

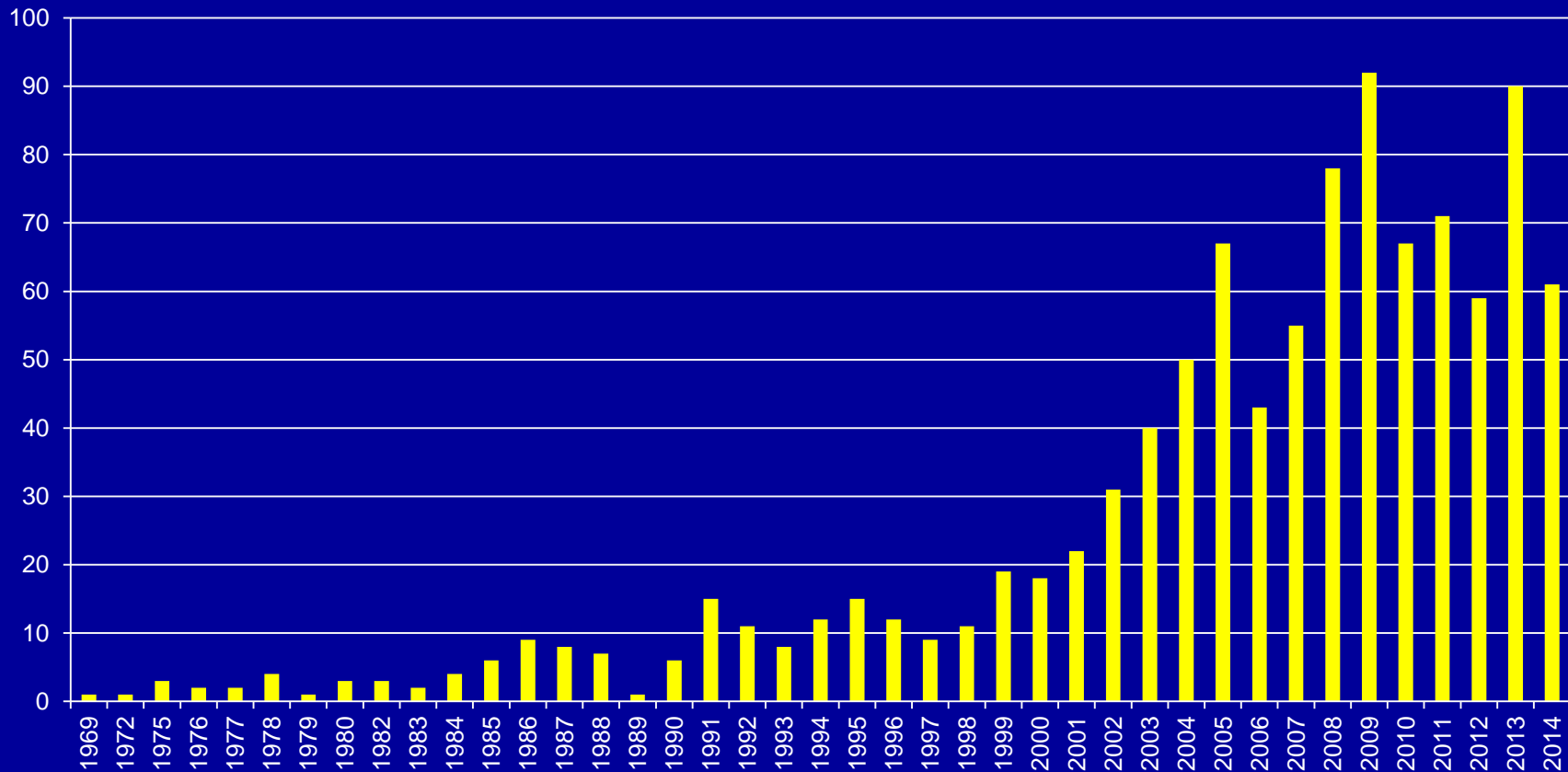
Остается ли гиперфосфатемия на вершине пирамиды рисков

Земченков А.Ю.
Санкт-Петербург

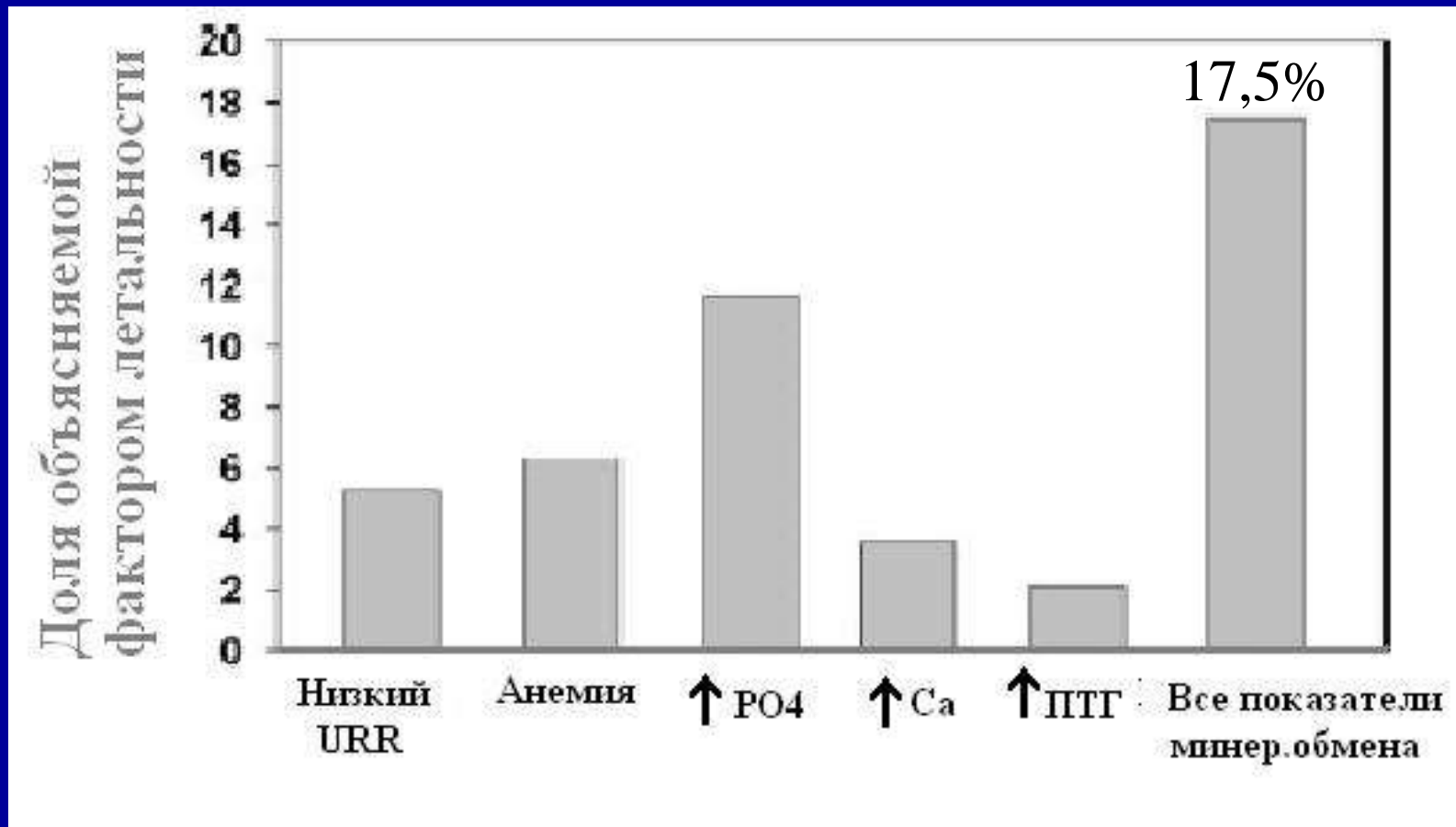


Внимание к гиперфосфатемии в мире PubMed.gov

число публикаций по гиперфосфатемии



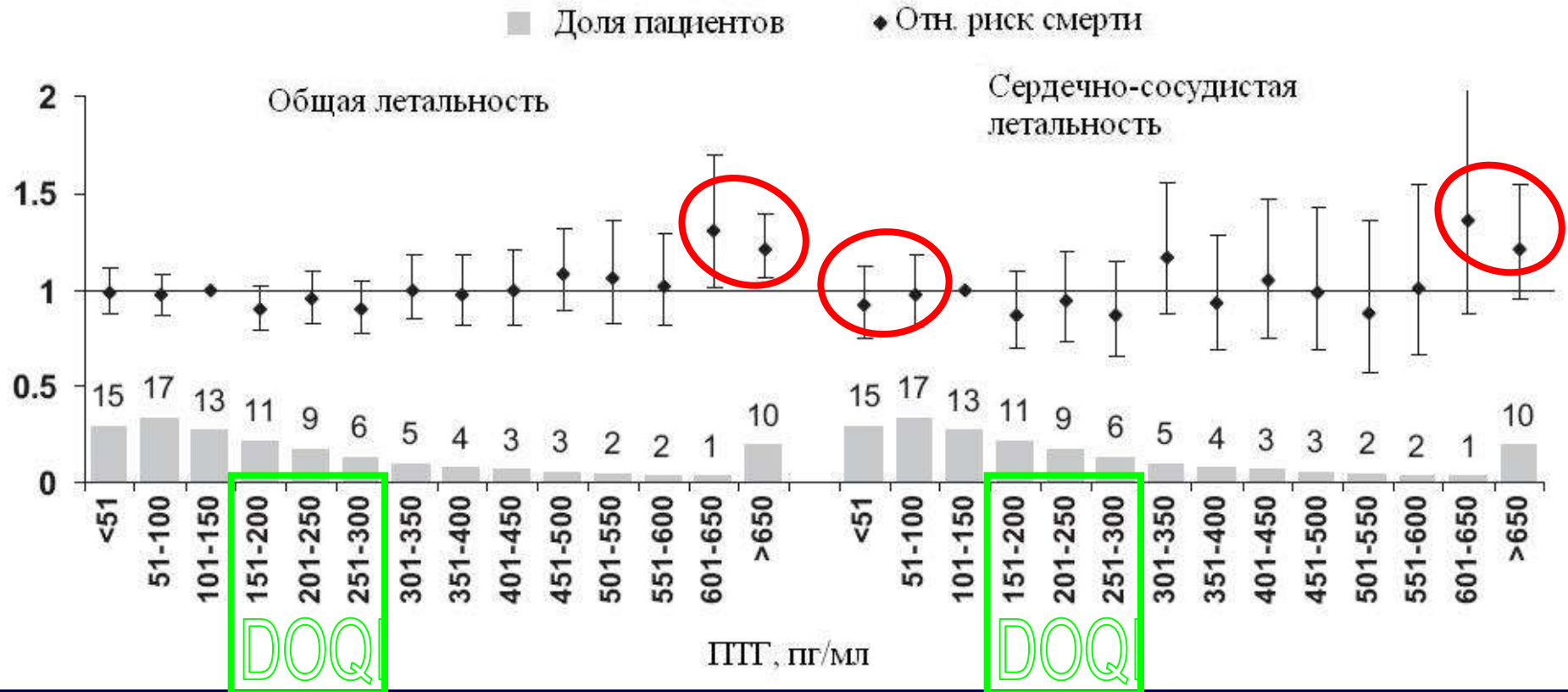
Значение гиперфосфатемии



n = 39 530 пациентов



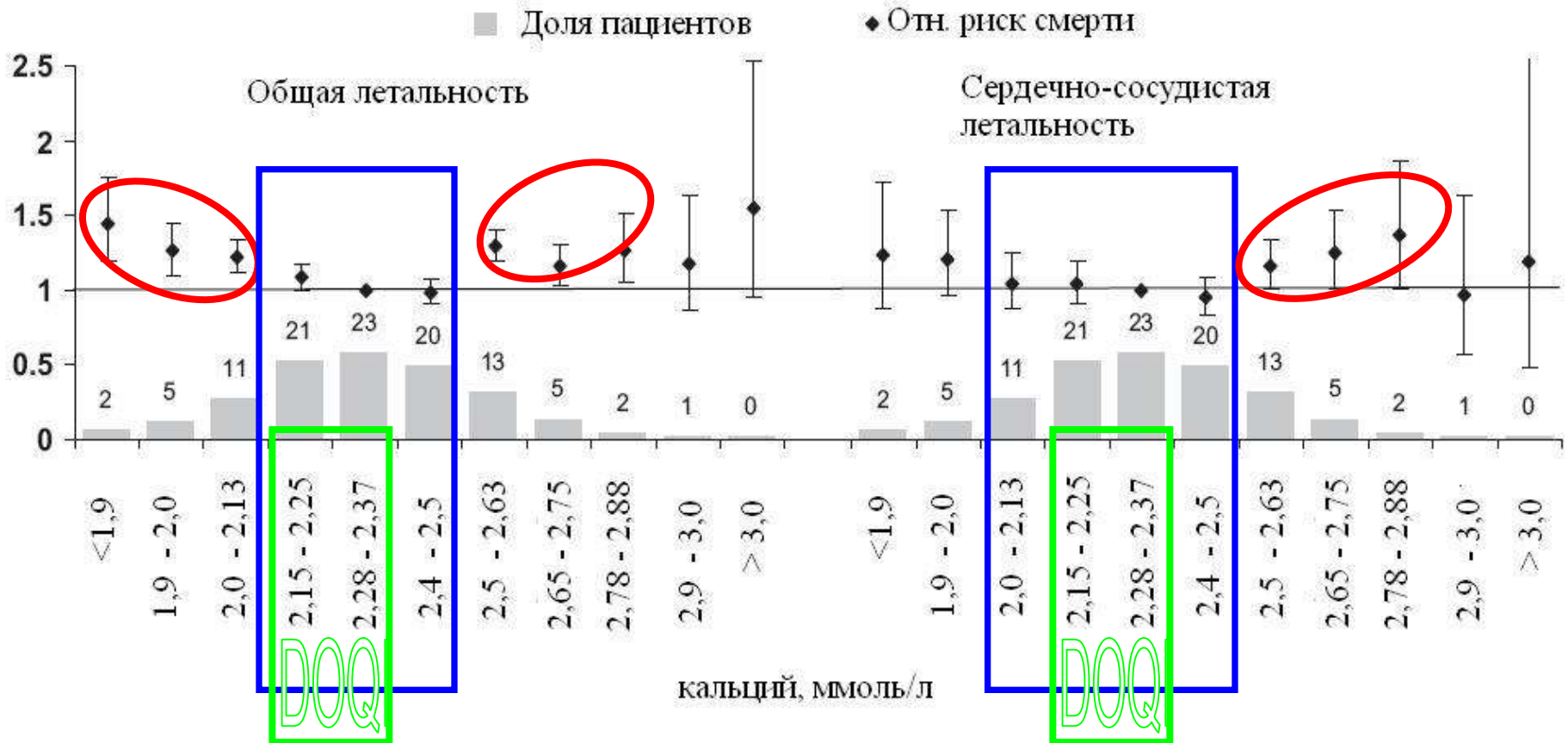
DORPS: ПТГ: риски



PTN < 100 во временной модели – ОР – 1,25 (1,02-1,52)

референсный диапазон – 100-300 пг/мл

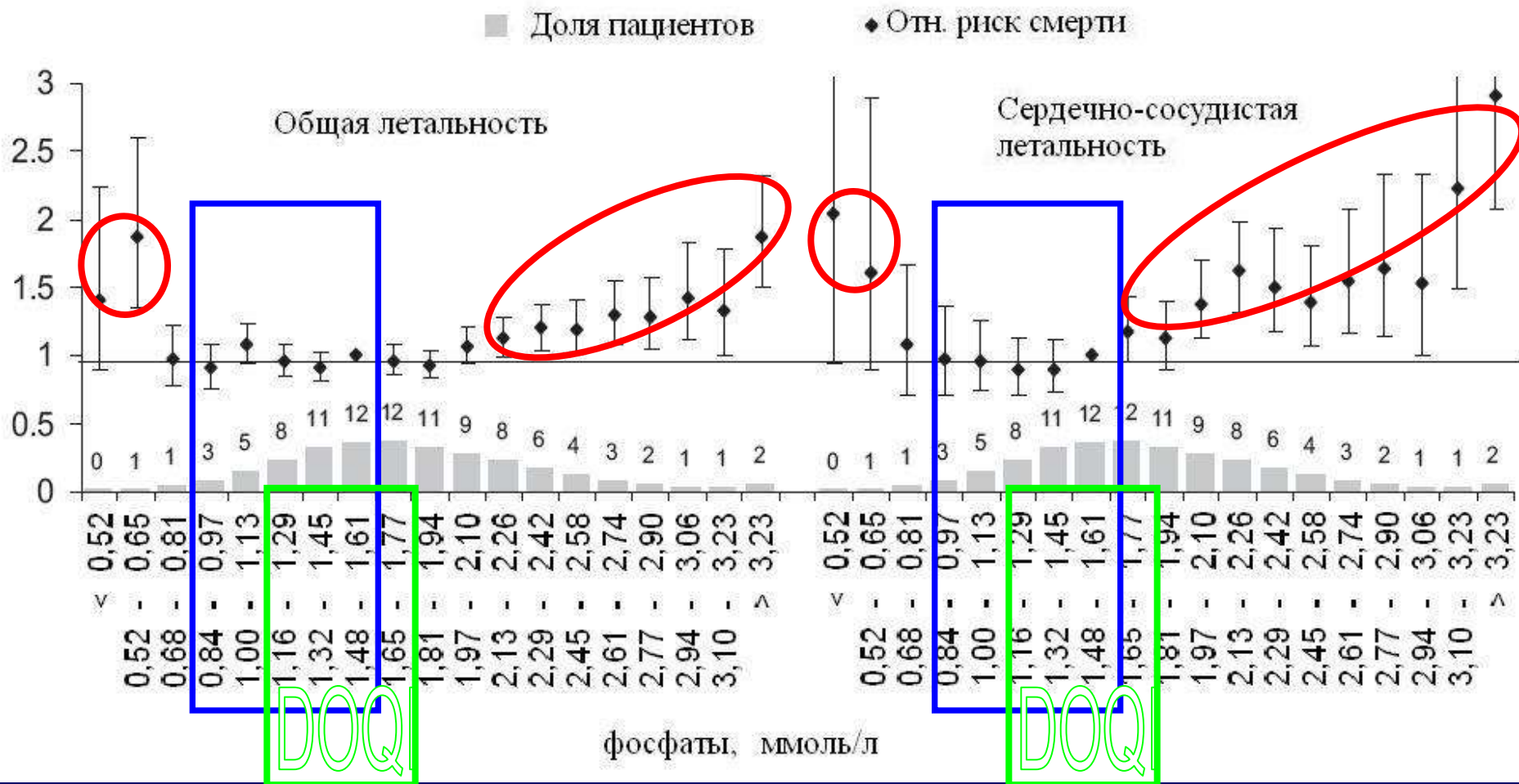
Кальциемия: риски



Ca < 2,13 - выше общая летальность

Ca > 2,5 – выше общая и СС летальность

DORPS: Фосфатемия: риски



референсная категория – 0,84 – 1,62 ммоль/л

K/DOQI – K/DIGO



**K/DOQI Clinical Practice
Guidelines for Bone Metabolism
and Disease in CKD**

Am J Kidney Dis 42:S1–S201, 2003

**CKD-MBD
(МКН-ХБП)**

K/DIGO 2009

• <u>ПТГ:</u>	150-300 пг/мл	→ 130 - 585	●
• фосфаты:	1,13 – 1,78 ммоль/л	→ 0,87 -1,45	
• <u>кальций:</u>	2,1 – 2,37 ммоль/л	→ 2,15 - 2,6	●
• Са×Р	<4,4 ммоль/л	→ --	



K/DOQI – K/DIGO



**K/DOQI Clinical Practice
Guidelines for Bone Metabolism
and Disease in CKD**

Am J Kidney Dis 42:S1–S201, 2003

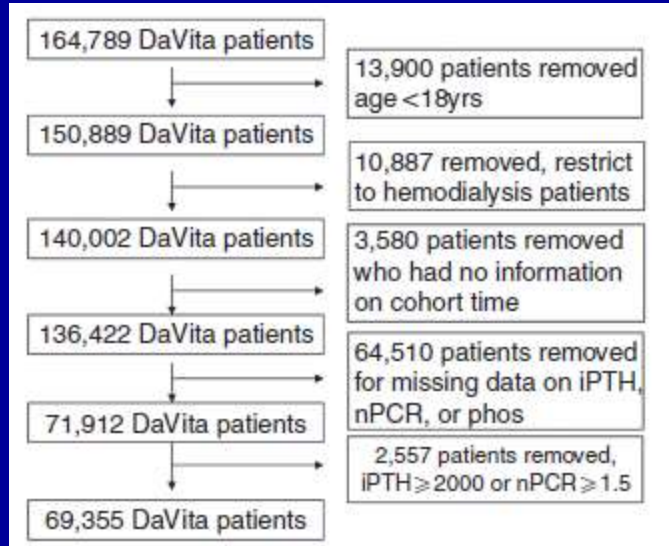
**CKD-MBD
(МКН-ХБП)**

K/DIGO 2009

• ПТГ:	150-300 пг/мл	→ 130 - 585	
• <u>фосфаты:</u>	1,13 – 1,78 ммоль/л	→ 0,87 -1,45	
• кальций:	2,1 – 2,37 ммоль/л	→ 2,15 - 2,6	
• СахР	<4,4 ммоль/л	→ --	



DaVita: фосфаты – ПТГ – питание



стБВА ПТГ

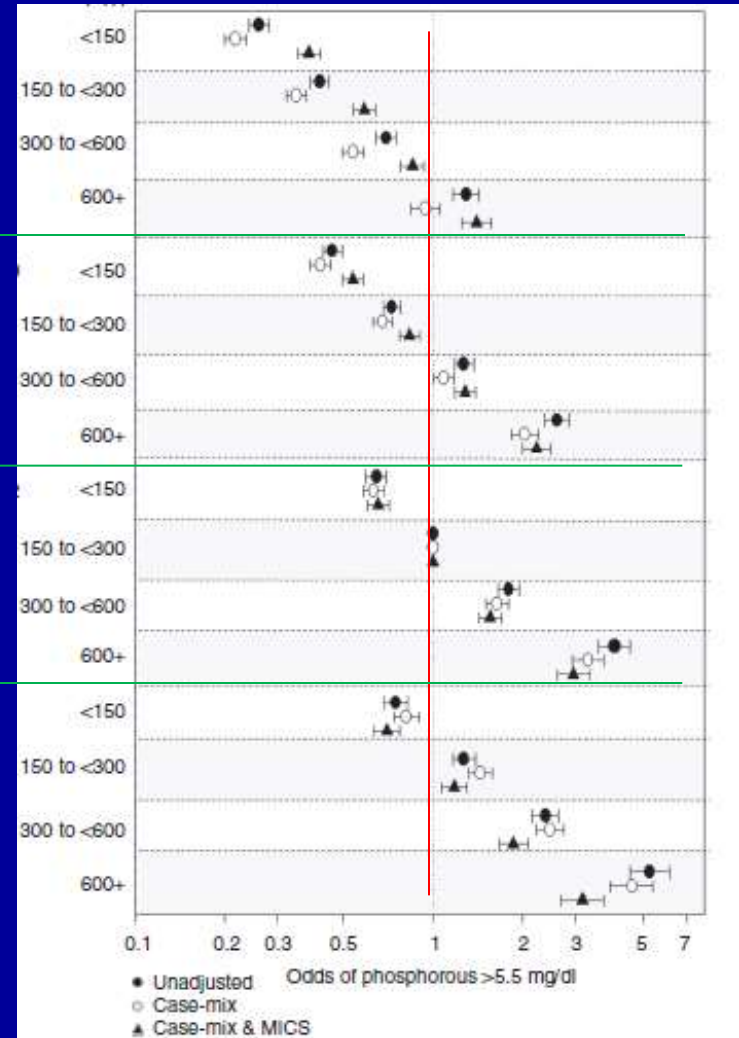
<0,8

0,8 – 1,0

1,0 – 1,2

> 1,2

г/кг/сут

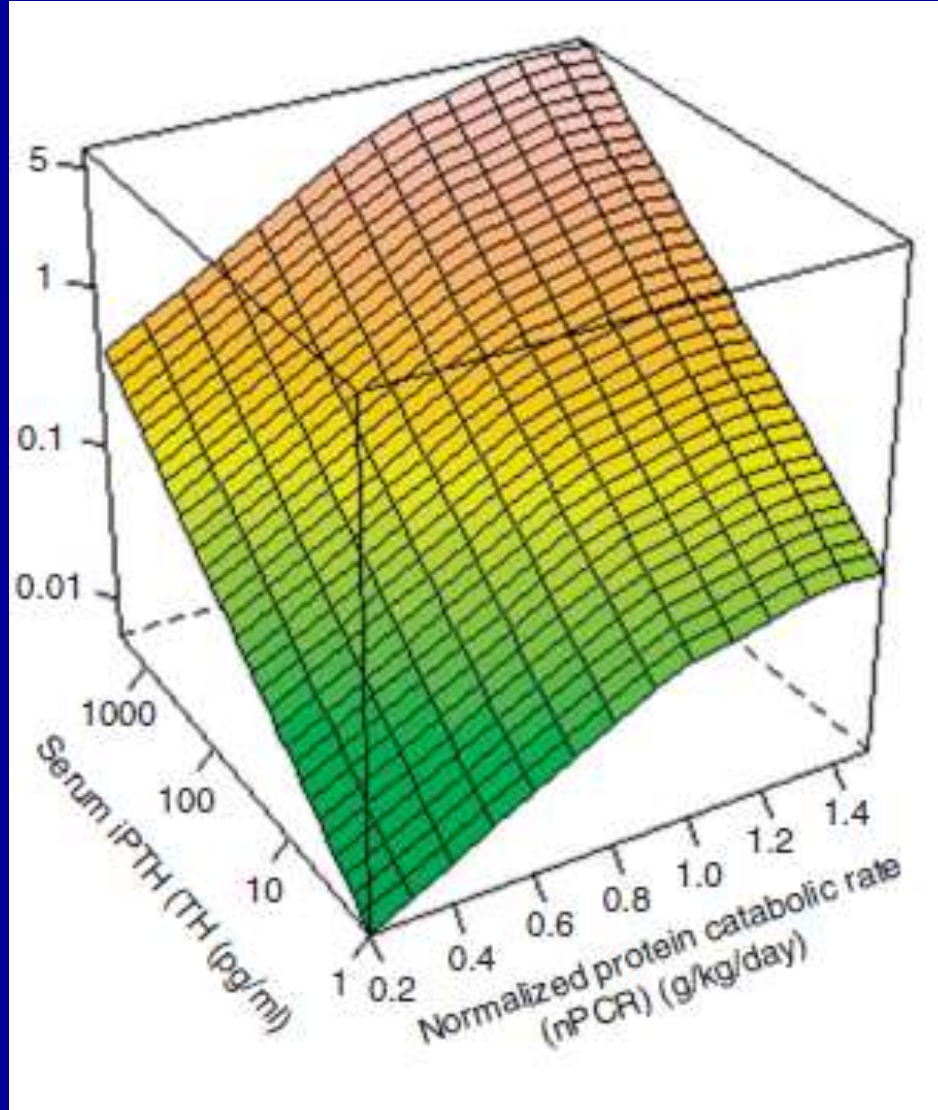


Streja E. et al. *Kidney Int Suppl* (2013) 3, 462–468

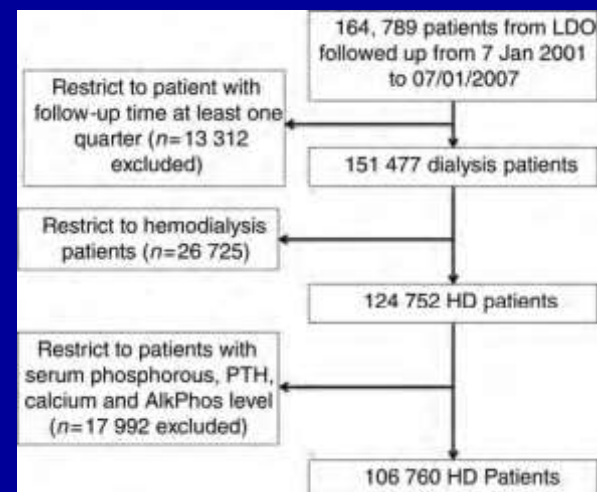
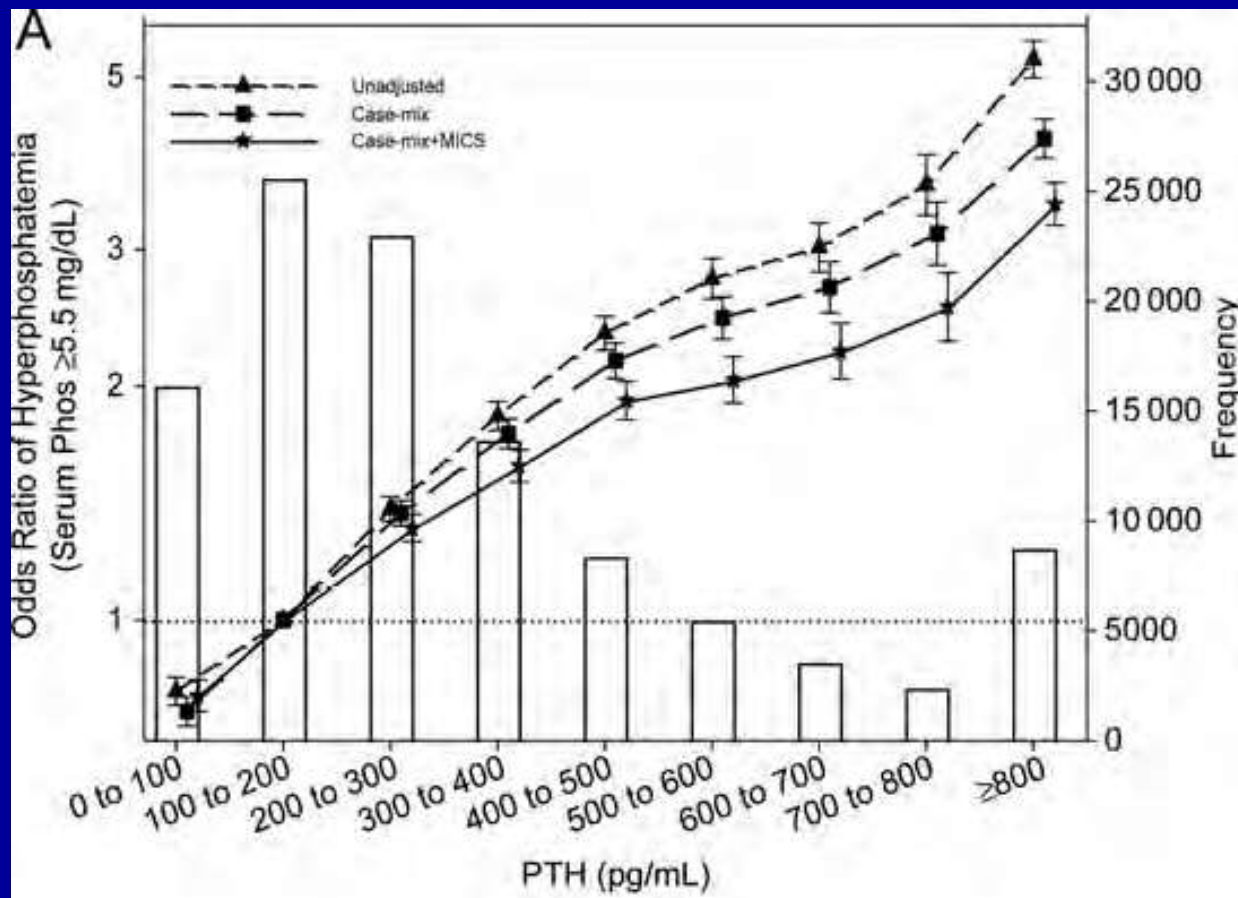


DaVita: фосфаты – ПТГ – питание

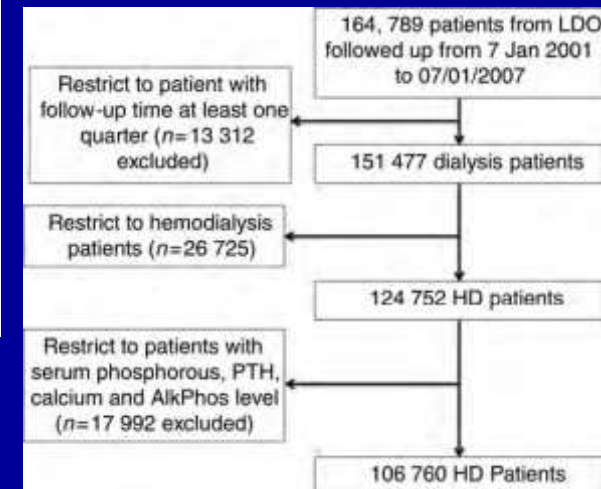
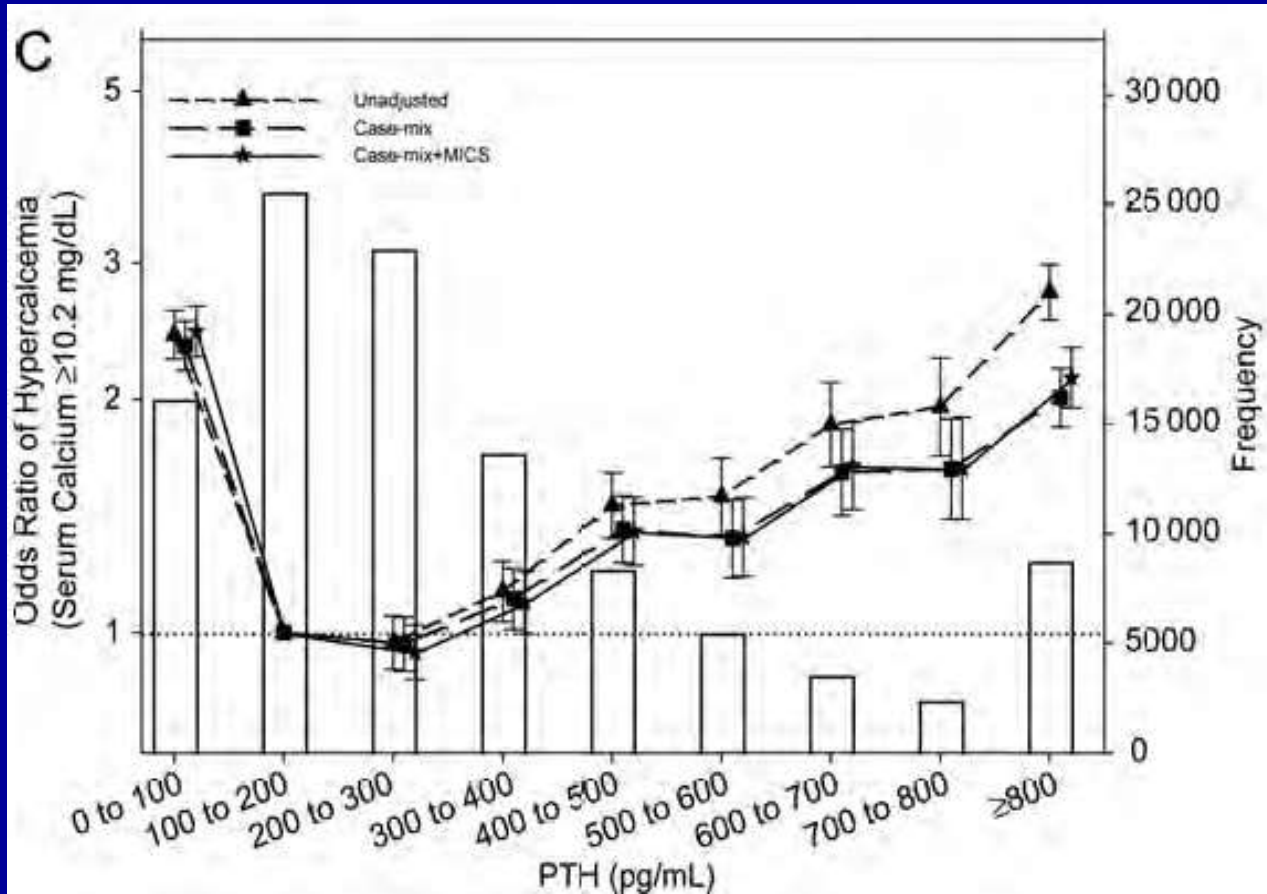
риск фосфатемии >1,78 ммоль/л



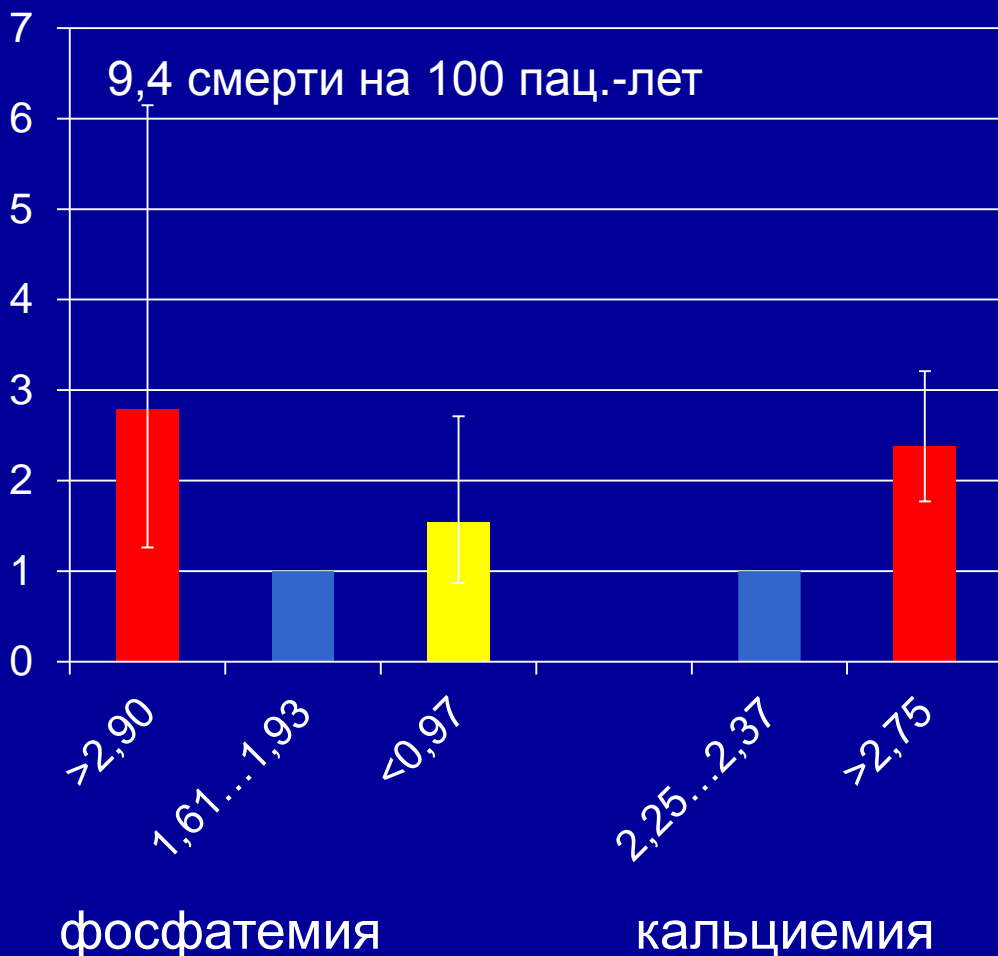
Риск развития гиперфосфатемии (>1,78 ммоль/л) при разных уровнях ПТГ



Риск развития гиперкальциемии (>2,55 ммоль/л) при разных уровнях ПТГ



Оценки рисков: Япония

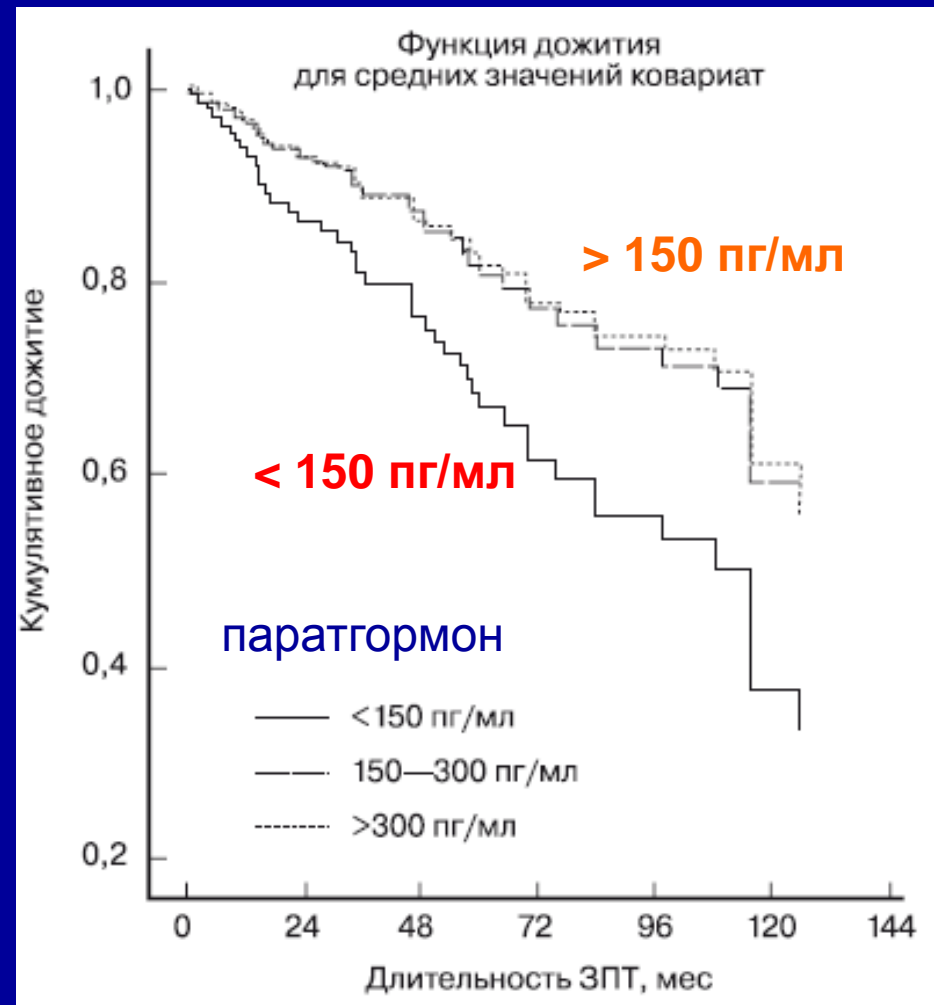
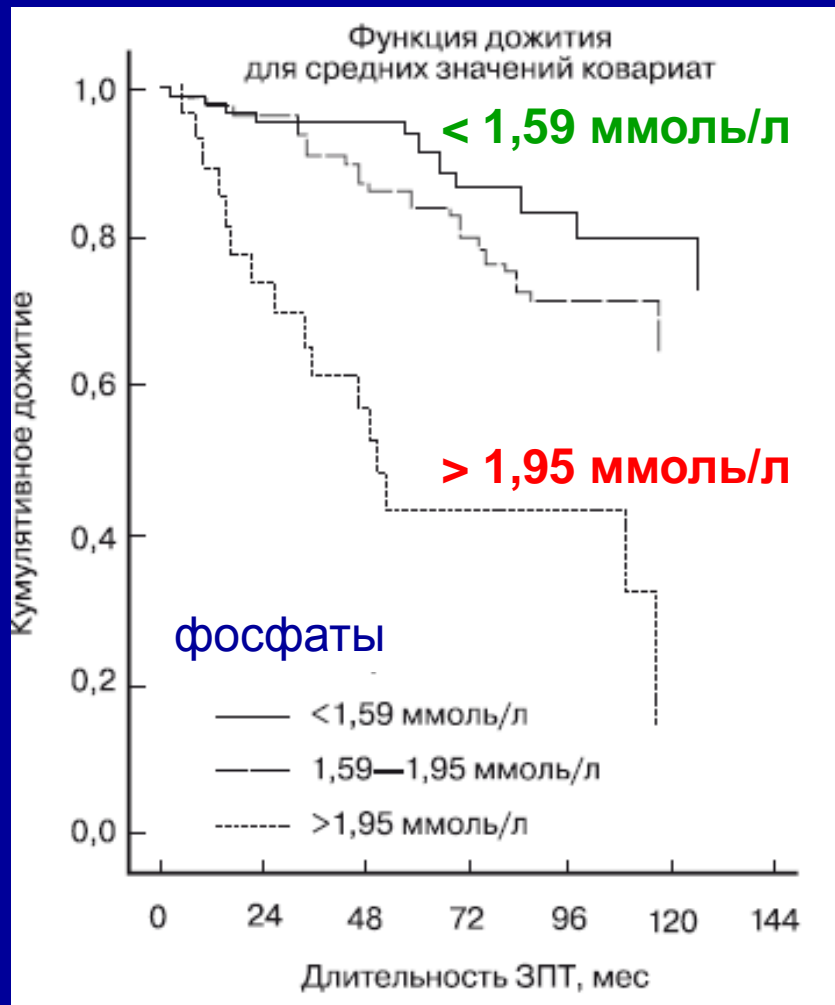


8 229 ГД пациентов с
ПТГ ≥ 180 pg/mL
и/или получающих D
в 86 центрах Японии

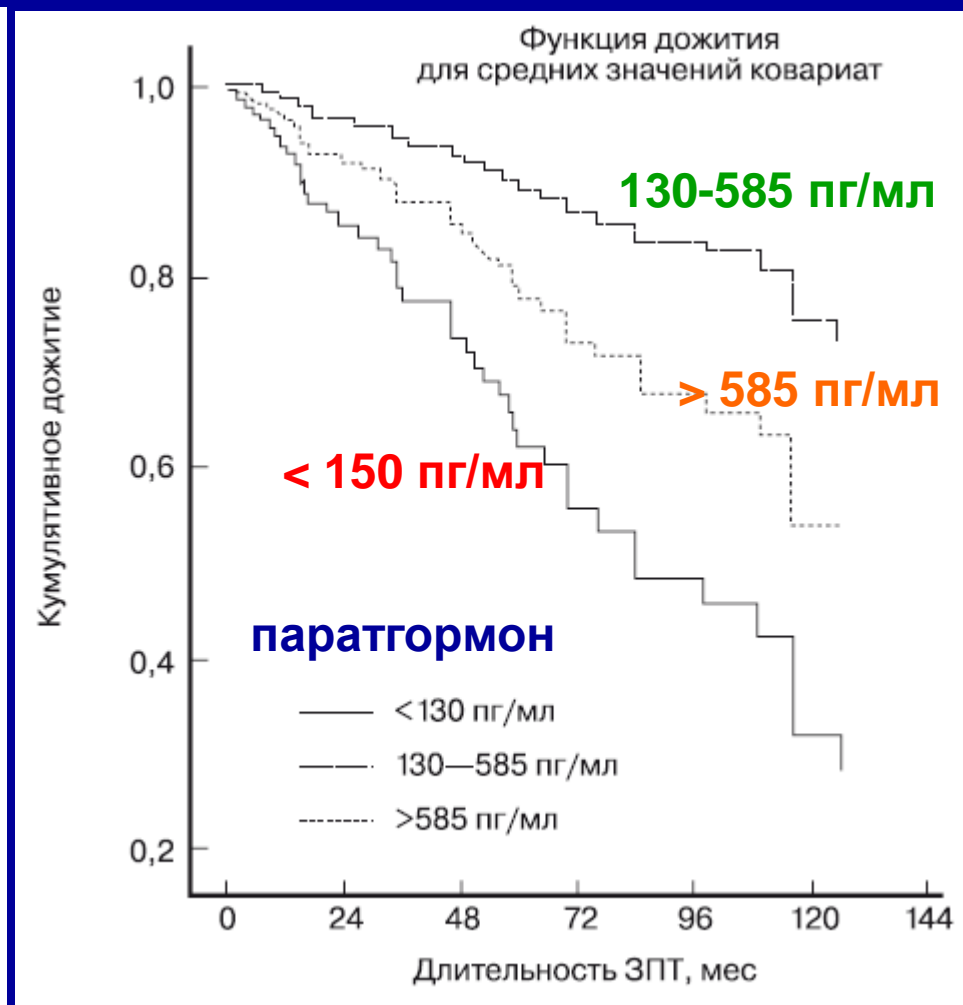
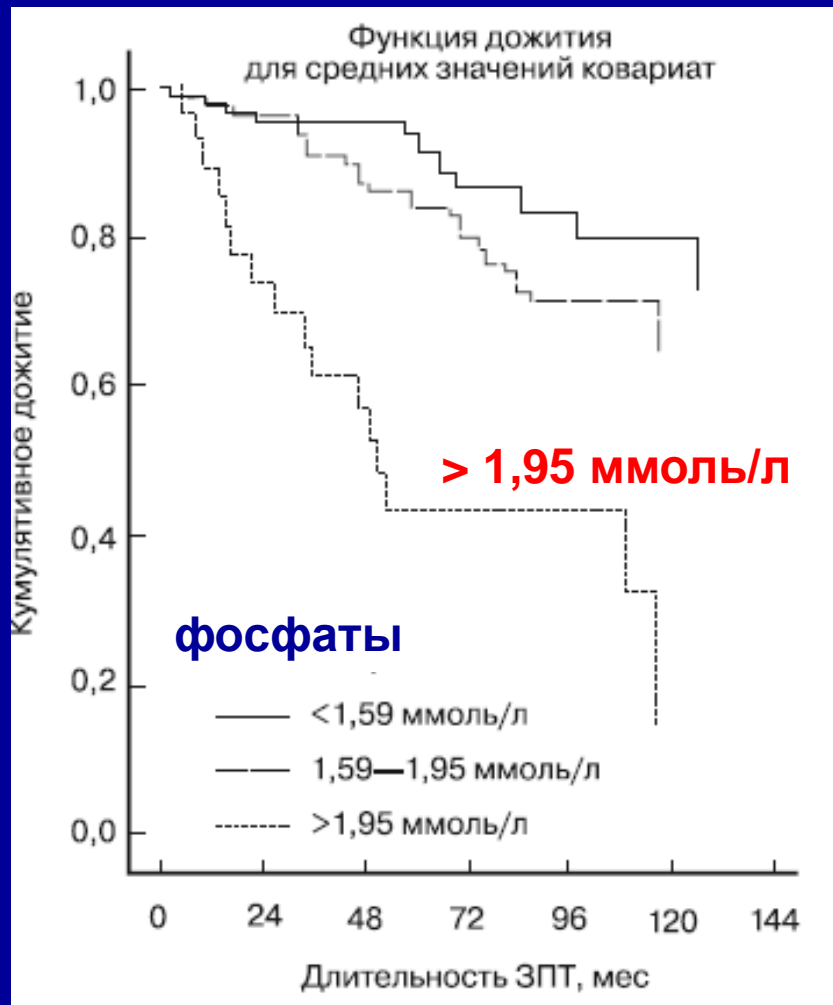
marginal structural models
– учет зависимости
результатов от времени
проявления фактора



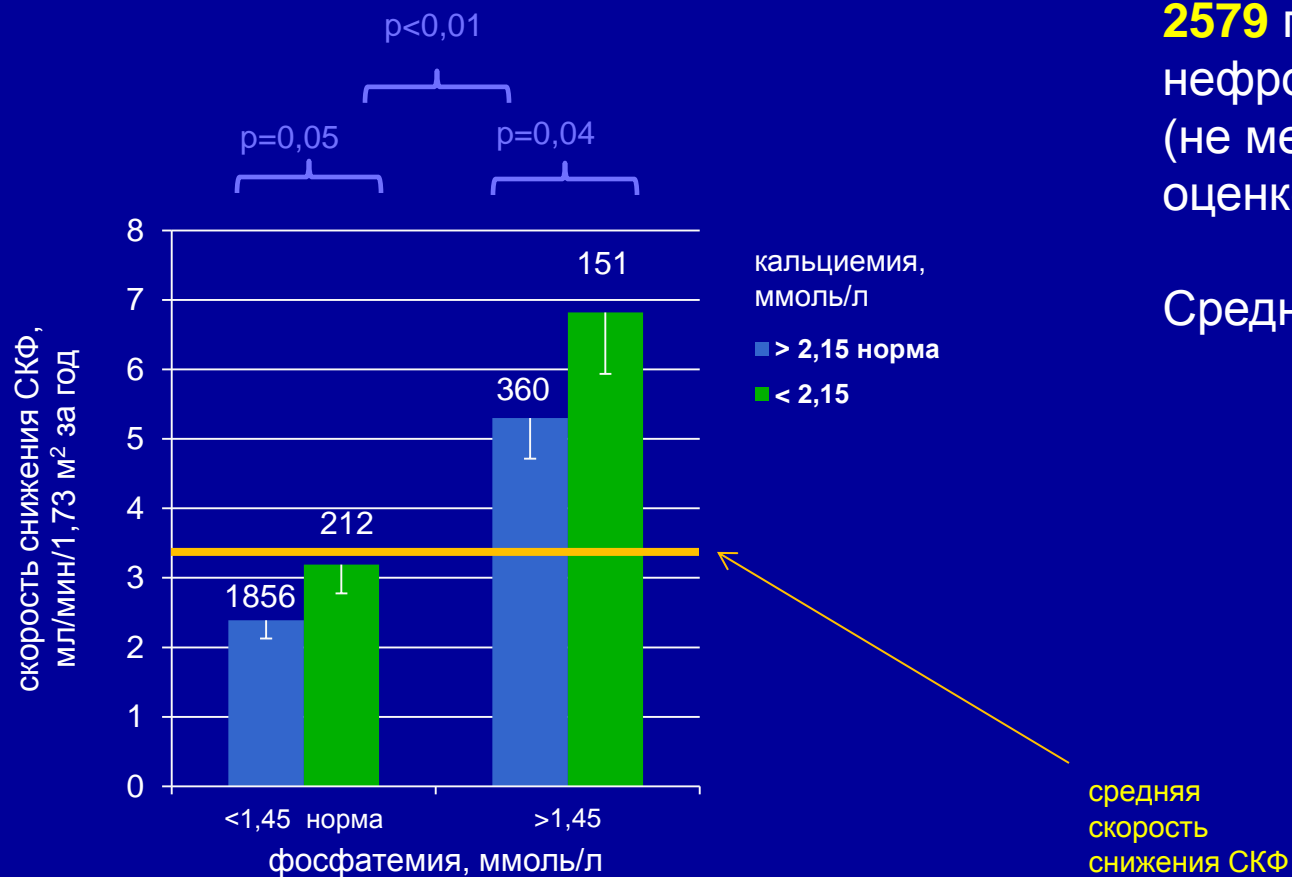
Соотношение рисков гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза



Соотношение рисков гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза



Скорости снижения СКФ при разных уровнях фосфатов и кальция

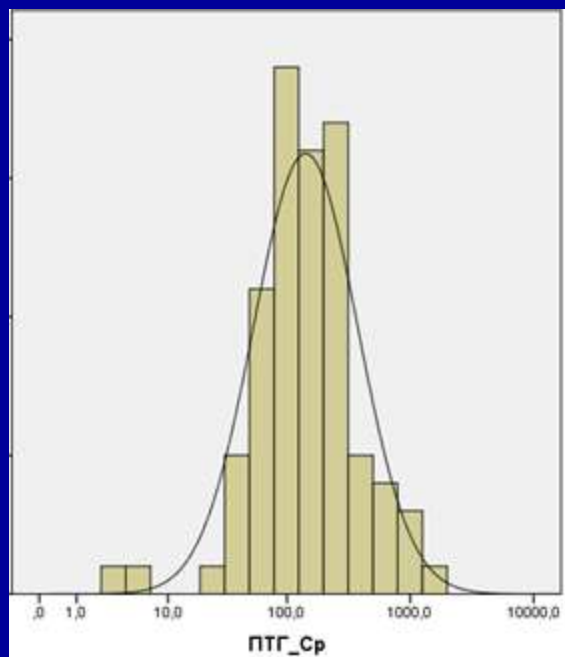


2579 пациентов СПб нефроцентра, (не менее 5 визитов с оценкой СКФ)

Средняя СКФ - 46 ± 24 мл/мин/1,73 м²



Скорости снижения СКФ при разных уровнях паратгормона



2579 пациентов СПб нефроцентра, (не менее 5 визитов с оценкой СКФ)

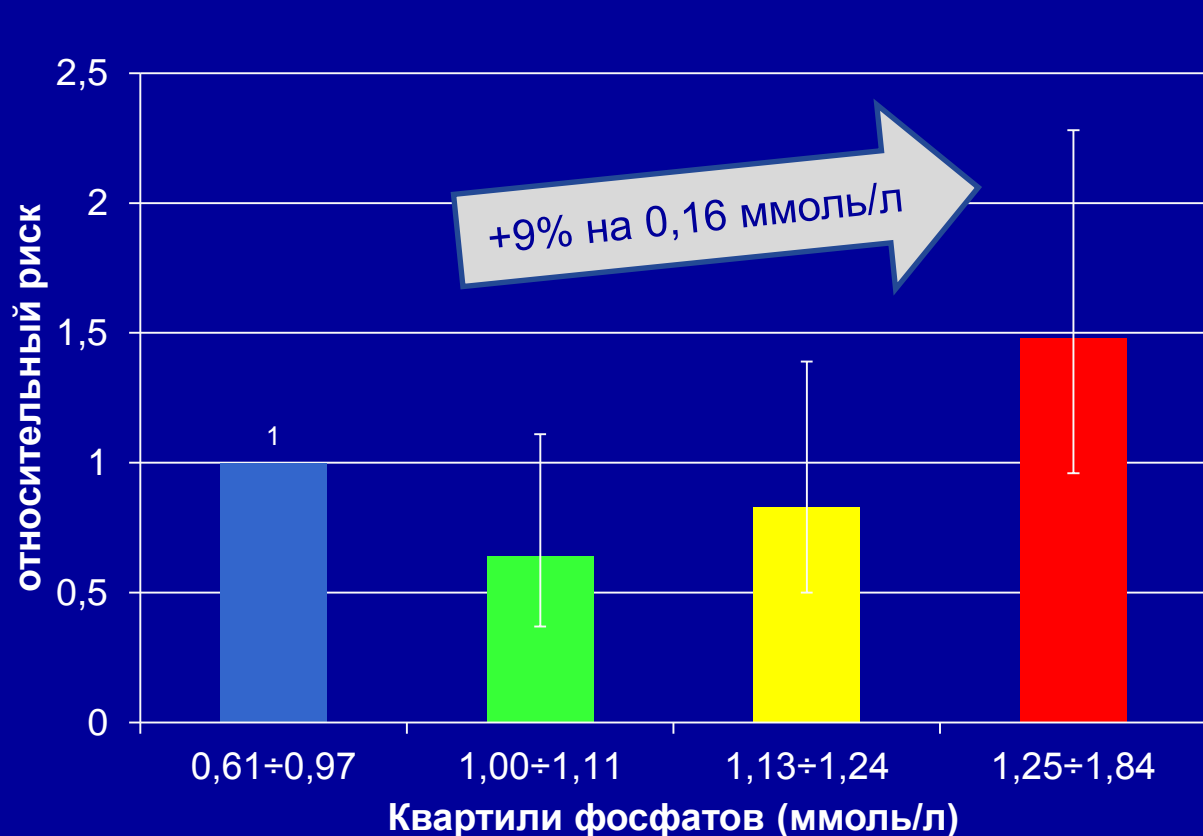
Средняя СКФ - 46 ± 24 мл/мин/1,73 м²

ПТГ на регулярной основе оценено у менее чем 10% пациентов.

На этом фоне связи скорости снижения СКФ с гиперпаратиреозом не выявлено



Фосфаты и риск смерти у пациентов с нормальной функцией почек



95 тысяч человек
(50 лет)

+ 40% риска
развития тХПН
на 0,16 ммоль/л



- Каковы средства

- фосфат-связывающие средства ?

- диализ ?

- диета ?

- коррекция ГПТ ?



Выбор ФСП препарата:

- Алюминия гидроксид
- Ацетат кальция**
- Карбонат кальция**
- Карбонат магния/ Карбонат кальция**
- Севеламера гидрохлорид
- Севеламера карбонат
- Лантана карбонат
- Цитрат кальция
- Железа цитрат

www.ckd-mbd.ru



**Национальные рекомендации по МКН-ХБП.
Нефрология и диализ 2010 №4**

Сравнение ФСП

Таблица 4. Относительные способности фосфат-связывающих препаратов

	Относительная способность (в расчете на 1 г препарата)
Кальция карбонат* (препарат сравнения)	1,0
Магния карбонат (безводный, как в препарате Magnebind**)	1,7
Магния карбонат (гидратированный, как в препарате OsvaRen***)	1,3
Алюминия гидроксид (Альмагель)	1,5
Алюминия карбонат**	1,9
Севеламер (Ренагель или Ренвела***)	0,75
Лантана карбонат (Фосренол)	1,2

* – доступен как фармсубстанция, (порошок); дозированных препаратов в России нет

** – препарат не зарегистрирован в России

*** – препарат регистрируется в России

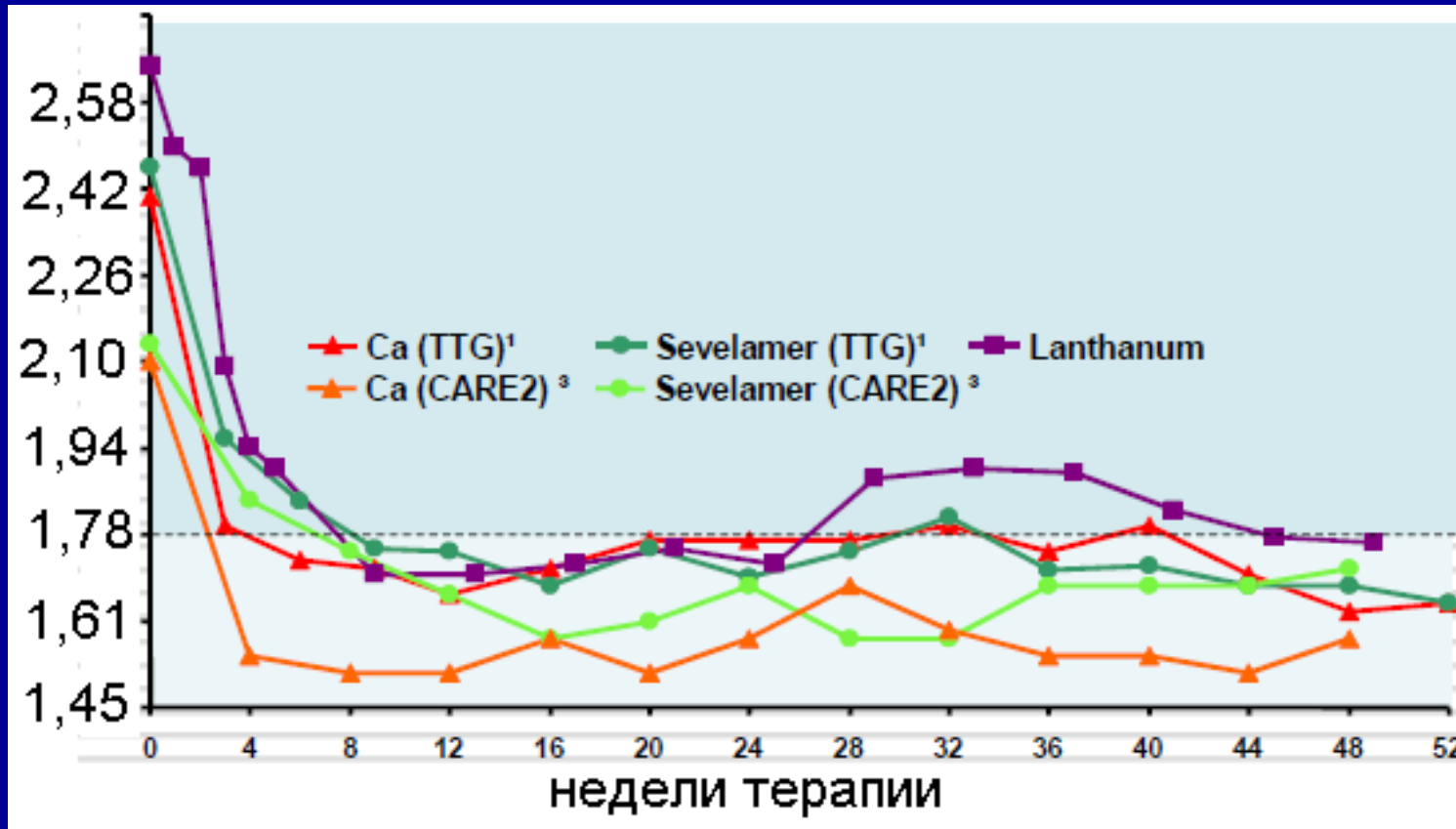


Диапазон возможностей

Препараты	ПТГ	Ca	PO ₄	Ca × P
Кальцитриол / альфакальцидол				
«некальциемические» аналоги D Парикальцитол				
Ca-содержащие ФСП				
Не содержащие Ca ФСП Ренагель, Фосренол				
Кальцимитетики Мимпара				



Результаты коррекции фосфатемии различными ФСП



Но: «не все йогурты одинаково полезны...»



ФСП новой генерации: Fe

- гидроксикарбонат магния-**железа** (fermagate)
- комплекс **Fe(III)** оксида/гидроксида с крахмалом и сахарозой (**Lenziaren®**) (SBR759)
(исследования приостановлены из-за неблагоприятного профиля побочных эффектов)
- цитрат **железа** (JTT-751) (быстро всасывается, нельзя применять долго у пациентов с достатком железа)
- сахара **железа** оксигидроксид (РА-21) — зарегистрирован в 2014 году в США

Bousher A. et al. REVIEW. Clin Ther. 2014 Oct 29



Гиперфосфатемия: взгляд из Индии

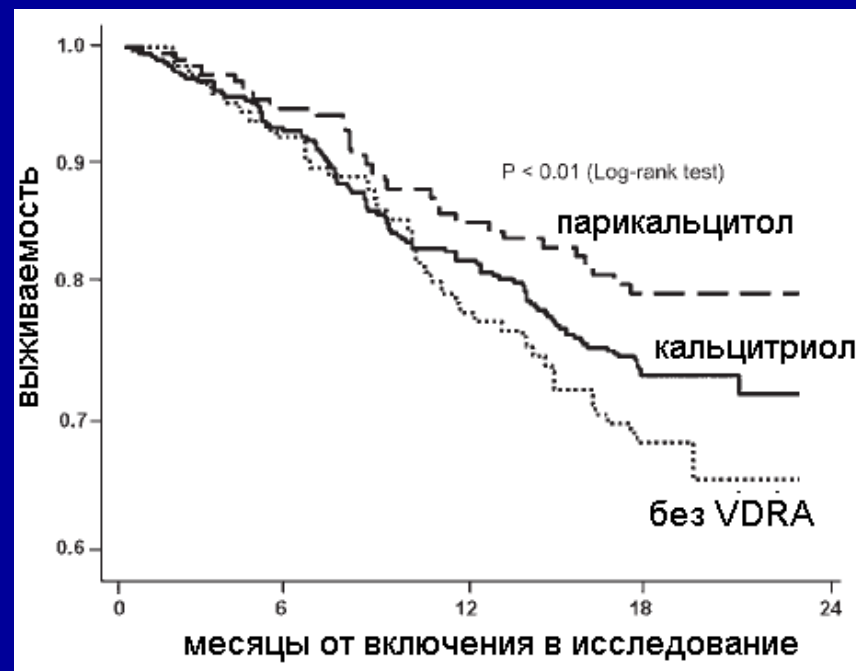
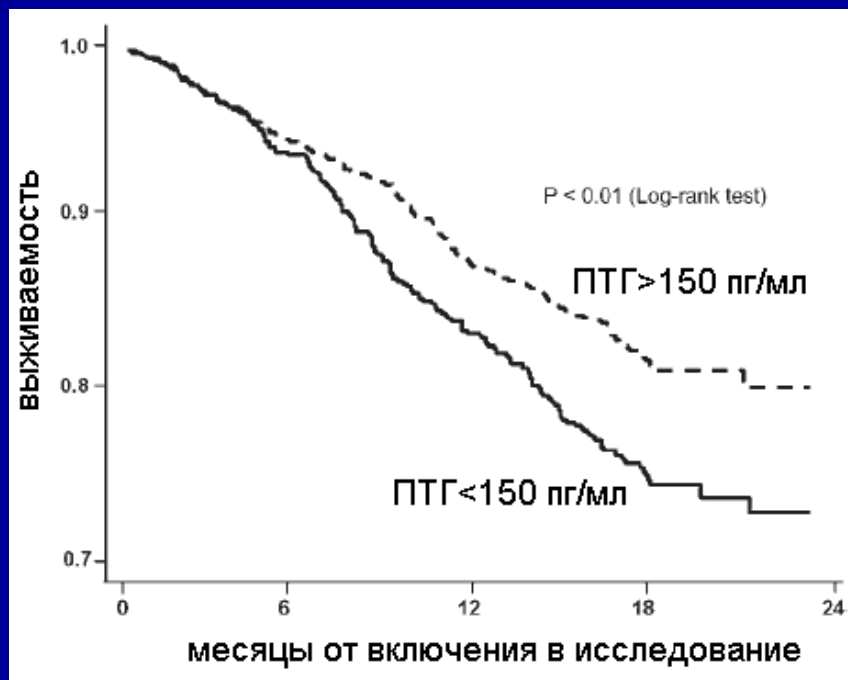
Calcium acetate 400 mg	\$0.32	0,60
Calcium acetate 800 mg	\$0.60	
Calcium carbonate 500 mg	\$0.08	
Sevelamer carbonate 800 mg	\$0.63	1,74
Sevelamer carbonate 400 mg	\$0.37	
Lanthanum carbonate 250 mg	\$0.18	
Lanthanum carbonate 500 mg	\$0.37	
Cinacalcet 30 mg	\$1.08	16,31
Alpha calcidol 0.25 µg	\$0.13	0,29
Alpha calcidol 0.5 µg	\$0.16	
Alpha calcidol 1 µg	\$0.40	0,86

Reddy YN et al. Optimal management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: an Indian perspective.

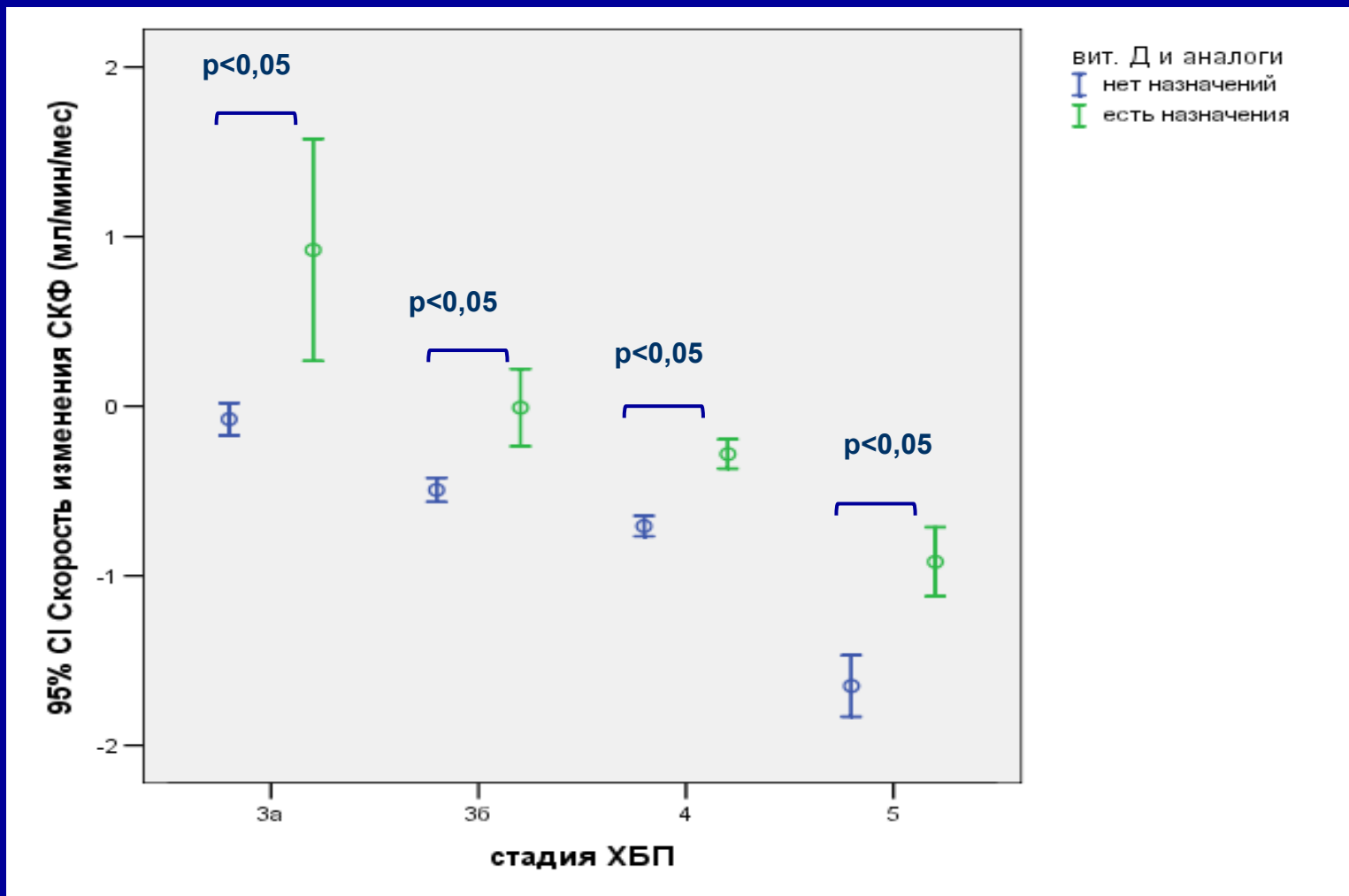
Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014 Oct 23;7:391-9



Результаты применения VDRA при ПТГ < 150 пг/мл



Назначение VDRA и скорость снижения СКФ

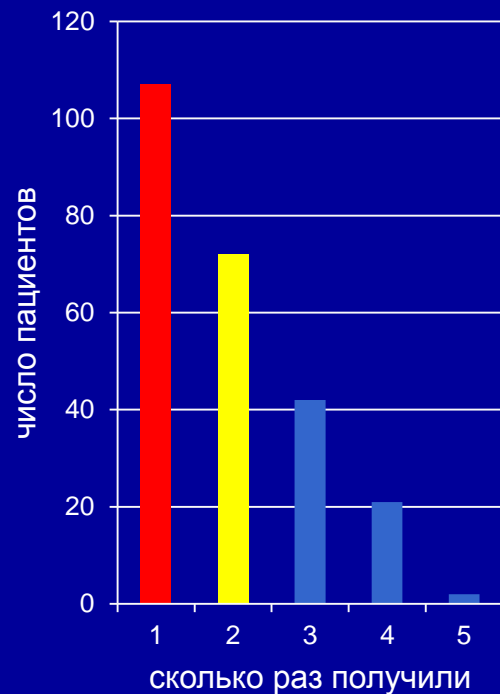
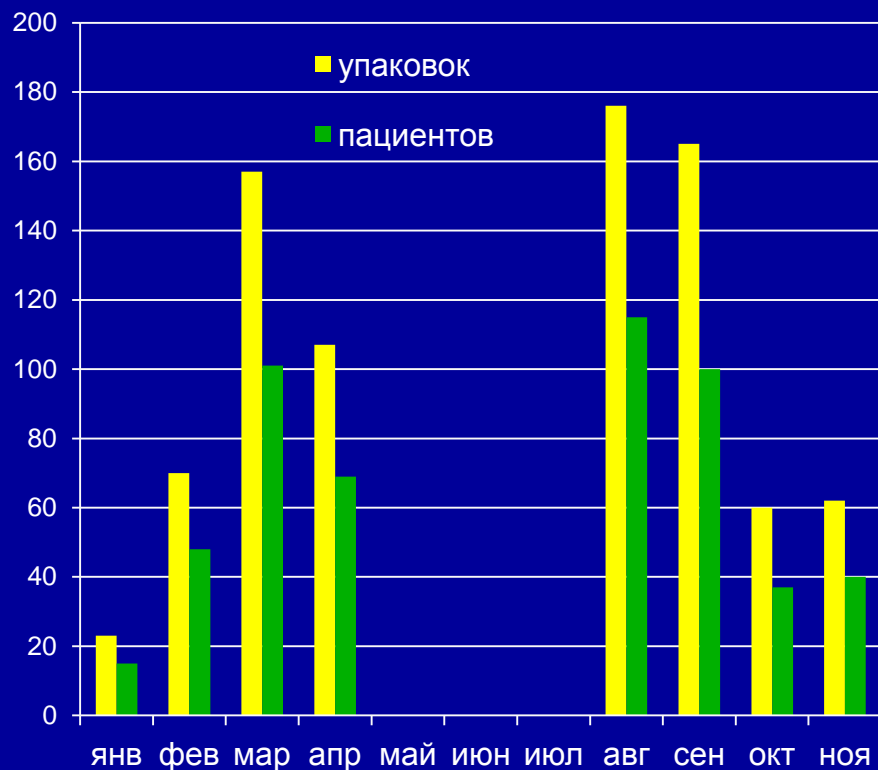


Риски летальности при ПТГ <150 пг/мл

Clinical characteristics	Hazard criteria	HR	95% CI	P-value
Dialysis vintage	Per 10-year increase	0.94	0.7–1.26	0.67
Age at enrolment	Per 10-year increase	1.34	1.14–1.58	<0.01
Sex	Women versus men	1.01	0.73–1.4	0.95
Hypertension	Yes versus no	0.7	0.48–1.01	0.06
Dyslipidaemia	Yes versus no	1.14	0.75–1.72	0.55
Cardiovascular disease	Yes versus no	0.83	0.56–1.21	0.33
Cerebrovascular disease	Yes versus no	1.58	1.11–2.25	0.01
Diabetes	Yes versus no	1.06	0.7–1.59	0.8
Albumin (g/dL)	Per 1-unit increase	0.55	0.41–0.75	<0.01
Haemoglobin (g/dL)	Per 1-unit increase	0.69	0.6–0.79	<0.01
Serum phosphorus (mg/dL; >5.5 ref.)	<3.5	0.93	0.53–1.62	0.8
	3.5–5.5	0.96	0.61–1.5	0.85
Serum calcium (mg/dL; 8.4–9.5 ref.)	<8.4	1.17	0.78–1.76	0.44
	9.5–10.5	0.88	0.54–1.43	0.61
	>10.5	1.64	0.68–3.99	0.27
VDRA use (no use ref.)	Calcitriol (IV/PO)	0.62	0.42–0.92	0.02
	Paricalcitol	0.18	0.04–0.8	0.02
Phosphate binders (no use ref.)	Calcium-based	0.7	0.49–1	0.05
	Calcium-free	0.69	0.47–1.03	0.07



Выдача ренагеля по рецептам в 2014 году

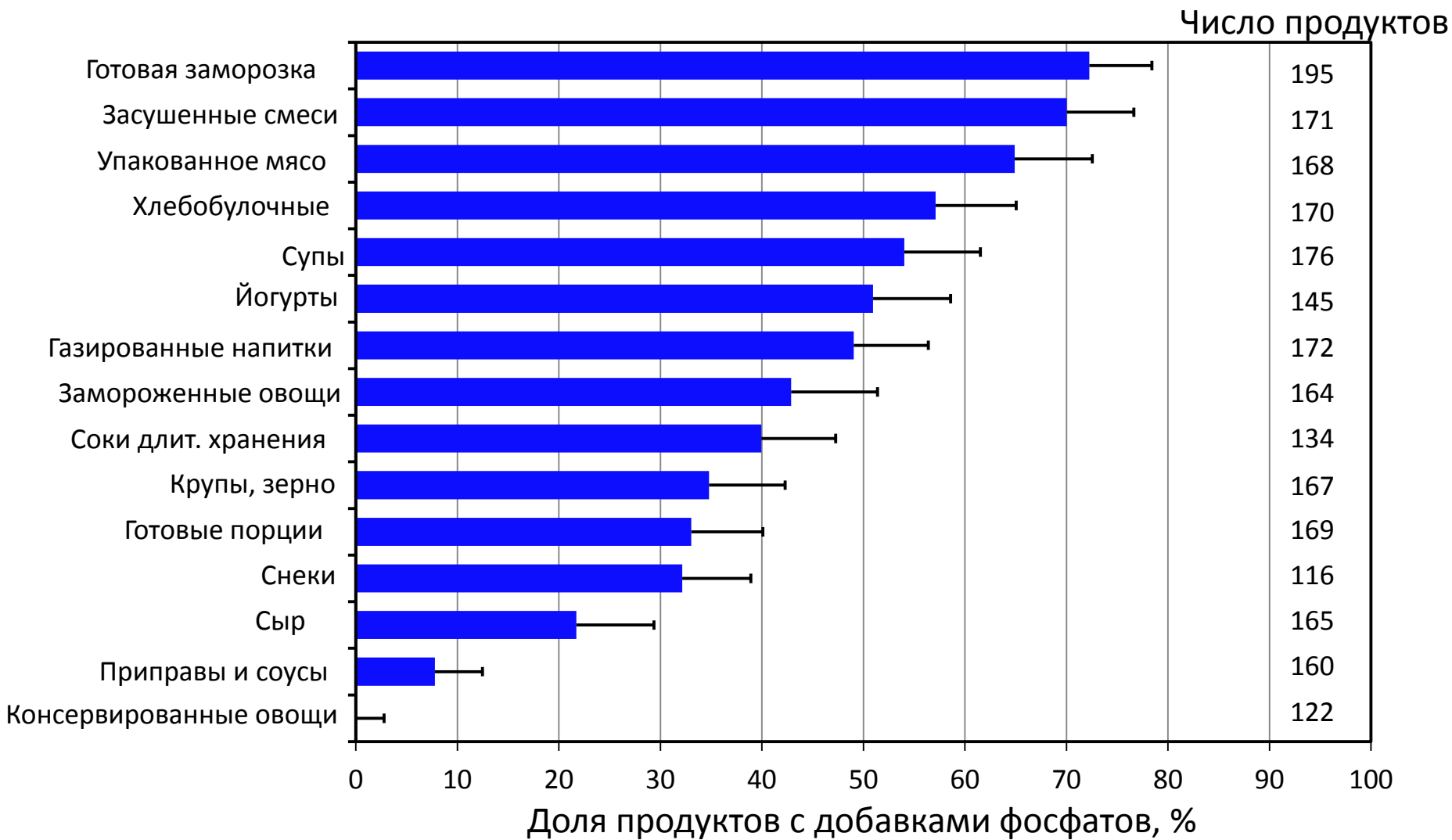


Основанные на фосфатах добавки теперь повсеместны в пищевых продуктах

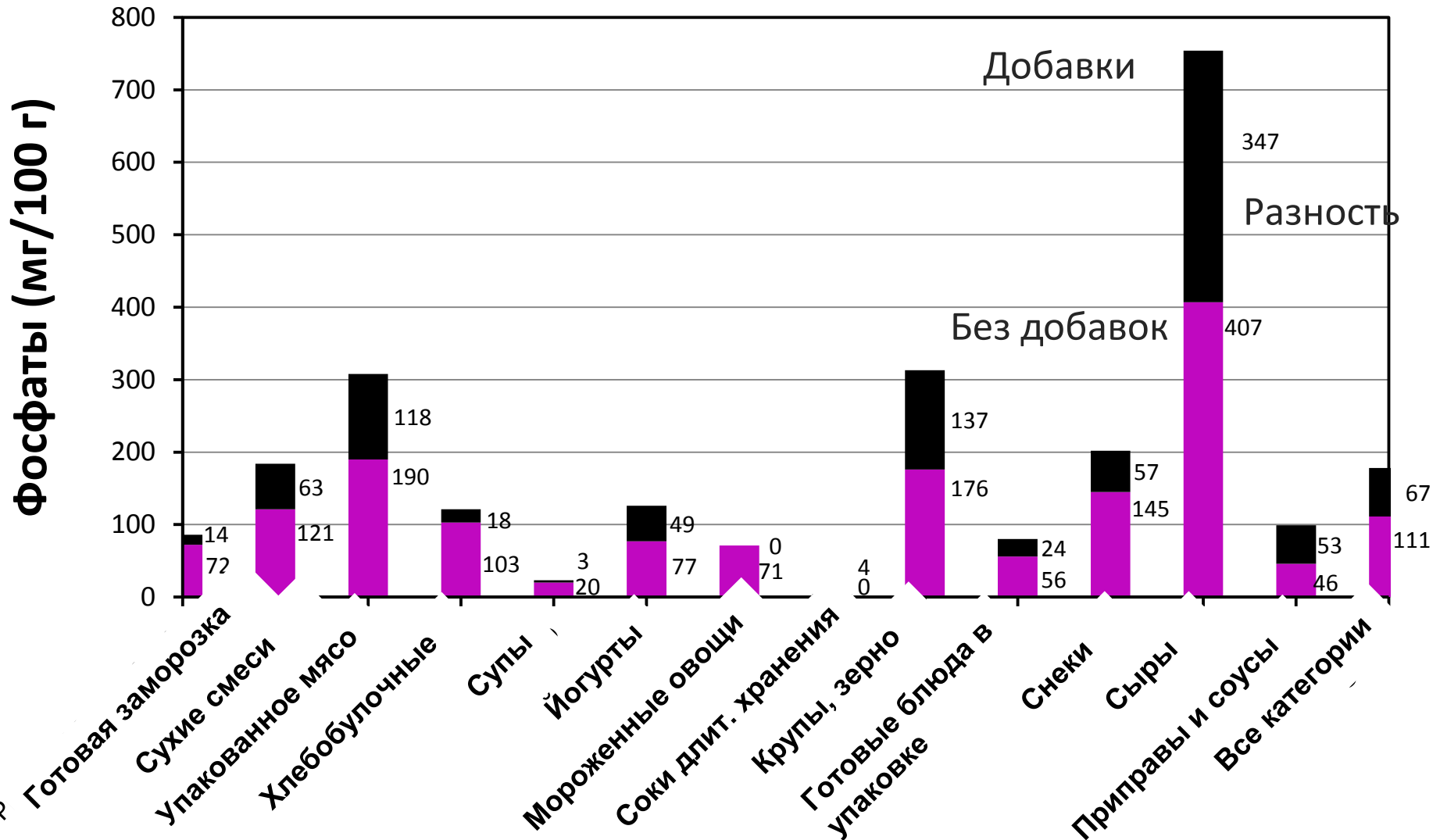
	GRAS* ingredient	Score	Report	Year
1	Acetylated distarch phosphate (%P = 3)	2	115	1979
2	Ammonium phosphate dibasic (%P = 27)	1	32	1975
3	Ammonium phosphate dibasic (%P = 27)	1	34	1974
4	Ammonium phosphate monobasic (%P = 14)	1	34	1974
5	Calcium glycerophosphate (%P = 15)	1	74	1976
6	Calcium hexametaphosphate (%P = 31)	1	32	1975
7	Calcium hyphosphate (%P = 22)	1	73	1977
8	Calcium phosphate dibasic (%P = 23)	1	32	1975
9	Calcium phosphate monobasic (%P = 25)	1	32	1975
10	Calcium phosphate tribasic (%P = 27)	1	32	1975
11	Calcium phytate (%P = 27)	1	45	1975
12	Calcium pyrophosphate (%P = 24)	1	32	1975
13	Dibasic magnesium phosphate (%P = 18)	1	60	1979
14	Ferric phosphate (%P = 18)	2	35	1980
15	Ferric pyrophosphate (%P = 25)	5	35	1980
16	Ferric sodium pyrophosphate (%P = 14)	5	35	1980
17	Hydropropyl distarch phosphate (%P = 3)	3	115	1979
18	Lecithin (%P = 4)	1	106	1979
19	Lecithin, hydrogen peroxide Bleached (%P = 4)	1	106	1979
20	Manganese glycerophosphate (%P = 14)	1	74	1976
21	Manganese glycerophosphate-pkg (%P = 14)	1	74	1976
22	Manganous hypophosphite (%P = 31)	1	73	1977
23	Monostarch phosphate (%P = 3)	2	115	1979
24	Phosphoric acid (%P = 32)	1	32	1975
25	Potassium glycerophosphate (%P = 12.5)	1	74	1976
26	Potassium hypophosphite (%P = 30)	1	73	1977
27	Potassium phosphate dibasic (%P = 18)	1	32	1975
28	Potassium phosphate monobasic (%P = 23)	1	32	1975
29	Potassium phosphate tribasic (%P = 15)	1	32	1975
30	Potassium polymetaphosphate (%P = 26)	1	32	1975
31	Potassium pyrophosphate (%P = 19)	1	32	1975
32	Potassium tripolyphosphate (%P = 21)	1	32	1975
33	Riboflavin 5'-phosphate (%P = 7)	1	114	1979
34	Sodium acid pyrophosphate (%P = 28)	1	32	1975
35	Sodium aluminum phosphate, acidic (%P = 22)	1	43	1975
36	Sodium aluminum phosphate, basic (%P = 22)	1	43	1975
37	Sodium ferricytro-pyrophosphate (%P = 12)	5	35	1980
38	Sodium hexametaphosphate (%P = 29)	1	32	1975
39	Sodium hypophosphite (%P = 29)	1	73	1977
40	Sodium metaphosphate (%P = 30)	1	32	1975
41	Sodium phosphate dibasic (%P = 22)	1	32	1975
42	Sodium phosphate monobasic (%P = 26)	1	32	1975
43	Sodium phosphate tribasic (%P = 19)	1	32	1975
44	Sodium phospho-aluminate-pkg (%P = 21)	1	43	1975
45	Sodium pyrophosphate (%P = 23)	1	32	1975
46	Sodium tetrametaphosphate (%P = 30)	1	32	1975
47	Sodium tetraphosphate (%P = 26)	1	32	1975
48	Sodium trimetaphosphate (%P = 30)	1	32	1975
49	Sodium tripolyphosphate (%P = 25)	1	32	1975
50	Tribasic magnesium phosphate (%P = 24)	1	60	1979

“...позволяют достичь в продуктах питания лучшей консистенции, вкуса, эмульгированности, кислотности, разрыхленности, обеспечивают образование газа в кислотно-щелочных реакциях, препятствуют спеканию, удерживают влагу, оказывают антимикробное воздействие, стабилизируют цвет, связывают железо, уменьшают время приготовления, проявляют буферные свойства, поддерживают устойчивость при замораживании и консервировании и усиливают питательность.”

Основанные на фосфатах добавки теперь повсеместны в пищевых продуктах



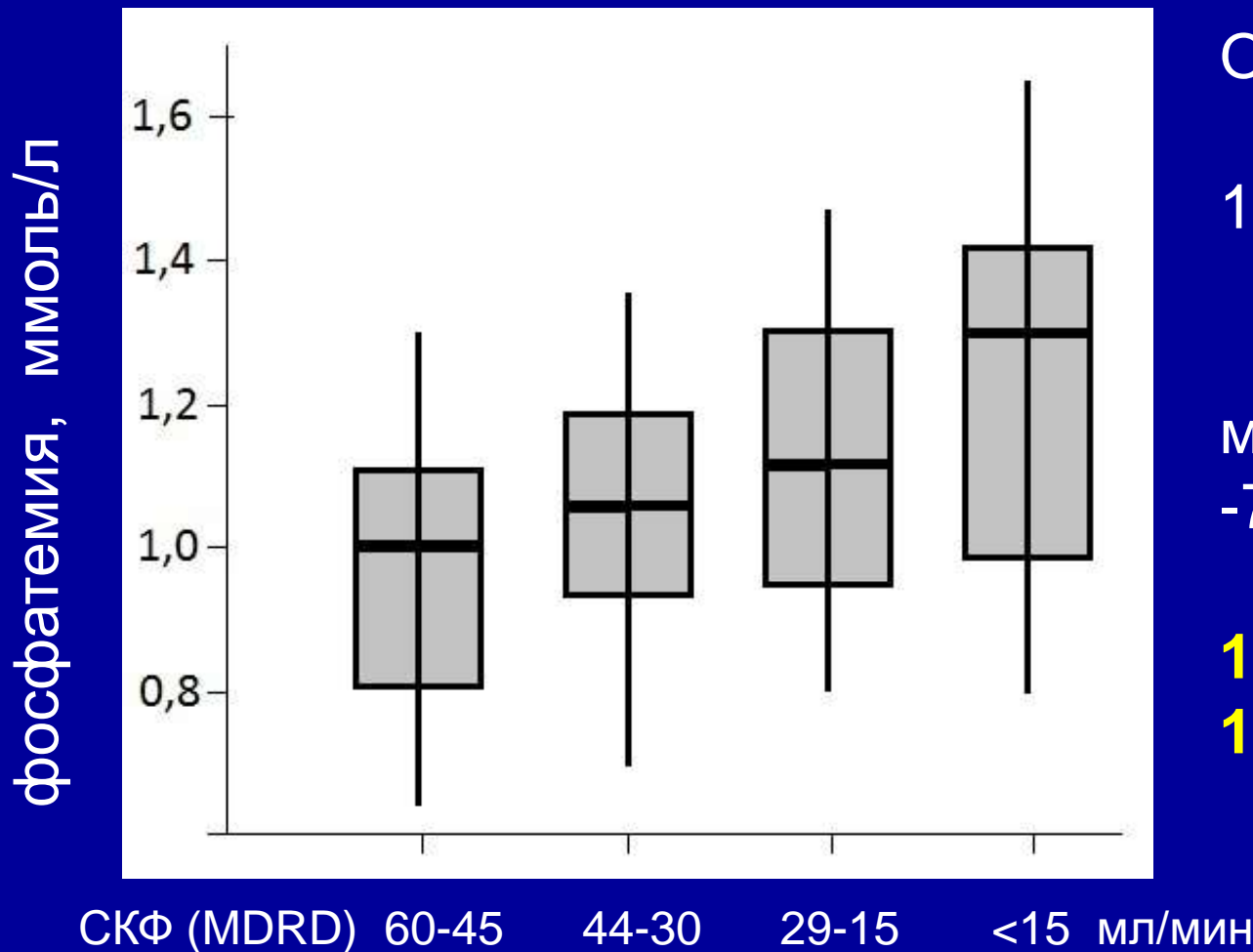
Некоторые продукты относительно свободны от добавок фосфатов: супы, хлеб, замороженные овощи



собственно фосфорная кислота



Фосфатемия на додиализных стадиях ХБП



ОР летальности:

1,12 (0,88÷1,26) NS

медиана Δ СКФ
-7 мл/мин/год

1,11±0,21 v.

1,22±0,19

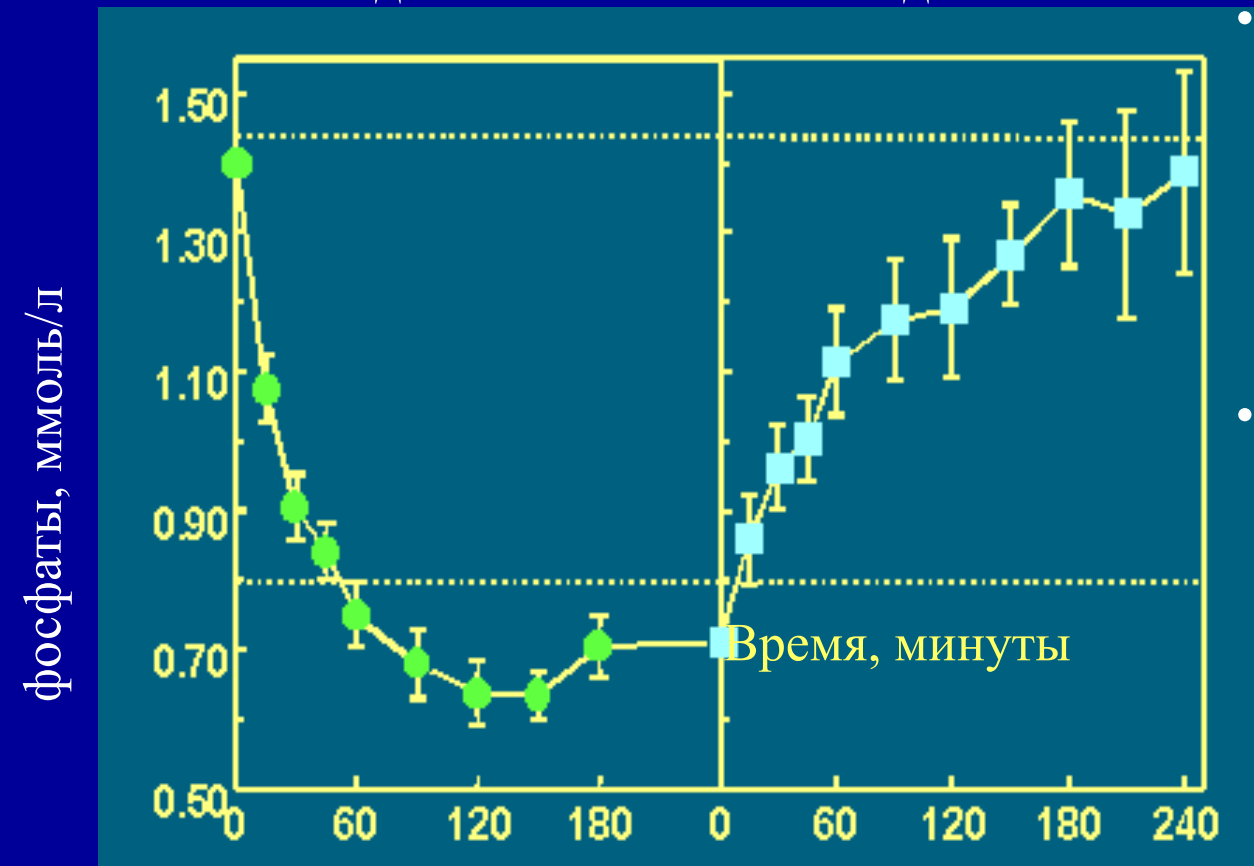
p<0,03



Ограничения ГД в коррекции фосфатов

диализ

после диализа



- В ходе первой половины диализа уровень фосфатов часто снижается до субнормальных значений
- После сеанса – быстрый отскок (rebound) почти до исходного уровня



ФСР: Алюминия гидроксид

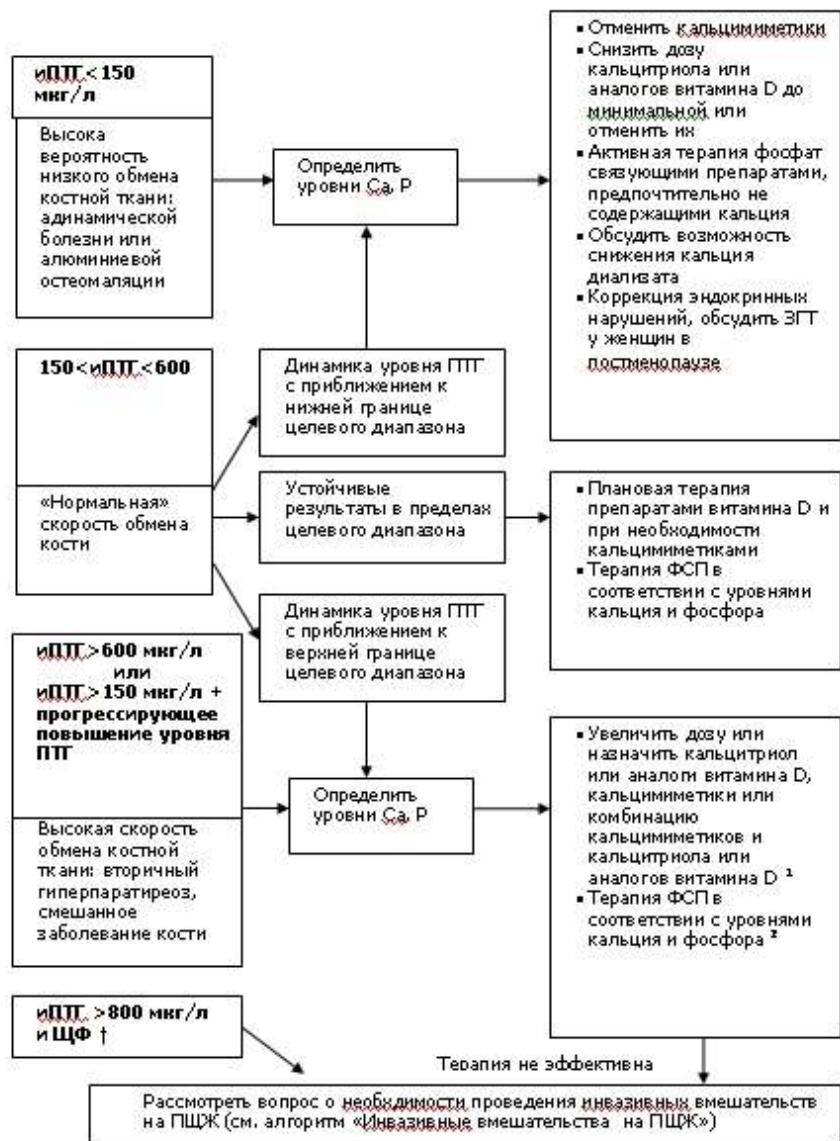
- AluCap™
 - Al - 174 мг
 - (в 3,5 капсулах – 600 мг Al)
- Альмагель (мерная ложка 5 мл)
 - Al 218 мг (в 2,18 г геля)
 - Mg – 66 мг
- Osvaren™ - 60 мг Mg, 110 мг Ca (435 мг – Ca-Ac)



Phosphate binder	
	Alucaps
	Calcichew
	Phosex
	Renagel
	Titralac



Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от прогнозируемой скорости обмена костной ткани по результатам ИПТТ



Терапия патологии костно-минерального обмена в зависимости от прогнозируемой скорости обмена костной ткани по результатам ИПТТ (комментарии к схеме)

1. Увеличить дозу или назначить кальцитриол или аналоги витамина D, кальцимитетики или комбинацию кальцимитетиков и кальцитриола или аналогов витамина D:

 - Препаратами первой линии терапии вторичного гиперпаратиреоза являются препараты альфа-гидроксилированной формы витамина D₃ (альфакальцидол, кальцитриол). Терапия препаратами данной группы эффективна в отношении угнетения ПТТ как при ежедневном пероральном, так при интермиттирующем пероральном и внутривенном вариантах введения.
 - Применение внутривенного введения препаратов данной группы обосновано при терапии умеренного или выраженного вторичного гиперпаратиреоза при отсутствии достаточного эффекта от пероральных форм, а также при сомнительной комплаентности пациента в приеме пероральных форм.
 - Применение препаратов активной формы витамина D противопоказано при гиперкальциемии.
 - Не рекомендуется применение препаратов активной формы витамина D при умеренной или выраженной гиперфосфатемии, если назначение данных препаратов приводит к ее усугублению.
 - Применение селективных активаторов рецепторов витамина D (парикальцитол) сопряжено с существенно меньшим риском развития гиперкальциемических и гиперфосфатемических осложнений, в связи с чем они могут применяться в больших дозах. Селективные активаторы рецепторов к витамину D более эффективны в коррекции выраженного вторичного гиперпаратиреоза в сравнении с альфакальциолом и кальцитриолом.
 - Применение кальцимитетиков (цинакальцет) приводит к значимому снижению уровней ПТТ, кальция и фосфатов сыворотки крови у пациентов с ХБП 5D ст. Цинакальцет в сочетании с препаратами витамина D значимо более эффективен в коррекции выраженного вторичного гиперпаратиреоза и минеральных нарушений, связанных с ним, в сравнении с изолированным приемом препаратов витамина D. Применение цинакальцета связано с большей частотой развития тошноты и рвоты.
2. Терапия ФСП в соответствии с уровнями кальция и фосфора:

Смотри алгоритм «Коррекция гиперфосфатемии»

www.ckd-mbd.ru

