

Гиперфосфатемия как фактор риска сосудистых нарушений

Конакова И.Н.

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

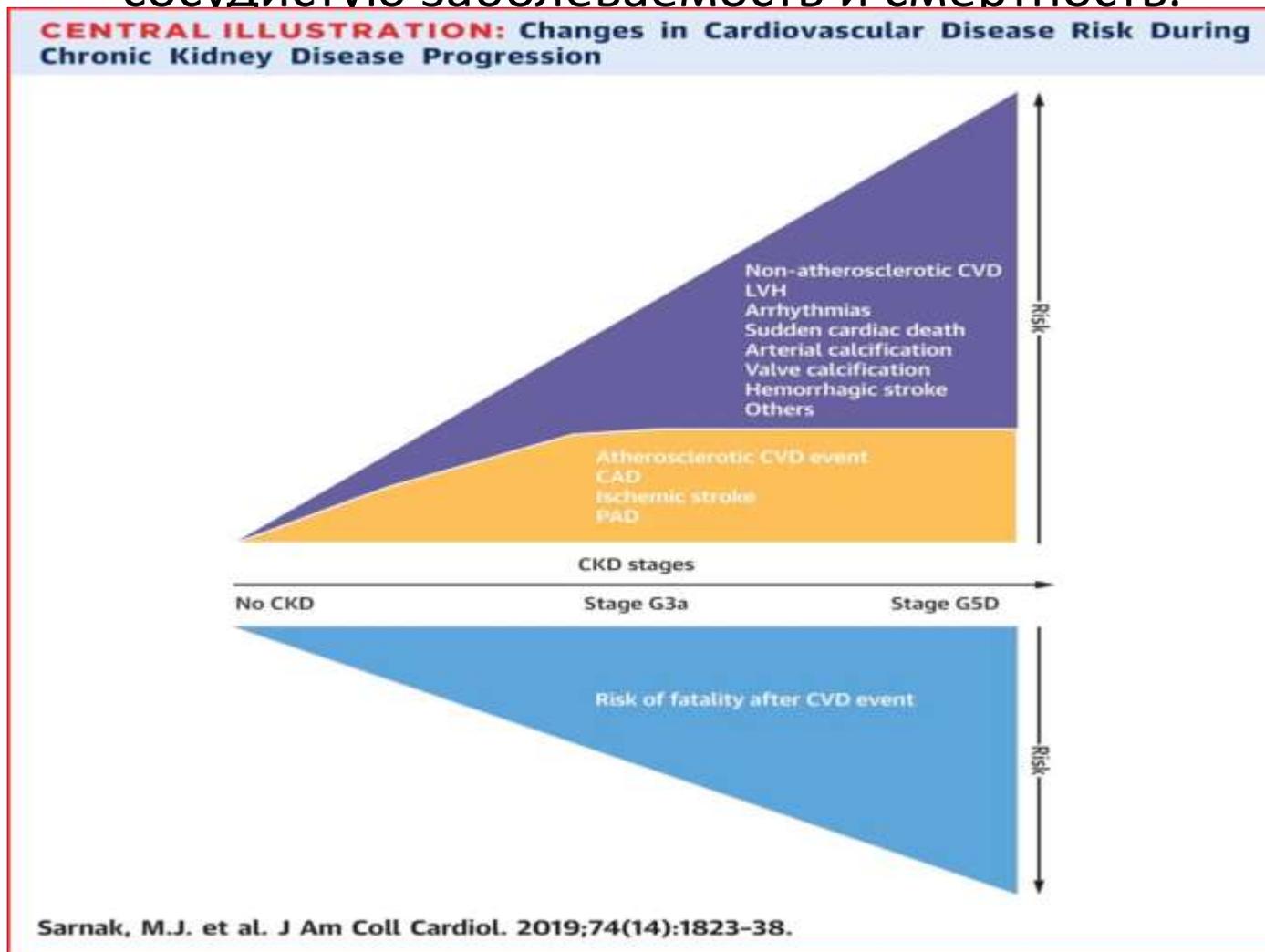
07.12.019 Сестрорецк

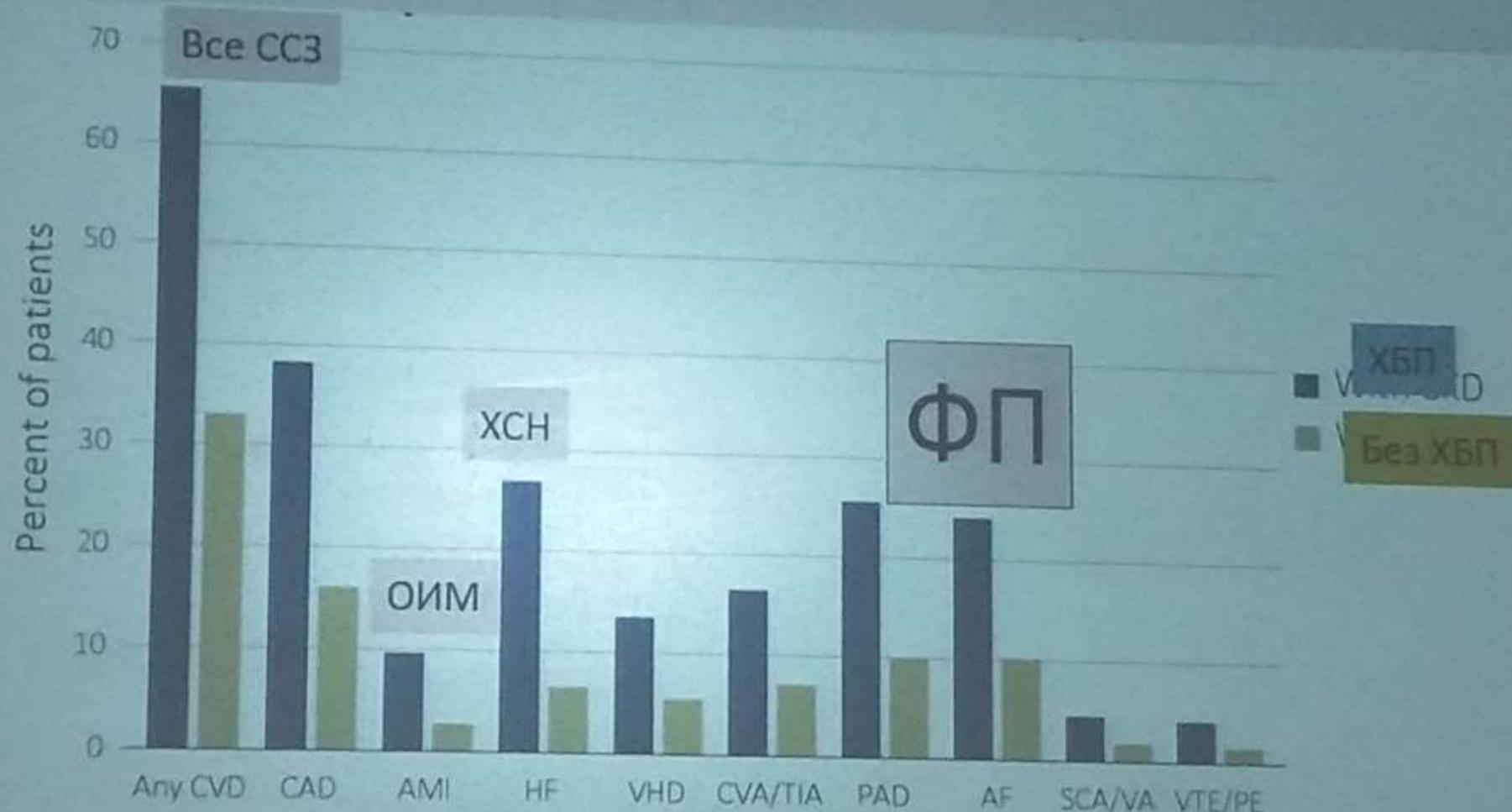
Распространенность ХБП в России

- У лиц трудоспособного возраста снижение функции почек отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26%

[Добронравов В.А. и соавт., 2004; Смирнов А.В. и соавт., 2004; Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2009; Шалягин Ю.Д. и соавт., 2011].

- ХБП является не столько исходом различных заболеваний, сколько предиктором развития значимых сердечно-сосудистых событий, существенно влияя на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

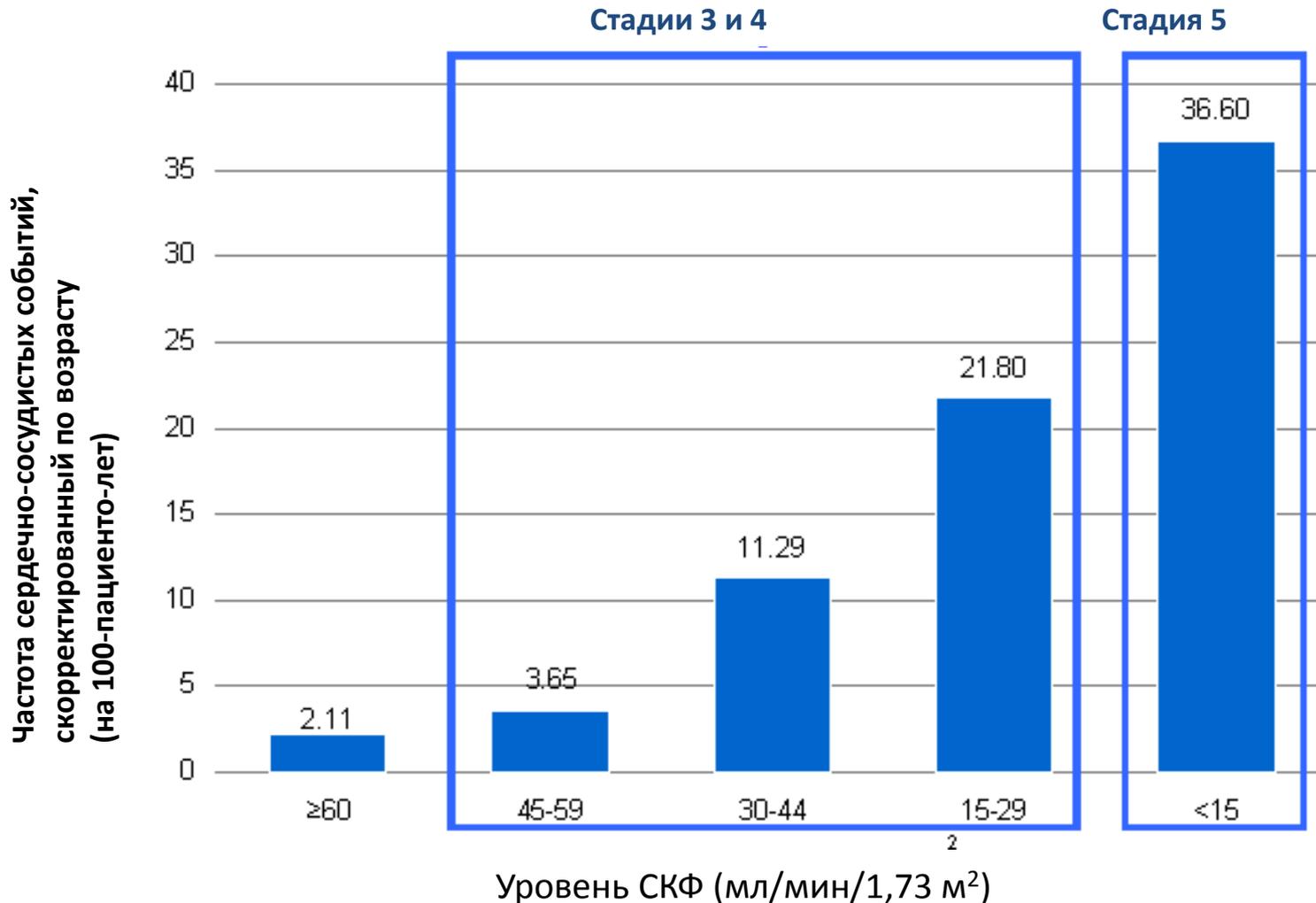




Сердечно-сосудистые заболевания

Data Source: Special analyses, Medicare 5% sample. Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AMI, acute myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; CVA/TIA, cerebrovascular accident/transient ischemic attack; CVD, cardiovascular disease; HF, heart failure; PAD, peripheral arterial disease; SCA/VA, sudden cardiac arrest and ventricular arrhythmias; VHD, valvular heart disease; VTE/PE, venous thromboembolism and pulmonary embolism

Сердечно-сосудистые события на различных стадиях ХБП



Факторы сердечно-сосудистого риска при ХБП

- Традиционные

- Артериальная гипертония
- Ожирение и инсулинорезистентность
- Гиперлипидемия
- Гиперурикемия

ХБП потенцирует их неблагоприятное влияние на прогноз

- Дополнительные, «почечные»

- Снижение функции почек
- **Гиперфосфатемия** и гиперпаратиреоз
- Анемия
- Белково-энергетическая недостаточность, гипоальбуминемия
- Хроническое воспаление
- Гемодиализ

Нетрадиционные сердечно сосудистые факторы риска при ХБП

- Хроническая гиперволемиа с ремоделированием миокарда и с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ)
- Почечная анемия
- Интолерантность к ишемии уремиического миокарда
- Гиперфосфатемия, резистентная к FGF 23
- Уремический гиперпаратиреоз
- Инсулинорезистентность, гиперлептинемия
- Активация РААС и симпатической нервной системы
- Дислипидемия с повышением гомоцистеина крови
- Хроническое микровоспаление с повышением СРБ
- Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция
- Активация тромбогенных факторов

Распространенность гиперфосфатемии

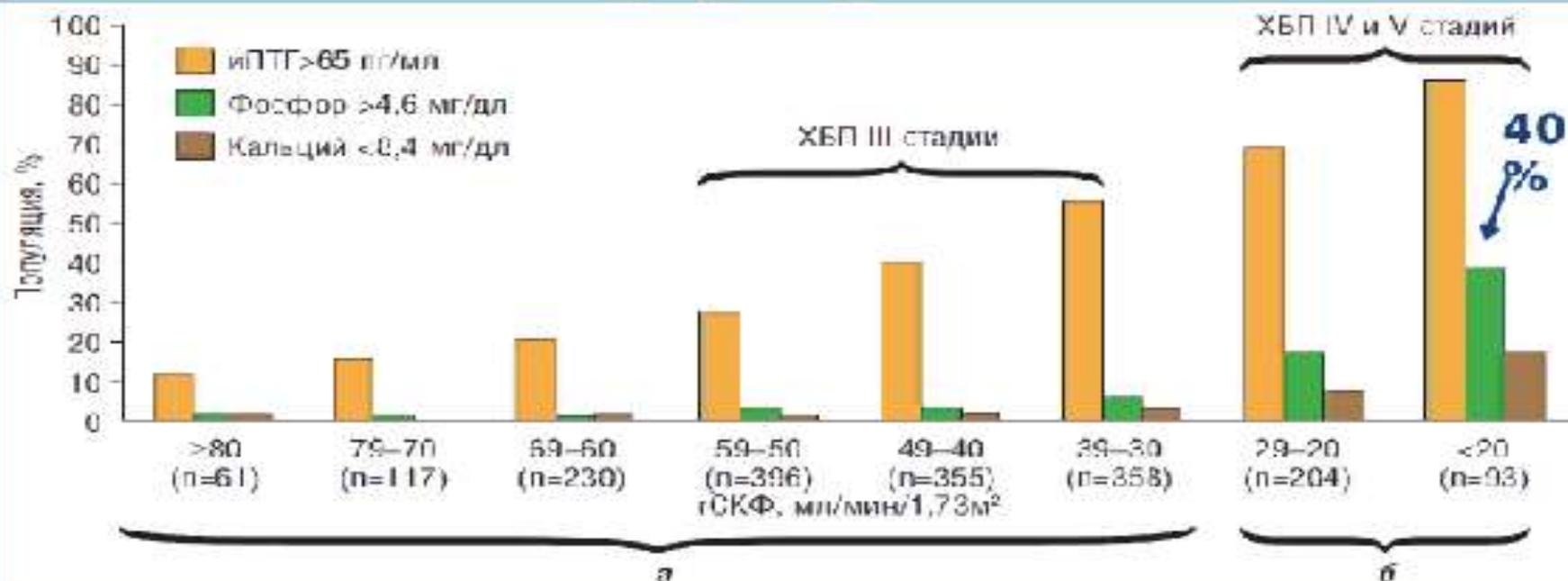


Рис. 2. Распространенность нарушений минерального метаболизма в зависимости от стадии ХБП: а – длительная компенсация уровня P за счет сохранения фильтрационной функции почек, действия ПТГ и FGF-23; б – срыв компенсации, рост уровня P в плазме

У пациентов с V стадией ХБП гиперфосфатемия возникает у 40% пациентов

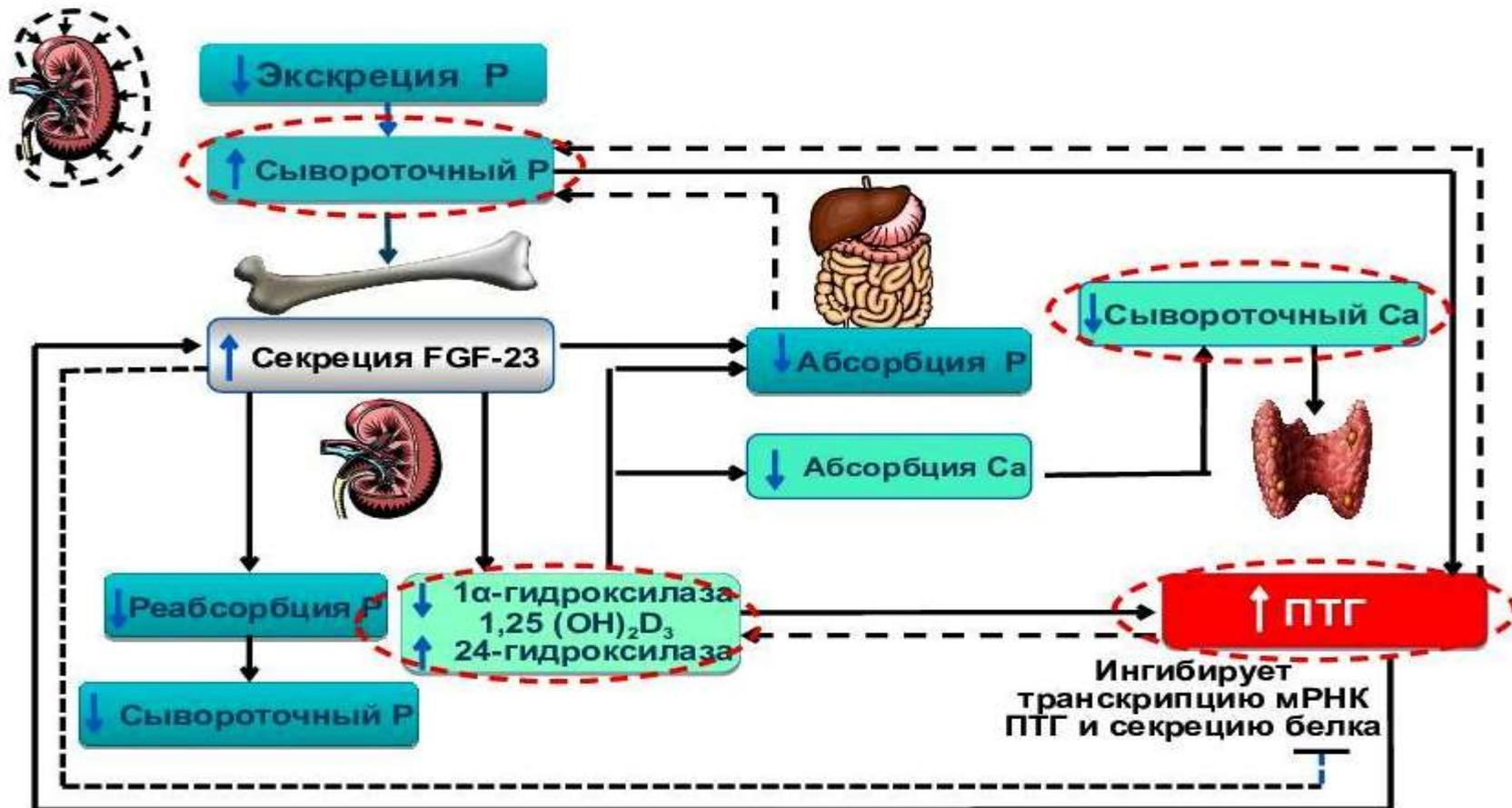
Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Levin AJ, Bakris GL, Molitch M, Smders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(1):31-8

-

Сердечно –сосудистые синдромы диализной стадии ХБП,
отличающиеся наиболее высокой смертностью

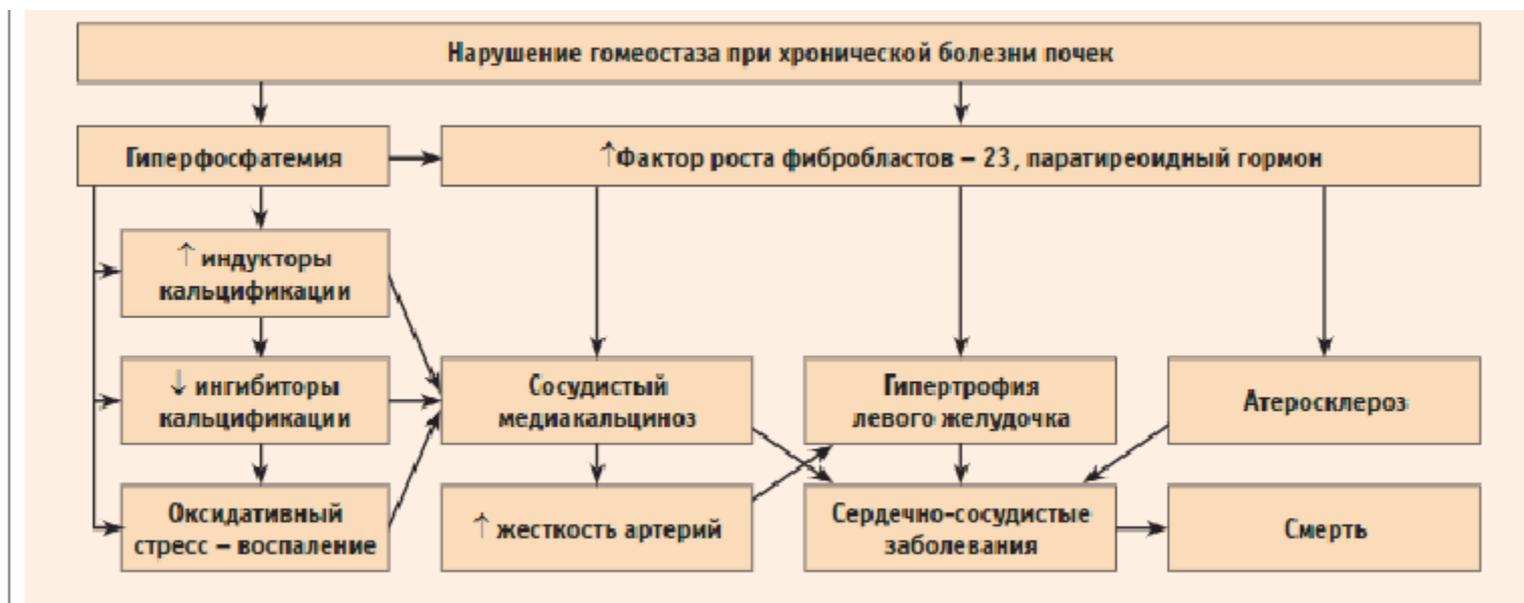
Синдромы	Патогенез	Сердечно-сосудистые проявления
Белково - энергетическая недостаточность, malnutrition	гипоальбуминемия уремическая ИР с ростом СРБ, ФНО - альфа ,липидов, анемией, резистентной к эпоэтину	степень снижения альбумина и повышения СРБ коррелируют со смертностью от неконтролируемой гипертензии, ИБС, ХС
Ренальная остеодистрофия с сосудистой кальцификацией	Гиперфосфатемия резистентная к FGF -23 Гиперпаратиреоз сосудистый кальциноз	кальциноз артерий с систолической гипертензией, повышение фосфатов и FGF 23 - предикторы Сердечно-сосудистой смертности

Патогенез минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП)



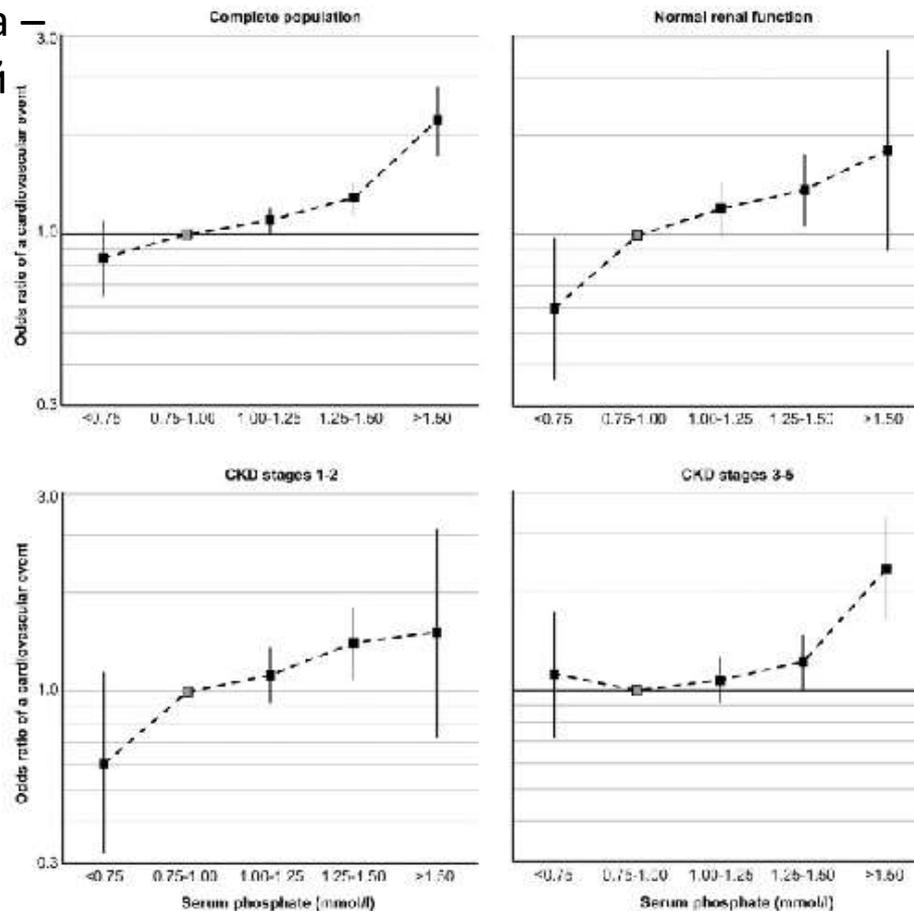
- У больных ХБП из-за снижения количества нефронов значительно затрудняется выведение почками фосфата, поступающего с пищей, а именно с белками и в виде пищевых добавок.
- Возможные механизмы компенсации — в основном регулируемые ПТГ и FGF-23 — могут сдерживать развитие гиперфосфатемии до перехода почечной недостаточности в терминальную стадию . Остаётся спорным, защищает ли поддержание нормального уровня фосфата сыворотки при ХБП от накопления фосфатов в тканях.
- Избыток фосфата может приводить к неблагоприятным последствиям как напрямую, так и косвенно .
- Гиперфосфатемия и даже повышение уровня фосфата сыворотки в пределах нормы связано с худшим прогнозом, в т. ч. при сердечно-сосудистых заболеваниях .
- Хотя гиперфосфатемию можно частично или полностью корригировать при помощи фосфат-связывающих препаратов, остаётся неясным, может ли такая коррекция улучшить исход заболевания у пациентов .

Роль гиперфосфатемии в развитии сердечно-сосудистой патологии



Гиперфосфатемия повышает риск ССЗ даже в отсутствие почечной патологии

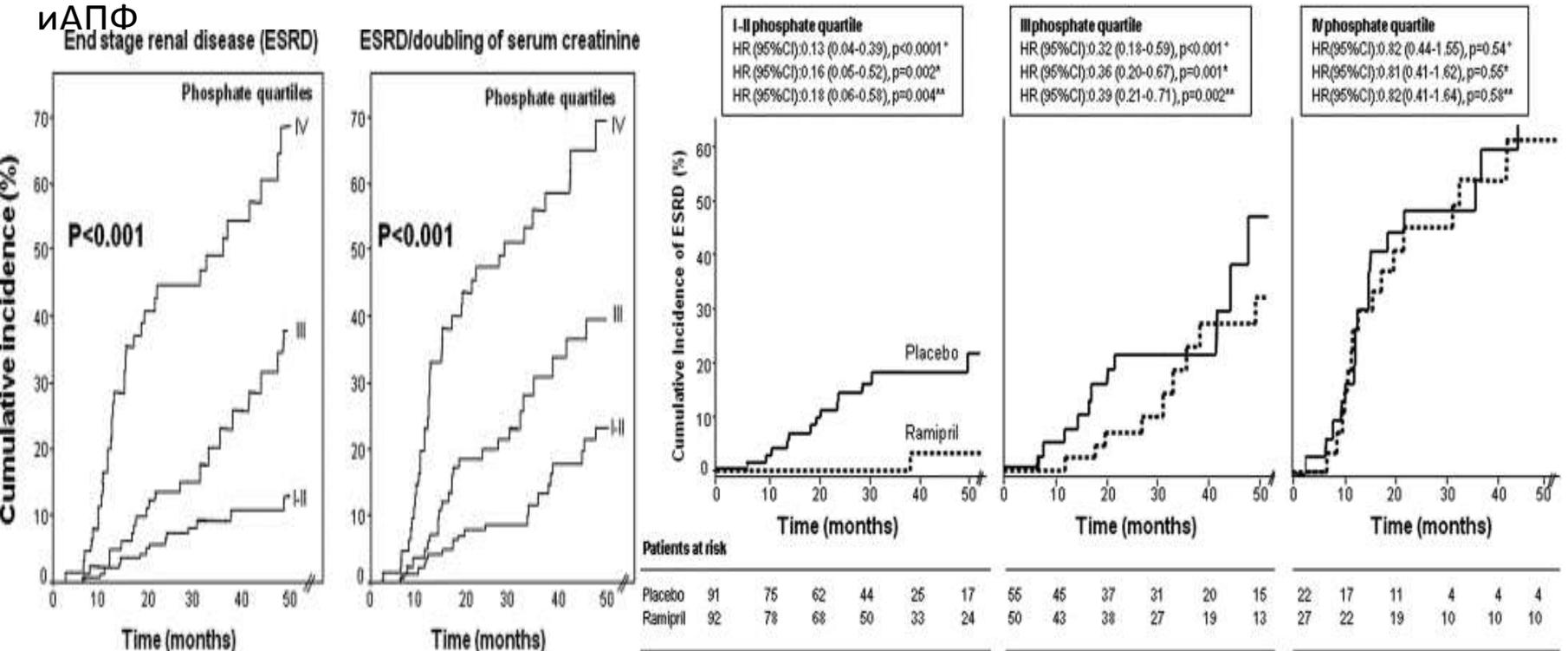
Популяционная группа – 271.503, с нормальной почечной функцией – 24.184, с ХБП 1,2ст – 20.356, с ХБП 3-5ст – 13.292



McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, et al. (2013) Serum Phosphate as a Risk Factor for Cardiovascular Events in People with and without Chronic Kidney Disease: A Large Community Based Cohort Study. PLoS ONE 8(9)

Проспективное исследование – 331 пациент с недиабетической протеинурической нефропатией (46% жен, 42% черная раса, сред. возраст 60 лет, медиана АД 125/71 Нг, СКФ 42±18 мл/мин/1,73м²). Оценивалось взаимоотношение между базовыми уровнями Р в сыворотке, течением болезни и ренопротективным эффектом

и АПФ



Высоко-нормальный и повышенный уровень фосфата :

- демонстративный маркер ренальной дисфункции в комбинации со СКФ;
- независимый фактор риска прогрессирования ХБП;
- ослабляет ренопротективный эффект иАПФ;
- ВГПТ

Метаанализ 17 исследований с различными когортами (n=327.644)

- Ассоциация между фосфором сыворотки и летальностью при ХБП
- Каждое повышение на 1 мг/дл сывороточного фосфора повышает риск летальности на 18% RS 1,18 (95% CI 1,12-1,25)

- Palmer, JAMA 2011, 305;1119

К чему приводит гиперфосфатемия

- * Гиперфосфатемия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний¹
- * Увеличивает риск смертности от всех причин и риск сердечно-сосудистой смертности^{2,3,4}
- * Развитию вторичного гиперпаратиреоза

1. KDIGO. Kidney International 2009;76(Suppl.113):S50-S99,
2. Block J, et al. JASN 2004;15(8):2208-2218,
3. Tentori F, et al. Am J Kidney Dis 2008;52(3):519-530,
4. Flöege J, et al. NDT 2011;26(6):1948-1955



Гиперфосфатемия и сосудистая кальцификация

- Пациенты с ХПН умирают как правило от ССО, показана достоверная ассоциация их развития с сосудистой кальцификацией (Goodman W.G. et al., 2000; Blacher J. Et al., 2001; Raggi P. et al., 2002; Block G.A. et al., 2004).
- Гиперфосфатемия и гиперпаратиреоз ассоциируются с сосудистой кальцификацией у пациентов с ХПН (Guerin A.P. et al., 2000; London G.M. et al., 2004).
- Гиперфосфатемия ассоциируется с уплотнением сосудистой стенки, повышением скорости распространения пульсовой волны, ГЛЖ, снижением коронарного кровотока → ССО (Raggi P. et al., 2002; Zile M.R. et al., 2004; Ohtake T. et al., 2005).
- Гиперфосфатемия сопровождается развитием сосудистой кальцификации и на додиализной стадии ХПН (Adeney K.L. et al., 2008) и даже при сохранной почечной функции (Foley R.N. et al., 2008).

Связь гиперфосфатемии и сосудистой кальцификации

- Развитие гиперфосфатемии как опосредованно через гиперпаратиреозидизм, так и непосредственно → сосудистая кальцификация.
- Преципитация фосфата кальция в мягких тканях, в частности в tunika media сосудистой стенки у уремических больных - разновидность внеоссальной кальцификации (Cozzolino M. et al., 2005).
- In vitro инкубация сосудистых мышечных клеток в среде с высоким содержанием органических фосфатов → кальцификация (Jono S. et al., 2000).
- Острое повышение P (в т.ч. постпрандиальное) стимулирует эндотелиальную дисфункцию путем повышения пероксида кислорода и снижения продукции оксида азота [Shuto et al. 2009].
- Высокий уровень P также способствует развитию атерогенеза с или без интимальной кальцификации и может обладать прямым эндотелиотоксичным эффектом [Ellam and Chico, 2012]
- Севеламер способен повышать эндотелий-зависимую вазодилатацию при ХБП [Caglar et al. 2008; Yilmaz et al. 2012].

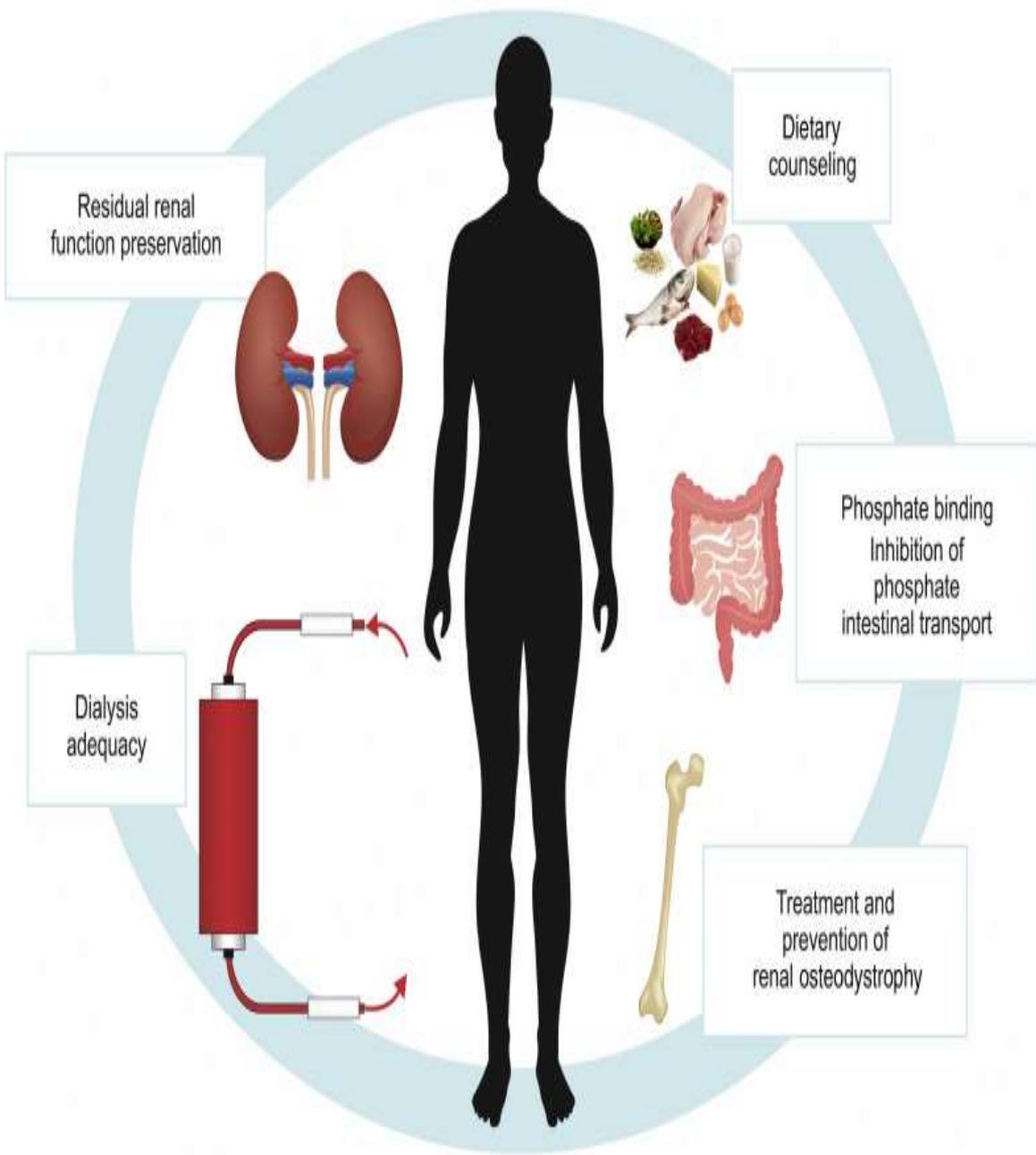
Гиперфосфатемия и ГЛЖ

- Гиперфосфатемия → ГЛЖ → СС риск в общей популяции (Levy D. et al., 1990) и среди больных с недиализной (Levin A., 2003) и диализной стадиями ХБП (Silberberg J.S. et al., 1989).
- В когорте диализных больных распространённость ГЛЖ 75% (Foley R.N. et al., 1995), а смерть от ХСН превышает 50% от всех случаев смерти по причине ССО (Levin A., 2003).
- В эксперименте на нефэктомизированных крысах (9/10) было показано, что гиперфосфатемия ассоциируется с развитием гиперфосфатгистии миокарда (Galetta F. et al., 2001; Strozecki P. et al., 2001).
- Вместе с тем ежедневный диализ сопровождается снижением выраженности гиперфосфатемии и регрессом гипертрофии миокарда (Ayus J.C. et al., 2005; Achinger S.G. et al., 2006; Culleton B.F. et al., 2007).

- Одной из причин повышенной общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с ХПН являются МКН, которые встречаются практически у всех пациентов, получающих лечение диализом и сопровождаются развитием и прогрессированием кальцификации сердца и сосудов.
- Ключевую роль в развитии МКН играет задержка фосфора и гиперфосфатемия.
- В крупных эпидемиологических исследованиях установлено, что гиперфосфатемия повышает риск смерти от любых сердечно-сосудистых причин

Методы коррекции гиперфосфатемии

- * Возможности диеты
- * Возможности диализных методов
- * Плейотропный эффект кальцимиметиков и их влияние на лечение гиперфосфатемии
- * **Фосфор-связывающие препараты**



Терапевтические подходы к контролю содержания фосфатов в сыворотке крови у больных хронической болезнью почек.

- диетическое ограничение фосфатов у пациентов с ХБП требует рационального подхода, а не беспорядочного назначения сниженного потребления диетических белков.
- Важное значение имеют соответствующие диетические консультации и образовательные программы.
- Поощрение пациентов к сокращению потребления мяса и переходу на зерновую вегетарианскую диету может позволить достаточное потребление белка без отрицательного влияния на фосфат сыворотки.
- следует подчеркнуть, что диетическое ограничение фосфатов трудно принять и обычно недостаточно для достижения адекватного контроля фосфатов сыворотки. Поэтому другие стратегии, такие как фосфатные связующие средства и удаление фосфатов диализом у пациентов с ХБП, должны обсуждаться и назначаться на индивидуальной основе, когда это считается необходимым.

Фосфатсвязывающие препараты

Группы препаратов	Химическое название	Торговое название
С высоким содержанием кальция	Кальций карбонат Кальций ацетат	
С низким содержанием кальция	Кальций ацетат + магний карбонат	ОсваРен®
Не содержащие кальций	Лантан карбонат	Фосренол®
	Севеламер гидрохлорид	Ренагель®
	Севеламер карбонат	Селамерекс®
	Магний карбонат	
	Алюминий гидроксид	
	Алюминий гидроксид + магний карбонат	Алмателъ®*
	Железа цитрат	
	Железа оксигидроксид	Вельфоро®500

* Off label (не по инструкции)

Таблица 1. Сравнительная характеристика ФСП, рекомендуемых для коррекции гиперфосфатемии у больных с ХПН

Препарат	Состав	Недостатки	Преимущества
Phosex PhosLo 667 мг	Кальция ацетат	Гиперкальциемия, запор, диарея	Низкая стоимость
Нефродин (Nephrodin)	Кальция ацетат	Те же	Низкая стоимость
Кальция карбонат	Кальция карбонат	Те же, что и у ацетата	Низкая стоимость
Osva Ren 435 мг/235 мг	Кальция ацетат + магния карбонат	Гиперкальциемия, запор, диарея, гипермагниемия	Реже кальцификация, чем у ацетата и карбоната кальция, эффективен на ПАПД
Renagel, 800 мг	Севеламера гидрохлорид	Нарушение пищеварения, ацидоз при приеме препарата в додиализном периоде, высокая стоимость	Реже кальцификация, чем у ацетата и карбоната кальция
Селамерекс, 800 мг	Севеламера карбонат	Осложнения не зарегистрированы	Те же, что и у Renagel, но не вызывает ацидоз в додиализном периоде
Фосренол, 250, 500 мг	Лактана карбонат	Диарея, кумулятивный эффект лантана. Высокая стоимость	Высокая эффективность при приеме 1 таблетки (250 мг)/сут

Севеламера Карбонат vs Севеламера Гидрохлорид

Севеламера карбонат и севеламера гидрохлорид эквивалентны в плане снижения уровня фосфора в плазме крови, но при применении **севеламера карбоната** достигался дополнительный положительный эффект – увеличение бикарбонатов в плазме крови *

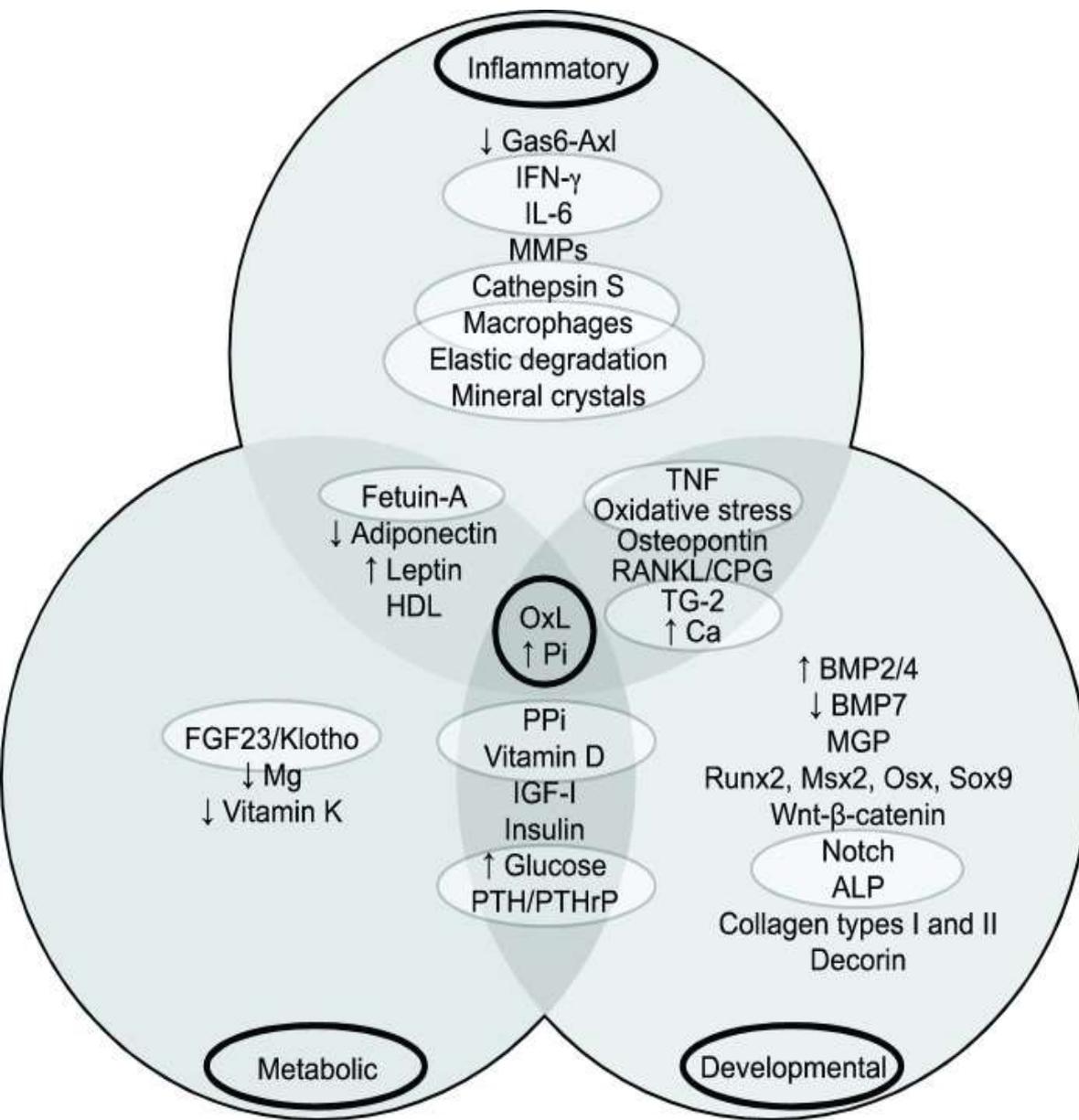
«... севеламера карбонат может быть предпочтителен у пациентов с риском метаболического ацидоза...»

A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis.

[Delmez I.](#), [Block G.](#) [Robertson I.](#) [Cheson Taber S.](#) [Blair A.](#) [Dillon M.](#) [Bleyer AJ.](#)

Плейотропные эффекты севеламера, влияющие на эндотелиальную функцию и сердечно-сосудистый риск

- Помимо снижения содержания фосфатов в сыворотке крови и уменьшения кальциевой нагрузки, севеламер оказывает разнообразные плейотропные эффекты на параметры, связанные с сердечно-сосудистым риском при ХБП [[Evenepoel, 2007](#) ; [Nikolov et al. 2006](#)]
- Широкие категории эффектов включают прямое улучшение эндотелиальной и / или сосудистой функции [[Brandenburg et al. 2009, 2010](#) ; [Caglar et al. 2008](#); [Takenaka and Suzuki, 2005](#) ; [Yilmaz et al. 2012](#)];
- снижение прогрессирования сосудистой кальцификации у пациентов с диализно-зависимой ХБП [[Asmus et al. 2005](#); [Block et al. 2005](#); [Braun et al. 2004](#); [Chertow et al. 2002, 2003](#) ; [Какута и др. 2011](#); [Shantouf et al. 2010](#)] или преддиализной ХБП [[Caglar et al. 2008](#); [Di Iorio et al. 2012](#); [Russo et al. 2007](#)];
- снижение абсорбции желчных кислот из кишечника [[Braunlin et al. 2002](#)], что приводит к снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови и ЛПНП [[Bleyer et al. 1999](#); [Di Iorio et al. 2012](#); [Evenepoel et al. 2009](#); [Ferramosca et al. 2005](#) ; [Гулати и др. 2010](#); [Hervas et al. 2003](#); [Lin et al. 2011](#)]
- снижение абсорбции эндотоксина из кишечных бактерий [[Stinghen et al. 2010](#); [Sun et al. 2009](#)],
- более низкие уровни медиаторов воспаления и биомаркеров [[Caglar et al. 2008](#); [Ferramosca et al. 2005](#); [Shantouf et al. 2008, 2010](#) ; [Стинген и др. 2010](#); [Sun et al. 2009](#); [Yamada et al. 2005](#)],
- снижение толщины интима-медиа сонных артерий (СИМТ), суррогатного маркера атеросклероза [[Boaz et al. 2011](#)].



Таким образом, севеламер может улучшать множественные процессы, которые способствуют кальцификации и другим источникам риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП

Севеламер в преддиализной ХБП: первичные и плейотропные эффекты в сравнении со смертностью и прогрессированием

- исследование у преддиализных больных ХБП [[Di Iorio et al. 2012](#)] - оценивали влияние *севеламера* по сравнению с кальциевыми связующими на смертность или инициацию диализа, кальцификацию сосудов и плейотропные эффекты.
- INDEPENDENT-CKD [[Di Iorio et al. 2012](#)] оценивали смертность, прогрессирование до диализа, показатели кальцификации коронарных артерий, сывороточного альбумина, липидов крови и СРБ у 212 амбулаторных больных ХБП 3-4 стадии.
- Первичная конечная точка, смертность от всех причин, была значительно ниже у севеламера, чем у реципиентов карбоната кальция, как и составная конечная точка смертности или начала диализа.

- Помимо эффекта снижения содержания фосфатов в сыворотке крови у пациентов диализа и гиперфосфатемических больных ХБП 3-5-й стадии, данные исследования позволяют предположить, что севеламер может оказывать дополнительное воздействие на факторы, влияющие на сосудистый эндотелий, такие как:
- остановка прогрессирования сосудистой кальцификации;
- снижение общего холестерина и ЛПНП;
- снижение уровня FGF-23 (повышение которого связано с гипертрофией левого желудочка);
- снижение циркулирующих воспалительных и окислительных молекул, мочевой кислоты и уремических токсинов; и
- снижение всасывания эндотоксина из кишечника.
- Вполне обоснованно предположить, что эндотелиальные плейотропные эффекты севеламера могли способствовать снижению смертности, наблюдаемой в исследованиях RIND и INDEPENDENT.

- Управление гиперфосфатемией при ХБП остается серьезной проблемой как для нефрологов, так и для пациентов. В связи со сложностью регуляции фосфатного обмена и его нарушений при ХБП первостепенное значение имеет понимание патогенеза гиперфосфатемии.
- При выборе наилучшей возможной стратегии контроля гиперфосфатемии необходимо учитывать все известные факторы, включая эффективность, безопасность, стоимость, нагрузку на таблетки и вмешательство в повседневную деятельность отдельных пациентов
- Систематические обзоры имеющихся в настоящее время данных свидетельствуют о потенциальном преимуществе бескальциевых фосфатных связующих по сравнению с кальциевыми связующими для обеспечения общей выживаемости.

- Таким образом, раннее выявление гиперфосфатемии, предписание гипофосфатной диеты и назначение современных эффективных фосфор-связывающих препаратов с тщательным мониторингом показателей фосфорно-кальциевого баланса является одним из первоначальных диетических и терапевтических подходов, позволяющих предупредить развитие тяжелых инвалидизирующих осложнений не только со стороны минерально-костного обмена, но и сердечно-сосудистой системы.
- севеламер карбонат (селамерекс) задерживал прогрессирование кальцификации артерий у больных с ХПН на додиализных стадиях ХПН. В некоторых исследованиях выявлено снижение общей смертности больных с ХПН при лечении севеламера гидрохлоридом (ренагель) и севеламера карбонатом (селамерекс). Представляет интерес изучение нарушений обмена фосфора на додиализных стадиях ХПН. Можно предположить, что ограничение фосфора в рационе и применение препаратов, связывающих фосфаты, на ранних стадиях ХПН будут способствовать профилактике ССО у таких больных.