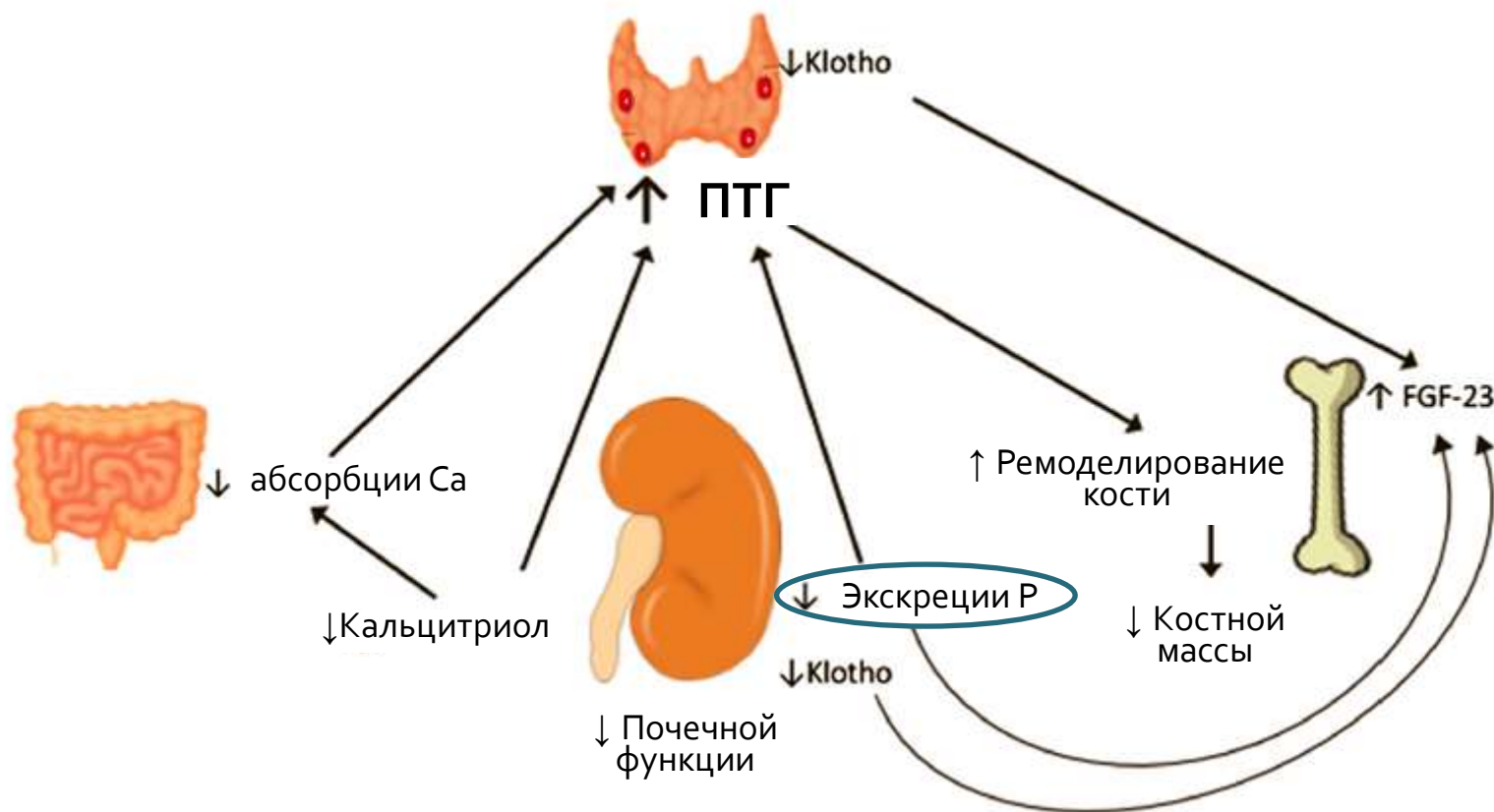




# Комплексный подход и персонализация в лечении гиперфосфатемии

Вишневский К.А.

# Лечение гиперфосфатемии в комплексе терапии МКН-ХБП



# Основные точки опоры: Рекомендации KDIGO 2017

- 4.1.1: Лечение ККН-ХБП должно основываться на последовательных оценках уровней **фосфата, кальция и ПТГ**, рассматриваемых вместе (нет оценки)
- 4.1.2: Мы предлагаем снизить повышенный уровень фосфатов до нормальных значений (Класс 2C)
- 4.1.5: Решения должны основываться на последовательных оценках прогрессирования заболевания и уровня фосфора (нет оценки)
- 4.1.8: Мы предлагаем использовать препараты для лечения гиперкальциемии при лечении гиперкальциемии (Класс 2C)
- 4.1.3: Мы предлагаем использовать препараты для лечения гиперкальциемии
- 4.1.6: Мы предлагаем ограничить дозу фосфатсвязывающих препаратов (ФСП) на основе кальция у взрослых, получающих ФСП (класс 2B)
- 4.2.3: Мы рекомендуем поддерживать уровни иПТГ в диапазоне примерно от 2 до 9 раз выше верхнего диапазона нормы (класс 2C)
- 4.2.4: У пациентов, нуждающихся в терапии, снижающей ПТГ, мы предлагаем кальцимитетики, кальцитриол или аналоги витамина D, или комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогами витамина D (класс 2B)

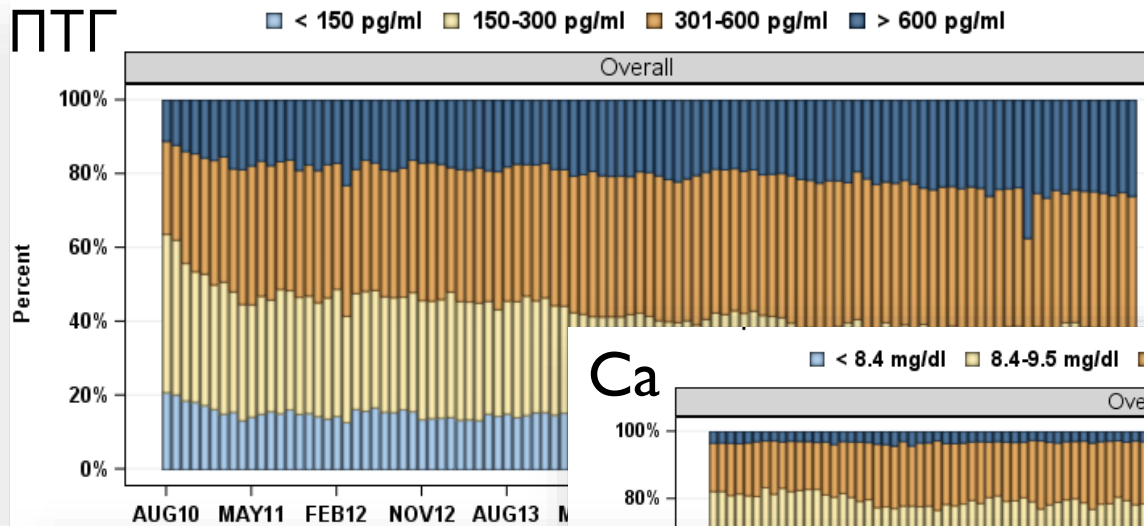
ПТГ: 130-585 пг/мл

Фосфаты: 0,87-1,45 ммоль/л

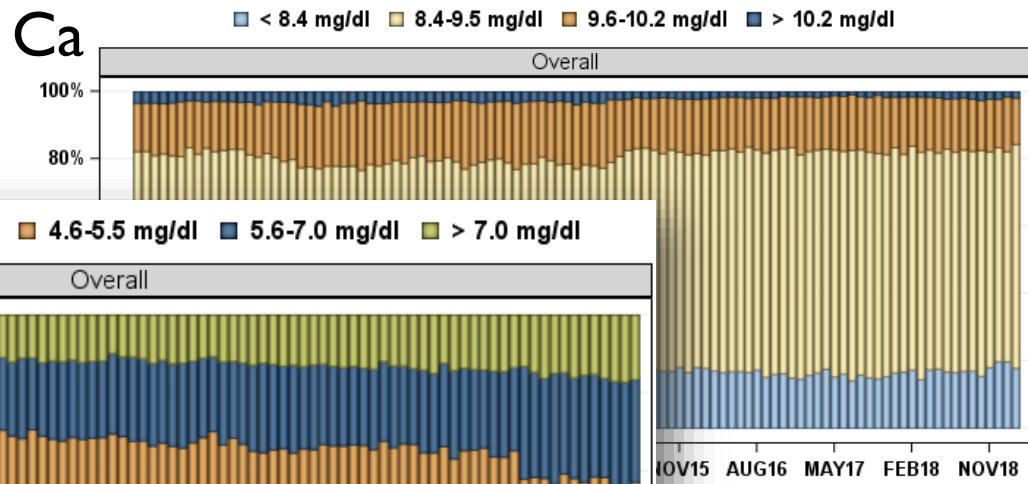
Кальций: 2,15-2,6 ммоль/л

# Соблюдение рекомендаций

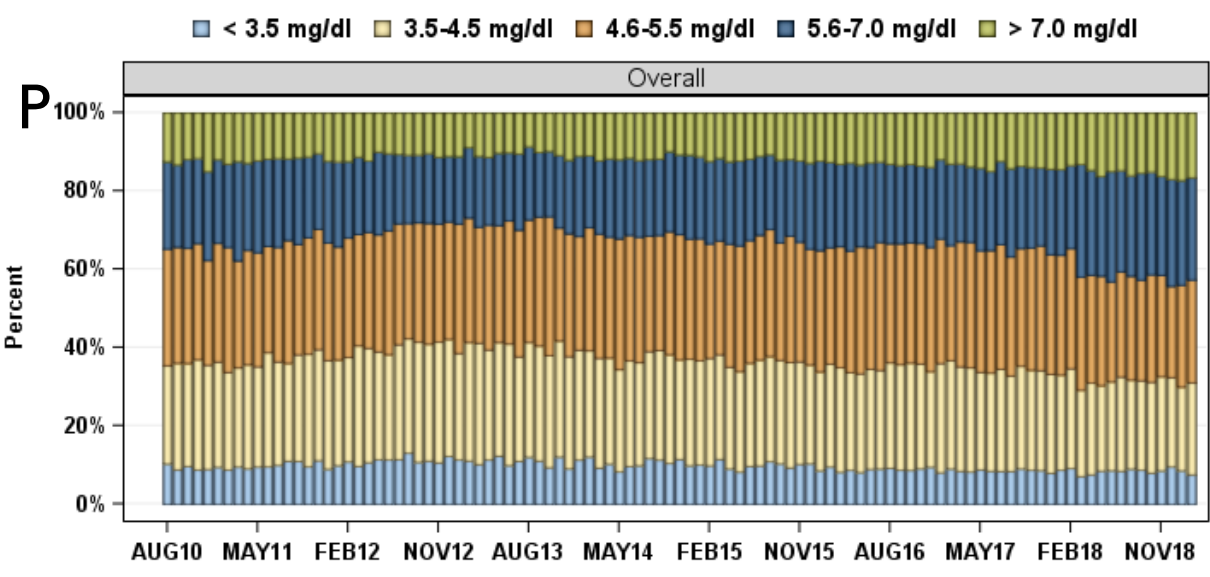
**ПТГ**



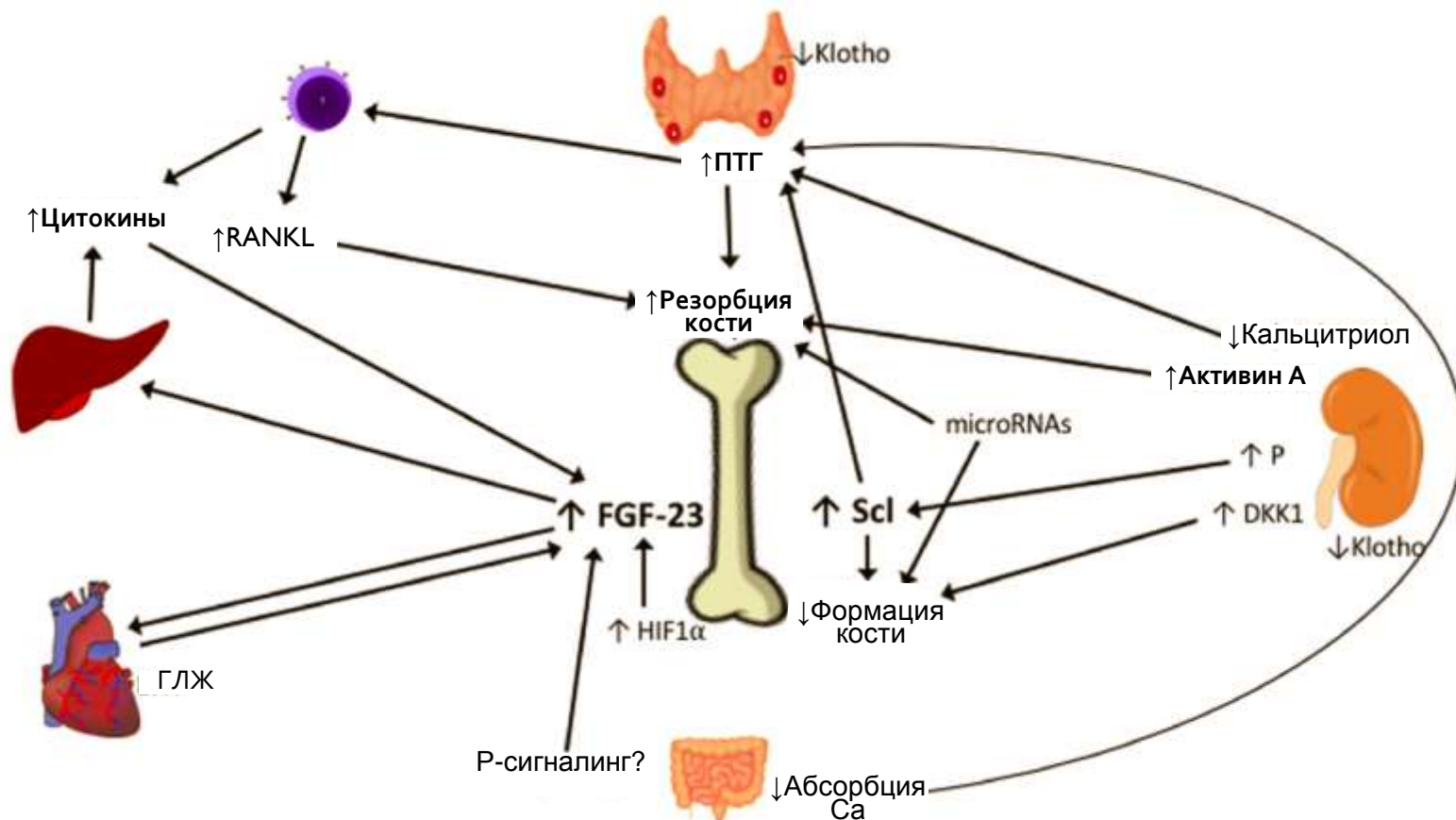
**Ca**



**P**



# Патофизиология МКН-ХБП: дополнительные факторы



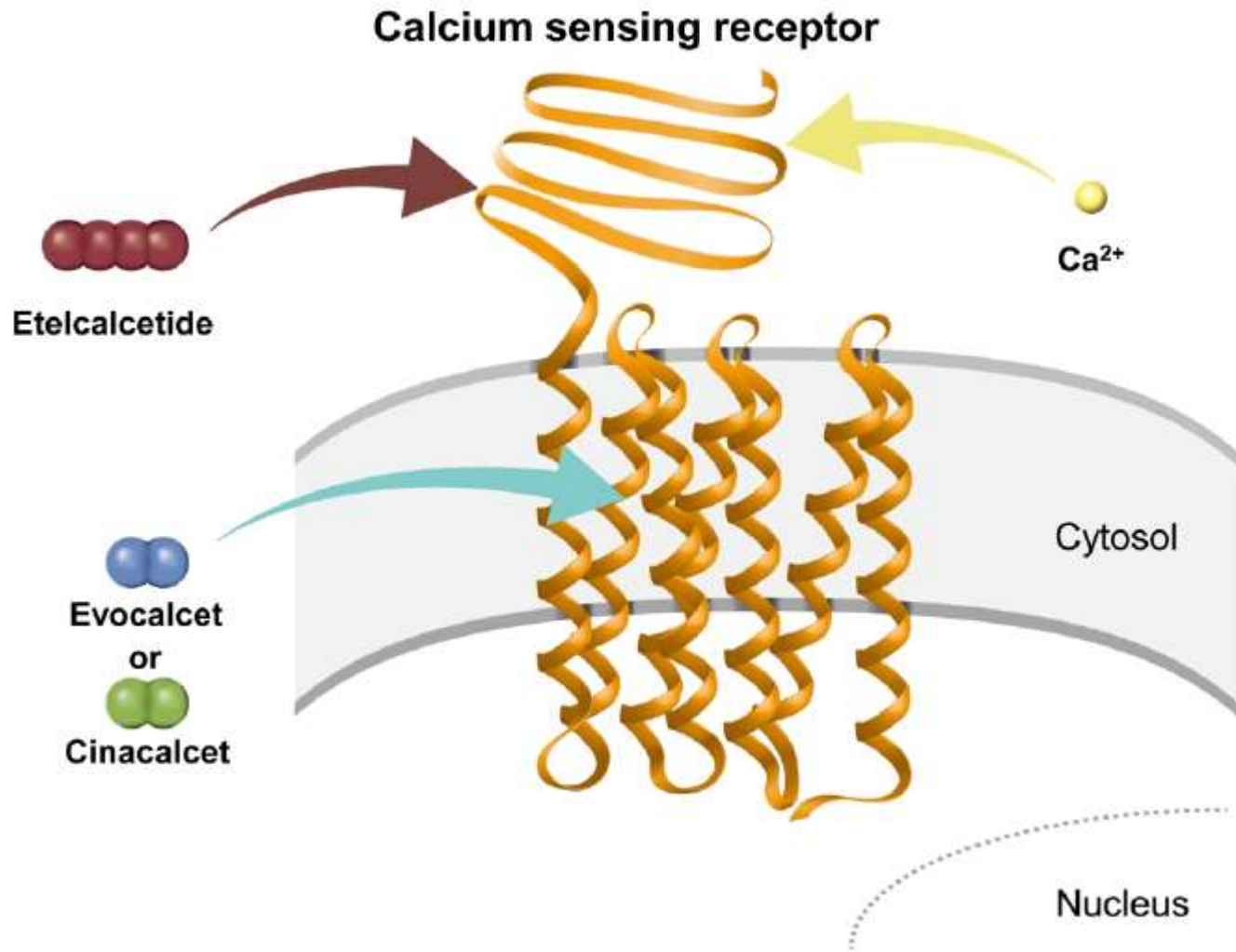
RANKL - receptor activator of nuclear factor B ligand  
FGF-23 – fibroblast growth factor 23  
DKK1 – Dickkopf-related protein 1  
Scl – sclerostin  
HIF-1 $\alpha$  – hypoxia-inducible factor

# Осмысленный выбор терапии МХН-ХБП





# Кальцимитетики

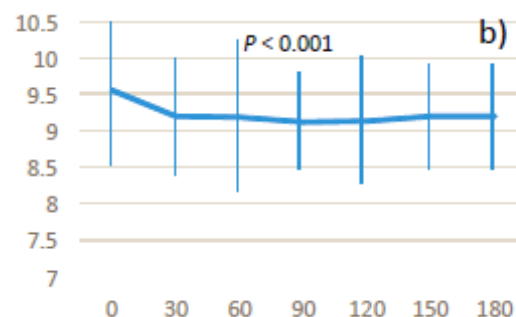
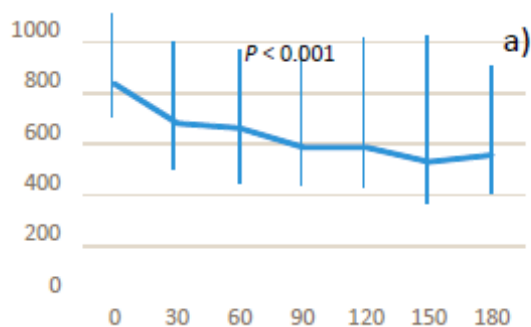


# Этелкальцитид в реальной клинической практике

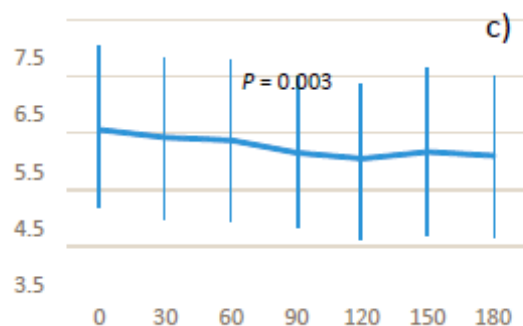
иПТГ (пг/мл)

n = 168

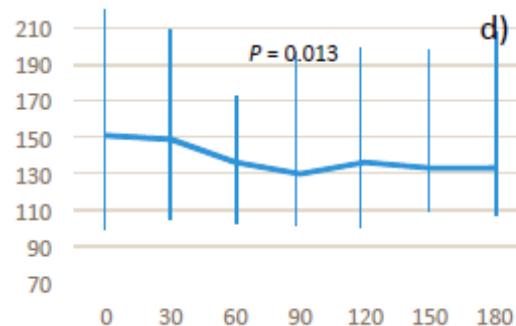
Ca (мЭк/л)



P (мг/дл)



ЩФ (МЕ/л)

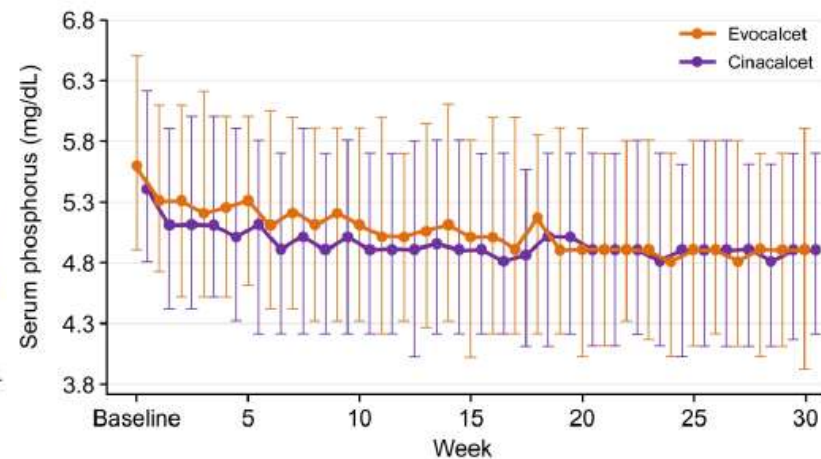
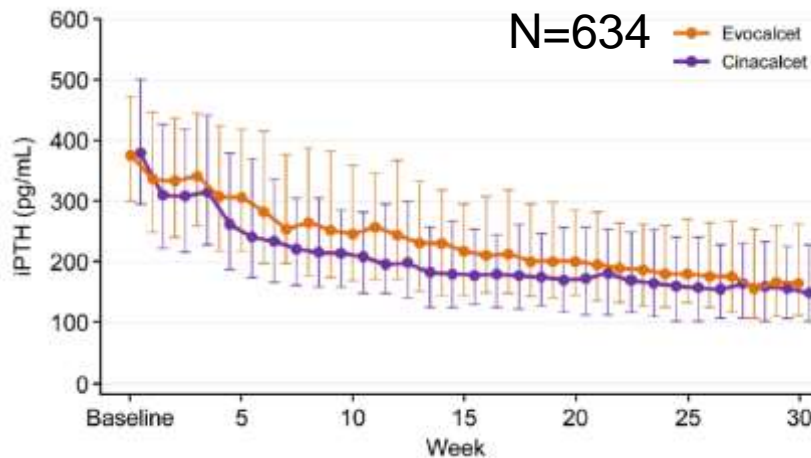


+ абсолютный комплаенс



# Эвокалцет: следующий шаг в развитии кальцимитетиков

- Эквивалентная с цинакалцетом эффективность при более низкой клинической дозе
- Улучшенная биодоступность



Целевой ПТГ=60–240 пг/мл

# Эвокалцет: меньшее число побочных эффектов по сравнению с цинакалцетом

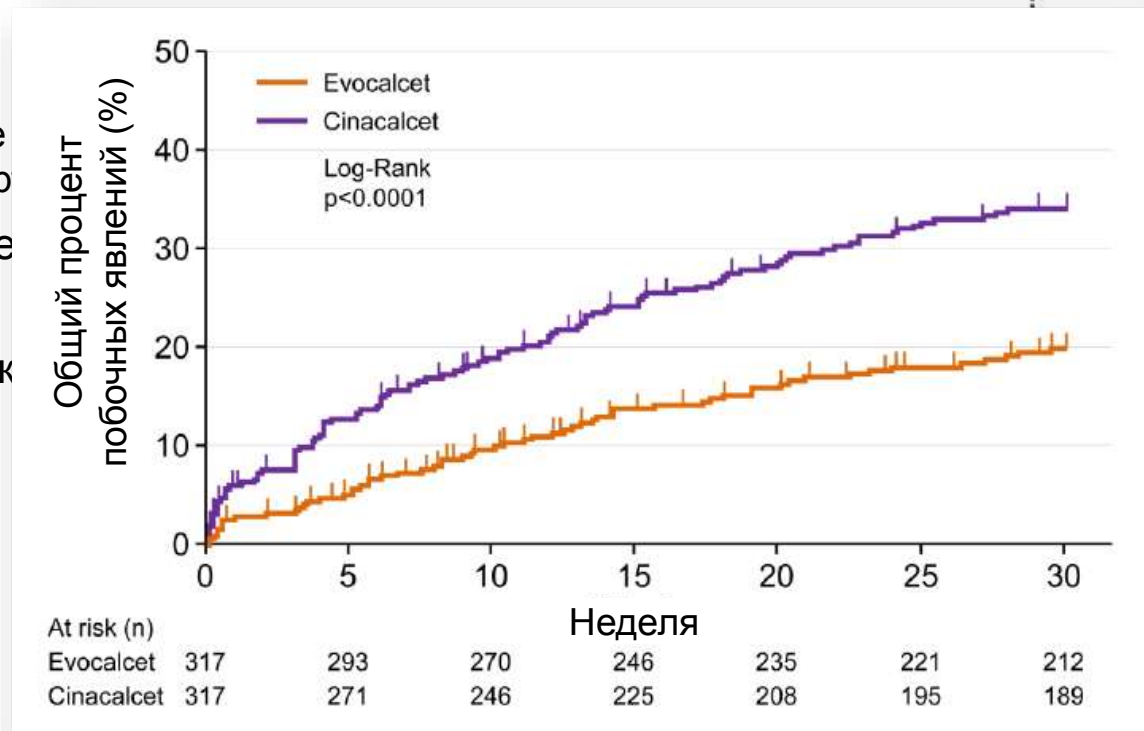
Побочное действие	%	(95%ДИ)	Лидирует эвокалцет	Лидирует цинакалцет
Эффект на ЖКТ	-14.2	(-20.9, -7.5)	■	
Тошнота	-6.9	(-11.7, -2.2)	■	

Рвота

Ощущение дискомфорта

Снижение аппетита

Вздутие живота



# Кальцимитетики: есть выбор

	Эвокалцет	Цинакалцет	Этелкальцитид
Формула	$C_{24}H_{26}N_2O_2$	$C_{22}H_{23}F_3N$	$C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2$
Молекулярная масса	374 Da	394 Da	1048 Da
Механизм действия на рецепторы Ca	Аллостерический модулятор	Аллостерический модулятор	Аллостерический модулятор и прямой агонист
Локус воздействия на рецепторы Ca	Трансмембранный домен	Трансмембранный домен	Внеклеточный домен
Способ назначения	Ежедневно, п/о	Ежедневно, п/о	3 раза в неделю, в/в после ГД

# Витамин Д

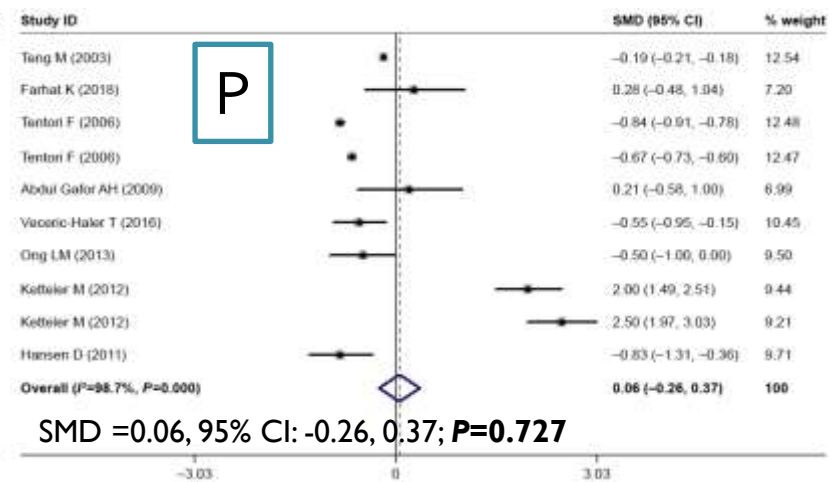
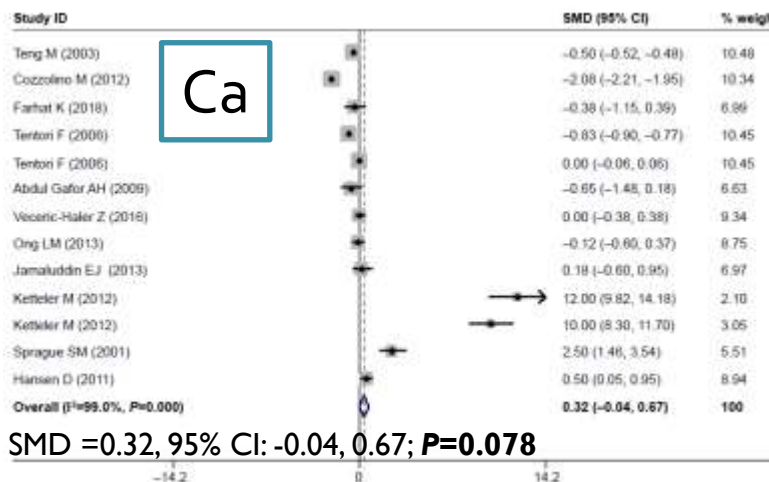
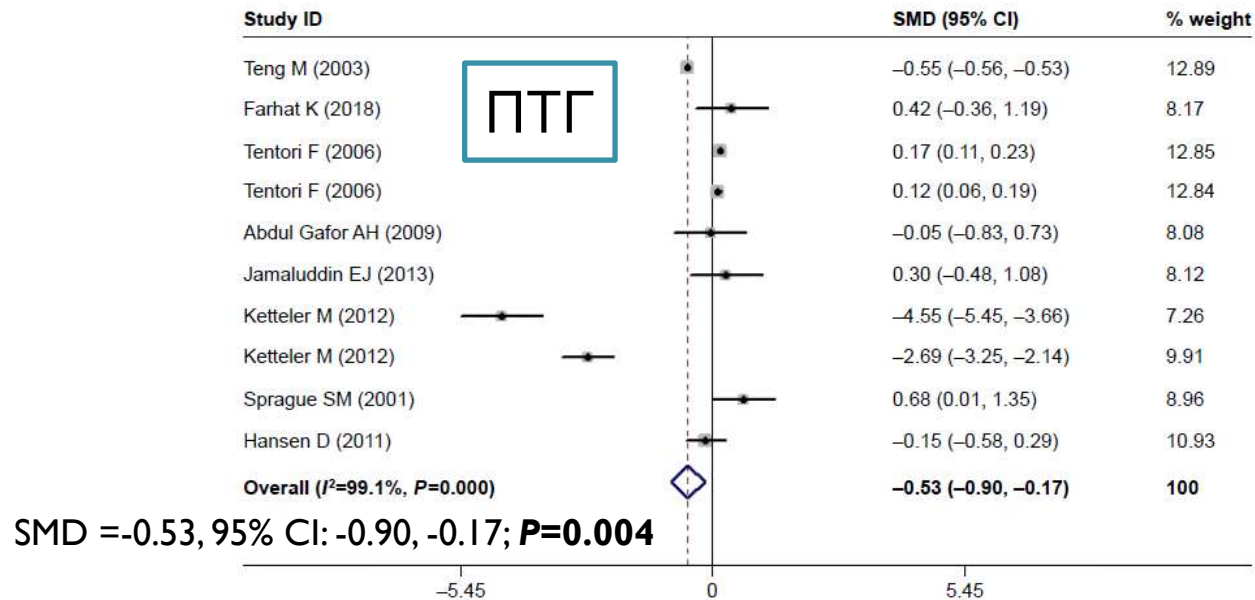


# Фундамент терапии МКН-ХБП: витамины Д

ХБП-специфичный эффект	Свидетельства эффекта на основании исследований:	
	Эргокальциферол/ Холекальциферол/ Кальцифедиол или 25(OH)D	Активная форма витамина D (Кальцитриол, Парикальцитол) или 1,25(OH) <sub>2</sub> D
Снижение ПТГ	Ritter (2006)B Kandula (2011)M Sprague (2016)R	Coyne (2006)R Coyne (2014)R Thadhani (2012)R
Положительное действие на костную и мышечную ткань	Theodoratou (2014)M Bischoff-Ferrari (2006)M	van Driel (2006)M
Снижение протеинурии	Melamed (2009)O	de Zeeuw (2010)R Cheng (2012)M
Уменьшение прогрессии ХБП	Melamed (2009)O	-
Снижение частоты кардиологических осложнений	Robinson-Cohen (2013)O	-
Смертность от всех причин	Afzal (2014)O Melamed (2008)O	Kalantar-Zadeh (2011)O

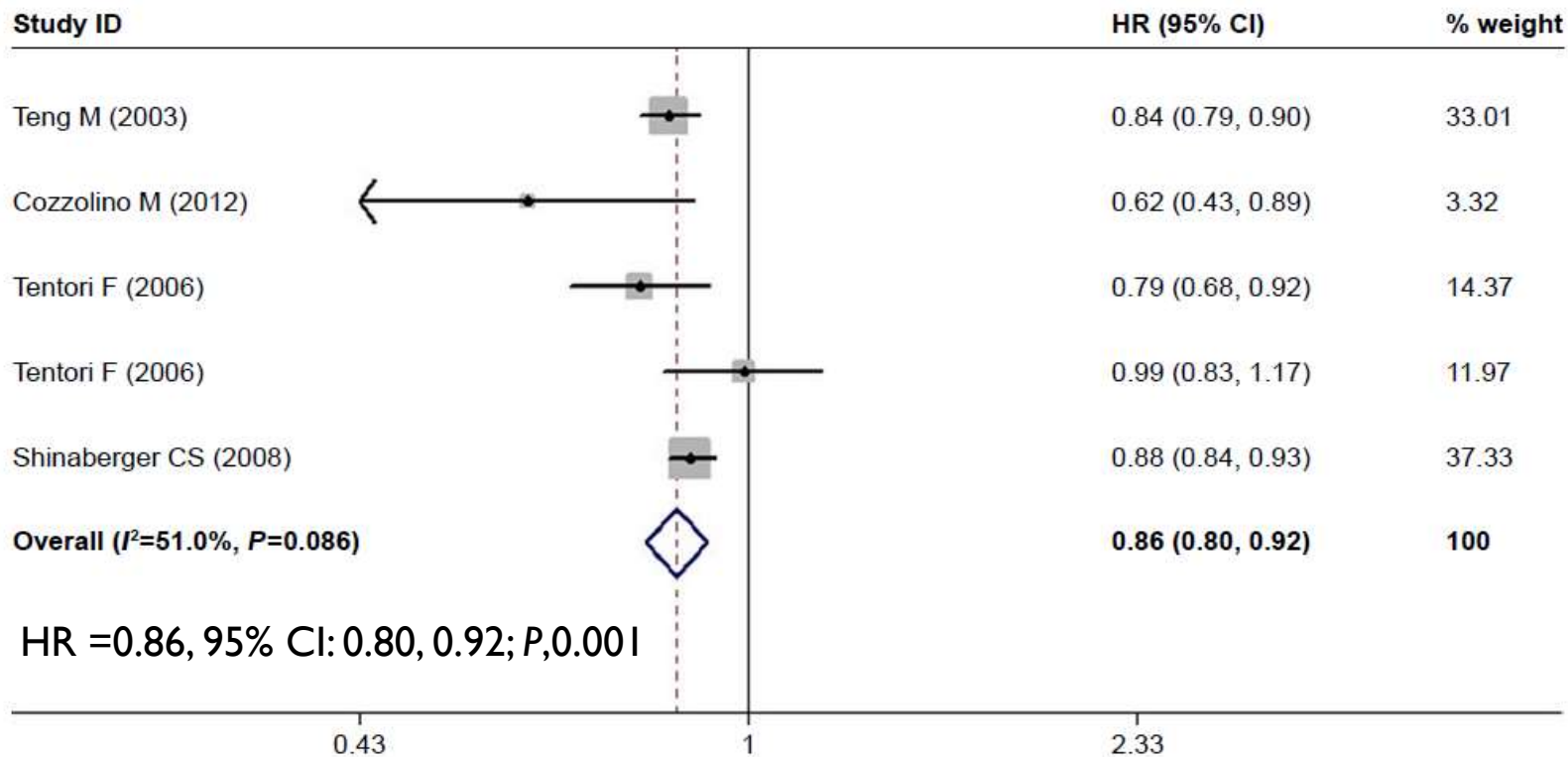
R – рандомизированное контролируемое  
 B – фундаментальное научное  
 O – наблюдательное  
 M – мета-анализ

# Эффективность парикальцитола в сравнении с кальцитриолом





# Выживаемость: парикальцитол vs кальцитриол

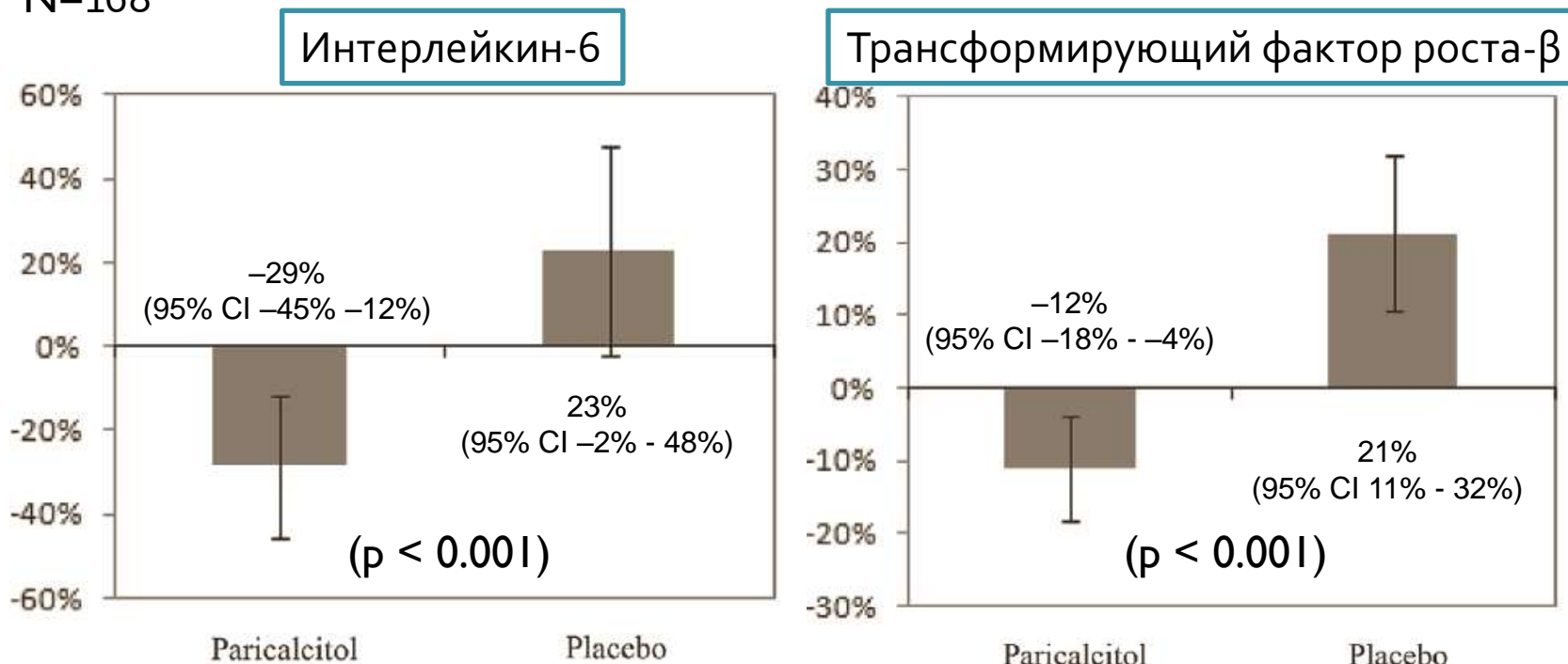


Liu Y et al. Drug Des Devel Ther. 2019 Mar 28;13:999-1009.

+ абсолютный комплаенс в/в формы

# Парикальцитол у пациентов после АТПП: снижение выраженности воспаления

N=168



Oblak M et al. Clin Nephrol. 2017 Supplement 1;88(13):119-125.

Обсуждается новое показание к назначению парикальцитола:  
профилактика и лечение ВГПТ у пациенты после АТПП

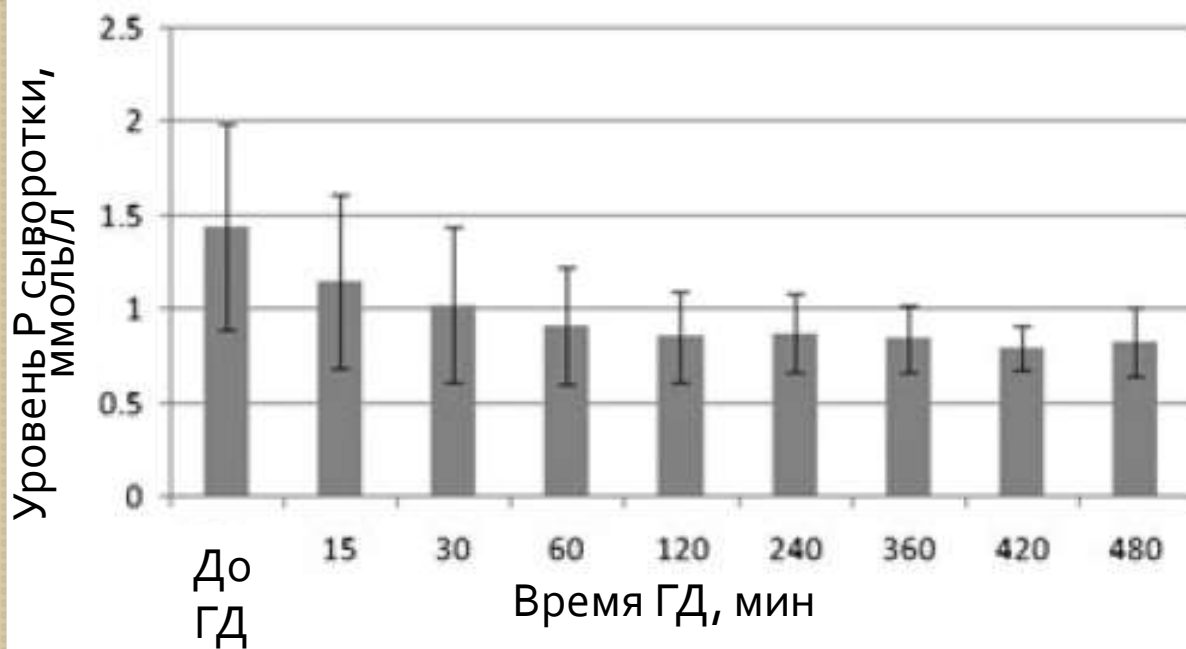
# Φοσφορ



# Борьба с гиперфосфатемией: комплексный подход



# Удаление фосфатов при продленном ночном ГД



Общая масса удаленных фосфатов за 8 часов = **5195 ± 1898 мг**

# Соблюдение диеты – трудная задача

Поступление P у пациента 70 кг при соблюдении диеты (белок 1,2 г/кг веса – отношение фосфор/протеин 10 мг/г), кишечная абсорбция 65%	
В день	В неделю
546 мг	3822 мг
Удаление P за стандартную 4-х часовую процедуру ГД	
За процедуру	В неделю
800-1000 мг	2400-3000 мг
Баланс P	
+ 117 мг/день	+ 822 мг/неделя



## Запретные продукты

Орехи		Твердые сыры	
Желток		Пастообразные сыры	
Шоколад		Пищевые продукты с консервантами	

Биодоступность до 90%

Phosphoric acid	E 338	Polyphosphate	E 450
Sodium orthophosphate	E 339	Calcium diphosphate	E 540
Potassium orthophosphate	E 340	Sodium aluminum phosphate	E 541
Calcium orthophosphate	E 341	Calcium polyphosphates	E 544
Magnesium phosphate	E 343	Ammonium polyphosphates	E 545

Сухое молоко  
Соусы  
Супы и бульоны  
Плавленый сыр  
Мороженное, десерты  
Картофельная мука  
Вареная ветчина  
Консервированное мясо  
Вареная колбаса  
Какао  
Продукты с шоколадом

Напитки (Кока-Кола и тд)  
Продукты переработки фруктов



# ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ О ГИПЕРФОСФАТЕМИИ?

Руководство для пациентов на диализе

# Эволюция Р-связывающих препаратов

На основе  
алюминия

1970

На основе  
кальция

1990

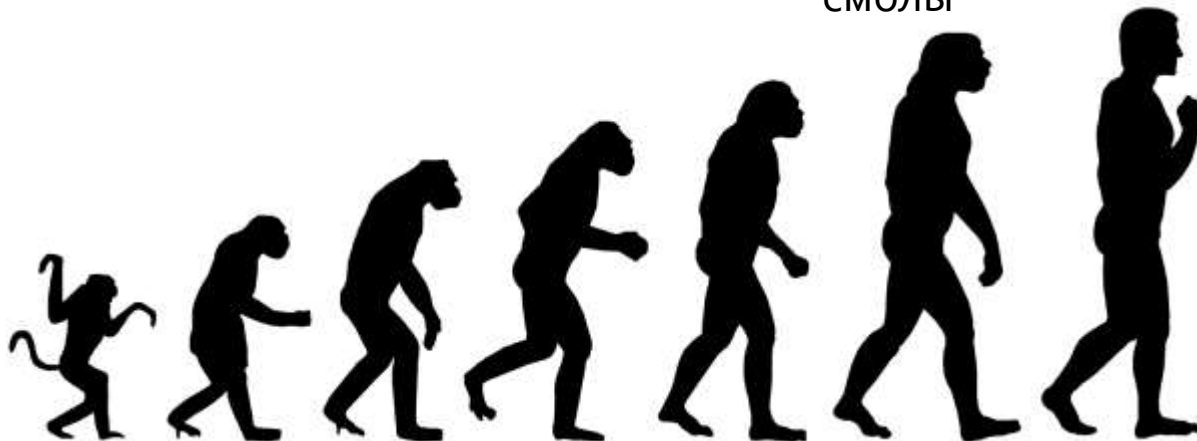
На основе  
железа

2010

На основе  
магния

- На основе  
лантана

- Ионообменные  
СМОЛЫ

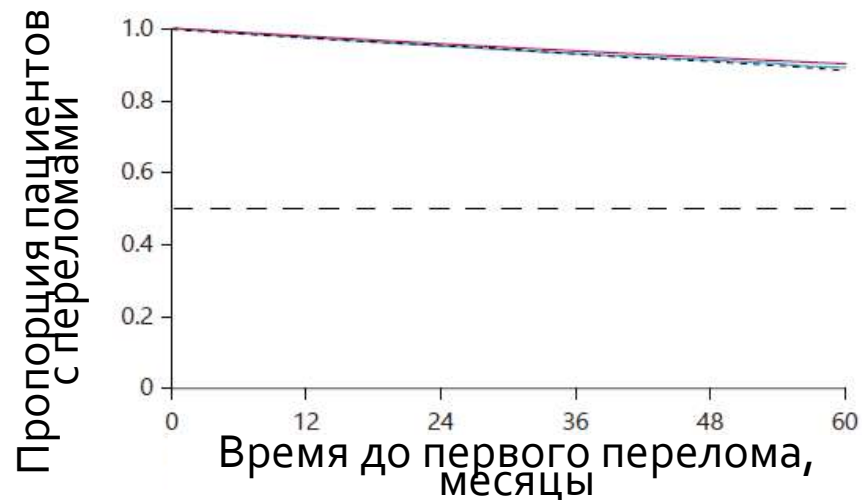
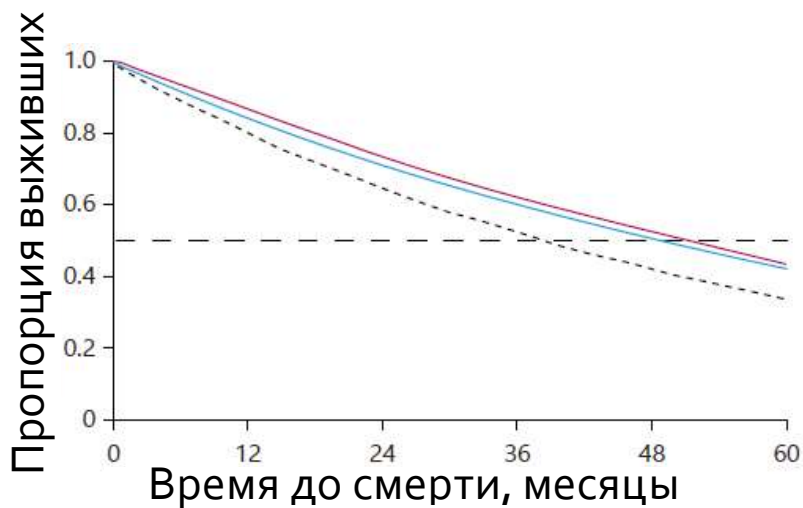


# Критерии «идеального» P-связывающего препарата

	Эффективность	Медикаментозная нагрузка	Плейотропные эффекты	Аккумуляция	Стоимость
Алюминий	Да	Низкая	Нет	Да	Низкая
Кальций Ац/Карб	Да	Высокая	Нет	Да	Низкая
Севеламер	Да	Высокая	Да	Нет	Высокая
Лантан	Да	Низкая	Нет	Возможна	Высокая
Ca-Mg	Да	Высокая	Нет	Возможна	Низкая
Fe-цитрат	Да	Высокая	Нет	Да	Высокая
Fe-Оксигидроксид	Да	Низкая	Нет	Нет	Высокая

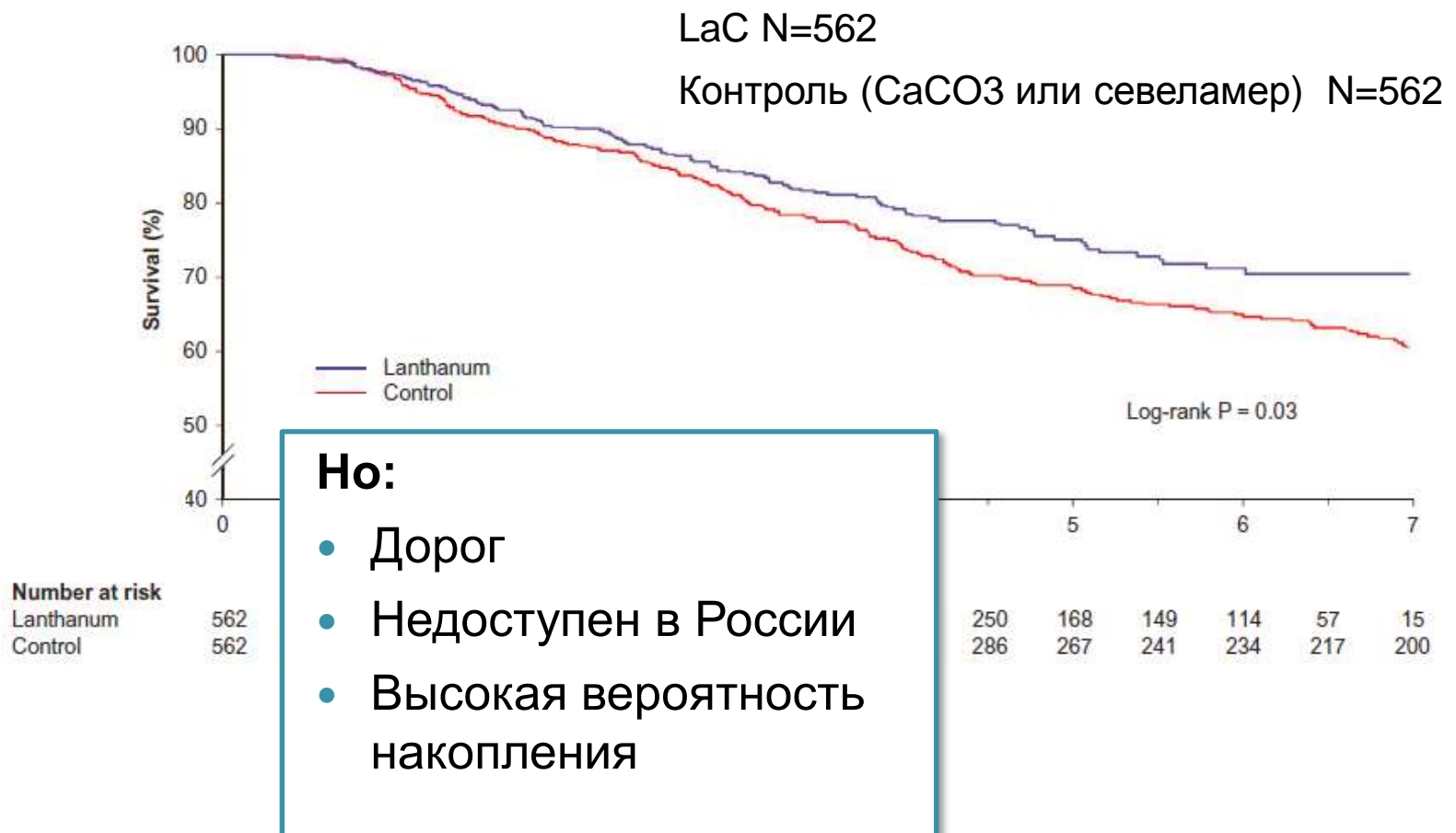
Адаптировано из: Floege J. J Nephrol. 2016 Jun;29(3):329-340.

# Применение карбоната лантана не приводит к увеличению рисков в США



	HR	95%CI	P
Смертность	0,94	0,88-1,01	0,078
Переломы	0,86	0,71-1,05	0,130

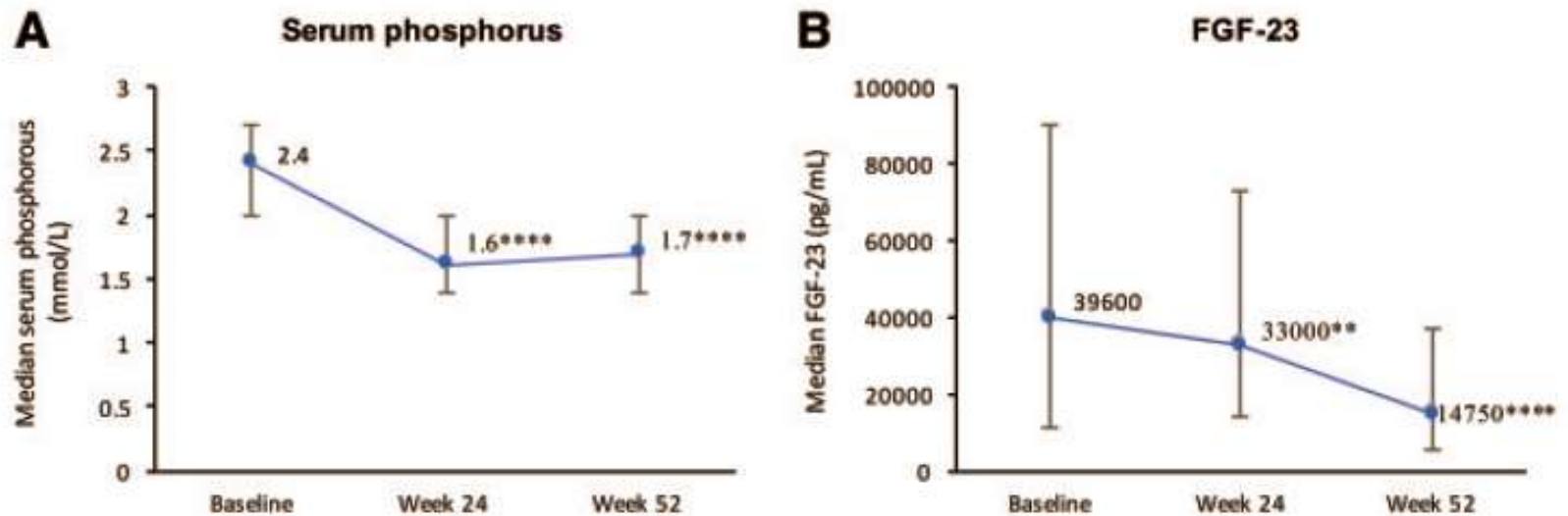
# ...и способствует снижению рисков в Японии





# Вельфоро и севеламер: влияние на фосфаты и FGF-23

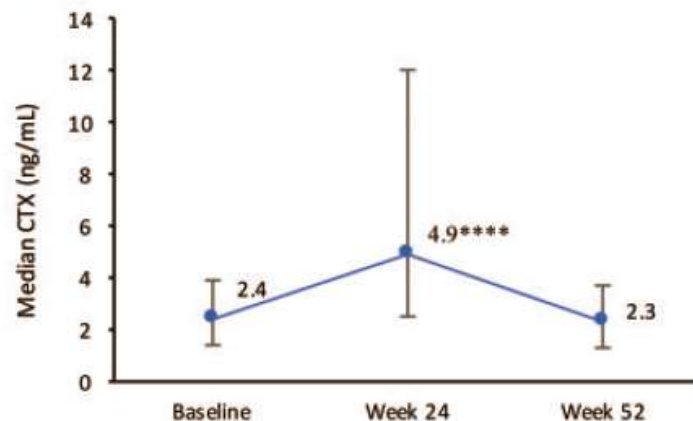
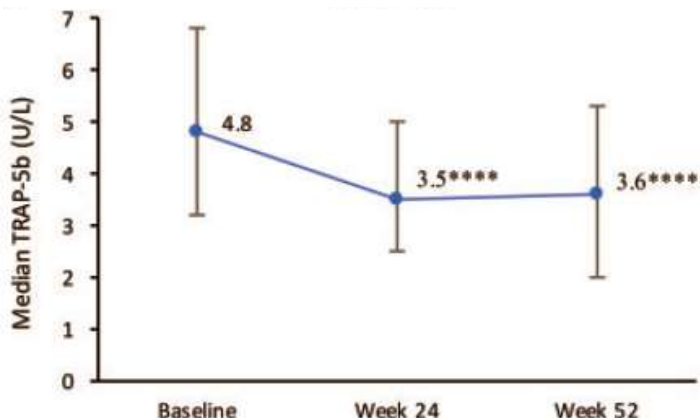
- n=1059 (Вельфоро n=710, Севеламер n=349)



- Дозы:
  - Вельфоро 1-3 г/день
  - Севеламер 2,4-14,4 г/день

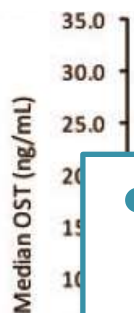
# Вельфоро и севеламер: влияние на маркеры метаболизма кости

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза С-телопептид коллагена типа 1



Остеокальцин

Костно-специфическая щелочная фосфатаза



- Дозы:

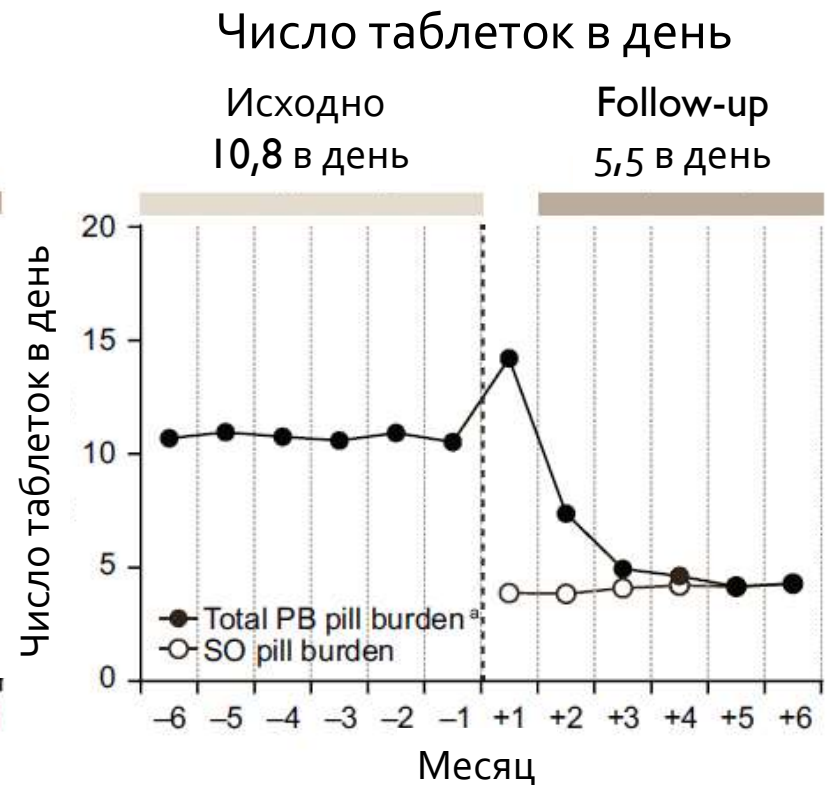
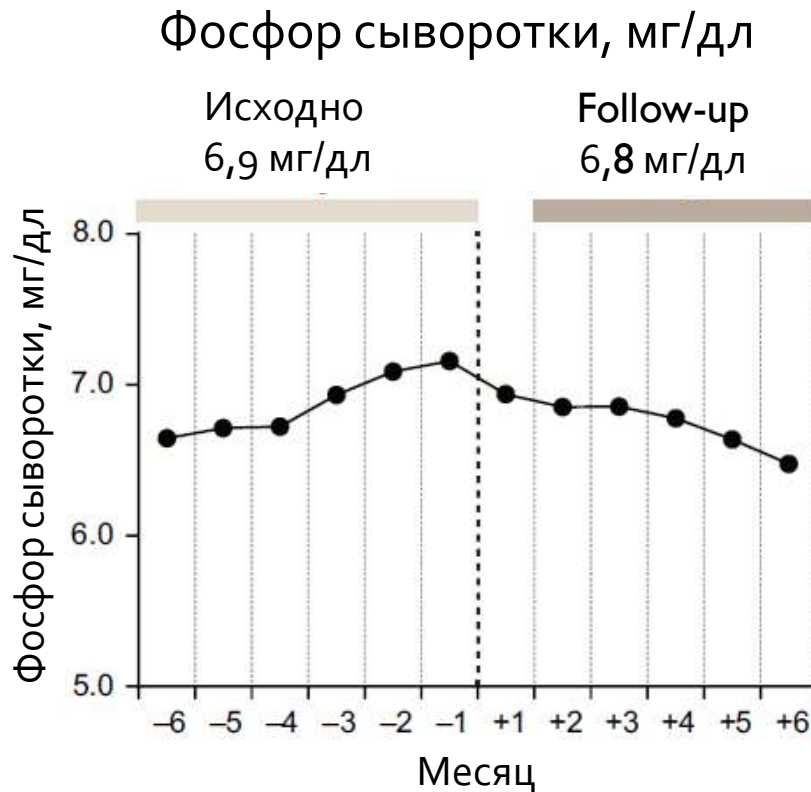
- Вельфоро 1-3 г/день
- Севеламер 2,4-14,4 г/день

Резорбция

Формирование

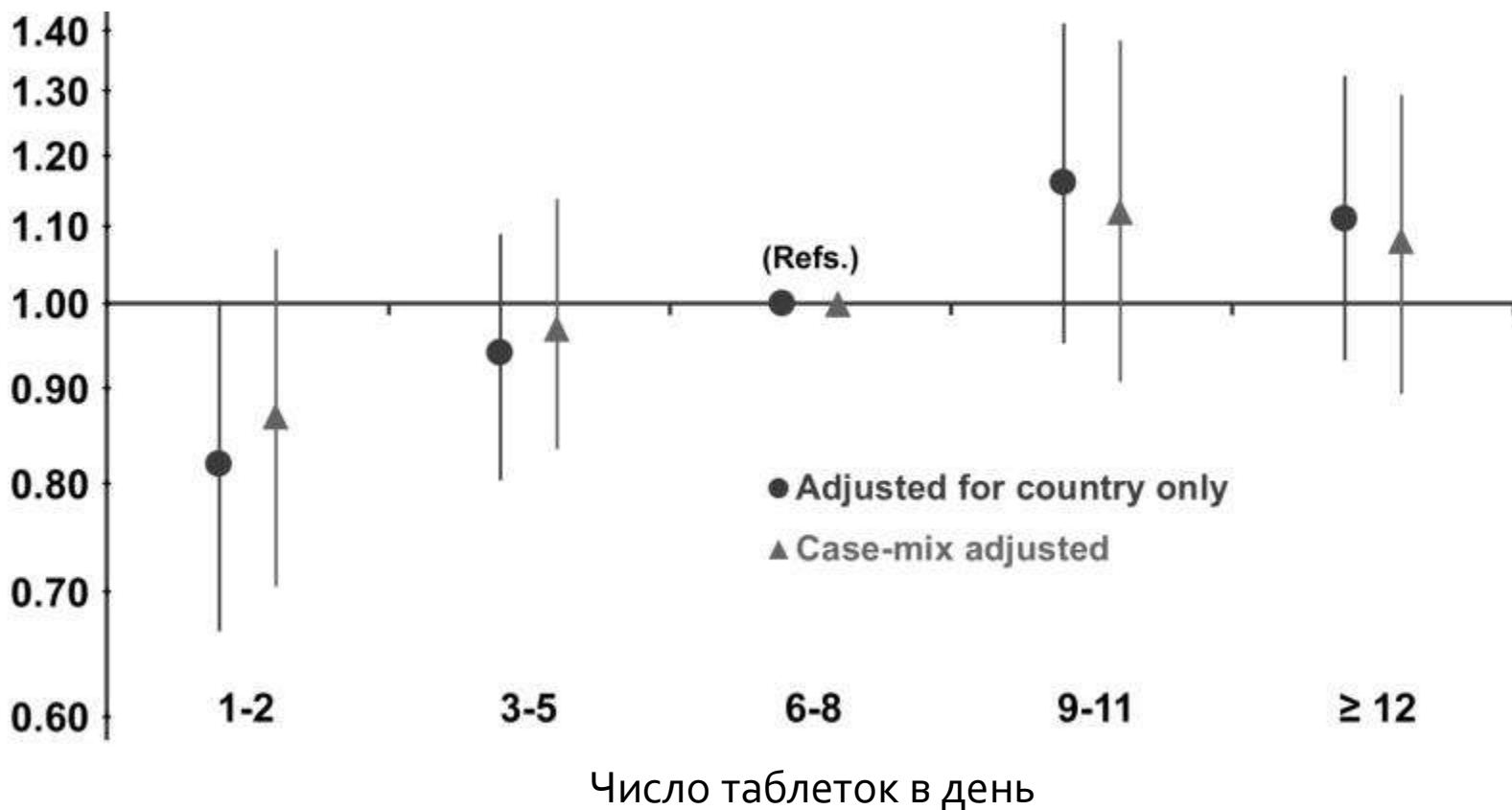
# Снижение медикаментозной нагрузки на фоне терапии вельфоро

N=490

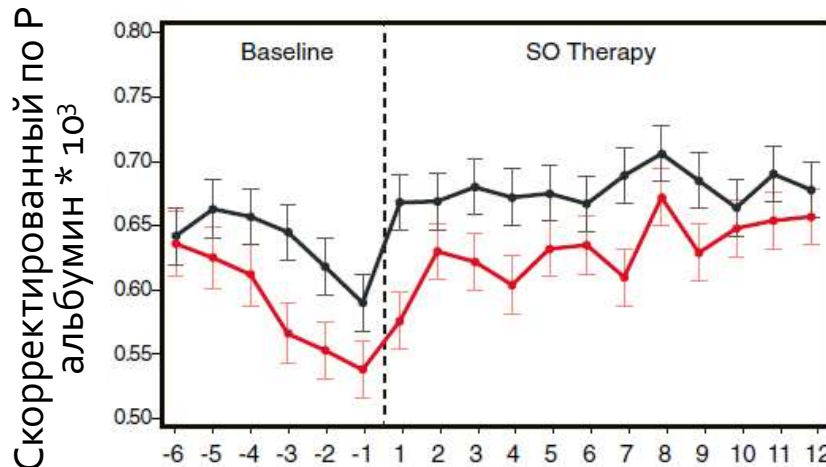
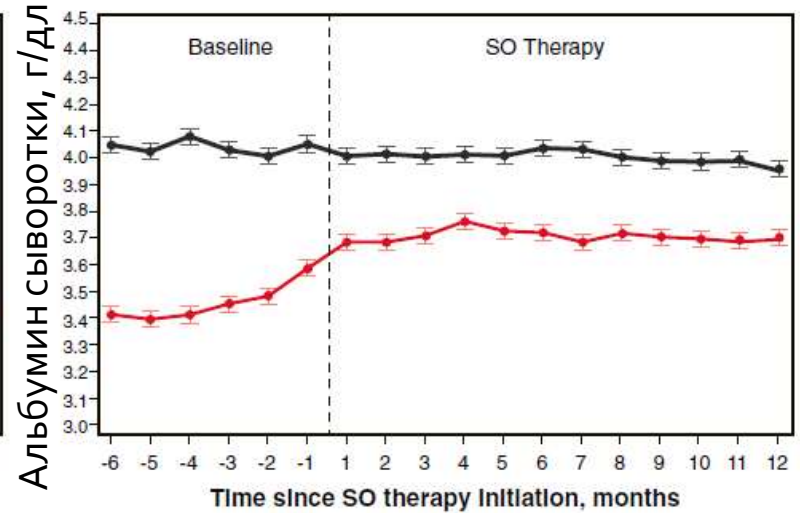
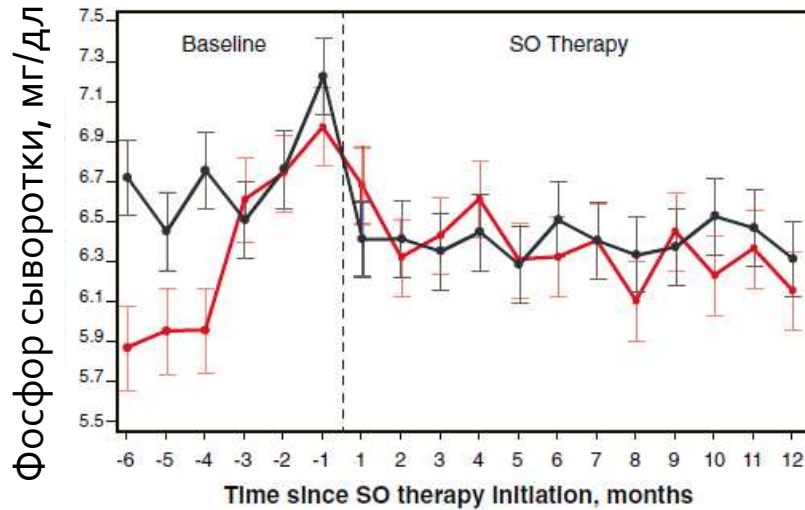


# Важность снижения медикаментозной нагрузки

Общее отношение шансов (OR 95%CI) более частого пропуска приема медикаментов



# Лучший контроль фосфатов на фоне терапии вельфоро = лучший нутриционный статус



- Больные с нормаАльб
- Больные с гипоАльб

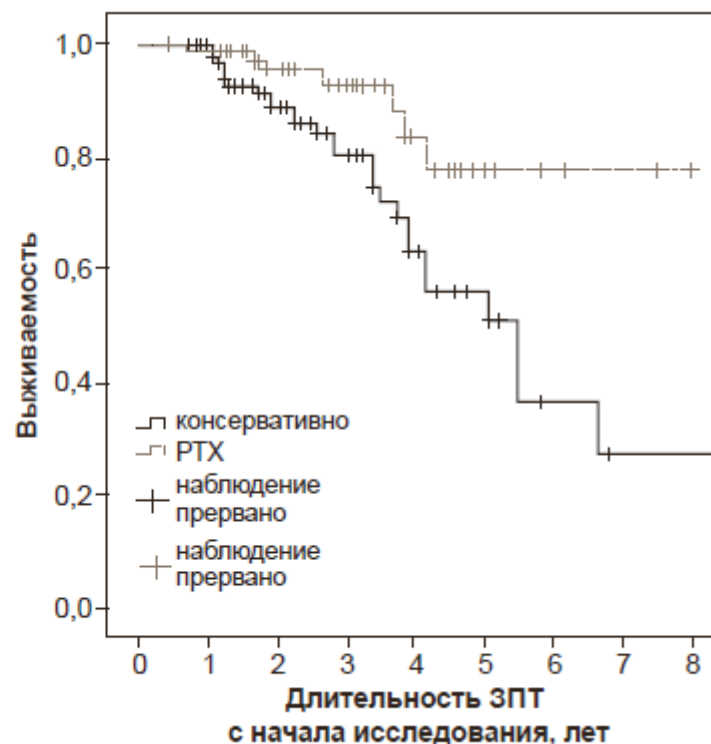
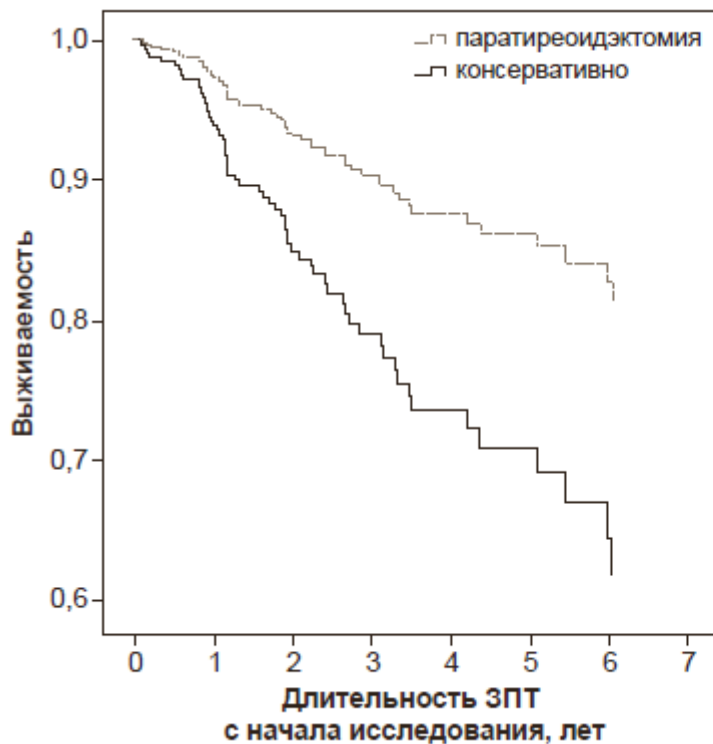
# Хирургические методы





# Паратиреоидэктомия: своевременный выбор

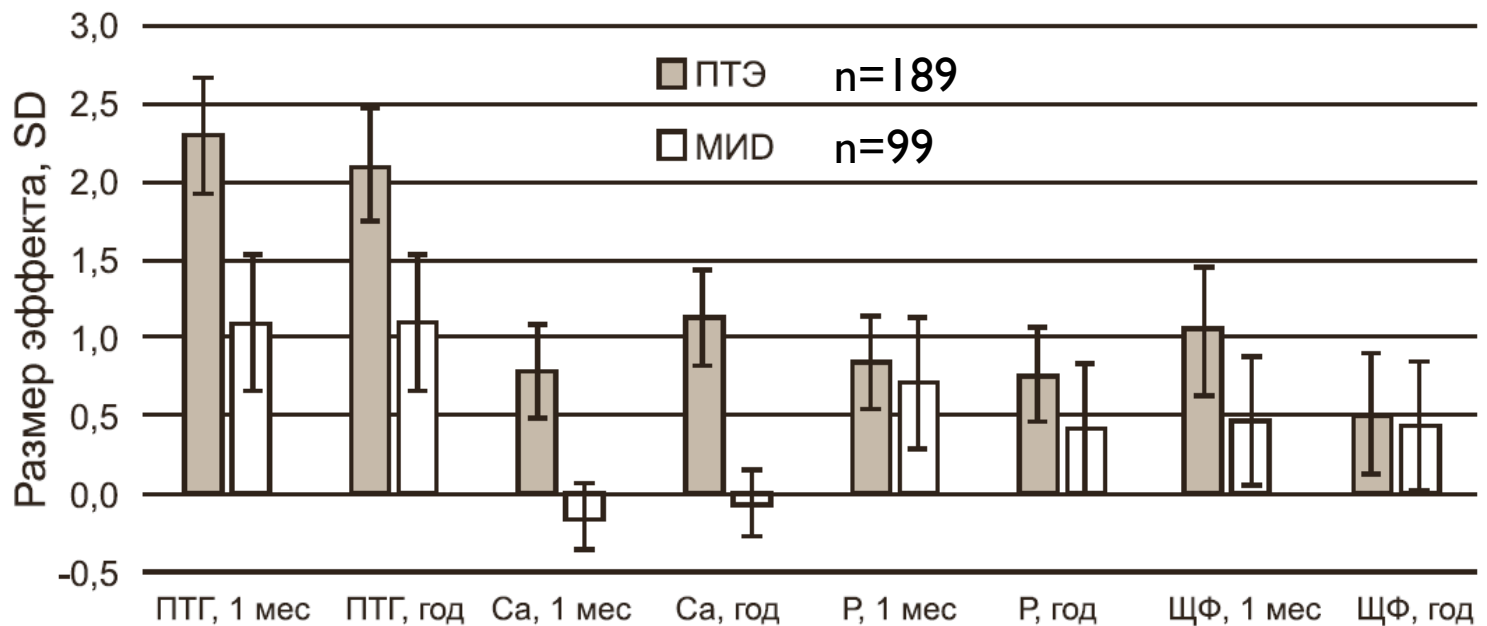
- В условиях реальной клинической практики ПТЭ является предпочтительным методом лечения для большинства пациентов с резистентным к доступной терапии выраженным вторичным гиперпаратиреозом с устойчивым уровнем ПТГ более 800 пг/мл





# Альтернатива паратиреоидэктомии: местные инъекции витамина Д

- Размер эффекта в отношении достижения целевых значений большинства лабораторных маркеров МХН-ХБП в соответствующих популяциях диализных пациентов оказывается сопоставим



# Комплексный подход и персонализация



# Выводы

- Терапия гиперфосфатемии требует комплексного подхода, основа которого – лечение МКН в целом
- Комплексный подход к терапии гиперфосфатемии и в целом МКН-ХБП подразумевает персонализацию лечения
- Успех терапии может зависеть от комплекса факторов (комплаенс, выраженность воспаления, генетические детерминанты и многие другие)