

«Декабрьские встречи»

XIV Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа

Зеленогорск, 11.12.2022

# Новые возможности терапии ХБП-МКН

**Есяян А.М.**

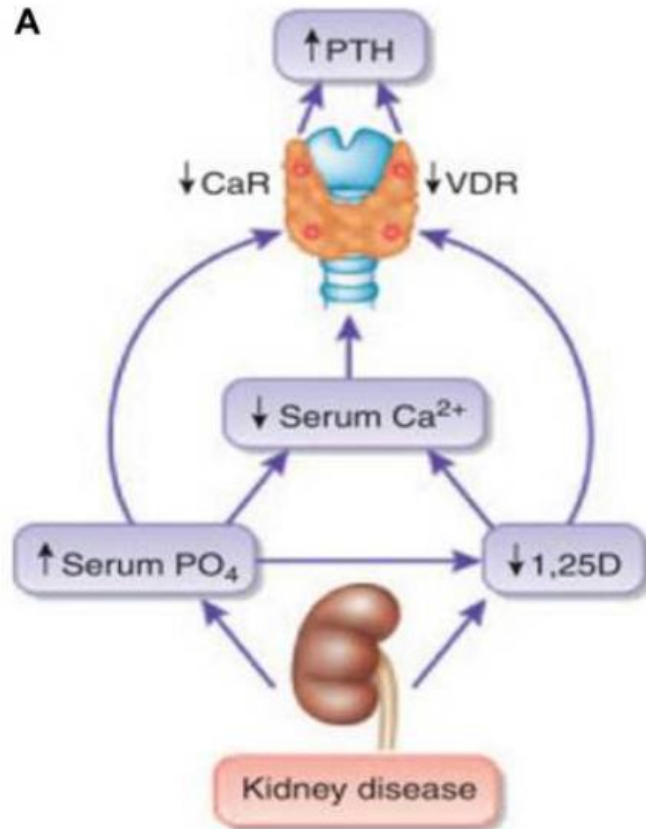
*зав.кафедрой нефрологии и диализа*

*ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова*

*Главный нефролог МЗ РФ по СЗФО*

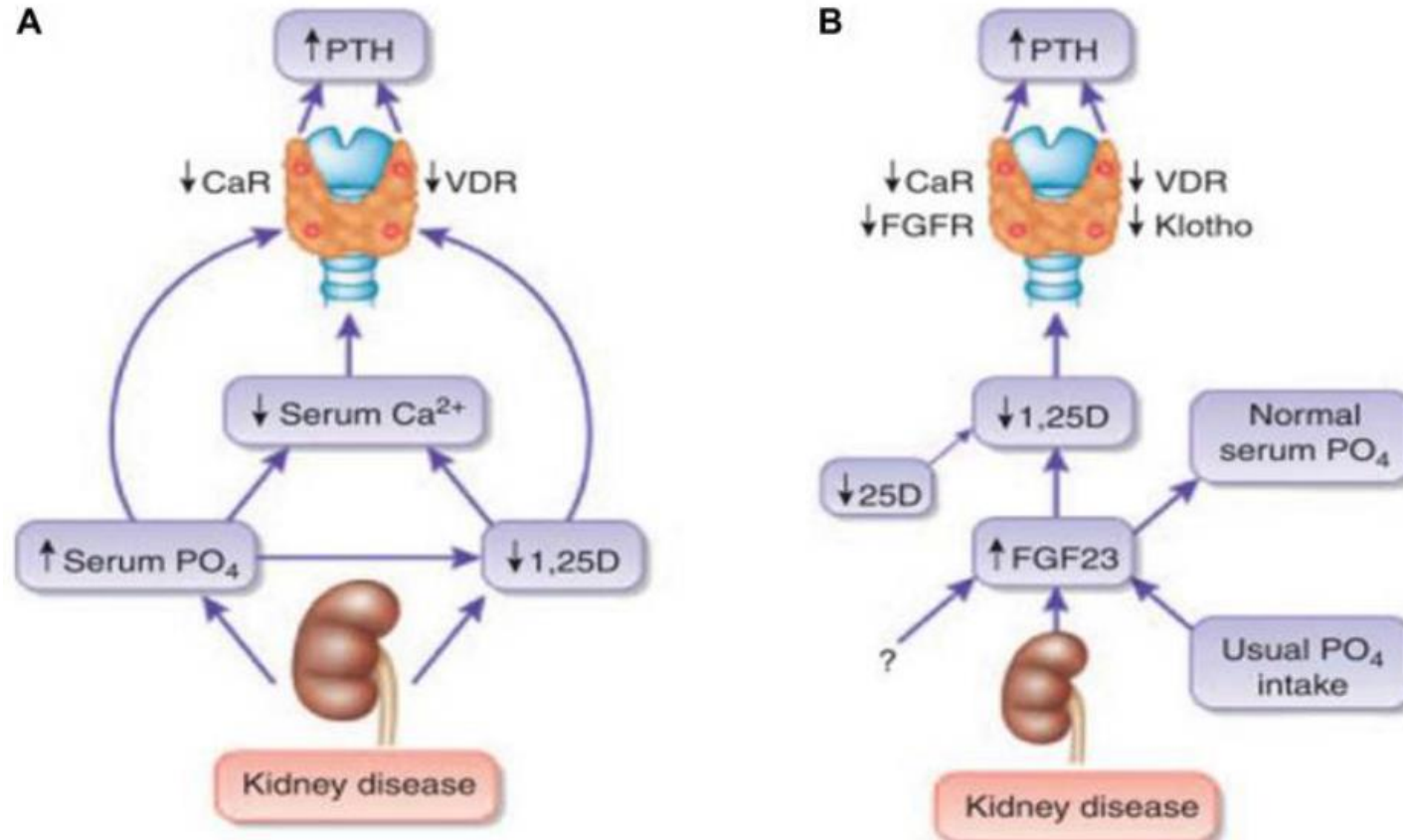
*Санкт-Петербург*

# Эволюция представлений о патогенезе ХБП-МКН



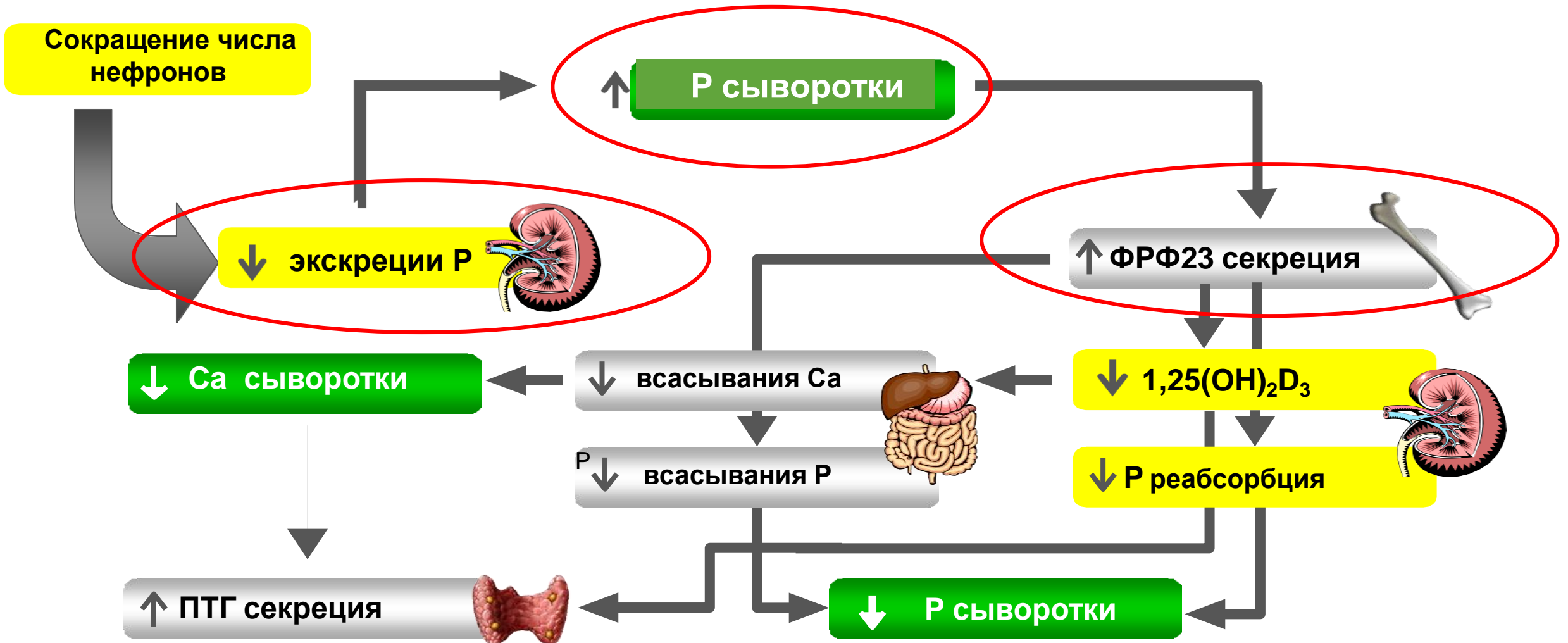
**(A)** Традиционные представления о механизмах вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) при прогрессирующей ХБП

# Эволюция представлений о патогенезе ХБП-МКН



- (A)** Традиционные представления о механизмах вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) при прогрессирующей ХБП
- (B)** Обновленные представления о механизмах, запускающих ВГПТ при ХБП, указывая на центральную роль ФРФ23

# Патогенез ХБП-МКН (фосфат-центрическая парадигма)



Impact of longer term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS

Marcelo Barreto Lopes<sup>1</sup>, Angelo Karaboyas<sup>1</sup>, Brian Bieber<sup>1</sup>, Ronald L. Pisoni<sup>1</sup>, Sebastian Walpen<sup>2</sup>, Masafumi Fukagawa<sup>3</sup>, Anders Christensson<sup>4</sup>, Pieter Evenepoel<sup>5,6</sup>, Marisa Pegoraro<sup>7</sup>, Bruce M. Robinson<sup>1</sup> and Roberto Pecoits-Filho<sup>1</sup>

## DOPPS 4-6 (2009-2018)

### Гиперфосфатемия:

### влияние на ССЗ и смертность

## Комбинированные **КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ** (n=17 414)

### MACE 3P (Major Adverse Cardiovascular Events)



СС летальность

или



Инфаркт миокарда

или



Инсульт

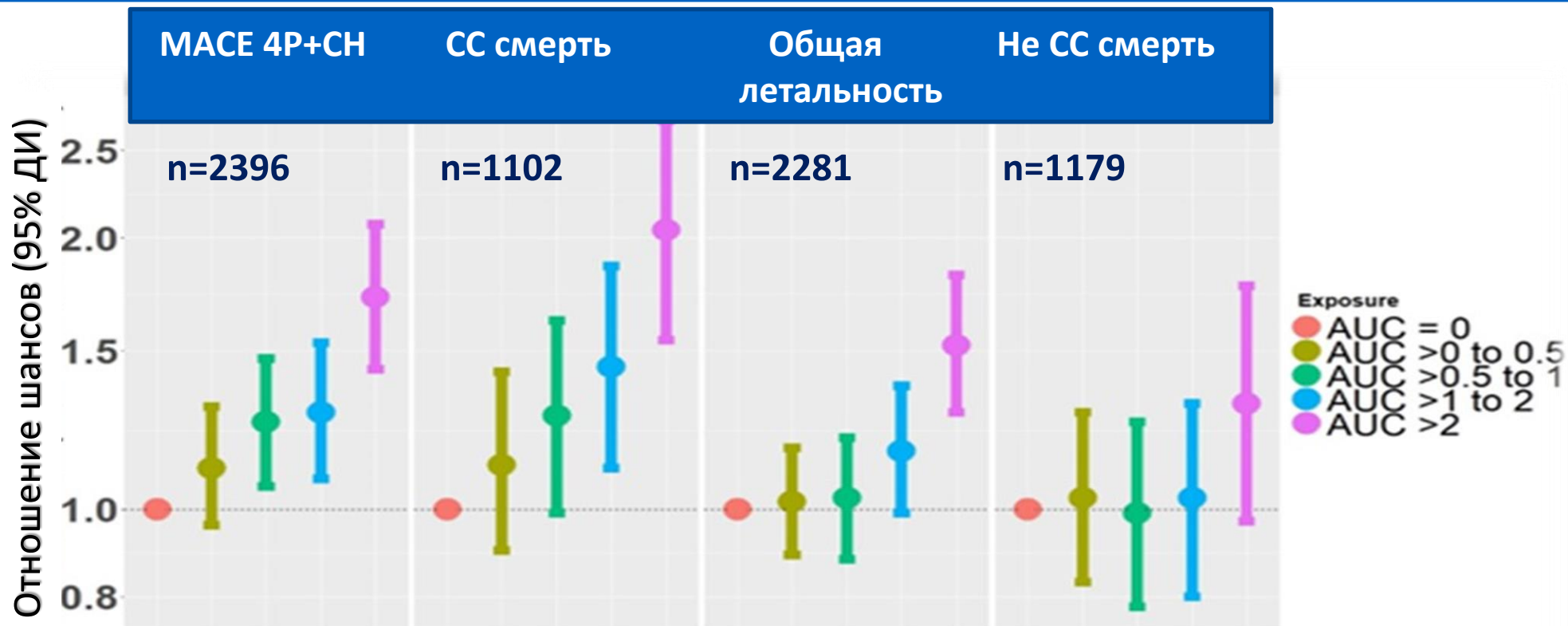
MACE 4P +

Госпитализации по поводу  
нестабильной стенокардии

MACE 4P + ХСН

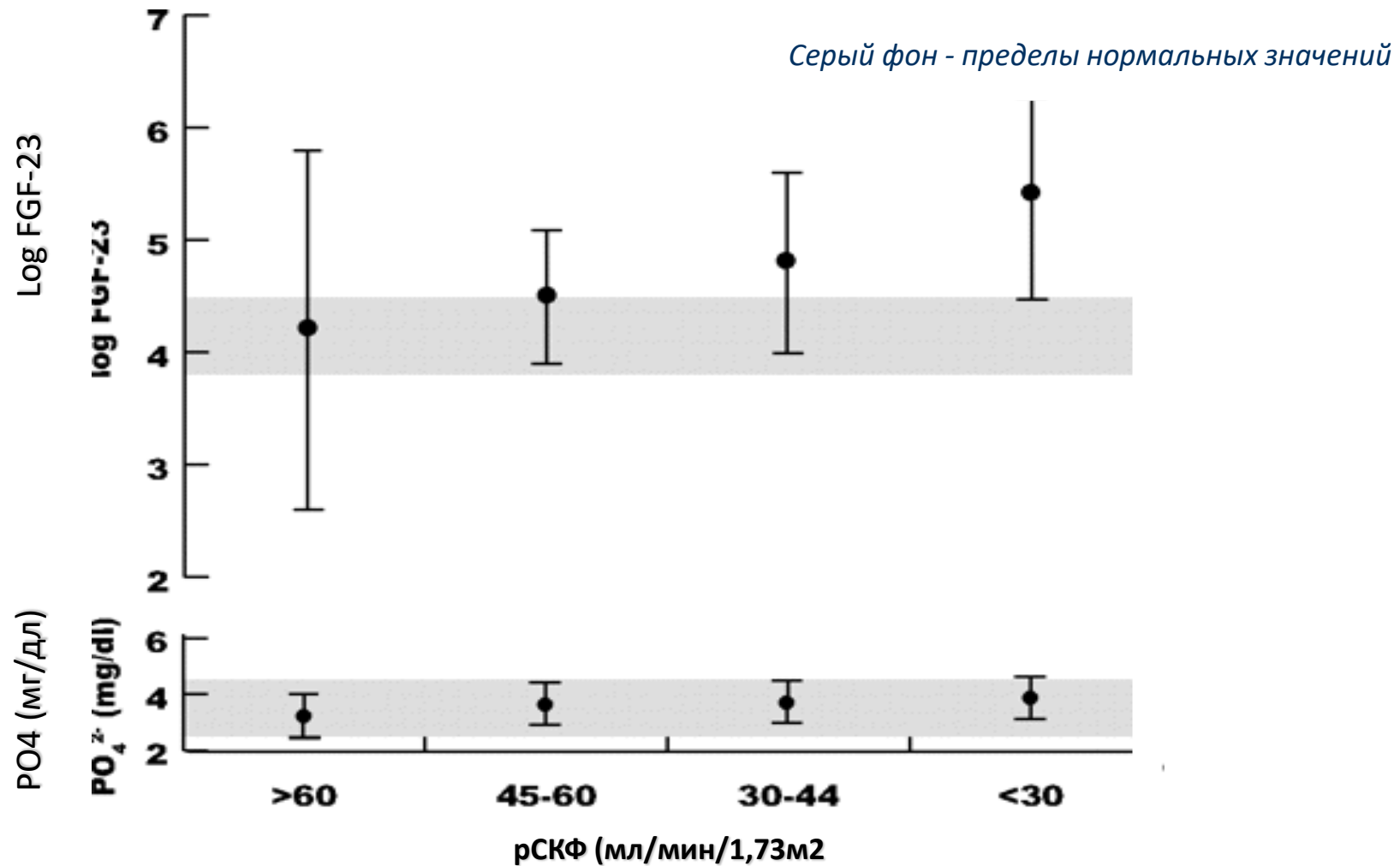
# Гиперфосфатемия:

влияние на ССЗ и СС и общую летальность (**DOPPS 4-6**)



**Взаимосвязь среднемесячной AUC фосфора с MACE 4P+ XCH, сердечно-сосудистой смертностью (первичная конечная точка), смертностью от всех причин и смертностью без сердечно-сосудистых причин. Всего 17 414 наблюдений**

# Средняя концентрация log ФРФ23 и фосфата в зависимости от СКФ



# Почечные эффекты ФРФ23

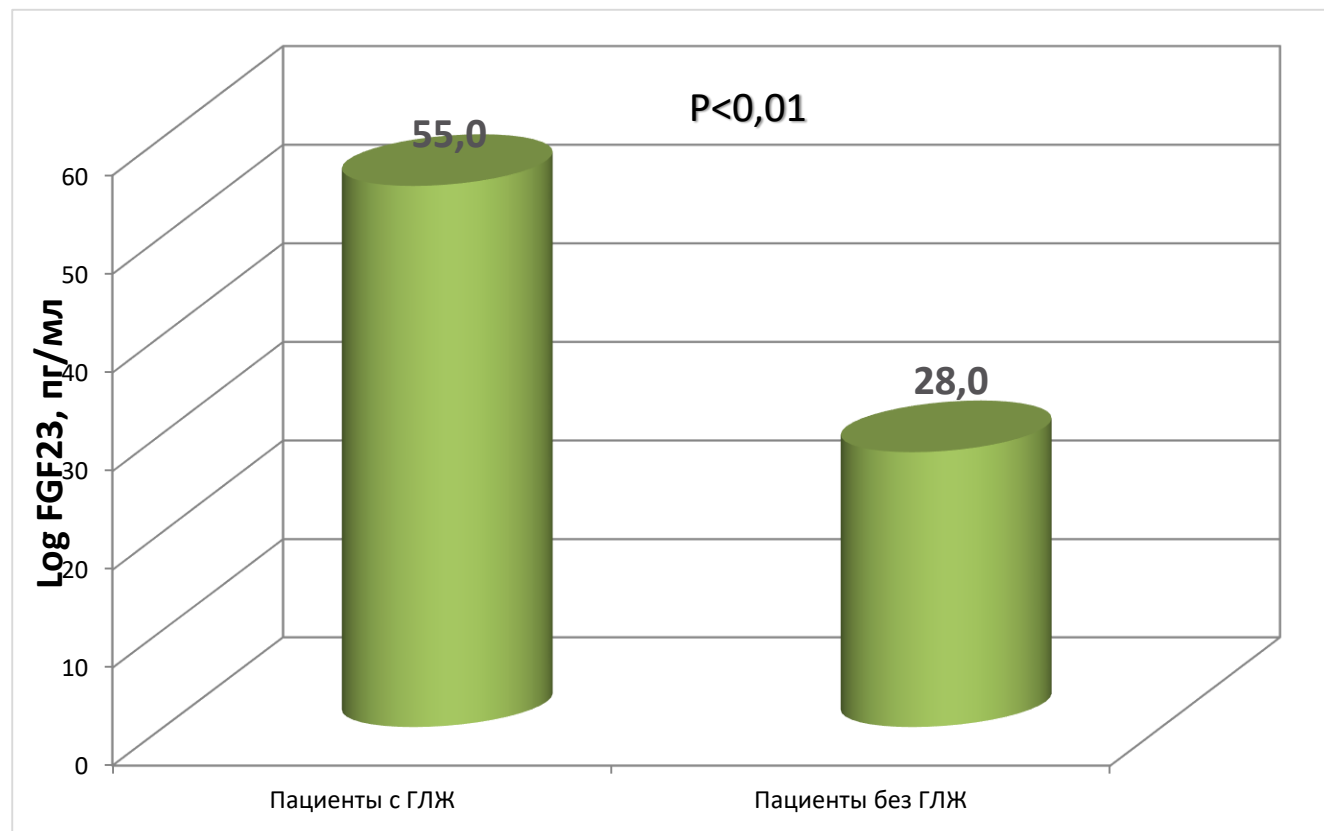
- Уровни ФРФ23 прогрессивно повышаются по мере снижения функции почек с целью поддержания гомеостаза фосфатов
- ФРФ23 усиливает фосфатурию через рецептор FGF (FGFR) 1/klotho-опосредованную активацию внеклеточных сигналов, регулируемых киназами (ERK) 1/2, что приводит к подавлению натрий-фосфатных котранспортеров *NaPi2a* и *NaPi2c* ( Isakova et al., 2011)
- ФРФ23 подавляет синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почках путем ингибирования  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) и стимуляции 24-гидроксилазы (CYP24A1), что приводит к снижению всасывания фосфатов в кишечнике ( Musgrove and Wolf, 2020)



## Кардиальные эффекты FGF23

- Интактный ФРФ23 индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов *in vitro* и ГЛЖ у грызунов *посредством* FGFR4-опосредованной активации сигнального пути кальцинейрин/ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT) без участия кофактора  $\alpha$ -Klotho, то есть ФРФ23 может самостоятельно влиять на миокард (Faul et al., 2011; Grabner et al., 2015)
- Это важно, т.к. по мере прогрессирования почечной дисфункции уровень  $\alpha$ -Klotho в почках снижается

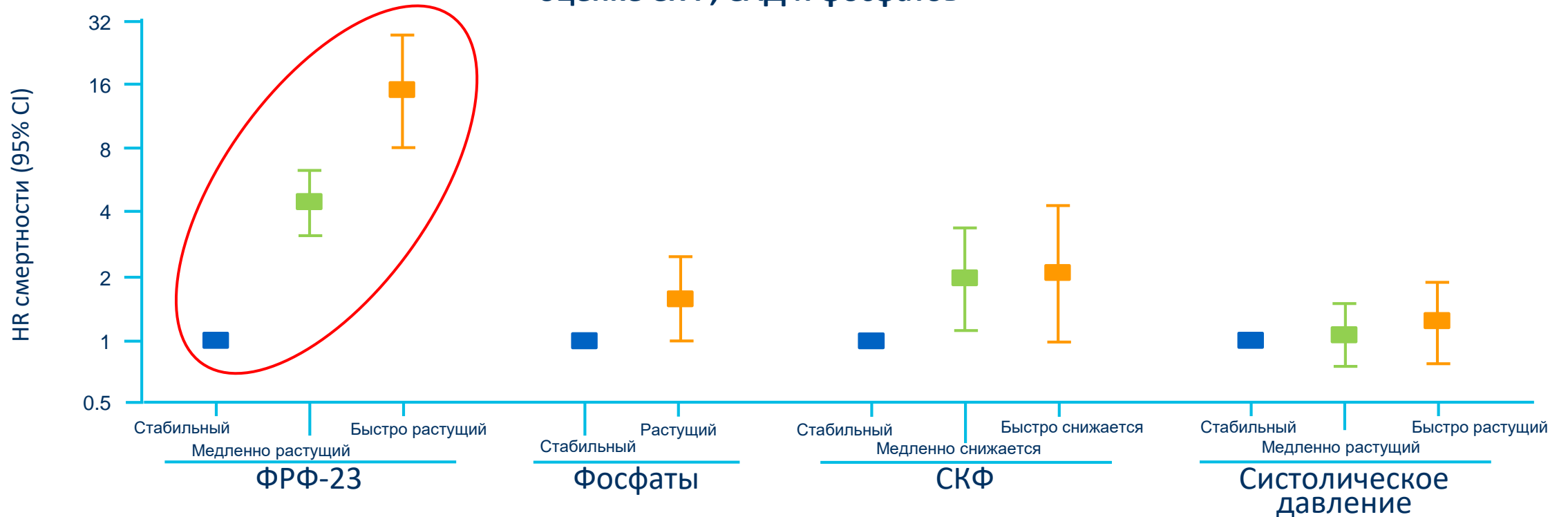
## ГЛЖ и уровень ФРФ23 у пациентов на диализе



Уровень ФРФ23 у диализных пациентов с наличием или отсутствием ГЛЖ

# Связь между повышением уровня ФРФ-23 и риском смерти у пациентов с ХБП

Сравнение рисков смертности по изменению уровня FGF-23, оценке СКФ, САД и фосфатов



Сравнение групп с повышенного риска с группами наименьшего риска показывает, что быстро растущие уровни ФРФ-23 указывают на самый высокий риск смерти

# Подходы к коррекции ХБП-МКН

## Препараты витамина D и активаторы рецепторов витамина D (VDR)

Кальцимитетики снижают ПТГ путем связывания с кальций-чувствительным рецептором

Фосфат-биндеры и ограничения в диете направлены на абсорбцию фосфора в кишечнике



Препараты витамина D ингибируют синтез и секрецию ПТГ

Препараты витамина D увеличивают абсорбцию фосфора и кальция в кишечнике

# Подходы к терапии гиперфосфатемии

1. Диетический контроль
2. Диализное удаление фосфора
3. Лекарственная терапия

# Диетический контроль

## **Продукты с высоким содержанием фосфора в обычном рационе:**

- мясо и рыба, орехи, цельнозерновые продукты, бобовые, сыр и все они содержат много необходимых питательных веществ
- пациентам с ХБП может быть сложно избегать продуктов, богатых фосфором
- с другой стороны, недоедание – серьезная проблема в популяции пациентов с ХБП
- важное значение имеет биодоступность фосфора в продуктах питания

## Биодоступность фосфора в зависимости от пищевого источника

Источник	Растительные	Животные	Неорганические добавки
Пищевые продукты	<ul style="list-style-type: none"><li>• Злаки</li><li>• Бобовые</li><li>• Орехи</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Мясо</li><li>• Сыры</li><li>• Рыба</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Газировки</li><li>• Обработанные продукты (фаст-фуд)</li><li>• Консервы</li></ul>
Биодоступность	30-50%	60-90%	90-100%

## Удаление фосфора на диализе

- Фосфор – низкомолекулярное вещество, но по сути ведет себя как средняя молекула, имеет отрицательный заряд
- Результат – уменьшение диализного клиренса
- Уровни фосфора в сыворотке выходят на плато в более поздние сроки сеанса диализа
- Увеличение частоты диализа до 5 или 6 раз в неделю может быть фактором дополнительного удаления фосфора
- Быстрое нарастание концентрации фосфора в сыворотке через 2-3 часа после завершения сеанса диализа (rebound эффект)



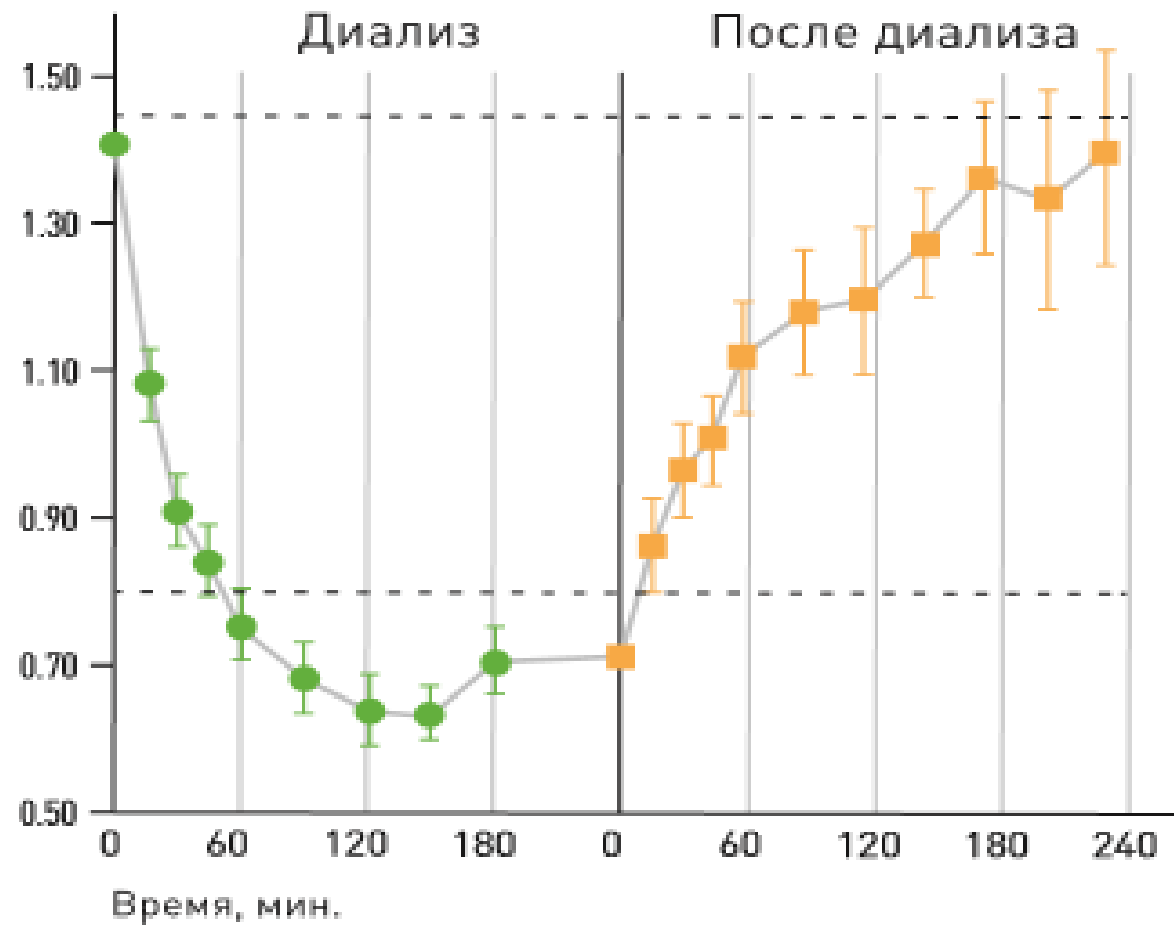
# Сравнительная эффективность по удалению фосфора при различных видах диализа

Вид диализа	Частота и длительность	Удаление фосфора (мг/нед.)
Обычный ГД	3 × 4 ч	1572 ± 366
Расширенный ГД	3 × 5 ч	3400 ± 647
Короткий ежедневный ГД	6 × 3 ч	2452 ± 720
<b>Ночной ежедневный ГД</b>	<b>6 × 6-8 ч</b>	<b>8000 ± 2800</b>
ПАПД	24,0 ч	2790 ± 1022
АПД, ССРД	18,5 ± 7,3 ч	2739 ± 1042

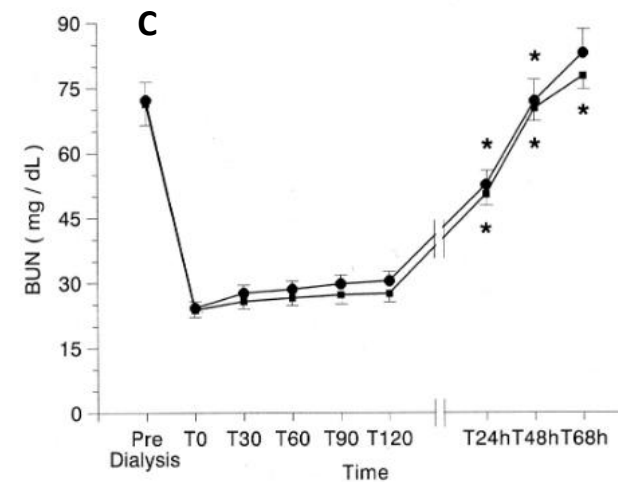
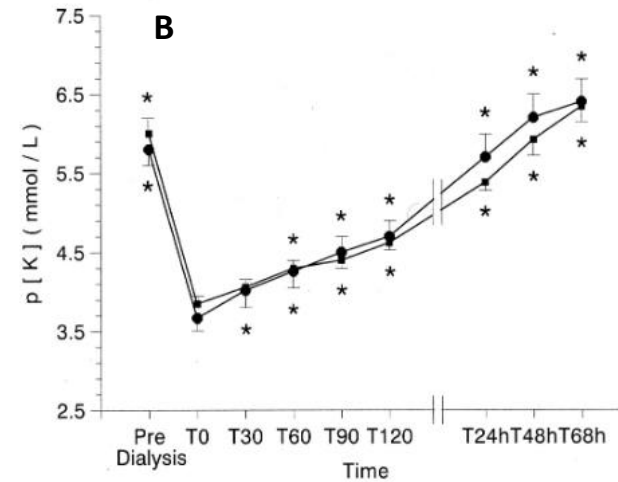
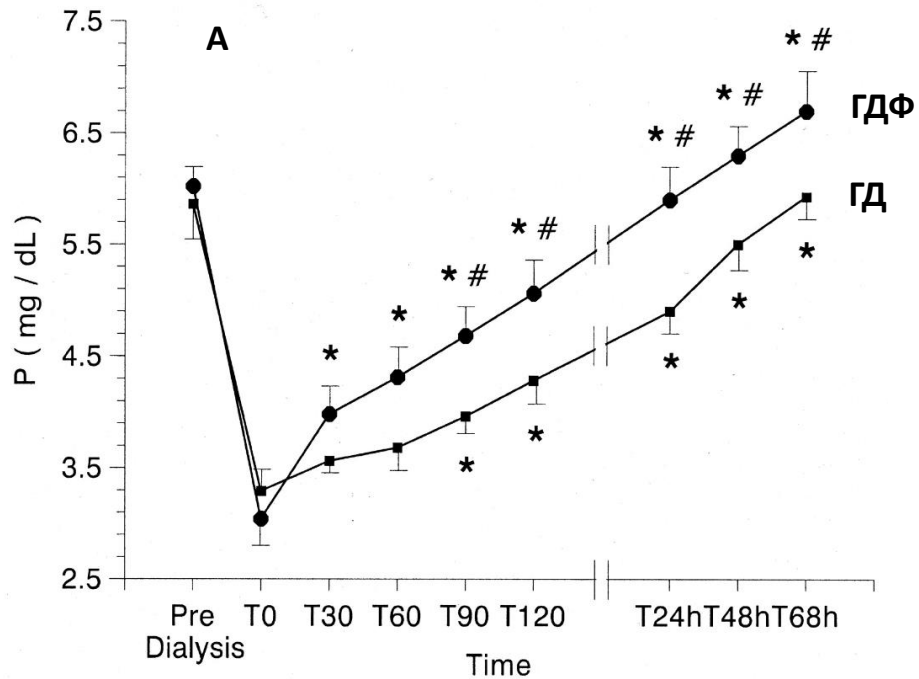
**Норма потребления фосфора на диализе ~ 900 мг (X 7 = 6300 мг/нед)**

АПД, автоматизированный ПД; ПАПД, постоянный амбулаторный ПД; ССРД, аппаратный ПД (циклер); ГД, гемодиализ; ПД, перитонеальный диализ

## Динамика концентрации фосфора во время и после сеанса диализа (rebound эффект)



# Динамика концентраций Рн (А), калия (В), мочевины (С) до, после и через 68 часов после сеанса диализа

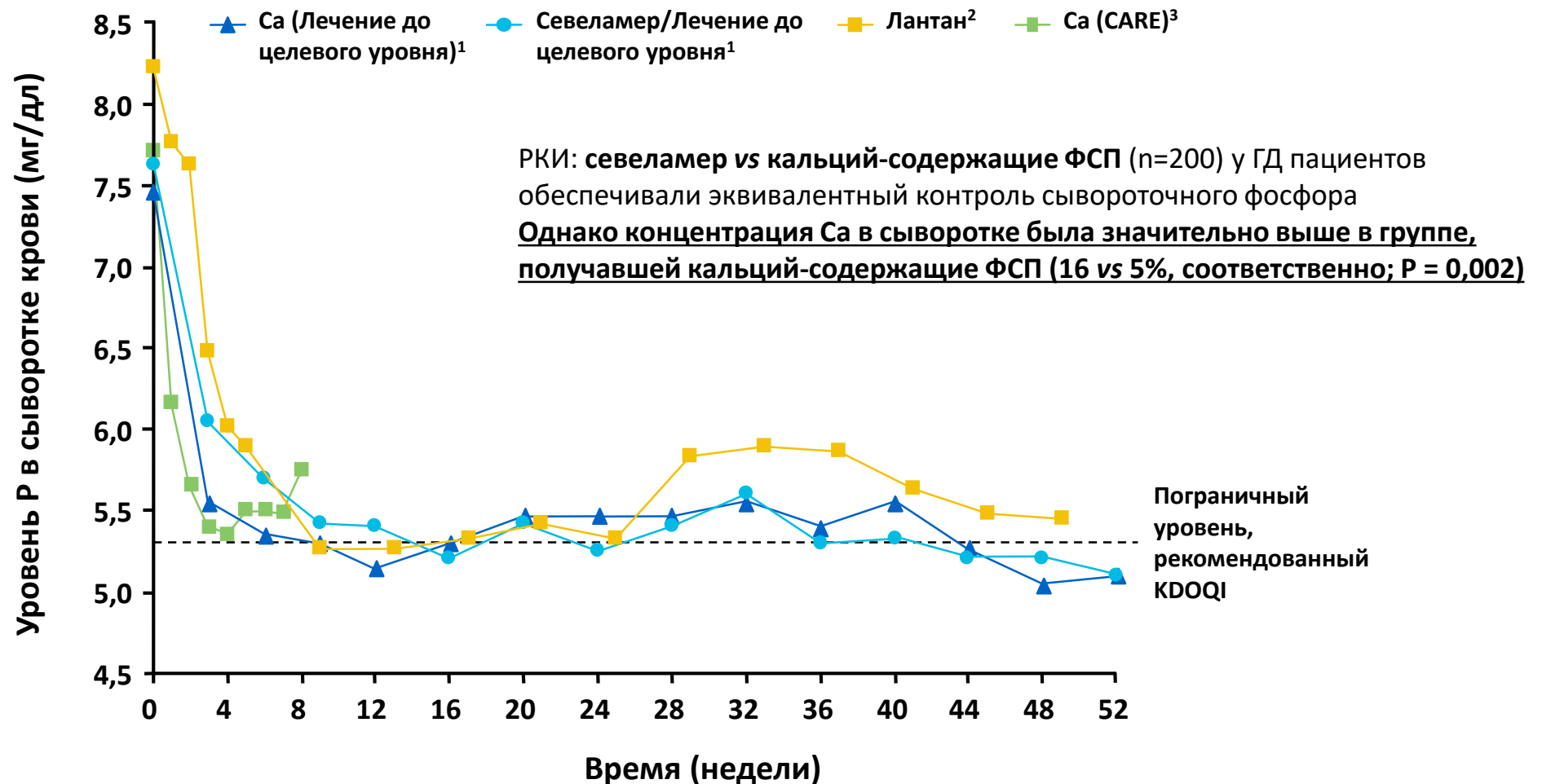


Рн сыворотки (P) до диализа, в конце (T0) и в интервале от 30 минут до 68 ч. после бикарбонатного диализа (HD) и мягкой гемодиализации (HDF). \*P<0,05 по сравнению с T0; #P<0,05 по сравнению с HD.

## Сравнительная характеристика различных ФСП при ХБП

ФСП	Положительные свойства	Отрицательные свойства
Са-содержащие: ацетат кальция, карбонат кальция, цитрат кальция	Повышают уровень кальция; могут исправить гипокальциемию; бюджетные; умеренное количество таблеток	Гиперкальциемия СС кальцификация
На основе севеламера <b>Севеламера карбонат</b> Севеламера гидрохлорид	Не абсорбируется Потенциально ниже риск кальцификации сосудов Снижают ЛНП Коррекция метаболического ацидоза (карбонат)	ЖКТ НЯ Большое к-во таблеток ( <b>саше 2,4 г = 3 т</b> ) Стоимость Связывает жирорастворимые витамины Метаболический ацидоз (гидрохлорид)
Fe-содержащие: <b>Комплекс оксигидроксида железа</b>	Меньшее к-во таблеток Минимальная абсорбция Большая эффективность Повышение перистальтики ЖКТ (полезно для пациентов с запорами и пациентов на ПД)	ЖКТ НЯ Стоимость
Fe-содержащие: Цитрат железа	Не уступает севеламеру, хорошо переносится положительный эффект при ренальной анемии	Абсорбция с потенциальным повышением уровня железа
Лантана карбонат	В 2 раза эффективнее кальций содержащих ФСП и севеламера	Высокая стоимость Абсорбция с потенциальным накоплением в тканях Тошнота Трудно жевать

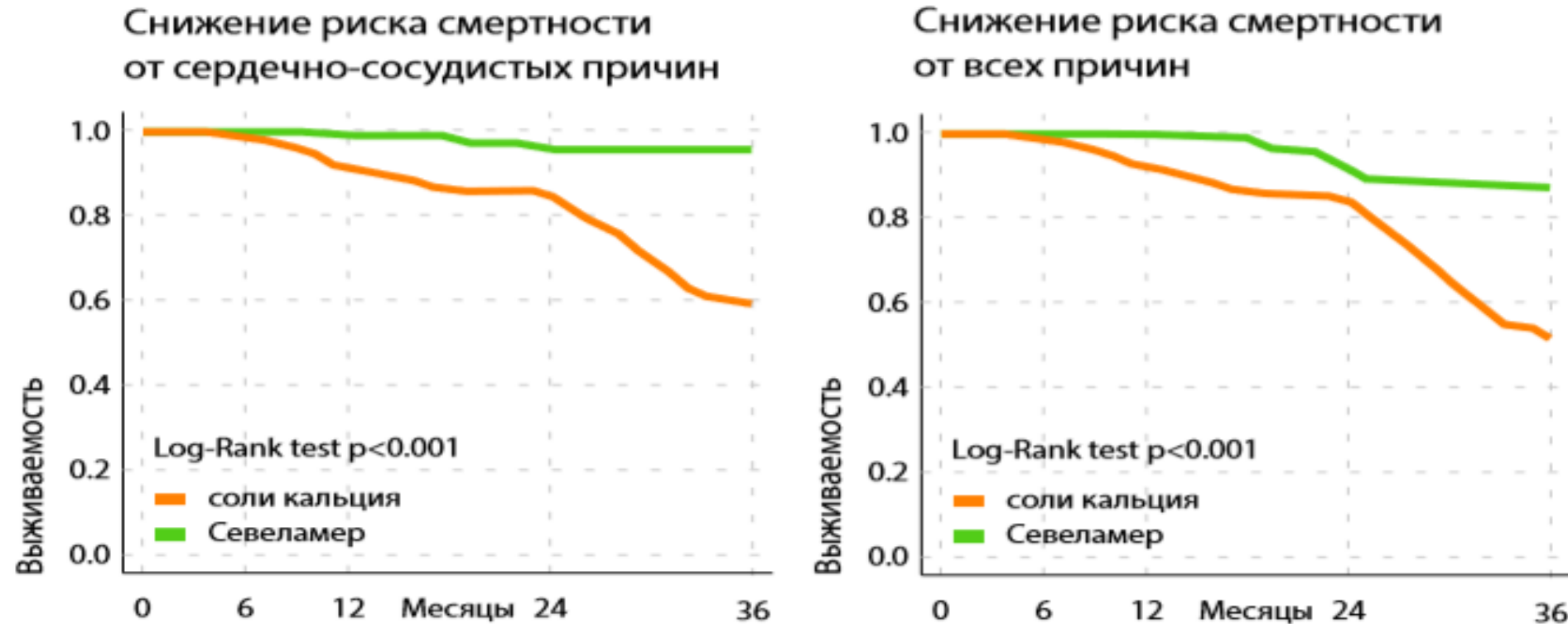
# Фосфат-связывающие препараты одинаково эффективны по степени снижения фосфора у пациентов с ХБП



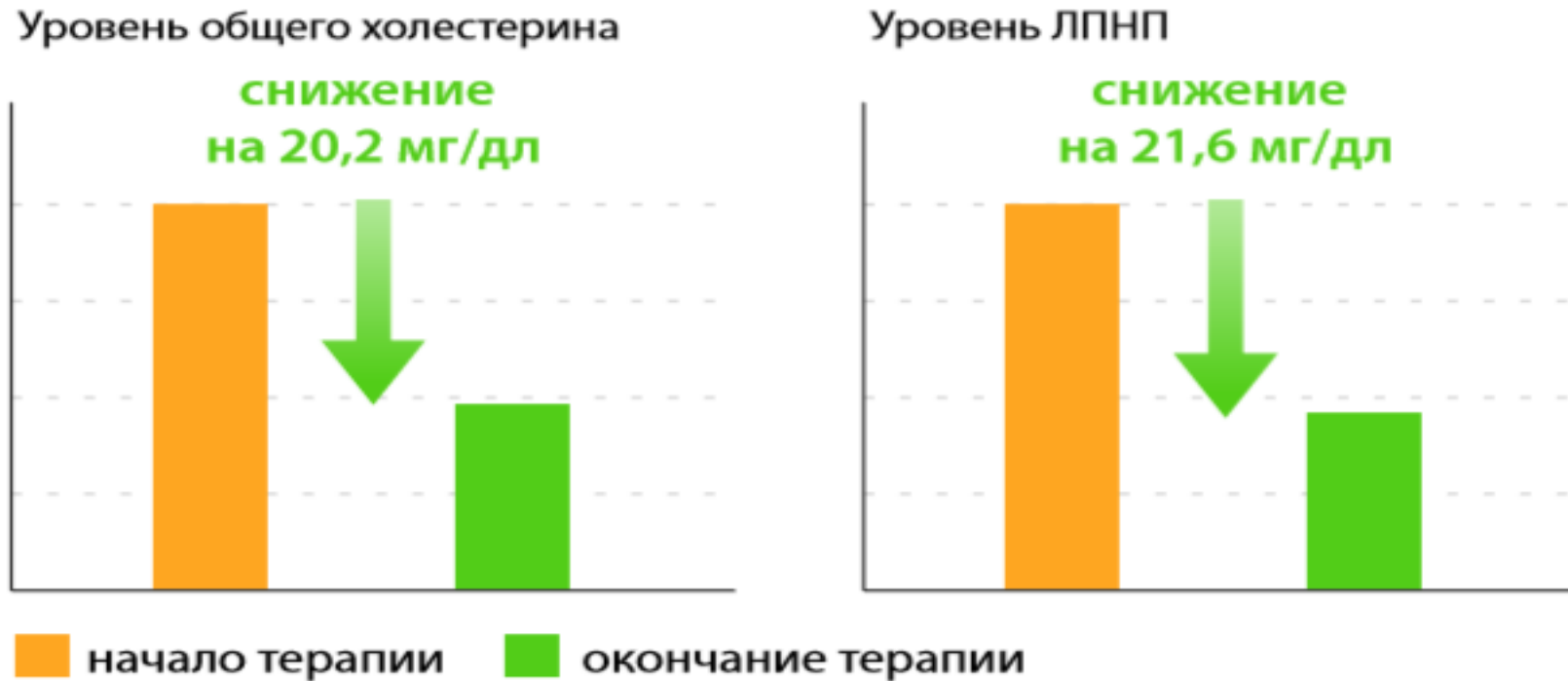
1. Chertow G, et al. Kidney Int 2002;62:245–252; 2. Hutchison A, et al. Nephron Clin Pract. 2006;102:c61-71;  
3. Qunibi W, et al. Kidney Int 2004;65:1914–1926.

# Многоцентровое проспективное РКИ

Выживаемость пациентов на диализе, принимавших Са-содержащие или Са-несодержащие (севеламер) ФСП (N=466)

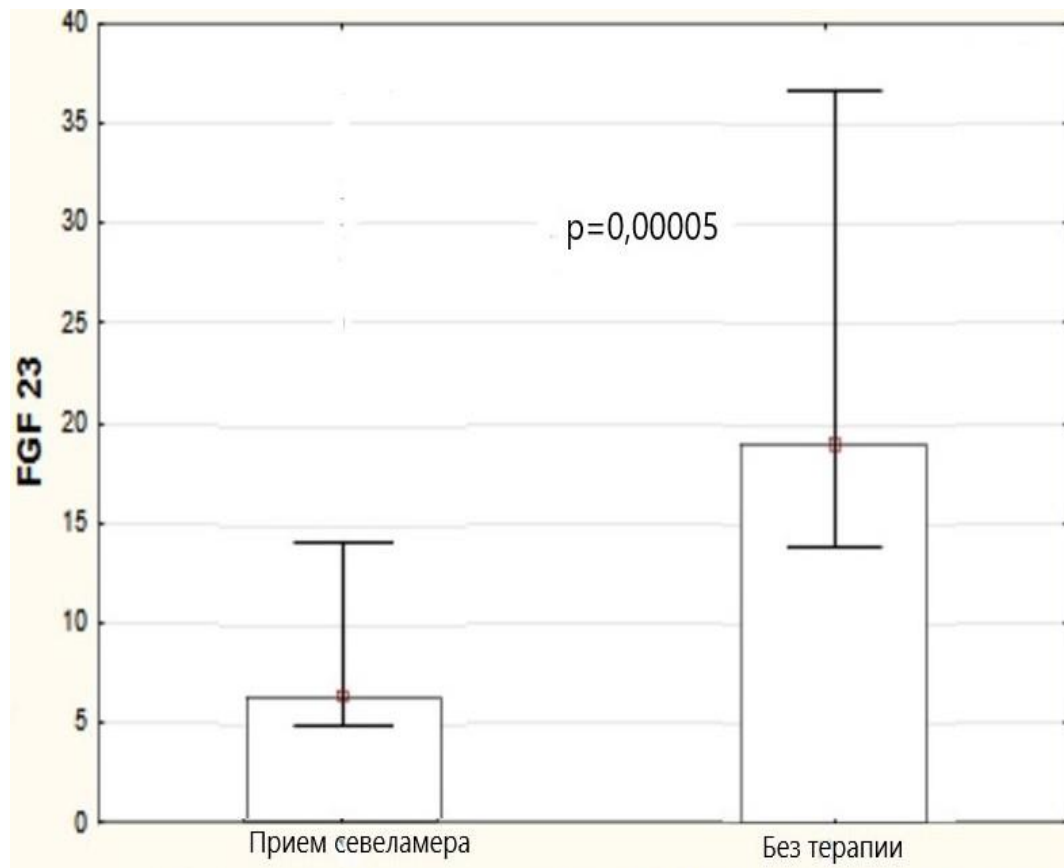


## Влияние Севеламера на липидный спектр крови



**Прием Селамерекса (в отличие от кальций содержащих фосфат-биндеров) улучшает липидный профиль: снижает уровень общего холестерина и уровень ЛПНП**

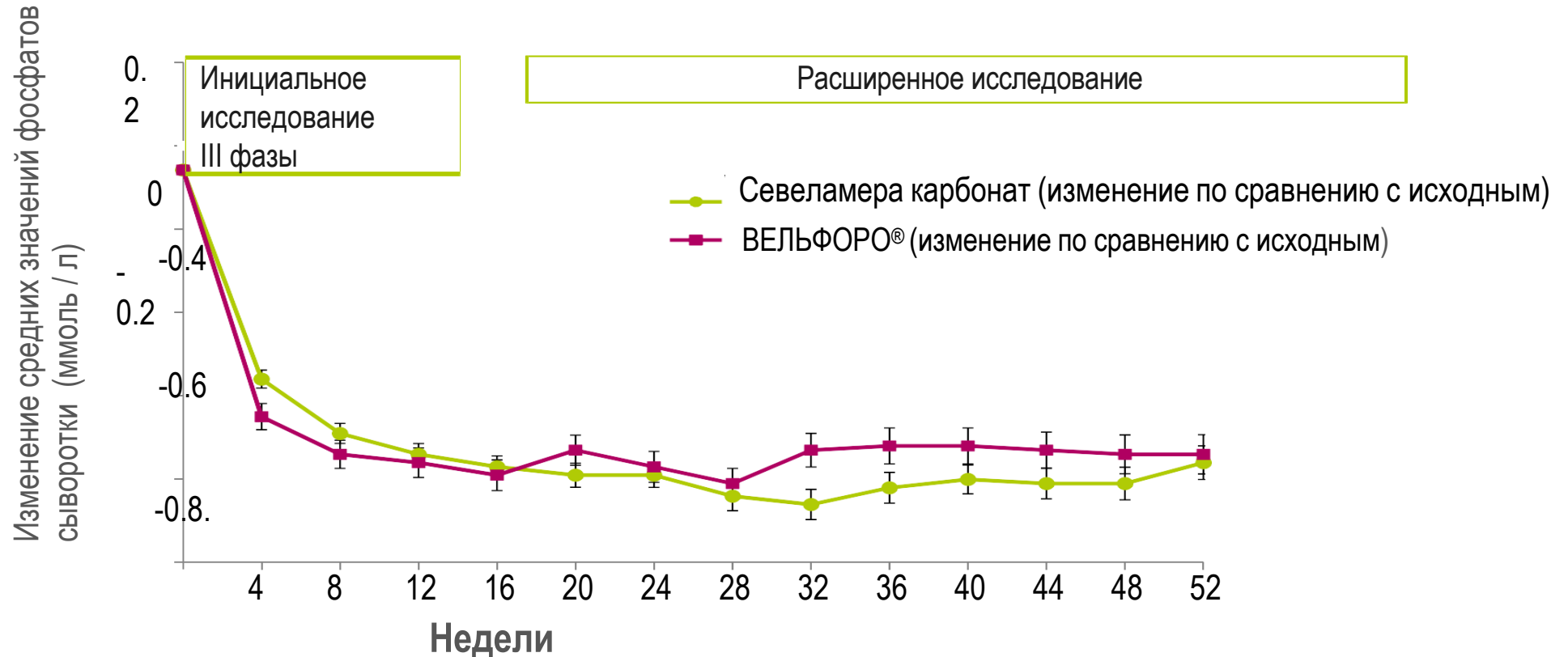
## Сравнительная характеристика уровня ФРФ23 у лиц получающих и не получающих ФСП



А.М. Есян, А.Р. Ринд «Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе - акцент на коррекцию гиперфосфатемии»  
//Медицинский Совет.-2020.-№14.-С. 64-69



# Контроль уровня фосфатов сыворотки крови при приеме СЕВЕЛАМЕРА КАРБОНАТА или ОКСИГИДРОКСИДА ЖЕЛЕЗА



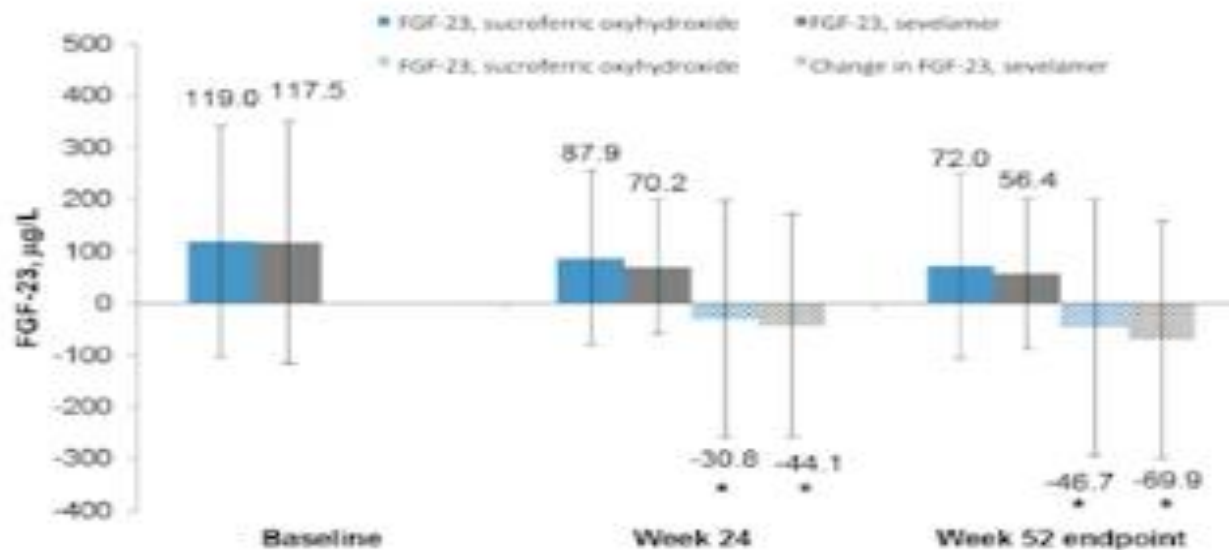
Floege J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015;**30**(6):1037-1046.

# Достоверное снижение уровня ФРФ23 сыворотки крови через 1 год лечения ОКСИГИДРОКСИДОМ ЖЕЛЕЗА или СЕВЕЛАМЕРОМ

## Phase III study<sup>1</sup>

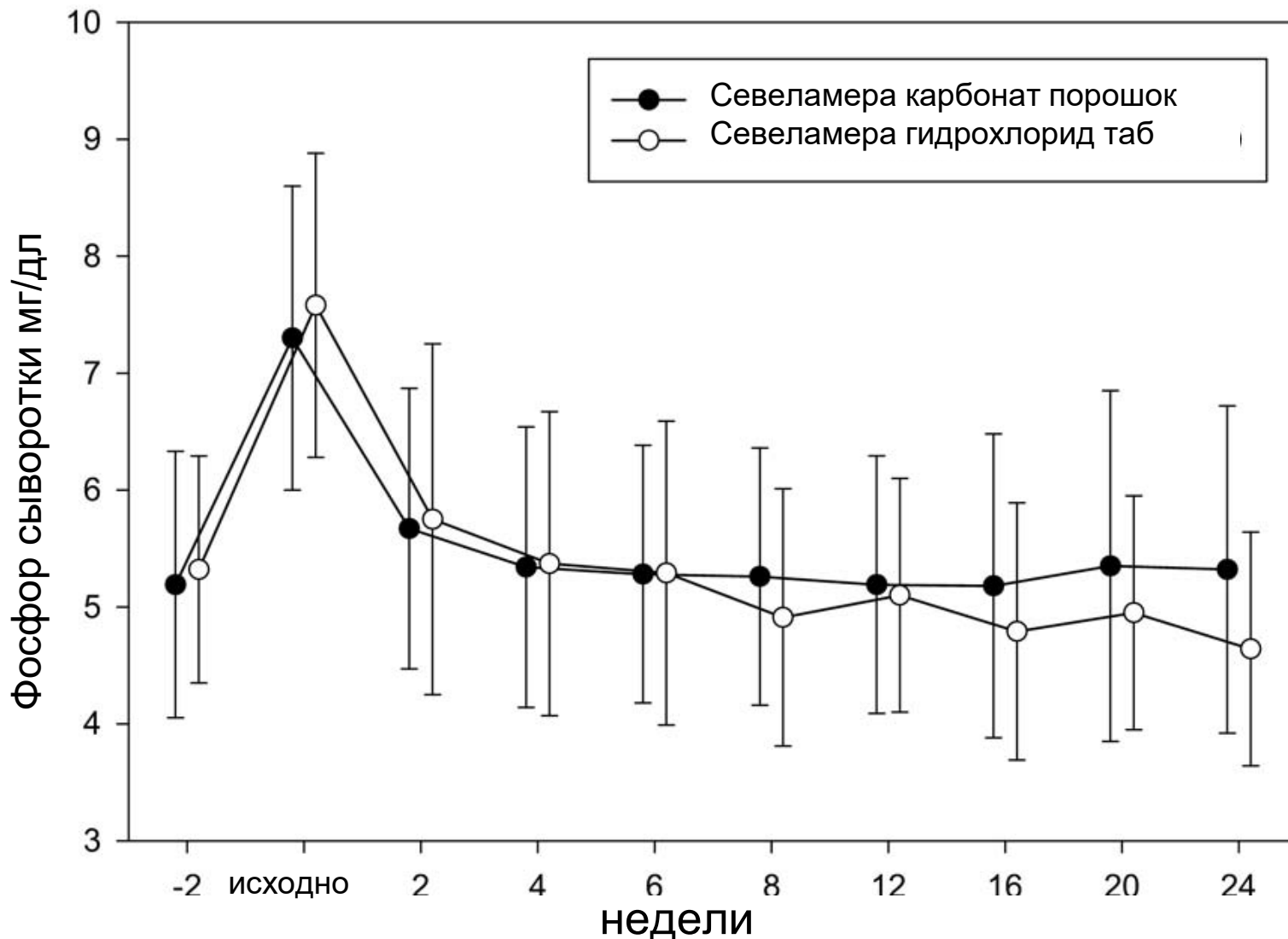
Serum FGF-23 decreased from baseline over 1 year in both sucroferric oxyhydroxide and sevelamer treatment groups

- Integrated analysis of mean (SD) serum FGF-23 concentrations and change from baseline over 1 year (SS; n=1,055)



\*Significant change from baseline.  
FGF-23=fibroblast growth factor 23; SD=standard deviation; SS=safety set.  
1. Ketteler M et al. ISN-WCN 2015; Poster

# Сравнение эффективности севеламера карбоната в порошке 1 р/день и севеламера гидрохлорида в таблетках 3р/день



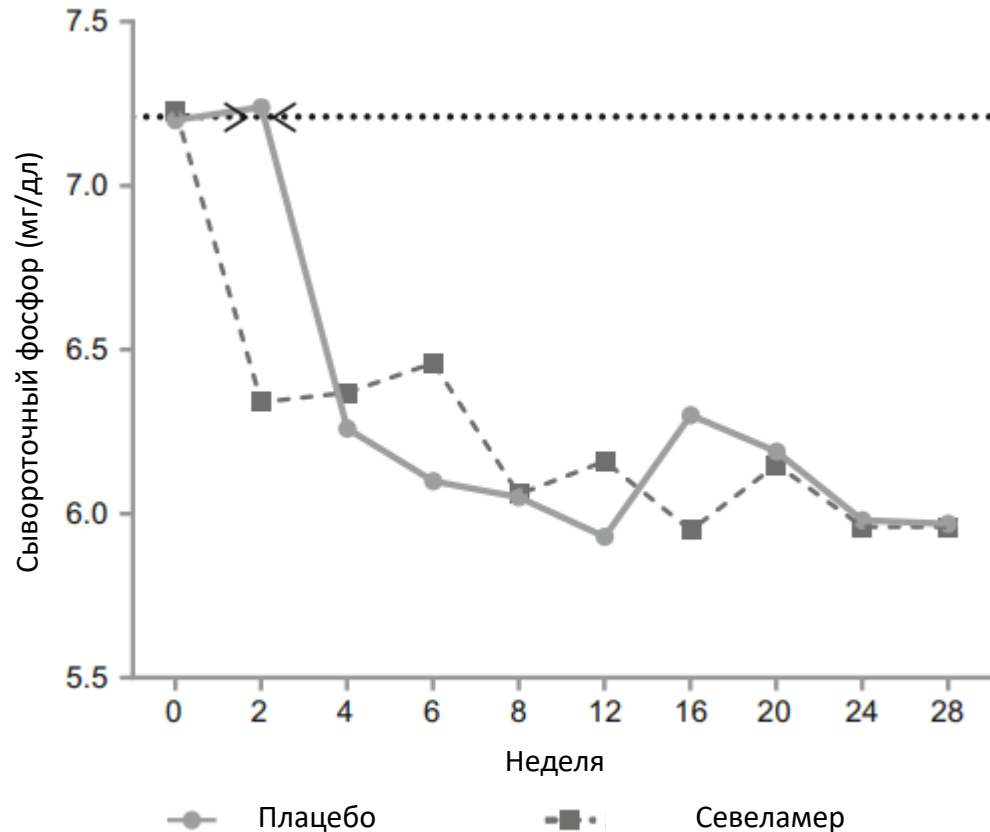
Открытое мультицентровое РКИ

1 группа: севеламера карбонат в порошке 2,4 г 1 р/день (n=144, к 24-й нед n=93)

2 группа: севеламера гидрохлорид в таб 0,8 г 3 р/сут (n=73, к 24-й n=63)

	1 группа	2 группа
Р исх мг/дл	7,3±1,3	7,6±1,3
ΔР мг/дл*	-2,0±1,8	-2,9±1,3
целевой Р	54%	64%
Δ ЛПНП	-8,7%	-19,1%
Δ холестерин	-20,7%	-39,1%
тошнота/рвота	18/8%	4/1%

# Эффективность и безопасность севеламера карбоната у детей с гиперфосфатемией и хронической болезнью почек (2017)



Севеламер значительно снижал уровень фосфора в сыворотке по сравнению с исходным уровнем (7,16 мг/дл) как в период приема фиксированной дозы, так и в период титрования дозы (-1,18 мг/дл,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с плацебо (наименьшая квадратичная разность средних - 0,90 мг/дл,  $p = 0,001$ ).

# У САШЕ НЕТ ограничений в применении у больных имеющих лактазную недостаточность

## Разница в составе вспомогательных веществ



### Состав на одну таблетку

*Действующее вещество:* севеламера карбонат, в пересчете на сухое вещество – 800 мг;  
*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, цинка стеарат, кремния диоксид коллоидный;  
*состав оболочки:* опадрай 06А29148: гипромеллоза (15 мПа·с), гипромеллоза (5 мПа·с), диацилированные моноглицериды.



### 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая  
Авицел CL-611 (целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия (82-89 % : 11-12 %))  
Ароматизатор лимонный  
Ароматизатор апельсиновый  
Сукралоза  
Краситель железа оксид желтый (Е 172)

# Новые механизмы контроля фосфатов

## 2 пути всасывания фосфатов в кишечнике:

### 1. Трансцеллюлярно (активно)

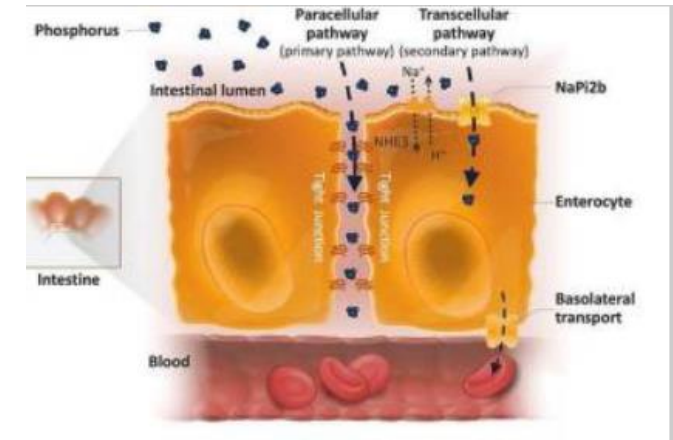
**ЕОS789** – ингибитор котранспортера фосфата натрия NaPi-2b, PiT-1 и PiT-2, показал обнадеживающие результаты у пациентов, на гемодиализе

Hill Gallant K.M., et al. *Kidney Int.* 2021;99:1225–1233

### 2. Парацеллюлярно (пассивно)

**Тенапанор** – ингибитор NHE3 в желудочно-кишечном тракте. Ингибирование NHE3 блокирует парацеллюлярный транспорт фосфата

King A.J., et al. *Sci Transl Med.* 2018;10



# Подходы к коррекции ХБП-МКН

## Препараты витамина D и активаторы рецепторов витамина D (VDR)

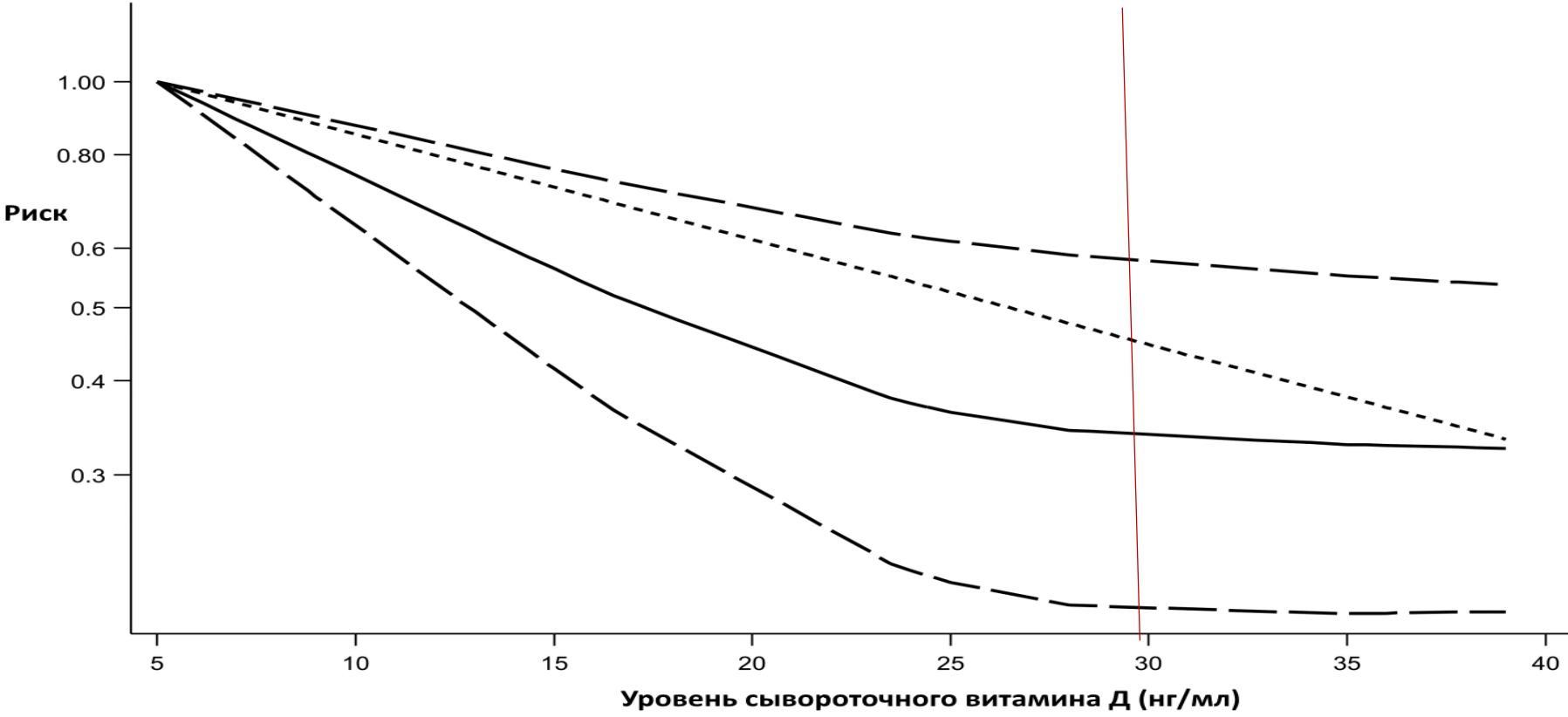
Кальцимиметики снижают ПТГ путем связывания с кальций-чувствительным рецептором

Фосфат-биндеры и ограничения в диете

направлены на абсорбцию фосфора в кишечнике



# Ассоциация между уровнем 25(OH)D в сыворотке и риском смерти от всех причин у пациентов с ХБП

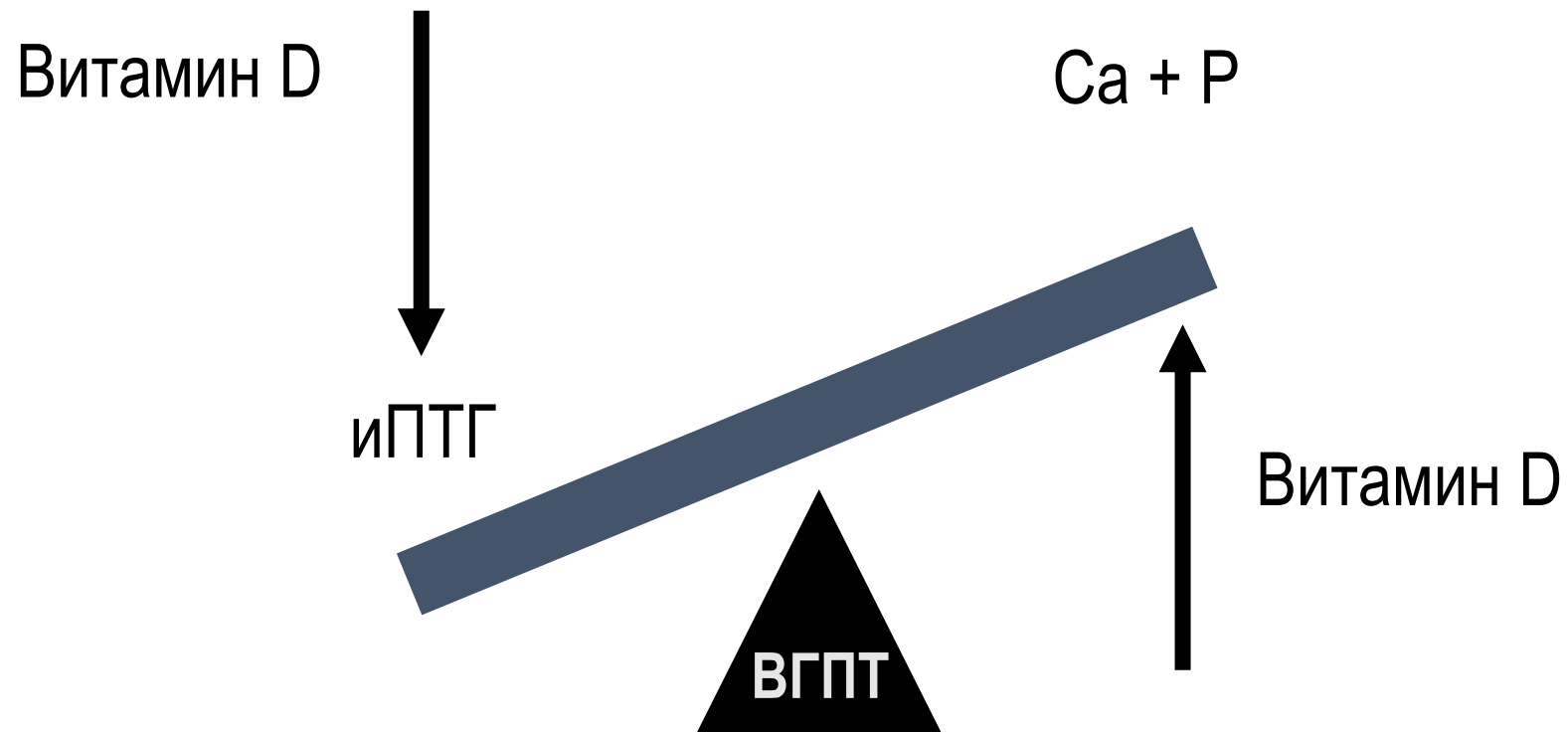




# Ограничения по терапии витамином D

- Витамин D
  - Гиперплазия околощитовидных желез приводит к снижению экспрессии рецепторов витамина D и рецепторов кальция, что может ограничить эффективность витамина D<sup>1</sup>
  - Гиперкальциемия и гиперфосфатемия
    - Высокий уровень фосфора увеличивает концентрацию ПТГ<sup>2</sup>
    - Риск кальцификации сосудов<sup>3,4</sup>

# Разнонаправленное действие витамина D на биохимические параметры ВГПТ



# Подходы к коррекции ХБП-МКН

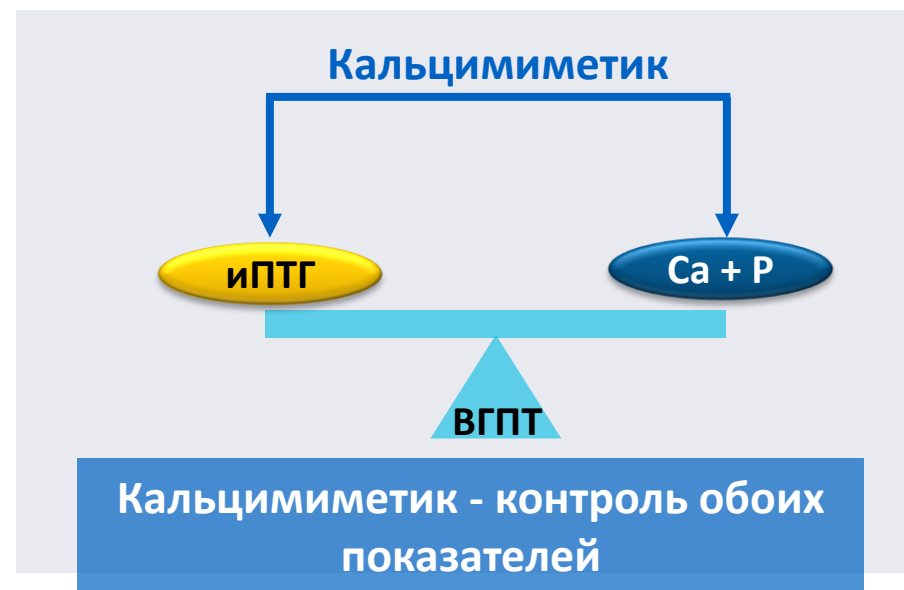
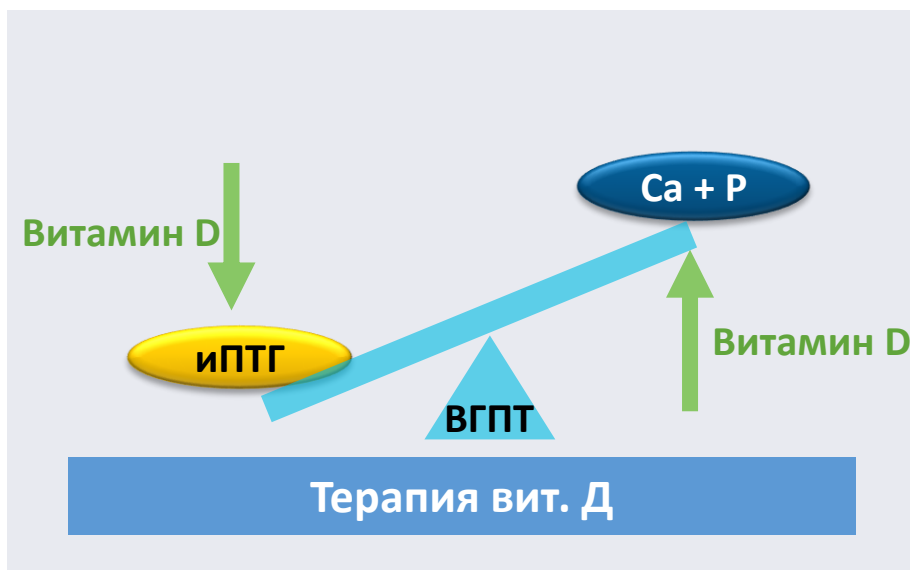
## Кальцимитетики

Кальцимитетики снижают ПТГ путем связывания с кальций-чувствительным рецептором

Фосфат-биндеры и ограничения в диете направлены на абсорбцию фосфора в кишечнике



# Кальцимитетик, в отличие от витамина D, способен одновременно снижать уровни ПТГ, Са и фосфора



# Парсабив эффективно снижает ПТГ независимо от исходных концентраций ПТГ



СРЕДНЕЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ иПТГ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ ЗНАЧЕНИЕМ  
ТОЛЬКО У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ Парсабив+ ВИТАМИН D И/ИЛИ ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ  
ПРЕПАРАТЫ\* (N = 509)

- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ < 600 пг/мл, составляла 15,0 мг.<sup>11</sup>
- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ от 600 пг/мл до ≤ 1000 пг/мл, составляла 21,4 мг.<sup>11</sup>
- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ > 1000 пг/мл, составляла 27,1 мг.<sup>11</sup>

\* при назначении














Объединенные результаты двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы длительностью 26 недель, в ходе которых выполнялось сравнение препарата Парсабив с плацебо у пациентов на гемодиализе, страдающих ХБП с уровнем иПТГ > 400 пг/мл и сСа в сыворотке ≥ 8,3 мг/дл (N = 1023). Пациенты в обеих группах лечения могли получать активные аналоги витамина D и/или фосфат-связывающие препараты. Средняя исходная концентрация иПТГ в группах, получавших Парсабив или плацебо, составляла 847 пг/мл и 836 пг/мл соответственно. Первичной конечной точкой в каждом исследовании была доля пациентов, у которых в период оценки эффективности (недели 20–27 включительно) средняя концентрация иПТГ снизилась более чем на 30% по сравнению с исходным значением.<sup>11,13</sup>

1. Martin KJ, Block GA, Cheng S, et al. Comparison of the efficacy and safety of intravenous (IV) etelcalcetide and oral cinacalcet in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. Poster presented at: the American Society of Nephrology Kidney Week; November 3-8, 2015; San Diego, CA. Abstract SA-PO1115.

2. Data on file, Amgen; [PTH Less Than 600 pg/mL During EAP H2H Post Hoc; 2015].

# Вместо заключения

# Эффекты различных классов препаратов на три основных маркера ВГПТ

Препарат	ПТГ	Ca	P	ФРФ23
<b>Вит D</b> (Альфакальцидол, Кальцитриол, Парикальцитол)				
<b>ФСП</b> (Ренагель, Селамерекс, Вельфоро 500)		 * / 		
<b>Кальцимитетик</b>				

 Снижает

 Повышает

 Не влияет

\* - только Ca-содержащие

**Благодарю за внимание!**