

«Декабрьские встречи»

XIV Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа

Зеленогорск, 11.12.2022

Новые возможности терапии ХБП-МКН

Есяян А.М.

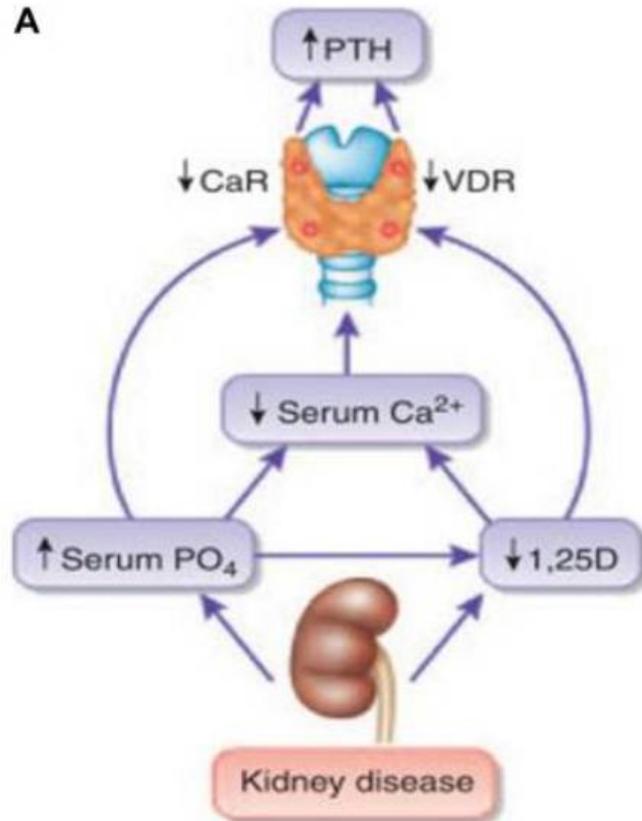
зав.кафедрой нефрологии и диализа

ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова

Главный нефролог МЗ РФ по СЗФО

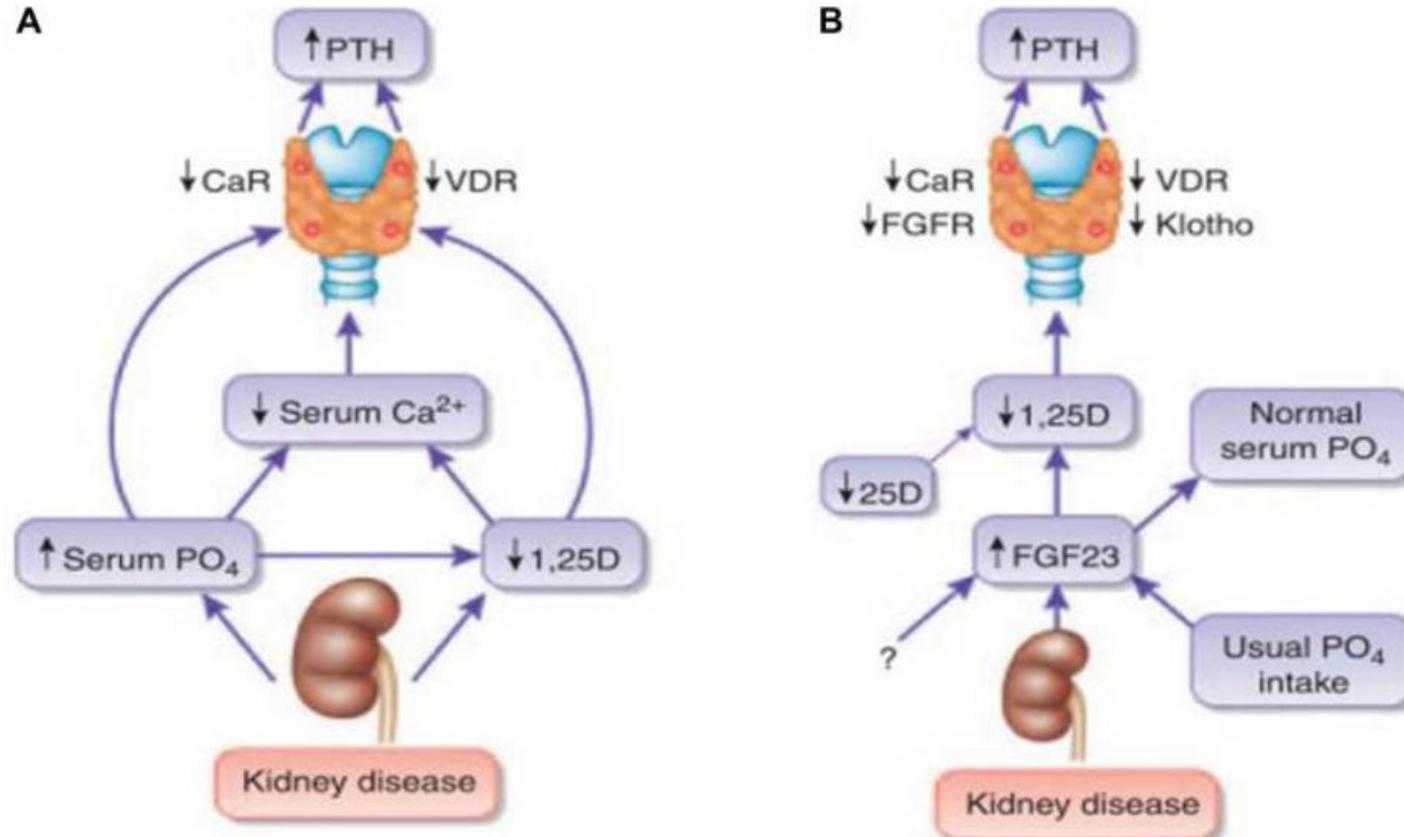
Санкт-Петербург

Эволюция представлений о патогенезе ХБП-МКН



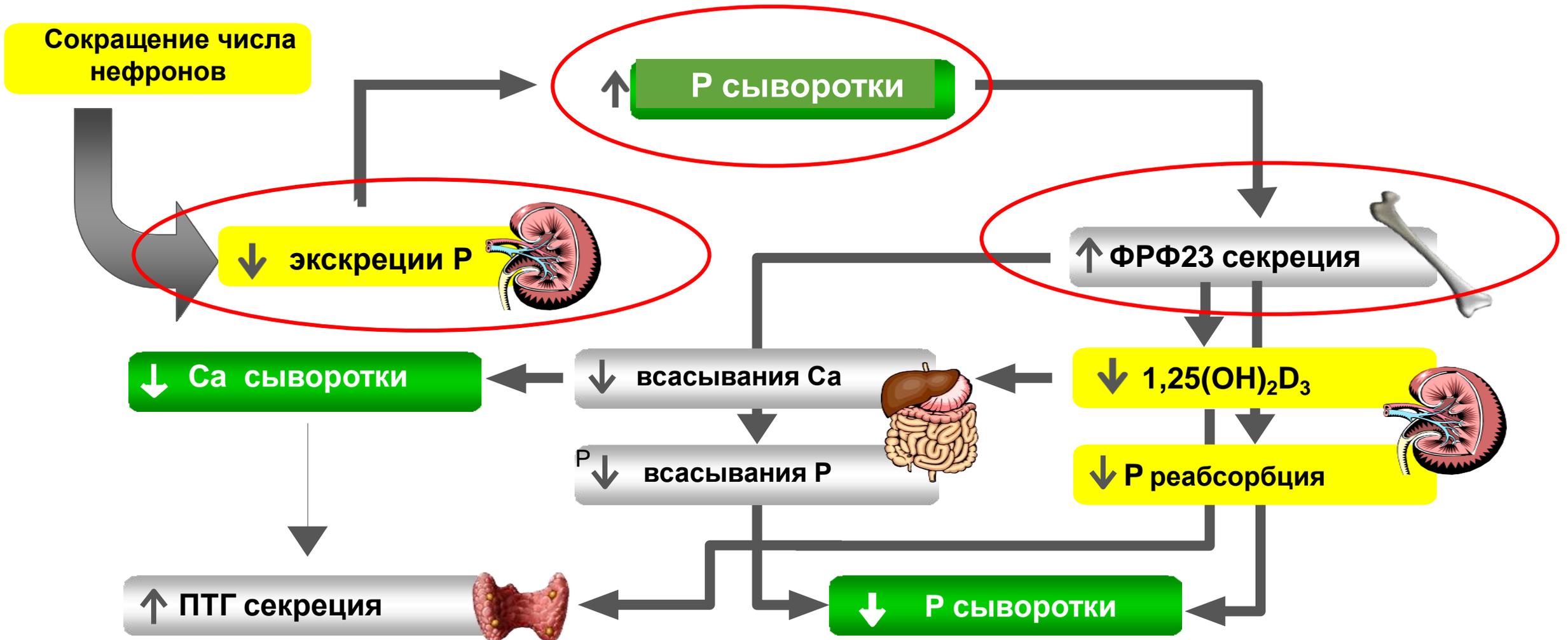
(A) Традиционные представления о механизмах вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) при прогрессирующей ХБП

Эволюция представлений о патогенезе ХБП-МКН



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

Патогенез ХБП-МКН (фосфат-центрическая парадигма)



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

Marcelo Barreto Lopes¹, Angelo Karaboyas¹, Brian Bieber¹, Ronald L. Pisoni¹, Sebastian Walpen², Masafumi Fukagawa³, Anders Christensson⁴, Pieter Evenepoel^{5,6}, Marisa Pegoraro⁷, Bruce M. Robinson¹ and Roberto Pecoits-Filho¹

DOPPS 4-6 (2009-2018)

Гиперфосфатемия:

влияние на ССЗ и смертность

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

MACE 3P (Major Adverse Cardiovascular Events)



СС летальность

или



Инфаркт миокарда

или



Инсульт

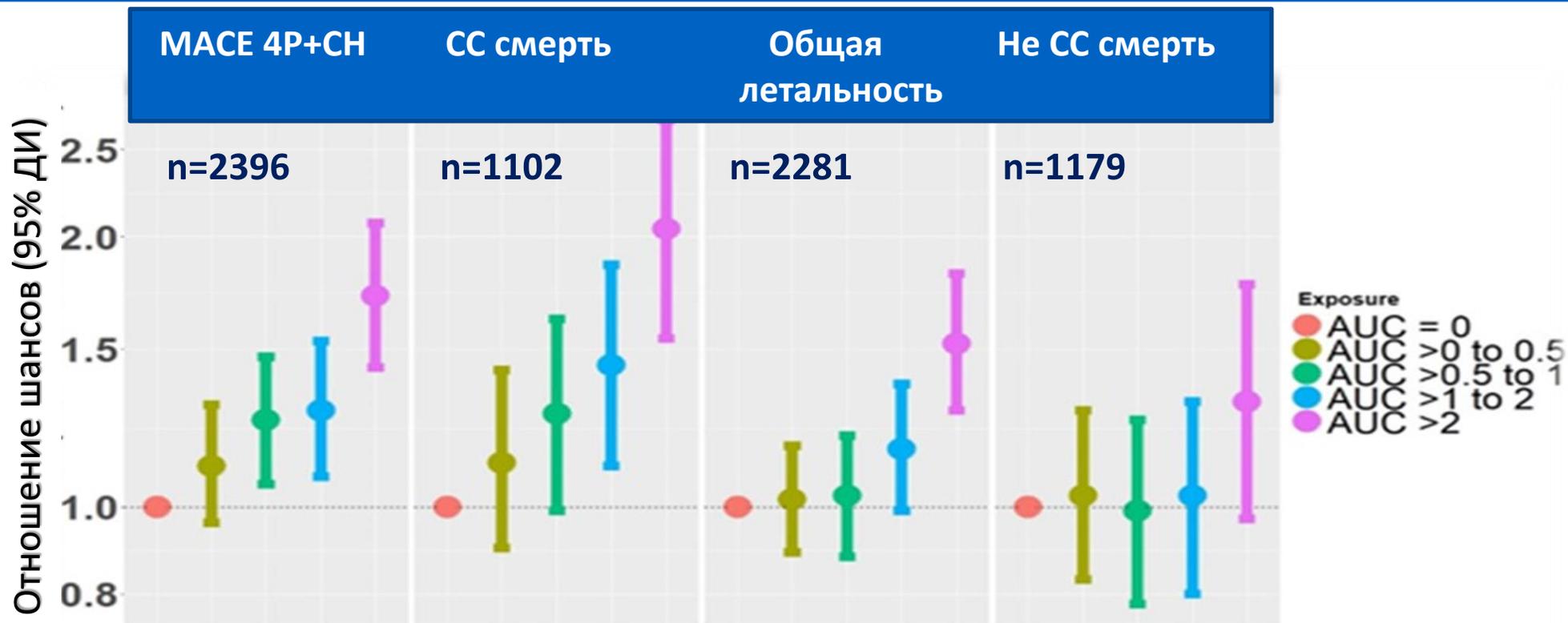
MACE 4P +

Госпитализации по поводу
нестабильной стенокардии

MACE 4P + ХСН

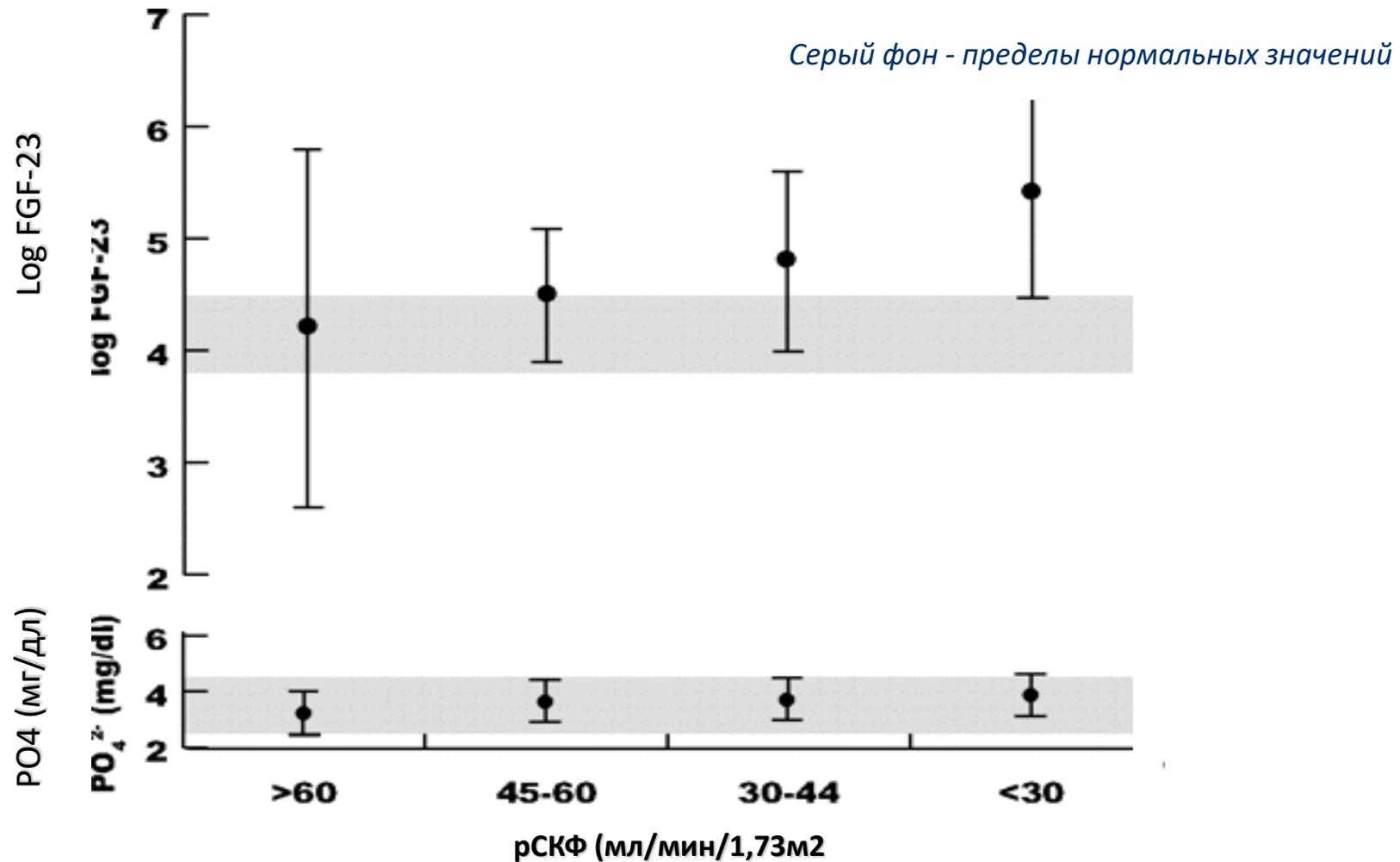
Гиперфосфатемия:

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



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

Средняя концентрация log ФРФ23 и фосфата в зависимости от СКФ



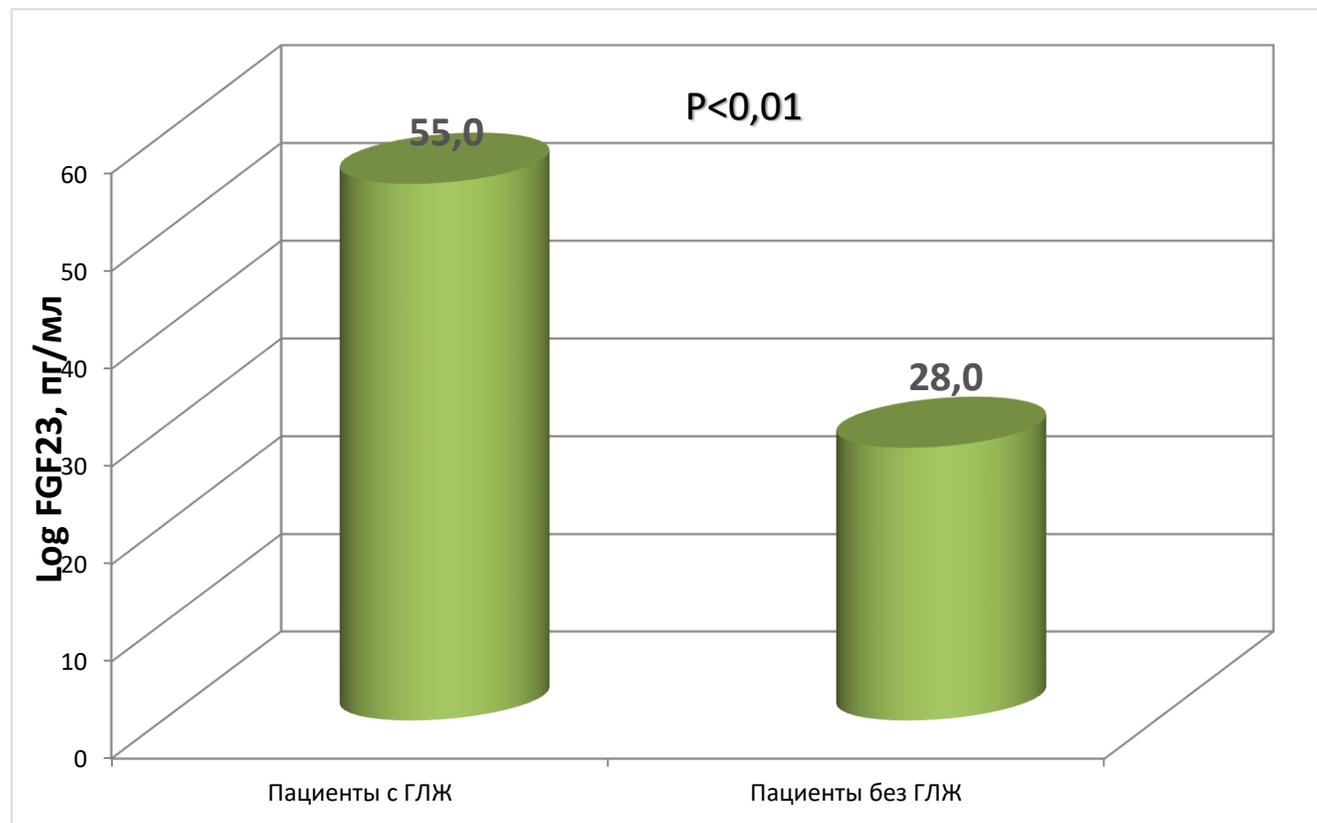
Почечные эффекты ФРФ23

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

Кардиальные эффекты FGF23

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

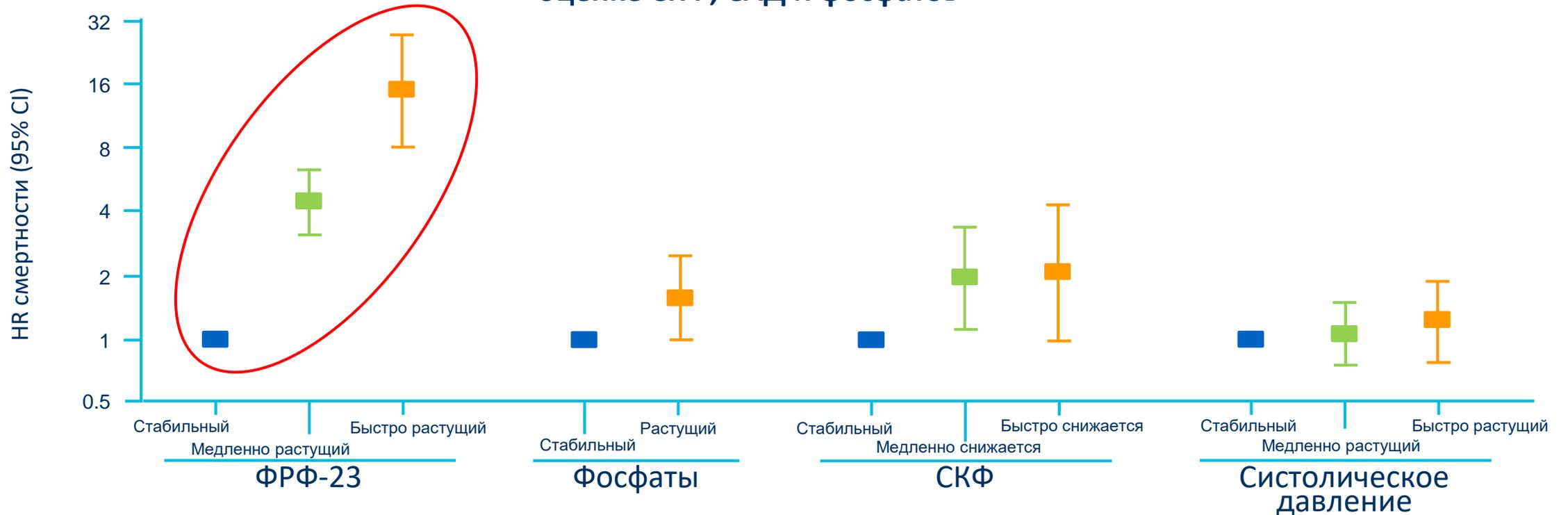
ГЛЖ и уровень ФРФ23 у пациентов на диализе



Уровень ФРФ23 у диализных пациентов с наличием или отсутствием ГЛЖ

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

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



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

Подходы к коррекции ХБП-МКН

Препараты витамина D и активаторы рецепторов витамина D (VDR)

Кальцимиметики снижают ПТГ путем связывания с кальций-чувствительным рецептором

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



Подходы к терапии гиперфосфатемии

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

Диетический контроль

Продукты с высоким содержанием фосфора в обычном рационе:

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

Биодоступность фосфора в зависимости от пищевого источника

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

Удаление фосфора на диализе

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

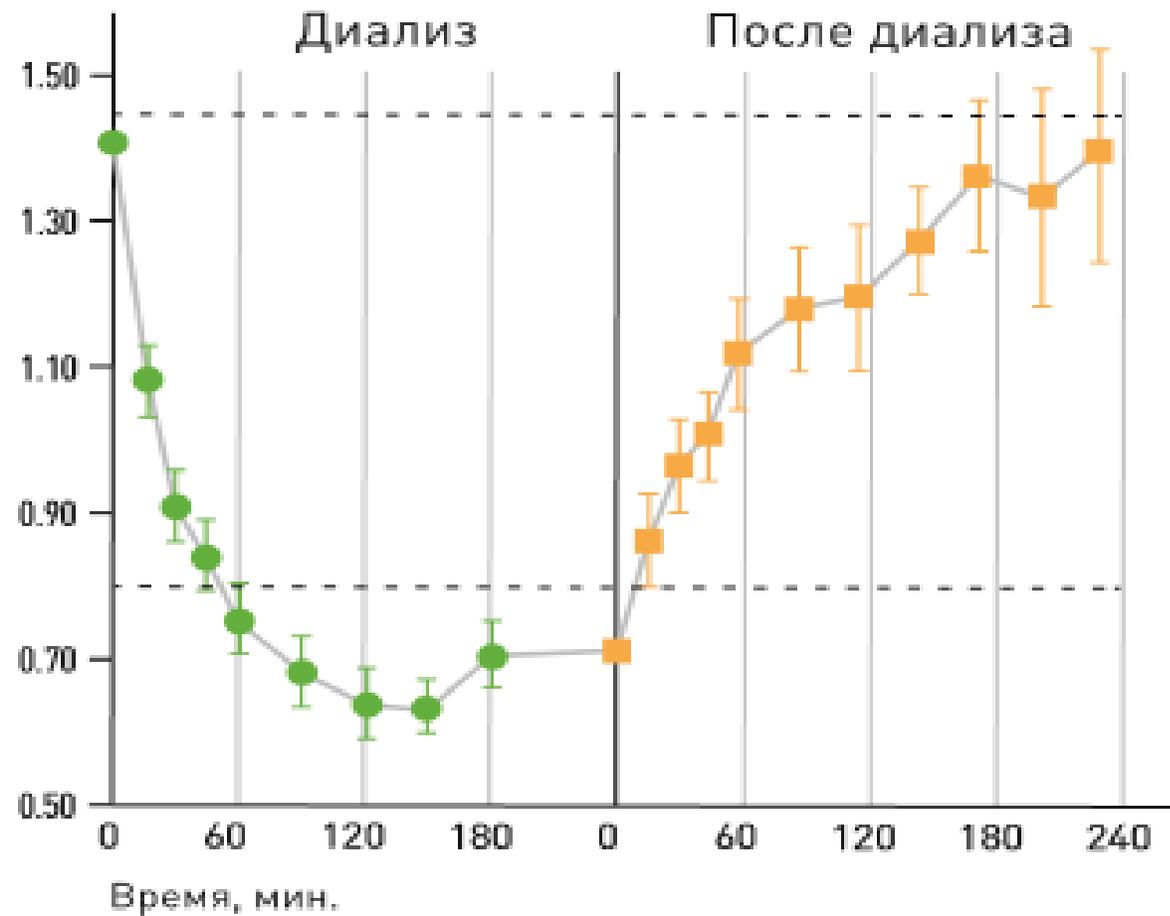
Сравнительная эффективность по удалению фосфора при различных видах диализа

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

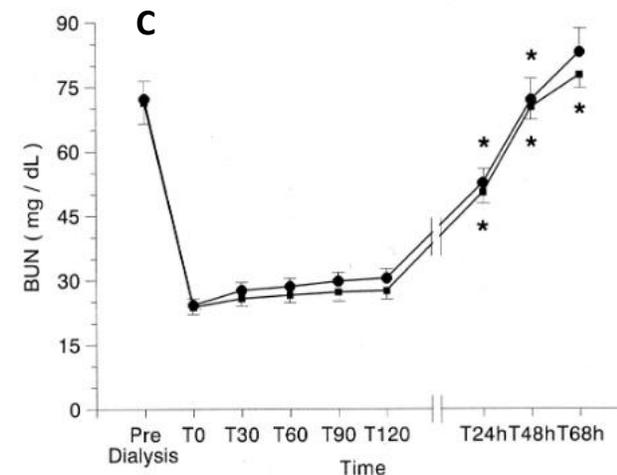
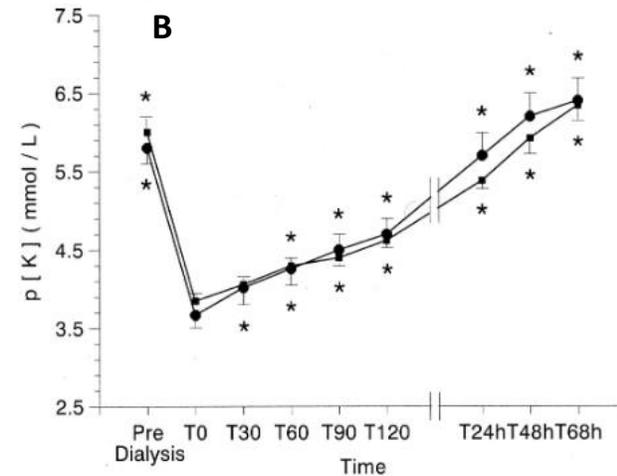
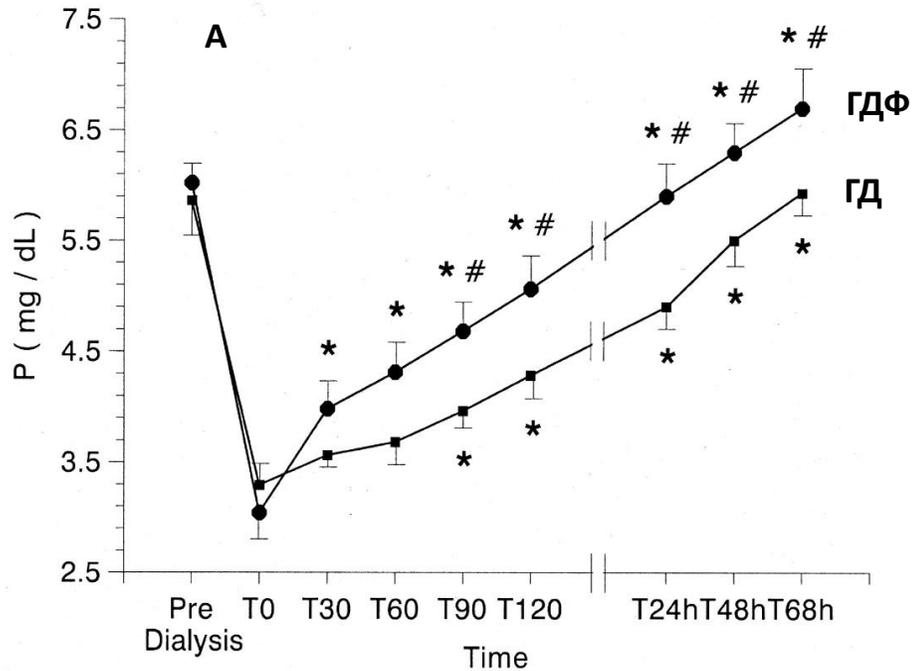
Норма потребления фосфора на диализе ~ 900 мг (X 7 = 6300 мг/нед)

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

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



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

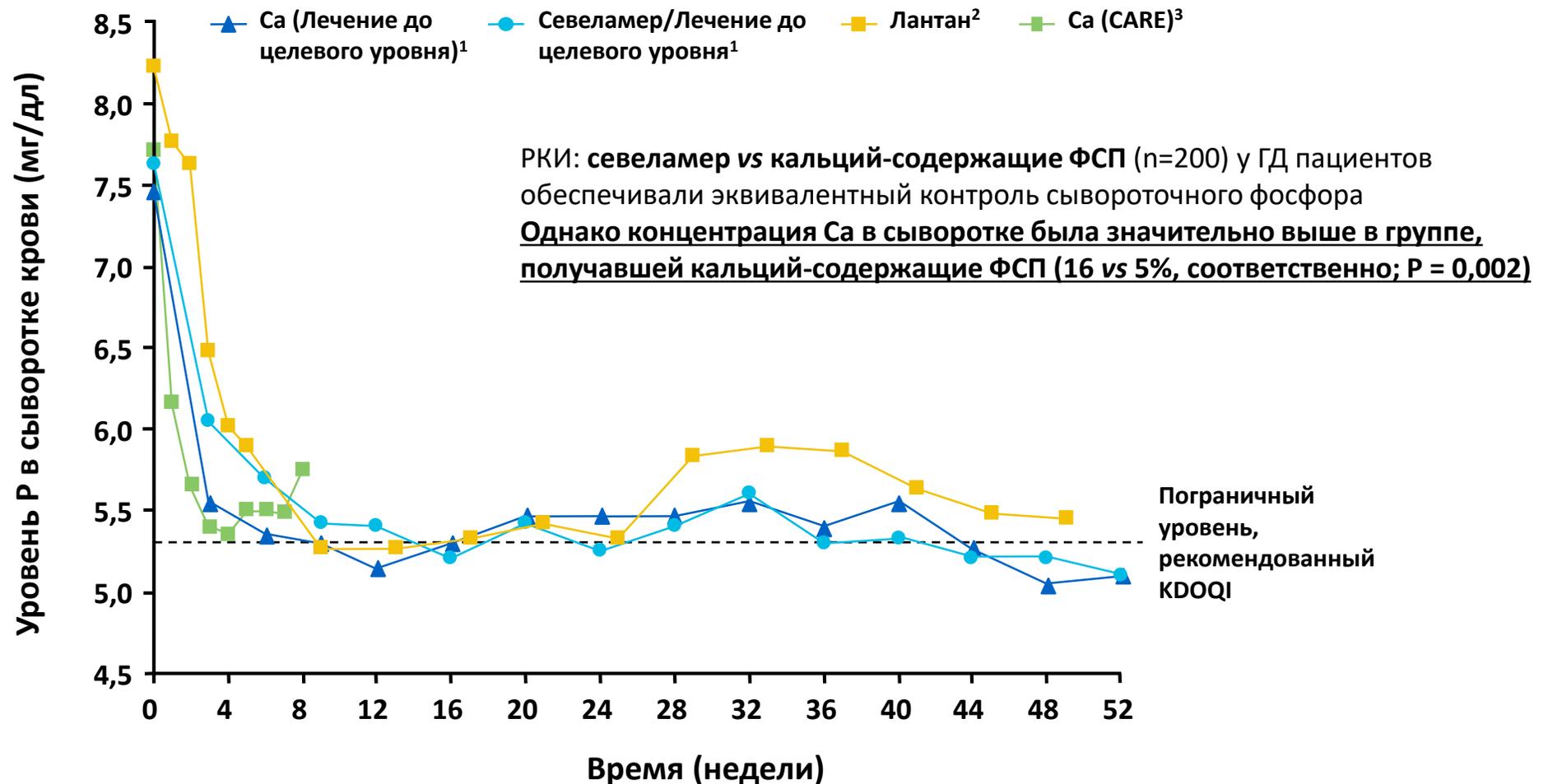


Рн сыворотки (P) до диализа, в конце (T0) и в интервале от 30 минут до 68 ч. после бикарбонатного диализа (HD) и мягкой гемодиализации (HDF). *P<0,05 по сравнению с T0; #P<0,05 по сравнению с HD.

Сравнительная характеристика различных ФСП при ХБП

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

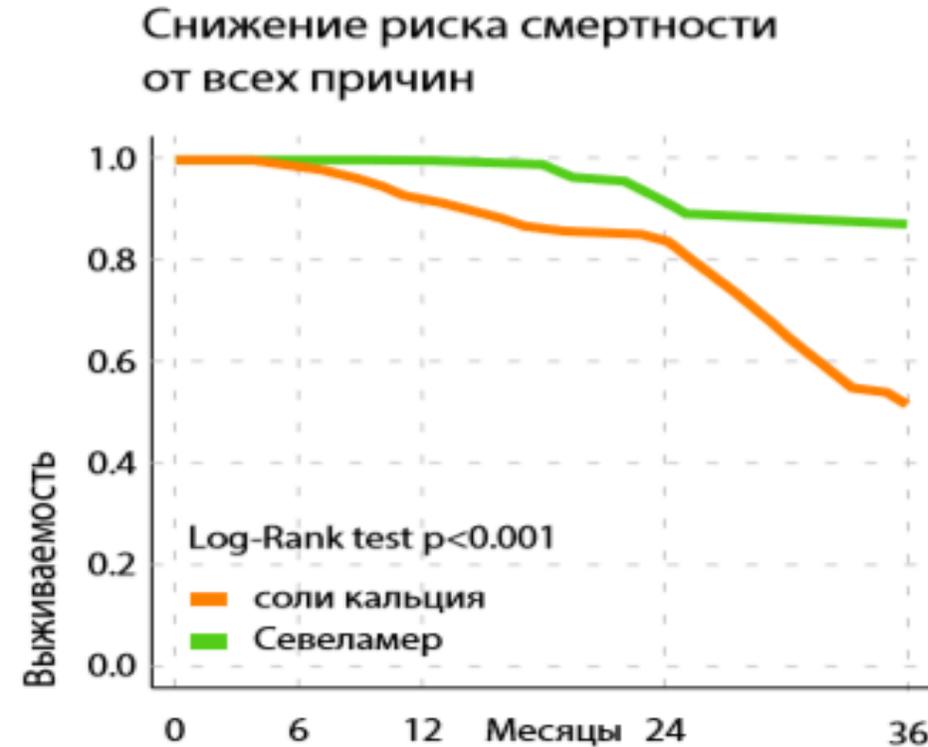
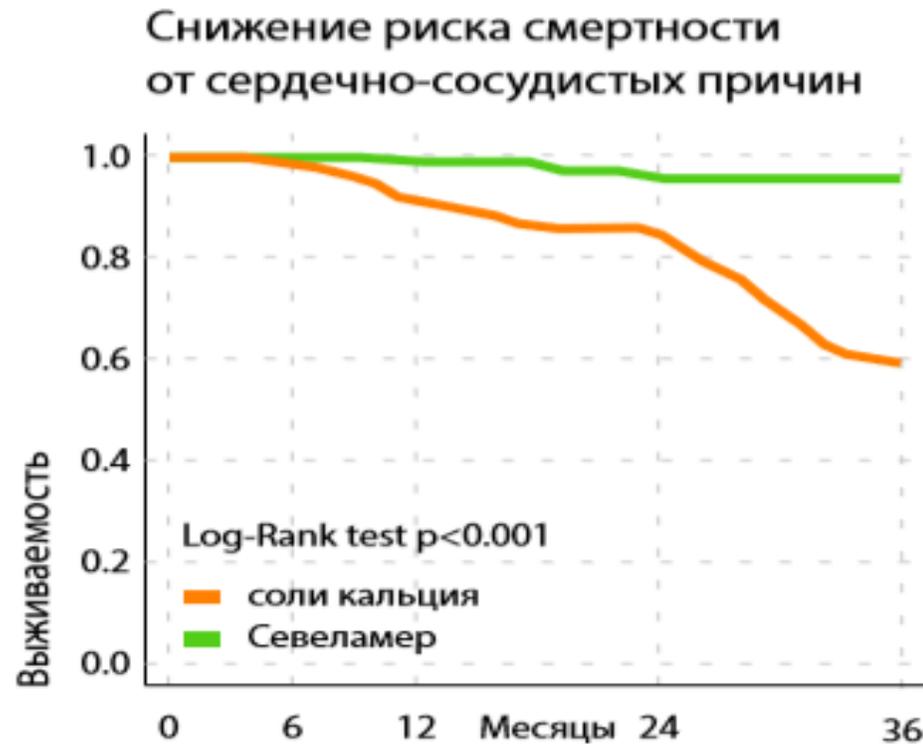
Фосфат-связывающие препараты одинаково эффективны по степени снижения фосфора у пациентов с ХБП



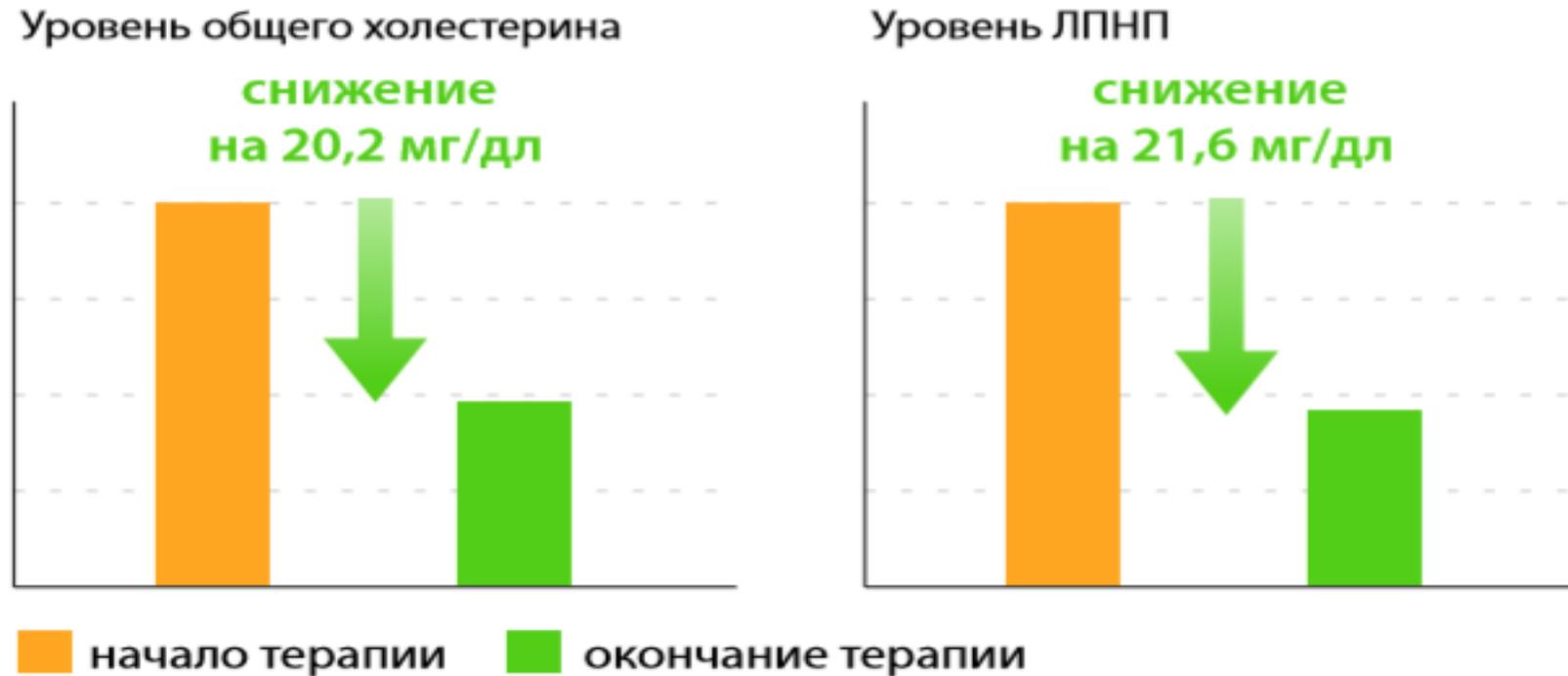
1. Chertow G, et al. Kidney Int 2002;62:245–252; 2. Hutchison A, et al. Nephron Clin Pract. 2006;102:c61-71;
3. Qunibi W, et al. Kidney Int 2004;65:1914–1926.

Многоцентровое проспективное РКИ

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

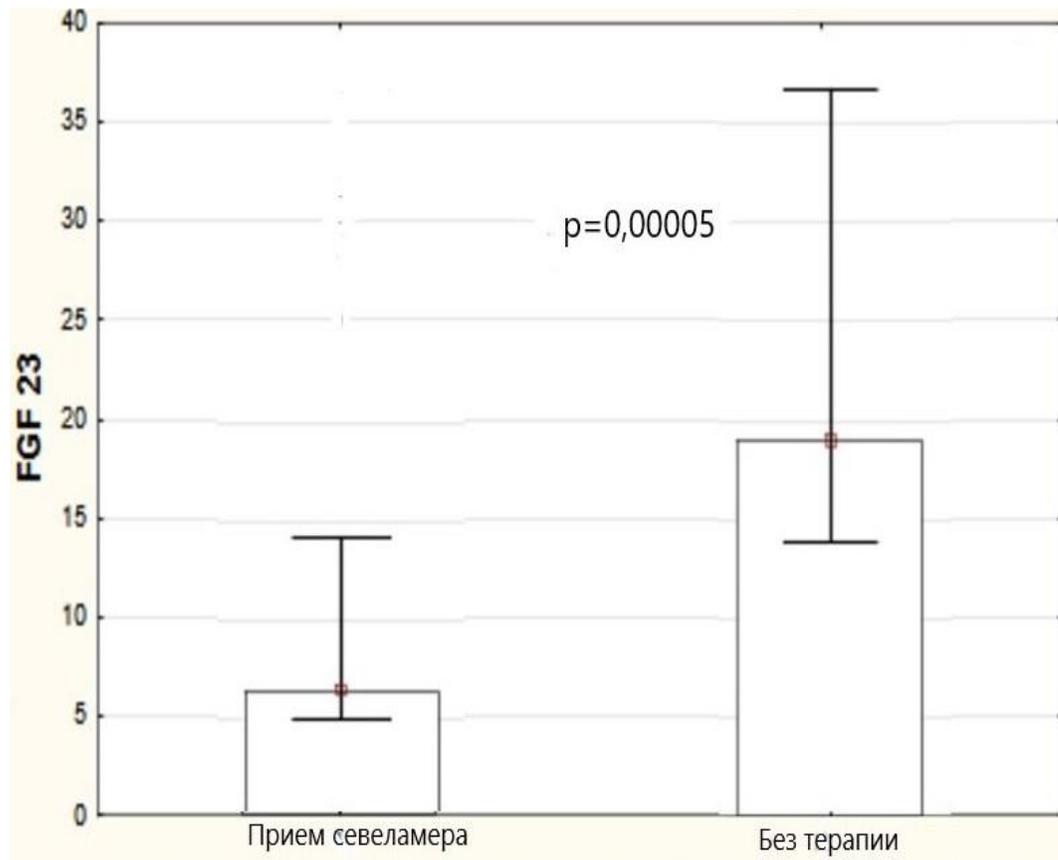


Влияние Севеламера на липидный спектр крови



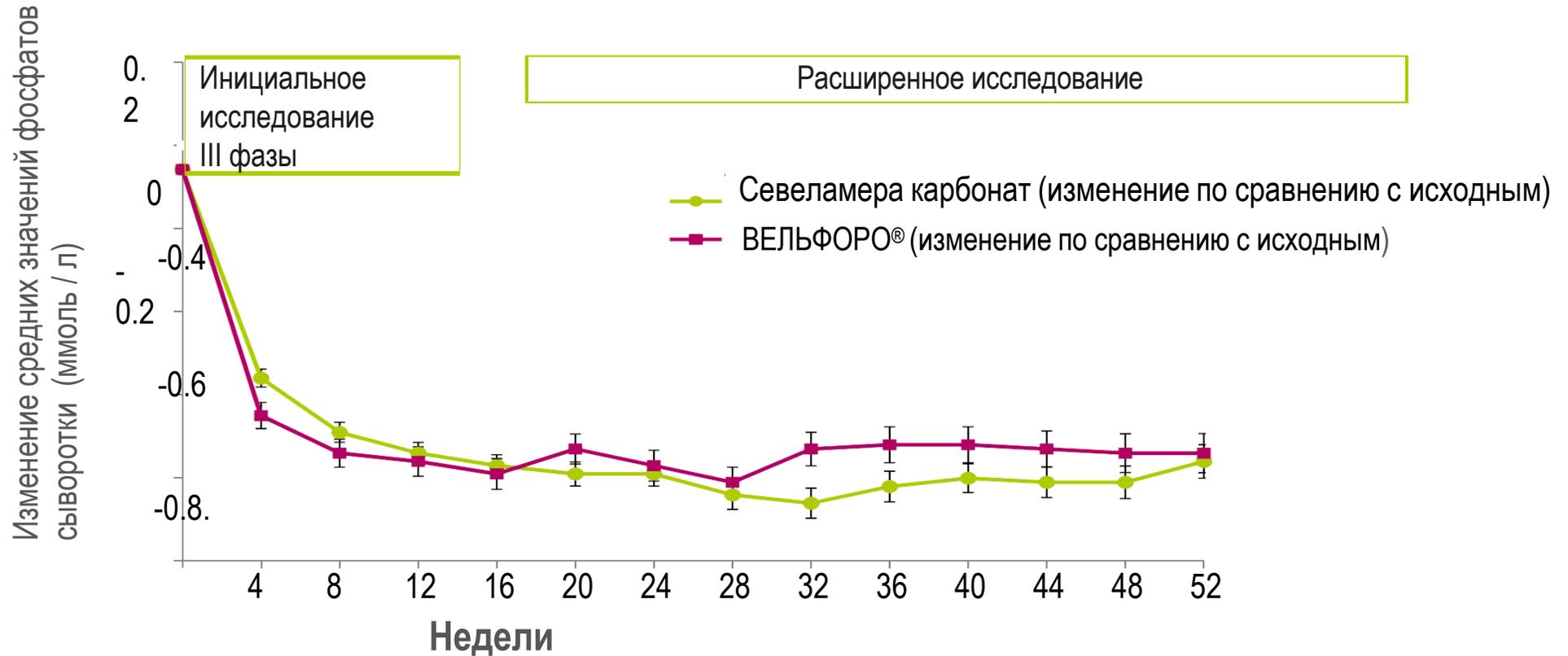
Прием Селамерекса (в отличие от кальций содержащих фосфат-биндеров) улучшает липидный профиль: снижает уровень общего холестерина и уровень ЛПНП

Сравнительная характеристика уровня ФРФ23 у лиц получающих и не получающих ФСП



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

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



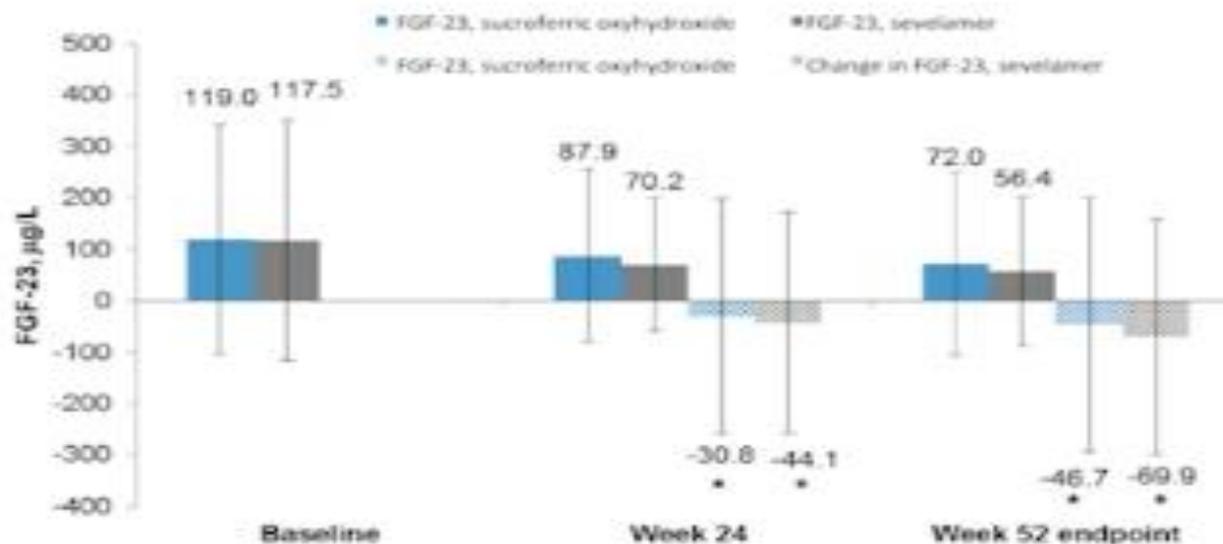
Floege J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015;**30**(6):1037-1046.

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

Phase III study¹

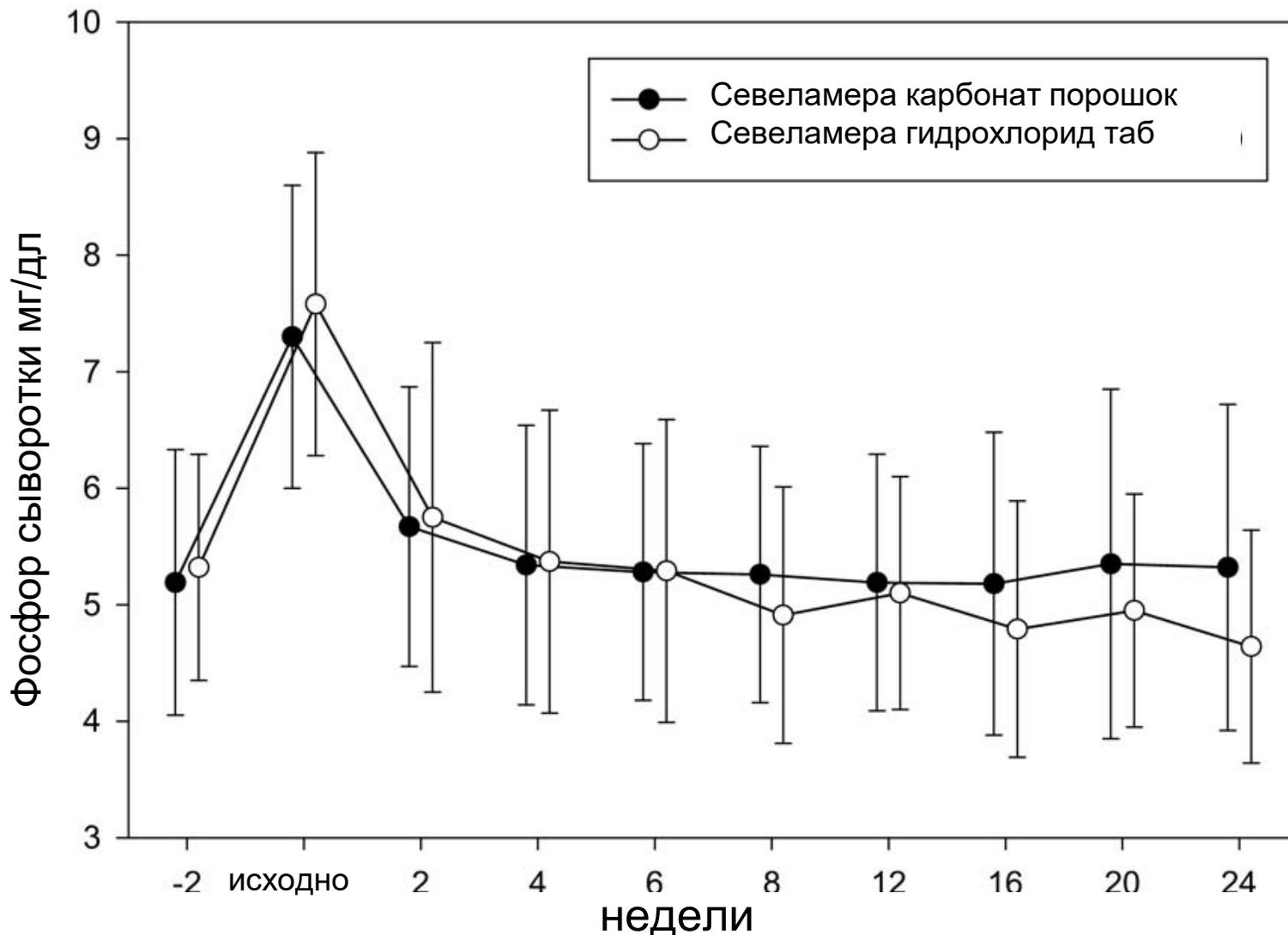
Serum FGF-23 decreased from baseline over 1 year in both sucroferric oxyhydroxide and sevelamer treatment groups

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



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

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



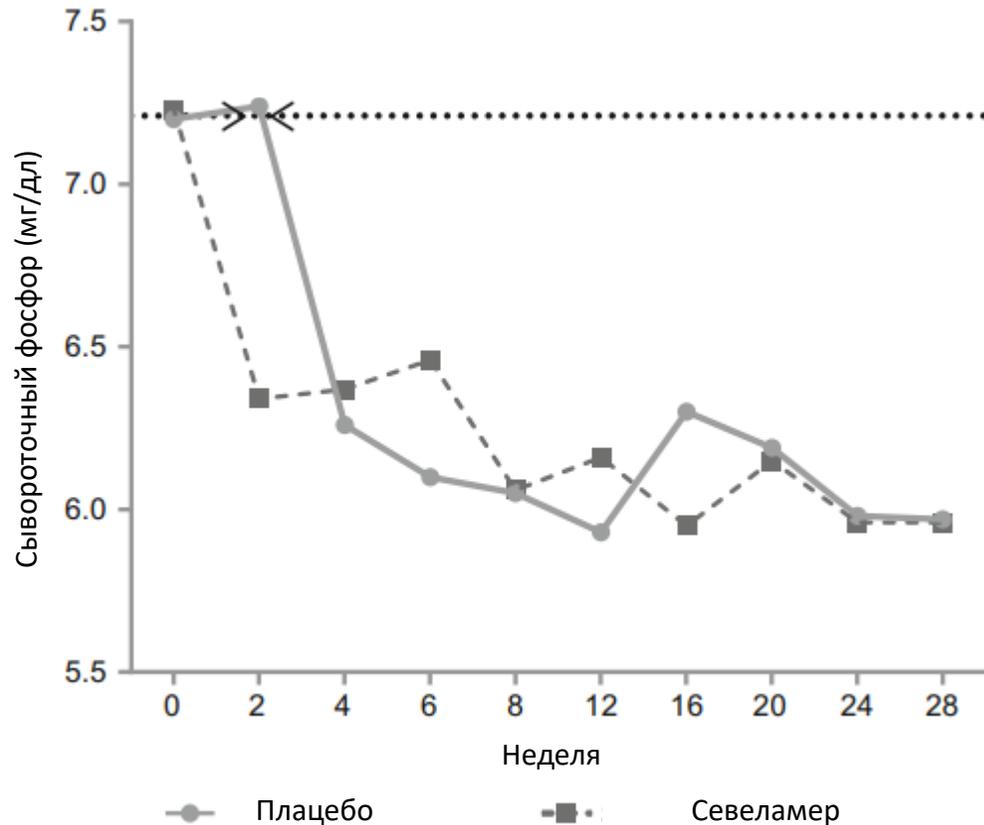
Открытое мультицентровое РКИ

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

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

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

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



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

У САШЕ НЕТ ограничений в применении у больных имеющих лактазную недостаточность

Разница в составе вспомогательных веществ



Состав на одну таблетку

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



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

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

Новые механизмы контроля фосфатов

2 пути всасывания фосфатов в кишечнике:

1. Трансцеллюлярно (активно)

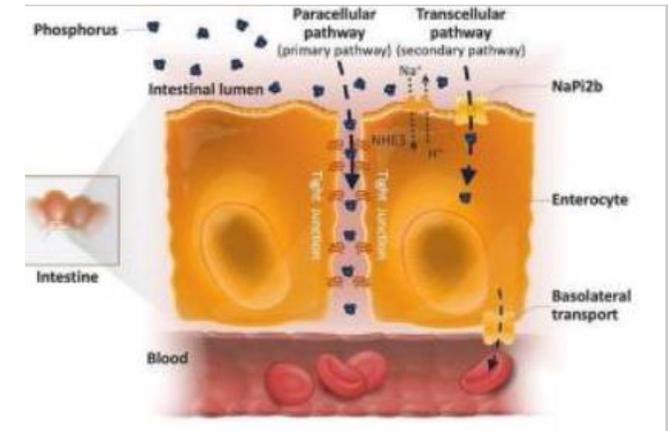
EOS789 – ингибитор котранспортера фосфата натрия NaPi-2b, PiT-1 и PiT-2, показал обнадеживающие результаты у пациентов, на гемодиализе

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

2. Парацеллюлярно (пассивно)

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

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



Подходы к коррекции ХБП-МКН

Препараты витамина Д и активаторы рецепторов витамина D (VDR)

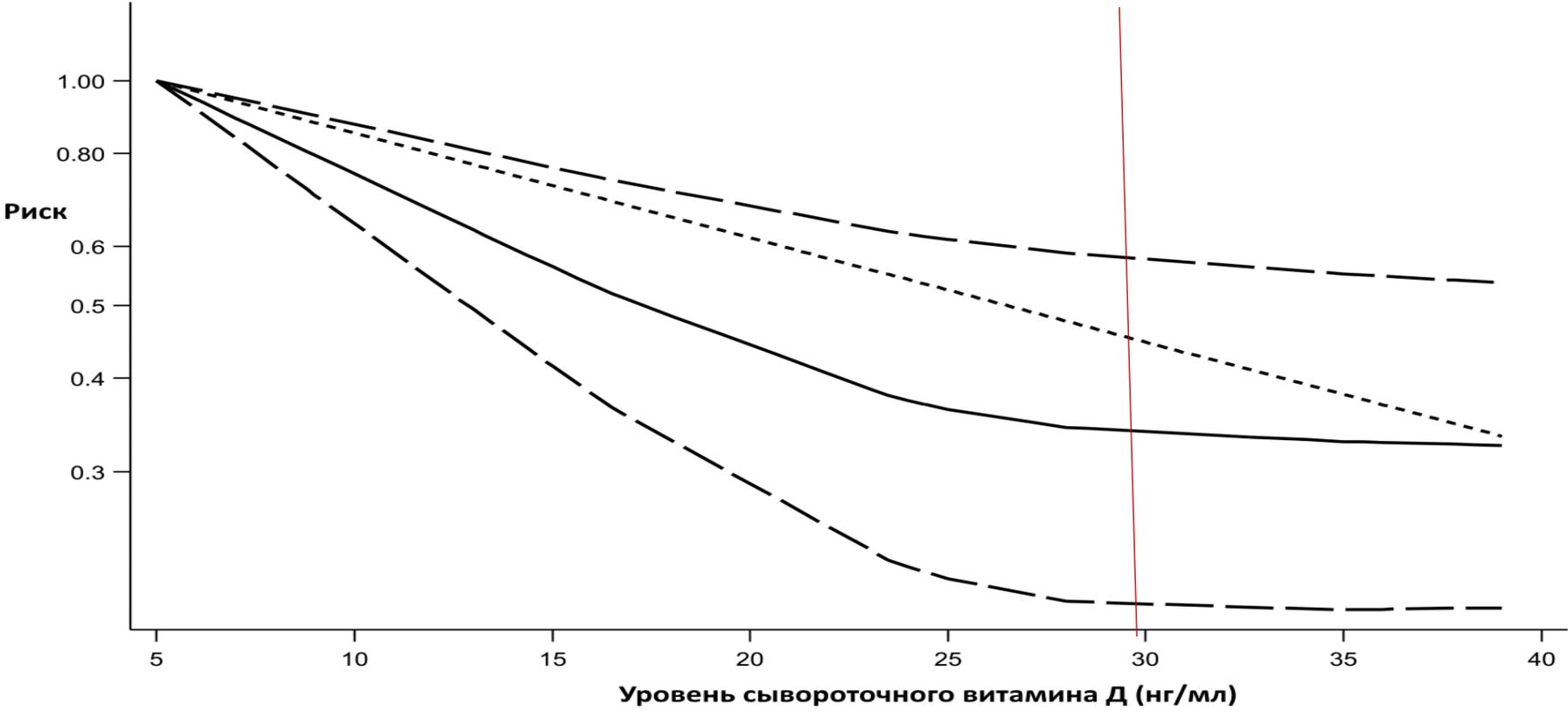
Кальцимиметики снижают ПТГ путем связывания с кальций-чувствительным рецептором

Фосфат-биндеры и ограничения в диете

направлены на абсорбцию фосфора в кишечнике



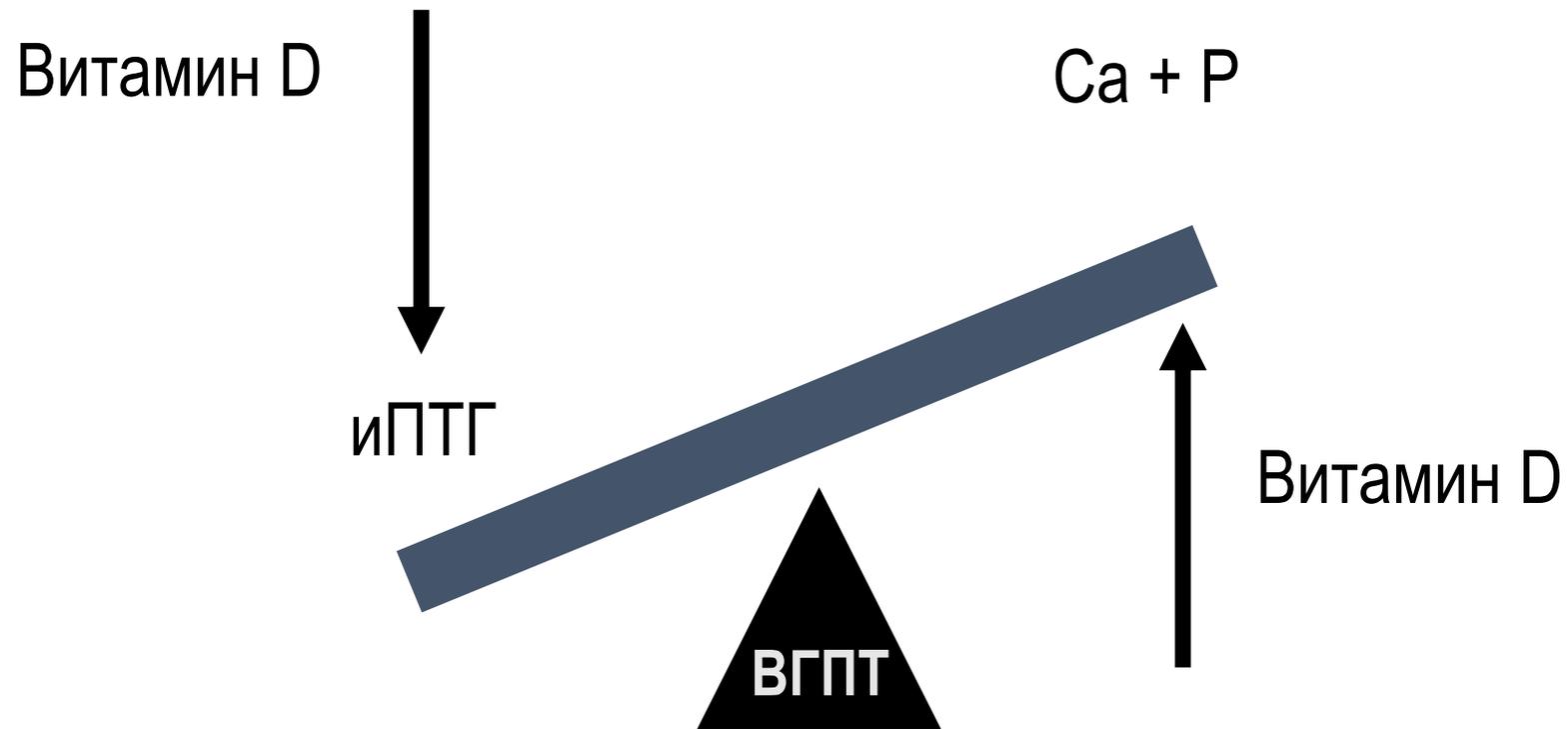
Ассоциация между уровнем 25(OH)D в сыворотке и риском смерти от всех причин у пациентов с ХБП



Ограничения по терапии витамином D

- Витамин D
 - Гиперплазия околощитовидных желез приводит к снижению экспрессии рецепторов витамина D и рецепторов кальция, что может ограничить эффективность витамина D¹
 - Гиперкальциемия и гиперфосфатемия
 - Высокий уровень фосфора увеличивает концентрацию ПТГ²
 - Риск кальцификации сосудов^{3,4}

Разнонаправленное действие витамина D на биохимические параметры ВГПТ



Подходы к коррекции ХБП-МКН

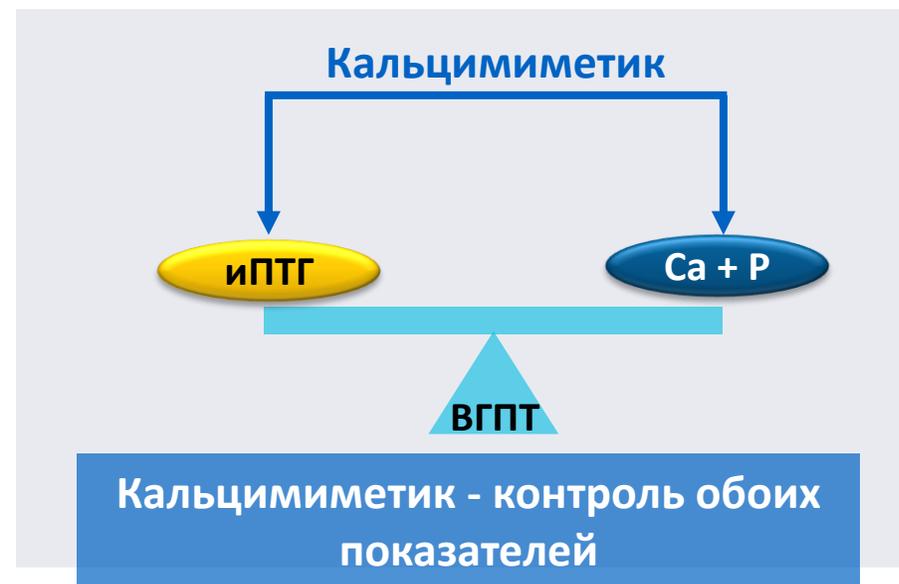
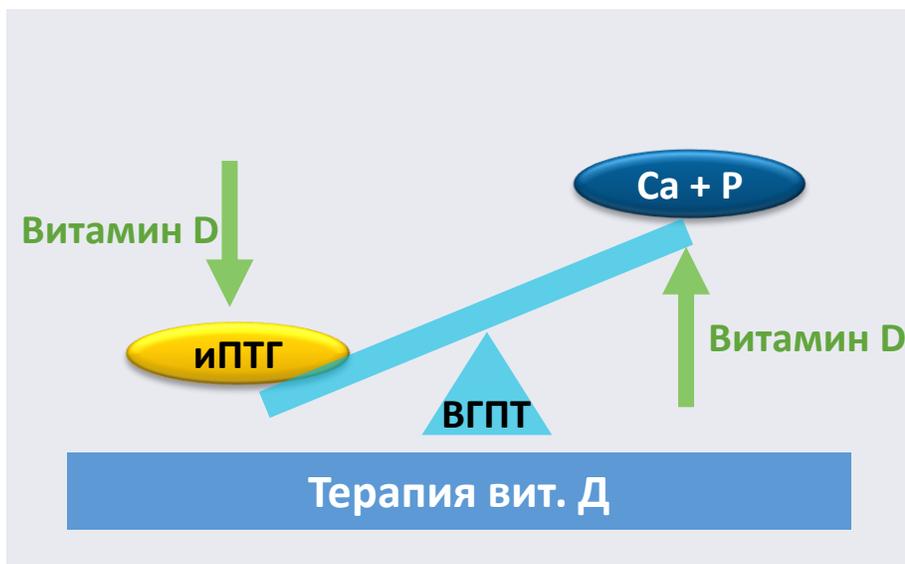
Кальцимитетики

Кальцимитетики снижают ПТГ путем связывания с кальций-чувствительным рецептором

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



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



Парсабив эффективно снижает ПТГ независимо от исходных концентраций ПТГ



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

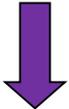
- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ < 600 пг/мл, составляла 15,0 мг.¹¹
- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ от 600 пг/мл до ≤ 1000 пг/мл, составляла 21,4 мг.¹¹
- Медиана еженедельной дозы у пациентов,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

* при назначении

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

Вместо заключения

Эффекты различных классов препаратов на три основных маркера ВГПТ

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

 Снижает

 Повышает

 Не влияет

* - только Ca-содержащие

Благодарю за внимание!