

ОГРАНИЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИЕТЫ И ДИАЛИЗА В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ: ОБЯЗАТЕЛЬНЫ ЛИ ФОСФАТБИНДЕРЫ?

ВАЛЕРИЙ ШИЛО, МОСКВА

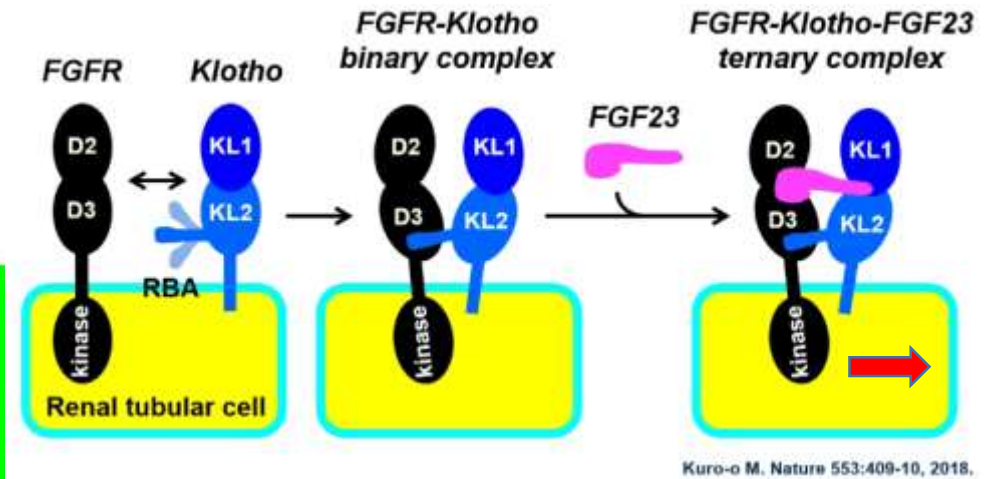
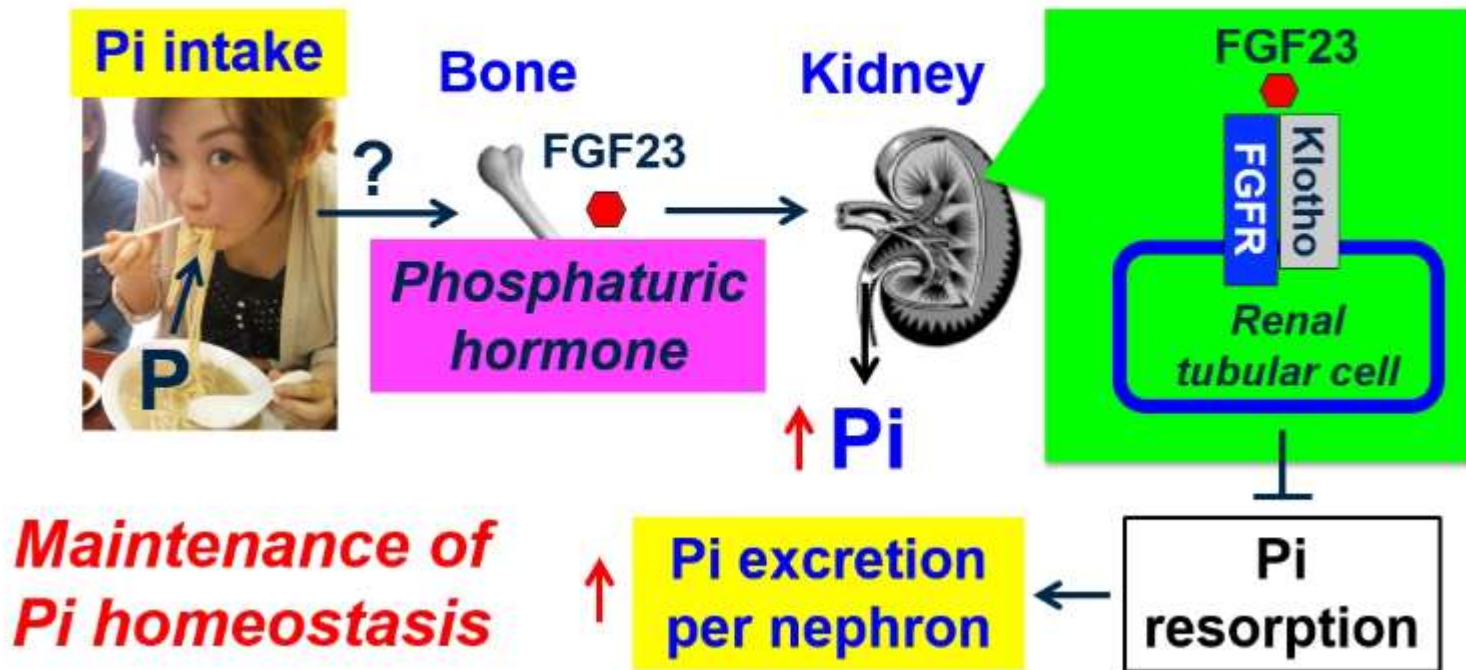
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ МГМСУ ИМ. ЕВДОКИМОВА; СЕТЬ КЛИНИК Б. БРАУН АВИТУМ В РФ 2018

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПОРТАЛ АВИТУМ



Эндокринная система FGF23 - Клото

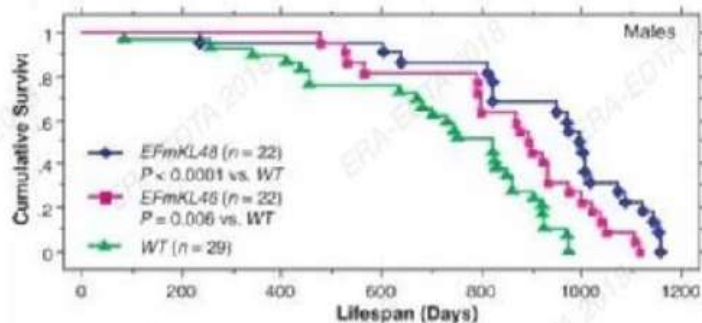
FGF23-Klotho endocrine system



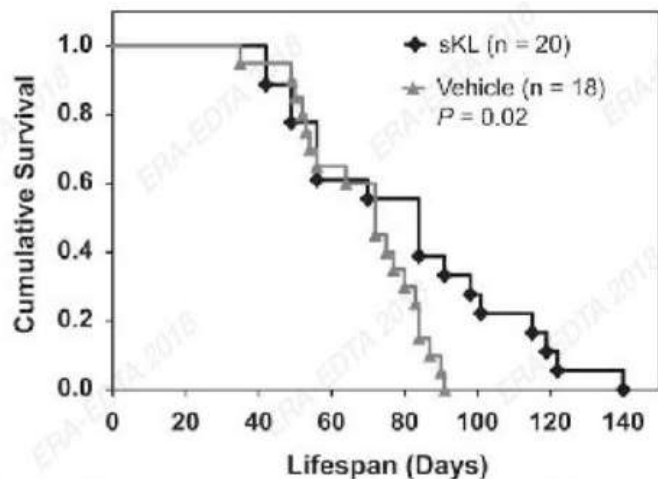
Membrane Klotho & Secreted Klotho



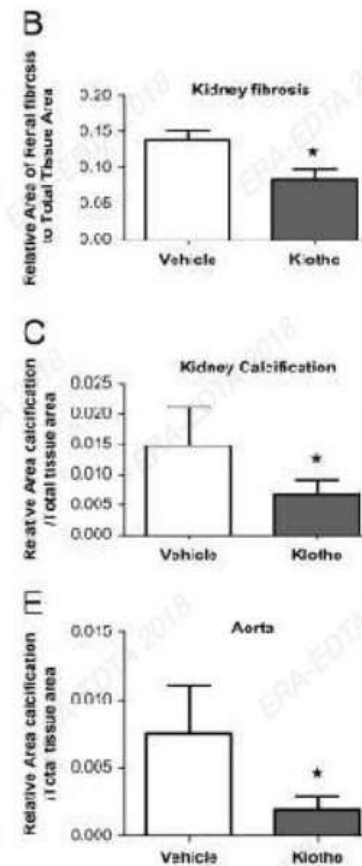
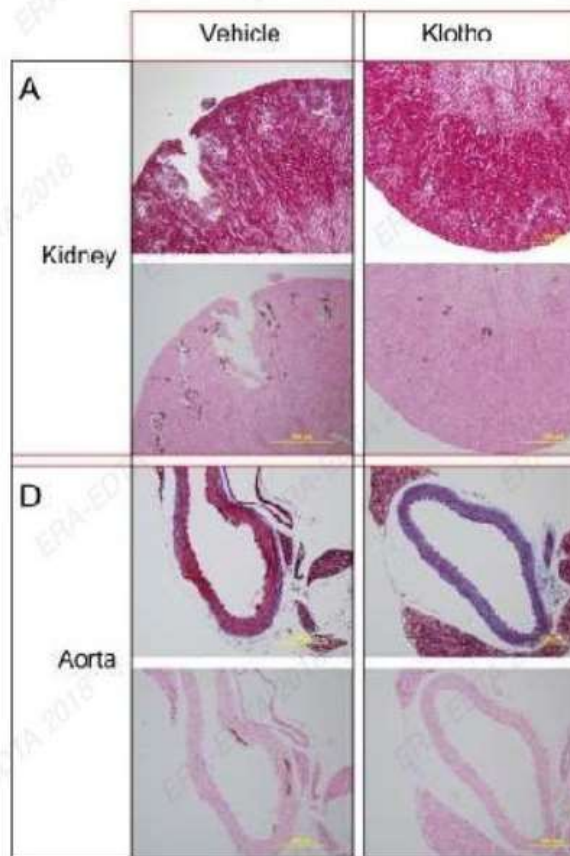
Растворимый клото тормозит ускоренное старение у нокаутных мышей - новый терапевтический потенциал?



Klotho overexpression extends life span in mice
Kurusu H et al, Science 2005

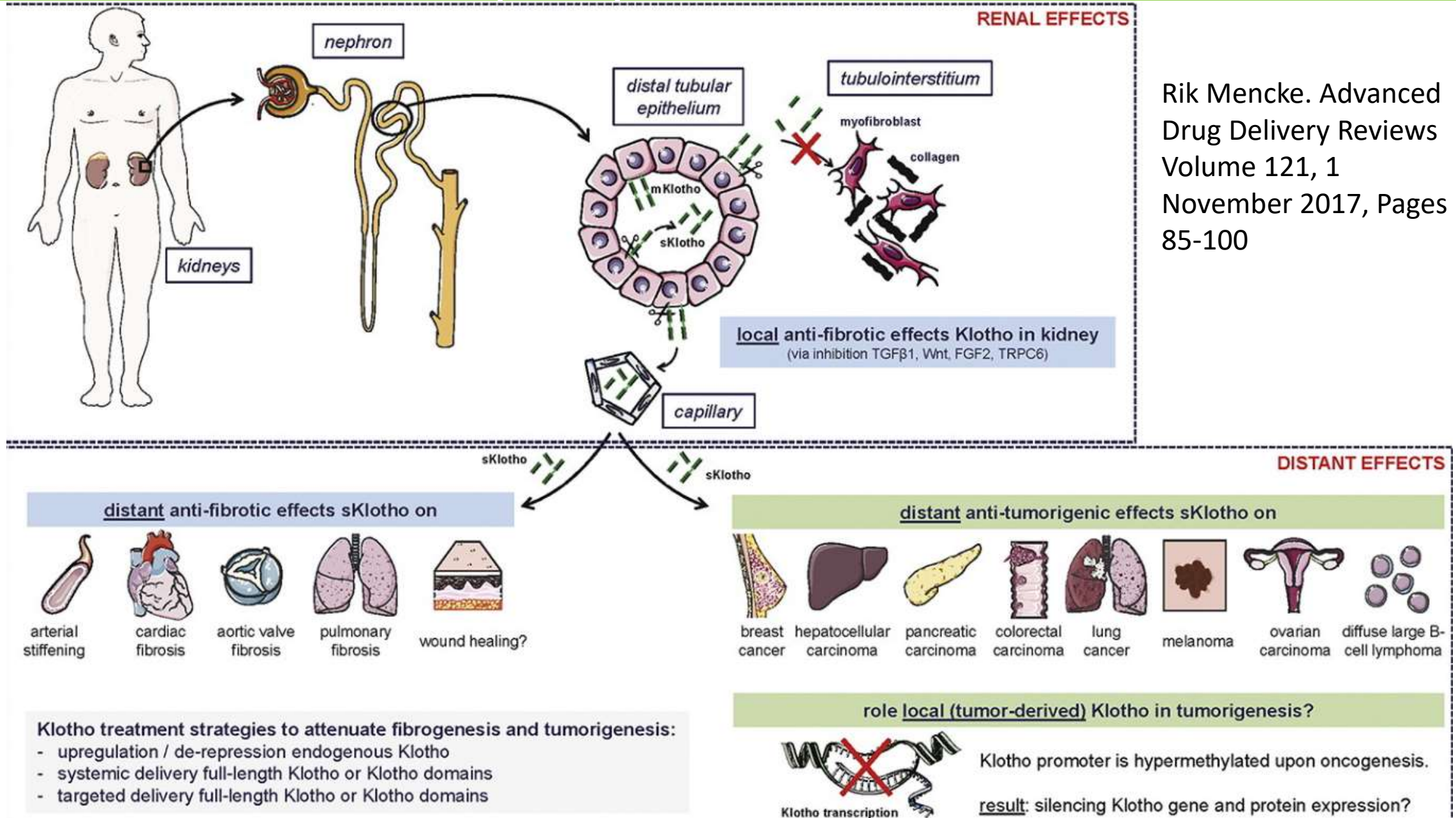


Soluble Klotho protein extends the life span of Klotho mutant mice



Kidney and thoracic aorta of Klotho mutant mice treated with vehicle or soluble Klotho

Локальные и удаленные антифибротические и противоопухолевые эффекты растворимого Клото

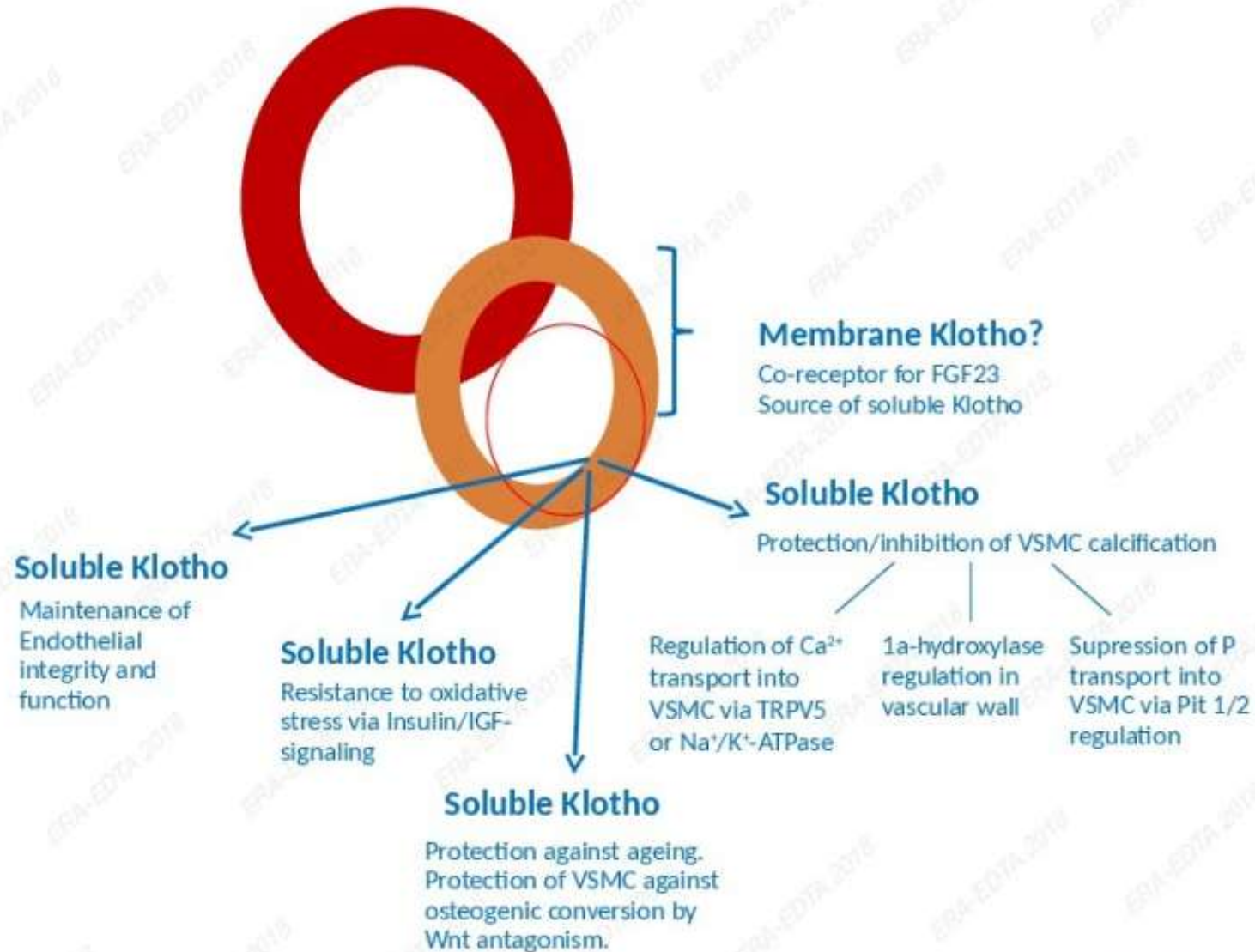


Rik Mencke. Advanced Drug Delivery Reviews Volume 121, 1 November 2017, Pages 85-100

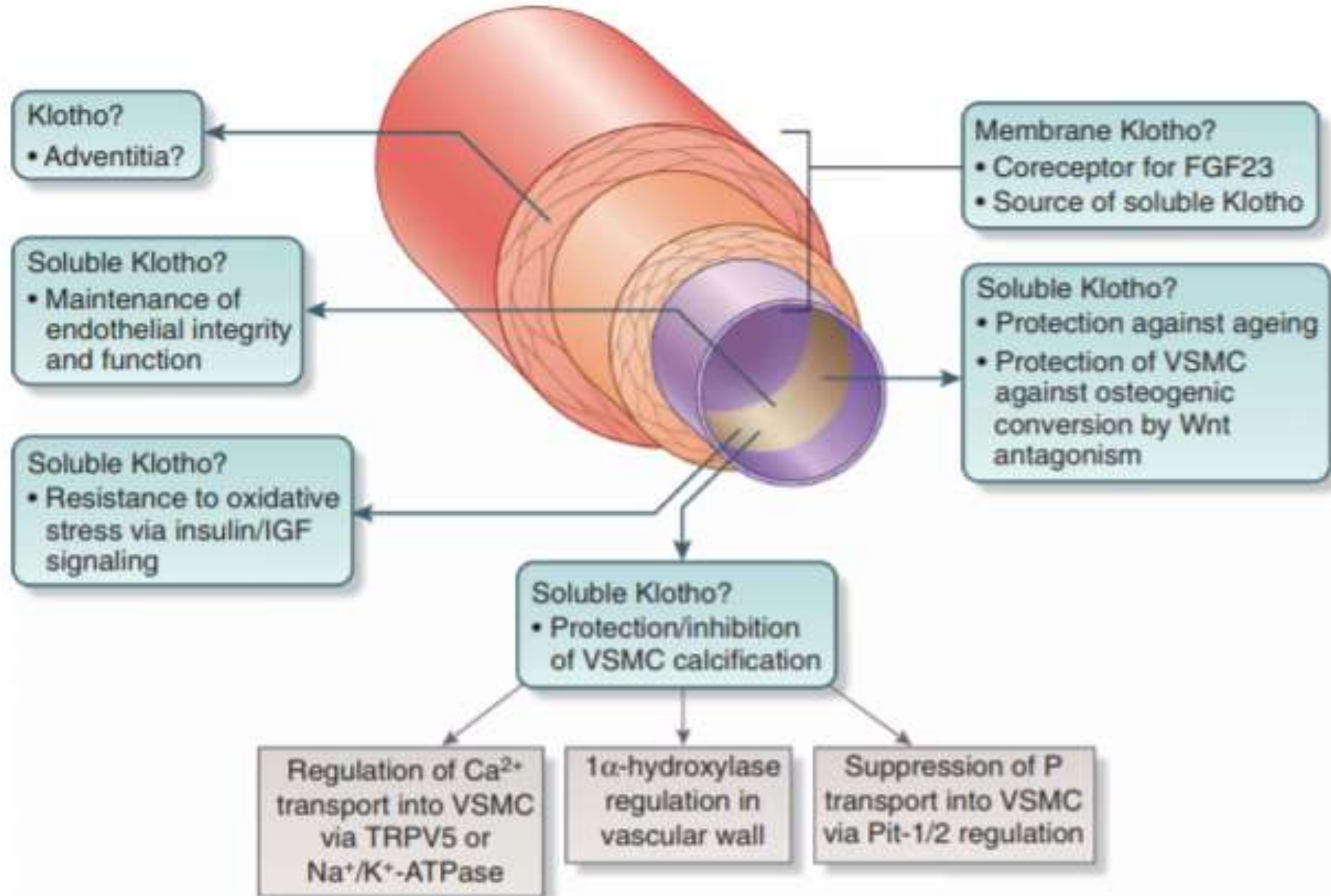
Klotho treatment strategies to attenuate fibrogenesis and tumorigenesis:

- upregulation / de-repression endogenous Klotho
- systemic delivery full-length Klotho or Klotho domains
- targeted delivery full-length Klotho or Klotho domains

The Vascular secrets of Klotho

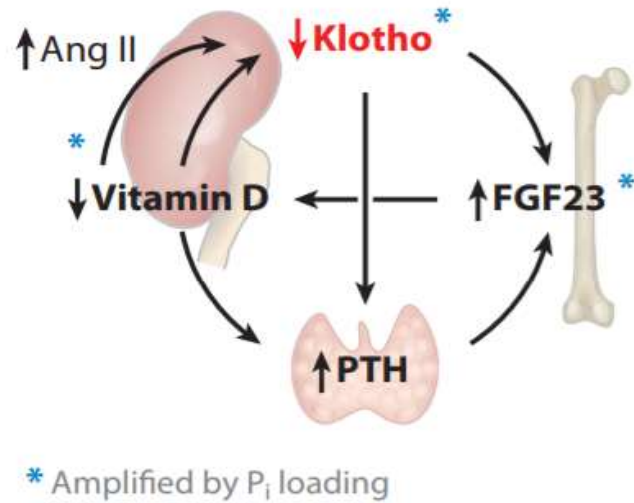


THE VASCULAR SECRETS OF KLOTHO

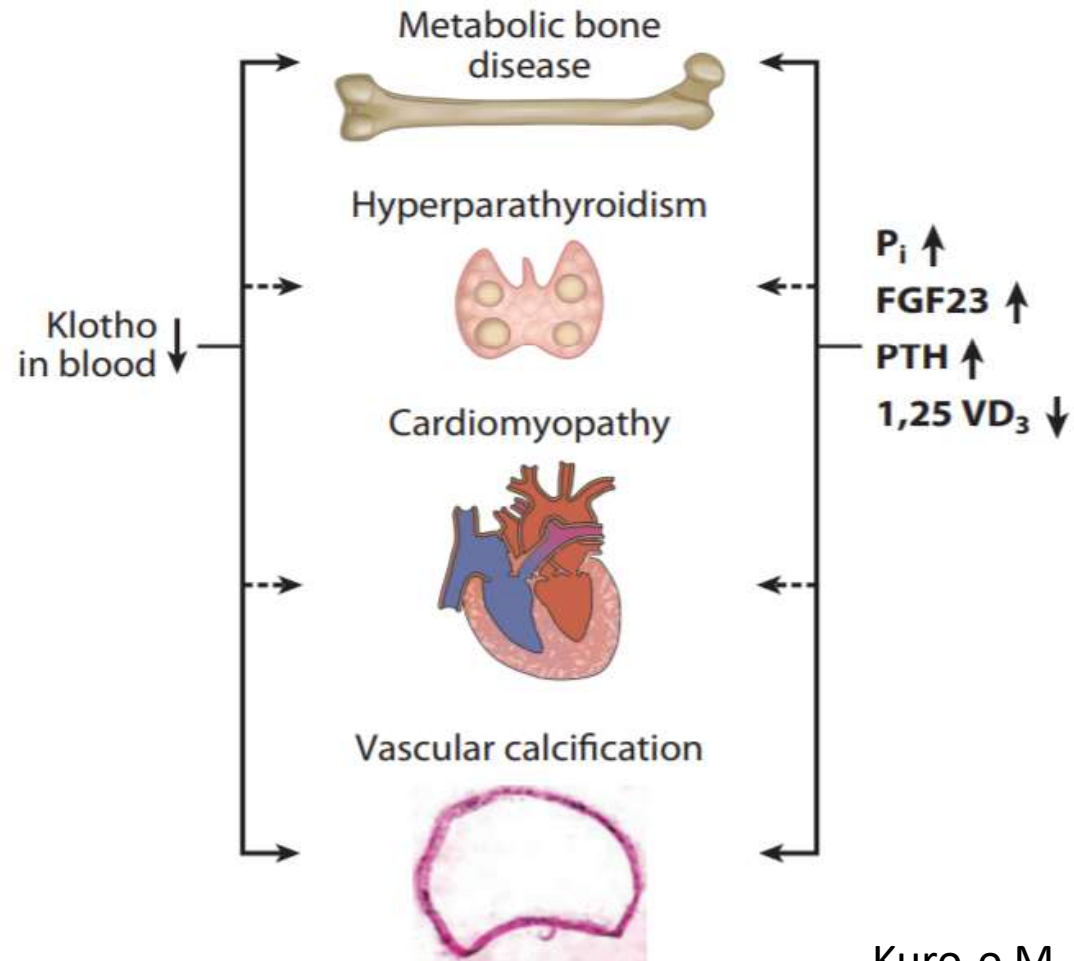


Патофизиологическая роль Клото и FGF 23

a Metabolic disturbances



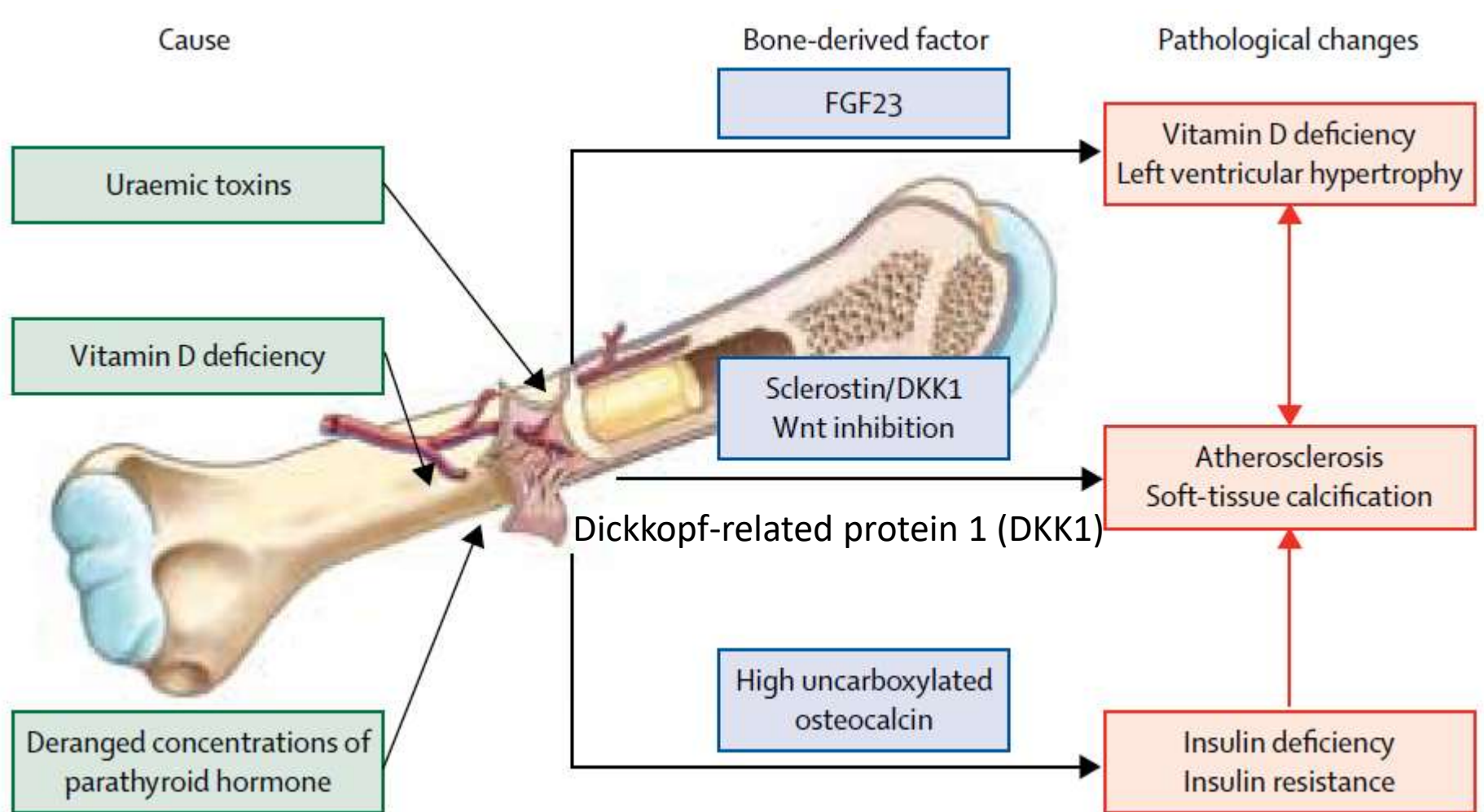
b End-organ complications



Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders



Marc G Vervloet, Ziad A Massy, Vincent M Brandenburg, Sandro Mazzaferro, Mario A Cazzolino, Pablo Ureña-Torres, Jordi Bover, David Goldsmith, on behalf of the CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA*



Механизм возникновения фиброза при P_i нагрузке

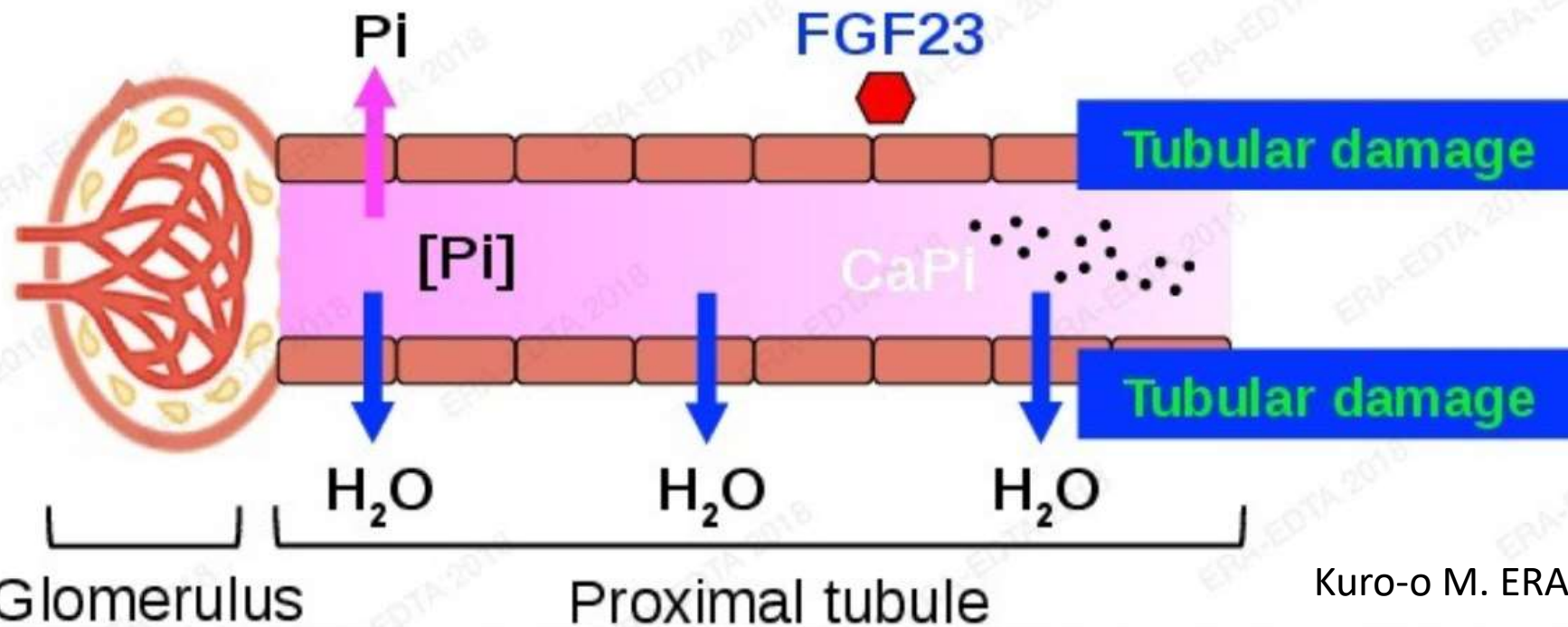
P_i intake \uparrow

FGF23

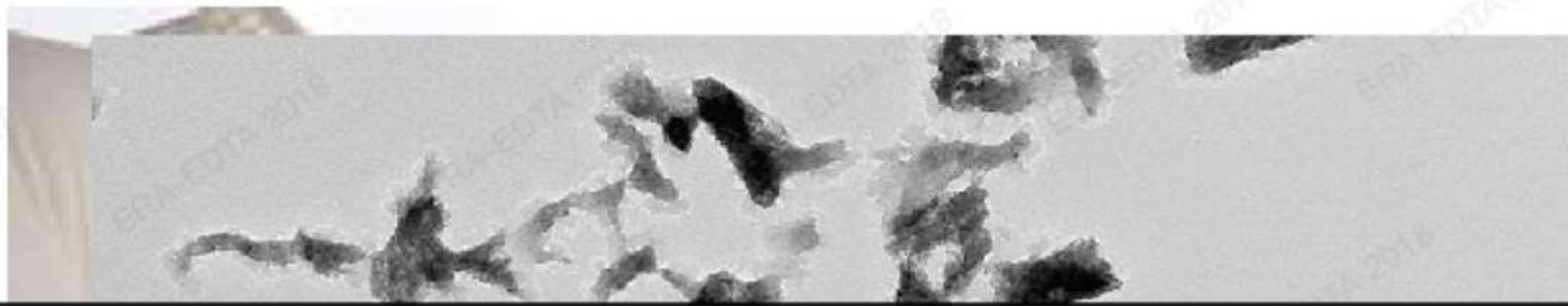
δ

P_i excretion per nephron \uparrow

Tubular fluid $[P_i] \uparrow$



Механизм возникновения фиброза при P_i нагрузке

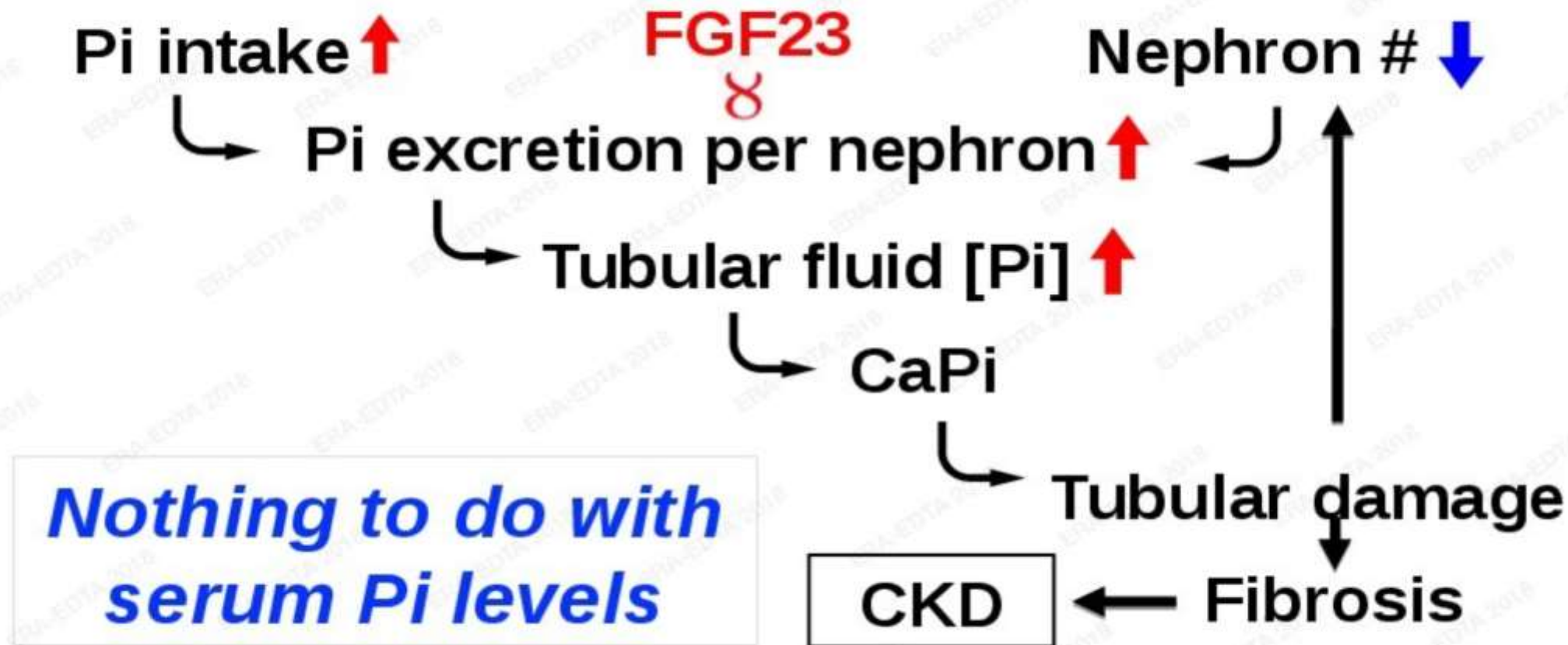


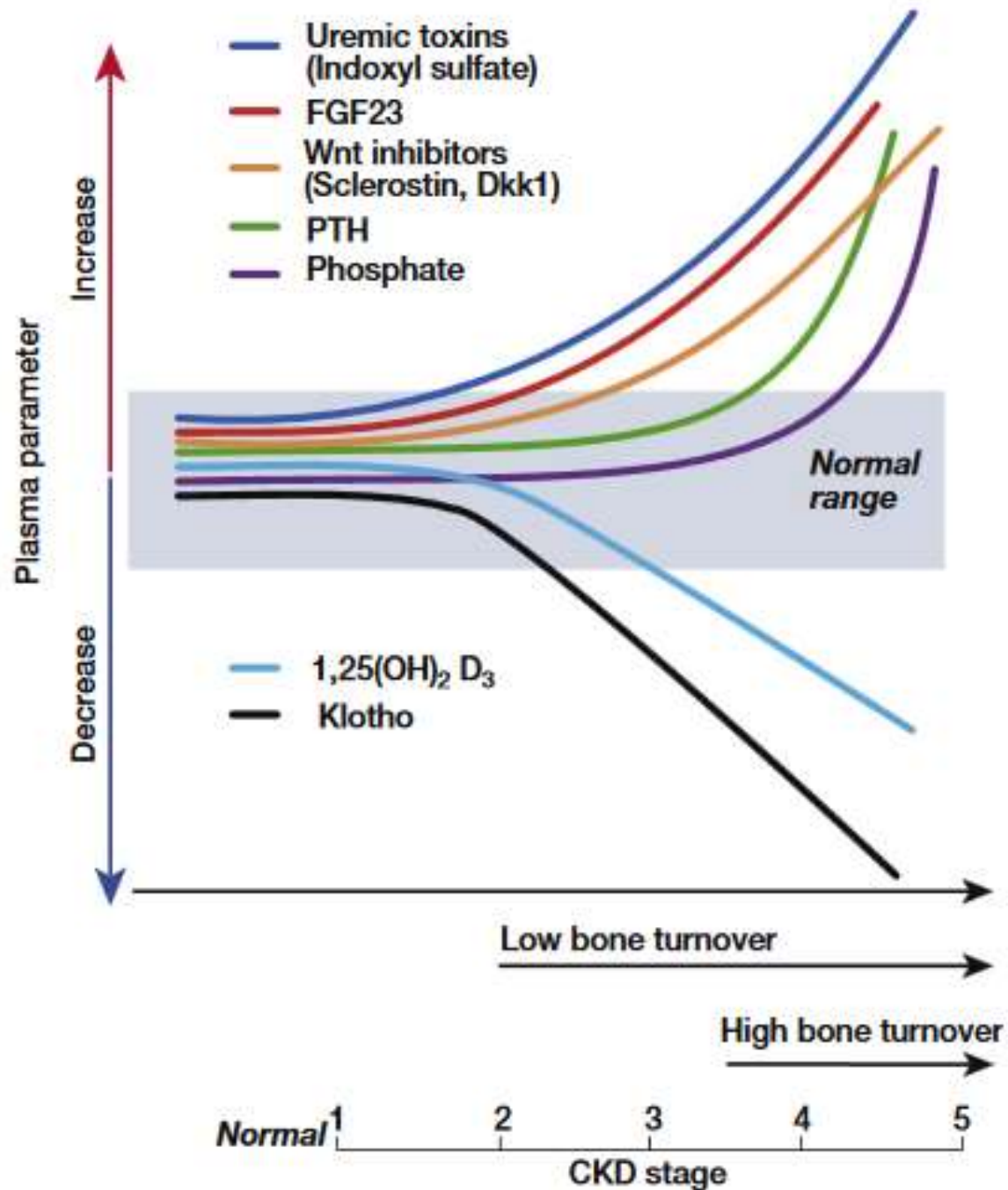
**Calcium phosphate
(CaPi)**



Механизм возникновения фиброза при P_i нагрузке

Mechanism of P_i-induced renal fibrosis



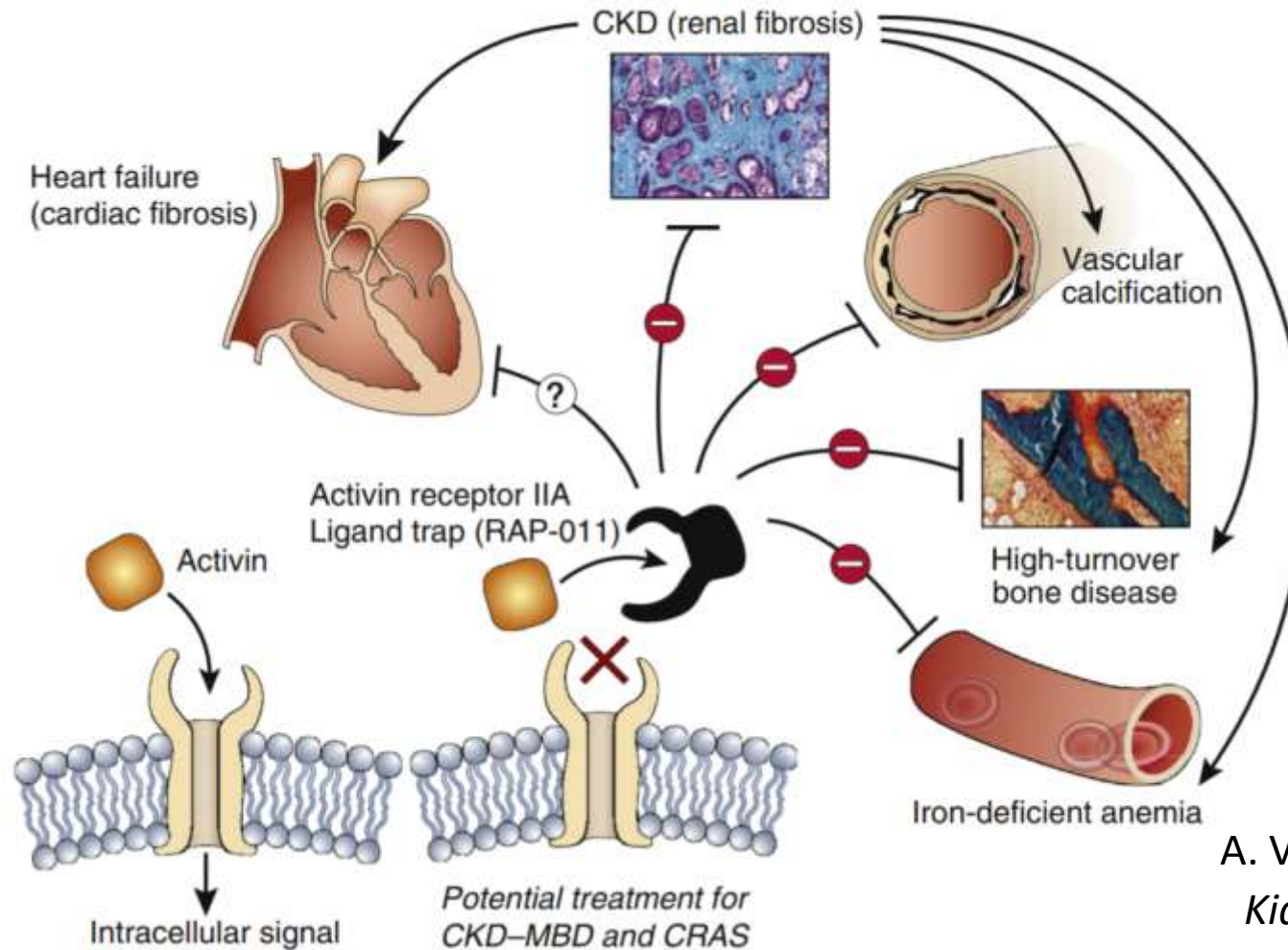


Схематический вид време'нного профиля минерально-костных, гормональных нарушений и оборота кости с прогрессированием ХБП МКН; Dkk1, связанные с Dickkopf protien-1; FGF 23, фактор роста фибробластов 23; ПТГ, паратиреоидный гормон.

*TB Drüeke and ZA Massy
: Renal osteodystrophy with CKD
progression 2015*

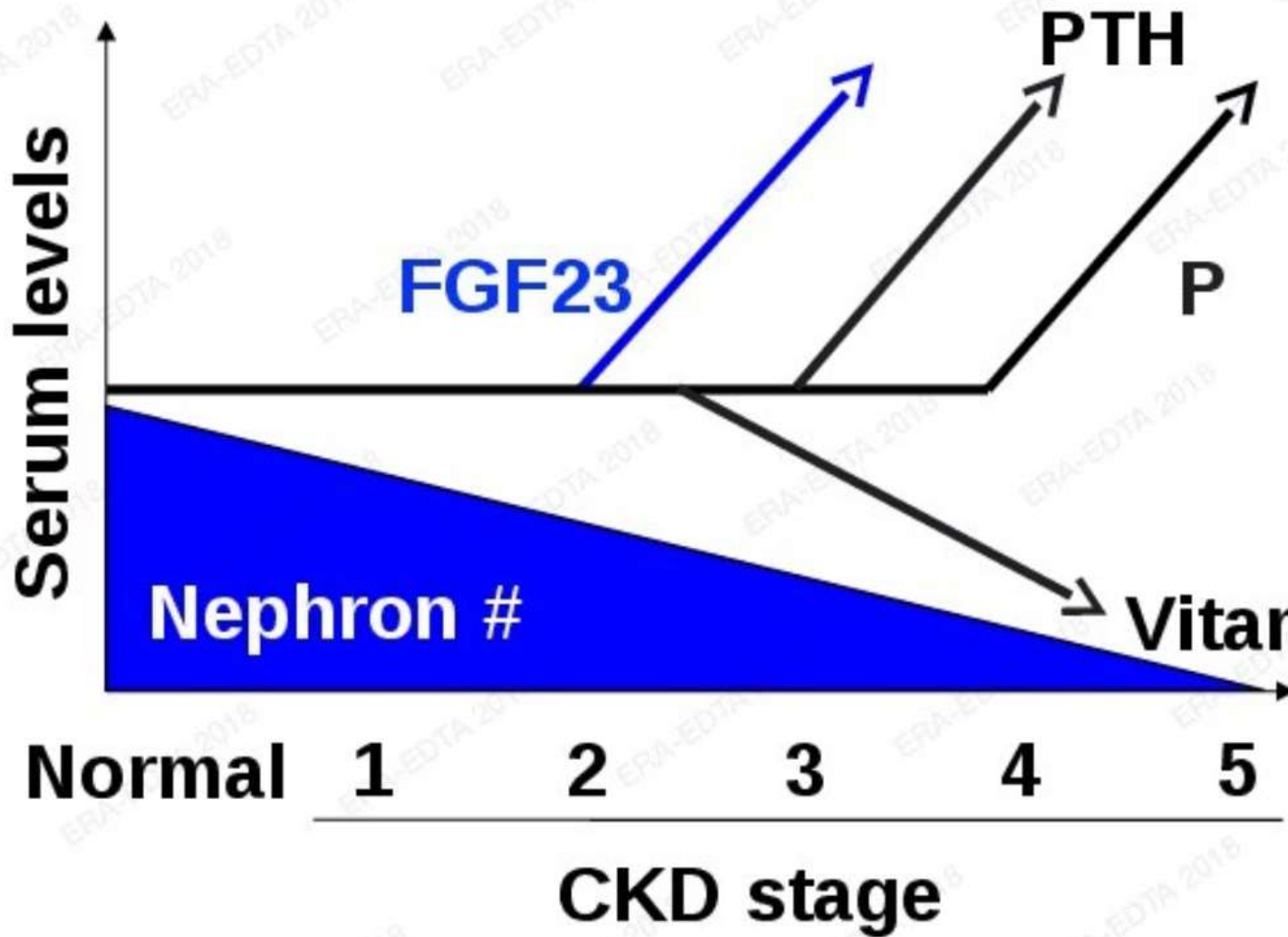
Лиганд-ловушка рецепторов Активина IIА – новый подход к лечению ХБП-МКН и кардиоренального анемического синдрома

RAP-011 - Sotacersept

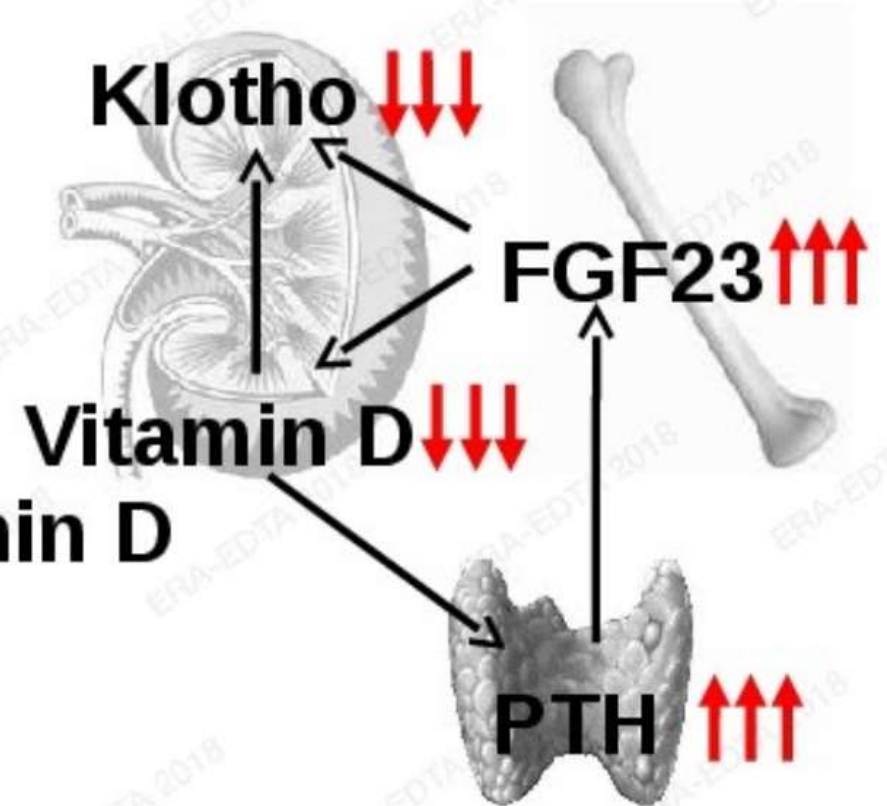


A. Verhulst, P. Evenepoel, P. C. D'Haese
Kidney International (2017) 91, 9–23

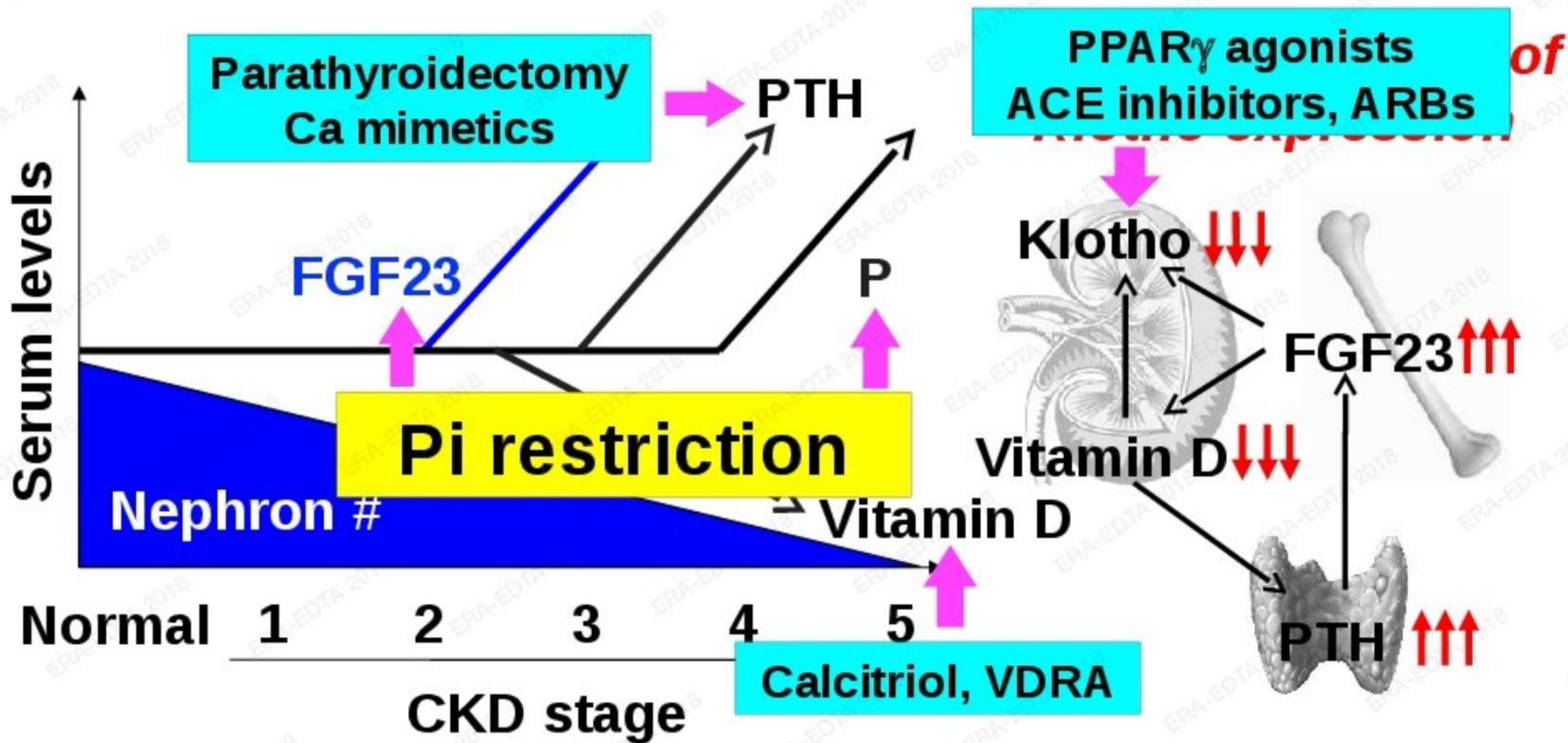
Прогрессия ХБП-МКН



Deterioration spiral of Klotho expression



Профилактика и лечение ХБП-МКН



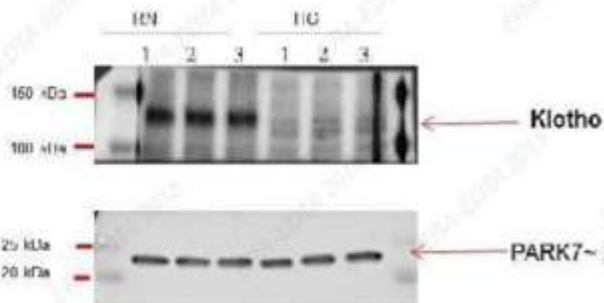
Роль фосфата в старении

Novel treatment strategies for chronic kidney disease: insights from the animal kingdom.

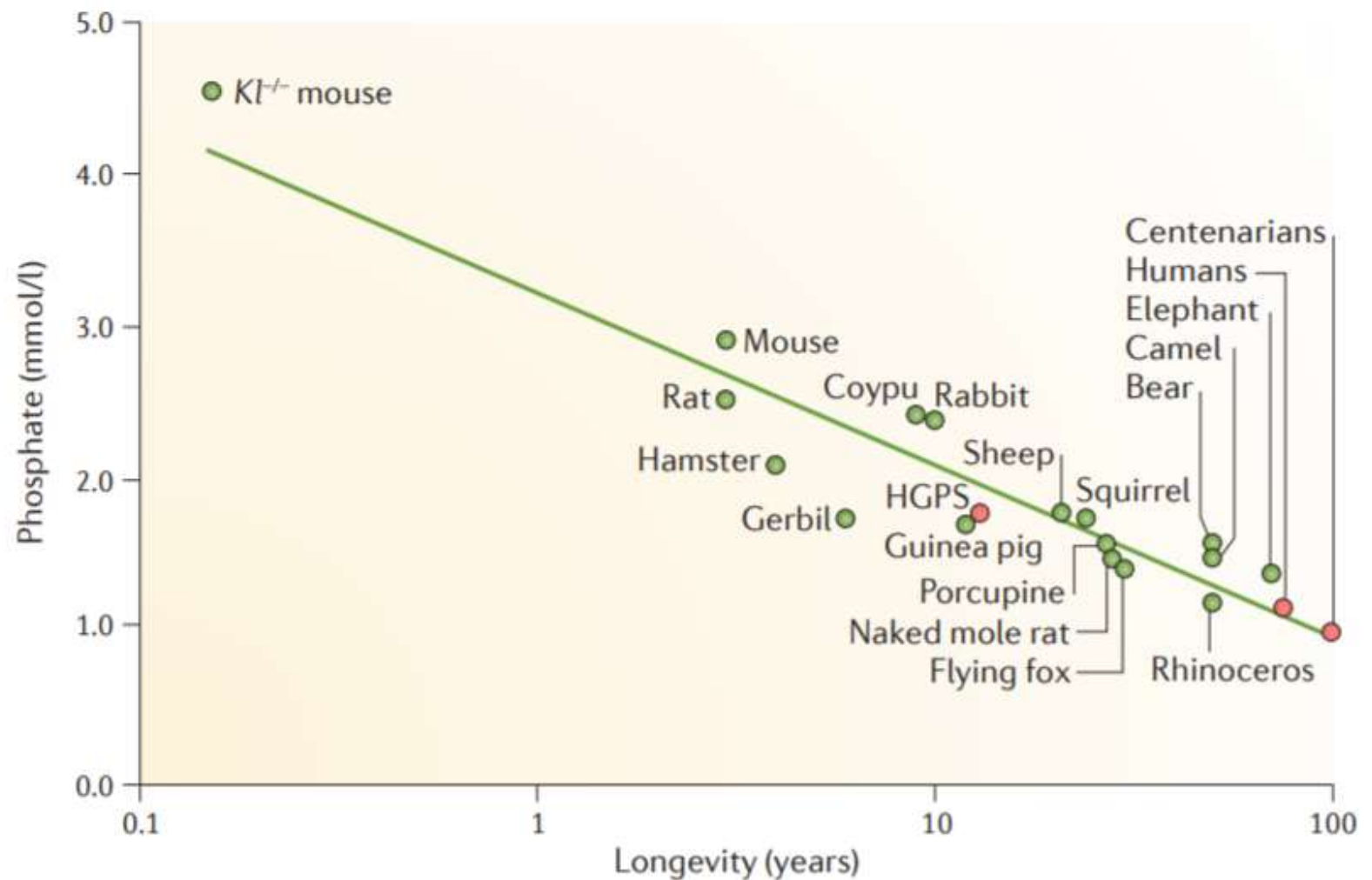
The Naked Mole Rat
Heterocephalus glaber



Forever young? The naked mole rat may know the secret.
Science 2018



Unpublished data



Комплексный терапевтический план

Поставленная задача	Средства решения
Нормализация уровня фосфатов сыворотки	Диета Адекватный диализ Фосфат-биндеры
Нормализация уровня кальция сыворотки	Метаболиты D-гормона Препараты кальция
Подавление секреции ПТГ	Кальцимитетики Метаболиты D-гормона Препараты кальция Фосфат-биндеры
Снижение выработки FGF 23	Кальцимитетики Фосфат-биндеры
Подавление резорбции кости	Кальцимитетики Бисфосфанаты Деносумаб Ранелат стронция

Контроль гиперфосфатемии

Лечение требует комплексного подхода

Диализ

Диета с ↓ Р

ВЫЗОВЫ:

- Большинство продуктов содержат много фосфора
- Балансируя на грани дефицита потребления белка
- «Скрытый» неорганический фосфат из-за плохой маркировки пищевых продуктов

Недостаточный контроль

Фосфат-биндеры

Оценка источника поступления фосфатов



Диета при ХБП: ограничение белка или фосфатов?



Ограничение продуктов, содержащих пищевые добавки с повышенным содержанием фосфатов

Пищевые добавки резко увеличивают количество ежедневного потребления Р (неорганический фосфат лучше абсорбируется).

Фосфаты содержатся в готовых блюдах в виде консервантов:

- Phosphoric acid
- Sodium hexametaphosphate
- Calcium phosphate
- Disodium phosphate
- Trisodium triphosphate
- Monosodium phosphate
- Sodium tripolyphosphate
- Tetrasodium pyrophosphate

Использовать полноценный пищевой белок с расчетом отношения содержания фосфатов (мг) в 1 г белка

From: **Effect of Food Additives on Hyperphosphatemia Among Patients With End-stage Renal Disease: A Randomized Controlled Trial**

JAMA. 2009;301(6):629-635. doi:10.1001/jama.2009.96

Table 2. Primary and Secondary Outcomes Among 145 Intervention and 134 Control Participants

	Intervention				Control				Difference in Differences	
	Baseline, Mean (SD)	Final, Mean (SD) ^a	Difference (95% CI)	P Value	Baseline, Mean (SD)	Final, Mean (SD) ^a	Difference (95% CI)	P Value	Change in Intervention Group Minus Change in Control Group (95% CI)	P Value
Phosphorous level, mg/dL	7.2 (1.2)	6.2 (1.7)	-1.0 (-1.3 to -0.7)	<.001	7.1 (1.0)	6.7 (1.9)	-0.4 (-0.7 to -0.1)	.02	-0.6 (-1.0 to -0.1)	.03
Food knowledge score ^b	67 (16)	74 (14)	7 (5 to 10)	<.001	66 (16)	70 (16)	4 (2 to 7)	<.001	3 (-1 to 7)	.13
Reads ingredient list ^b	53 (36)	77 (28)	24 (17 to 30)	<.001	62 (35)	64 (35)	2 (-4 to 7)	.62	22 (15 to 30)	<.001
Reads nutrition facts label ^b	57 (36)	76 (28)	19 (12 to 26)	<.001	59 (39)	69 (35)	10 (4 to 15)	<.001	9 (1 to 17)	.04

Abbreviation: CI, confidence interval.

SI conversion factor: To convert phosphorus to mmol/L, multiply by 0.323.

^aFinal measurement occurred in the third month of the study.

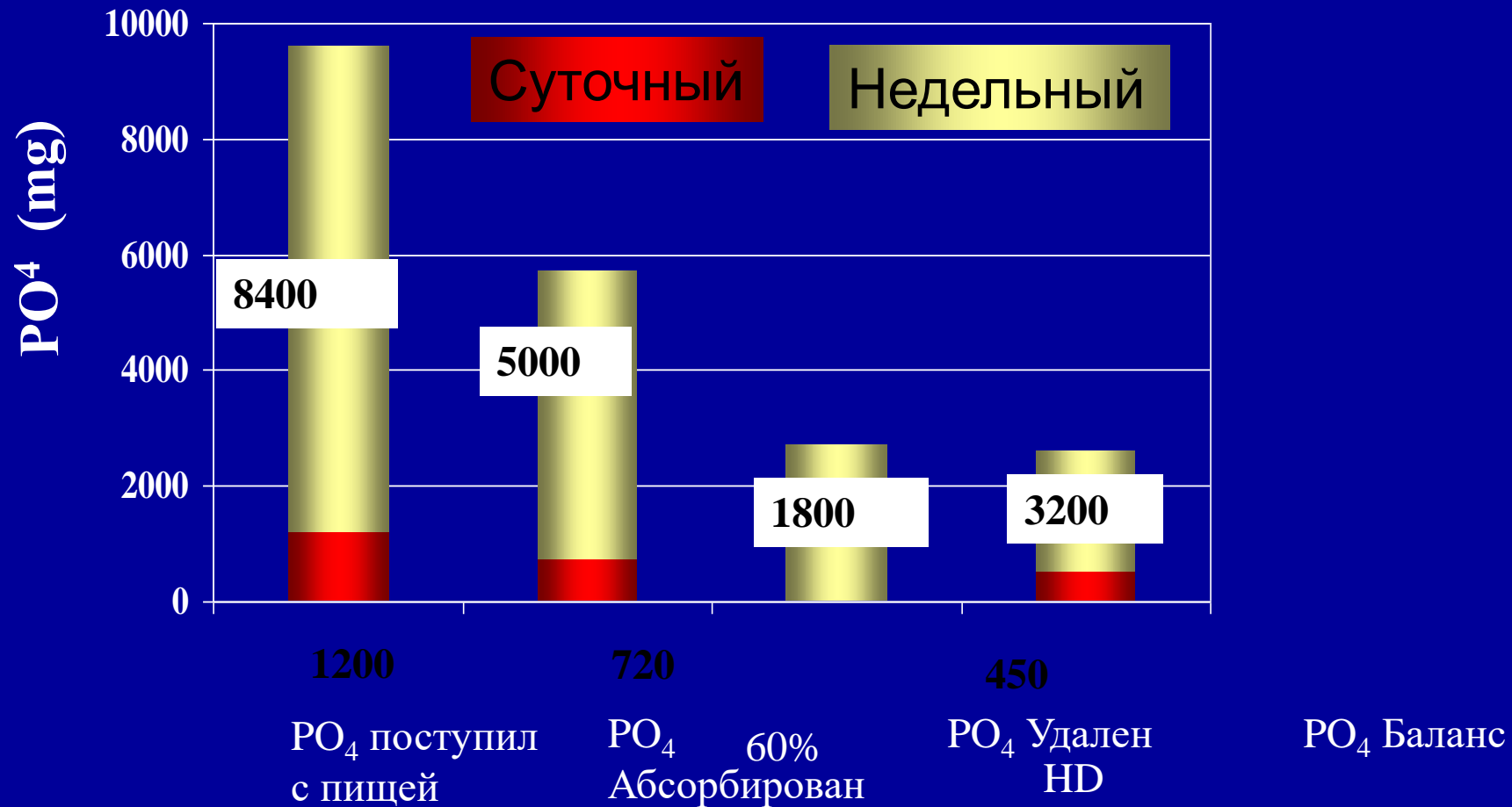
^bMeasured on a 0-to-100 scale in which 0 indicates the lowest knowledge or reading behavior and 100 indicates the highest knowledge or reading behavior.

Обучение пациентов настороженному отношению к пищевым добавкам значительно снижает концентрацию фосфатов крови

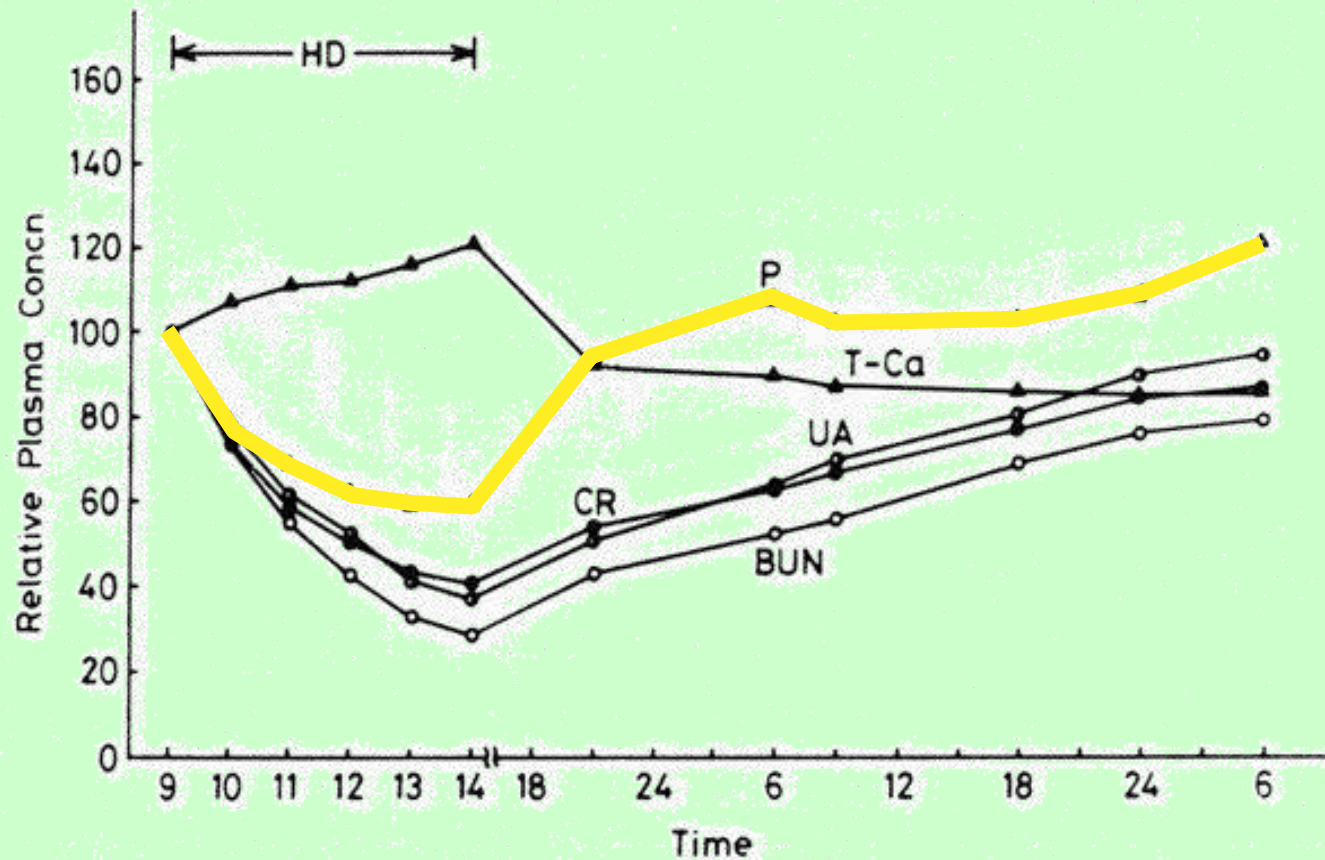
Медикаменты могут содержать значимое количество фосфата

- 5 обычно наиболее часто предписываемых медикаментов диализным больным содержат 500 мг фосфора
- 4 лидирующих по содержанию фосфатов медикамента – амлодипин, лизиноприл, омепрозол и диклофенак – добавляют 1060 мг в день – это само по себе больше рекомендованного потребления фосфата в сутки
- Фосфор в медикаментах создает ту самую нагрузку таблетками ведущее к использованию фосфат-биндеров, содержащих в среднем около 100 мг фосфатов

Диализ. Баланс фосфора при стандартном диализе 3 раза в неделю



Сравнение кинетики различных веществ и Са во время и после ГД

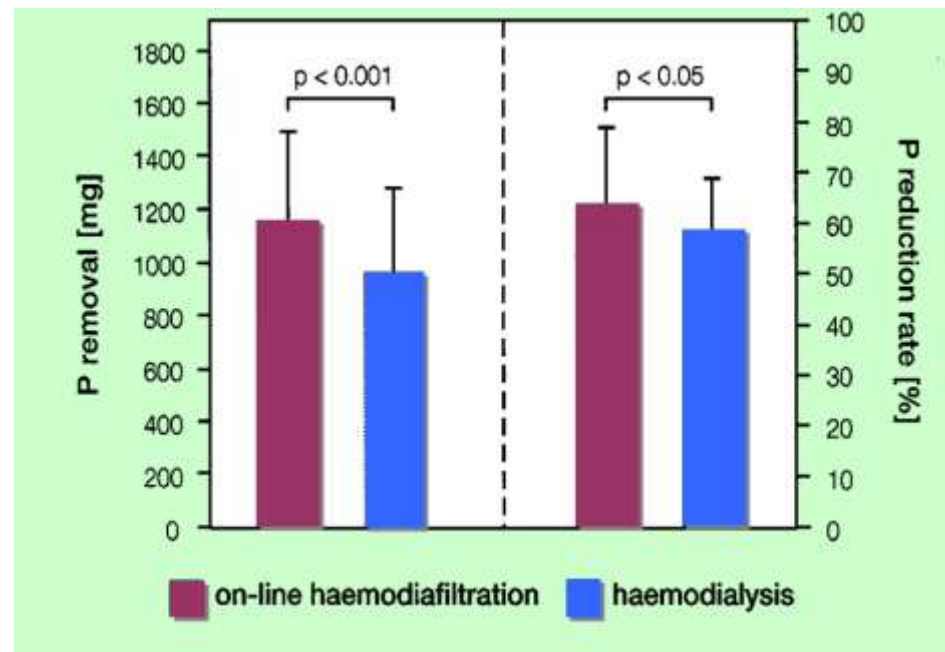


Impact of Convective Flow on Phosphorus Removal in Maintenance Hemodialysis Patients

Journal of Renal Nutrition, Vol 16,
No 1 (January), 2006: pp 47-53

Willy Lornoy, MD,* Johan De Meester, MD, PhD,* Ignace Becaus, MD,*
Jean-Marie Billioux, MD,* Paul A. Van Malderen, RN,* and
Mia Van Pottelberge, RD†

Проспективное исследование, масс баланс фосфора ХФГД против ГДФ он лайн, 22 пациента, перекрестный дизайн. Количество фосфора определялось в УФ и отработанном диализате

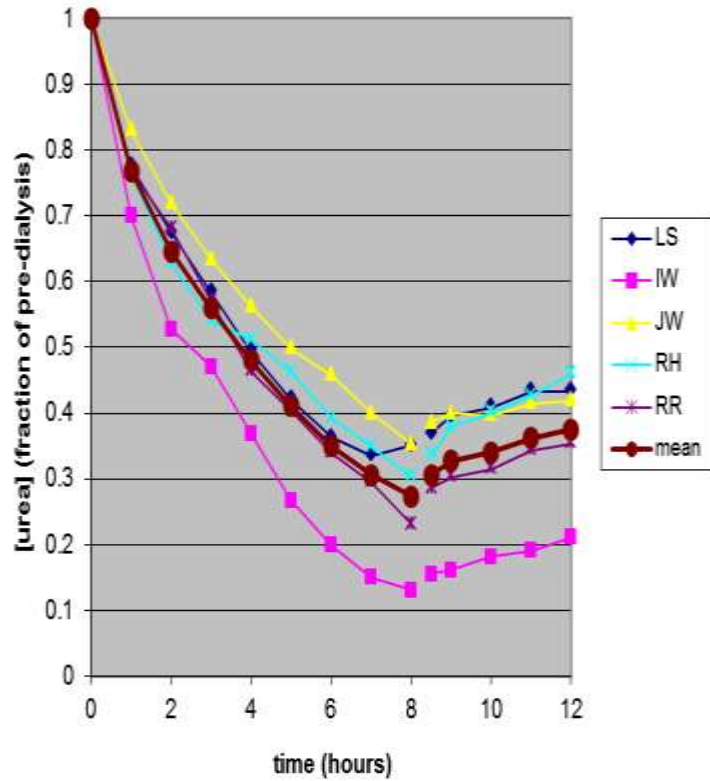


Разница 19%

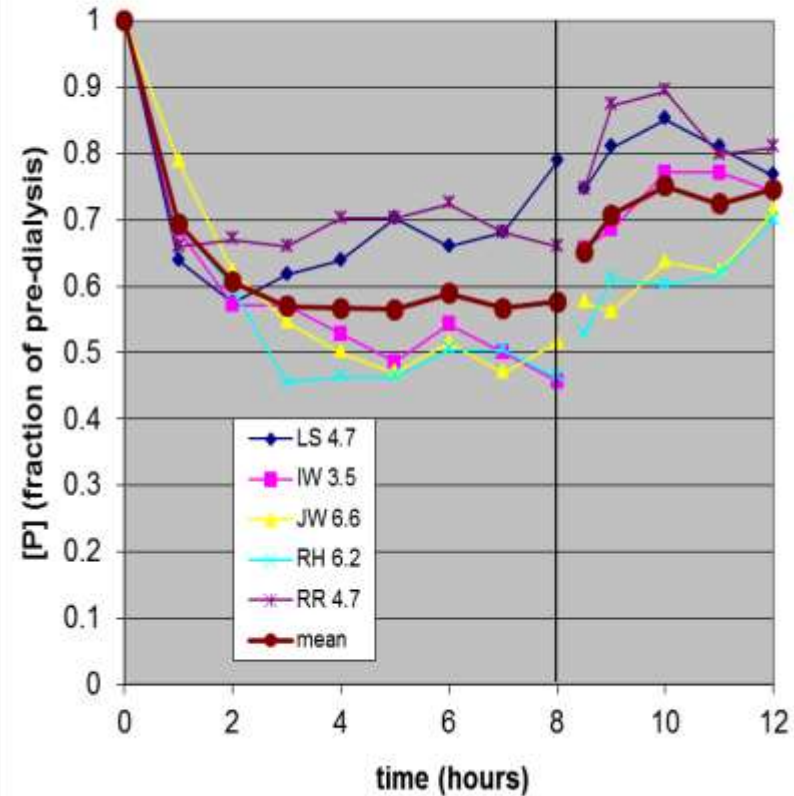
Снижение мочевины и фосфата

Courtesy of Tom Depner (unpublished study)

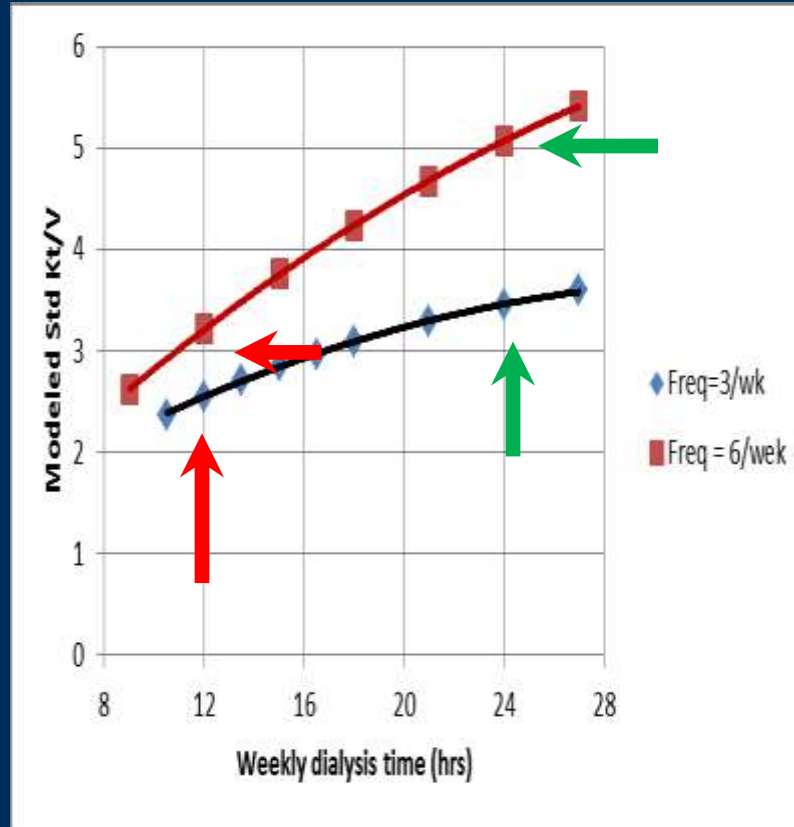
Urea during long slow dialysis (8 hrs)



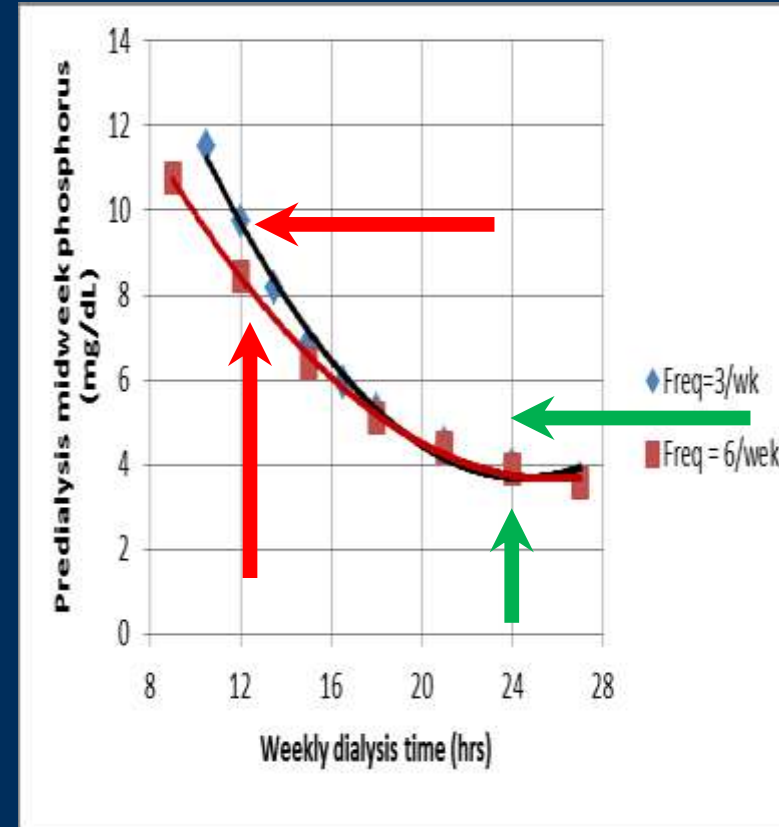
Phosphate during long slow dialysis (8 hrs)



Преддиализный фосфат и время диализа? (кинетическая модель)



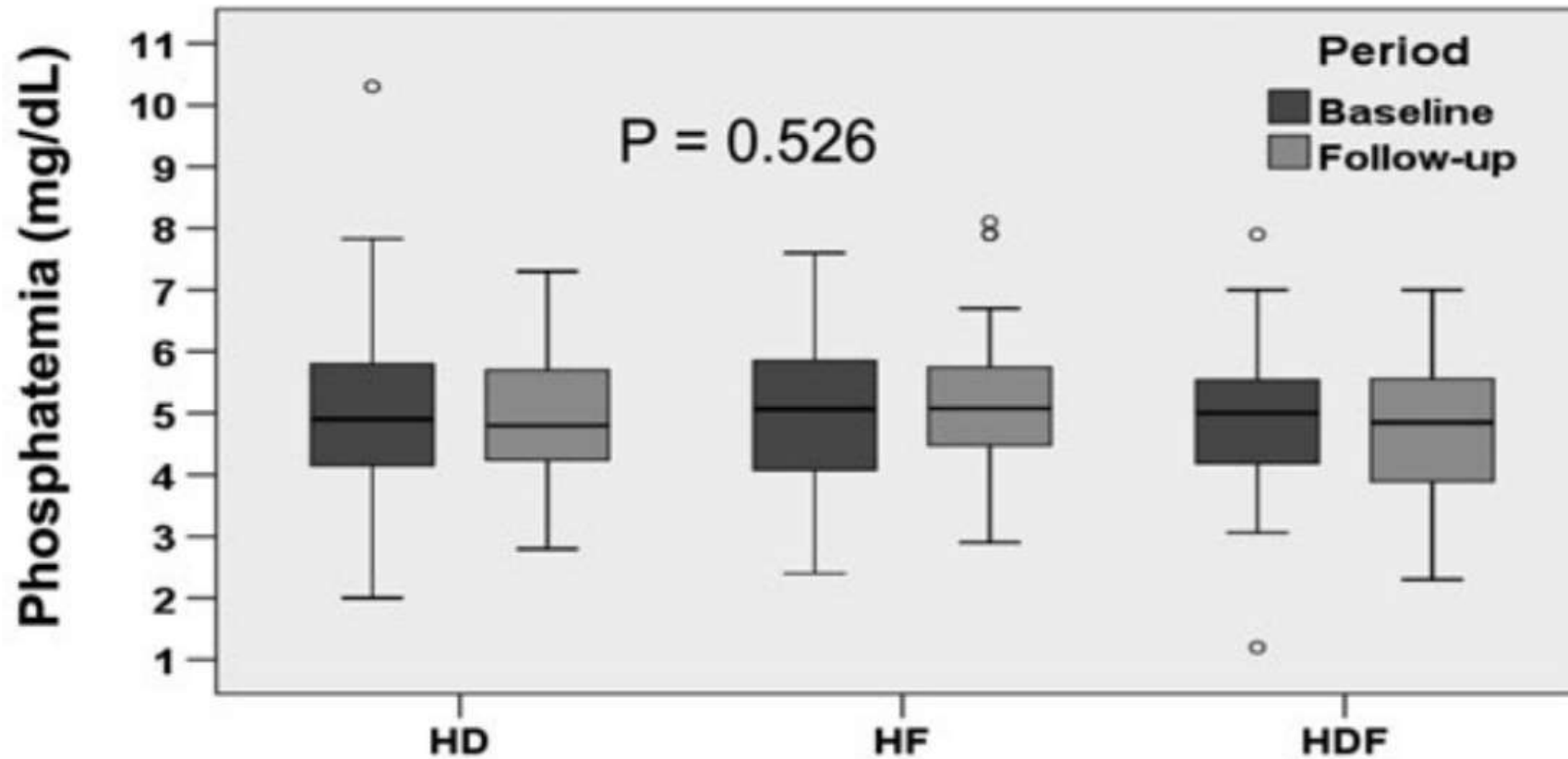
StdKt/V



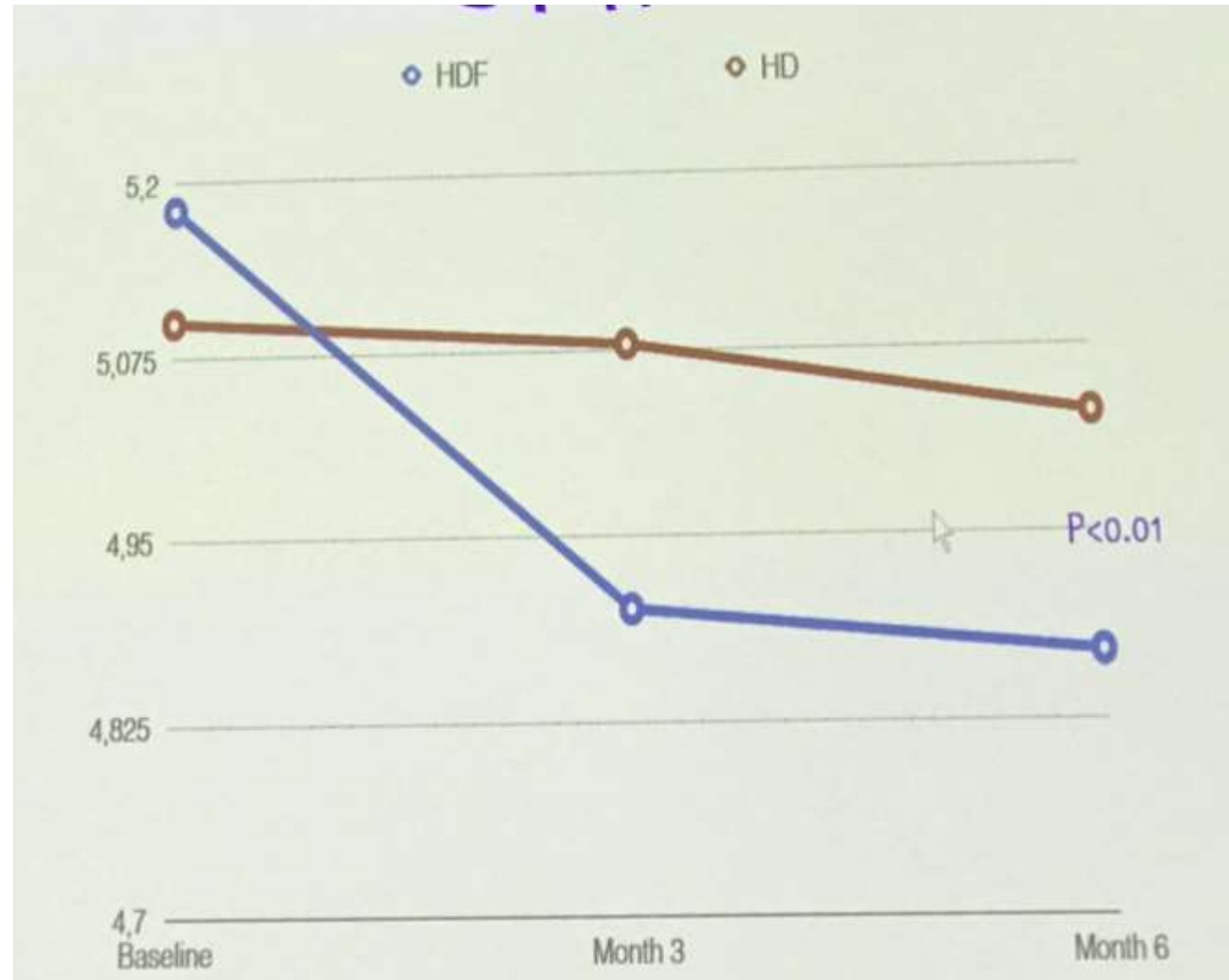
Predialysis P

**G= 6 mg/min; V=35 L, Kd_urea=266 ml/min; Kru=0;
No P-binders; P/PCR ratio = 13 mg/g**

Исследование CONVESTUDY. Post-hoc анализ



CONTRAST Post Hoc





A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration

James R. Smith, MBChB,^{1,2} Norica Zimmer, MD,¹ Elizabeth Bell, MSc,¹
Bernard G. Francq, PhD,³ Alex McConnachie, PhD,³ and Robert Mactier, MD, FRCP¹

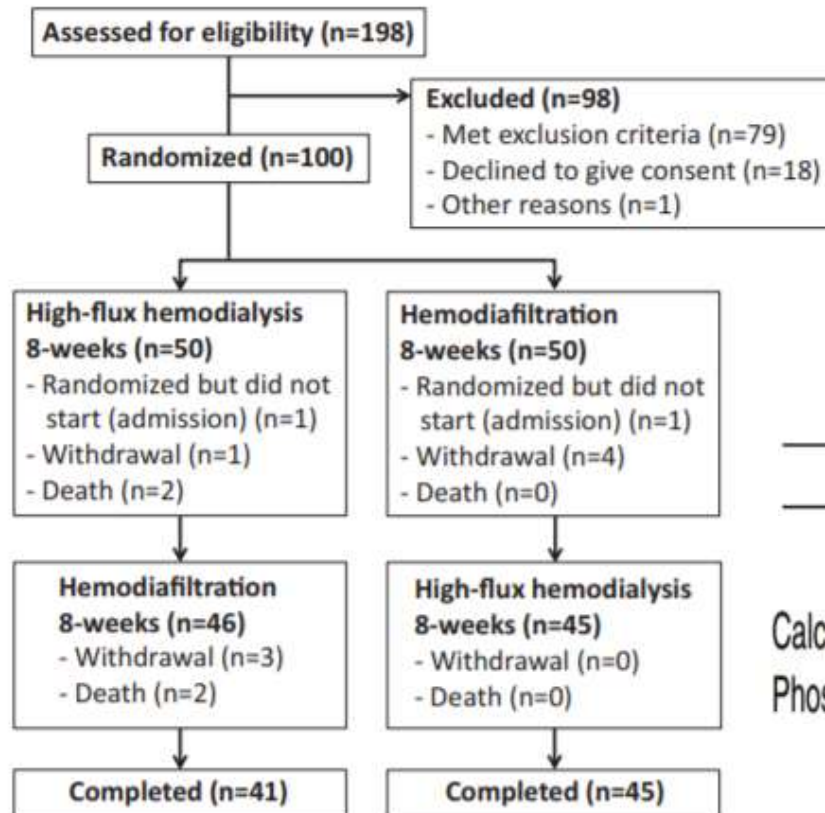


Table 4. Midweek Pretreatment Blood Test Results and Urea Clearance, HD Versus HDF

Variable	HD	HDF	Crossover P	Data Available, %
Calcium, mg/dL	9.6 ± 0.4	9.6 ± 0.8	0.4	92
Phosphate, mg/dL	5.0 ± 1.2	5.0 ± 1.2	0.7	92

Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) flow diagram.

Acute Hemodynamic Response and Uremic Toxin Removal in Conventional and Extended Hemodialysis and Hemodiafiltration: A Randomized Crossover Study

Понедельник
ГД 4 часа

Среда Среда
ГД 4 ч ГД 8 ч
ГДФ 4 ч ГДФ 8 ч

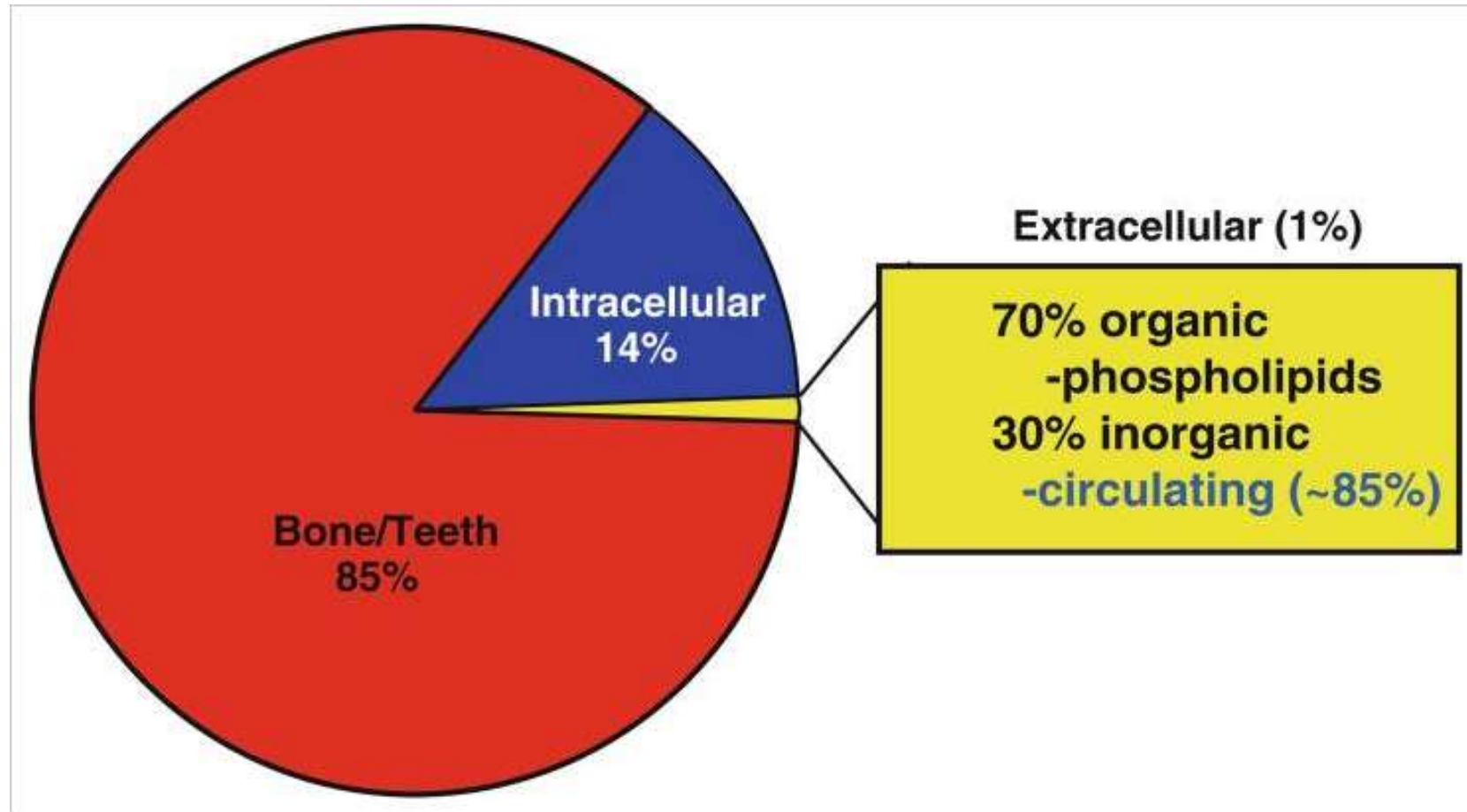
Пятница
ГД 4 часа

	Urea (60 Da)	Cr (113 Da)	Uric Acid (168 Da)	P (95 Da)	B2M (11.8 kDa)
Total solute removal					
HD4	31.8 ± 10.8	2.2 ± 0.9	1.0 ± 0.2	875 ± 262	99.5 ± 39.3
HDF4	31.8 ± 8.3	2.3 ± 0.8	1.1 ± 0.2	932 ± 264	135.0 ± 49.4 ^a
HD8	42.5 ± 12.6 ^{a,b}	3.1 ± 1.1 ^{a,b}	1.4 ± 0.4 ^{a,b}	1,408 ± 295 ^{a,b}	143.3 ± 49.6 ^a
HDF8	42.0 ± 13.9 ^{a,b}	3.4 ± 1.3 ^{a,b}	1.3 ± 0.4	1,490 ± 283 ^{a,b}	188.6 ± 60.2 ^{a,b,c}

Cornelis T1, van der Sande FM2, Eloot S

[Am J Kidney Dis.](#) 2014 Aug;64(2):247-56

Причины удлинять диализное время для лучшего удаления фосфатов



Can features of phosphate toxicity appear in normophosphatemia?

[Osuka S¹](#), [Razzaque MS](#). J Min Metab

Short daily hemodialysis is associated with lower plasma FGF23 levels when compared with conventional hemodialysis

24 patients undergoing short daily hemodialysis using the NxStage System® and 54 patients treated with conventional in-center hemodialysis.

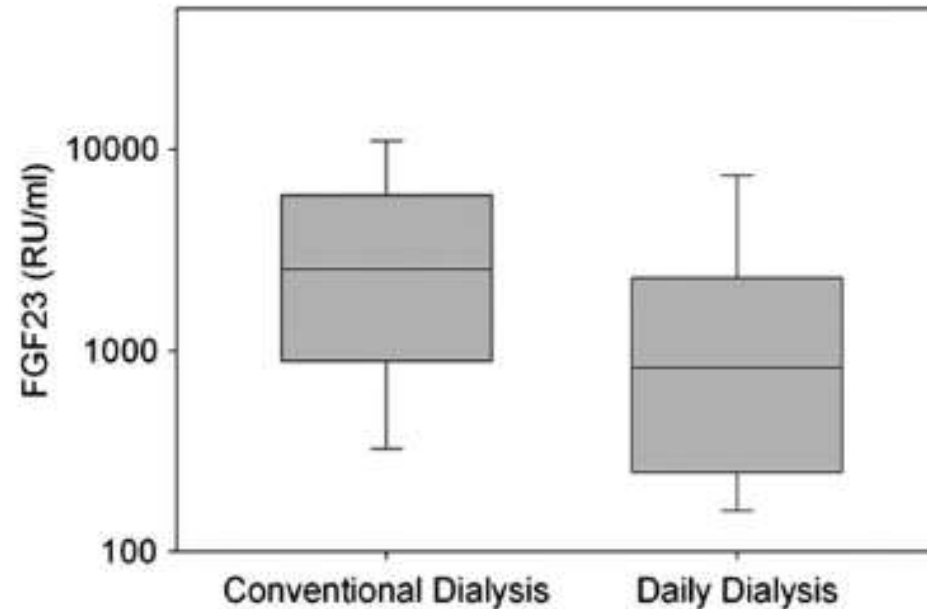
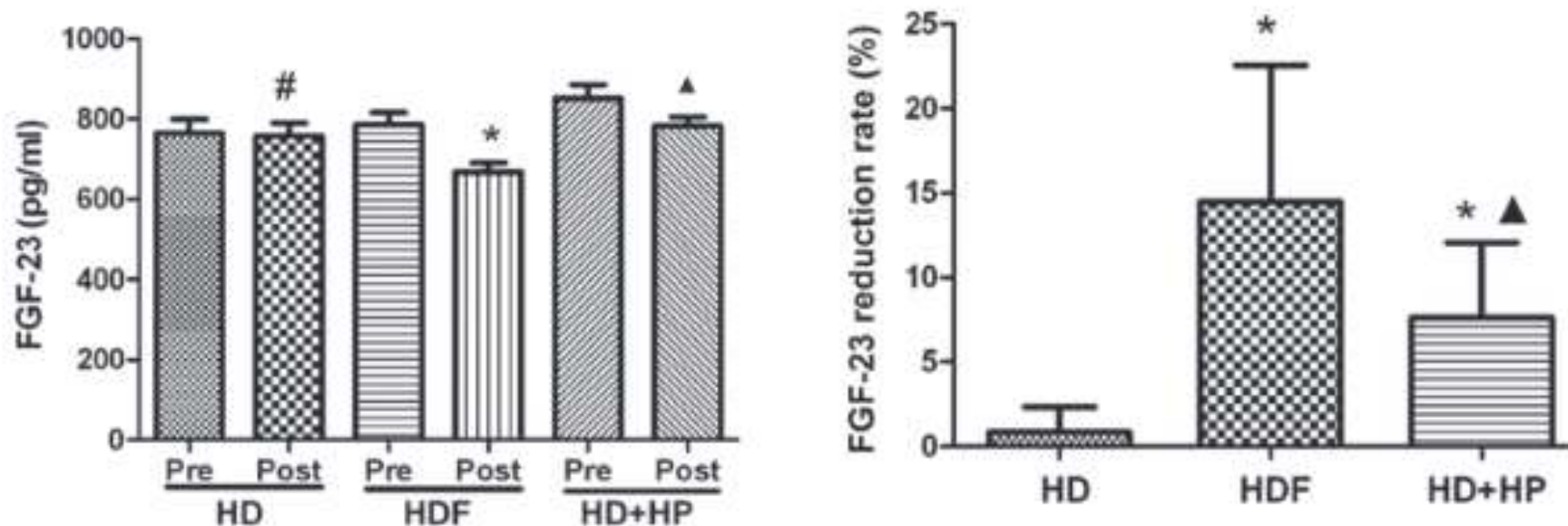


FIGURE 1: Serum FGF23 in conventional hemodialysis and in those treated with short daily hemodialysis. Serum FGF-23 was significantly higher in those treated with conventional hemodialysis (median 2521 RU/mL) versus those treated with short daily hemodialysis (median 823 RU/mL). Box plots demonstrate 25th, 50th and 75th percentiles with error bars spanning 10–90th percentiles. * $P < 0.01$.

65 пациентов с гиперфосфатемией , проспективное рандомизированное исследование

Effects of three blood purification methods on serum fibroblast growth factor-23 clearance in patients with hyperphosphatemia undergoing maintenance hemodialysis

LI-YING MIAO^{1*}, BIN ZHU^{2*}, XIAO-ZHOU HE³, JIN-FENG LIU¹, LI-NA JIN¹, XIU-RONG LI¹,
LI-NA XUE¹, TIAN HUANG¹, JIAN-QIN SHEN¹ and CHANG-YING XING⁴



Изменения ПТГ на диализе

- **Прямые эффекты:**

- диализный клиренс, удаленная масса ПТГ

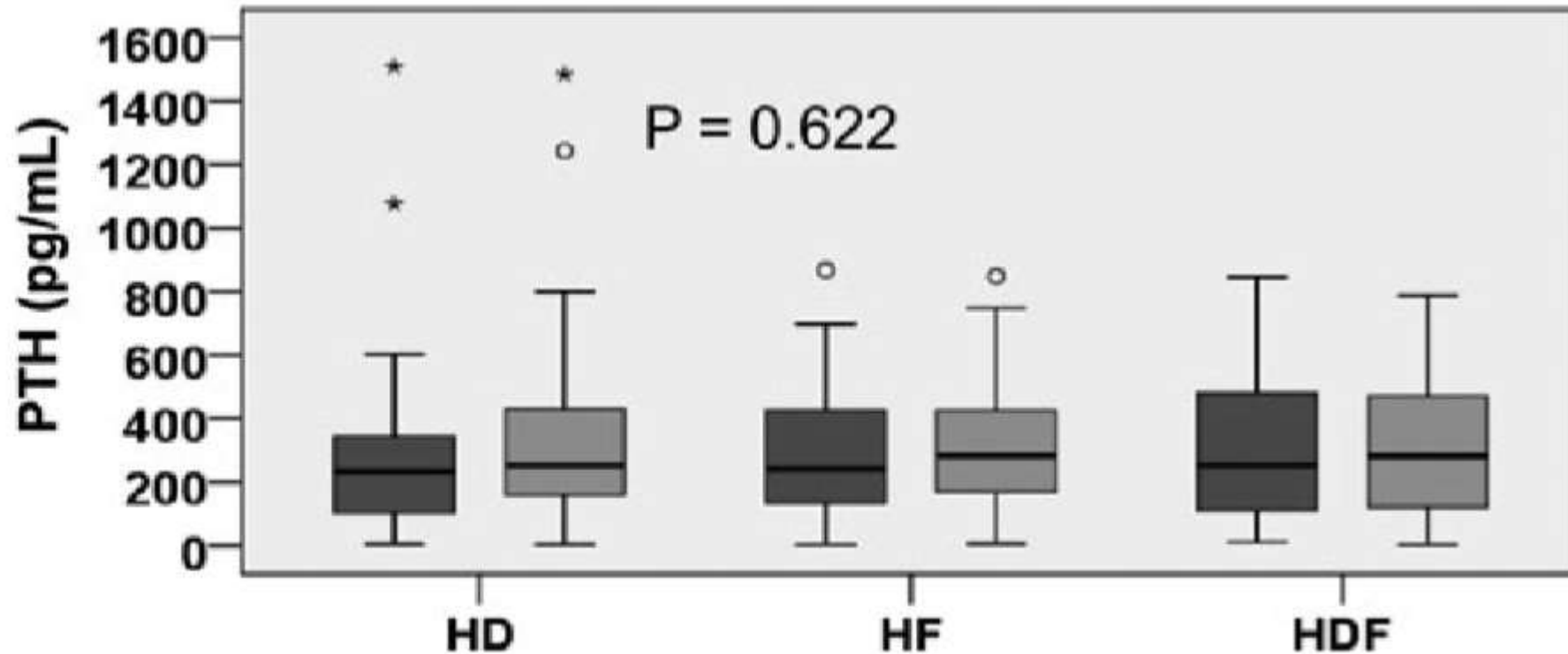
- **Непрямые эффекты, метаболические сдвиги:**

- удаление фосфатов, баланс кальция
- воспаление, оксидативный стресс
- резистентность скелета к действию ПТГ
- резистентность ПЩЖ к действию активных метаболитов витамина Д

Влияние модальности и времени на удаление ПТГ

- ХФГД – ГДФ – **нет эффекта**
- Ok NDT 2013
- Стандартный ГД – длительный ночной диализ (FHN Trial) - **нет эффекта**
- J. Daugirdas JASN 2012
- ХФГД – ЛФГД – **нет эффекта**
- Schneider Plos One 2015

Phosphate levels in patients treated with low-flux haemodialysis, pre-dilution haemofiltration and haemodiafiltration: *post hoc* analysis of a multicentre, randomized and controlled trial FREE



Locatelly 2014



Effect of High-Flux Dialysis on Circulating FGF-23 Levels in End-Stage Renal Disease Patients: Results from a Randomized Trial

Andreas Schneider^{1*}, Markus P. Schneider², Detlef H. Krieter¹, Bernd Genser^{3,4}, Hubert Scharnagl⁵, Tatjana Stojakovic⁵, Christoph Wanner¹, Christiane Drechsler¹

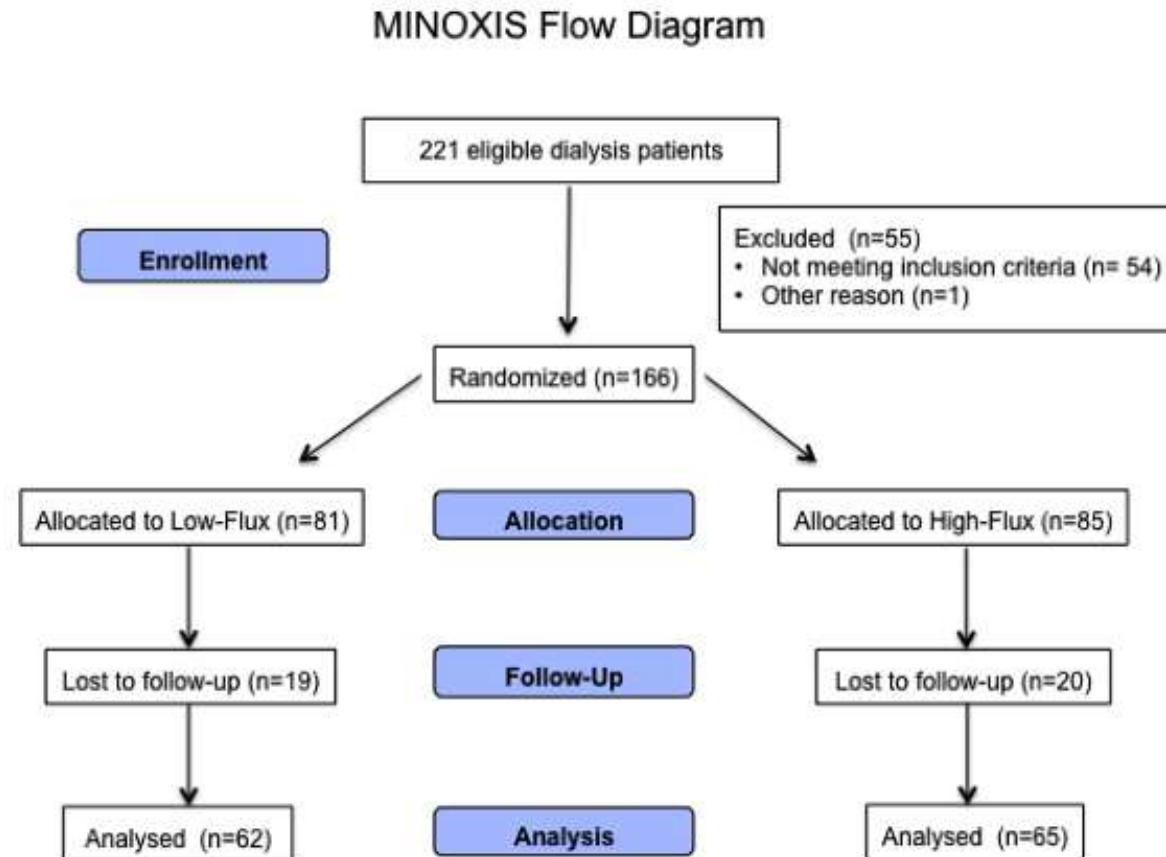


Fig 1. Flow chart of the MINOXIS study.

Результаты исследования: мембраны хай-флакс лучше удаляют FGF23 но не фосфаты



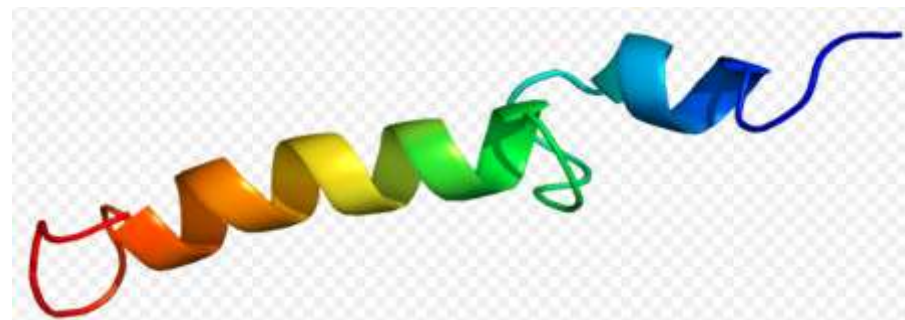
Impact of High-Flux Dialysis on FGF-23

Table 2. Outcome.

	Low-Flux (Baseline)	Low-Flux(52 weeks)	p-Value	High-Flux (Baseline)	High-Flux(52 weeks)	p-Value	Δ change LF vs HF (adjusted)	p-Value
FGF-23 (RU/ml)	5493 ± 10499	9866 ± 14452	p < 0.001	4912 ± 10252	5437 ± 10559	p = 0.70	4537	P < 0.01
PTH (pmol/l)	152 ± 235	233 ± 354	p < 0.01	99 ± 145	147 ± 193	p = 0.08	31	p = 0.74
25(OH)D (ng/ml)	20.4 ± 10.8	22.9 ± 12.3	p < 0.01	20.0 ± 20.4	21.3 ± 11.8	p = 0.30	1.8	p = 0.14
Calcium (mmol/l)	2.32 ± 0.18	2.28 ± 0.18	p = 0.93	2.26 ± 0.19	2.22 ± 0.17	p = 0.01	0.05	p = 0.13
Phosphate (mmol/l)	2.06 ± 0.78	1.94 ± 1.04	p < 0.001	2.28 ± 1.41	1.88 ± 0.73	p < 0.001	0.09	p = 0.34
BAP (µg/l)	19.04 ± 20.5	22.6 ± 20.9	p = 0.68	19.9 ± 14.3	24.4 ± 22.4	p < 0.01	5.9	P = 0.07

Выводы по воздействию модальности диализа на ХБП-МКН

- **Фосфаты** – время диализа является ключевым фактором
- **FGF23** – оба фактора влияют, как время, так и модальность (ГДФ)
- **ПТГ** – попробуйте лечить другим способом!



Фосфат-связывающие препараты

Са-содержащие

Кальция карбонат, ацетат, цитрат, кетоглутарат, глюконат

Металл-содержащие

Гидроокись алюминия
Лантана карбонат
(Фосренол)
Магния карбонат/цитрат
Железа цитрат железа
оксигидроксид
(Велфоро)

Не содержащие Са и металлы

Севеламера гидрохлорид
(Ренагель)
Севеламера карбонат
(Ренвела, Селамерикс)
МСІ-196

Комбинированные

Магния/кальция карбонат
Са ацетат/ Магния карбонат
(OsvaRen)

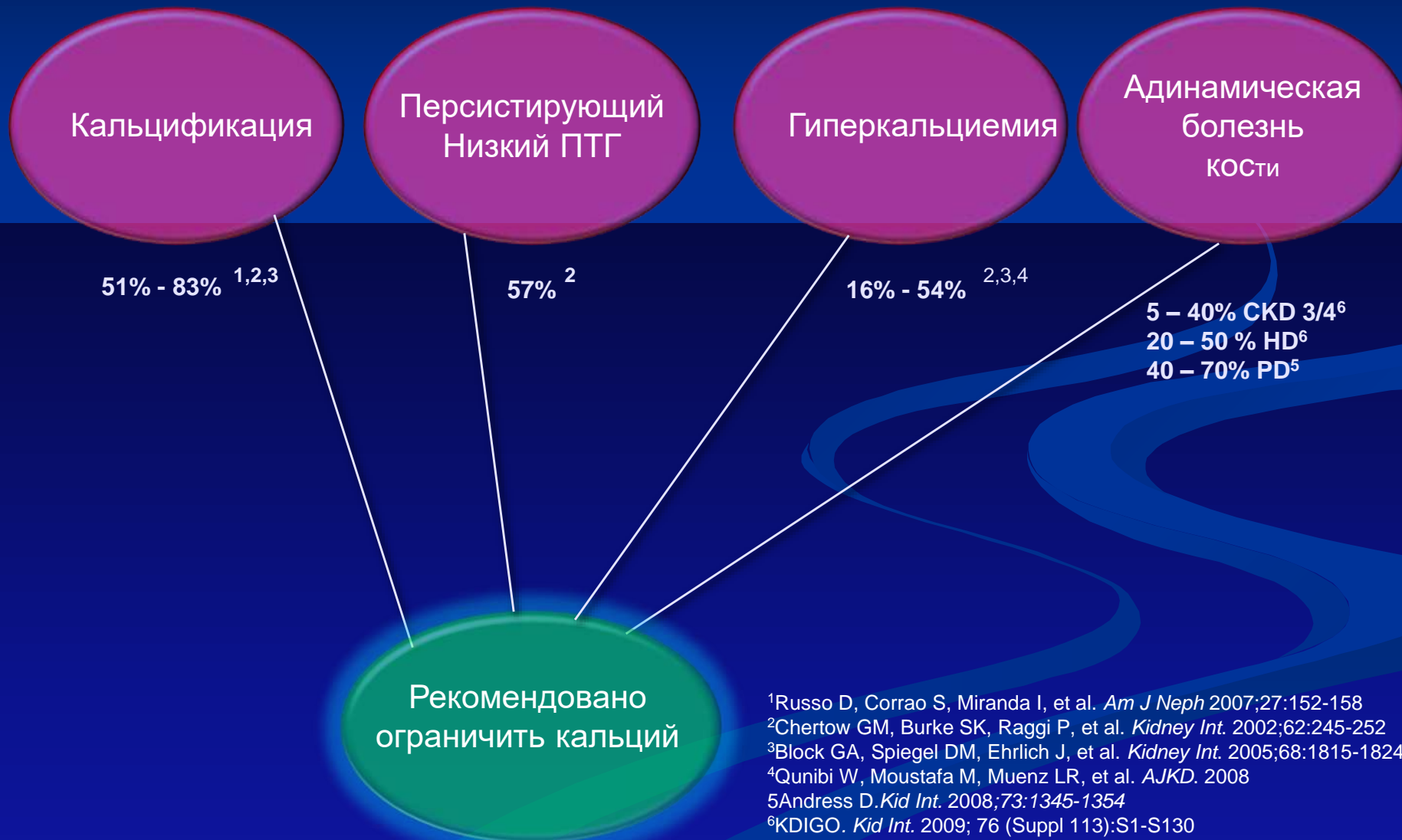
Прочие

Жевательная резинка
(Хитозан)
Ниацин
Никотинамид

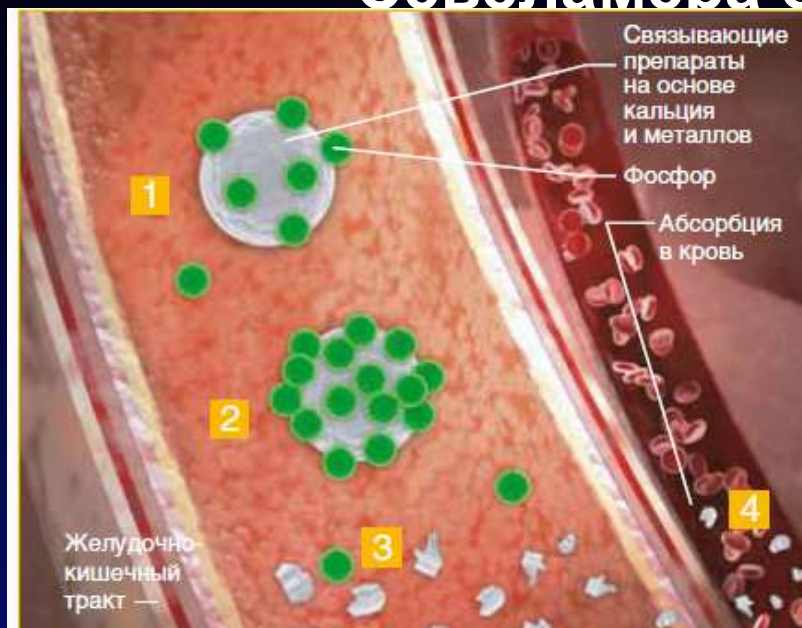
При выборе ФСП целесообразно принимать во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений МКН, возраст, сопутствующие заболевания, проводимую терапию, профиль побочных эффектов и др.

Терапия ФСП требует индивидуального подхода!

Ограничения по кальцию в рекомендациях KDIGO

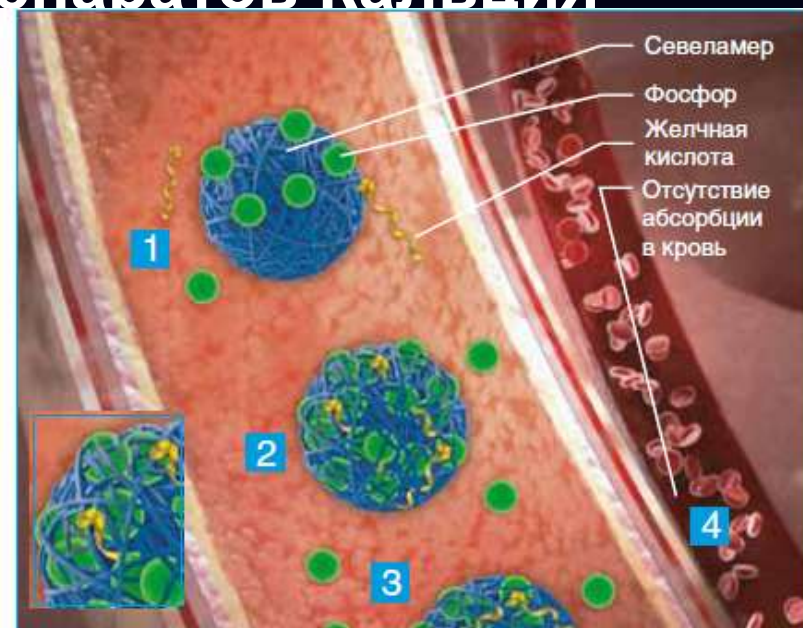


Механизм действия Севеламера от препаратов Кальция



Связывающие препараты на основе кальция и металлов в желудочно-кишечном тракте

- 1 Фосфор связывается с препаратом на основе кальция или металла.
- 2 Фосфор и связывающий его препарат перемещаются по желудочно-кишечному тракту.
- 3 Фосфор и некоторое количество связывающего препарата выводятся из организма.
- 4 Остаточный кальций или металл абсорбируется в кровь.



Севеламер в желудочно-кишечном тракте

- 1 Фосфор связывается с севеламером.
- 2 Фосфор, севеламер и желчная кислота перемещаются по желудочно-кишечному тракту.
- 3 Фосфор и севеламер выводятся из организма.
- 4 Севеламер не абсорбируется в кровь.

Карбонат севеламера



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
лекарственного препарата для медицинского применения

Номер регистрационного удостоверения:	ЛП-002733
Дата регистрации:	28.11.2014
Дата переоформления регистрационного удостоверения:	выдано впервые
Регистрационное удостоверение выдано:	со сроком действия 5 лет
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:	ЗАО "ФармФирма "Сотекс", Россия 141345, Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11
Торговое наименование лекарственного препарата:	СЕЛАМЕРЕКС®
Международное непатентованное наименование или химическое (группировочное) наименование лекарственного препарата:	Севеламер
Лекарственная форма, дозировка (-и):	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг
Состав лекарственного средства (качественный и количественный состав действующих и вспомогательных веществ):	
севеламера карбонат в пересчете на сухое вещество 800,00 мг, вспомогательные вещества (лактозы моногидрат 286,25 мг, кремния диоксид коллоидный 5,50 мг, цинка стеарат 8,25 мг, оболочка - макрогола и поливинилового спирта сополимер 19,80 мг, тальк 13,20 мг)	

Мета-анализ рандомизированных исследований севеламера

Leena Patel Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Feb 5; 11(2): 232–244.

1.1.2 Sevelamer versus calcium carbonate

Di Iorio 2012	12	107	22	105	14.8%	0.54 [0.28, 1.03]
Ferreira 2008 (1)	0	44	0	47		Not estimable
INDEPENDENT-HD Study 2013	28	232	100	234	17.2%	0.28 [0.19, 0.41]
Koiwa 2005	0	16	0	20		Not estimable
Sadek 2003 (2)	1	21	3	21	4.6%	0.33 [0.04, 2.95]
Subtotal (95% CI)		420		427	36.6%	0.35 [0.22, 0.56]

Total events 41 125
 Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.05$; $\text{Chi}^2 = 2.78$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.25$); $I^2 = 28\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.42$ ($P < 0.00001$)

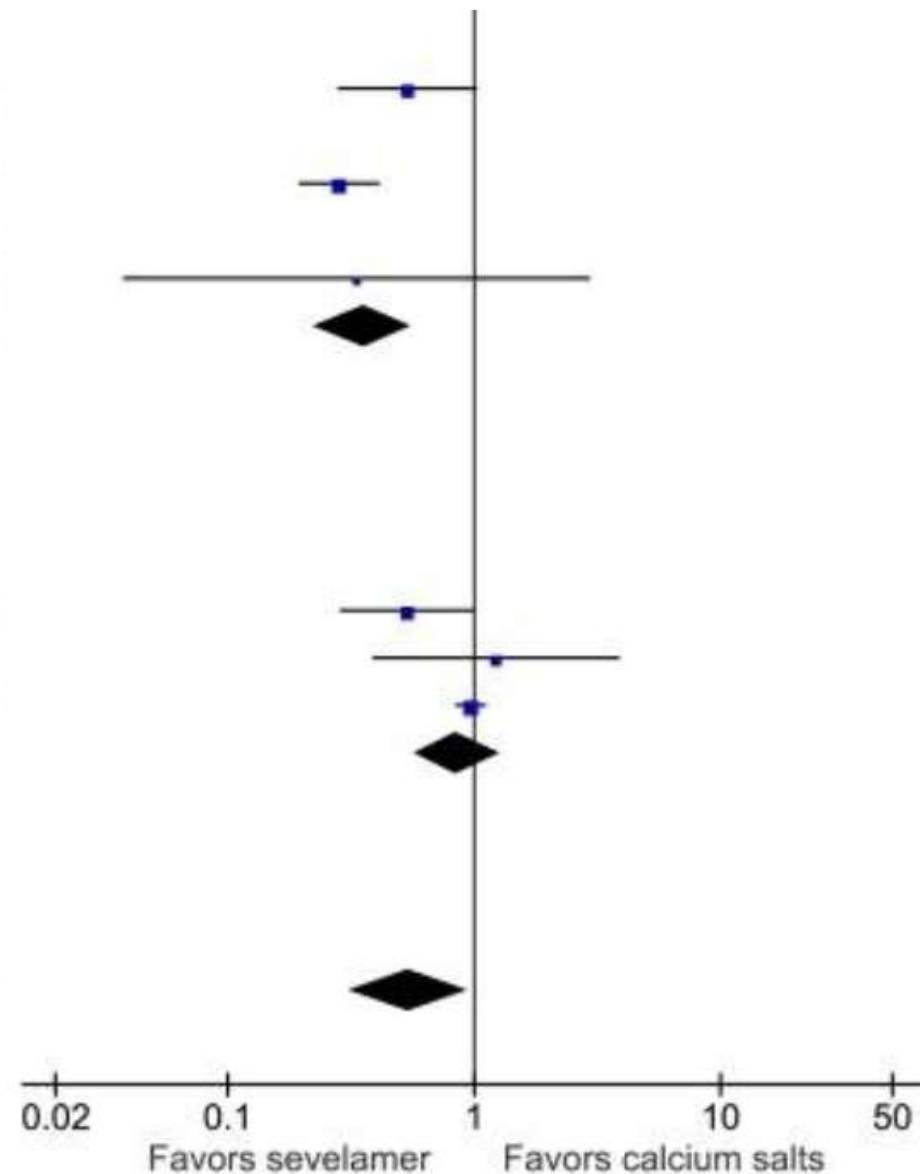
1.1.3 Sevelamer versus calcium salts (calcium acetate and calcium carbonate)

Block 2005	11	60	23	67	15.0%	0.53 [0.28, 1.00]
Chertow 2002	6	99	5	101	10.1%	1.22 [0.39, 3.88]
DCOR Study 2007	267	1053	275	1050	18.5%	0.97 [0.84, 1.12]
Subtotal (95% CI)		1212		1218	43.6%	0.85 [0.57, 1.27]

Total events 284 303
 Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.06$; $\text{Chi}^2 = 3.47$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.18$); $I^2 = 42\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.79$ ($P = 0.43$)

Total (95% CI) 1892 1907 100.0% **0.54 [0.32, 0.93]**

Total events 331 445
 Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.41$; $\text{Chi}^2 = 45.11$, $\text{df} = 8$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 82\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.21$ ($P = 0.03$)
 Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 8.11$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.02$), $I^2 = 75.3\%$

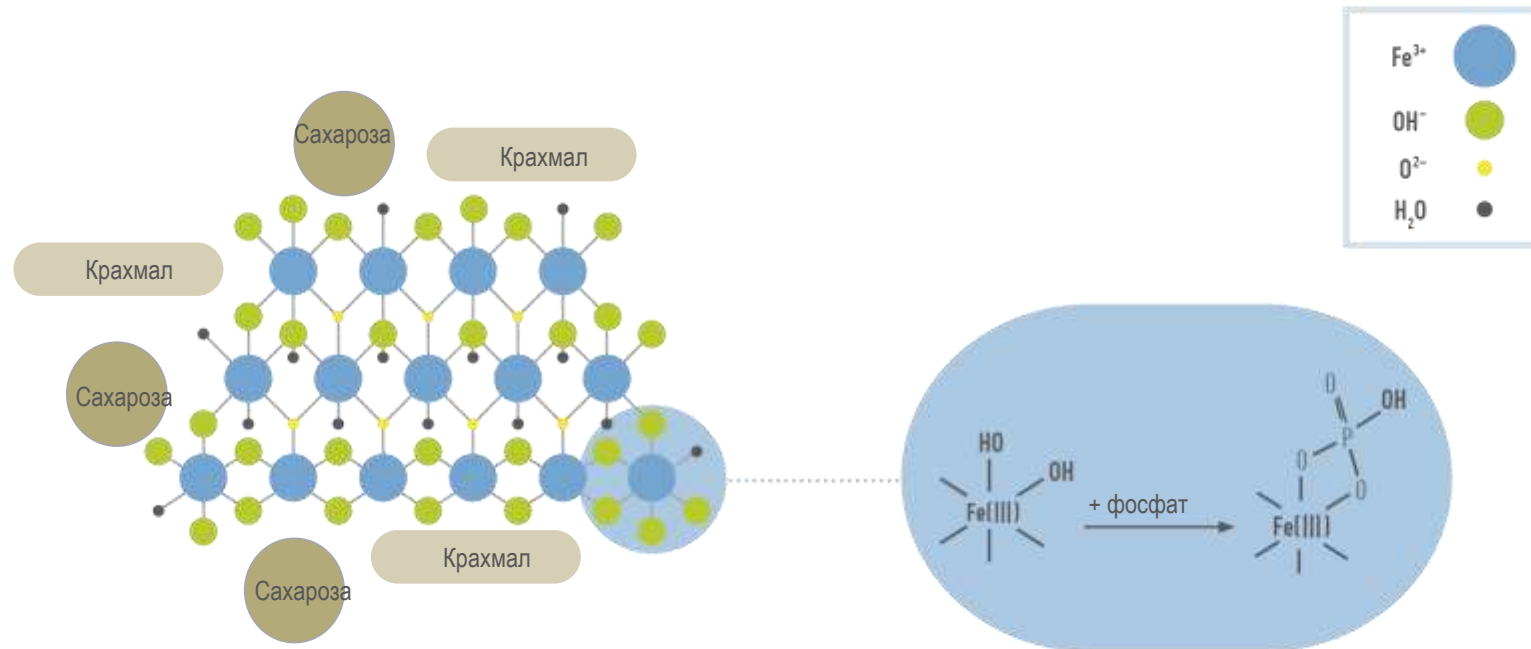


Легко ли достичь результат?

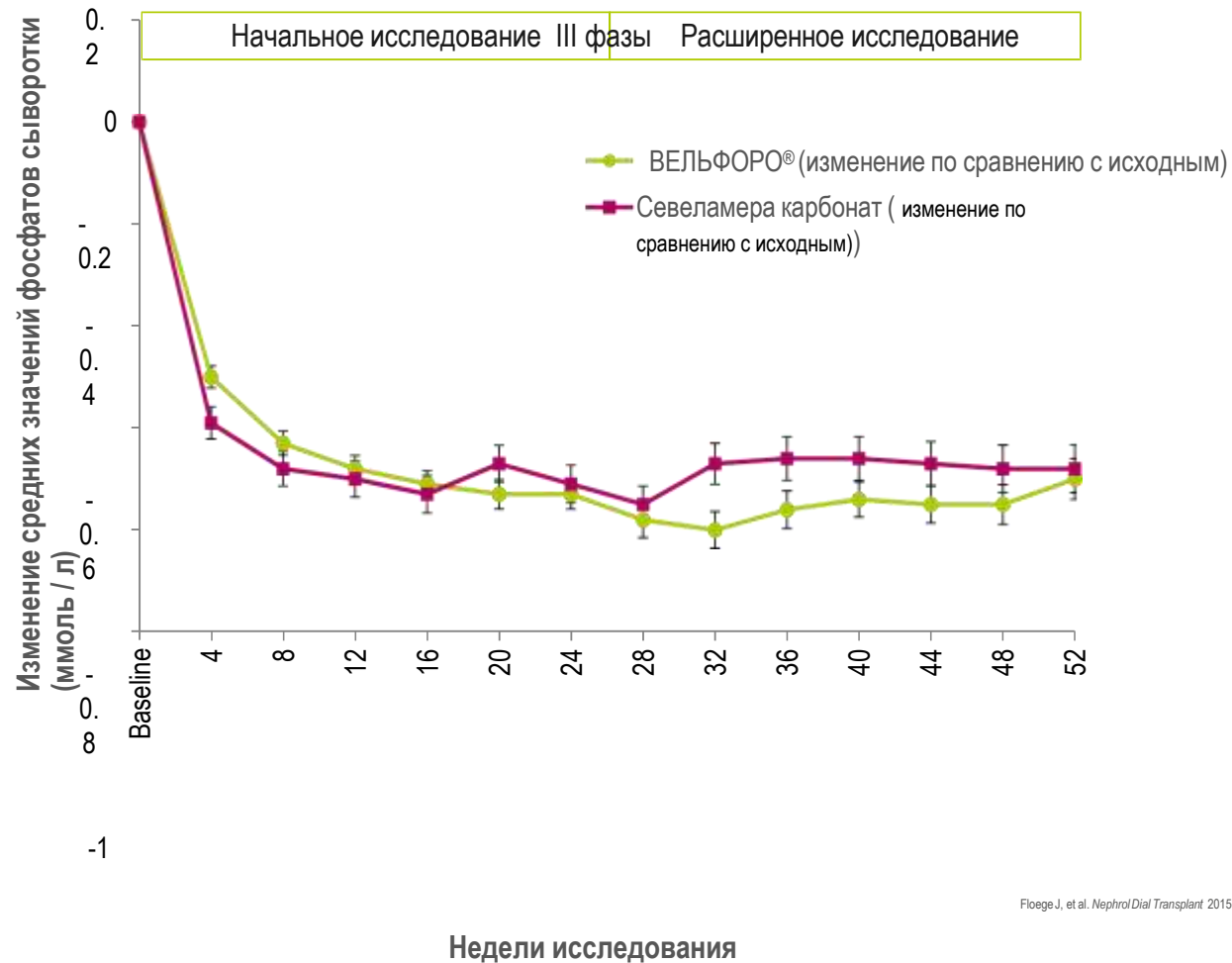
- Вызовы: демография, социально-экономический статус, симптомы, этиология ХБП, врач, диетолог
- Физиологические механизмы противодействуют снижению фосфатов
- Низкая комплаентность к приему фосфат биндеров (50%) и соблюдению диеты (20%)
- Образование пациента позволяет повысить мотивацию и самоконтроль

ВЕЛЬФОРО® – новый, не содержащий кальций, фосфат-связывающий препарат на основе железа

Избирательное связывание фосфатов



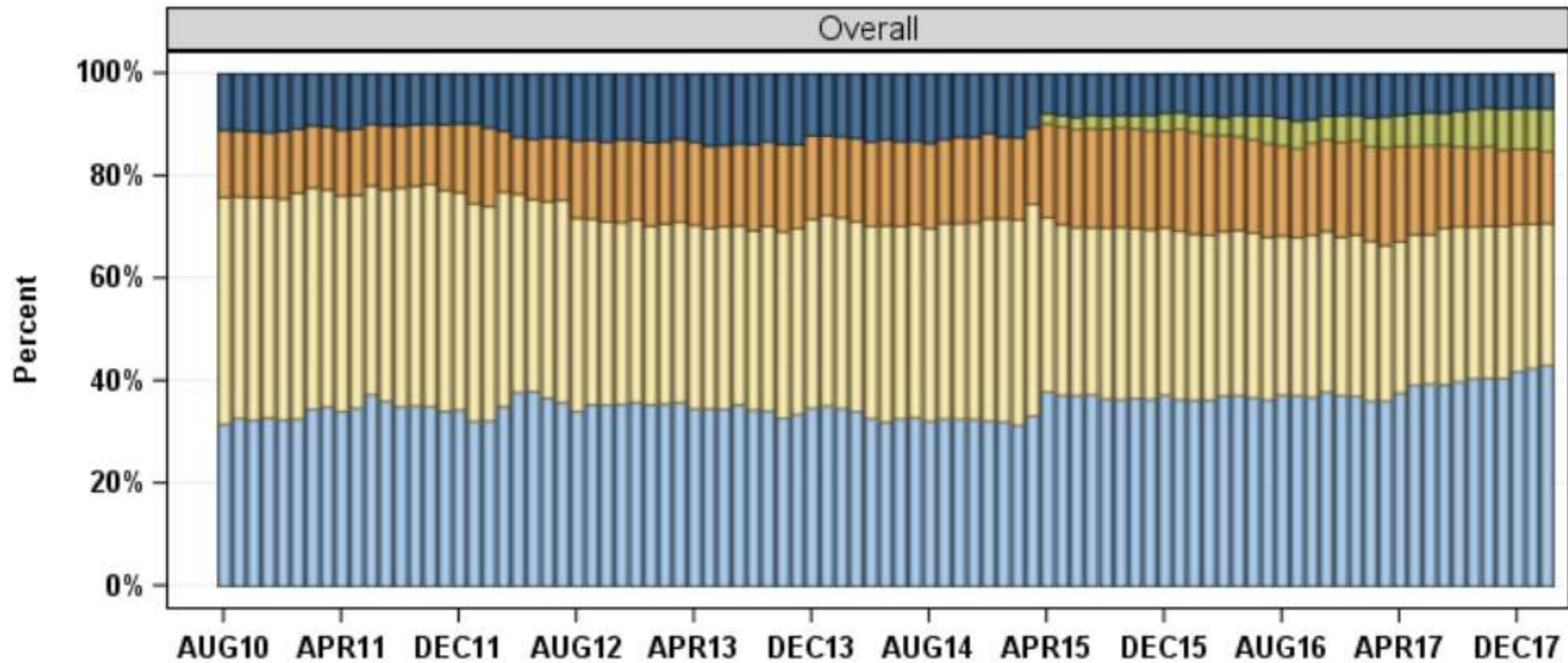
Данные долгосрочного исследования подтверждают эффективный контроль ВЕЛЬФОРО® над фосфатами в сыворотке крови (n=1055)



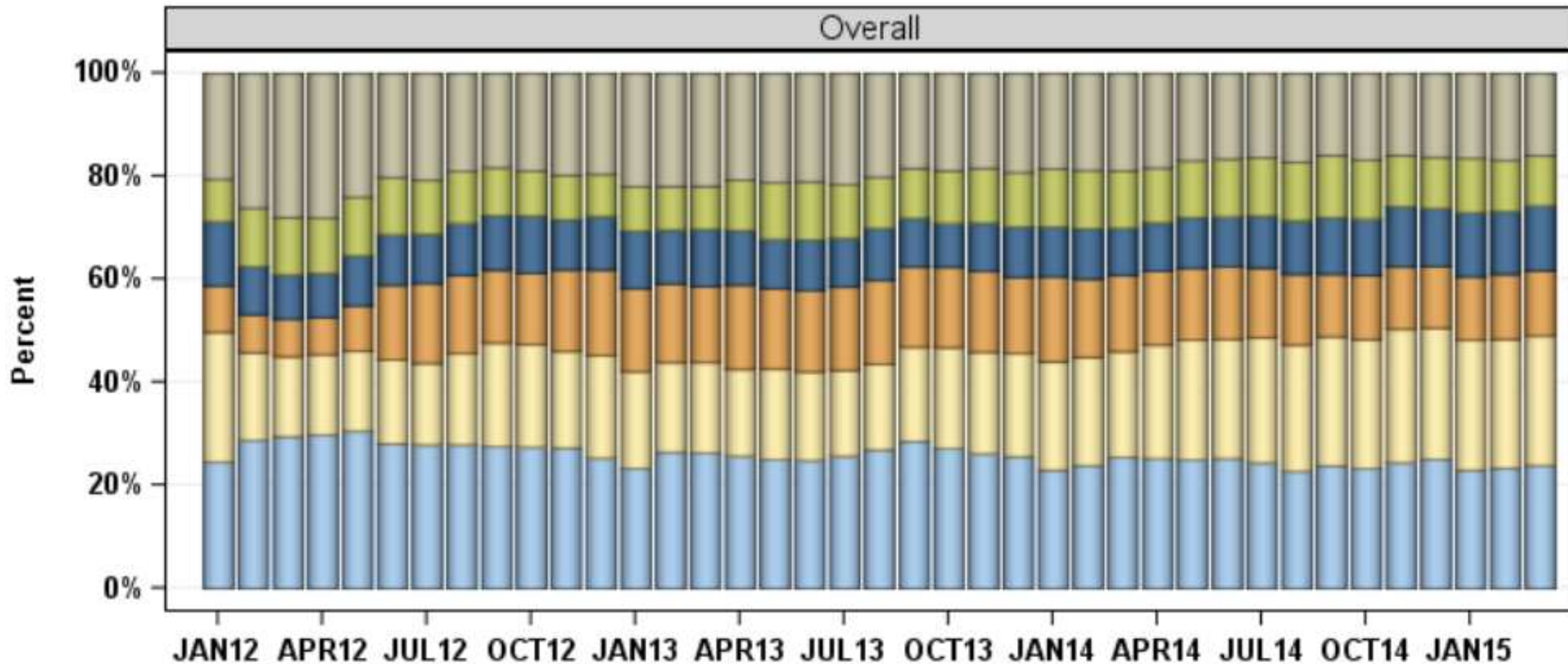
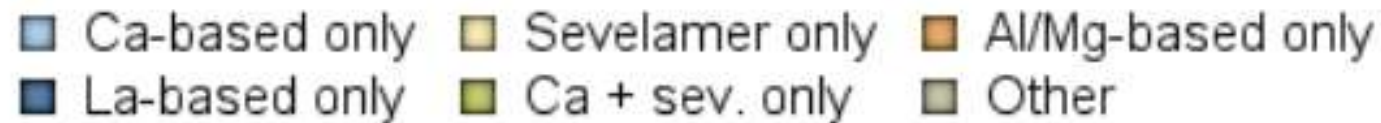
Применение фосфат-биндеров (США)

Phosphate binder use, by type
National sample

Ca-based only Sevelamer only Ca + sev. only
Other Fe-containing (any)



Применение фосфат-биндеров (Германия)



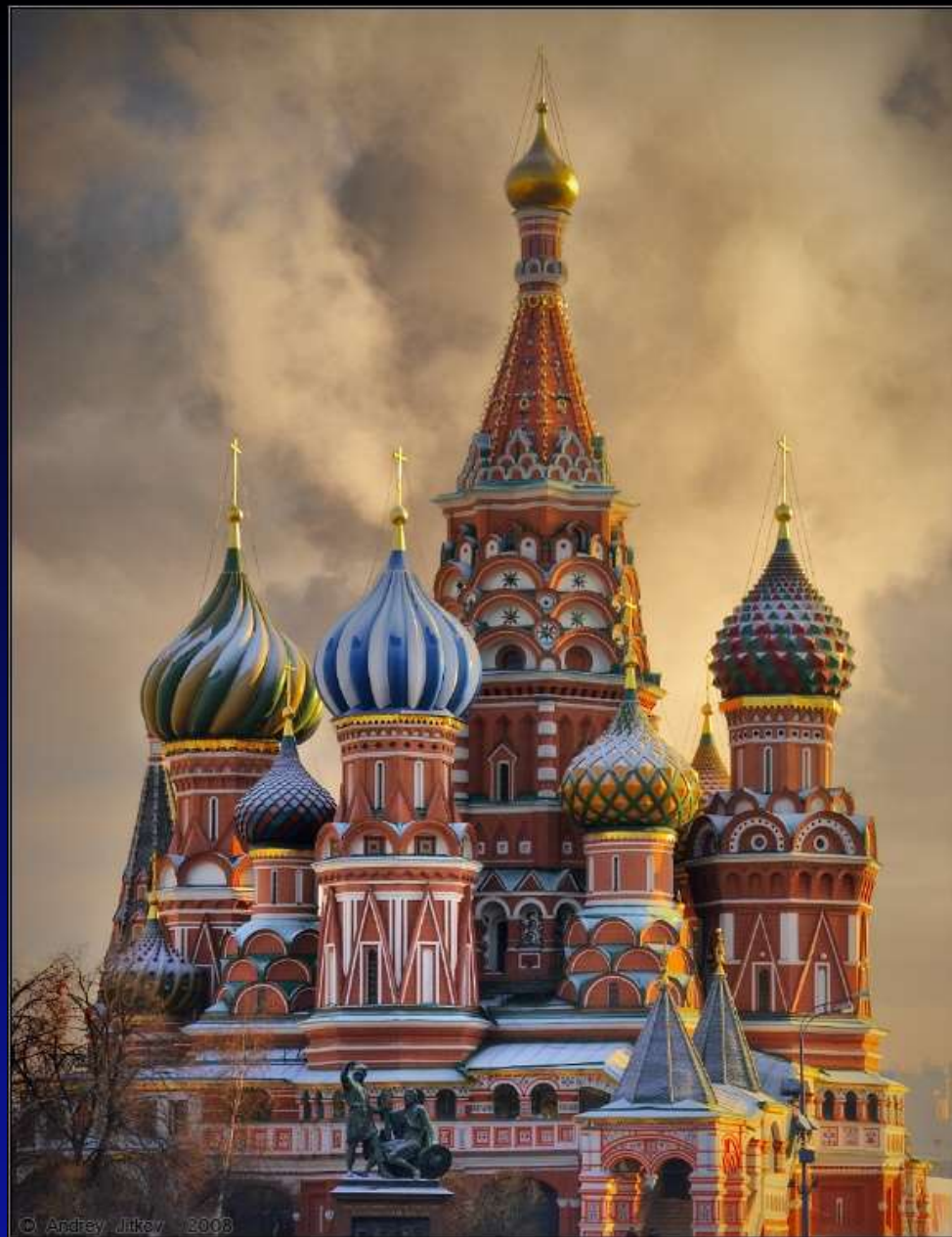
Выводы

- Повышенный фосфор сыворотки связан с неблагоприятными исходами у пациентов на диализе
- Гиперфосфатемия – поздний феномен в прогрессии ХБП и неблагоприятные события могут начаться значительно раньше, когда фосфор сыворотки еще в норме
- Снижение Клото и повышение FGF23 является одним из ранних биомаркеров фосфатной нагрузки и фактором прогрессирования ХБП

Выводы (2)

- У пациентов на диализе необходимы эффективные фосфат-биндеры наряду с диетой и адекватным диализом
- При наличии адинамической болезни кости и кальцификации сердца и сосудов предпочтительны не содержащие кальций фосфат-биндеры
- Фосфат-связывающая способность, наряду с индивидуальной переносимостью и числом таблеток, могут иметь существенное значение

**Благодарю за
внимание!**



© Andrey Likov 2003