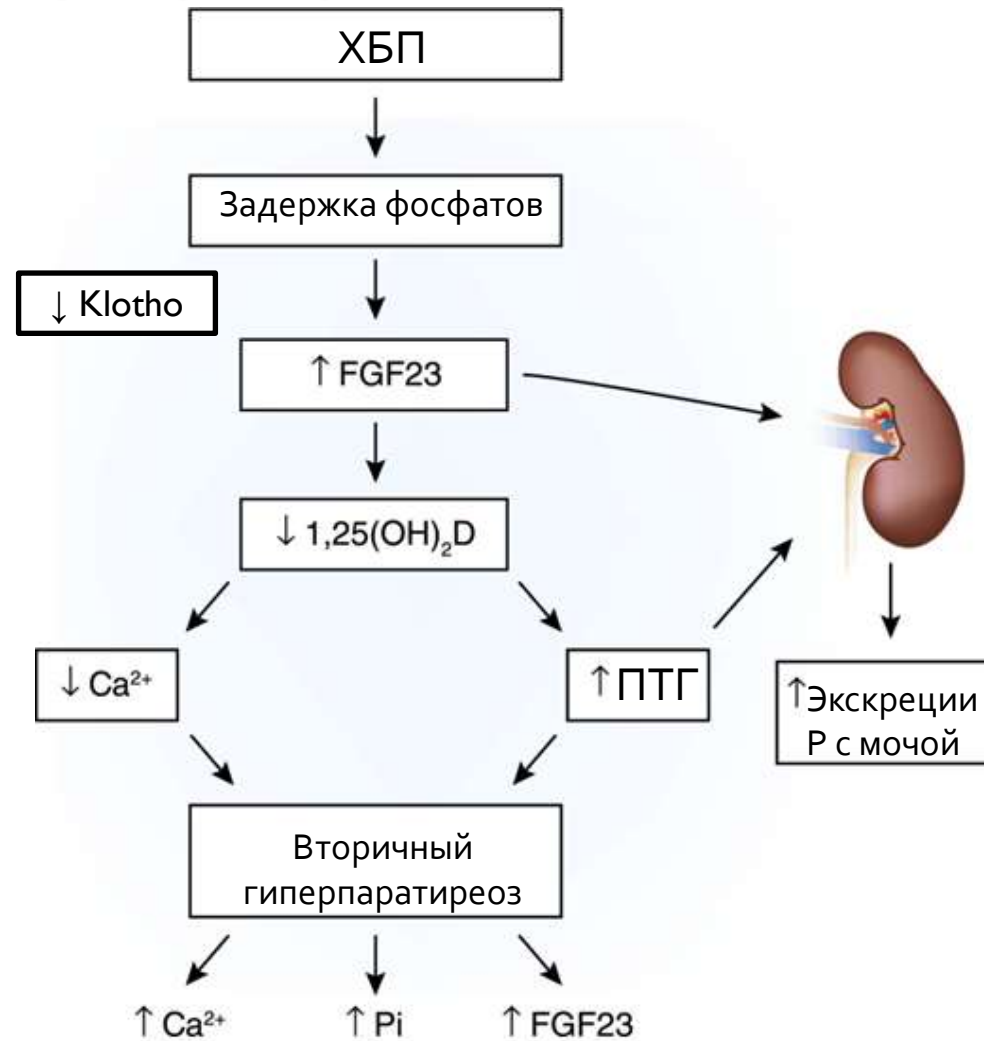


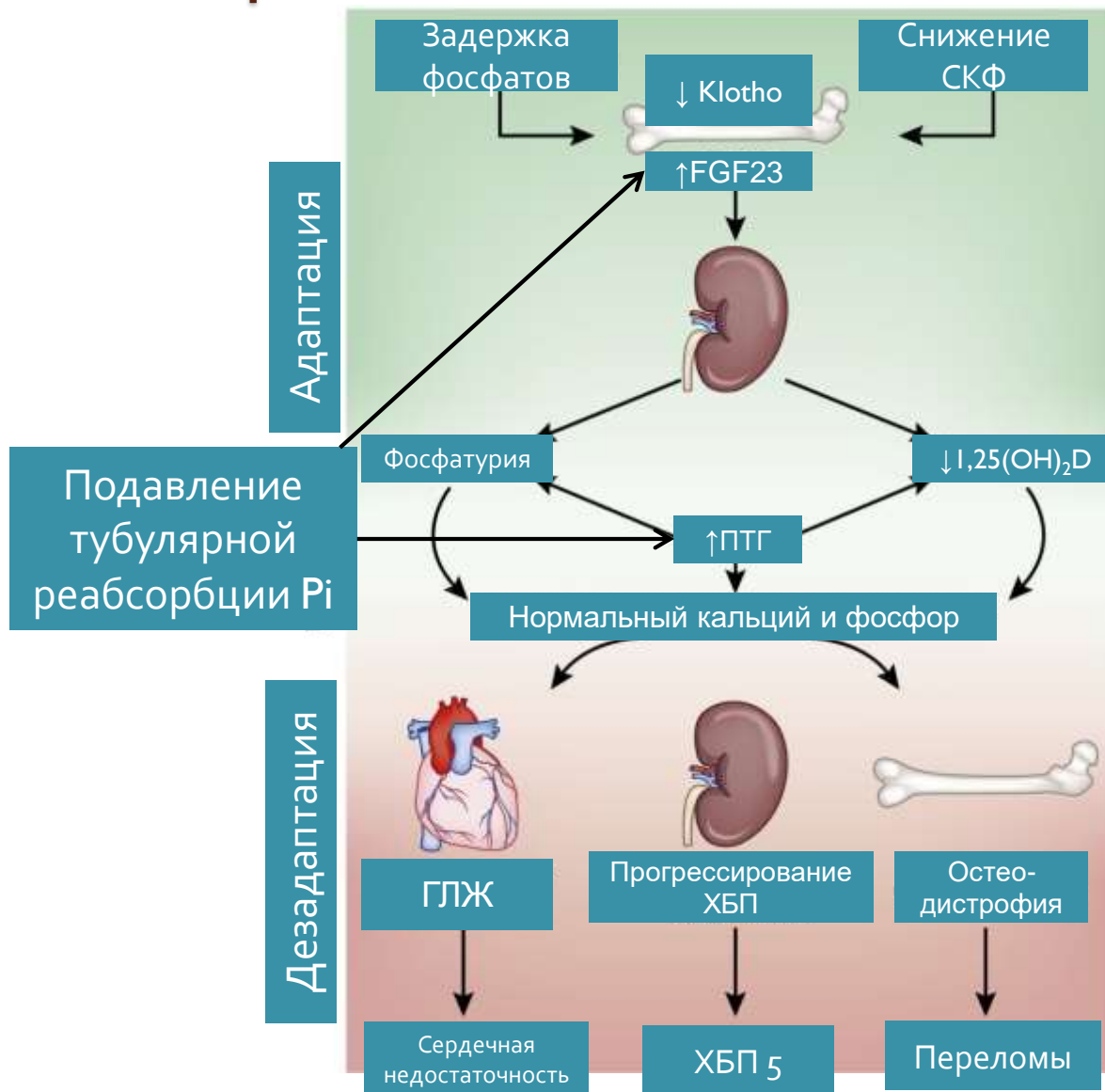
Методы и медикаментозные средства контроля гиперфосфатемии: эволюция и перспективы

Вишневский К.А.

Гиперфосфатемия – ключевой фактор прогрессирования МХН-ХБП



Гиперфосфатемия и дезадаптация минерально-костного обмена



Эволюция рекомендаций

- **K/DOQI 2003:** У больных с ХБП 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)
- **KDIGO 2009:** У пациентов с ХБП 3–5-й стадии мы предлагаем поддерживать уровень фосфатов в нормальном диапазоне (2C). У пациентов с ХБП 5D мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов, стремясь к достижению пределов нормального диапазона (2C)
- **KDIGO 2017:** У пациентов с ХБП С 3а-5Д мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов до нормального диапазона (2C)

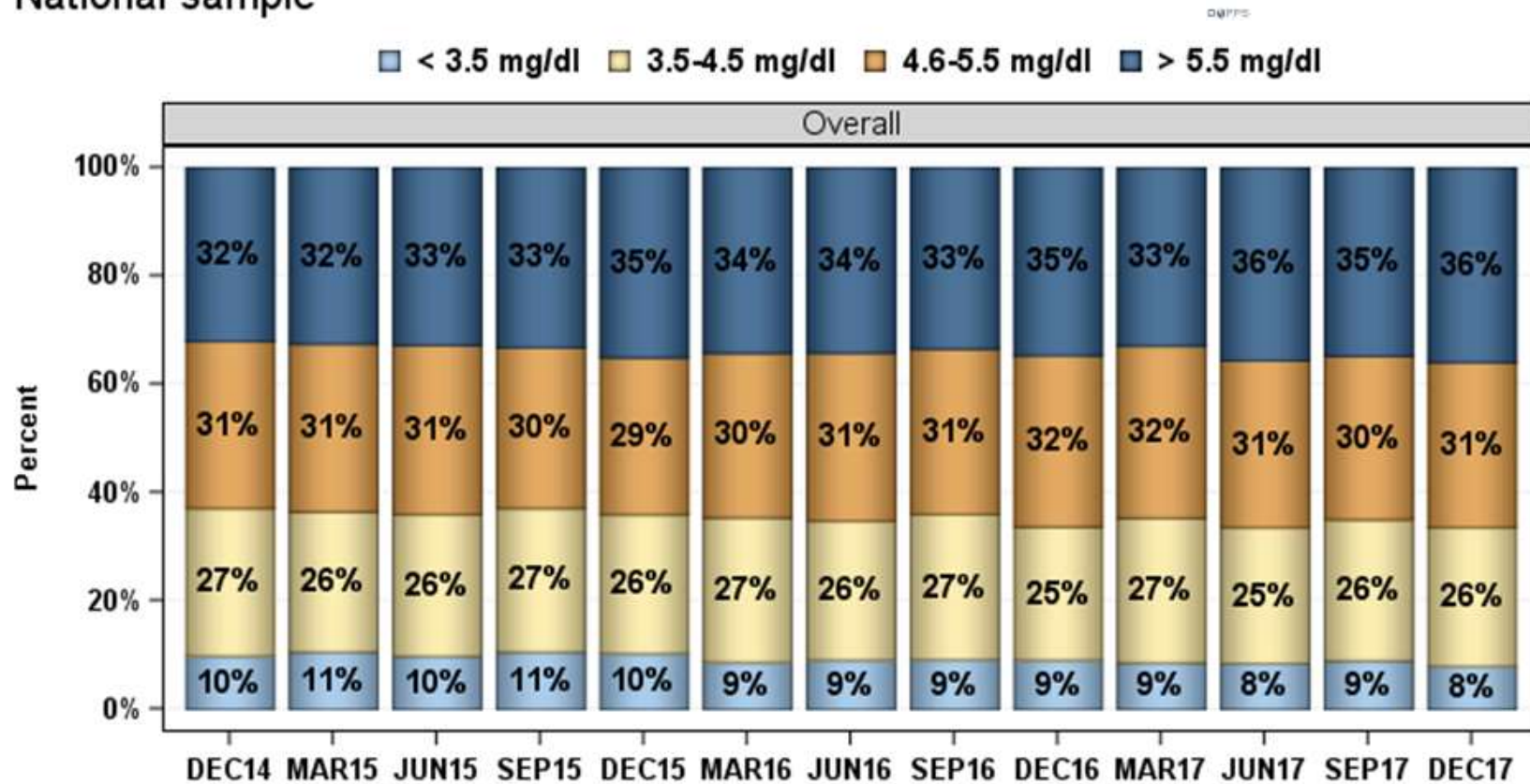


Нормальный диапазон: 2,5-4,5 мг/дл (0,81 -1,45 ммоль/л)

США: в целевом диапазоне около 30% пациентов

DOPPS
DIALYSIS OUTCOMES AND
PRACTICE PATTERNS STUDY
DOPPS Practice Monitor
Featured Measures
April 2018
(data through February 2018)

Serum phosphorus (most recent) National sample



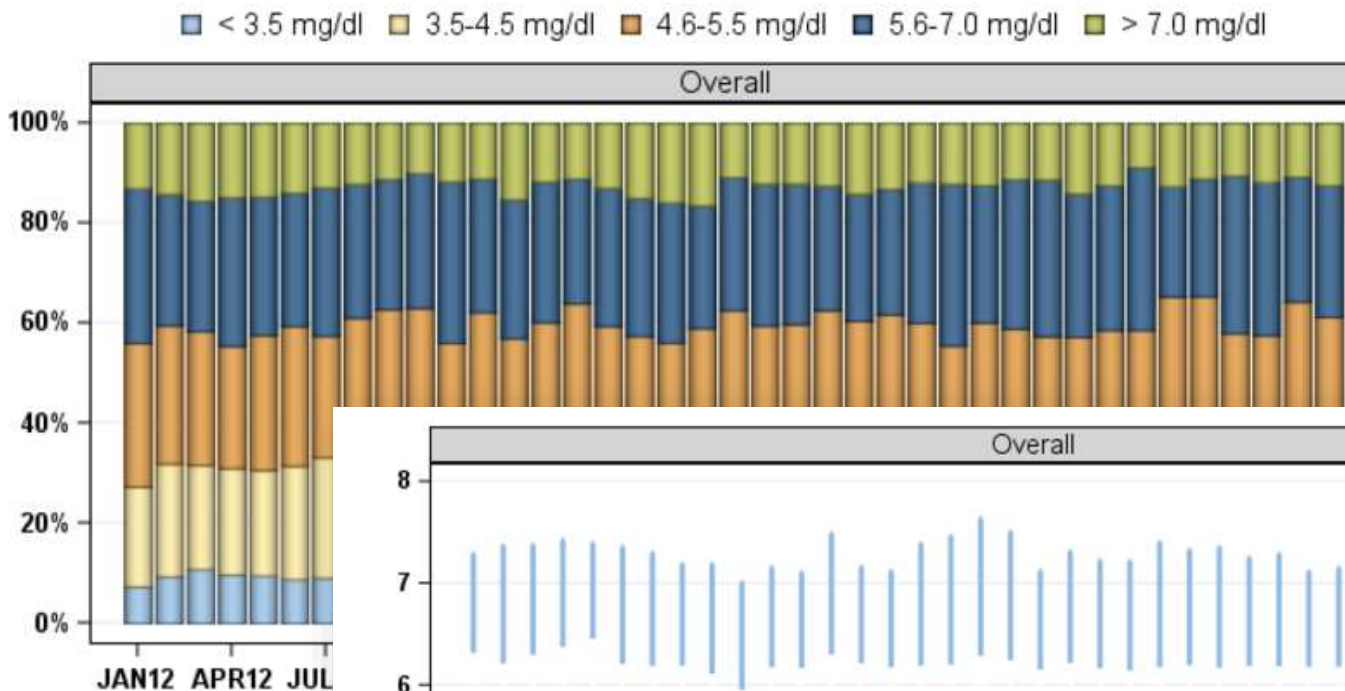
DOPPS Practice Monitor - Германия

DOPPS

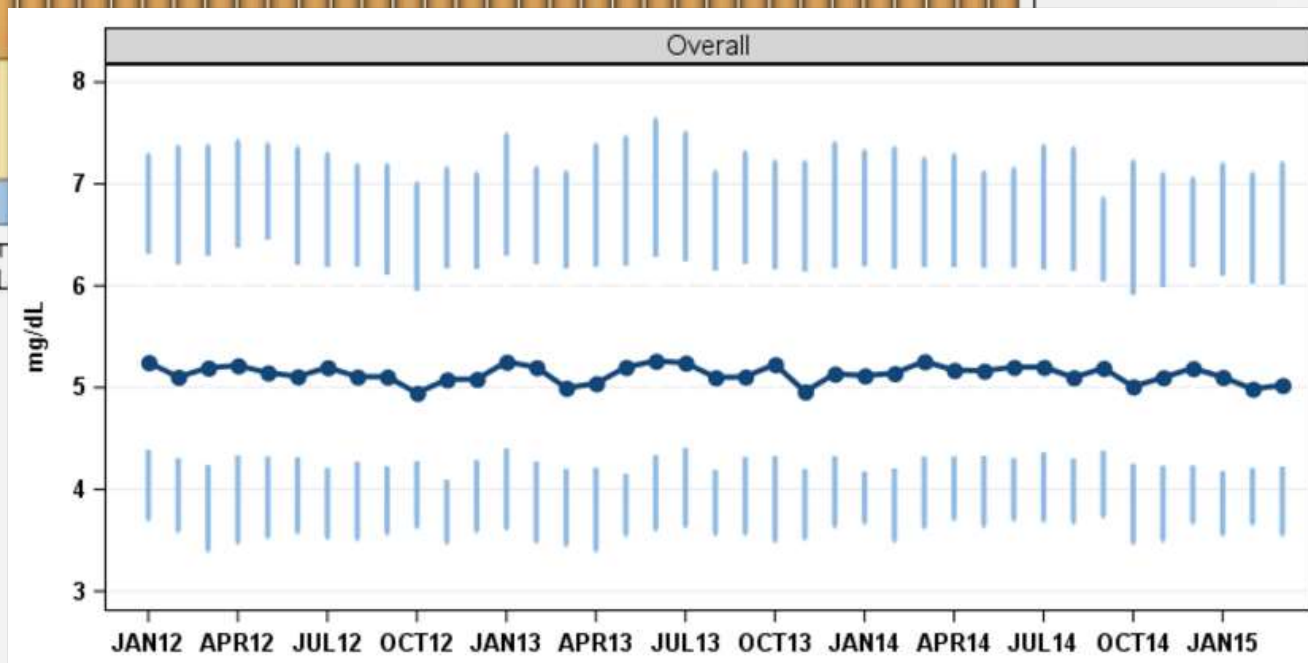
DIALYSIS OUTCOMES AND
PRACTICE PATTERNS STUDY

DOPPS Practice Monitor
Featured Measures

April 2018
(data through February 2018)



В среднем –
5 мг/дл (1,61
ммоль/л)

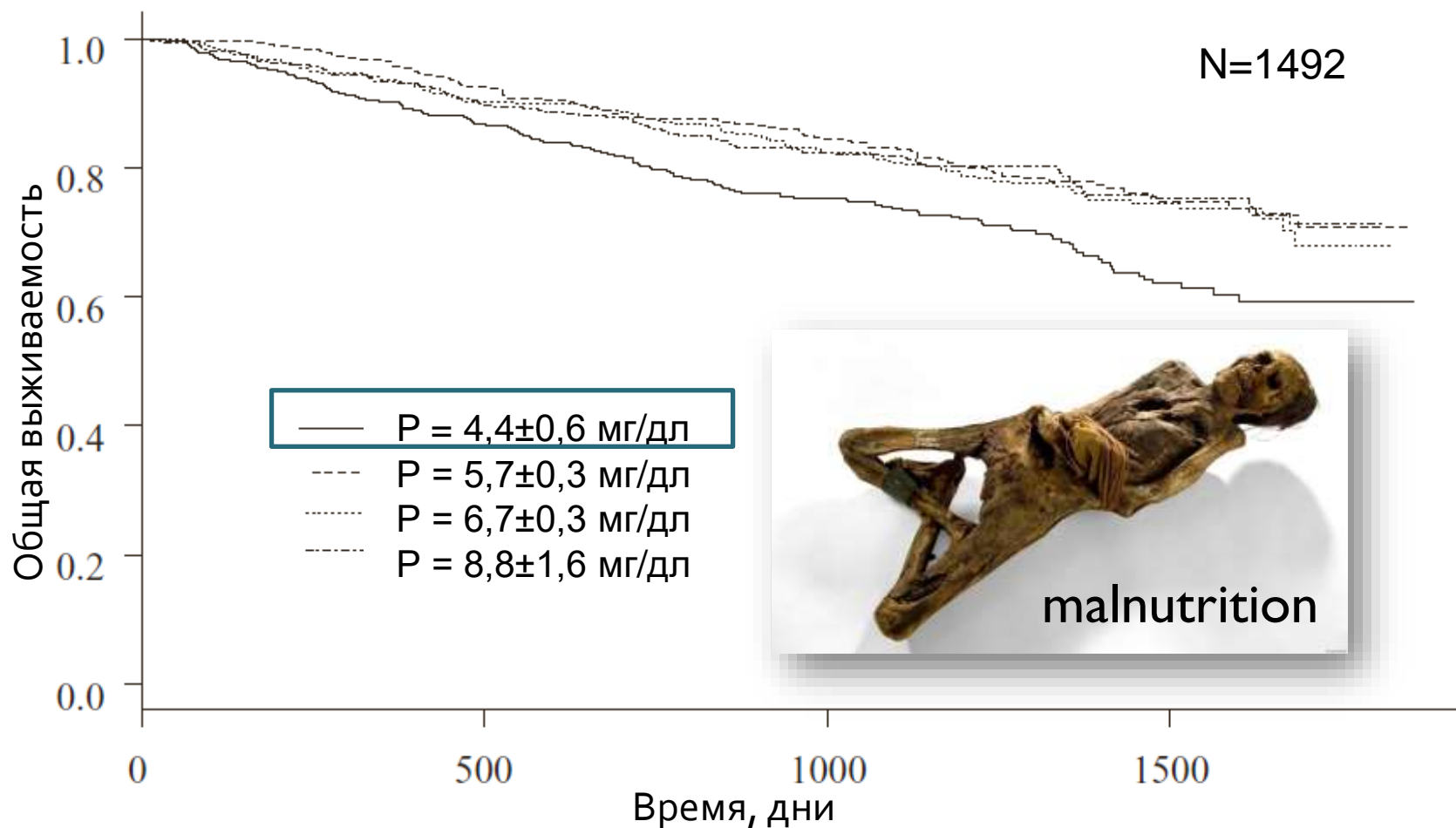


Низкий уровень фосфатов сыворотки ассоциирован с увеличением смертности

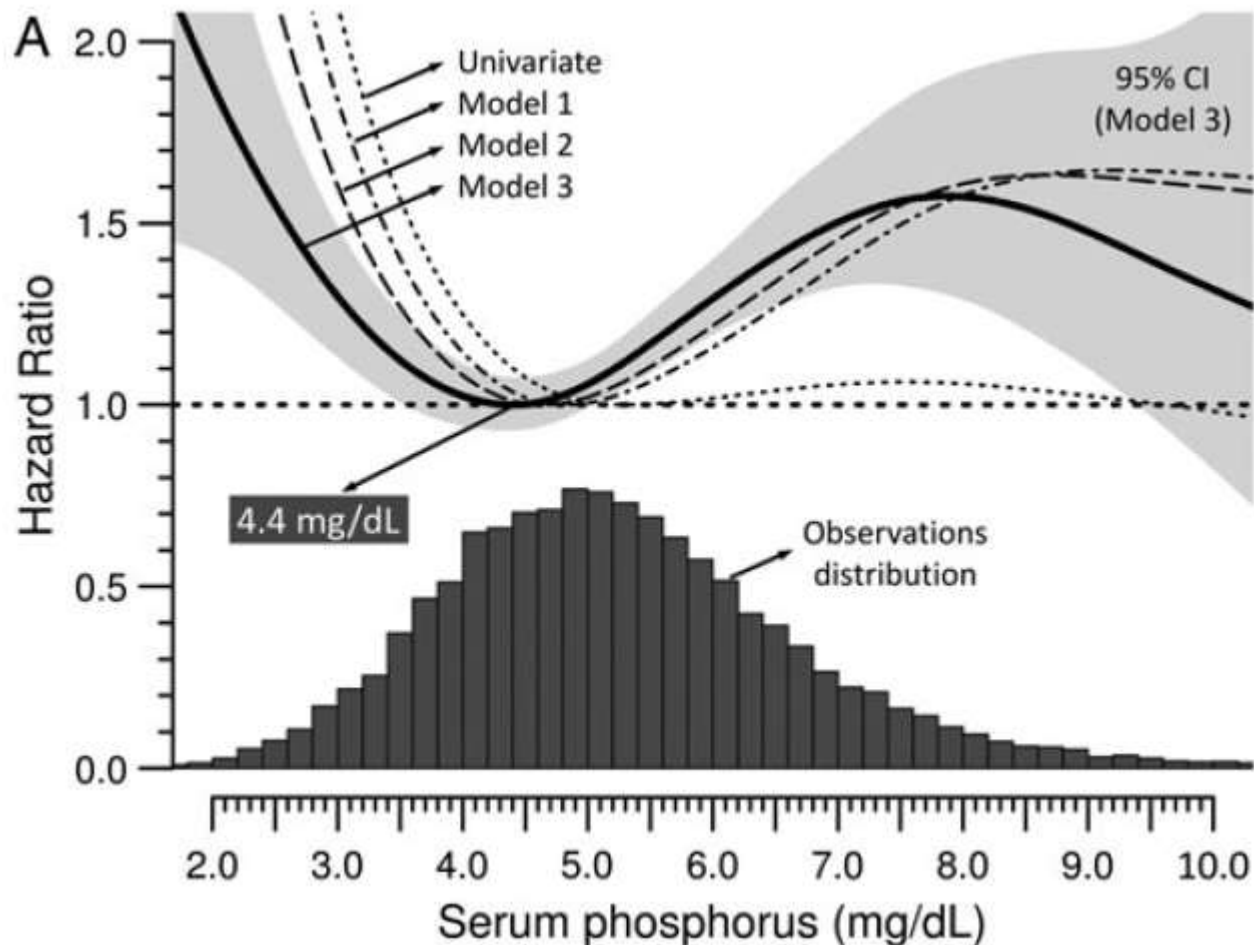
N=3226

Уровень P сыворотки (мг/дл)	Все причины		Распределение			
			Сердечно-сосудистые		Инфекционные	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
<3,5	1.43 (1.06 ± 1.93)	0.018	0.94 (0.38 ± 2.33)	0.890	1.66 (1.02 ± 2.70)	0.041
3,5-5,5	Референты		Референты		Референты	
>5,5	1.16 (0.86 ± 1.57)	0.337	1.24 (0.55 ± 2.78)	0.600	0.91 (0.52 ± 1.62)	0.750

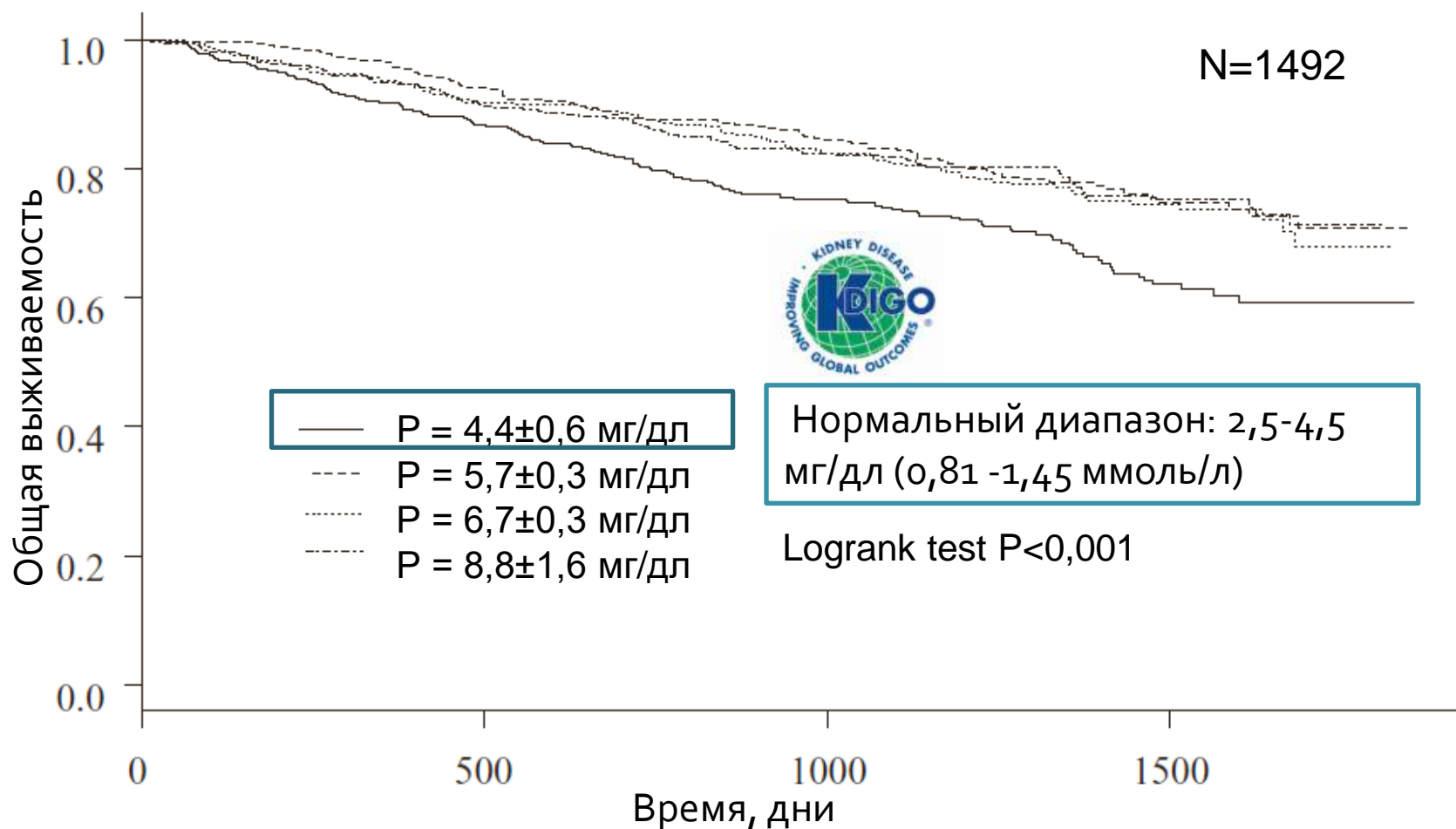
Низкий уровень фосфатов на старте ЗПТ влияет на исход



Исследование Cosmos: ухудшение прогноза как при гипер- так и при гипофосфатемии



Целевой уровень фосфатов на старте ЗПТ влияет на исход



НО: Гиперфосфатемия – независимый фактор риска при ХБП

Источник	Год	N
Floege	2011	7,970
Tentori	2008	25,588
Block	2004	40,538
Gutiérrez	2008	10,044
Kalantar-Zadeh	2004	58,058
Slinin	2005	14,829

Cozzolino M., 2016

Методы снижения выраженности гиперфосфатемии

Терапия ГПТ

Диализ

Диета: ограничения фосфатов

- Более частый
- Более длительный
- ГДФ
- ПД

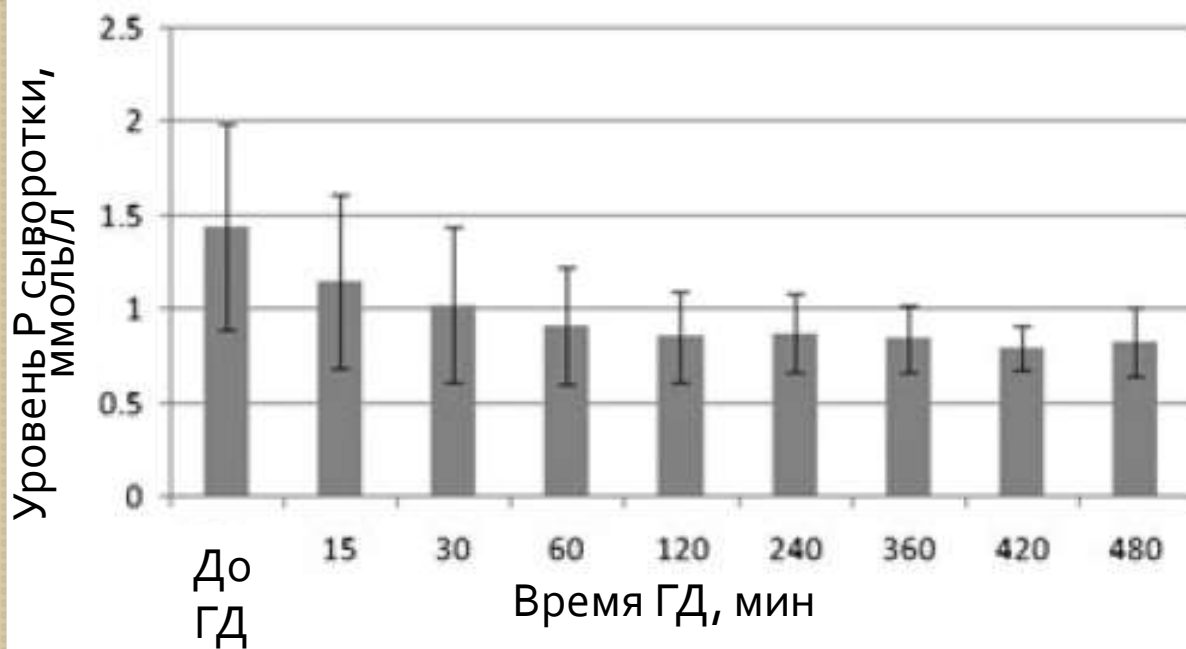
Проблемы:

- 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

Удаление фосфатов при продленном ночном ГД



Общая масса удаленных фосфатов за 8 часов = **5195 ± 1898 мг**

Соблюдение диеты – непростая задача

Поступление P у пациента 70 кг при соблюдении диеты (белок 1,2 г/кг веса – отношение фосфор/протеин 10 мг/г), кишечная абсорбция 65%	
В день	В неделю
546 мг	3822 мг
Удаление P за стандартную 4-х часовую процедуру ГД	
За процедуру	В неделю
800-1000 мг	2400-3000 мг
Баланс P	
+ 117 мг/день	+ 822 мг/неделя

Запретные продукты

Орехи		Твердые сыры	
Желток		Пастообразные сыры	
Шоколад		Пищевые продукты с консервантами	

Биодоступность до 90%

Phosphoric acid	E 338	Polyphosphate	E 450
Sodium orthophosphate	E 339	Calcium diphosphate	E 540
Potassium orthophosphate	E 340	Sodium aluminum phosphate	E 541
Calcium orthophosphate	E 341	Calcium polyphosphates	E 544
Magnesium phosphate	E 343	Ammonium polyphosphates	E 545

Сухое молоко
Соусы
Супы и бульоны
Плавленый сыр
Мороженное, десерты
Картофельная мука
Вареная ветчина
Консервированное мясо
Вареная колбаса
Какао
Продукты с шоколадом

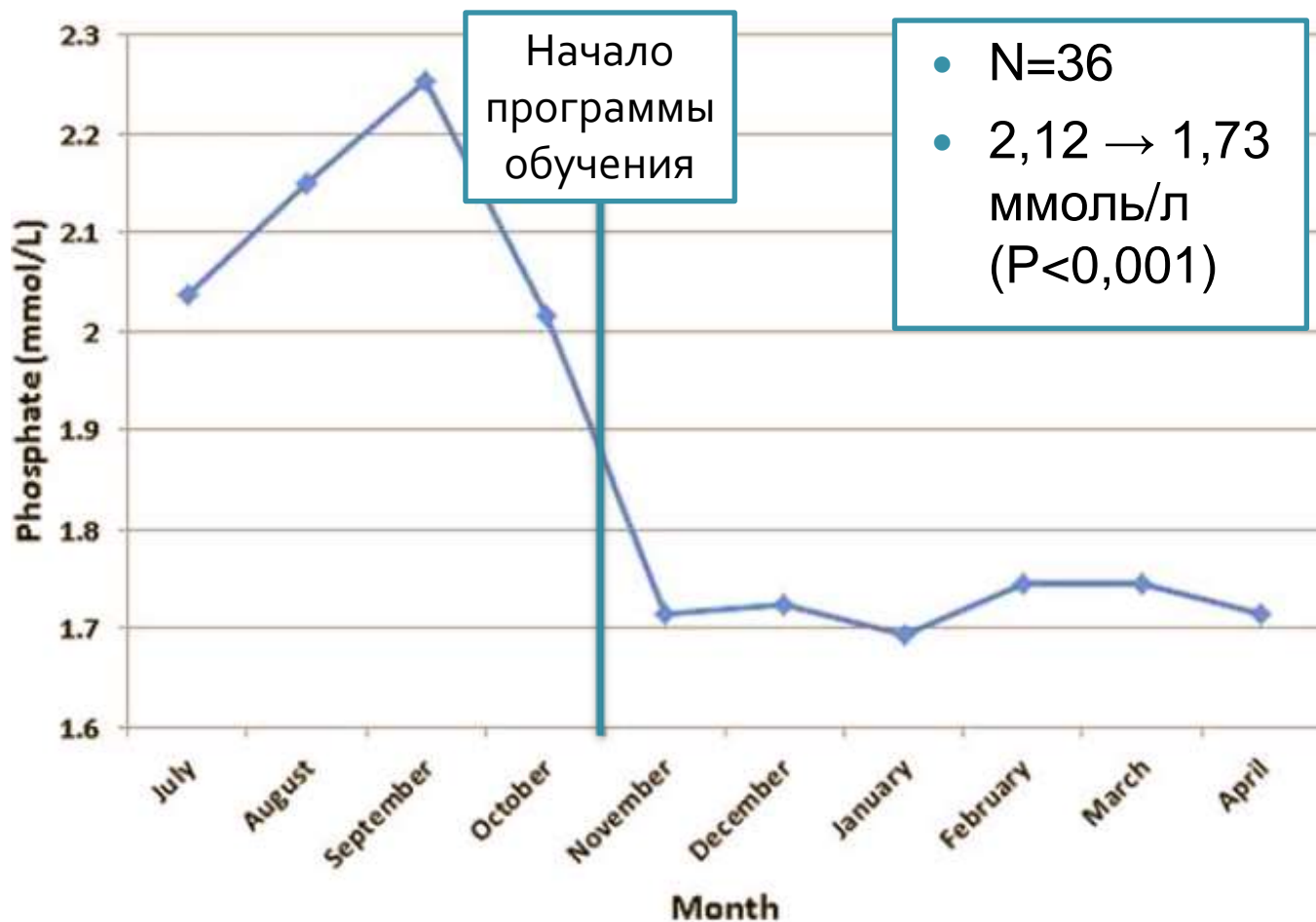
Напитки (Кока-Кола и тд)
Продукты переработки фруктов

Подсчитаем фосфаты...

800 мг ± ∞



Обучение пациентов пищевому поведению



Эволюция Р-связывающих препаратов

На основе
алюминия

1970

На основе
кальция

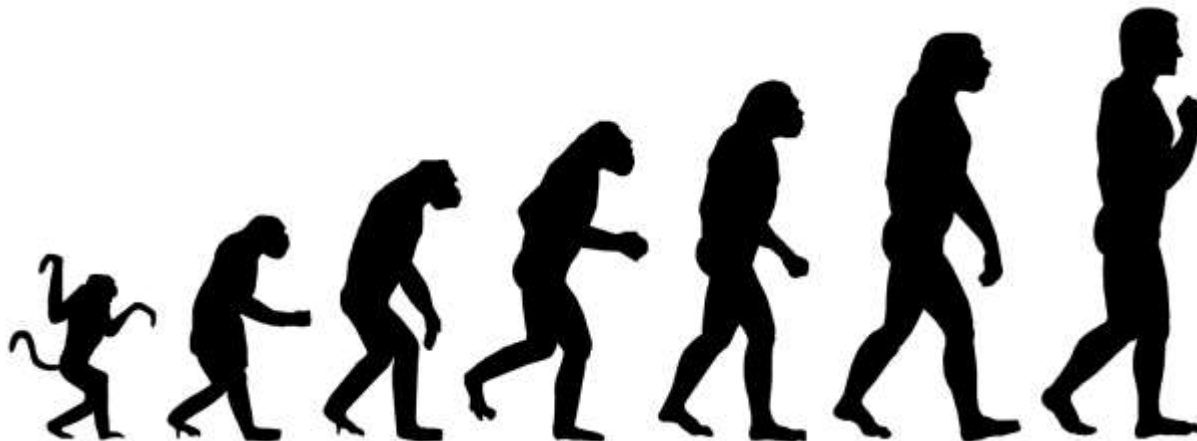
1990

На основе
железа

2010

На основе
магния

- На основе лантана
- севеламер

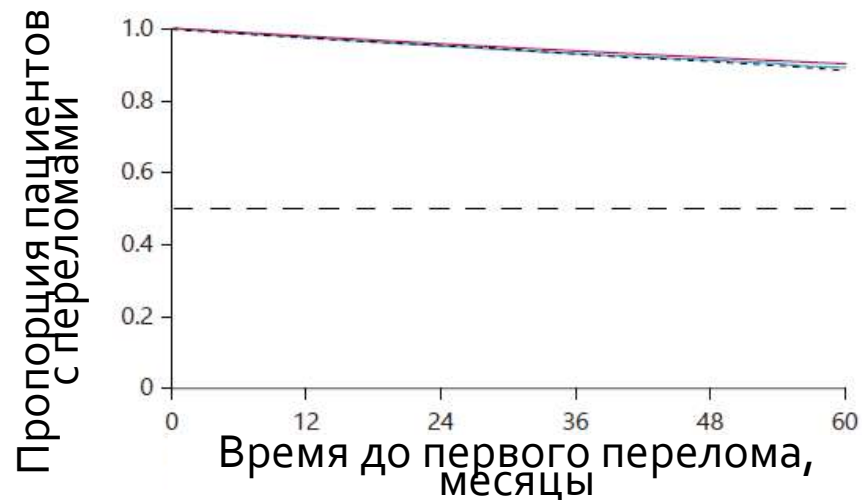
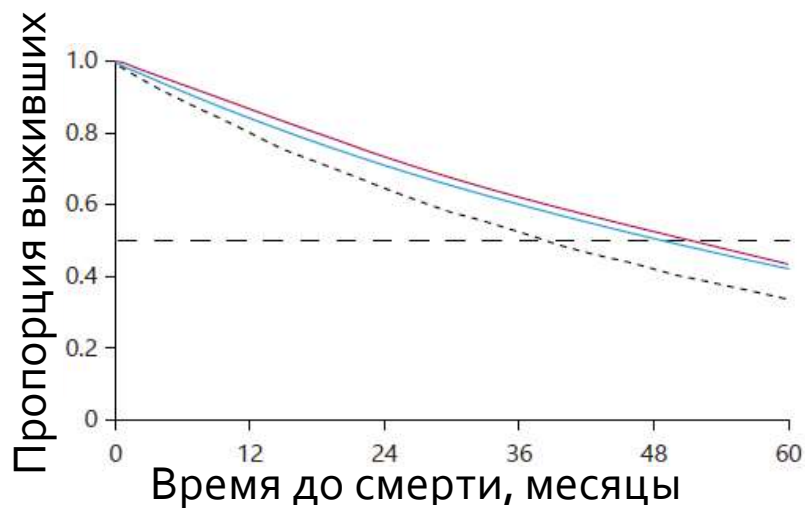


Критерии «идеального» P-связывающего препарата

	Эффективность	Медикаментозная нагрузка	Плейотропные эффекты	Аккумуляция	Стоимость
Алюминий	Да	Низкая	Нет	Да	Низкая
Кальций Ац/Карб	Да	Высокая	Нет	Да	Низкая
Севеламер	Да	Высокая	Да	Нет	Высокая
Лантан	Да	Низкая	Нет	Возможна	Высокая
Ca-Mg	Да	Высокая	Нет	Возможна	Низкая
Fe-цитрат	Да	Высокая	Нет	Да	Высокая
Fe-Оксигидроксид	да	Низкая	Нет	Нет	Высокая

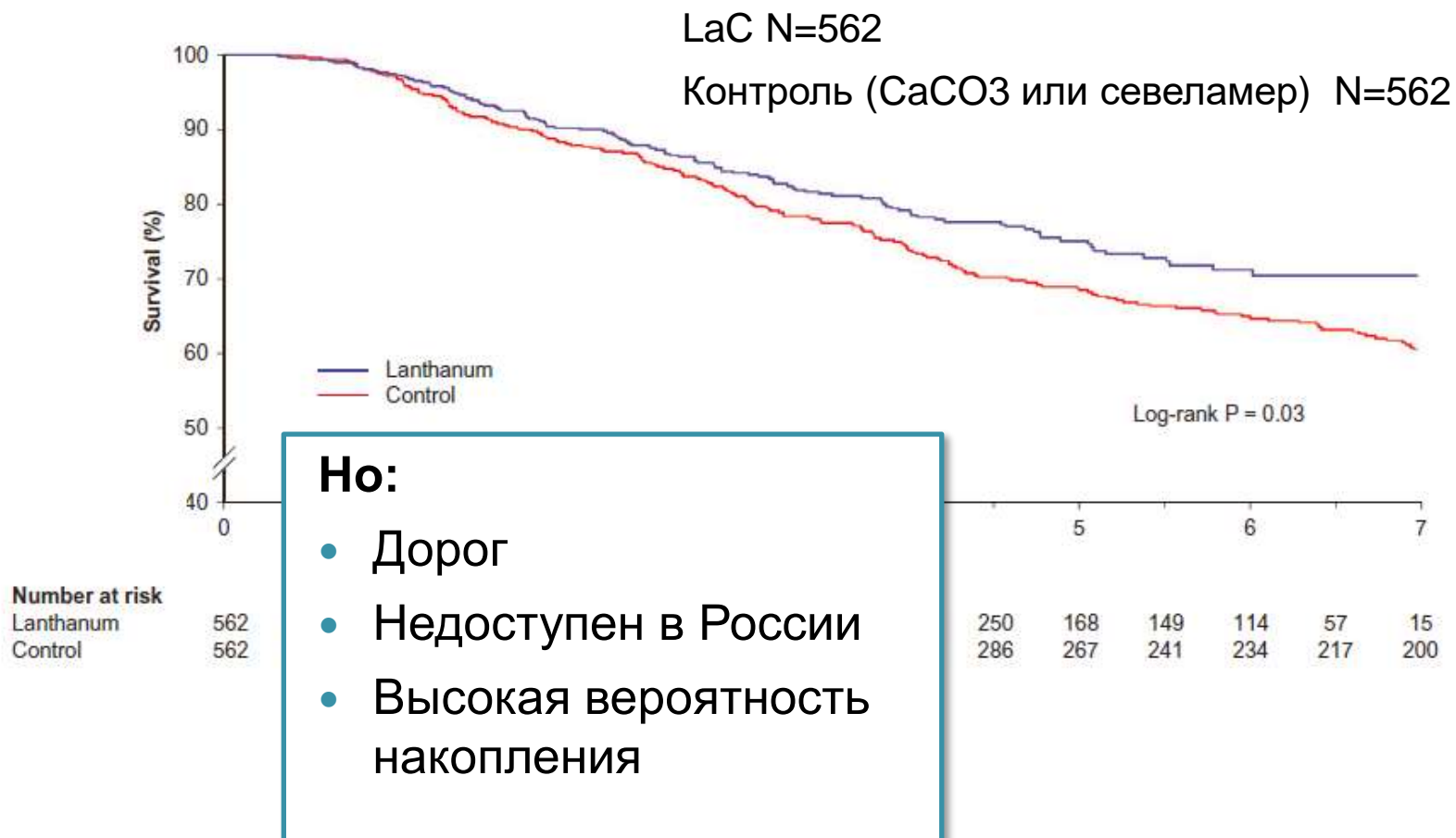
Адаптировано из: Floege J. J Nephrol. 2016 Jun;29(3):329-340.

Применение карбоната лантана не приводит к увеличению рисков в США



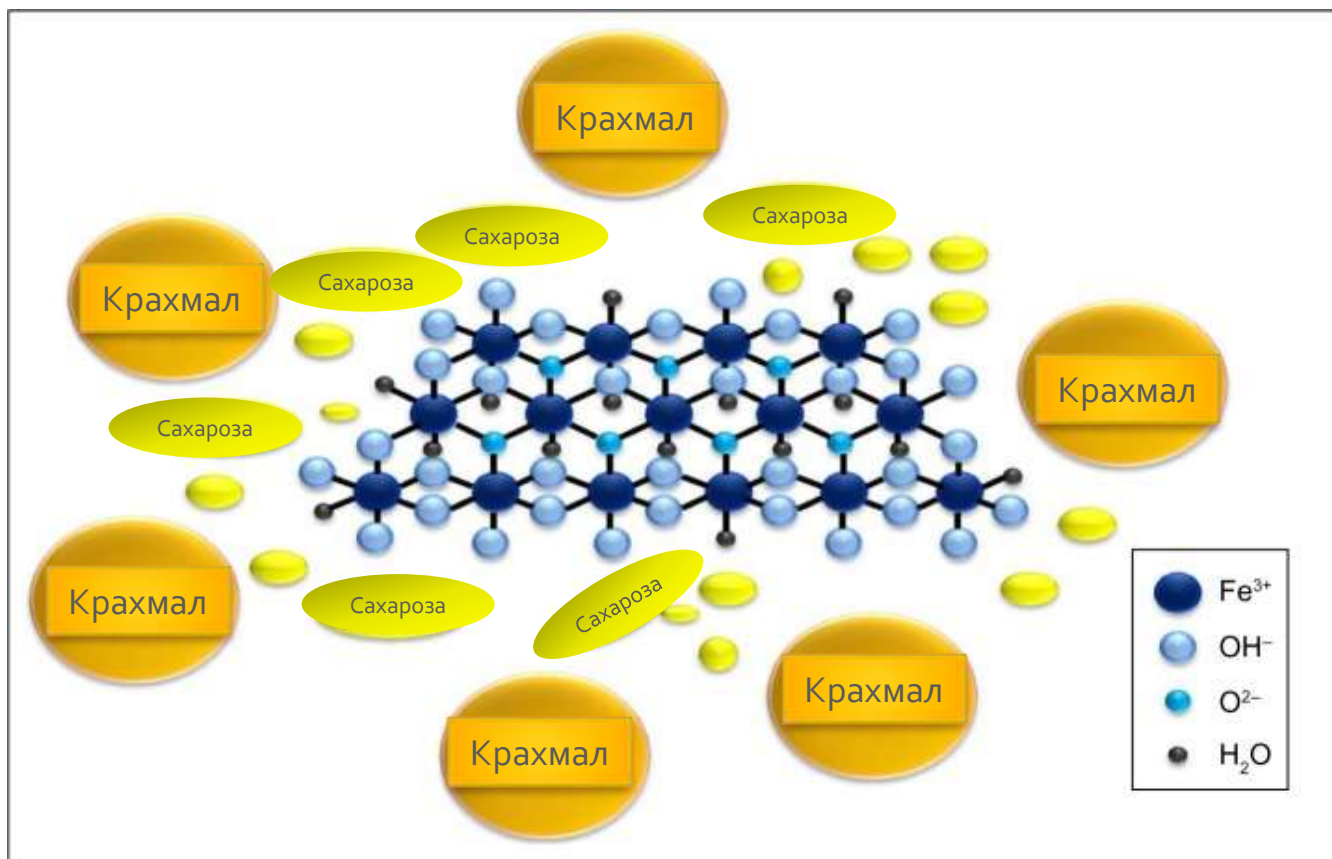
	HR	95%CI	P
Смертность	0,94	0,88-1,01	0,078
Переломы	0,86	0,71-1,05	0,130

...и способствует снижению рисков в Японии



Оксигидроксид железа

- Молекулярная структура оксигидроксида железа (Velphoro®, PA2 I, Sucroferric Oxyhydroxide) включает комплекс полинуклеарного железа (III)-оксигидроксида, сахарозу и крахмал

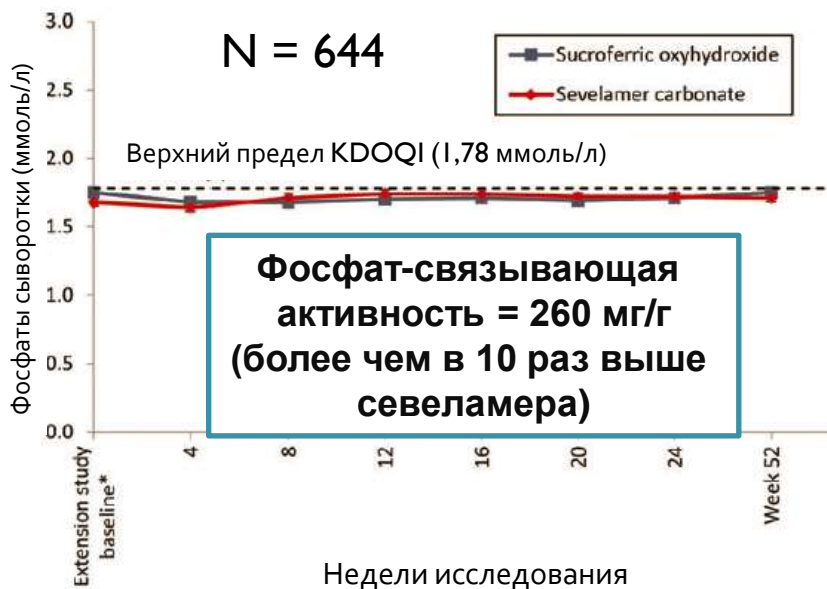


Velphoro: характеристика и механизм действия

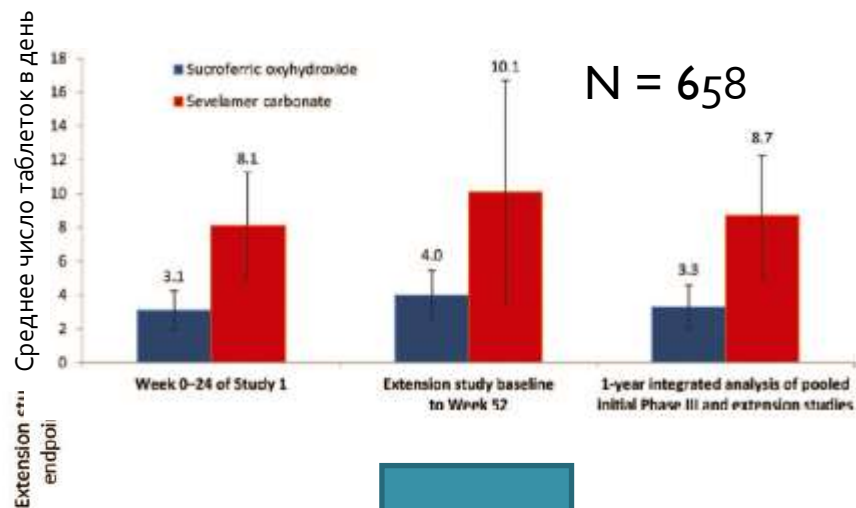
- Жевательные таблетки, 500 мг
- Полиноклеарный оксигидроксид железа (III) практически нерастворим в воде, что гарантирует отсутствие абсорбции в кишечнике
- Два механизма действия:
 - Связывание фосфатов комплексом железа (тонкая кишка)
 - Химическая реакция образования фосфата железа в желудке вне зависимости от pH
 - Действует во всех отделах ЖКТ, независимо от pH

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 (CaCO₃) / сутки

Фосфат-связывающий препарат	Разовая доза (мг)	Относительный коэффициент связывания фосфатов (ОКСФ)	Доза ФСП (г) эквивалентная 6,0 г CaCO ₃ (ЭФСД)	Число таблеток ФСП, соответствующих активности 6,0 г CaCO ₃	Содержание Ca в ФСП, эквивалентное 6,0 г CaCO ₃
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	-
Комплекс железа (III) оксигидроксида	500 ***	1,6	1,5	3,75	-
Цитрат железа	210	0,64	2,0	9	-

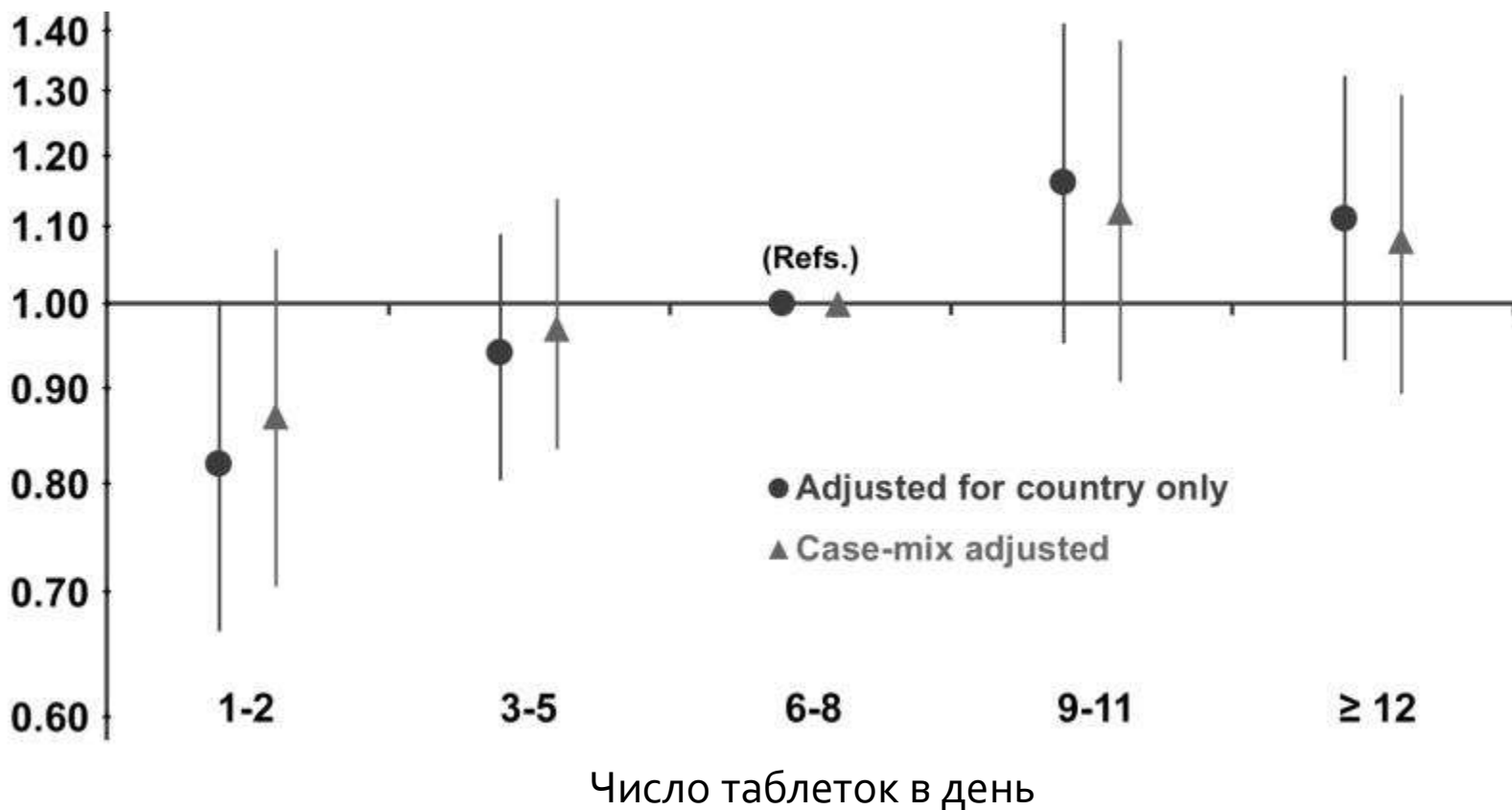
* 1 таблетка содержит 435 мг магния карбоната и 235 мг кальция ацетата.

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

*** Расчет произведен по содержанию железа в таблетке

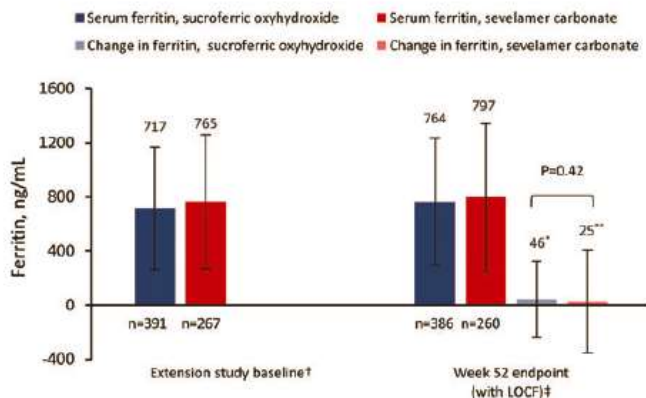
Важность снижения медикаментозной нагрузки

Общее отношение шансов (OR 95%CI) более частого пропуска приема медикаментов



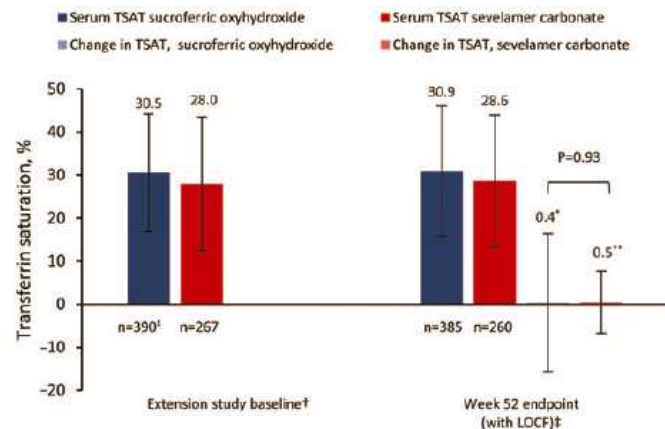
Оксигидроксид железа не влиял на показатели обмена железа...

Ферритин



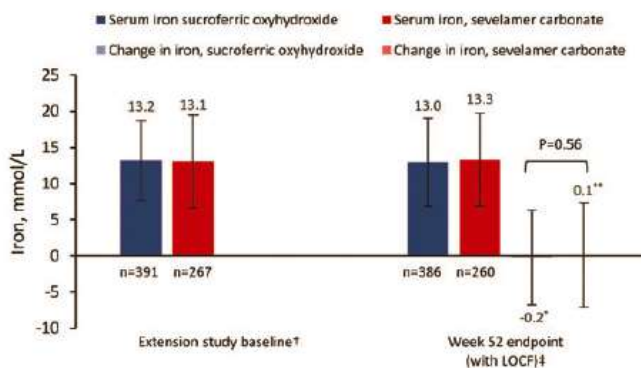
*P=0.002 for change from baseline to Week 52
**P=0.29 for change from baseline to Week 52

TSAT



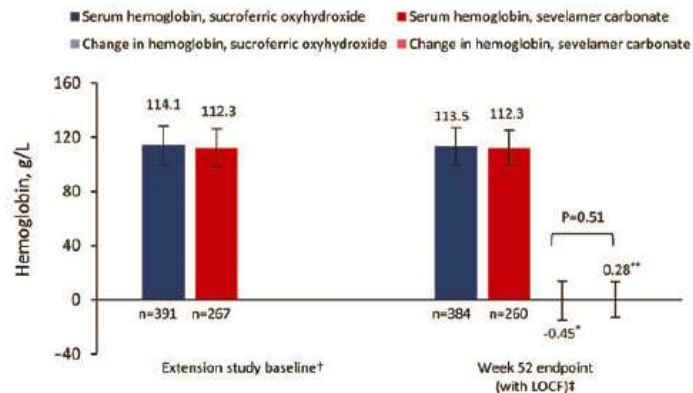
*P=0.61 for change from baseline to Week 52
**P=0.66 for change from baseline to Week 52
‡390/391 patients in the sucroferric oxyhydroxide group had baseline ferritin measurements available
TSAT, transferrin saturation

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

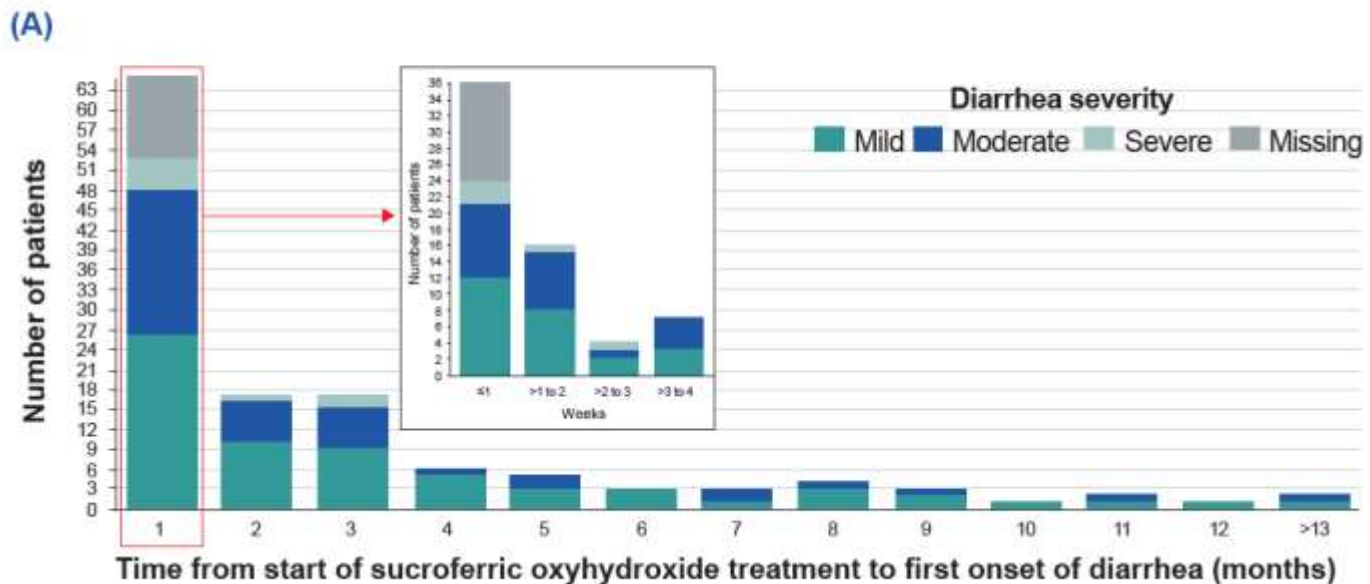
...но может способствовать улучшению контроля анемии

	n	Mean	SD	P (дельта)
Фосфор сыворотки, мг/дл				
Исходно	40	7,0	0,7	-
Неделя 8	39	5,5	1,3	<0,0001
Неделя 16	33	5,6	1,5	<0,0001
Hgb, г/дл				
Исходно	40	11,1	1,1	-
Неделя 8	39	12,6	1,1	<0,0001
Неделя 16	33	12,7	1,2	<0,0001
Доза ЭПО, МЕ				
Исходно	40	24,05	18,59	-
Неделя 12	39	15,76	15,61	0,001
Неделя 16	34	14,99	15,14	0,012

VERIFIE (Velporo Evaluation of Real-life saFety, effectIveness and adherencE)

При назначении Вельфоро в течение 24 месяцев в условиях реальной практики могла возникать диарея, у 11% пациентов, в основном легкой и умеренной степени, которая исчезала в первые недели терапии (обычно не требует отмены)

Figure 2: (A) time to first onset and (B) duration of first diarrhea event (safety analysis set, n=1075).

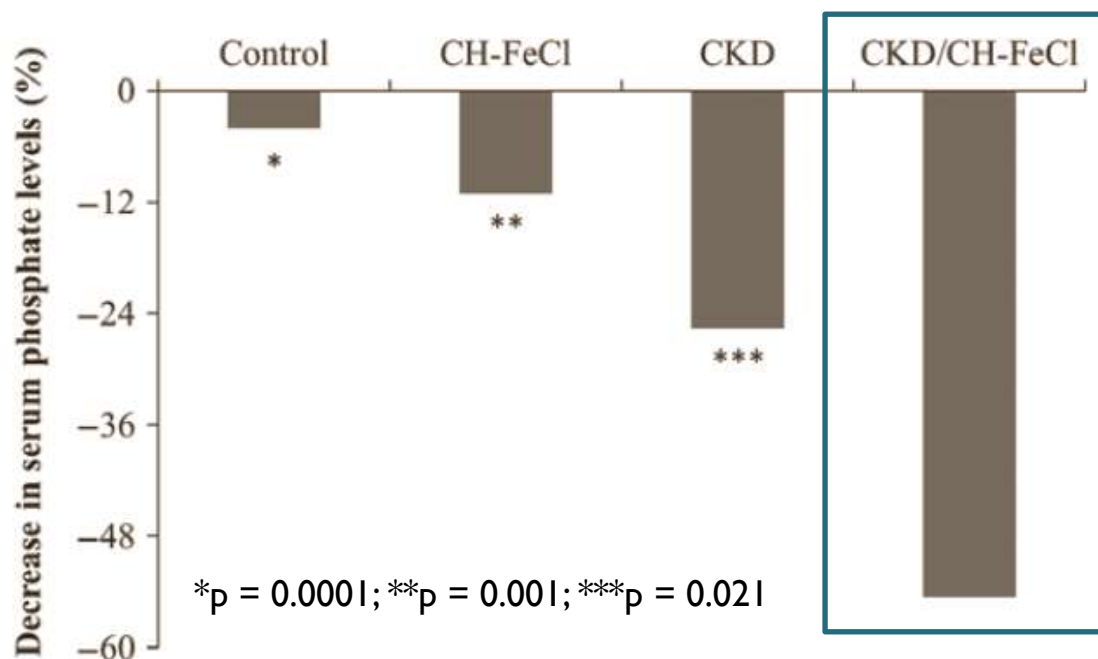


Markus Ketteler et. al. Safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in dialysis patients: 24-month interim analysis of the VERIFIE study
ASN Kidney Week 2018, October 23–28, San Diego, CA, USA.



Перспективы: Хитозан Fe (III) – комплекс

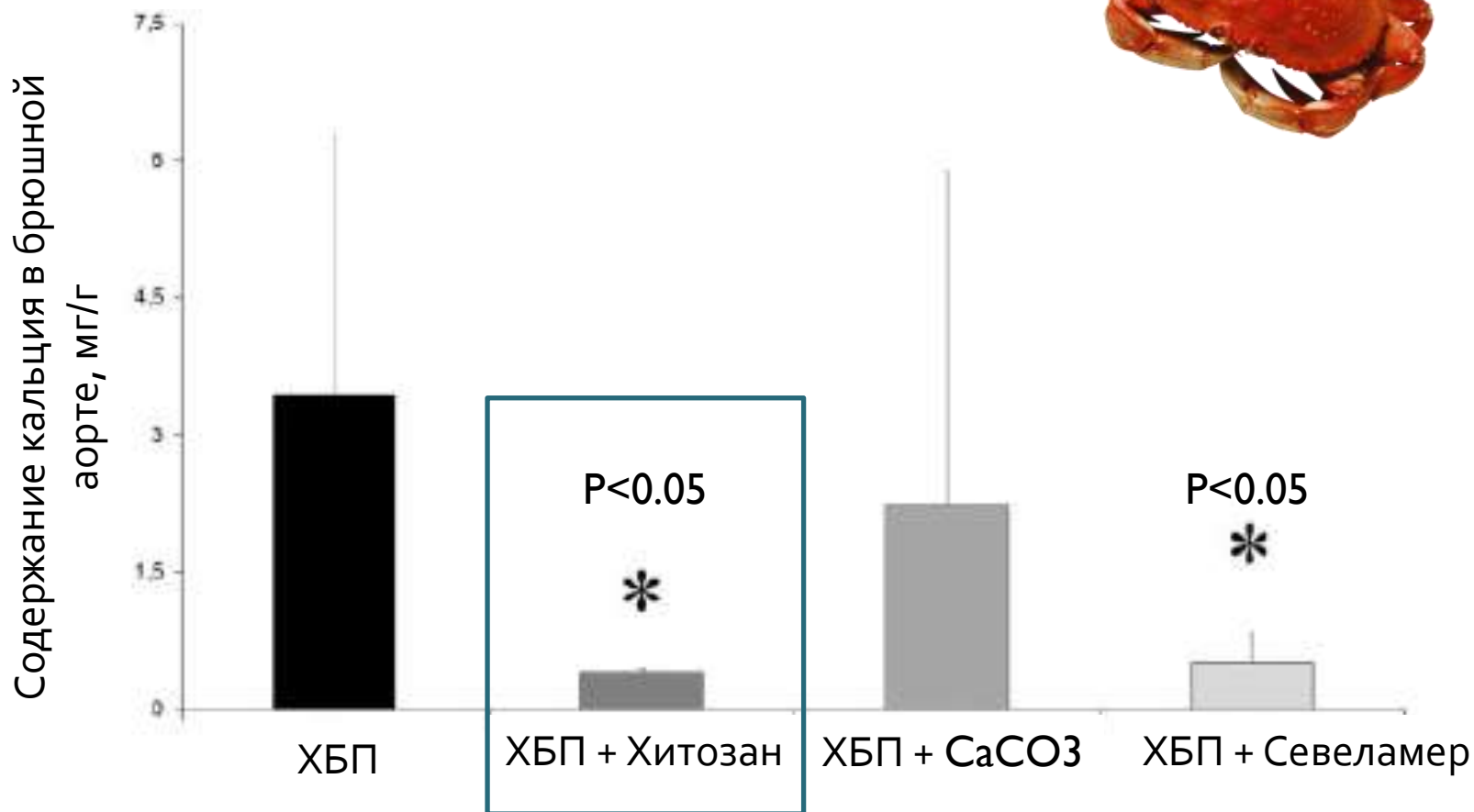
- Нерастворимый комплекс хитозана и хлорида железа (III) (CH-FeCl)



Мыши:

- Применение CH-FeCl способствует снижению P сыворотки на 55%
- Доза в пересчете на человека 70 кг – 2 г/день

Примирение хитозана способствует снижению выраженности кальцификации у мышей



Методы снижения выраженности гиперфосфатемии



Проблемы:

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

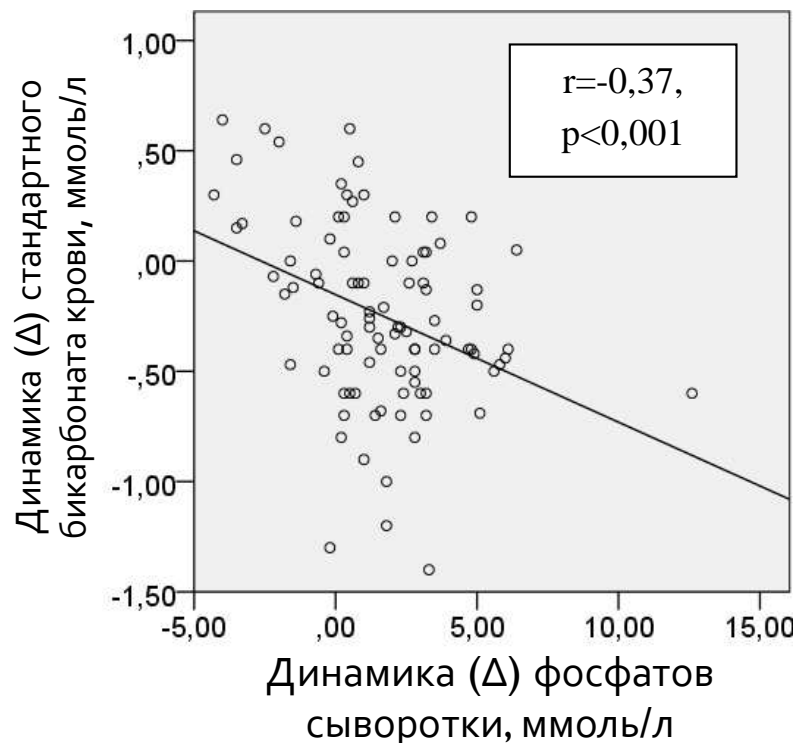
Недостаточный контроль

Фосфат-
связывающие
медикаменты

Коррекция ацидоза приводит к снижению выраженности гиперфосфатемии

Показатель	До коррекции	После коррекции	P	Январь 2018
Уровень бикарбонатов крови, ммоль/л	19,7±2,1	21,3±2,2	<0,001	22,8±1,6
Уровень неорганических фосфатов крови, ммоль/л	1,98±0,59	1,74±0,56	<0,001	1,72±0,37

- 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



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

Применение диализирующего раствора Ацидосукцинат приводит к снижению гиперфосфатемии и кальций-фосфорного произведения

№ п/п	Показатель (кровь, до гемодиализа)	Единица измерения	Контроль N=90	Испытуемая группа N=90	p
1	Фосфат неорг.	ммоль/л	2,03±0,05	1,77±0,05	0,001
2	Кальций общий	ммоль/л	2,34±0,03	2,19±0,03	0,001
3	Кальций-фосфорное произведение	(ммоль/л) ²	4,74±1,12	3,8±0,12	<0,001
4	Щелочная фосфатаза	Е/л	91,6±10,3	89,0±11,7	p>0,05
5	Паратгормон	пг/мл	370,95±44,7	355,9±46,6	p>0,05
6	Альбумин	г/л	33,2±0,5	34,8±0,5	0,018
7	Общий белок	г/л	63,0±0,6	64,7±0,6	0,001
8	URR	%	67,1±7,8	66,8±8,2	0,34
9	Kt/V		1,39±0,25	1,32 ±0,15	0,231

Методы снижения выраженности гиперфосфатемии



Проблемы:

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

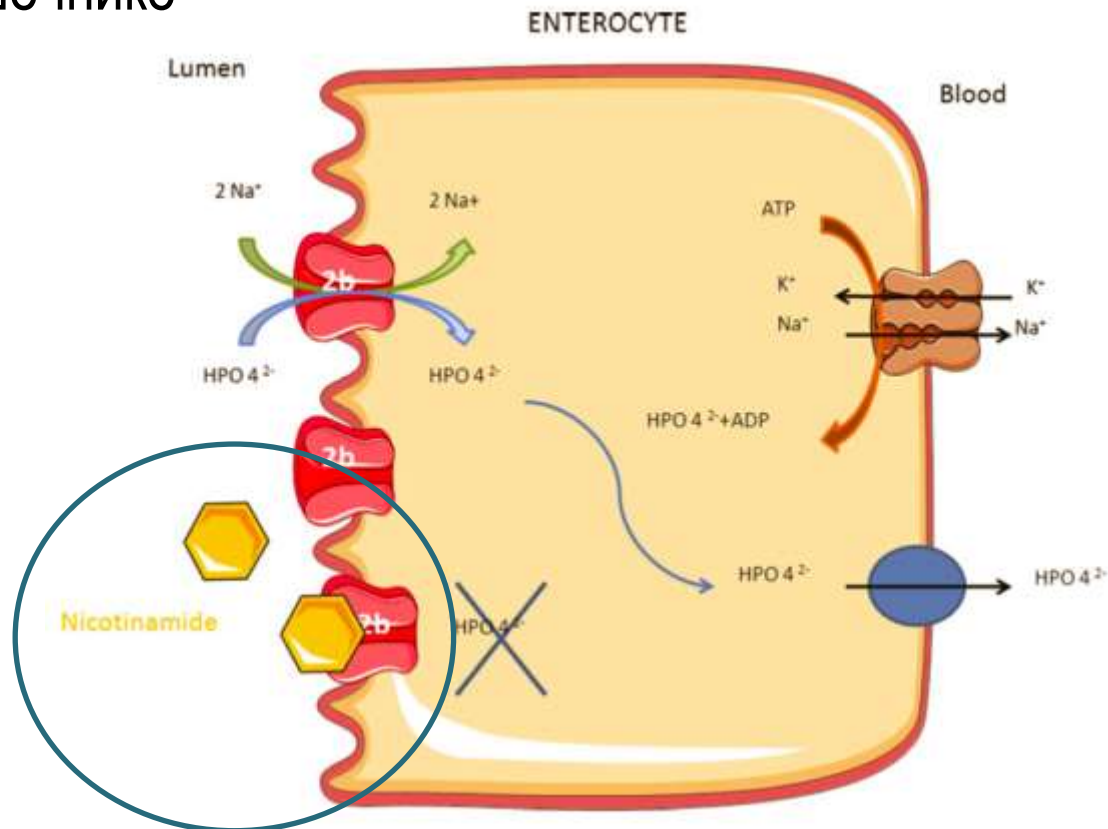
Недостаточный контроль

Блокаторы транспорта фосфатов

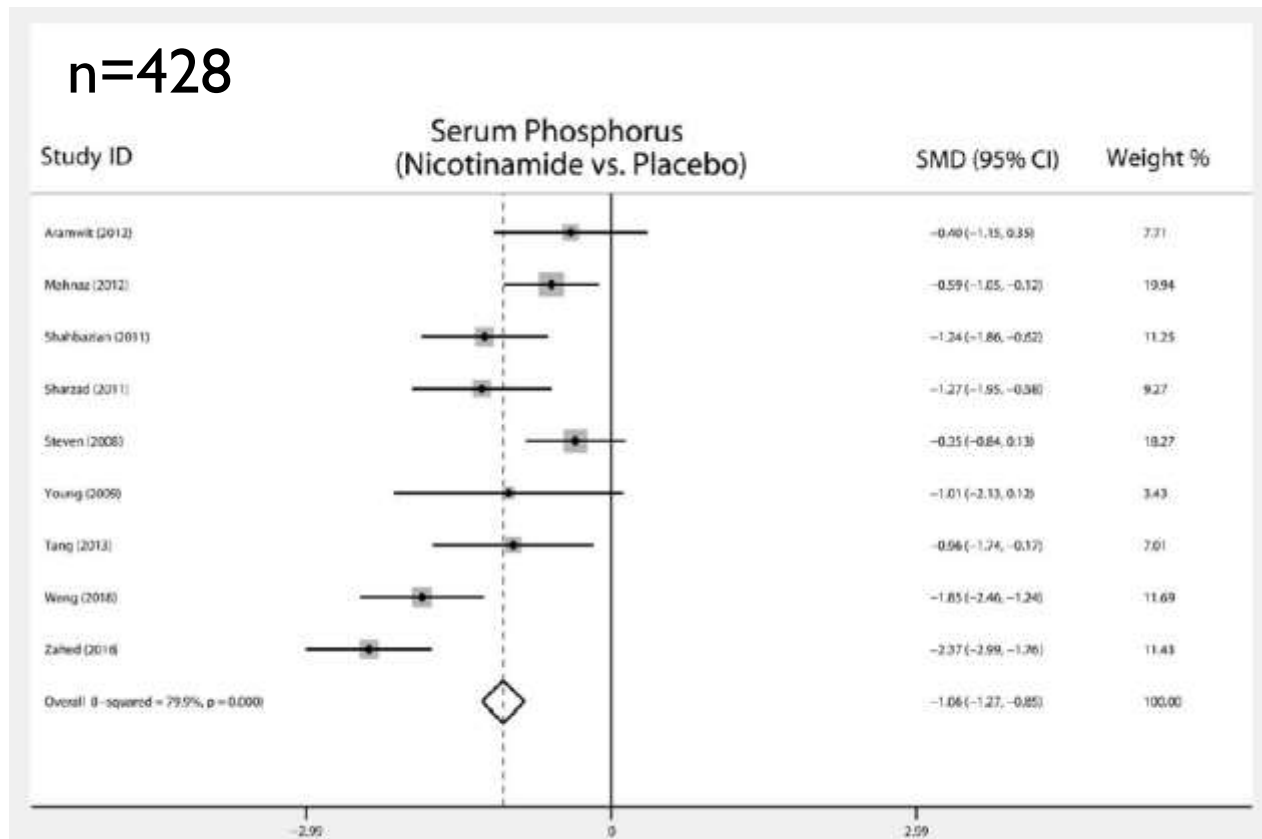
Фосфат-связывающие медикаменты

Блокаторы транспорта фосфатов

- Никотинамид (витамин РР, В₃) - ингибирует котранспортер NaPi2a в проксимальном канальце почки и NaPi2b в кишечнике



Никотинамид: достоверное снижение уровня Р



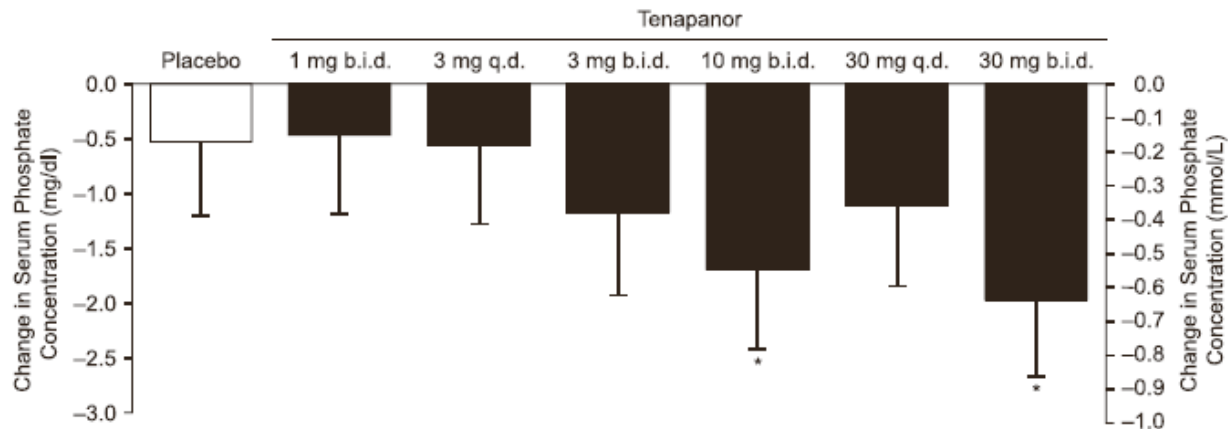
НО: Повышенный риск тромбоцитопении (R 2.82, 95% CI, 1.14–6.94, P=0.02)

Блокаторы транспорта фосфатов

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

Effect of Tenapanor on Serum Phosphate in Patients Receiving Hemodialysis

Geoffrey A. Block,^{*} David P. Rosenbaum,[†] Maria Leonsson-Zachrisson,[‡] Magnus Åstrand,[‡] Susanne Johansson,[‡] Mikael Knutsson,[‡] Anna Maria Langkilde,[‡] and Glenn M. Chertow[§]



Методы снижения выраженности гиперфосфатемии



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





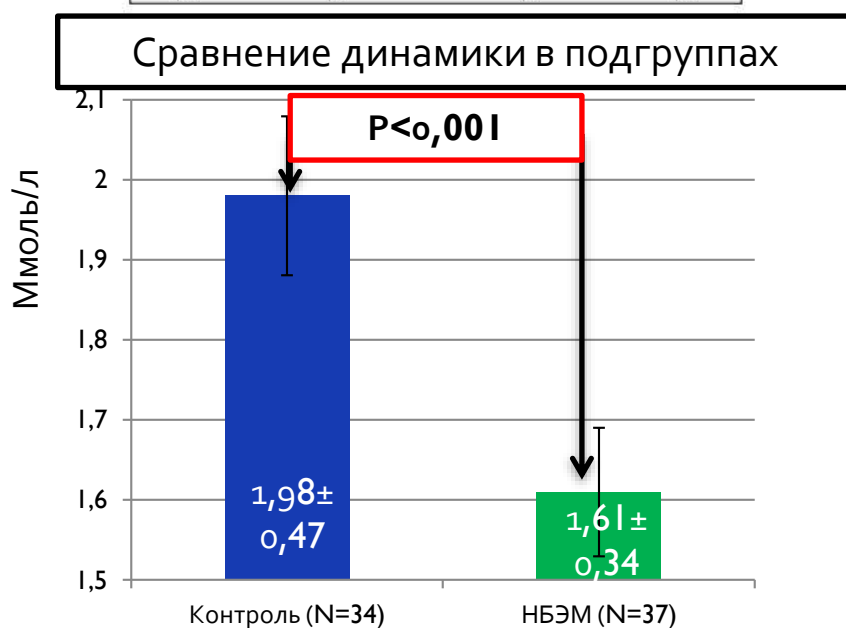
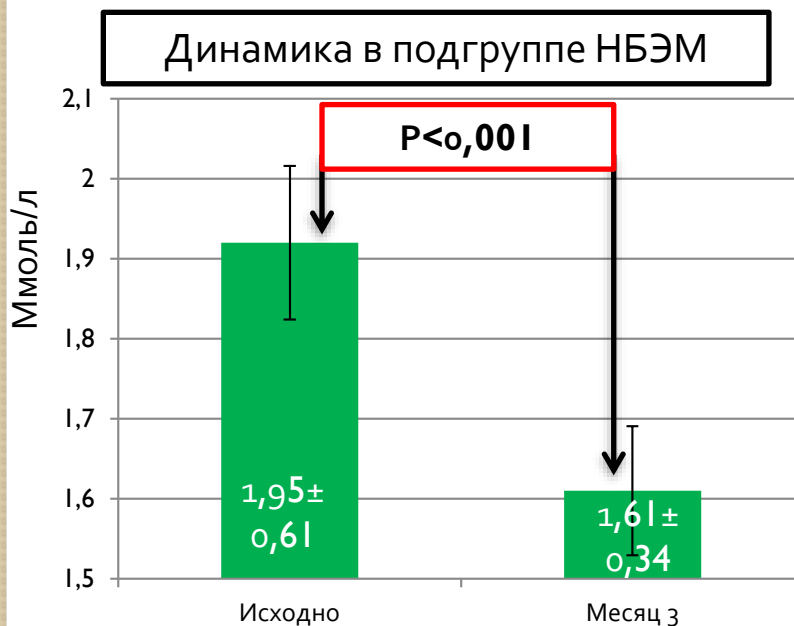
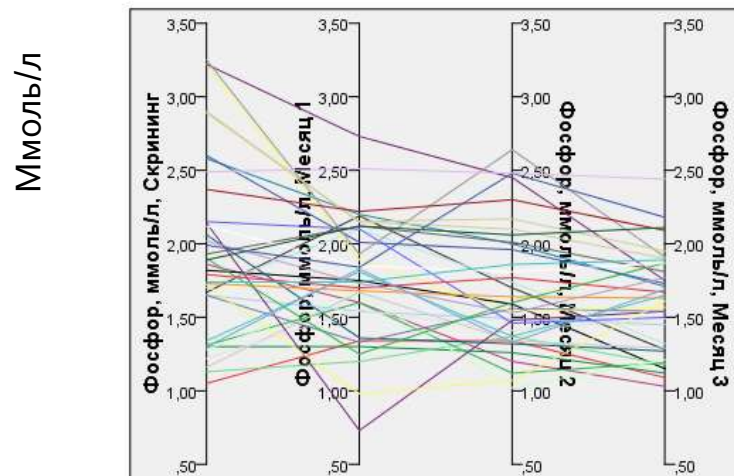
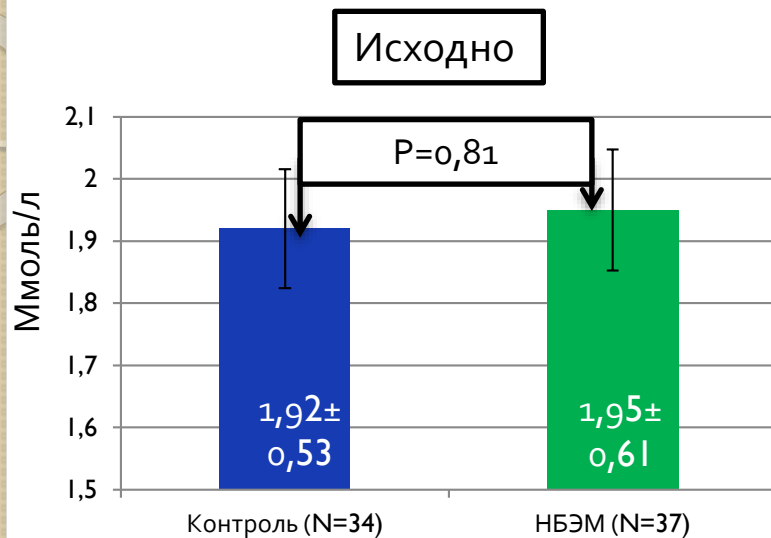
Динамика уровня С-реактивного белка, фосфатов сыворотки крови и показателей опросника качества жизни KDQoL-SF на фоне ДФН с использованием велотренажера во время ГД

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
Опросник KDQoL-SF						
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



Вместо выводов: борьба с гиперфосфатемией 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

Эволюция продолжается

