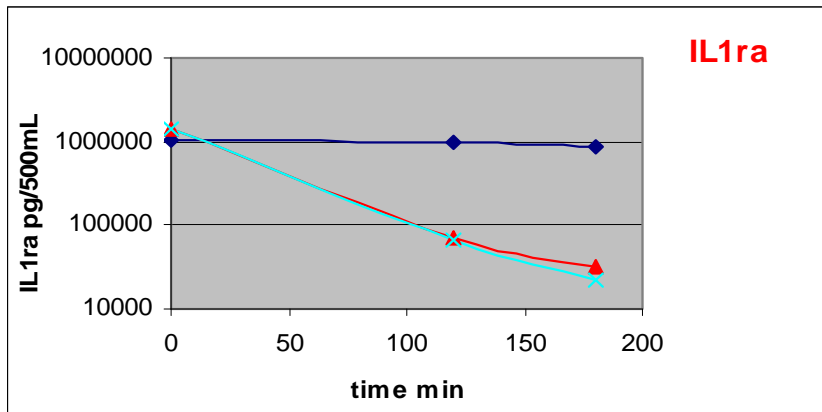
3 – Адсорбирующий барьер:

положительно заряженный ПЭИ задерживает отрицательно заряженные дериваты бактерий

HeprAN - Адсорбция цитокинов

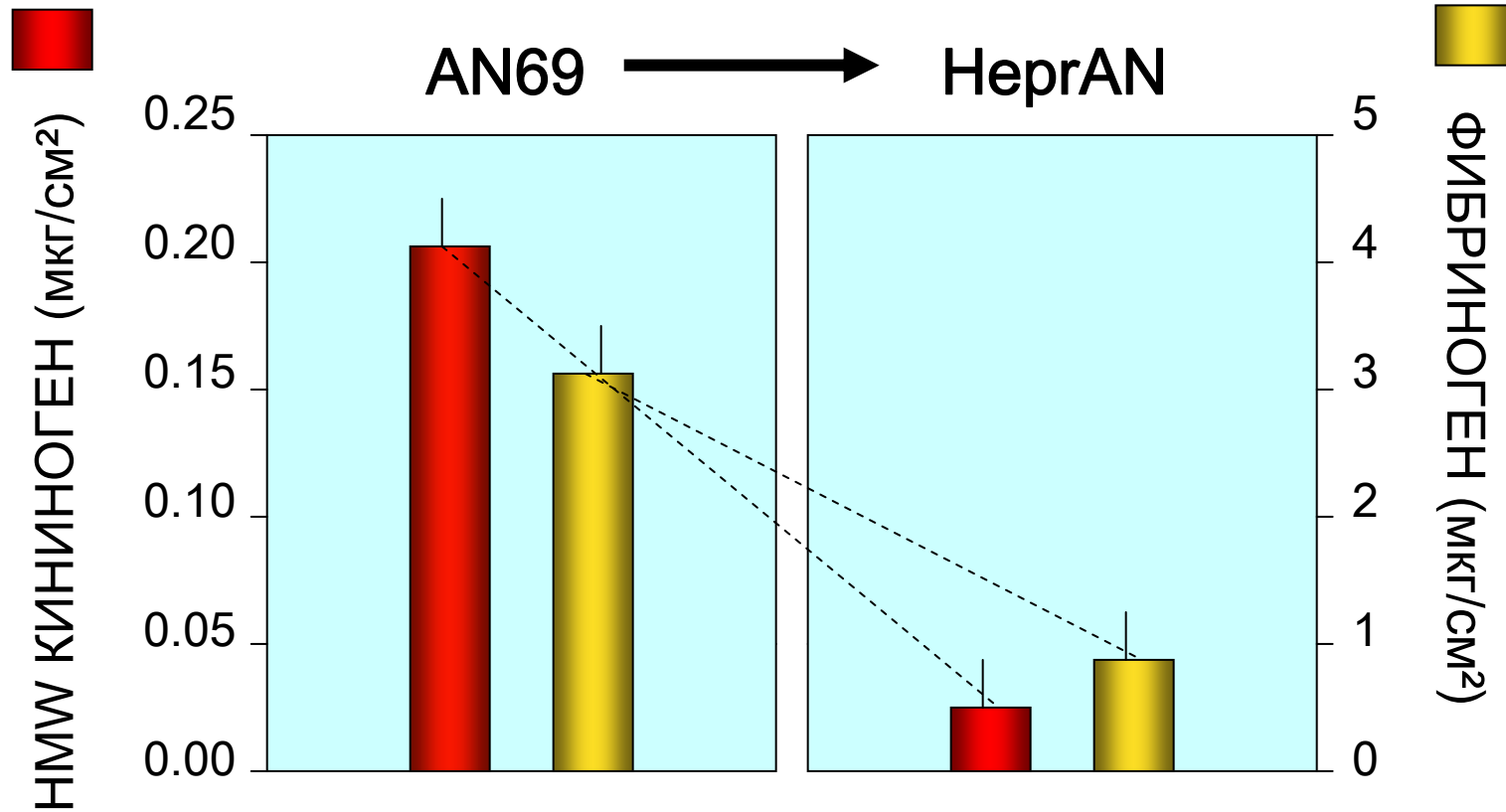


— HeprAN
— AN69 ST
— Polysulfone



- «Привитый» гепарин не изменяет сорбционных свойств мембраны HeprAN
- Изменяются только характеристики поверхности

Снижение адсорбции факторов свертывания



Потенциальные преимущества снижения дозы гепарина

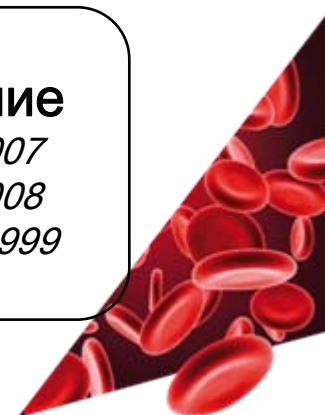
Дислипидения

*Teraoka et al. 1982,
Nasstrom et al. 2004*



Кровотечение

*Holden et al. 2007
Melloni et al. 2008
Bick & Frenkel 1999*

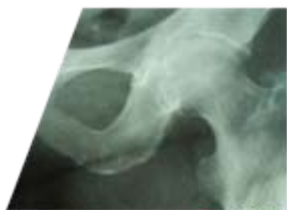


**ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАРИНОМ
АССОЦИИРОВАНА С РАЗВИТИЕМ РЯДА ОСТРЫХ И
ХРОНИЧЕСКИХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ**



Остеопороз

*Levine et al. 1986
Bick & Frenkel 1999*



Гиперка лиемия

*Hottelart et al. 1998
Gheno et al. 2003*

Тромбо цитопения

*Syed et al. 2009
Ahmed et al. 2007*