



Общероссийская общественная организация нефрологов «РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»

совместно с Национальной Ассоциацией Нефрологов и
Научным Обществом Нефрологов России

XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО

Смирнов А.В.

Метаболическая стратегия нефропротективной терапии

Автор заявляет об отсутствии личной заинтересованности и конфликта интересов

26-27-28 мая 2023. Санкт-Петербург. «ПетроКонгресс»

Значение метаболомики в персонализации терапии ХБП

Метаболом - совокупность веществ с низкой молекулярной массой (<1500Da), являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ, которые могут быть идентифицированы в отдельных клетках, тканях или биологических жидкостях (кровь, моча, спинномозговая жидкость) с помощью современных аналитических методов разделения и обнаружения

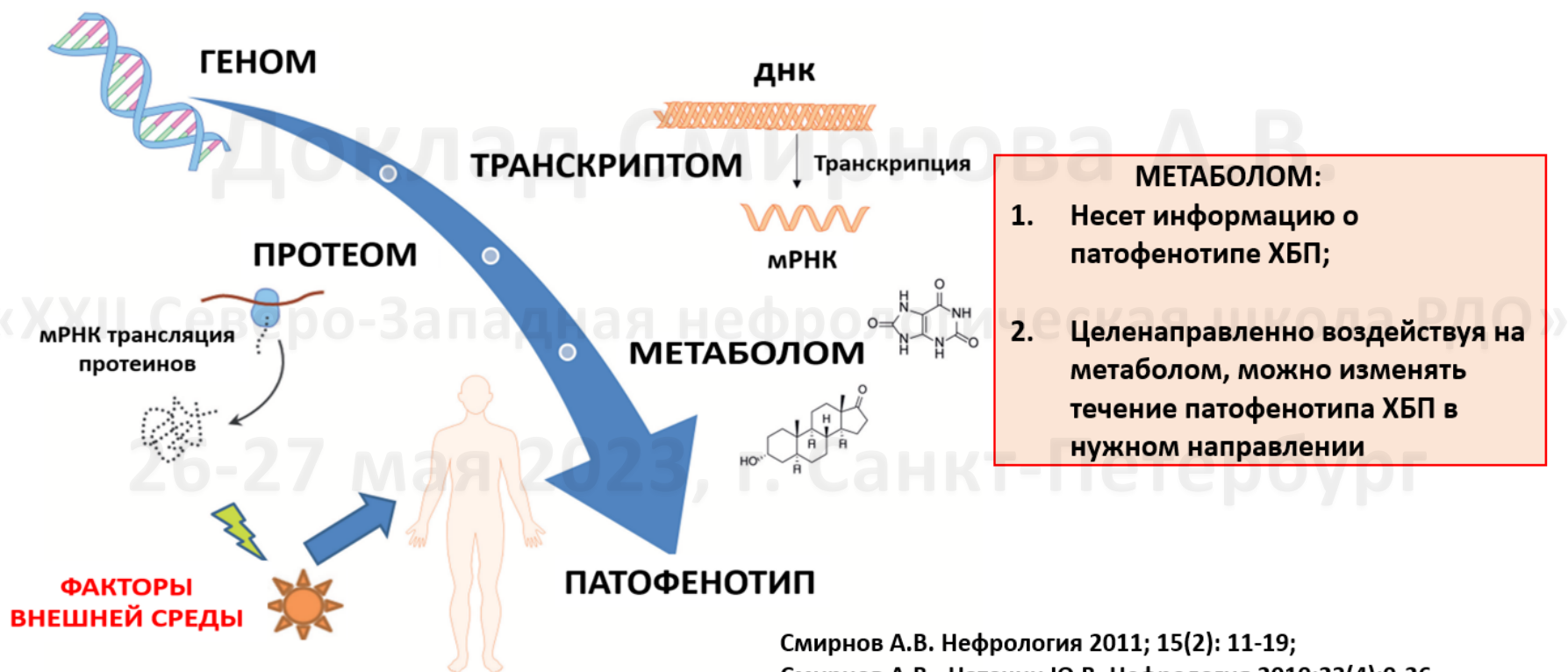
Аналитическая платформа
метаболических исследований:

Методы разделения

- Газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография
- Капиллярный электрофорез

Методы обнаружения

- Масс-спектрометрия
- Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия)



Смирнов А.В. Нефрология 2011; 15(2): 11-19;

Смирнов А.В., Наточин Ю.В. Нефрология 2019;23(4):9-26

Метаболиты мочи как биомаркеры риска смерти или начала ЗПТ при ХБП и как предикторы ответа на терапию глюкокортикоидами при ФГС

n=454; Возраст:68 ±12 лет; pСКФ=38,4±14,6 мл/мин; у 57%-ДБП; Проанализированы 293 метаболита (были исключены те метаболиты, которые обнаруживались менее чем у 50% пациентов); Две конечных точки: смерть и композитная точка смерть+ЗПТ)

Относительный риск достижения композитной конечной точки (смерть+ЗПТ)

	HR*	95%CI HR		P
Lactose	1.37	1.18	1.60	.0001
Acetohydroxamic acid	1.86	1.34	2.57	.0002
D-threitol	1.80	1.25	2.59	.002
Doconexent (docosahexaenoic acid)	0.57	0.41	0.81	.002
Butanoic acid	1.48	1.14	1.92	.003
D-mannitol	1.21	1.07	1.37	.003
Trans-aconitic acid	1.65	1.17	2.32	.004
Pseudo uridine	1.60	1.14	2.25	.006
L-glutamine	1.42	1.08	1.87	.01
L-threonine	0.76	0.61	0.95	.01
Eicosapentaenoic acid	1.29	1.05	1.60	.02
Ribose	1.25	1.03	1.52	.02
D-malic acid	1.36	1.03	1.79	.03
Unidentified m/z 273	1.40	1.03	1.90	.03
L-serine	1.33	1.02	1.72	.03
p-Cresol glucuronide	1.17	1.01	1.35	.042
galacturonic acid	1.29	1.00	1.65	.048
2-O-Glycerol-α-d-galactopyranoside	1.27	1.00	1.62	.049

Models were adjusted for batch, sex, age, eGFR and diabetes.

Относительный риск смерти

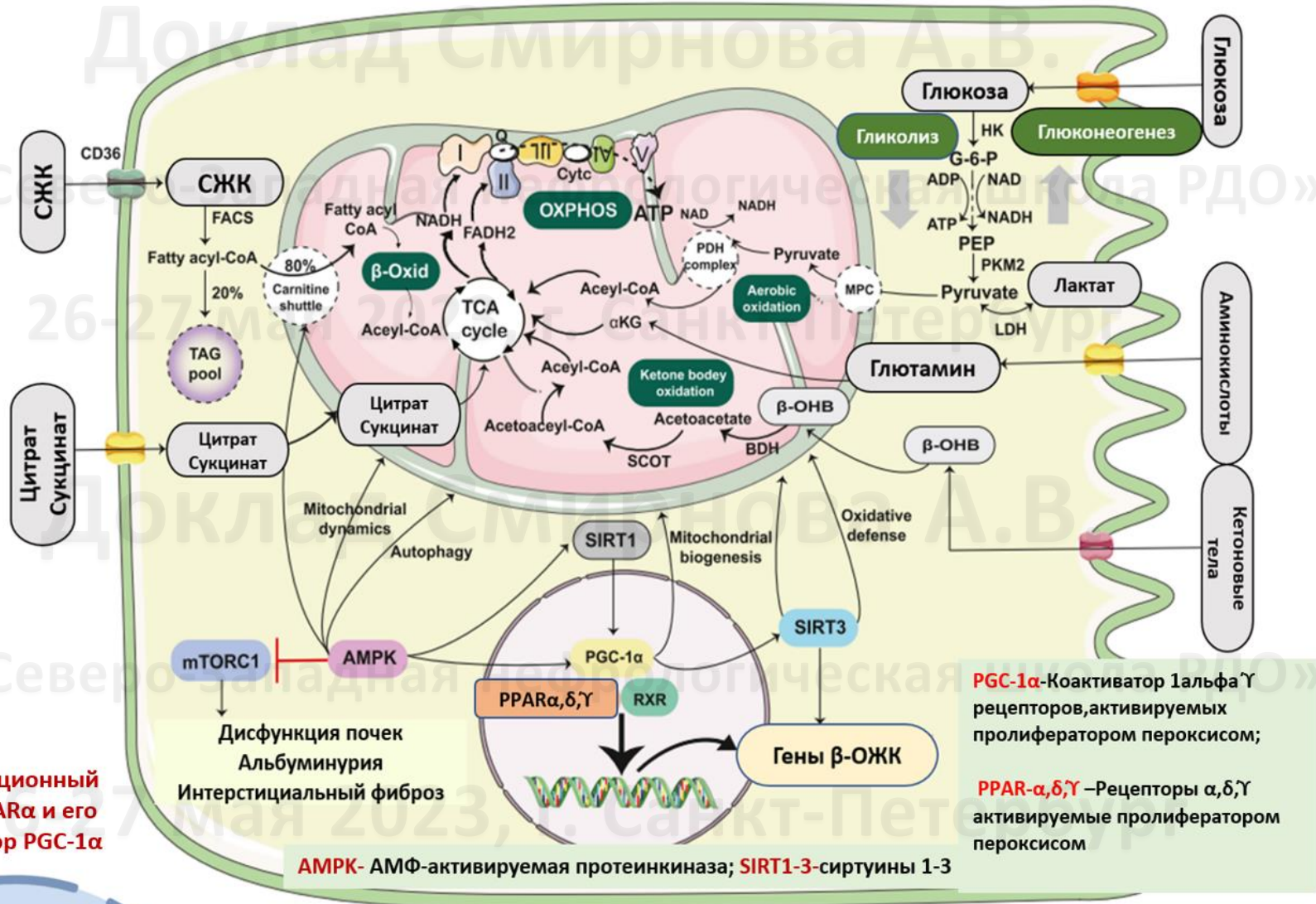
	HR*	95%CI HR		P
D-malic acid	1.84	1.32	2.56	.0003
Acetohydroxamic acid	1.90	1.30	2.78	.0008
Butanoic acid	1.59	1.17	2.15	.003
Doconexent (docosahexaenoic acid)	0.58	0.39	0.88	.009
Ribose	1.26	1.01	1.57	.04
L-glutamine	1.40	1.01	1.94	.04
Trans-aconitic acid	1.54	1.01	2.36	.04
Lactose	1.21	1.00	1.46	.05
Unidentified m/z 273	1.45	1.00	2.11	.05

Titan SM, et al. PLoS ONE 2019 14(3): e0213764

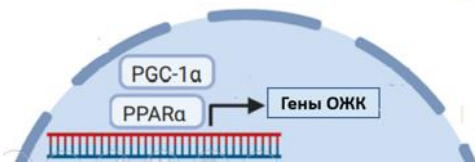
Роль метаболитов мочи в предикции ответа ФГС на терапию глюкокортикоидами

Метаболит	Кратные изменения	Направленность изменений SS/SR	P value	Чувств-сть (%)	Специф-ть (%)	AUC
Homovanillic acid	1.4	↓	0.038	71	90	0.81
4-methylcatechol	1.3	↓	0.043	71	100	0.8
tyrosine	1.4	↓	0.043	71	90	0.8
L-DOPA	1.3	↓	0.05	71	100	0.81
Norepinephrine	1.4	↓	0.05	71	80	0.78
Gentisic acid	1.2	↓	0.05	71	90	0.78

Энергетический метаболизм в эпителиоцитах проксимальных канальцев почки в норме: преобладает β -окисление ЖК и окислительное фосфорилирование (ОКФС)



Транскрипционный фактор PPAR α и его коактиватор PGC-1 α



Репрограммирование метаболизма клеток при различной нефропатологии

Патологический процесс в почечной ткани

→ Митохондриальная дисфункция → Метаболическое репрограммирование → формирование фиброза

Патология	Тип клеток	Метаболическое репрограммирование	Литература
АДПКБ	Эпителиальные клетки	↑ гликолиза ↑ Пентозо-фосфатного пути ↑ Потребления глутамина ↓ Окисления ЖК (ОЖК)	Rowe I., et al., <i>Nature Medicine</i> 2013;19(4):488–493 . Podrini C., et al., <i>Communications biology</i> 2018; 1, Article ID 194 Marco C., et al., <i>JASN</i> 2016;27(7): 1958–1969 Flowers E.M., et al., <i>Nature Commun.</i> 2018; 9(1): Article ID 814 Bougarne N., et al., <i>Endocrine Reviews</i> 2018;39 (5):760–802 Hajarnis S., et al., <i>Nature Commun.</i> 2017; 8(1):Article ID 14395 Lakhia R., et al., <i>Am J Phys-Renal Phys.</i> 2018;314(1):F122–F131
ОПП	Тубулярные эпителиальные клетки (ТЭК)	↑ гликолиза ↓ ОКФСФ ↓ ОЖК	Smith J.A., et al., <i>Am J Phys-Renal Phys.</i> ;307(4):F435–F444; Mei T.T. et al., <i>Nature</i> 2016;531,(7595,):528–532; Peerapornratana S., et al., <i>Kidney Int.</i> 2019;(5):1083–1099; S. H. Han S.H. et al., <i>JASN</i> 2016;27(2):439–453; H. M. Kang H.M. et al., <i>Nature Med</i> 2015; 21(1):37–46
ХБП	Фибробласты Тубулярные эпителиальные клетки	↑ гликолиза ↑ Потребления глутамина ↓ ОЖК ↓ ОКФСФ Энергетическое истощение клеток ↑ ЭМП → фиброз	Smith E.R. et al., <i>Am J Phys-Renal Phys.</i> 2019; vol. 2019; Hewitson T.D., Smith E.R. <i>Front in Phys.</i> 2021;(12) Article ID 645857; Huang S. et al., <i>PLoS Biology</i> 2018;16(9) Article ID e2005233; Peng H., et al., <i>Nature Commun.</i> 2017; 8 (1): Article ID 1493; Chen Y. et al., <i>Acta Pharmacol Sinica</i> 2021: pp. 1–15.
ДБП	Подоциты ТЭК	↓ Гликолиза ↑ Гликолиза; ↓ ОЖК; ↓ ОКФСФ	Srivastava S.P., et al., <i>Cell Death & Disease</i> 2018;9(10):Article ID 997; Imasawa T., Rossignol R., <i>Int J Bioch & Cell Biol.</i> 2013;45(9):2109–2118.
НС; ААВ	Моноциты/ макрофаги	↑ Пентозо-фосфатного пути	Y. Zhen Y., et al., <i>J Exp Med</i> 2013;210 (10):2119–2134
СКВ	Лимфоциты	↑ Пентозо-фосфатного пути	S. Zhang S., et al., <i>EvidenceBased Complement Altern Med</i> 2013; 2013(1–3): Article ID 819296, 10 pages

АДПКБ-аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; ДБП-диабетическая болезнь почек;
 НС-нефротический синдром; ААВ- АНЦА-ассоциированный васкулит; ОЖК-бета-окисление ЖК;
 ОКФСФ-окислительное фосфорилирование; ЭМП -эпителиально-мезенхимальный переход

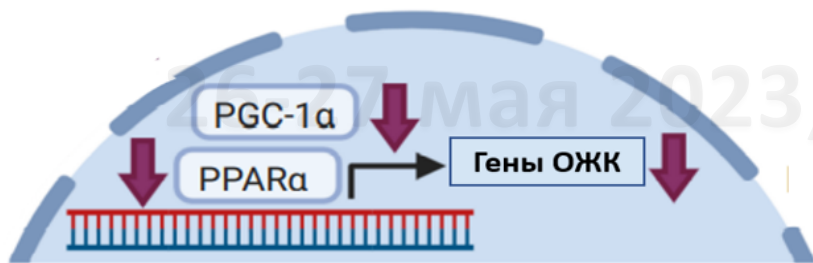
Li Y., et al., *Int J Nephrol* 2021; ID 5497346

Снижение транскрипции генов, кодирующих синтез ферментов β -окисления жирных кислот при почечном фиброзе и роль TGF- β 1 в этом процессе

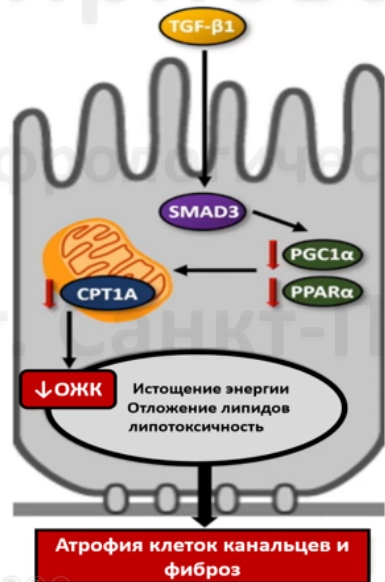
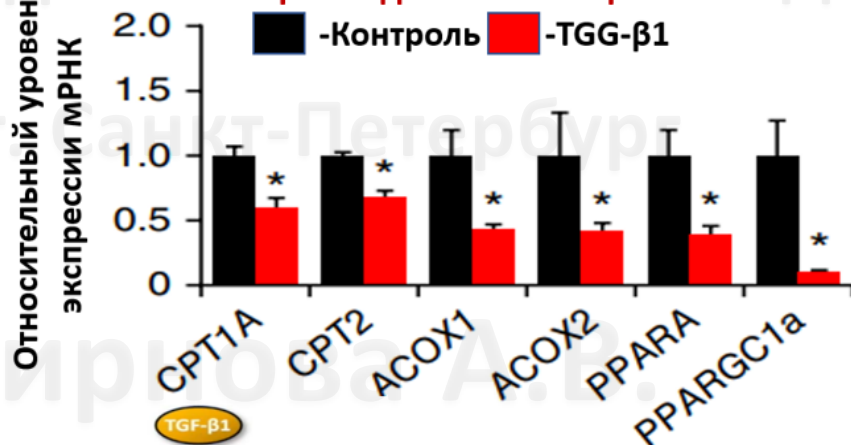
■ - Контроль (n=59) ■ - (n=36) Пациенты с диабетической и гипертензивной болезнью почек (ДБП+ГБП) и гистоиммунохимическими признаками фиброза в почечных биоптатах



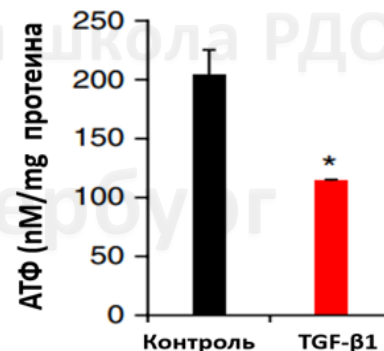
- CPT1 и CPT2- карнитин-пальмитоил трансферазы 1 и 2;
- ACOX1 и ACOX2 –ацетил-Ко-А-оксидазы 1 и 2;
- PPAR α - альфа-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом;
- PPARGC1A – Коактиватор 1-альфа гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом



мРНК ферментов и транскрипционных факторов обмена жирных кислот в культуре человеческих эпителиоцитов проксимальных канальцев(НКС-8) при воздействии TGF- β 1



Синтез АТФ в клетках



Kang H.M. et al., Nat Med 2015;21(1):37-46

Miguel V., et al., J Clin Invest.

2021;131(5):e140695

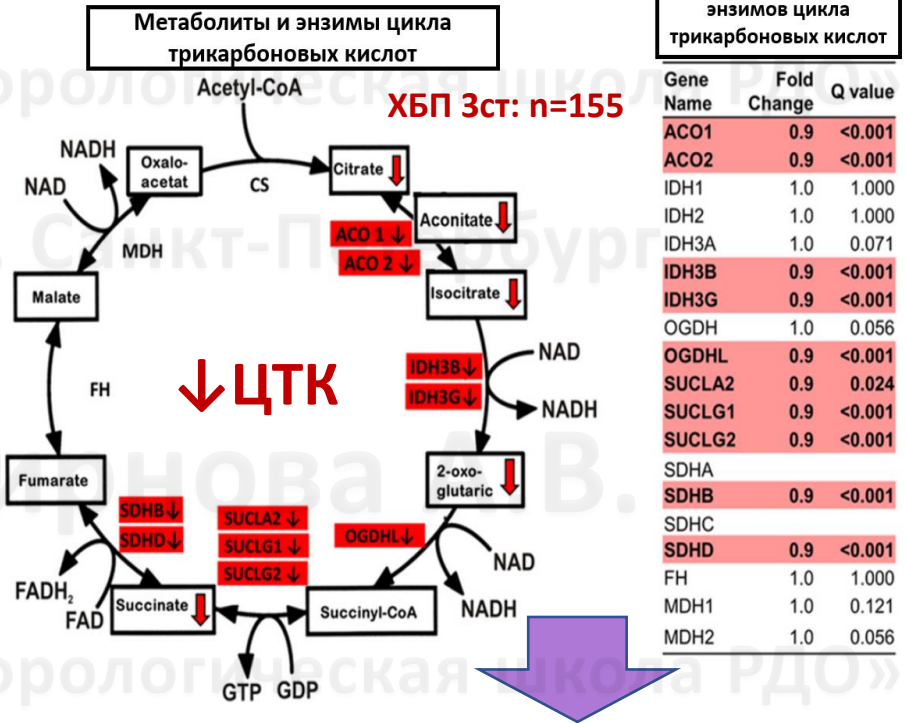
Метаболизм мочи и уровень экспрессии генов энзимов цикла трикарбоновых кислот в почечной ткани у пациентов с ХБП

Моча: ХБП=45; рСКФ=36 (23-45) мл/мин; Контроль=15; рСКФ=92 (71-99); Экспрессия генов в почечной ткани: ХБП=155; рСКФ=66(38-94) мл/мин; Контроль=31; рСКФ=105(85-117)

Экскреция с мочой метаболитов цикла трикарбоновых кислот при ХБП по сравнению со здоровыми

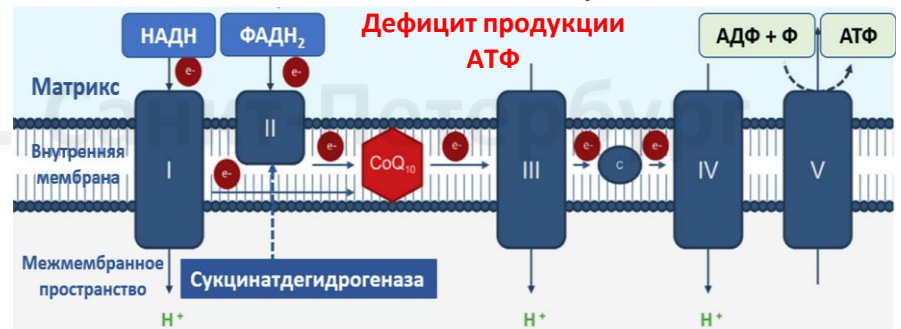
Метаболит	Мочевая экскреция % различия с нормой (95% ДИ)	p
Citrate	-68 (-82, -44)	0.00049
Succinate	-47 (-65, -20)	0.0048
4-Hydroxybutyrate	-46 (-63, -20)	0.0049
2-oxoglutarate	-42 (-68, 5)	0.071
cis-Aconitate	-40 (-58, -16)	0.0051
Methylmalonate	-40 (-60, -10)	0.018
2-Methyl-3-hydroxybutyrate	-39 (-53, -21)	0.0011
Tiglylglycine	-37 (-49, -24)	0.00005
Ethylmalonate	-37 (-55, -10)	0.015
N-acetyl-L-aspartate	-31 (-47, -10)	0.0085
Pyroglutamate	-30 (-50, -2)	0.039
Glutarate	-27 (-41, -10)	0.0071
Glutaconate	-24 (-36, -9)	0.0049
Ortho-hydroxyphenylacetate	-23 (-37, -6)	0.016
Azelate	-22 (-31, -10)	0.002
3-Hydroxymethylglutarate	-20 (-35, -1)	0.037

Снижение экспрессии генов энзимов цикла трикарбоновых кислот в почечной ткани

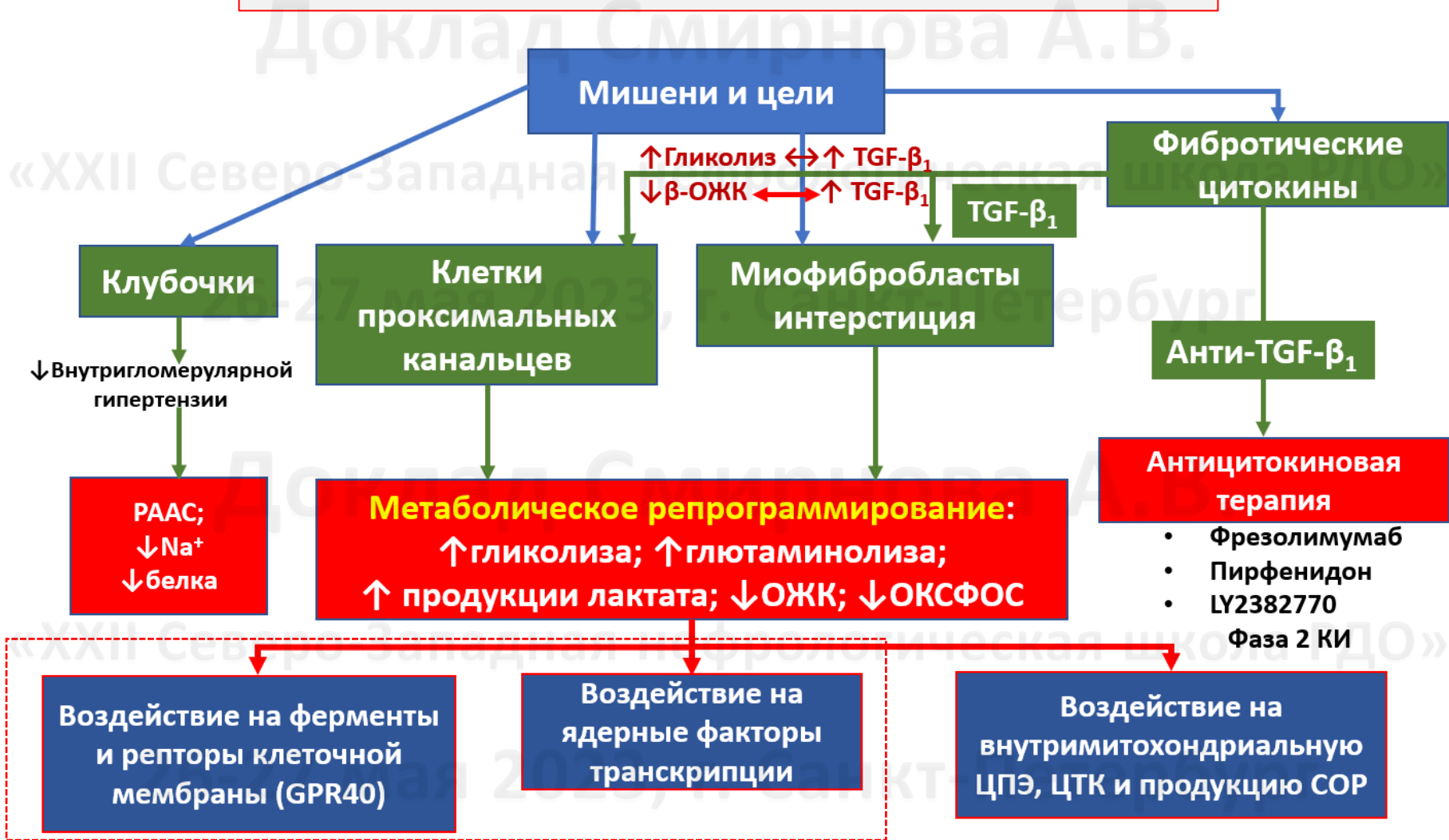


Экспрессия генов энзимов цикла трикарбоновых кислот

Gene Name	Fold Change	Q value
ACO1	0.9	<0.001
ACO2	0.9	<0.001
IDH1	1.0	1.000
IDH2	1.0	1.000
IDH3A	1.0	0.071
IDH3B	0.9	<0.001
IDH3G	0.9	<0.001
OGDH	1.0	0.056
OGDHL	0.9	<0.001
SUCLA2	0.9	0.024
SUCLG1	0.9	<0.001
SUCLG2	0.9	<0.001
SDHA		
SDHB	0.9	<0.001
SDHC		
SDHD	0.9	<0.001
FH	1.0	1.000
MDH1	1.0	0.121
MDH2	1.0	0.056



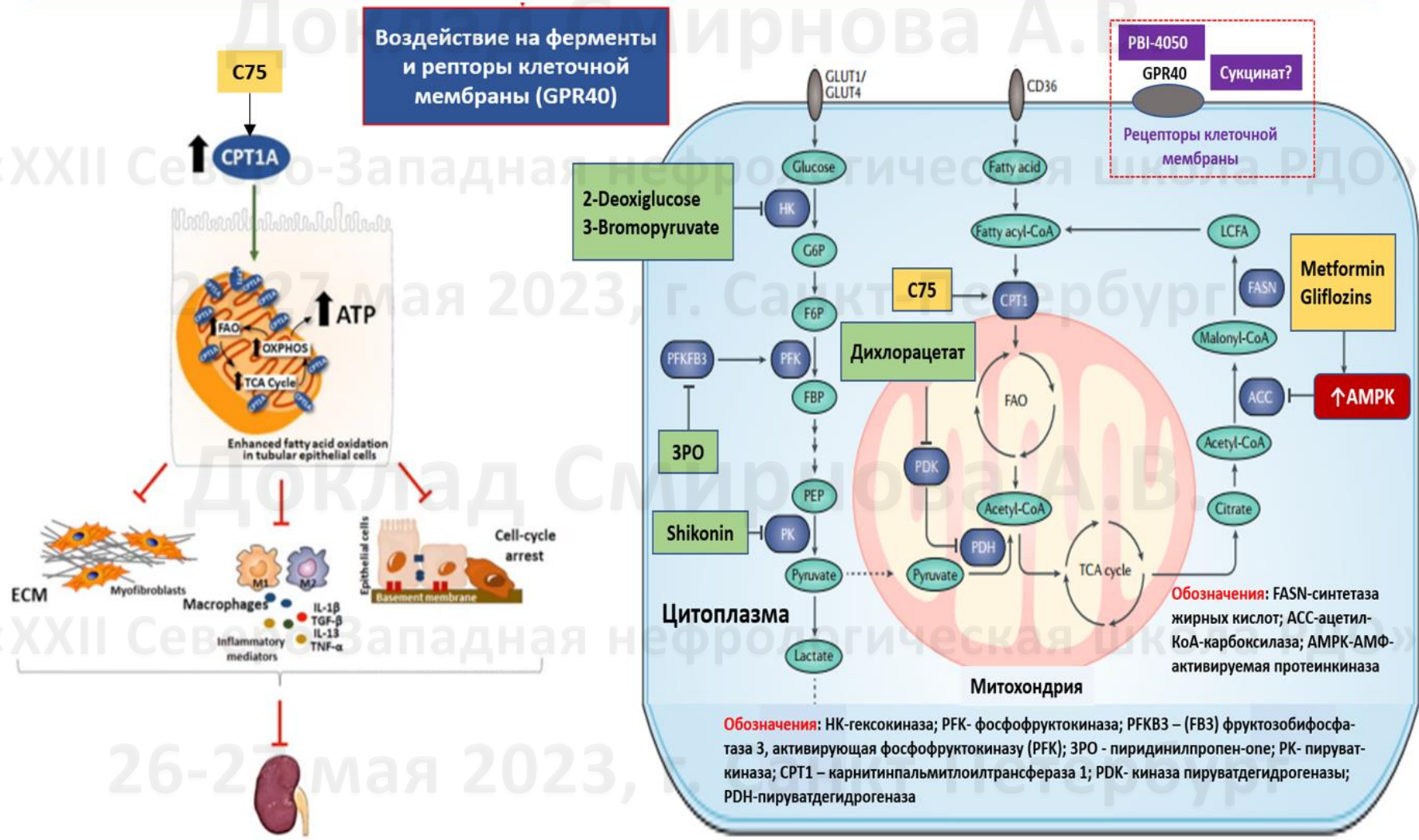
Мишени и цели антифибротической (нефропротективной) терапии



Обозначения: РААС-ренин-ангиотензин-альдестероновая система; ОЖК- окисление жирных кислот; ОКСФОС- окислительное фосфолирование; ЦПЭ- цепь передачи элетронов; ЦТК- цикл трикарбоновых кислот; СОР- свободные окисленные радикалы.

Перспективные клеточные мишени метаболического репрограммирования при почечном фиброзе

Воздействие на ферменты и репорты клеточной мембраны (GPR40)



Почечный фиброз

Ингибирование гликолиза приводит к подавлению процесса эпителиально-мезенхимального перехода, к уменьшению продукции экстрацеллюлярного матрикса фибробластами и к замедлению процесса фиброзирования почек в экспериментальных исследованиях



3-Bromopyruvate decreased kidney fibrosis and fibroblast activation by suppressing aerobic glycolysis in unilateral ureteral obstruction mice model

Yu H., et al., *Life Sciences* 272 (2021) 119206



Glycolysis inhibitors suppress renal interstitial fibrosis via divergent effects on fibroblasts and tubular cells

Wei Q., et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 316: F1162–F1172, 2019.



Inhibiting aerobic glycolysis suppresses renal interstitial fibroblast activation and renal fibrosis

Ding H., et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 313: F561–F575, 2017



Advances in energy metabolism in renal fibrosis

Wei H., et al., *Life Sciences* 312 (2023) 121033

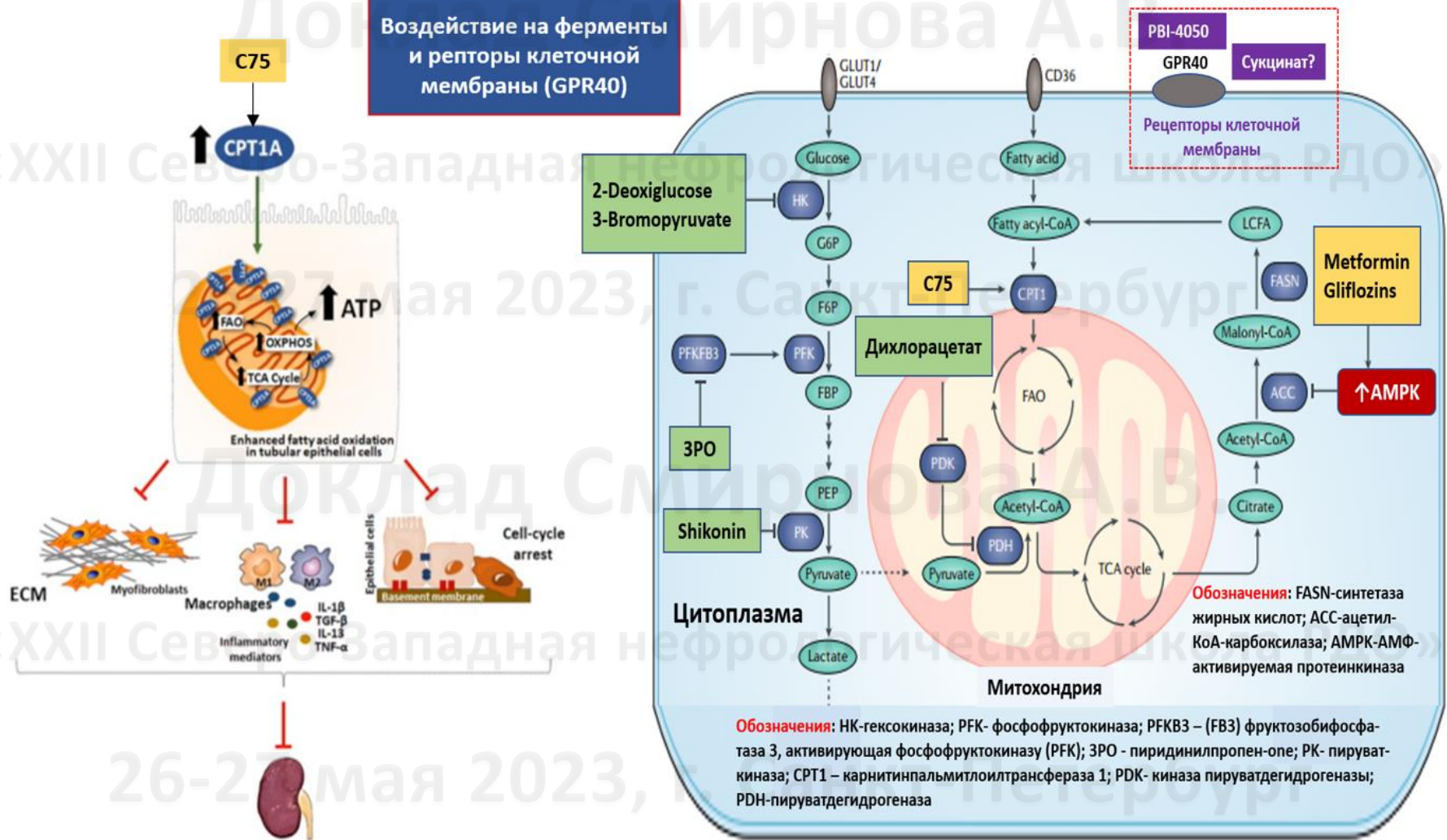
Enhanced glycolysis in the process of renal fibrosis aggravated the development of chronic kidney disease

X.-N. Yin, J. Wang, L.-F. Cui, W.-X. Fan

***Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22 (13): 4243-4251**

Перспективные клеточные мишени метаболического репрограммирования при почечном фиброзе

Воздействие на ферменты и репорты клеточной мембраны (GPR40)

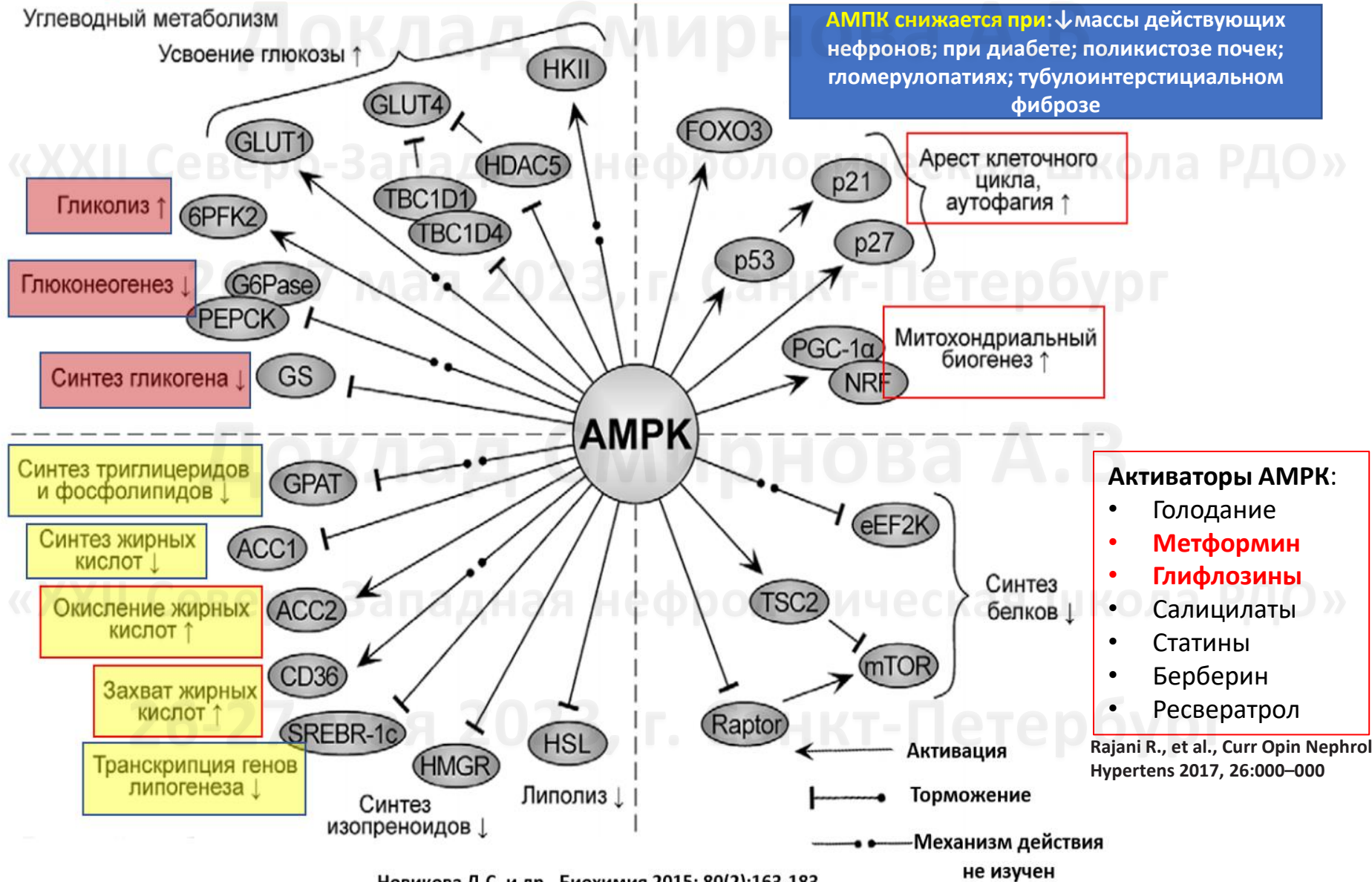


Почечный фиброз

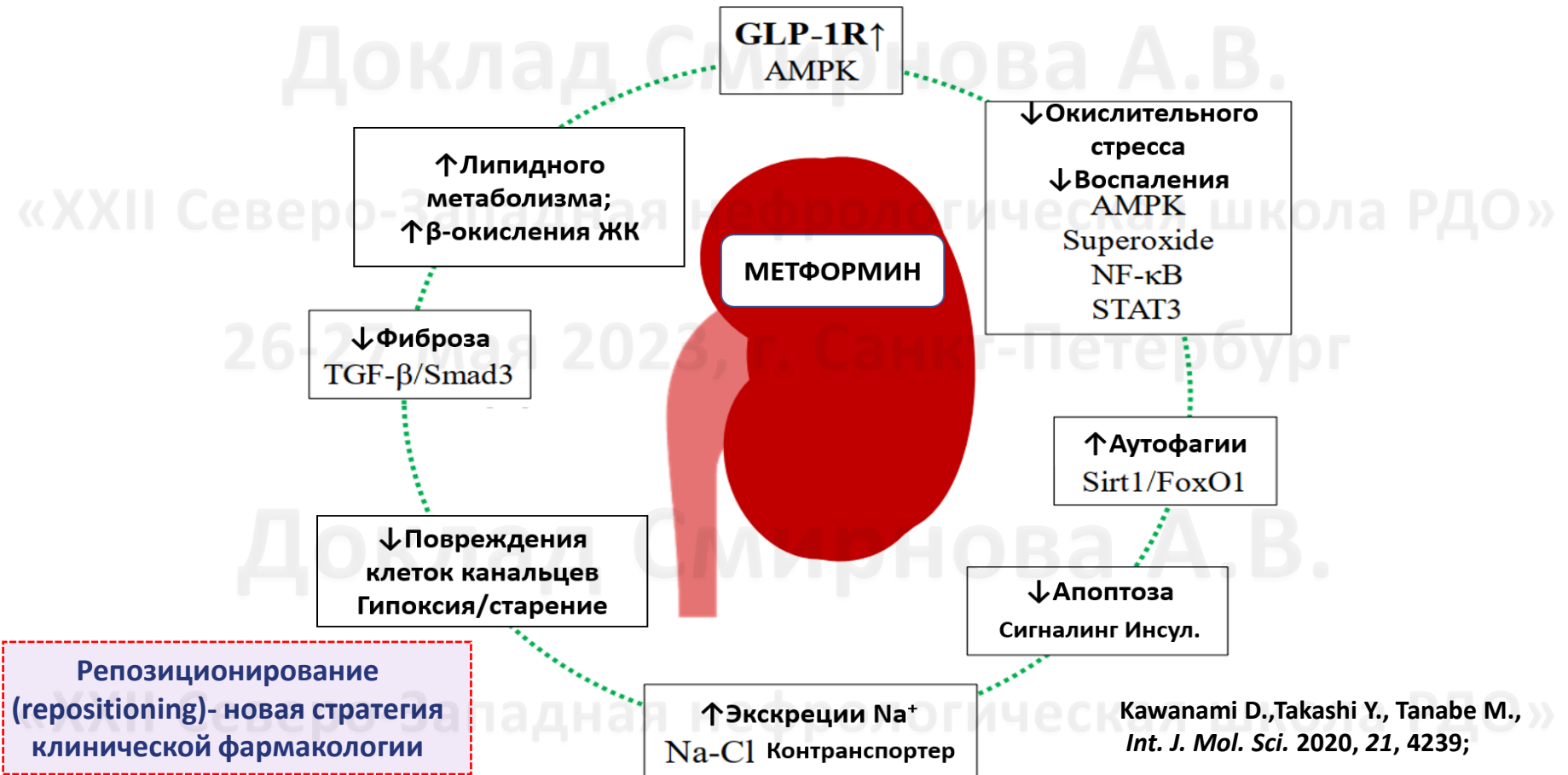
Участие АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) в различных биохимических процессах

Углеводный метаболизм

Усвоение глюкозы ↑



Механизм нефропротективного действия метформина, обусловленного увеличением активности AMPK, при диабетической болезни почек (ДБП)



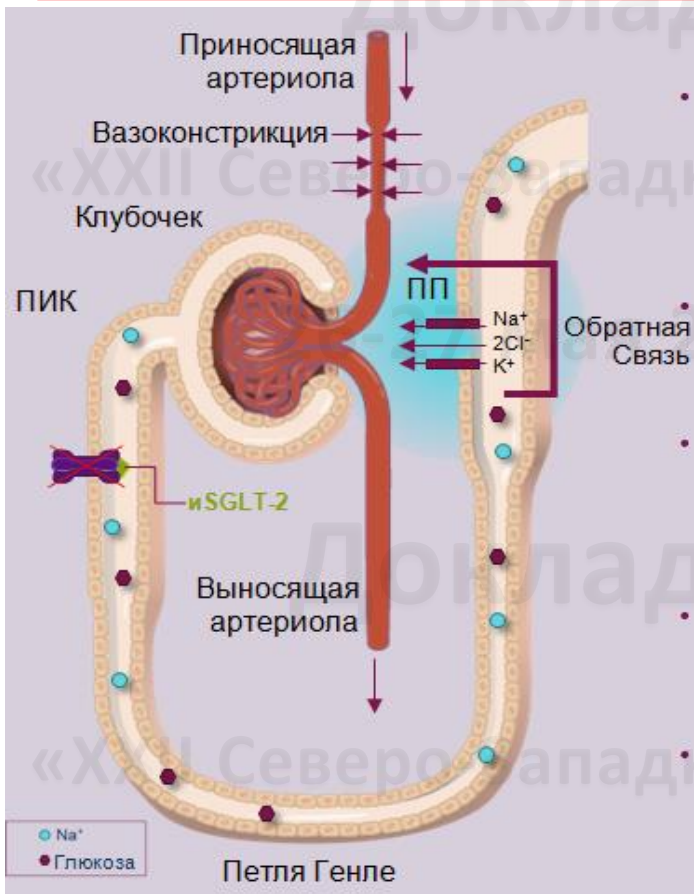
Kawanami D., Takashi Y., Tanabe M.,
Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4239;

Zhang, S. et al., *Exp. Med.* 2017, 14, 383–390; Kim, D.I. et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 2015, 584, 90–97; Borges, C.M. et al., *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2020, 318, F1229–F1236; Polianskyte-Prause, Z. et al., *FASEB J.* 2019, 33, 2858–2869; Takiyama, Y. et al., *Diabetes* 2011, 60, 981–992; Lee, M. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 29, 2326–2336; Christensen, M. et al., *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019, 35, e3091; Jiang, X. et al., *Oxid. Med. Cell Longev.* 2020, 2020, 8708236; Christensen, M. et al., *Physiol. Rep.* 2019, 7, e14141; Xu, J. et al., *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* 2020, 47, 599–608; Ren, H. et al., *Mol. Cell Endocrinol.* 2020, 500, 110628; Hashimoto, H. et al., *Metabolism* 2018, 85, 23–31; Corremans R., et al., *Kidney Int.* 2022;101:929-944

RenoMet: Metformin as RenoProtector in Non-Diabetic Patients with Progressive Chronic Kidney Disease (CKD stages 2, 3A and 3B): a multi-centre, practice-oriented, repurposing, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (KCE-17006)

Hallows K.R., et al., Association of Longitudinal Urinary Metabolic Biomarkers With ADPKD Severity and Response to Metformin in TAME-PKD Clinical Trial Participants *Kidney Int Rep* 2023;8:467-477

Достоверность факта острого снижения СКФ при назначении глифлозинов установлена, однако механизм этого явления у пациентов с СД 1-го и 2-го типов не однозначен



Сахарный диабет 1 типа

Эффекты ингибиторов SGLT-2, обусловленные активацией механизма тубулогломерулярной обратной связи, и сопряженные с натрийурезом

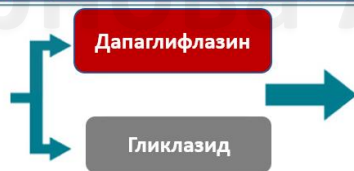
* ↓ Гломерулярной гипертензии; * ↓ Гиперfiltrации в нефроне;

* Натрийурез и ↑ диуреза; * ↓ ОЦК и, как следствие, ↓ пред- и посленагрузки на сердце; * ↓ миокардиального стресса;

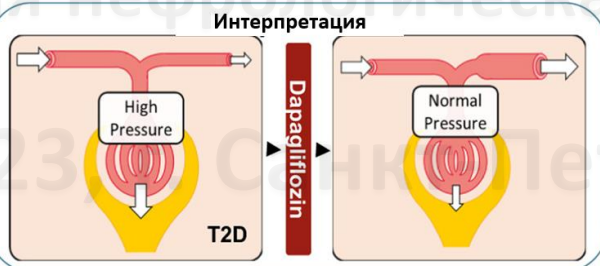
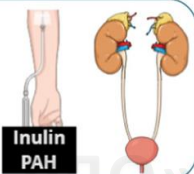
Сахарный диабет 2 типа

Почечный гемодинамический эффект ингибитора НГЛТ-2 дапаглифлозина обусловлен в большей степени постгломерулярной вазодилатацией, чем прегломерулярной вазоконстрикцией у пациентов с СД-2 типа

44 пациента
-СД тип 2
-Леченные метформ.
-Сохранная почечная функция



При контролируемой гликемии определялись почечные клиренсы



Результаты

	GFR	FF	RBF	RVR
Dapagliflozin	↓	↓	↔	↔
Gliclazide	↔	↔	↔	↔

Заключение:
Ингибирование НГЛТ-2 снижает СКФ и FF при СД-2 типа путем уменьшения сопротивления в постгломерулярной артериоле

Cherny D.Z.I., et al., *Circulation*. 2014;129:587-597;
Heerspin H.J., et al., *Circulation* 2016;134:752-772;
Kidokoro K., et al., *Circulation* 2019;140:303-315
Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. *Клин Фармакол Терапия* 2016;25(2):65-71; Кобалава Ж.Д. и др., *Кардиология* 2018;58(2):42-54; Батюшин М.М. *Росс Кардиол Журнал* 2018;58(2):42-54



Метаболическое репрограммирование – основной путь кардионефропротективного механизма действия SGLT-2-ингибиторов

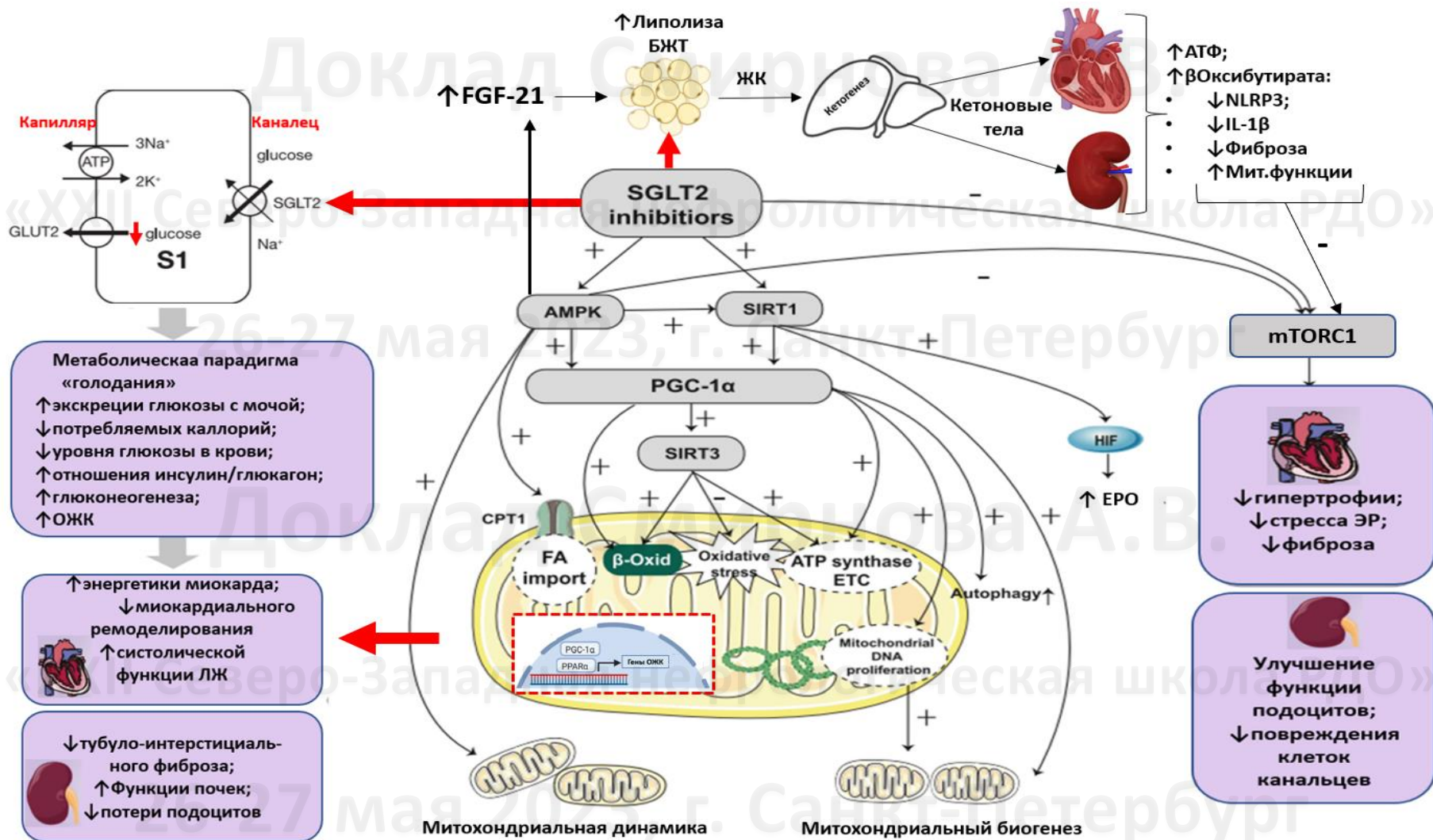


Рис. из Gao Y.M., et al., *EBioMedicine* 2022;83:104215 с изменениями и дополнениями; Perry R.J. et al., *J Biol Chem* 2020; 295(42):14379-14390; Saucedo-Orozco H., et al., *J Lipid Atheroscler* 2022; 11(1): 1-19; Packer M., *Circulation*. 2022;146:1383-1405; Kogot-Levin A., et al., *JCI Insight* 2023: e164296; Tan H., et al., *Int J Biol Sci* 2023;19:66-88; Osataphan S., et al., *JCI Insight* 2019;4(5):e123130; Tomita I., et al., *Cell Metabolism* 2020;32:404-419; Кошкиарова Е.О. и др., *Сахарный диабет* 2014;4:5-15.

Примечание: **PGC-1α** – Кофактор 1α гамма рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом

Характеристика кетогенной диеты

Нутриент	Стандартная диета (%)	Кетогенная диета (%)
Углеводы	62	3
Жиры	6	72
Белки	27	15
Энергетический состав (ккал/гр)	4,4	7,2
Жиры/углеводы + белки	0,07	4

Кетогенная диета – это режим питания с высоким содержанием жиров, несколько ограниченным потреблением белков и очень низким содержанием углеводов, который имитирует метаболизм в состоянии голодания, вызывая выработку кетоновых тел

Review > Mol Biol Rep. 2022 Oct;49(10):9749-9758. doi: 10.1007/s11033-022-07460-8.

Epub 2022 Apr 20.

Potentials of ketogenic diet against chronic kidney diseases: pharmacological insights and therapeutic prospects

Sushmita Kundu ^{# 1}, Khandkar Shaharina Hossain ^{# 1}, Akhi Moni ¹, Md Sarwar Zahan ¹, Md Masudur Rahman ², Md Jamal Uddin ^{3 4}

Affiliations + expand

PMID: 35441940 DOI: 10.1007/s11033-022-07460-8



Clinical Kidney Journal, 2022, vol. 15, no. 6, 1034–1036

<https://doi.org/10.1093/ckj/sfac103>
Advance Access Publication Date: 21 April 2022
Editorial Comment

EDITORIAL COMMENT

Can ketogenic dietary interventions slow disease progression in ADPKD: what we know and what we don't

Albert C.M. Ong ^{1,2} and Roser Torra ^{1,3}



Beta-Hydroxybutyrate, Friend or Foe for Stressed Hearts

Yuxin Chu ^{1,2}, Cheng Zhang ² and Min Xie ^{1*}



REVIEW
published: 08 June 2021
doi: 10.3389/fragi.2021.681513

Перспективные ядерные мишени (**нуклеарные рецепторы**) метаболического репрограммирования при почечном фиброзе

Воздействие на ядерные факторы транскрипции

Средства ↑ PGC-1 α :
 AICAR (5-амидоимидазол-4-карбоксамид-1- β -d-рибофуранозид)-активатор AMPK;
 ALCAR(ацетил-L-карнитин)- препарат **КАРНИЦИТИН(РФ)**
 SRT1-720- индуктор SIRT1;
 Неселективный ингибитор фосфодиэстеразы (препарат **ПЕНТОКСИФИЛЛИН**)

Фарнезоидный X-рецептор

Фенофибрат;
 Ципрофибрат;
Пемафибрат
 NCT:UMIN000042284

Nidufexor (LMB763)
 Диабетическая Нефропатия;
 NCT03804879

Обетихолевая кислота (препараты обетикс, окалива)-синтетический агонист FXR

Элафибранор
 NCT03844555

Троглитазон **X**

Циглитазон;
Пиоглитазон | NCT03471117
 Розиглитазон

↑ синтез ферментов β -окисления жирных кислот

Ядро

Обозначения: FXR- фарнезоидный X-рецептор; PGC-1 α -коактиватор α -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом; PPAR α , δ , γ - рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом α , δ , γ ; троглитазон не применяется в клинике из-за гепатотоксичности; OCTN2- органических ионов/карнитина транспортер 2.

Zhao X., et al., Nat Rev Drug Discov 2020;19(1):57-75 с изменениями и дополнениями

Почечные эффекты активации фарнезоидных X-рецепторов

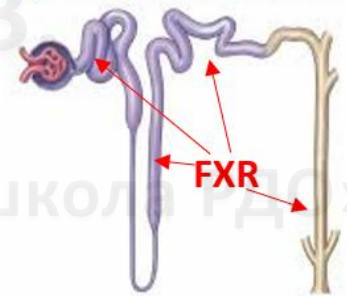
FXR

Метаболизм желчных кислот:
 ↓ синтез ЖК;
 ↓ накопления ЖК

Липидный метаболизм:
 ↓ ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС и ТГ плазмы крови;
 ↓ накопления ТГ в гепатоцитах и эпителиоцитах почки;
 ↓ синтеза ХС в гепатоцитах и эпителиоцитах канальцев почки
 ↑ конверсии бурой жировой ткани в белую;
 ↑ ОЖК за счет взаимодействия с PPARα/γ и ↑ активности CPT-1;
 ↓ экспрессии CD36 и поступления СЖК в клетку

Метаболизм глюкозы:
 ↓ гликолиза;
 ↓ глюконеогенеза;
 ↑ синтеза гликогена;
 ↑ секреции инсулина

Экспрессия FXR в почке

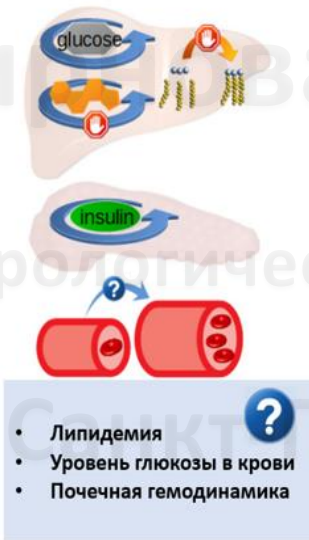
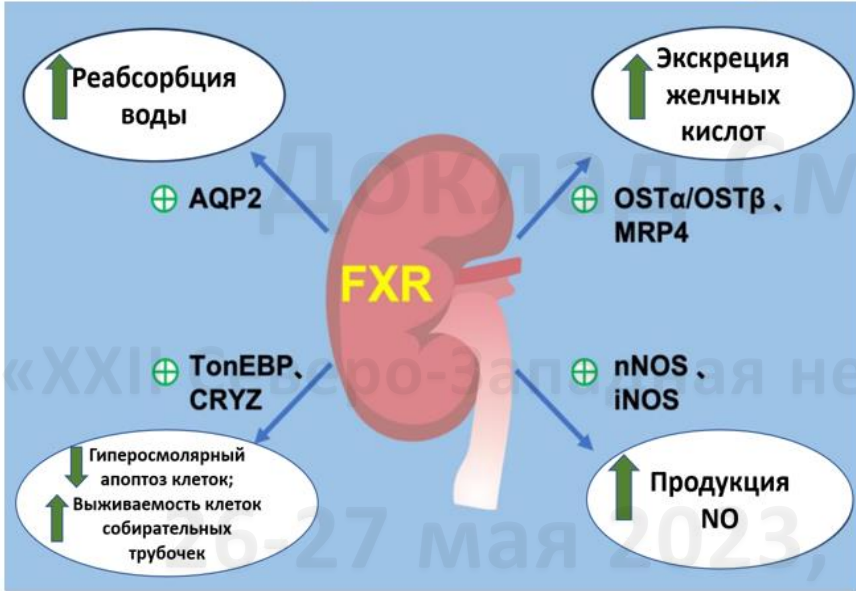


NB!



Системные эффекты

Ренальные эффекты

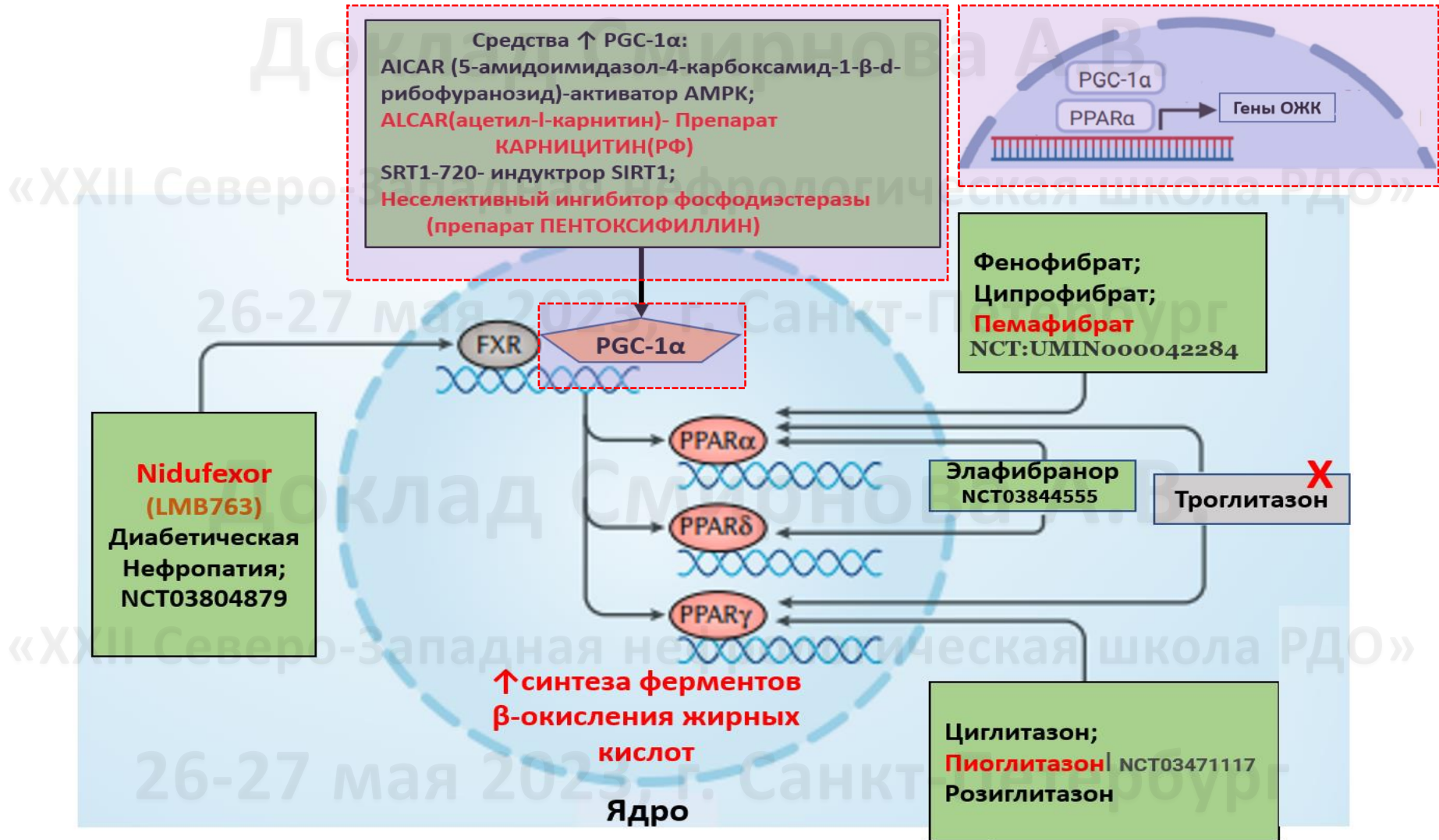


Guo Y., et al., Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2408

NCT03804879 Safety, Tolerability and Efficacy of Nidufexor in Patients With Diabetic Nephropathy 2022

Masaoutis C., Theocharis S. Expert Opin Ther Targets 2019;23(2): 107-116

Перспективные ядерные мишени (нуклеарные рецепторы) метаболического репрограммирования при почечном фиброзе



Обозначения: FXR- фарнезоидный X-рецептор; PGC-1α-коактиватор 1αγ-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом; PPARα,δ,γ- рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом α,δ,γ; троглитазон не применяется в клинике из-за гепатотоксичности; OCTN2- органических ионов/карнитина транспортер 2.

Zhao X., et al., Nat Rev Drug Discov 2020;19(1):57-75 с изменениями и дополнениями

Применение пентоксифиллина с целью нефропротекции при ХБП

<https://doi.org/10.1007/s40620-019-00607-0> Journal of Nephrology 2019

ORIGINAL ARTICLE

Alejandra Muñoz de Morales et al.,

Pentoxifylline, progression of chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular mortality: long-term follow-up of a randomized clinical trial

Meta-Analysis Dong Liu¹, Li-na Wang², Hong-xia Li¹,
Ping Huang³, Liang-bo Qu³ and Fei-yan Chen³



Journal of
INTERNATIONAL
MEDICAL RESEARCH

Journal of International Medical Research
2017, Vol. 45(2) 383–398

© The Author(s) 2017

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0300060516663094

journals.sagepub.com/home/imr

Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis



Christian Leporini et al., *Pharmacological Research* 107 (2016) 315–332

Effect of pentoxifylline on renal outcomes in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis

Chen et al. *Journal of Biomedical Science* (2017) 24:84

DOI 10.1186/s12929-017-0390-4

科技

Ministry of Science and Technology

The cost of publication in *Journal of Biomedical Science* is borne by the Ministry of Science and Technology, Taiwan.

Journal of Biomedical Science

REVIEW

Open Access

Therapeutic efficacy of pentoxifylline on proteinuria and renal progression: an update

Пентоксифиллин и нефропротекция: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 1, 2019 влияние на почечную дисфункцию и сердечно-сосудистые риски

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴, Ж.А. Муркамилова⁵, А.А. Байжигитова⁶

Резюме по использованию пентоксифиллина при хронической болезни почек

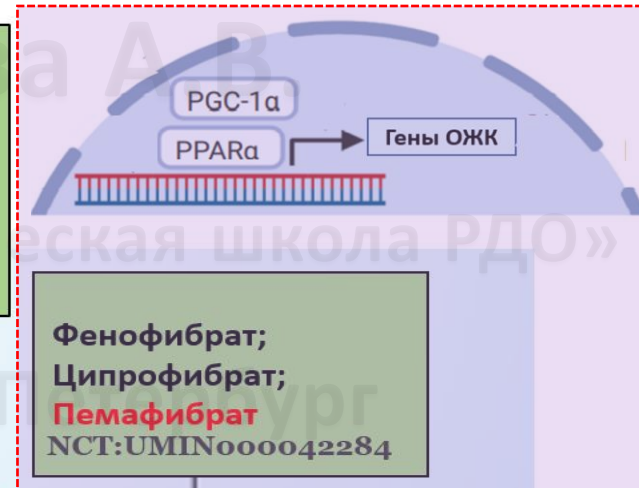
- Улучшение реологических свойств крови (\downarrow вязкости крови; \downarrow деформируемости Eг; \downarrow агрегации Eг и Tr; \downarrow тромбирования микрососудов; как результат \uparrow оксигенации тканей) – не единственный (**и не основной**) механизм действия ПТФ;
- ПТФ также обладает **антивоспалительным** (\downarrow TNF- α ; \downarrow NFkB; \downarrow IL-1 и IL-6; \downarrow ICAM-1; \downarrow MCP-1), **антипролиферативным** (\downarrow PDGF; \downarrow MAPK; \downarrow PI3-киназы; \downarrow Akt/PKB; \downarrow CyclinD1) и **антифибротическим** (\downarrow TGF- β_1 ; \downarrow Smad 3/4; \downarrow CTGF; \downarrow фибронектина; \downarrow α -SMA; \downarrow отложений коллагена 1/3) действием; \uparrow Экспрессии KLOTНО в кл. ПК и его уровня в крови;
- Off-label применяется при фибротических процессах (легочный фиброз, болезнь Пейрони, ХСН, ХБП);
- Обладает нефропротективными свойствами: \downarrow ПУ при ДН в той же степени, что и каптоприл; Особенно эффективной является комбинация ПТФ с иАПФ/аАТ₁ (\uparrow рСКФ, \downarrow ПУ, замедляется скорость прогрессирования ХБП 3-5 ст. как при наличии СД-2, так и при его отсутствии);
- У пациентов с ХБП снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (ОИМ, ТИА, инсульта);
- \uparrow Nrf2/PGC-1 α , что обуславливает \uparrow β -ОЖК и интенсификацию процесса биогенеза митохондрий, вследствие чего эффективен при лечении НАЖБП (эффективность лечения сравнима с применением пиоглитазона);
- Дозировка: в/в, начиная с 300 мг, постепенно \uparrow до 800мг; далее per os 600-1200мг в 3 приема

Aamir Al-Mosawi Aditum Journal of Clinical and Biomedical Research, 2021;2(1);
Navaro-Gonzalez J.F., et al., Diabetes Care 2018;41(8):1817-1820

NCT 03625648 Pentoxifilline in diabetic kidney disease (VAPTXRx)2021 (n=2510)

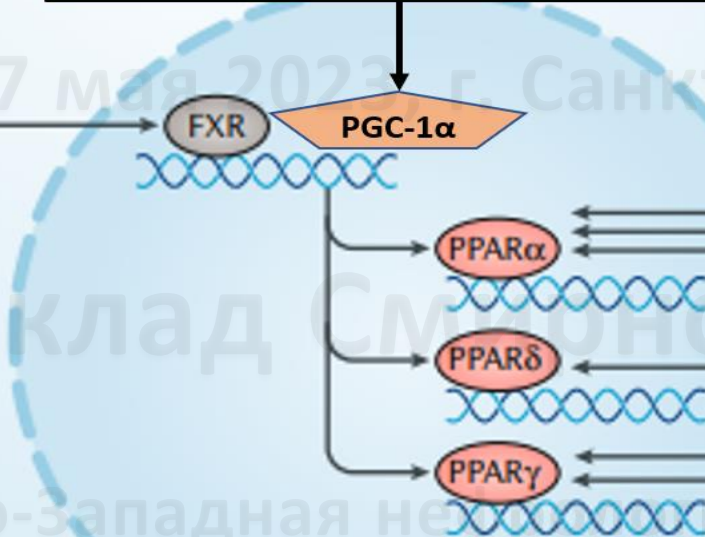
Перспективные ядерные мишени (нуклеарные рецепторы) метаболического репрограммирования при почечном фиброзе

Средства ↑ PGC-1α:
 AICAR (5-амидоимдазол-4-карбоксамид-1-β-d-рибофуранозид)-активатор AMPK;
 ALCAR(ацетил-Л-карнитин)- Препарат **КАРНИЦИТИН(РФ)**
 SRT1-720- индуктрон SIRT1;
 Неселективный ингибитор фосфодиэстеразы (препарат **ПЕНТОКСИФИЛЛИН**)



Фенофибрат;
 Ципрофибрат;
Пемафибрат
 NCT:UMIN000042284

Nidufexor
 (LMB763)
 Диабетическая
 Нефропатия;
 NCT03804879



Элафибранор
 NCT03844555

Троглитазон **X**

Циглитазон;
Пиоглитазон | NCT03471117
 Розиглитазон

Обозначения: FXR- фарнезоидный X-рецептор; PGC-1α-коактиватор 1αγ-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом; PPARα,δ,γ- рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом α,δ,γ; троглитазон не применяется в клинике из-за гепатотоксичности; OCTN2- органических ионов/карнитина транспортер 2.

Zhao X., et al., Nat Rev Drug Discov 2020;19(1):57-75 с изменениями и дополнениями

Effects of Fibrates in Kidney Disease

A Systematic Review and Meta-Analysis

Jun M., et al., *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20)

Associations of Fenofibrate Therapy With Incidence and Progression of CKD in Patients With Type 2 Diabetes

Frazier R., et al., *Kidney Int Rep* (2019) 4, 94–102

Fenofibrate Delays the Need for Dialysis and Reduces Cardiovascular Risk Among Patients With Advanced CKD

Yen Ch-L., et al., *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, Vol. 106, No. 6, 1594–1605

The Effect of Fibrates on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Studies

Hadjivasilis A., et al., *J Clin Med* 2022;11:768

Effect of Pemafibrate on Serum Creatinine in Patients with Chronic Kidney Disease

Imai E., Imai A., *JMA J* 2022;5(3):328-333

KI REPORTS
KIReports.org



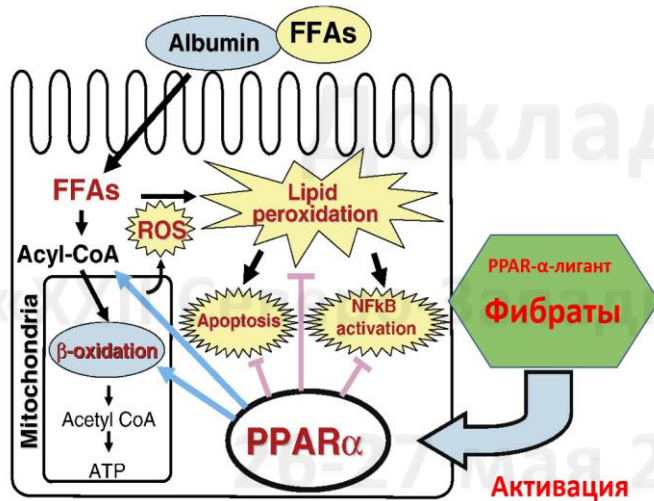
OXFORD



Journal of
Clinical Medicine

JMA
JOURNAL

Резюме по использованию фибратов у пациентов с ХБП



Плейотропные свойства фибратов

- ↓ уровней медиаторов воспаления (вЧСРБ, ФНО- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, белок хемотаксиса моноцитов)
- ↓ уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена I типа
- ↑ уровня адипонектина и чувствительности к инсулину при ГТГ
- ↓ уровней тканевого ростового фактора и остеопонтин
- ↓ альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда и миокардиофиброза
- ↓ уровня мочевой кислоты
- ↓ экспрессии циклооксигеназы-2
- ↓ уровней маркеров окислительных процессов
- ↓ уровня фибриногена

Обозначения: вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атмосфера А. Новости кардиологии 2015;3:24-28

- ↓тощаковый уровень ТГ на 15-50% (в зависимости от базального уровня), ↓ уровень ЛПНП на 8% и способствуют ↑ среднего размера отдельных частиц ЛП, делая их менее атерогенными, ↑ уровень ЛПВП на 9%;
- У пациентов ХБП и ГТГ ↓ риск нефатальных сердечно-сосудистых событий на 30% и сердечно-сосудистую смертность на 40%:
- Незначительно ↑ уровень креатинина крови (вследствие ↓ продукции вазодилатирующих простагландинов), который возвращается к исходному через 2 недели после отмены препарата. ↑ креатинина крови не сопровождается ↑ уровня маркеров поражения проксимальных канальцев почки, воспаления или интерстициального фиброза. Незначительное **↑ креатинина крови отмечается далеко не во всех случаях** и не является причиной отмены фибратов, особенно в случаях применения пемафибрат у пациентов с рСКФ 20-60мл/мин;
- У пациентов, принимающих фибраты отмечается более низкая частота прогрессии и более высокая частота регрессии альбуминурии, более медленное снижение СКФ. При продвинутой стадии ХБП назначение фибратов позволяет отсрочить начало ЗПТ на 3 месяца

Seki, M. *et al.* Design and methods of an open-label, randomized controlled trial to evaluate the effect of pemaifibrate on proteinuria in CKD patients (PROFIT-CKD: UMIN000042284). *Clin Exp Nephrol* (2023).

Тиазолидиндионы и альтернативные агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ)

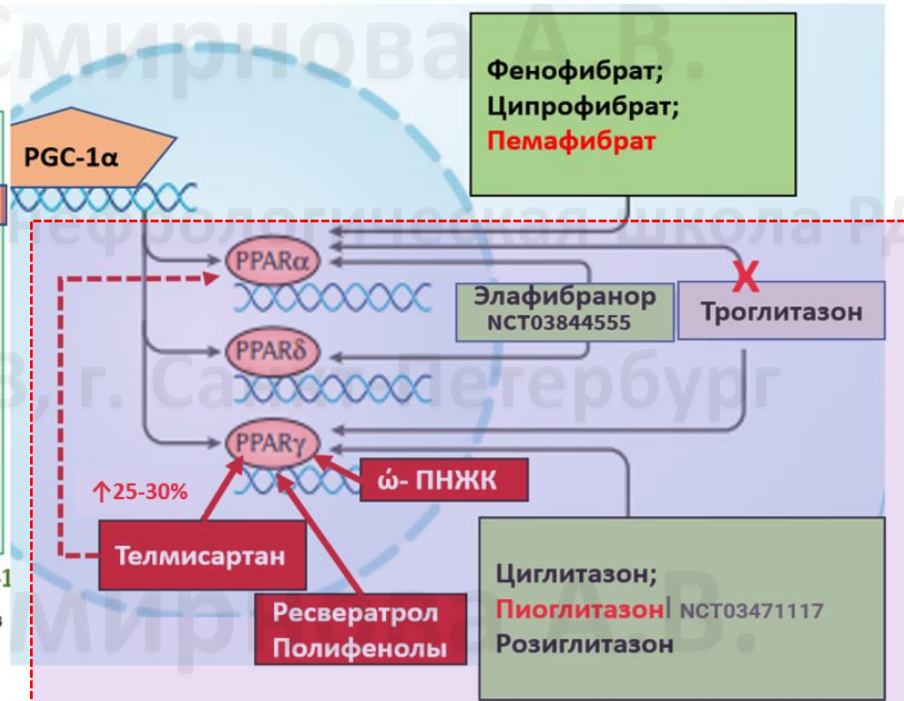
Селективность активации PPAR- γ сартанами

Блокатор рецепторов ангиотензина II	Кратность активации PPAR γ
Телмисартан	27
Ирбесартан	4
Валсартан	2
Кандесартан	2
EXP 3174 (активный метаболит лозартана)	2
Олмесартан	1
Эпросартан	1

PPAR γ - peroxisome proliferator-activated receptor- γ .

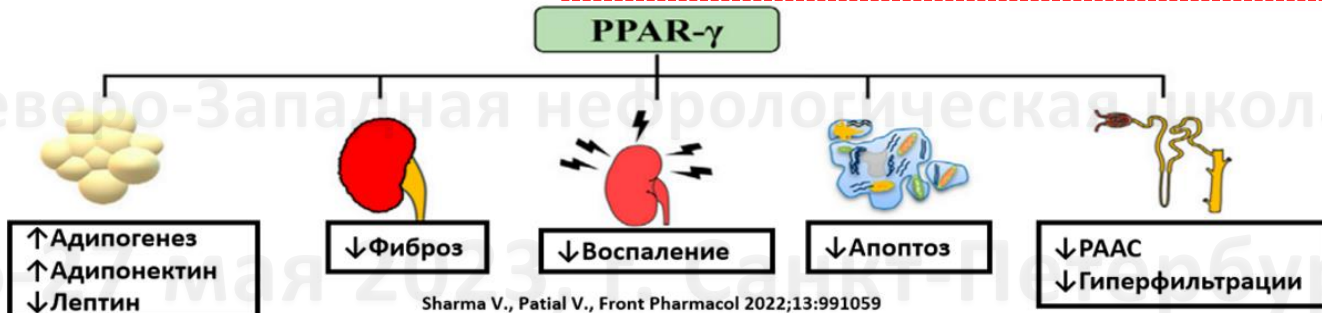
Адаптировано по Benson SC et al. Hypertension 2004;43(5):993-1

Драпкина О.М., Фомичева Е.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):650-654



Адипонектин:

- ↑ АМПК
- ↑ eNOS
- ↑ SIRT-1
- ↑ β -ОЖК
- ↓ провосп. цитокинов



Amano Y., et al., Hypertens Res. 2012;35(7):715–719; Devan A.R., et al., Biotechnol Appl Biochem 2021;1-8; Ayza M.A., et al., Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2020;13 3627–3635

NCT03471117 Pioglitazone to Reduce Sympathetic Overactivity in CKD Patients; NCT 02697617 Use of Low Dose Pioglitazone to Treat Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (PIOPKD); NCT03844555 Elafibranor Pharmacokinetic Parameters in Renal Impaired Patients

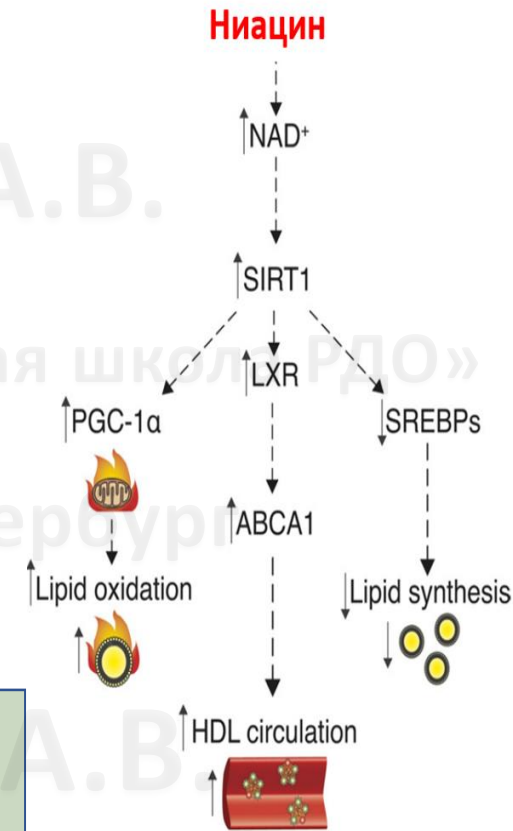
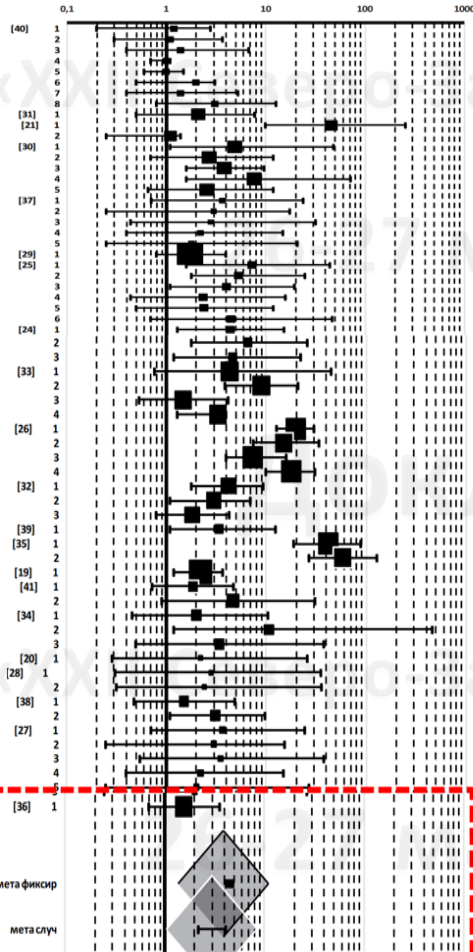
Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях

П.В. МАЗИН*, И.В. ШЕШУНОВ, Н.К. МАЗИНА *ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ 2017; 3:28-39*

Отношение шансов позитивного исхода под влиянием цитофлавина при заболеваниях ЦНС по совокупности оценочных показателей


Состав цитофлавина

Действующее вещество (основное название и синоним)	Таблетка (мг)	Ампула (мг)
Сукцинат (янтарная кислота)	300	1000
Никотинамид (никотиновая кислота, ниацин, витамин B ₃ , витамин PP)	25	100
Рибофлавин (витамин B ₂)	5	20
Рибоксин (инозин, нуклеозид пурина)	50	200



Romani M., et al., *J Lipid Res* 2019; 60:741-746





Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината

Гемодинамические эффекты содержащего сукцинат диализирующего раствора

Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора

РАСШИРЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ДИАЛИЗИРУЮЩЕГО РАСТВОРА





«Глубокое понимание молекулярных механизмов развития патологических состояний создает основу для формирования профессионального интеллекта, мышления и медицинской интуиции, которые необходимы для правильной постановки диагноза и эффективного лечения болезни»

*Масловская А.А. к.м.н., доц. каф. биохимии
Гродненского государственного медицинского
университета, 2012*



1452-1519

«Наука – полководец, а практика – солдаты»



«Ценность науки в предвидении»

В.В.Терасимов, Нач. ТШ ВС РФ, Команд. ОТВ, 2014

Насколько эти беспорные высказывания соответствуют реальной действительности ?



