

# РЕКОМЕНДАЦИИ СТОЛИЧНОЙ АССОЦИАЦИИ ВРАЧЕЙ- НЕФРОЛОГОВ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С МКН-ХБП НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ

---

Котенко О.Н. главный внештатный специалист нефролог ДЗМ, президент  
Столичной ассоциации врачей нефрологов

Михайлова Н.А. доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава  
России

Москва 2016г

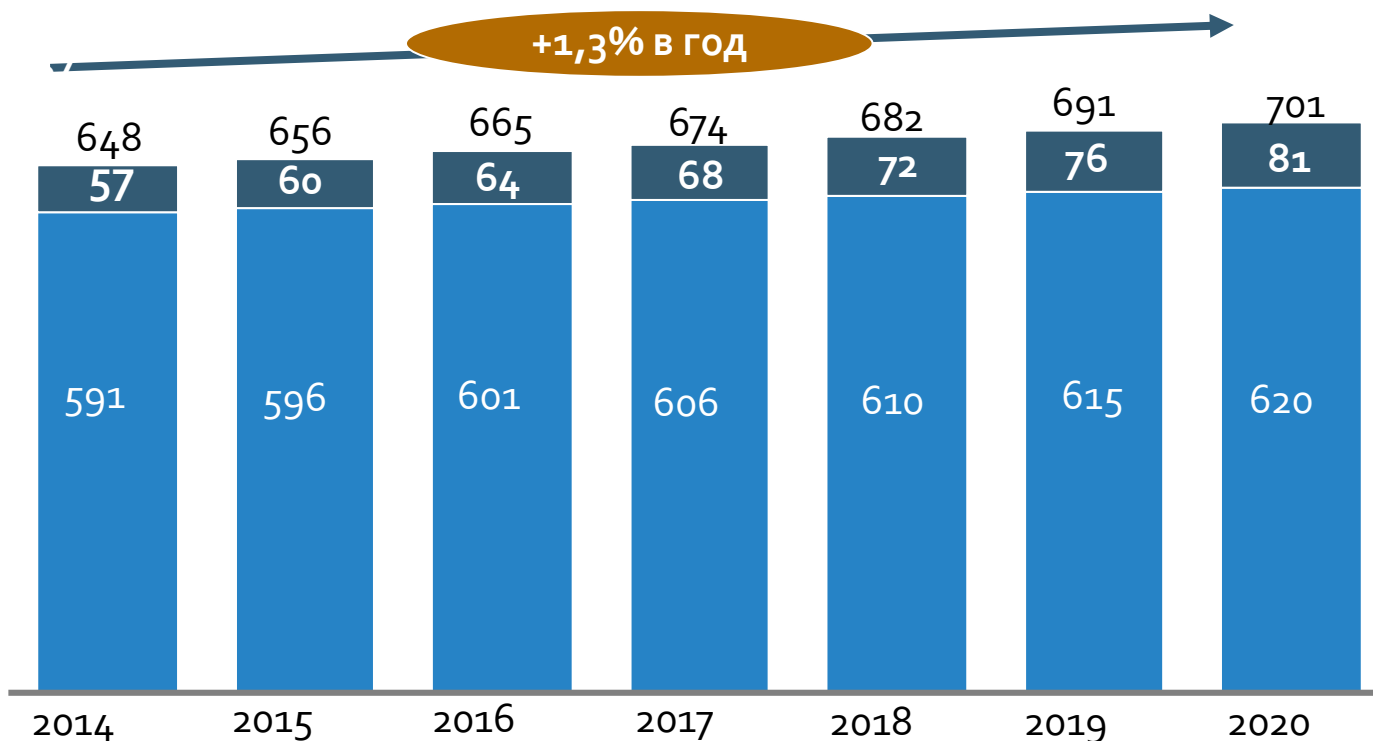
# Распространенность хронической болезни почек (ХБП) в Москве – 6% населения (~600 тыс. чел.),

Распространенность ХБП среди взрослого населения<sup>1</sup> в г. Москве (по результатам пилотного эпидемиологического исследования 2014г: скрининг жителей ЮЗАО с экстраполяцией на взрослое население г. Москвы; Мосгорстат; отчеты окружных нефрологов)

Тыс. чел.

■ Выявленные больные (на диспансерном учете)

■ Невыявленные больные

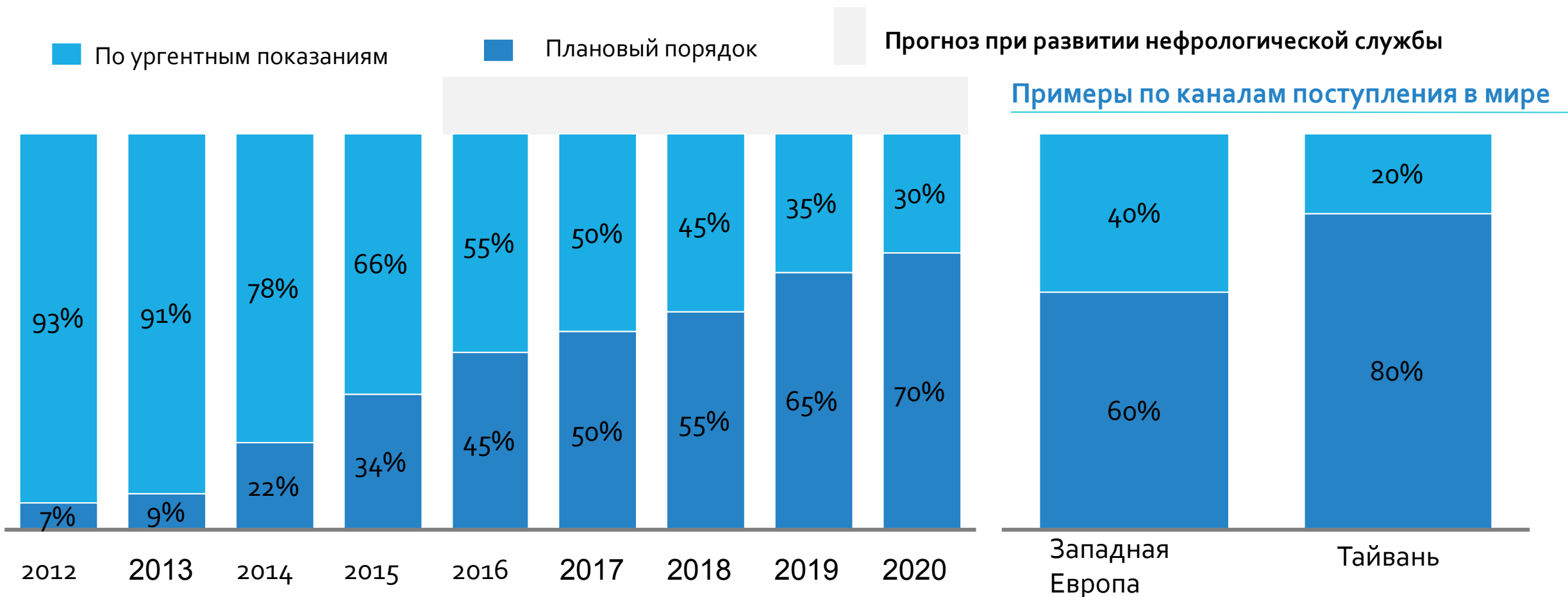


- С учетом старения населения и улучшения диагностики в кардиологии и эндокринологии количество больных с ХБП будет постоянно расти
- Неправильное ведение пациентов приводит к быстрой потере остаточной функции почек и раннему началу дорогостоящей заместительной почечной терапии

# В 2015 г. в Москве 66% пациентов начали диализную терапию в отделении реанимации низкое качество выявления и ведения

Пациенты в Москве, поступившие на диализ в разбивке по каналам поступления

Проценты



## Некорректное ведение пациентов приводит к раннему переводу на дорогостоящую диализную терапию: расходы увеличиваются в 85 раз



Пациент 1

**Возраст:** 65 лет

**Пол:** мужчина

**Диагноз:** ХБП 1-4 степени

Своевременно диагностирован, регулярно осматривается окружным нефрологом

Оказанная медицинская помощь за год

10-12 визитов к окружному нефрологу/нефрологу поликлиники  
Нефропротективная терапия

Затраты, тыс. руб. в год

25



Пациент 2

**Возраст:** 65 лет

**Пол:** мужчина

**Диагноз:** ХБП 5 степени

Не был своевременно диагностирован; попал в больницу по ургентным показаниям с терминальной ХПН, на гемодиализе

9 суток госпитализации в год  
Гемодиализ амбулаторно (3 процедуры в неделю с транспортом, 150 процедур в год)

2134

- При замедлении перехода на ЗПТ может быть достигнута значительная экономия в расчете на город
- Например, при замедлении перехода 10% пациентов в 2016 г.<sup>3</sup> экономия могла бы составить 95 млн руб. (ведение 10% пациентов амбулаторно)

Источник: данные ГKB №52, Ягудина Р.И, Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т., Котенко О.Н.  
"Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации"

# Окружные нефрологи – центральный элемент организации работы нефрологической службы в целевой модели

Ведет контроль состояния всех пациентов с ХБП в своем округе

Осуществляет маршрутизацию в нефрологические центры

Окружной нефролог

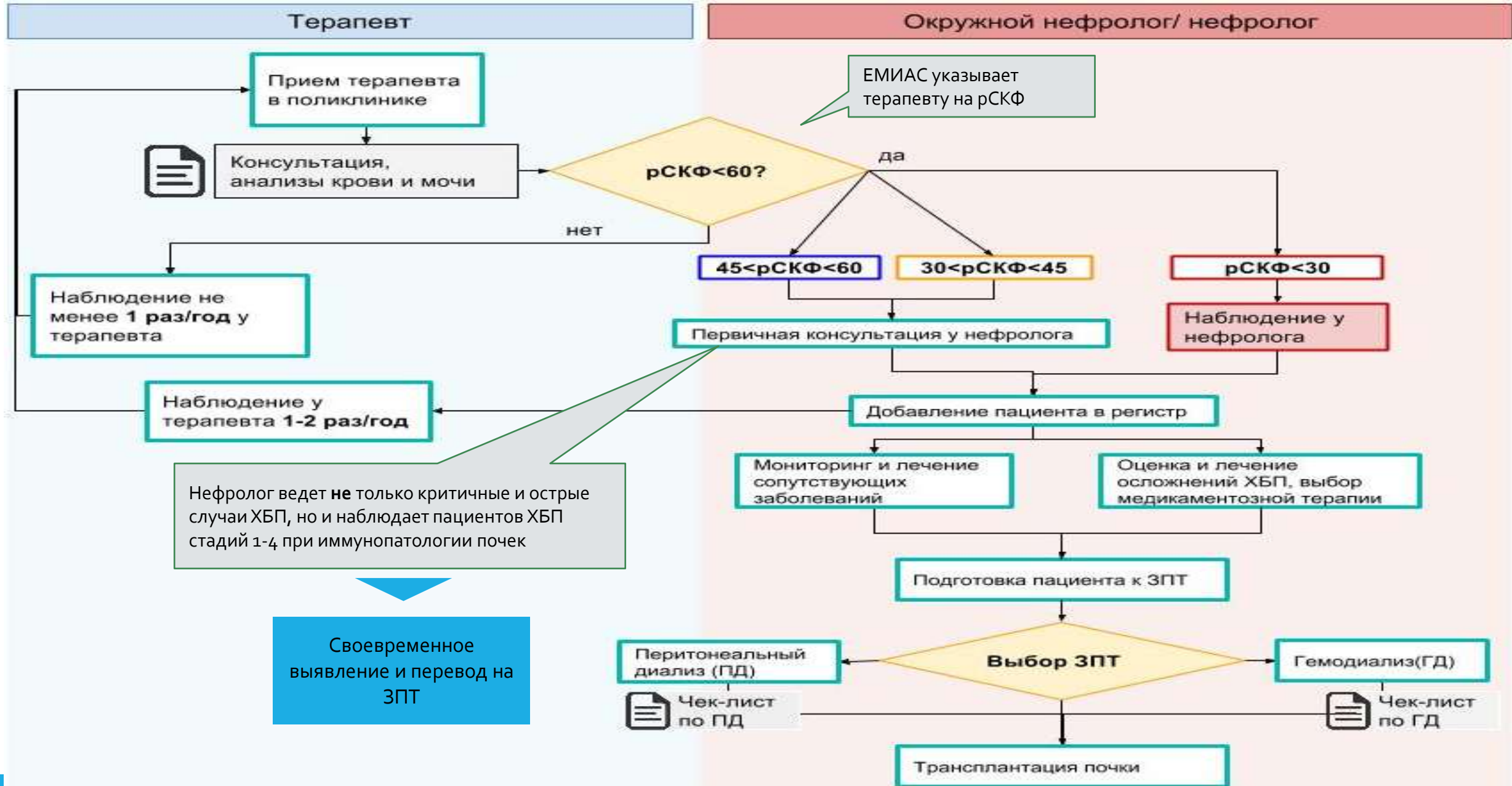


Обеспечивает своевременную выявляемость заболеваний почек в своем округе

Эффективность работы оценивается на основе доли больных с ХБП 5 стадии и доли больных, поступивших на ЗПТ в ургентном состоянии

Необходимо закрепление обязанностей и критериев оценки деятельности окружного нефролога в приказе о маршрутизации

# Процесс работы нефрологической службы в Москве



Нефролог ведет не только критичные и острые случаи ХБП, но и наблюдает пациентов ХБП стадий 1-4 при иммунопатологии почек

Своевременное выявление и перевод на ЗПТ

# Организация формирования регистра додиализных больных ХБП

• Факторы риска развития ХБП, которые должны служить основанием для скринингового обследования с целью выявления заболевания почек.

- - недоношенность более 4 недель
- - вес при рождении ниже 2600 г
- - нефропатия беременных в анамнезе
- - ОПН в анамнезе
- - наличие патологии почек у кровных родственников
- - частый прием (> 1р/2 нед) НПВП
- - возраст > 60 лет
- - ожирение
- - сахарный диабет
- - сердечно-сосудистые заболевания
- - аутоиммунные заболевания
- - системные инфекции
- - нарушение уродинамики любого генеза

## Скрининговое обследование:

- - общий анализ мочи
- - уровень креатинина сыворотки
- - определение СКФ по формуле СКД-ЕРІ (с учетом возраста, пола, расы)
- При наличии изменений в скрининговых анализах – направление на консультацию к нефрологу для решения вопроса об объеме и месте (поликлиника или стационар) дополнительного обследования.

## Задачи дополнительного обследования:

- выявление ведущего синдрома или совокупности синдромов
- установление нозологической формы
- определение активности нефропатии
- уточнение функционального состояния почек

# Ведение выявленных случаев ХБП

- После установки диагноза и стадии ХБП – выработка стратегии и проведение патогенетической и/или нефропротективной терапии с участием соответствующих специалистов (терапевта, нефролога, эндокринолога, уролога, кардиолога)

- Диспансерное наблюдение больных с ХБП 1-3 стадий осуществляет участковый терапевт по плану, рекомендованному нефрологом.
- Диспансерное наблюдение больных с ХБП 3б-5 осуществляет нефролог

Основные осложнения ХБП, требующие своевременного выявления и лечения:

- Анемия
- **Минеральные и костные нарушения (МКН-ХБП)**
- Дислипидемия
- Метаболический ацидоз
- Белково-энергетическая недостаточность (БЭН)



# Изменение парадигмы МКН-ХБП в рамках нового понимания патогенеза ХБП

## • **ХБП – клиническая модель преждевременного старения:**

### • Фенотип больного ХБП 4-5 стадии

- - Прекращение роста
- - Когнитивная недостаточность
- - Старческие легкие
- - Остеопения, остеопороз
- - Гипертрофия миокарда
- - Атрофия гонад, тимуса, жировой ткани и кожи
- - Медианная и интимальная кальцификация

## • **Основные факторы, ответственные за изменение фенотипа больных ХБП**

- Оксидативный стресс
- Хроническое воспаление
- уремические токсины
- **МКН-ХБП:**

Дефицит витамина D  
Гипокальциемия  
Гиперфосфатемия  
Активация ПЦЖ

Ретенция фосфата  
Гиперсекреция FGF23  
Дефицит Klotho  
Активация ПЦЖ



Изменение представлений об этапах развития МКН-ХБП

**Повышение риска смерти в 15-18 раз по сравнению с общей популяцией**

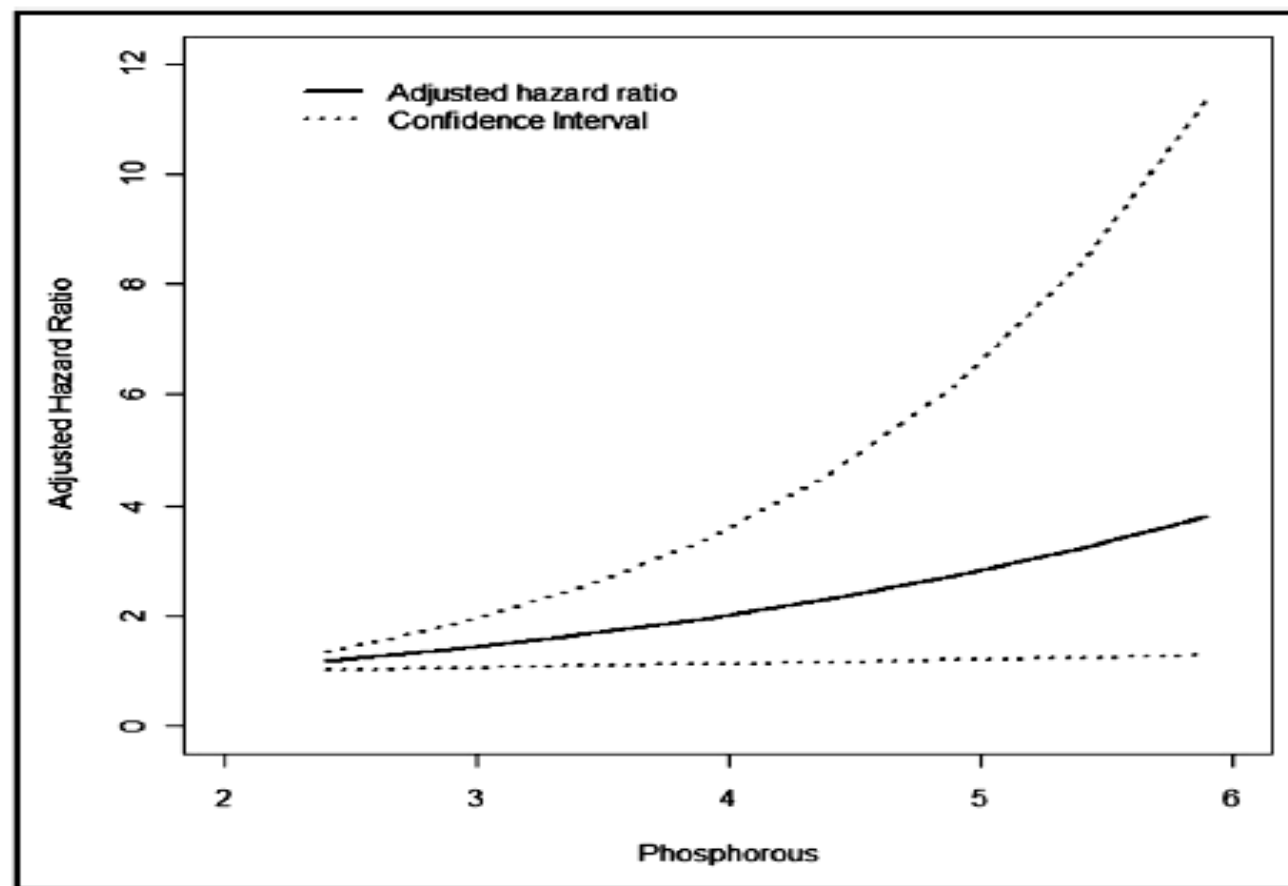
# Обоснование оптимальных лабораторных параметров МКН-ХБП

## Уровень фосфатов сыворотки – независимый предиктор общей и ССЗ смертности

- Относительный риск (ОР) смерти повышается на 9-13% на каждый 1 мг/дл (0,323 ммоль/л) повышения уровня P<sub>i</sub> сыворотки выше нормы (1,45 ммоль/л) у больных с 3-5 ст ХБП
- В общей популяции ОР ССЗ и смерти так же повышается на 50% при превышении уровня P<sub>i</sub> сыворотки более 1,45 ммоль/л
- Жесткость сосудов, ГМЖЛ, лодыжечно-плечевой индекс коррелируют с уровнем P<sub>i</sub>

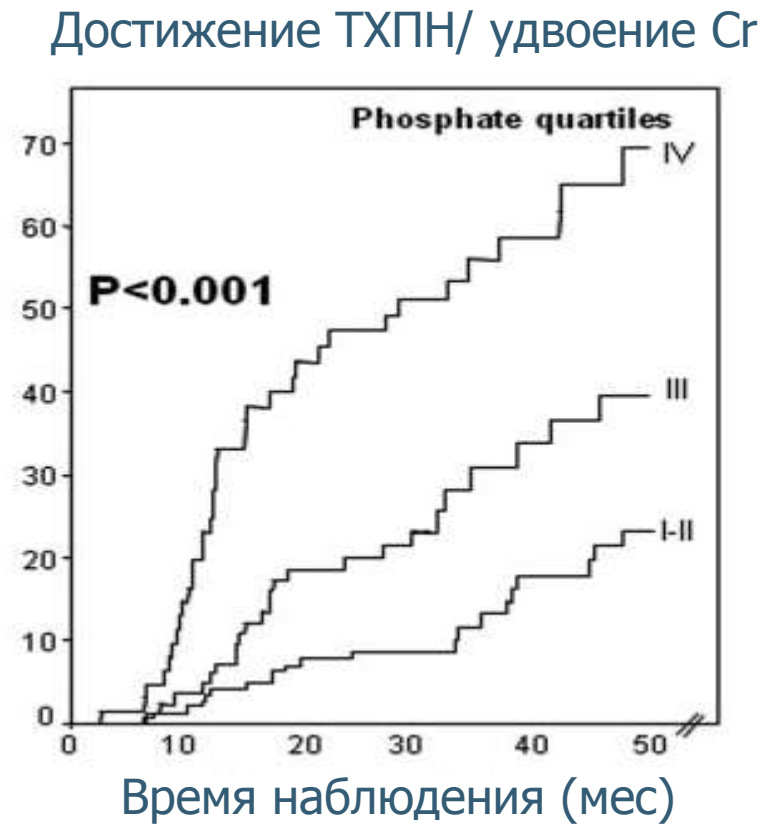
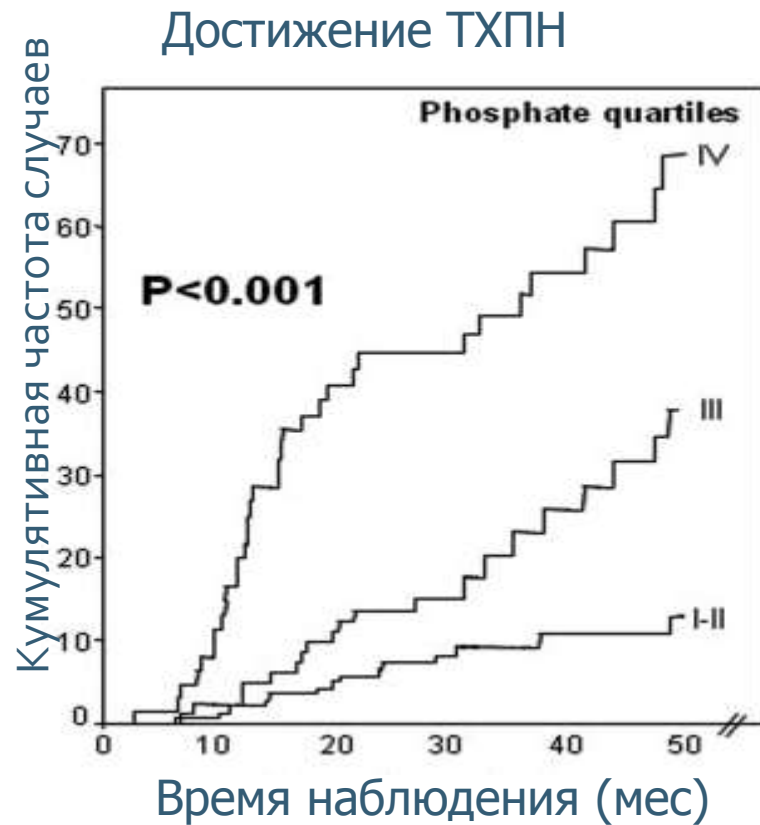
## Скорректированный относительный риск развития ТХПН (ДИ 95%) коррелирует с исходным уровнем фосфора

94 989 пациентов из базы данных *Kaiser Permanent Program* без ХБП,  
средний возраст 50 лет, срок наблюдения 11 лет



*Sim et al, Am J Med, 2013, 126:311*

# Повышение уровня фосфора ускоряет прогрессию ХБП на додиализном этапе

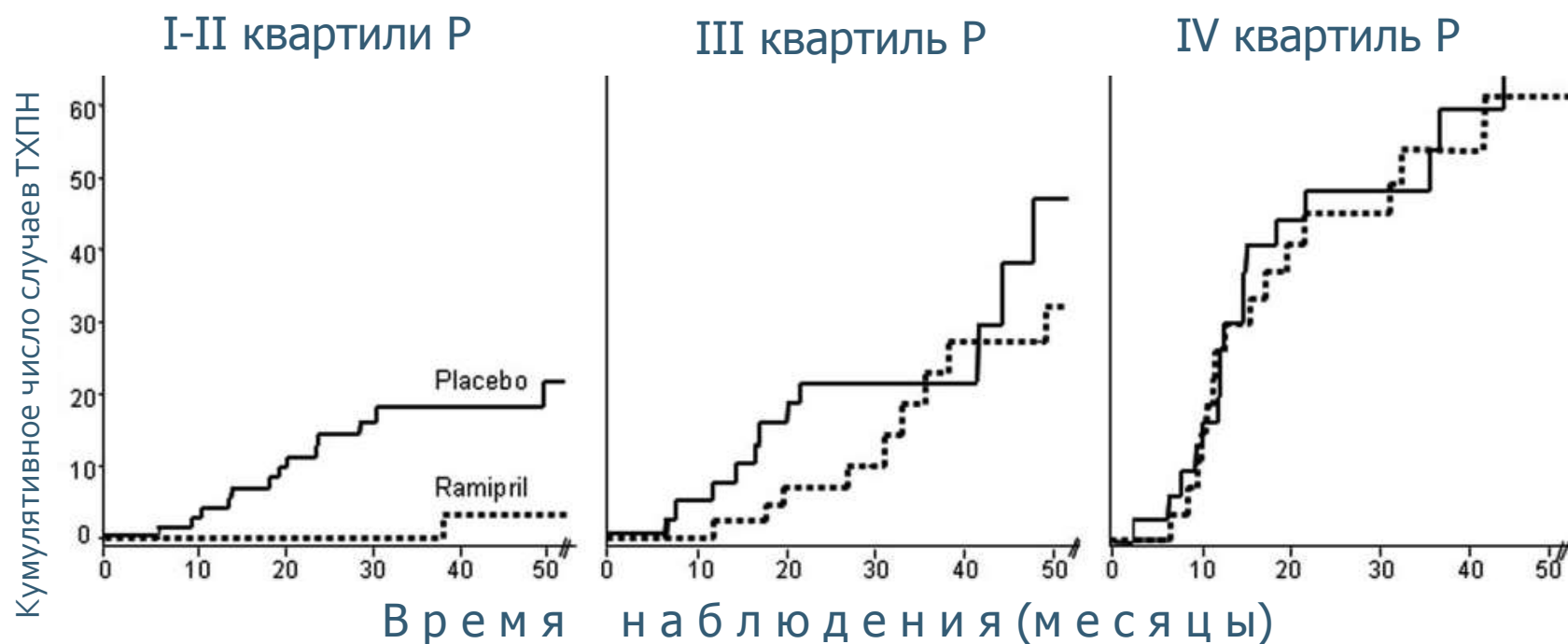


331 больной разделен на 4 группы в соответствии с исходным уровнем фосфатов :

- I-II квантили –  $P < 1,1$  ммоль/л,
- III квантиль -  $P 1,1 - 1,3$  ммоль/л
- IV квантиль –  $P > 1,3$  ммоль/л

*Zoccali M et al, JASN, 2011*

# Нарастание уровня фосфора уменьшает нефропротективный эффект рамиприла



Анализ данных исследования REIN (ренопротективное действие рамиприла)

165 больных - группа терапии рамиприлом

166 больных – группа плацебо

При уровне P, соответствующем I-II квартилям – различия в группах достоверны, при уровне P, соответствующем IV квартилю – различий нет

*Zoccali M et al., JASN, 2011*

## Низкий уровень ПТГ: свидетельство развития АБС или предиктор снижения смертности?

- Исследование взаимосвязи ВГПТ и смертности у больных с ХБП 3-5 стадий до диализа (*Kovesdy CP и соавт., Kidney Int 2008; 73: 1296–1302*): N=515.

### Возрастание выживаемости



- Низкий уровень ПТГ у больных на диализе как правило ассоциируется:

- перидозировка Ca (диета, диализат, ФСП)
  - мальнутриция + воспаление
  - сахарный диабет
- } Повышение  
сосудистой  
кальцификации

Но в отсутствие этих дополнительных условий лучшая выживаемость соответствовала уровню ПТГ 100-150 пг/мл (*Kalantar-Zadeh K. et al, Kidney Int 2010, 78:S10-S21*)

# Минеральный метаболизм и исходы больных ХБП

додиализных стадий (466 больных,  $65 \pm 13,2$  лет, средний срок наблюдения 24,6 мес)

Конечные точки исследования:

1. Время до достижения ТХБП
2. Время до достижения сочетанного исхода ТХБП + смерть
3. Время до смерти от любых причин

К концу срока наблюдения

ТХБП достигли 74 больных (15,9%)

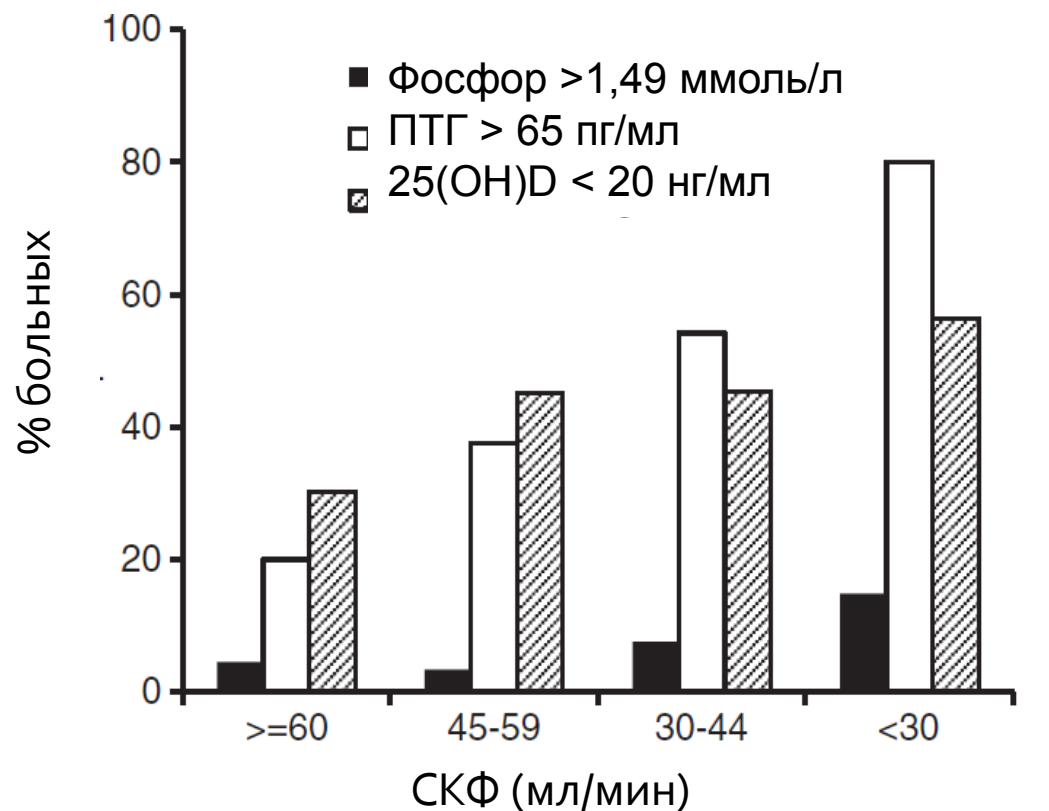
Умерло 40 больных (8,6%)

Достигло ТХБП и умерло 6 (1,3%)

**Уровень общего кальция, потребление кальция и прием витамина D** не оказывали достоверного влияния на конечные точки исследования

**Уровень 25(OH)D < 15 нг/мл** достоверно снижал выживаемость; **> 15 нг/мл** – не влиял на выживаемость

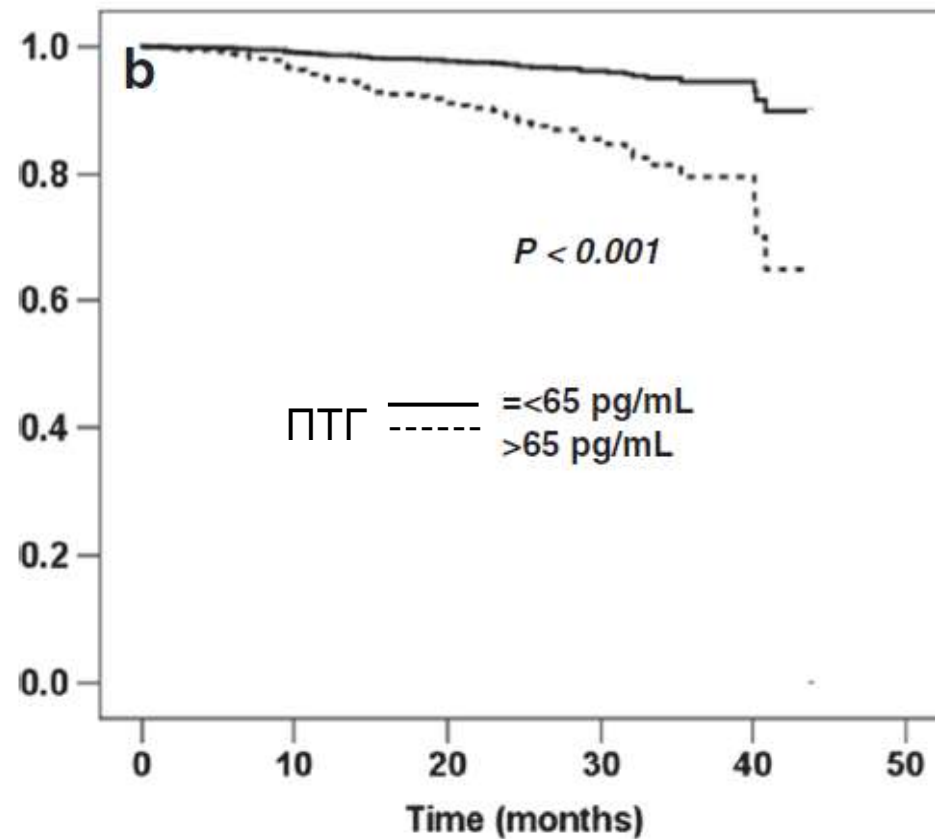
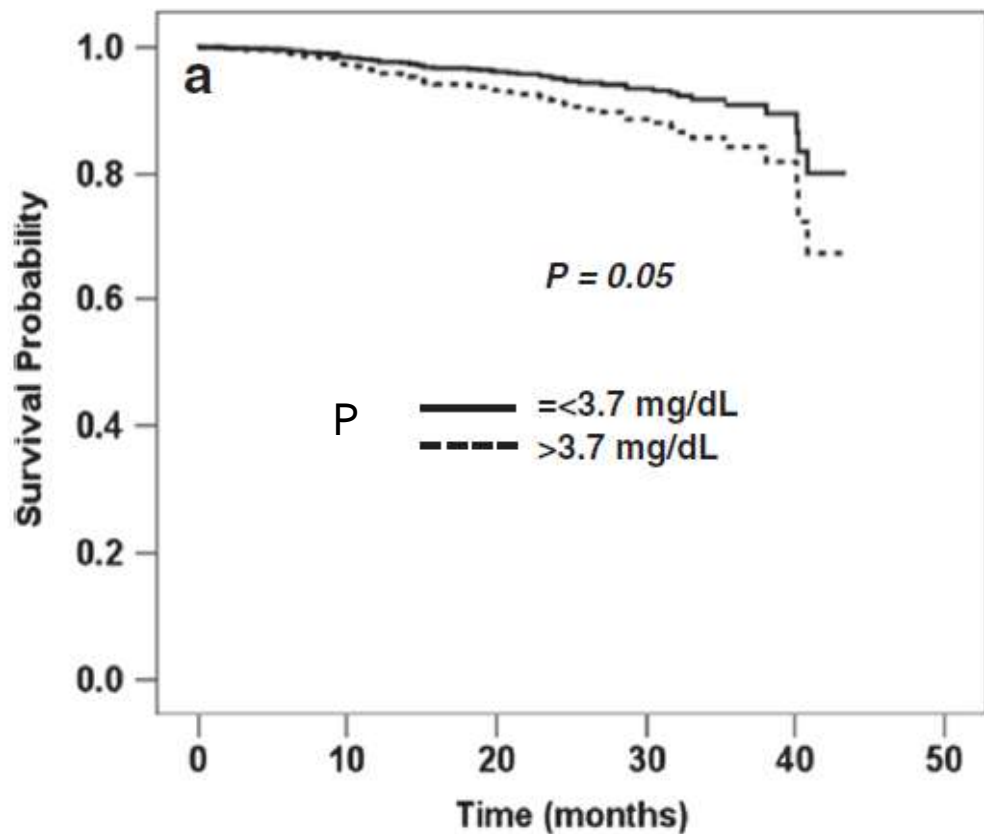
Частота выявления измененных показателей





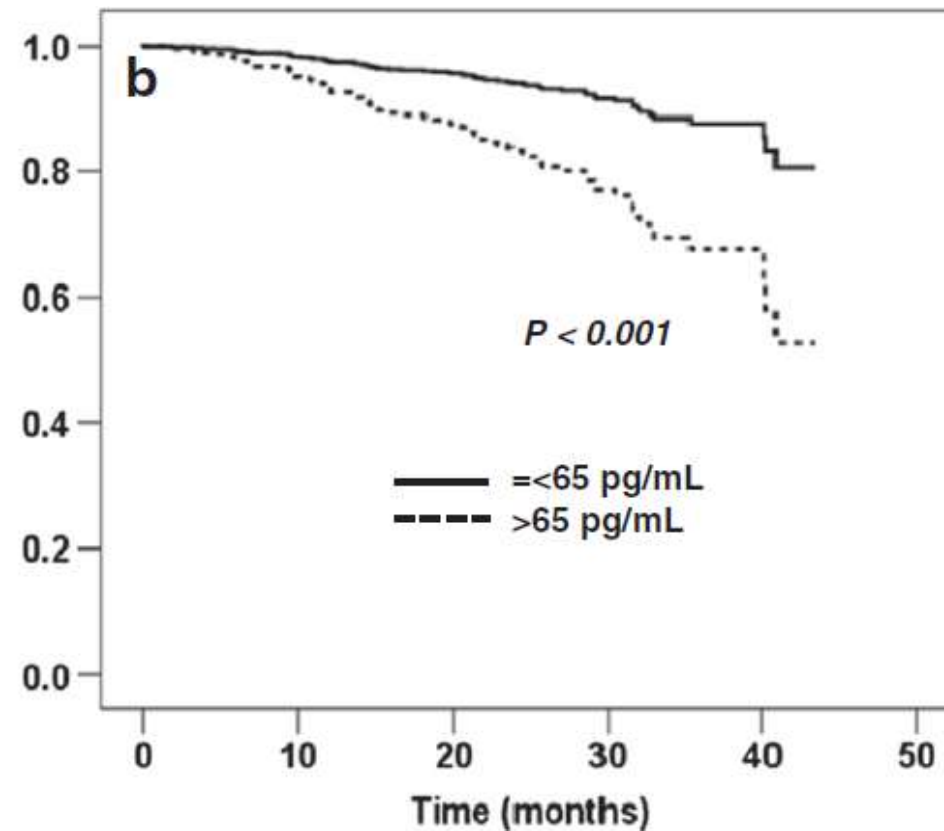
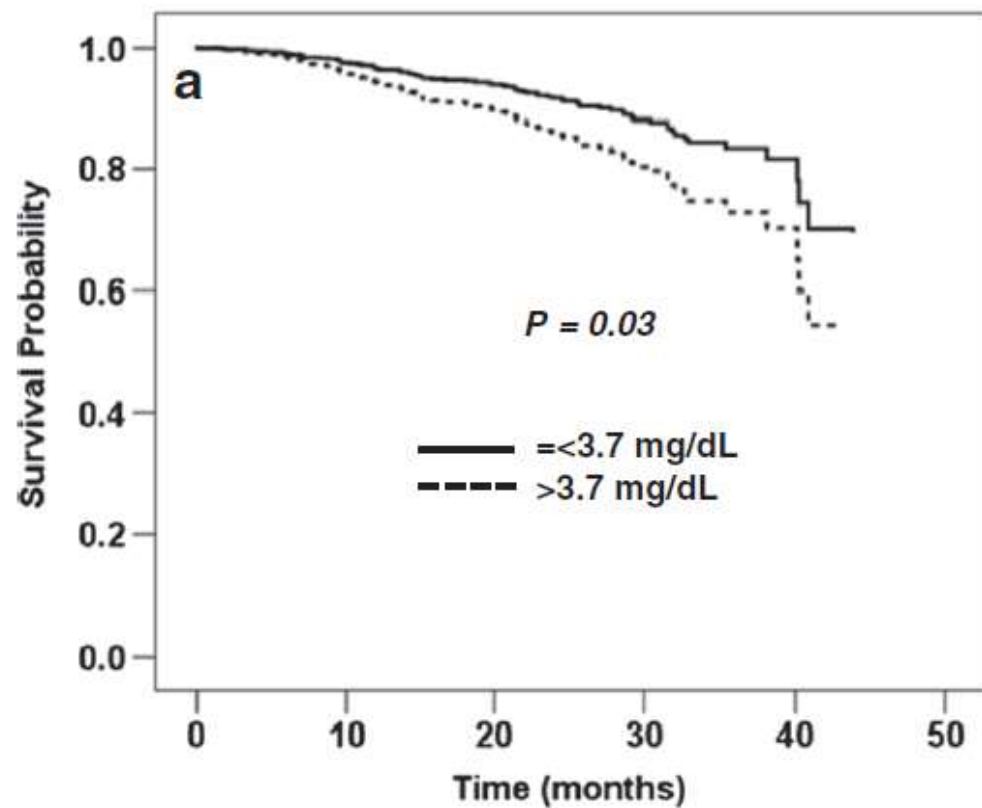
# Влияние уровня P >1,2 ммоль/л и ПТГ > 65 нг/мл на достижение конечных точек исследования

- Достижение конечной точки ТХБП

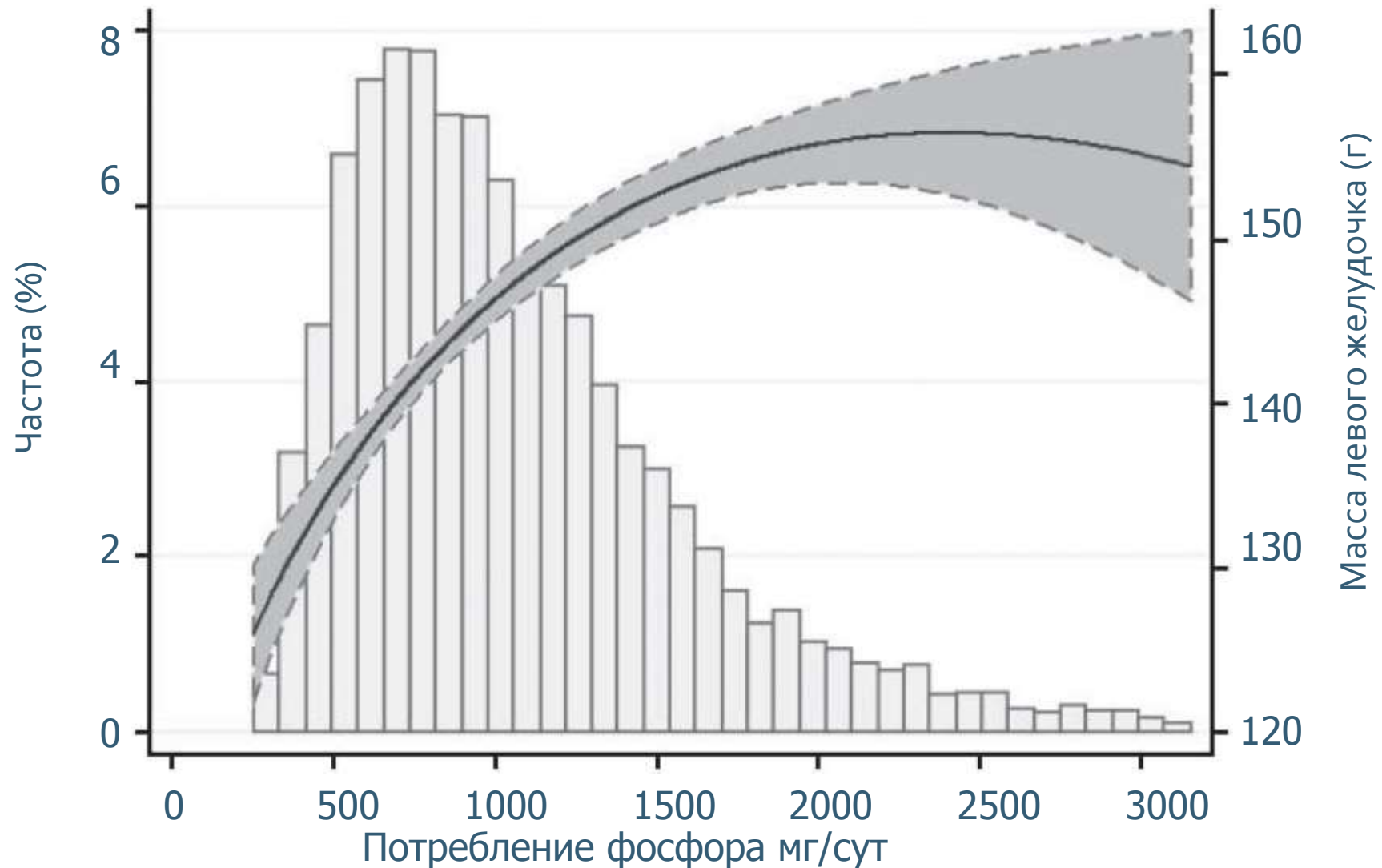


# Влияние уровня Р >1,2 ммоль/л и ПТГ > 65 нг/мл на достижение конечных точек исследования

Достижение конечной точки ТХБП + смерть от любых причин



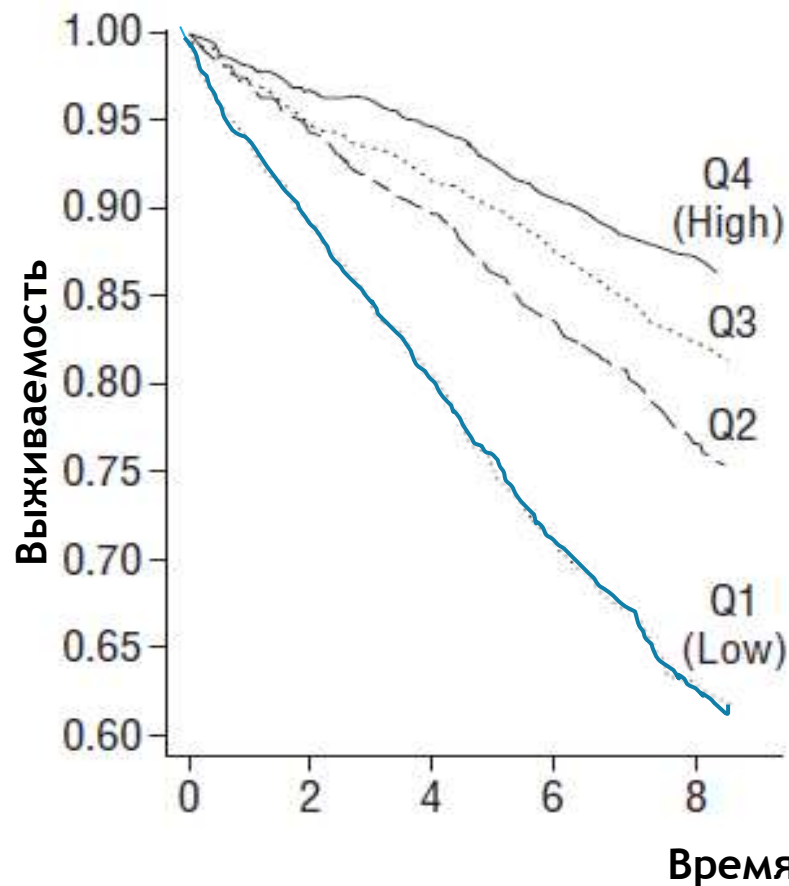
# Потребление Р влияет на степень гипертрофии левого желудочка



# Общая и сердечно-сосудистая летальность в зависимости от уровня VDR активации в общей популяции

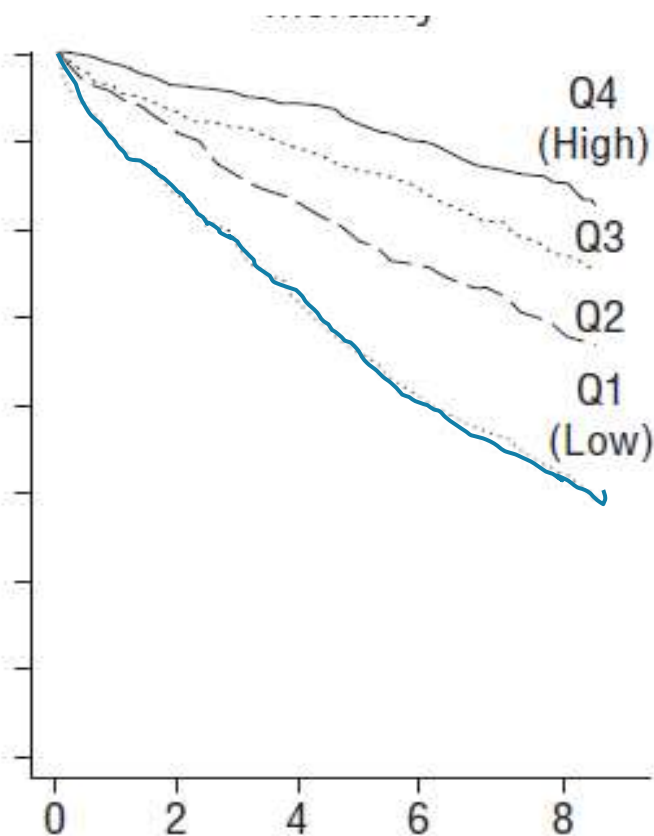
## Общая летальность

(HR 2.08 [95% CI, 1.60–2.70] высокий vs низкий уровень активации VDR по квартилям)



## Сердечно-сосудистая летальность

(HR 2.22 [95% CI, 1.57–3.13] высокий vs низкий уровень активации VDR по квартилям)



- 3258 испытуемых,
- Средний возраст 62 г
- Q1 – 7 нг/мл
- Q2 – 13 нг/мл
- Q3 – 19 нг/мл
- Q4 – 28 нг/мл
- Выживаемость достоверно ниже у больных Q1 и Q2

# Взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и выживаемостью

FR-PO854

**KIDNEYWEEK** 2014

Philadelphia, PA • Nov 11 - 16

**Estimation of Optimal Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D for Progression and Mortality in Chronic Kidney Disease** Pablo Molina,<sup>1,2</sup> Jose L. Gorriz,<sup>1,2</sup> Ana Peris Domingo,<sup>1</sup> Andres Antolin Carinena,<sup>1</sup> Ricardo Mouzo,<sup>1</sup> Alberto M. Martinez-Castelao,<sup>1</sup> Del Pino Pino Maria Dolores,<sup>1</sup> Sandra Beltrán,<sup>2</sup> Belen Vizcaino,<sup>2</sup> Luis M. Pallardo.<sup>2</sup> <sup>1</sup>OSERCE-2 Study Investigators, Spain; <sup>2</sup>Nephrology, H. U. Dr Peset, Valencia, Spain.

Исследование OSERCE-2

470 больных с ХБП 3-5 ст не принимавших вит D  
3 группы (по уровню вит D):

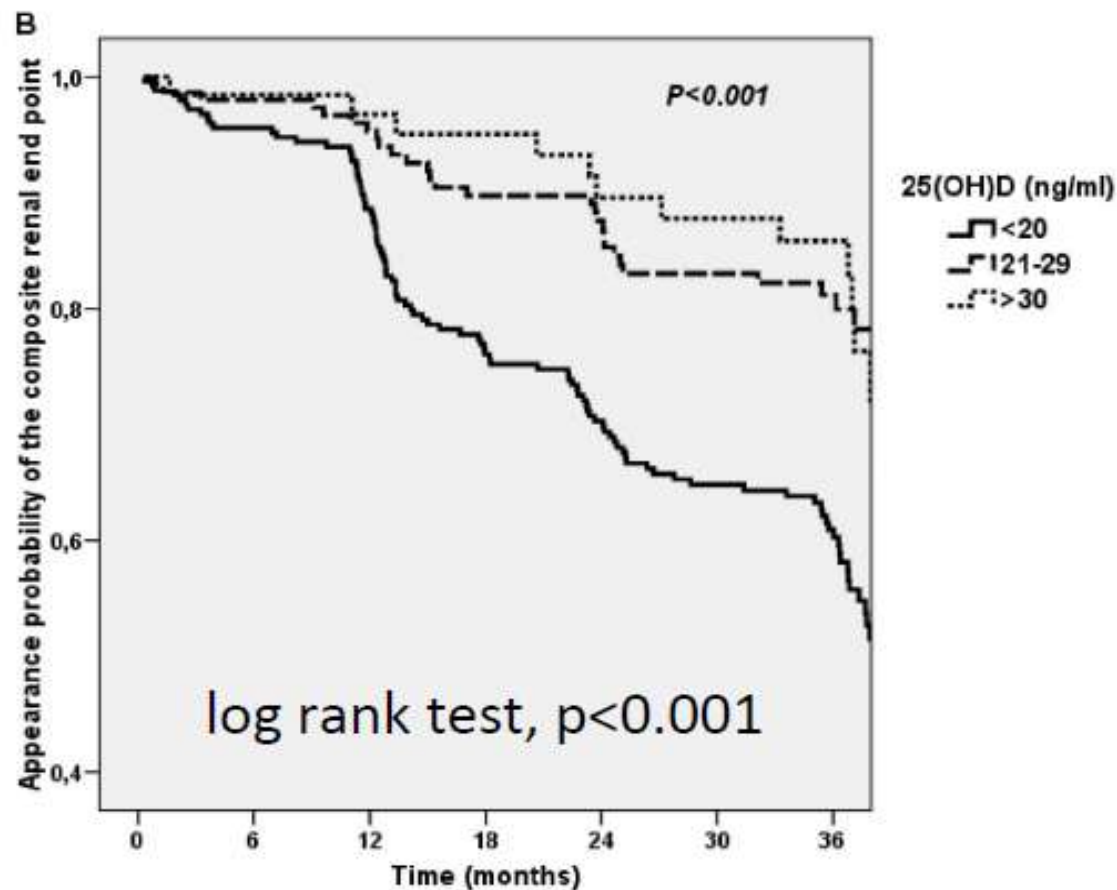
< 20 нг/мл

21-29 нг/мл

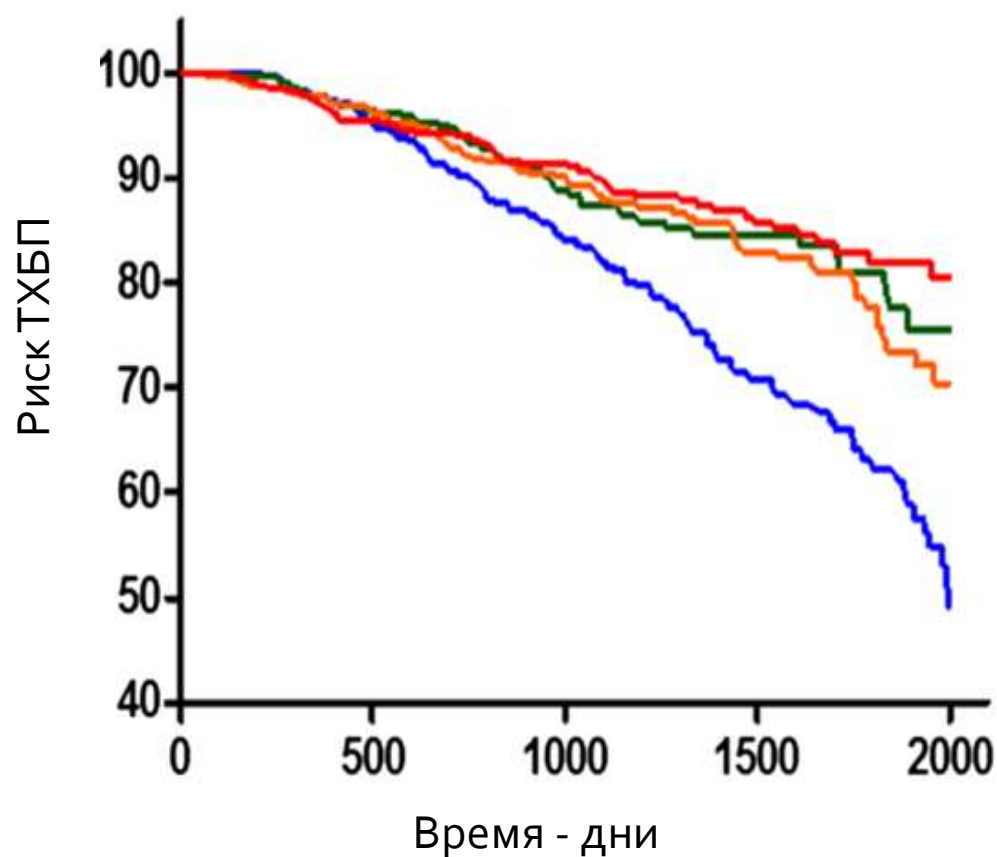
> 30 нг/мл

Наблюдение 3 года

Выживаемость органа и больного снижалась  
в группе с уровнем < 20 нг/мл и не различалась  
в двух других группах



# Прогрессия ХБП в зависимости от уровня Са



2144 больных с ХБП 3-4 ст  
Время наблюдения 3-5 лет

Q1 – Са < 2,25 ммоль/л

Q2 – Са 2,25 – 2,35 ммоль/л

Q3 – Са 2,35 – 2,45 ммоль/л

Q4 – Са > 2,45 ммоль/л

*Lim L-M et al, BJM Nephrology 2014, 15:183*

# Выводы:

- Для определения оптимального уровня ПТГ на додиализном этапе данных не достаточно, в настоящее время нет оснований для пересмотра параметров, отраженных в Национальных рекомендациях по МХН-ХБП 2016г
- Уровни кальция и фосфатов должны быть в пределах нормальных значений
- Уровень 25(ОН)D должен быть выше 20 нг/мл

## Оптимальные показатели минерального и костного метаболизма для больных ХБП 3-5 ст.

Показатели	ХБП 3 ст	ХБП 4 ст	ХБП 5 ст
ПТГ (пг/мл)	30 - 70	70 - 110	110 - 150
Са (ммоль/л)	2,1 – 2,5		
Р (ммоль/мл)	0,8 – 1,45		
25(ОН)D (нг/мл)	> 20		
ЩФ (Ед/л)	50-120		



Частота обследования больных додиализных стадий ХБП для выявления нарушений минерального и костного метаболизма (в год)

Показатель	ХБП 3 ст	ХБП 4 ст	ХБП 5 ст
ПТГ	1	2	2
Фосфор	2	2	4
кальций	2	2	4
ЩФ	1	2	4
ЭХО-КГ	1	1	1
DXA	по показаниям	1	1

Примечание: частота обследования может быть увеличена в индивидуальном порядке, при проведении терапии метаболитами витамина D и ФСП по решению окружного нефролога/нефролога поликлиники

Дополнительные показатели, позволяющие оценить степень нарушения минерального и костного метаболизма и учитываемые при определении терапевтической стратегии

- Сведения о переломах в анамнезе
- Наличие остеопении/остеопороза по данным DXA
- Наличие и выраженность внескелетной кальцификации (по результатам ЭХО-КГ, боковой рентгенографии брюшной полости, УЗДГ, УЗИ, КТ, МРТ)
- Лабораторные маркеры повышенной резорбции кости (b-СТх serum, ДПИД в моче)

# Общие положения терапевтической стратегии

- Лечение направлено на:
  - коррекцию лабораторных показателей (ПТГ, Са, Р)
  - улучшение состояния кости (увеличение МПК, снижение резорбции, улучшение архитектоники)
  - замедление сосудистой кальцификации
- Выбор терапии должен учитывать возможные нежелательные эффекты используемых препаратов, индивидуальные особенности конкретного больного (исходную степень сосудистой и внескелетной кальцификации, наличие сахарного диабета, остеопороза, ГК-терапии и др.)

# Борьба с гиперфосфатемией

- Диета
- Фосфор-связывающие препараты

## Фактическое потребление белка больными ХБП на додиализных стадиях не соответствует рекомендациям малобелковой диеты

- Кросс-секционный анализ 16 872 больных старше 20 лет, участвовавших в NHANES в 2001-2008гг:
- Группа сравнения – здоровые: 1,3 г/кг/сут (рекомендации ВОЗ: 0,9-1г/кг/сут)
- **ХБП 1-2 ст – 1,28 г/кг/сут**
- **ХБП 3ст – 1,22 г/кг/сут**
- **ХБП 4 ст – 1,13 г/кг/сут**  
(рекомендации KDIGO 2012 – 0,8г/кг/сут)

В 1г белка - 13-15 мг фосфатов  
Биодоступность пищевого фосфата 30-70%

Вес больного 80 кг:  
Потребление белка 96г/сут,  
абсорбированного фосфата – **750-850 мг/сут**

Экскреция фосфатов:  
**ХБП 1-2 ст -900 мг/сут**  
**ХБП 3-4 ст – 700 мг/сут**  
**ХБП 5 ст – 0-500 мг/сут**

# Биодоступность фосфатов



Trends in Food Science & Technology 24 (2012) 92–102



Review

## Phosphorus-containing food additives: An insidious danger for people with chronic kidney disease

Ray J. Winger<sup>a,\*</sup>, Jaime Uribarri<sup>b</sup>  
and Lyn Lloyd<sup>c</sup>

or absence of biomarkers in blood or urine and the level of Glomerular Filtration Rate (GFR). The level of kidney function tends to decline progressively over time in many people and kidney failure is the adverse outcome. CKD is classified in 5 stages (Table 1).

Recent regulatory changes, which require the mandatory labelling of sodium and salt, have greatly increased consumers' knowledge about sodium in food and health professionals' ability to advise dietary sodium intake. However, people with CKD stage 5, defined as End-Stage Renal Disease (ESRD), need to control their intake of a number of nutrients, including sodium, potassium and phosphorus (P) to optimise their health. The use and bioavailability of P in our processed foods is increasing and these foods are particularly dangerous to people with ESRD. There is little transparency within the food industry to identify the quantitative usage of P, which effectively

Фосфат животного белка -  
всасывается 50%

Фосфат растительного белка –  
всасывается 30%

Неорганический фосфат пищевых добавок –  
всасывается 100%

**Пищевые добавки представляют реальную опасность для здоровья больных ХБП и для здоровой популяции !!!**

## В каких продуктах много фосфор-содержащих добавок?

- Мясные и рыбные полуфабрикаты **450 – 1300 мг/100г**
- Спагетти (для сокращения времени варки) **140 мг/100г**
- Растворимые пуддинги, кремы, «растительные» сливки
- Мягкие сыры (выдержанные сыры содержат мало фосфата) **550 мг/100г**
- Консервированный апельсиновый сок
- Выпечка (высокое содержание в кондитерских изделиях)
- Закуски: чипсы, попкорн - **300-350 мг/100г**
- Мягкое мороженное
- Цыплята (для пышности) и индейка (для сочности)



## Дополнительное потребление абсорбируемого фосфата – в лекарственных препаратах

- **70%** больных с ХБП употребляют постоянно не менее 1 препарата, содержащего абсорбируемый фосфор (чаще всего входящий в состав оболочки или стабилизатора)
- **10%** больных ХБП 4-5 ст потребляют дополнительно 80 мг/сут фосфора из лекарств (+13% суточного потребления)
- **2%** больных ХБП 4-5 ст потребляют дополнительно 150 мг/сут фосфора из лекарств (+25% суточного потребления)
- В подавляющем большинстве случаев фосфор не указывается в перечне веществ, входящих в состав препарата



# Пути снижения уровня потребляемого фосфора

- Ограничение белка
- Исключение богатых фосфором продуктов и специальная кулинарная обработка (**молоко, яичный желток, потроха, цельно-зерновые крупы и хлеб, орехи, дрожжи, предпочтительна варка со сменой воды**)
- Применение ФБ (но даже максимально эффективные увеличивают выведение Р на 250-300 мг/сут)
- Комбинация малобелковой диеты с кетоаналогами ЭА

## Возможные пути преодоления трудностей и повышение приверженности к МБД

- **Диета G.V.Piccoli :**
- Строго вегитарианская диета + кето/эссенциальные аминокислоты 1г/10кг
- Продукты делят на «разрешенные» (все растительные) и «запрещенные» (все животного происхождения)
- Разрешается от 1 до 3 «свободных» приемов пищи (не дней!!!) в неделю
- Обязательно достаточное потребление калорий 30-35 на кг ВТ/сут (оливковое масло без ограничений)

*Piccoli GB et al, NDT 2013, 28:2295-2305; Piccoli et al, Clin Kidney J 2015, 8:61-70*

# Проведено подробное исследование, результаты опубликованы в 2-х статьях

Clin Kidney J (2015) 8: 61–70  
doi: 10.1093/ckj/sfu125  
Advance Access publication 2 December 2014

*Ckj Review*



## Low-protein diets in CKD: how can we achieve them? A narrative, pragmatic review

Giorgina Barbara Piccoli<sup>1</sup>, Federica Neve Vigotti<sup>1</sup>, Filomena Leone<sup>2</sup>, Irene Capizzi<sup>1</sup>, Germana Daidola<sup>3</sup>, Gianfranca Cabiddu<sup>4</sup> and Paolo Avagnina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Nephrology, Clinical and Biological Sciences Department, S. Luigi Gonzaga Hospital, University of Turin, Italy, <sup>2</sup>Dietetics, Surgical Sciences Department, S. Anna Hospital, University of Torino, Turin, Italy, <sup>3</sup>Nephrology, S. Giovanni Battista Hospital, University of Turin, Italy, <sup>4</sup>Nephrology, Brotzu hospital, Cagliari, Italy and <sup>5</sup>Clinical Nutrition, Clinical and Biological Sciences Department, S. Luigi Gonzaga Hospital, University of Turin, Italy

Nutrition 30 (2014) 992–999

Contents lists available at ScienceDirect



Nutrition

journal homepage: [www.nutritionjournal.com](http://www.nutritionjournal.com)



Applied nutritional investigation

## Which low-protein diet for which CKD patient? An observational, personalized approach

Giorgina B. Piccoli M.D. <sup>a,\*</sup>, Maria Chiara Deagostini M.D. <sup>a</sup>,  
Federica Neve Vigotti M.D. <sup>a</sup>, Martina Ferraresi M.D. <sup>a</sup>, Irene Moro M.D. <sup>a</sup>,  
Valentina Consiglio M.D. <sup>a</sup>, Stefania Scognamiglio M.D. <sup>a</sup>, Elena Mongilardi M.B.A. <sup>a</sup>,  
Roberta Clari M.D. <sup>a</sup>, Emiliano Aroasio M.D. <sup>b</sup>, Elisabetta Versino M.D. <sup>c</sup>,  
Francesco Porpiglia M.D. <sup>d</sup>

<sup>a</sup>SS Nephrology, Department of Clinical and Biological Sciences ASOU San Luigi, University of Turin, Orbassano, Turin, Italy

<sup>b</sup>General Laboratory, Department of Clinical and Biological Sciences, ASOU San Luigi, University of Turin, Orbassano, Turin, Italy

<sup>c</sup>Epidemiology, Department of Clinical and Biological Sciences, ASOU San Luigi, University of Turin, Orbassano, Turin, Italy

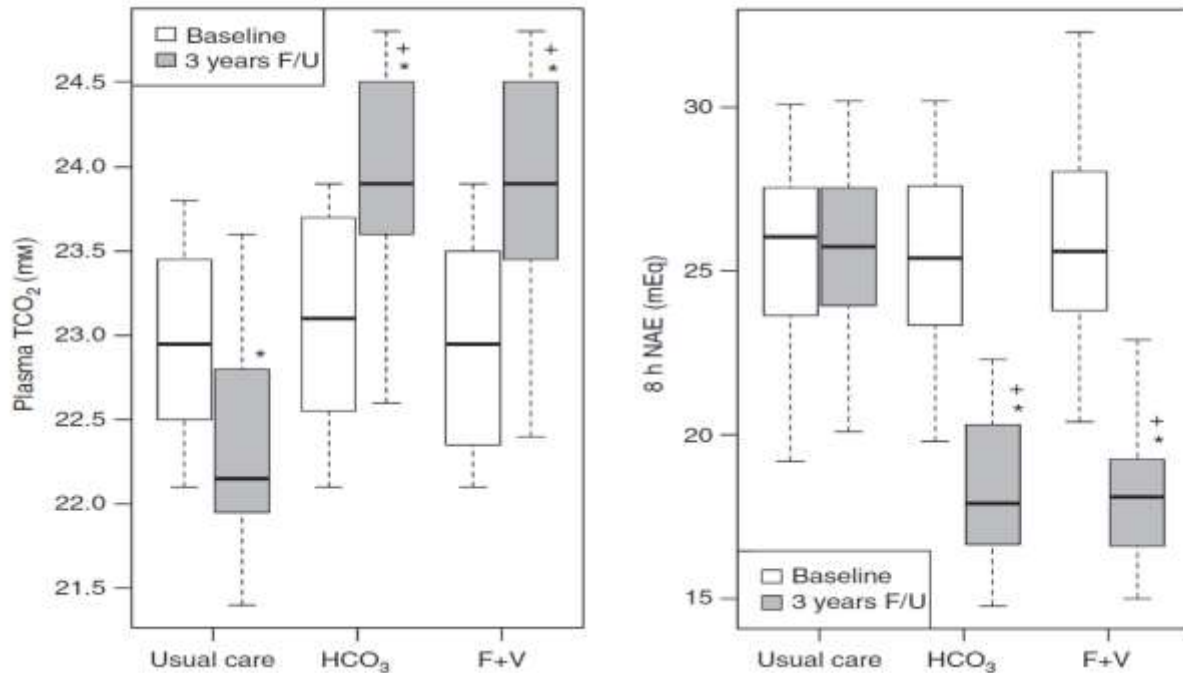
<sup>d</sup>Urology Department of Oncology, ASOU San Luigi, University of Turin, Orbassano, Turin, Italy



## Основные выводы

- Описанный режим позволяет без лишних изменений в пищевых привычках и утомительных организационных усилий достоверно снизить потребление белка до 0,6г/кг ВТ/сут
- 50% больных, достигших ХБП 5 (при первой фиксации СКФ $\leq$ 15мл/мин) не нуждались в ЗПТ еще 2 года, 25% - еще 4 года.
- МБД+КА/ЭА достигалась минимальная смертность, по сравнению с «традиционной» МБД, как на 3-4, так и на 5 стадиях ХБП
- Годовая стоимость МБД+КА/ЭА была в 20 раз ниже стоимости ПГД зр/нед в ГД центре и в 12 раз ниже стоимости домашнего ГД и ПД
- Затраты на лечение осложнений ХБП снизились в 3 раза

# Веганская диета не уступает назначению $\text{HCO}_3$ в коррекции ацидоза и нефропротективном воздействии

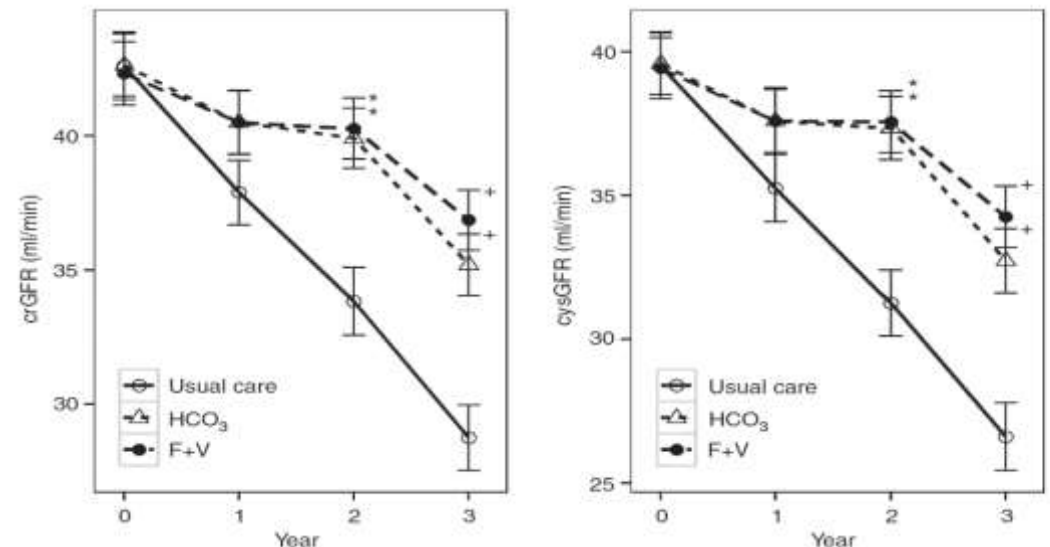


108 больных с ХБП 3 и уровнем SBP 22-24 ммоль/л разделены на 3 группы: с обычной диетой, с потреблением  $\text{HCO}_3$  с уменьшением диетической кислотности на 50% и с веганской диетой. Все больные получали иАПФ, целевое АД 130/80. Время наблюдения 3 года.

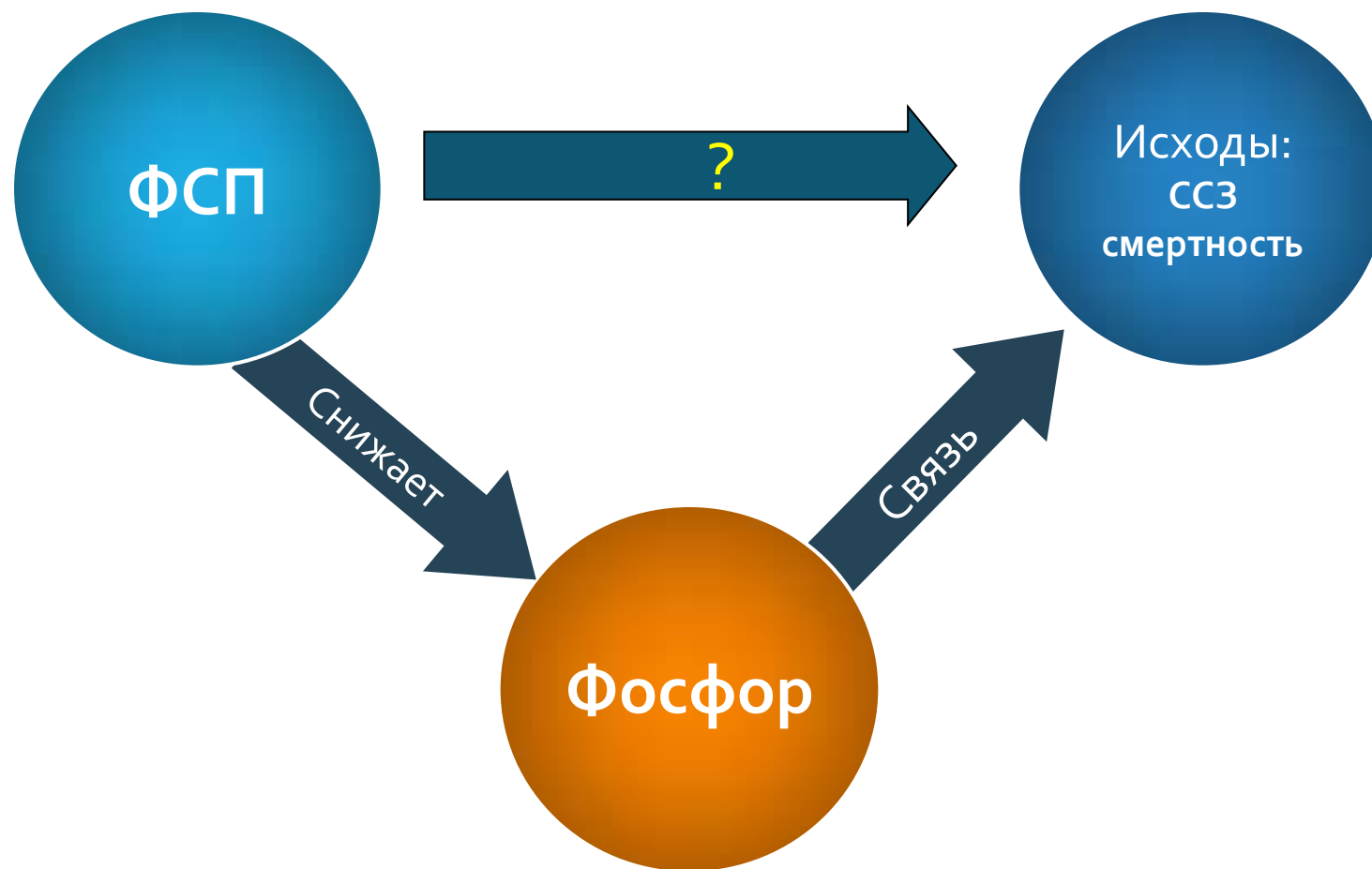
Скорость снижения СКФ в группах на обычной диете, диете в сочетании с назначением бикарбоната и на веганской диете

Повышение уровня  $\text{TCO}_2$  крови и снижение экскреции нетитруемых кислот на обычной диете, диете с назначением бикарбоната и на веганской диете

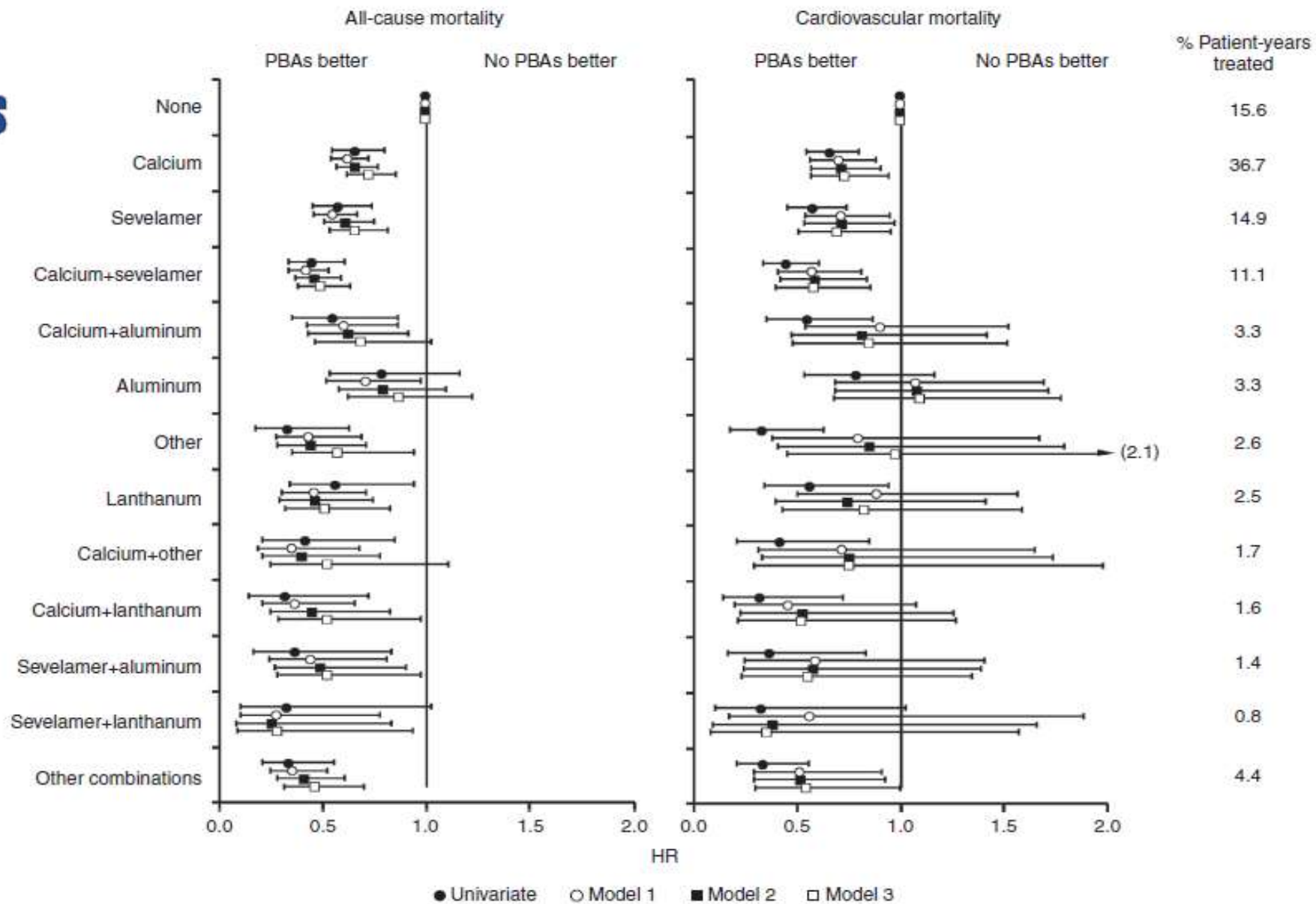
*Goraya N et al, Kidney Int 2014, 86:1031-1038*



Основной вопрос ценности терапии любым препаратом –  
доказанное влияние на исходы заболевания



Исследование COSMOS (Мультицентровое наблюдательное исследование текущего лечения ВГПТ) 6797 больных, 227 диализных центров в 20 странах Европы, продолжительность 3 года (Kidney Int, 2013)



# Фосфор связывающие препараты (ФСР)

Группа	название	доступность
<b>Бескальциевые, полимерные</b>	Севеламера гидрохлорид (Ренагель)	Входит в ЖНВЛП
	Севеламера карбонат (Ренвела)	Зарегистрирован, входит в ЖНВЛП
<b>Бескальциевые металлосодержащие</b>	Лантана карбонат (Фосренол)	Отсутствует на отечественном рынке
	Соединения железа	Не зарегистрирован
	Гидроокись алюминия	Потенциально токсична, применение ограничено
	Магния карбонат	Повышенная нагрузка и накопление магния, применение ограничено
<b>Кальций- содержащие</b>	Карбонат кальция	Доступен, не имеет официальной формы
	Кальция ацетат	Не зарегистрирован, существует в виде БАД
	Кальция ацетат/магния карбонат (Осварен)	Малодоступен



## Основные вопросы:

- **Есть ли разница в влиянии на исходы ХБП у кальций-содержащих ФСП и севеламера?**
- Исходы:
  - -общая смертность
  - - сердечно-сосудистая смертность
  - - прогрессия кальцификации сосудов

**Чем, помимо снижения фосфора, может быть обусловлено влияние севеламера на исходы ХБП?**

**Каковы целевые группы для применения севеламера?**

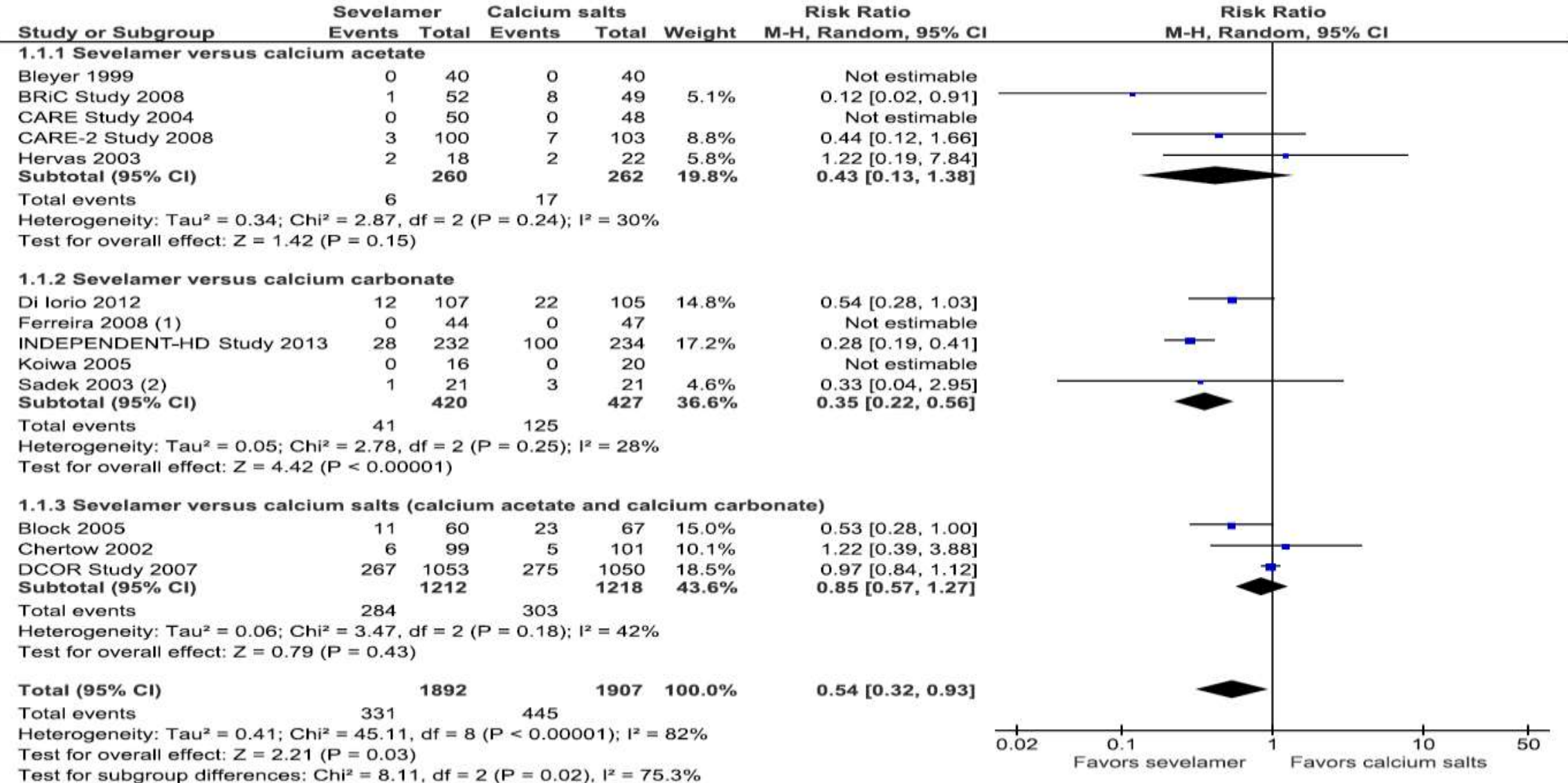
Севеламер в сравнении с Са-ФСП: Метаанализ РКИ 2009-2015  
(Patel I et Al. Cjasn e-press Dec 2015)

17 из 19 РКИ из Кохрановского обзора 2011г (2 исключены, поскольку используют неопубликованные данные)

+ 8 РКИ, отвечающие Кохрановской методике отбора, опубликованные с 03.2009 по 03.2015

**25 РКИ (22 – ХБП 5Д, 3 – ХБП 3-5): 4770 больных**

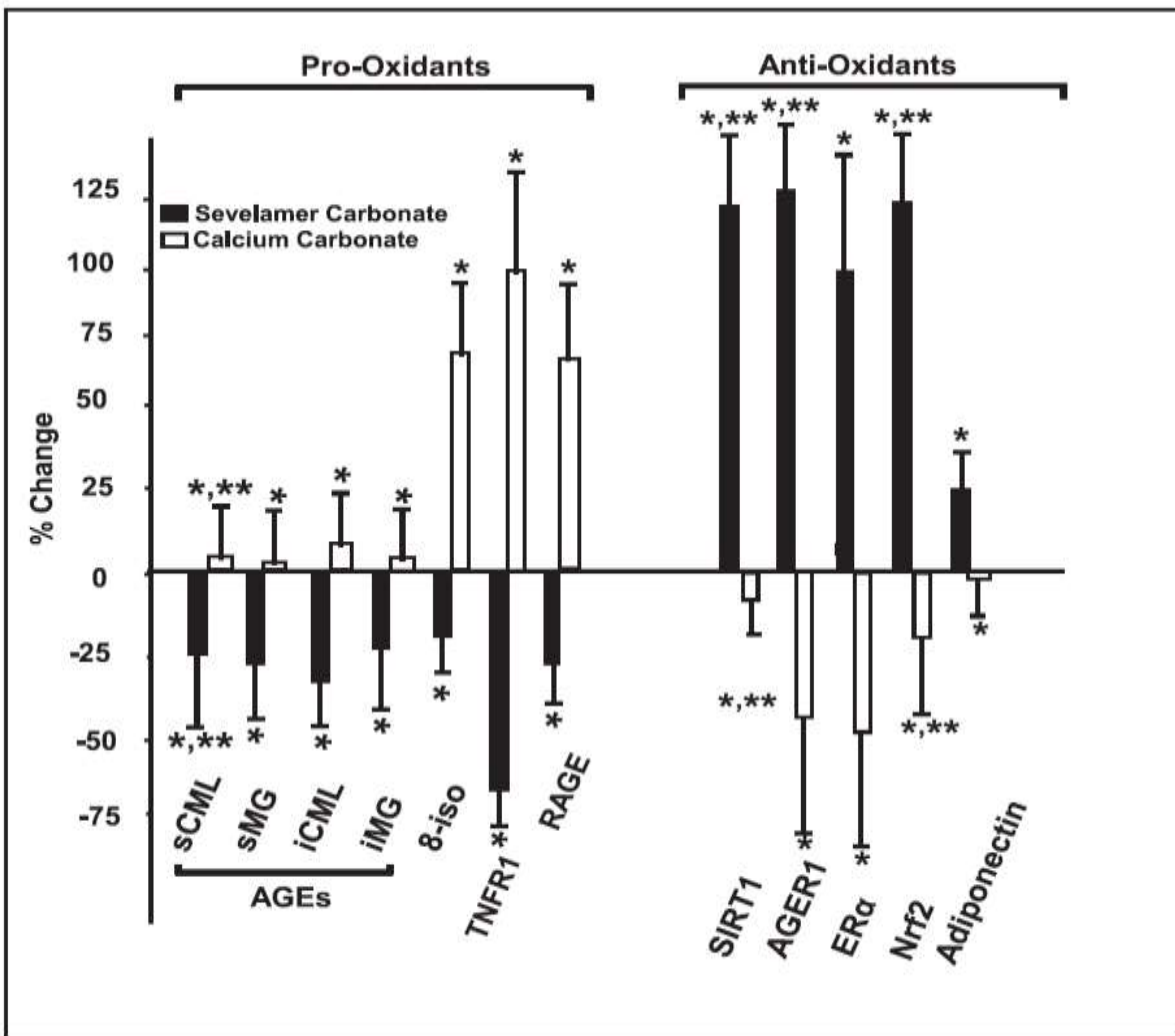
# Результаты метаанализа



# Результаты метаанализа

- **Снижение общей смертности на 46% в группе севеламера**
- Уровень Са и число эпизодов гиперкальциемии достоверно ниже в группе севеламера
- Уровень ПТГ выше в группе севеламера
- Общий холестерин достоверно ниже в группе севеламера
- Общее число диспептических расстройств незначительно выше в группе севеламера, но не было различий в частоте тошноты, диареи, запоров

## Влияние севеламера карбоната на конечные продукты гликозилирования, анти- и прооксидантный статус у больных СДII и диабетической нефропатией на 2-4 стадиях ХБП



117 больных: 56% мужчины, 45% белые, средний возраст 63,4 года.  
 Уровень HbA1c > 6,5%  
 Альбуминурия > 200мг/г креатинина в сут.

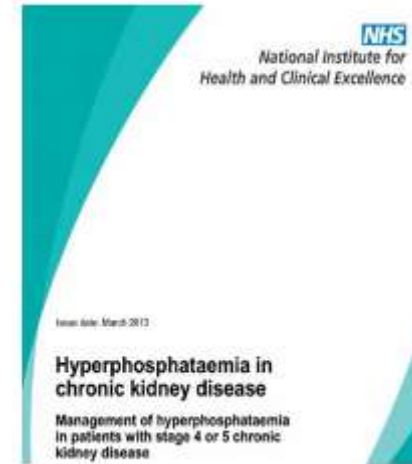
1 группа: Севеламер 1600 мг X 3р/сут  
 2 группа: CaCO<sub>3</sub> 1200 мг X 3р/сут

Севеламера карбонат снизил циркулирующие и клеточные конечные продукты гликирования (AGEs) увеличил содержание антиоксидантов и снизил про-оксиданты, но не изменил уровень HbA1c или соотношение альбумин / креатинин в целом у пациентов с СД 2 типа ХБП.

Субгрупповой анализ показал, что Севеламер может существенно снизить уровень HbA1c у женщин и альбуминурию у лиц младше 65 лет.

# Целевые группы севеламера

- A. Больные с уровнем кальция  $\geq 2,5$  ммоль/л и/или ПТГ  $\leq 150$  пг/мл (у больных 5Д ст), в том числе – больные АБС
- B. Больные с диагностированной распространенной сосудистой и/или клапанной кальцификацией независимо от уровня кальция
- C. Больные с СД на додиализном этапе ХБП и на ЗПТ
- D. Больные – кандидаты на трансплантацию почки



Национальные  
рекомендации  
по МКН-ХБП, 2015г

[www.nonr.ru](http://www.nonr.ru)

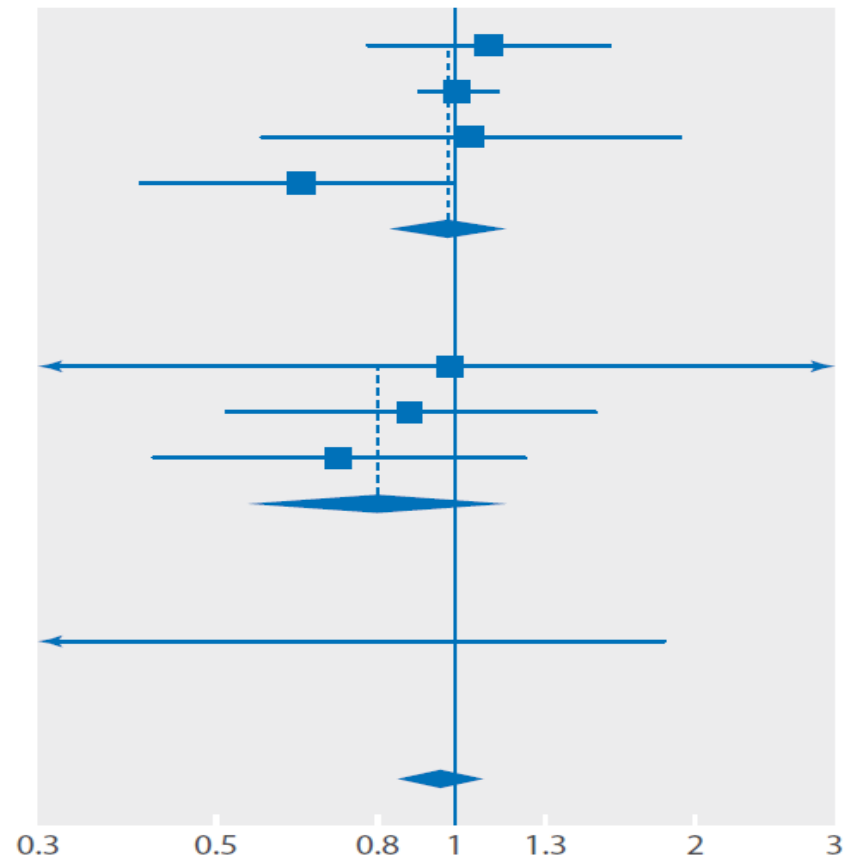
Рекомендации Столичной  
ассоциации врачей-нефрологов  
2016г

## Зависимость между дозами ВДРА и увеличением выживаемости диализных больных

- **Teng et al., 2005** – 4-х летнее исследование 51037 больных – увеличение выживаемости на 20% в группе ВДРА (дозы 0,25-0,5 мкг/сут)
- **Kalantar-Zadeh et al., 2006** – 2-х летнее исследование 58058 больных – увеличение выживаемости на 40% в группе малых доз ВДРА и на 15% в группе больших доз ВДРА
- **Tentori et al., 2008** – использованы данные 38066 больных из базы DOPPS – не отмечено разницы в выживаемости

# Увеличение потребления Ca не снижает риск переломов

Относительный риск  
95% ДИ



Уменьшение частоты  
переломов

Увеличение частоты  
переломов

Метаанализ 262 РКИ и 44 наблюдательных исследований зависимости потребления кальция и риска переломов:  
В 26 РКИ – снижение риска переломов на 20% при повышении потребления Ca > 1000 мг/сут,  
В остальных – зависимости не обнаружено.

## Риск осложнений:

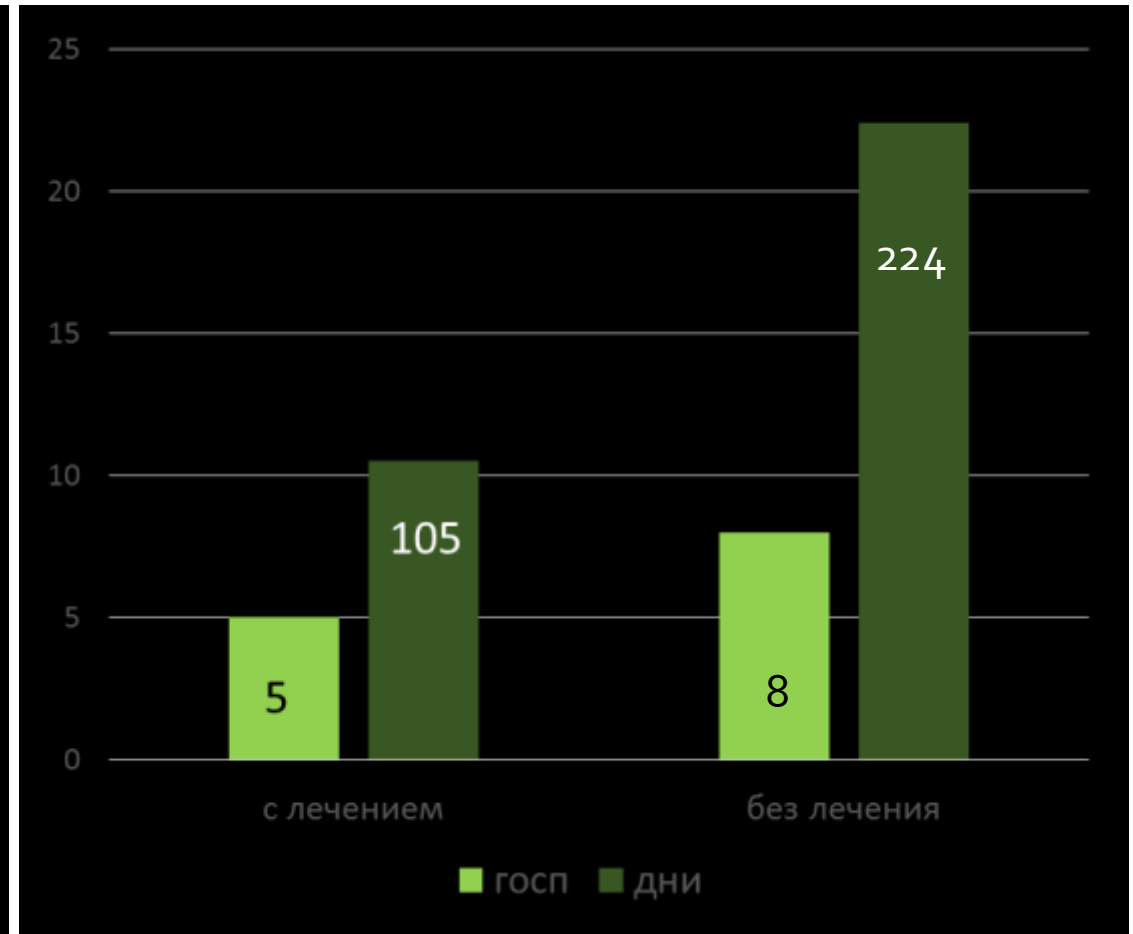
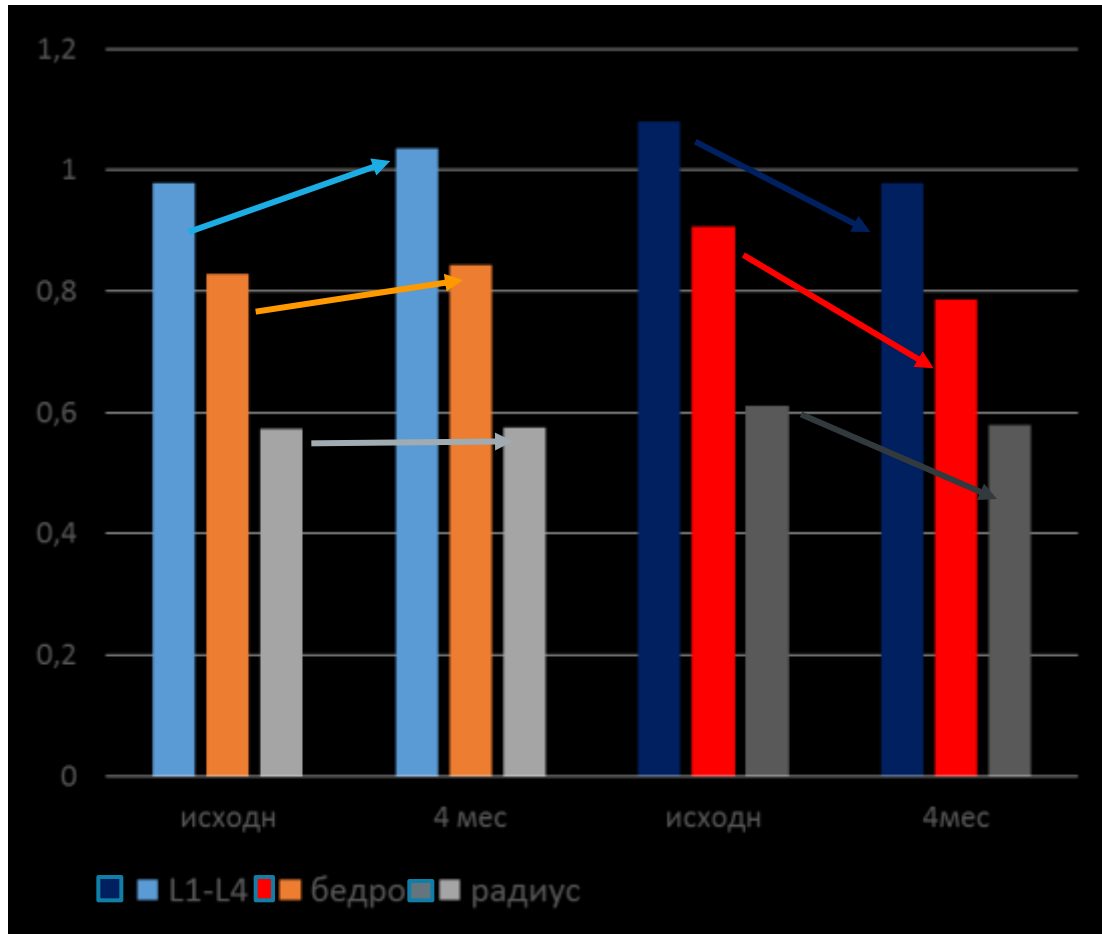
- Диспепсия
- Нефролитиаз
- Сосудистая кальцификация

Отмечены в большинстве исследований

*Bolland M.J et al, BMJ 2015,351*

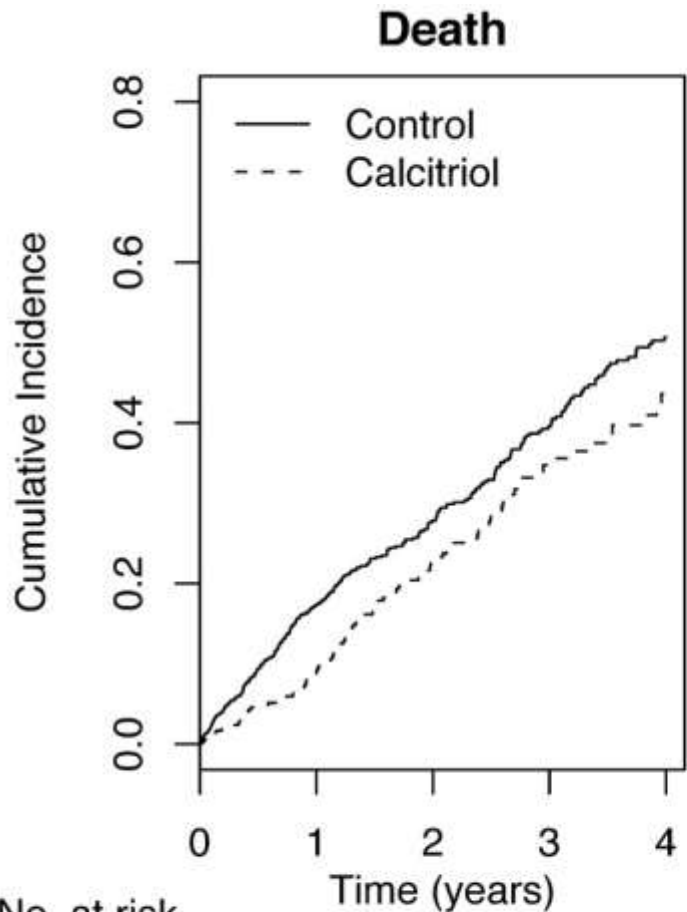


# Динамика изменений параметров DXA и морбидности больных в группах леченых альфакальцидолом (ср. доза 0,32 мкг/сут) и карбонатом Са (гр I) и только карбонатом Са (гр II)

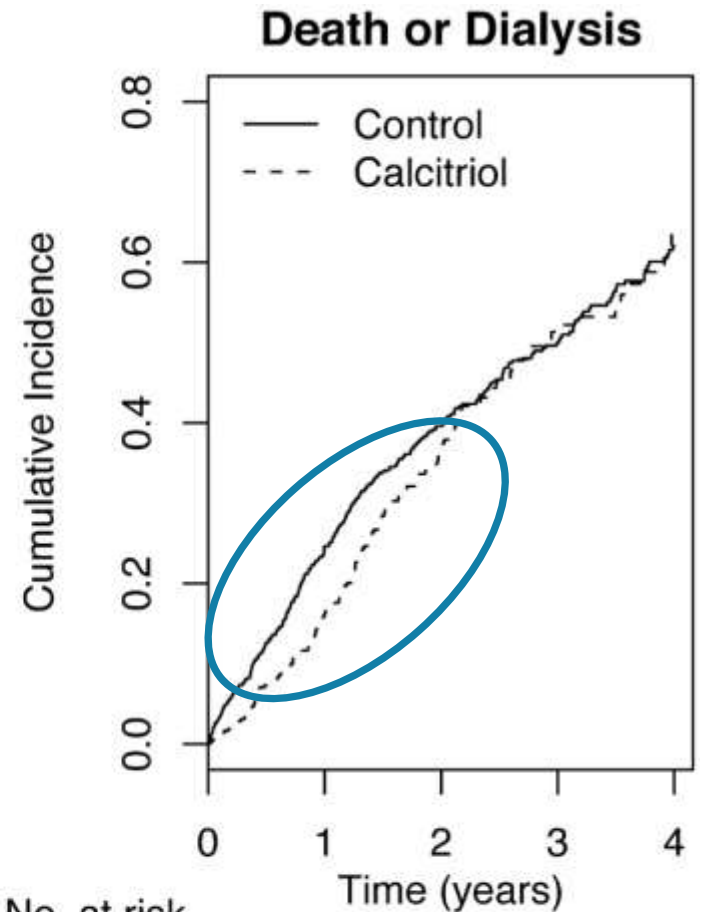


Результаты исследования у больных ХБП 3-4 наблюдающихся в КДЦ ГКБ им С.П.Боткина

**Общая частота случаев смерти и случаев смерти + перехода на диализ в популяции 1418 больных 3-4 стадий ХБП.**

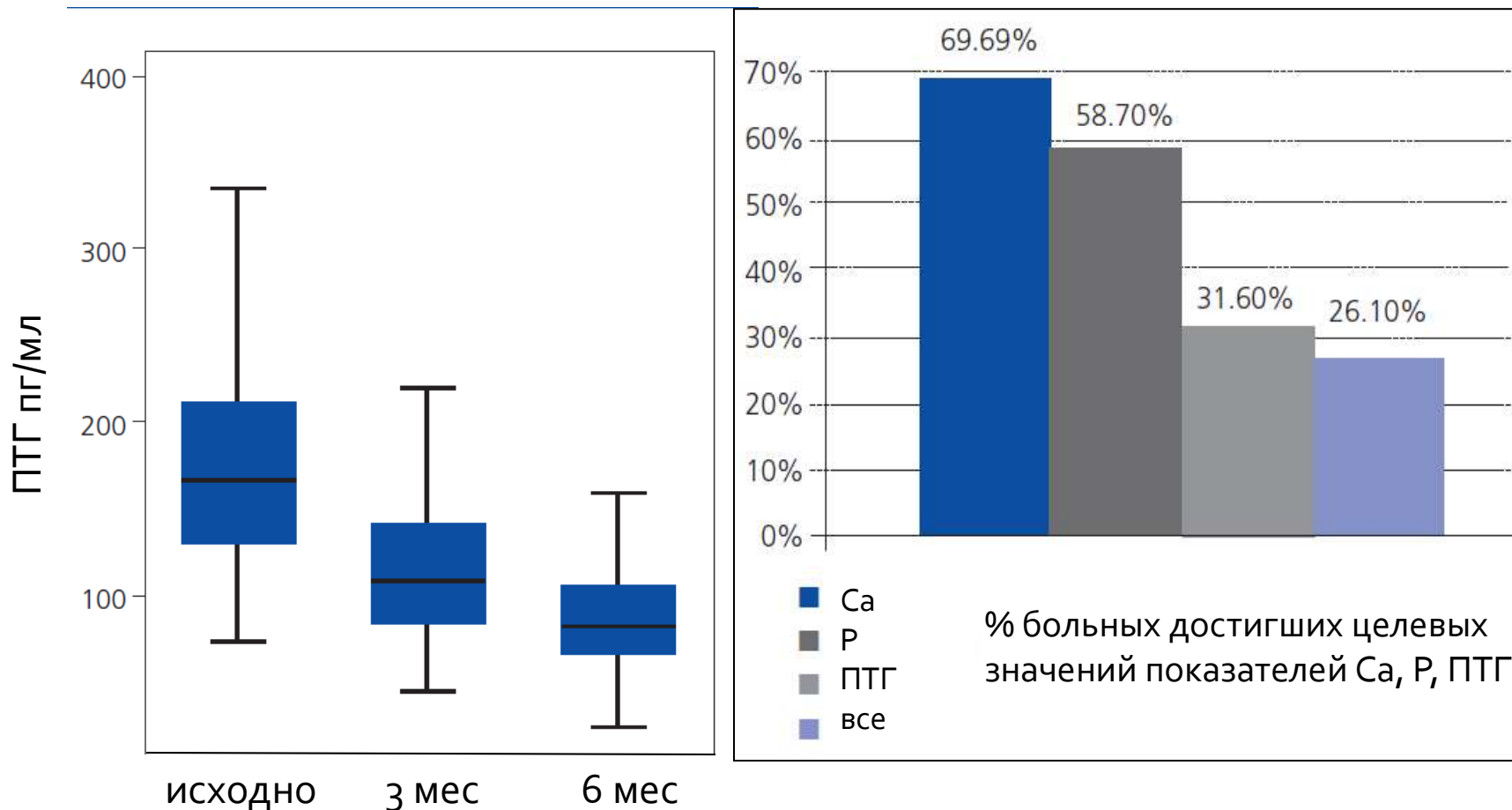


No. at risk	0	1	2	3	4
Control	989	538	323	198	115
Calcitriol	429	305	185	79	42



No. at risk	0	1	2	3	4
Control	989	485	254	147	76
Calcitriol	429	280	144	51	22

# Эффективность парикальцитола на додиализных стадиях



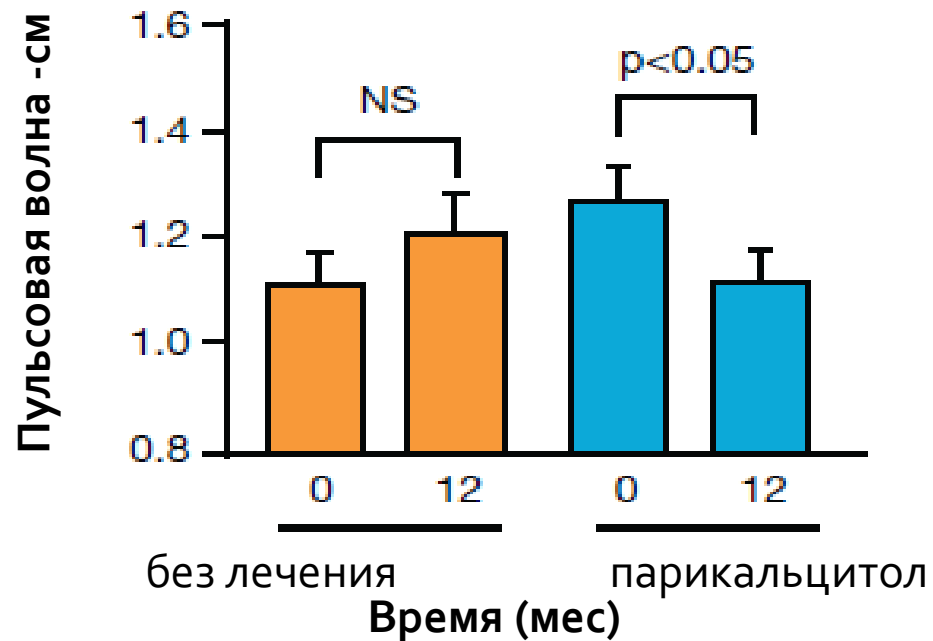
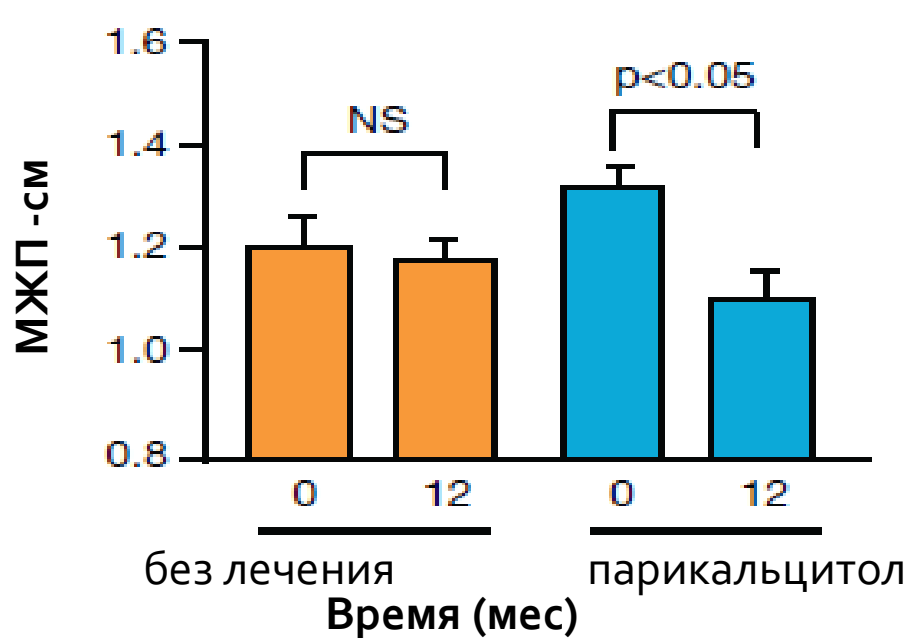
92 больных с ХБП 3 и 4 ст  
ПТГ > 70 пг/мл на 3 ст  
ПТГ > 110 пг/мл на 4 ст

Доза парикальцитола:  
1мкг/сут при ПТГ < 500 пг/мл  
2 мкг/сут при ПТГ > 500 пг/сут

Наблюдение 6 мес  
У 70,6% больных уровень ПТГ  
снизился > 30%

Эпизоды гиперкальциемии  
(Ca > 2,55 ммоль/л)  
1 больной на визите 3 мес  
4 больных на визите 6 мес

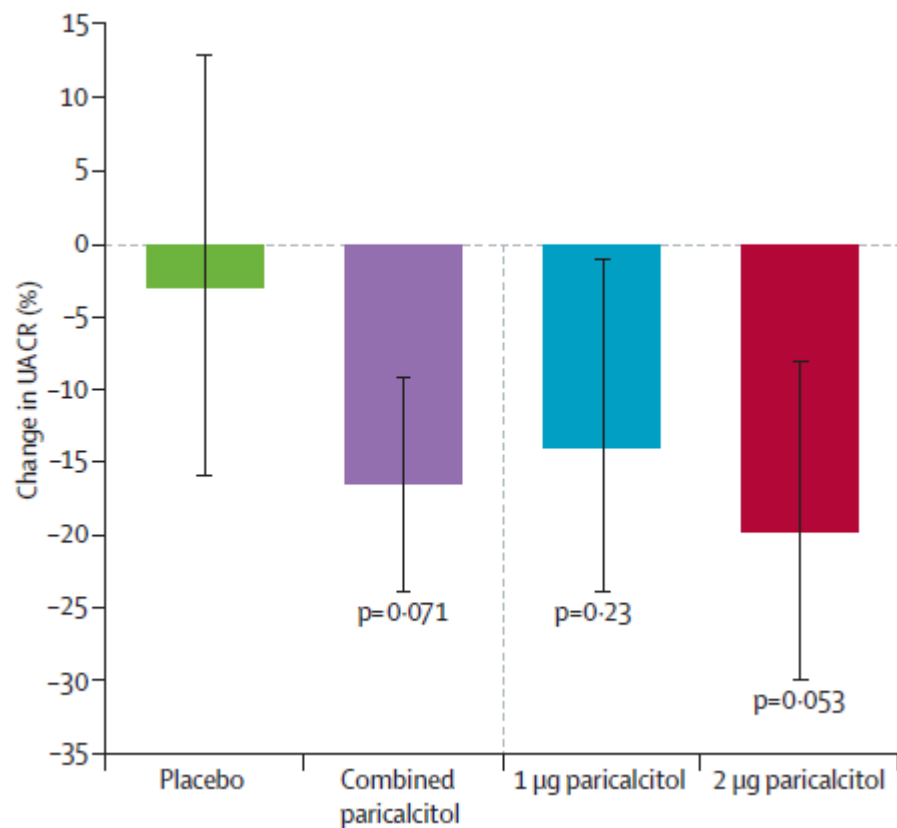
# Влияние парикальцитола на гипертрофию миокарда левого желудочка и на СС исходы (по данным РКИ)



1. **Bodyak et al. (2007)** – исследование в небольшой группе диализных больных
2. **Yakupoglu U et al. (2010)** – сравнение влияния парикальцитола и кальцитриола на МЖП и ПВ: парикальцитол уменьшал ГЛЖ, а кальцитриол – нет.
3. **PRIMO (2008-2010)**: парикальцитол уменьшает ГЛЖ и снижает маркеры воспаления, связанные с ССЗ
4. **Teng M et al. (2005, 2006)**: парикальцитол более эффективен, чем кальцитриол в уменьшении СС исходов у больных с ХБП 3-5 ст

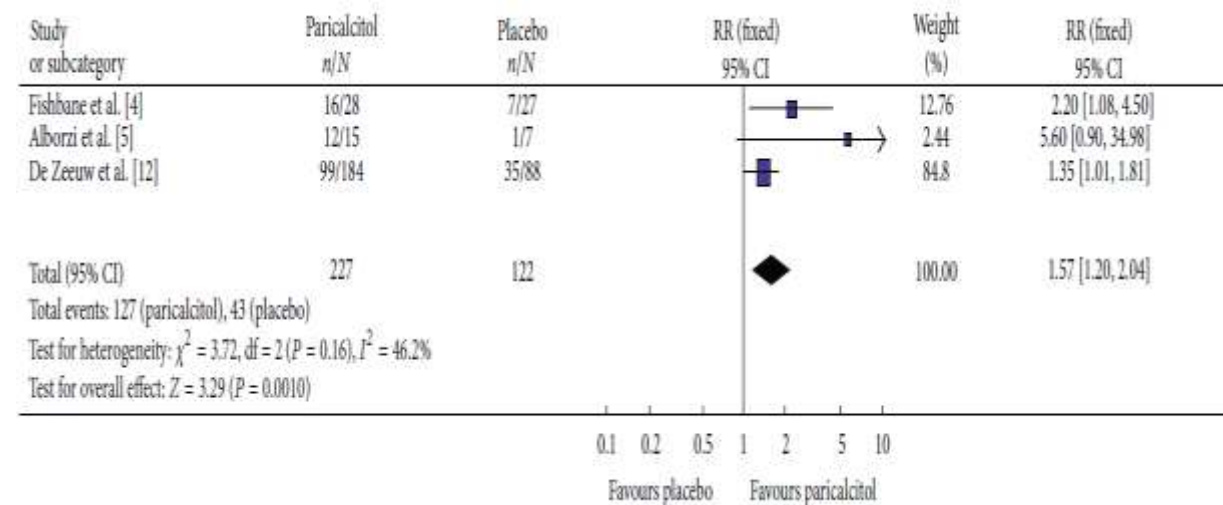
# Антипротеинурическое действие парикальцитола

VITAL – снижение ПУ на фоне лечения ПК  
281 больной с СД 2 и ХБП 3б



*D de Zeeuw et al, Lancet 2010; 376: 1543–51*

Метаанализ антипротеинурического действия ПК



*T.Han et al, Biomed Research Int 2013*

Вывод: больным с ПУ и ВГПТ предпочтительнее назначение ПК

**ВДРА имеют двойное влияние на кальцификацию:**

- Усиление кальцификации вследствие повышения уровня Са и Р, СахР **при использовании высоких доз** в условиях действия дополнительных факторов кальцификации (гиперфосфатемия, хроническое воспаление, снижение уровня ингибиторов кальцификации)

- Уменьшение кальцификации **при использовании умеренных доз** и коррекции гиперфосфатемии

**Целесообразно раннее назначение ВДРА под контролем уровней Са, Р, ПТГ и 25(OH)D**

**Холекальциферол 800 мг/сут**

**Альфакальцидол 0,25 – 0,5 – 0,75 мкг/сут**

**Парикальцитол 1мкг/через день – 1мкг/сут – 2 мкг/сут**

**При исходно нормально-высоких (2,45-2,5 ммоль/л) или повышенных уровнях Са и/или Р, наличии СД 2, ПУ > 1г/сут - целесообразно отдать предпочтение парикальцитолу**

# Спасибо за внимание!

Даже самую простую задачу можно сделать невыполнимой, если провести достаточное количество совещаний.

Atkritka.com



## Пора переходить к делу!