

The background of the slide is a photograph of three whales swimming in clear, deep blue water. The whales are captured in motion, with their bodies angled towards the right. The water is bright and clear, with some light reflections on the surface. The whales are of varying sizes, with the largest one in the center and two smaller ones above and below it. The overall scene is serene and majestic.

Три кита терапии МКН-ХБП.

Домашенко О.М.
СПб – 28.05.2022

Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

STUDIES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM

IV. THE EFFECT OF THE PARATHYROID HORMONE¹

By FULLER ALBRIGHT,² WALTER BAUER,³ MARION ROPES AND JOSEPH C. AUB

(From the Medical Clinic of the Massachusetts General Hospital, Boston)

(Rec

In our studies of data have accumulated (Collip's preparation presenting in this paper explaining its action

As explained in a diet inadequate in factors on the end of thirteen "normal" an average weight of gram per three-day of 0.19 gram, in the of 0.79 gram, and a period of 0.46 gram have studied the question of negative calcium balance summarized above and subject. The method of collection of the excreta have been described

Case I. This case is presented first because it is in every way characteristic and because it presents the minimum number of

¹ This investigation was aided in part by the Lead Fund of the Harvard Medical School and by the Fund for the Study of Otosclerosis.

² Research Fellow, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School.

³ Medical Resident, Massachusetts General Hospital.

STUDIES ON THE PHYSIOLOGY OF THE PARATHYROID GLANDS

II. THE RELATION OF THE SERUM CALCIUM TO THE SERUM PHOSPHORUS AT DIFFERENT LEVELS OF PARATHYROID ACTIVITY.¹

By FULLER ALBRIGHT, WALTER BAUER, JESSIE REED COCKRILL AND READ ELLSWORTH

re, and the Massachusetts

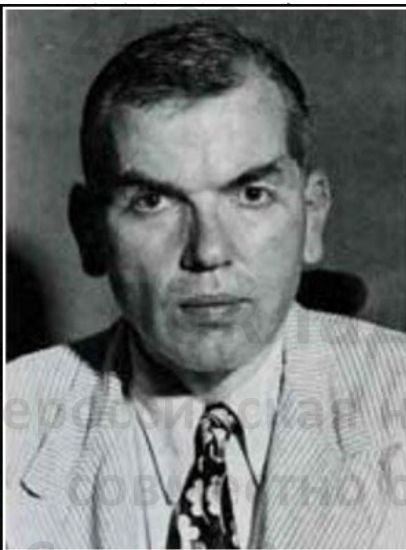
90)

the fact that the one on the calcium level in the blood, but they refrained from phosphates, etc., but consumption in milligrams by weight at the very useful in young children or in product was above

Shibley, Kramer, of $Ca \times P$ is 35 calcium is 10 mgm., calcium is 5 mgm., clinical observation of subjects from the laboratory govern the calcium

and phosphorus levels in the blood and the precipitation of these elements in the bone. Although much progress has been made, the subject is not as yet entirely clear. We believe that a return to the analysis of clinical data may throw further light on this subject. In this paper an analysis is made of the inter-relation of serum calcium

¹ The first publication of this series is 8 in the bibliography.



As with eggs, there is no such thing as a poor doctor, doctors are either good or bad.

— Fuller Albright —

AZ QUOTES

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

«XV Всероссийская конференция нефрологов и совместно с Ассоциацией Нефрологов и «XXI Северо-западная нефрологическая школа РДО»

Предпосылки к изучению и пониманию патогенеза МКН-ХБП.

- 1948 год. Олбрайт и Райфенштейн суммировали клинические характеристики заболевания костей при хронической почечной недостаточности:

(а) почечная недостаточность,

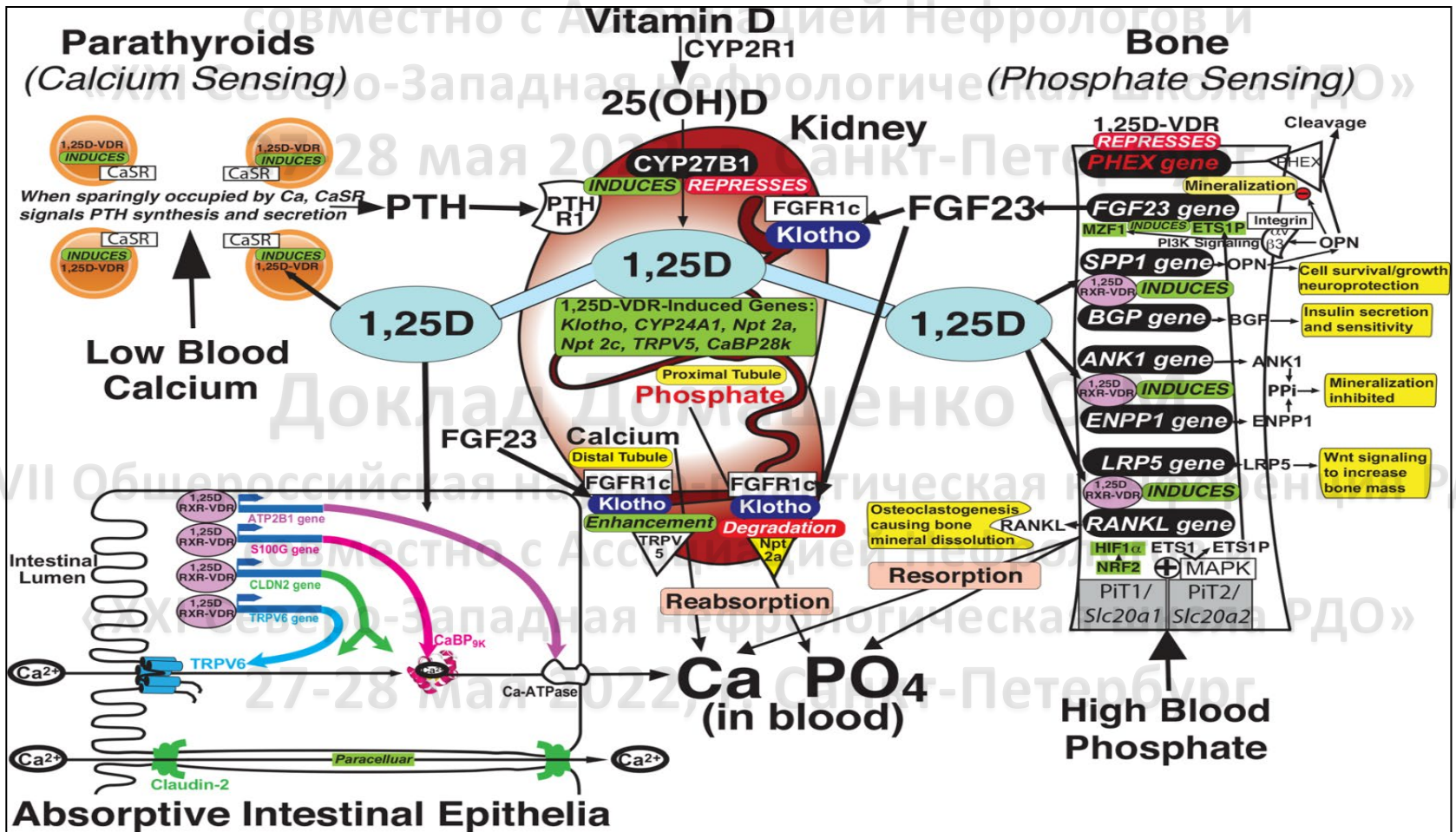
(б) задержка фосфора,

(в) склонность к низкому уровню кальция в сыворотке

(d) гиперплазия околощитовидных желез.

Однако, по их мнению, причиной заболевания костей был ацидоз, а не гиперпаратиреоз. В дополнение к щелочной терапии они предложили использовать большое количество витамина D в суточной дозе 50.000 МЕ перорально с солью кальция для обеспечения высокого усвоения кальция.

Поддержание нормального костноминерального гомеостаза – современное представление.



ХБП-МКН: Многофакторное прогрессирующее заболевание

Доклад Домашенко О.М.



Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) – системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся посредством одного или комбинацией следующих состояний:

1. отклонениями в метаболизме фосфатов, фактора роста фибробластов 23, кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы и витамина D;
2. нарушениями обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста и прочности кости;
3. кальцификацией сосудов и/или мягких тканей

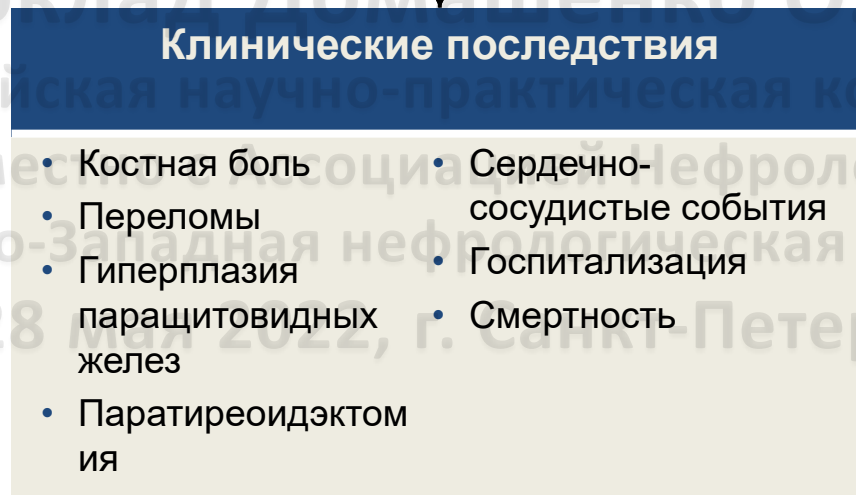
Доклад Домашенко О.М. Последствия МКН-ХБП.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»



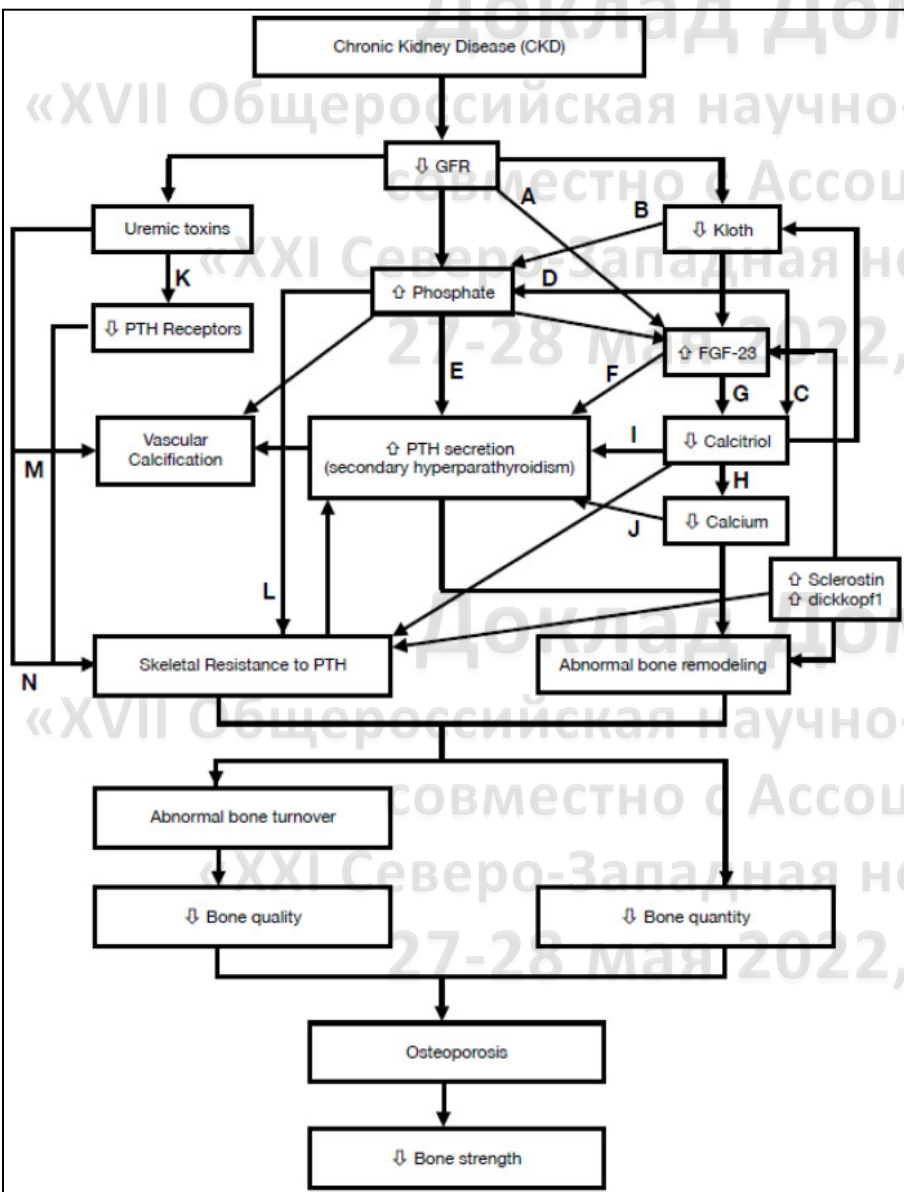
Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»



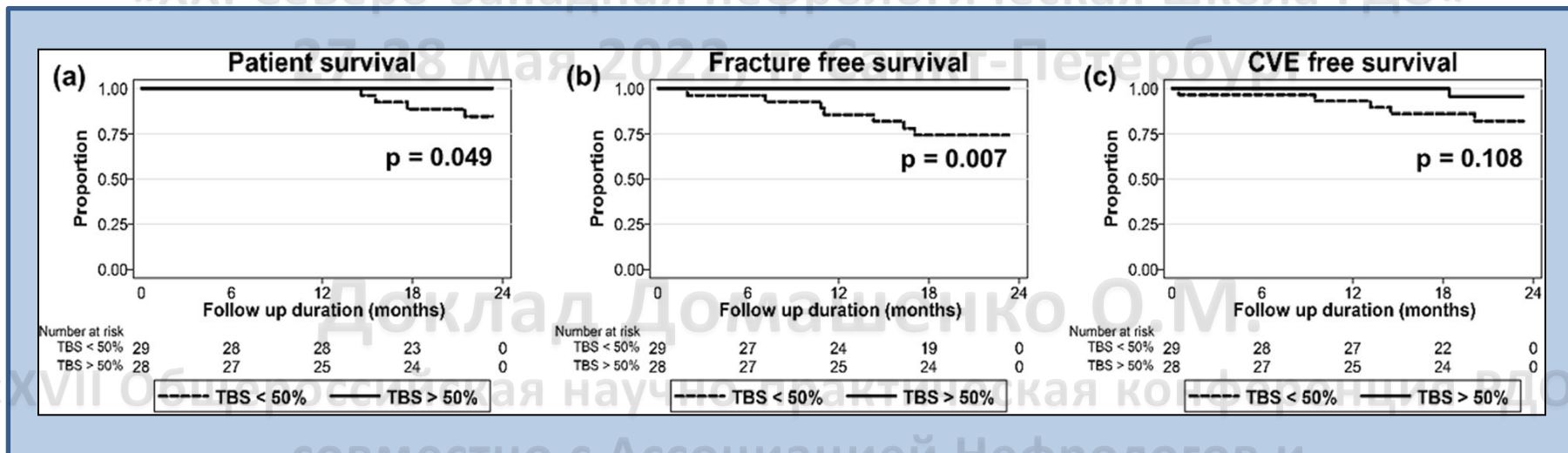
National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201.
Block GA, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-2218.
Kestenbaum B, et al. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:607-622.
Goodman WG, et al. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:572-579.
Moe S, et al. *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953.

Развитие остеопороза при ХБП



- (A) снижение клиренса FGF-23;
- (B) снижение фосфатурического эффекта FGF-23;
- (C) ингибируют 1α -гидроксилазу в проксимальных канальцах почек
- (D) увеличение резорбции фосфата в почечных канальцах;
- (E) гипокальциемия, снижение уровня кальцитриола, увеличение экспрессии гена ПТГ и секреции ПТГ ;
- (F) уменьшение его ингибирующий эффект из-за снижения FGFR1;
- (G) ингибируют 1α -гидроксилазу ;
- (H) уменьшается всасывание кальция в кишечнике и высвобождение кальция из костей;
- (I) уменьшить количество VDR в клетках паращитовидной железы и уменьшить его ингибирующее действие на паращитовидную железу;
- (J) увеличение концентрации ПТГмРНК [19,83] и снижение экспрессии кальций-чувствительного рецептора (CaSR) на паращитовидной железе;
- (K) Индоксилсульфат снижает экспрессию рецептора PTH1 ;
- (L) физико-химическое осаждение неорганического фосфата и кальция может косвенно вызывать резистентность скелета к ПТГ;
- (M) Индоксилсульфат увеличивает гиперметилирование CpG гена Klotho; (N) P-крезилсульфат вызывает дисфункцию остеобластов .

Снижение показателей минеральной плотности кости (TBS) – увеличивает частоту переломов и сердечнососудистых событий, снижает выживаемость.



Сравнение 20-месячной смертности от всех причин, частоты переломов и сердечно-сосудистые заболеваний у пациентов со значениями TBS ниже и выше медианы. Лица, у которых значение TBS было ниже медианы, имели значительно более высокую вероятность смерти ($p = 0,049$) и переломов ($p = 0,007$), чем пациенты со значением выше медианы. Вновь выявленные случаи сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, чаще встречались у пациентов со значениями TBS ниже медианы, хотя это не достигло статистической значимости ($p = 0,108$).

Клинические последствия МКН-ХБП и ВГПТ

Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

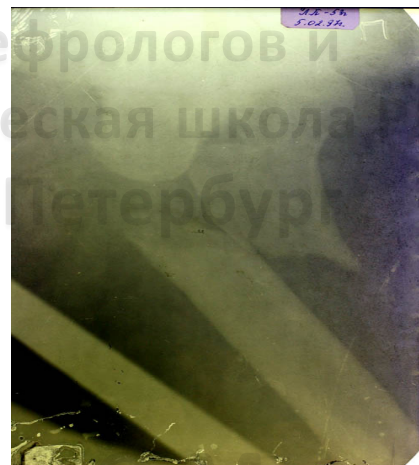
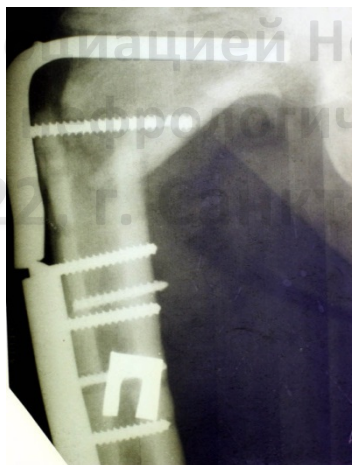
27-28 мая 2022 г. Санкт-Петербург

- Симптомы:

Боли в костях,

переломы - риск которых
выше, чем ОП в 4,4 раза

Rix et al. Kidney Int 2000, 58: 396



Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

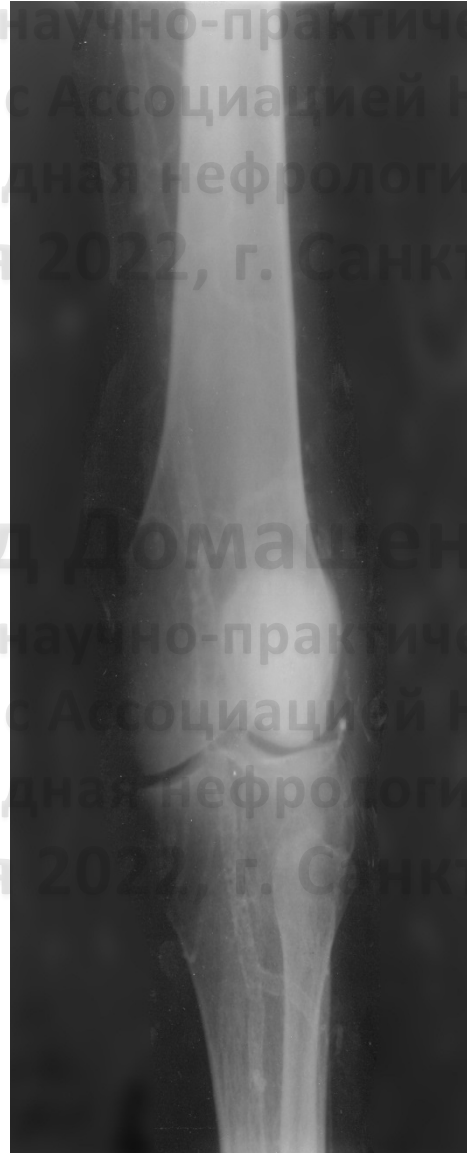
27-28 мая 2022 г. Санкт-Петербург

- Внекостная кальцификация
кальциноз сердца и
сосудов



Кальцификация артерий

Доклад Домашенко О.М.



«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нейрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 июля 2022, г. Санкт-

Доклад Домашенко

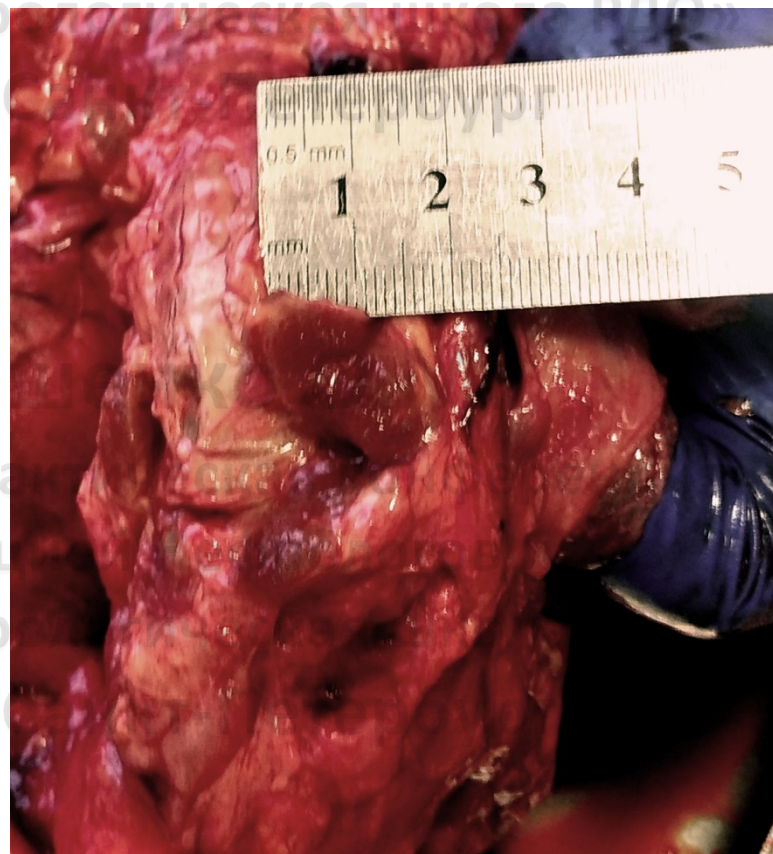
«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нейрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

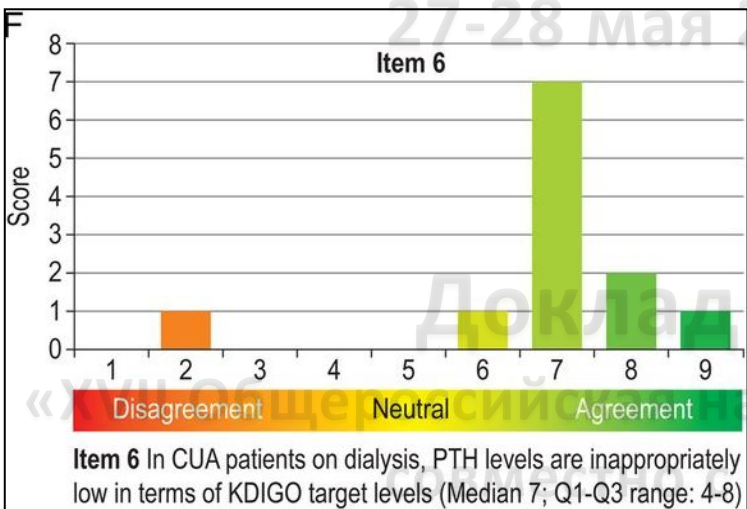
27-28 июля 2022, г. Санкт-

Клинические проявления кальцифилаксии.



У большинства диализных пациентов с кальцифилаксом ПТГ значительно ниже целевых KDIGO (-130-600 пг/мл).

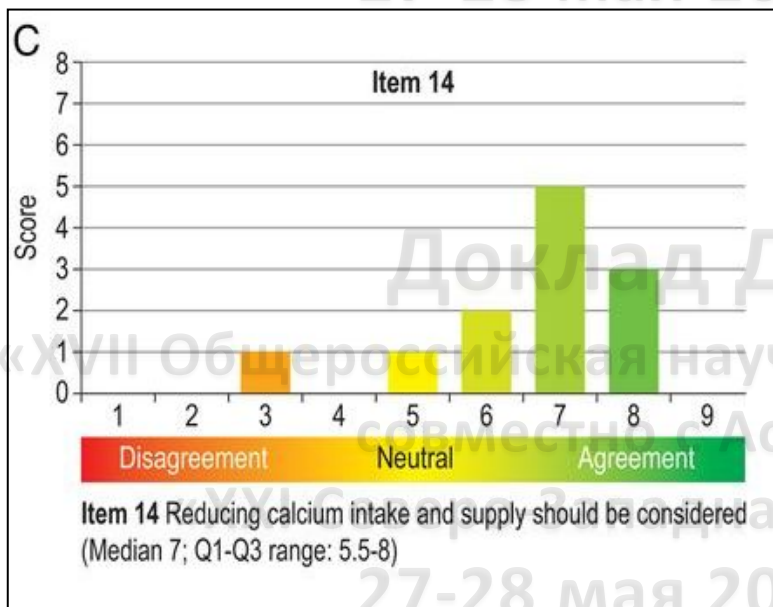
83%



- У большинства пациентов с CUA Немецкого регистра кальцифлакса (2006 – 2015 г) ПТГ выражено ниже 130 пг/мл и определяется низкообменная болезнь костей.

Сокращение перорального поступления кальция может быть полезным.

67%



- Кальций и фосфор – основные компоненты кальцификации НО не всегда сывороточный Са в отличии от Р повышен на момент выявления кальцифилакиса.

Снижение употребления солей Са у пациентов ПД за несколько лет привело к уменьшению случаев кальцифилакиса (Fine and Fontaine - 2008).

Исследование 89 случаев кальцифилаксии

Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

Parameter	OR (95% CI)	p-value
Body Mass Index, per 5 kg/m ² increase	1.56 (1.08–2.27)	0.02
Loss of weight within 6 months before diagnosis, per 1 kg increment	1.66 (1.22–2.26)	0.001
Coronary artery disease	5.52 (1.07–28.65)	0.04
Albumin variation between diagnosis and 6 months before, per 5 g/L increment	0.19 (0.05–0.70)	0.01
Serum phosphate (worst value within 6 months before onset of CUA), per 1 mmol/L increment	9.27 (1.70–50.68)	0.01
Vitamin K Antagonist	5.11 (1.29–20.29)	0.02

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

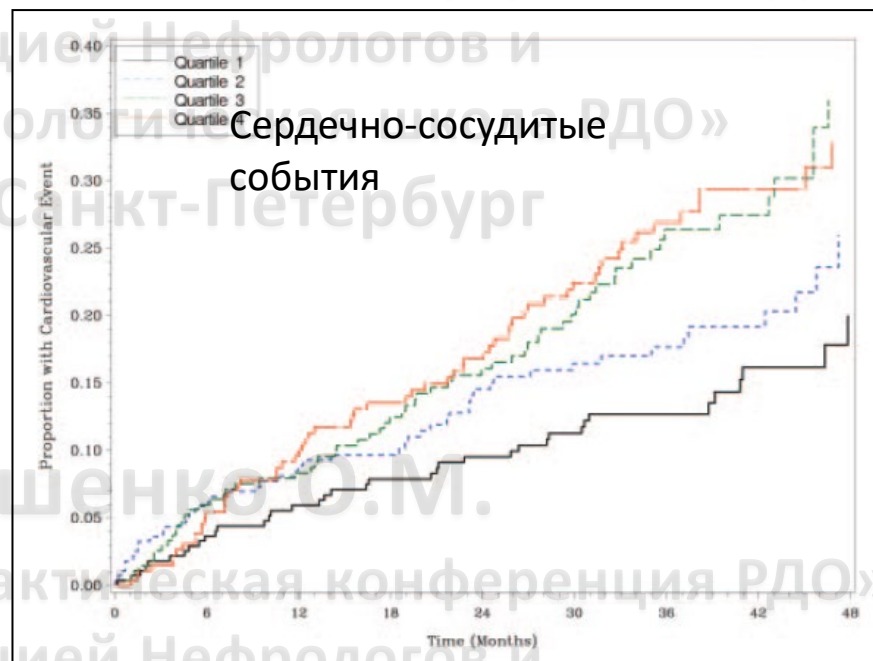
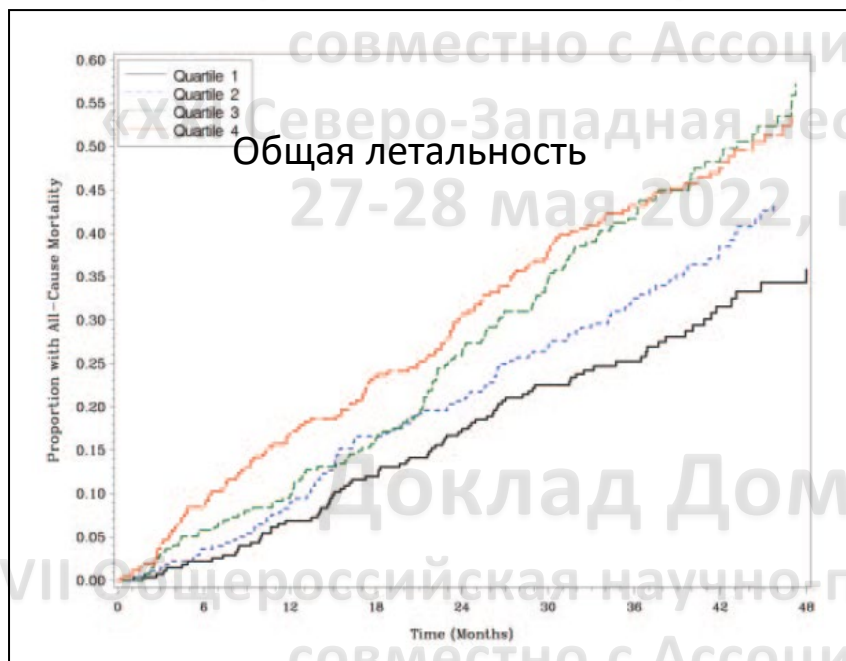
Согласно многофакторному анализу, факторами риска, независимо связанными с CUA у пациентов на диализе, были ожирение, ишемическая болезнь сердца, потеря веса за последние 6 месяцев, **повышение уровня фосфатов в сыворотке крови в течение 6 месяцев до постановки диагноза и терапия антагонистами витамина К.**

Неконтролируемое повышение ПТГ, Са и Р повышает риск всех осложнений и смертности пациентов.



N = 8963

FGF-23 - предиктор летальности и сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП.



- Содержание FGF-23 определено у 1099 больных с прогрессирующей ХБП. Больные разделены на 4 квантили по уровню FGF-23: ≤ 216 RU/ml, 217-380 RU/ml, 381-945 RU/ml и > 946 RU/ml. Больные наблюдались в течение 2.9 года.
- **Уровень FGF-23 был выражено и независимо связан с общей летальностью, сердечно-сосудистыми осложнениями и началом хронического диализа.**

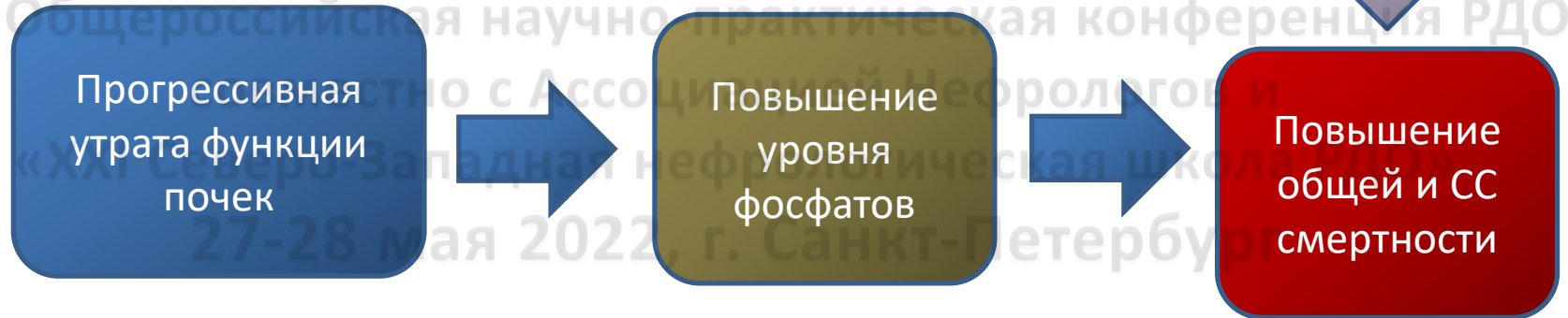
Связь высокого уровня FGF23 с инфекционными и кардиологическими событиями. Исследование HEMO.

FGF23 pg/ml	Baseline FGF23 as Exposure				Time-dependent FGF23 as Exposure			
	Composite of First Infectious Hospitalization or Infectious Death							
	HR (95% CI), by Quartile				HR (95% CI), by Quartile			
	Q1 <724	Q2 728–3115	Q3 3122–12923	Q4 >12923	Q1 <724	Q2 728–3115	Q3 3122–12923	Q4 >12923
# of Events	133	112	134	120	133	112	134	120
Model 1	1.0	0.95 (0.72–1.24)	1.42 (1.06–1.89)	1.57 (1.13–2.18)	1.0	1.13 (0.86–1.49)	1.34 (1.00–1.80)	1.49 (1.06–2.11)
Model 2	1.0	0.91 (0.68–1.21)	1.37 (1.02–1.84)	1.41 (1.00–1.99)	1.0	1.11 (0.84–1.47)	1.30 (0.97–1.75)	1.32 (0.93–1.88)
Model 3	1.0	0.95 (0.72–1.25)	1.43 (1.07–1.91)	1.59 (1.14–2.22)	1.0	1.13 (0.86–1.49)	1.35 (1.00–1.80)	1.50 (1.06–2.12)
Composite of First Cardiac Hospitalization or Cardiac Death								
# of Events	127	127	140	120	127	127	140	120
Model 1	1.0	1.05 (0.80–1.40)	1.28 (0.96–1.71)	1.49 (1.06–2.08)	1.0	0.98 (0.74–1.29)	1.24 (0.90–1.72)	1.33 (1.01–1.76)
Model 2	1.0	1.06 (0.79–1.42)	1.29 (0.96–1.73)	1.50 (1.06–2.11)	1.0	0.95 (0.72–1.25)	1.21 (0.87–1.68)	1.33 (1.01–1.75)
Model 3	1.0	1.05 (0.79–1.39)	1.30 (0.97–1.73)	1.52 (1.08–2.13)	1.0	0.98 (0.75–1.29)	1.26 (0.91–1.74)	1.36 (1.03–1.79)
All-Cause Mortality								
# of Events	146	147	157	132	146	147	157	132
Model 1	1.0	1.13 (0.85–1.48)	1.32 (0.99–1.75)	1.50 (1.07–2.12)	1.0	1.13 (0.87–1.48)	1.21 (0.91–1.61)	1.55 (1.11–2.17)
Model 2	1.0	1.15 (0.86–1.53)	1.36 (1.01–1.83)	1.50 (1.06–2.14)	1.0	1.05 (0.80–1.39)	1.15 (0.86–1.53)	1.27 (0.90–1.79)
Model 3	1.0	1.14 (0.86–1.50)	1.32 (0.99–1.76)	1.55 (1.09–2.18)	1.0	1.13 (0.87–1.48)	1.21 (0.91–1.61)	1.56 (1.11–2.18)

3 года наблюдения 1340 пациентов. 499 событий (смерть или госпитализация) по инфекционной причине и 514 по кардиологической. Самый высокий квартиль FGF23 связан с риском инфекционных событий (HR, 1,75; 95%, ДИ 1,06-2.08) и смертью от всех причин (OR, 1,5; 95%, ДИ 1,06-2.12).

Гиперфосфатемия – независимый фактор риска при ХБП

Вне зависимости от ПТГ



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

Cozzolino M., 2016

Метаанализ 17 исследований с различными когортами (n=327.644)

Ассоциация между уровнем P и летальностью при ХБП.

Повышение P выше 1,78 ммоль/л на 0,32 ммоль/л ↑↑↑ риск летальности на 18% RS 1,18 (95% CI 1,12-1,25)

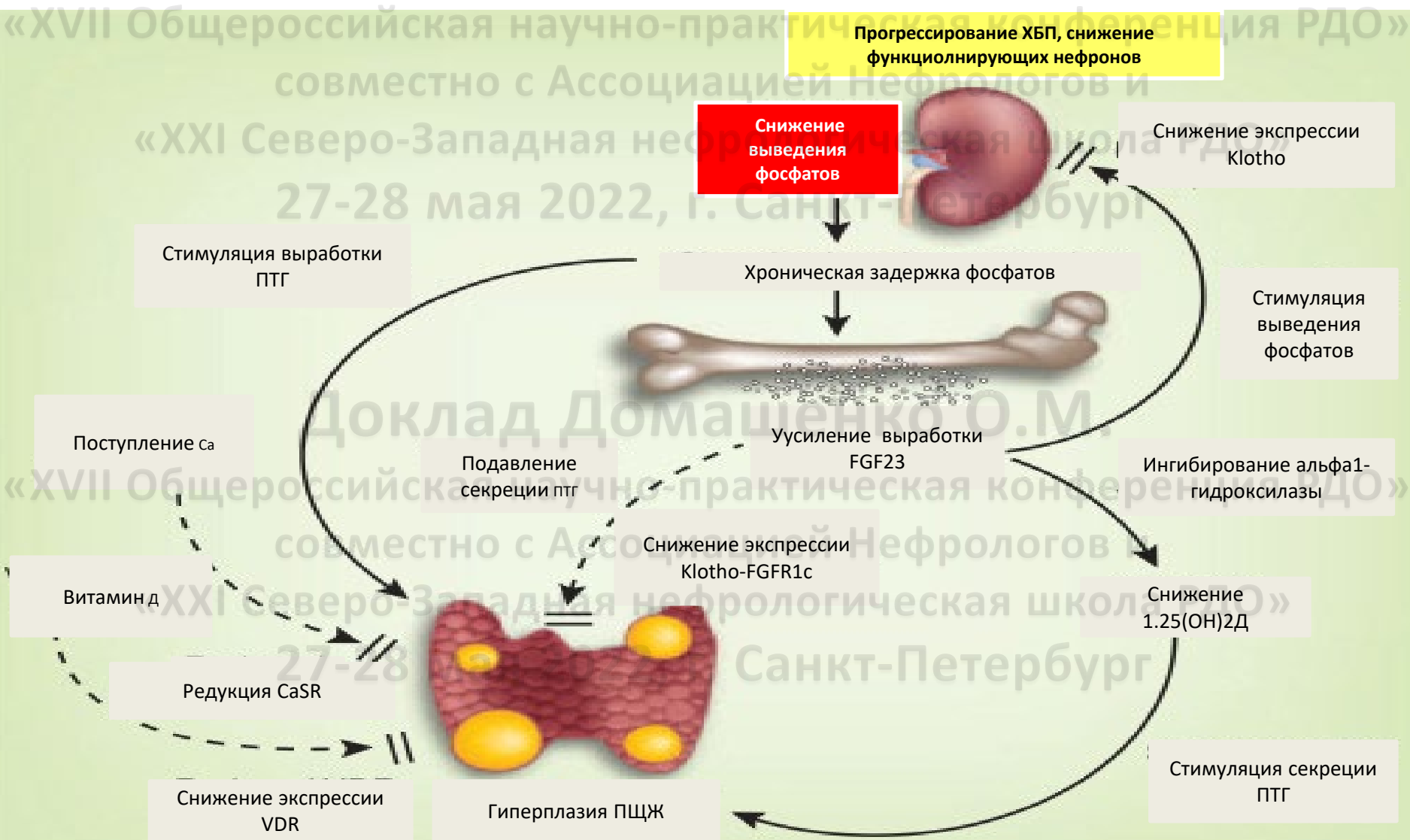
Palmer, JAMA 2011,305;1119

Исследования взаимосвязи лабораторных изменений и риска смерти.

Автор, год публикации	Вид исследования	ГД/ПД	Риск смерти связанный с маркерами МКН-ХБП					
			Ca		P		ПТГ	
			Низкий	Высок.	Низкий	Высок.	Низкий	Высок.
Block et al 2004	Retrospective	HD	↓↓	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑
Noordzij et al 2005	Prospective	HD/PD	NS	NS	NS	↑↑	NS	NS
Kalantar-Zadeh et al 2006	Prospective	HD	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Melamed 2006	Prospective	HD/PD	NS	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑
Tentori et al 2008	Retrospective	HD	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Block et al 2010	Prospective	HD	NS	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑
Floege et al 2011	Prospective	HD	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Soohee et al 2016	Retrospective	HD	NS	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Waziri et al 2019	Prospective	HD/PD	NS	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑

Задержка фосфора – ключевой фактор развития МКН-ХБП и ВГПТ

Доклад Домашенко О.М.



Три кита терапии МКН-ХБП

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Поддержание нормального минерально-костного гомеостаза.



«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

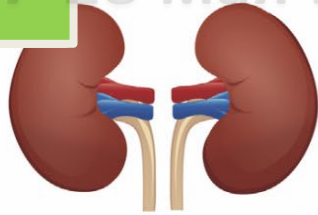
Терапевтическая тактика по контролю фосфора у пациентов на хроническом гемодиализе

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

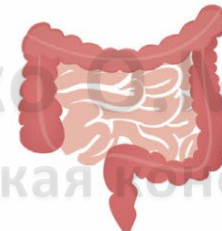
Сохранение и поддержание остаточной функции



Диета



Фосфатсвязывающие препараты и ингибиторы транспорта фосфора в кишечнике



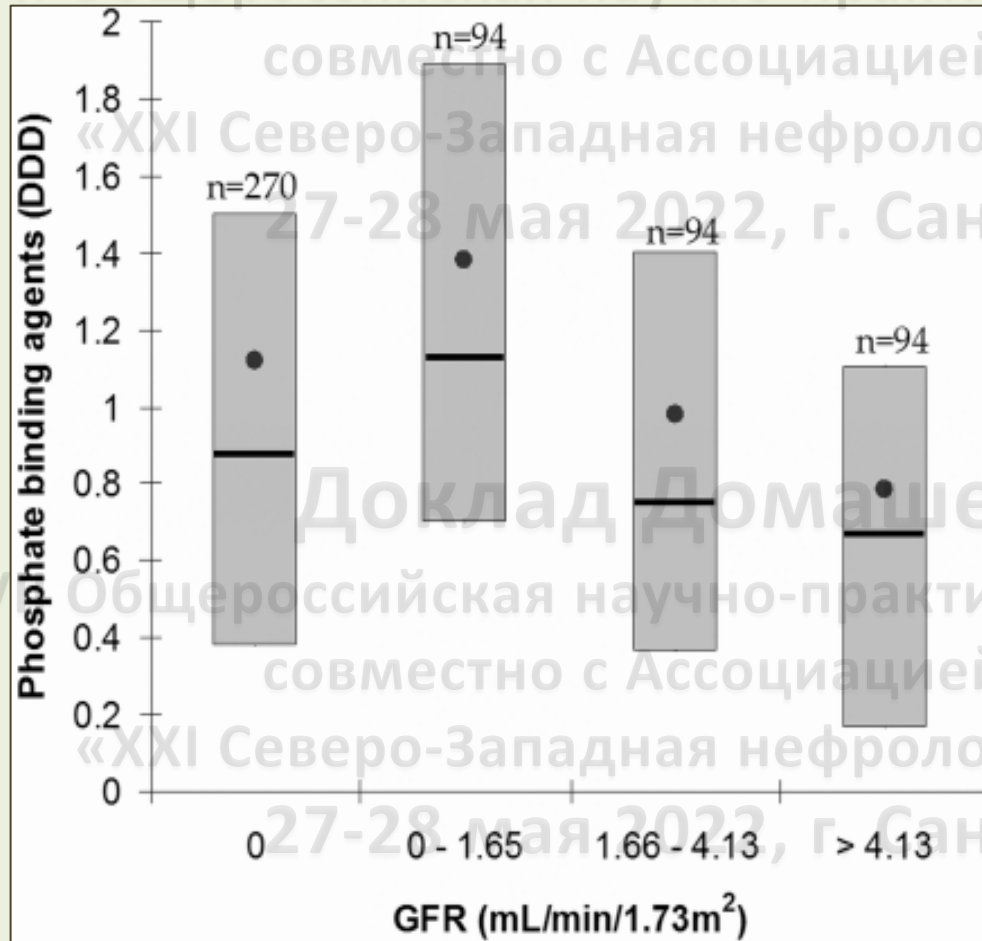
Доза и модальность диализа



Лечение и профилактика ренальной остеодистрофии

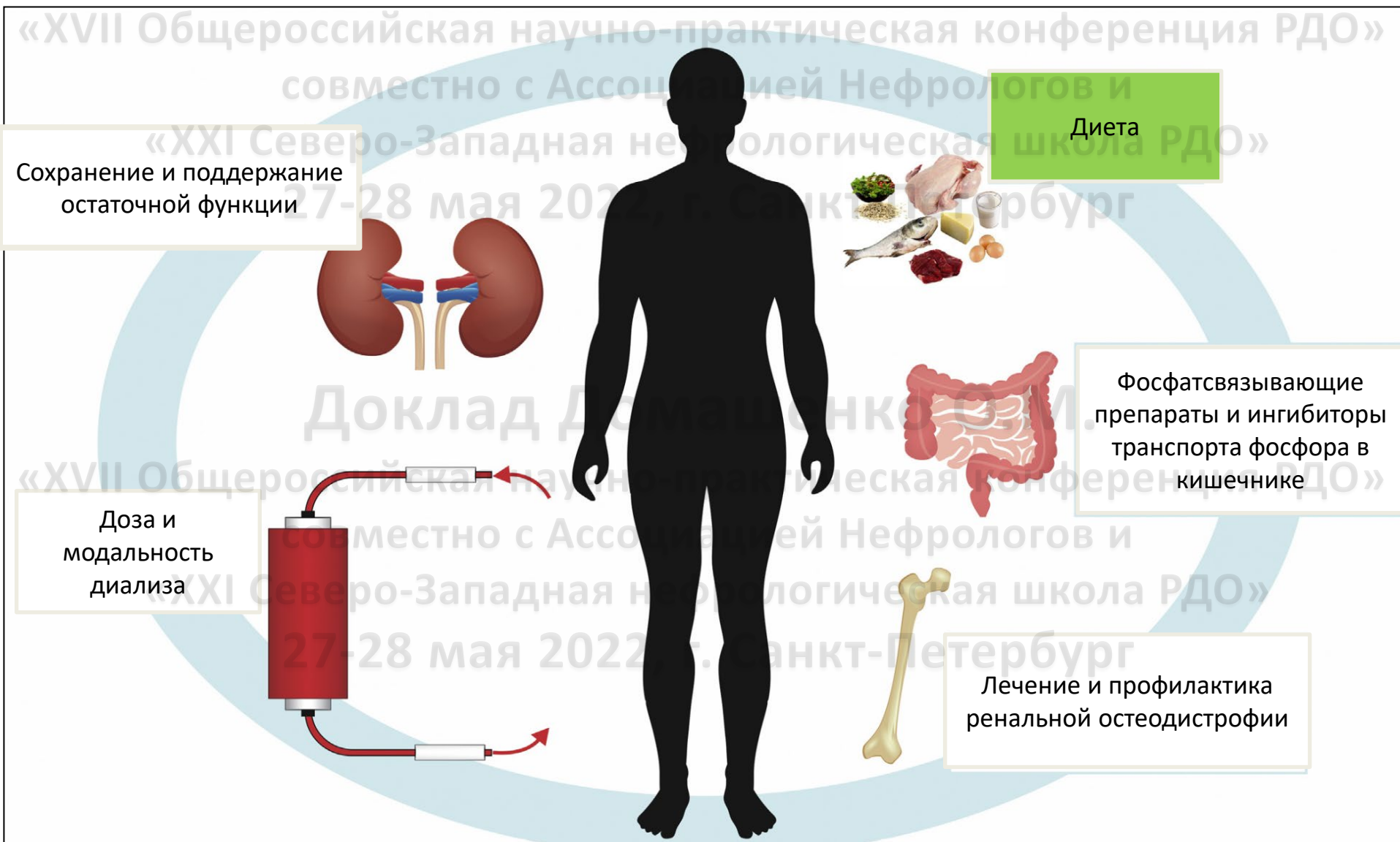


Потребность в фосфорсвязывающих препаратах в зависимости от остаточной функции почек.



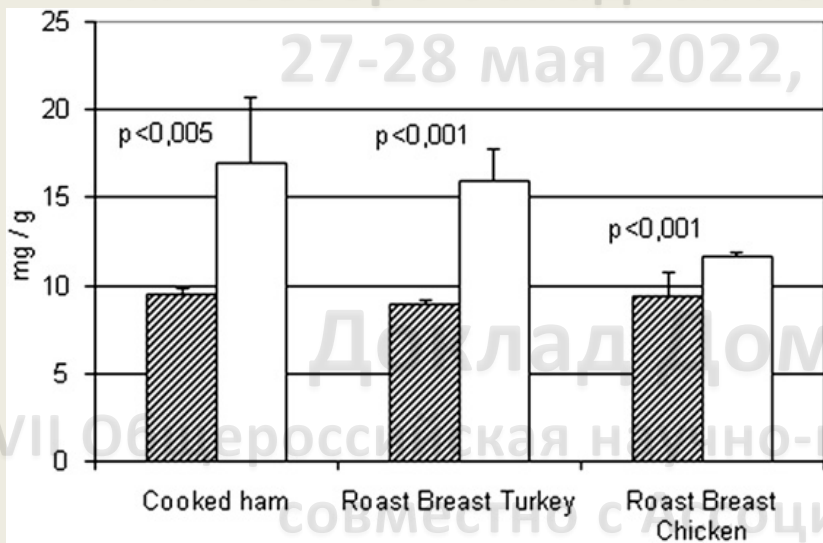
Связь между СКФ и использованием фосфатсвязывающих агентов. Средняя доза показана черным кружком, медиана - средней горизонтальной линией.

Терапевтическая тактика по контролю фосфора у пациентов на хроническом гемодиализе



Содержание фосфора в мясных продуктах. Добавки фосфатов.

Соотношение общего фосфора к белку и свободного (растворимого) фосфора к белку в продуктах с и без фосфатных добавок.



Мясные продукты, содержащие фосфатные добавки, **на каждые 100 г белка увеличивают фосфорную нагрузку более чем на 100 мг!** Среднее соотношение фосфора к белку **15,3 мг / г** белка в продуктах с фосфатными добавками по сравнению с 9,2 мг / г белка для продуктов, не содержащих фосфатные добавки.

E338-E343, E442, E450-E452, E544-E545

Изучено 200 наиболее часто назначаемых лекарств в диализных клиниках США на содержание Р.

11,5% таблетированных лекарств содержат фосфор

111,5 мг Р на 40 мг пароксетина

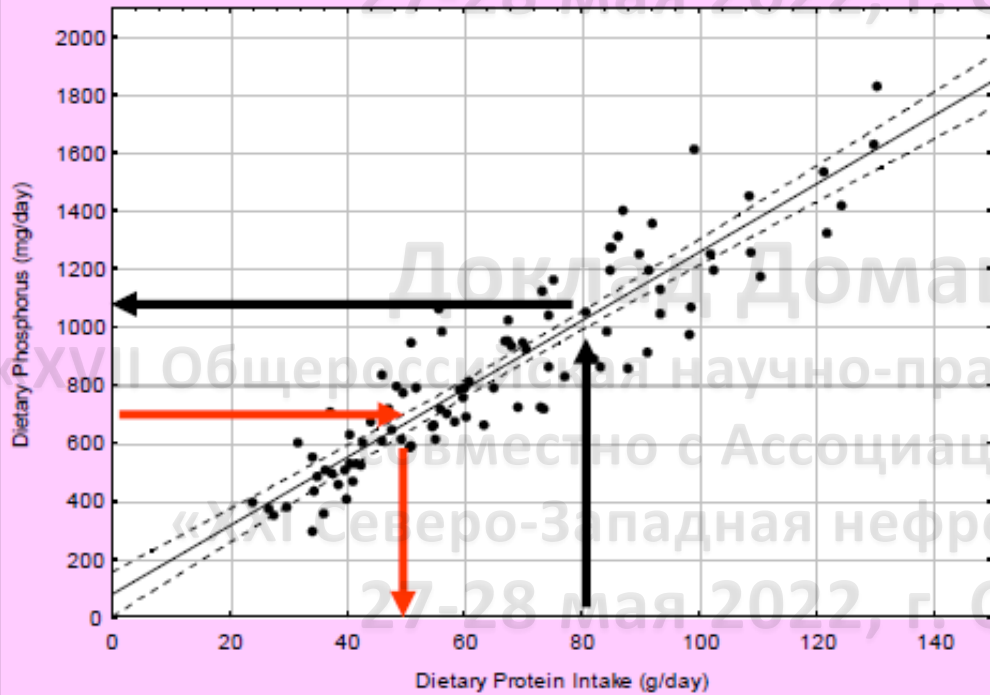
32,6 мг Р на 10 мг лизиноприла

40,1 мг на 10 мг амлодипина

Контроль фосфора. Корреляция между потреблением белка и Р.

Kalantar-Zadeh et al.

$$\text{phosphorus} = 11.8 * \text{protein} + 78 (R^2=0.83)$$



Потребление белка (г/кг/сут)	Потребление фосфора (мг)
> 1.2	1353 ± 253
1.0-1.2	1052 ± 219
0.8-1.0	936 ± 217
0.6-0.8	831 ± 142
< 0.6	599 ± 105

Rufino M et al. Nephrol Dial Transplant 1998;13: 65-67

Рекомендуемое потребление белка 1,2 г / кг / день для пациента на ХГД весом 70 кг, эквивалентно 85 г / день белка, что превышает ограничение по фосфору 800 мг / день, как показано черными стрелками

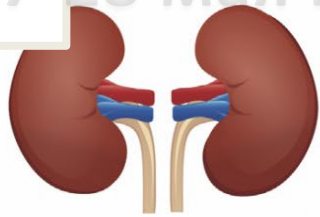
Терапевтическая тактика по контролю фосфора у пациентов на хроническом гемодиализе

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

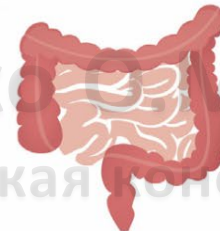
Сохранение и поддержание остаточной функции



Диета



Фосфатсвязывающие препараты и ингибиторы транспорта фосфора в кишечнике



Доза и модальность диализа



Лечение и профилактика ренальной остеодистрофии



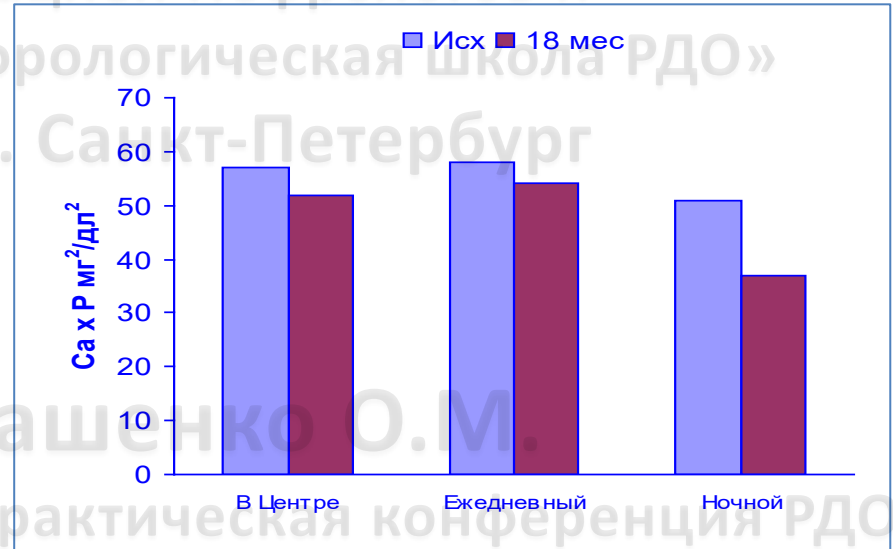
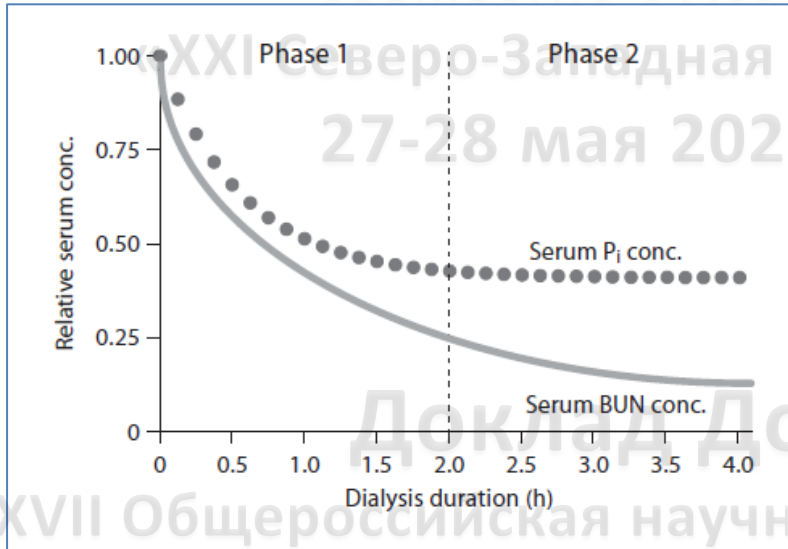
Возможности диализного выведения фосфатов ограничены...

Доклад Домашенко О.М.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

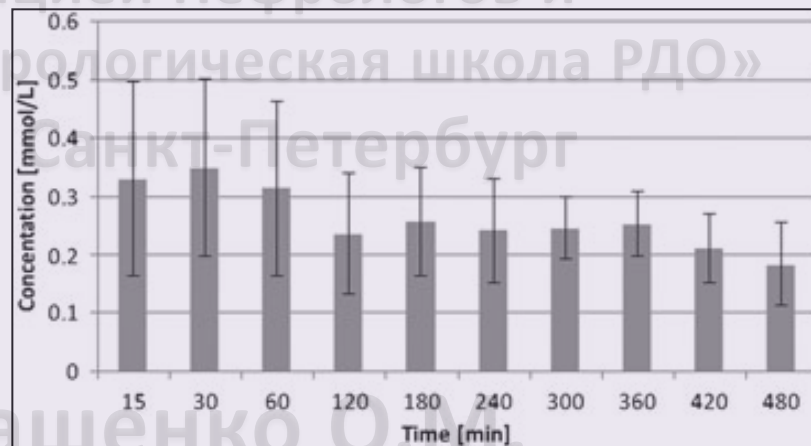
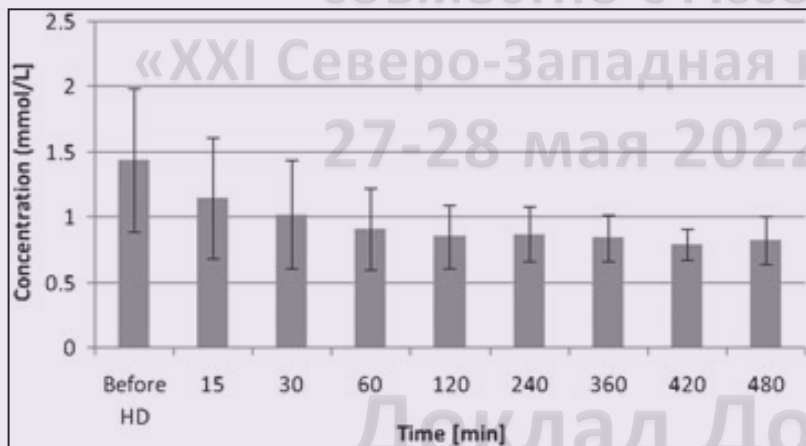
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Концентрация P после снижения до 40% от исходного, стабилизируется в отличие от продолжающегося снижаться BUN.

Для выведения большего количества фосфора нужен более частый диализ (при еженощном диализе зачастую требуются добавки Ca и P).

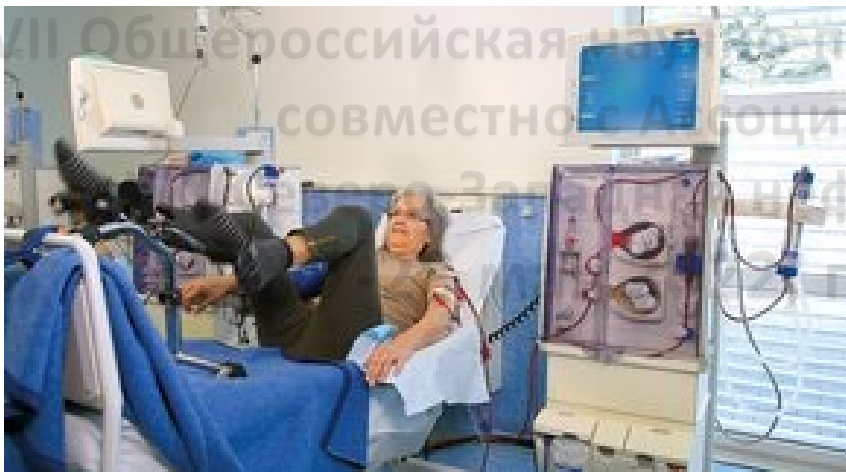
Однако этими возможностями не стоит пренебрегать! Время имеет значение.



Концентрации фосфатов в крови пациентов (ср. \pm ст. отклонение), в течение ночного гемодиализа.

Концентрации фосфатов в диализате (ср. \pm ст. отклонение), собираемом ежечасно во время ночного гемодиализа.

Эффективность упражнений.



Для работы мышц необходим АТФ для синтеза которого требуется неорганический фосфор, таким образом физнагрузка может потенцировать снижение фосфора крови.

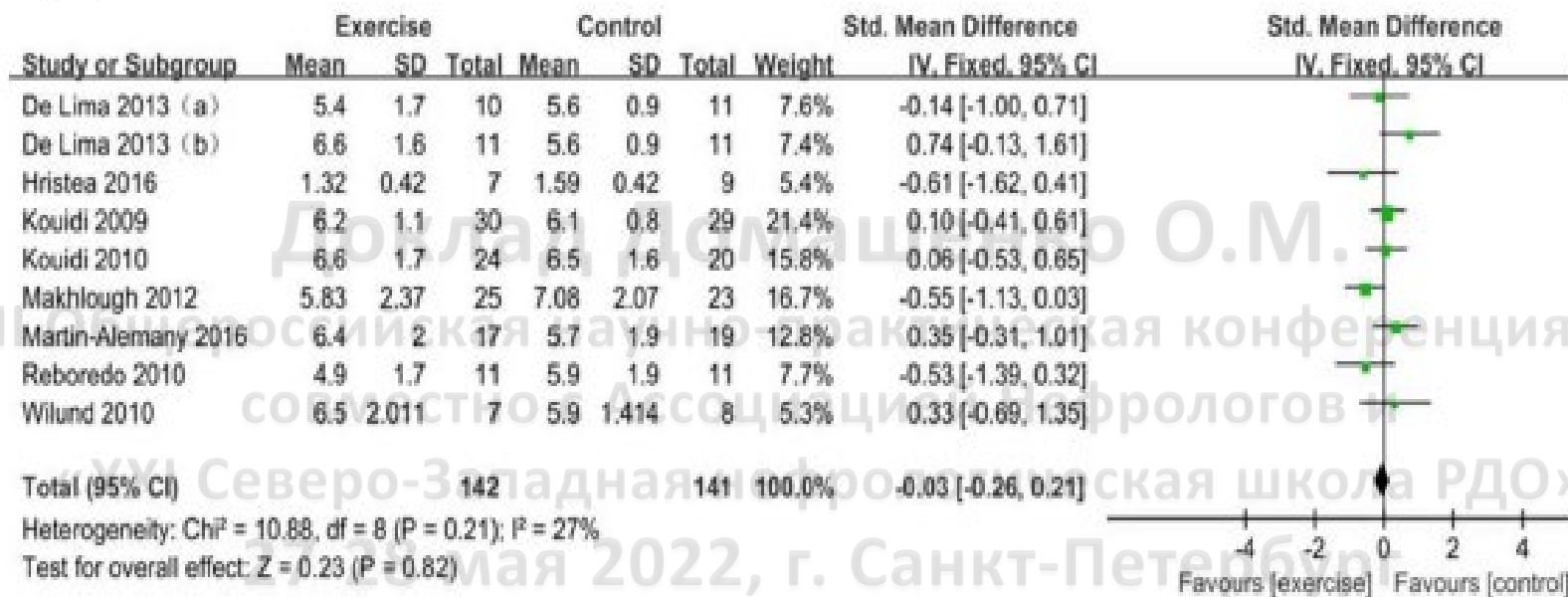
Vanderthommen M. et al., 2003 *J Appl Physiol* 2003 Mar; 94(3):1012-24.



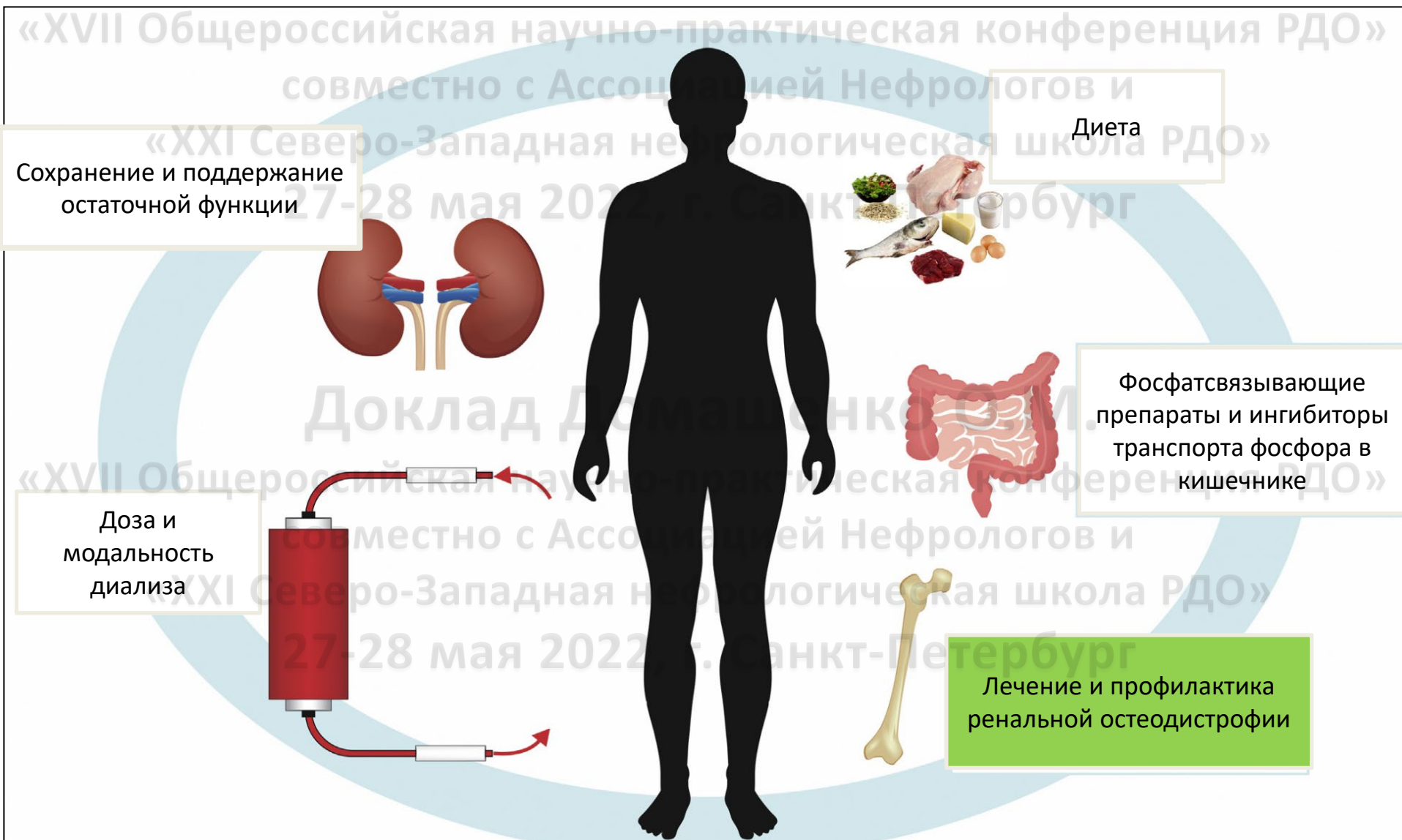
Метаанализ 2019 года не показал однозначного эффекта упражнений на ГД на снижение фосфатов.

Однако показал улучшение качества жизни.

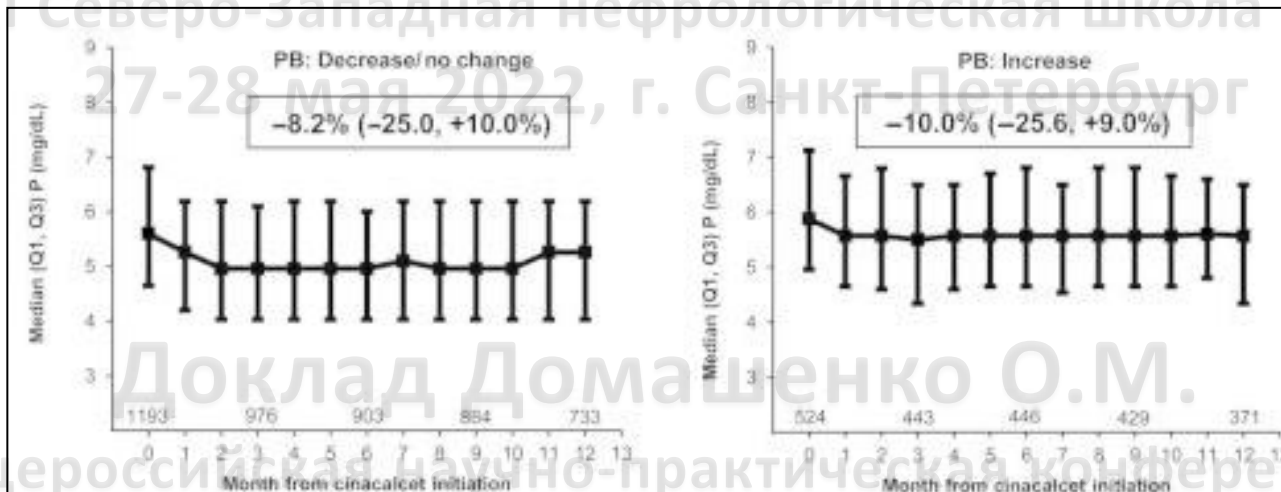
(D) Phosphorus



Терапевтическая тактика по контролю фосфора у пациентов на хроническом гемодиализе



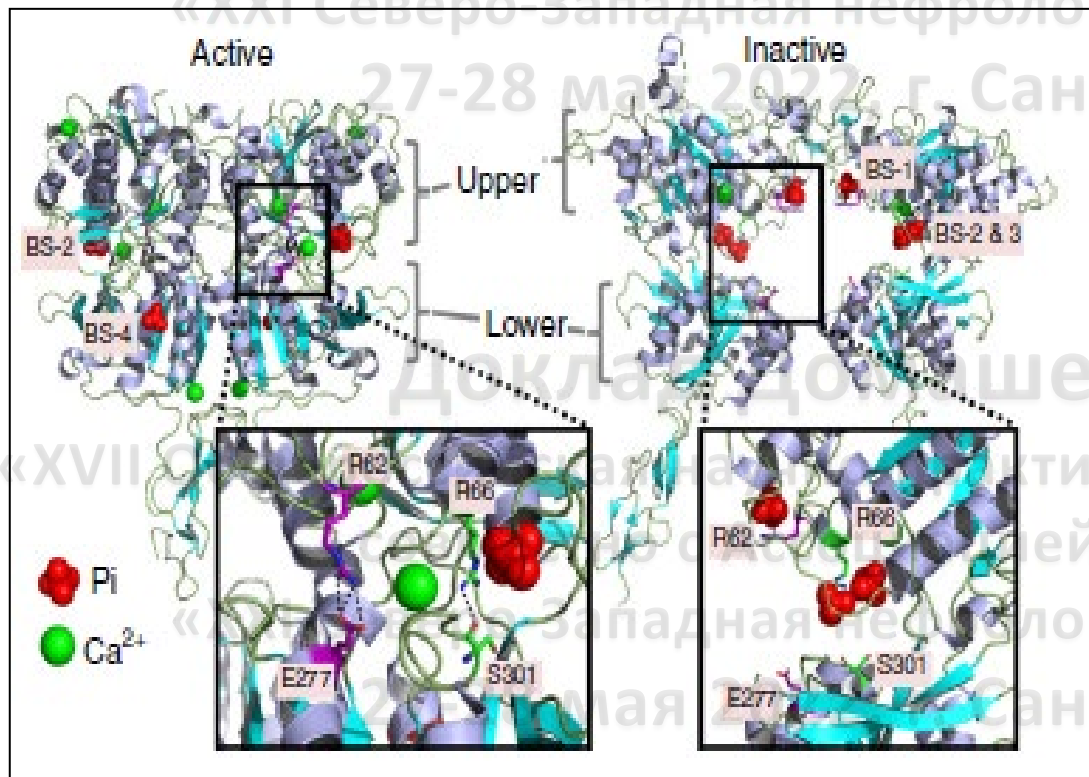
Кальцимитетики снижают гиперфосфатемию. Снижение фосфатов на фоне цинакацета вне зависимости от дозы фосфатбайндеров



Доза фосфатбайндеров
снижение/без изменения
-8.2%

Дозы фосфатбайндеров
Увеличение
-10.0%

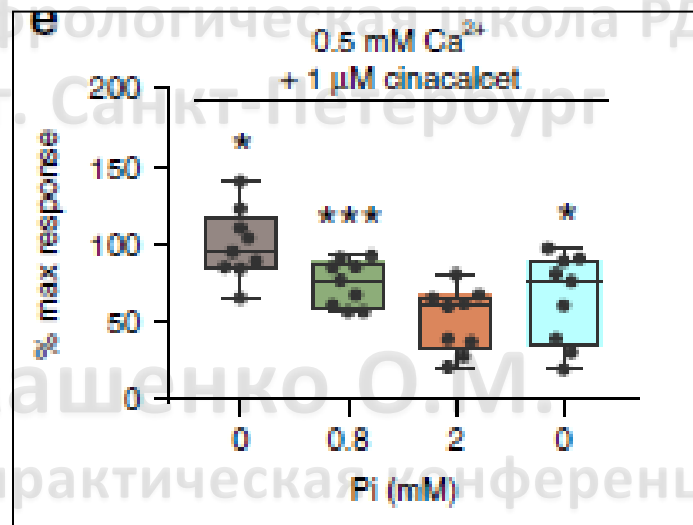
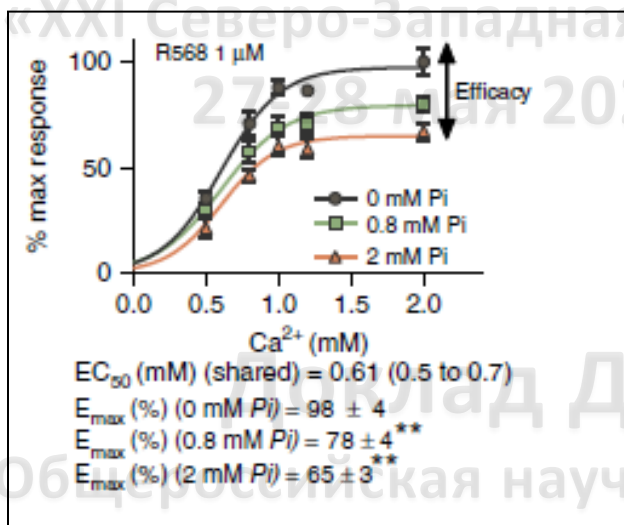
P-связывающие сайты в CaSR клеток ПЦЖ.



P-связывающие сайты во внеклеточном домене CaSR в активной и неактивной конформации CaSR.

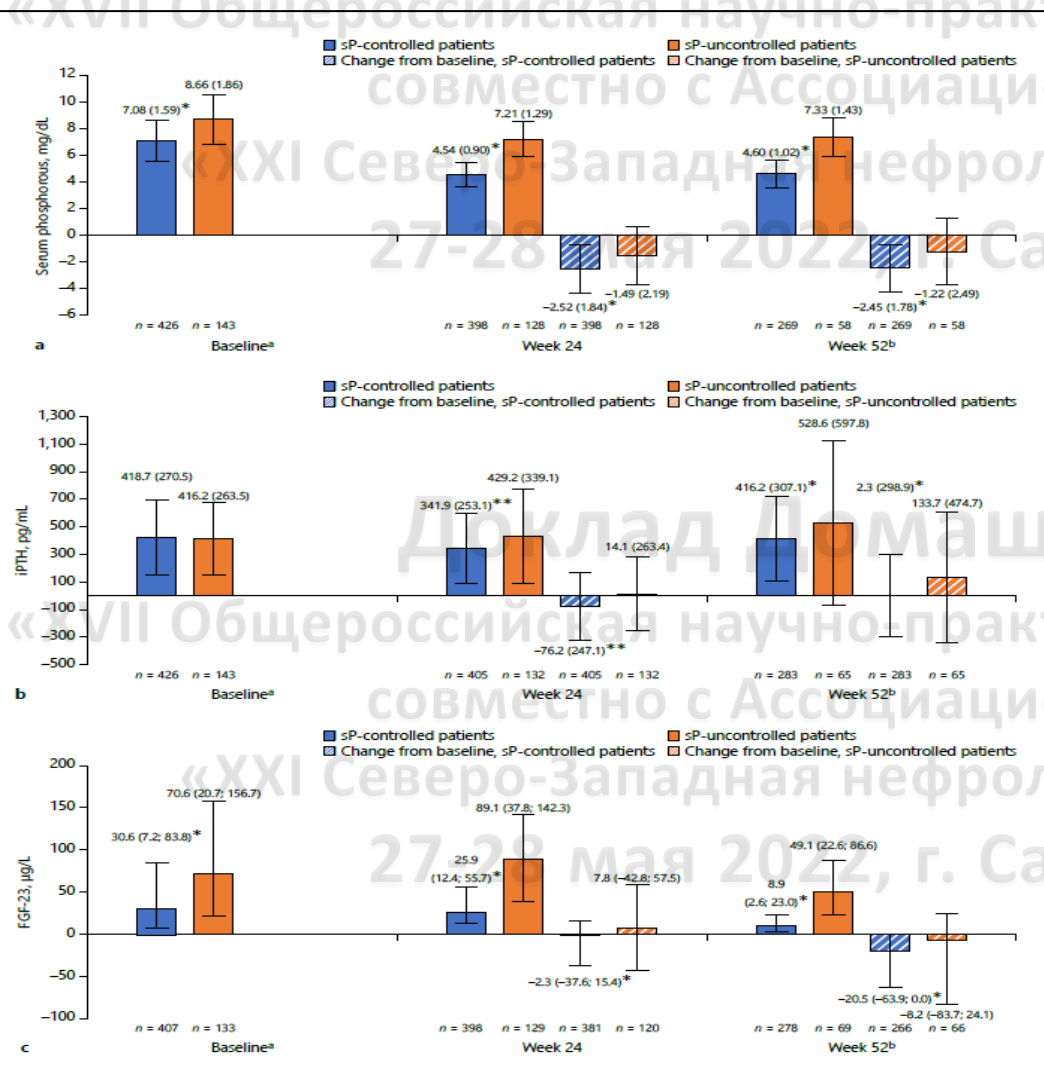
P-связывающий сайт 1 занят только в неактивном состоянии, тогда как P-связывающий сайт 2 занят как в неактивных, так и в активных конформациях, интегрированных в структуру рецептора.

Гиперфосфатемия снижает эффективность кальцимитетиков.



При активации Ca-SR кальцимитетиком, повышение P с 0.8 ммоль\л до 2 ммоль\л так же снижает активность Ca-S-рецепторов на 46±8%.

Характеристики пациентов достигших целевого Р на терапии Севеламером или Вельфоро



Исследование 3 фазы, после 4-х недельной отмывки- 52 недели терапии- севеламер или железа оксигидроксид сахарозный комплекс . По результатам выделено 2 группы пациентов – контролируемые Р и неконтролируемые Р.

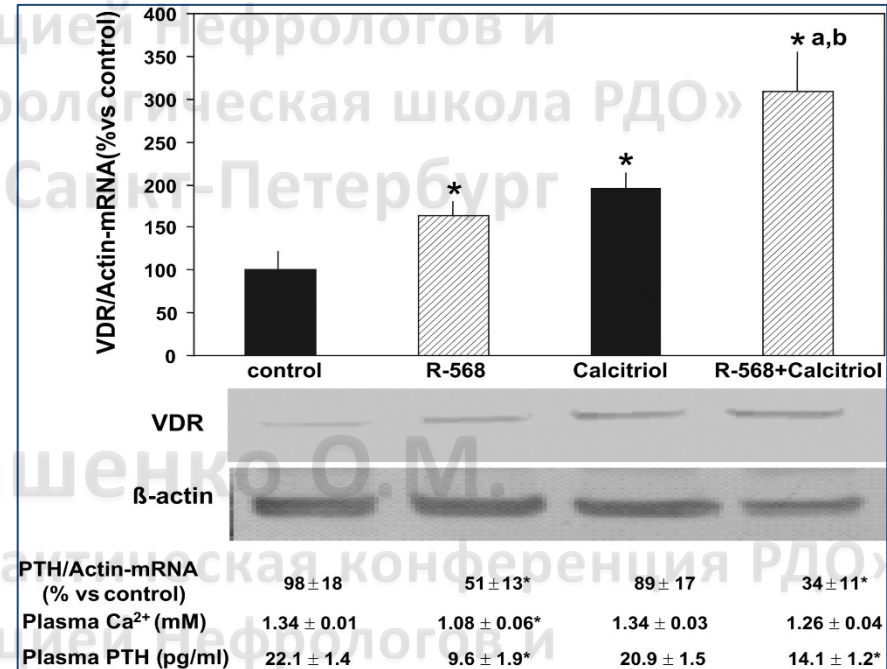
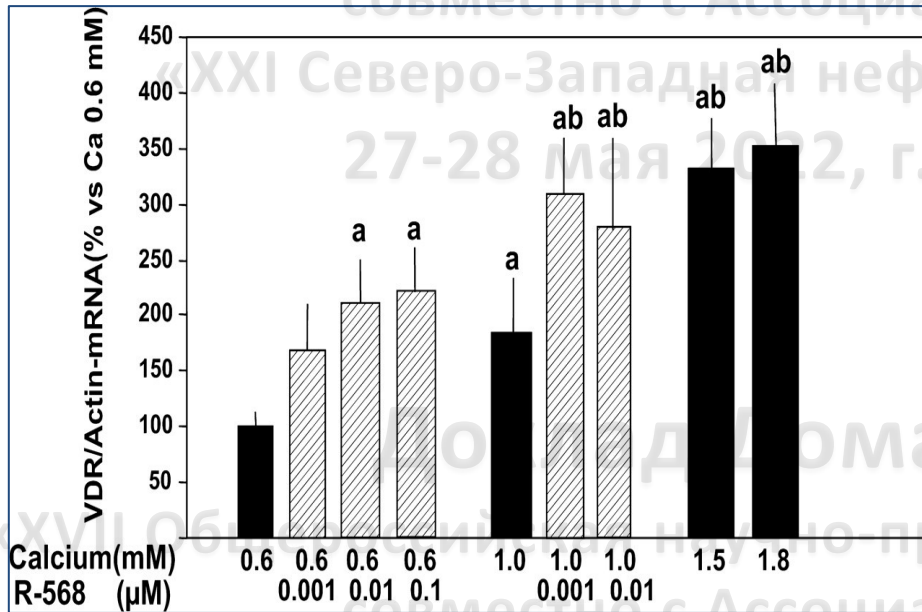
Группа с контролем Р :

- Старше (56,9 против 53,4 года; $p = 0,005$).
- Исходные уровни Р ниже среди Р-контролируемых (7,30 против 7,85 мг / дл; $p < 0,001$), а снижение Р по сравнению с исходным больше в группе Р-контролируемых (-2,89 против -0,99). мг / дл на 52 неделе; $p < 0,001$).

Предикторы отсутствия контроля Р:

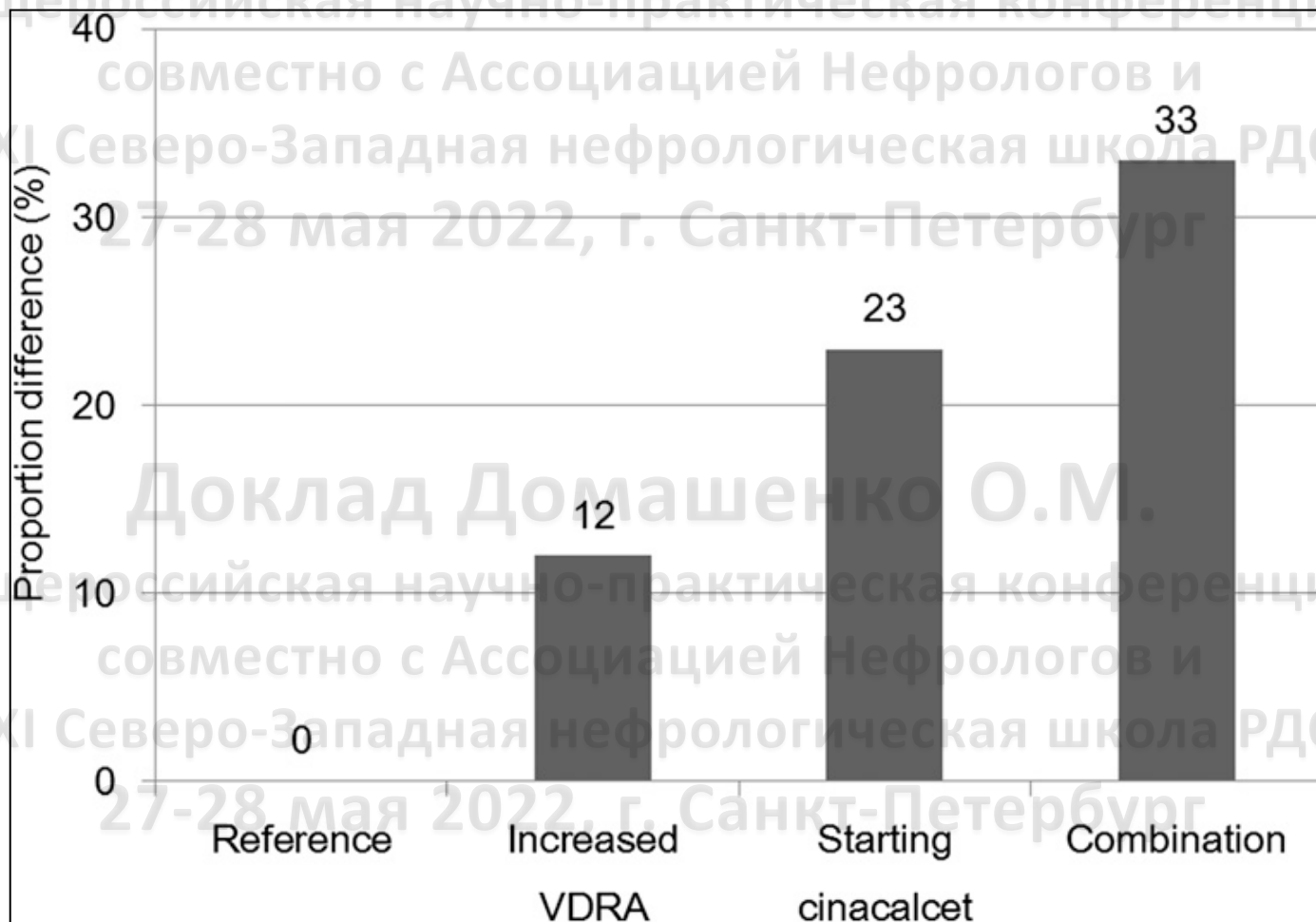
- **Отсутствие терапии активным витамином D или аналогами** (OR = 0,51, 95% CI: 0,328–0,804). В 1.95 раз лучше контроль Р при терапии вит. D.
- Более высокий индекс массы тела на исходном уровне (OR = 0,96, 95% ДИ: 0,937–0,992).

Кальцимитетики восстанавливают экспрессию рецепторов вит. D в ПЦЖ.



При введении крысам за 3 и 6 час до эвтаназии кальцимитетика отмечено достоверное повышение VDR mRNA в ПЦЖ, ещё более выраженное при совместном введении с кальцитриолом.

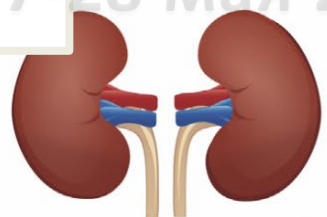
Комбинация активаторов ВДР с кальцимитетиками имеет преимущество в снижении ПТГ.



Терапевтическая тактика по контролю фосфора у пациентов на хроническом гемодиализе

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

Сохранение и поддержание остаточной функции



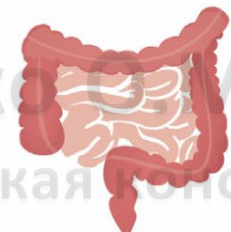
Диета



Доза и модальность диализа



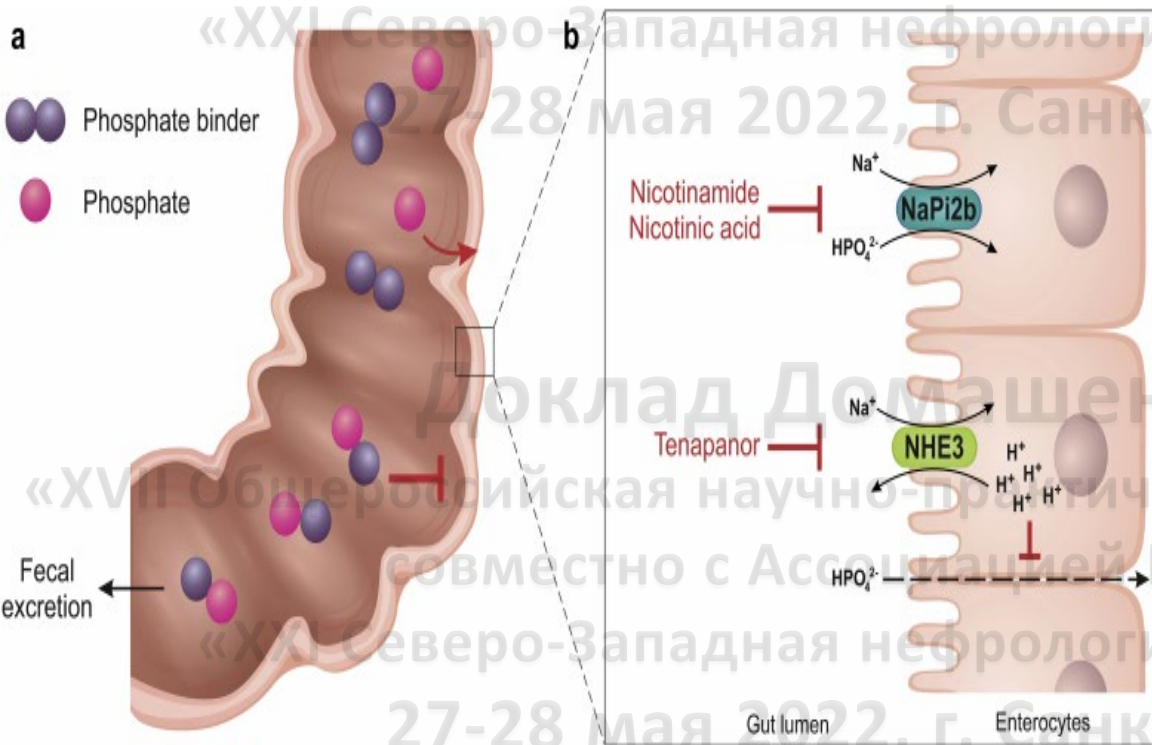
Фосфатсвязывающие препараты и ингибиторы транспорта фосфора в кишечнике



Лечение и профилактика ренальной остеодистрофии



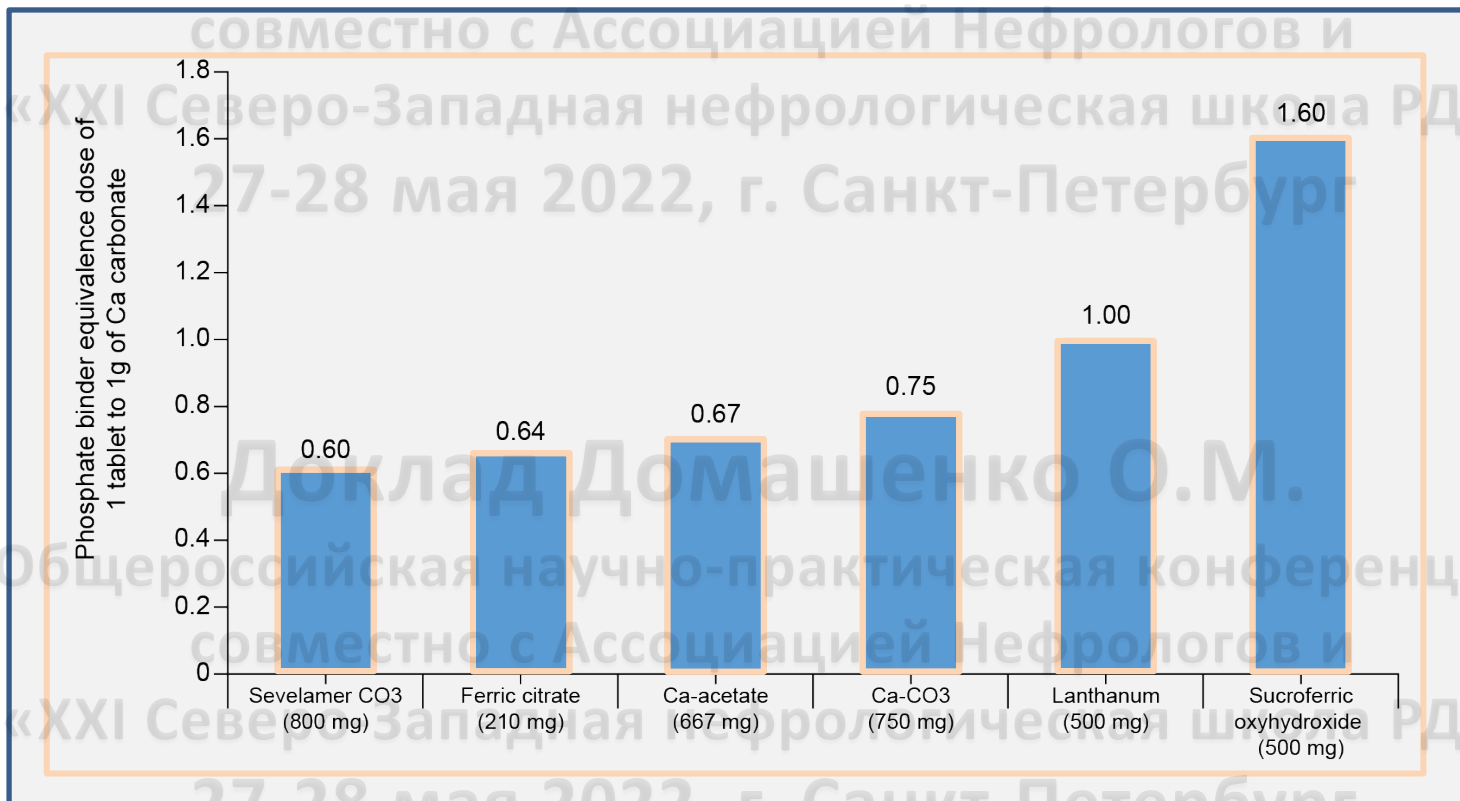
Механизмы действия фосфат-снижающих фармакологических средств – фосфат-байндеры и препараты, снижающие транспорт Р в кишечнике



Никотиновая кислота (ниацин) и никотинамид (ниацинамид) ингибируют натрий-зависимую активную абсорбцию фосфата в кишечнике за счет снижения экспрессии NaPi2b;

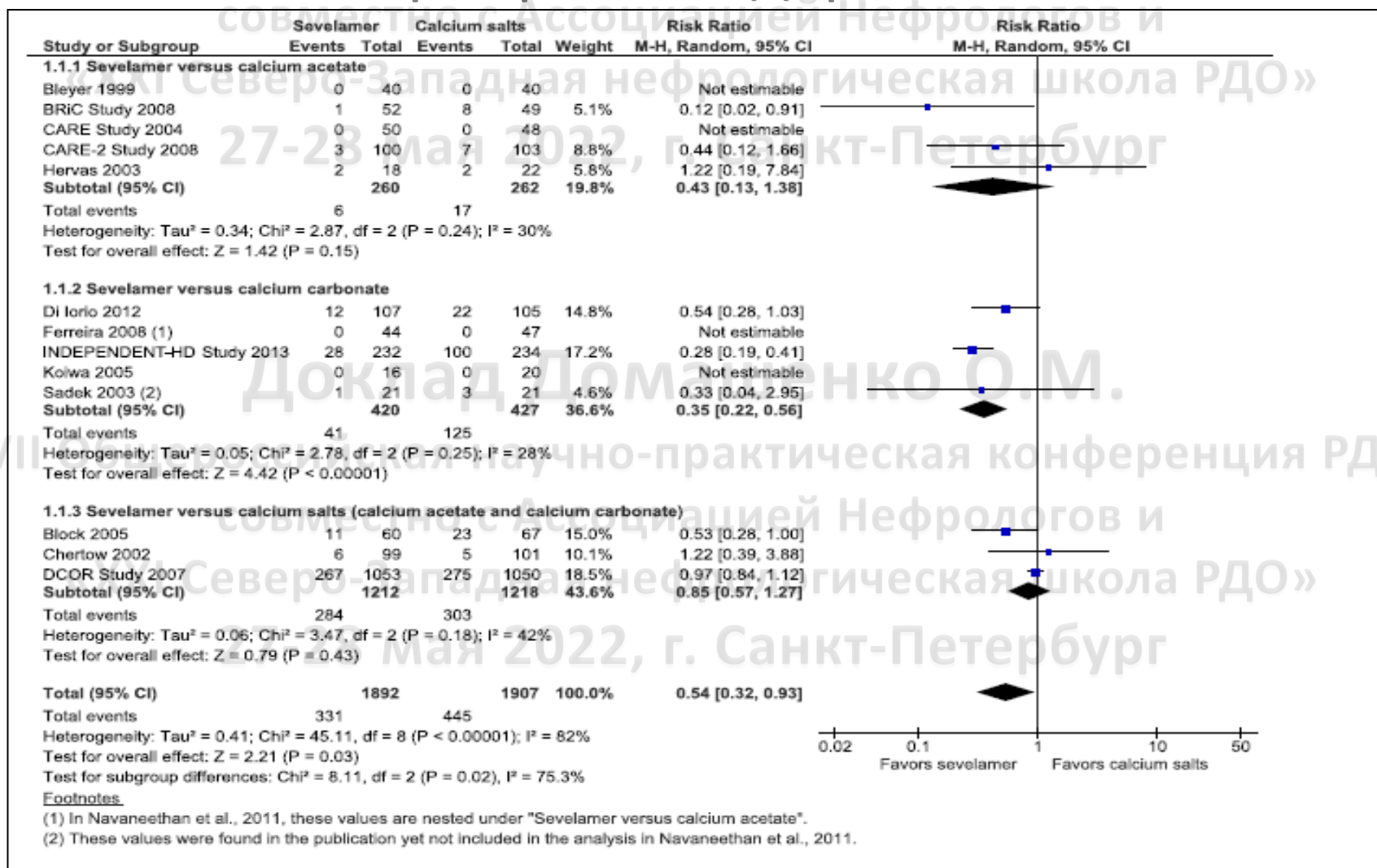
Тенапанор снижает всасывание натрия и фосфата в кишечнике, ингибируя 3-изоформу Na⁺/H⁺ (NHE3), что приводит к накоплению внутриклеточных протонов и вызывает конформационные изменения в белках клеток кишечного эпителия, снижая парацеллюлярный транспорт фосфата.

Фосфат-связывающая способность препаратов эквивалентная 1 г карбоната кальция



Эквивалентная доза фосфатбайндера (PBED) используется для сравнения способности связывать фосфат в миллиграммах связанного фосфата на грамм активного вещества. (1 г карбоната кальция выбран в качестве стандарта).

Севеламер снижает смертность от всех причин по сравнению с Са-содержащими фосфатбайндерами.



Лантана карбонат vs Ca карбонат.

Characteristic	No. (%)	
	Lanthanum carbonate (n = 1063)	Calcium carbonate (n = 1072)
Use of phosphate binders at baseline	1003 (94.4)	1027 (95.8)
Calcium carbonate	765 (72.0)	818 (76.3)
Lanthanum carbonate	336 (31.6)	292 (27.2)
Sevelamer hydrochloride	201 (18.9)	217 (20.2)
Other drugs		
Active vitamin D	725 (68.2)	710 (66.2)
Renin-angiotensin system inhibitors	461 (43.4)	457 (42.6)
Aspirin	340 (32.0)	347 (32.4)
Statins	218 (20.5)	179 (16.7)
Cinacalcet hydrochloride	176 (16.6)	185 (17.3)
Albumin, mean (SD), g/dL	3.7 (0.4)	3.7 (0.4)
Reference range ^e	3.7-5.5	
Calcium, mean (SD), mg/dL	8.8 (0.7)	8.9 (0.7)
Reference range	8.6-10.2	
Corrected calcium, mean (SD), mg/dL ^f	9.2 (0.7)	9.2 (0.7)
Reference range	8.4-10.0	
Phosphate, mean (SD), mg/dL	5.3 (1.4)	5.3 (1.3)
Reference range	2.5-4.6	
Calcium × phosphate product, ^g mean (SD), mg ² /dL ²	48.7 (12.7)	48.9 (12.0)
Alkaline phosphatase level, median (IQR), IU/L	219 (175-281)	217(172-283)
Reference range	80-260	
Intact parathyroid hormone level, median (IQR), pg/dL	114.0 (63.0-175.2)	107.2 (62.0-166.0)

Cumulative primary composite outcome rate, %

No. at Risk

Средняя точка инсульта

начальная да или

Влияние фосфат-связывающих препаратов на клинические результаты и результаты лабораторных исследований у пациентов с хронической болезнью почек: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

127 РКИ с участием 20 215 пациентов.

- Севеламер и лантан значительно снижали смертность от всех причин (ОР 0,610, 95% ДИ 0,401–0,929 и 0,467, 95% ДИ 0,337–0,647 соответственно), но не сердечно-сосудистую (СС) смертность или сердечно-сосудистые события.
- Частота госпитализаций была значительно снижена при приеме севеламера (ОР 0,527; 95% ДИ 0,308–0,902).
- Некоторые средства, снижающие уровень фосфатов, улучшали биохимические параметры, включая уровень фосфата в сыворотке, уровень кальция, Са коронарных артерий, FGF-23, костные биомаркеры и липидный профиль.
- Интактный паратиреоидный гормон и минеральная плотность костной ткани существенно не изменились.

В дополнение к снижению уровня фосфатов в сыворотке, различные плеотропные эффекты фосфатбайндеров, могут играть потенциальную роль в снижении заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП.

Особенности микробиоты кишечника у пациентов с терминальной ХБП.

- Снижается к-во комменсальных бактерий (*Bifidobacteria* spp. и *Lactobacillus* spp.), которые производят короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA)

- Увеличивается численность патогенных бактерий, таких как

представители рода *Enterobacteriaceae*. У пациентов с терминальной ХБП прием препаратов крезолола и ферментов (например, индоксила) снижает экспрессию рецептора ПТГ и продукцию ПТГ-индуцированного

- Это приводит к снижению экспрессии рецептора ПТГ и продукции ПТГ-индуцированного циклического аденозинмонофосфата в

остеобластах, что приводит к резистентности скелета к ПТГ и хрупкости костей.

Yamamoto, S.; Fukagawa, M. Uremic Toxicity and Bone in CKD. *J. Nephrol.* 2017, 30, 623–627.



MV. Nephrol Dial Transplant. : 25883197]

Alariste P, Atilano-Carsi X, a-Cuevas A. Nutrients.

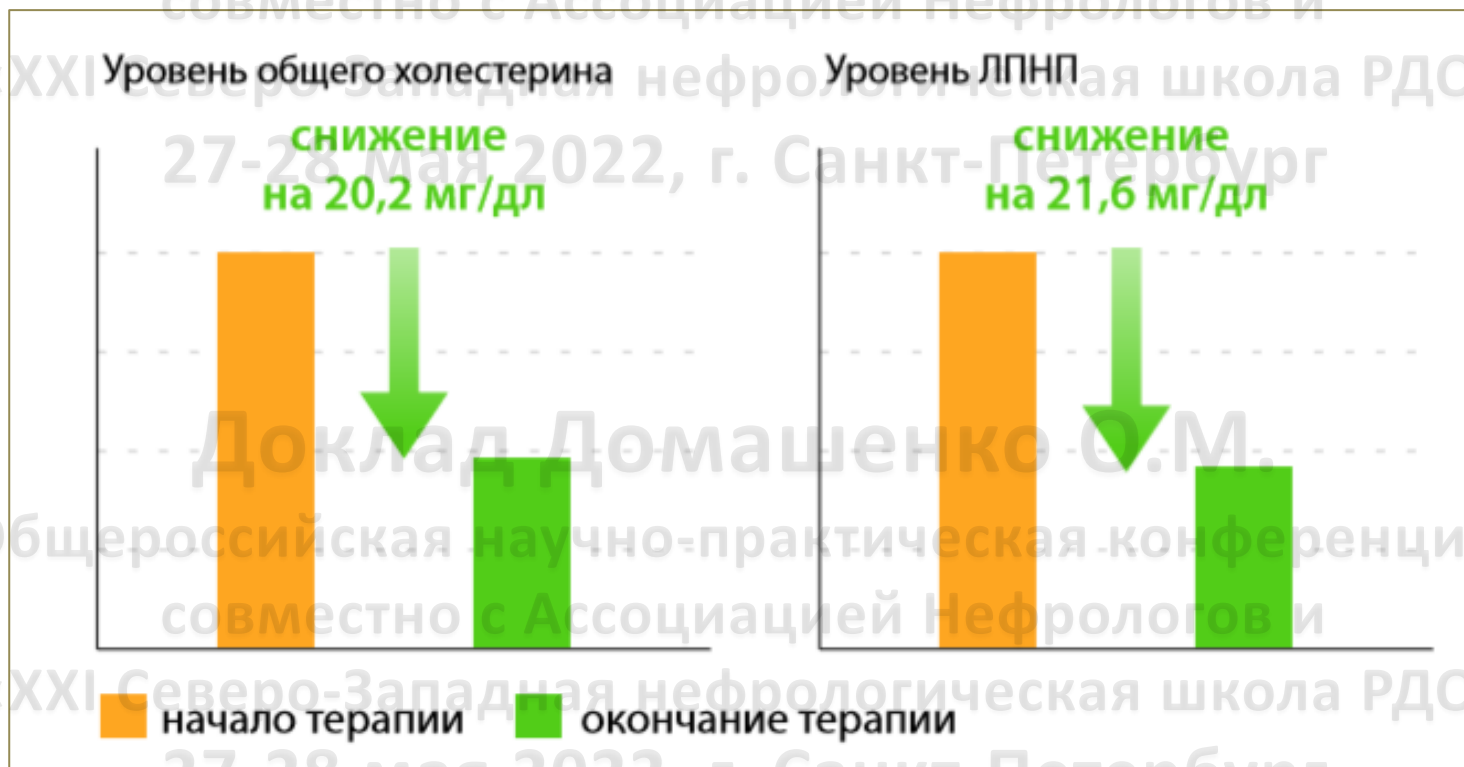
Chang CT, Liu JH, Lin HH, et ed: 24903385]

ceno YM, Yuan J, DeSantis 2):308–15. [PubMed:

Нефосфатные эффекты фосфатбайндеров

	pH	Нарушение всасывания питательных веществ	Желудочно-кишечные эффекты	Кишечная микробиота и метаболиты
Са карбонат	3	Связывается с витамином K2 (МК7) в присутствии фосфата	Запор	-↑ Clostridium spp.
Са цитрат	6	Связывается с витамином K2 (МК7) в присутствии и в отсутствие фосфата	Тошнота, рвота	- ↓ Firmicutes-to-Bacteroides ?
Лантан	3	Связывается с оксалатом - Связывается с витамином K2 (МК7) в отсутствие фосфата	Тошнота - Рвота - Боль в животе - Возможно накопление в ЖКТ	Oxalobacter formigenes (?)
Севеламера гидрокарбонат	3	Связывается с желчными кислотами: ↓ всасывание жирорастворимых витаминов (витаминов D и K)- Связывается с фолиевой кислотой	Тошнота- Диарея- Запор	Связывается с индолом, индоксилсульфатом, п-крезолом и SCFA-- Связывает AGEs- Связывает LPS- ↓ CRP, TNFα, IL6- ↓ LDL за счет связывания с желчными кислотами
Железа оксигидроксид	2-8	?	Тошнота, диарея	?

Влияние Селамера на липидный спектр крови



Прием Селамерекса помимо снижения уровня фосфора, улучшает липидный профиль: снижает уровень общего холестерина и уровень ЛПНП

Efficacy and safety of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic pediatric patients with chronic kidney disease

Sahar Fathallah-Shaykh¹ · Dorota Drozd² · Joseph Flynn³ · Randall Jenkins⁴ · Katherine Wesseling-Perry⁵ · Sarah J. Swartz⁶ · Craig Wong⁷ · Beverly Accomando⁸ · Gerald F. Cox^{8,9} · Bradley A. Warady¹⁰

Received: 11 April 2017 / Revised: 8 August 2017 / Accepted: 10 August 2017
© IPNA 2017

Abstract

Background Treatment for hyperphosphatemia in chronic kidney disease (CKD) involves dietary control of phosphorus intake, dialysis, and treatment with oral phosphate binders, none of which were approved by the Federal Food and Drug Administration in pediatric patients at the time of this study. **Methods** This was a phase 2, multicenter study (NCT01574326) with a 2-week, randomized, placebo-controlled, fixed-dose period (FDP) followed by a 6-month, single-arm, open-label, dose-titration period (DTP), with the aim to evaluate the safety and efficacy of sevelamer carbonate (SC) in hyperphosphatemic pediatric patients with CKD. Following a 2–4 week screening phase, pediatric patients with a serum

phosphorus level higher than age-appropriate levels were randomized to receive either SC or placebo as powder/tablets in 0.4–1.6 g doses, based on body surface area. The primary efficacy outcome was the change in serum phosphorus from baseline to end of the FDP in the SC versus placebo arms (analysis of covariance). The secondary outcome was mean change in serum phosphorus from baseline to end of DTP by treatment group and overall. Treatment-emergent/serious adverse events (AEs) were recorded.

Results Of 101 enrolled patients (29 centers), 66 completed the study. The majority of patients were adolescents (74%; mean age 14.1 years) and on dialysis (77%). Renal transplant was the main reason for discontinuation. SC significantly reduced serum phosphorus from baseline levels (7.16 mg/dL) during the FDP compared to placebo (least square mean difference = 0.90 mg/dL, $p = 0.001$) and during the DTP (–1.18 mg/dL, $p < 0.0001$). The safety and tolerability of SC and placebo were similar during the FDP, with patients in both groups reporting mild/moderate gastrointestinal AEs during the DTP. **Conclusions** Sevelamer carbonate significantly lowered serum phosphorus levels in hyperphosphatemic children with CKD, with no serious safety concerns identified.

Keywords Chronic kidney disease · Hyperphosphatemia · Pediatric patients · Sevelamer carbonate · Phosphate binder

Introduction

Advanced chronic kidney disease (CKD) is associated with decreased phosphorus clearance due to a progressive loss of functioning nephrons responsible for maintaining phosphorus homeostasis, resulting in hyperphosphatemia. Failure to control hyperphosphatemia may be associated with increased morbidity and mortality due to secondary hyperparathyroidism

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00467-017-3787-0>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Bradley A. Warady
bwarady@cmh.edu

- ¹ University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA
- ² Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
- ³ Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA
- ⁴ Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA
- ⁵ University of California, Los Angeles, CA, USA
- ⁶ Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
- ⁷ University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM, USA
- ⁸ Sanofi, Cambridge, MA, USA
- ⁹ Present address: Editas Medicine, Cambridge, MA, USA
- ¹⁰ Children's Mercy Kansas City, 2401 Gilham Road, Kansas City, MO 64108, USA

Использование севеламера у детей

101 пациент, 66 завершили исследование (терапия прекращалась с трансплантацией почки) из 29 диализных центров средний возраст 14 лет.

2 недели терапии севеламер/плацебо, далее открытое исследование – севеламер у всех пациентов – 28 недель. Снижение фосфора в группе севеламера карбоната. Нежелательные эффекты не отличались в группе плацебо и препарата.

СЕВЕЛАМЕР – НОВАЯ ФОРМА ВЫПУСКА

Селамерекс, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь*:

- Снижает лекарственную нагрузку (1 саше = 3 таблетка)
- Единственный ФСП на рынке РФ, который может применяться у детей с 6-и лет
- Не увеличивает водную нагрузку, на растворение 1 пакетика требуется около 60 мл воды (что значительно меньше, чем требуется на заживание таблетки)
- Показан пациентам как получающих заместительную почечную терапию диализом, так и додиализным пациентам



Спасибо за внимание!

