



С чего начинать и к чему  
стремиться в лечении  
гиперфосфатемии у больных с  
ХБП?

*ВИШНЕВСКИЙ К.А.*

# С чего начинать: токсический эффект фосфатов при ХБП

Вторичный гиперпаратиреоз



Токсичность фосфатов

Увеличение FGF23

Дефицит витамина Д

Дефицит витамина Д



Сосудистая кальцификация

Токсичность фосфатов

Увеличение FGF23

Гипертрофия ЛЖ



Активация РААС



Прогрессирование ХБП

**Klotho** ↓

# Ключевая роль фосфатов в патофизиологии сосудистой кальцификации при ХБП



## Основные процессы, обуславливающие кальцификацию сосудов

Недостаточное ингибирование

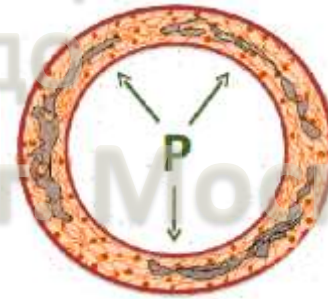
Индукция остеохондрогенеза

Апоптоз

Нарушение гомеостаза кальция и фосфатов

Циркулирующие нуклеационные комплексы/ паракринные факторы

Деградация матрикса



Кальцификация  
медии

↓  
↑ Жесткость  
артерий

↓  
↑ АД  
↓  
ГЛЖ

## Фосфаты и кальцификация сосудов

Остеохондрогенное изменение фенотипа гладкомышечных клеток сосудов, минерализация внеклеточного матрикса

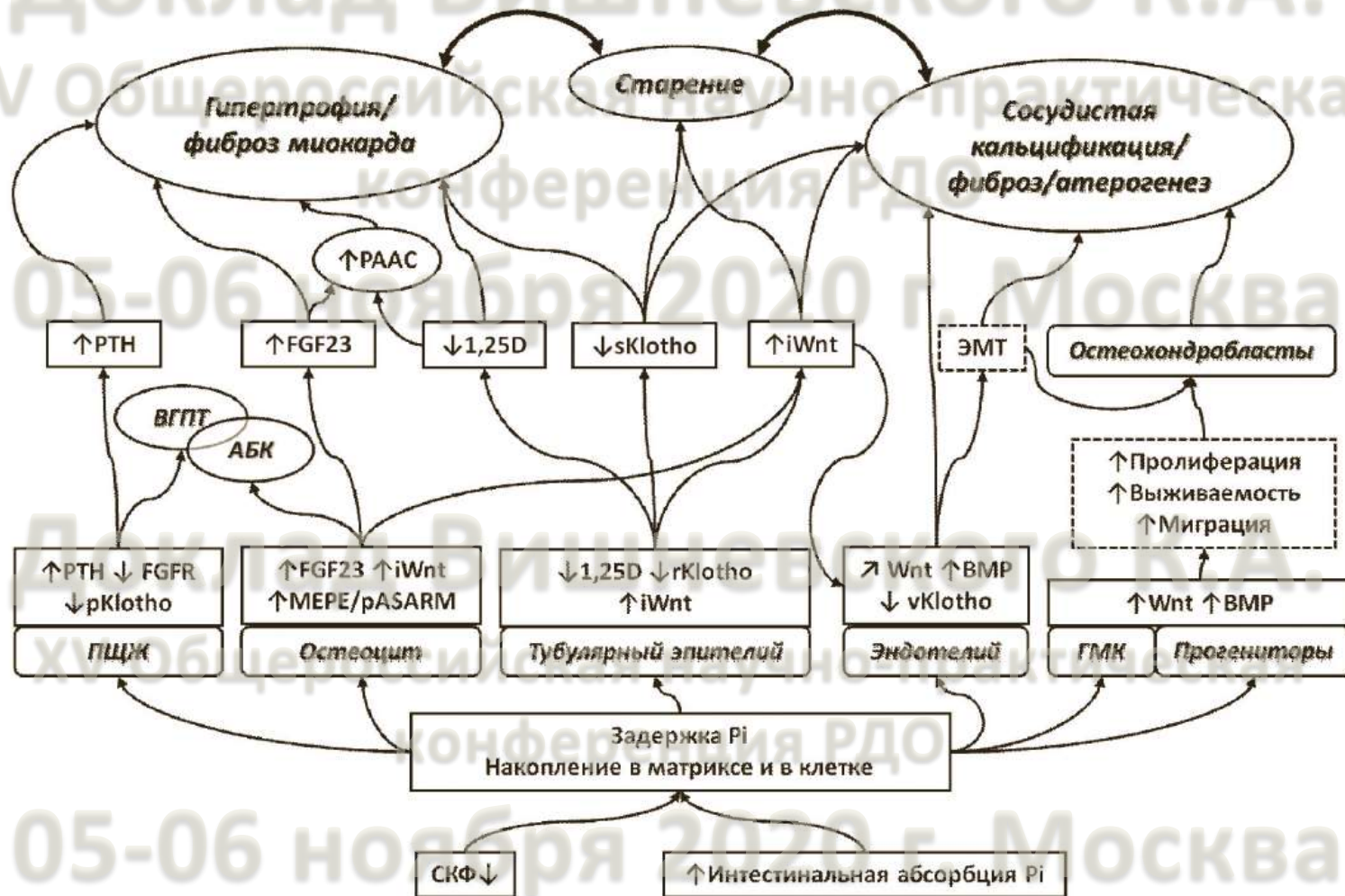
Индукция апоптоза гладкомышечных клеток сосудов

Ингибирование дифференцировки моноцитов / макрофагов в остеокластоподобные клетки

Увеличение уровня FGF23

Снижение экспрессии Klotho

# Дисрегуляция обмена Р и изменения сердечно-сосудистой системы





# К чему стремиться: понимание значения P = усиление строгости рекомендаций

**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)



**KDIGO 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)



**KDIGO 2017:** У пациентов с ХБП С 3а-5Д мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов до нормального диапазона (2С)

Нормальный диапазон: 2,5-4,5 мг/дл (0,81 -1,45 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	<b>1.43</b> (1.06 ± 1.93)	<b>0.018</b>	0.94 (0.38 ± 2.33)	0.890	<b>1.66</b> (1.02 ± 2.70)	<b>0.041</b>
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

Доклад Вишневого К.А.

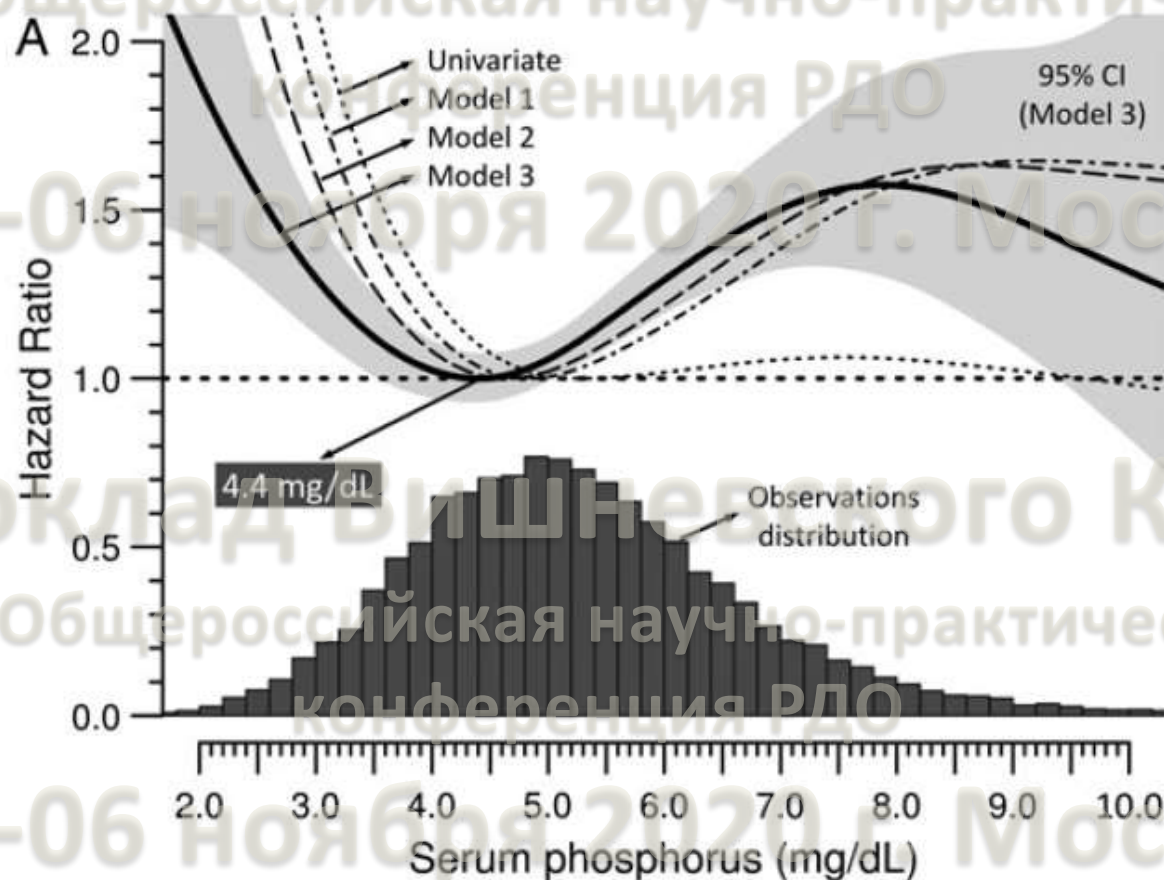
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Вишневого К.А.

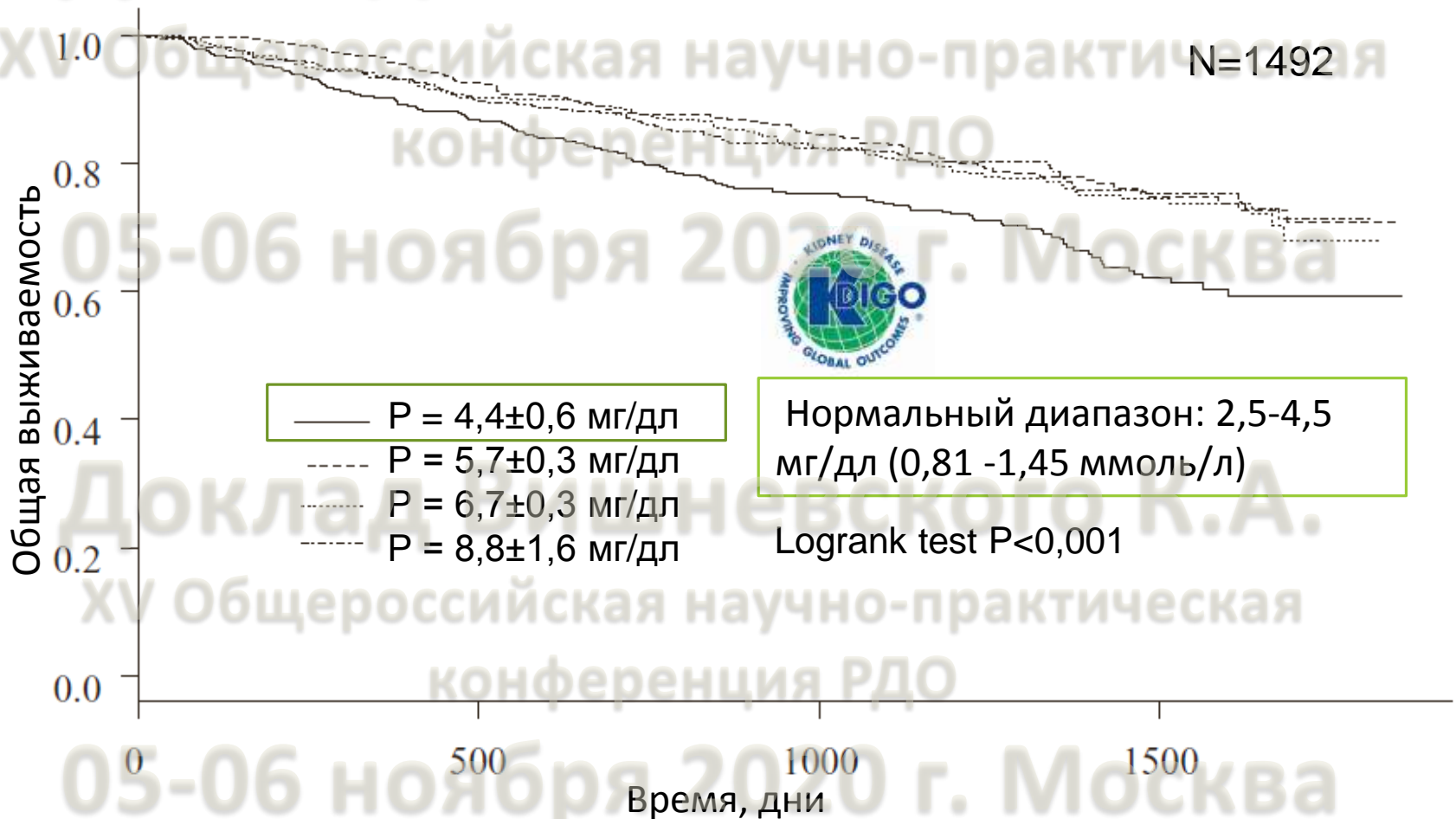
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва





# Целевой уровень фосфатов на старте ЗПТ влияет на исход



# Всегда ли необходимо и безопасно лечение?

Nephrol Dial Transplant (2018) 1-3  
doi: 10.1093/ndt/gfy308

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Not all hyperphosphataemias should be treated

Pablo Antonio Ureña Torres<sup>1,2</sup> and Martine Cohen-Solal<sup>3</sup>



## Calciophylaxis-as a drug induced adverse event

2018

Ignacio Portales-Castillo, Daniela Kroshinsky, Cindy K. Malhotra, Roberta Culbert-Costley, Mario Gennaro Cozzolino, Shelly Karparis, Charles L. Halasz, Jeremy Goverman, Harold J. Manley, Rajeev Malhotra & Sagar U. Nigwekar

*...мы рекомендуем прекратить прием всех потенциально способствующих кальцифилаксии лекарств, включая варфарин, активный витамин D, добавки кальция и внутривенные препараты железа*

# Борьба с гиперфосфатемией: индивидуальный комплексный подход



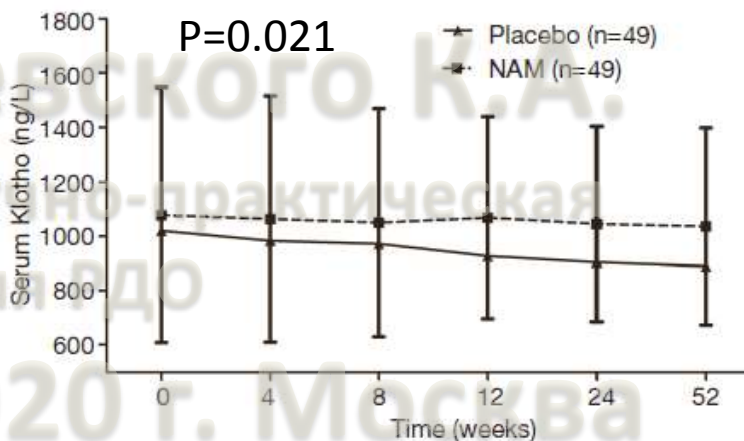
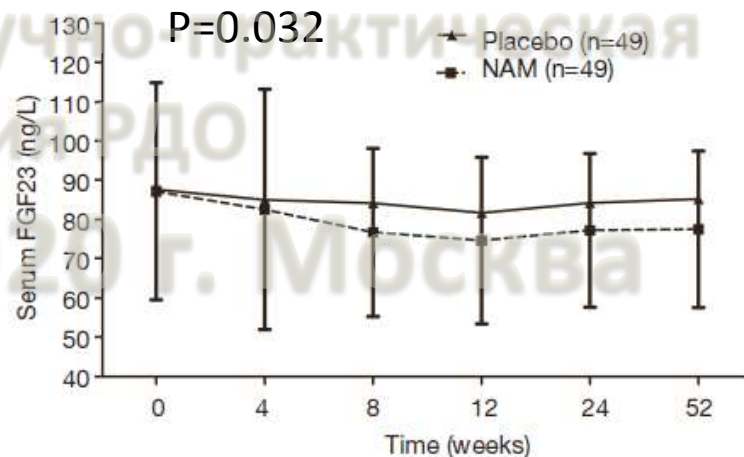
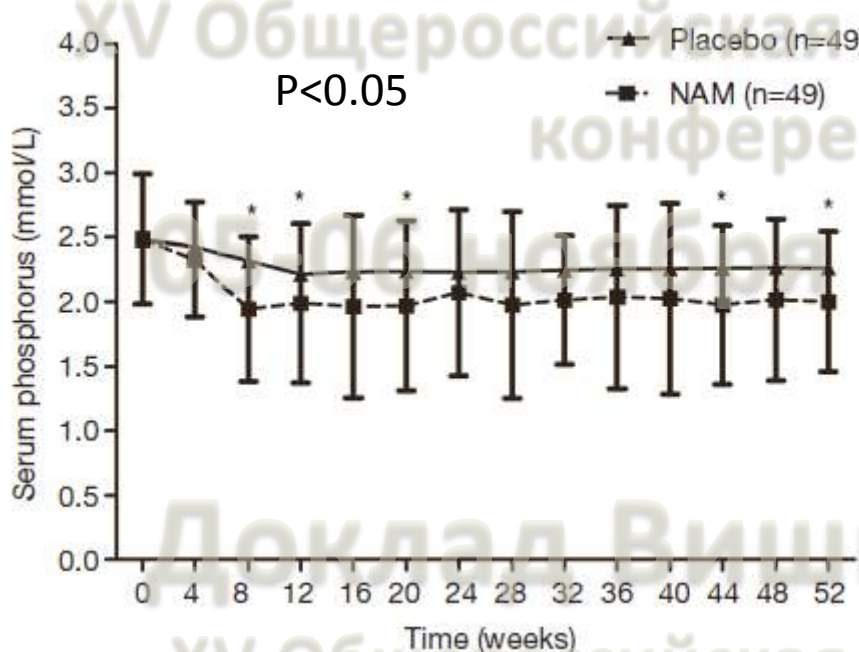
## Проблемы:

- 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

# Никотинамид: блокатор транспорта фосфатов и не ТОЛЬКО



Снижение уровней фосфатов и FGF23, поддержание уровня Klotho

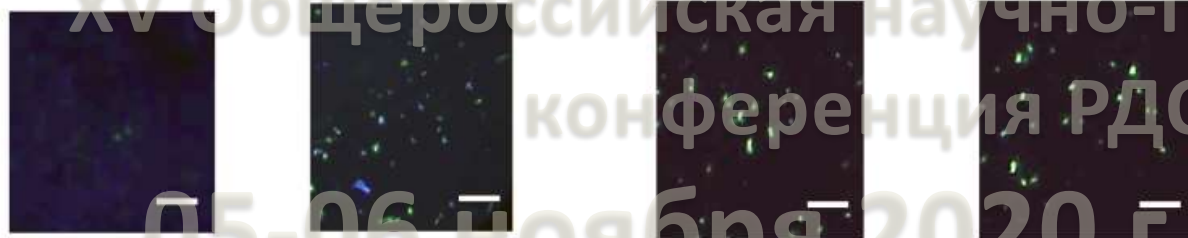


# Помощь изнутри: фосфат-аккумулялирующие микроорганизмы

Доклад Вишневецкого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



(a.1)

(a.2)

(a.3)

(a.4)

(a) *Lactobacillus casei*

«Элитные» *Lactobacillus casei* JCM 1134 и *Bifidobacterium adolescentis* JCM 1275: 23-х кратное увеличение концентрации фосфатов в клетках микроорганизмов = снижение концентрации фосфатов в среде их обитания



(b.1)

(b.2)

(b.3)

(b.4)

(b) *Bifidobacterium adolescentis*

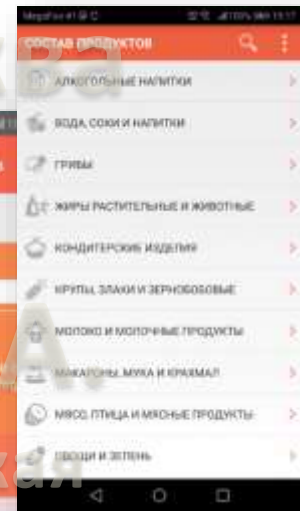
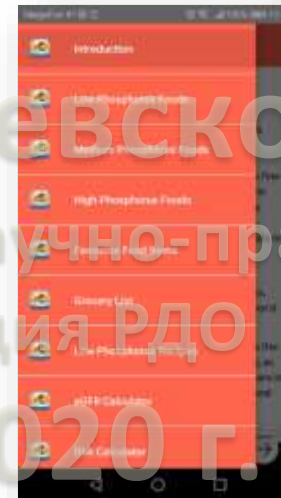
05-06 ноября 2020 г. Москва

# Помощь в соблюдении диеты: материалы для пациентов и электронные справочники



## Приложения для смартфонов:

- Phosphorus Foods Diet Guide
- My Healthy Kidney
- Renal Diet Adviser



# Эволюция Р-связывающих препаратов – в поисках максимальной эффективности и оптимальной безопасности

Доклад Вишневого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

На основе алюминия

На основе кальция

На основе железа

1970

1980

1990

2000

2010

На основе магния

- На основе лантана

- Ионообменные смолы

Доклад Вишневого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва





# Эра алюминия

Nephron 27: 123–130 (1978)

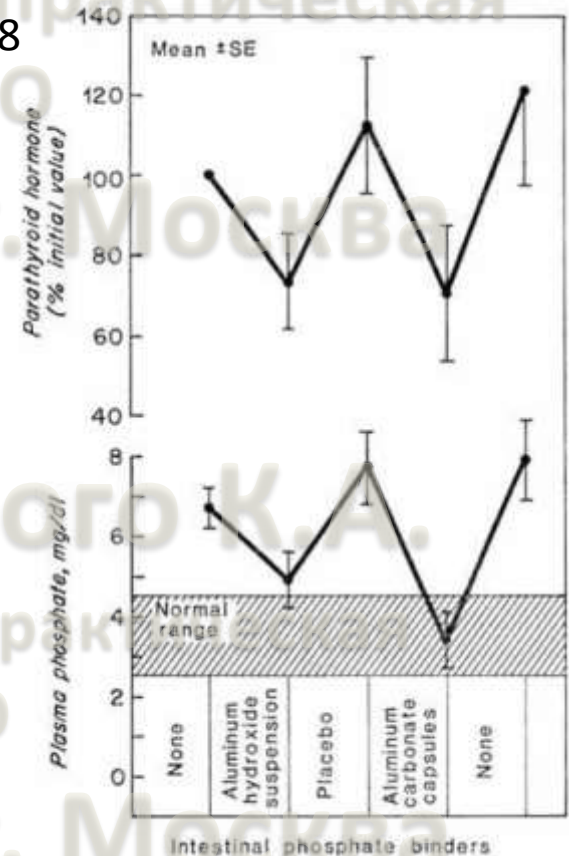
N=18

## Effectiveness of Intestinal Phosphate Binders in Patients Maintained by Hemodialysis<sup>1</sup>

William J. Johnson and Peter C. O'Brien

Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn.

- 4 грамма алюминия карбоната или гидроксида достаточно для снижения фосфатов сыворотки для нормальных значений. На фоне этого наблюдается также снижение уровня ПТГ

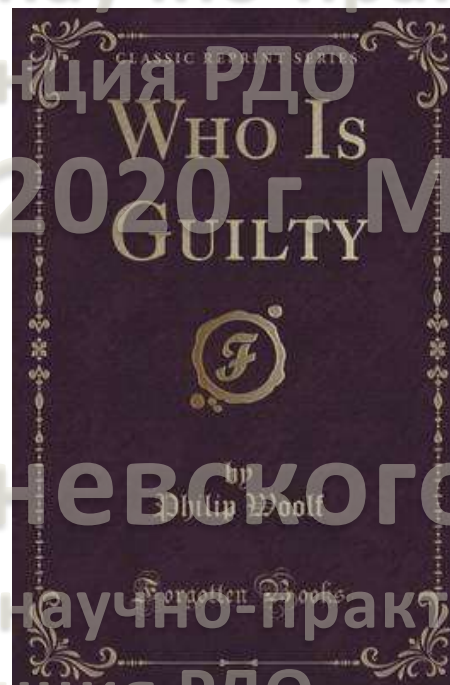


05-06 ноября 2020 г. Москва



# Алюминиевая энцефалопатия и остеомалация?

- 1 Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, et al. Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet* 1970; 2:494-6.
- 2 Felsenfeld AJ, Gutman RA, Llach F, Harrelson JM. Osteomalacia in chronic renal failure: a syndrome previously reported only with maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 1982; 2:147-54.
- 3 Griswold WR, Reznik V, Mendoza SA, Trauner D, Alfrey AC. Accumulation of aluminum in a nondialyzed uremic child receiving aluminum hydroxide. *Pediatrics* 1983; 71:56-8.
- 4 Kaye M. Oral aluminum toxicity in a non-dialyzed patient with renal failure. *Clin Nephrol* 1983; 20:208-11.
- 5 Salusky IB, Coburn JW, Paunier L, Sherrard DJ, Fine RN. Role of aluminum hydroxide in raising serum aluminum levels in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr* 1984; 105:717-20.
- 6 Sherrard DJ, Ott SM, Maloney NA, Andress D, Coburn JW. Uremic osteodystrophy: classification, cause and treatment. In: Frame B, Potts JT, eds. *Proceedings of the Symposium on Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984:254-8.
- 7 Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, Faugere M-C. The use of deferoxamine in the management of aluminum accumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med* 1984; 311:140-4.
- 8 Hodsman AB, Sherrard DJ, Alfrey AC, et al. Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:539-46.
- 9 Ott SM, Maloney NA, Coburn JW, Alfrey AC, Sherrard DJ. The prevalence of bone aluminum in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N Engl J Med* 1982; 307:709-13.
- 10 Delmez JA, Fallon MD, Harter HR, Hruska K, Slatopolsky E, Teitelbaum S. Does strict phosphorus control precipitate renal osteomalacia? *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:747-52.



- Р-байндеры?
- Очистка воды?
- Недостаточное качество диализа?
- Недостаточное качество исследований?
- Низкая стоимость препарата?

05-06 ноября 2020 г. Москва



# Веха магния

Nephron 30: 114–117 (1982)

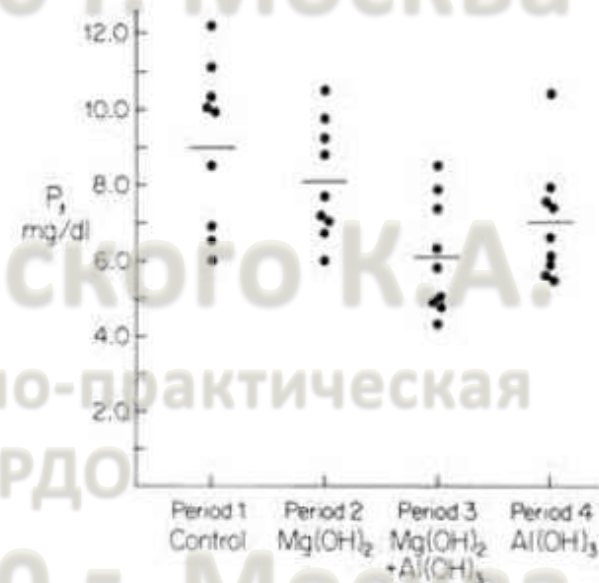
## The Use of Magnesium-Containing Phosphate Binders in Patients with End-Stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis

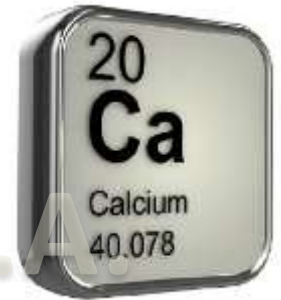
Ann P. Guillot, Virginia L. Hood, Carl F. Runge, F. John Gennari

Department of Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vt., USA

N=11

- Гидрохлорид магния потенциально полезен как фосфат-связывающий препарат, особенно в добавлении к предшествующей терапии алюминий-содержащими Р-байндерами
- В целом, низкоэффективен





# Эпоха кальция

Vol. 315 No. 3

CALCIUM CARBONATE IN DIALYSIS — SLATOPOLSKY ET AL.

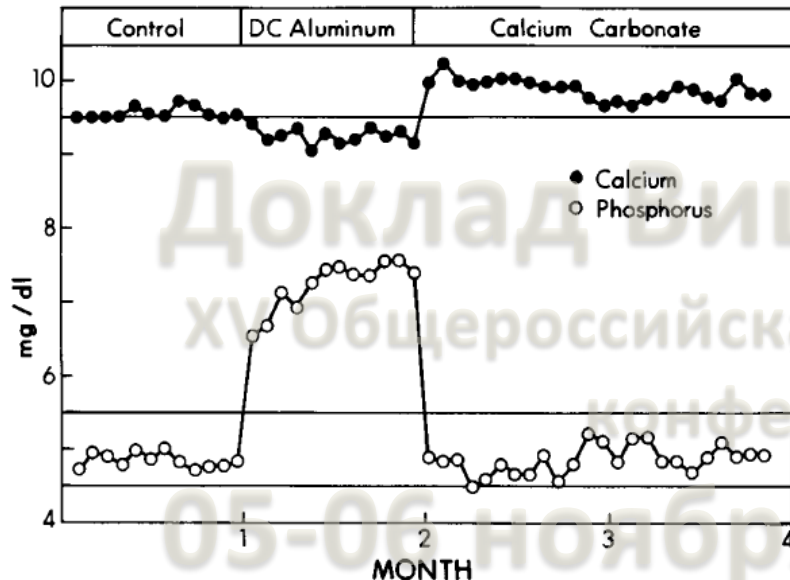
157

December 1984.

## CALCIUM CARBONATE AS A PHOSPHATE BINDER IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE UNDERGOING DIALYSIS

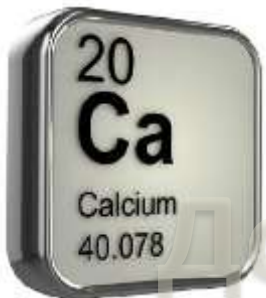
EDUARDO SLATOPOLSKY, M.D., F.A.C.P., CAROL WEERTS, B.S.N., M.A., SILVIA LOPEZ-HILKER, M.D., KATHRYN NORWOOD, M.S., MARY ZINK, M.S., DAVID WINDUS, M.D., AND JAMES DELMEZ, M.D.

N=20



- Карбонат кальция позволяет контролировать уровень фосфатов у большинства пациентов ГД
- Может потребоваться снижение уровня кальция диализного раствора для предотвращения гиперкальциемии и потенциальной внекостной кальцификации





# Кальций vs Алюминий

## Comparison of Calcium Carbonate and Aluminium Hydroxide as Phosphate Binders on Biochemical Bone Markers, PTH(1-84), and Bone Mineral Content in Dialysis Patients

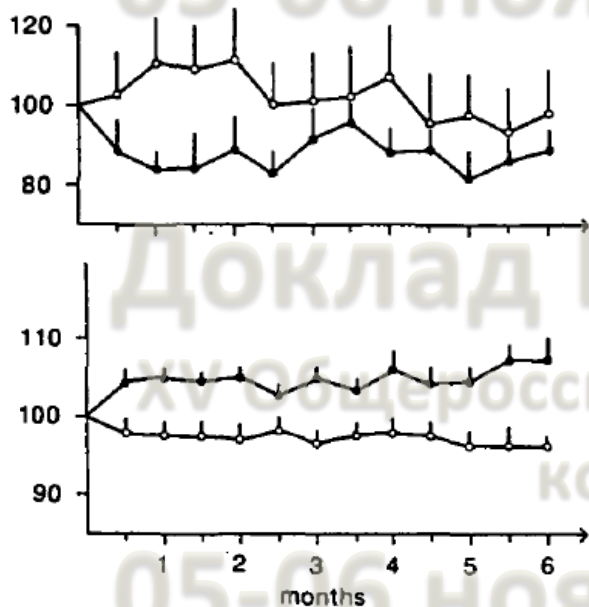
B. Jespersen<sup>1</sup>, J. D. Jensen<sup>1</sup>, H. K. Nielsen<sup>2</sup>, I. N. Lauridsen<sup>1</sup>, M. J. F. Andersen<sup>3</sup>, J. H. Poulsen<sup>4</sup>, B. Gammelgaard<sup>5</sup> and E. B. Pedersen<sup>1</sup>

Nephrol Dial Transplant (1991) 6: 98-104

## Nephrology Dialysis Transplantation

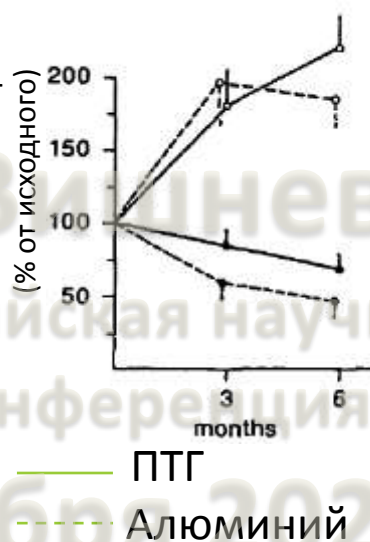
N=11

Кальций сыворотки  
Фосфаты сыворотки  
(% от исходного)



● CaCO<sub>3</sub>  
○ Al(OH)<sub>3</sub>

ПТГ и Алюминий крови  
(% от исходного)



- Кроме того: снижение уровней остеокальцина, щелочной фосфатазы, потерь костной массы
- Таким образом, CaCO<sub>3</sub> может способствовать снижению прогрессии уремической болезни кости (в отличие от Al(OH)<sub>3</sub>)



# Кальций – эффективен и безопасен?

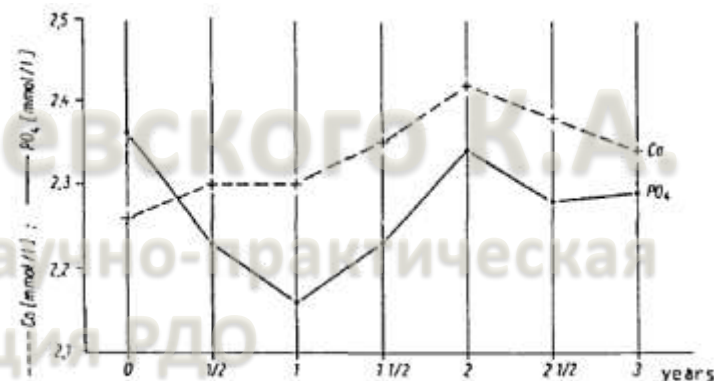
## Calcium carbonate ( $\text{CaCO}_3$ ): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study

H. Sperschneider, K. Günther, I. Marzoll, E. Kirchner and G. Stein  
Nephrol Dial Transplant (1993) 8: 530–534

**Nephrology  
Dialysis  
Transplantation**

- В долгосрочной перспективе кальций карбонат не позволяет в достаточной мере поддерживать нормальный уровень фосфатов
- Наблюдается значительная прогрессия микрокальцификации сосудов и мягких тканей

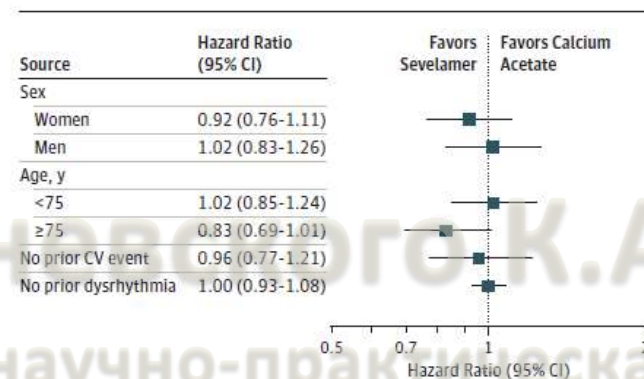
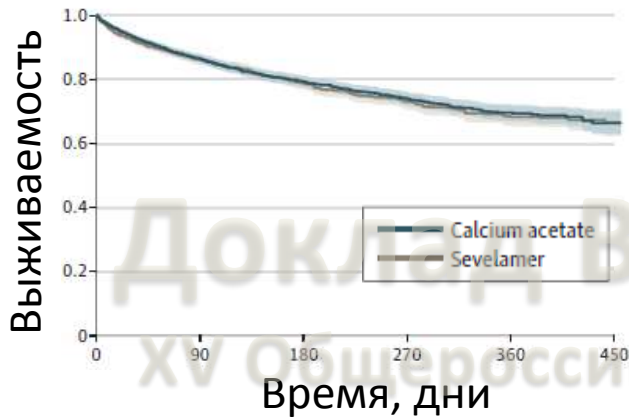
N=22 (средний возраст 46 лет, длительность ЗПТ 20 месяцев)



05-06 ноября 2020 г. Москва

# Новейшая история: севеламер **vs** кальция ацетат

- Обсервационное исследование United States Renal Data System
  - Пациенты старше 65 лет
  - Севеламер N=2639, кальция ацетат N=2065
- Сердечно-сосудистые исходы



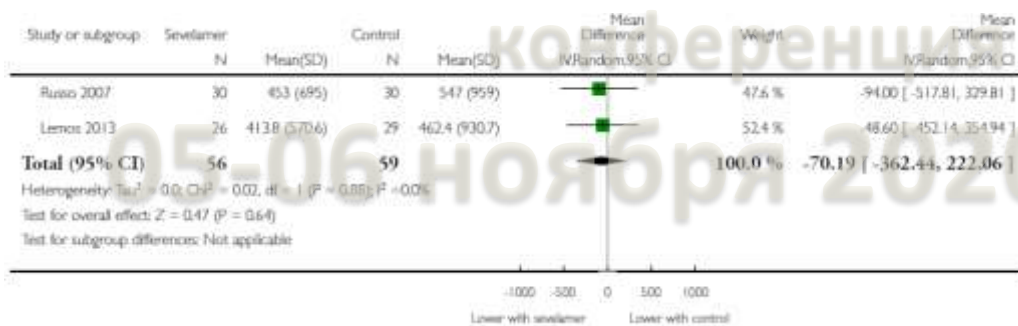
Результаты исследования **не подтвердили лучшей сердечно-сосудистой безопасности** севеламера в рутинной клинической практике пациентов с тГН по сравнению с ацетатом кальция.

# Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) (Review)

Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GFM

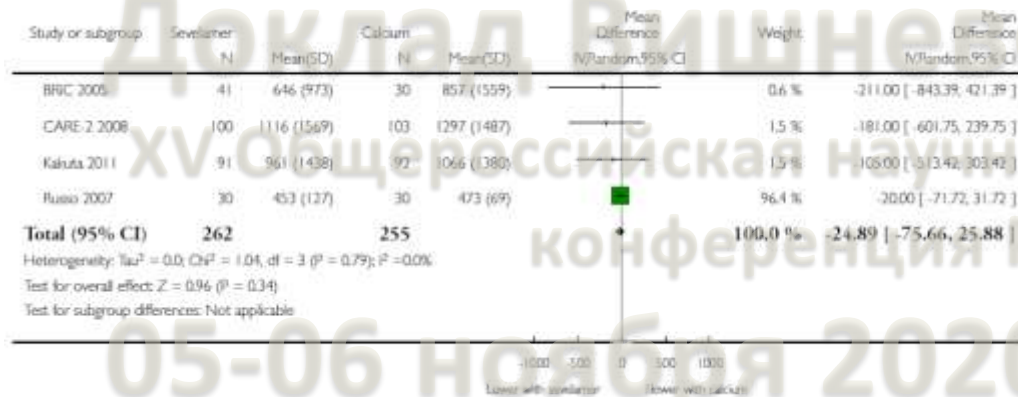
404 страницы

## Севеламер vs плацебо - кальцификация коронарных артерий



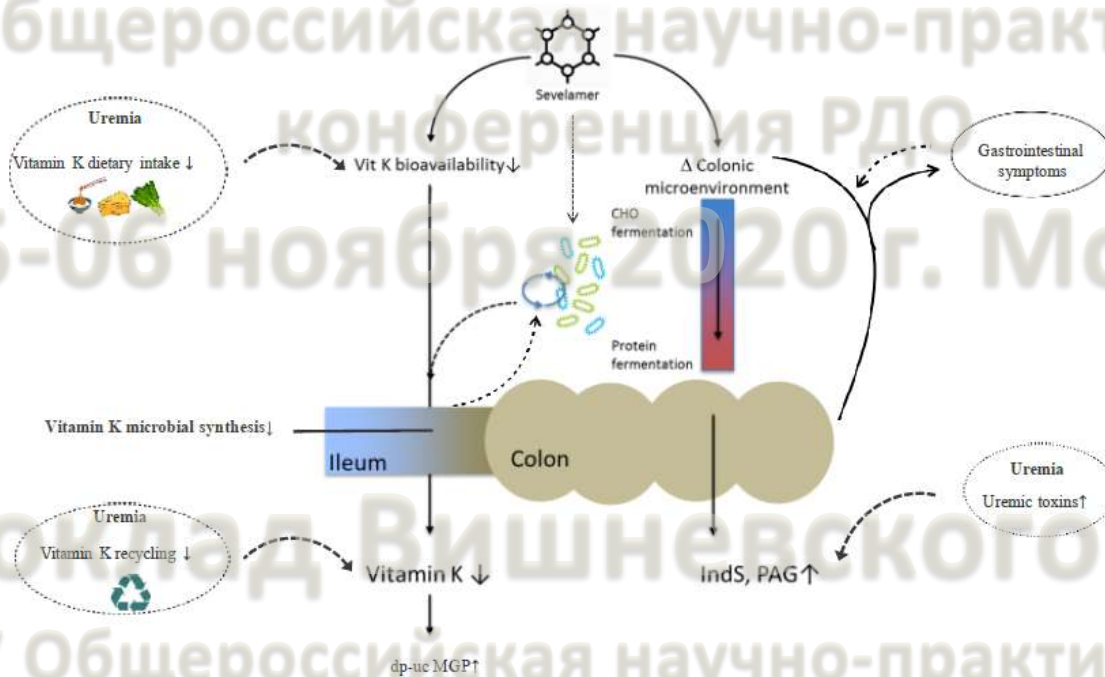
no difference

## Севеламер vs кальций - кальцификация коронарных артерий



no difference

# Применение севеламера влияет на статус витамина К и увеличивает уровни кишечных уремических токсинов



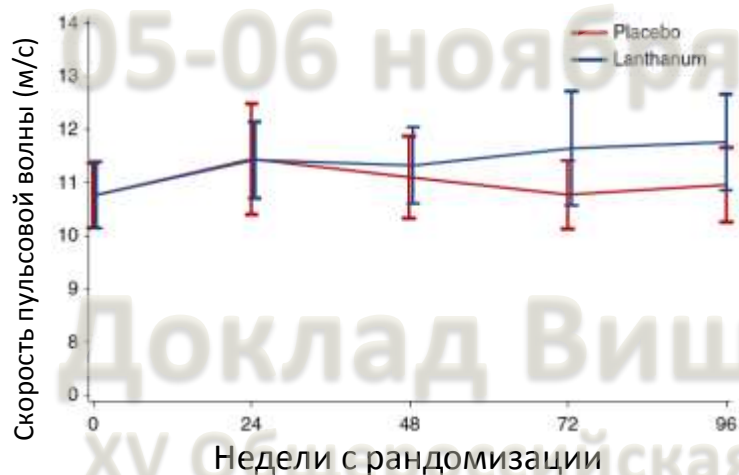
N=423, группа севеламера n=172

Группа севеламера: выше фосфаты, индоксил-сульфат, триметиламиноксид, фенилацетилглутамин, матриксный Gla-протеин



# Лантан – додиализные больные

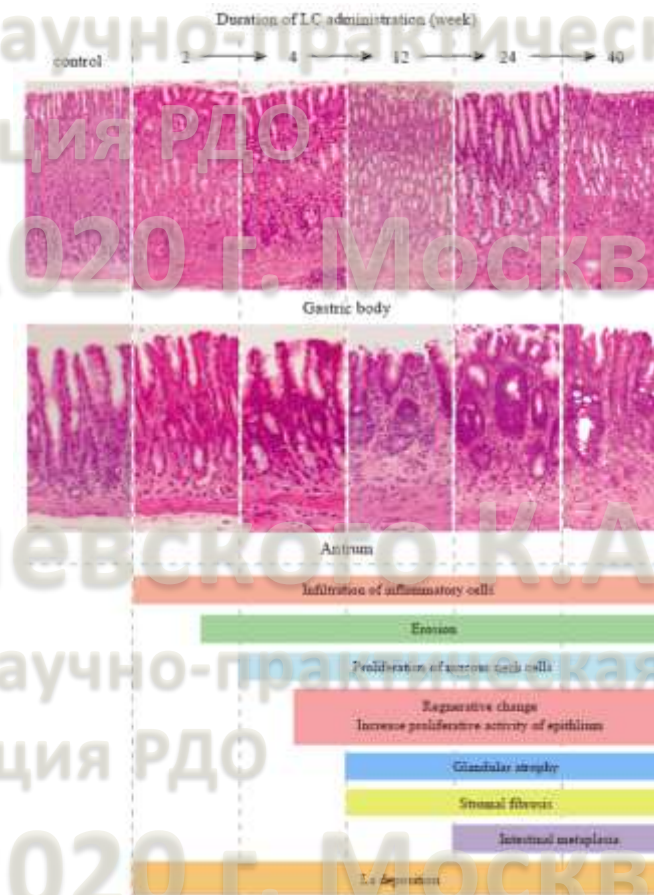
- Рандомизированное исследование влияния снижения уровня фосфатов на сосудистые конечные точки при ХБП - IMPROVE-CKD
- N=278, ХБП С3б-С4 (пациенты с нормофосфатемией)



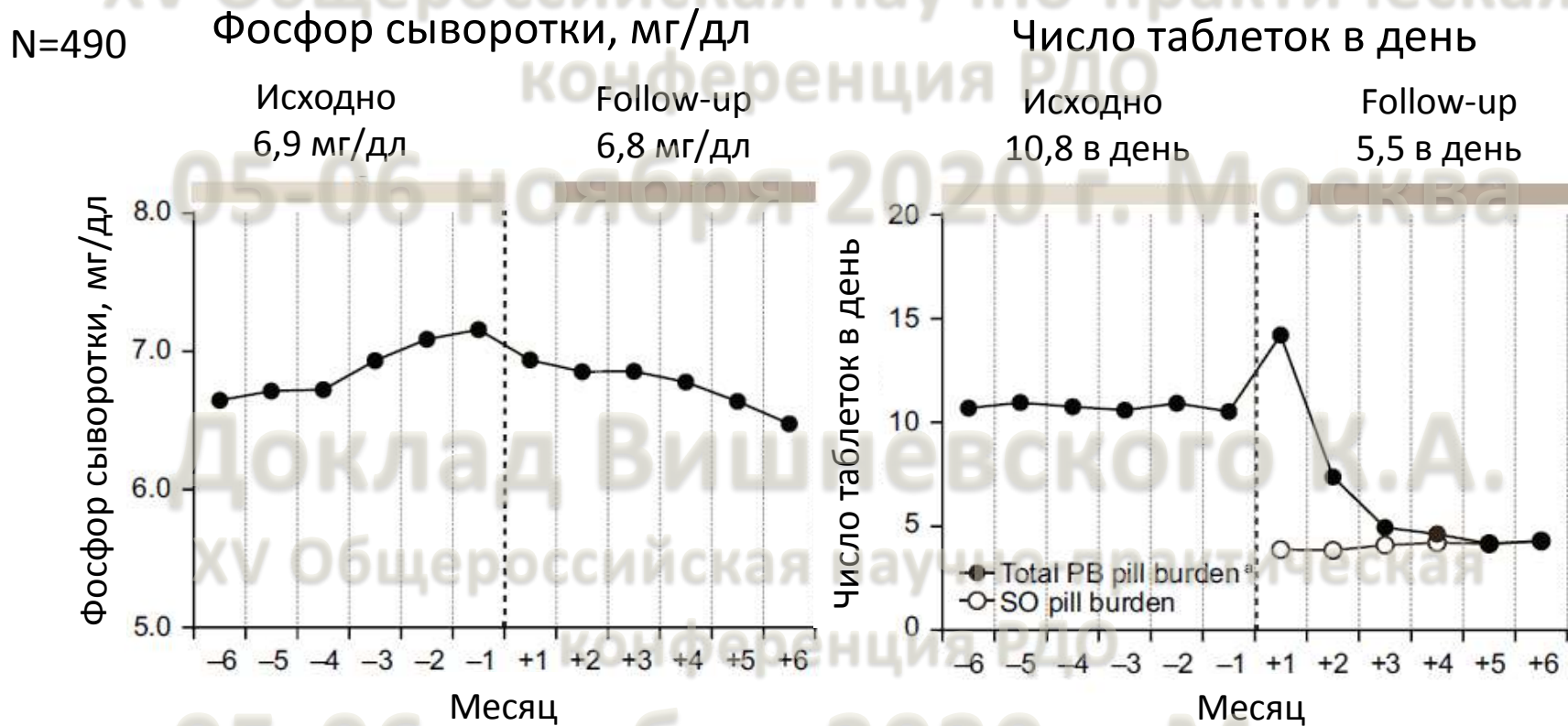
- Нет разницы в динамике индекса Агатстона, а также в динамике показателей кальция, фосфора, ПТГ, FGF23

Лечение лантаном в течение 96 недель не влияло на ригидность артерий или кальцификацию аорты по сравнению с плацебо. Т.о. у додиализных пациентов не подтверждается роль фосфатсвязывающих средств в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний

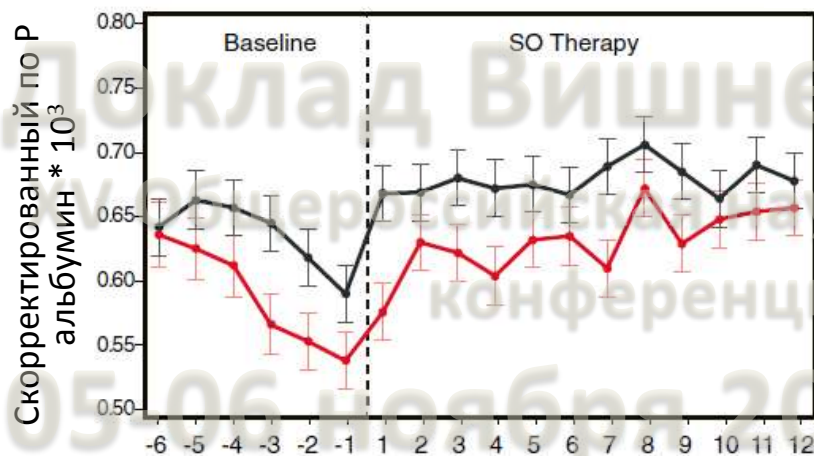
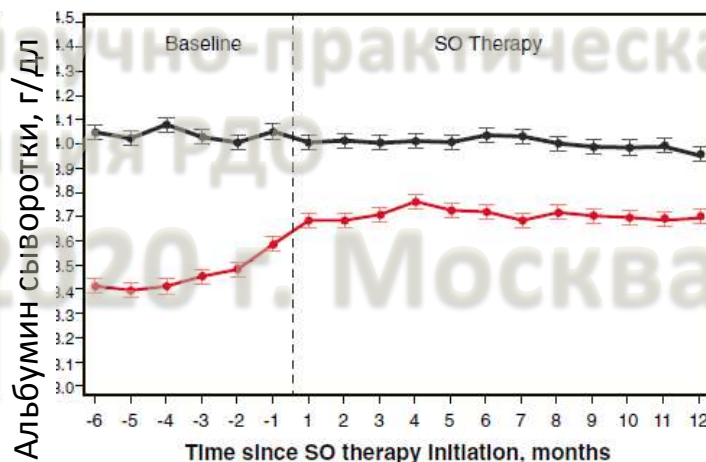
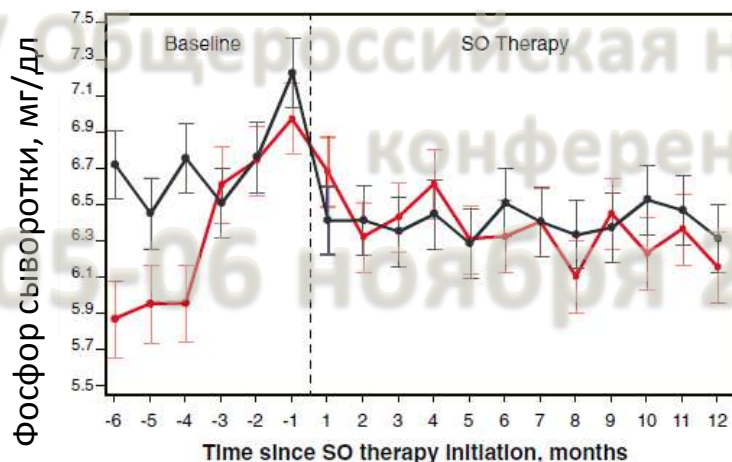
# Отложение лантана в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта у диализных пациентов



# Вельфоро: контроль P и снижение медикаментозной нагрузки



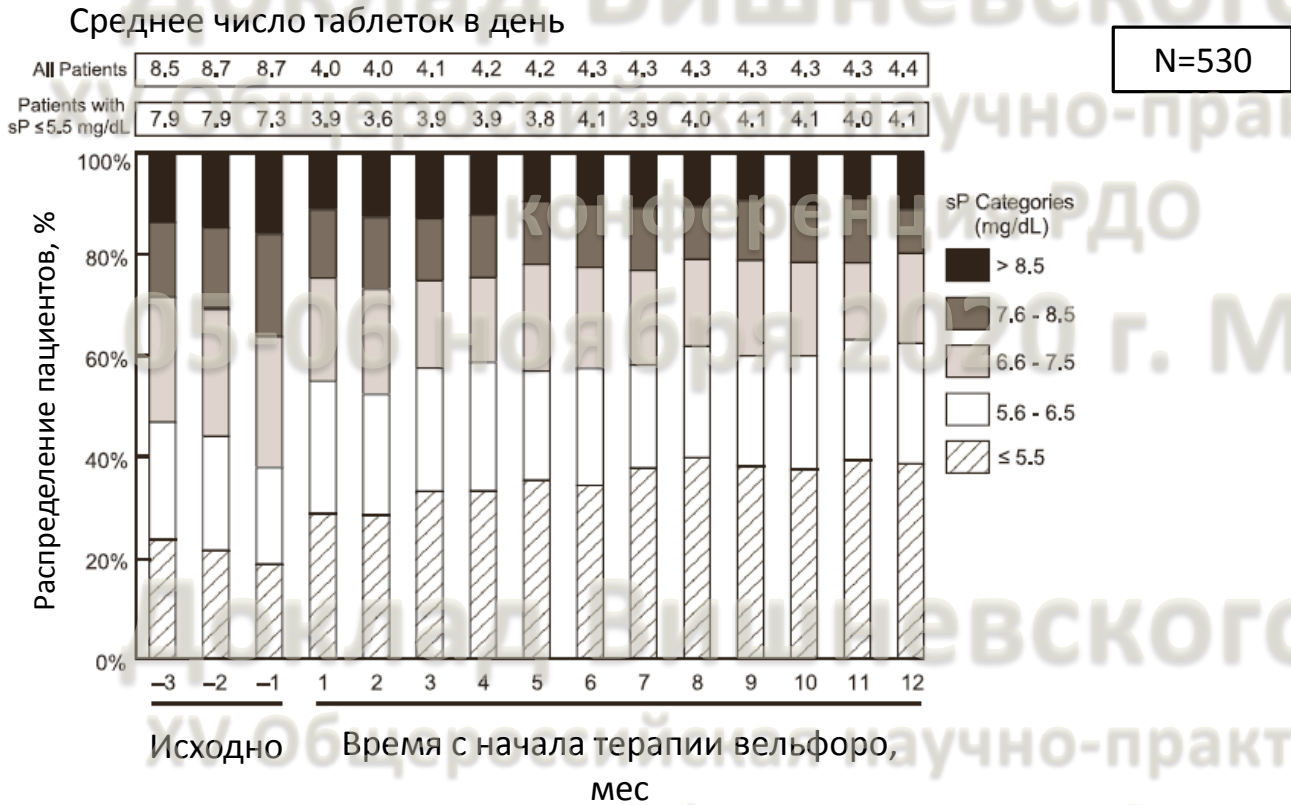
# Лучший контроль фосфатов на фоне терапии Вельфоро = лучший нутриционный статус



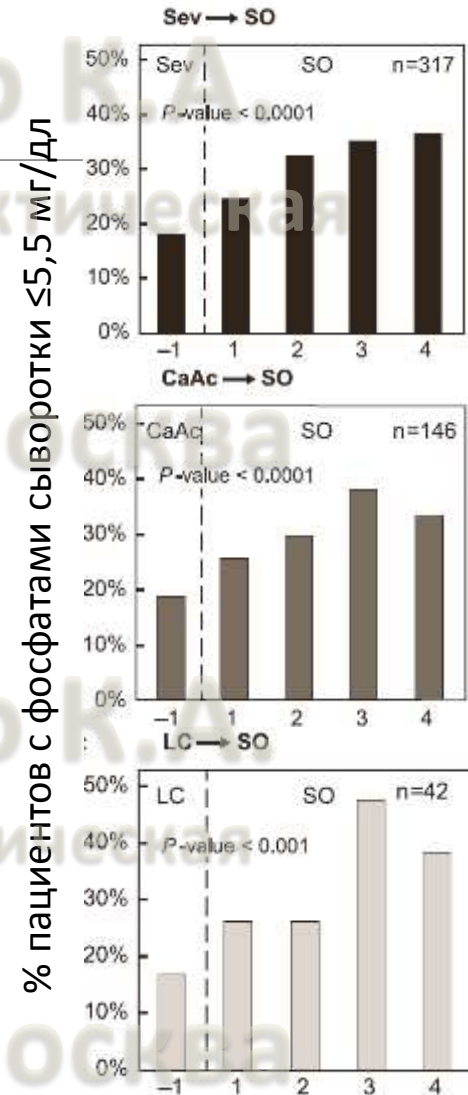
- Больные с нормоАльб
- Больные с гипоАльб



# Реальная клиническая практика: перевод на Вельфоро с других Р-связывающих препаратов



Наблюдалось достоверное повышение уровня фосфор-ассоциированного альбумина и pPCR, что может быть связано с улучшением состояния питания

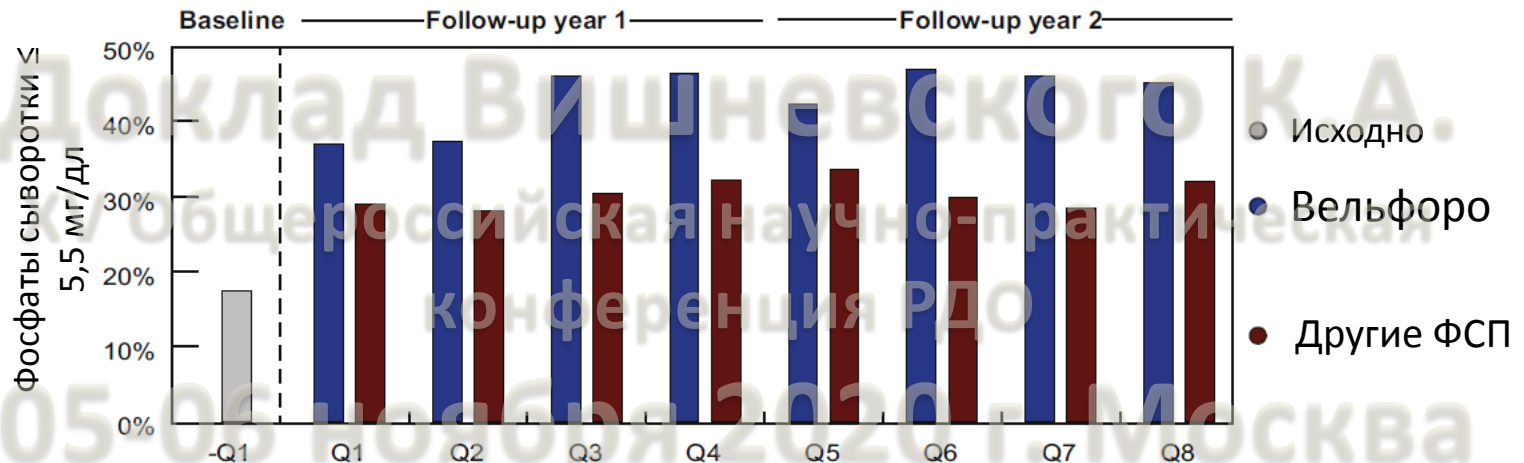
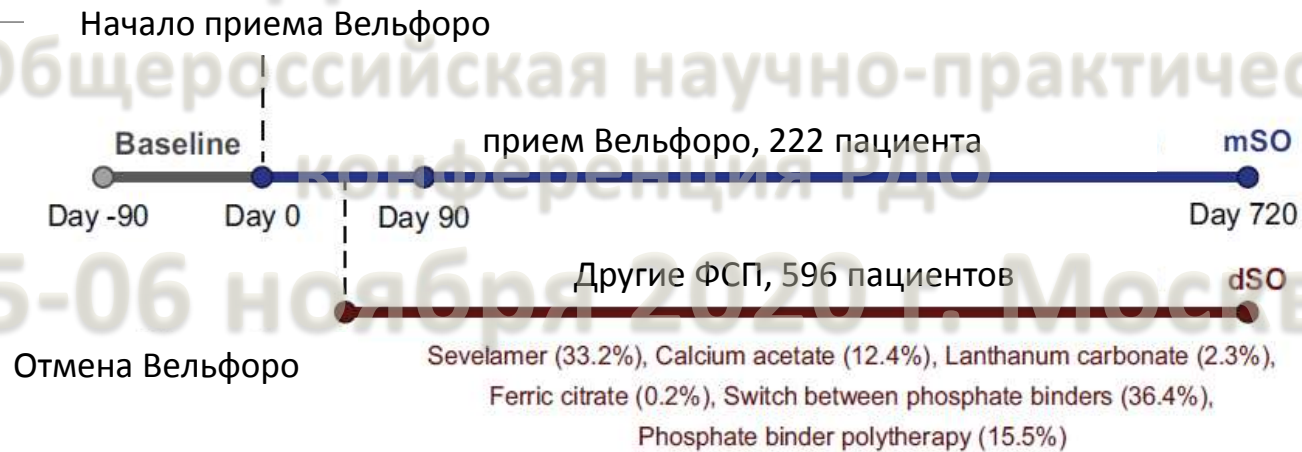


# Практика применения Вельфоро: лучше контроль P

Доклад Вишневого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



# Практика применения Вельфоро: меньше медикаментозная нагрузка, реже госпитализации

## Число таблеток в день

	Q-1	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Вельфоро	8,5	<b>4,2</b>	<b>4,4</b>	<b>4,5</b>	<b>4,6</b>	<b>4,9</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5,1</b>
Другие ФСП	11,6	<b>10,7</b>	<b>10,3</b>	<b>10,4</b>	<b>10,6</b>	<b>10,7</b>	<b>10,8</b>	<b>10,8</b>	<b>10,9</b>

## Госпитализации

P<0,001

	Заболеваемость (95%ДИ) на 100 п-л	P	Длительность госпитализации (95%ДИ) дней на 100 п-л	P
Все госпитализации, многомерные модели				
Вельфоро	108.3 (83.8 до 139.6)	<b>0.02</b>	294 (212 до 410)	0.1
Другие ФСП	143.9 (125.6 до 164.8)		419 (325 до 457)	
Госпитализации > 24 часов, многомерные модели				
Вельфоро	91.8 (70.8 до 119.0)	<b>0.006</b>	297 (222 до 397)	<b>0.04</b>
Другие ФСП	131.4 (114.3 до 151.1)		422 (360 до 495)	

# Вельфоро и снижение склонности к кальцификации

---

- Одноцентровое, рандомизированное, контролируемое, двойное слепое, перекрестное исследование в параллельных группах, n=28
- Исследуемая группа: 2 г Вельфоро в день (4 раза по 500 мг в день), контроль: Низкая доза 250 мг Вельфоро в день (1 раз по 250 мг в день)
- Тест образования частиц кальципротеина (Т50-тест)
- Уровень фосфатов сыворотки в ИГ снизился с  $2,28 \pm 0,5$  до  $1,63 \pm 0,43$  ммоль/л
- По сравнению с отмывочным периодом без назначения ФСП, применение Вельфоро в дозе 2000 мг/сут сопровождалось увеличением Т50 на 66 минут ( $p < 0,0001$ )
- **Снижение уровня фосфата в сыворотке с помощью терапии РА21 снижает склонность к кальцификации сыворотки пациентов, находящихся на гемодиализе**



The Effect of Phosphate Binder Therapy with Sucroferric  
Oxyhydroxide on Calcification Propensity in chronic  
Hemodialysis Patients – a randomized, controlled, cross-over trial

---

Ursula Thiem<sup>1</sup>, Ina Soellradl<sup>1</sup>, Bernhard Robl<sup>1</sup>, Ewa Watorek<sup>1</sup>, Sabine Blum<sup>1</sup>, Alexandra Dumfarth<sup>1</sup>,  
Rodrig Marculescu<sup>2</sup>, Andreas Pasch<sup>3</sup>, Maria C. Haller<sup>1</sup> and Daniel Cejka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine III – Nephrology, Hypertension, Transplantation, Rheumatology, Geriatrics,  
Ordensklinikum Linz - Elisabethinen Hospital, Linz, Austria

<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>3</sup>Calciscon AG, Nidau-Biel, Switzerland

# Выводы

---

- Задержка фосфатов играет ключевую роль в развитии дисрегуляторных процессов, приводящих к развитию и прогрессированию МКН при ХБП
- Лечение гиперфосфатемии в частности и МКН в целом требует индивидуального и максимально комплексного подхода, с учетом рисков назначения каждого из препаратов, в частности – фосфат-связывающих средств
- Новый фосфат-связывающий препарат оксигидроксид железа, на фоне выраженного снижения гиперфосфатемии и возможности уменьшения медикаментозной нагрузки, могут быть эффективны в предотвращении развития сосудистой кальцификации