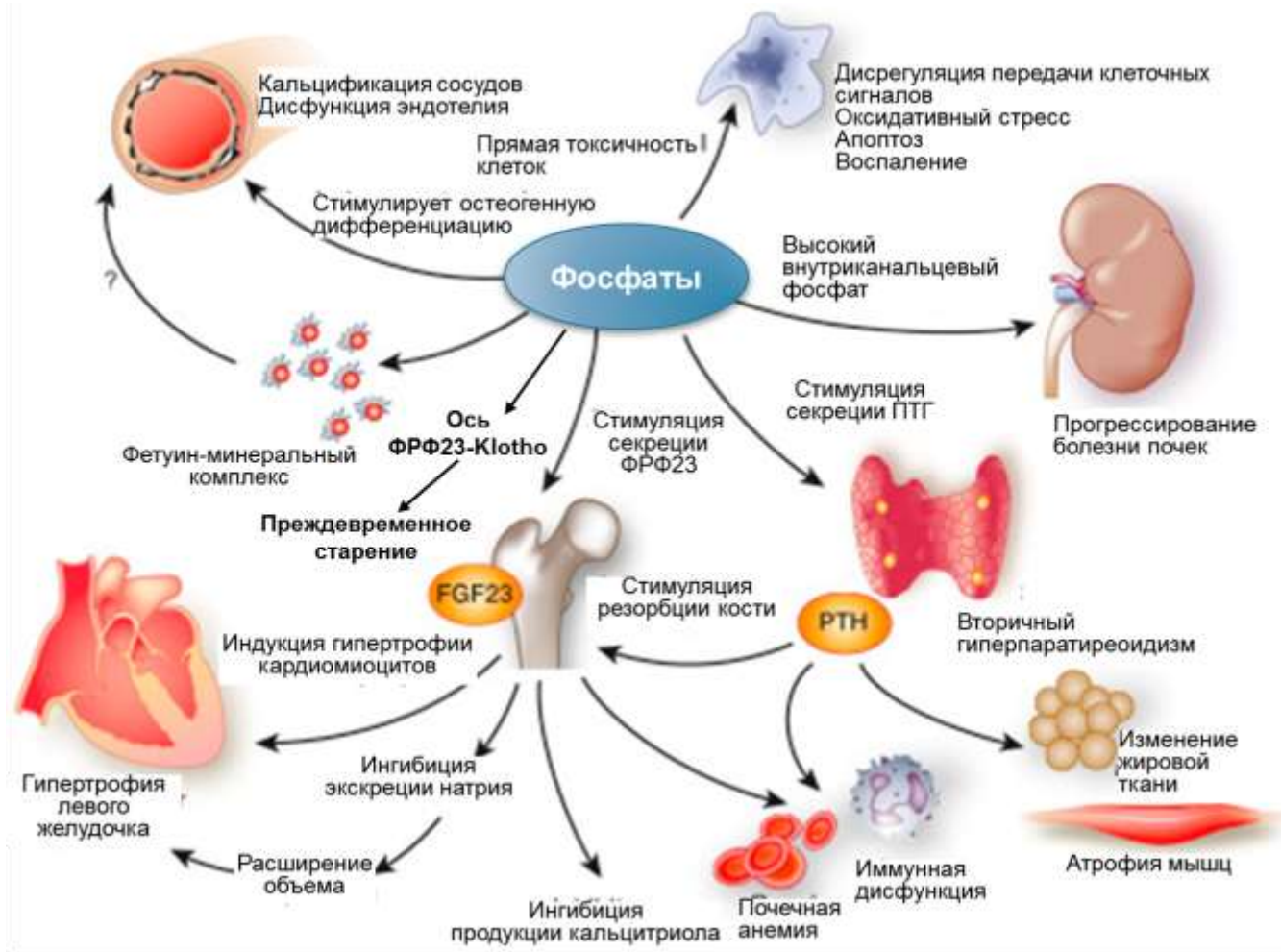




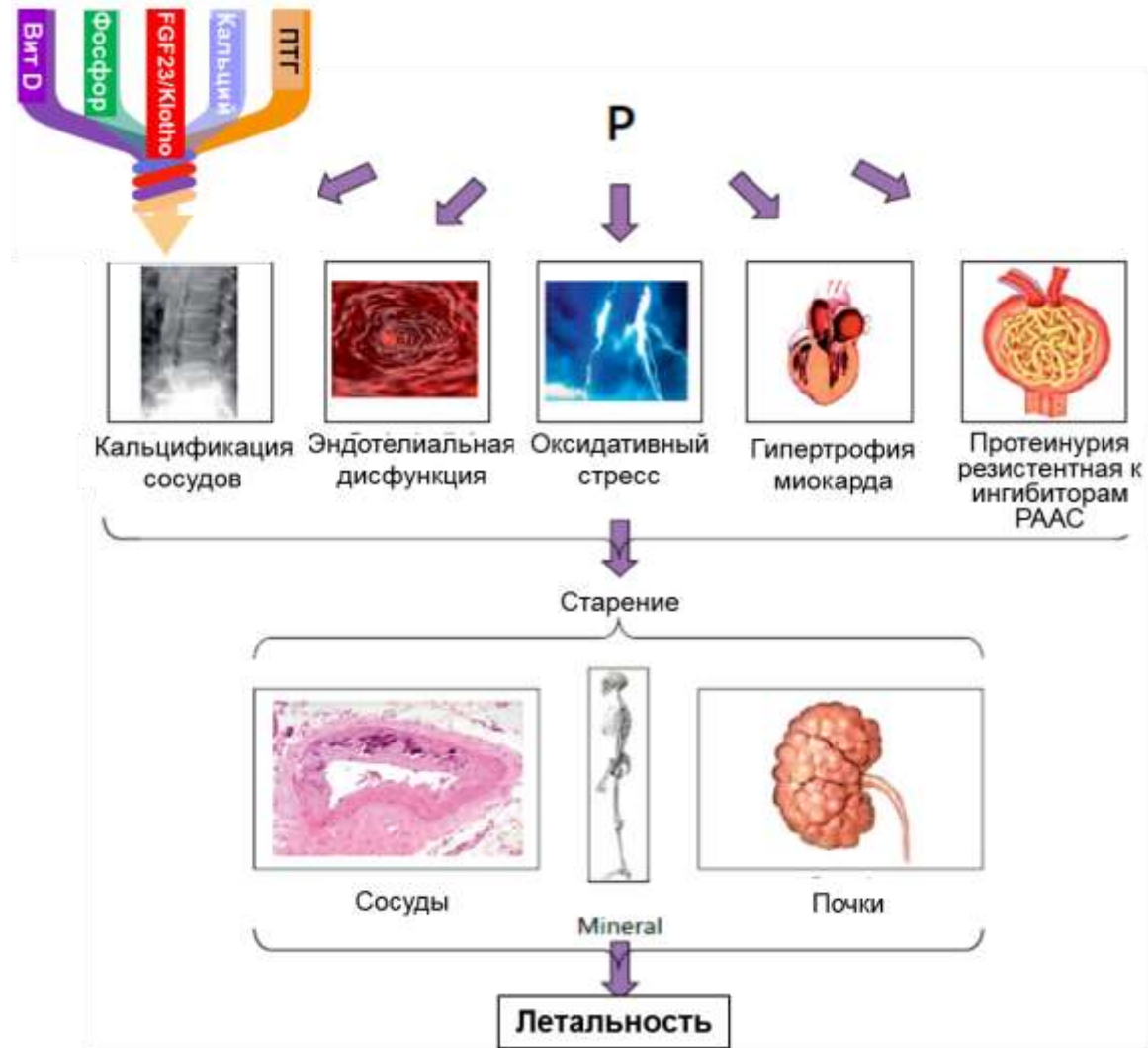
# ТЕРАПИЯ ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ: НАДЕЖДЫ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Волгина Г.В.

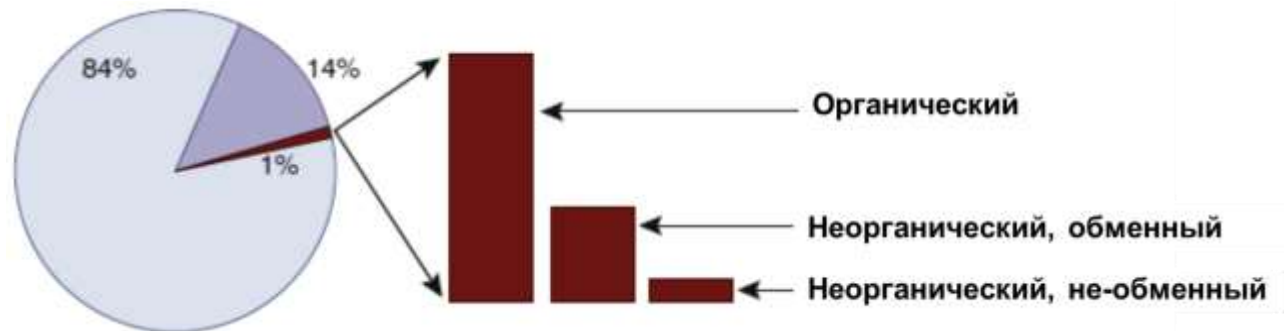
# Клинические последствия нарушения FGF23/Klotho и гиперфосфатемии



# Патогенетические механизмы увеличения смертности при гиперфосфатемии



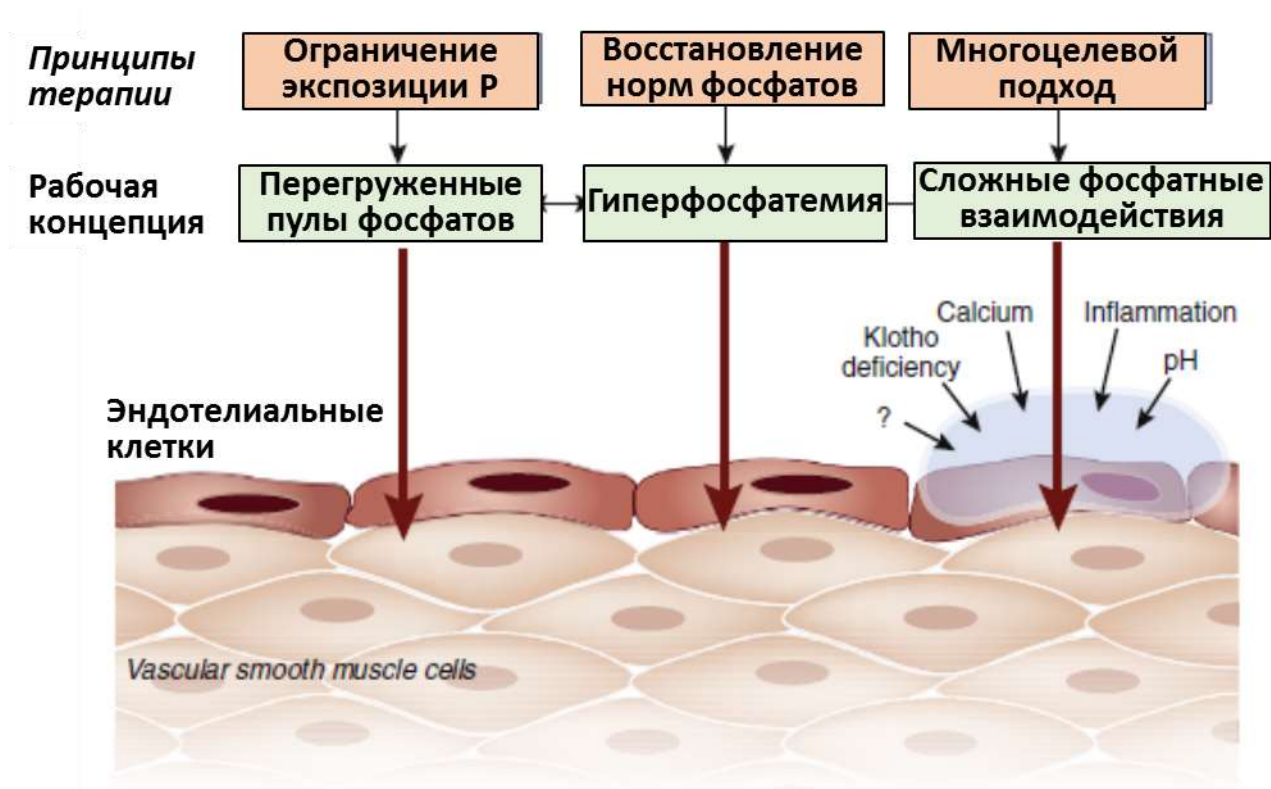
## Фосфаты – обособленные резервуары или концентрация фосфатов в сыворотке?



Кость является крупнейшим резервуаром фосфатов с небольшими количествами в плазме и межклеточной жидкости. Клинически количество фосфата в каждом отделе трудно оценить, кроме определения в сыворотке крови.

Неизвестно, какой компартмент больше всего влияет на фосфатную токсичность.

# Концептуальные модели токсичности фосфатов



## Глава 4.1. Лечение ХБП-МКН направленное на снижение высокого сывороточного фосфата ...



### 2017 KDIGO

#### 4.1.2.

У пациентов с ХБП ст 3а-5D мы предлагаем понижать повышенные уровни фосфора в сторону нормального диапазона. (2С)

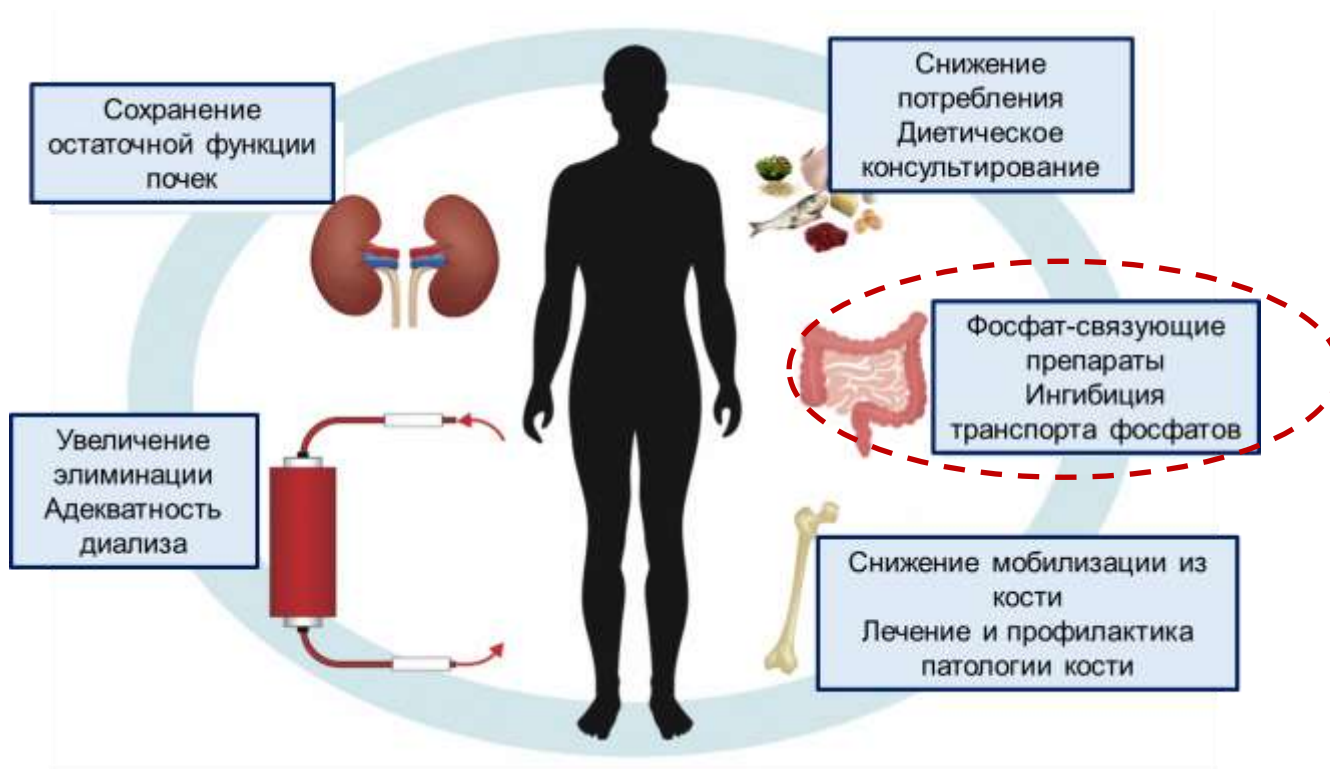
#### 4.1.5.

У пациентов с ХБП ст 3а-5D решения о фосфат-понижающем лечении должны быть основаны на прогрессивном повышении или постоянно повышенном уровне фосфора. (НГ)

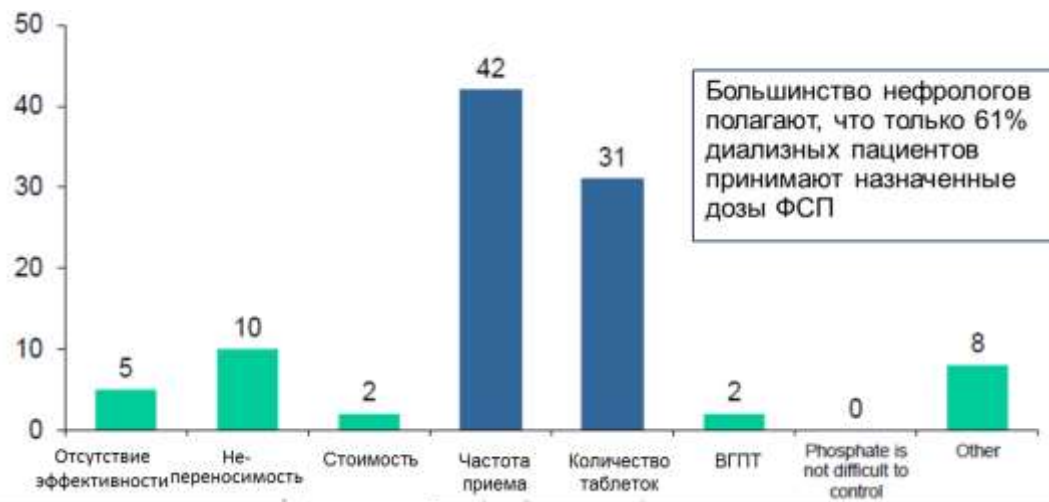
#### Краткое обоснование для обновления

- Отсутствуют данные, что усилия по поддержанию фосфора в нормальном диапазоне являются полезными для пациентов с ХБП Ст 3а-4, включая некоторые проблемы безопасности.
- Лечение должно быть направлено на очевидную гиперфосфатемию.
- Обращает особое внимание на понимание того, что «превентивное» лечение гиперфосфатемии в настоящее время не поддерживается.

# Терапевтические подходы к контролю фосфатемии у пациентов ХБП

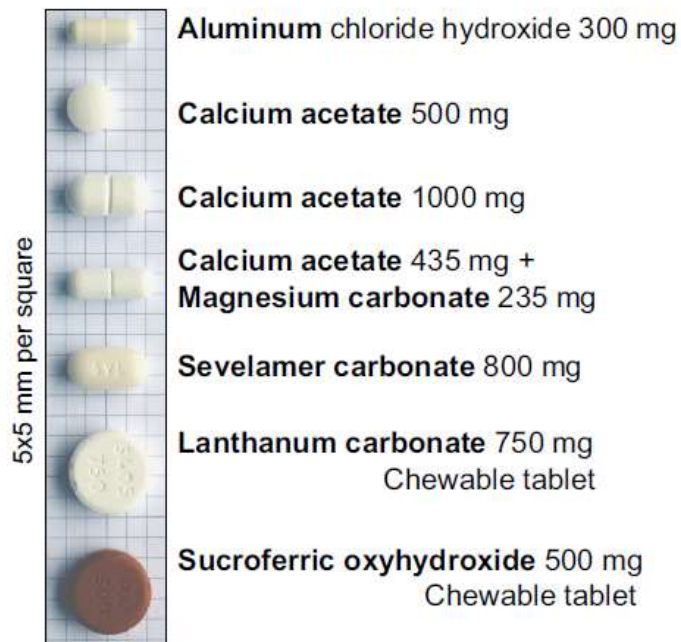


# Некомплаентность является одной из основных причин недостаточного контроля фосфата в сыворотке





# Классификация фосфат-биндеров



## Са-содержащие

- Са карбонат, ацетат, цитрат, кетоглюторат, глюконат

## Металл-содержащие

- Гидроокись алюминия
- Лантана карбонат
- Mg карбонат, гидроксид, цитрат
- Железа цитрат, мальтозный комплекс, Комплекс оксигидроксида железа

## Комбинированные

- Mg карбонат/Са карбонат
- Са ацетат/Mg карбонат
- Fe-Mg гидроксикарбонат

## Не содержащие Са и металлы

- Севеламер гидрохлорид
- Севеламер карбонат
- Полимер - MCI-196
- Жевательная резинка (Colestilan)

## Прочие (ингибиторы абсорбции P)

- Ниацин/Никотинамид, тенапанор

## Глава 4.1. Лечение ХБП-МКН направленное на снижение высокого сывороточного фосфата ...



2017

4.1.1. У пациентов с ХБП ст 3а-5D лечение ХБП-МКН должно быть **основано на серийных оценках уровней P, Ca и ПТГ, рассматриваемых вместе.**

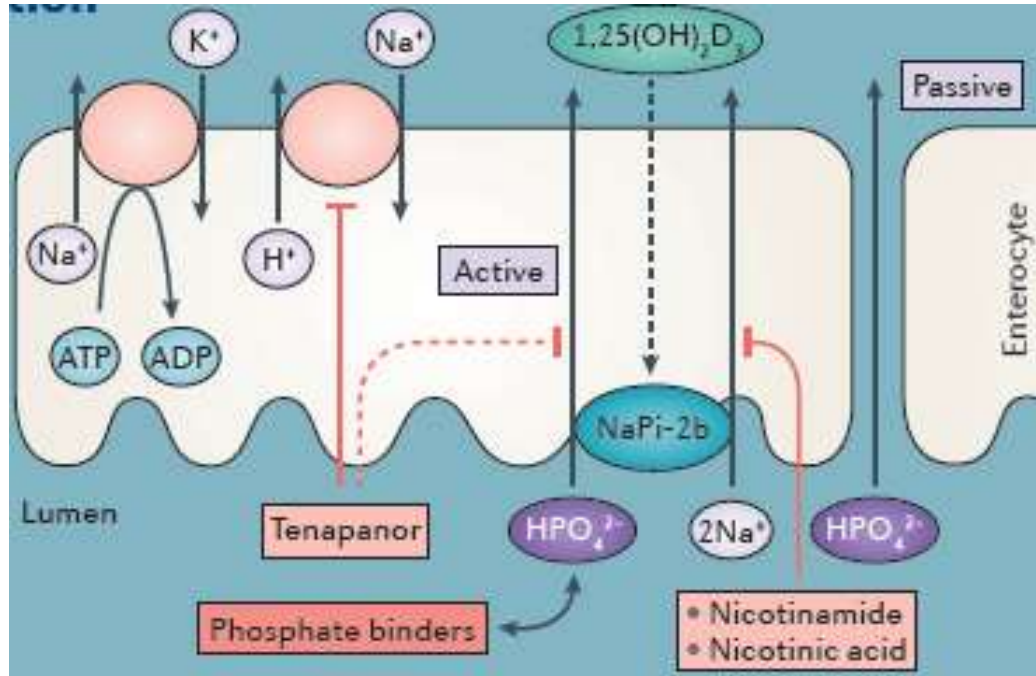
4.1.2. У пациентов с ХБП ст 3а-5D предлагаем понижать повышенные уровни **фосфора** в сторону **нормального диапазона.**

4.1.5. У пациентов с ХБП ст 3а-5D решения о фосфат-понижающем лечении должны быть основаны на **прогрессивном повышении или постоянно повышенном уровне фосфора.**

### Краткое обоснование для обновления

- Отсутствуют данные, что усилия по поддержанию фосфора в нормальном диапазоне являются полезными для пациентов с ХБП Ст 3а-4, включая некоторые проблемы безопасности.
- Лечение должно быть направлено на очевидную гиперфосфатемию.
- Обращает особое внимание на понимание того, что «превентивное» лечение гиперфосфатемии в настоящее время не поддерживается.

# Механизм действия ФСП



≈70% поглощенного фосфата абсорбируется кишечником.

**Пассивный транспорт** происходит путем диффузии через межклеточные пространства.

**Активный транспорт** фосфатов стимулируется 1,25(OH)2D3 и включает NaPi-2b на просветной стороне и Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменник на базолатеральной стороне энтероцитов; ФСП уменьшают всасывание фосфатов в кишечнике.

Ингибиторы активного транспорта фосфатов, такие как тенапанор, никотинамид и никотиновая кислота, в настоящее время не используются в клинике.

# Сравнительная эффективность ФСП

Препарат	Преимущества	Недостатки	Биопсия кости
<b>Алюминий</b>	Эффективный, дешевый Используется на короткий период при выраженной гиперфосфатемии	Алюминиевая интоксикация Деменция Адинамическая болезнь кости Анемия	Снижение объема, минерализации, обмена
<b>Кальций-ФСР</b>	Эффективный, дешевый Используется при гипокальциемии Антацидное д-е при рефлюксе и язвенной болезни	Высокая Са нагрузка Гиперкальциемия АБК ЖК осложнения 20%, гиперкальцемия 16%, сосудистая кальцификация	Снижение обмена, нет эффекта на минерализацию и объем
<b>Кальций ацетат/магния карбонат</b>	Эффективный, низкокальциевый	ЖК осложнения 3.6%, мышечные спазмы 1.7%, гипермагниемия 2.1%	Неизвестно
<b>Севеламера карбонат</b>	Эффективный, Нет системной абсорбции Плейотропные эффекты (снижение ЛПНП, противовоспалит. эффект и др.) Снижает риск кальцификации Снижает ацидоз	ЖК осложнения 20%, Высокая лекарственная нагрузка	Положительное влияние на костный метаболизм
<b>Оксигидроксид железа</b>	Эффективен при разных рН Нет существенной системной абсорбции Снижается лекарственная нагрузка	ЖК осложнения 30%, Черный стул Стоимость	Неизвестно

## Глава 4.1. Лечение ХБП-МКН направленное на снижение высокого сывороточного фосфата и поддержание сывороточного кальция



### 2009 KDIGO

4.1.6. У взрослых пациентов с ХБП ст. 3а-5D, получающих фосфат-понижающее лечение, мы рекомендуем **ограничивать дозу ФСП на основе кальция.**

У детей с ХПН ст. 3а-5D, разумно основывать выбор фосфат-понижающего лечения, ориентируясь на сывороточные уровни Са.(НГ)

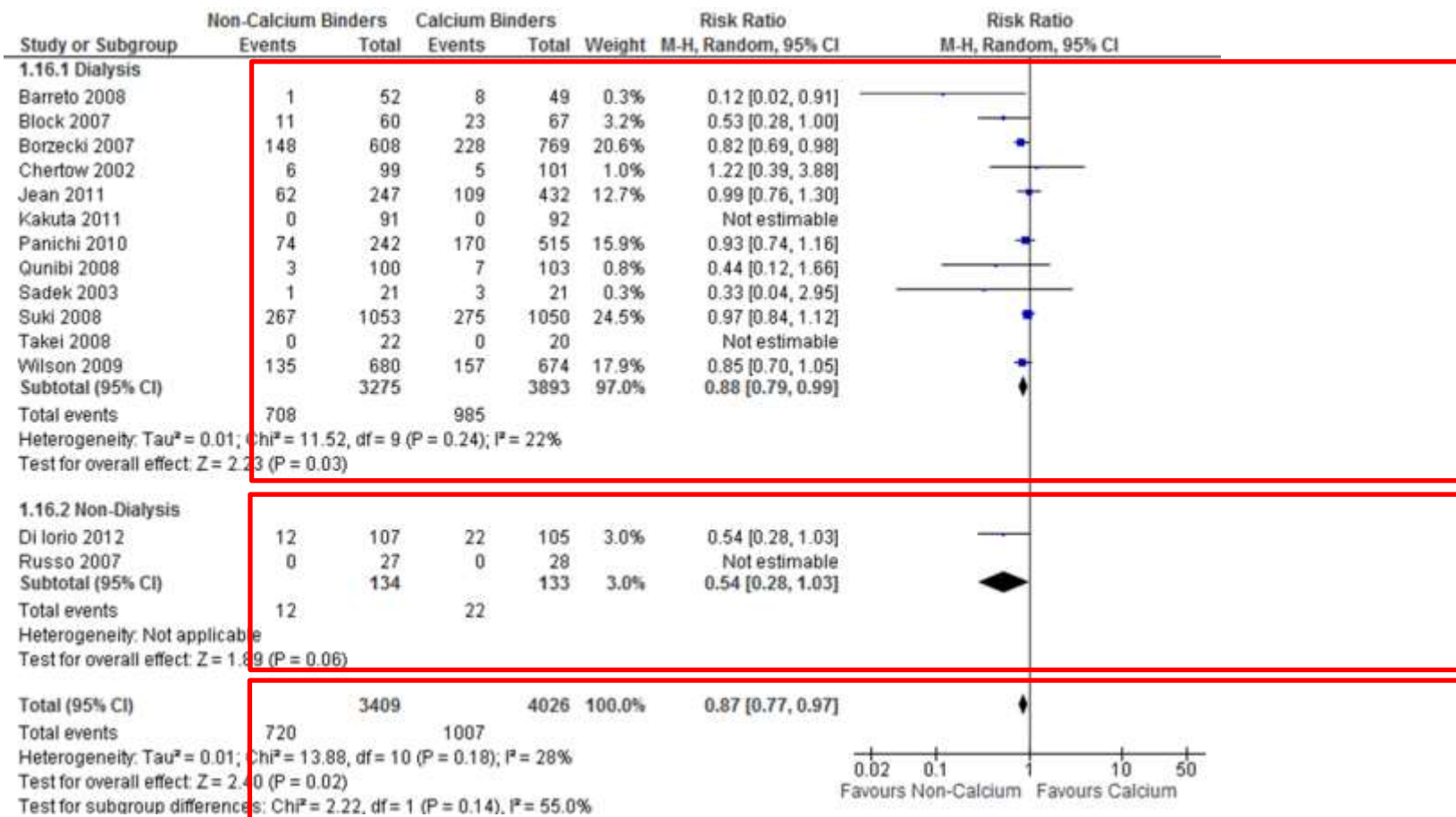
4.1.7. У пациентов с ХБП ст. 3а-5D мы рекомендуем **избегать длительного применения алюминий-содержащих ФСП (1С)**



#### Краткое обоснование

Новые данные трех РКИ поддерживает более общую рекомендацию по ограничению ФСП на основе Са у гиперфосфатемических пациентов на всех стадиях ХБП.

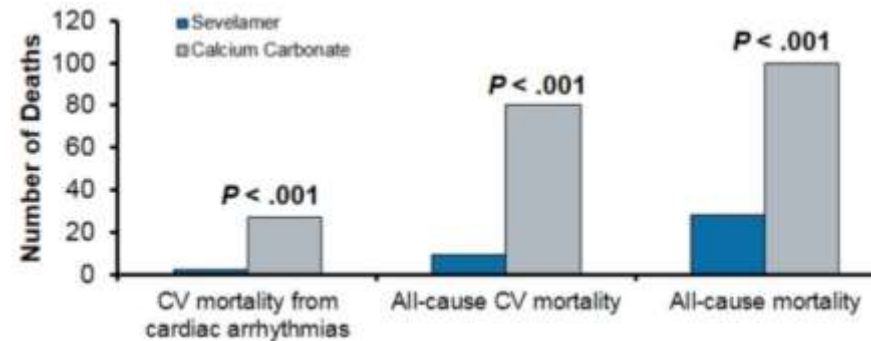
# Влияние Са-содержащих в сравнении с не содержащими Са ФСП на уровень смертности пациентов с ХБП: обновленный систематический обзор и мета-анализ (18 исследований)



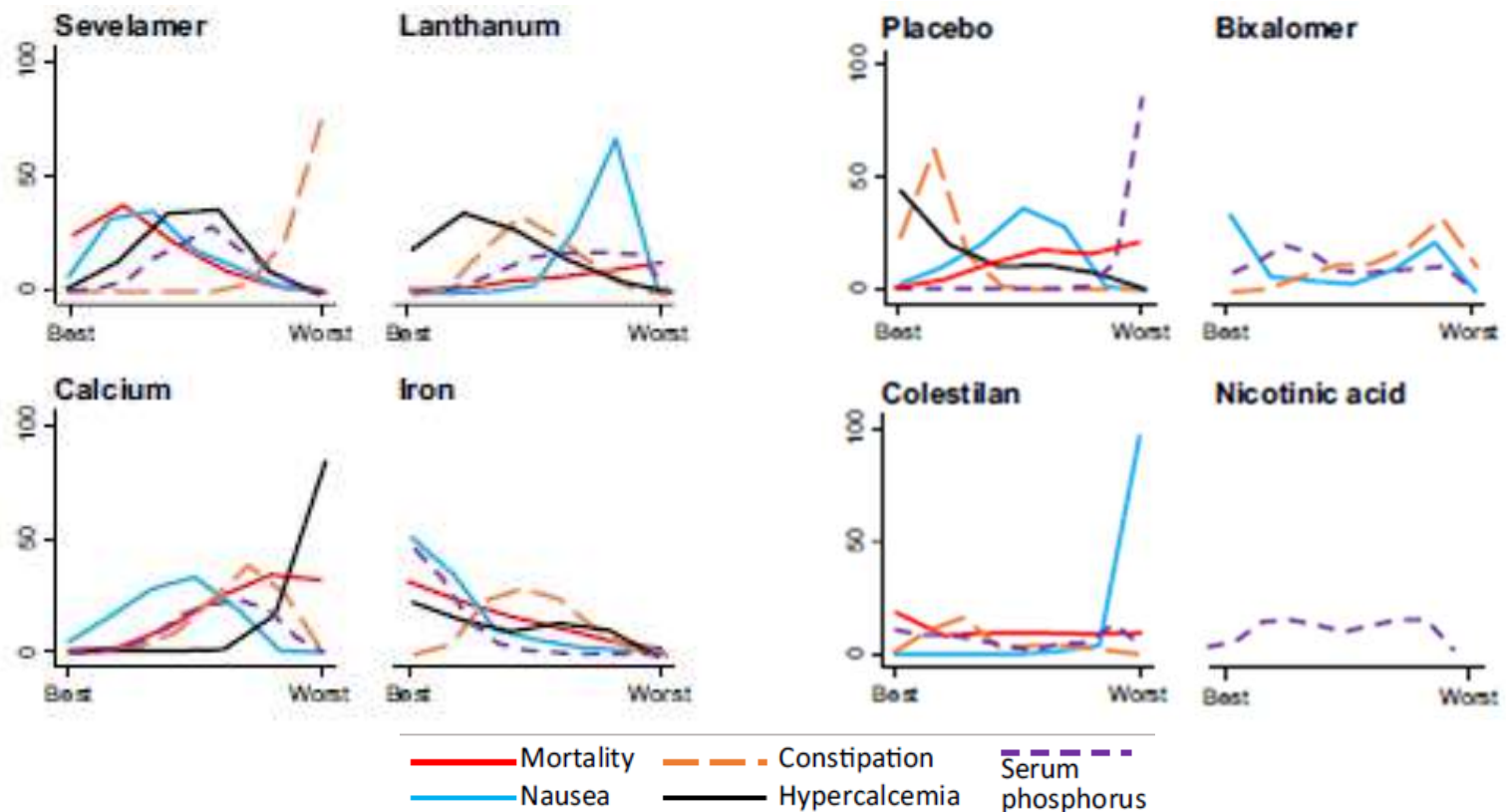
Фосфат-связывающие препараты **НЕ содержащие Са** снижают общую смертность по данным всех исследований на **13%** (RR: 0.87; 95% CI (0.77-0.97) в сравнении Са-содержащими препаратами у пациентов с додиализной ХБП и ГД пациентов

## Сравнение первичных и вторичных точек в группах Севеламера и Кальция карбоната

Outcome	Value	P	
<b>CV mortality from cardiac arrhythmias</b>			
No. of deaths			
Sevelamer	2		<b>13 раз</b>
Calcium carbonate	27		
HR (95% CI)			
Unadjusted model	0.06 (0.01-0.25)	<0.001	
Adjusted model	0.08 (0.02-0.34)	<0.001	
<b>All-cause CV mortality</b>			
No. of deaths			
Sevelamer	9		<b>8,7 раз</b>
Calcium carbonate	79		
HR (95% CI)			
Unadjusted model	0.09 (0.05-0.19)	<0.001	
Adjusted model	0.11 (0.05-0.22)	<0.001	
<b>All-cause mortality</b>			
No. of deaths			
Sevelamer	28		<b>3,5 раз</b>
Calcium carbonate	100		
HR (95% CI)			
Unadjusted model	0.20 (0.13-0.31)	<0.001	
Adjusted model	0.23 (0.14-0.37)	<0.001	
<b>Non-CV mortality</b>			
No. of deaths			
Sevelamer	19		
Calcium carbonate	21		
HR (95% CI), unadjusted model	0.63 (0.32-1.25)	0.2	
HR (95% CI), adjusted model			
Patients with f/u <25 mo	2.73 (0.97-7.67)	0.06	
Patients with f/u ≥25 mo	0.05 (0.00-0.38)	0.004	



# Ранжирование эффективности и токсичности ФСП



- ФСП ранжированы по эффективности (все причины смертности) и безопасности (тошнота, запоры, гиперкальциемия).
- **Севеламер** показал 25,8% вероятность лучшее ранжирование в лечении для всех причин смертности, в то время как препараты кальций-ФСП показали 0% вероятность ранжирования



## Сравнение влияния ФСП на летальность от всех причин

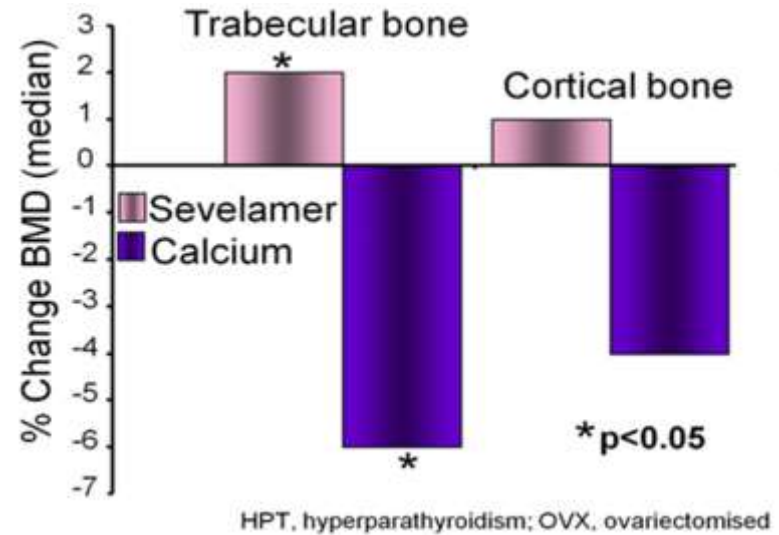
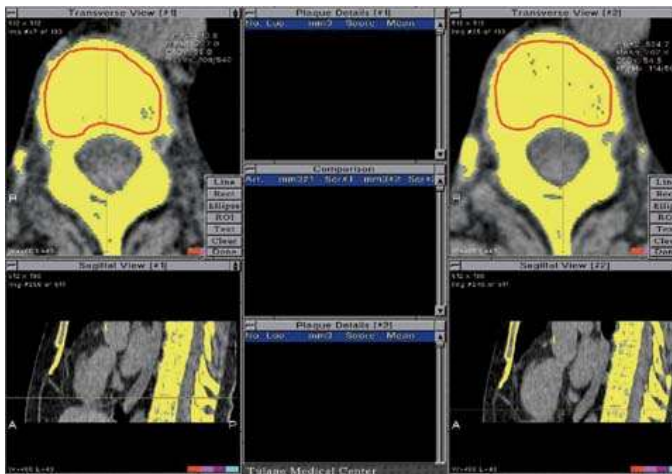
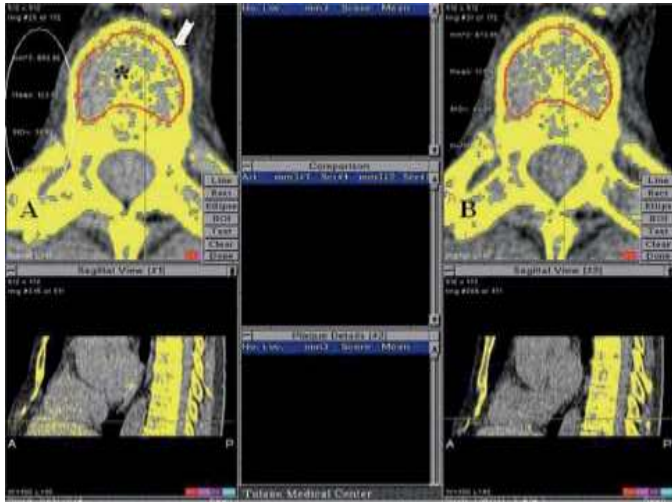
<b>Sevelamer</b>					
0.50 (0.09, 2.65)	<b>Lanthanum</b>				
<b>0.39 (0.21, 0.74)</b>	0.78 (0.16, 3.72)	<b>Calcium</b>			
1.04 (0.27, 3.97)	2.08 (0.26, 16.5)	2.67 (0.63, 11.4)	<b>Iron</b>		
0.71 (0.09, 5.46)	1.42 (0.12, 17.4)	1.82 (0.23, 14.7)	0.68 (0.07, 6.40)	<b>Colestilan</b>	
0.47 (0.08, 2.59)	0.93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

- 20 исследований в течение **86,744 человеко-месяцев** наблюдения.
- в настоящее время нет никаких доказательств того, что любой класс ФСП снижал смертность от всех причин или сердечно-сосудистую по сравнению с плацебо у взрослых с ХБП
- По сравнению с кальцием, **Севеламер снижает смертность от всех причин** (OR, 0.39; 95% ДИ 0.21-0.74),
- Эффекты лантана, железа и холестилана не были значимыми (OR 0,78 [95% ДИ, 0.16-3.72], 0,37 [95% ДИ 0.09-1.60] и 0,55 [95% ДИ 0.07-4.43], соответственно).

S.C.Palmer et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials/Am J Kidney Dis. 2016;68(5):691-702.

Peter, W. L. S., Wazny, L. D., Weinhandl, E., Cardone, K. E., & Hudson, J. Q. (2017). A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progress or Just Higher Costs? *Drugs*, 77(11), 1155–1186. doi:10.1007/s40265-017-0758-5

## TTG (Treat-to-goal study)-post hoc анализ



Пациенты, леченные Са-содержащими ФСП, имели значимое снижение плотности костной ткани грудных позвонков вместе с увеличением индекса кальцификации коронарных сосудов

# Эффекты Севеламера при ХБП

## Фосфат-зависимые

### При нормофосфатемической ХБП

Снижают

- фосфаты в моче,
- ФРФ23
- стимулы кардиоваскулярной кальцификации

### При гиперфосфатемической ХБП

Снижают

- P в сыворотке
- осложнения гиперфосфатемии
- остеобластические изменения в гладкомышечных клетках
- фосфат-индуцированную дисфункцию эндотелия

## Фосфат НЕ зависимые

### Уменьшают перегрузку Ca

Предупреждают, замедляют, регрессируют кальцификацию сердечно-сосудистой системы

Снижают сывороточный холестерин и атерогенез

Уменьшают повреждение эндотелия через:

- снижение эндотоксемии и воспаления
- конечные продукты гликирования

Увеличивают уровень Фетуина А

Снижают кардиоваскулярную заболеваемость и летальность

## Плейотропные эффекты севеламера при ХБП



# Заключение



- Нарушение экскреции фосфатов, повышение уровней ФРФ23 на ранних стадиях ХБП и последующая гиперфосфатемия играют ключевую роль в развитии МКН-ХБП.
- Высоко-нормальный уровень фосфора, как и гиперфосфатемия, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, общей и сердечно-сосудистой летальности.
- Все доступные ФСП эффективны в снижении уровня фосфора, но имеют различный профиль риска.
- Независимо от переносимости, эффективности и экономических аспектов подход в отношении выбора ФСП должен быть индивидуальным, с учетом
  - пола и возраста пациента,
  - сложных взаимосвязей между тремя клиническими переменными МКН - лабораторными показателями, наличием экстраренальной кальцификации и болезни кости,
  - стадии ХБП,
  - длительности и вида ЗПТ,
  - наличия сопутствующих заболеваний, воспаления,
  - приверженности к лечению.

# Заключение



- ✓ По сравнению с Са-содержащими ФСП, Севеламер не вызывает
  - гиперкальциемии,
  - улучшает контроль ПТГ,
  - предупреждает/замедляет прогрессирование кальцификации и
  - снижает риск сердечно-сосудистой и общей смертности,что позволяет рекомендовать Севеламер в качестве препарата выбора как на додиализной, так и диализной стадиями ХБП.