

АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМАТИКИ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ИЛИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

*Научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки-2023
в Санкт-Петербурге*

Ряснянский Владимир Юрьевич
Медицинский директор
Группа компаний НефроМед

10.03.2023

Лекция организована при поддержке компании CSLVifor.

Информация по лекарственному препарату компании CSLVifor предоставляется исключительно в рамках зарегистрированных в РФ показаний.

Мнение лектора может не совпадать с точкой зрения компании CSLVifor.

Продолжительность жизни различных животных и уровень фосфатов крови

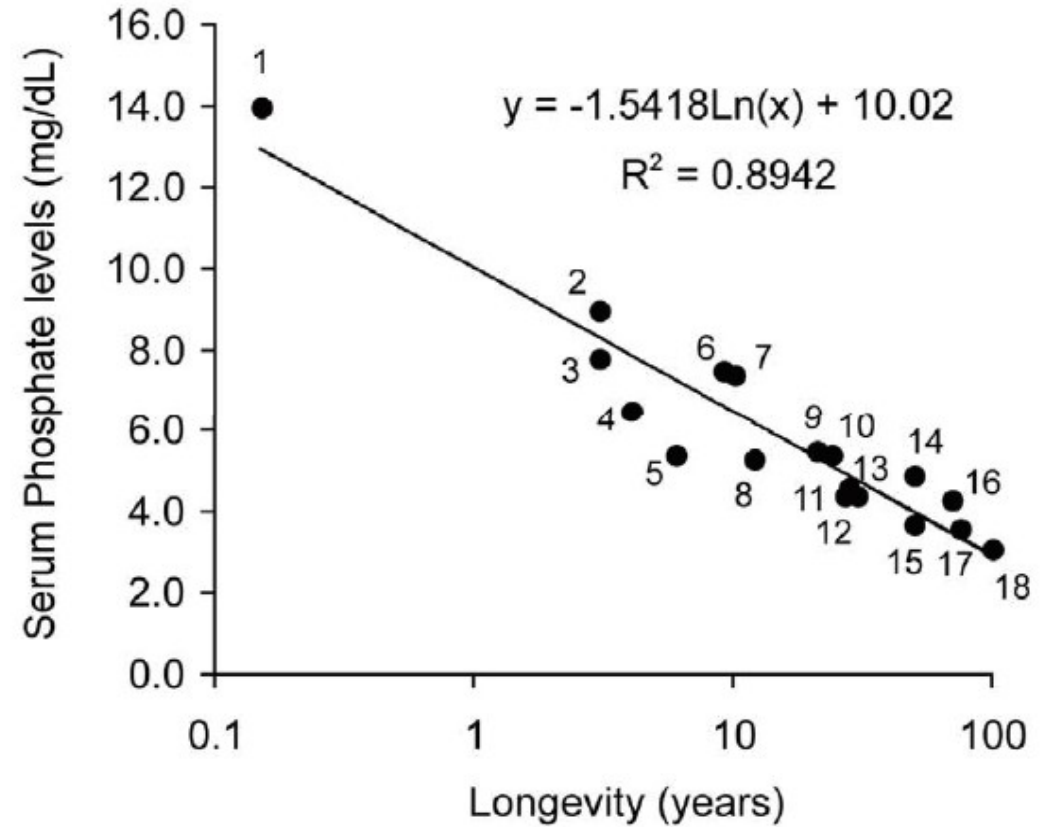


Fig. 2. Average life span of mammals is inversely correlated with serum phosphate levels²³⁾

1, *kl/kl* mouse; 2, mouse; 3, rat; 4, hamster; 5, gerbil; 6, nutria, 7, rabbit; 8, guinea pig; 9, sheep; 10, squirrel; 11, porcupine; 12, naked mole rat; 13, flying fox; 14, bear; 15, rhinoceros; 16, elephant; 17, human; 18, human (centenarian).

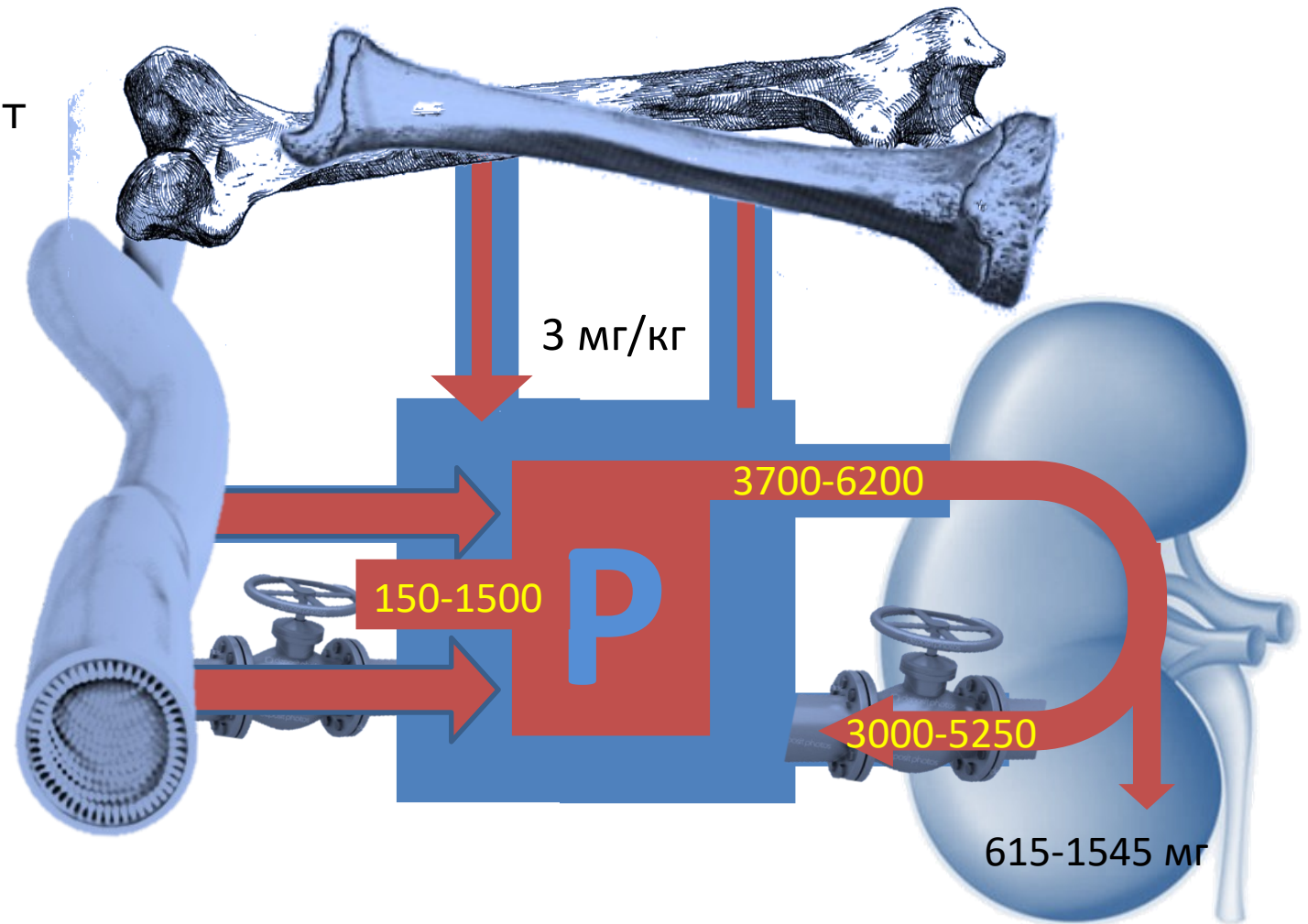


ПОСТУПЛЕНИЕ И ВЫВЕДЕНИЕ ФОСФАТОВ

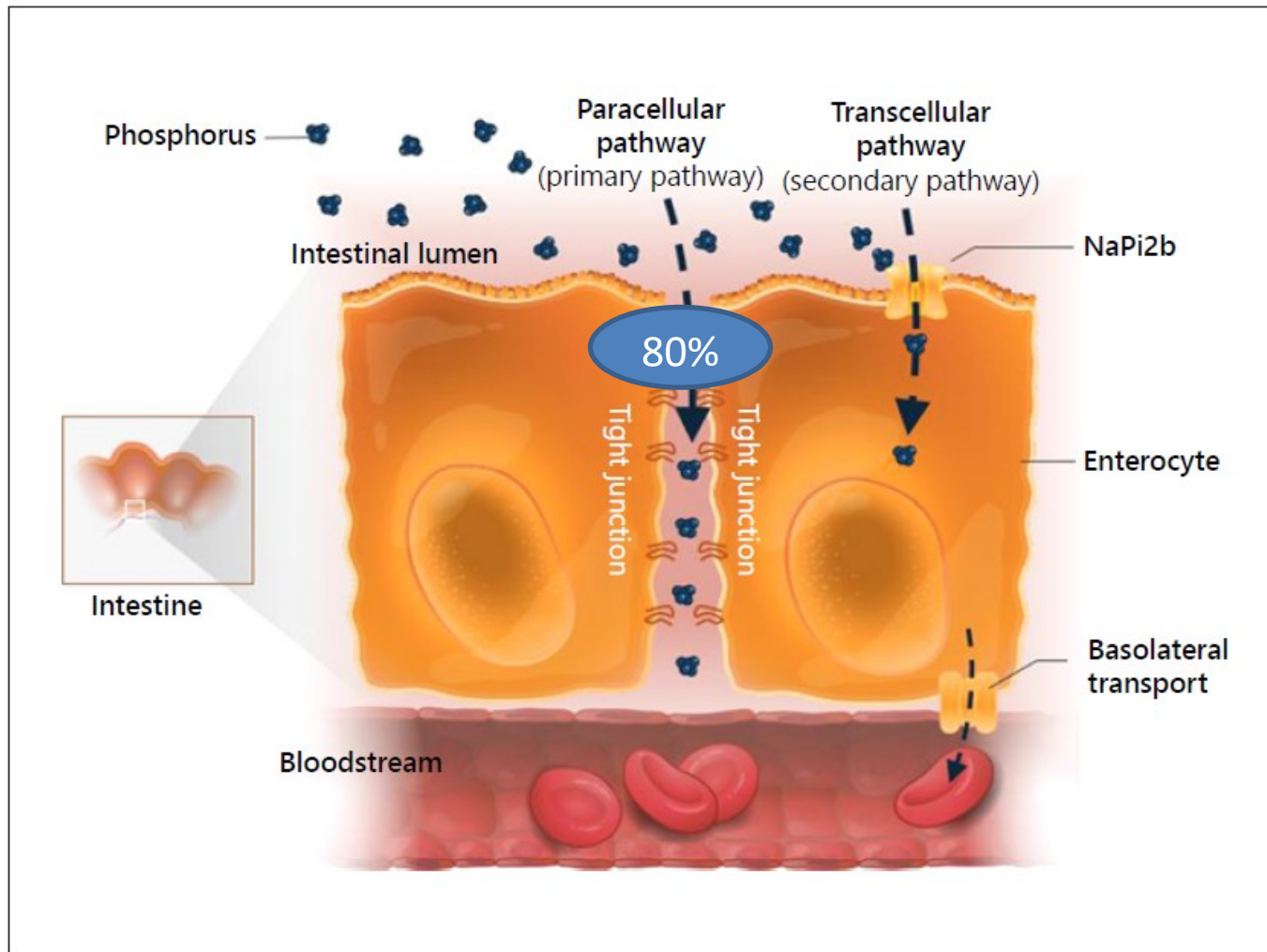
Кругооборот фосфора (мг) у человека

80% фосфора содержится в костной ткани
Оставшийся фосфор 45% (9% от общего)
находится в скелетной мускулатуре,
54.5% в висцеральных органах, 0.5%
во внеклеточной жидкости (0,025% от
общего)

1. Широкий диапазон регуляции на уровне абсорбции и выведения
2. Большой пассаж через почки с реабсорбцией
3. Роль обмена мягких тканей в количественном отношении не известна



Основной механизм поступления в кишечнике - парацеллюлярный



1. Поступление и выведение фосфатов

1. Стенка кишечника – условный барьер для регуляции поступления фосфора
2. Основной способ выведения - почки
3. Основные регуляторные механизмы действуют через почки
4. Костная ткань - важнейший буфер



РОЛЬ ФОСФАТОВ В РАЗВИТИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

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)

(Received for publication September 14, 1928)

3. The calcium level in the blood is markedly but *gradually* elevated by parathormone injections. The extent of this elevation varies in different individuals, and is more marked when the patient is on a high calcium diet.

4. Parathormone administration *abruptly* increases the urinary phosphorus excretion without affecting the fecal excretion. Following cessation of parathormone administration, the urinary phosphorus excretion *rapidly* falls to a level below that found before the administration. These changes are more rapid than those produced in the calcium metabolism, and greater than can be explained by a theoretical calculation of the phosphorus liberated with calcium and nitrogen.

5. The phosphorus level in the blood is primarily lowered by parathormone. If, however, the serum calcium rises above a critical level of about 14 to 15 mgm., then the urinary phosphorus excretion falls and the blood phosphorus rises.

3. Уровень кальция повышается при инъекции ПТГ

4. Назначение ПТГ резко повышает экскрецию фосфора с мочой

5. ПТГ снижает фосфор в крови. Но если кальций крови начинает превышать критический уровень - экскреция фосфора с мочой падает и фосфор крови повышается

Эффекты нагрузки фосфором при уремии

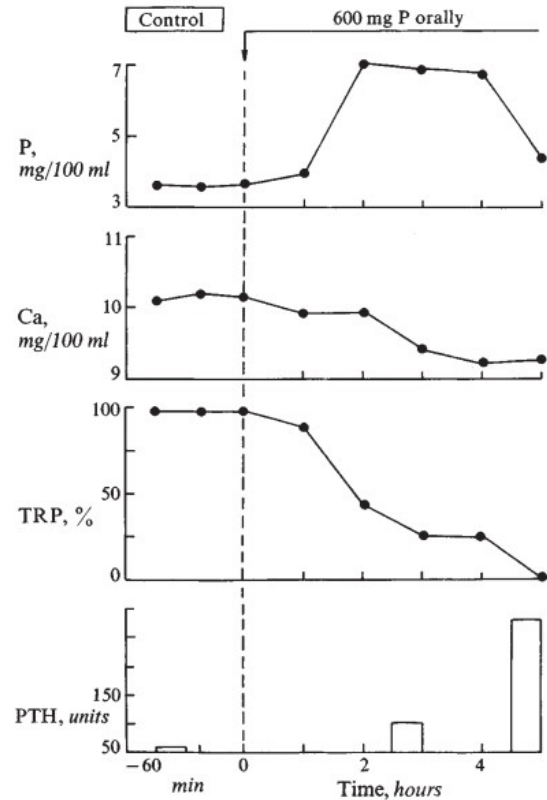


Fig. 3. The effect of a single oral dose of 600 mg of phosphorus on serum phosphorus, calcium, TRP and parathyroid hormone levels in a uremic dog maintained chronically on a low phosphorus diet. (From [14].)

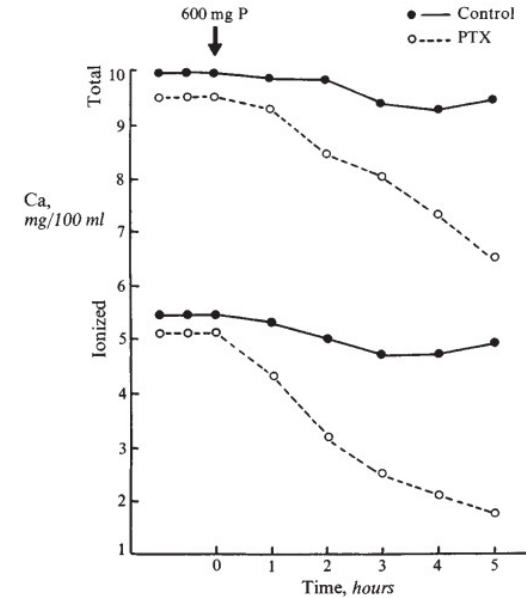


Fig. 4. The effects of a single oral dose of 600 mg of phosphorus on total and ionized serum calcium concentrations in the same dog shown in Fig. 3 after total thyroparathyroidectomy. (SLATOPOLSKY E, et al: Proceedings of the 5th Internat. Congress of Nephrology, Mexico, 1972. In Press.)

Увеличение фосфатов в диете сопровождается снижением кальция и ростом ПТГ. В случае паратиреоидэктомии снижение кальция – значительное

Предотвращение развития вторичного гиперпаратиреоза на фоне снижения поступления фосфатов

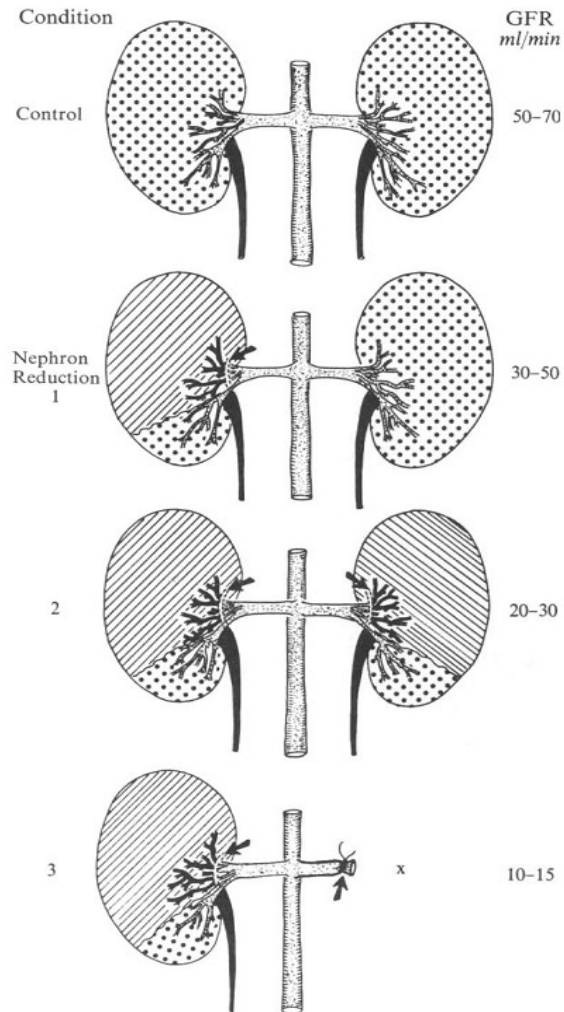


Fig. 1. Diagram of the experimental model for the development of progressive experimental renal disease in the dog.

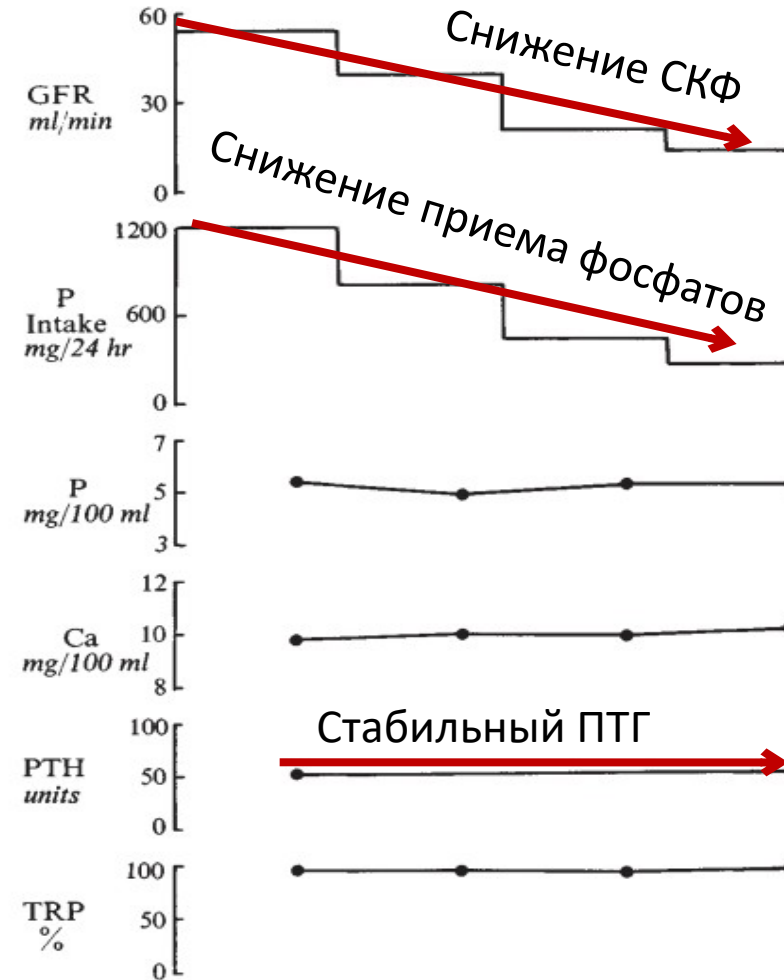


Fig. 2. The effects of proportional reduction in phosphate intake in a representative dog with experimental decrease in GFR.

Phosphorus Restriction Prevents Parathyroid Gland Growth

High Phosphorus Directly Stimulates PTH Secretion In Vitro

Eduardo Slatopolsky, Jane Finch, Masashi Denda, Cindy Ritter, Min Zhong, Adriana Dusso, Pa and Alex J. Brown

Department of Internal Medicine, Renal Division, Washington University School of Medicine, St. Louis, and *St. Louis University School of Medicine, Department of Pharmacology and Physiology, St. Louis, .

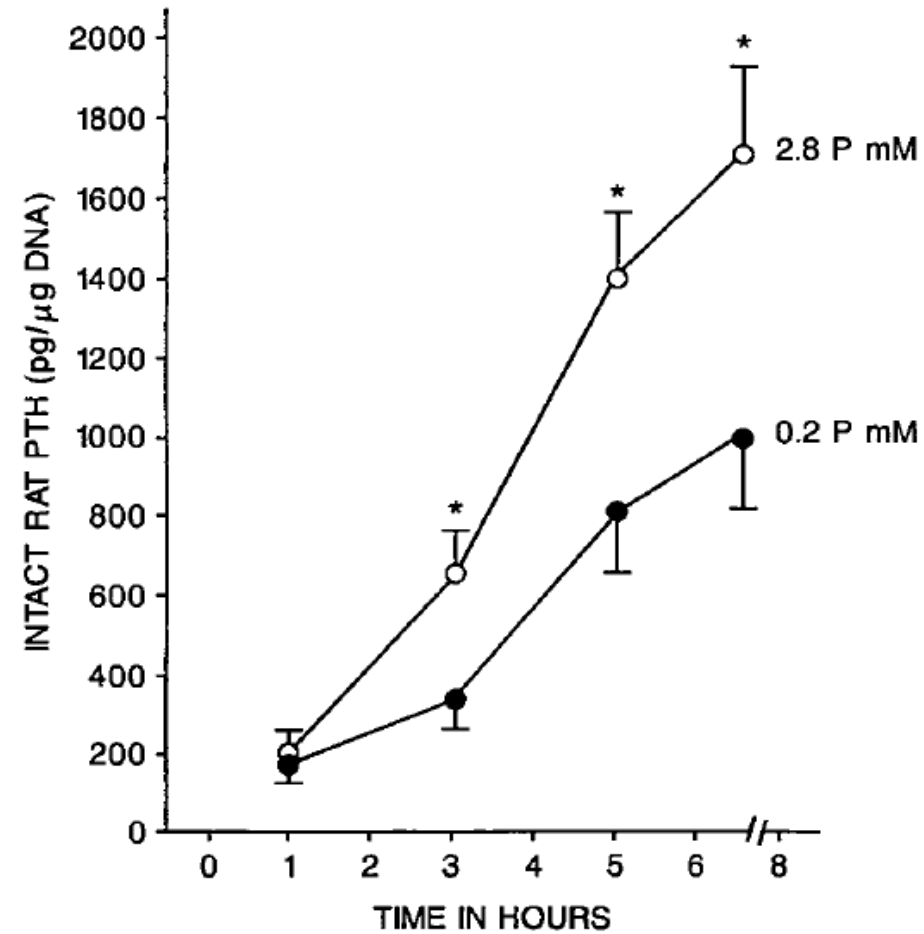


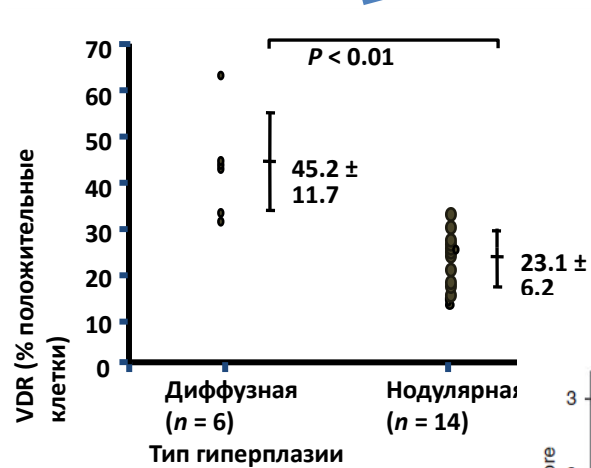
Figure 8. Time course for PTH secretion by normal intact rat parathyroid glands, incubated in a low (0.2 mM) (●) ($n = 8$) or high (2.8 mM) (○) ($n = 8$) phosphorus in the media ($P < 0.05$). The effects of phosphorus were not evident until 3 h.

Снижение числа рецепторов к супрессорам ПЦЖ

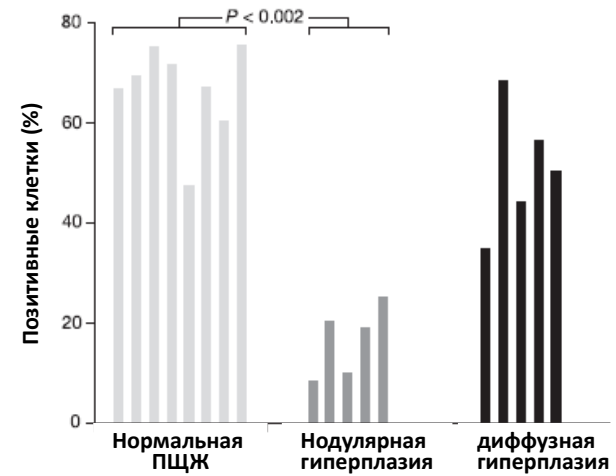
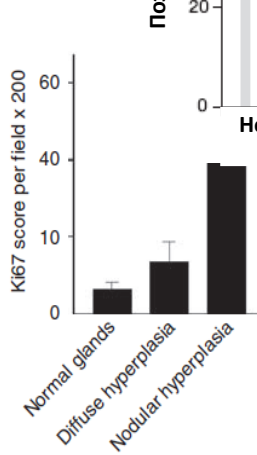
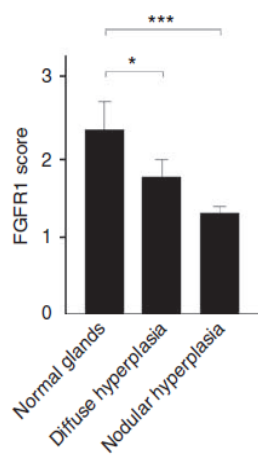
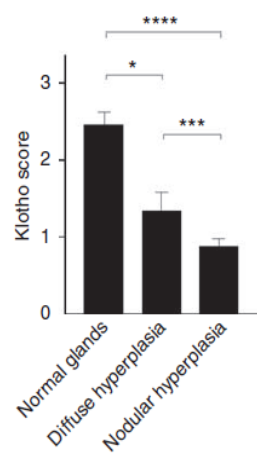
Вит Д

FGF-23, КЛОТО

Кальций



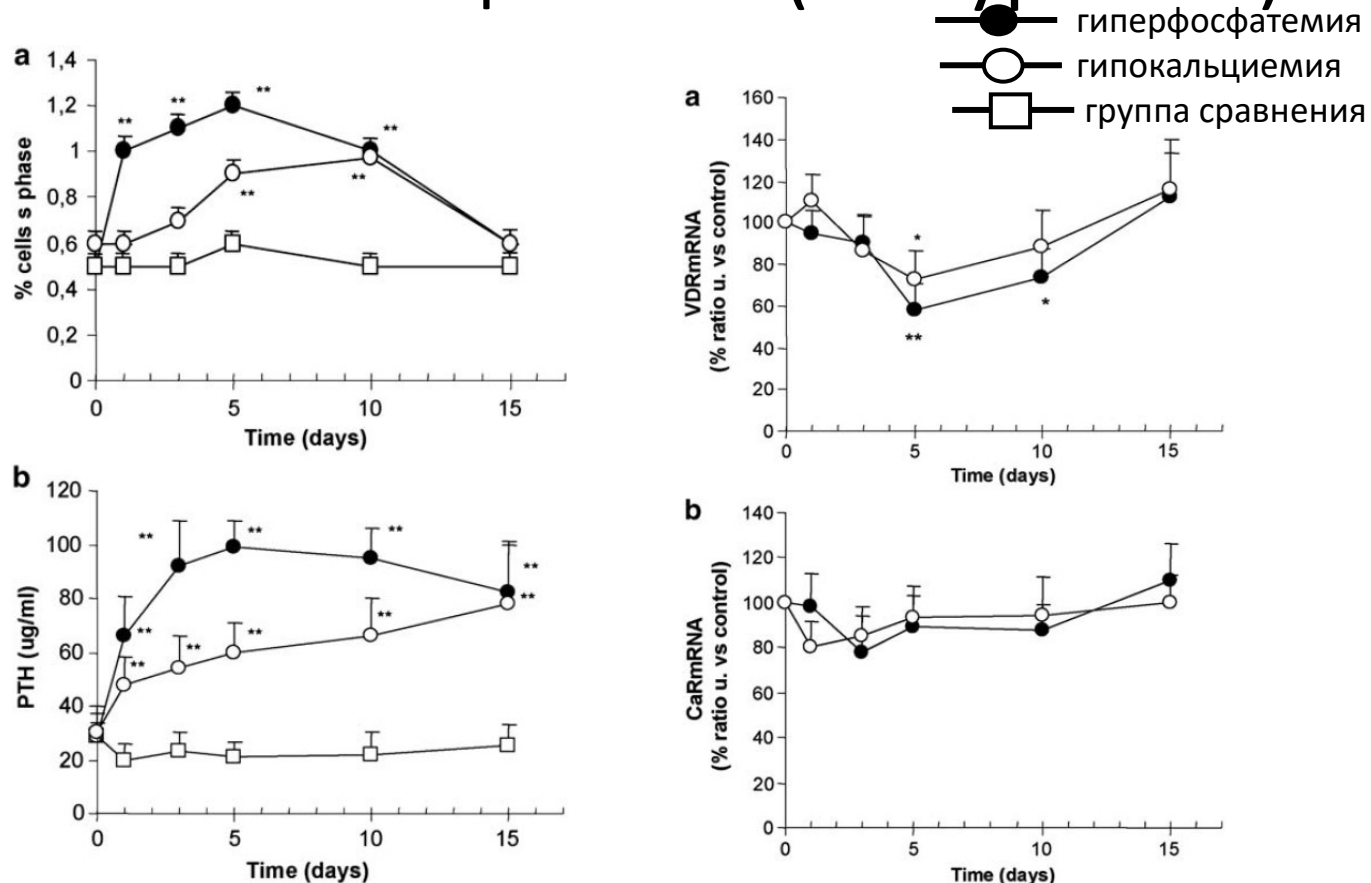
Fukuda N et al. *J Clin Invest* 1993;92:1436–43



Hammerland LG et al. *Mol Pharmacol* 53: 1083–1088, 1998.

H Komaba et al. *Kidney International* (2010) 77, 232–238

Ответ паращитовидной железы на гиперфосфатемию и гипокальцемию (без уремии)



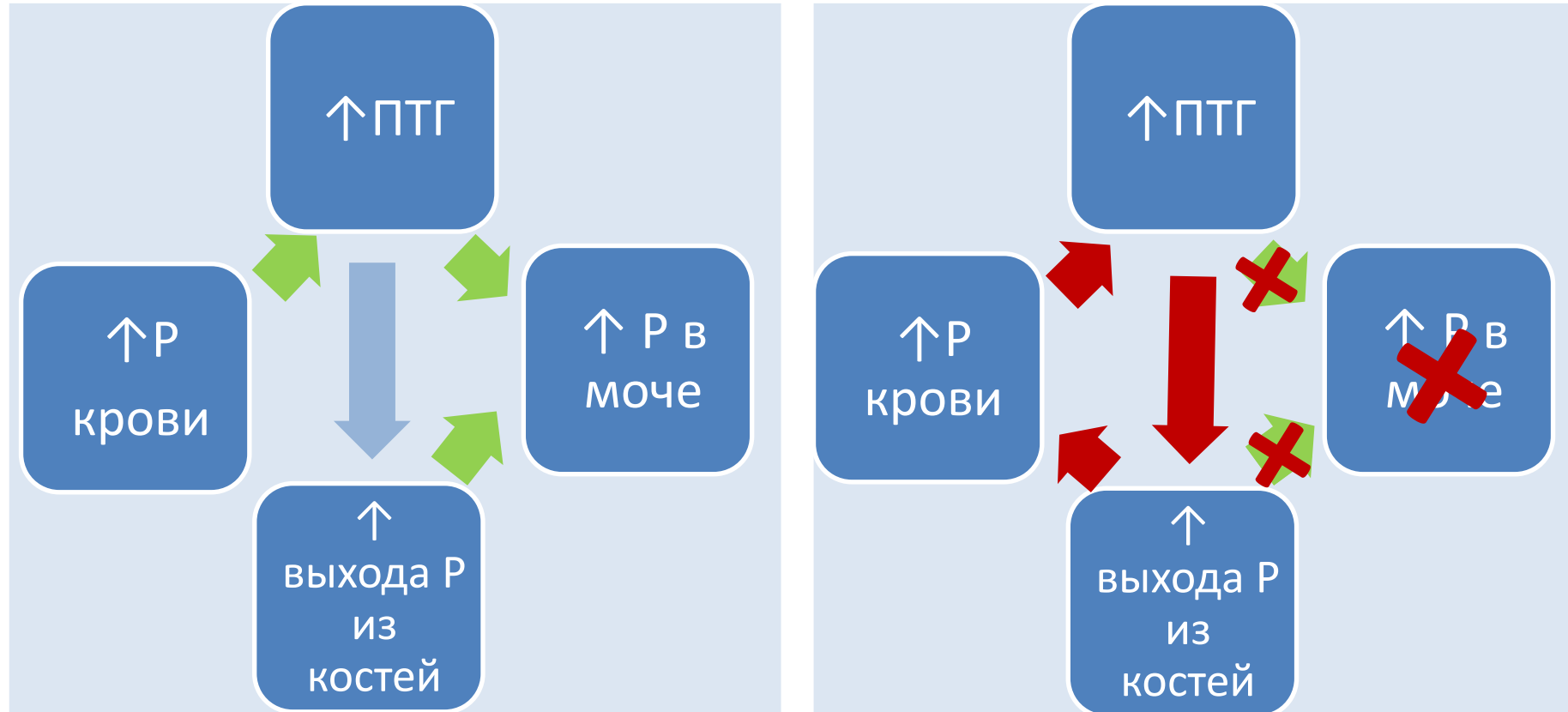
Гиперфосфатемия может быть более важным стимулом развития гиперпаратиреоза, что видно как по уровню паратгормона, так и по снижению рецепторов к вит Д и кальцию

Преобладание факторов стимулирующих ПЩЖ на фоне снижения ее чувствительности к супрессорам



Снижение чувствительности к механизмам обратной связи подразумевает то, что для их регуляции потребуются «нефизиологические» вмешательства
Что выбрать: высокие дозы аналогов вит. Д, земплар или кальцимитетики?

Патологический круг повышения фосфатов при снижении почечной функции



На практике мы знаем, что залогом успешной терапии вГПТ является контроль фосфатов. И наоборот, контроль ПТГ сопровождается контролем фосфатов

Выводы

- Нарушение обмена фосфора сопровождается патофизиологическими механизмами, связанными с поражением сердечно-сосудистой системы и риском смерти
- Являясь одной из причин вГПТ гиперфосфатемия запускает патологический круг стимуляции синдрома МКН при ХБП

РИСКИ НАРУШЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ НАКОПЛЕНИЯ И ВЫВЕДЕНИЯ ФОСФАТОВ



Рисунок Crosstalk between Vascular and Bone Tissue in Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder сгенерирован нейросетью

Гиперфосфатемия – главный фактор риска сердечно-сосудистых событий

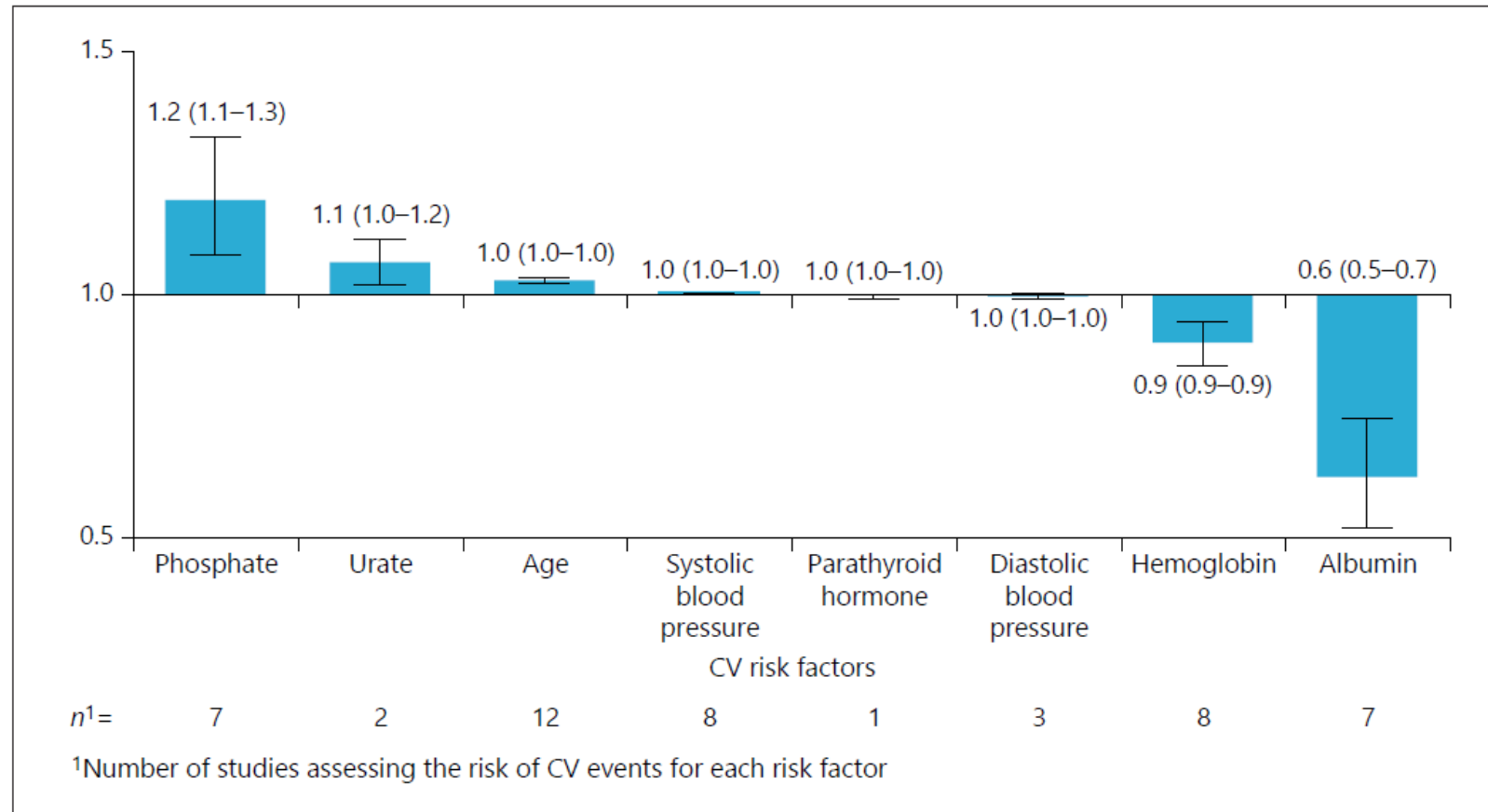


Fig. 1. Hazard ratio (95% confidence interval) of CV events by CV risk factors. CV, cardiovascular; PTH, parathyroid hormone.

Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease

Chao Zhou¹, Zhengyu Shi¹, Nan Ouyang^{2*} and Xiongzhong Ruan^{3,4*}

TABLE 1 | Cardiovascular pathomechanisms of hyperphosphatemia.

CVD	Underlying mechanisms
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> ● Activation of SNS (Mizuno et al., 2016) ● Increasing renin expression leading to increased circulating angiotensin levels (Bozic et al., 2014) ● Acute impairment of endothelium-dependent vasodilation (Six et al., 2014) ● Increase endothelin-1 production via up-regulation of aortic endothelin converting enzyme-1 expression (Olmos et al., 2017) ● Down-regulating α-klotho expression in the kidney (Hu et al., 2015) ● Deterioration in renal function (Da et al., 2015; Yoon et al., 2017)
Vascular calcification	<ul style="list-style-type: none"> ● Up-regulate the expression of pit (Shobeiri et al., 2014)
Cardiac valve calcification	<ul style="list-style-type: none"> ● Up-regulate osteogenic transcription of VSMCs (Singh et al., 2019; Voelkl et al., 2019; Bao et al., 2020; Chang et al., 2020; Takashi and Fukumoto, 2020b) ● Pro-inflammatory cytokines (Voelkl et al., 2019; Alesutan et al., 2020) ● Apoptosis and autophagy (Shroff et al., 2008; Liu et al., 2017; Ciceri et al., 2019; Voelkl et al., 2019) ● Reduction of fetuin-A (Voelkl et al., 2019) ● Remodeling of extracellular matrix (Voelkl et al., 2019) ● Oxidative stress (Voelkl et al., 2019) ● α-klotho deficiency (Singh et al., 2019) ● Activation of NF-κB-AKT/ERK pathway (Li et al., 2017; Shuyi et al., 2019; Zhou et al., 2020)
Atherosclerosis	<ul style="list-style-type: none"> ● Increased expression of pit-1 (Husseini et al., 2013) ● Reduction of eNOS and promotes ROS in endothelial (Stevens et al., 2017; Roumeliotis et al., 2020) ● Increase of FGF-23 and α-klotho deficiency (Hu and Moe, 2012; Mencke et al., 2015; Richter et al., 2016; Verkaik et al., 2018) ● Endothelial cell apoptosis (Roumeliotis et al., 2020) ● FGF-23 related dyslipidemia (Ellam and Chico, 2012) ● Reduction of calcitriol promoting ox-LDL uptake in macrophages (Oh et al., 2009)
LVH and VF	<ul style="list-style-type: none"> ● α-klotho independent binding of FGF-23 with FGFR4 (Faul et al., 2011; Grabner et al., 2015; Leifheit-Nestler et al., 2016) ● Ca²⁺ dependent cardiomyocyte hypertrophy (Ca²⁺-CAMK II-IP3 pathway) (Mhatre et al., 2018) ● FGF-23 induced ROS and RAAS (Böckmann et al., 2019; Dong et al., 2019)

Мишени	Механизмы
Гипертензия	Активация симпатической нервной системы
	Повышение ренина
	Острое нарушение эндотелин-зависимой дилатации
	Снижение экспрессии Клото в почках
	Ухудшение почечной функции
Сосудистая кальцификация	Повышение экспрессии Pit
	Стимуляция остеогенной трансформации гладкомышечных клеток
	Стимуляция провоспалительных цитокинов
	Стимуляция апоптоза и аутофагии
	Снижение Фетуина А
	Ремоделирование внеклеточного матрикса
	Оксидативный стресс
	Дефицит Клото
Кальцификация клапанов	Активация пути NF- κ B-AKT/ERK
	Повышение экспрессии Pit 1
атеросклероз	Снижение eNOS и стимуляция ROS в эндотелии
	Повышение FGF-23 и дефицит клото
	Апоптоз эндотелия
	FGF-23 ассоциированная дислипидемия
ГЛЖ	Независимое от Клото связывание FGF-23 с FGFR4
	Гипертрофия кардиомиоцитов опосредованная кальцием (Ca ²⁺ -CAMK IIIP3)
	FGF-23 индукция ROS and RAAS



КАЛЬЦИФИКАЦИЯ И ФОСФОР

Два пути поражения сосудов

Какой путь у
пациента с ХБП?

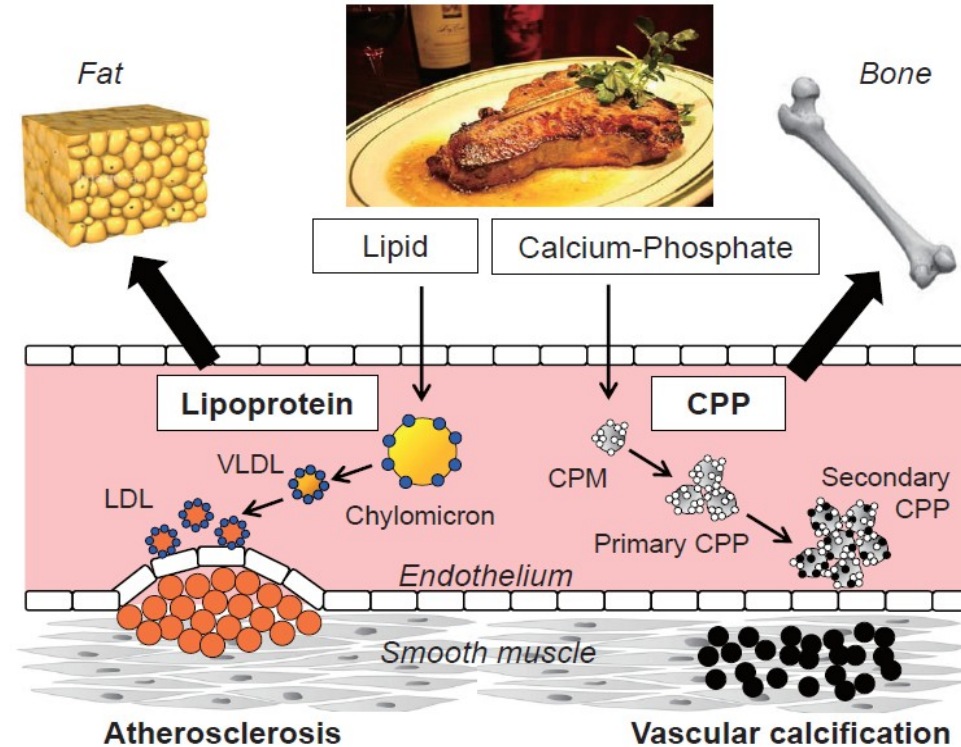


Fig. 6. Colloidal particles as pathogens of arteriosclerosis

Two distinct forms of arteriosclerosis, atherosclerosis and vascular calcification, can be viewed collectively to be caused by mistargeting of circulating colloidal particles (lipoproteins and CPPs) containing insoluble materials (lipids and calcium-phosphate) to arterial walls. White circles, amorphous calcium-phosphate; black circles, crystalline calcium-phosphate; gray circles, fetuin-A; yellow circles, triglyceride; orange circles, cholesterol; blue circles, apoproteins.

Фосфор как регулятор апоптоза

- Нормальная физиология

Апоптоз хондроцитов как часть нормального развития костной ткани

- Патологическая физиология

Апоптоз гладкомышечных клеток как часть кальцификации медиальной оболочки сосудов

Этапы образования кальципротеиновых наноконплексов

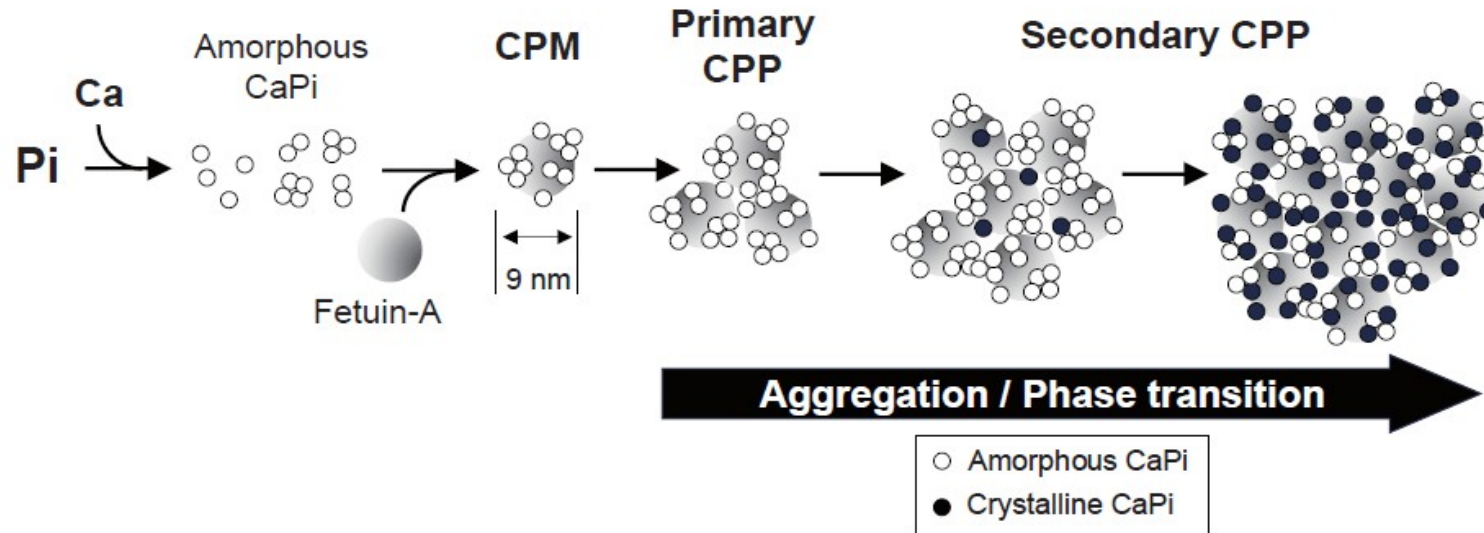


Fig. 3. Formation of calciprotein particles (CPPs)

Once the concentration of calcium and phosphate ions exceeds the solubility limit in the blood, amorphous calcium–phosphate (CaPi) is precipitated and immediately adsorbed by serum protein fetuin-A to generate calciprotein monomers (CPMs). CPMs spontaneously aggregate to generate primary CPPs. Primary CPPs further undergo aggregation and phase transition of calcium–phosphate from the amorphous phase (white circle) to the crystalline phase (black circle) to generate secondary CPPs. Calcium–phosphate in CPMs and primary CPPs are in the amorphous phase, whereas secondary CPPs contain crystalline calcium–phosphate.

OPEN **Effect of nutritional calcium and phosphate loading on calciprotein particle kinetics in adults with normal and impaired kidney function**

Mark K. Tong^{1,2,3,4}, Michael M. X. Cai¹, Nigel D. Toussaint^{1,2}, Sven-Jean Tan^{1,2}, Andreas Pasch^{1,3,4,5} & Edward R. Smith^{1,2,3,4}

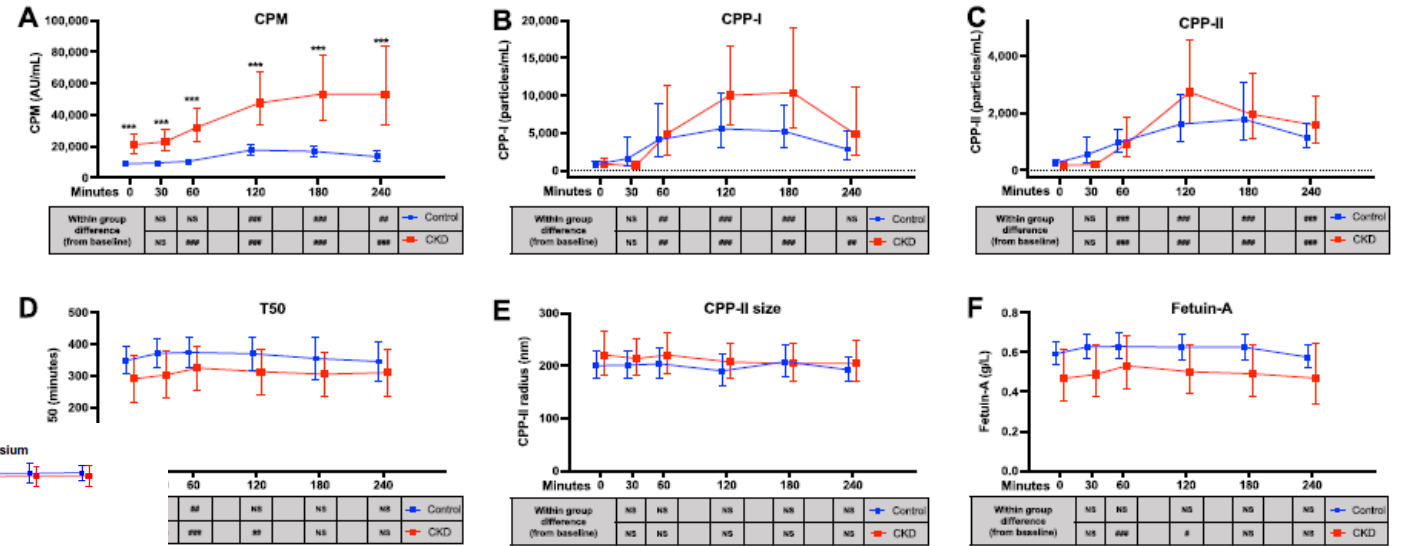
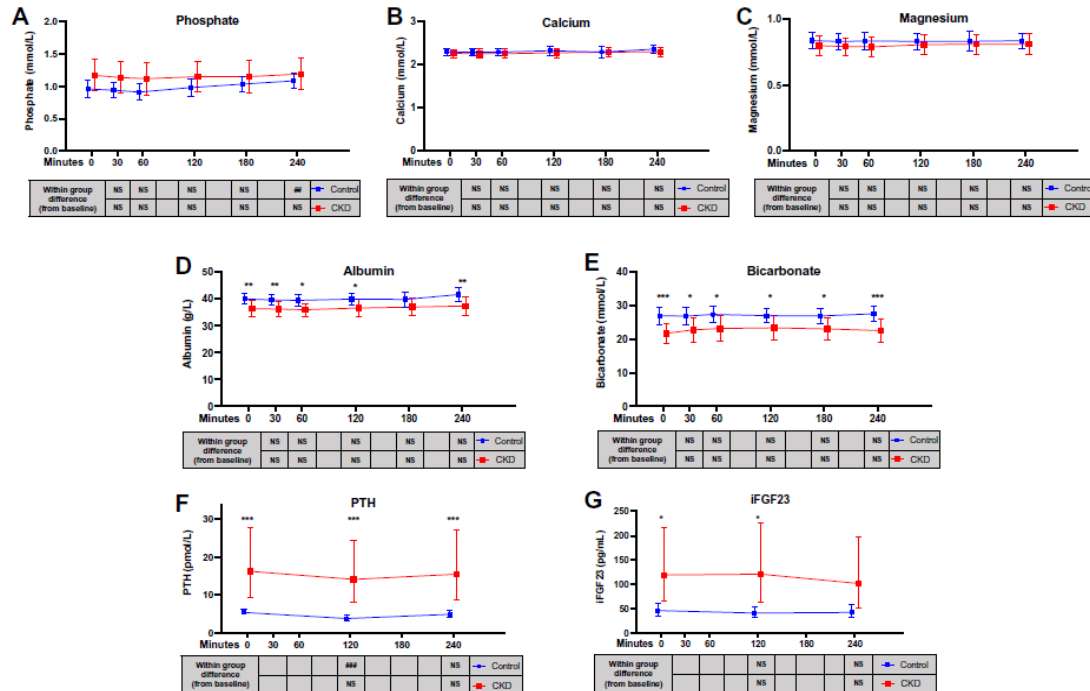
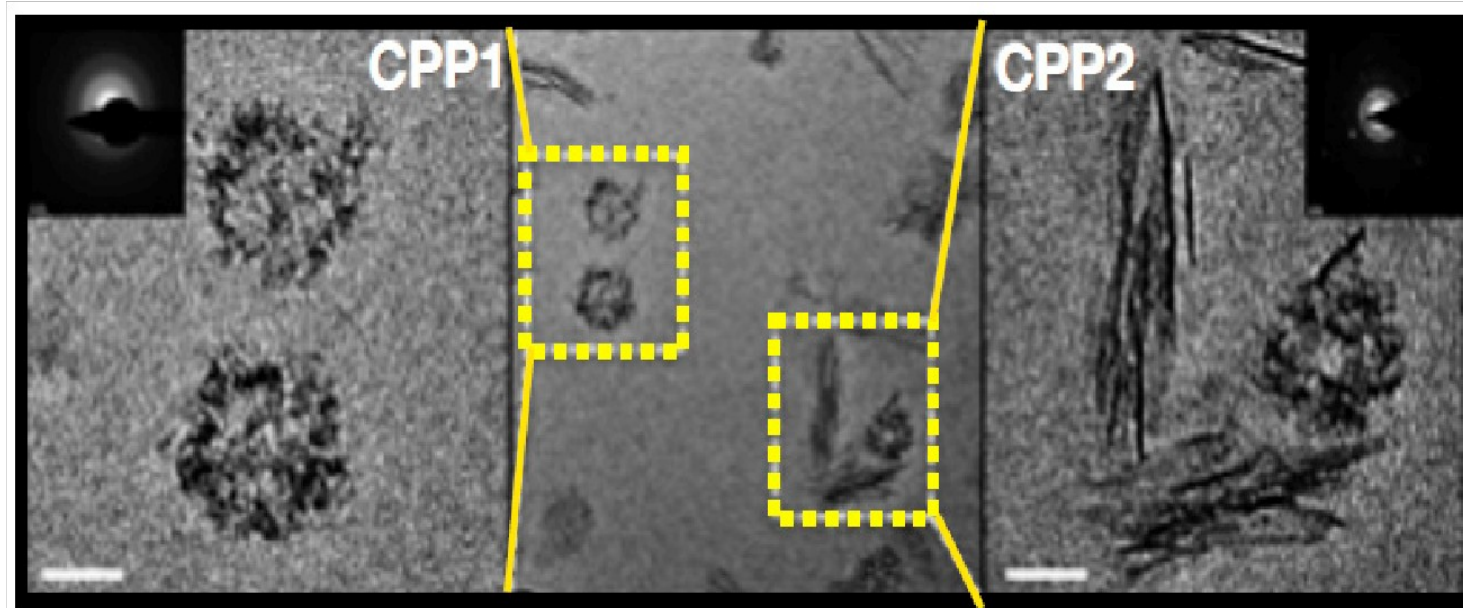


Figure 1. Post-prandial response of novel markers of mineral metabolism after standardised meal in participants with normal and impaired kidney function. Repeated measures of novel markers of mineral metabolism depicted for control and CKD group when fasting (“0”) and then post consumption of a standardised meal. Data are presented as mean and 95% confidence interval or geometric mean and 95% confidence interval. Data points have been offset for clarity. Between-group and within-group pairwise comparisons shown for each timepoint, with Bonferroni correction for multiple comparisons. (A) Calciprotein monomers (CPM); (B) primary calciprotein particles (CPP-I); (C) secondary calciprotein particles (CPP-II); (D) T50; (E) secondary calciprotein particle size (CPP-II size); (F) Fetuin-A. *** $p < 0.001$ for CKD group versus healthy controls. NS: $p \geq 0.05$ versus group baseline; #: $p < 0.01$ versus group baseline; ###: $p < 0.001$ versus group baseline.



Кальций-протеиновые наноконплексы - CPP

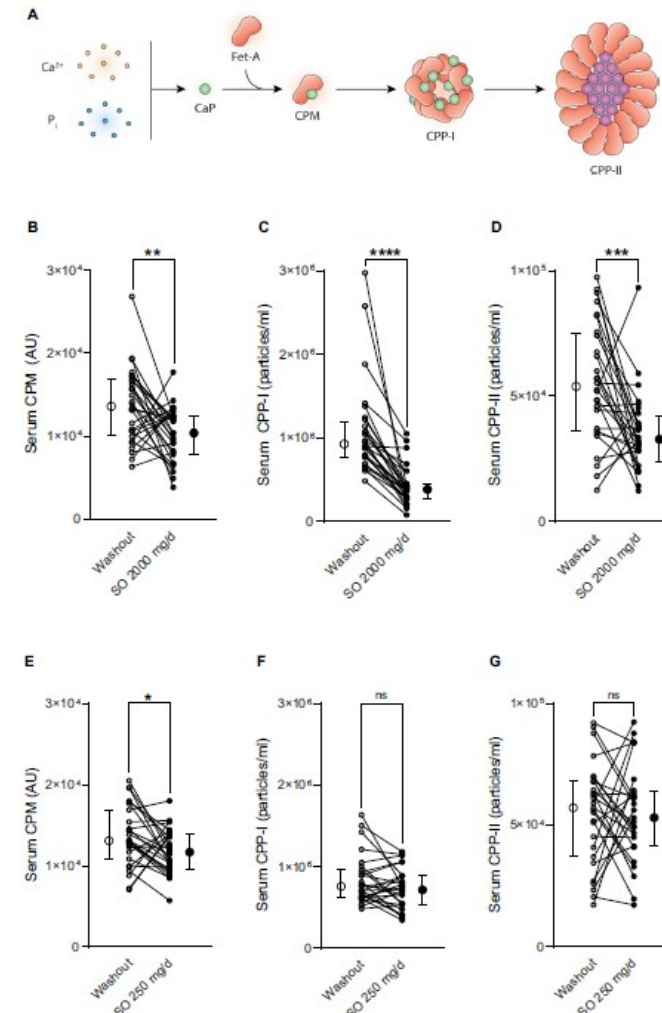
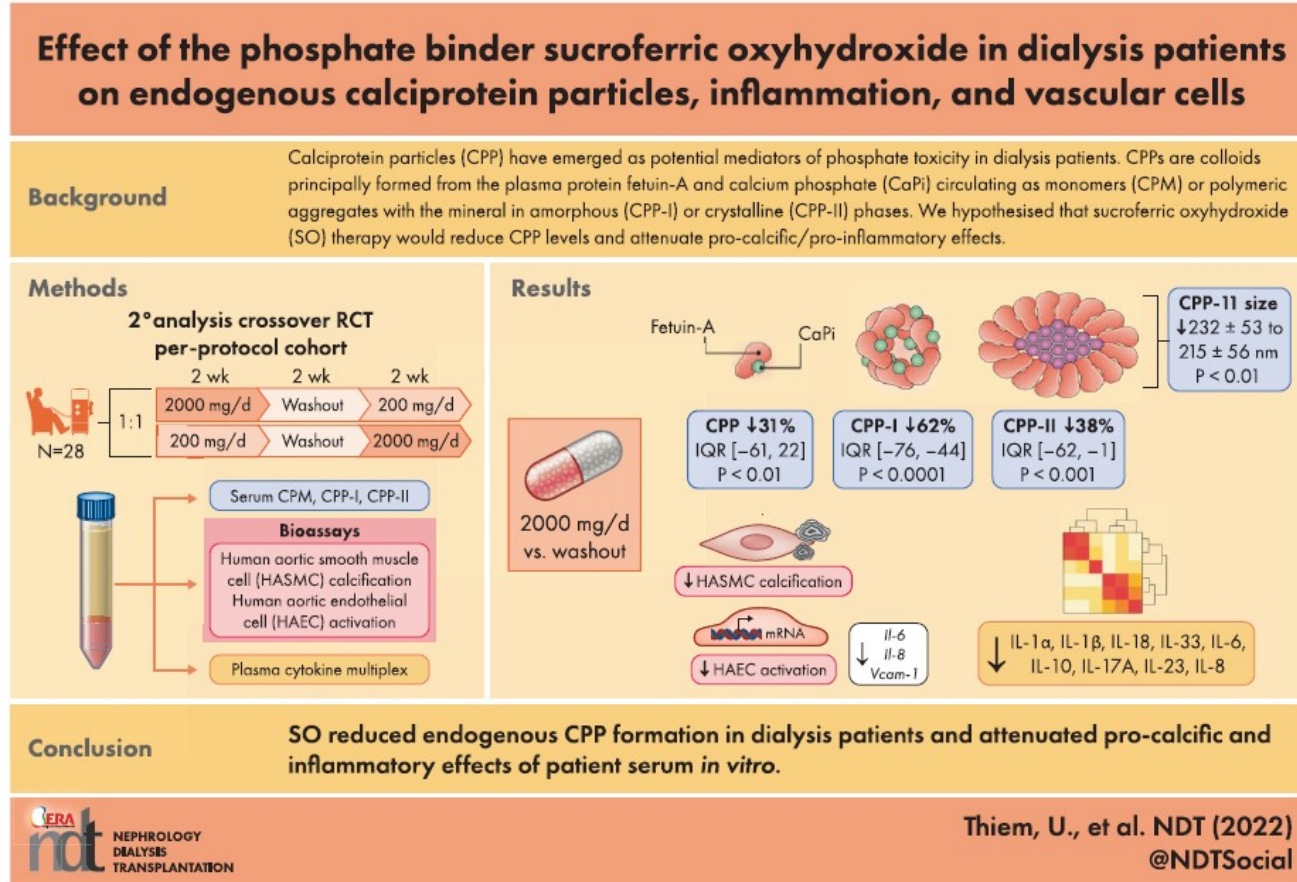
CPP1 – первичные сферические наноконплексы, содержащие ионы кальция и фосфора, организованные и закрытые снаружи белком фетуином А

CPP2 – вторичные наноконплексы имеют иглообразную конфигурации, как следствие неорганизованной кристаллизации, обусловленной или высокой концентрацией кальция и фосфора или относительным дефицитом фетуина А, последующая их судьба - фагоцитоз и интеграция в сосудистую стенку

Effect of the phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in dialysis patients on endogenous calciprotein particles, inflammation, and vascular cells

Ursula Thiem^{1,2}, Tim D. Hewitson^{3,4}, Nigel D. Toussaint^{3,4}, Stephen G. Holt⁴, Maria C. Haller^{1,5}, Andreas Pasch^{6,7,8}, Daniel Cejka¹ and Edward R. Smith^{3,4}

➤ Вельфоро снижает активность процесса образования кальцийпротеиновых наноконплексов и провоспалительную активность.
Данные рандомизируемого, контролируемого, перекрёстного исследования



Thiem U, Hewitson TD, Toussaint ND, Holt SG, Haller MC, Pasch A, Cejka D, Smith ER. Nephrol Dial Transplant. 2022 Sep 15:gfac271.

Переломы развиваются у 3% больных на диализе

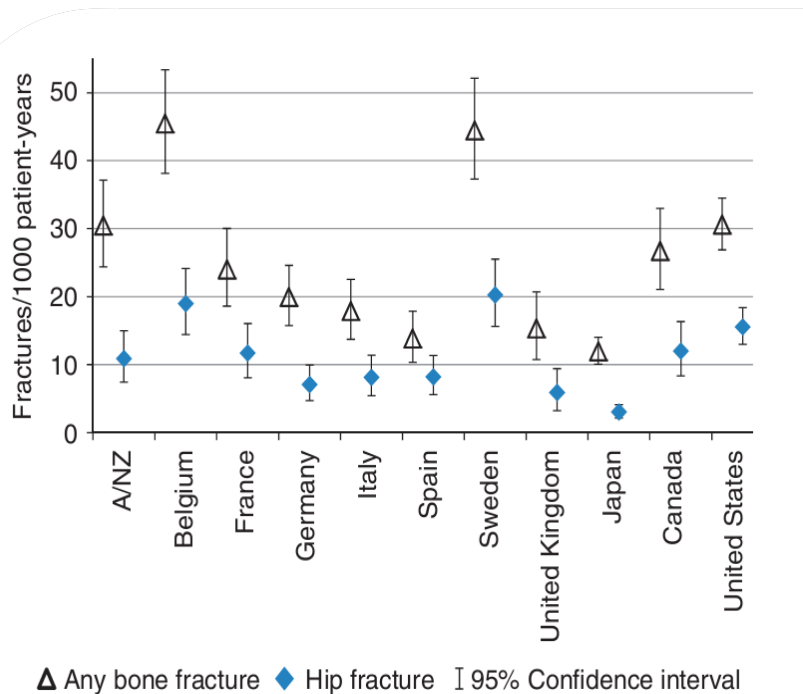


Figure 1 | Incidence of fractures resulting in a hospital admission among participants of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), by country. Only the first fracture event for each patient was included in the calculation of these rates. A/NZ Australia and New Zealand.

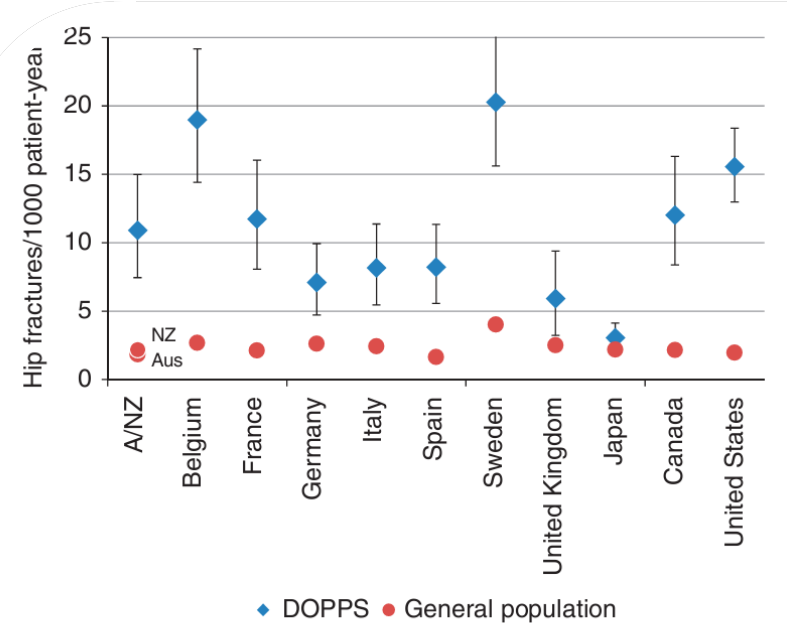


Figure 2 | Hip fracture rates among participants of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) and in the general nondialysis population, within each DOPPS country. Rates among DOPPS participants refer to hip fractures requiring a hospital admission; rates in the general population were derived from a review by Kanis *et al.*¹⁴ and may include hip fractures that did not require hospitalization. A/NZ, Australia and New Zealand.

Review
New Insights to the Crosstalk between Vascular and Bone Tissue in Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder

Maria L. Mace ^{1,*}, Soren Egstrand ^{1,2}, Marya Morevati ¹, Klaus Olgaard ¹ and Ewa Lewin ^{1,2}

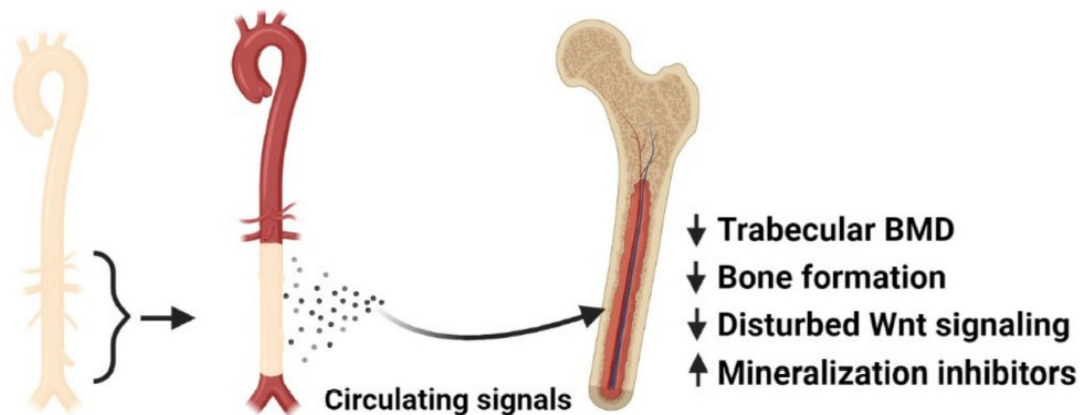


Figure 2. Pathological vascular calcification–bone tissue crosstalk in CKD The calcified aorta from CKD rat was transplanted into a normal isogenic recipient. The presence of the calcified aorta graft had a dramatic effect on bone of the recipient. In comparison to normal rats transplanted with a normal aorta graft, normal rats transplanted with the calcified aorta graft have lower trabecular tissue mineral density and osteoid area. These recipients of the calcified aorta graft had significant changes in expression of several markers related to bone formation, resorption, and RANKL. Sost coding for sclerostin was significantly upregulated with a downregulation of several Wnt target genes. The mineralization inhibitors osteopontin and progressive ankylosis protein homolog (ANKH) were upregulated by 3–4 fold [80].

Mace, M.L.; Egstrand, S.; Morevati, M.; Olgaard, K.; Lewin, E. New Insights to the Crosstalk between Vascular and Bone Tissue in Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. *Metabolites* **2021**, *11*,

Рисунок Crosstalk between Vascular and Bone Tissue in Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder сгенерирован нейросетью



МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ФОСФАТОВ

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

р/с 4070381060000009947
к/с 30101810345250000745
ИНН 7728402290 КПП 772801001
ОГРН 1147799003582
БИК 044525745
Банк получателя Филиал № 7701
Банка ВТБ (ПАО) г. Москва

125124, г. Москва, 1-я ул. Ямского Поля,
д.15, стр.2, оф.310А
тел. +7(916) 521-84-01,
+7(916) 148-27-90
mail: vatazin@yandex.ru
nata@edicom.ru

22.06.2021

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

В ответ на Ваше письмо от 10.06.2021г. № 17-4/2415 Ассоциация нефрологов сообщает, что Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (коды МКБ - N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9), одобренные НПС Минздрава Российской Федерации (Протокол от 09.06.2021 № 07/2-3-4), утверждены Правлением Ассоциации нефрологов (протокол № 1-06/21 от 17.06.2021г.).

Приложение:
Текст рекомендаций 233 стр. в формате А4.

Президент Ассоциации нефрологов,
Заслуженный врач РФ,
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор



А.В.Ватазин

исп. Кузьмина Н.И.
+7(916)521-84-01


№2-124628 от 23.06.2021

Клинические рекомендации

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2021 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов



- У пациентов с ХБП С3-С5Д с гиперфосфатемией мы рекомендуем проводить лечение, стремясь к достижению целевого уровня Р, находящегося в пределах нормальных (референсных) значений для данной лаборатории, с целью снижения рисков неблагоприятных клинических последствий [133,354].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Целевой уровень фосфора

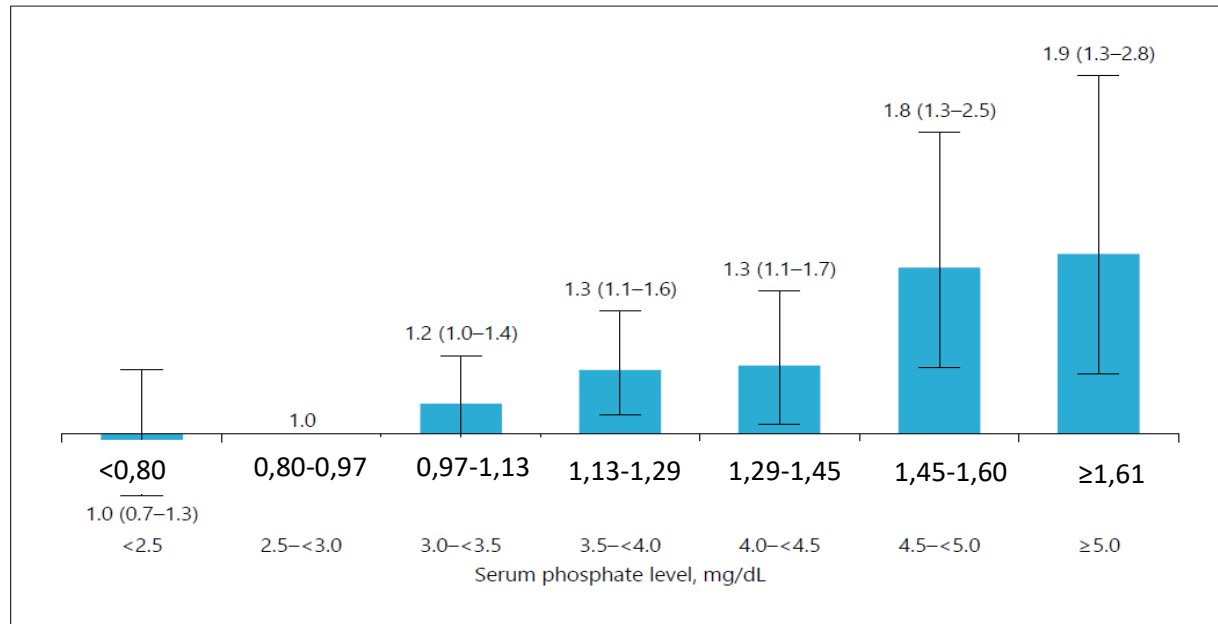


Fig. 4. Hazard ratio (95% confidence interval) for mortality by serum phosphate levels in patients with CKD.

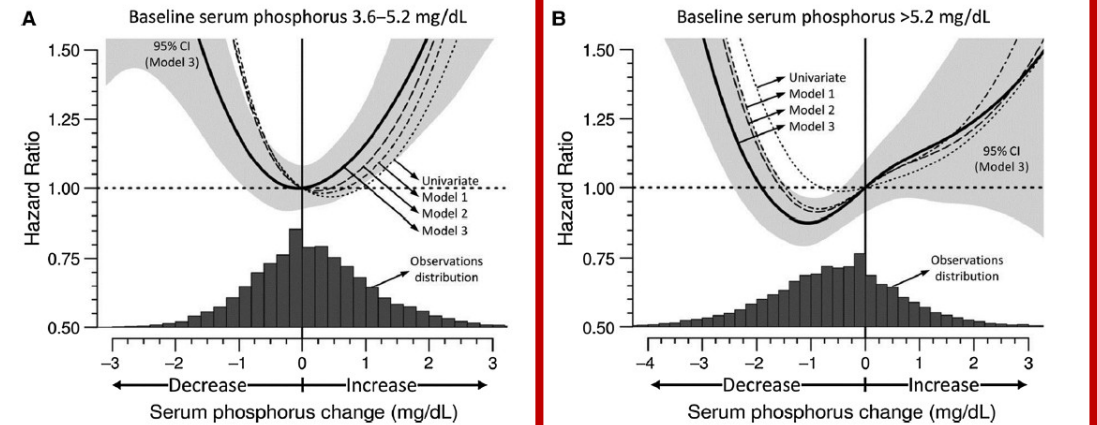


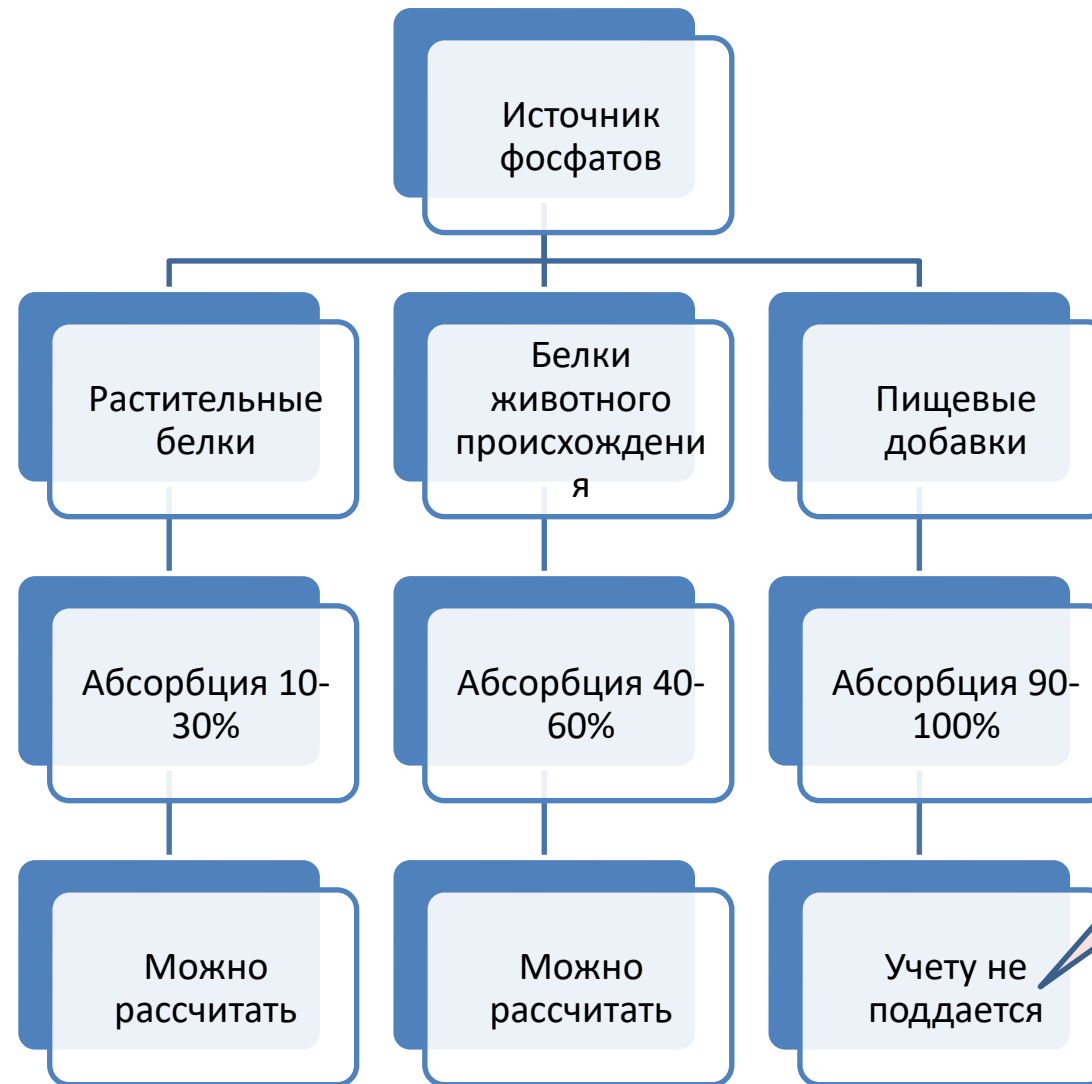
Fig. 2 Serum phosphorus changes from baseline and relative risk of mortality. a Patients with baseline serum phosphorus between 3.6 and 5.2 mg/dL (patients with <10% increase in the relative risk of mortality at baseline, HR < 1.1 in Fig. 1a, number of observations: 9176). b Patients with baseline serum phosphorus higher than 5.2 mg/dL (number of observations: 11 630). Multivariate Model 1 (general and demographic characteristics) included the following variables: sex, age, BMI, etiology of CKD, time on hemodialysis, diabetes, cardiovascular disease, parathyroidectomy and smoking habit; Model 2 (treatments): variables from Model 1 plus prescription of vitamin D receptor activators (calcitriol, alfacalcidol or paricalcitol), native

vitamin D, PBAs, calcimimetics, ESAs, type of dialysis (low flux, high flux, other), hours of hemodialysis per week and dialysate calcium concentration; Model 3 (laboratory parameters): variables from Model 2 plus serum phosphorus, calcium, PTH, albumin and hemoglobin. Serum phosphorus changes were considered as a time-varying variable. The multivariate Model 3 included serum calcium and PTH (both as time-varying variables). Serum phosphorus changes from baseline equal to 0 (no change) were used as reference (HR = 1.0) in both graphs. Reproduced from Ref. [73] with permission

- Для предупреждения увеличения пула Р в организме, снижения уровня сывороточного Р или его поддержания в пределах нормального диапазона и профилактики осложнений МХН-ХБП мы рекомендуем пациентам с ХБП С3-С5Д с гиперфосфатемией ограничивать потребление Р с пищей до <1000 мг/день за счет снижения: а) потребления продуктов, содержащих Р в виде пищевых добавок; б) продуктов с низкой биодоступностью Р; в) продуктов с высоким естественным содержанием Р в пользу потребления продуктов питания с отношением Р (мг)/белок (г) <12 [356-363].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Проблемы оценки поступления фосфатов



+250 -1000 мг/фосфора в день

Food source of dietary phosphorus %



■ dairy ■ flesh/grain/legume ■ phosphate food additives

Fig. 6 Dietary phosphorus food sources (11)

- Мы рекомендуем врачам-нефрологам проводить обучение пациентов с ХБП С3-С5Д и/или консультировать их у врача-диетолога с целью получения необходимых навыков и знаний по питанию для предупреждения или лечения гиперфосфатемии [364-368].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Эффективность образовательных и поведенческих интервенций по соблюдению рекомендаций в отношении контроля фосфатов у пациентов на гемодиализе: систематизированный обзор

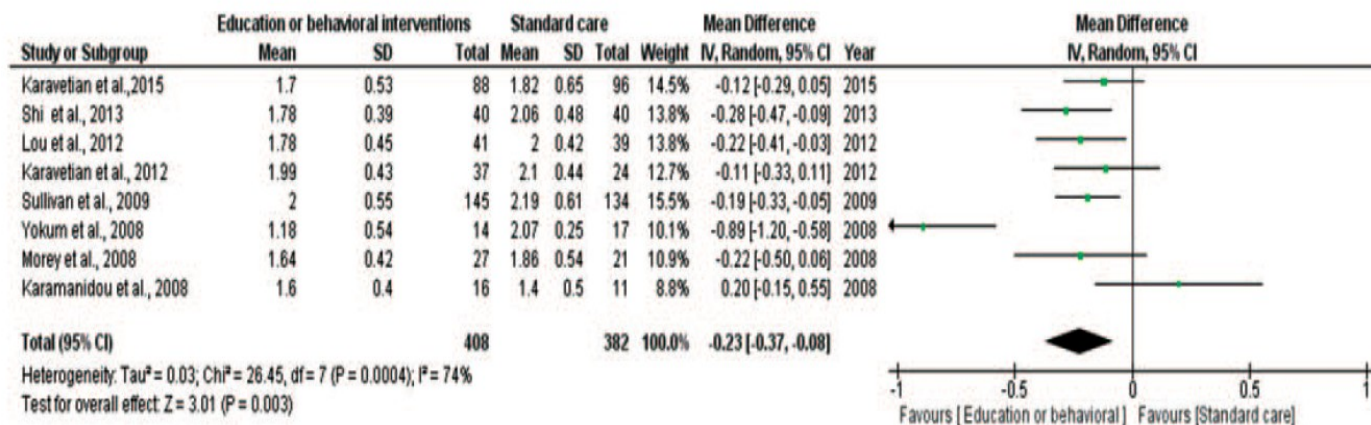


Figure 2: Forest plot of eight experimental studies of educational or behavioral intervention compared with standard care on serum phosphate levels (CI, confidence interval; df, degrees of freedom; IV, inverse variance; Z, Z score)

- С целью достижения нейтрального баланса Р, снижения его уровня в циркуляции и минимизации применения препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С5Д и стойкой гиперфосфатемией мы рекомендуем консервативные методы лечения сочетать с повышением экстракорпоральной элиминации Р за счет увеличения длительности и/или частоты процедур диализа [369-373].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)



Выведение фосфора при различных модальностях ЗПТ

Table 1 Ranges of phosphate removal (grams per week) by different dialysis strategies

Conventional diffusive hemodialysis, 4 hours	2.3–2.6 g
Extended diffusive hemodialysis, ≥ 5 hours	3.0–3.6 g
Nocturnal hemodialysis, ~ 8 hours	4.5–4.9 g
Endogenous hemofiltration with reinfusion, 4 hours	1.8–2.4 g
Postdilution hemodiafiltration, 4 hours	3.0–3.3 g
Predilution hemofiltration (exchange volumes $1.2 \times$ body weight)	0.9–1.5 g
Peritoneal dialysis (CAPD, 2 L \times 4/day)	2.0–2.2 g

Abbreviation: CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

- С целью достижения нейтрального баланса Р, снижения его уровня в циркуляции и минимизации применения препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С5Д и стойкой гиперфосфатемией мы рекомендуем применение конвекционных методик [381].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Удаление фосфора: Low-Flux, High-Flux гемодиализ и ГДФ.

Statistically significant increase in phosphorus removal was seen only with use of high-flux membrane (HFHD and HDF) when compared with the low-flux one. No difference was, however, found between HFHD and HDF. It can thus be concluded that phosphorus removal in all three dialysis modes is a predominantly diffusive issue and contribution of convection to it is minor to negligible.

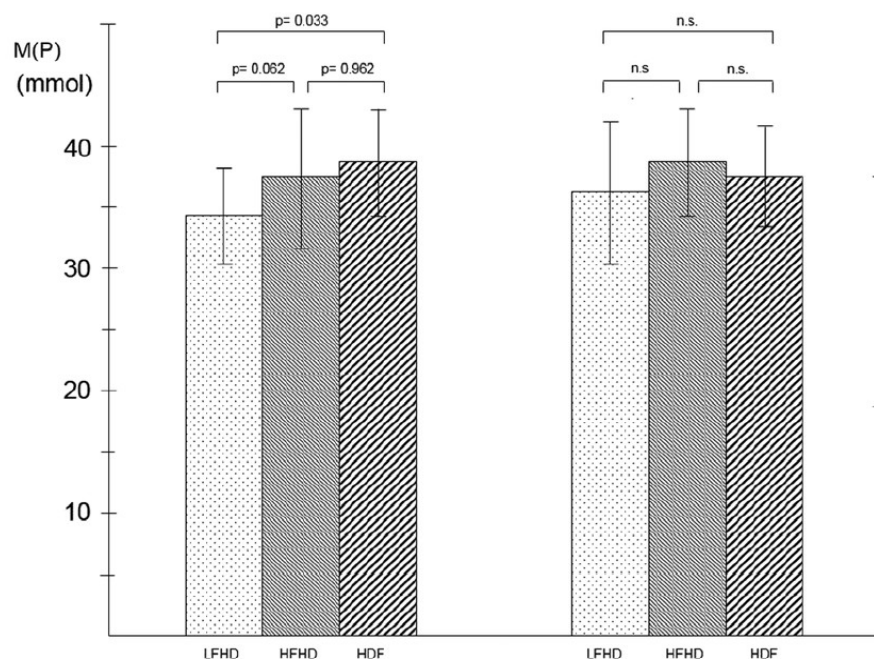


Figure 1. Amount of removed phosphorus ($M(PO_4)$) and its relation to preprocedure phosphatemia.

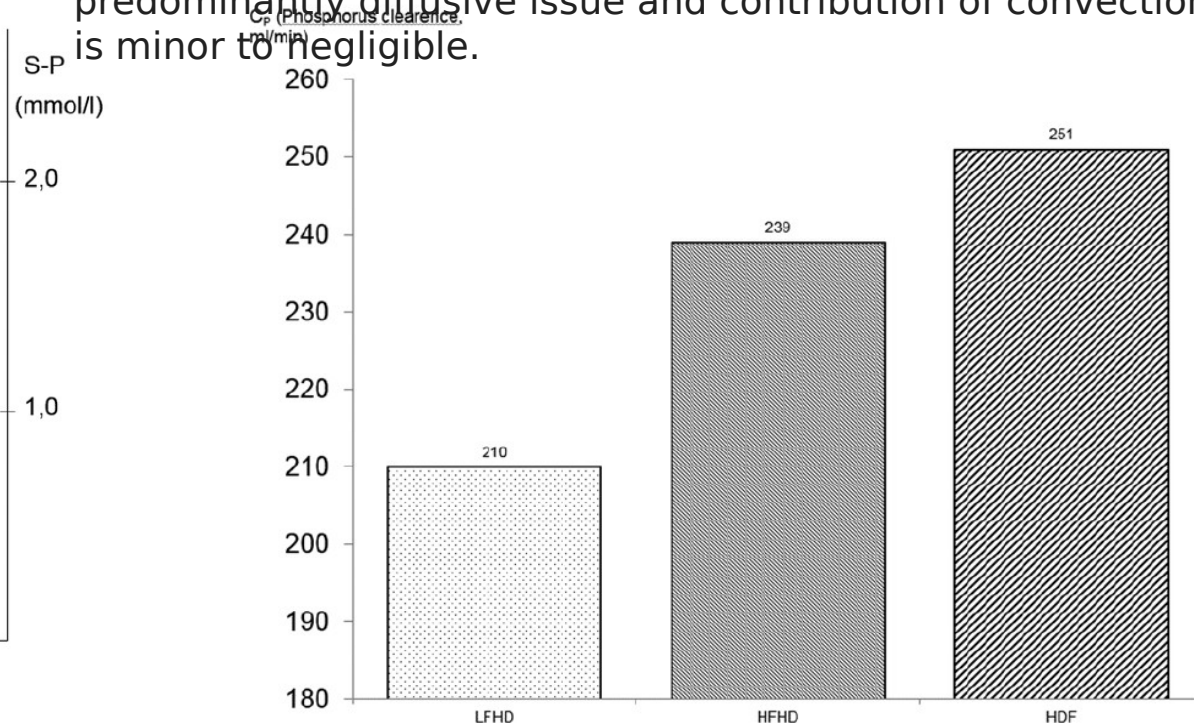


Figure 2. Calculated phosphorus clearance.

Коррекция гиперфосфатемии

2	$eKt/V > 1.3$
3	Увеличение времени процедуры до 4:30 – 5:00 часов
4	Выбор высокопоточных или конвективных методов диализа
5	Увеличение скорости кровотока выше 350 мл/мин

Наша главный инструмент – диализ, поэтому невыполнение пунктов 2,3,4,5 при гиперфосфатемии является грубой ошибкой

ВЫБОР ФОСФАТСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА

ВЫБОР ФСП

Национальные рекомендации, 2021

- При необходимости применения лекарственной коррекции персистирующей гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем проводить терапию севеламером** и отказаться от использования биологически активных добавок и препаратов для лечения гиперфосфатемии, содержащих Са, для снижения рисков клинических последствий перегрузки Са и фатальных исходов [125,383,385-387].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Для снижения уровня Р в циркуляции у пациентов с ХБП С5Д, которым необходима фармакологическая коррекция персистирующей гиперфосфатемии, мы также рекомендуем использование комплекса бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала** или лантана карбоната [125,383,389,390].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

1. Отказ от кальцийсодержащих ФСП
2. В равной степени рекомендованные препараты:
 - Севеламер (Севеламерекс)
 - Комплекс железа (III) оксигидроксида (Вельфоро)

Оптимальный фосфат-связывающий препарат

- Эффективность в отношении снижения концентрации фосфатов
- Разумный объем (число таблеток) при приеме
- Отсутствие взаимодействия с другими препаратами
- Контролируемые побочные эффекты
- Низкий риск некомплаентности

Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 22;8(8):

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

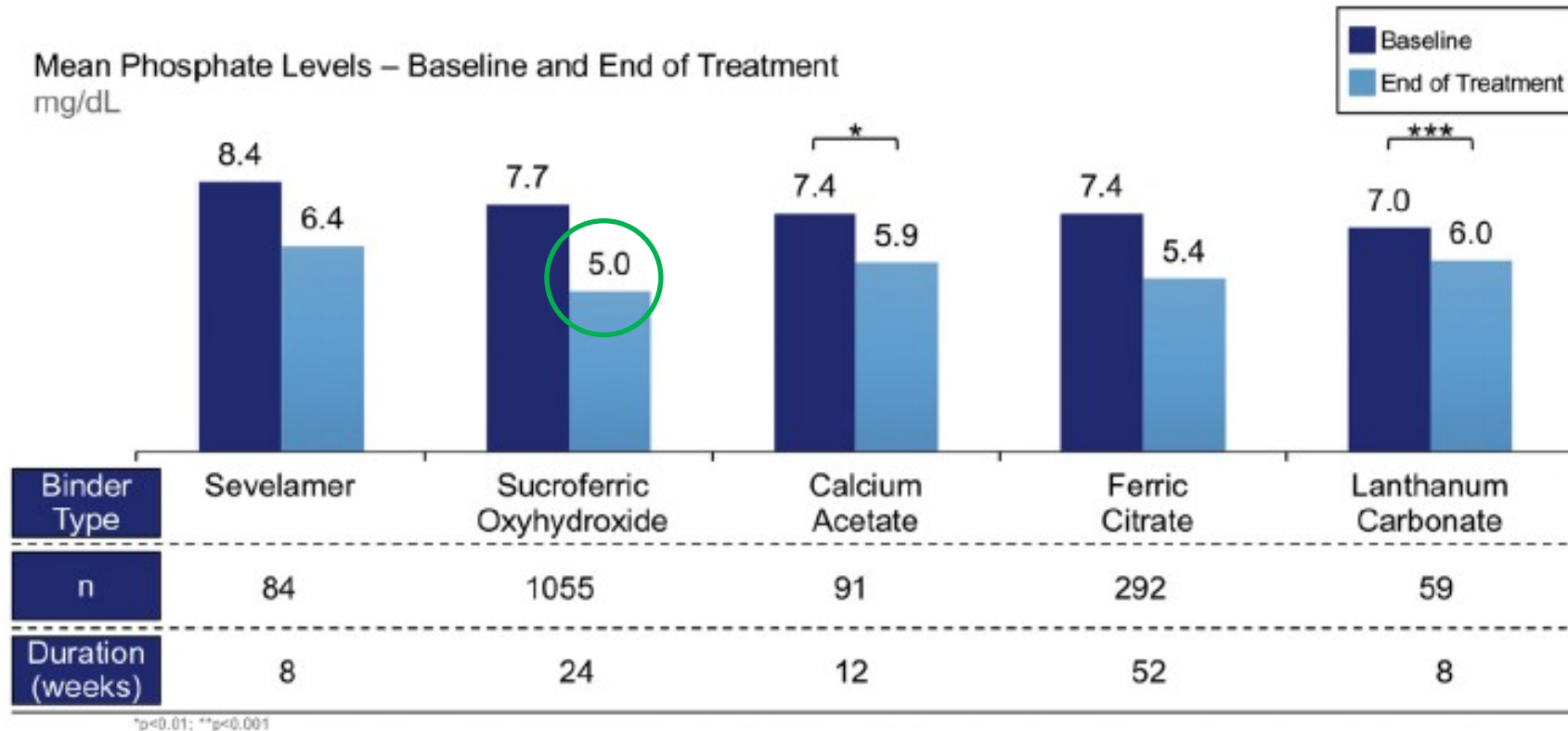
Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GFM

We included 104 studies involving 13,744 adults. Sixty-nine new studies were added to this 2018 update.

Authors' conclusions

In studies of adults with CKD G5D treated with dialysis, sevelamer may lower death (all causes) compared to calcium-based binders and incur less treatment-related hypercalcaemia, while we found no clinically important benefits of any phosphate binder on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, fracture or coronary artery calcification. The effects of binders on patient-important outcomes compared to placebo are uncertain. In patients with CKD G2 to G5, the effects of sevelamer, lanthanum, and iron-based phosphate binders on cardiovascular, vascular calcification, and bone outcomes compared to placebo or usual care, are also uncertain and they may incur constipation, while iron-based binders may lead to diarrhoea.

Эффективность ФСП по данным исследований 3 фазы



Эквивалентность доз различных фосфатсвязывающих препаратов

Table 2. Dosages of Selected Phosphorus Binders Required to Reach a Phosphorus Binder Equivalent Dose of 6.0 g/day

Phosphorus Binder	Unit Dose Size (mg)	Phosphate Binder Equivalent Dose of One Tablet to 1 g Ca Carbonate	Dose of Binder Needed to Reach a PBED of 6 g/day	Approximate Number of Tablets to Reach PBED of 6 g/day	g of Calcium in a 6 g PBED Dose
Calcium carbonate	750	0.75	6.0	8	2.4
Calcium acetate	667	0.67	6.0	9	1.5
Osvaren (Mg carbonate + Ca acetate)	435/235*	0.75	—	8	0.5
Lanthanum	500†	1.0	3.0	6	0
Sevelamer carbonate	800	0.60	8.0	10	0
Sucroferric oxyhydroxide (Velphoro)	500	1.6	1.5	3.75	0
Ferric citrate	210	0.64	2.0	9	0

Вельфоро: наиболее высокая фосфатсвязывающая способность и наименьшее число таблеток для достижения эквивалентной фосфатсвязывающей способности

Проблемы терапии фосфатсвязывающими препаратами

- Недостаточная эффективность
- Большое количество на приём
- Побочные эффекты (ЖКТ)
- Комплайентность
- Риски всасывания
- Риски абсорбции «непрофильных» ингредиентов

Частота побочных эффектов в зависимости от ФСП

Table 2. Summary of Adverse Events for Hyperphosphatemia Treatment

Drug Type	Source for Data (population)	Diarrhea	Discolored Feces	Constipation	Vomiting	Nausea	Dyspepsia	Abdominal Pain
Phosphate binders								
Calcium acetate ²⁹	Label (n = 167)				2.4%	3.6%		
Sucroferric oxyhydroxide ³⁰	Label (n = 707)	24%	16%			10%		
Sevelamer ³³	Label (n = 99)	19%		8%	22%	20%	16%	9%
Lanthanum carbonate ³¹	Label (n = 180)				9% ^a	11% ^a		5% ^a
Ferric citrate ³²	Label (n = 190)	21%		18%		10%		5%
Transcellular pathway inhibitors ^{b,c}								
ASP3325 ¹⁶	Phase 1 trial (n = 19)	11%			11%			
Paracellular pathway inhibitor								
Tenapanor ³⁸	Label (n = 637)	47% ^d						

^aMost common reactions that were more frequent (≥5% difference) in the lanthanum carbonate population.

^bGastrointestinal adverse event data for EOS789 are not included in this table because trial publications did not provide rates for specific events (eg, diarrhea and nausea), only rates for overall adverse events.

^cA phase 3 trial of nicotinamide in dialysis patients reported gastrointestinal adverse events in 4% of patients.³⁷ These data are not included in the main table because no detailed data on rates for each type of gastrointestinal adverse event were published.

^dMost diarrhea events were mild-to-moderate and transient in nature.

Phosphate binders	Based on calcium			Polymer	Metals		
	Calcium carbonate	Calcium acetate	Calcium acetate/ Mg carbonate	Sevelamer	Lanthanum	Sucroferric oxi hydroxide	Aluminium
Immunosuppressants							
Enalapril						&	Captopril
Metoprolol							B-blockers
Warfarin							
Metformin, pioglitazone							
Statins							
Antiplatelet agents (ASA, clopidogrel)							
Omeprazole							
Cinacalcet							
Cinacalcet							
Digoxin							Also described the increase in levels
Calcium channel antagonists							
Vitamin K2		*					
Vitamin D							
Other fat-soluble vitamins							
Thiazides				No hypercalcemia	No hypercalcemia	&	
Quinolones							
Cephalosporins	*	*					
Penicillins		*					
Tetracyclines / doxycycline							
Antifungals	*	*					
Iron salts		*					
Anticholinergic agents	*						
Levothyroxine		See text	See text				
Bisphosphonates				*	*		

Фармакологические взаимодействия фосфатсвязывающих препаратов

Комплекс железа (III) оксигидроксида обладает
наименьшей активностью в отношении
большинства изученных препаратов

- Reduced absorption/reduced efficiency
- Increases the risk of hypercalcemia and secondary pharmacological toxicity (i.e. digitalis). In white, neither Sevelamer nor lanthanum have been studied with diuretics, but hypercalcemia is not a secondary effect.
- No interaction (demonstrated in in vitro or in vivo studies).
- Unspecified interaction.
- * Not described but with a potential class effect.
- & Demonstrated the absence of interaction also with furosemide and losartan.

Effect of different phosphate binders on fibroblast growth factor 23 levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Si-Jie Zhao^{1#}, Zi-Xuan Wang^{1#}, Li Chen¹, Fei-Xuan Wang², Ling-Dong Kong¹

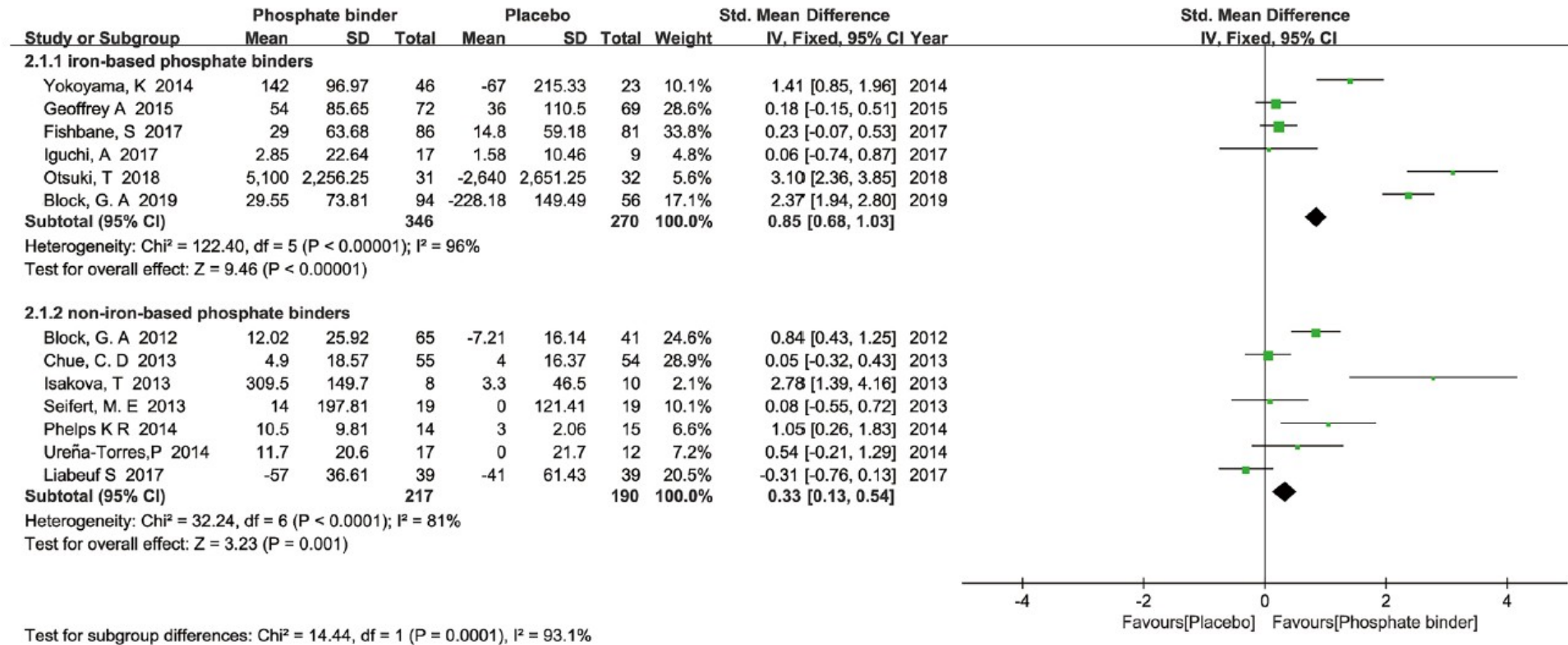
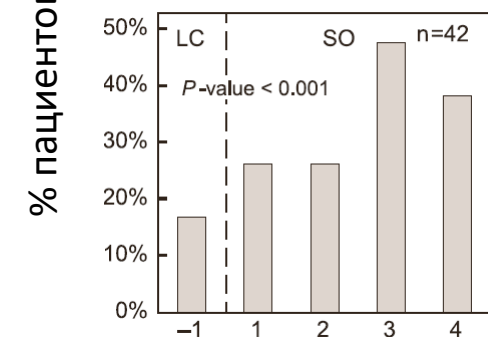
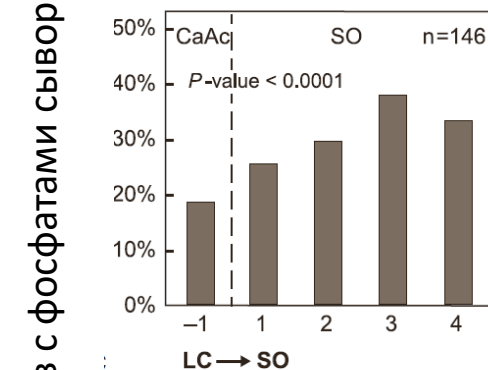
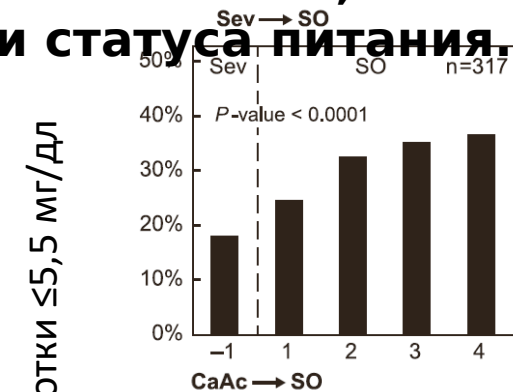
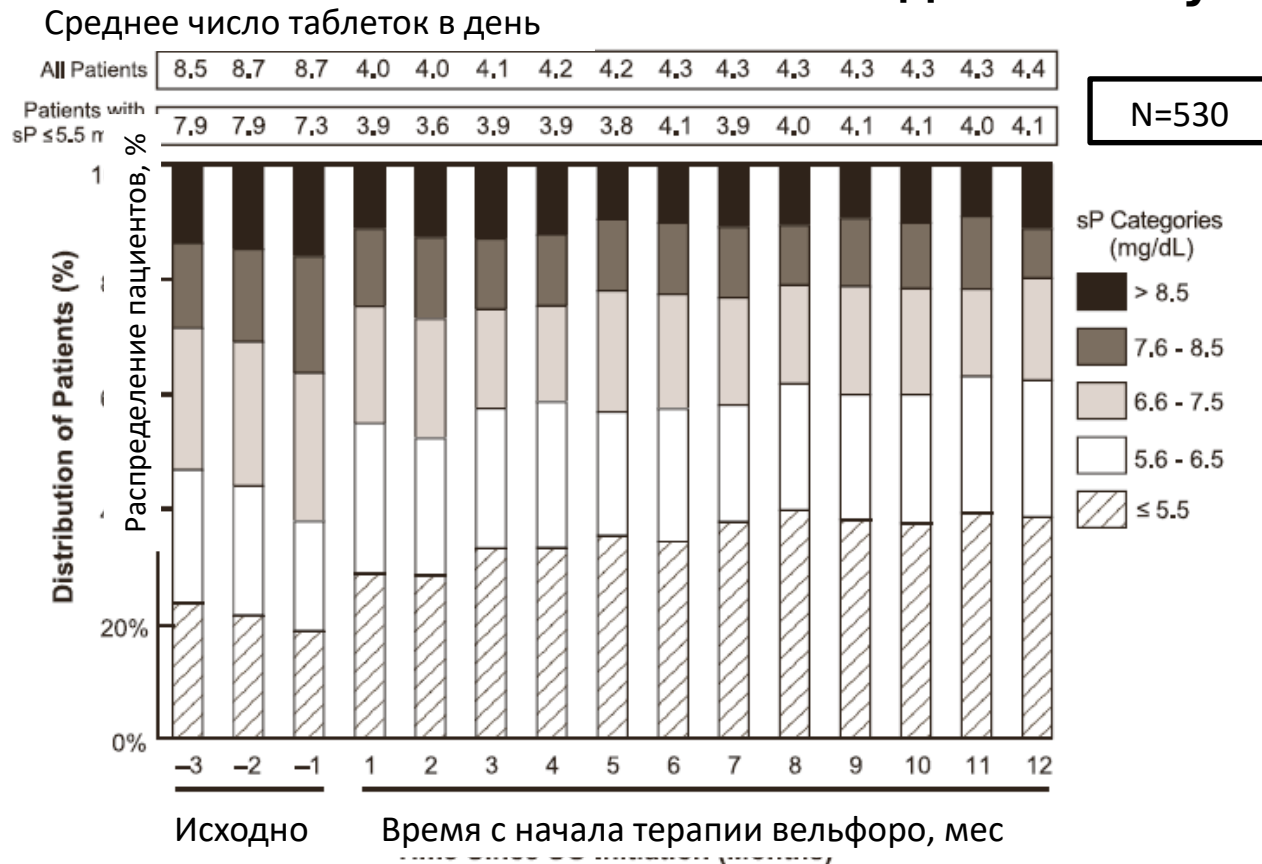


Figure 4 Subgroup analysis of serum intact fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels between iron-based phosphate binder and non-iron phosphate binder in patients with chronic kidney disease (CKD).

Перевод на Комплекс железа (III) оксигидроксида с ФСП

Среди пациентов, находящихся на гемодиализе (n=530), переход на Вельфоро приводил к двукратному увеличению вероятности достижения целевых уровней фосфора. Увеличению альбумина и белка, что свидетельствует об улучшении статуса питания.



Повышение эффективности при переводе с севеламера, ацетата кальция и лантана



Sucroferric Oxyhydroxide in Maintenance Hemodialysis: A Retrospective, Comparative Cohort Study

Daniel W. Coyne, Linda H. Ficociello, Vidhya Parameswaran, Melissa M. Rosen, Claudy Mullon, Robert J. Kossman, and Stuart M. Sprague

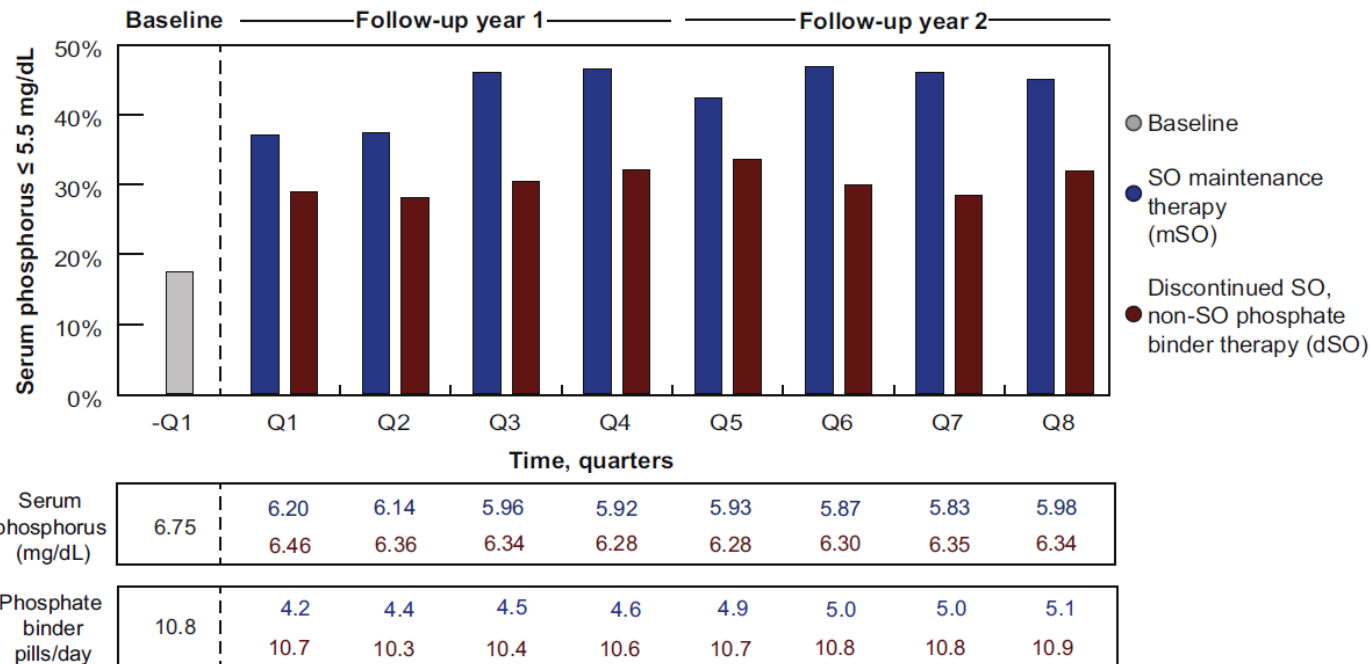


Figure 2. Serum phosphorus control and phosphate-binder pill burden among patients who received 2 years of maintenance therapy with sucroferric oxyhydroxide (mSO) and patients who discontinued sucroferric oxyhydroxide (SO) and were treated with non-SO phosphate binder at baseline and during the 2-year follow-up period (dSO). Baseline percent of patients in range: 20.7% (mSO), 16.1% (dSO). Baseline serum phosphorus levels: 6.61 mg/dL (mSO), 6.8 mg/dL (dSO). Baseline phosphate binder pills per day: 8.5 (mSO), 11.6 (dSO).

Вельфоро у пациентов, получающих хронический гемодиализ.
Ретроспективное, сравнительное когортное исследование (2 года, 222/596 пациентов)

- Чаще достижение целевого уровня фосфатов,
- меньше на 50% таблеток и
- реже госпитализации

RESEARCH ARTICLE

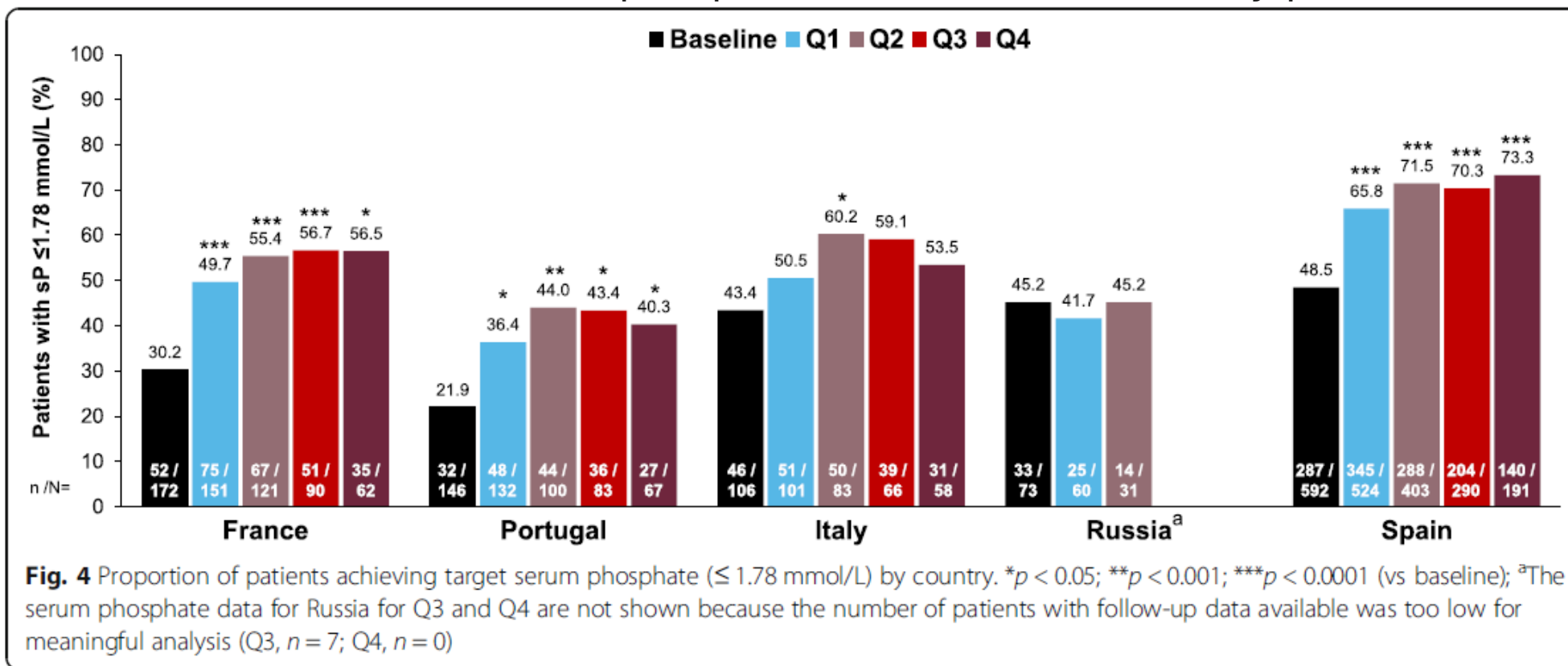
Open Access



The real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in European hemodialysis patients: a 1-year retrospective database analysis

Rosa Ramos^{1*}, Charles Chazot², Anibal Ferreira³, Attilio Di Benedetto⁴, Konstantin Gurevich⁵, Astrid Feuersenger⁶, Melanie Wolf⁶, Hans-Jürgen Arens⁶, Sebastian Walpen⁷ and Stefano Stuard⁸

Conclusion: In this real-world study of European hemodialysis patients, prescription of SFOH as monotherapy to PB-naïve patients, or in addition to existing PB therapy, was associated with significant improvements in serum phosphate control and a low daily pill burden.



Выводы

- Идеального ФСП не существует, всем им свойственны проблемы с эффективностью, побочными эффектами и комплаентностью
- При выборе ФСП следует учитывать его переносимость, риск и тяжесть побочных явлений, фосфатсвязывающую способность, что в конечном итоге отразится на приверженности пациента к лечению
- В ряде случаев следует ориентироваться на другие эффекты: всасывание в кишечнике, метаболические функции, риск взаимодействия с другими препаратами и т.д.

Возможности и ограничения методов контроля гиперфосфатемии

Модальности	Механизм	Ограничения
Диета	Снижает поступление фосфатов	Необходимость соблюдения белкового баланса приводит к избыточному поступлению фосфатов Невозможность контролировать пищевые добавки
Диализ	Единственный путь выведения фосфатов при отсутствии остаточной функции почек	Недостаточный клиренс для нейтрального баланса
ФСП кальцийсодержащие	Снижают абсорбцию фосфатов	Комплаентность Имеют ограниченную абсорбционную способность Риски кальцификации
ФСП несодержащие кальций	Снижают абсорбцию фосфатов	Комплаентность Имеют ограниченную абсорбционную способность Дополнительный приём большого числа таблеток Частые осложнения со стороны ЖКТ
Лечение ВГПТ Вит Д и аналоги	Контроль ВГПТ гармонизирует обмен фосфатов	Риск повышения абсорбции фосфатов и кальция
Лечение ВГПТ Кальцимитетики	Контроль ВГПТ гармонизирует обмен фосфатов	Риск гипокальциемии, частые осложнения со стороны ЖКТ



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Ряснянский Владимир Юрьевич
Группа компаний НефроМед
meddir@nephromed.ru