

*«Если бы у меня был час на
решение проблемы, я бы
потратил 55 минут на
обдумывание
проблемы и
5 минут на
обдумывание
решений»*

Альберт Эйнштейн



Гиперфосфатемия: старая проблема, новые решения

Вишневский К.А.

Старая проблема и этапы решения

[Acta Med Scand.](#) 1962 Jul;172:75-8.

Oral aluminium hydroxide in the treatment of hyperphosphatemia and acidosis in acute and chronic renal insufficiency.

[LINDHOLM T.](#)

[Kidney Int Suppl.](#) 1986 Feb;18:S114-9.

Calcium carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and

[Miner Electrolyte Metab.](#) 1986;12(5-6):314-9.

Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients.

[Hercz G](#), [Kraut JA](#), [Andress DA](#), [H](#) each meal and at bedtime. Calcium carbonate has recently been shown to normalize serum phosphorus levels in patients undergoing long-term dialysis.⁵⁵ These patients ingest an average of 8.5 grams of calcium carbonate per day (range 2.5

Calcium carbonate is an effective control hypercalcemia.

[Nephron.](#) 1992;60(1):6-11.

Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lower incidence of hypercalcemia.

[Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.](#) 1992;20(5):1193-9.

Treatment of uraemic hyperphosphatemia with calcium acetate: a safe alternative to calcium carbonate.

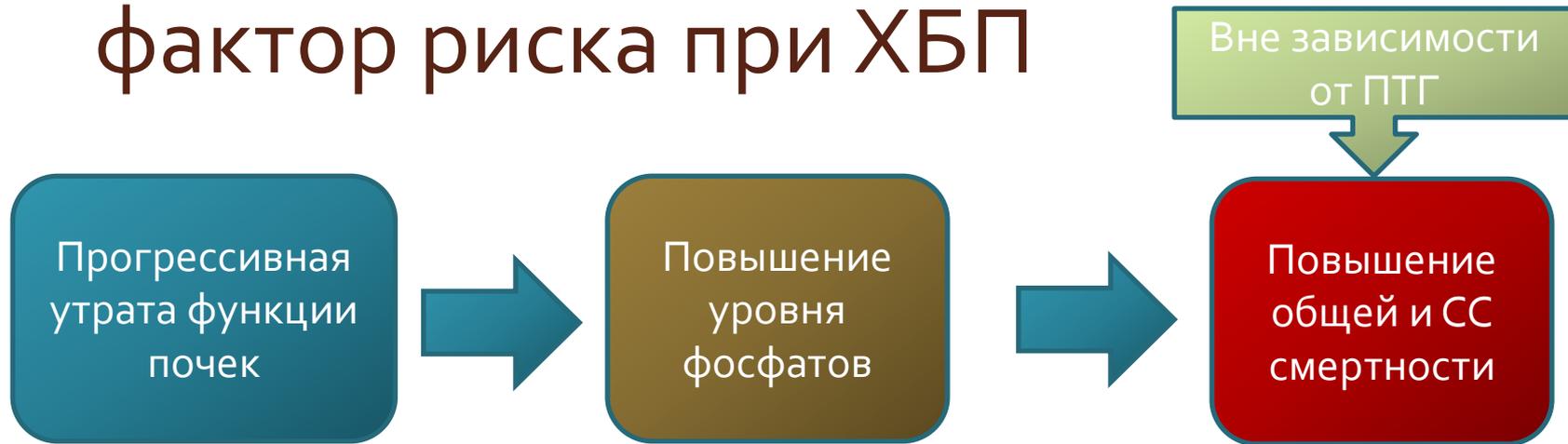
[Biagini M¹](#), [Malaguti M](#), [Sicoli R](#), [Capece R](#), [Friggi A](#), [Ciaffi G](#), [Bargagna R](#).

[Am J Kidney Dis.](#) 1999 Apr;33(4):694-701.

A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients.

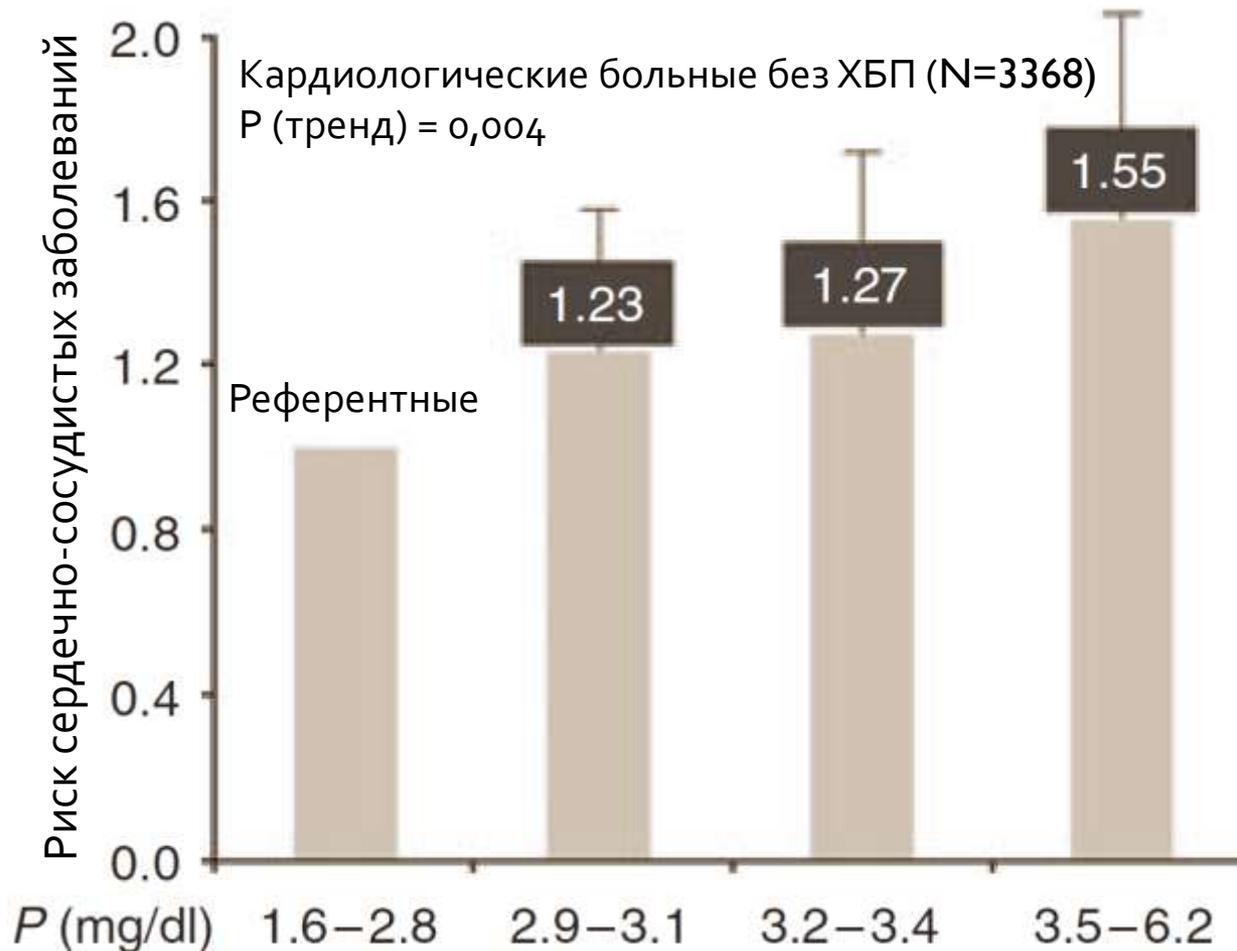
[Bleyer AJ¹](#), [Burke SK](#), [Dillon M](#), [Garrett B](#), [Kant KS](#), [Lynch D](#), [Rahman SN](#), [Schoenfeld P](#), [Teitelbaum I](#), [Zeig S](#), [Slatopolsky E](#).

Гиперфосфатемия – независимый фактор риска при ХБП

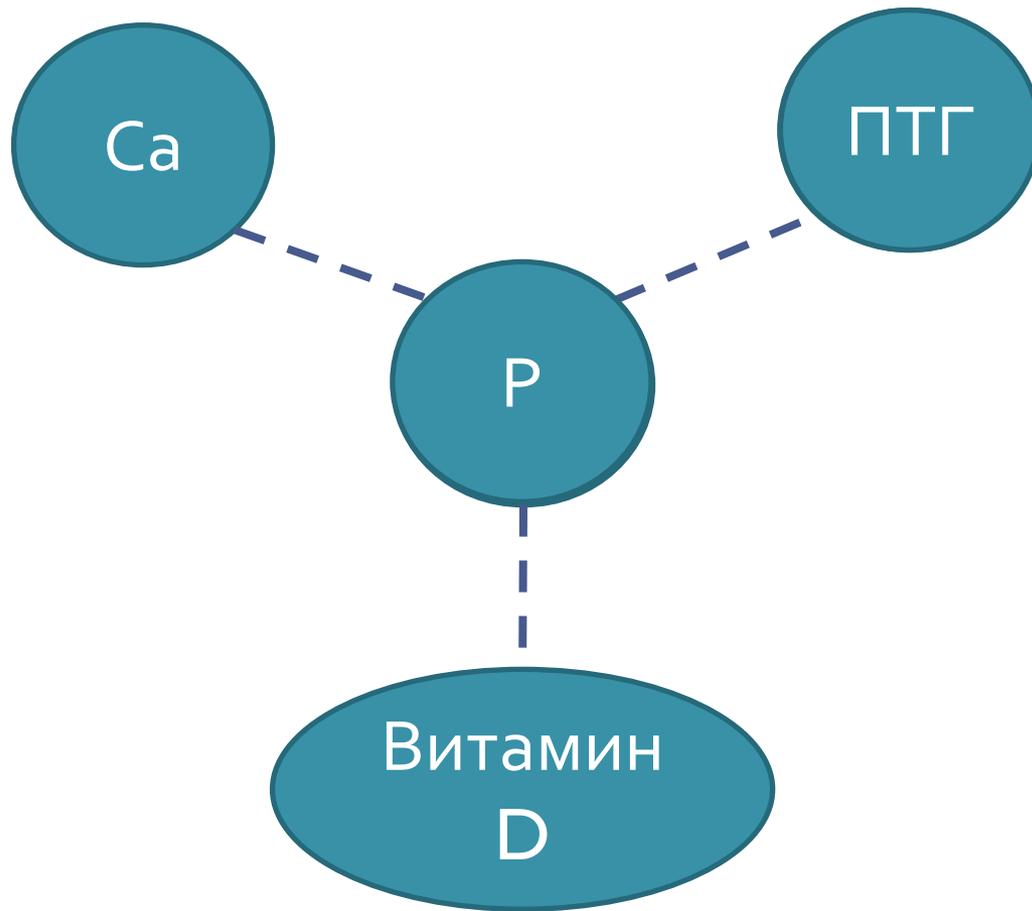


Источник	N
Floege 2011	n=7,970 HD
Tentori 2008	n=25,588 ESRD on HD
Block 2004	n=40,538 HD
Gutiérrez 2008	n=10,044 beginning HD
Kalantar-Zadeh 2004	n=58,058 HD
Slinin 2005	n=14,829 HD

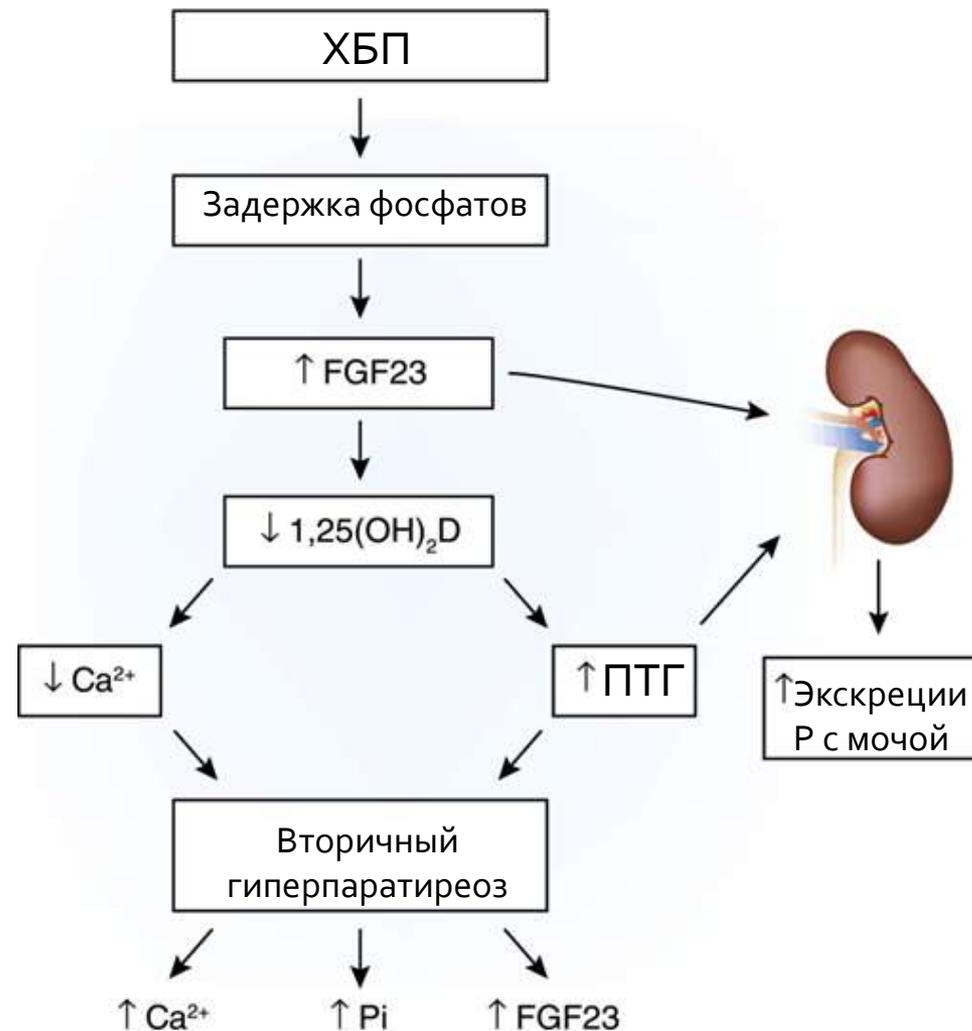
Фосфор – независимый фактор риска. Независимо от ХБП



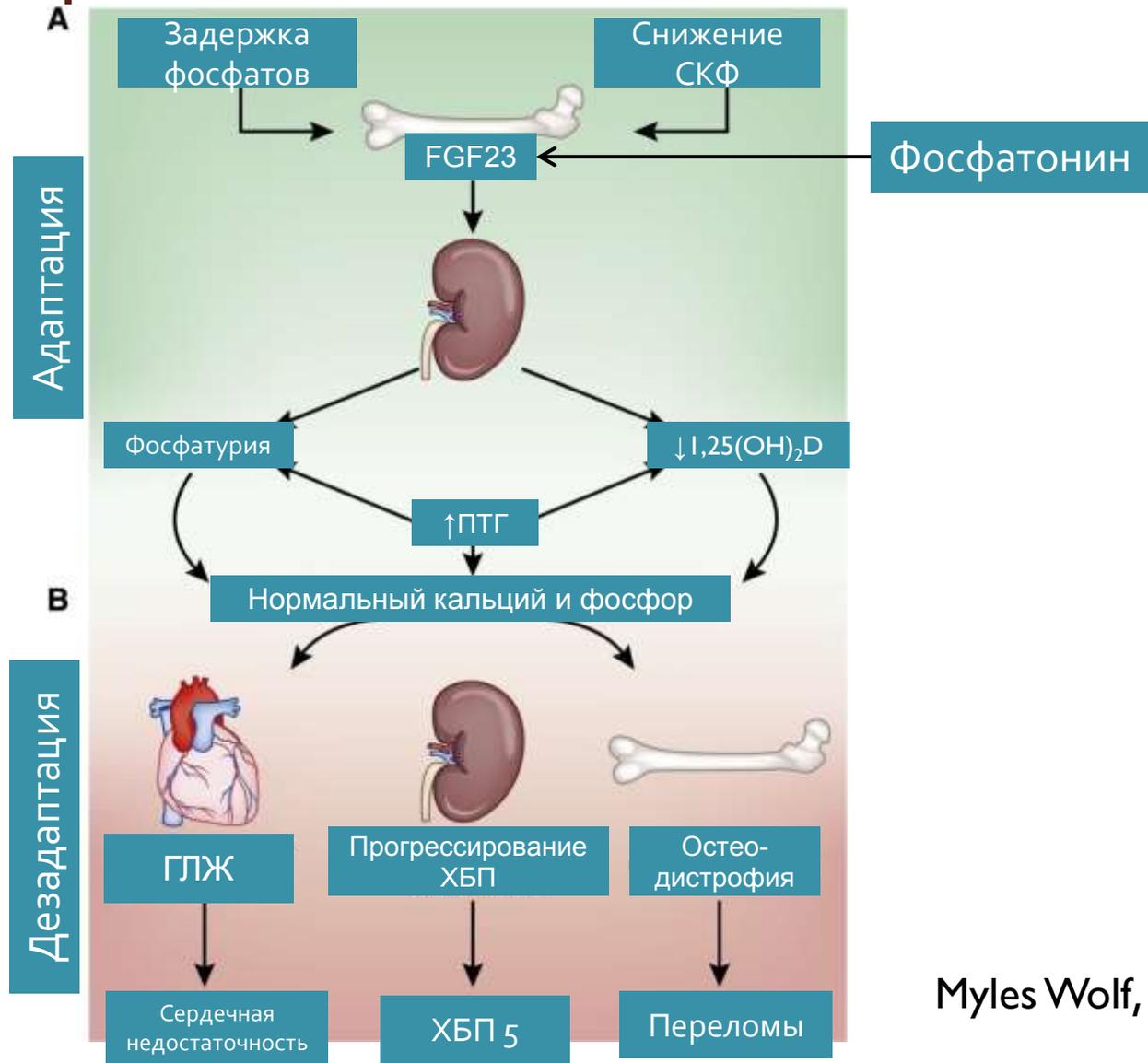
ФТБ фармакология ЖБН-ХБП



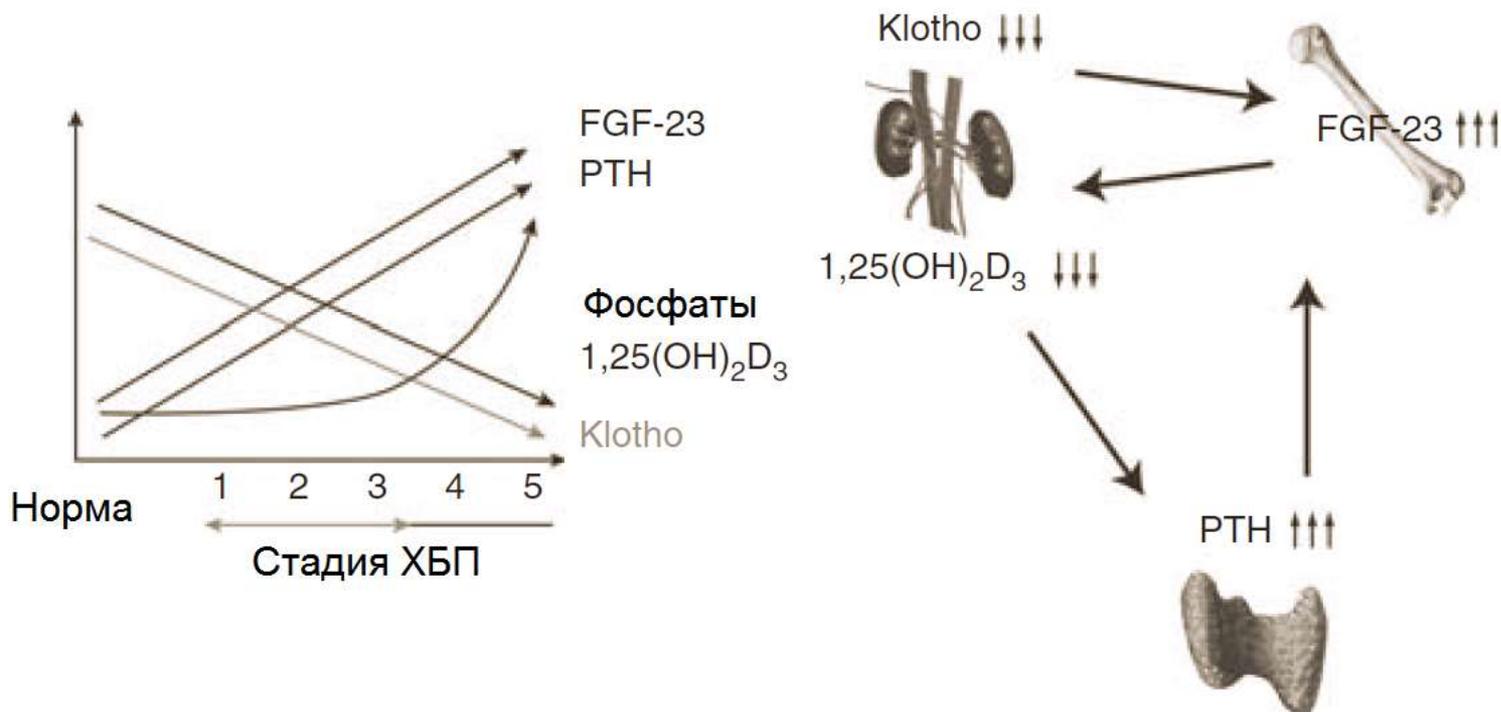
Гиперфосфатемия – ключевой фактор прогрессирования МХН-ХБП



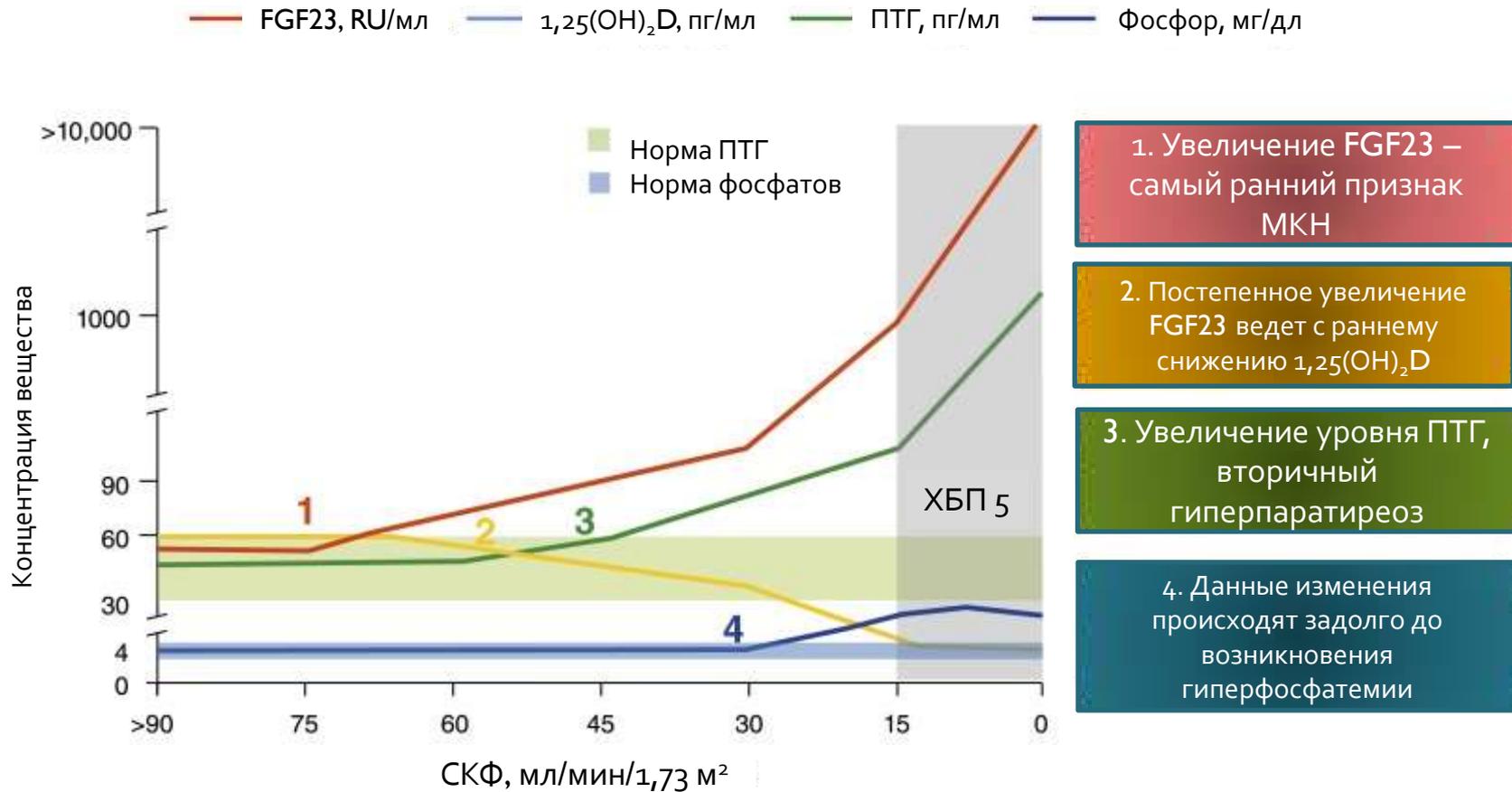
Гиперфосфатемия и дезадаптация минерально-костного обмена



Изменения Klotho, FGF-23, ПТГ, 1,25(OH)₂D₃ и фосфатов при прогрессировании ХБП



Патофизиология стадий МКН-ХБП



Мифология МКН-ХБП

Клото –
прядущая нить
жизни

Атропос –
перерезающая
нить

Лакесис –
определяющая
судьбу

P?

FGF23?



Секретируемый завитой связанный белок 4 (SFRP₄)

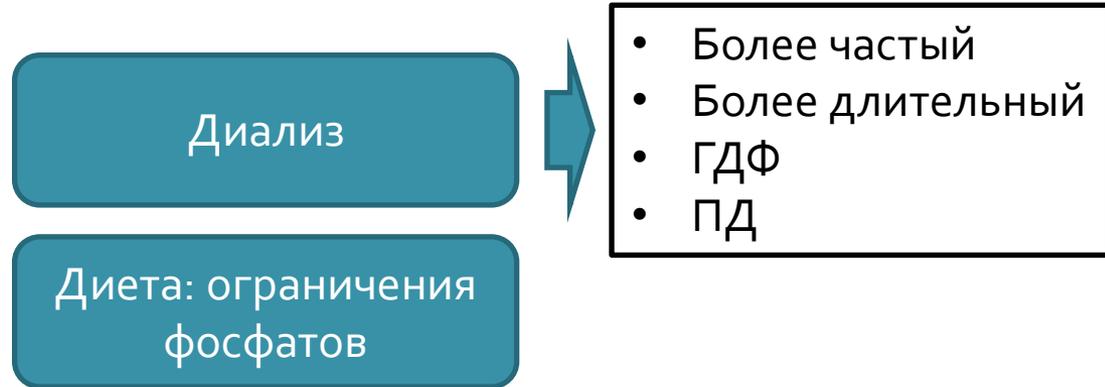
Фактор роста фибробластов 7 (FGF 7)

Матричный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE)

} фосфатонины

Методы снижения выраженности гиперфосфатемии

- Терапия гиперфосфатемии требует комплексный подход:



Проблемы:

- Выбор пищи с низким содержанием Р на постоянной основе
- Баланс между достаточным потреблением белков и ограничением Р
- «Скрытые» фосфаты: недостаточно полная маркировка продуктов

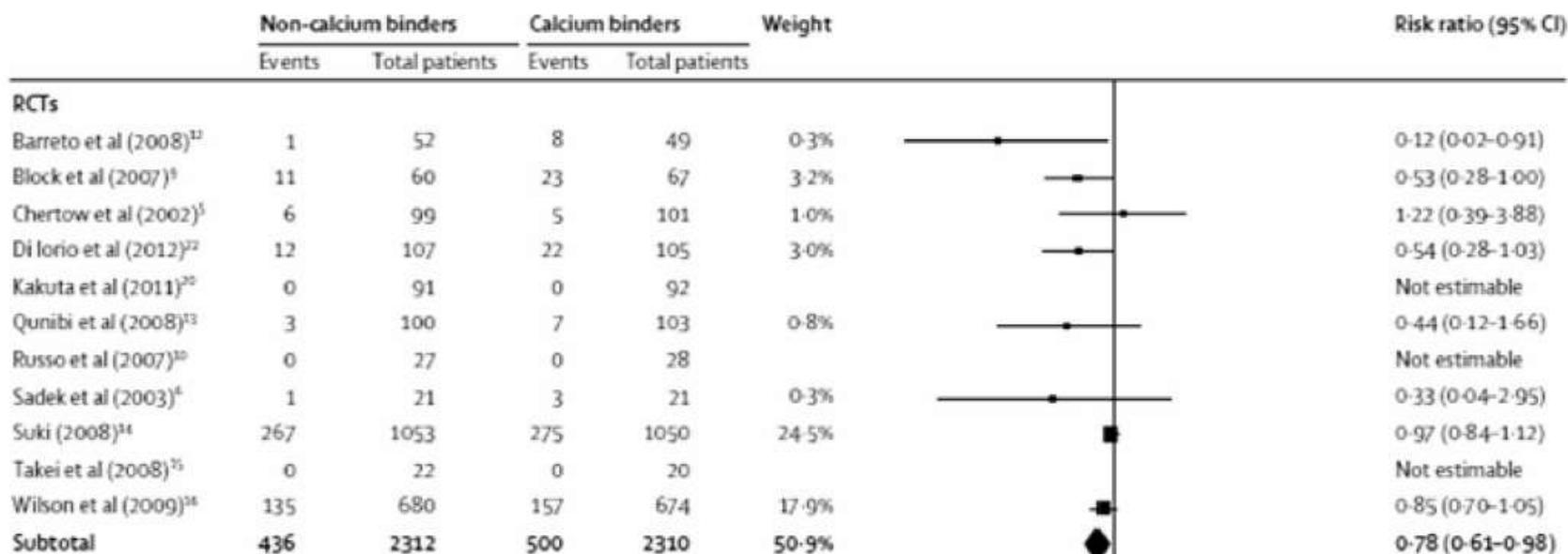
Недостаточный контроль

Фосфат-
связывающие
медикаменты

Выбор фосфат-связывающего препарата

	Эффективность	Без Са	Безопасность	Накопление	Число таблеток
Алюминий					
Ацетат/ Карбонат Са					
Са-Mg					
Севеламер HCl/ Карбонат					
Карбонат лантана					
Колестилан					
Цитрат железа					
Оксигидроксид железа					

Использование Са-содержащих Р-связывающих медикаментов



Heterogeneity: $\tau^2=0.03$; $\chi^2=12.35$, $df=7$ ($p=0.09$); $I^2=43\%$

Test for overall effect: $Z=2.09$ ($p=0.04$)

Не содержащие Са

Содержащие Са

Выживаемость на
22% ниже

Севеламер

Сравнительный анализ Р-связывающих медикаментов в отношении снижения общей смертности

78 исследований (N=12,562)

Sevelamer					
0.50 (0.09, 2.65)	Lanthanum				
0.39 (0.21, 0.74)	0.78 (0.16, 3.72)	Calcium			
1.04 (0.27, 3.97)	2.08 (0.26, 16.5)	2.67 (0.63, 11.4)	Iron		
0.71 (0.09, 5.46)	1.42 (0.12, 17.4)	1.82 (0.23, 14.7)	0.68 (0.07, 6.40)	Colestilan	
0.47 (0.08, 2.59)	0.93 (0.11, 8.05)	1.20 (0.21, 6.77)	0.45 (0.08, 2.66)	0.66 (0.10, 4.29)	Placebo

«Импортозамещение»

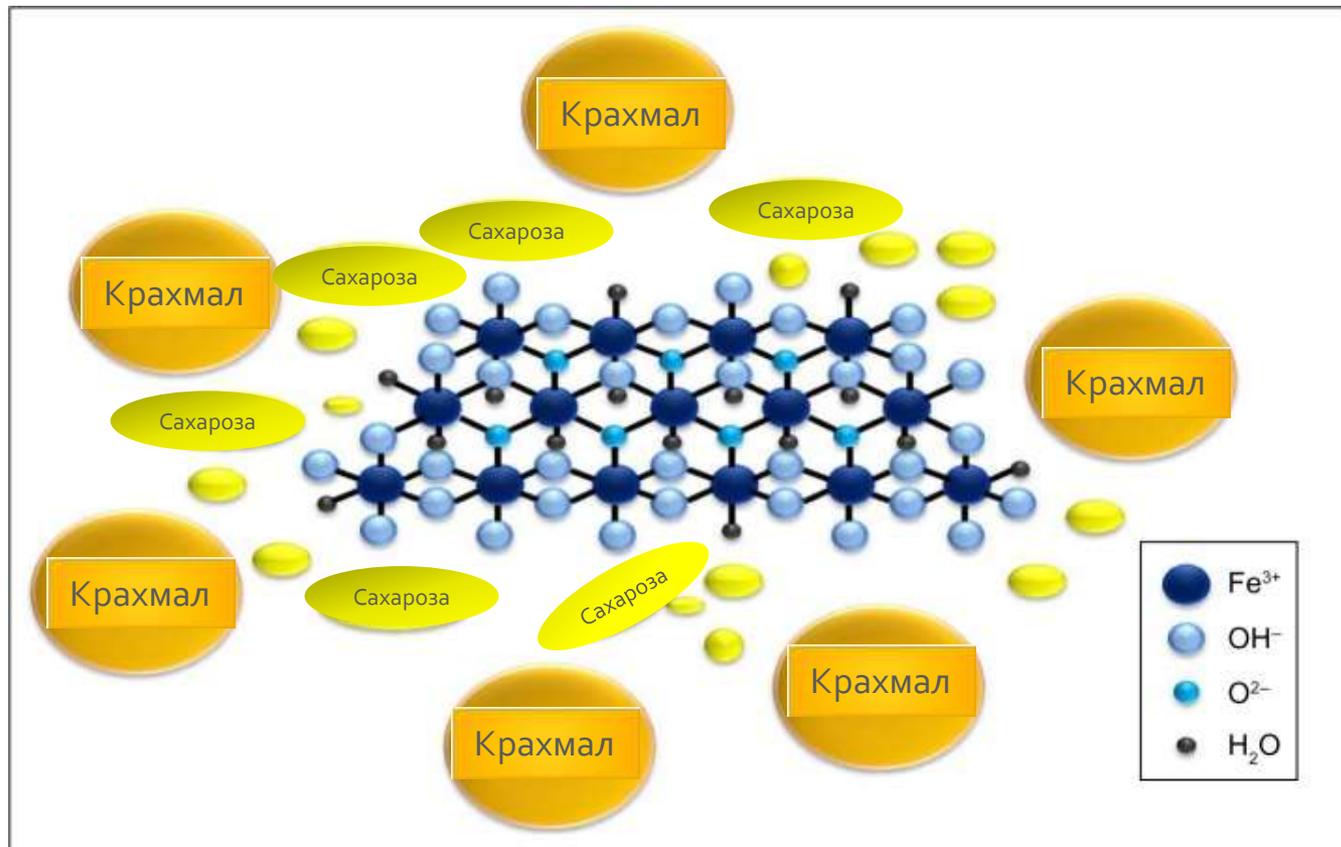


Произведено:
Фармацевтический завод
«Польфарма» С.А., Польша
Расфасовано и упаковано:
ЗАО «ФармФирма «Сотекс»,
Россия

	Эффективность	Без Са	Безопасность	Накопление	Число таблеток
Севеламер HCl/ Карбонат					

Новое оружие в борьбе с фосфатами: оксигидроксид железа

- Молекулярная структура оксигидроксида железа (Velphoro®, PA21) включает комплекс полинуклиарного железа (III)-оксигидроксида, сахарозу и крахмал



РА2 I: характеристика и механизм действия

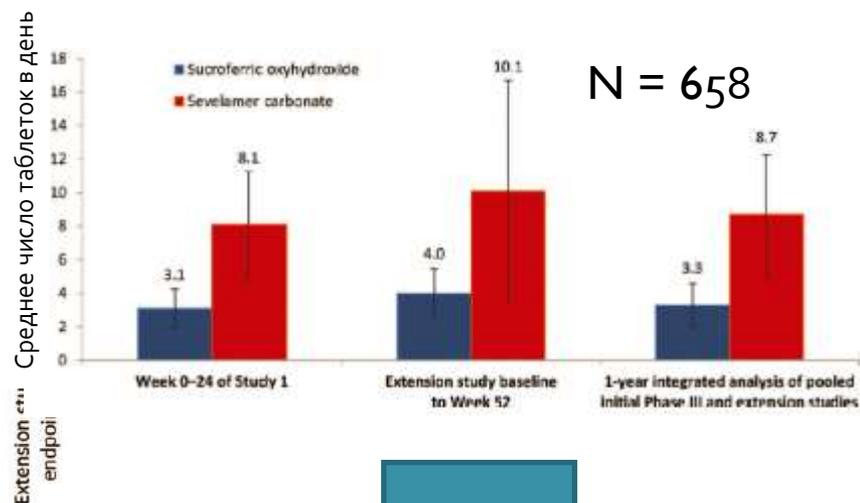
- Жевательные таблетки, 500 мг
- Полинуклиарный оксигидроксид железа (III) практически нерастворим в воде, что гарантирует отсутствие абсорбции в кишечнике
- Два механизма действия:
 - Связывание фосфатов комплексом железа (тонкая кишка)
 - Химическая реакция образования фосфата железа при низком Ph (желудок)

Сравнение эффективности РА2I и карбоната севеламера

- Сходная эффективность...



...при меньшем числе таблеток в группе РА2I

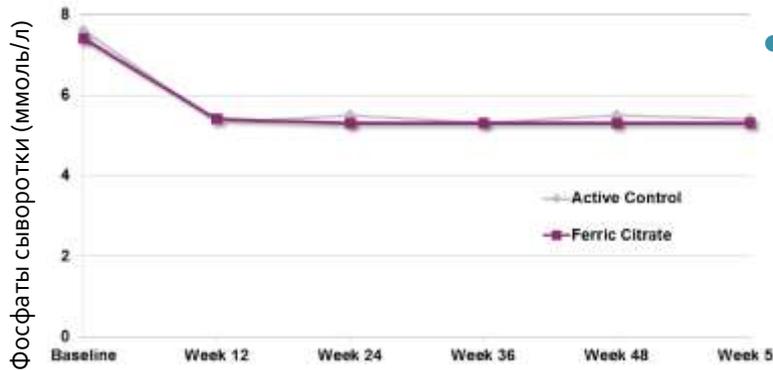


Больше приверженность терапии

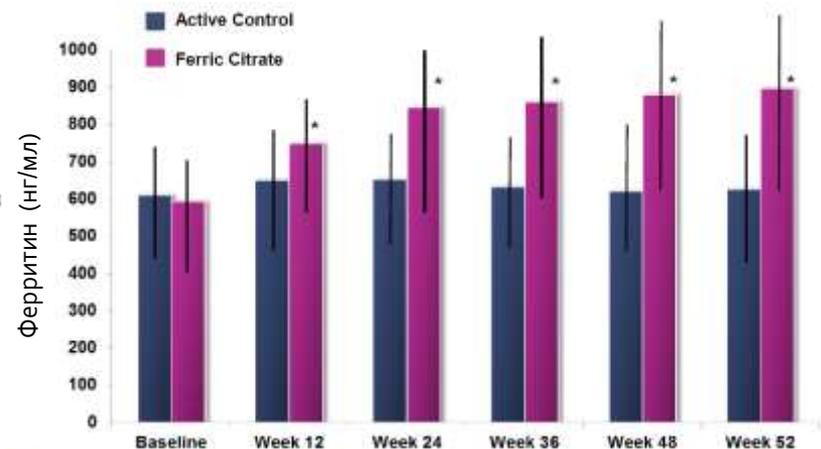
Меньше лекарственная нагрузка

Настороженность в отношении абсорбции железа

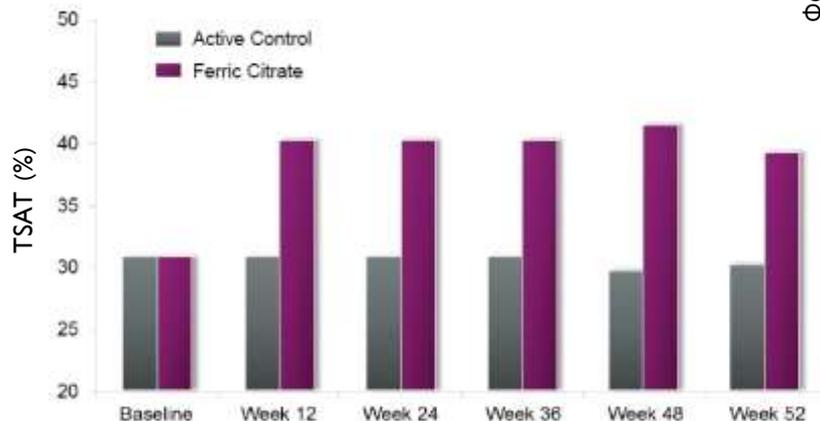
- Пример: применение цитрата железа способствовало снижению уровня фосфатов...



- ...однако также вело в увеличению ферритина...



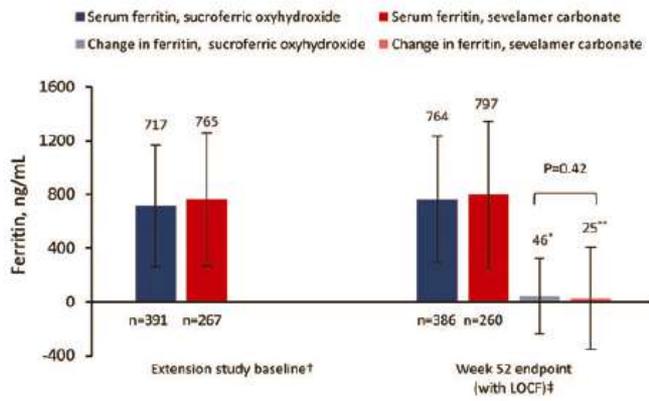
- ...и TSAT



- Что далеко не всегда нужно
- Не удовлетворяет концепции «идеального» Р-связывающего средства

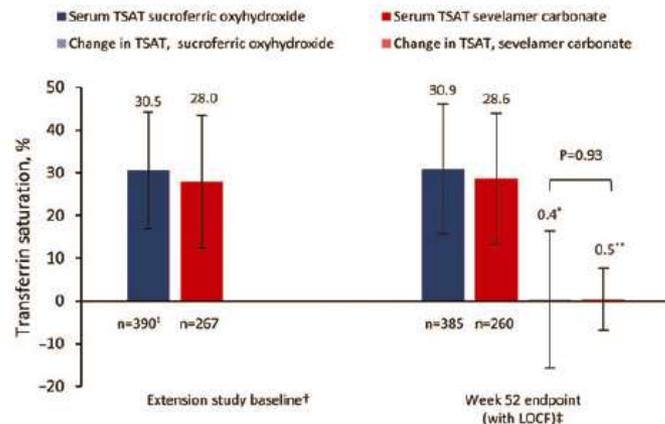
Оксигидроксид железа не влиял на показатели обмена железа

Ферритин



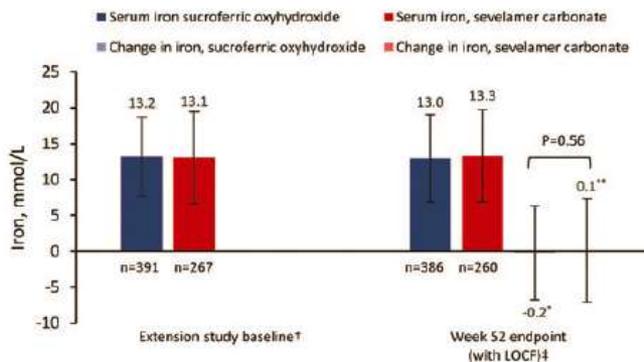
*P=0.002 for change from baseline to Week 52
**P=0.29 for change from baseline to Week 52

TSAT



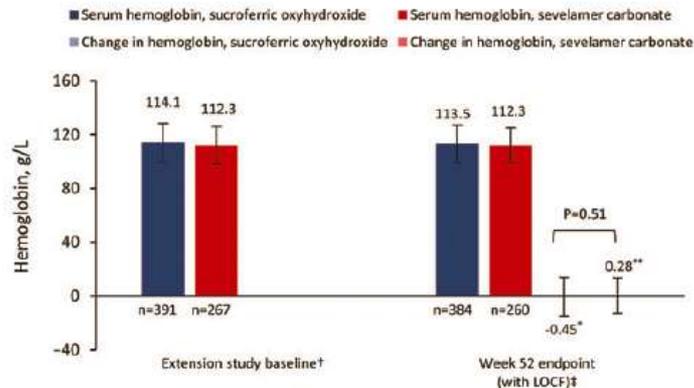
*P=0.61 for change from baseline to Week 52
**P=0.66 for change from baseline to Week 52
†390/391 patients in the sucroferriic oxyhydroxide group had baseline ferritin measurements available
‡TSAT, transferrin saturation

Железо сыворотки



*P=0.57 for change from baseline to Week 52
**P=0.77 for change from baseline to Week 52

Гемоглобин



*P=0.54 for change from baseline to Week 52
**P=0.74 for change from baseline to Week 52

Одинаковая частота серьезных нежелательных явлений в группах РА21 и севеламера

	РА21 (N=707), %	Севеламер (N=348), %
Все НЯ	88,8%	88,8%
Все тяжелые НЯ	16,0%	17,5%
Все серьезные НЯ	26,6%	29,6%
Смерти	3,0%	4,0%
Все НЯ, приводящие к отмене ИП	20,9%	10,3%

Частота желудочно-кишечных расстройств в группах

- В группе PA2I на первом этапе исследования частота желудочно-кишечных расстройств больше, однако в продленном исследовании разницы нет

	Первый этап (N=1,055)		Продленное исследование (N=658)	
	PA2I (N=707), %	Севеламер (N=348), %	PA2I (N=391), %	Севеламер (N=267), %
Все ЖК расстройства	45.1%	33.6%	25.6%	19.1%
Диарея	20.1%	7.5%	8.2%	5.6%
Обесцenenность фекалий	15.4%	0.3%	0.8%	0.4%
Тошнота	7.2%	11.2%	5.9%	4.1%
Рвота	4.4%	5.5%	3.6%	4.5%
Костипация	3.8%	7.2%	2.6%	1.9%
Диспепсия	2.8%	3.2%	1.5%	2.2%
Боль в животе	5.7%	7.5%	4.1%	1.9%
Метиоризм	1.3%	2.3%	0.0%	0.0%

Оксигидроксид железа и фармакоэкономика

- При переходе на оксигидроксид железа вместо севеламера карбоната возможно сэкономить **£1609** на протяжении жизни одного пациента

Gutzwiller FS. et al., 2015



РА2 I : ВЫВОДЫ

- Оксигидроксид железа не менее эффективен карбоната севеламера
- Эффективность достигается меньшим числом таблеток, что ведет к большей приверженности к терапии
- РА2 I сравним по безопасности с севеламером карбонатом
- РА2 I более эффективен по сравнению с другими фосфат-связывающими медикаментами в разрезе фармакоэкономики

Методы снижения выраженности гиперфосфатемии

- Терапия гиперфосфатемии требует комплексный подход:

Диализ

Диета: ограничения фосфатов

Фосфат-связывающие медикаменты



Активизация мышечной ткани

- Активизация кровотока и лимфооттока в функционирующих мышцах во время ГД приводит к увеличению скорости транспорта фосфатов из мышечных тканей в сосудистое русло, что ведет к повышению количества удаленных фосфатов за процедуру ГД и к уменьшению эффекта постдиализного «отскока» фосфатов

Vaithilingham I. et al., 2004

- Увеличение потребления неорганического фосфора для синтеза АТФ, необходимого для работы мышц, что потенцирует переход фосфатов из плазменного пула в клеточный, способствуя снижению концентрации фосфатов в плазме крови

Vanderthommen M. et al., 2003





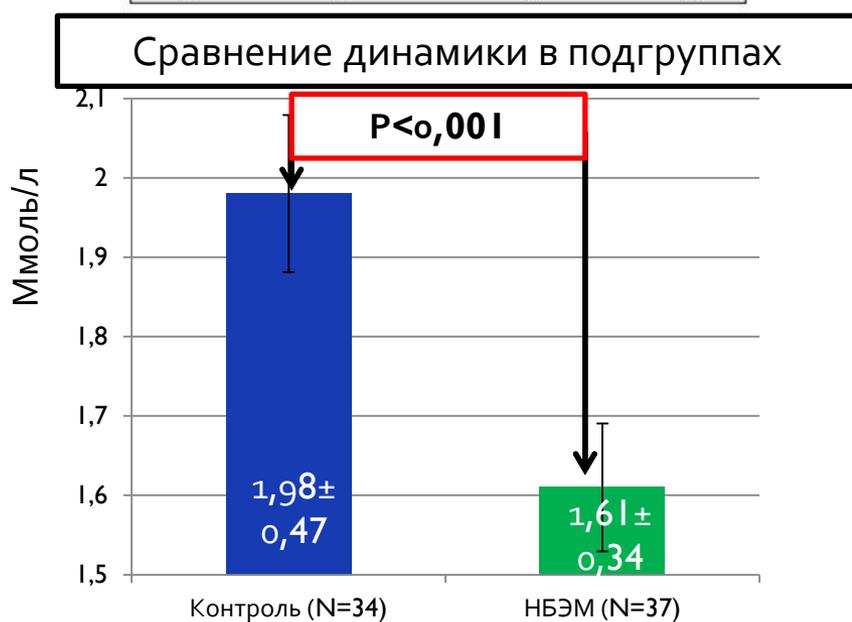
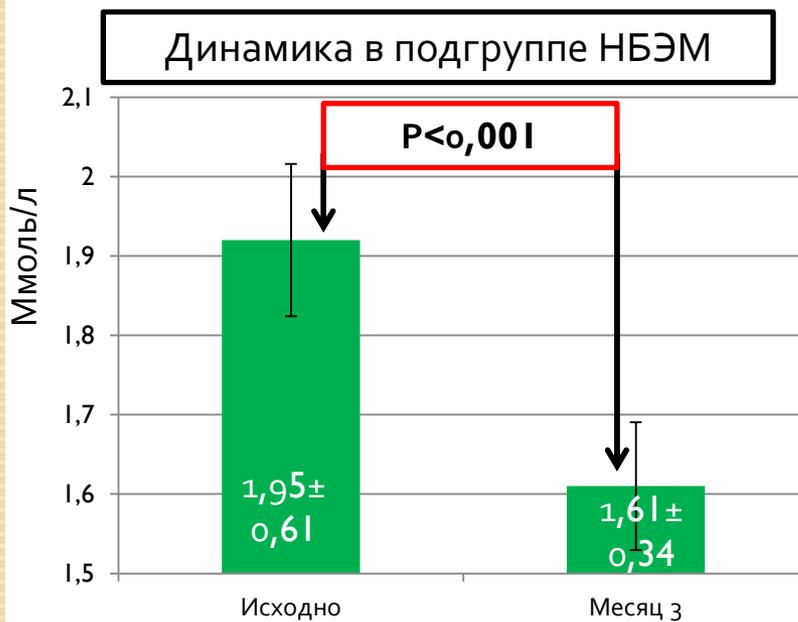
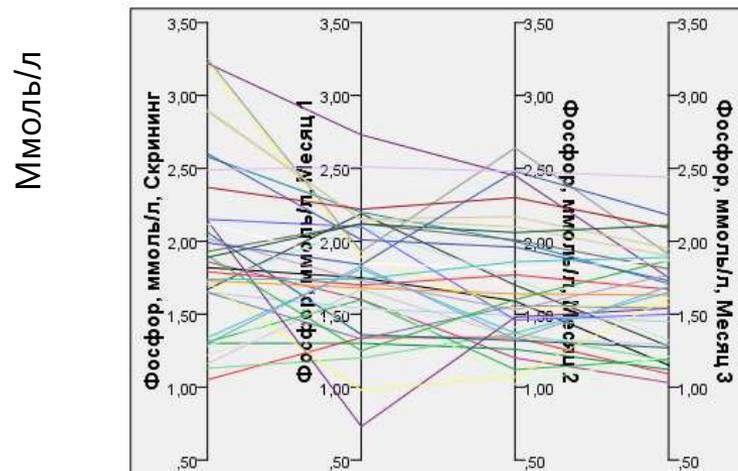
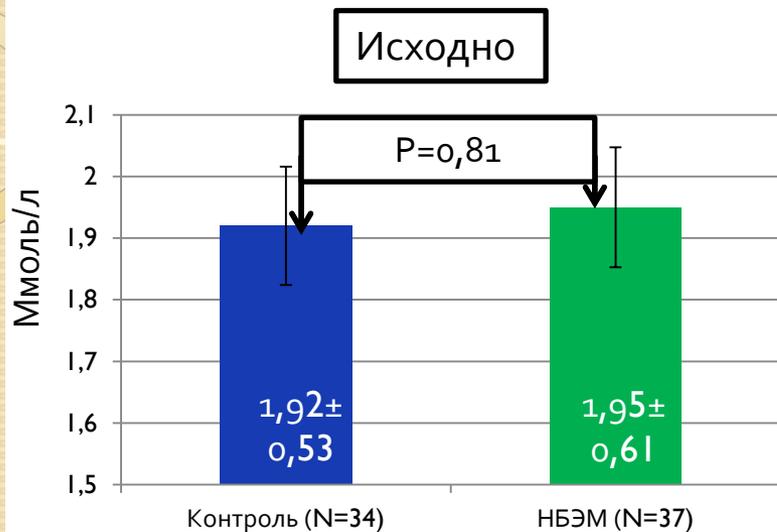
Динамика уровня С-реактивного белка, фосфатов сыворотки крови и показателей опросника качества жизни KDQoL-SF на фоне ДФН с использованием велотренажера во время ГД

Параметр	Опытная подгруппа ДФН (N=10)		Контрольная подгруппа (N=11)		Относит. размер эффекта	p
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев		
In СРБ, (мг/л)	1,12±0,61	-0,25±0,23	1,23±0,53	0,13±0,25	-1,52	<0,05
Фосфаты сыворотки, моль/л	1,76±0,44	-0,24±0,31	1,81±0,34	0,06±0,34	-0,88	<0,05
Опросник KDQoL-SF						
Жизнеспособность	62,2±15,3	3,4±11,3	56,7±15,6	-5,8±8,1	0,91	<0,05
Физический компонент	41,0±8,4	2,9±4,2	39,9±10,2	-1,25±4,75	0,89	<0,05



Влияние НБЭМ на уровень неорганических фосфатов сыворотки крови

Индивидуальная динамика в подгруппе НБЭМ, N=37



Война с фосфатами продолжается

