



Расширять  
ВОЗМОЖНОСТИ-

гораздо увлекательней, чем  
сокращать потребности



Гиперфосфатемия: сужение целевых диапазонов - расширение терапевтических возможностей

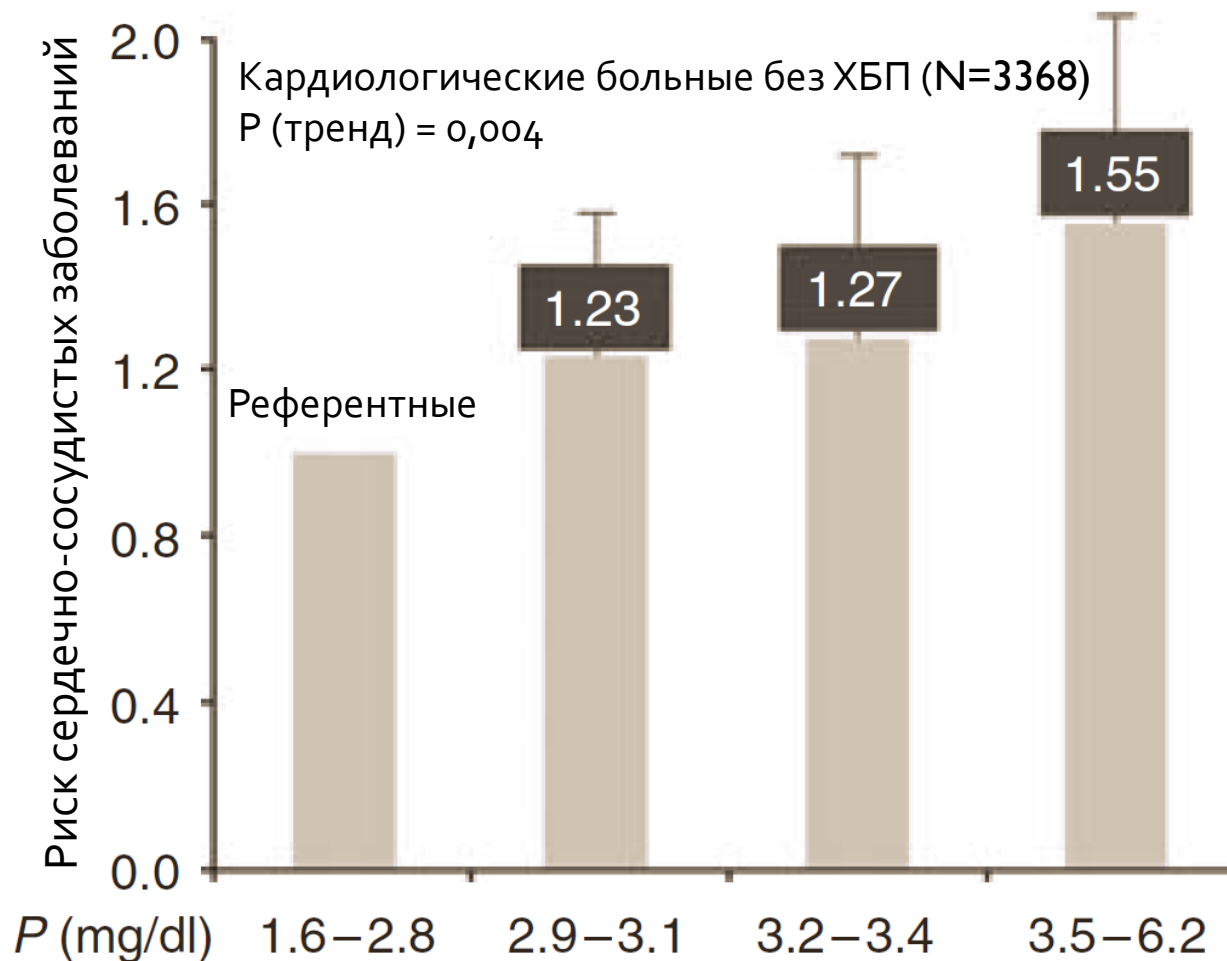
Вишневский К.А.

# Гиперфосфатемия – независимый фактор риска при ХБП

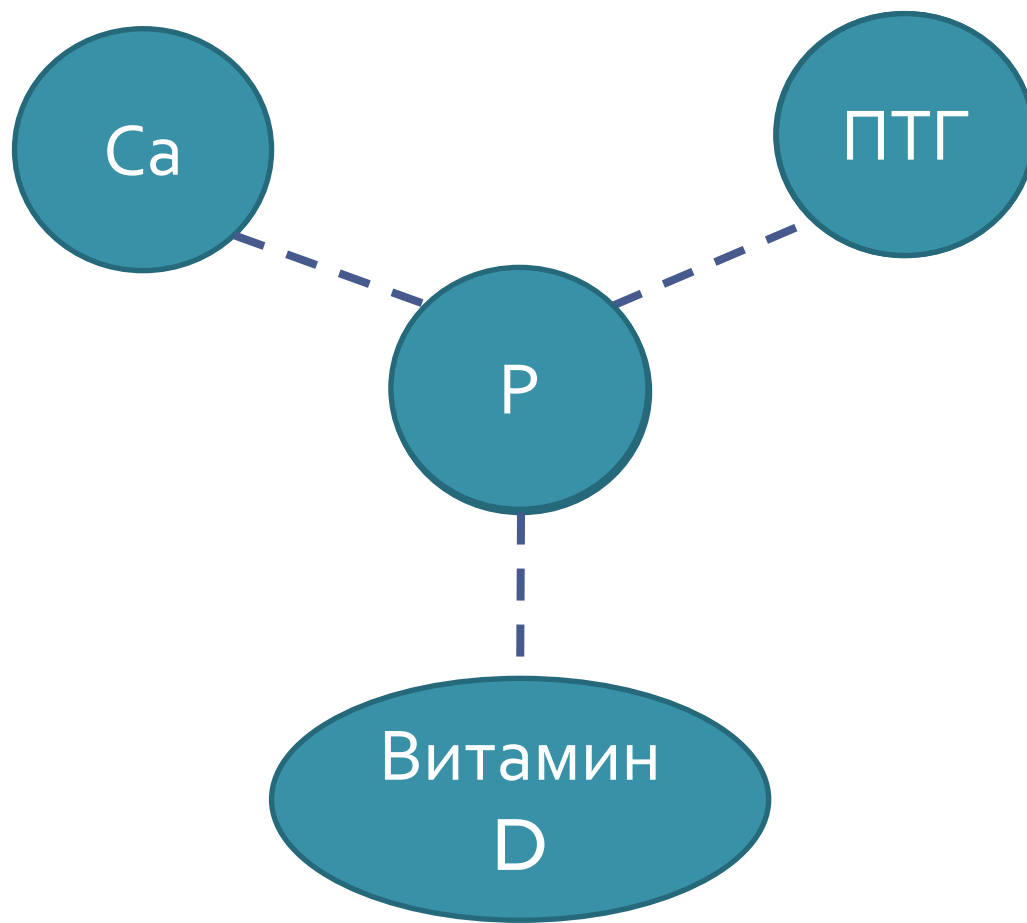


ИСТОЧНИК	N
Floege 2011	n=7,970 HD
Tentori 2008	n=25,588 ESRD on HD
Block 2004	n=40,538 HD
Gutiérrez 2008	n=10,044 beginning HD
Kalantar-Zadeh 2004	n=58,058 HD
Slinin 2005	n=14,829 HD

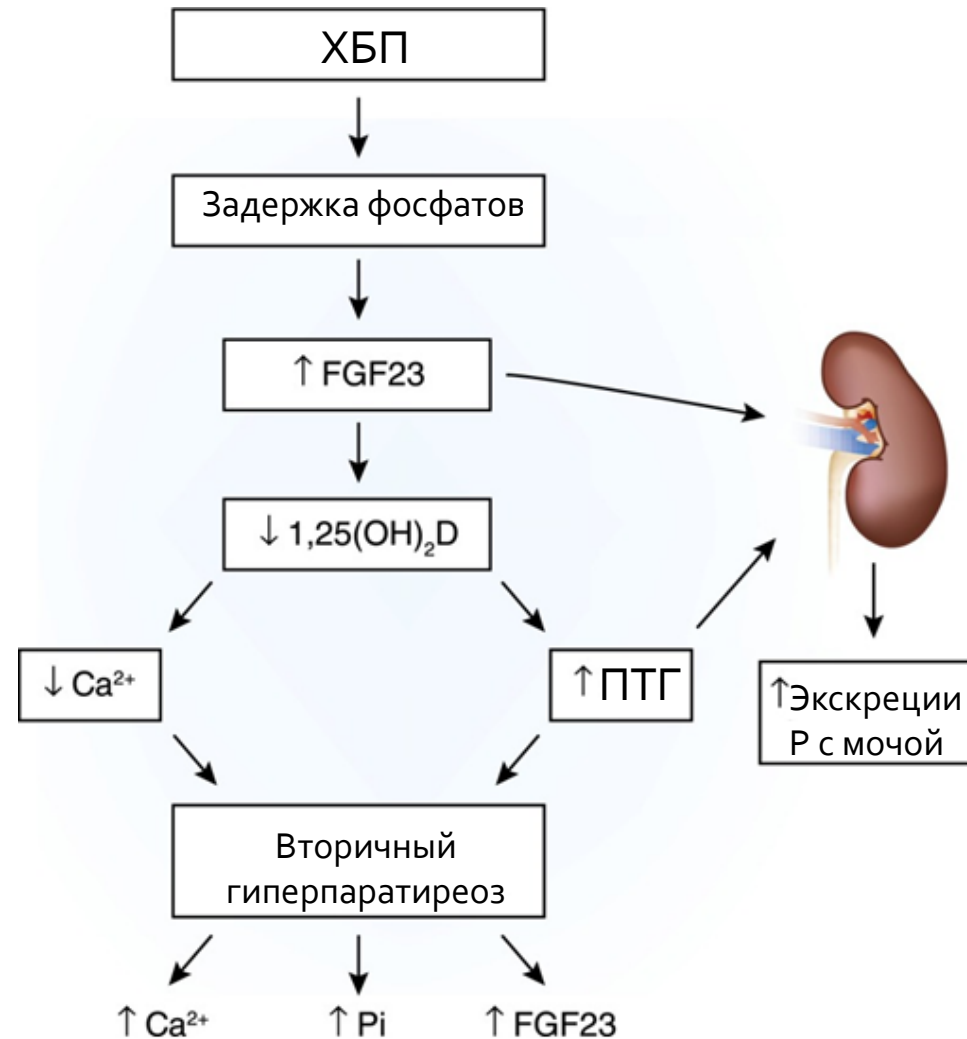
# Фосфор – независимый фактор риска. Независимо от ХБП



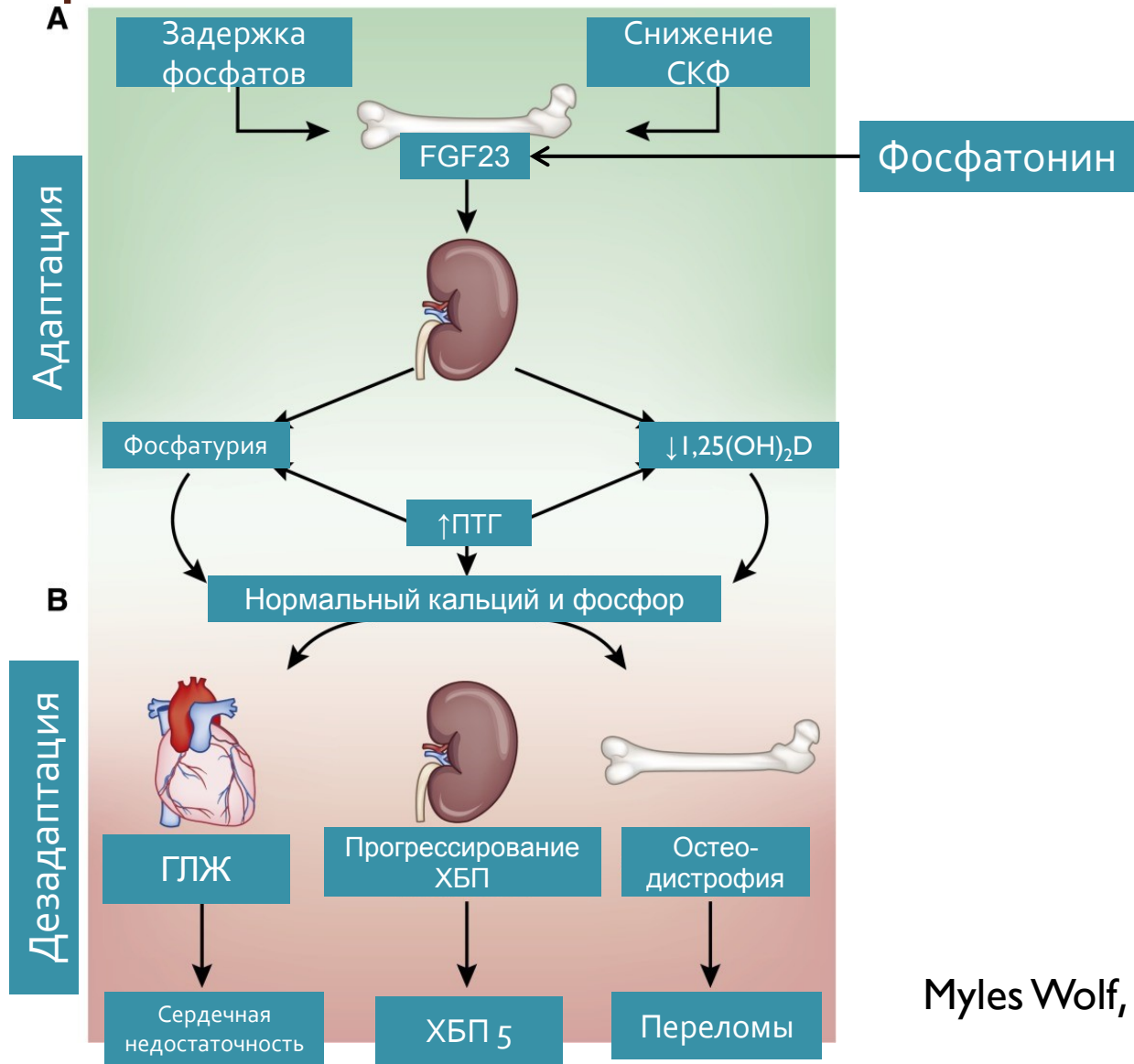
# Фосфорные и ЖВР-ХБП



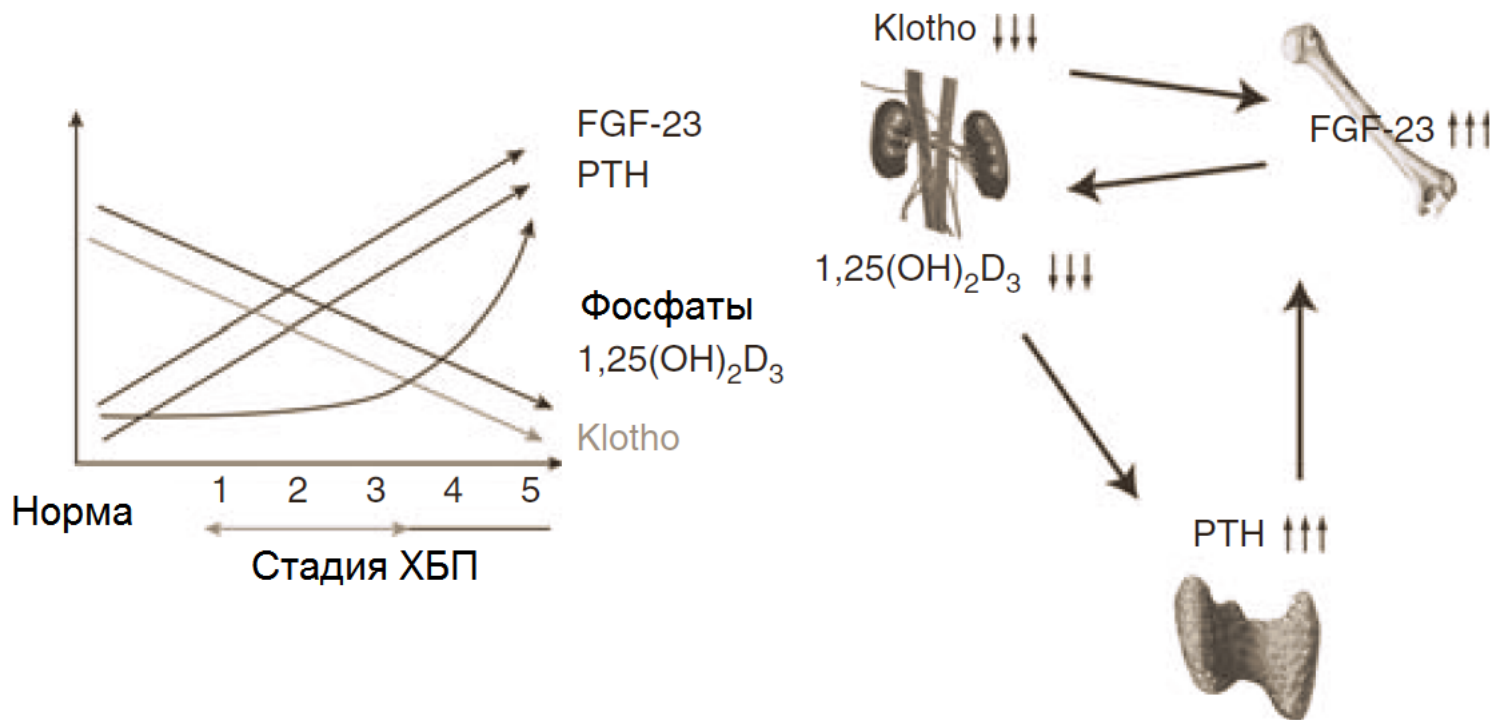
# Гиперфосфатемия – ключевой фактор прогрессирования МХН-ХБП



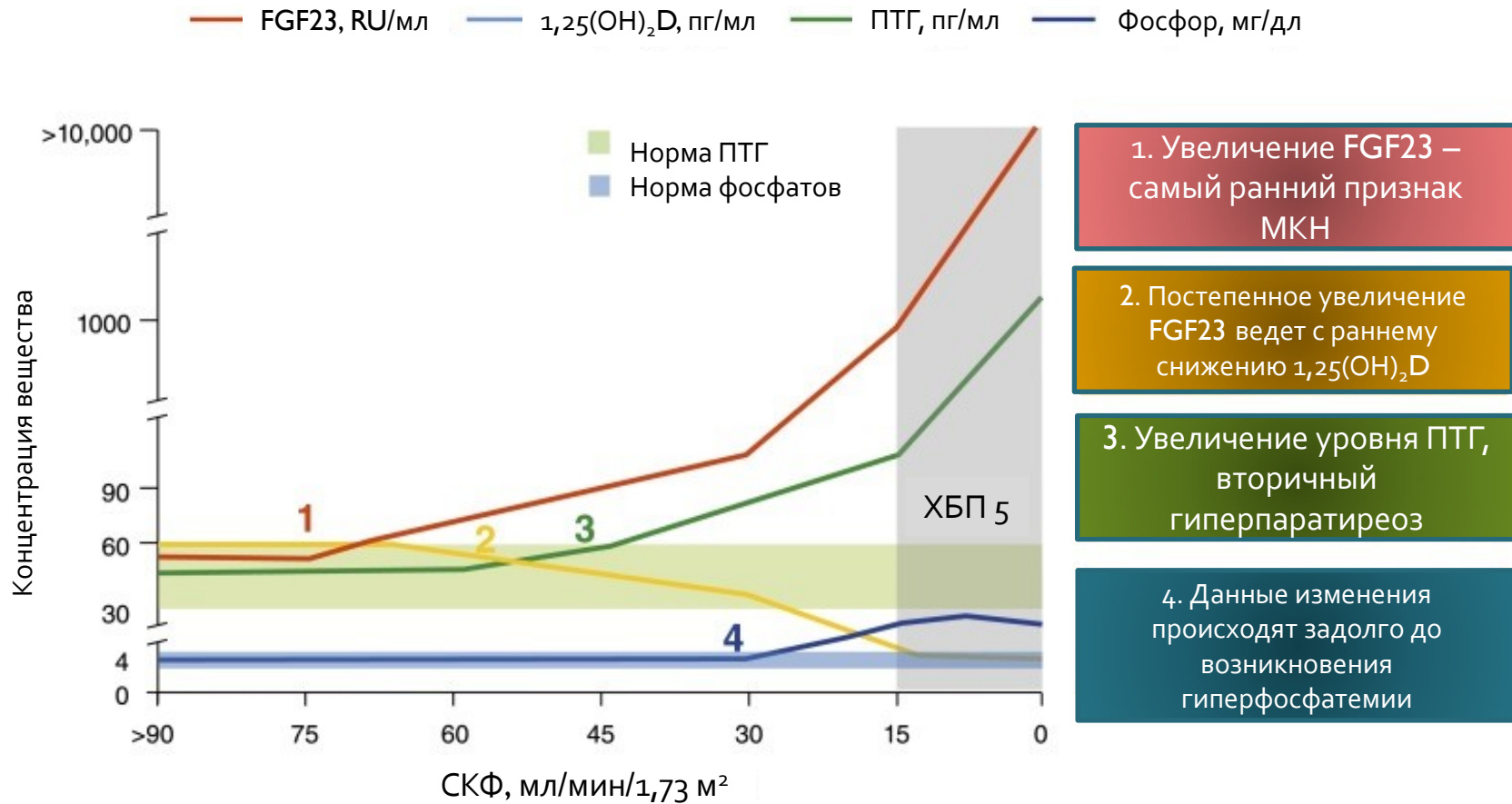
# Гиперфосфатемия и дезадаптация минерально-костного обмена



# 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



# Целевые диапазоны

- 2009: У пациентов с ХБП 3–5-й стадии мы предлагаем поддерживать уровень фосфатов в нормальном диапазоне (2С). У пациентов с ХБП 5D мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов, стремясь к достижению пределов нормального диапазона (2С)  
Kidney International 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.
- 2016: У пациентов с ХБП С 3а-5Д мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов до нормального диапазона (2С)

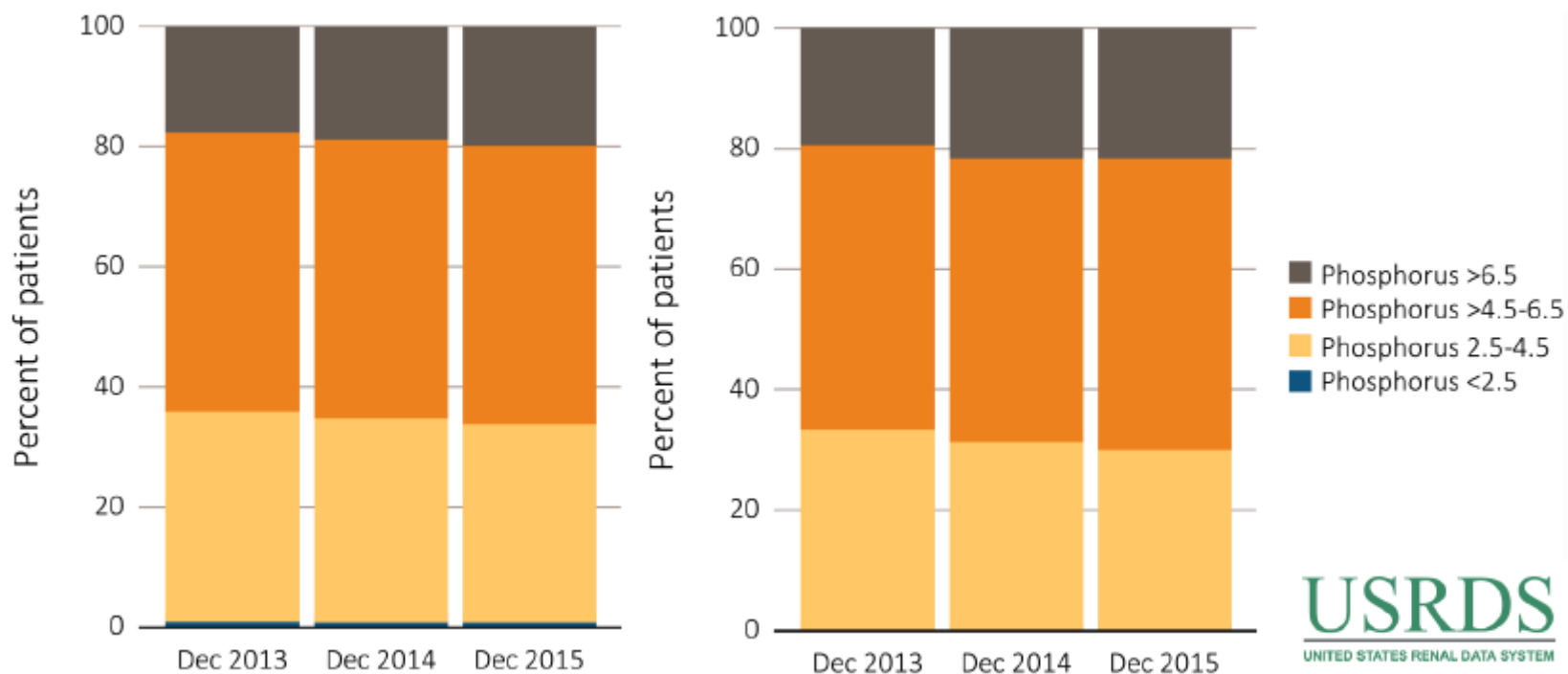
PUBLIC REVIEW DRAFT, AUGUST 2016

\* Нормальный диапазон: 2,5-4,5 мг/дл (0,81 -1,45 ммоль/л)

**\*\* THE UPDATED KDIGO CKD-MBD GUIDELINE WILL BE RELEASED IN Q2 2017 \*\***

# Достижение целевого диапазона

- Уровень фосфатов сыворотки выше 4,5 мг/дл наблюдался у 65,5% пациентов ГД, 69,4% - ПД





DIALYSIS OUTCOMES AND  
PRACTICE PATTERNS STUDY

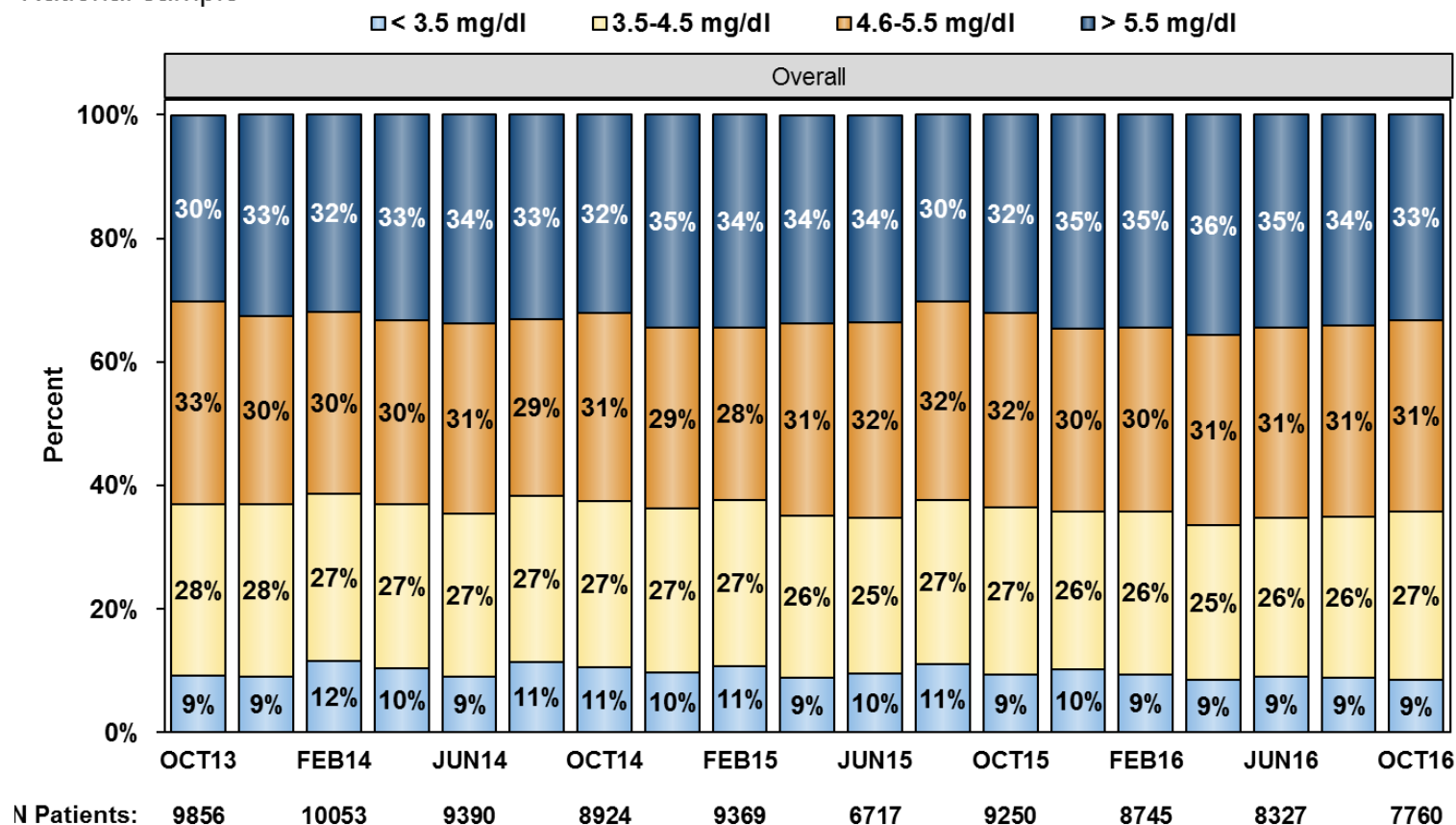
**DOPPS Practice Monitor  
Featured Measures**

**December 2016  
(data through October 2016)**

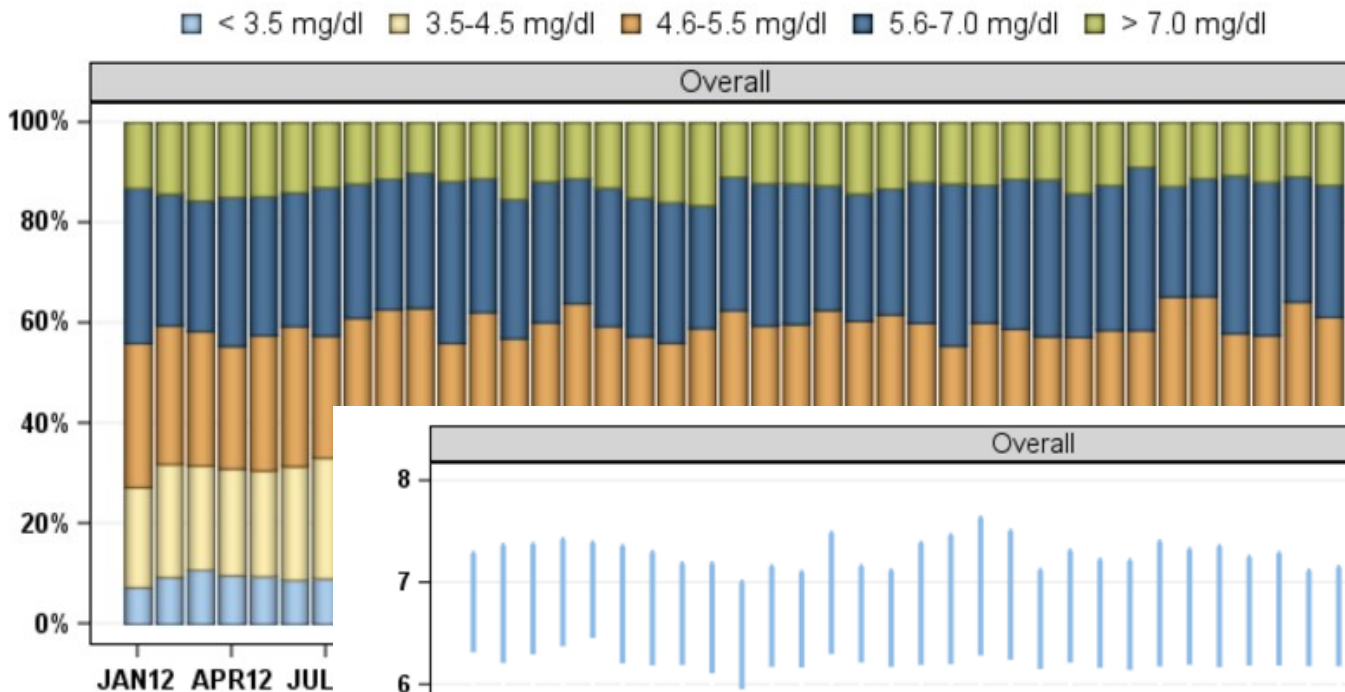
# США: в целевом диапазоне около 30% пациентов

## Serum phosphorus (most recent)

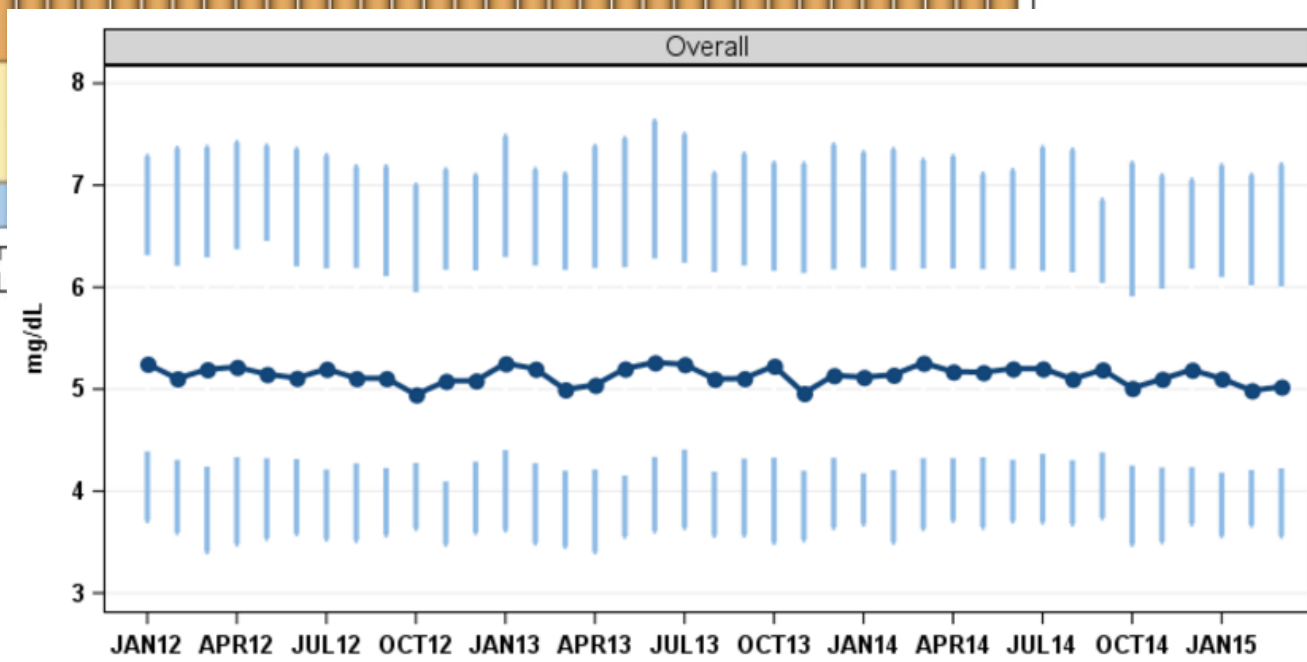
National sample



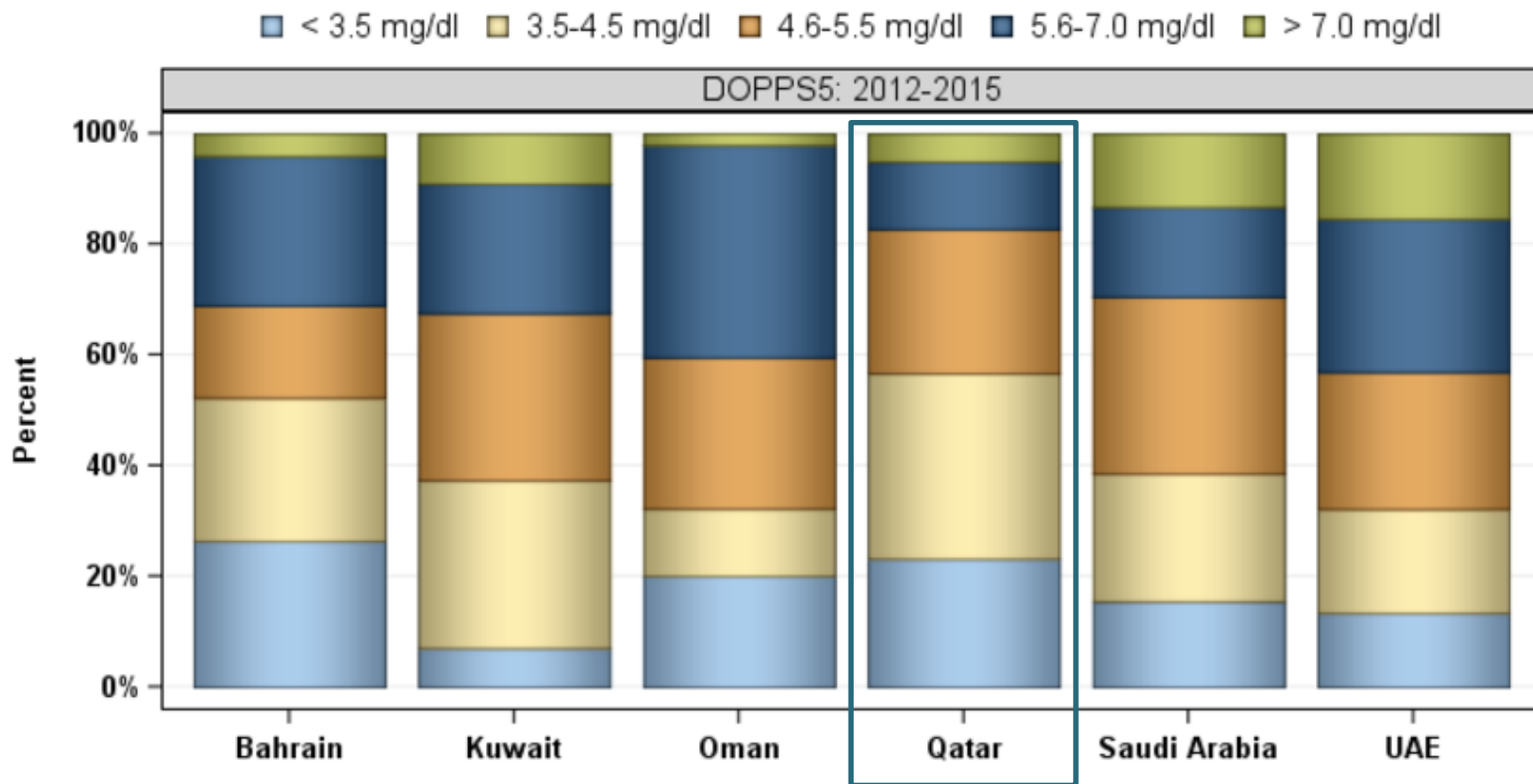
# DOPPS Practice Monitor - Германия



В среднем – 5  
мг/дл (1,61  
ммоль/л)

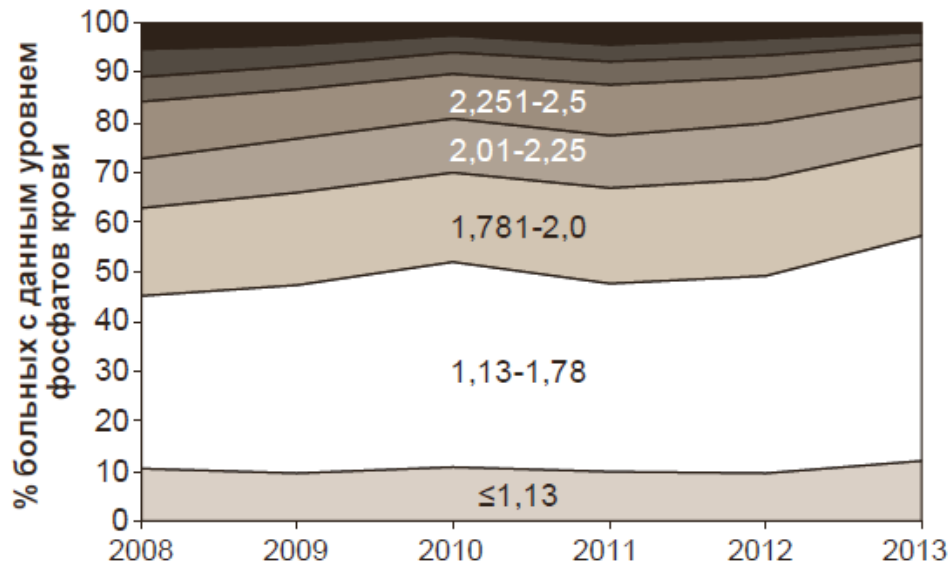


# DOPPS в странах Персидского залива



- **Катар:** 1 место по уровню жизни (2015)
- ВВП на душу населения 92 369\$ (в России 8 058\$)

# Достижение целевых диапазонов в России



- Целевой диапазон – 57,4% больных

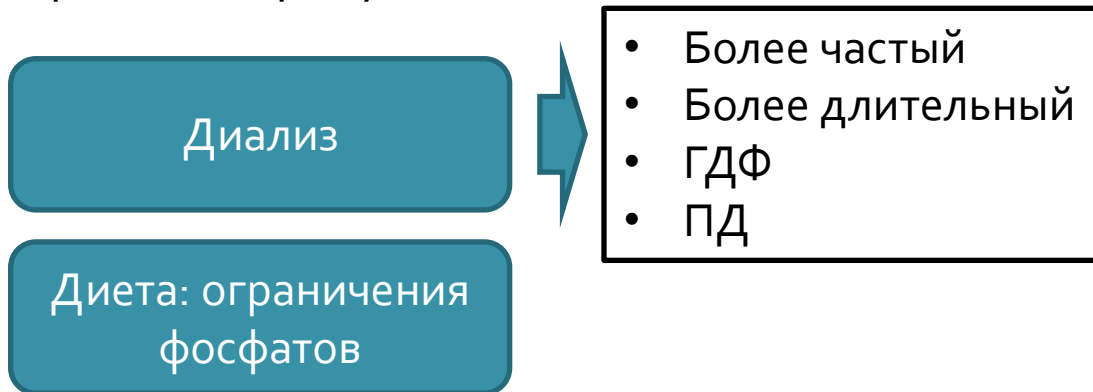
**Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2016**

*K/DOQI 2003: У больных с ХЗП и почечной недостаточностью (стадия 5) и у пациентов, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, уровень фосфора сыворотки крови необходимо поддерживать в диапазоне 3,5–5,5 мг/дл (1,13–1,78 ммоль/л) (ДОКАЗАНО)*



# 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

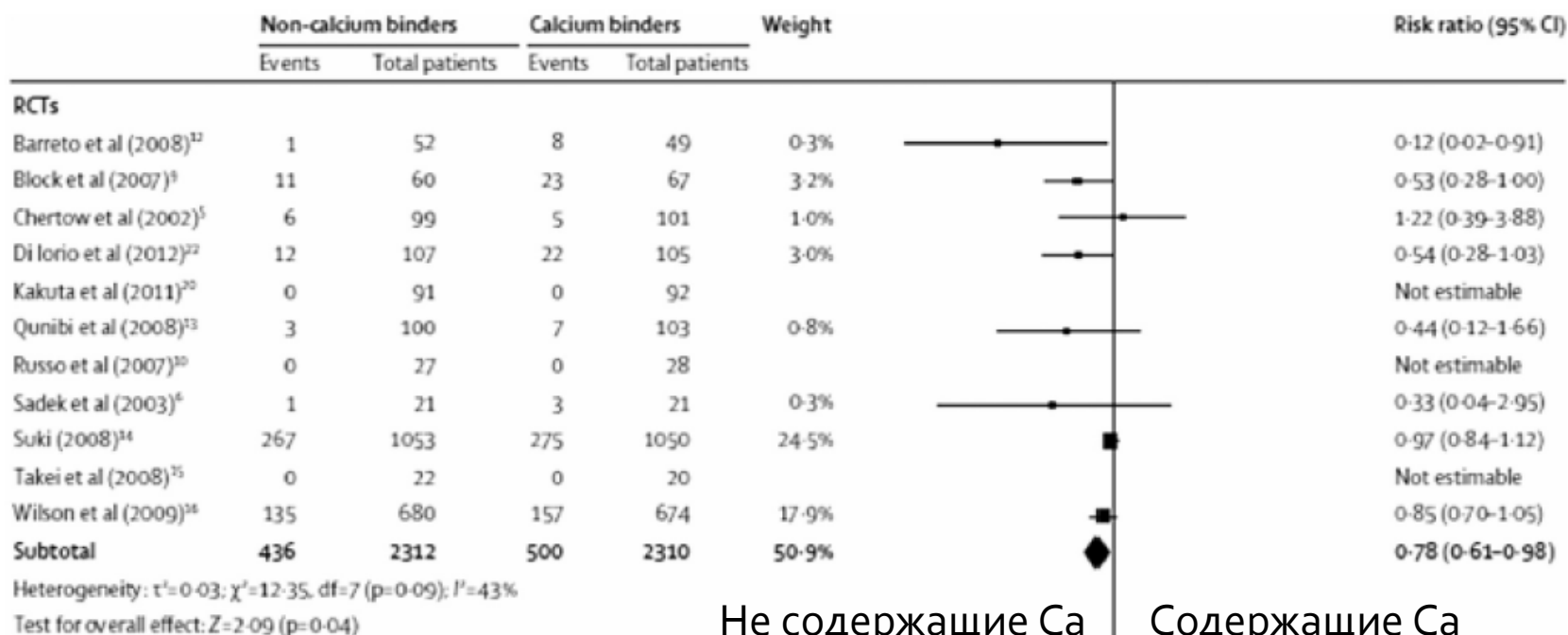
Недостаточный контроль

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

Севеламер

Выживаемость на 22% ниже

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






<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>	

78 исследований (N=12,562)

Ренагель – севеламера HCl

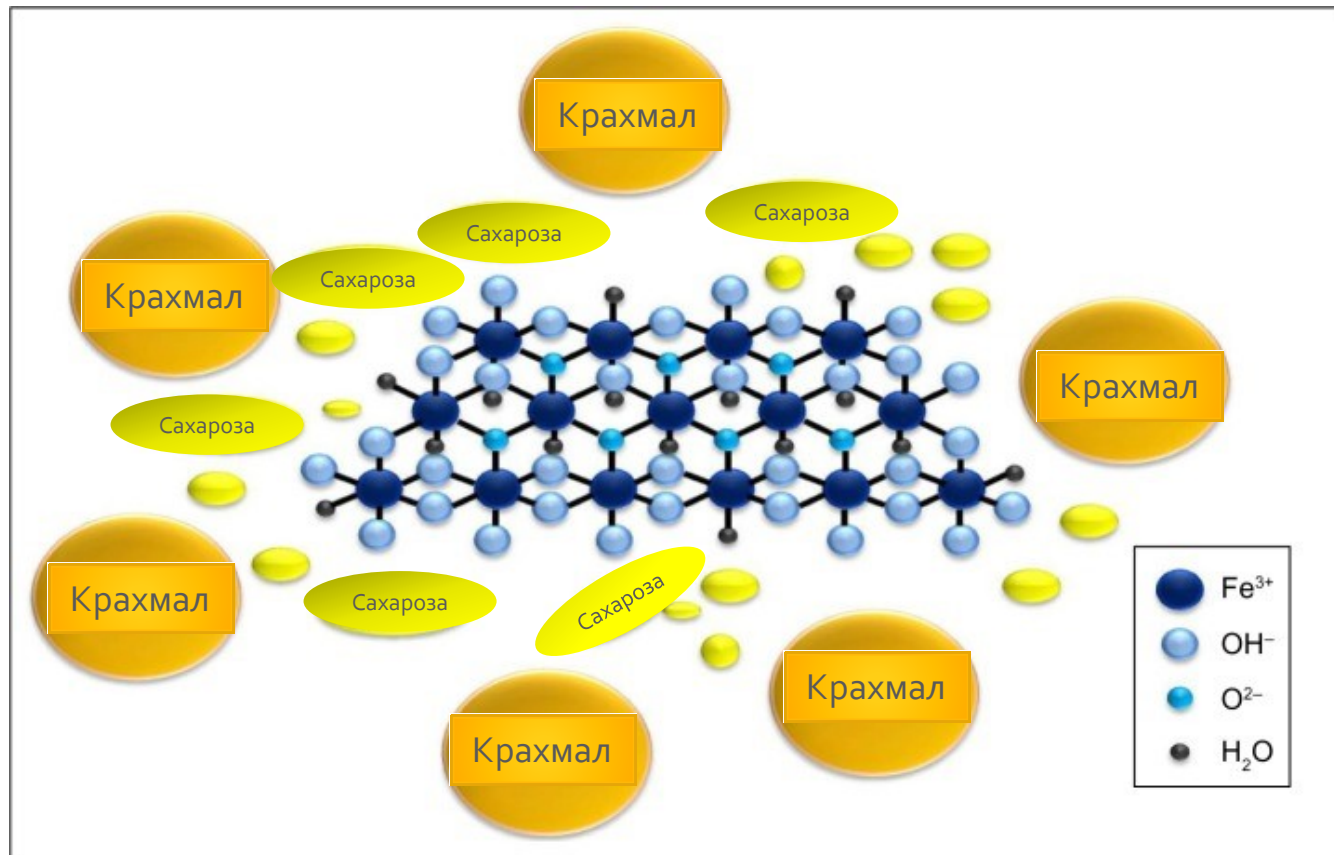
Селамерекс – севелемера HCO<sub>3</sub>

Suetonia C. Palmer et al., ноябрь 2016

	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

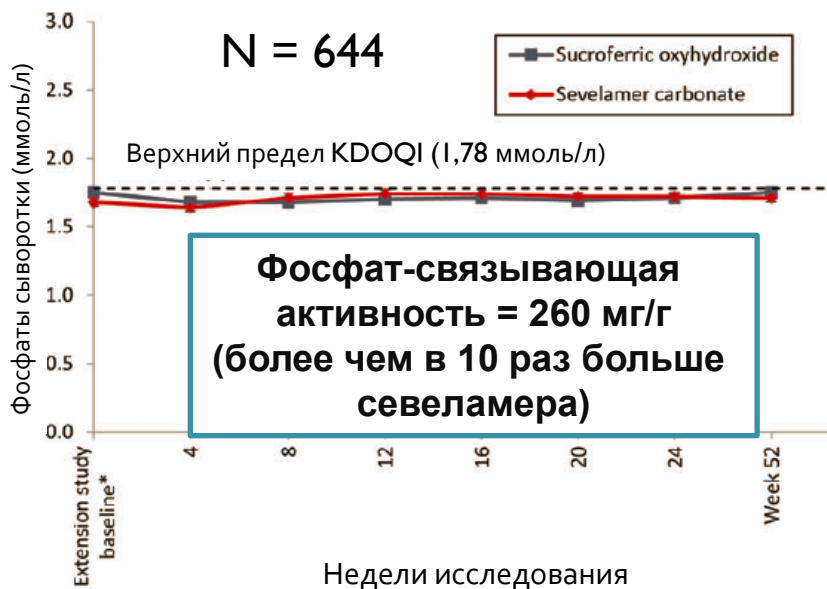


# Velphoro: характеристика и механизм действия

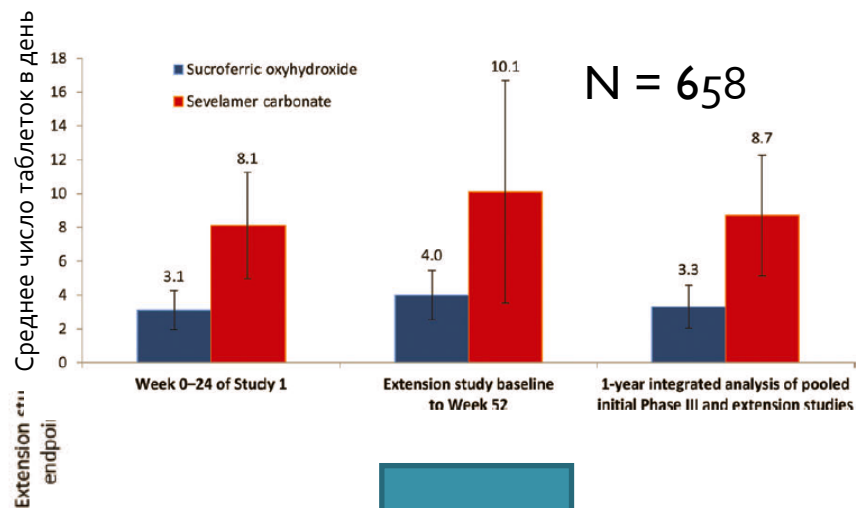
- Жевательные таблетки, 500 мг
- Полинуклиарный оксигидроксид железа (III) практически нерастворим в воде, что гарантирует отсутствие абсорбции в кишечнике
- Два механизма действия:
  - Связывание фосфатов комплексом железа (тонкая кишка)
  - Химическая реакция образования фосфата железа при низком Ph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

# Сравнение эффективности оксигидроксида железа и карбоната севеламера

- Сходная эффективность...



...при меньшем числе таблеток в группе Velphoro



Больше приверженность терапии



Меньше лекарственная нагрузка

# Эквивалентные дозы фосфат-связывающих препаратов (ФСП), соответствующие активности 6,0 г карбоната кальция (CaCO<sub>3</sub>) / сутки

Фосфат-связывающий препарат	Разовая доза (мг)	Относительный коэффициент связывания фосфатов (ОКСФ)	Доза ФСП (г) эквивалентная 6,0 г CaCO <sub>3</sub> (ЭФСД)	Число таблеток ФСП, соответствующих активности 6,0 г CaCO <sub>3</sub>	Содержание Ca в ФСП, эквивалентное 6,0 г CaCO <sub>3</sub>
Кальция карбонат	750	0,75	6,0	8	2,4
Кальция ацетат	667	0,67	6,0	9	1,5
Магния карбонат + кальция ацетат	435/235*	0,75	-	8	0,5
Лантана карбонат	500**	1,0	3,0	6	-
Севеламера карбонат	800	0,6	8,0	10	-
<b>Комплекс железа (III) оксигидроксида</b>	500 ***	<b>1,6</b>	<b>1,5</b>	<b>3,75</b>	-
Цитрат железа	210	0,64	2,0	9	-

\* 1 таблетка содержит 435 мг магния карбоната и 235 мг кальция ацетата.

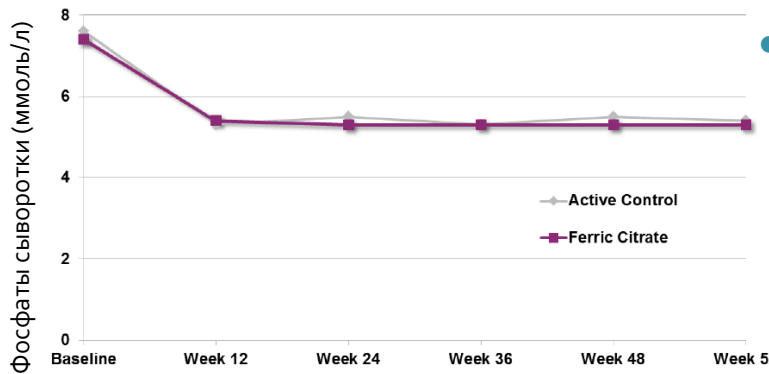
\*\* Расчет произведен по содержанию лантана, а не карбоната лантана

\*\*\* Расчет произведен по содержанию железа в таблетке

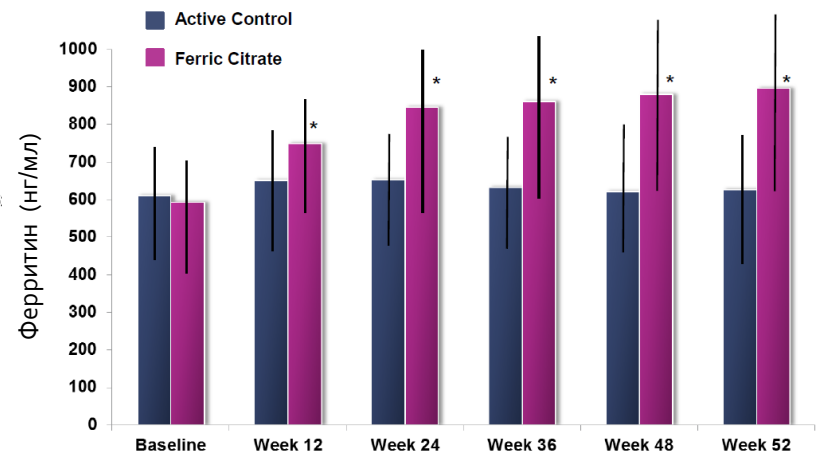


# Настороженность в отношении абсорбции железа

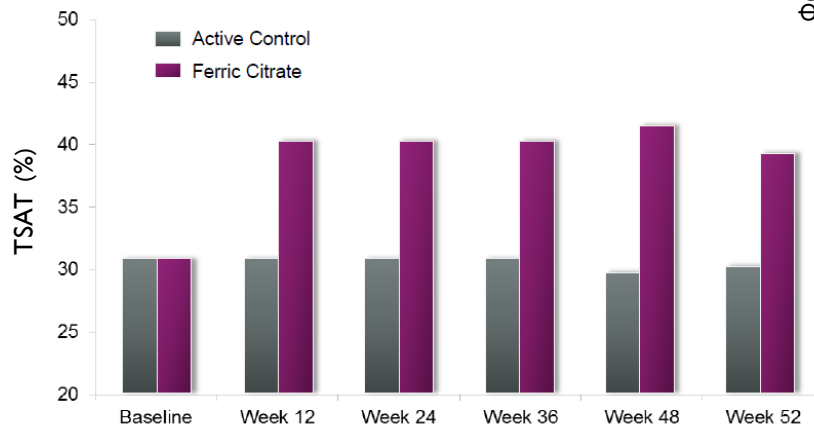
- Пример: применение цитрата железа способствовало снижению уровня фосфатов...



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



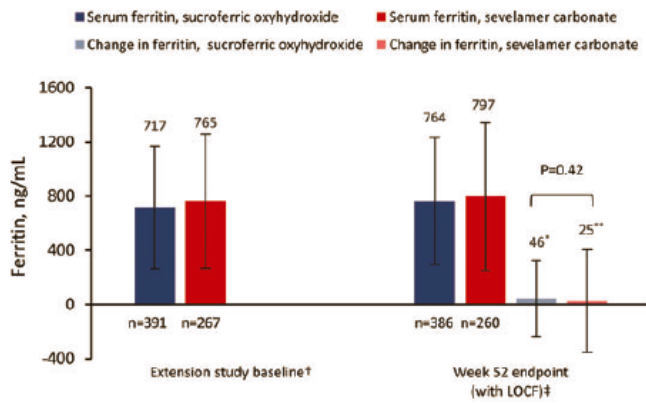
- ...и TSAT



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

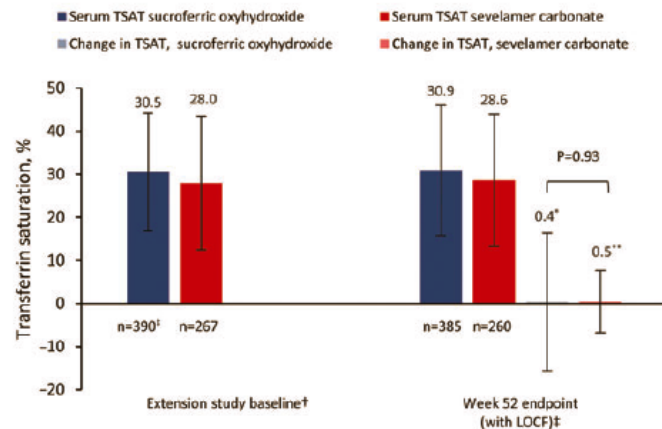
# Оксигидроксид железа не влиял на показатели обмена железа

## Ферритин



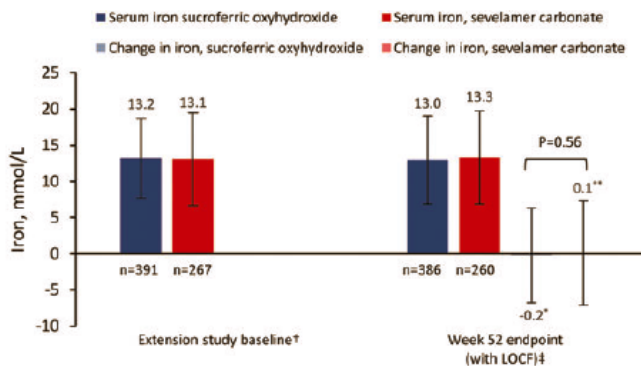
\*P=0.002 for change from baseline to Week 52  
\*\*P=0.29 for change from baseline to Week 52

## TSAT



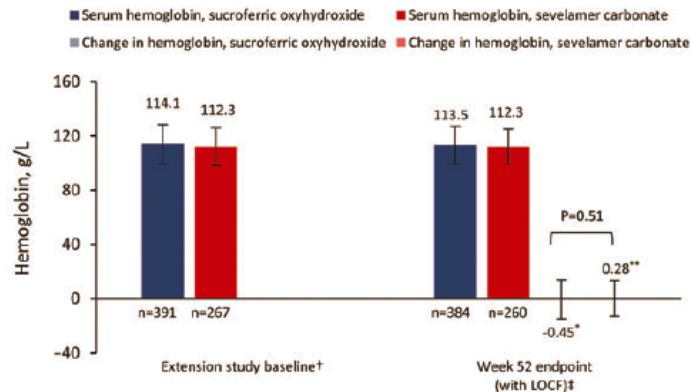
\*P=0.61 for change from baseline to Week 52  
\*\*P=0.66 for change from baseline to Week 52  
†390/391 patients in the sucroferriic oxyhydroxide group had baseline ferritin measurements available  
‡TSAT, transferrin saturation

## 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 оксигидроксида железа и севеламера

	<b>Velphoro (N=707), %</b>	<b>Севеламер (N=348), %</b>
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

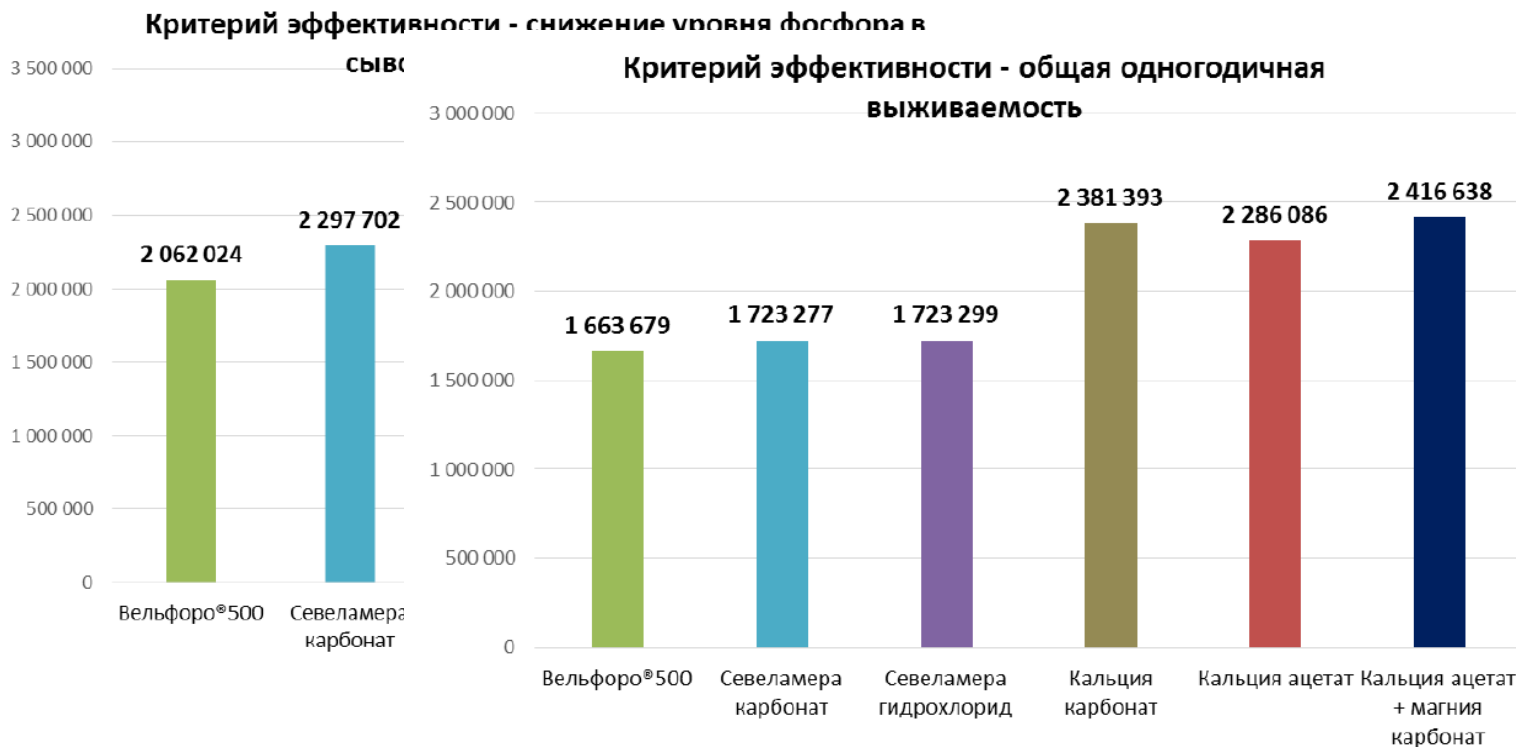
- В группе Velphoro на первом этапе исследования частота желудочно-кишечных расстройств больше, однако в продленном исследовании разницы нет

	Первый этап (N=1,055)		Продленное исследование (N=658)	
	Velphoro (N=707), %	Севеламер (N=348), %	Velphoro (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%
Изменение цвета 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 с севеламера карбоната возможно сэкономить **£1609** на протяжении жизни одного пациента

Gutzwiller FS. et al., 2015

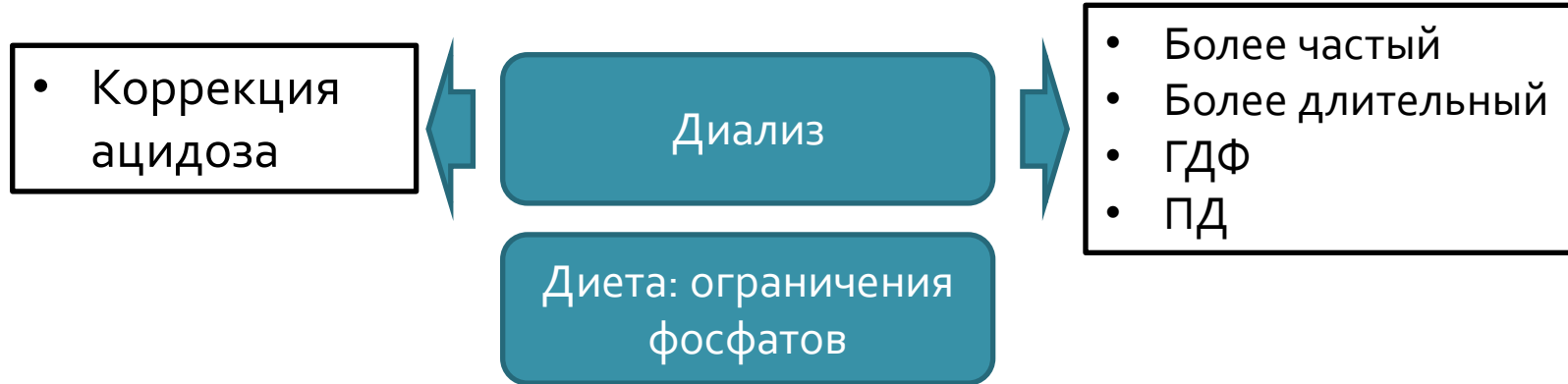


# Velphoro: ВЫВОДЫ

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

# 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

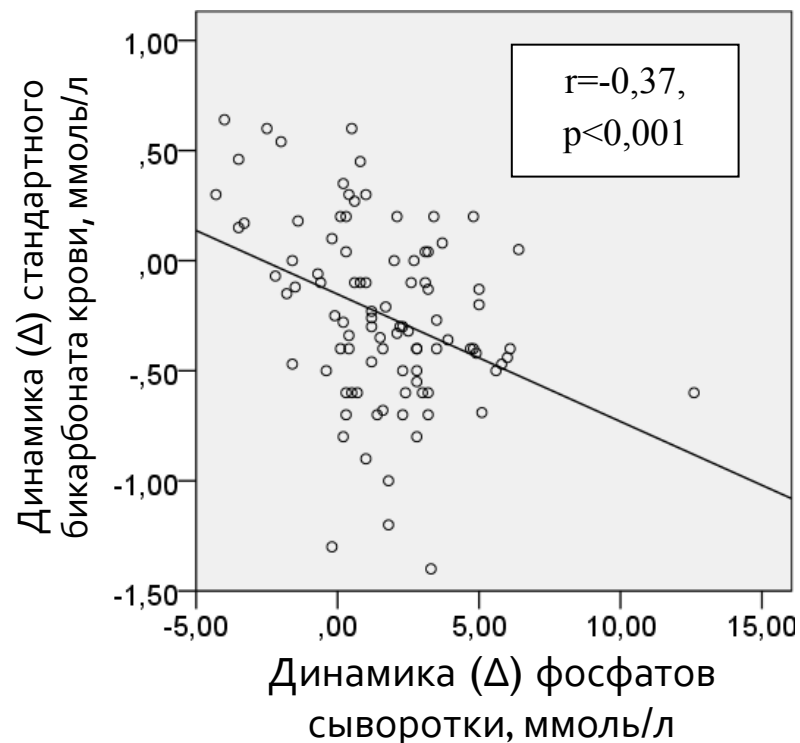
Недостаточный контроль

Фосфат-  
связывающие  
медикаменты

# Коррекция ацидоза приводит к снижению выраженности гиперфосфатемии

Показатель	До коррекции	После коррекции	P
Уровень бикарбонатов крови, ммоль/л	19,7±2,1	21,3±2,2	<0,001
Уровень неорганических фосфатов крови, ммоль/л	1,98±0,59	1,74±0,56	<0,001

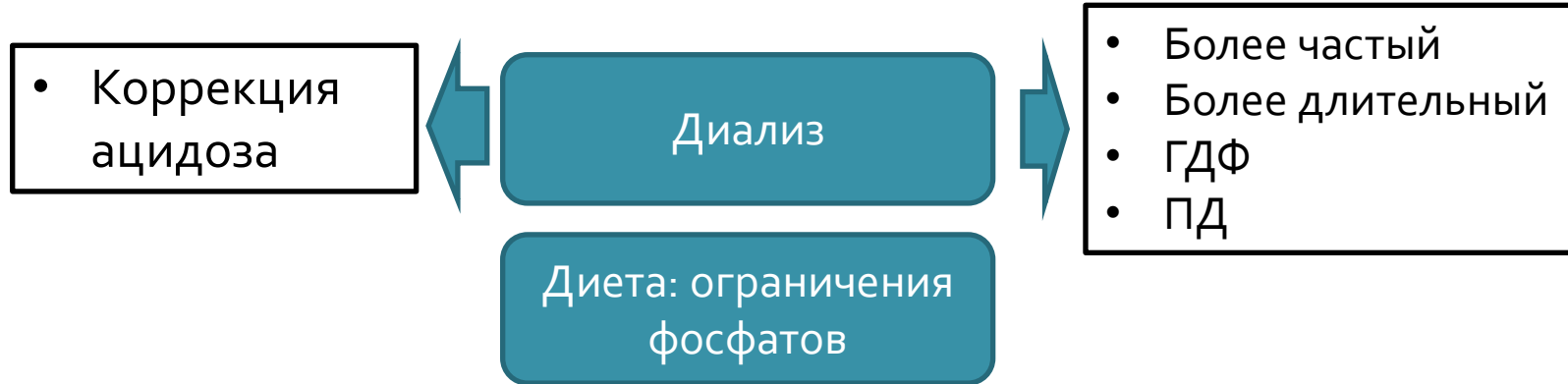
- N = 110
- Коррекция в течение 3-х месяцев, не больше 1 ммоль/л в месяц
- Целевой уровень бикарбоната 21-25 ммоль/л
- Увеличение бикарбоната диализата с 30.6±0.9 до 33.4±1.1 ммоль/л (p <0,001)





# 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

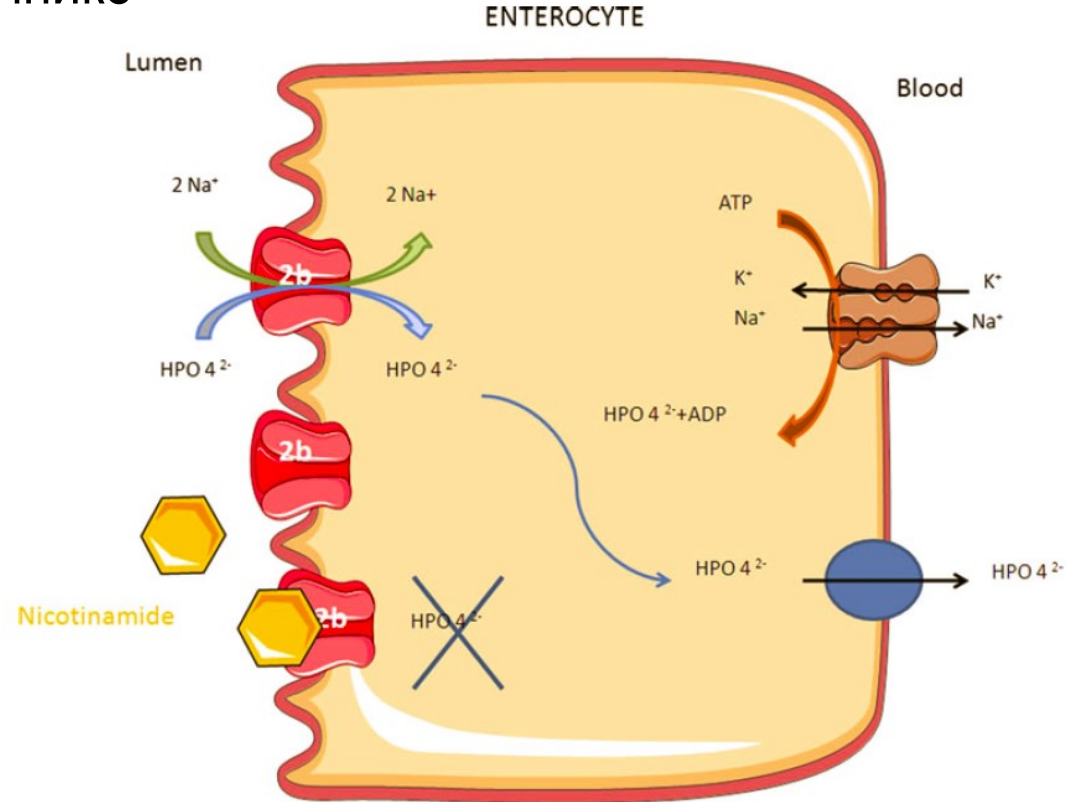
Недостаточный контроль

Блокаторы транспорта фосфатов

Фосфат-связывающие медикаменты

# Блокаторы транспорта фосфатов

- Никотинамид (витамин РР, В<sub>3</sub>) - ингибирует котранспортер NaPi2a в проксимальном канальце почки и NaPi2b в кишечнике



# Никотинамид – результаты исследований

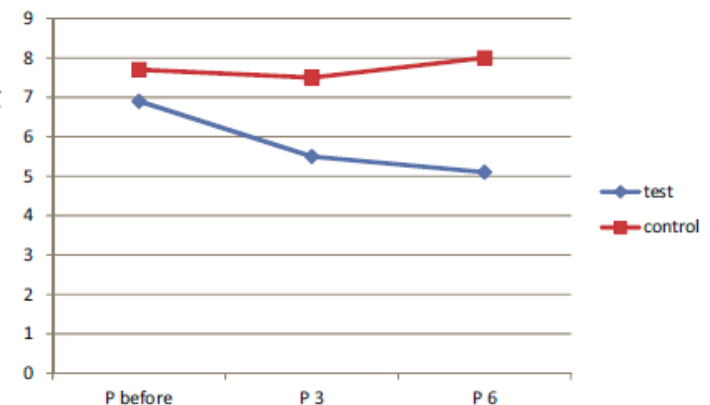
References	Type of study	Number of ESRD patients	Number of patients on NAM	NAM dose (mg/day)	Time exposed (weeks)	Change in blood phosphate (%)
Takahashi et al. [48]	Open-label	65	65	500–1,750	12	–21
Cheng et al. [49]	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over	33	25	500–1,500	8	–15
Young et al. [50]	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized	15	8	750–2,250	8	–12
Shahbazian et al. [51]	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized	48	24	500–1,000	8	–21
Vasantha et al. [52]	Prospective, open-label	30	30	750	8	–34

Lenglet A. et al, 2013

## Efficacy and safety of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in pediatric patients on regular hemodialysis

Radwa El Borolossy<sup>1</sup> · Lamia Mohamed El Wakeel<sup>1</sup> · Ihab El Hakim<sup>2</sup> · Nagwa Sabri<sup>1</sup>

Borolossy et al., 2016

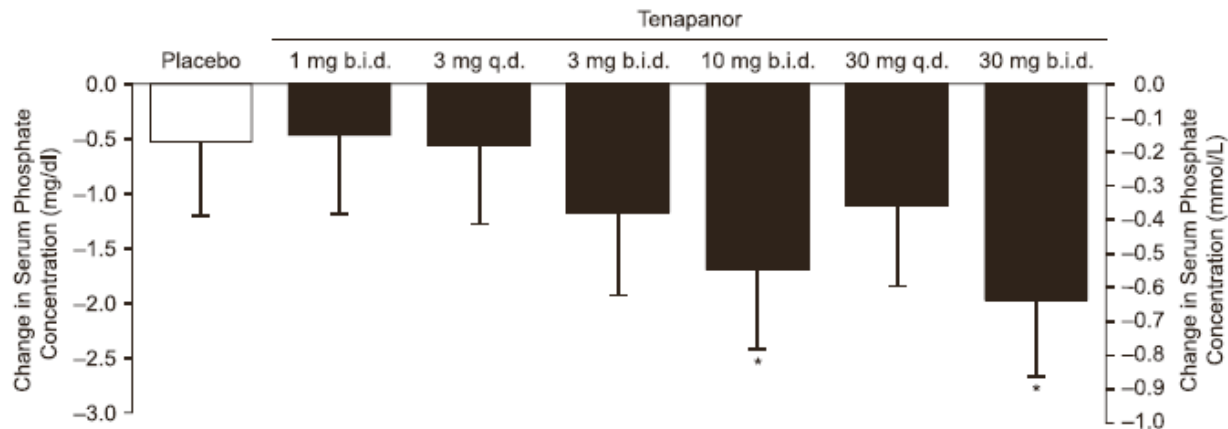


# Блокаторы транспорта фосфатов

- Тенапанор - ингибитор  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  - обменника первой изоформы (тонкая кишка, желудок, эпителий проксимальных канальцев)

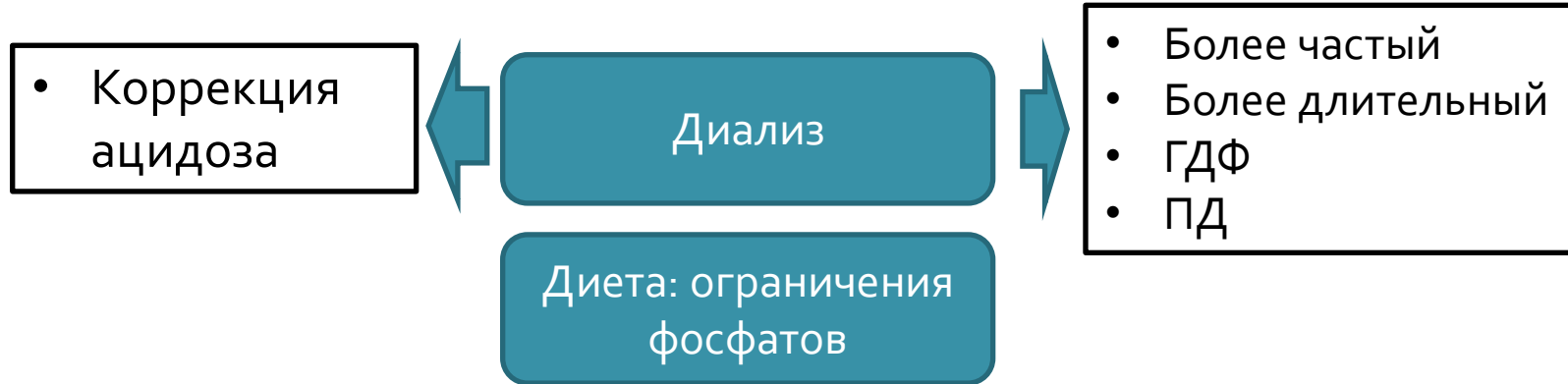
## Effect of Tenapanor on Serum Phosphate in Patients Receiving Hemodialysis

Geoffrey A. Block,<sup>\*</sup> David P. Rosenbaum,<sup>†</sup> Maria Leonsson-Zachrisson,<sup>‡</sup> Magnus Åstrand,<sup>‡</sup> Susanne Johansson,<sup>‡</sup> Mikael Knutsson,<sup>‡</sup> Anna Maria Langkilde,<sup>‡</sup> and Glenn M. Chertow<sup>§</sup>



# 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

Блокаторы транспорта фосфатов

Фосфат-связывающие медикаменты

Активизация мышечной ткани

# Физические нагрузки во время ГД приводят к снижению гиперфосфатемии

- 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





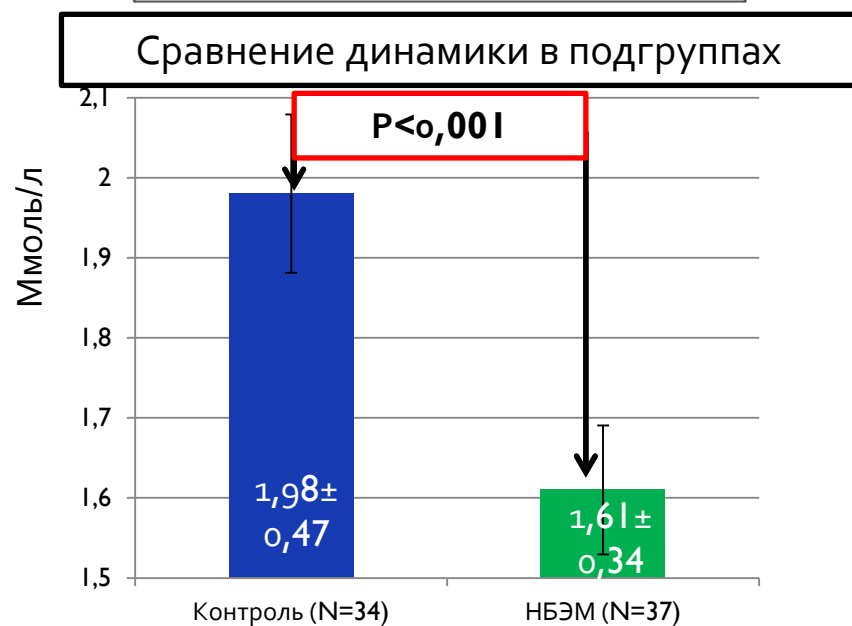
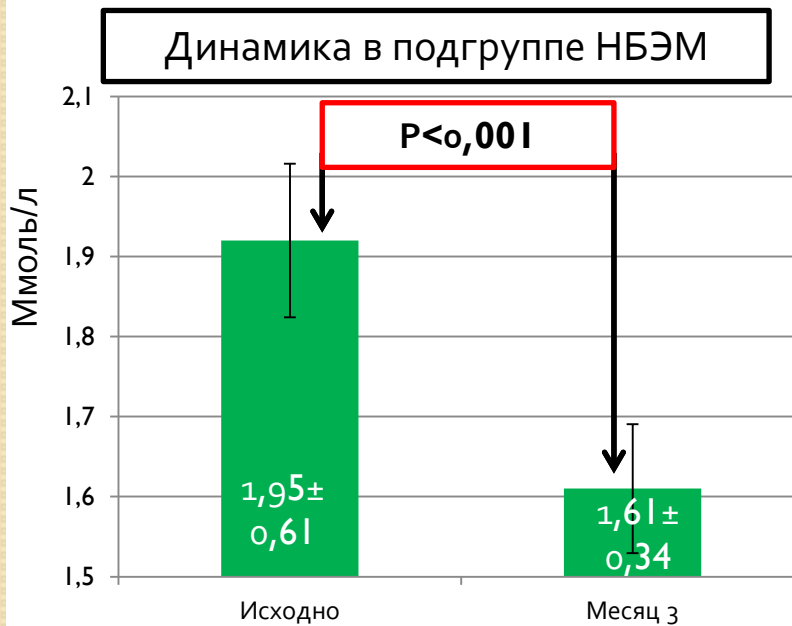
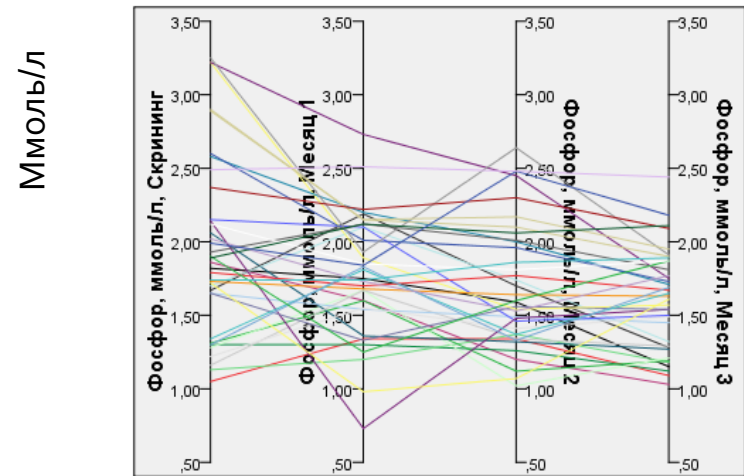
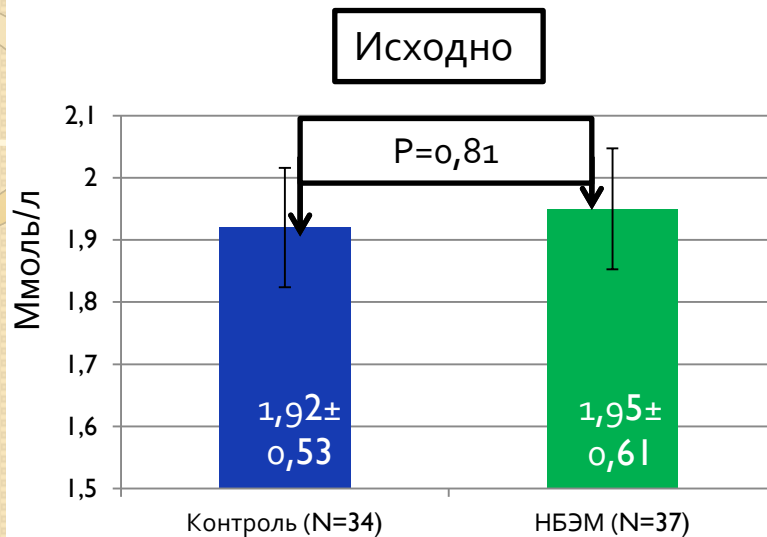
# Динамика уровня С-реактивного белка, фосфатов сыворотки крови и показателей опросника качества жизни KDQoL-SF на фоне ДФН с использованием велотренажера во время ГД

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







**Используй все возможности.  
Всегда важно знать,  
что ты сделал все, что мог.**

**Чарльз Диккенс**