

*«Если бы у меня был час на  
решение проблемы, я бы  
потратил 55 минут на  
обдумывание  
проблемы и  
5 минут на  
обдумывание  
решений»*

*Альберт Эйнштейн*



# Гиперфосфатемия: старая проблема, новые решения

Вишневский К.А.

# Старая проблема и этапы решения

[Acta Med Scand.](#) 1962 Jul;172:75-8.

**Oral aluminium hydroxide in the treatment of hyperphosphatemia and acidosis in acute and chronic renal insufficiency.**

[LINDHOLM T.](#)

[Kidney Int Suppl.](#) 1986 Feb;18:S114-9.

**Calcium carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and**

[Miner Electrolyte Metab.](#) 1986;12(5-6):314-9.

**Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients.**

[Hercz G](#), [Kraut JA](#), [Andress DA](#), [H](#) each meal and at bedtime. Calcium carbonate has recently been shown to normalize serum phosphorus levels in patients undergoing long-term dialysis.<sup>55</sup> These patients ingest an average of 8.5 grams of calcium carbonate per day (range 2.5

**Calcium carbonate is an effective control hypercalcemia.**

[Nephron.](#) 1992;60(1):6-11.

**Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lower incidence of hypercalcemia.**

[Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.](#) 1992;20(5):1193-9.

**Treatment of uraemic hyperphosphatemia with calcium acetate: a safe alternative to calcium carbonate.**

[Biagini M<sup>1</sup>](#), [Malaguti M](#), [Sicoli R](#), [Capece R](#), [Friggi A](#), [Ciaffi G](#), [Bargagna R](#).

[Am J Kidney Dis.](#) 1999 Apr;33(4):694-701.

**A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients.**

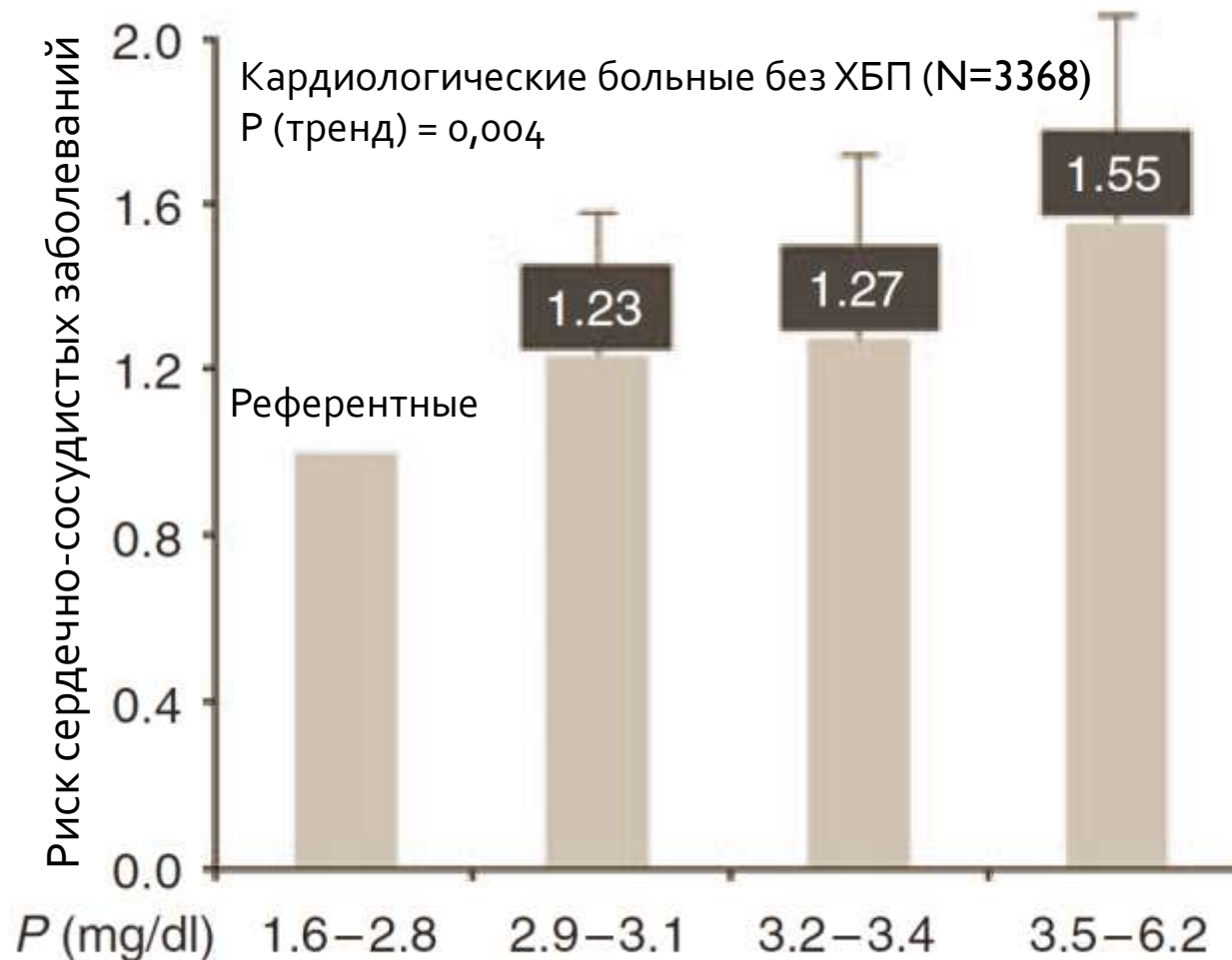
[Bleyer AJ<sup>1</sup>](#), [Burke SK](#), [Dillon M](#), [Garrett B](#), [Kant KS](#), [Lynch D](#), [Rahman SN](#), [Schoenfeld P](#), [Teitelbaum I](#), [Zeig S](#), [Slatopolsky E](#).

# Гиперфосфатемия – независимый фактор риска при ХБП

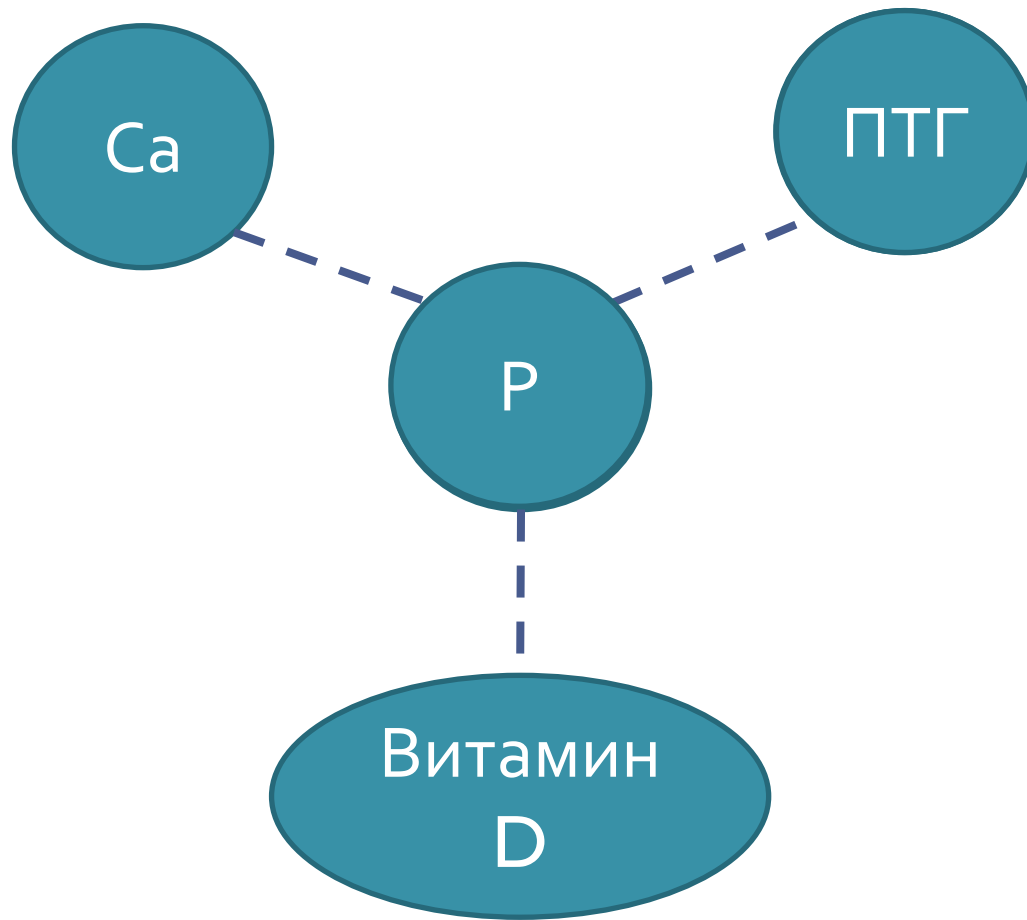


ИСТОЧНИК	N
Floege 2011	n=7,970 HD
Tentori 2008	n=25,588 ESRD on HD
Block 2004	n=40,538 HD
Gutiérrez 2008	n=10,044 beginning HD
Kalantar-Zadeh 2004	n=58,058 HD
Slinin 2005	n=14,829 HD

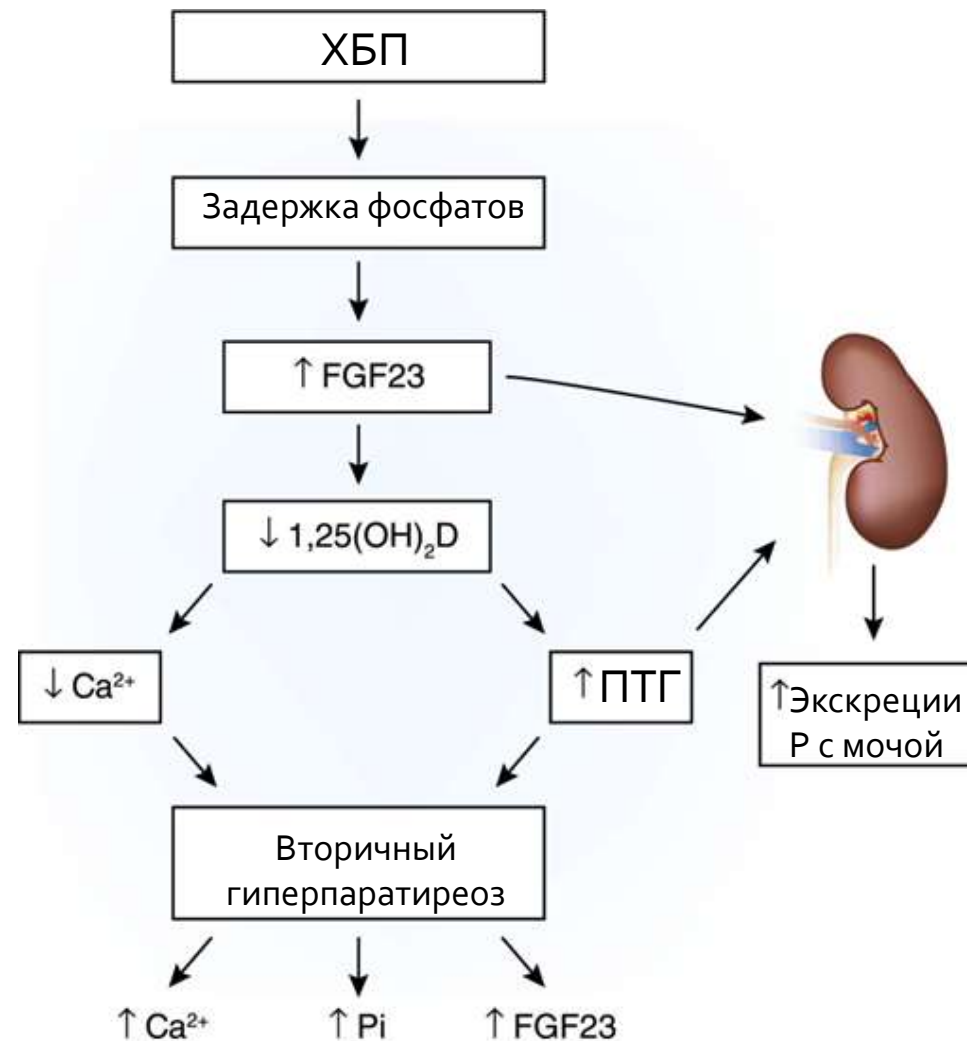
# Фосфор – независимый фактор риска. Независимо от ХБП



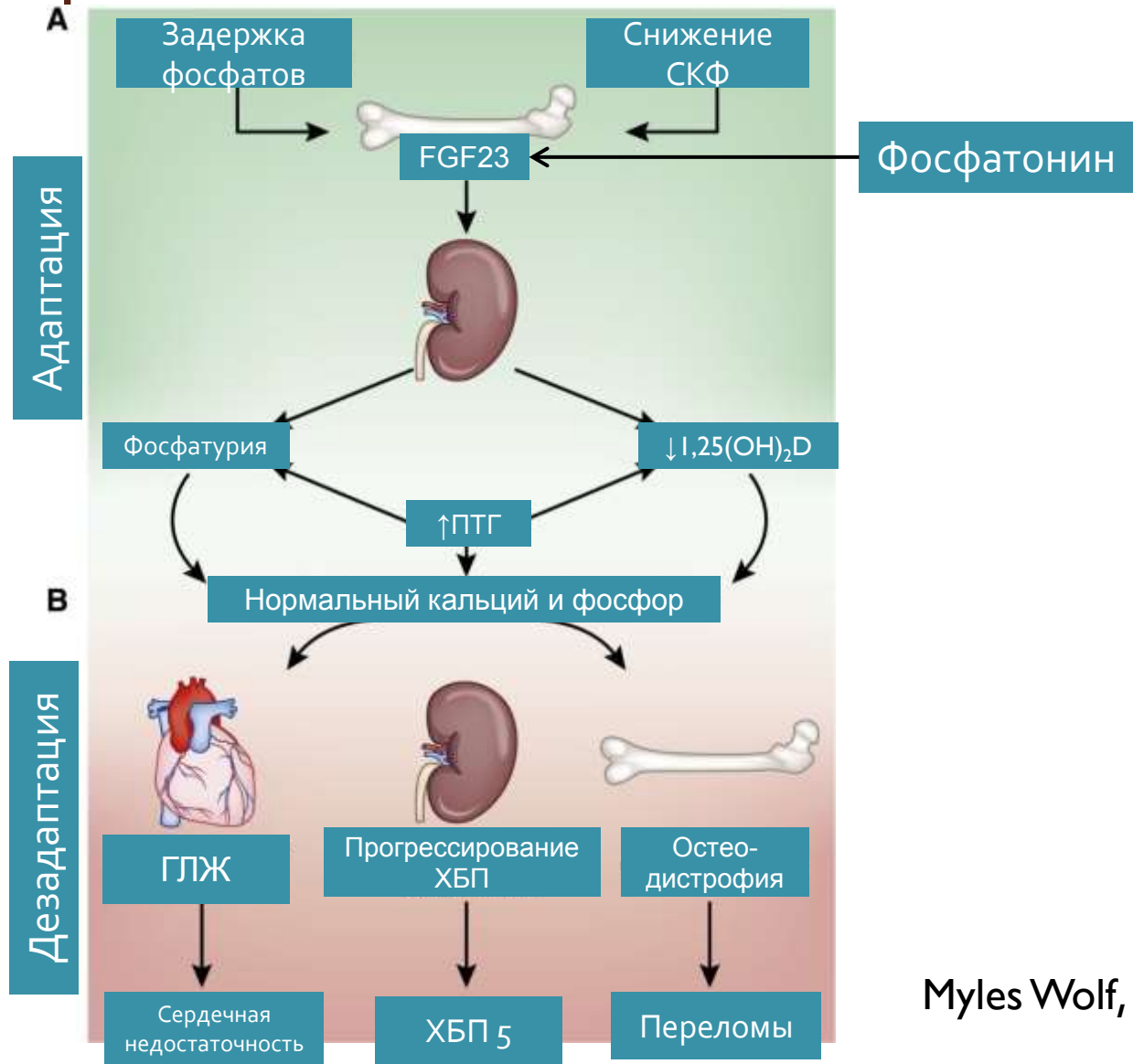
# ФТБ фармакология ЖБН-ХБП



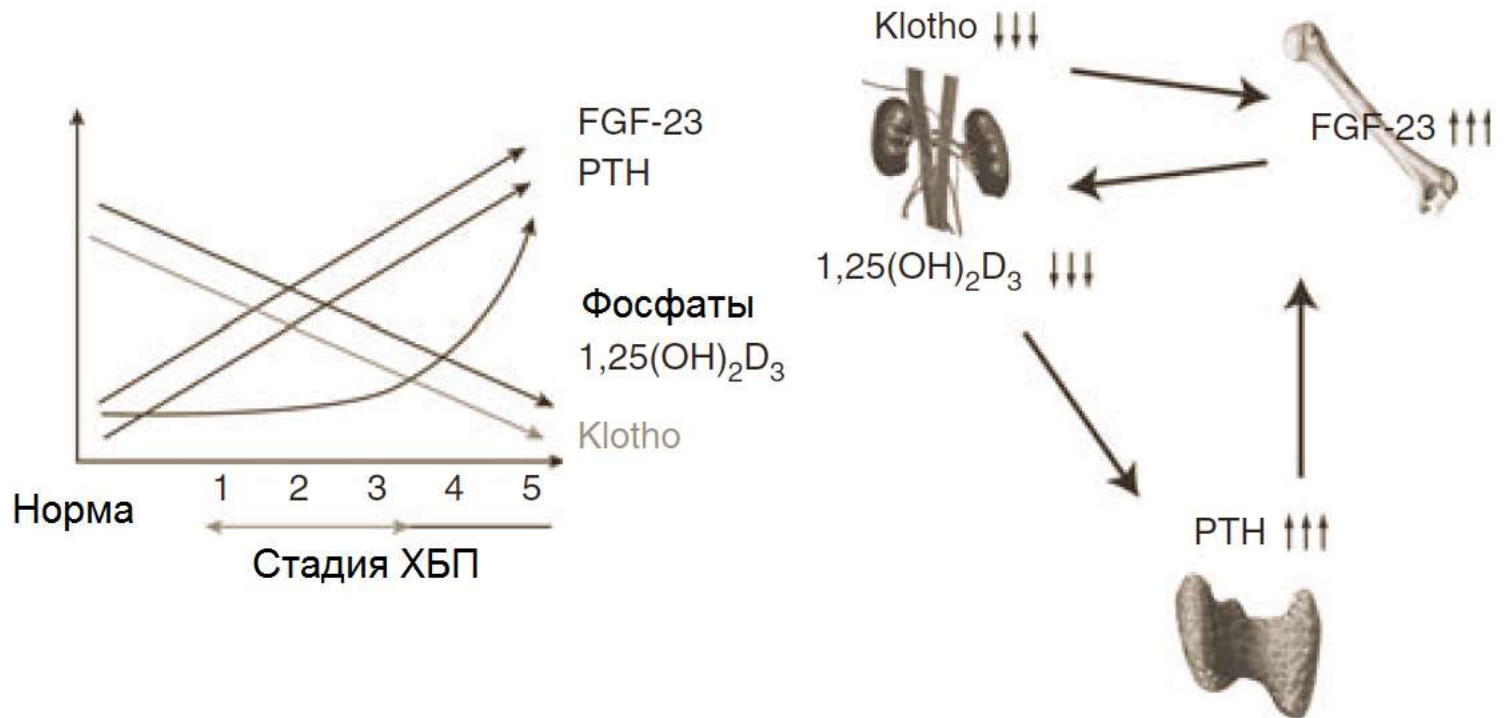
# Гиперфосфатемия – ключевой фактор прогрессирования МХН-ХБП



# Гиперфосфатемия и дезадаптация минерально-костного обмена

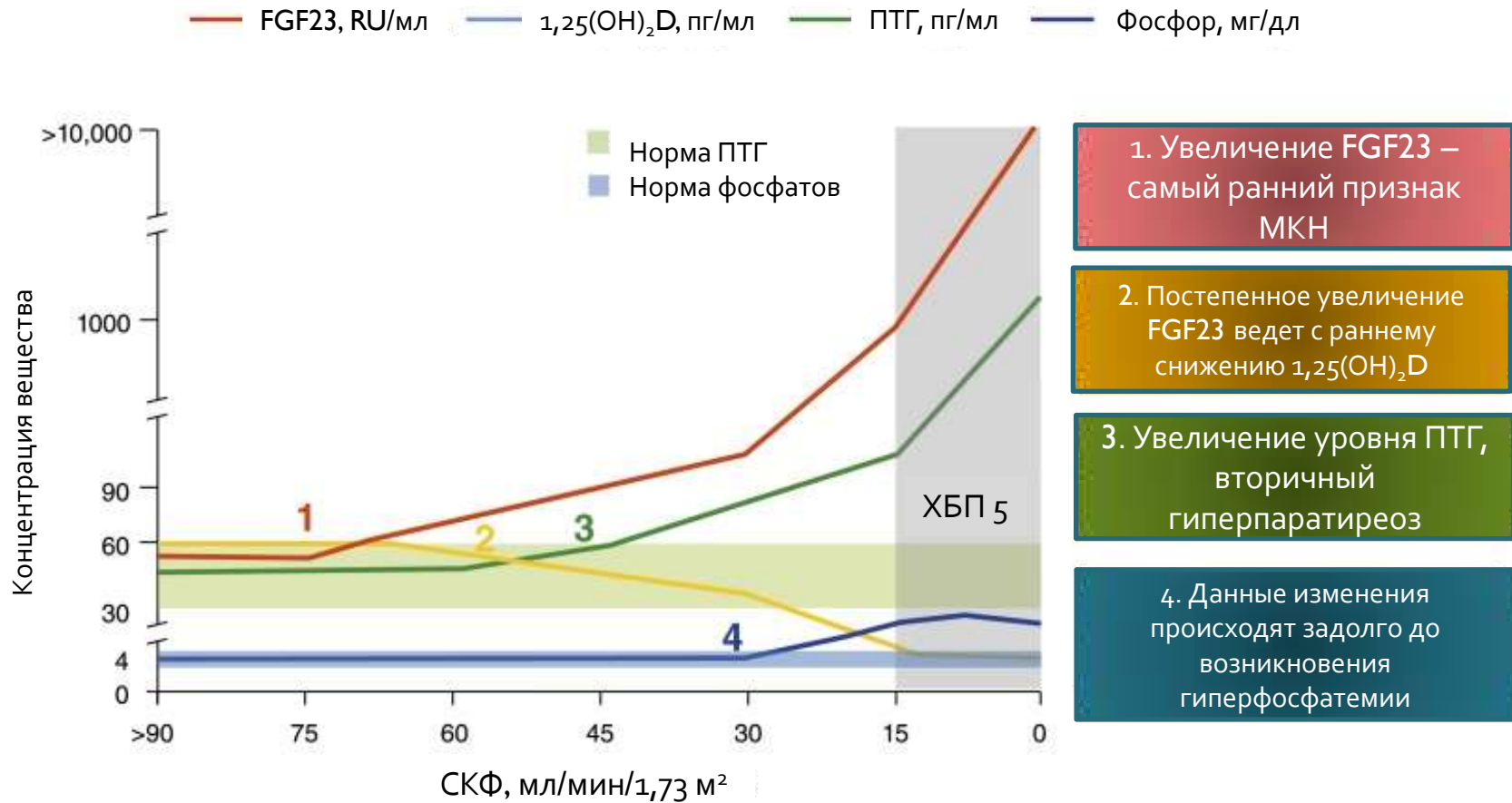


# Изменения Klotho, FGF-23, ПТГ, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и фосфатов при прогрессировании ХБП





# Патофизиология стадий МКН-ХБП



# Мифология МКН-ХБП

**Клото** –  
прядущая нить  
жизни

**Атропос** –  
перерезающая  
нить

**Лакесис** –  
определяющая  
судьбу

P?

FGF23?



Секретируемый завитой связанный белок 4 (SFRP<sub>4</sub>)

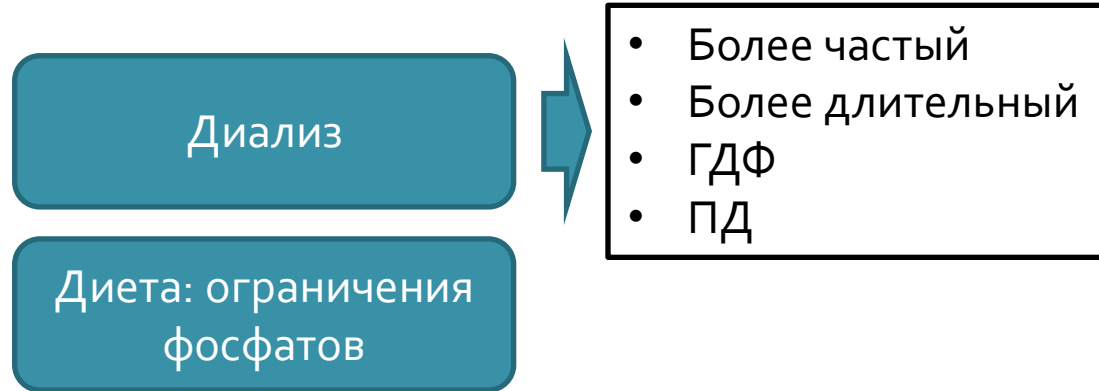
Фактор роста фибробластов 7 (FGF 7)

Матричный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE)

} фосфатонины

# Методы снижения выраженности гиперфосфатемии

- Терапия гиперфосфатемии требует комплексный подход:



## Проблемы:

- Выбор пищи с низким содержанием Р на постоянной основе
- Баланс между достаточным потреблением белков и ограничением Р
- «Скрытые» фосфаты: недостаточно полная маркировка продуктов

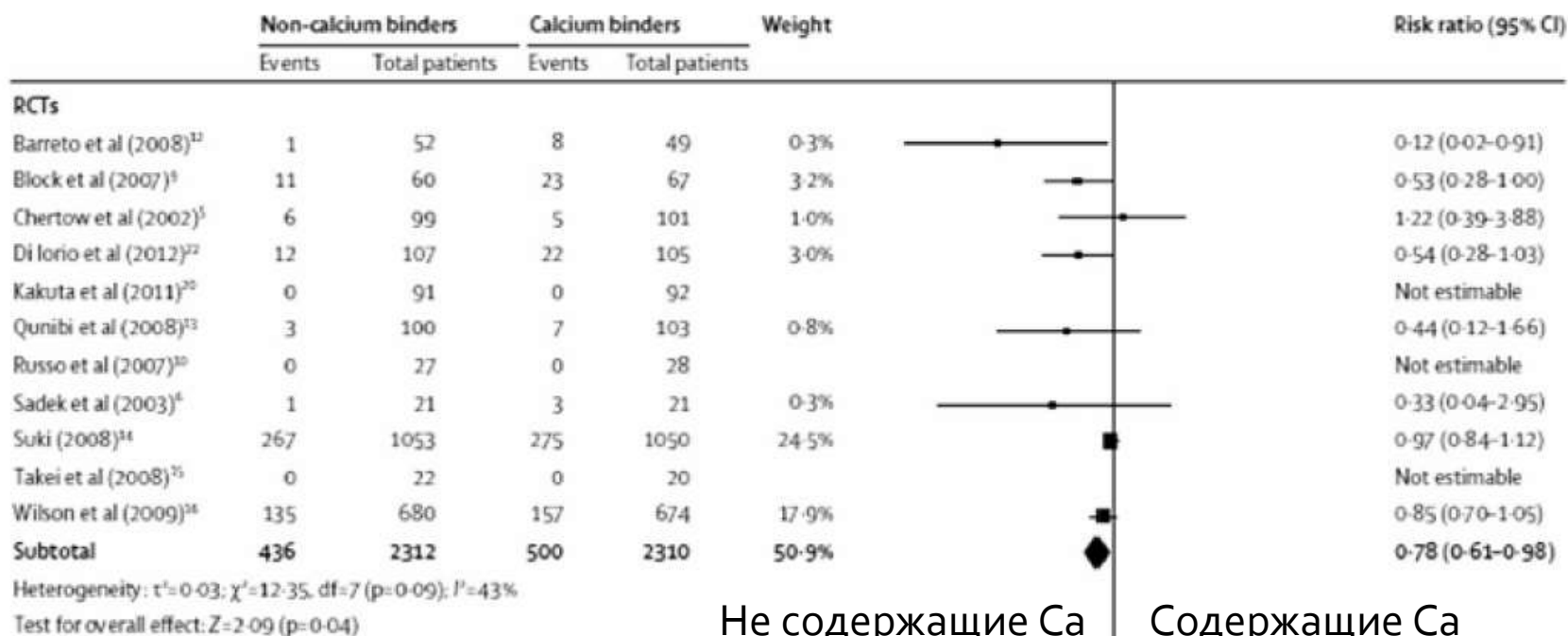
Недостаточный контроль

Фосфат-  
связывающие  
медикаменты

# Выбор фосфат-связывающего препарата

	Эффективность	Без Са	Безопасность	Накопление	Число таблеток
Алюминий					
Ацетат/ Карбонат Са					
Са-Mg					
Севеламер HCl/ Карбонат					
Карбонат лантана					
Колестилан					
Цитрат железа					
Оксигидроксид железа					

# Использование Са-содержащих Р-связывающих медикаментов



Не содержащие Са

Содержащие Са



Выживаемость на 22% ниже

# Сравнительный анализ Р-связывающих медикаментов в отношении снижения общей смертности

78 исследований (N=12,562)

<b>Sevelamer</b>					
0.50 (0.09, 2.65)	<b>Lanthanum</b>				
<b>0.39 (0.21, 0.74)</b>	0.78 (0.16, 3.72)	<b>Calcium</b>			
1.04 (0.27, 3.97)	2.08 (0.26, 16.5)	2.67 (0.63, 11.4)	<b>Iron</b>		
0.71 (0.09, 5.46)	1.42 (0.12, 17.4)	1.82 (0.23, 14.7)	0.68 (0.07, 6.40)	<b>Colestilan</b>	
0.47 (0.08, 2.59)	0.93 (0.11, 8.05)	1.20 (0.21, 6.77)	0.45 (0.08, 2.66)	0.66 (0.10, 4.29)	<b>Placebo</b>

# «Импортозамещение»

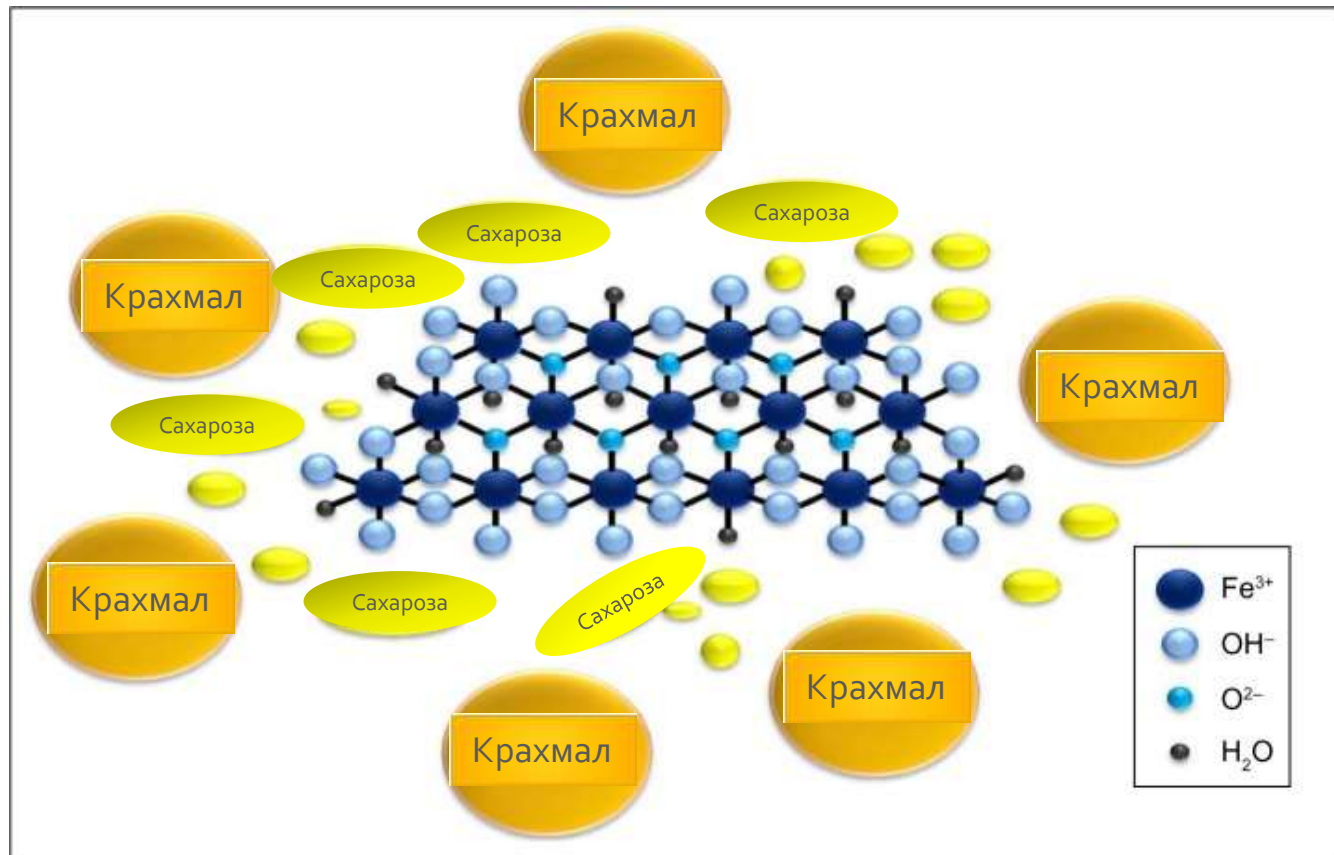


Произведено:  
Фармацевтический завод  
«Польфарма» С.А., Польша  
Расфасовано и упаковано:  
ЗАО «ФармФирма «Сотекс»,  
Россия

	Эффективность	Без Са	Безопасность	Накопление	Число таблеток
Севеламер HCl/ Карбонат					

# Новое оружие в борьбе с фосфатами: оксигидроксид железа

- Молекулярная структура оксигидроксида железа (Velphoro®, PA21) включает комплекс полинуклиарного железа (III)-оксигидроксида, сахарозу и крахмал





# РА2 I: характеристика и механизм действия

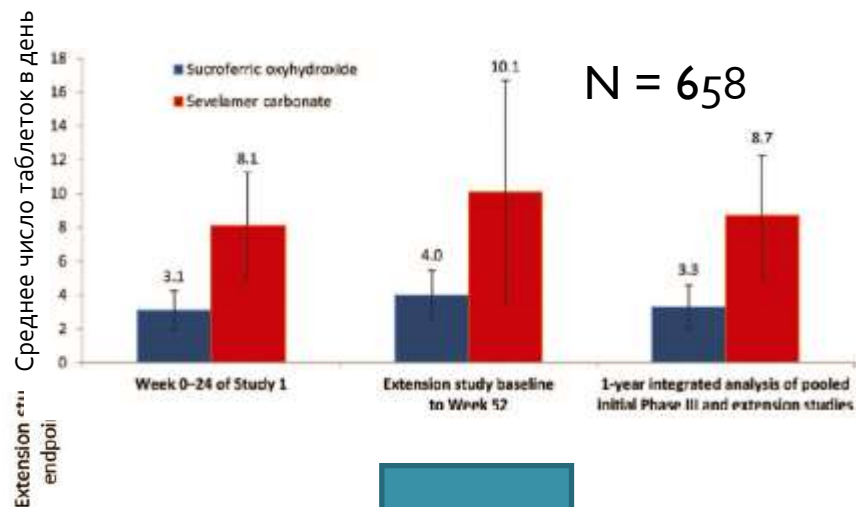
- Жевательные таблетки, 500 мг
- Полинуклиарный оксигидроксид железа (III) практически нерастворим в воде, что гарантирует отсутствие абсорбции в кишечнике
- Два механизма действия:
  - Связывание фосфатов комплексом железа (тонкая кишка)
  - Химическая реакция образования фосфата железа при низком Ph (желудок)

# Сравнение эффективности РА2I и карбоната севеламера

- Сходная эффективность...



...при меньшем числе таблеток в группе РА2I

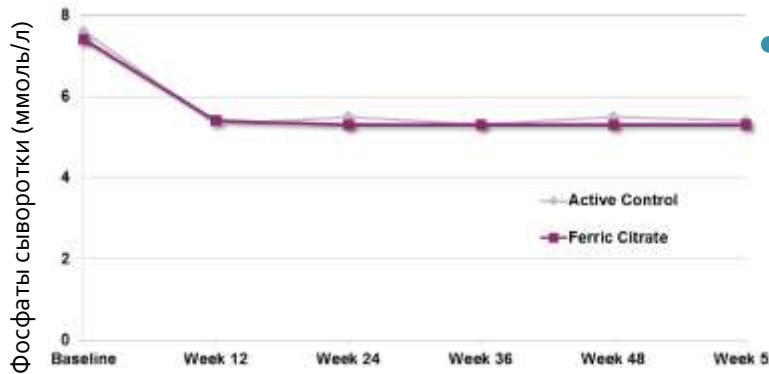


Больше приверженность терапии

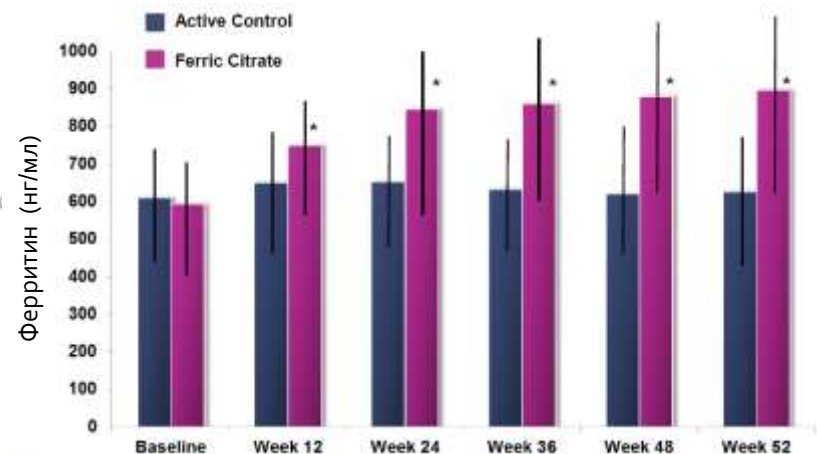
Меньше лекарственная нагрузка

# Настороженность в отношении абсорбции железа

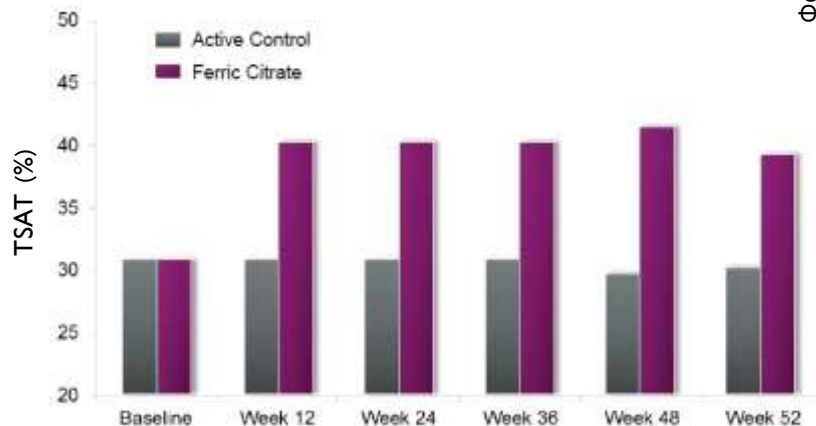
- Пример: применение цитрата железа способствовало снижению уровня фосфатов...



- ...однако также вело в увеличению ферритина...



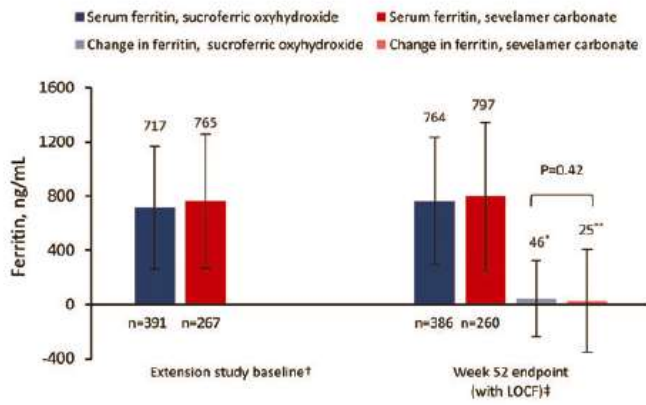
- ...и TSAT



- Что далеко не всегда нужно
- Не удовлетворяет концепции «идеального» Р-связывающего средства

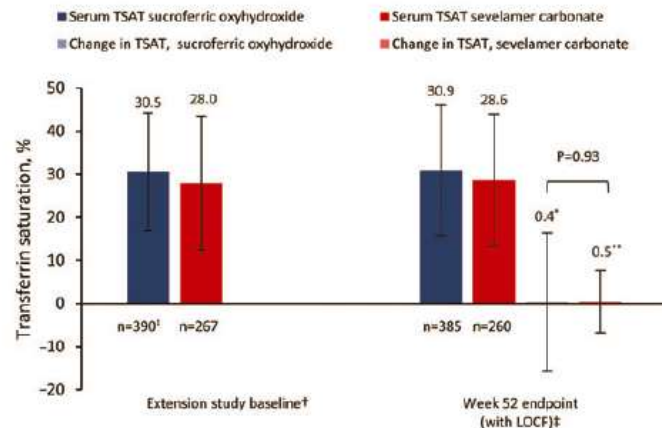
# Оксигидроксид железа не влиял на показатели обмена железа

## Ферритин



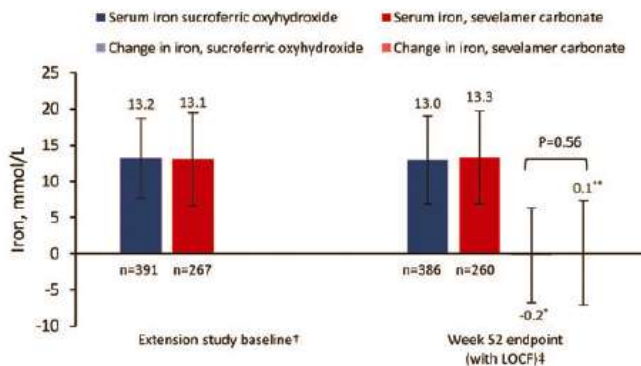
\*P=0.002 for change from baseline to Week 52  
\*\*P=0.29 for change from baseline to Week 52

## TSAT



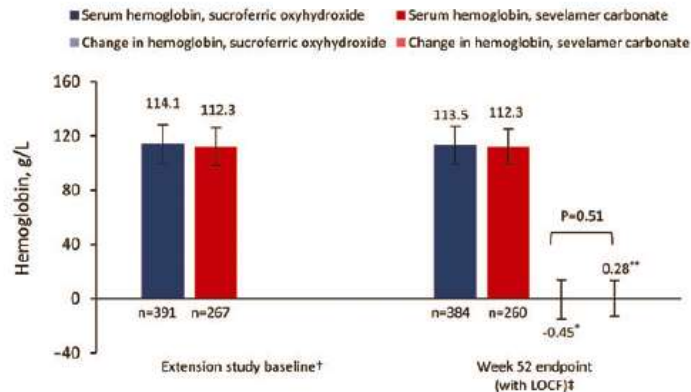
\*P=0.61 for change from baseline to Week 52  
\*\*P=0.66 for change from baseline to Week 52  
<sup>1</sup>390/391 patients in the sucroferic oxyhydroxide group had baseline ferritin measurements available  
TSAT, transferrin saturation

## Железо сыворотки



\*P=0.57 for change from baseline to Week 52  
\*\*P=0.77 for change from baseline to Week 52

## Гемоглобин



\*P=0.54 for change from baseline to Week 52  
\*\*P=0.74 for change from baseline to Week 52

# Одинаковая частота серьезных нежелательных явлений в группах РА21 и севеламера

	РА21 (N=707), %	Севеламер (N=348), %
Все НЯ	88,8%	88,8%
Все тяжелые НЯ	16,0%	17,5%
Все серьезные НЯ	26,6%	29,6%
Смерти	3,0%	4,0%
Все НЯ, приводящие к отмене ИП	20,9%	10,3%

# Частота желудочно-кишечных расстройств в группах

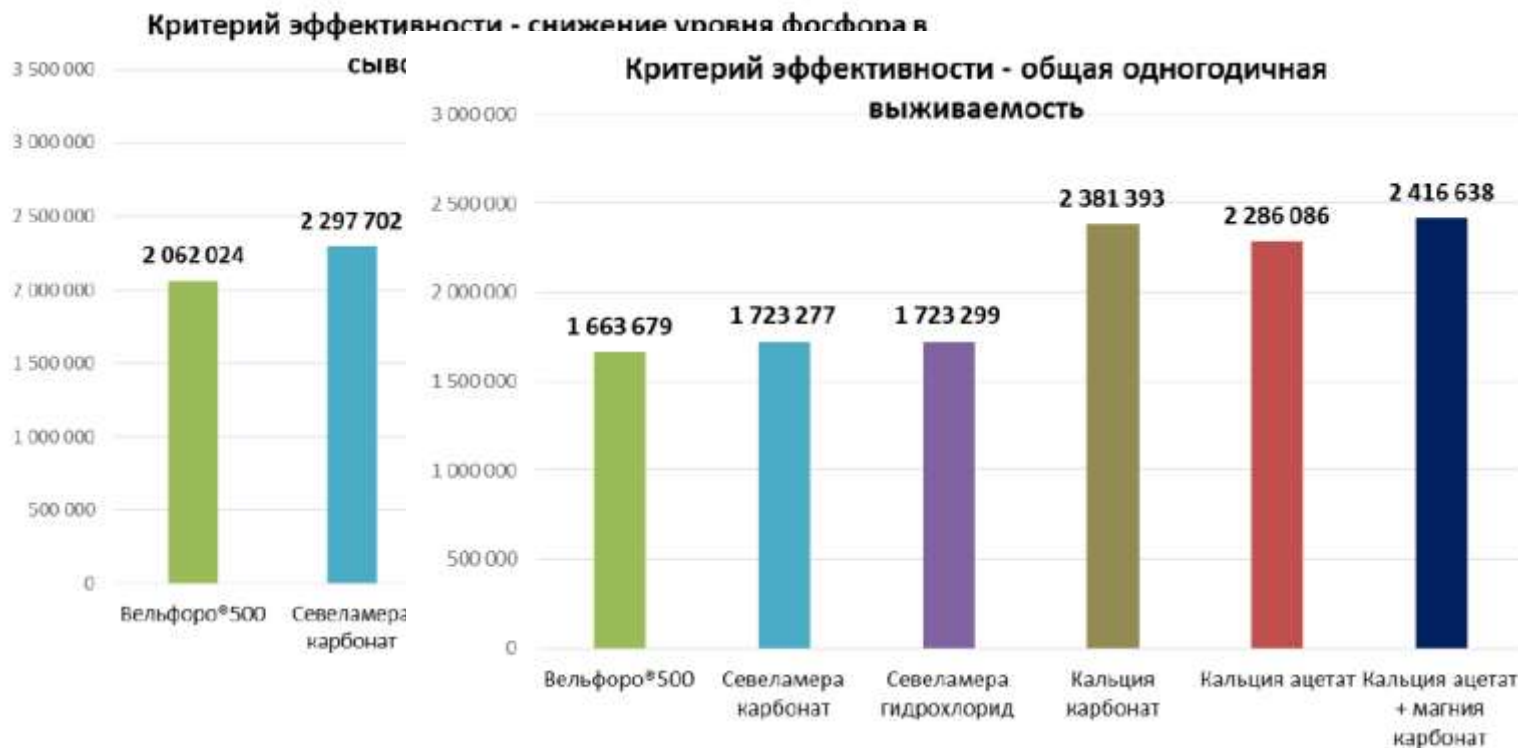
- В группе PA2I на первом этапе исследования частота желудочно-кишечных расстройств больше, однако в продленном исследовании разницы нет

	Первый этап (N=1,055)		Продленное исследование (N=658)	
	PA2I (N=707), %	Севеламер (N=348), %	PA2I (N=391), %	Севеламер (N=267), %
Все ЖК расстройства	45.1%	33.6%	25.6%	19.1%
Диарея	20.1%	7.5%	8.2%	5.6%
Обесцененность фекалий	15.4%	0.3%	0.8%	0.4%
Тошнота	7.2%	11.2%	5.9%	4.1%
Рвота	4.4%	5.5%	3.6%	4.5%
Костипация	3.8%	7.2%	2.6%	1.9%
Диспепсия	2.8%	3.2%	1.5%	2.2%
Боль в животе	5.7%	7.5%	4.1%	1.9%
Метиоризм	1.3%	2.3%	0.0%	0.0%

# Оксигидроксид железа и фармакоэкономика

- При переходе на оксигидроксид железа вместо севеламера карбоната возможно сэкономить **£1609** на протяжении жизни одного пациента

Gutzwiller FS. et al., 2015



# РА2 I : ВЫВОДЫ

- Оксигидроксид железа не менее эффективен карбоната севеламера
- Эффективность достигается меньшим числом таблеток, что ведет к большей приверженности к терапии
- РА2 I сравним по безопасности с севеламером карбонатом
- РА2 I более эффективен по сравнению с другими фосфат-связывающими медикаментами в разрезе фармакоэкономики



# Методы снижения выраженности гиперфосфатемии

- Терапия гиперфосфатемии требует комплексный подход:

Диализ

Диета: ограничения фосфатов

Фосфат-связывающие медикаменты



Активизация мышечной ткани

- Активизация кровотока и лимфооттока в функционирующих мышцах во время ГД приводит к увеличению скорости транспорта фосфатов из мышечных тканей в сосудистое русло, что ведет к повышению количества удаленных фосфатов за процедуру ГД и к уменьшению эффекта постдиализного «отскока» фосфатов

Vaithilingham I. et al., 2004

- Увеличение потребления неорганического фосфора для синтеза АТФ, необходимого для работы мышц, что потенцирует переход фосфатов из плазменного пула в клеточный, способствуя снижению концентрации фосфатов в плазме крови

Vanderthommen M. et al., 2003





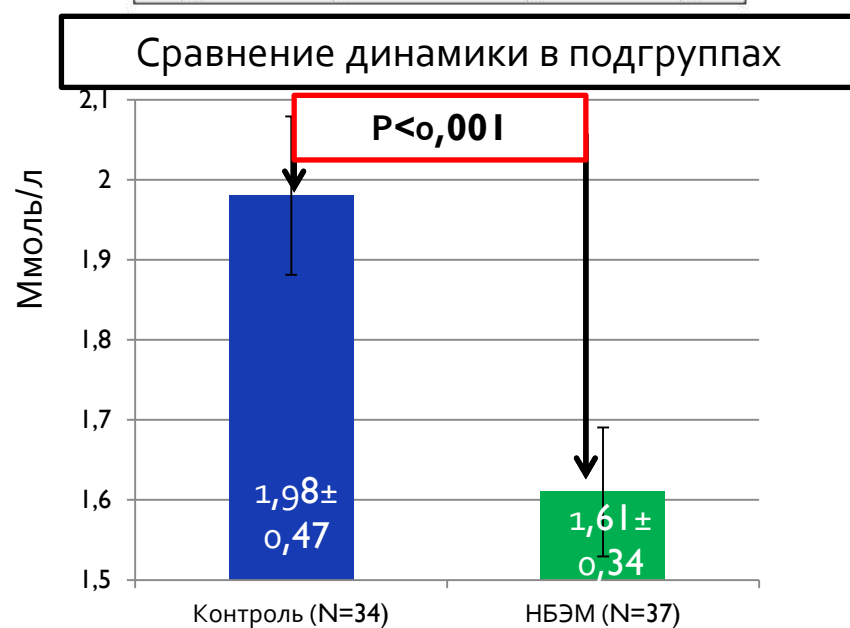
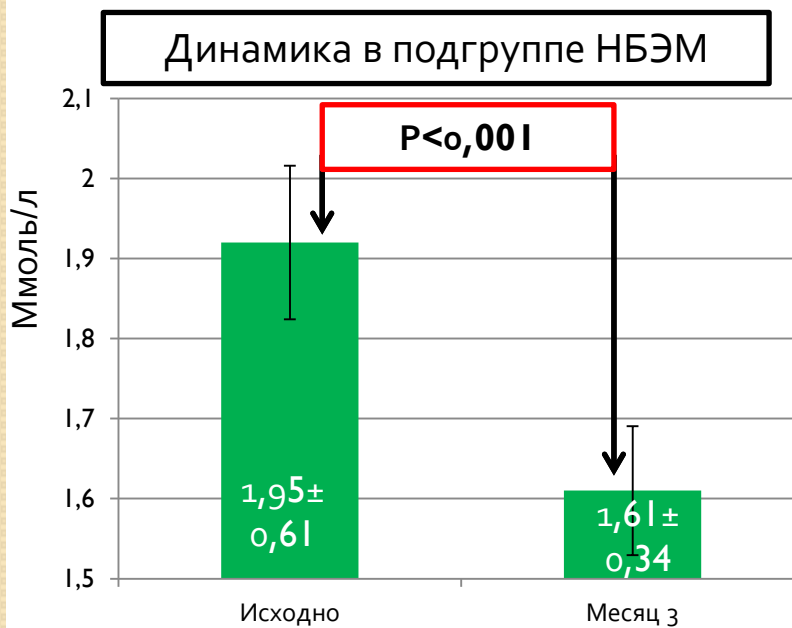
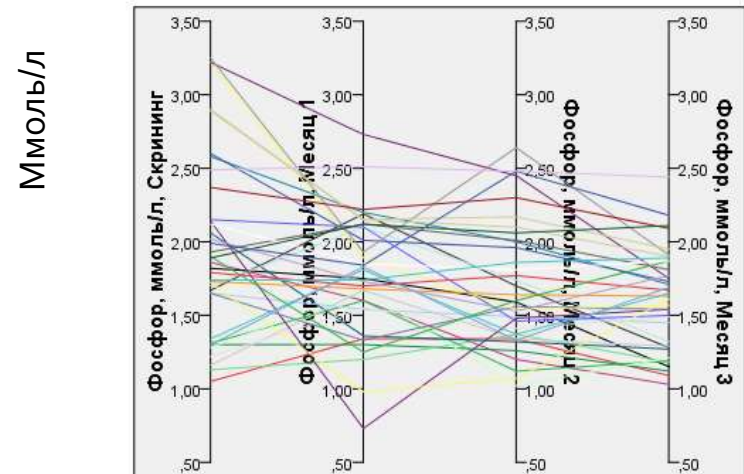
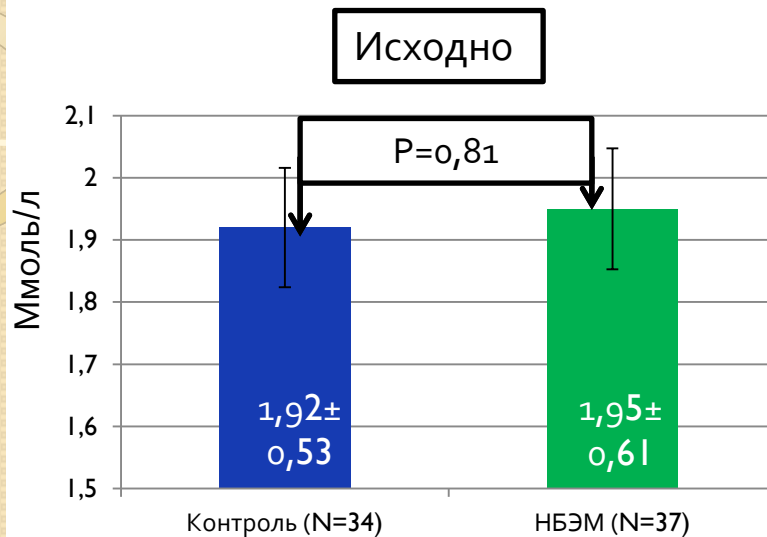
# Динамика уровня С-реактивного белка, фосфатов сыворотки крови и показателей опросника качества жизни KDQoL-SF на фоне ДФН с использованием велотренажера во время ГД

Параметр	Опытная подгруппа ДФН (N=10)		Контрольная подгруппа (N=11)		Относит. размер эффекта	p
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев		
In СРБ, (мг/л)	1,12±0,61	-0,25±0,23	1,23±0,53	0,13±0,25	-1,52	<0,05
Фосфаты сыворотки, моль/л	1,76±0,44	-0,24±0,31	1,81±0,34	0,06±0,34	-0,88	<0,05
<b>Опросник KDQoL-SF</b>						
Жизнеспособность	62,2±15,3	3,4±11,3	56,7±15,6	-5,8±8,1	0,91	<0,05
Физический компонент	41,0±8,4	2,9±4,2	39,9±10,2	-1,25±4,75	0,89	<0,05



# Влияние НБЭМ на уровень неорганических фосфатов сыворотки крови

Индивидуальная динамика в подгруппе НБЭМ, N=37



# Война с фосфатами продолжается

