

eventual permite realizarea acestor obiective, iar componentele suplimentare ale medicamentului contribuie la realizarea efectului antianemic. Administrarea astfel de preparate reprezintă

prima alegere în suplinirea deficitului de fier la pacienții cu malabsorbție, aflați sub tratamentul polimedicamentos și cu riscul sporit de dezvoltare a efectelor gastrointestinale adverse.

Bibliografie

1. TĂNASE A., CEPOIDA P., Insuficiența renală // "Tipografia-Sirius" SRL, Chișinău, 2009, 380 pp.
 2. ROGER S., The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment Haematological Targets, 2005, 24 pp.
 3. MACDOUGALL I., Experience With Intravenous Iron in Nephrology // *Semin Hematol* 43(suppl 6):S9-S12
 4. QUNIBY W., Treatment of Iron-deficiency Anemia in Nondialysis and Hemodialysis-dependent CKD Patients // *US Renal Disease*, 2006, pp. 45-49
-

HEMODIAFILTRAREA – TRECUT ȘI PREZENT

HEMODIAFILTRATION – PAST AND PRESENT

Natalia Cornea, Adrian Tănase

*Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF "N. Testemițanu"*

Summary

Hemodiafiltration (HDF) is an extracorporeal renal-replacement technique using a highly permeable membrane, which offers combination of diffusion and convection to enhance solute removal in a wide spectrum of molecular weights. In this way, ultrafiltration exceeds the planned fluid loss in the patient, and replacement fluid must be administered to achieve the target fluid balance. Over the years, various HDF variants have emerged, HDF on-line has been developed. This article provides a brief review of the history of HDF all over the world and in Moldova. The Founding Father of diafiltration is L. Henderson who in 1967 published the first article on the use of ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration) as a method of blood cleansing. Clinical and laboratory research attempted at identifying "uremic toxins" of various molecular size and stimulated the development of dialysis strategies aimed at their optimal removal by more biocompatible membranes designed for both diffusive and convective procedures.

Introducere

De la începutul utilizării practice a tratamentului prin dializă s-au făcut nenumărate încercări de combinare a proceselor de difuziune și convecție pentru substituția funcției rinichilor. Inițial au fost utilizate doar cunoștințele existente în industrie – fenomenul de difuzie, iar dializatorul servea doar pentru schimb de substanțe. Câteva decenii mai târziu au fost apreciate avantajele convecției și utilizate în practică.

Hemodiafiltrarea (HDF) reprezintă o tehnică extracorporeală de substituție a funcției renale, cu utilizarea membranelor înalt permeabile, ce oferă combinarea difuziei și convecției în scopul creșterii înlăturării substanțelor cu un spectru larg al greutatei moleculare.

Dezvoltarea hemodiafiltrării

La începutul secolului XX, avea loc evoluția și perfecționarea tehnicilor de dializă. Au apărut metode de epurare cu

predominarea proceselor de difuziune (hemodializa), convecție (hemofiltrarea și hemodiafiltrarea), adsorbție (hemocarboperfuzia). Istoria apariției premizelor hemodiafiltrării datează din 1928 cu lucrările de cercetare a ultrafiltrării sângelui integral în scopuri analitice a lui Brull [1,2].

Totuși, prima utilizare a ultrafiltrării în scopul înlăturării toxinelor uremice poate fi oferită lui Malinow și Korzon [3], care în 1947, au descris utilizarea unui ultrafiltru de celofană de 0,8 m² la câinii uremici, în scopul „dublării funcției glomerulare” și prelungirii vieții lor. Fluxul sanguin de 100 ml/min și presiunea de 500 mm Hg au produs în rezultat doar 15-20 ml/min de ultrafiltrat, care a fost corespunzător înlocuit cu injecții intravenoase intermitente de soluție Krebs-Ringher. Pe parcursul unei perioade de 8 ore au fost extrase și ulterior substituite 7l lichid, iar azotul ureei serice a scăzut de la 175 până la 75 mg/dl. Prezentarea dializatorului cilindric rotativ bazat pe difuziune de către Koff ș.a. în 1944 a umbrit aceste

rezultate precoce ale transportului convectiv. Alți savanți, printre care N.Alwall [4] în Suedia, au implementat ultrafiltrarea prin intermediul unui aparat de hemodializă cilindric staționar. Scopul acestor studii a fost, totuși, înlăturarea apei corporale în exces, dar nu s-a intenționat înlăturarea toxinelor uremice. Astfel, nu s-a folosit lichid de substituție, iar potențialul pentru curățarea prin convecție a sângelui a fost mult limitat. La mijlocul anilor 1940 Kolf și N.Alwal au deschis era tratamentului prin hemodializă în insuficiența renală acută.

Activitatea de cercetare a ultrafiltrației și imitarea filtrației glomerulare a sângelui la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală a fost continuată de către L.W. Henderson, Bluemle și colegii săi în 1967 [5]. Interesul în transportul convectiv provine din lucrul cu membrana peritoneală, unde ultrafiltrația cu utilizarea soluțiilor hipertone de glucoză clar rezultă în transportul ureei și altor componenți ai apei plasmatică cu masă moleculară joasă în cavitatea peritoneală [6].

Lucrări de cercetare în paralel cu utilizarea transportului convectiv au fost efectuate de Dorson și Markovitz [7], care au prezentat un sistem de ultrafiltrare pulsatil in vitro în 1968. Au urmat studii clinice consecutive ale lui Edward Quellhorst în 1972 [8] cu utilizarea membranei Hosal AN69. În 1969 Miller a arătat în lucrările sale posibilitatea aplicării și beneficiile diafiltrării. [9,10].

Termenul „diafiltrare” a fost utilizat pentru prima dată în 1967, aplicat tehnologiei convective în scopul curățării sângelui uremic. Numele a apărut pentru a atenționa rolul important al ambelor procese fizice: difuziune (dializă) și convecție (filtrare). Cu 6 ani mai târziu (1973), Ben Burton din NIAMID (the National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases) propune termenul „hemofiltrare” ca fiind cel mai potrivit, deoarece studiile de cinetică a soluțiilor au oferit foarte puține date în compartimentul transportului prin difuziune. În literatură s-au menținut ambele denumiri. Studiile prezentate de Universitatea din Pensilvania au fost total efectuate în modul de prediluție, iar cele cu postdiluție au fost interpretate ca fiind mai puțin flexibile în aplicare, datorită limitărilor impuse de fracțiile înalte de filtrație și eficacitatea mai scăzută a eliminării solvenților toxici slab legați cu proteinele [11]. Un deosebit respect îl are W.Lieber, Giessen, Germania, primul savant care intenționat a asociat difuzia și convecția în ceea ce azi se numește „hemodiafiltrare”, tehnica ce a prezentat-o într-un raport nepublicat la o conferință în Gstaad, Elveția în 1977. Moartea prematură într-un accident rutier a sfârșit tragic contribuțiile sale la tehnologiile convective. [12,13] Metoda utilizată de Lieber consta în combinarea hemofiltrării și hemodializei, cu utilizarea membranelor cu flux înalt, ce permiteau atingerea unei presiuni transmembranare de 300-500 mmHg și un flux al dializatului de 900 ml/min. Combinarea transferului de substanțe convective și a difuziei au oferit un clearance semnificativ mai mare atât pentru substanțele cu masă moleculară mică, cât și mare, comparativ cu hemofiltrarea (HF) sau hemodializa (HD) cu utilizarea acelorași membrane. Eliminarea lichidului în exces din corpul pacientului a fost mult mai bine tolerată. Chiar de la apariția HDF au fost remarcate 2 avantaje:

- înlăturarea mai inofensivă și bine tolerată a lichidului în exces
- clearance-ul substanțelor cu un spectru larg de mase moleculare.

Tot în 1977 Kunitomo cercetează fezabilitatea și beneficiul HDF cu utilizarea unor tehnologii inovatoare contemporane, așa ca sistemul de control a ultrafiltrației, dializatoare capilare cu permeabilitate înalte, soluție de substituție preambalată în pungi. [14]. Aceste avantaje au făcut posibilă răspândirea și popularizarea metodei în Europa și implementarea HDF în practica zilnică de rutină. [15]

Membrane pentru dializă

Spre deosebire de membranele celulozice Cuprophan existente, ce dominau la acel moment dializa (anii 60 ai sec. XX), membranele Amicon erau confecționate din polielectrolit precipitat. Aceste membrane erau neutre în sarcină și, factorul cel mai important, puteau fi programate într-un spectru larg de permeabilități hidraulice. Spre deosebire de structura omogenă a cuprofanului, membranele Amicon erau asimetrice, cu un înveliș subțire de 1-2 μm, purtat de o stromă groasă spongioasă. Stroma era foarte laxă și nu oferea rezistență reală la fluxul de lichid. Actual aceeași structură o au membranele polisulfonice utilizate pe larg. Conform standartelor tradiționale de dializă, membrana Amicon era prea groasă (200 μm) și reprezenta o barieră semnificativă pentru difuziune [16]. Totuși, învelișul era subțire și suficient de poros pentru a permite inulinei (5200Da, standardul tradițional pentru măsurarea ratei filtrației glomerulare) să treacă nerestricționat împreună cu plasma ultrafiltrată similar membranei bazale glomerulare (adică coeficientul de permeabilitate =1,0). Era totuși mult mai permeabilă pentru apă decât membrana Cuprofan. Pe piață exista și membrana de dializă Rone Poulenc, de origine sintetică (poliacrilonitril), având o permeabilitate hidraulică asemănătoare cu membrana polielectrolitică Amicon. Spre deosebire de membrana neutră de la Amicon, ea purta o sarcină de suprafață negativă condiționând ca profilul clearance-lui solvenților să fie diferit, permeabilitatea pentru inulină fiind 0,7 și nu unitatea. Prezența acestei membrane în Europa a susținut lucrările de cercetare ale lui Quellhorst și al. în explorarea transportului convectiv. [17].

Tehnici

Permeabilitatea foarte înaltă pentru apă ale acestor membrane polielectrolitice (200-300 ml/min în dependență de presiunea transmembranară) a făcut necesară dezvoltarea și elaborarea echipamentului de producere și circuit al lichidului. În Figura 1 este schițat un principiu original de pompă în pereche, utilizat în primele cercetări pe animale și în studii clinice. Pistoanele cu mișcare rectilinie, dirijate de o osie și camă comună asigură ultrafiltratului același volum ca și lichidul de diluție. Această tehnologie a fost modificată și suplinită cu principii gravimetrice, ce s-au dovedit a fi mai precise și se utilizează pe larg și în zilele noastre.

Diferențele între mediul legislativ în Europa și SUA a fost un factor important ce a afectat dezvoltarea hemodiafiltrării. În SUA la sfârșitul anilor 60, și începutul anilor 70 ai secolului trecut, a fost recunoscută necesitatea pentru o analiză independentă a procedurilor experimentale cu implicarea pacienților, astfel au fost create Ministererele Instituționale de Analiză. La acel moment exista o opinie generală despre prezența unei substanțe plasmatică critice, dar încă necunoscute, cu masă moleculară medie ce ar putea avea importanță vitală pentru subiectul studiului clinic, și care ar putea fi înlăturat cu ultrafiltratul efluent. De aceea, la trecerea de la cercetarea pe animale pe primul subiect de studiu uman, tehnica de ultrafiltrare nu a fost

aplicată pe deplin. Mai mult chiar, a fost elaborat un protocol de „substituție furișată”, în care terapia inițială combinată cu un hemofiltru mic și dializator standart în buclă dublă Travenol a fost aplicat pentru 30 min dintr-o ședință de hemodializă de 4 ore. După o săptămână lipsită de evenimente adverse, aplicarea ultrafiltrației paralele a fost crescută în durată până la 60 min, apoi la 90 min, etc. Această precauție încurajată de mediul legislativ din SUA a condus la axarea asupra detaliilor tehnicii experimentale, rezultând în dezvoltarea relațiilor matematice fundamentale pentru hemodiafiltrare [18,19] și o inițiere relativ lentă și prudentă a studiilor clinice mari.

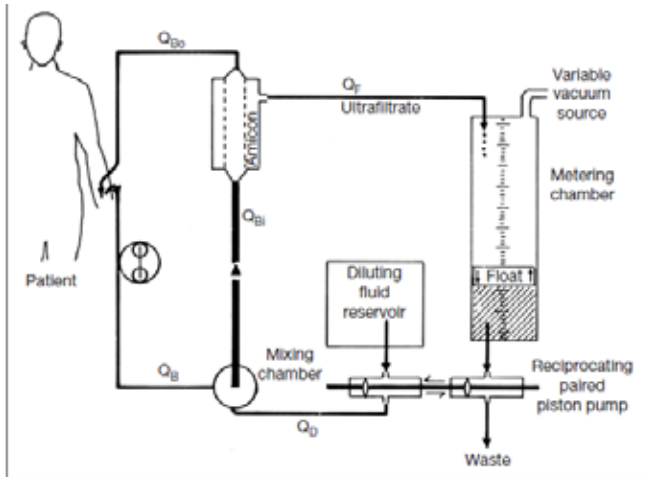


Figura 1. Schema pompei pereche volumetric utilizate în primele studii. QB – viteza fluxului de sânge, i – intrare, o – ieșire, QD - viteza fluxului de dializat, QF - viteza fluxului de ultrafiltrare

Europa, pe de altă parte, nu a fost influențată de aceste exigențe formale. O discuție aprinsă a avut loc în 1977 la o întrunire Europeană, cu participarea mai mulți cercetători interesați în tehnologiile convective. Subiectul pus în discuție a fost reprocessarea dializatului utilizat.

În linii generale, climatul legislativ la acel moment a dus la cercetarea cineticii transportului convectiv în SUA, în timp ce Europa utiliza această tehnică în mod clinic.

Apariția hemodiafiltrării a dat naștere câtorva tehnologii adjuvante. Terapiile continui utilizate pentru tratamentul insuficienței renale acute sunt rezultatul lucrului lui M.Silverstein ș.a. [20] și în special al lui P.Kramer ș.a. [21]. Producția on-line a soluției de electroliți sterile, apirogenă a fost posibilă prin evoluția tehnologiilor membranei Amicon. Absența necesității sterilizării fierbinți și anularea utilizării soluțiilor de substituție anterior ambalate necesare pentru tehnologiile în baza filtrației a redus costul procedurii [22]. Obținerea unei cantități nelimitate de soluții sterile a oferit potențialul pentru utilizarea dializatului serial lipsit de toxine în hemodializa de rutină, pentru cei ce doresc s-o folosească. Ca răspuns la necesitatea efectuării hemofiltrației, au apărut aparate precise de monitorizare a lichidelor. Astăzi ele sunt în general utilizate și pentru hemodializă la fel ca și pentru tehnicile convective.

Apariția și dezvoltarea HDF în Republica Moldova

În Republica Moldova HDF a fost implementată în anii 1989-1990 în Centrul de Dializă și Transplant Renal Spitalul Clinic Republican de către Dr. Victor Sagatovici. Procedura

era efectuată cu utilizarea aparatului pentru dializă peritoneală semicontinue „Nona 2”, având un modul atașabil pentru infuzia și prelucrarea soluției și filtrare a sângelui. Acest aparat a fost elaborat și construit de Dr.I.Toporovschi și Dr.V.Sagatovici, având posibilități de producere a soluției pentru dializa peritoneală și variația concentrației electroliților, ceea ce a servit ca scop al elaborării sale. Prin intermediul modulului pentru hemodiafiltrare, V.Sagatovici a reușit să obțină beneficiile atât a convecției, cât și difuziei, în condiții relativ sigure pentru pacient. Soluția de substituție era preparată ex-tempore, filtrată și sterilizată într-un câmp de raze ultraviolete, ulterior infuzată pacientului. Necesitând timp și aparataj adițional această nouă modificare a HD a supraviețuit în practică doar câțiva ani, fiind uitată.



Figura 2. Procedura de hemodiafiltrare la aparatul Fresenius 4008S

În 2003, Centrul de Dializă și Transplant Renal Spitalul Clinic Republican a fost reutilat cu aparataj nou modern Fresenius, inclusiv cu „rinichi artificial” cu modul incorporat HDF - Fresenius 4008S (Figura 2).

A început o nouă eră în tratamentul substitutiv renal – cel al HDF cu producerea continuă imediată a lichidului de substituție, infuzarea în circuitul extracorporeal, controlului ultrafiltrației și volumului infuzat (HDF on line). Fiind o metodă contemporană, cu beneficii demonstrate, colectivul de medici sub conducerea Prof.Dr.Adrian Tănase: Dr. Sergiu Gaibu, Dr. Larisa Evdochimov, Dr. Lilia Postolache, Dr. Victor Reaboi au implementat și utilizat HDF on line în tratamentul pacienților uremici. Pe parcursul ultimilor 3 ani (2007-2010) HDF on-line a fost utilizată în tratamentul complex al insuficienței renale acute la un număr limitat de pacienți

Concluzii

Necătând la progresul tehnologic, tratamentul prin hemodializă implică în special eliminarea substanțelor prin difuziune, și se caracterizează prin mortalitate înaltă și multiple complicații. Noi trebuie să optăm pentru găsirea unor tratamente mai bune pentru pacienții noștri. Modalitățile de tratament cu implicarea convecției, așa ca HDF, ce oferă posibilitatea înlăturării unui spectru larg de toxine uremice, oferind un *clearance* mai mare pentru moleculele medii. Tehnologia

preparării on-line a dializatului ultrapur și a soluției de infuzie a redus semnificativ costurile și complexitatea HDF, însă cu menținerea în același timp a siguranței și eficacității. HDF on-line are un șir de avantaje clinice față de HD convențională, ce pot îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților cu insuficiență renală terminală. Oricum există necesitatea confirmării acestor presupuneri în studii largi randomizate, iar din alt punct de vedere, înțelegerea mecanismelor complicate ce au loc pe parcursul dializei pot oferi medicilor posibilități și beneficii noi în tratamentul extrarenal de substituție.

Bibliografie

1. LYSAGHT M: The history of hemofiltration; in Henderson LW, Quellhorst EA, Baldamus CA, Lysaght MJ (eds): Hemofiltration. Berlin, Springer, 1986, pp. 1–13.
2. BRULL L: Realisation de l'ultrafiltration in vivo. Biol C R 1928;99:105–107.
3. MALINOW MR, KORZON W: An experimental method for obtaining an ultrafiltrate of the blood. J Lab Clin Med 1947;32:461–471.
4. ALWALL N: Apparatus for dialysis of the blood in vivo. Acta Med Scand 1947;128:317–325
5. HENDERSON LW, BESARAB A, MICHAELS A, BLUEMLE LW JR: Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). Trans Am Soc Artif Intern Organs 1967;13:216–226.
6. HENDERSON LW: Peritoneal ultrafiltration dialysis: enhanced urea transfer using hypertonic peritoneal dialysis fluid. J Clin Invest 1966;45:950–955
7. DORSON W, MARKOVITZ M: A pulsating ultrafiltration artificial kidney. Chem Eng Prog Symp Ser 1968;64:85–89
8. QUELLHORST E, FERNANDEZ E, SCHELER F: Treatment of uremia using an ultrafiltration-filtration system. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1972;9:584–587
9. MILLER J, VON ALBERTINI B, GARDNER B, ET AL: Technical aspects of high flux hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment. Trans Am Soc Artif Intern Organs 30:377–381, 1984]
10. MAHER F. Replacement of renal function by dialysis. A textbook of dialysis. Third edition. Kluwer Academic Publishers 1989
11. HENDERSON LW: Pre- vs post-dilution hemofiltration. Conference on nondialytic management of uremia. Clin Nephrol 1979;11:120–124
12. LEBER H, WIZEMANN V, GOUBEAUD G, et al: Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: An effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. Clin Nephrol 9:115–121, 1978]
13. RONCO C., CANAUD B., ALJAMA P. Hemodiafiltration. Contributions to Nephrology, Ed. Karger 2007
14. KUNITOMO T, KIRKWOOD RG, KUMAZAWA S, et al: Clinical evaluation of postdilution dialysis with a combined ultrafiltration (UF)–hemodialysis (HD) system. Trans Am Soc Artif Intern Organs 24:169–177, 1978
15. RONCO C., CRUZ D. Hemodiafiltration History, Technology, and Clinical Results Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 14, No 3 (July), 2007: pp 231–243
16. COLTON CK, LYSAGHT MJ: Membranes for hemodialysis; in Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds): Replacement of Renal Function by Dialysis. New York, Kluwer Academic Publishers, 1966, pp 103–113
17. LEYPOLDT JK, FRIGON RP, HENDERSON LW: Macromolecular charge effects hemofiltration solute sieving. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1986;32:384–387
18. COLTON CK, HENDERSON LW, FORD CA, LYSAGHT MJ: Kinetics of hemodiafiltration. I. In vitro transport characteristics of a hollow-fiber blood ultrafilter. J Lab Clin Med 1975;85:355–371,
19. HENDERSON LW, COLTON CK, FORD C: Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characteristics of a new blood cleansing modality. J Lab Clin Med 1975;85:372–391
20. SILVERSTEIN ME, FORD CA, LYSAGHT MJ, HENDERSON LW: Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. N Engl J Med 1974;291:747–751
21. KRAMER P, WIGGER W, RIEGER J, MATHAEI D, SCHELER F: Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for the treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. Klin Wochenschr 1977;55:1121
22. HENDERSON LW, BEANS E: Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. Kidney Int 1978;14:522–525