



Фосфор как уремический токсин

Вишневский К.А.

Без фосфора нет жизни

- «Фосфор – элемент жизни и мысли»

Академик Ферсман А.Е.

- «Без фосфора нет движения, ибо химизм мышечных сокращений – это целиком химия фосфорных соединений»

Академик Энгельгардт В.А.



Фосфор - уремический токсин?



European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

- + • Химическая идентификация вещества и возможность измерять его содержание в биологических средах;
- Его уровни при ХБП превышают таковые у здоровых;
- Высокие концентрации связаны со специфической уремической симптоматикой или дисфункцией, которые уменьшаются или исчезают при снижении концентраций вещества;
- Биологическая активность вещества, соотносимая с клинической симптоматикой, доказана в исследованиях *in vivo*, *ex vivo*, или *in vitro*;

Phosphate Is a Uremic Toxin

Steven K. Burke, MD

Burke SK. J Ren Nutr. 2008 Jan;18(1):27-32.



Целевые диапазоны

- 2009: У пациентов с ХБП 3–5-й стадии мы предлагаем поддерживать уровень фосфатов в нормальном диапазоне (2С). У пациентов с ХБП 5D мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов, стремясь к достижению пределов нормального диапазона (2С)
Kidney International 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.
- **2017:** У пациентов с ХБП С 3а-5Д мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов до нормального диапазона (2С)
Kidney International 2017;92(1):S26-S36.

* Нормальный диапазон: 2,5-4,5 мг/дл (0,81 -1,45 ммоль/л)



DIALYSIS OUTCOMES AND
PRACTICE PATTERNS STUDY

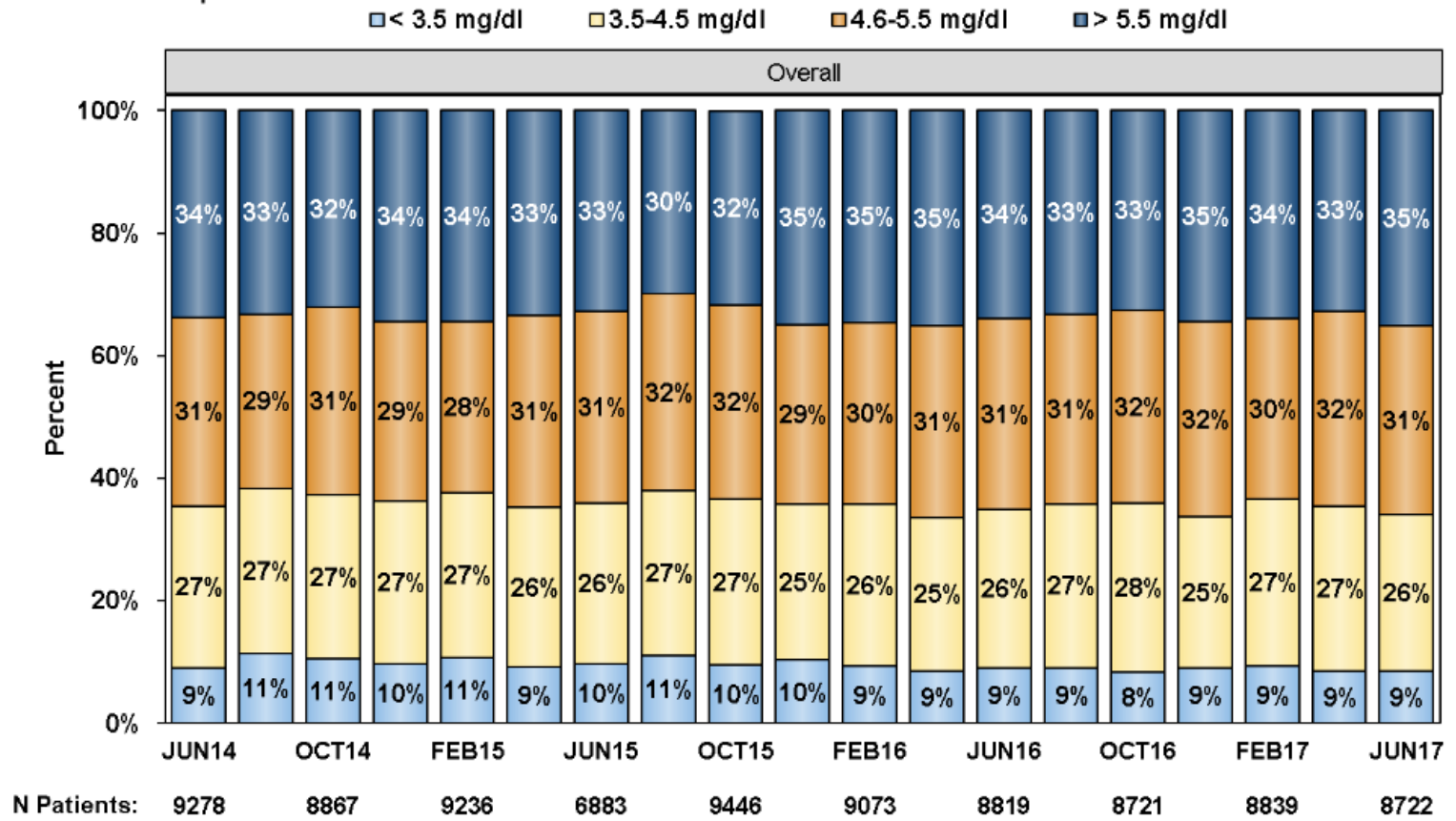
**DOPPS Practice Monitor
Featured Measures**

**August 2017
(data through June 2017)**

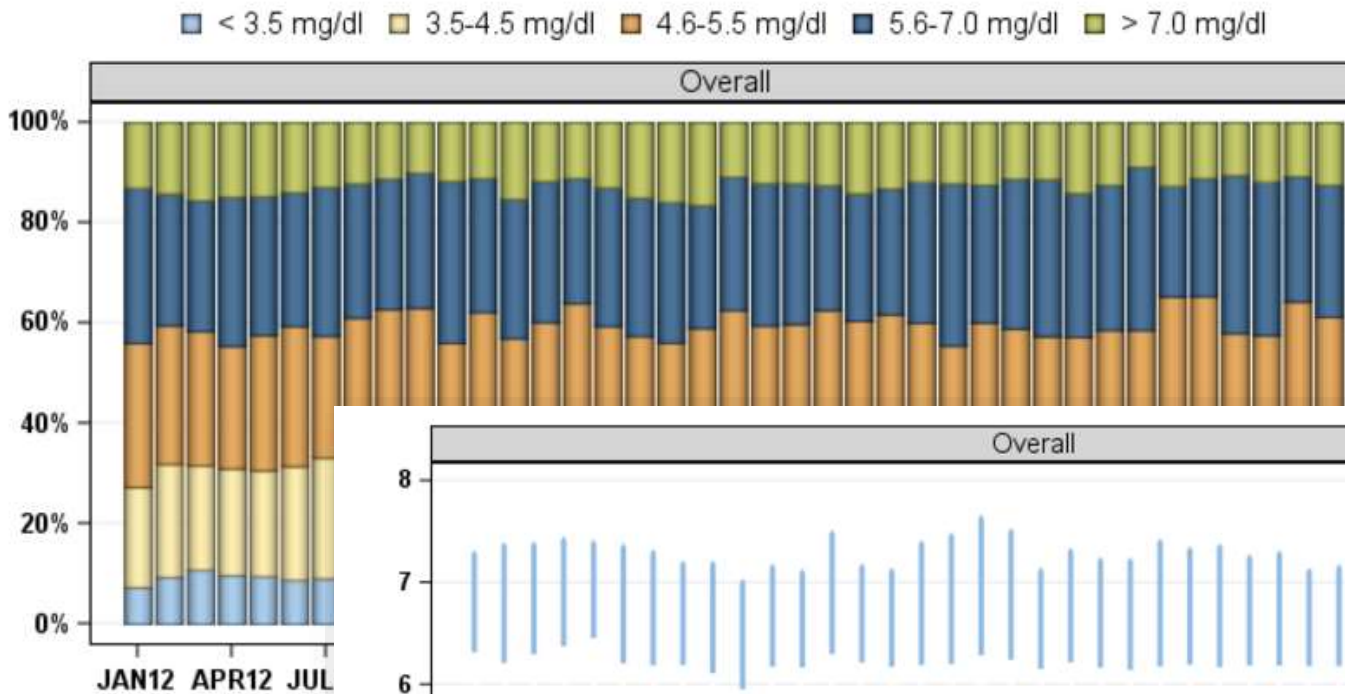
США: в целевом диапазоне около 30% пациентов

Serum phosphorus (most recent)

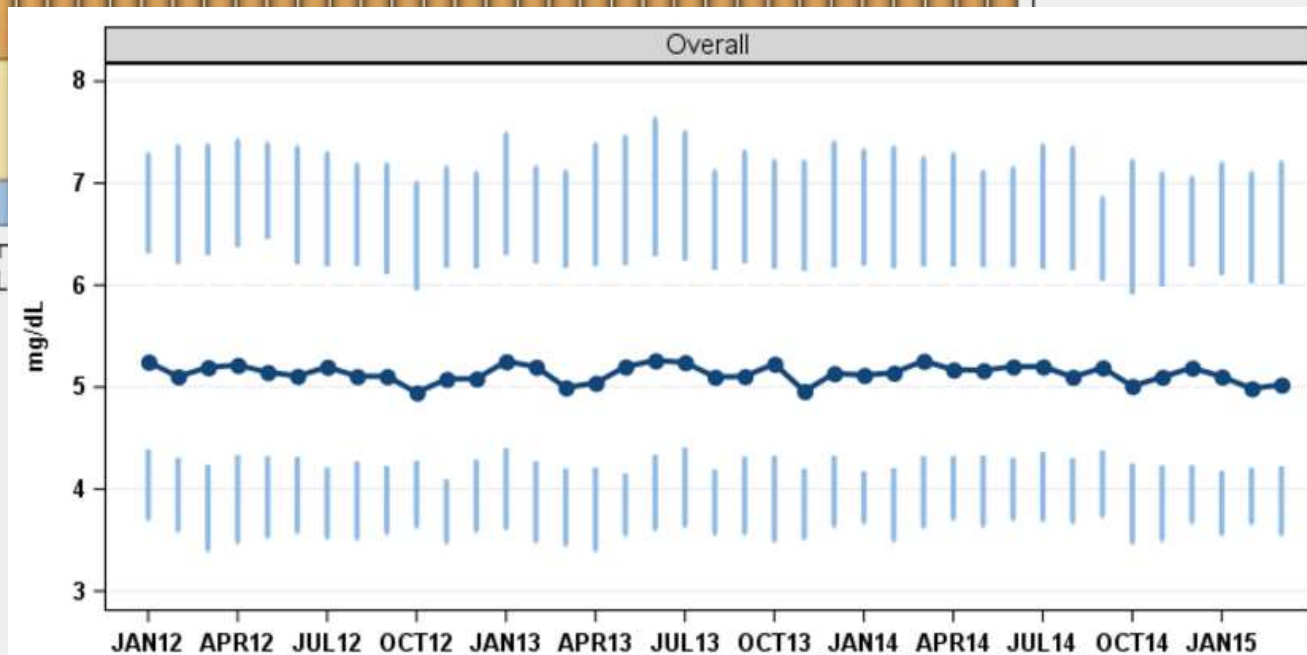
National sample



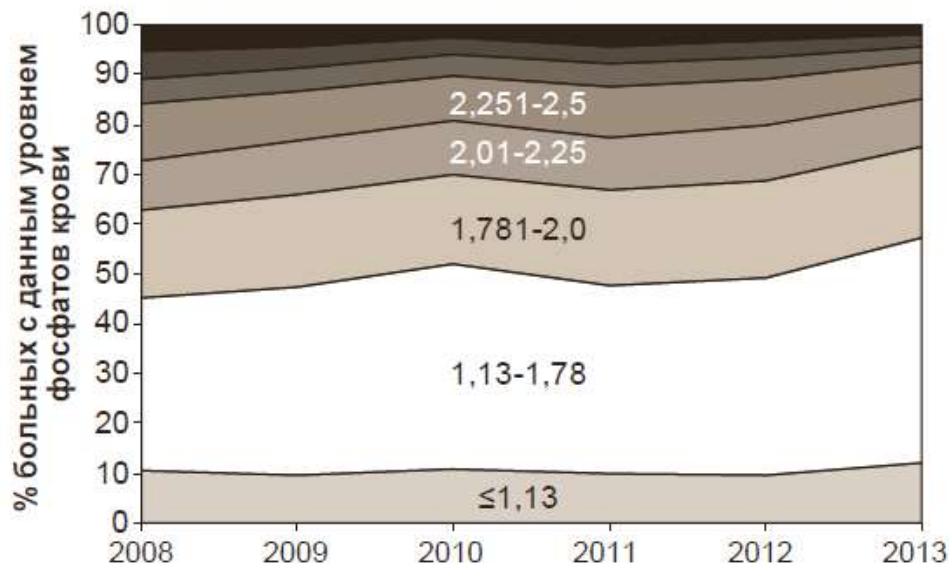
DOPPS Practice Monitor - Германия



В среднем – 5
мг/дл (1,61
ммоль/л)



Достижение целевых диапазонов в России



- Целевой диапазон – 57,4% больных

Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2016

K/DOQI 2003: У больных с ХЗП и почечной недостаточностью (стадия 5) и у пациентов, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, уровень фосфора сыворотки крови необходимо поддерживать в диапазоне 3,5–5,5 мг/дл (1,13–1,78 ммоль/л) (ДОКАЗАНО)

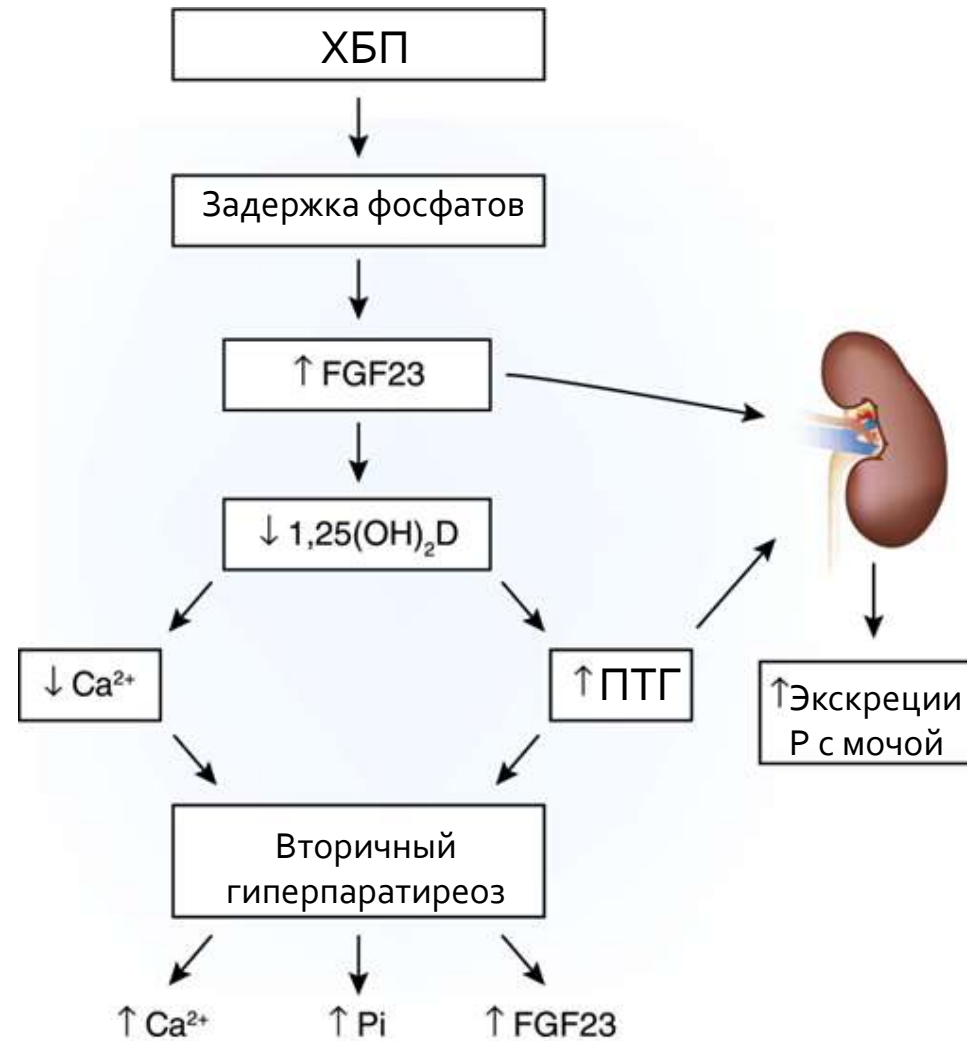
Фосфор - уремический токсин?



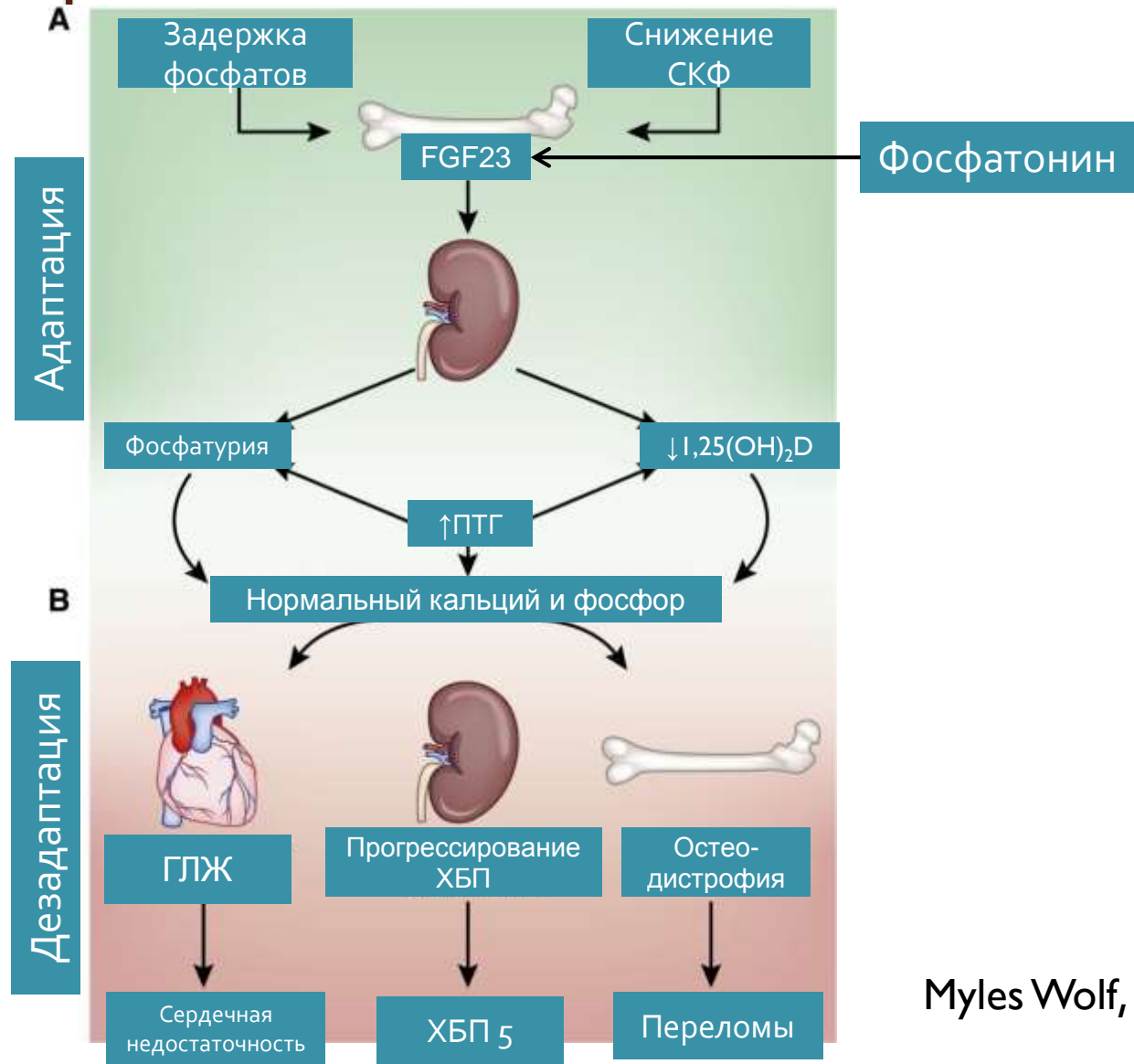
European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

- + • Химическая идентификация вещества и возможность измерять его содержание в биологических средах;
- + • Его уровни при ХБП превышают таковые у здоровых;
- Высокие концентрации связаны со специфической уремической симптоматикой или дисфункцией, которые уменьшаются или исчезают при снижении концентраций вещества;
- Биологическая активность вещества, соотносимая с клинической симптоматикой, доказана в исследованиях *in vivo*, *ex vivo*, или *in vitro*;

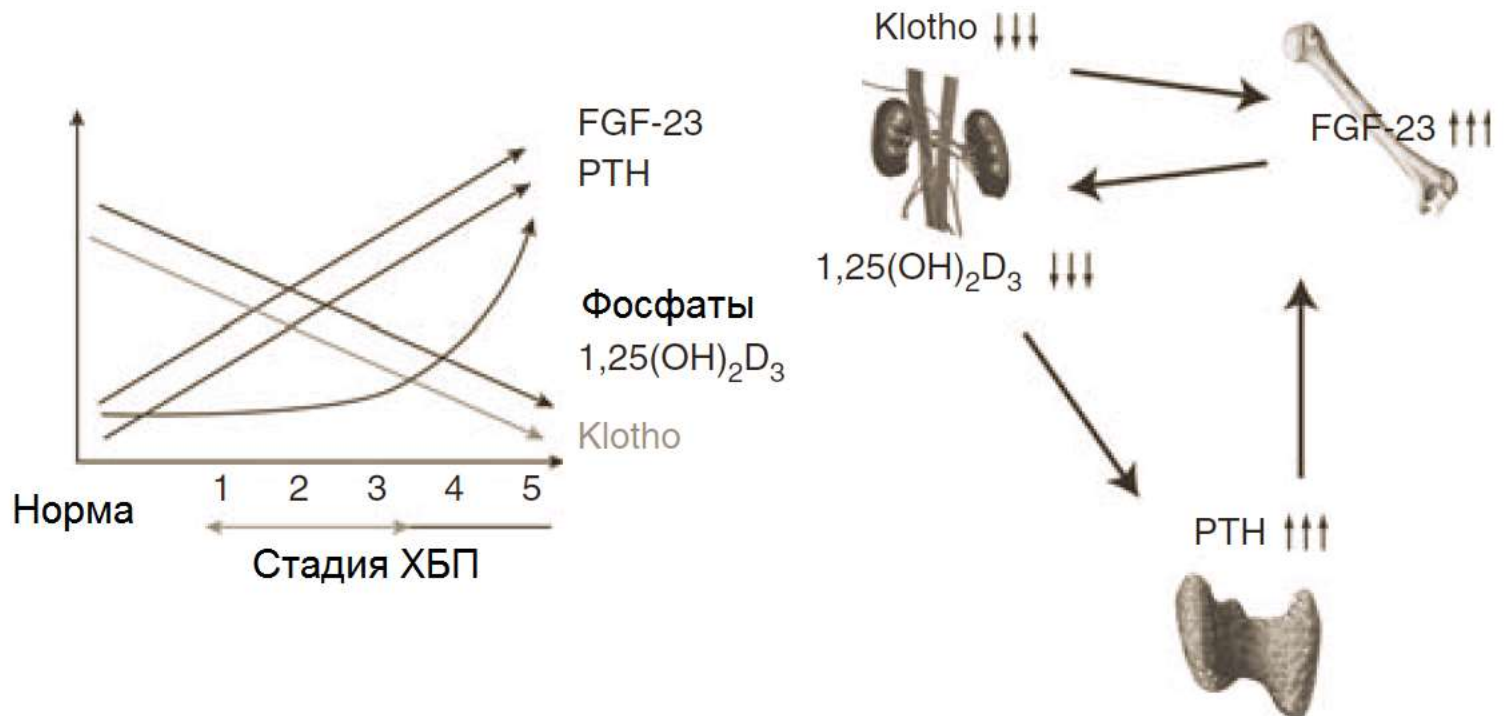
Гиперфосфатемия – ключевой фактор прогрессирования МХН-ХБП



Гиперфосфатемия и дезадаптация минерально-костного обмена

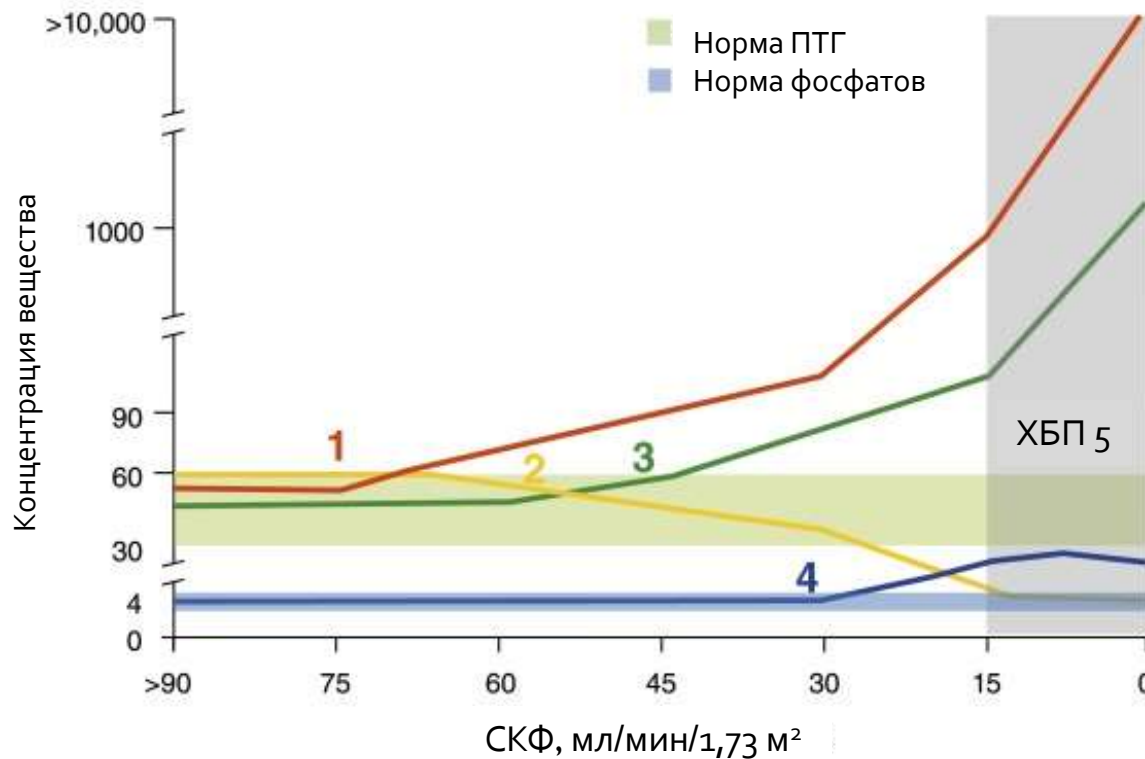


Изменения Klotho, FGF-23, ПТГ, 1,25(OH)₂D₃ и фосфатов при прогрессировании ХБП



Патофизиология стадий МКН-ХБП

— FGF23, RU/мл — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, пг/мл — ПТГ, пг/мл — Фосфор, мг/дл



1. Увеличение FGF23 – самый ранний признак МКН

2. Постепенное увеличение FGF23 ведет с раннему снижению $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

3. Увеличение уровня ПТГ, вторичный гиперпаратиреоз

4. Данные изменения происходят задолго до возникновения гиперфосфатемии

Токсический эффект фосфатов



Фосфор - уремический токсин?



European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

- + • Химическая идентификация вещества и возможность измерять его содержание в биологических средах;
- + • Его уровни при ХБП превышают таковые у здоровых;
- + • Высокие концентрации связаны со специфической уремической симптоматикой или дисфункцией, которые уменьшаются или исчезают при снижении концентраций вещества;
- Биологическая активность вещества, соотносимая с клинической симптоматикой, доказана в исследованиях *in vivo*, *ex vivo*, или *in vitro*;

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 - уремический токсин!



European Uremic Toxin (EUTox) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

- + • Химическая идентификация вещества и возможность измерять его содержание в биологических средах;
- + • Его уровни при ХБП превышают таковые у здоровых;
- + • Высокие концентрации связаны с специфической уремической симптоматикой или дисфункцией, которые уменьшаются или исчезают при снижении концентраций вещества;
- + • Биологическая активность вещества, соотносимая с клинической симптоматикой, доказана в исследованиях *in vivo*, *ex vivo*, или *in vitro*;

[Clin J Am Soc Nephrol](#). 2016 Jun 6; 11(6): 1088–1100.

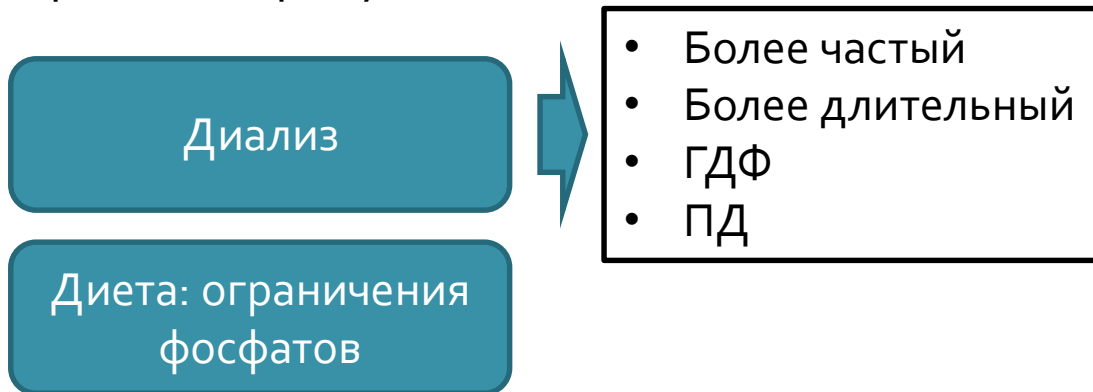
Published online 2016 Feb 10. doi: [10.2215/CJN.11901115](https://doi.org/10.2215/CJN.11901115)

Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us

[Cynthia S. Ritter](#) and [Eduardo Slatopolsky](#)

Методы снижения выраженности фосфатной токсичности

- 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

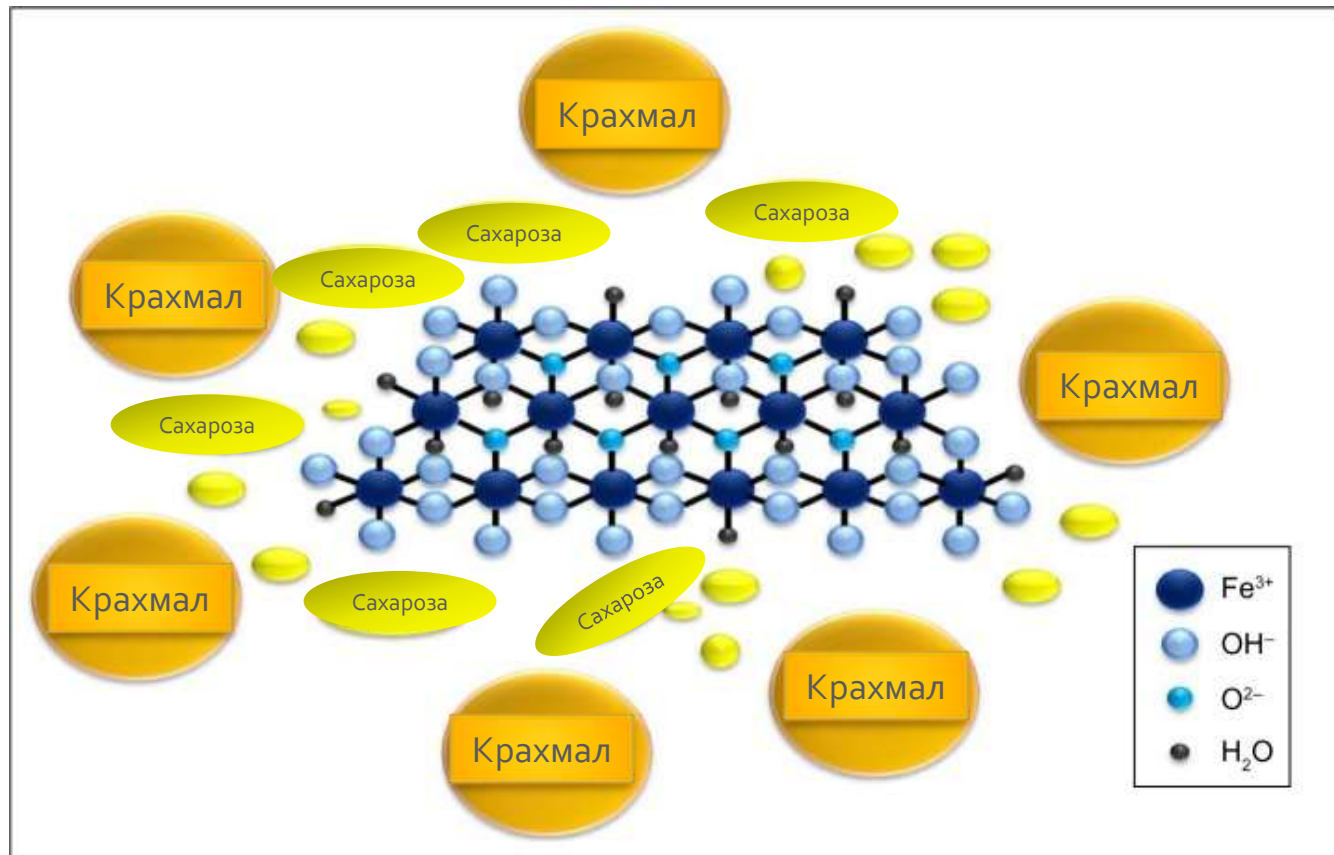
Фосфат-
связывающие
медикаменты

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					

Оксигидроксид железа

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

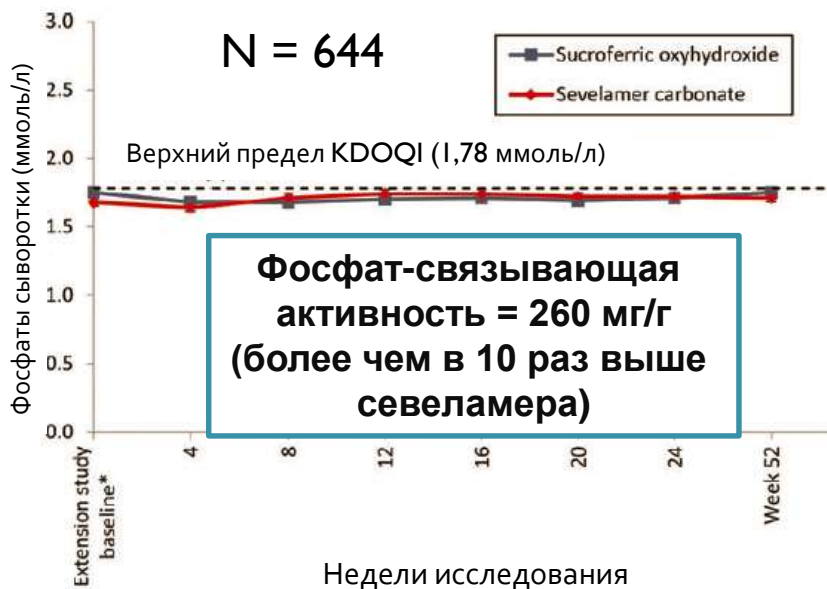


Velphoro: характеристика и механизм действия

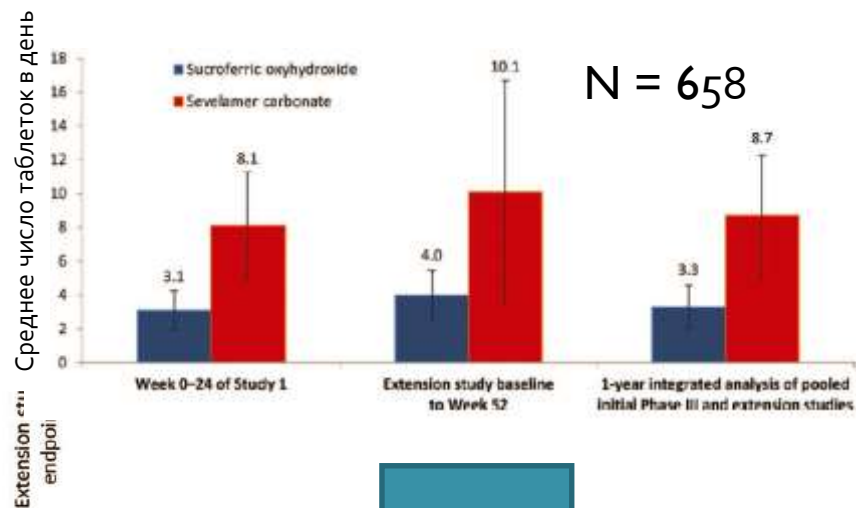
- Жевательные таблетки, 500 мг
- Полиноклеарный оксигидроксид железа (III) практически нерастворим в воде, что гарантирует отсутствие абсорбции в кишечнике
- Два механизма действия:
 - Связывание фосфатов комплексом железа (тонкая кишка)
 - Химическая реакция образования фосфата железа в желудке вне зависимости от pH

Сравнение эффективности оксигидроксида железа и карбоната севеламера

- Сходная эффективность...



...при меньшем числе таблеток в группе Velphoro



Больше приверженность терапии



Меньше лекарственная нагрузка

Эквивалентные дозы фосфат-связывающих препаратов (ФСП), соответствующие активности 6,0 г карбоната кальция (CaCO₃) / сутки

Фосфат-связывающий препарат	Разовая доза (мг)	Относительный коэффициент связывания фосфатов (ОКСФ)	Доза ФСП (г) эквивалентная 6,0 г CaCO ₃ (ЭФСД)	Число таблеток ФСП, соответствующих активности 6,0 г CaCO ₃	Содержание Ca в ФСП, эквивалентное 6,0 г CaCO ₃
Кальция карбонат	750	0,75	6,0	8	2,4
Кальция ацетат	667	0,67	6,0	9	1,5
Магния карбонат + кальция ацетат	435/235*	0,75	-	8	0,5
Лантана карбонат	500**	1,0	3,0	6	-
Севеламера карбонат	800	0,6	8,0	10	-
Комплекс железа (III) оксигидроксида	500 ***	1,6	1,5	3,75	-
Цитрат железа	210	0,64	2,0	9	-

* 1 таблетка содержит 435 мг магния карбоната и 235 мг кальция ацетата.

** Расчет произведен по содержанию лантана, а не карбоната лантана

*** Расчет произведен по содержанию железа в таблетке

Одинаковая частота серьезных нежелательных явлений в группах оксигидроксида железа и севеламера

	Velphoro (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 Velphoro на первом этапе исследования частота желудочно-кишечных расстройств больше, однако в продленном исследовании разницы нет

	Первый этап (N=1,055)		Продленное исследование (N=658)	
	Velphoro (N=707), %	Севеламер (N=348), %	Velphoro (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%
Изменение цвета 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%
Констипация	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 с севеламера карбоната возможно сэкономить **£1609** на протяжении жизни одного пациента

Gutzwiller FS. et al., 2015



ЖНВЛП и ОНЛС 2017



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 23 октября 2017 г. № 2323-р

МОСКВА

V03AE

препараты для лечения
гиперкалиемии и гиперфосфатемии

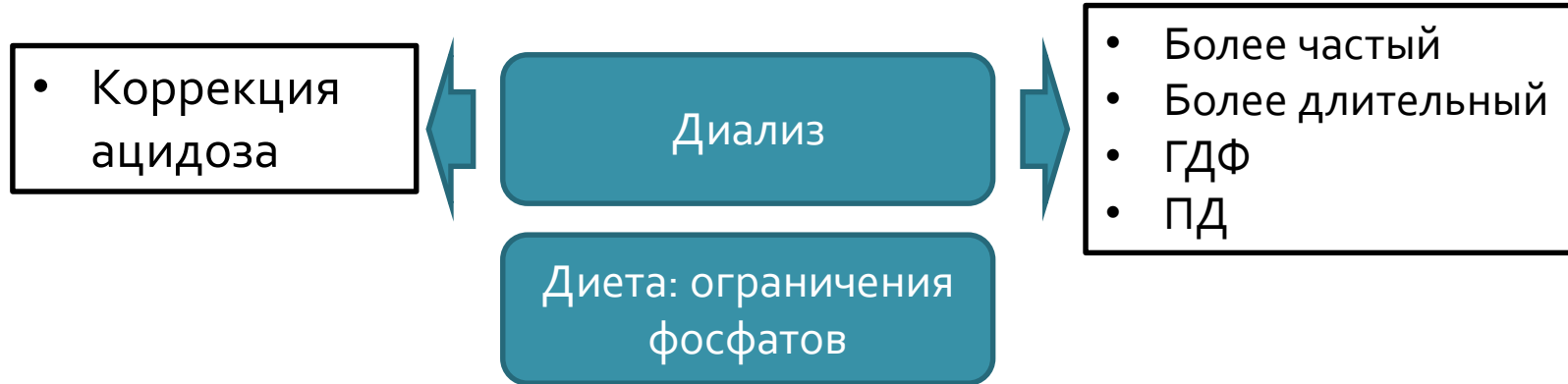
комплекс β -железа (III)
оксигидроксида, сахарозы
и крахмала

таблетки жевательные

ЖНВЛП - Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
ОНЛС - Обеспечение Необходимыми Лекарственными Средствами

Методы снижения выраженности фосфатной токсичности

- 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

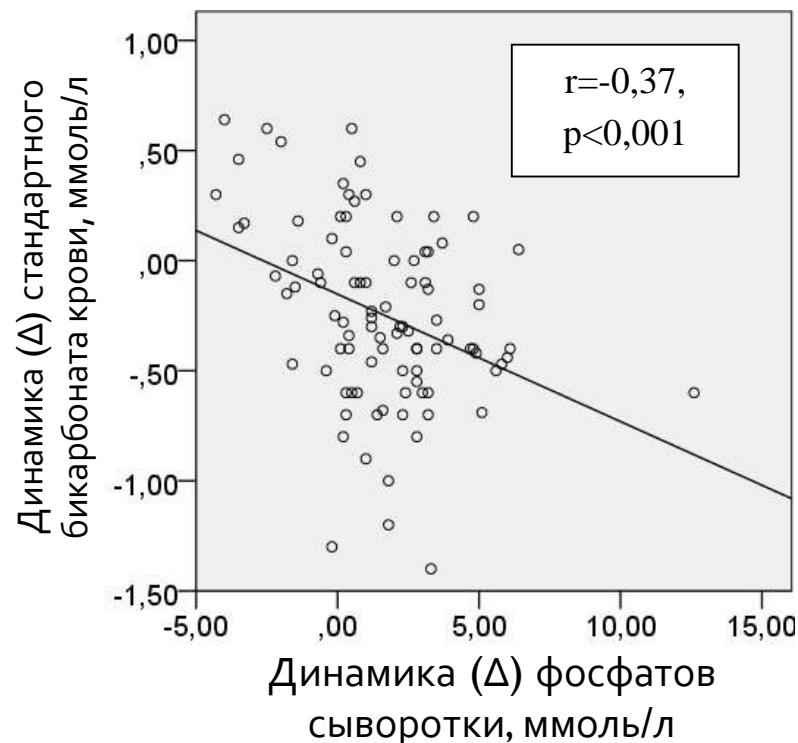
Недостаточный контроль

Фосфат-
связывающие
медикаменты

Коррекция ацидоза приводит к снижению выраженности гиперфосфатемии

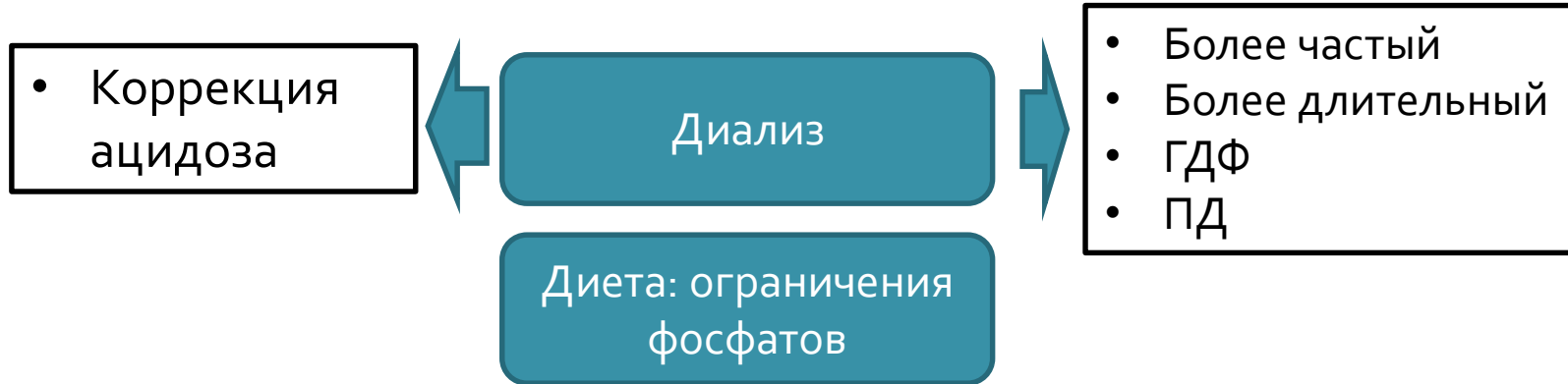
Показатель	До коррекции	После коррекции	P
Уровень бикарбонатов крови, ммоль/л	19,7±2,1	21,3±2,2	<0,001
Уровень неорганических фосфатов крови, ммоль/л	1,98±0,59	1,74±0,56	<0,001

- N = 110
- Коррекция в течение 3-х месяцев, не больше 1 ммоль/л в месяц
- Целевой уровень бикарбоната 21-25 ммоль/л
- Увеличение бикарбоната диализата с 30.6±0.9 до 33.4±1.1 ммоль/л (p <0,001)



Методы снижения выраженности фосфатной токсичности

- 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

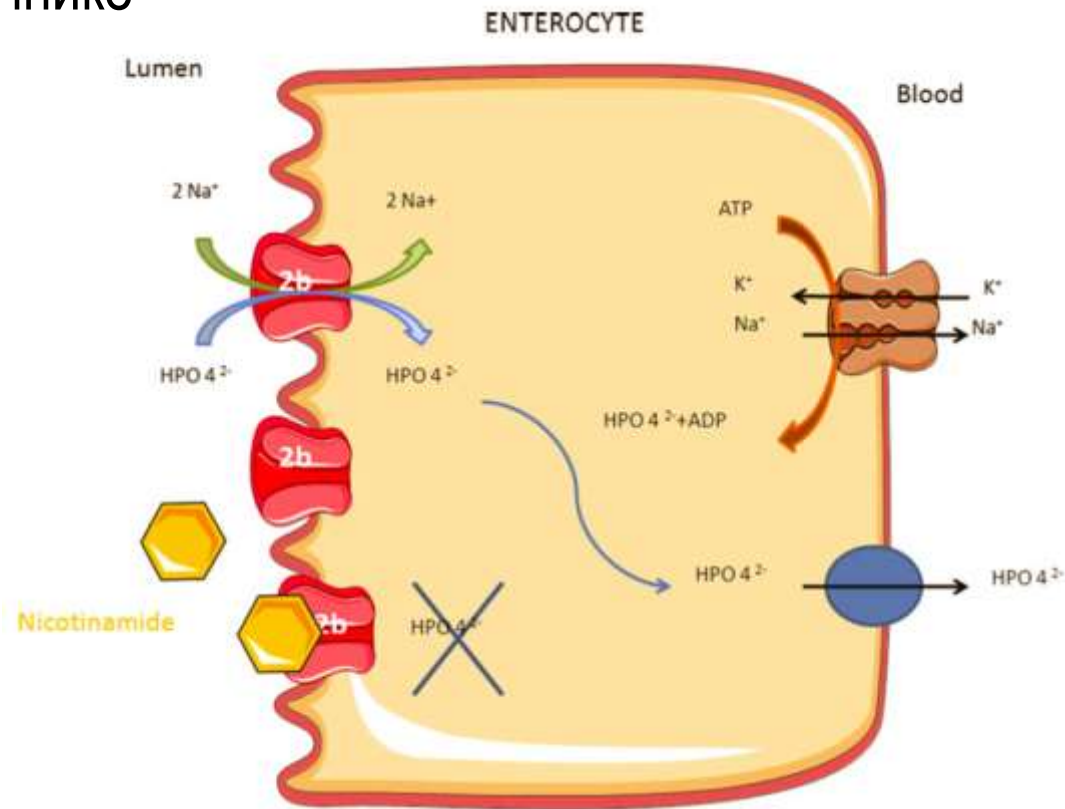
Недостаточный контроль

Блокаторы транспорта фосфатов

Фосфат-связывающие медикаменты

Блокаторы транспорта фосфатов

- Никотинамид (витамин РР, В₃) - ингибирует котранспортер NaPi2a в проксимальном канальце почки и NaPi2b в кишечнике



Никотинамид – результаты исследований

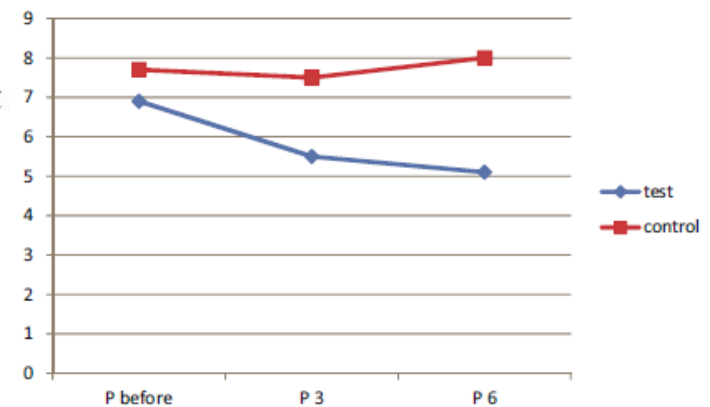
References	Type of study	Number of ESRD patients	Number of patients on NAM	NAM dose (mg/day)	Time exposed (weeks)	Change in blood phosphate (%)
Takahashi et al. [48]	Open-label	65	65	500–1,750	12	-21
Cheng et al. [49]	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over	33	25	500–1,500	8	-15
Young et al. [50]	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized	15	8	750–2,250	8	-12
Shahbazian et al. [51]	Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized	48	24	500–1,000	8	-21
Vasantha et al. [52]	Prospective, open-label	30	30	750	8	-34

Lenglet A. et al, 2013

Efficacy and safety of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in pediatric patients on regular hemodialysis

Radwa El Borolossy¹ · Lamia Mohamed El Wakeel¹ · Ihab El Hakim² · Nagwa Sabri¹

Borolossy et al., 2016

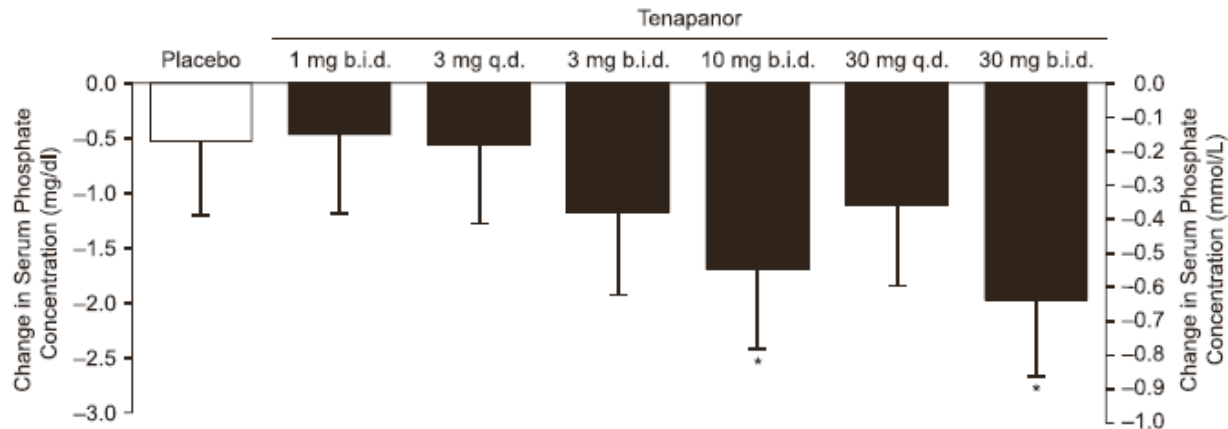


Блокаторы транспорта фосфатов

- Тенапанор - ингибитор Na^+/H^+ - обменника первой изоформы (тонкая кишка, желудок, эпителий проксимальных канальцев)

Effect of Tenapanor on Serum Phosphate in Patients Receiving Hemodialysis

Geoffrey A. Block,^{*} David P. Rosenbaum,[†] Maria Leonsson-Zachrisson,[‡] Magnus Åstrand,[‡] Susanne Johansson,[‡] Mikael Knutsson,[‡] Anna Maria Langkilde,[‡] and Glenn M. Chertow[§]



Трансгенные куры в борьбе с гиперфосфатемией

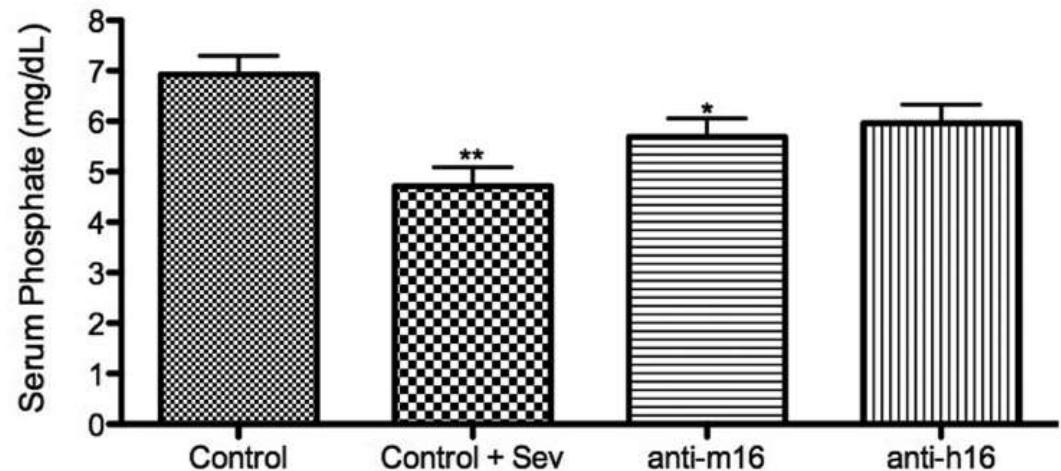


Oral peptide specific egg antibody to intestinal sodium-dependent phosphate co-transporter-2b is effective at altering phosphate transport *in vitro* and *in vivo*¹

2015 Poultry Science 94:1128–1137

Elizabeth A. Bobeck,* Erica M. Hellestad,* Jordan M. Sand,* Michelle L. Piccione,* Jeff W. Bishop,* Christian Helvig,[†] Martin Petkovich,^{1,†} and Mark E. Cook*²

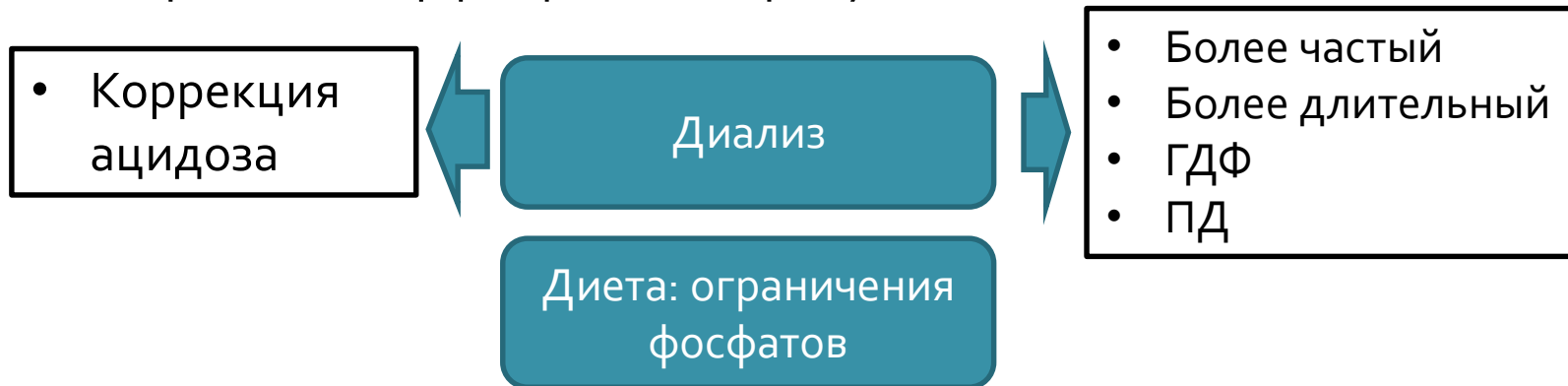
- Генерированы антитела против 8 различных натрийзависимых фосфатных котранспортеров 2b (NaPi2b) кишечника



- 1% яичный порошок

Методы снижения выраженности фосфатной токсичности

- 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

Блокаторы транспорта фосфатов

Фосфат-связывающие медикаменты

Активизация мышечной ткани

Физические нагрузки во время ГД приводят к снижению гиперфосфатемии

- 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





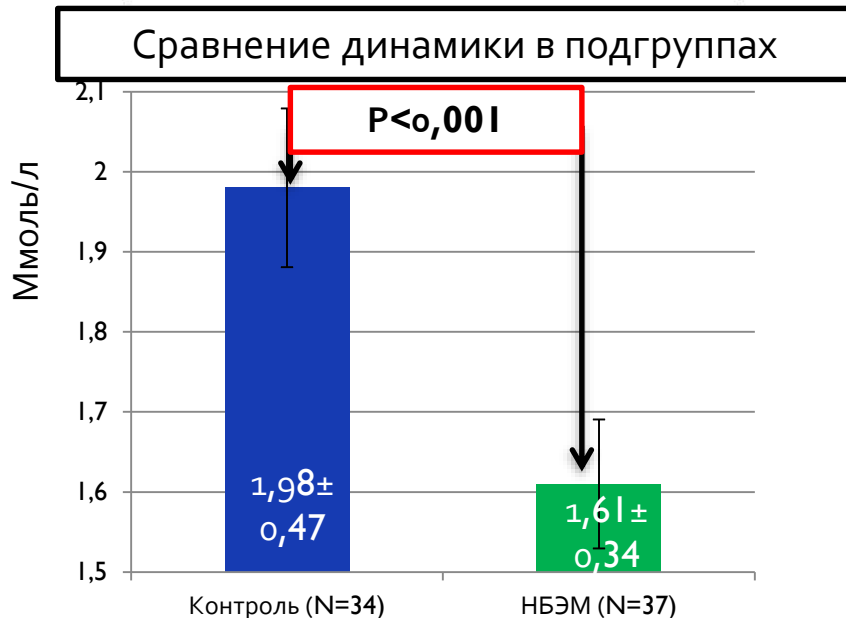
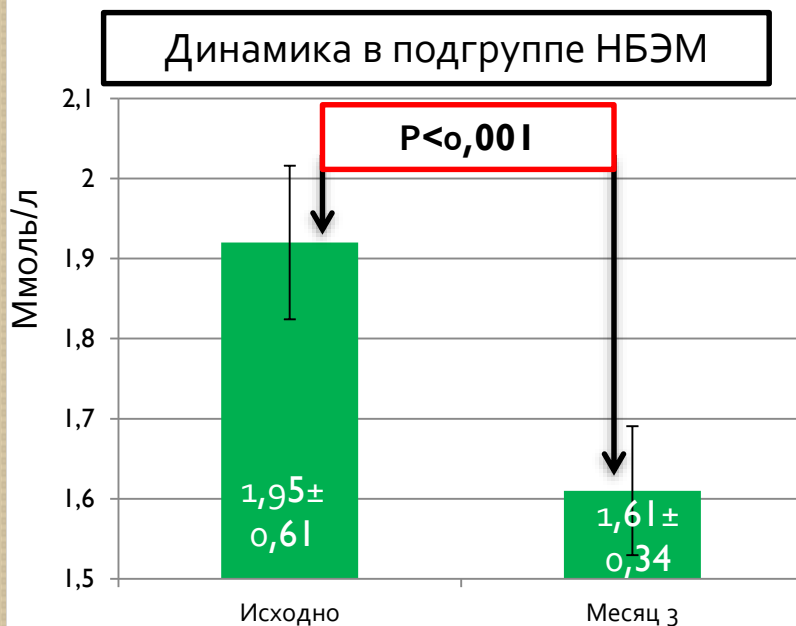
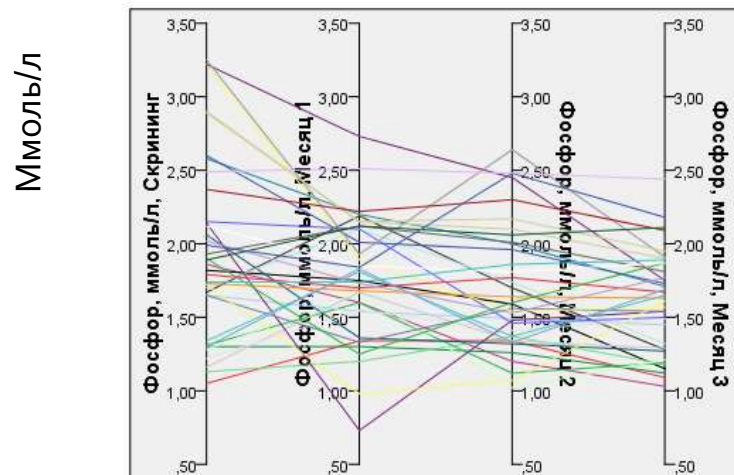
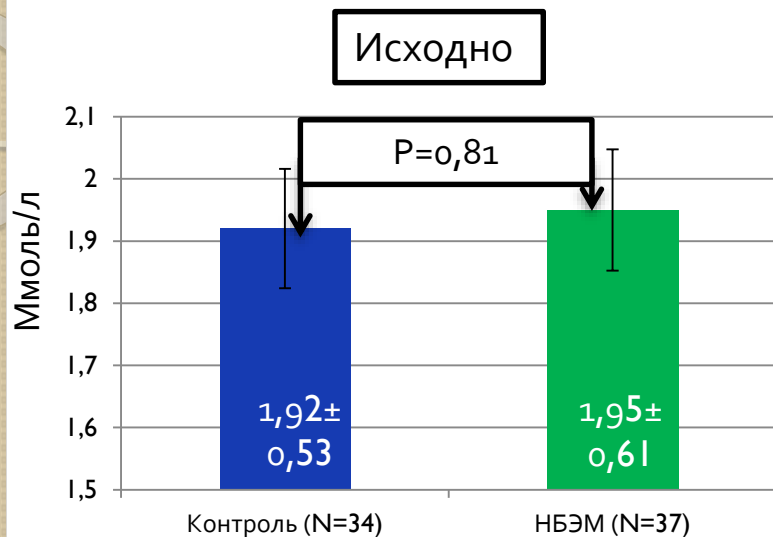
Динамика уровня С-реактивного белка, фосфатов сыворотки крови и показателей опросника качества жизни KDQoL-SF на фоне ДФН с использованием велотренажера во время ГД

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



DOCTOR
PHOSPHORUS
SERIAL GOTHAM™

