

Первичная роль гиперфосфатемии в развитии МХН-ХБП



Санкт-Петербурге
Питер Эвенпоэль
30 мая - 01 июня 2019 г.

Нефрология, диализ и трансплантация



Доклад Эвенпоэля П.
Университетские клиники Левена

Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге

Санкт-Петербург

31 мая 2019

30 мая - 01 июня 2019 г.



Информация о конфликте интересов

Доклад Эвенпоэля П.

- *Поддержка исследований: Amgen, Tescomedical, Diasorin*
- *Консультативный Совет / Консультирование: Sanofi, Amgen, Shire*
- *Спикер: Amgen, VIFOR FMC, Kureha*

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

Обзор

- Обмен фосфора у здоровых
- Обмен фосфора при ХБП и его связь с минерально-костными нарушениями
 - Лабораторные аномалии
 - Сосудистая кальцификация
 - Нарушения костного обмена
- Фосфаты: прямая и опосредованная токсичность
- Гиперфосфатемия и (тяжелые) осложнения важные для пациента
- Возможности лечения

Содержание фосфора в организме

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

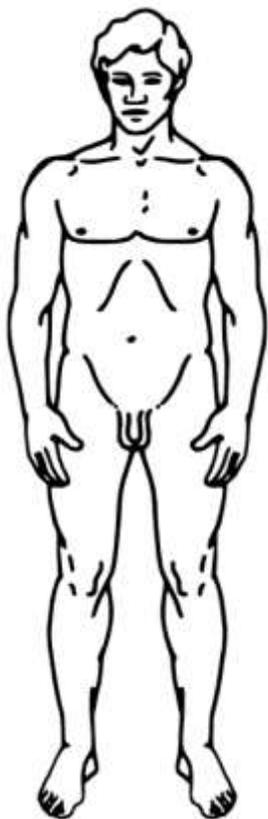
Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

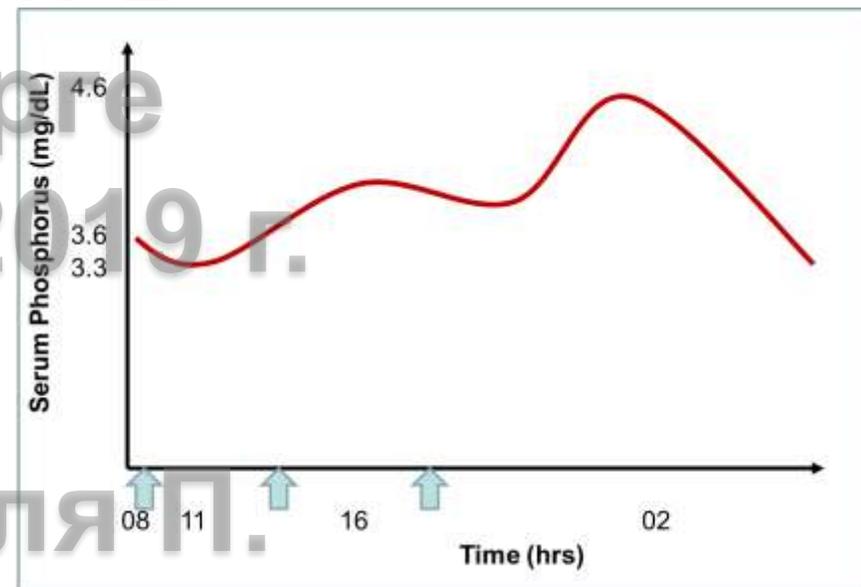
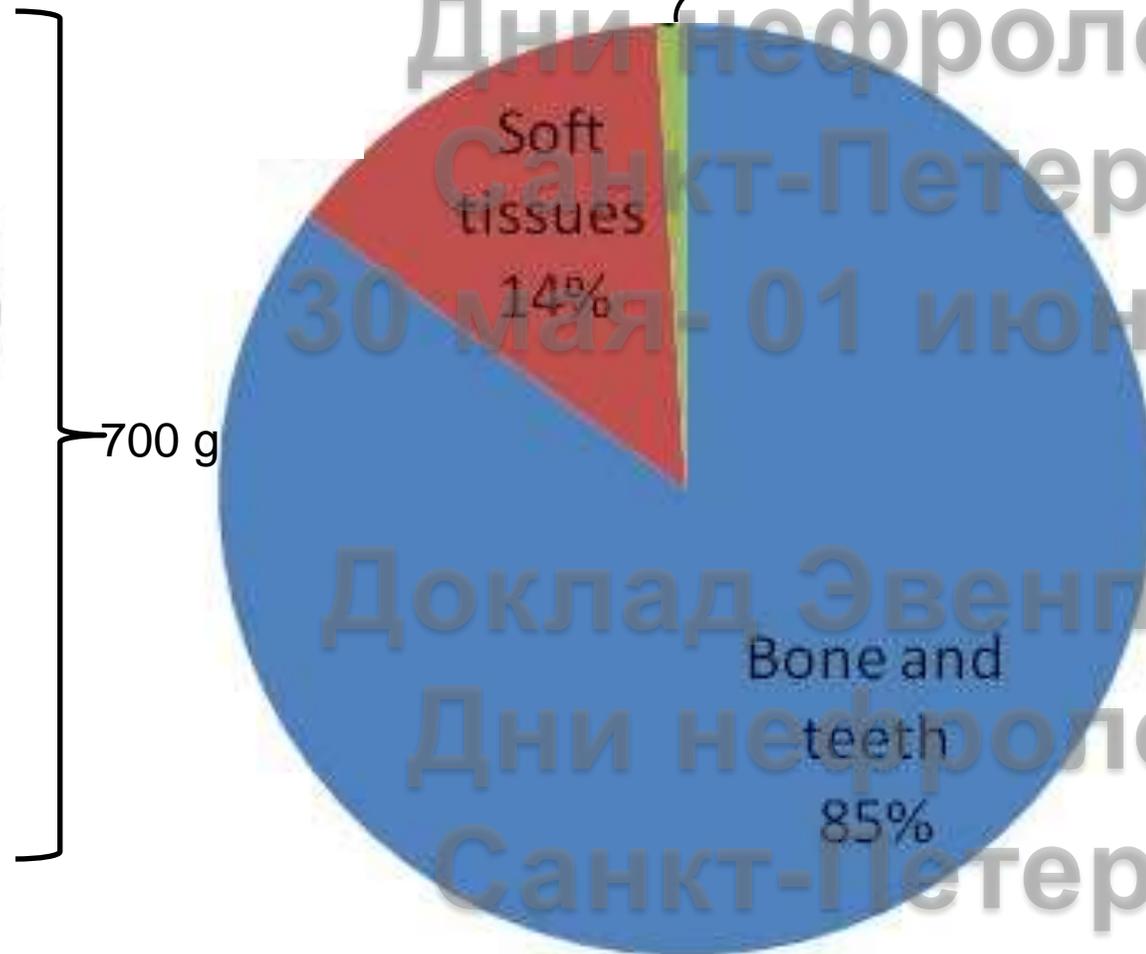
30 мая - 01 июня 2019 г.

Экстрацеллюлярное пространство 1%

Циркадный ритм

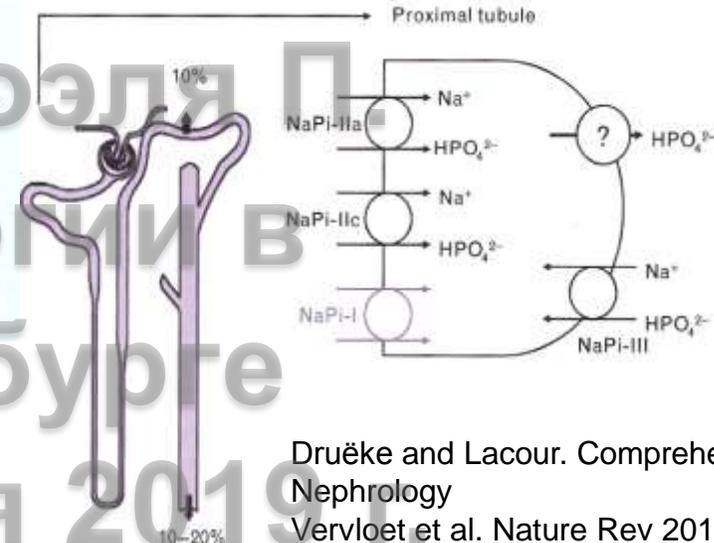
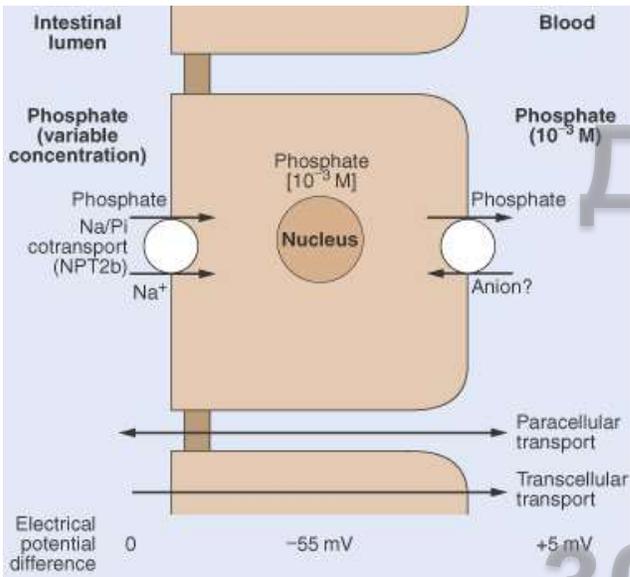
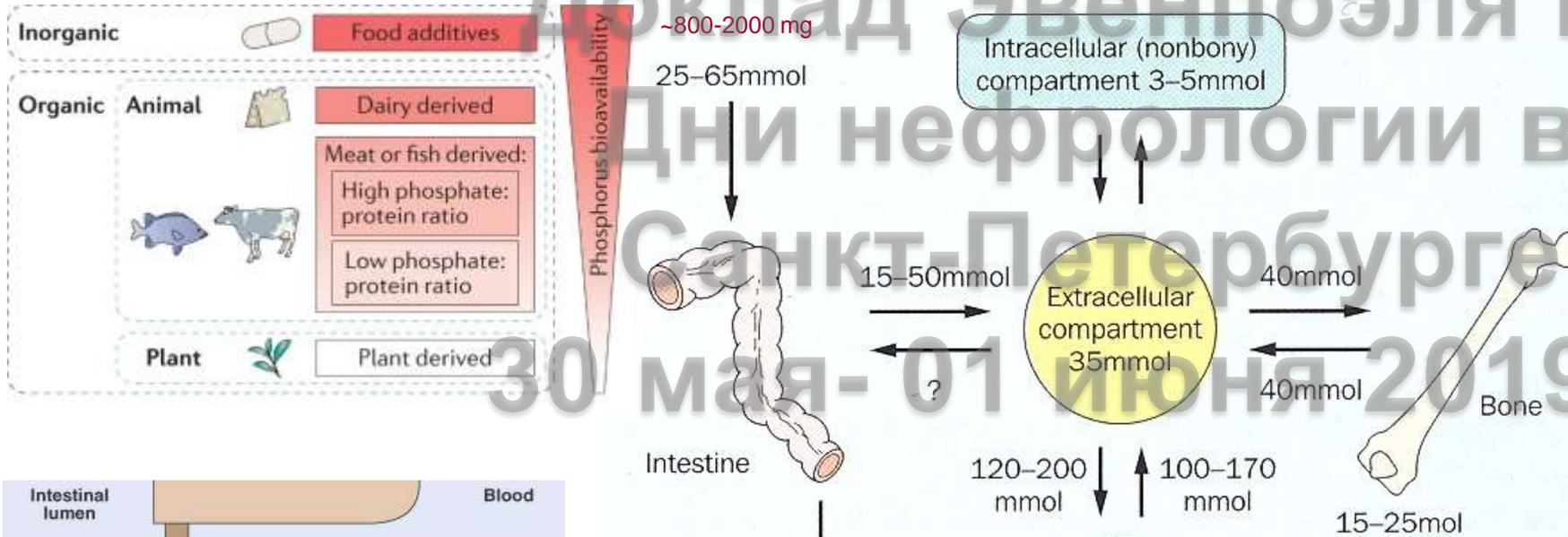


70 kg



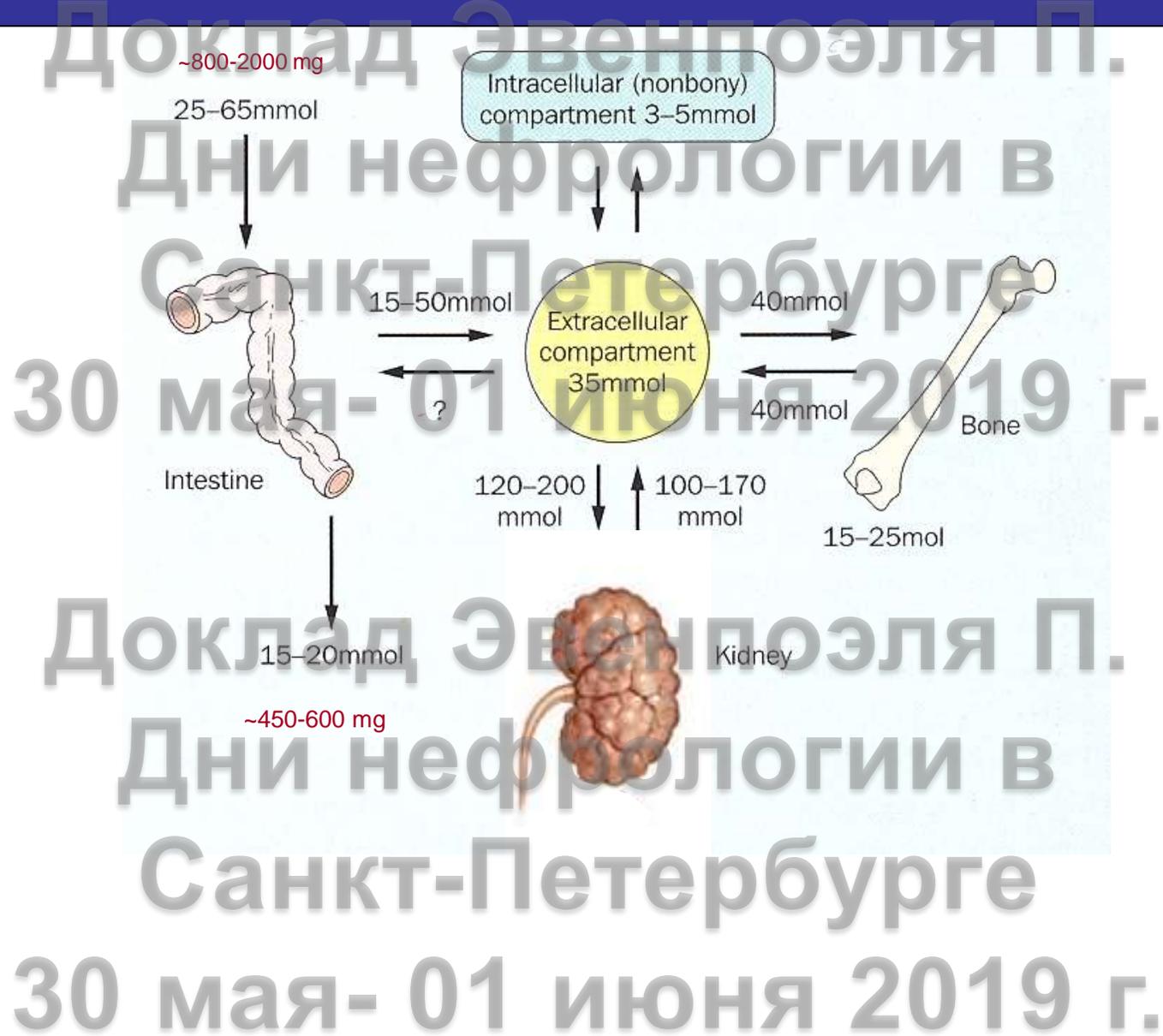
- Внутриклеточная регуляция
- Липиды мембран
- ДНК
- Кости

Обмен фосфора у здоровых



Druške and Lacour. Comprehensive Clinical Nephrology
 Vervloet et al. Nature Rev 2017

Обмен фосфора у здоровых



Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

Обзор

- Обмен фосфора у здоровых
- Обмен фосфора при ХБП и его связь с минерально- костными нарушениями
 - Лабораторные аномалии
 - Сосудистая кальцификация
 - Нарушения костного обмена
- Фосфаты: прямая и опосредованная токсичность
- Гиперфосфатемия и (тяжелые) осложнения для пациента
- Возможности лечения

МКН-ХБП

Доклад Эвенпоэля П.

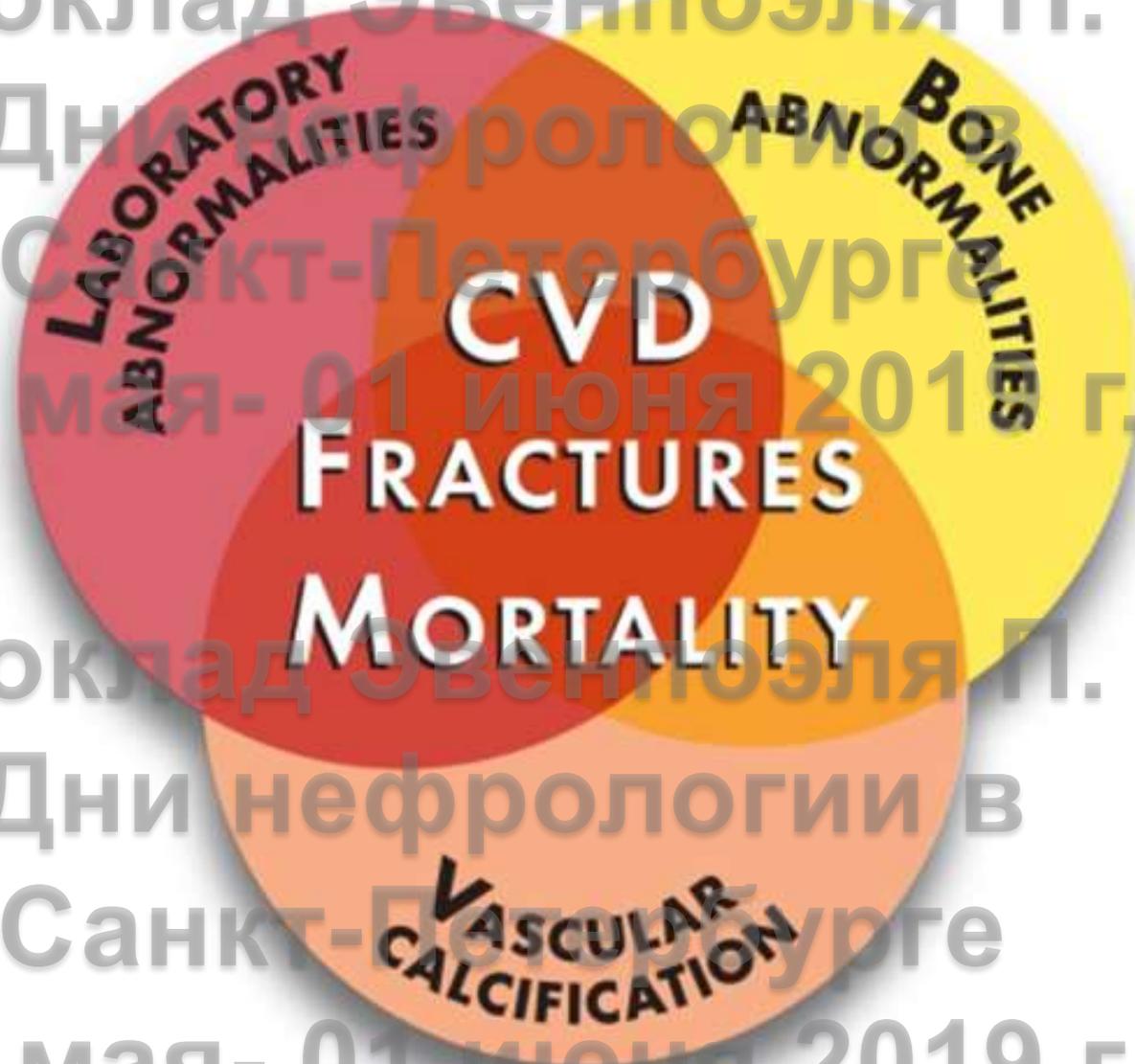
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.



Метаболизм фосфора и МКН-ХБП

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

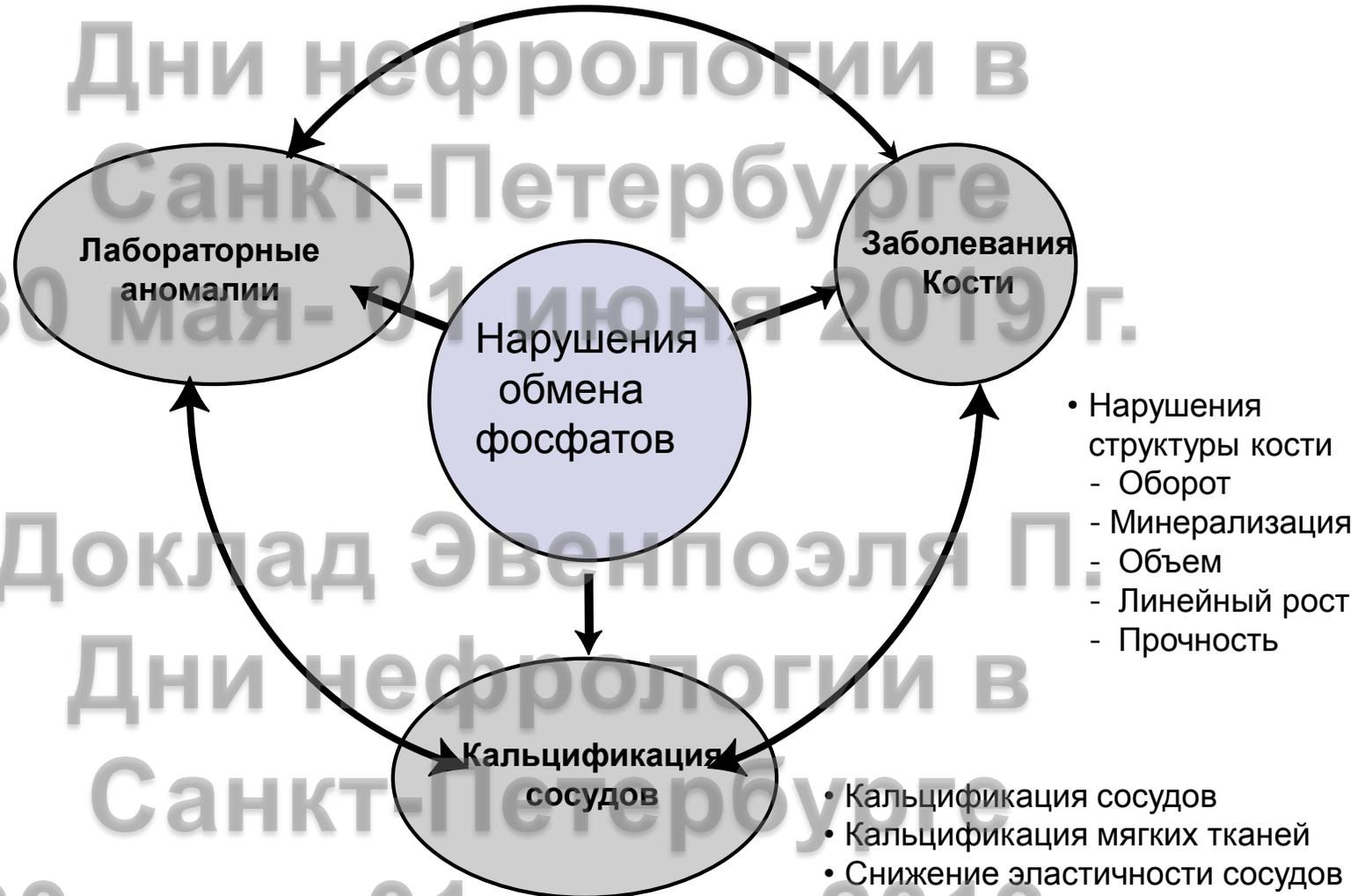
Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

- Увеличение
 - ПТГ
 - FGF-23
 - Щелочная фосфатаза

- Снижение
 - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
 - Кальций



FGF-23 = fibroblast growth factor-23, фактор роста фибробластов-23

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113):S1-S130.

Метаболизм фосфора и МКН-ХБП

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

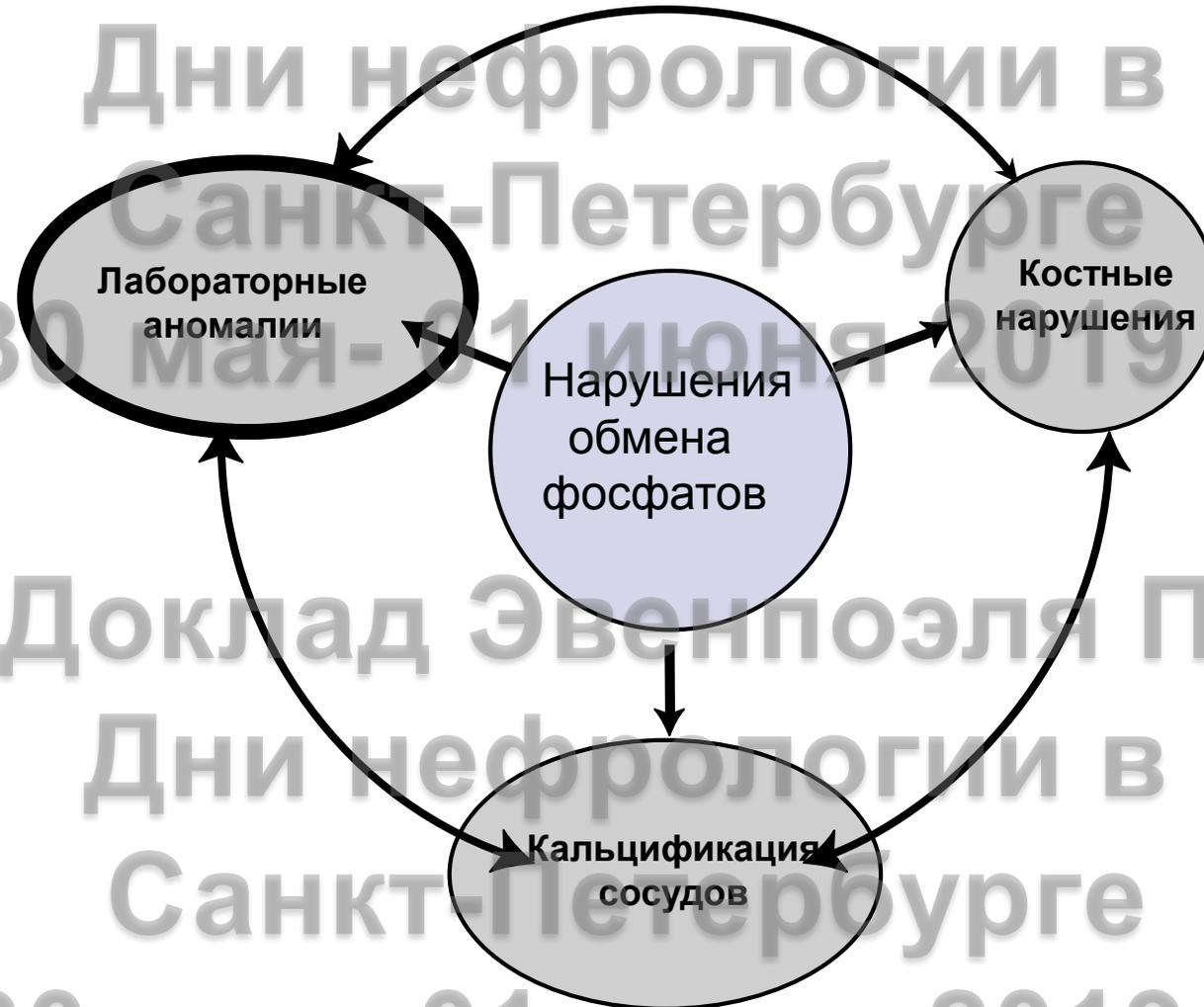
Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

- Увеличение
 - ПТГ
 - FGF-23
 - Щелочная фосфатаза
- Снижение
 - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
 - Кальций

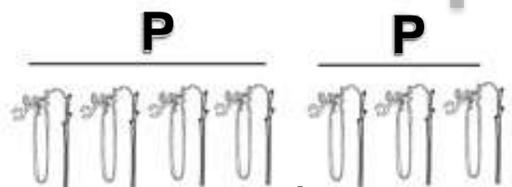


FGF-23 = fibroblast growth factor-23, фактор роста фибробластов-23

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113):S1-S130.

Обмен фосфора и лабораторные аномалии

Renal disease



FGF23 ↑



Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге

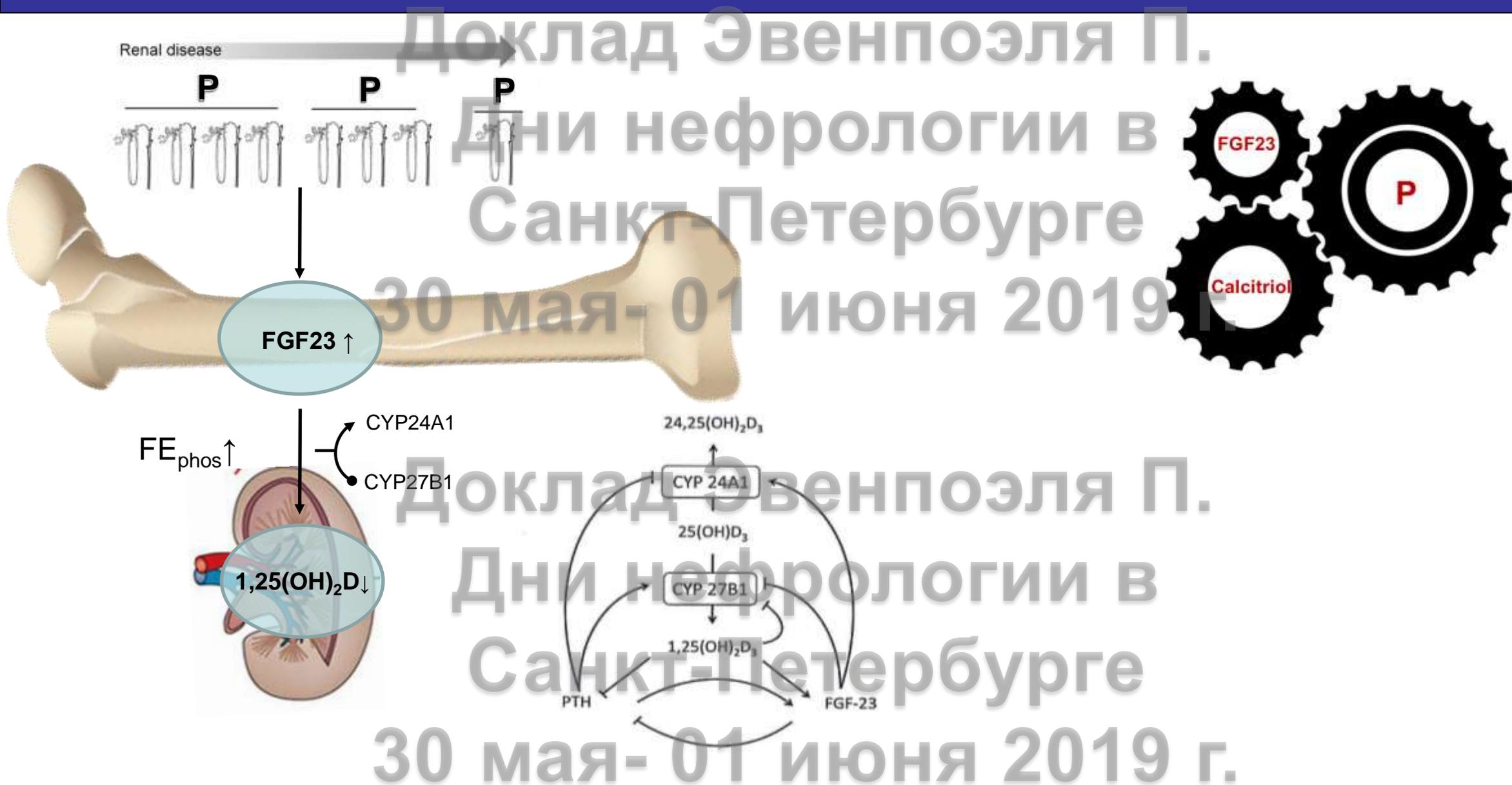
30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Обмен фосфора и лабораторные аномалии



Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

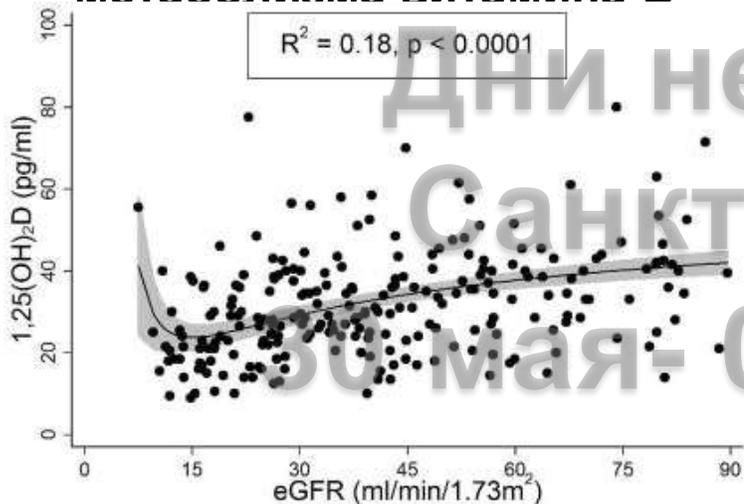
Обмен витамина D

ХБП - состояние замедленного метаболизма витамина D

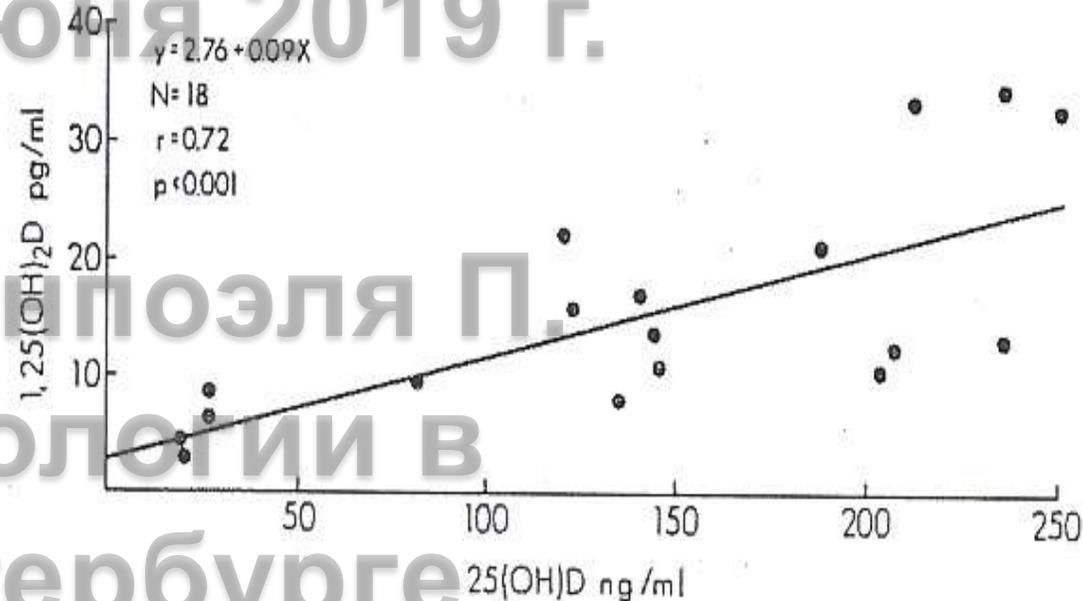
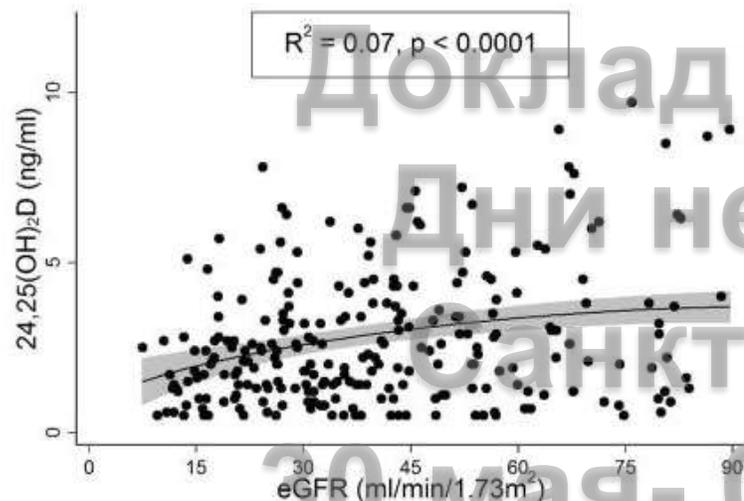
25(OH)D определяющий фактор 1,25(OH)₂D

Экстраренальный синтез может внести существенный вклад в уровень циркулирующего 1,25(OH)₂D

CYP27B1



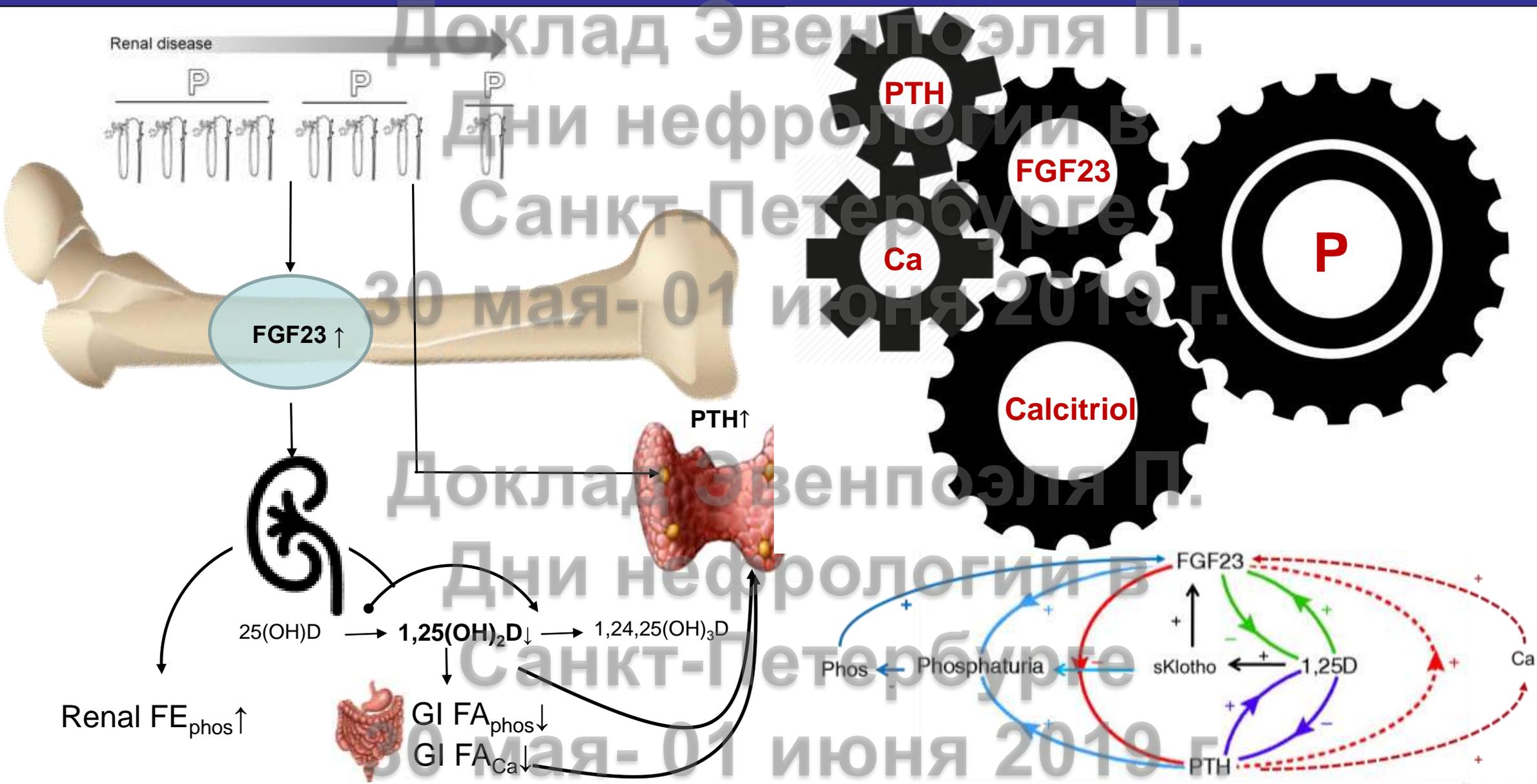
CYP24A1



Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Лабораторные аномалии

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.



Adapted from Wolf M. J Am Soc Nephrol 2010;21:1427-35.

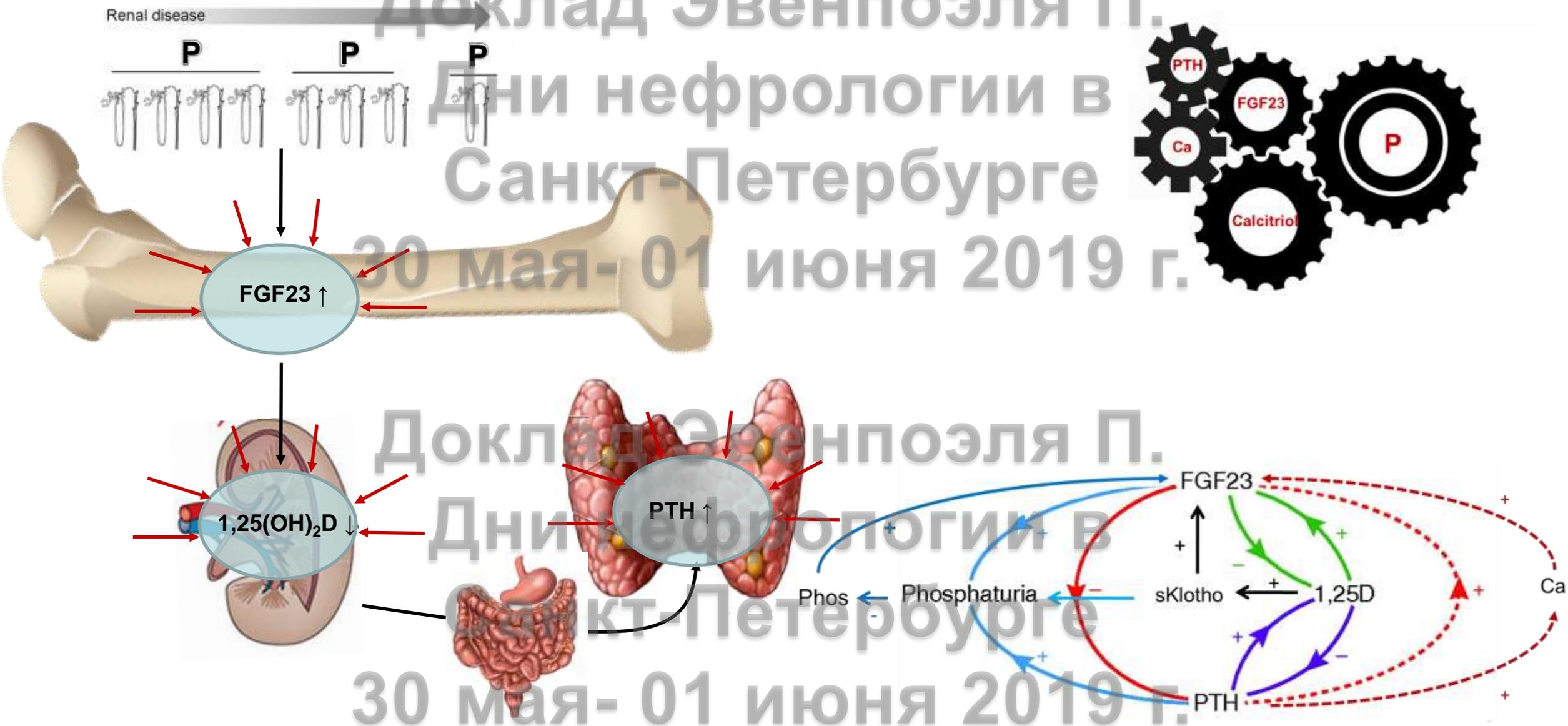
Метаболизм фосфора и лабораторные аномалии

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.



Метаболизм фосфора и лабораторные аномалии

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.



Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Клиническое значение: принятие решения

Доклад Эвенпоэля П.

Новое 4.1.1: У пациентов с ХБП 3а – 5D лечение МКН-ХБП должно основываться на последовательных оценках уровней фосфатов, кальция и ПТГ, рассматриваемых вместе (без степени)



KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)



VOLUME 7 | ISSUE 3 | JULY 2017
www.kidneyint.com

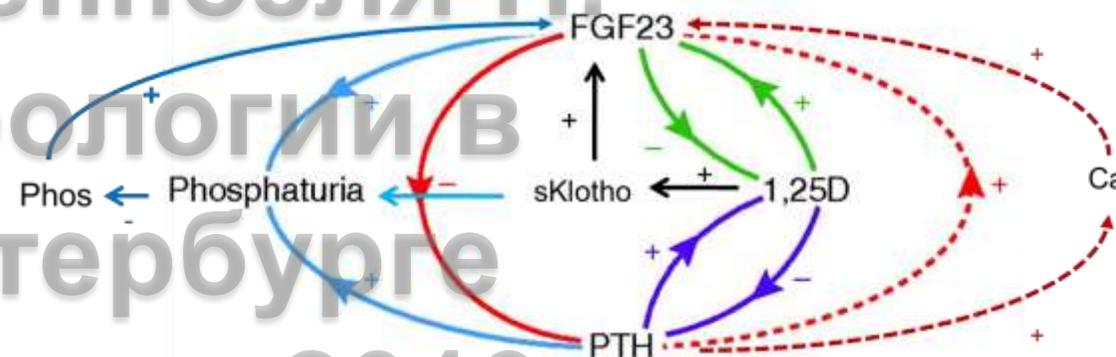


30 мая- 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

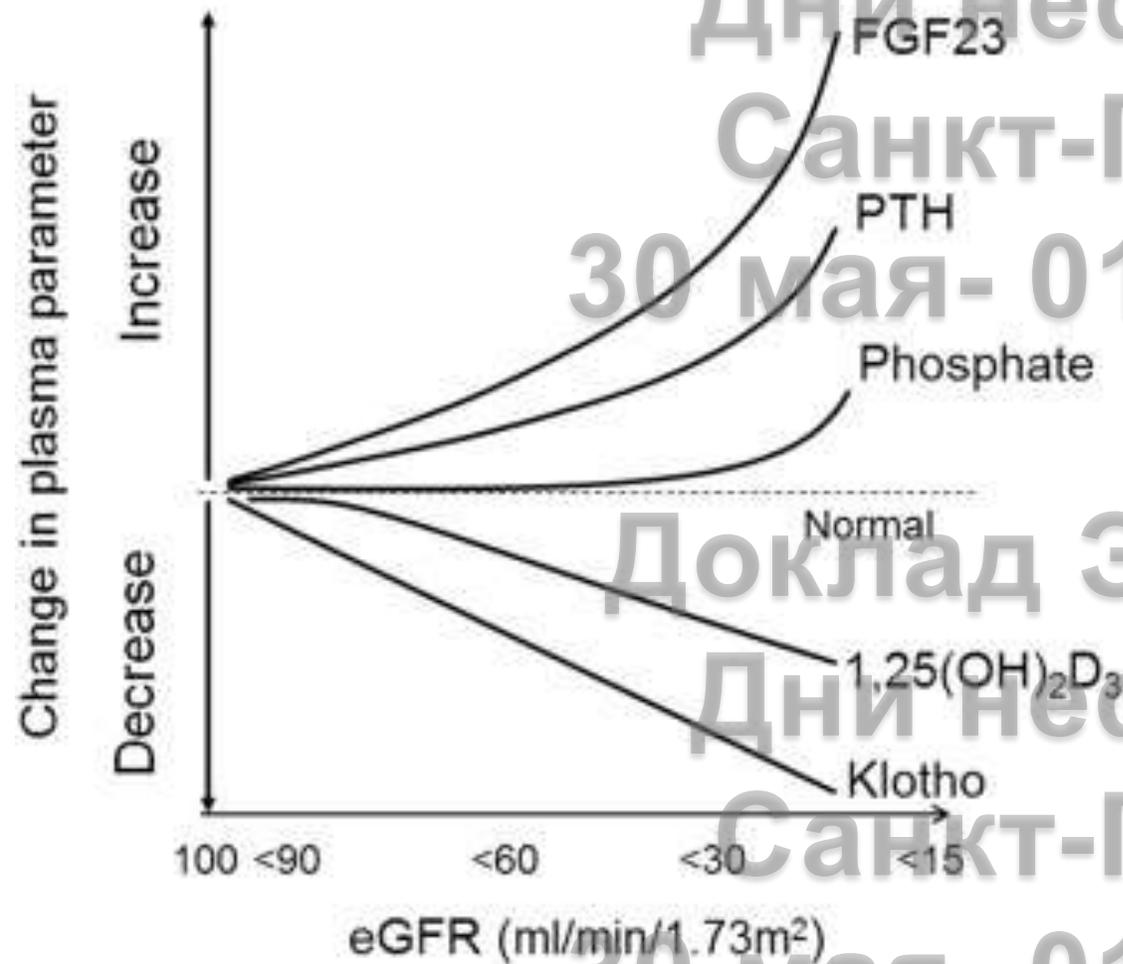
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

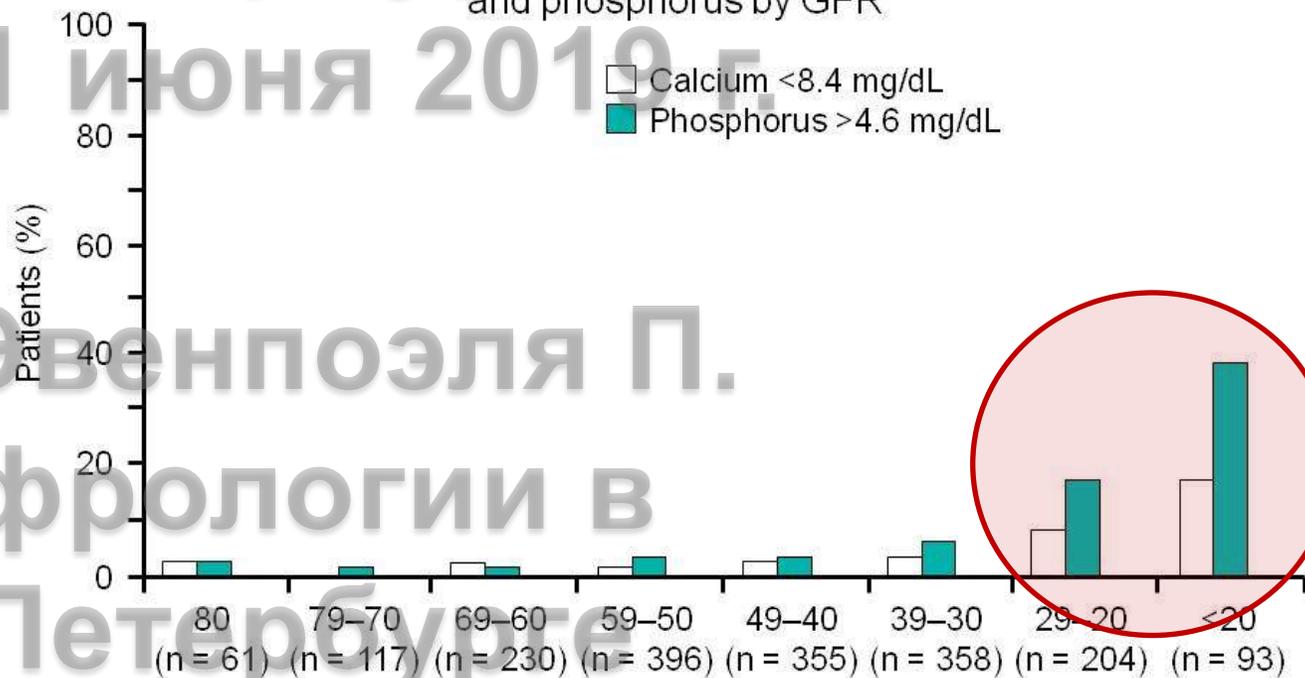


Гиперфосфатемия

Позднее проявление МКН-ХБП



Prevalence of abnormal serum calcium, and phosphorus by GFR



Levin A et al. KI 2007

Гиперфосфатемия

Распространенное проявление МХН-ХБП

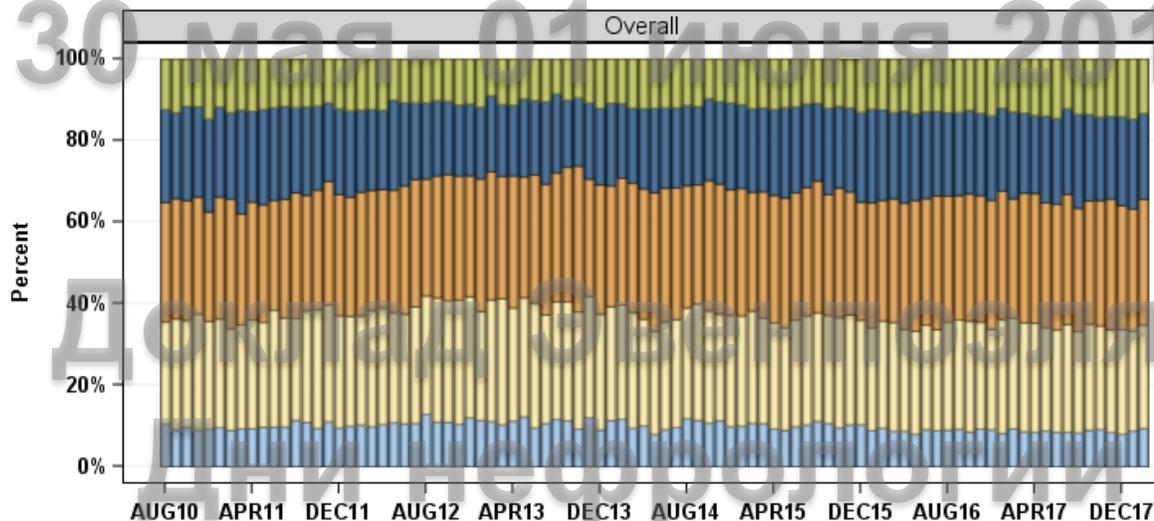
DOPPS

Serum phosphorus (most recent), categories

National sample



< 3.5 mg/dl 3.5-4.5 mg/dl 4.6-5.5 mg/dl 5.6-7.0 mg/dl > 7.0 mg/dl



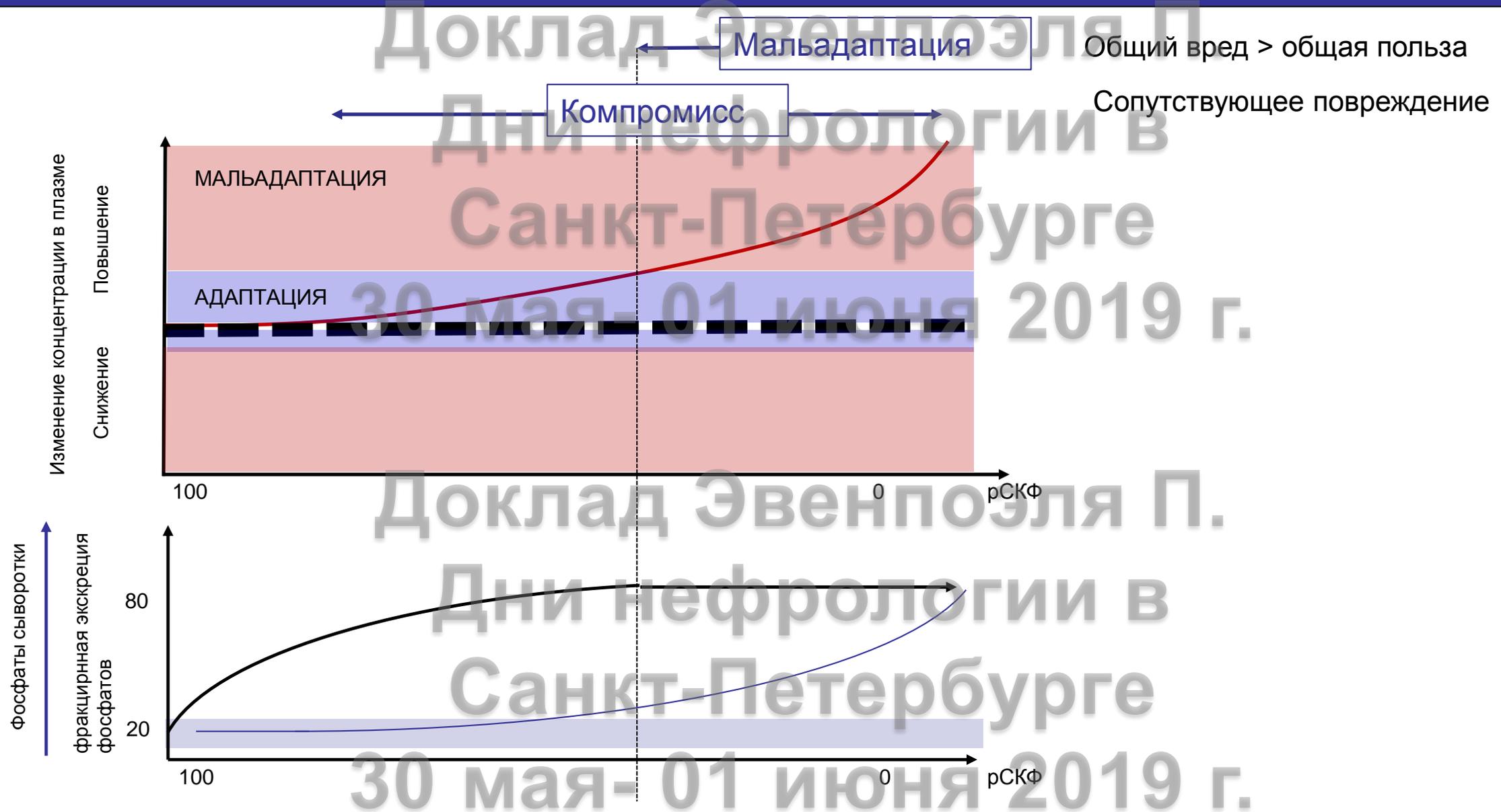
Most recent (single) monthly value

Facility sample transitioned from DOPPS 4 to 5 in Jan-Apr 2012 (see "Study Sample and Methods").

Facility sample transitioned from DOPPS 5 to 6 in Mar-Jul 2015 (see "Study Sample and Methods").

Source: US-DOPPS Practice Monitor, April 2018; <http://www.dopps.org/DPM>

Компромисс и адаптивно-мальадаптивная гипотеза



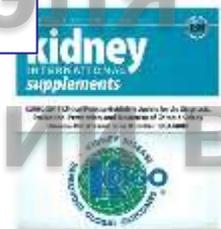
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

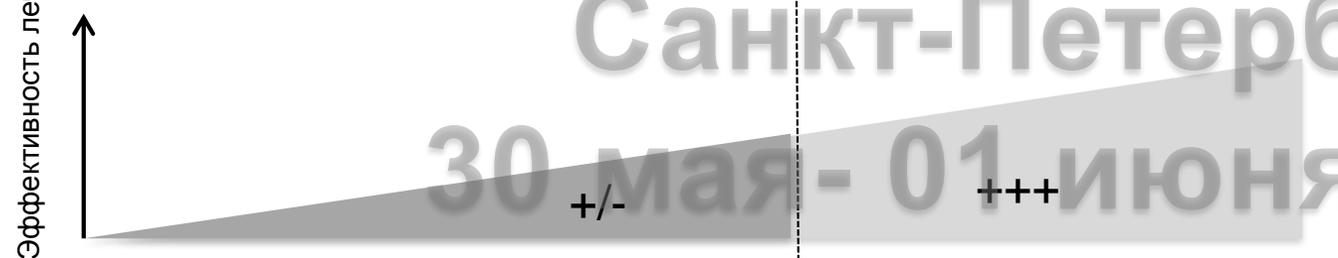
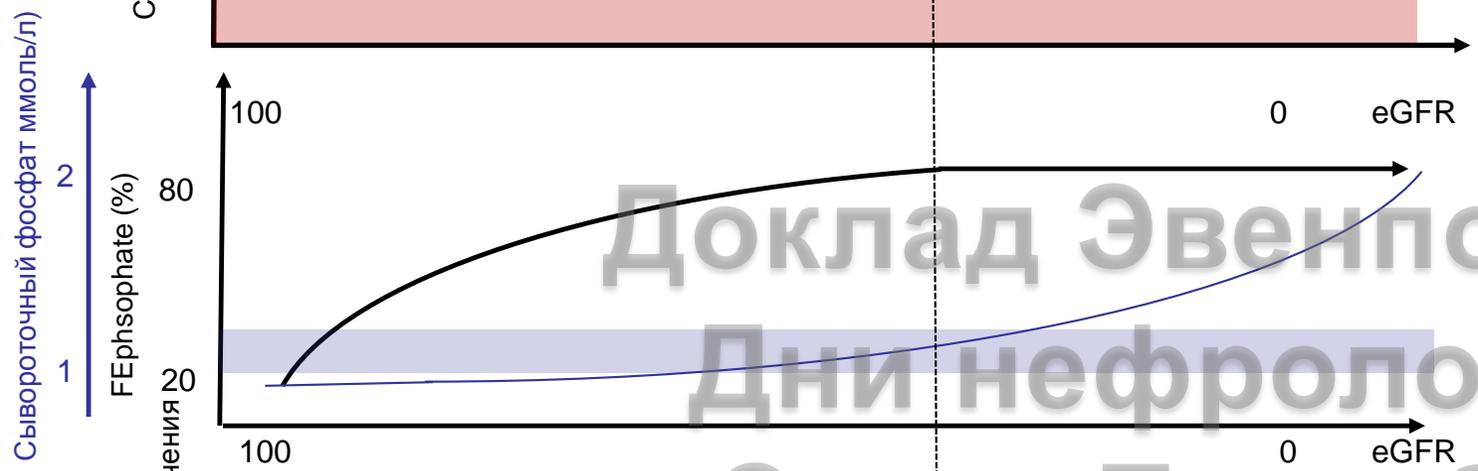
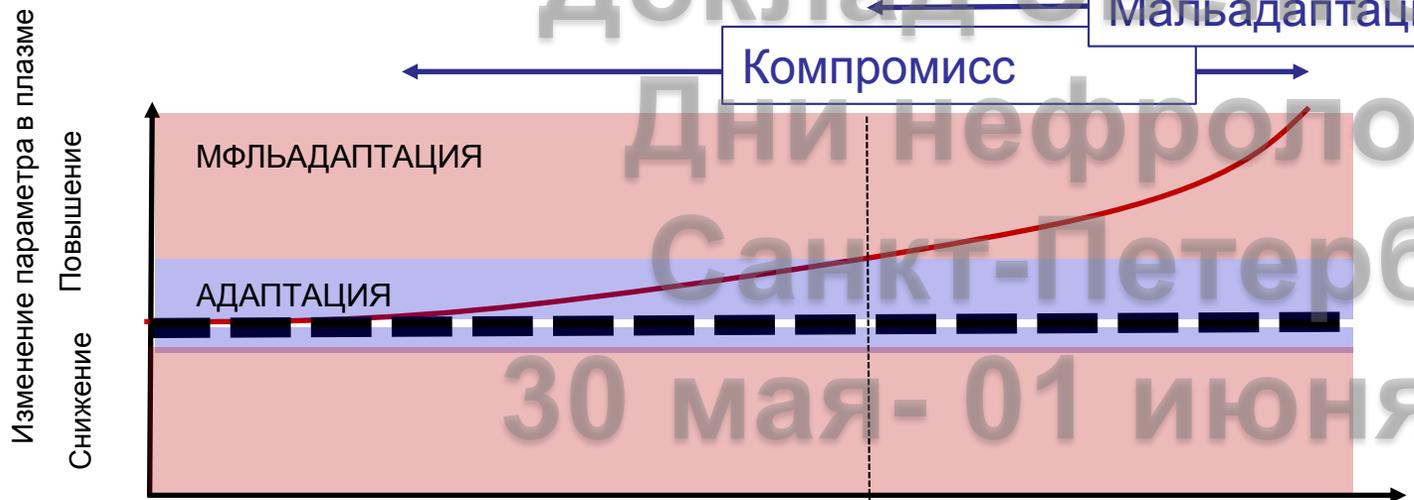
Клиническое значение: принятие решения

Доклад Эвенпоэля П.
 Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
 30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.
 Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
 30 мая - 01 июня 2019 г.



4.1.5. У пациентов с ХБП 3а-5D решения о снижении уровня фосфатов должны приниматься на основе постоянно повышенного уровня фосфатов в сыворотке (без степени доказательности)



ХБП, состояние резистентности к действию гормонов минерального обмена

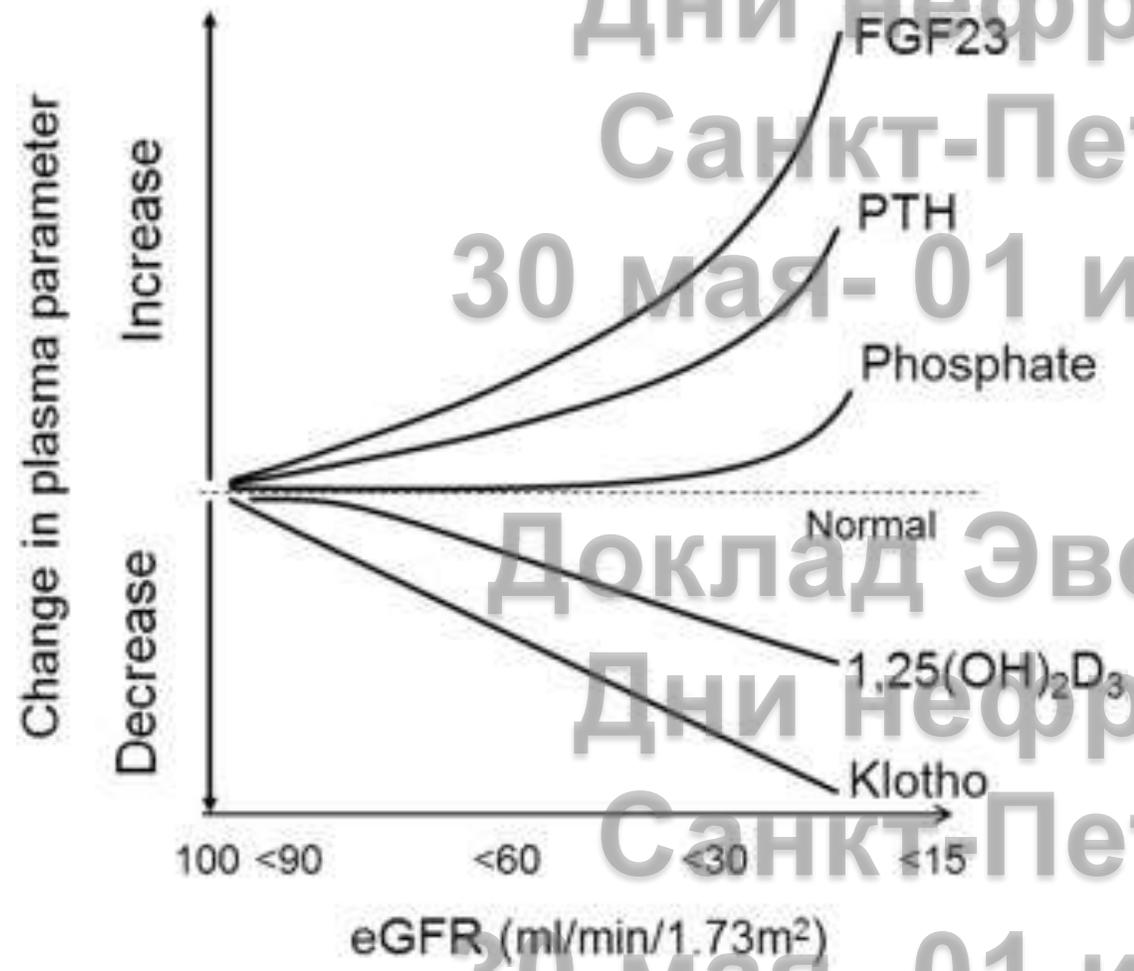
Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Уровень гормона ≠ Гормональный ответ



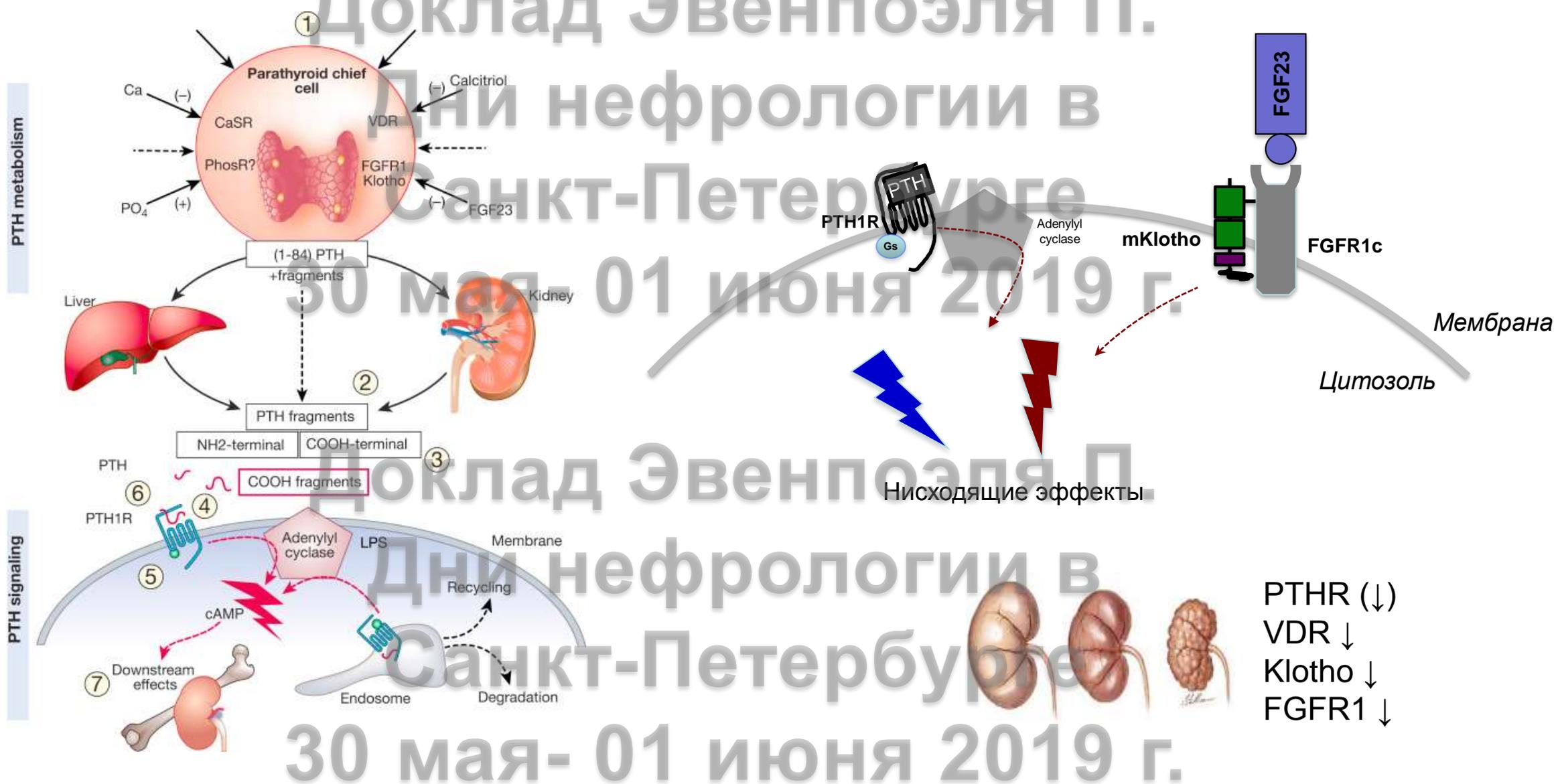
Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

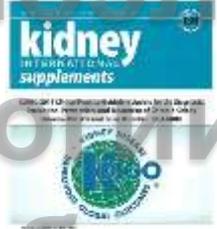
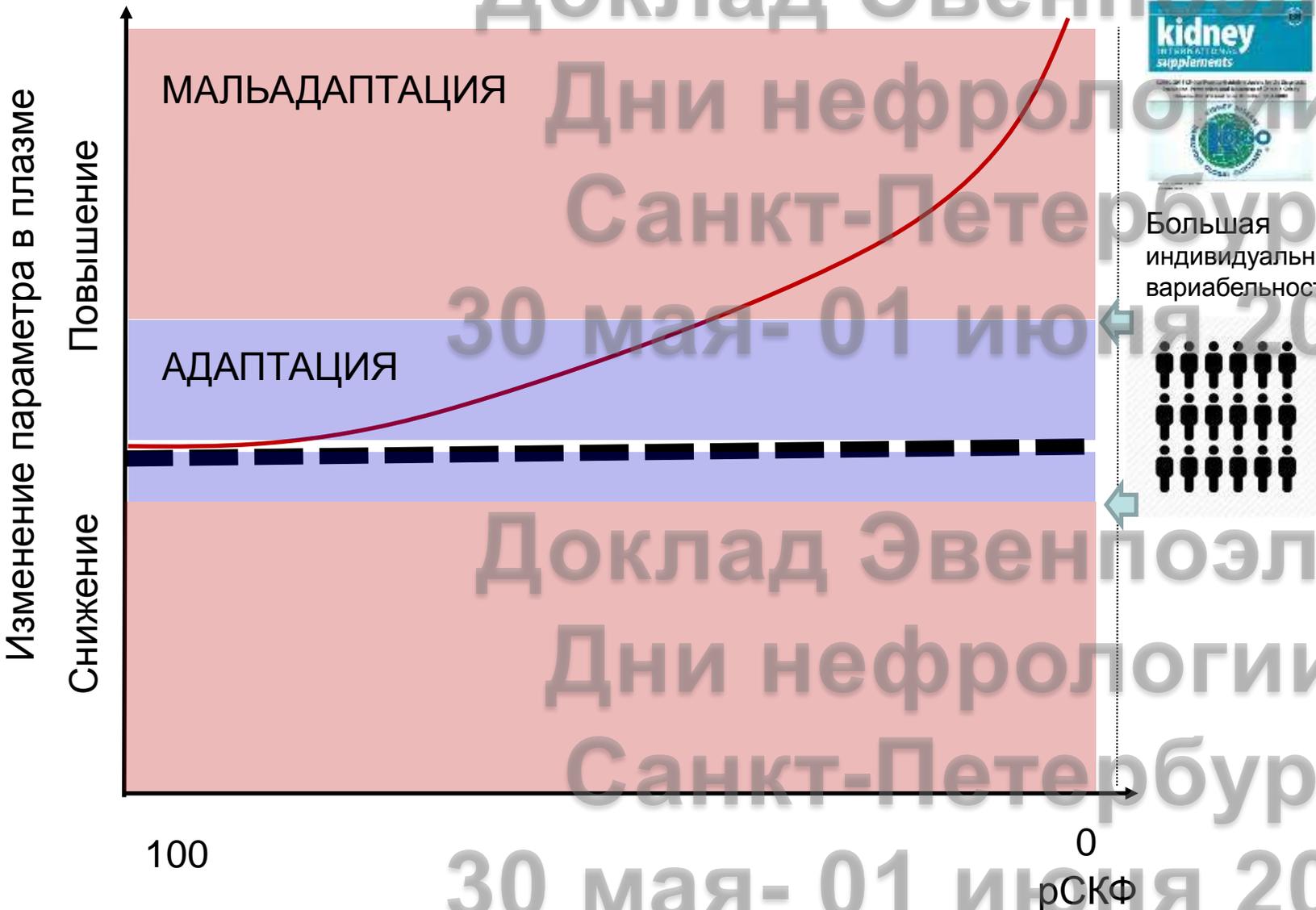
ХБП, состояние резистентности к действию гормонов минерального обмена



Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Клиническое значение: цели

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.



4.2.3: У пациентов с ХБП 5D мы рекомендуем поддерживать уровень иПТГ в диапазоне примерно в интервале двух – девятикратного превышения верхней границы нормы для данного метода (2С)

Патофизиология МКН-ХБП: фосфат-центрическая парадигма

Доклад Эвенпоэля П.



30 мая- 01 июня 2019 г.

Патофизиология МКН-ХБП

Доклад Эвенпоэля П.

Кальций-центрическая парадигма

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

Фосфат-центрическая парадигма



Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

Метаболизм фосфора и кальцификация сосудов



- Кальцификация сосудов
- Кальцификация мягких тканей
- Снижение эластичности сосудов

FGF-23 = fibroblast growth factor-23, фактор роста фибробластов 23.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113):S1-S130.

Многоликая сердечно-сосудистая кальцификация при ХБП

Медиакальциноз: артериол¹
Кальцифилаксия – CUA



Кальцификация интимы²
Атеросклероз



Медиакальциноз: артерий³
Артериосклероз



Кальцификация клапанов⁴



1. Chandra MM, et al. J Nephrol Therapeutic 2012;2:1; 2. <https://library.med.utah.edu/WebPath/CVHTML/CV007.html>;

3. Graziani L. Ann Vasc Surg 2017;45:315–23; 4. <http://emedicalppt.blogspot.co.uk/2012/04/aortic-valve-diseaseillustrative-cases.html>.

Кальцификация сосудов

- **Активный** биологический процесс, напоминающий остеогенез
- **Сложный** процесс, включающий множество сигнальных путей
- Остеохондрогенная **трансдифференциация** клеток гладких мышц сосудов и **деградация эластина** являются центральными событиями

Индукторы

Кальций
Фосфаты
Воспаление
Уремия



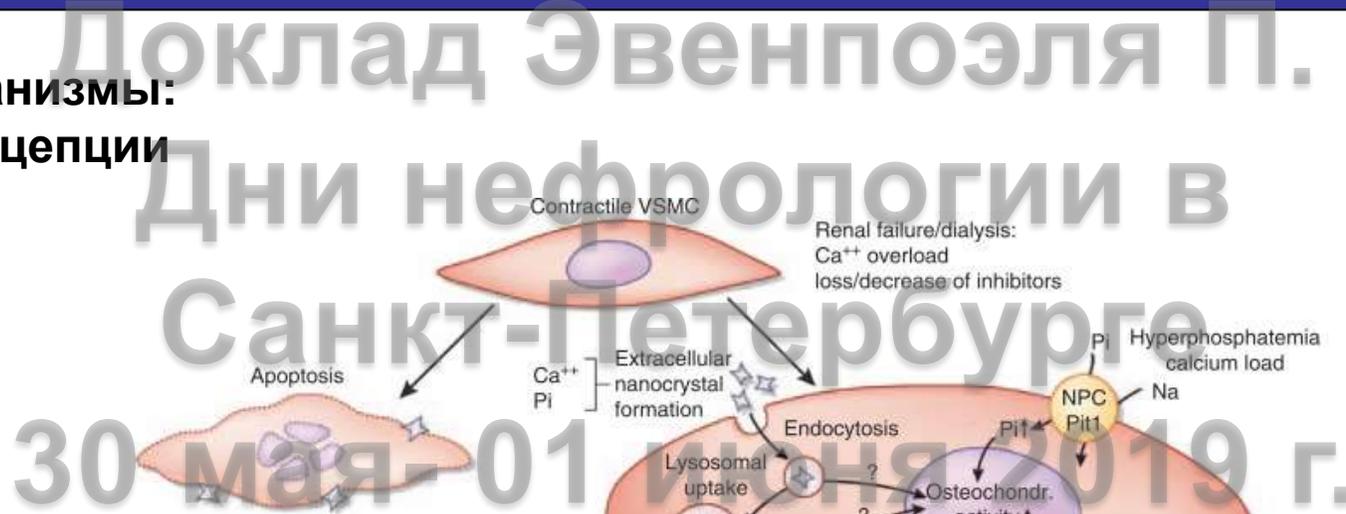
Ингибиторы

Матричный Gla протеин
Фетуин А
Пирофосфат

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Кальцификация сосудов

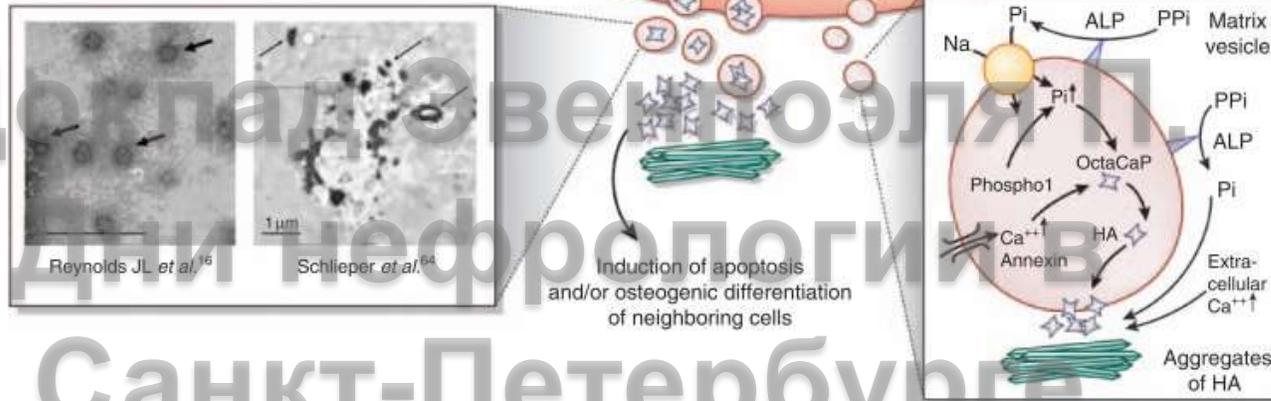
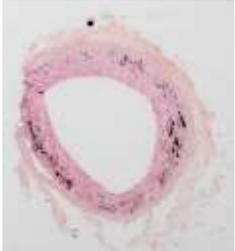
Молекулярные механизмы:
развивающиеся концепции



Изображение

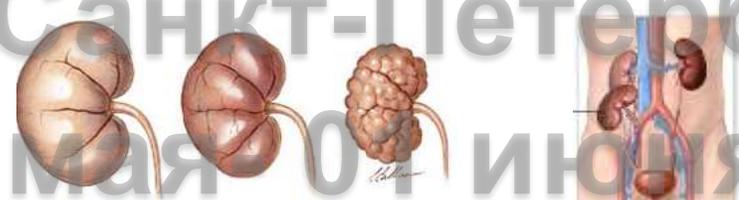
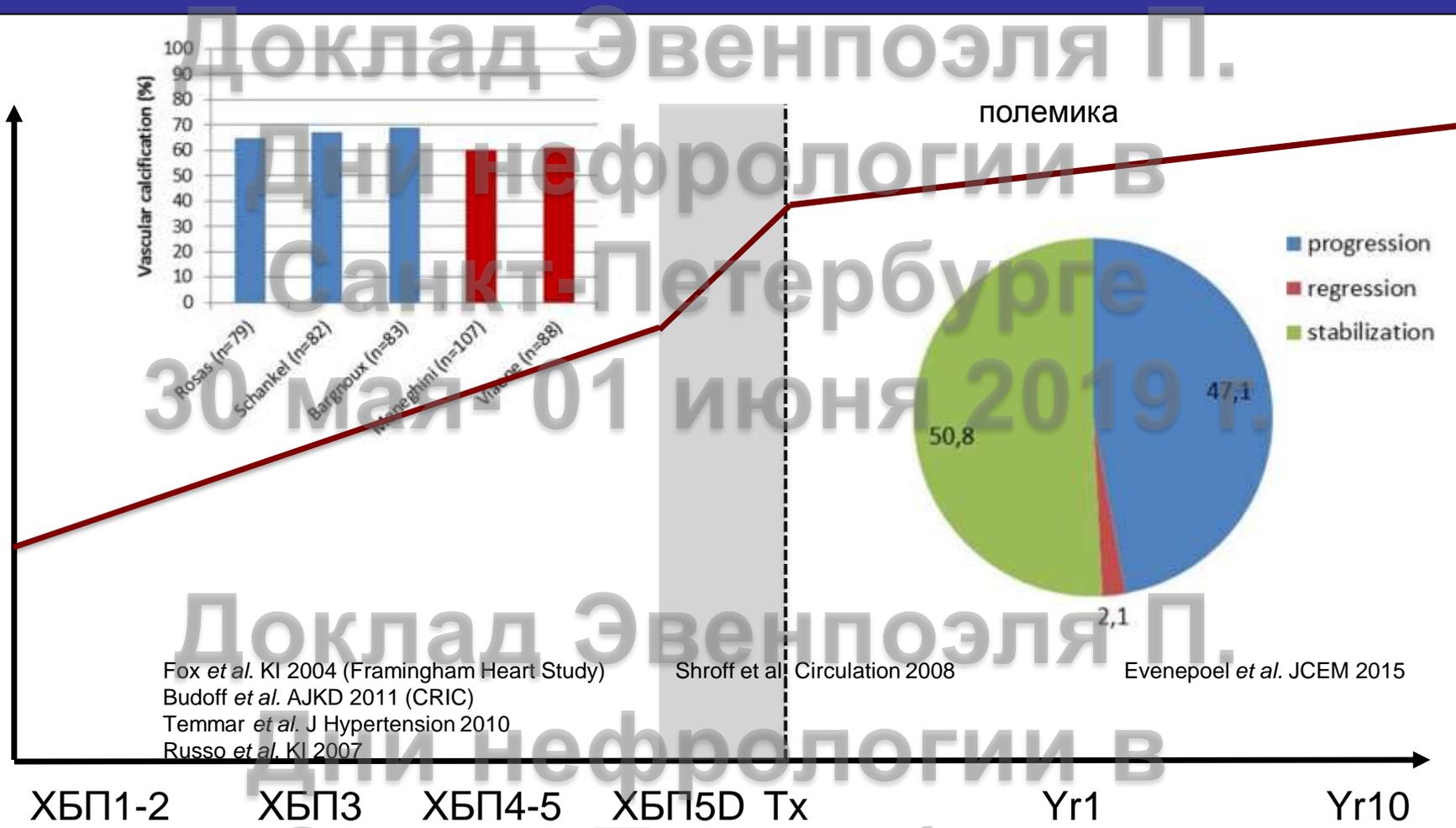


Гистология



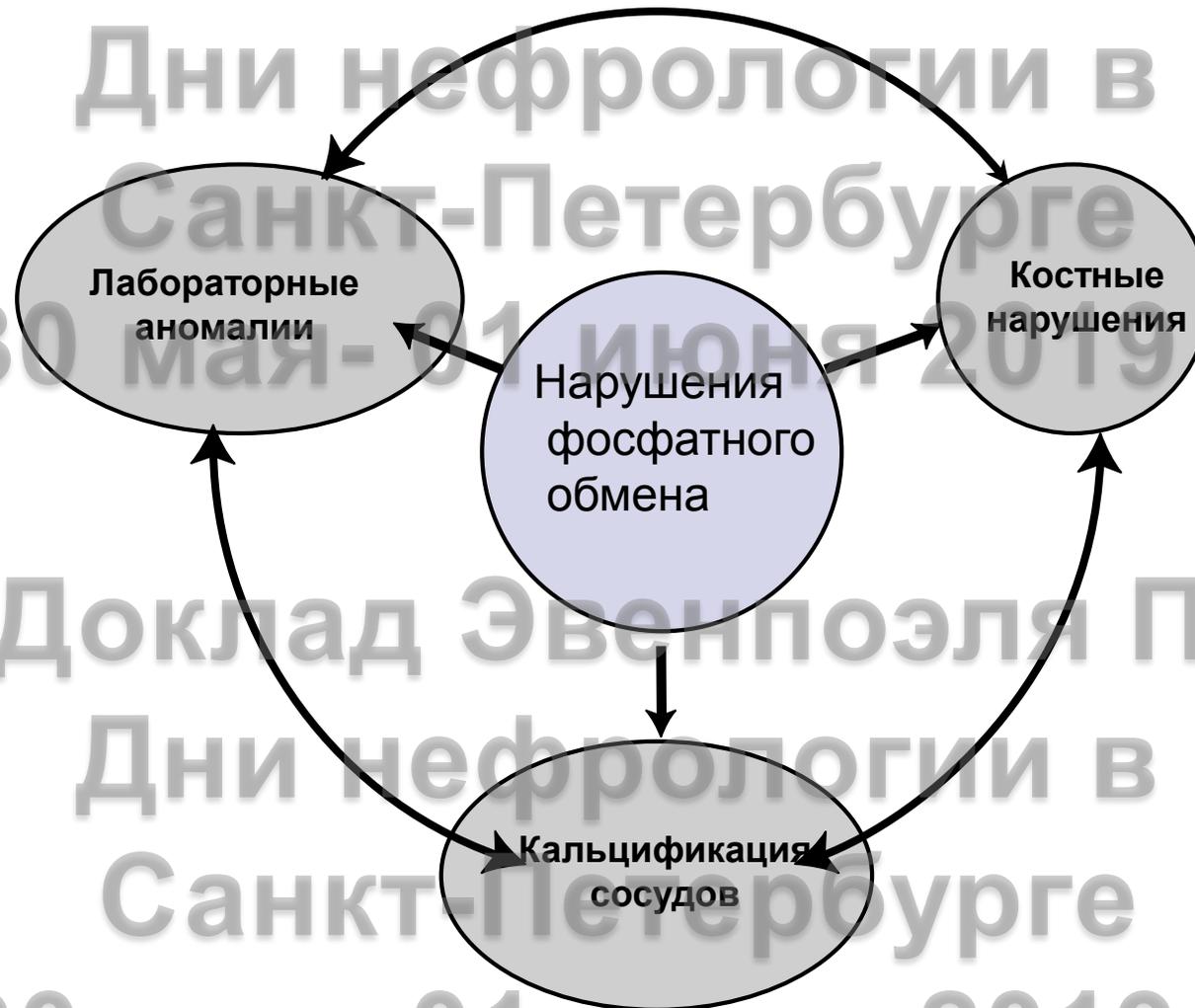
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Кальцификация сосудов при ХБП



30 мая - 01 июня 2019 г.

Метаболизм фосфора и кальцификация сосудов



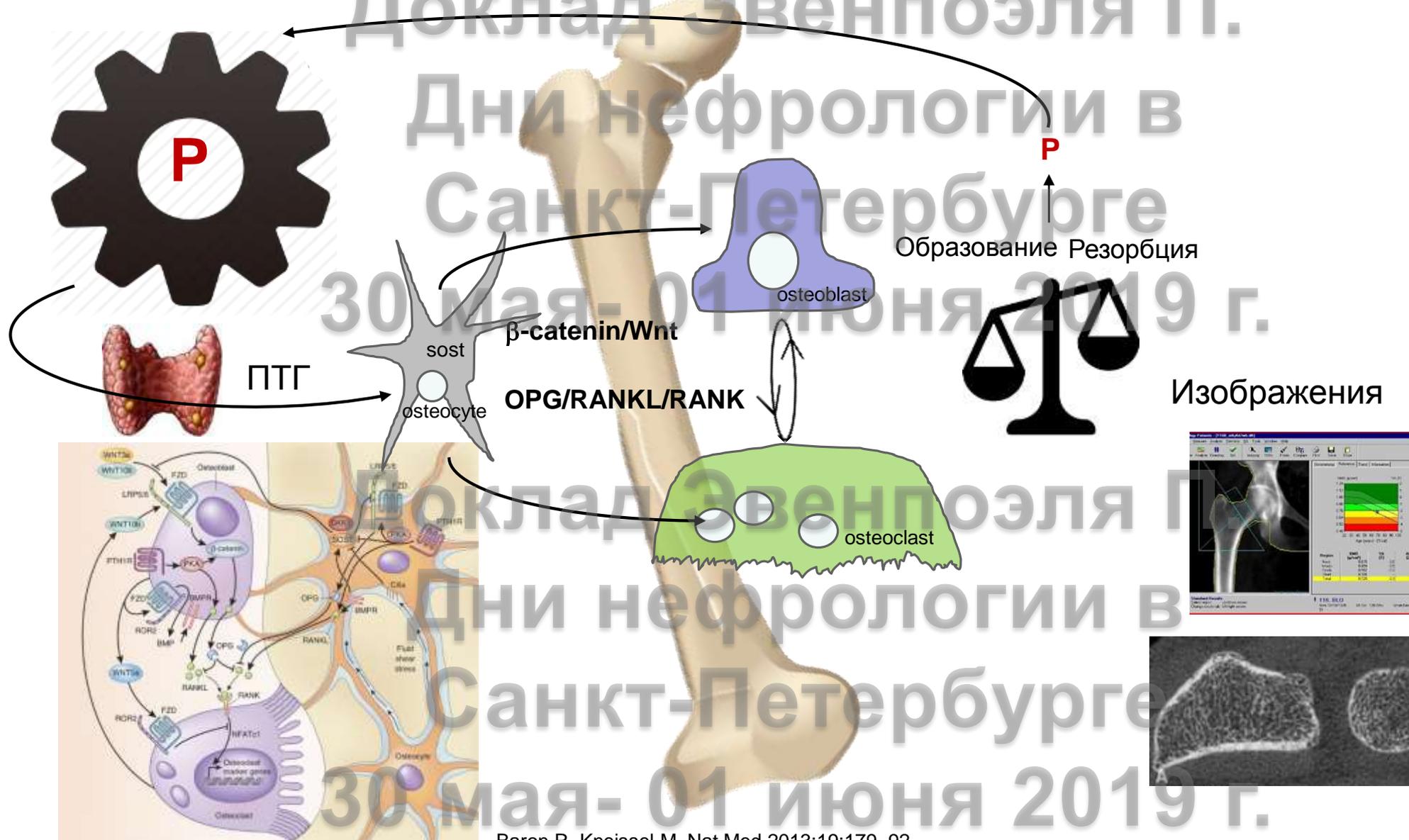
- Нарушения структуры кости
 - Скорость обмена
 - Минерализация
 - Объем
 - Линейный рост
 - Прочность

FGF-23 = fibroblast growth factor-23.

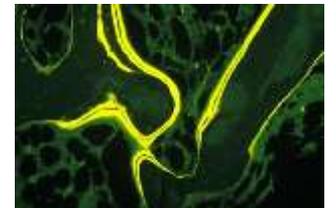
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113):S1-S130.

Фосфаты и костные нарушения

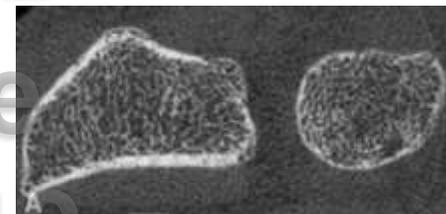
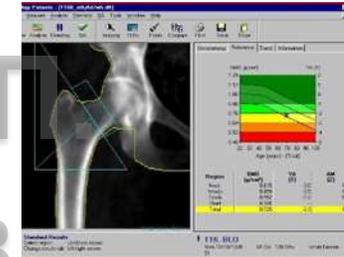
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.



Гистология

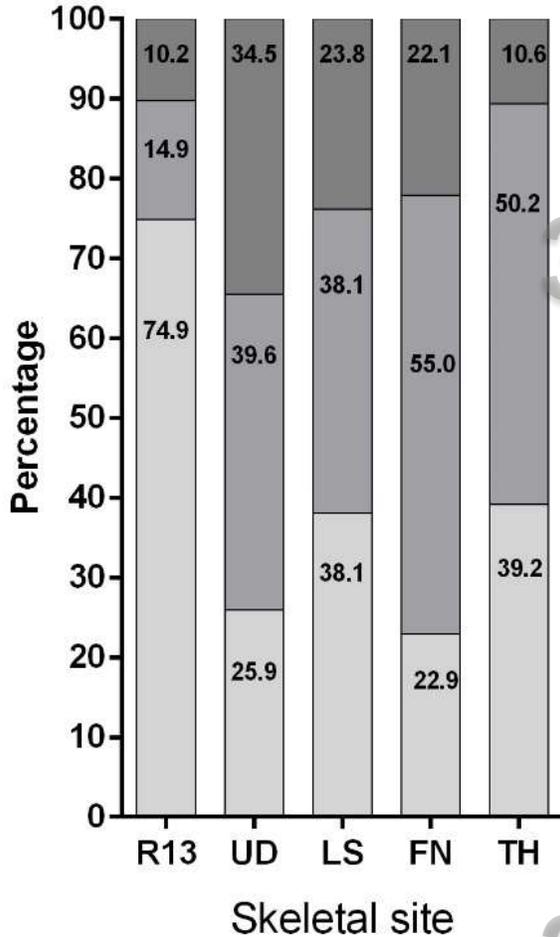


Биомаркеры



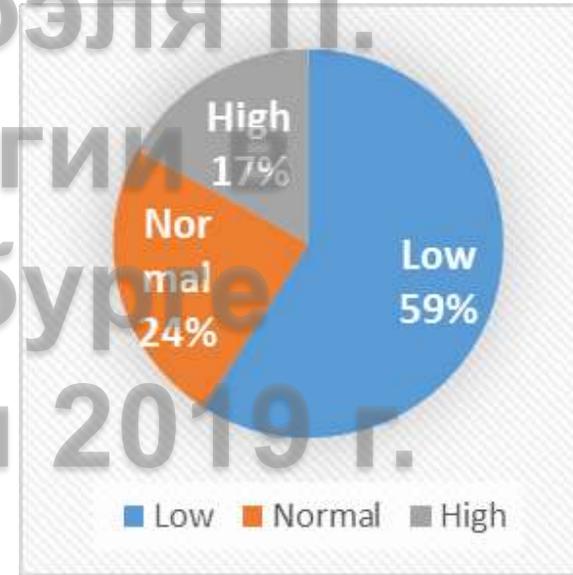
ХБП – это состояние...

...низкой минеральной плотности костей



Evenepoel et al. Kidney Int 2019 (in press)

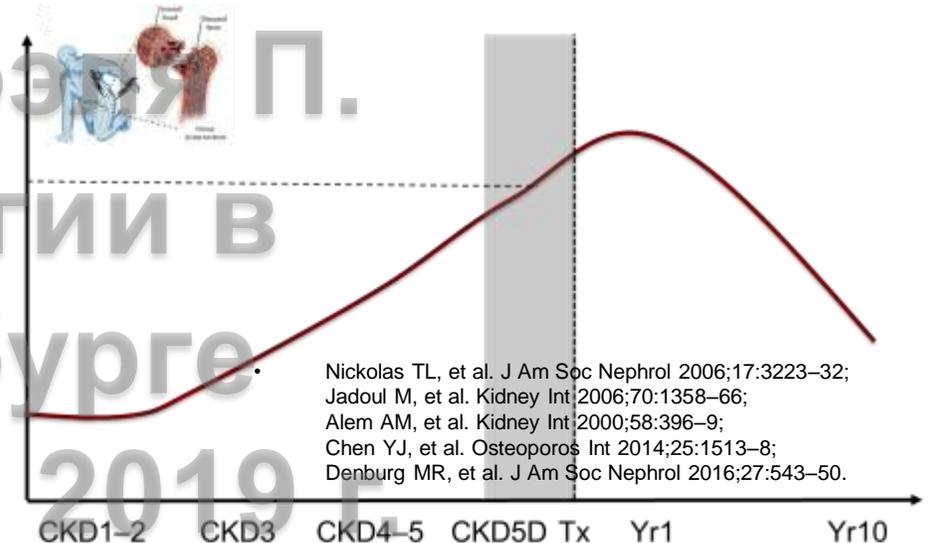
...низкого костного обмена



Sprague SM, et al. Am J Kidney Dis 2016;67:559–66

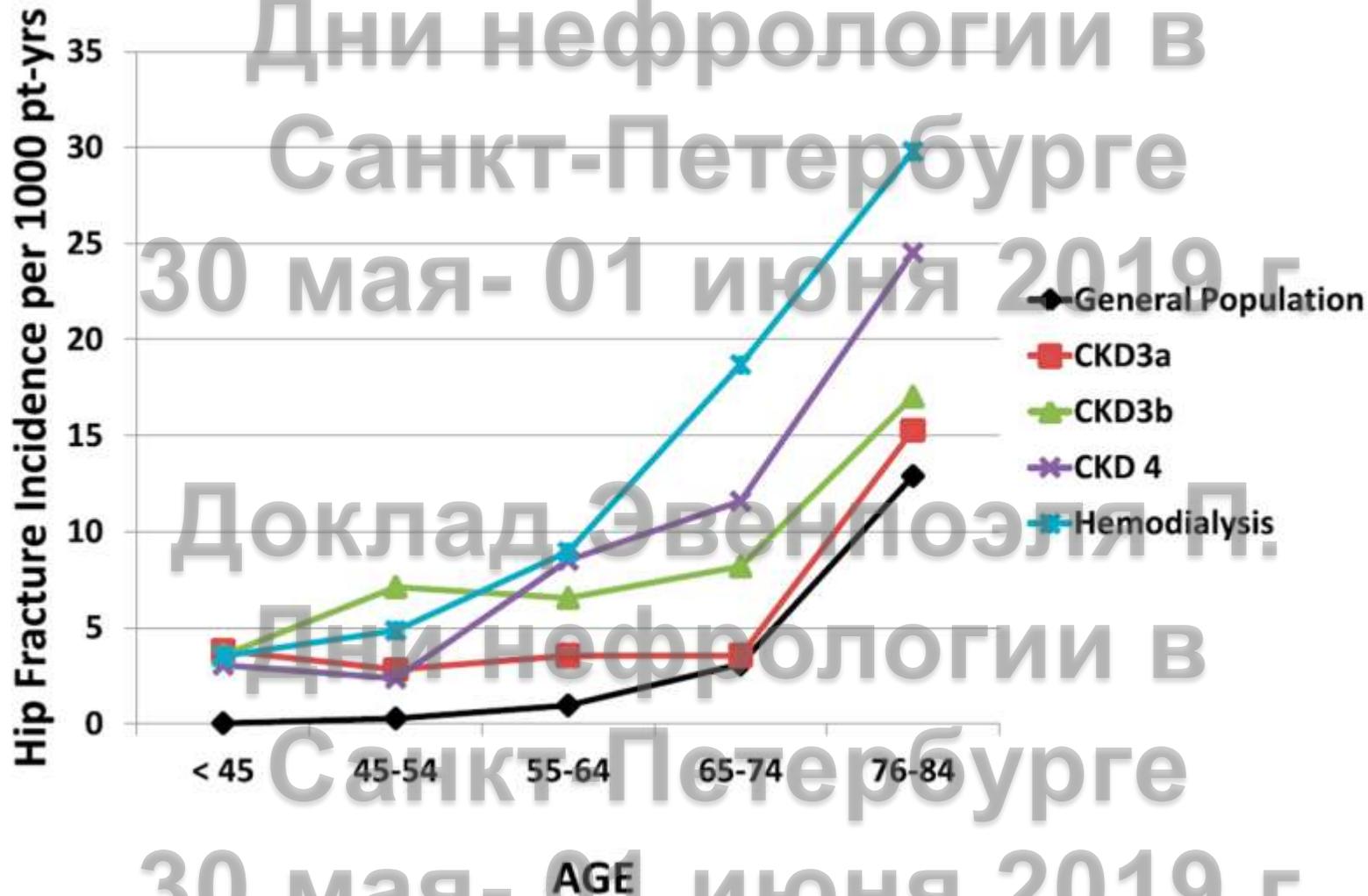
...высокого риска переломов

RR vs general population



Nickolas TL, et al. J Am Soc Nephrol 2006;17:3223–32;
 Jadoul M, et al. Kidney Int 2006;70:1358–66;
 Alem AM, et al. Kidney Int 2000;58:396–9;
 Chen YJ, et al. Osteoporos Int 2014;25:1513–8;
 Denburg MR, et al. J Am Soc Nephrol 2016;27:543–50.

Переломы при ХБП



Обмен фосфора и кальцификация сосудов

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

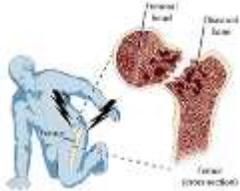
30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.



**Костно-сосудистая ось
Парадокс кальцификации**



FGF-23 = fibroblast growth factor-23.
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113):S1-S130.

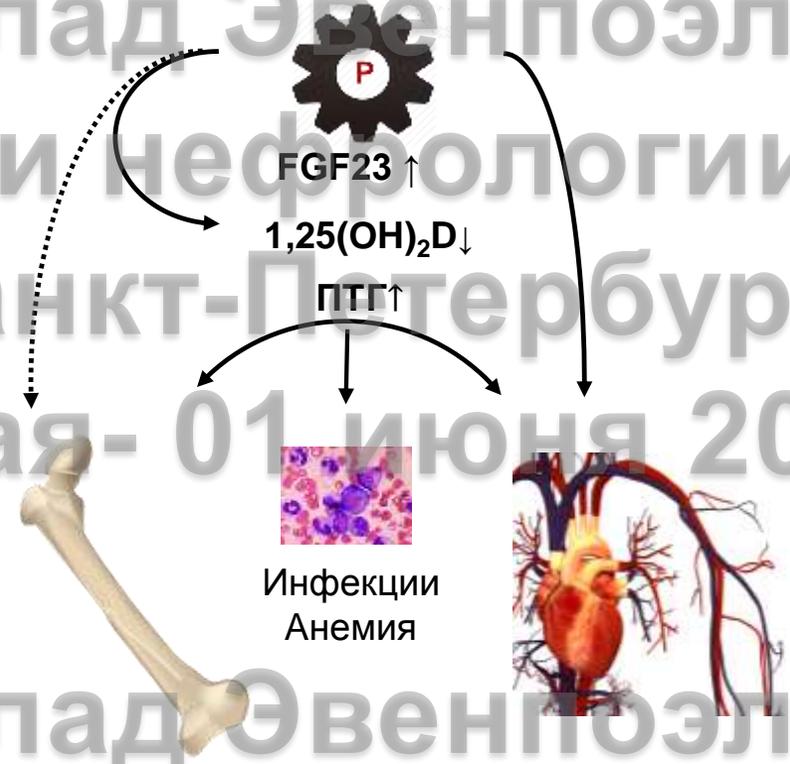
Обзор

- Обмен фосфора у здоровых
- Обмен фосфора при ХБП и его связь с минерально- костными нарушениями
- Лабораторные аномалии
- Сосудистая кальцификация
- Нарушения костного обмена
- **Фосфаты: прямая и опосредованная токсичность**
- Гиперфосфатемия и (тяжелые) важные для пациента осложнения
- Возможности лечения

Гиперфосфатемия, прямая и опосредованная

ТОКСИЧНОСТЬ

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.



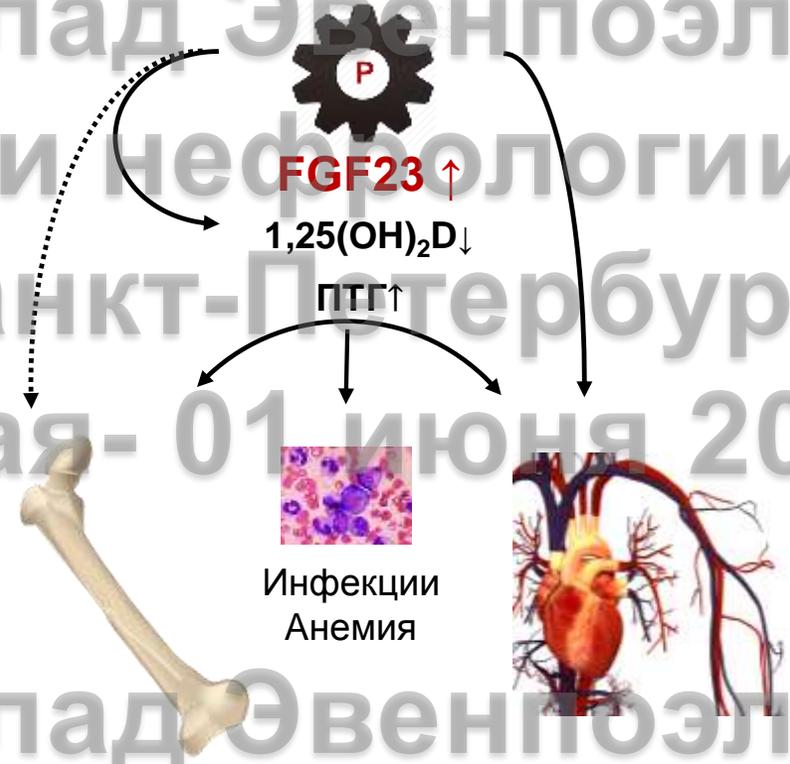
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.



Гиперфосфатемия, прямая и опосредованная

ТОКСИЧНОСТЬ

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.



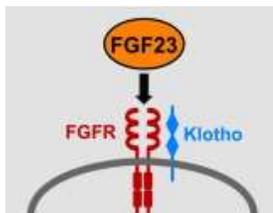
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.



СМЕРТНОСТЬ

FGF23 и иммунитет

Воздействия за пределами минерального обмена



Иммунитет



Моноцит

CYP27B1

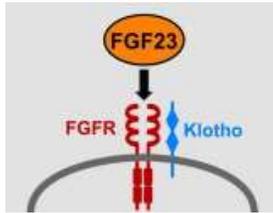
кателицидин

Инфекции

FGF23 и эритропоэз

Воздействия кроме минерального обмена

Chronic Kidney Disease



Эритропоэз

FGF23 Signaling

30 мая- 01 июня 2019 г.

Kidney

HIF → Epo

Bone Marrow

Erythroid Cells
(≥ apoptosis)

Liver

Inflammation

Hepcidin

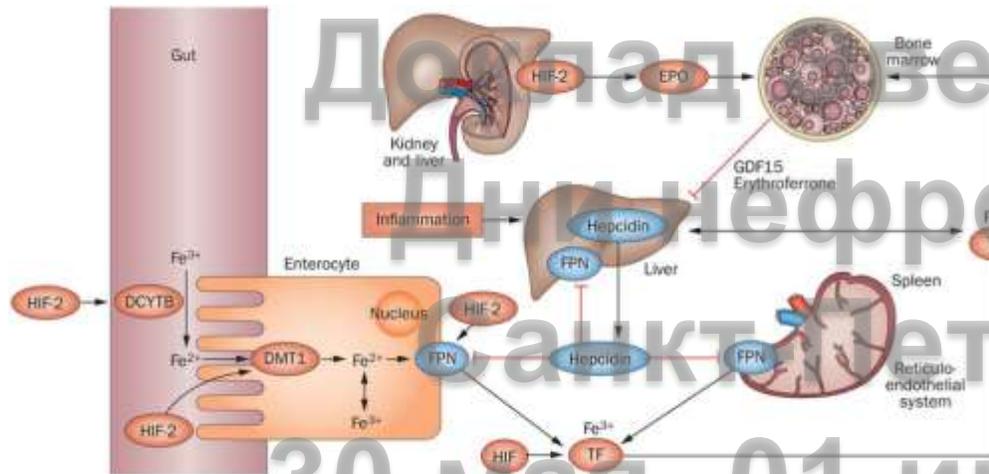
Iron

Circulation

RBC

Hb

Iron

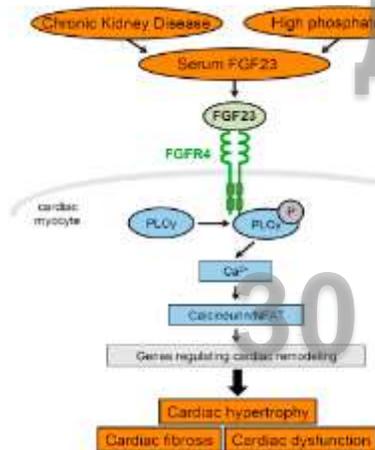


Koury and Haase Nat Rev Nephrol 2015

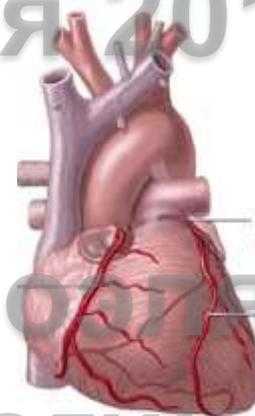
Agoro et al. FASEB J 2018

FGF23 и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)

Воздействия кроме минерального обмена

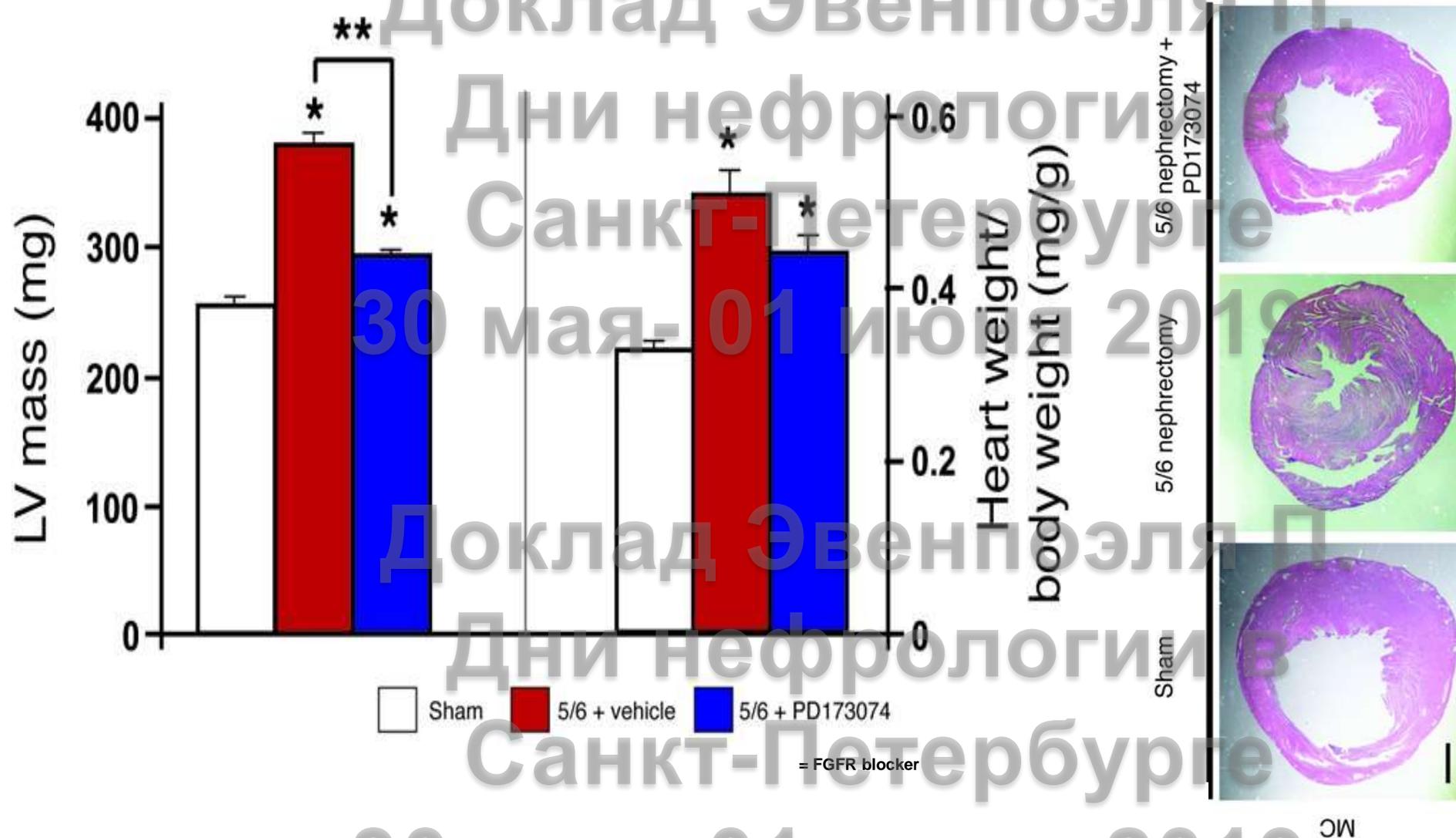


ГЛЖ



ГЛЖ

FGF23 и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)



Обзор

- Обмен фосфора у здоровых
- Обмен фосфора при ХБП и его связь с минерально- костными нарушениями
- Лабораторные аномалии
- Сосудистая кальцификация
- Нарушения костного обмена
- Фосфаты: прямая и опосредованная токсичность
- Гиперфосфатемия и (тяжелые) важные для пациента осложнения
- Возможности лечения

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

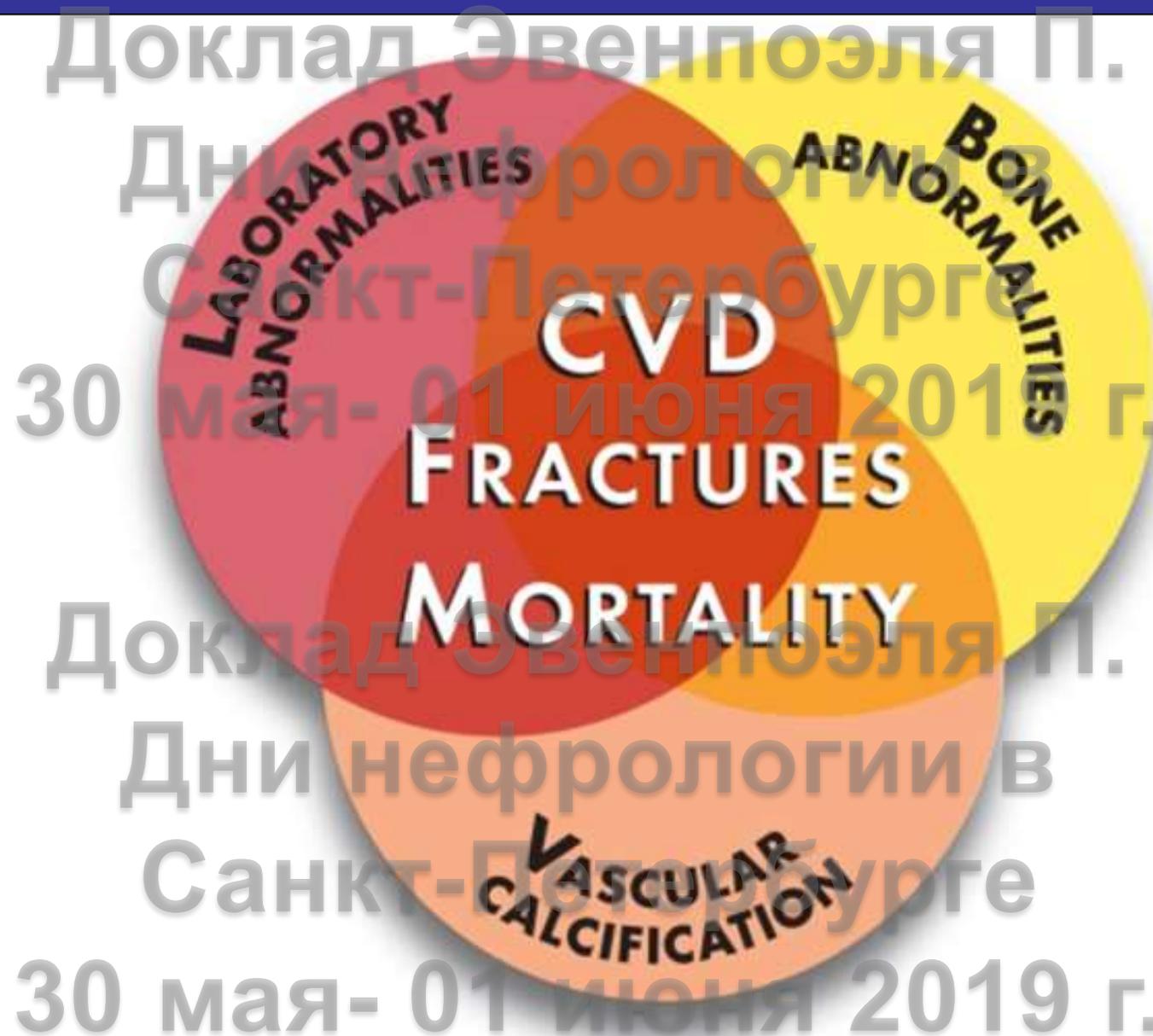
Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая- 01 июня 2019 г.

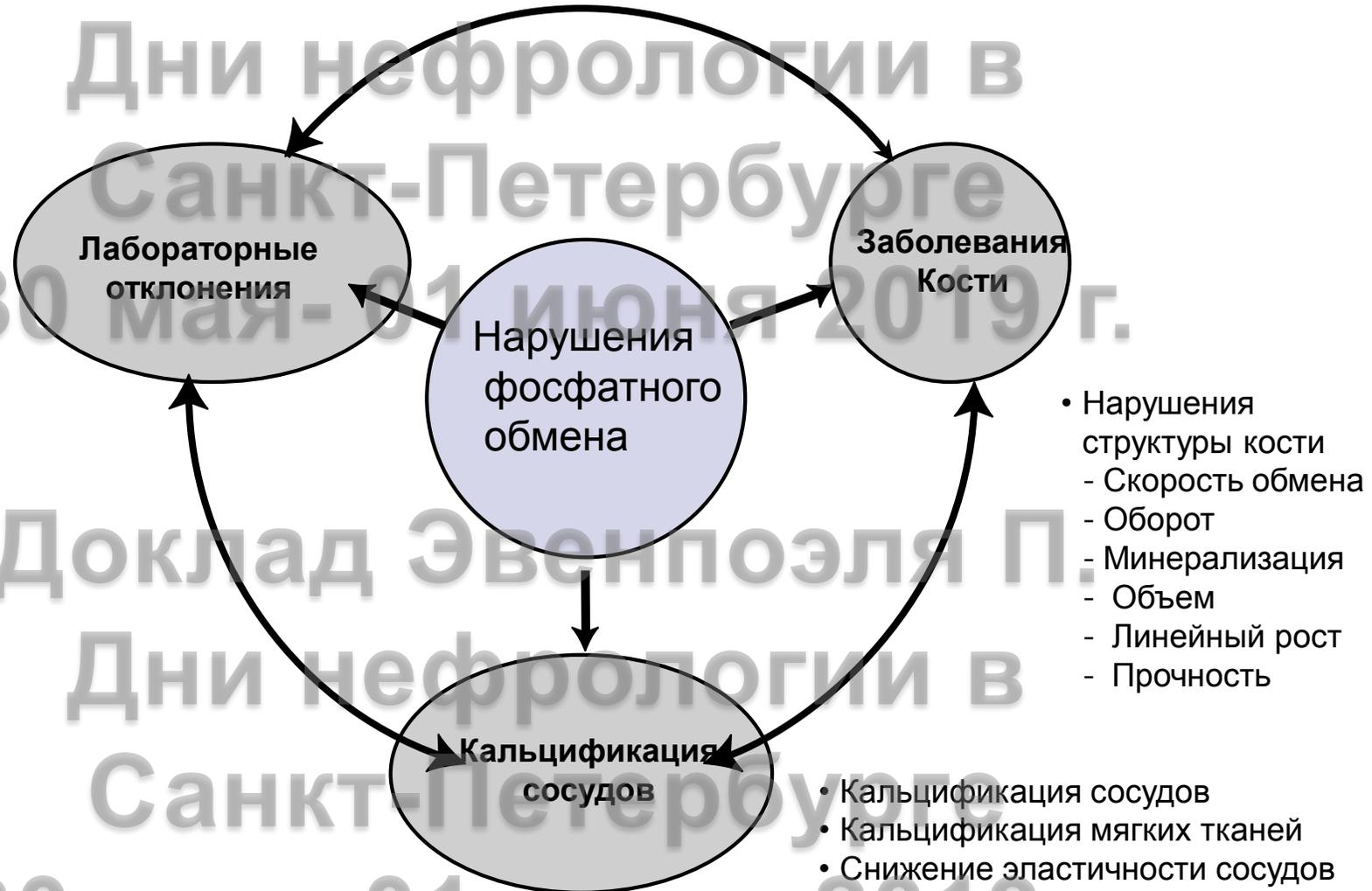
МКН-ХБП



Фосфаты и исходы

- Увеличение
 - ПТГ
 - FGF-23
 - Щелочная фосфатаза

- Снижение
 - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
 - Кальций



FGF-23 = fibroblast growth factor-23.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113):S1-S130.

Связь фосфатов и FGF23 со смертностью

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

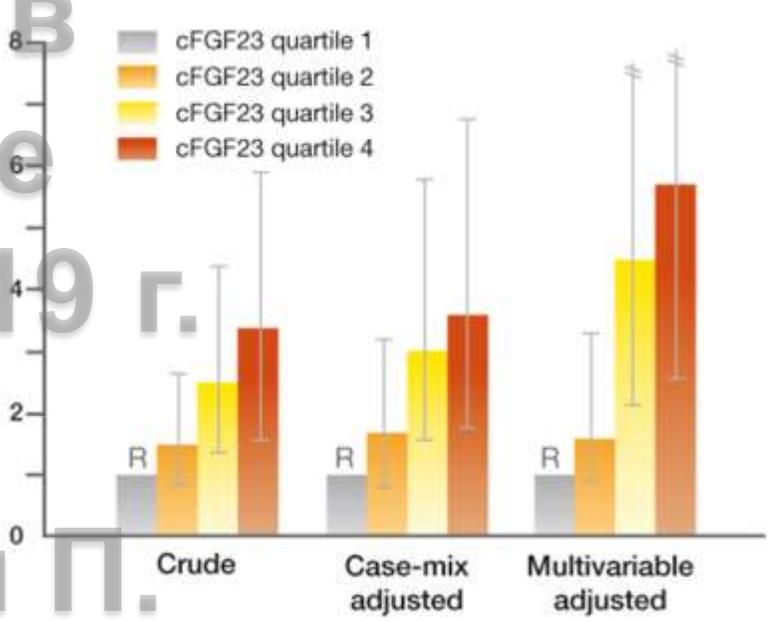
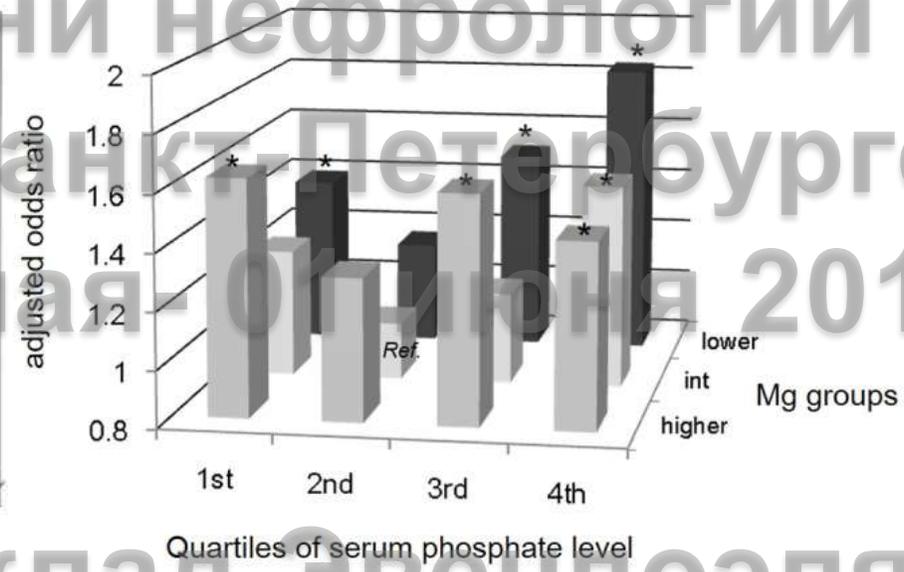
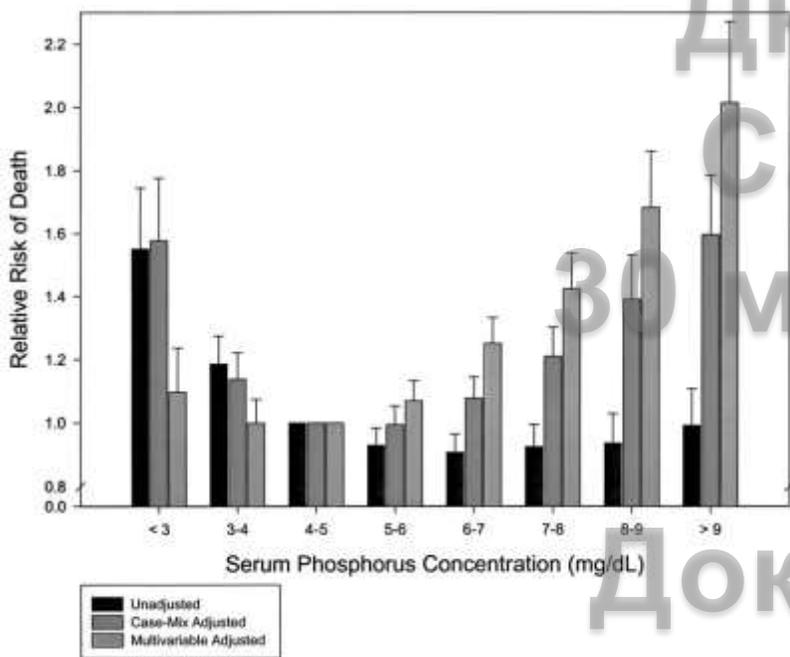
30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.



Block *et al.* JASN 2004

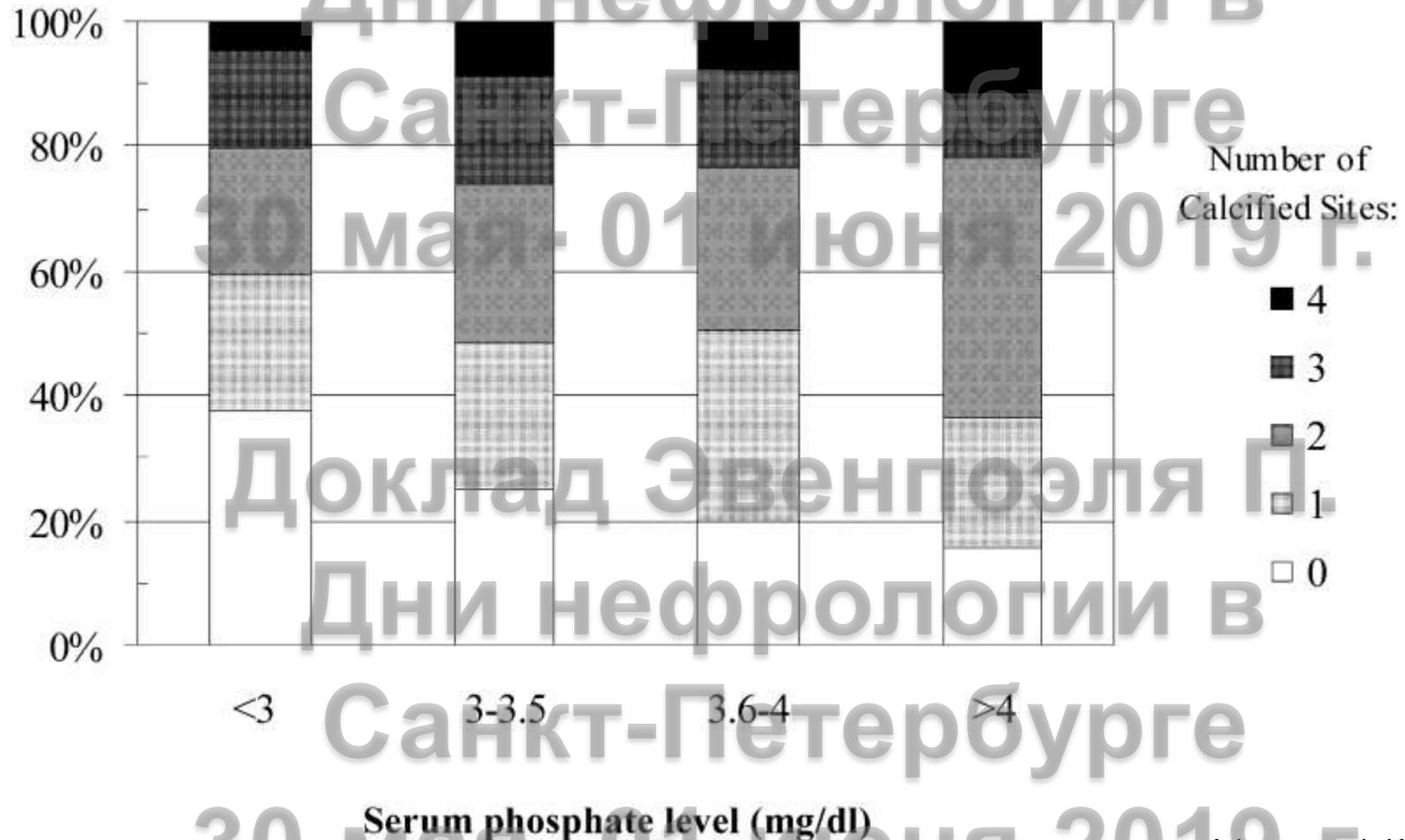
Sakaguchi *et al.* Plos One 2014

Gutierrez *et al.* NEJM 2008

Фосфаты и кальцификация сосудов

Доклад Эвенпоэля П.

Proportion of calcified sites by serum phosphate group.



Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
30 мая - 01 июня 2019 г.

Нужны веские доказательства



Palmer et al. AJKD 2011

Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.
Доклад Эвенпоэля П.
Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Нужны веские доказательства

Доклад Эвенпоэля П. Дни нефрологии в

ВЫВОДЫ АВТОРОВ::

В исследованиях у взрослых больных ХБП 5D, получавших диализ, севеламер может снижать смертность (от всех причин) по сравнению с фосфат-связывающими препаратами на основе кальция и вызывать меньшую, связанную с лечением гиперкальциемию, в то время как мы не обнаружили клинически значимых преимуществ ни у одного фосфат-связывающего препарата (ФСП) в отношении показателей сердечно-сосудистой смертности, развития инфаркта миокарда, инсульта, переломов или кальцификации коронарных артерий. **Влияние фосфат-связывающих препаратов на важные для пациентов исходы по сравнению с плацебо неопределенно.** У больных ХБП 2-5 ст. влияние назначения севеламера, лантана и ФСП на основе железа на сердечно-сосудистую систему, кальцификацию сосудов и заболевания костей по сравнению с плацебо или обычным лечением также неясно и могут вызывать запоры, в то время как ФСП на основе железа могут приводить к развитию диареи



Санкт-Петербурге
30 мая- 01 июня 2019 г.

Нужны веские доказательства

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Bhargava et al. *BMC Nephrology* (2019) 20:37
<https://doi.org/10.1186/s12882-019-1216-2>

BMC Nephrology

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A randomized controlled trial of different serum phosphate ranges in subjects on hemodialysis

Ranya Bhargava^{1*}, Philip A. Kalra², Mark Hann³, Paul Brenchley⁴, Helen Hurst⁵ and Alastair J. Hutchison^{1,6}

Abstract

Background: Hyperphosphataemia in dialysis subjects is associated with increased mortality. However cause and effect has not been proven, and the ideal phosphate target range is unknown despite KDOQI's call for studies over 12 years ago. The design and conduct of a randomized controlled trial is challenging because maintaining two groups within differing target ranges of serum phosphate has not been achieved over a long follow-up of 1 year, in a trial setting, before. The SPIRIT study examines the subject acceptance, recruitment and retention rates for such a study in which subjects were randomised to two distinct serum phosphate concentrations, then titrated and maintained over 12 months.

Methods: A two center trial of 104 hemodialysis subjects randomized to lower range LRG (0.8–1.4 mmol/L or 2.5–4.3 mg/dL) and higher range HRG (1.8–2.4 mmol/L or 5.6–7.4 mg/dL) serum phosphate groups. Two months' titration and ten months' maintenance phase. Interventions were non-calcium phosphate binders, self-help questionnaires, with blood tests at specified time intervals.

Results: Thirteen percent of the eligible dialysis population were successfully recruited. A mean separation by serum phosphate of 1.1 mg/dL was achieved and maintained between the groups over 10 months. Drop-out rate was 27% with mortality 10%. Nine subjects in the HRG (17.6%) and two subjects in the LRG (3.8%) died during the study, however the study was not powered to detect significant differences in outcomes.

Conclusion: Randomizing dialysis subjects to separate treatment targets for serum phosphate can achieve a clinically significant sustained separation over 12 months. A large scale longer term study is required to examine outcomes including mortality.

Trial registration: The trial registration number is ISRCTN24741445 - Date of registration 16th January, retrospectively registered.

Keywords: Hyperphosphatemia, Oral phosphate binders, Clinical trial, Dialysis, Mortality

Two phosphate targets in End-stage renal disease Trial (TARGET): A Randomized Controlled Trial

Ron Wald,^{1*} Christian G. Rabbat,² Louis Girard,³ Amit X. Garg,⁴ Karthik Tennankore,⁵ Jessica Tyrwhitt,^{6*} Andrew Smyth,^{7*} Andrea Rathe-Skafel,⁸ Peggy Gao,^{9*} Andrea Mazzetti,^{10*} Jackie Bosch,^{11*} Andrew T. Yan,^{12*} Patrick Parfrey,^{13*} Braden J. Manns,^{14*} and Michael Walsh^{15*}

Abstract

Background and objectives Hyperphosphatemia is common among recipients of maintenance dialysis and is associated with a higher risk of mortality and cardiovascular events. A large randomized trial is needed to determine whether lowering phosphate concentrations with binders improves patient-important outcomes. To inform such an effort we conducted a pilot randomized controlled trial.

Design, setting, participants, & measurements We conducted a randomized controlled trial of prevalent hemodialysis recipients already receiving calcium carbonate as a phosphate binder at five Canadian centers between March 31, 2014 and October 2, 2014. Participants were randomly allocated to 26 weeks of an intensive phosphate goal of 2.33–4.66 mg/dl (0.75–1.50 mmol/L) or a liberalized target of 6.20–7.75 mg/dl (2.00–2.50 mmol/L) by titrating calcium carbonate using a dosing nomogram. The primary outcome was the difference in the change in serum phosphate from randomization to 26 weeks.

Results Fifty-three participants were randomized to the intensive group and 51 to the liberalized group. The median (interquartile range) daily dose of elemental calcium at 26 weeks was 1800 (1275–3000) mg in the intensive group, and 0 (0–500) mg in the liberalized group. The mean (SD) serum phosphate at 26 weeks was 4.53 (1.12) mg/dl (1.46 [0.36] mmol/L) in the intensive group and 6.05 (1.40) mg/dl (1.95 [0.45] mmol/L) in the liberalized group. Phosphate concentration in the intensive group declined by 1.24 (95% confidence interval, 0.75 to 1.74) mg/dl (0.40 [95% confidence interval, 0.24 to 0.56] mmol/L) compared with the liberalized group. There were no statistically significant differences between the two groups in the risk of hypercalcemia, hypocalcemia, parathyroidectomy, or major vascular events.

Conclusions It is feasible to achieve and maintain a difference in serum phosphate concentrations in hemodialysis recipients by titrating calcium carbonate. A large trial is needed to determine if targeting a lower serum phosphate concentration improves patient-important outcomes.

Clin J Am Soc Nephrol 12: 965–973, 2017. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10941016>

Article

Divisions of
¹Nephrology and
²Cardiology, St.
Michael's Hospital and
University of Toronto,
Toronto, Ontario,
Canada; ³Li Ka Shing
Knowledge Institute of
St. Michael's Hospital,
Toronto, Ontario,
Canada; ⁴Division of
Nephrology, McMaster
University, Hamilton,
Ontario, Canada;
⁵Department of
Medicine and Libin
Cardiovascular Institute
and ⁶Department of
Community Health
Sciences and the
Institute of Public
Health, University of
Calgary, Calgary,
Alberta, Canada;
⁷Division of
Nephrology, Western
University, London,
Ontario, Canada;
⁸Division of
Nephrology, Dalhousie
University, Halifax,

Обзор

- Обмен фосфора у здоровых
- Обмен фосфора при ХБП и его связь с минерально- костными нарушениями
- Лабораторные аномалии
- Сосудистая кальцификация
- Нарушения костного обмена
- Фосфаты: прямая и опосредованная токсичность
- Гиперфосфатемия и (тяжелые) важные для пациента осложнения
- **Возможности лечения**

Возможности лечения

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.



Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

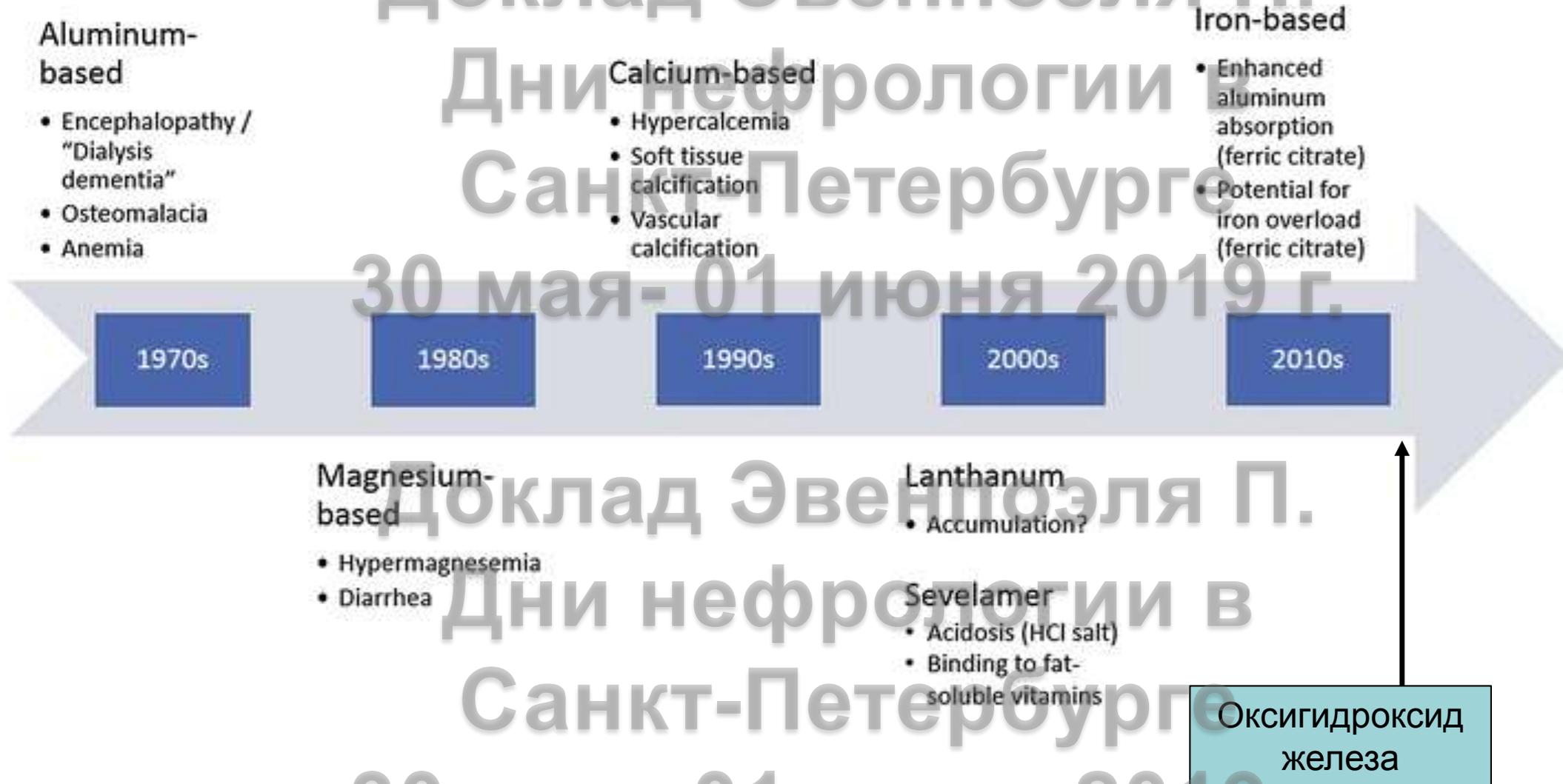
Фосфат-связывающие препараты

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.



Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Комплекс оксигидроксида Fe: эффективный современный ФСП

- Комплекс оксигидроксида железа является мощным, хорошо переносимым и удобным фосфат-биндером, который обеспечивает пациентам длительный стабильный уровень фосфатов, при соблюдении сбалансированной диеты.

Неудовлетворенные потребности и бремя гиперфосфатемии



Уровень P >5.0 мг/дл связан с повышенным относительным риском смерти¹



Применение фосфат-биндеров улучшает исходы



У 35% пациентов на ГД (DOPPS) повышен уровень P в сыворотке крови > 5,5 мг / дл²

Эффективность комплекса оксигидроксида Fe



Мощный ФСП для лечения гиперфосфатемии у больных на диализе^{is5}



Эффективность, сопоставимая с севеламером при снижении лекарственной нагрузки^{6,7}



При переходе на лечение с других ФСП резко увеличивалась доля пациентов с P ≤5,5 мг / длL⁸

Безопасность и переносимость комплекса оксигидроксида Fe



Профиль безопасности, сопоставимый с севеламером^{6,7}



Диарея в начале терапии быстро исчезала и требовала прекращения лечения только у 2,8% в течение 6 месяцев^{6,7,10}



В течение 1 года показатели обмена железа были стабильны и сопоставимы с севеламером⁷

Простое и удобное применение



По мере увеличения лекарственной нагрузки, приверженность падает. ФСП составляют ~ 50% таблеток у больных на диализе^{11,12}



В условиях реальной практики снижалась лекарств. нагрузки на 45–70% при переходе на комплекс оксигидроксида Fe^{8,13–16}



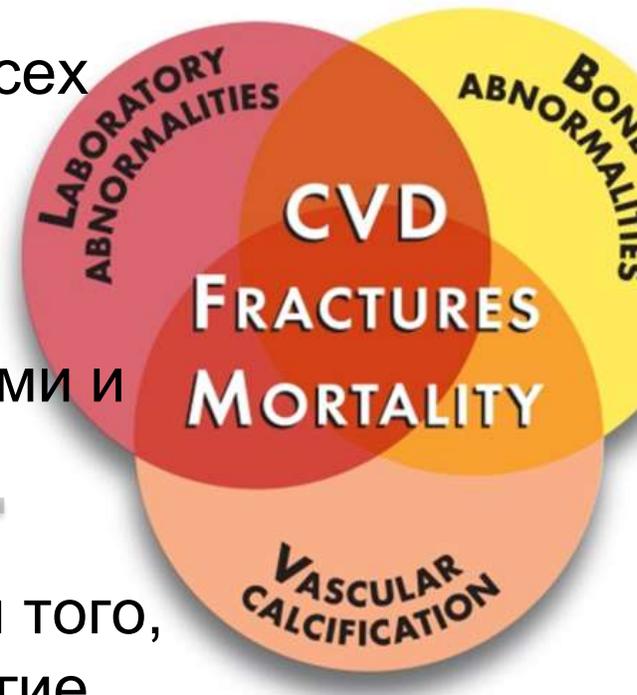
Таблетку можно разжевать, разломить и принимать с водой или без воды⁵

AEs, adverse events; CKD, chronic kidney disease; DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; HD, haemodialysis; PB, phosphate binder; SO, sucroferic oxyhydroxide

1. Block J et al. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208–18. 2. US-DOPPS Practice Monitor. <http://www.dopps.org/dpm/> (accessed February 2018). 3. Fouque D et al. Am J Kidney Dis 2014;64:143–50. 4. Moreira AC et al. Nutr Hosp 2013;28:951–7. 5. Velphoro Summary of Product Characteristics. Available from www.medicines.org.uk/emc/product/3532/smpc (accessed November 2018). 6. Floege J et al. Kidney Int 2014;86:638–47. 7. Floege J et al. Nephrol Dial Transplant 2015;30:1037–46. 8. Coyne D et al. Clin Nephrol 2017;2:59–67. 9. Kalantar-Zadeh K et al. Poster presented at Kidney Week 2017. 10. Ketteler M et al. Poster presented at Kidney Week 2018. 11. Chiu YW et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1089–96. 12. Wang S et al. Nephrol Dial Transplant 2014;29:2092–9. 13. Athienites N et al. Am J Kidney Dis 2017;69:A25. 14. Shori S et al. Poster presentation at Kidney Week 2017;TH-PO1032. 15. Sprague SM et al. Poster presentation at NKF 2017. 16. Sprague S et al. Poster presentation at Kidney Week 2017;TH-PO1030.

Заключение

- Перегрузка фосфатами является первичным драйвером всех проявлений МХН-ХБП
- Токсичность фосфатов может быть прямой и косвенной, что подтверждается многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдательными исследованиями.
- Данные РКИ остаются обязательными для подтверждения того, что снижение уровня фосфатов снижает смертность и другие важные для пациентов последствия
- Фосфат-связывающие препараты остаются краеугольным камнем в лечении гиперфосфатемии, при этом комплекс оксигидроксида железа представляет собой современную многообещающую альтернативу (эффективность-безопасность-меньшее количество таблеток, то есть ниже лекарственная нагрузка)



Вопросы

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в
Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Доклад Эвенпоэля П.

Дни нефрологии в

Санкт-Петербурге

30 мая - 01 июня 2019 г.

Nicolaus Copernicus



To know that we know what we know, and to know that we do not know what we do not know, that is true knowledge.

AZ QUOTES

