



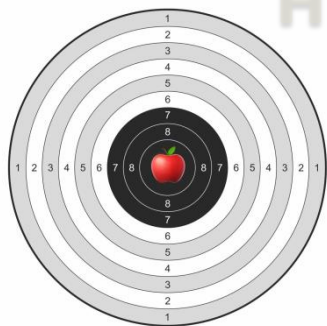
Does the
End Justify
the
Means?



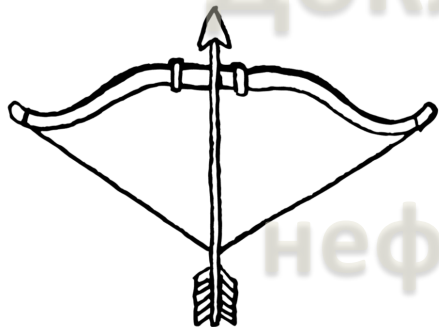
Цели и средства улучшения контроля фосфатов у пациентов на диализе

ВИШНЕВСКИЙ К.А.

Доклад Вишневого К.А. Определения



Цель — идеальный или реальный предмет сознательного или бессознательного стремления субъекта; конечный результат, на который преднамеренно направлен процесс



Средство — прием, способ действий для достижения какой-либо цели

28-29 мая 2021

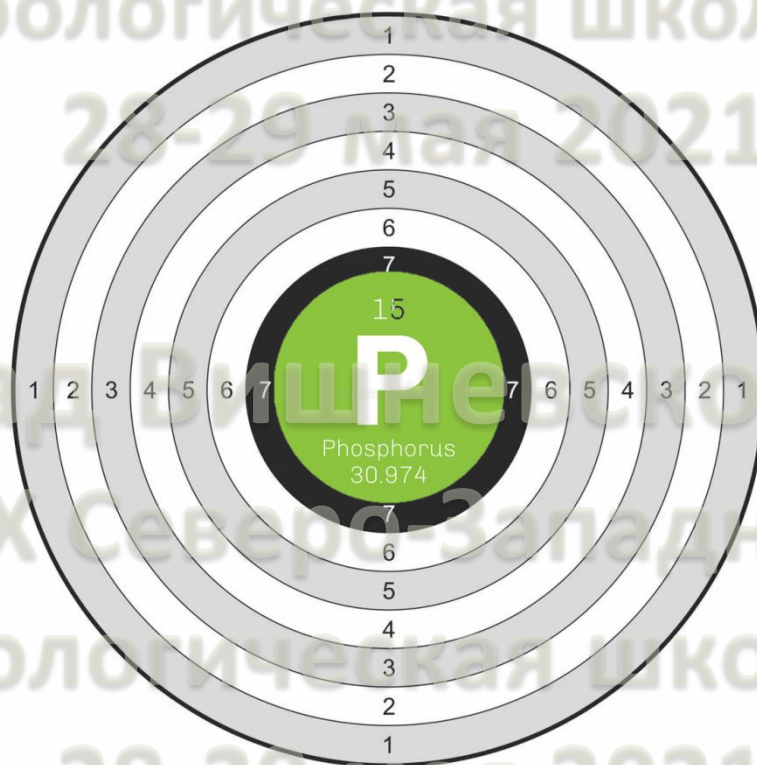
?

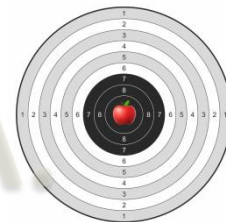
Цель определяет
средства

Приписывается Никколо Макиавелли
(1469-1527)



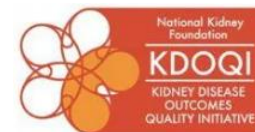
Цели контроля гиперфосфатемии при ХБП





Целевые значения

K/DOQI 2003: У больных с ХЗП и почечной недостаточностью (стадия 5) и у пациентов, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, уровень фосфора сыворотки крови необходимо поддерживать в диапазоне 3,5–5,5 мг/дл (1,13–1,78 ммоль/л) (ДОКАЗАНО)



KDIGO 2009: У пациентов с ХБП 3–5-й стадии мы предлагаем поддерживать уровень фосфатов в нормальном диапазоне (2С). У пациентов с ХБП 5D мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов, стремясь к достижению пределов нормального диапазона (2С)



KDIGO 2017: У пациентов с ХБП С 3а-5Д мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов до нормального диапазона (2С)

Нормальный диапазон: **2,5-4,5 мг/дл (0,81 -1,45 ммоль/л)**

Цель: предотвращение сосудистой кальцификации



toxins

Основные процессы, обуславливающие кальцификацию сосудов

Недостаточное ингибирование

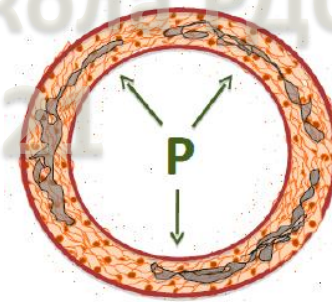
Индукция остеохондрогенеза

Апоптоз

Нарушение гомеостаза кальция и фосфатов

Циркулирующие нуклеационные комплексы/ паракринные факторы

Деградация матрикса



Кальцификация

меди



↑ Жесткость артерий



↑ АД



ГЛЖ

Фосфаты и кальцификация сосудов

Остеохондрогенное изменение фенотипа гладкомышечных клеток сосудов, минерализация внеклеточного матрикса

Индукция апоптоза гладкомышечных клеток сосудов

Ингибирование дифференцировки моноцитов / макрофагов в остеокластоподобные клетки

Увеличение уровня FGF23

Снижение экспрессии Klotho

Цель: снижение выраженности воспаления

Clinical Science (2021) 135 201–227
<https://doi.org/10.1042/CS20190895>

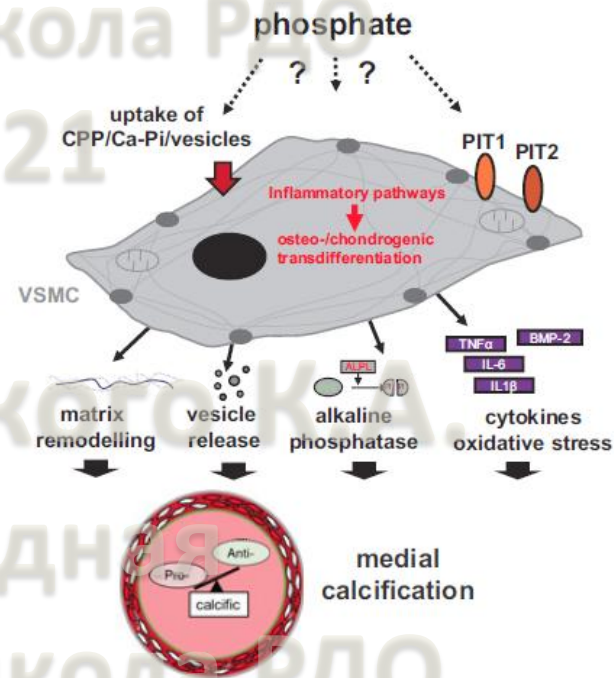


Review Article

Inflammation: a putative link between phosphate metabolism and cardiovascular disease

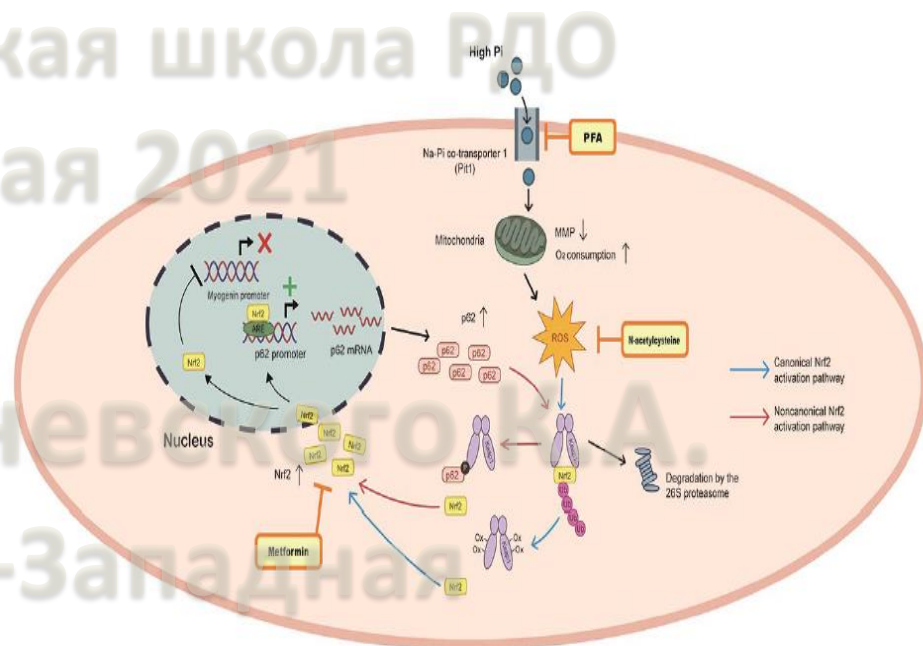
Jakob Voelkl^{1,2,3,*}, Daniela Egli-Spichtig^{4,*}, Ioana Alesutan¹ and Carsten A. Wagner⁴

...Очевидная связь между нарушением гомеостаза фосфатов и сердечно-сосудистыми катастрофами у больных ХБП включает активацию сложного механизма провоспалительного сигналинга, усугубляющего процесс сосудистой кальцификации...



Цель: предотвращение атрофии скелетных мышц

Высокий уровень фосфата вызывает атрофию скелетных мышц и подавляет миогенную дифференцировку за счет увеличения окислительного стресса и активации сигнальной системы Nrf2



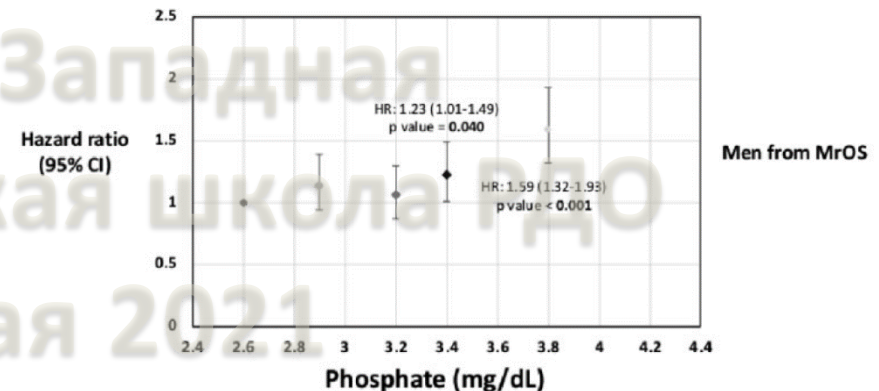
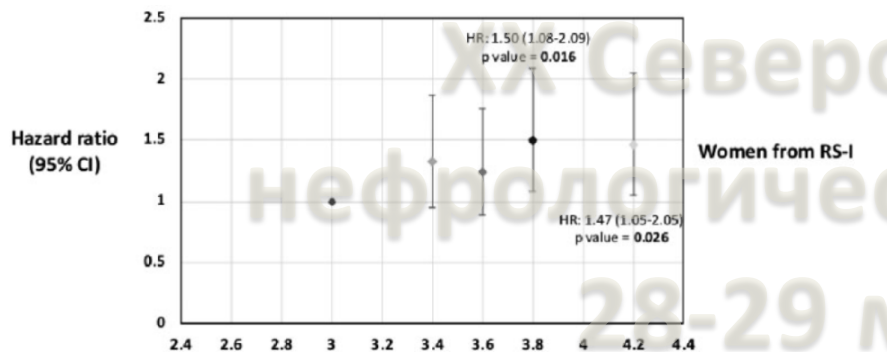
Цель: снижение риска переломов

Dutch Rotterdam Study (RS; n=6791)

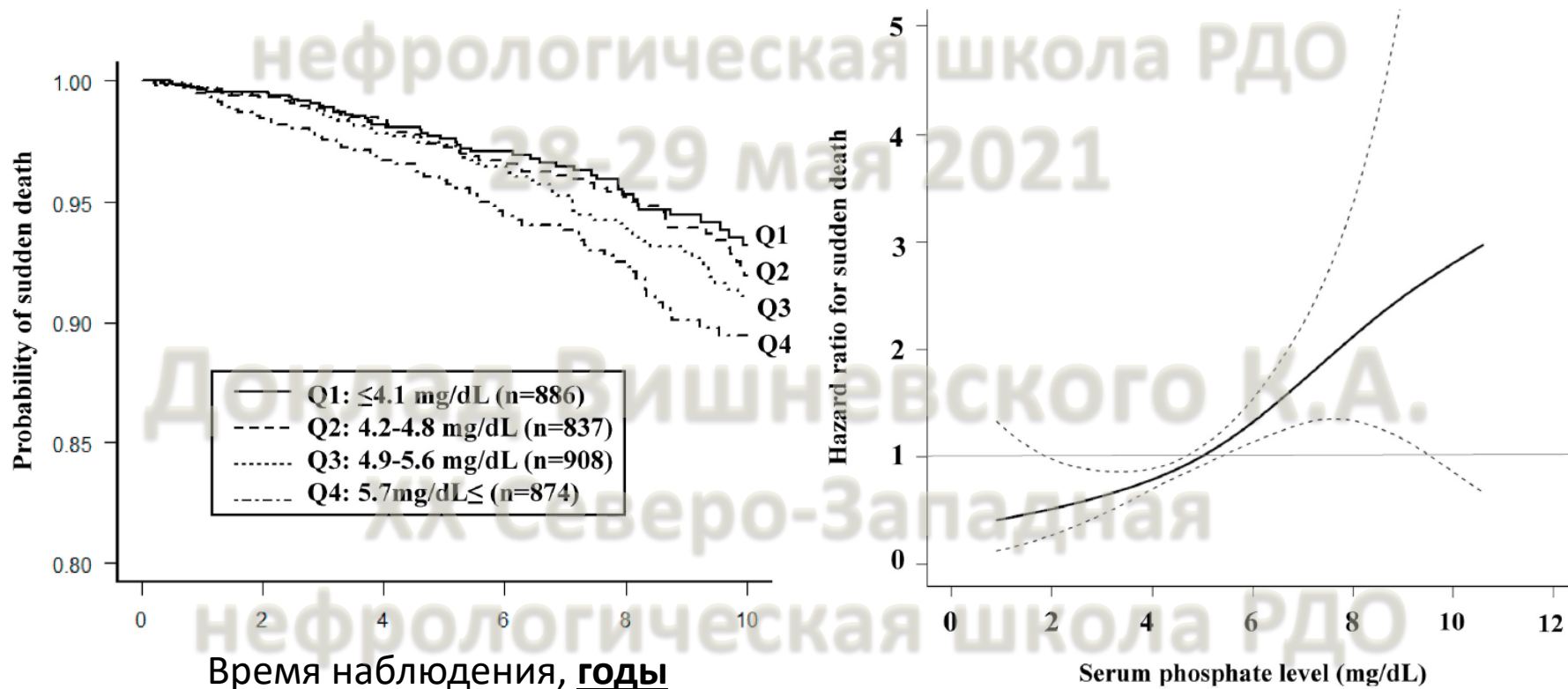
US Osteoporotic Fractures in Men (MrOS; n=5425)

Основная масса пациентов без ХБП

Увеличение риска переломов при росте фосфатов сыворотки даже в пределах нормальных значений

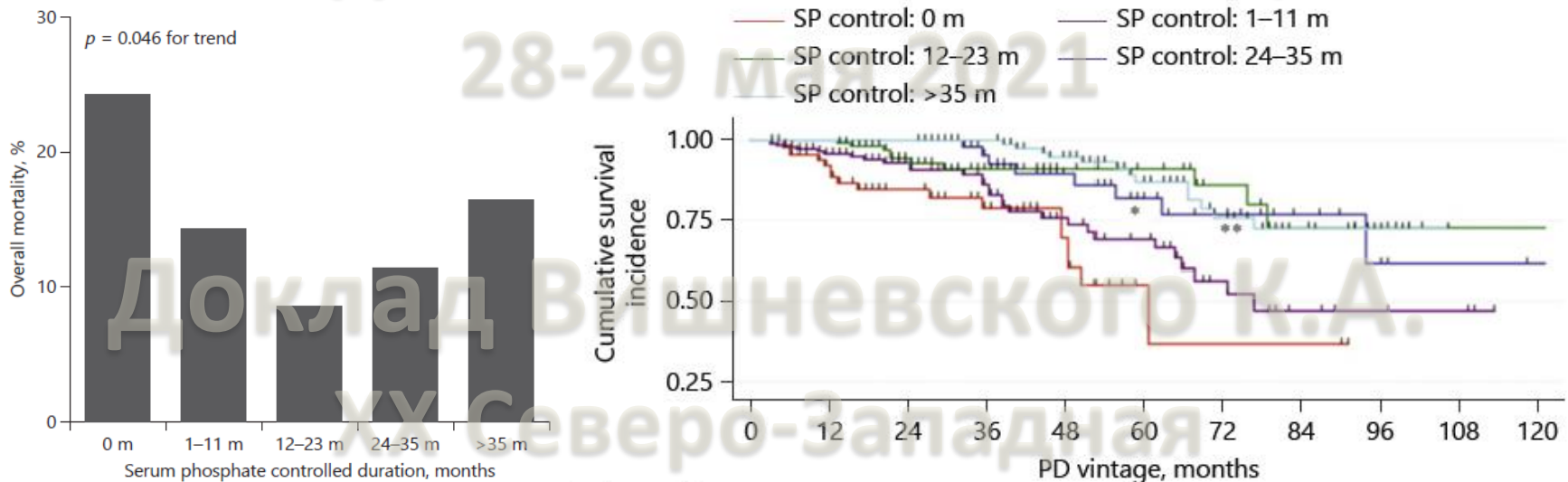


Цель: снижение риска внезапной смерти



Цель: контроль над фосфатами как можно раньше и как можно дольше

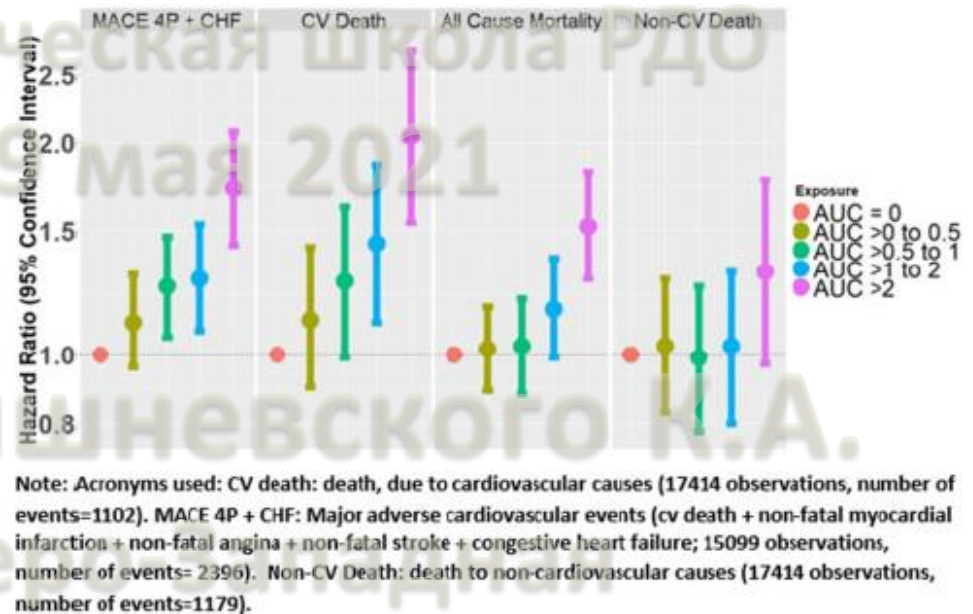
Пациенты ПД, N=530



Продолжительность контроля фосфатов более 12 месяцев значительно улучшила общую выживаемость - HR 0,197 (CI 0,082–0,458; $p < 0,001$ по сравнению с пациентами, у которых уровень фосфатов не удавалось контролировать никогда) и 0,329 (CI 0,150–0,724; $p = 0,006$ по сравнению с группой с продолжительностью контроля <12 месяцев).

Цель: достичь и поддерживать

- 17 414 пациентов ГД
- Проспективное когортное исследование DOPPS
- Расчёт площади под кривой (area under the curve, AUC):
AUC = время превышения уровня фосфора в сыворотке > 4,5 мг/дл в течение шести месяцев * величина превышения этого порога



Худший контроль фосфора в течение 6-месячного периода строго связан со сердечно-сосудистой смертностью и является лучшим предиктором, чем отдельно взятый уровень фосфора

Средства контроля гиперфосфатемии при ХБП



Доклад Вишневого К.А.
XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО
28-29 мая 2021

Максимально комплексный подход в борьбе с фосфатами



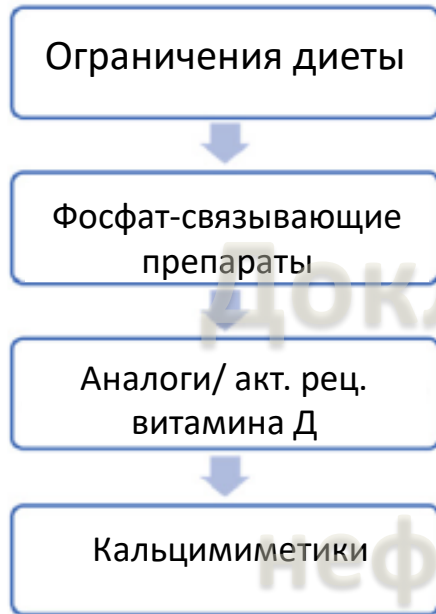
- Ограничение фосфатов в пище без ограничений в белке
- Отказ от полуфабрикатов, фастфуда, фосфор-содержащих напитков (Кока-кола и т.п.)

- Соблюдение режима
- Более частый
- Более длительный
- ГДФ
- ПД
- Коррекция ацидоза
- Ацидосукцинат
- Физические нагрузки во время ГД

- ФСП
- Аналоги/акт. рецепторов вит Д
- Кальцимитетики
- Блокаторы транспорта фосфатов

Цели и средства: интегративный подход терапии МХН-ХБП в целом и гиперфосфатемии в частности

Традиционный подход



Совокупность 3-х ключевых лабораторных параметров определяет план лечения. Первая линия медикаментозной терапии включает комбинацию: ФСП, витамин Д, кальцимиметик

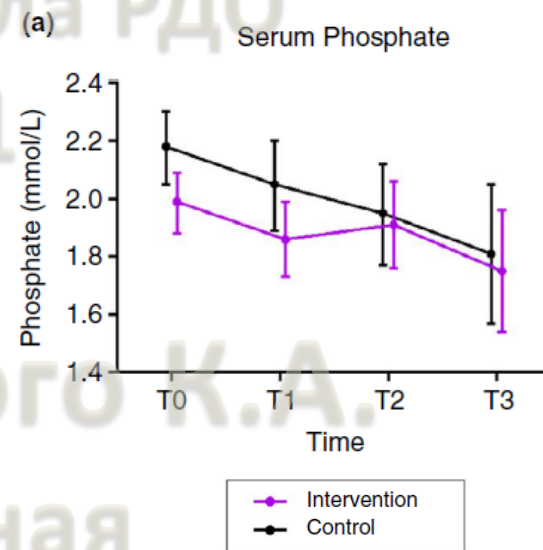


KDIGO 2017

Параметр	Цель
Кальций	Избегать гиперкальциемии
Фосфор	Снижать до нормальных величин
ПТГ	2х-9х выше нормы

Концепция 4D: diet, drinks, drugs, dialysis

- N=83
- Кластерная рандомизация между диализными сменами
- 6 индивидуальных занятий по 30-45 минут (презентации, образовательные буклеты, обучающие фильмы)
- Занятия вела медицинская сестра отделения диализа



Вывод авторов: Комплексное вмешательство по самоконтролю над фосфатами 4D эффективно в повышении уверенности пациентов и приверженности к методам контроля

Причем и в лечебной, и в контрольной группах



Средства: в поисках «идеального» P-связывающего препарата

	Эффективность	Медикаментозная нагрузка	Плейотропные эффекты	Аккумуляция	Стоимость
Алюминий	Да	Низкая	Нет	Да	Низкая
Кальция Ацетат/Карбонат	Да	Высокая	Нет	Да	Низкая
Севеламер	Да	Высокая	Да	Возможна	Высокая
Лантан	Да	Низкая	Нет	Возможна	Высокая
Ca-Mg	Да	Высокая	Нет	Да	Низкая
Fe-цитрат	Да	Высокая	Да	Да	Высокая
Комплекс Fe (III) окси- гидроксида	Да	Низкая	Да	Нет	Высокая

28-29 мая 2021

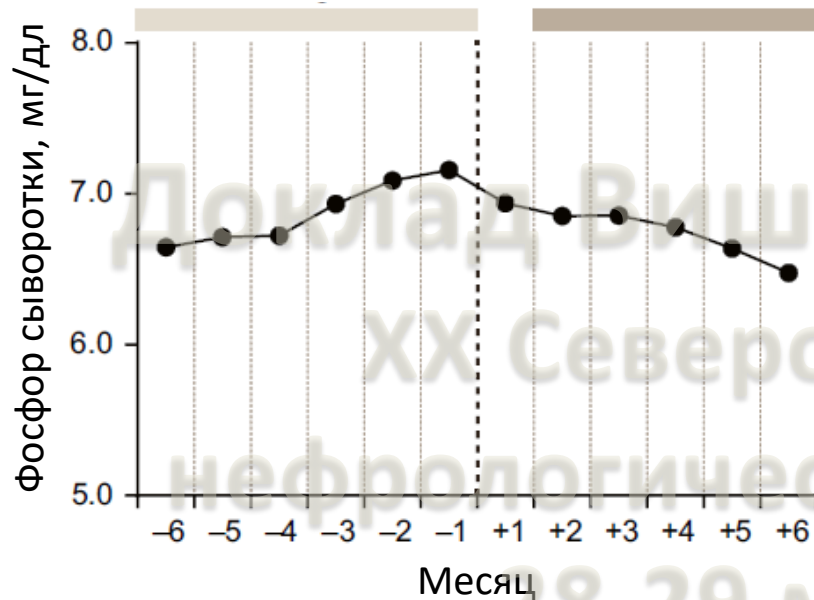
Вельфоро: контроль P и снижение медикаментозной нагрузки

N=490

Фосфор сыворотки, мг/дл

Исходно
6,9 мг/дл

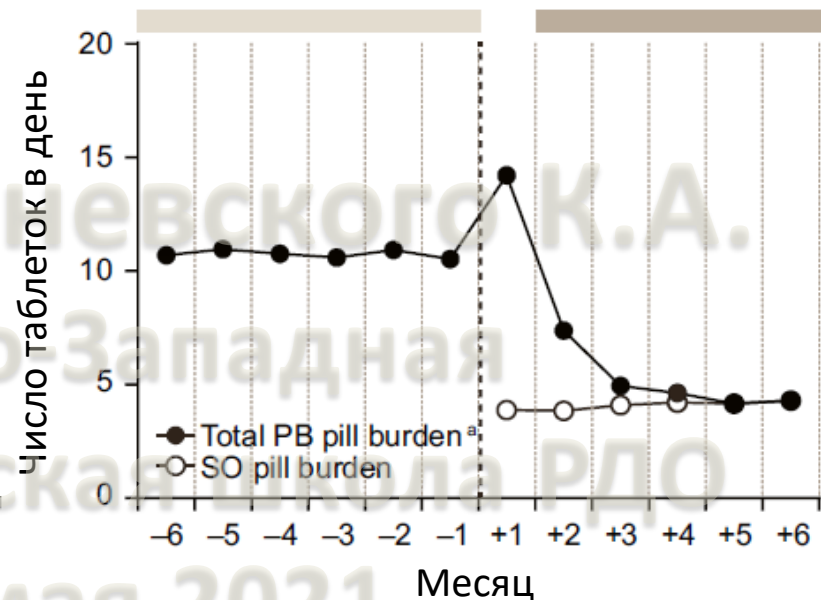
Follow-up
6,8 мг/дл



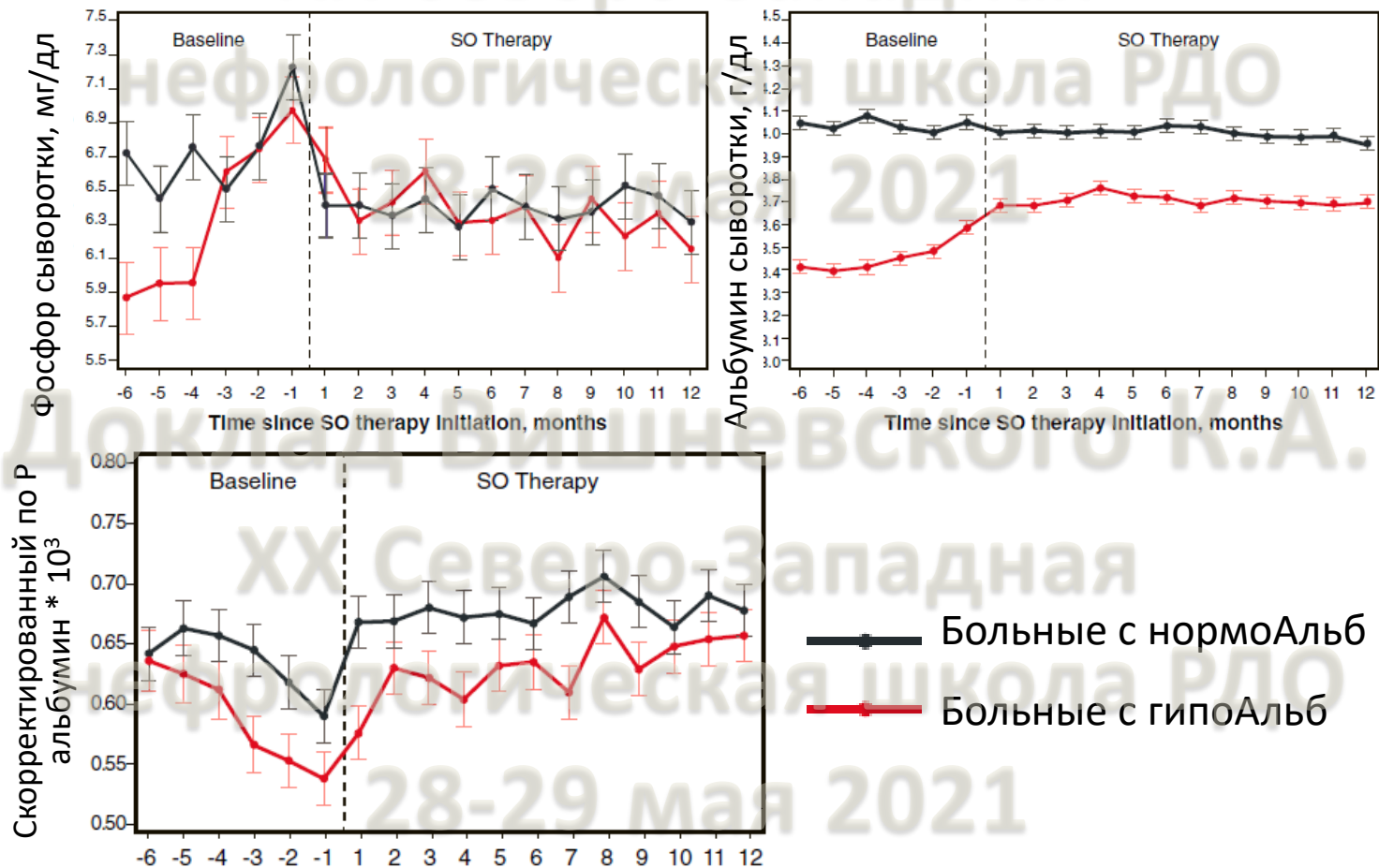
Число таблеток в день

Исходно
10,8 в день

Follow-up
5,5 в день



Лучший контроль фосфатов на фоне терапии Вельфоро = лучший нутриционный статус

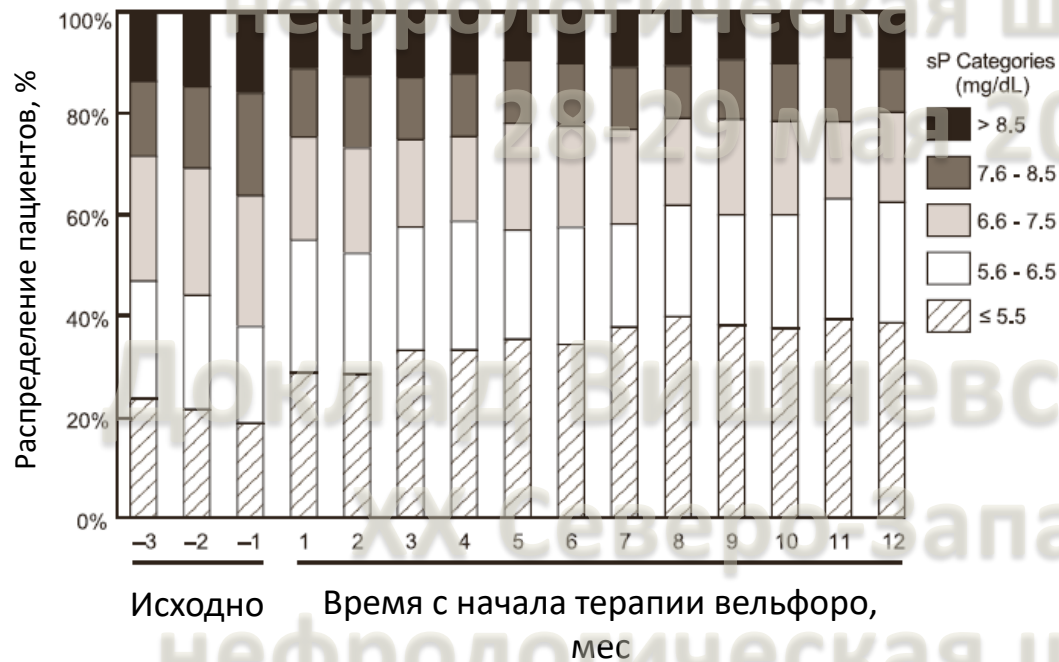


Реальная клиническая практика: перевод на Вельфоро с других Р- связывающих препаратов

Среднее число таблеток в день

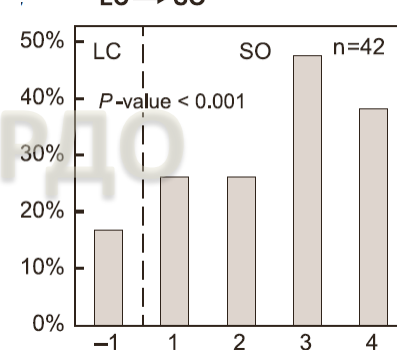
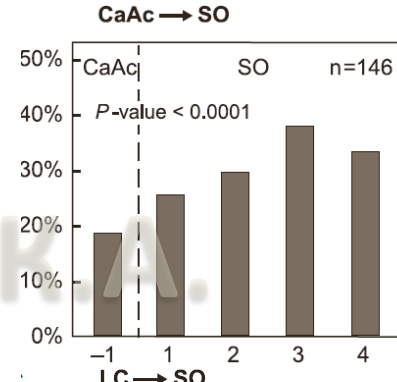
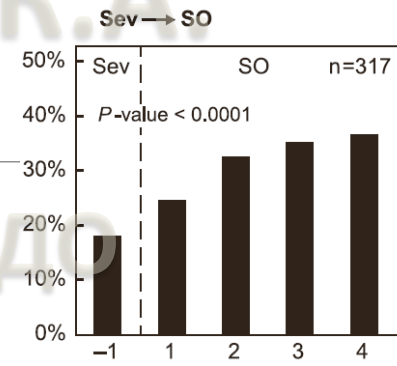
Group	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
All Patients	8,5	8,7	8,7	4,0	4,0	4,1	4,2	4,2	4,3	4,3	4,3	4,3	4,4		
Patients with sP ≤ 5,5 mg/dL	7,9	7,9	7,3	3,9	3,6	3,9	3,9	3,8	4,1	3,9	4,0	4,1	4,1	4,0	4,1

N=530

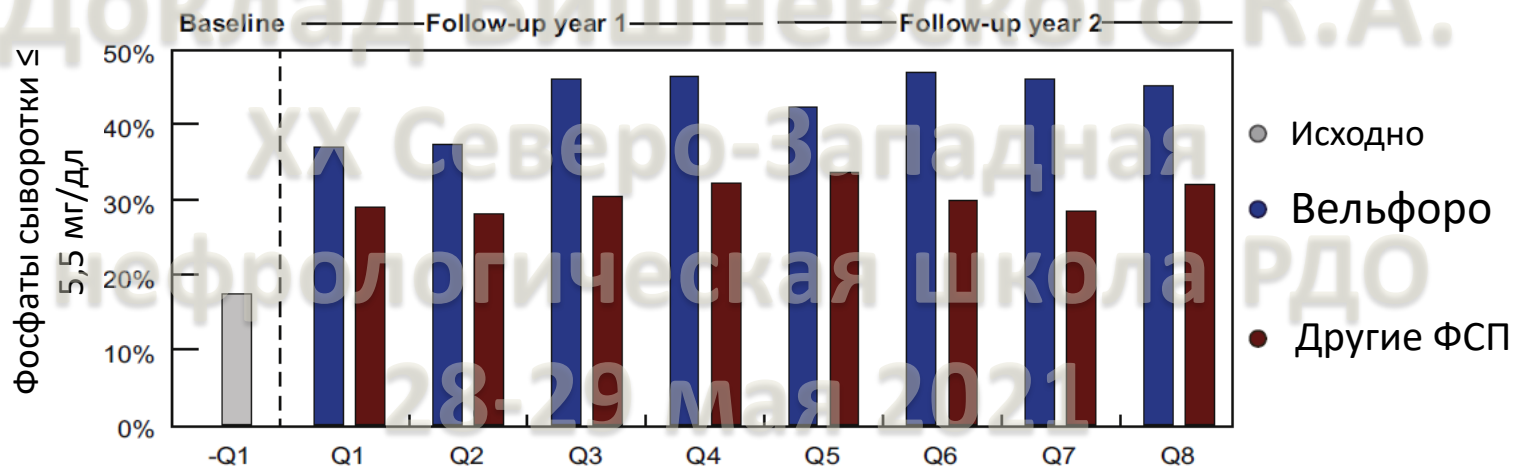
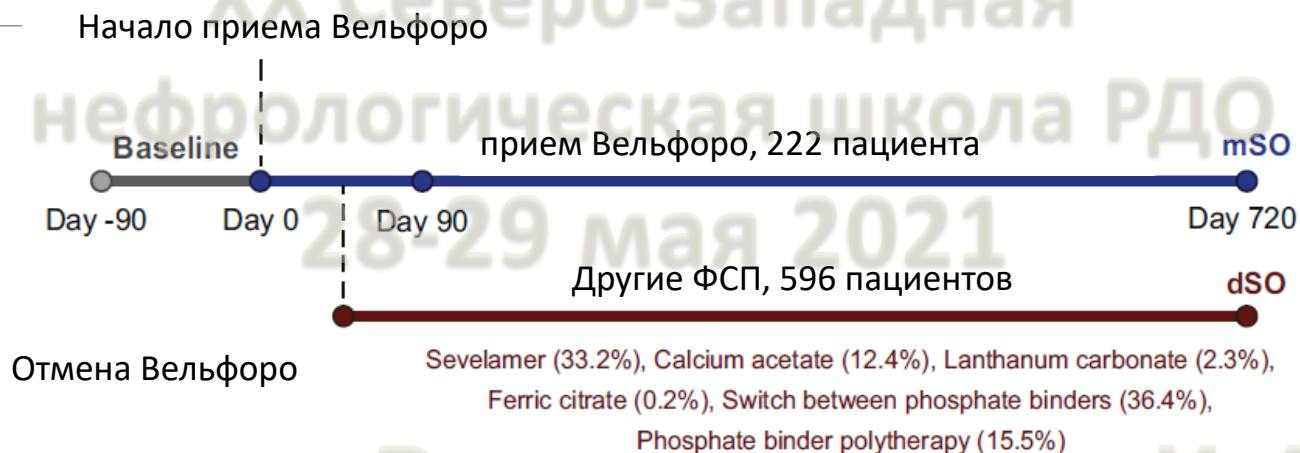


Наблюдалось достоверное повышение уровня фосфор-ассоциированного альбумина и pPCR, что может быть связано с улучшением состояния питания

% пациентов с фосфатами сыворотки ≤ 5,5 мг/дл



Практика применения Вельфоро: лучше контроль P



Практика применения Вельфоро: меньше медикаментозная нагрузка, реже госпитализации

Число таблеток в день

	Q-1	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Вельфоро	8,5	4,2	4,4	4,5	4,6	4,9	5	5	5,1
Другие ФСП	11,6	10,7	10,3	10,4	10,6	10,7	10,8	10,8	10,9

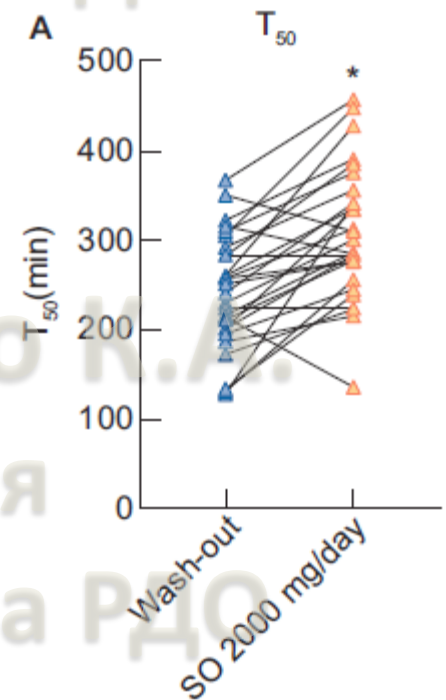
Госпитализации

P<0,001

	Заболеваемость (95%ДИ) на 100 п-л	P	Длительность госпитализации (95%ДИ) дней на 100 п-л	P
Все госпитализации, многомерные модели				
Вельфоро	108.3 (83.8 до 139.6)	0.02	294 (212 до 410)	0.1
Другие ФСП	143.9 (125.6 до 164.8)		419 (325 до 457)	
Госпитализации > 24 часов, многомерные модели				
Вельфоро	91.8 (70.8 до 119.0)	0.006	297 (222 до 397)	0.04
Другие ФСП	131.4 (114.3 до 151.1)		422 (360 до 495)	

Вельфоро и снижение склонности к кальцификации

- Рандомизированное, контролируемое, перекрестное исследование n=39
- Тест образования частиц кальципротеина (T50-тест)
- Уровень фосфатов сыворотки в ИГ снизился с $2,28 \pm 0,5$ до $1,63 \pm 0,43$ ммоль/л
- По сравнению с отмывочным периодом без назначения ФСП, применение Вельфоро в дозе 2000 мг/сут сопровождалось увеличением T50 на 66 минут ($p < 0,0001$)
- **Снижение уровня фосфата в сыворотке с помощью терапии RA21 снижает склонность к кальцификации сыворотки пациентов, находящихся на гемодиализе**



Снижение темпов прогрессирования кальцификации коронарных артерий при строгом контроле фосфатов

Методы

РКИ, пациенты диализа
Двухфакторный дизайн:

Карбонат лантана,
N=62

vs

Вельфоро,
N=53

Цель iP:
5,0-6,0
N=57

vs

Цель iP:
3,5-4,5
N=58

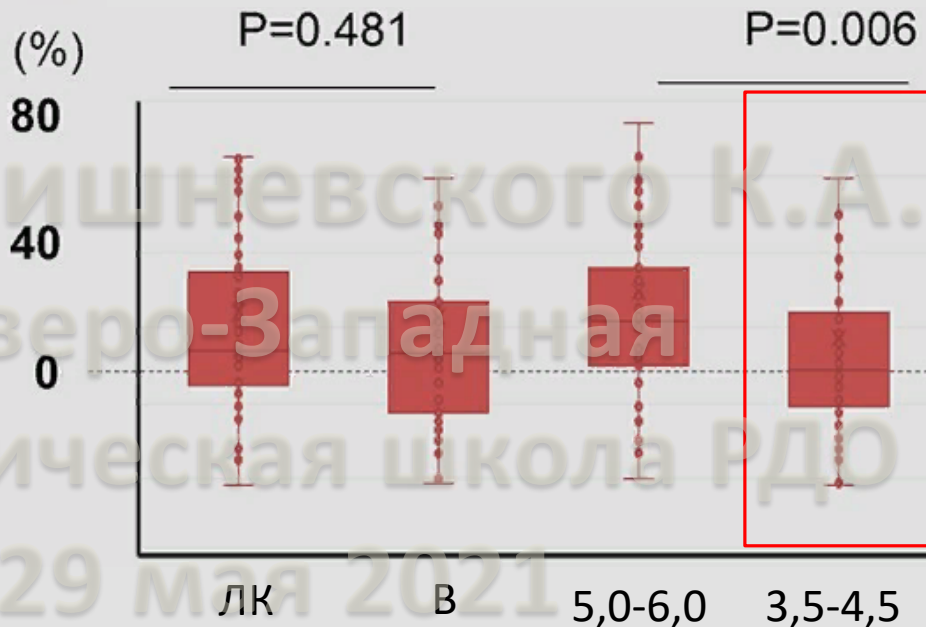
Первичная точка

% изменения индекса кальцификации коронарных артерий через 12 месяцев лечения



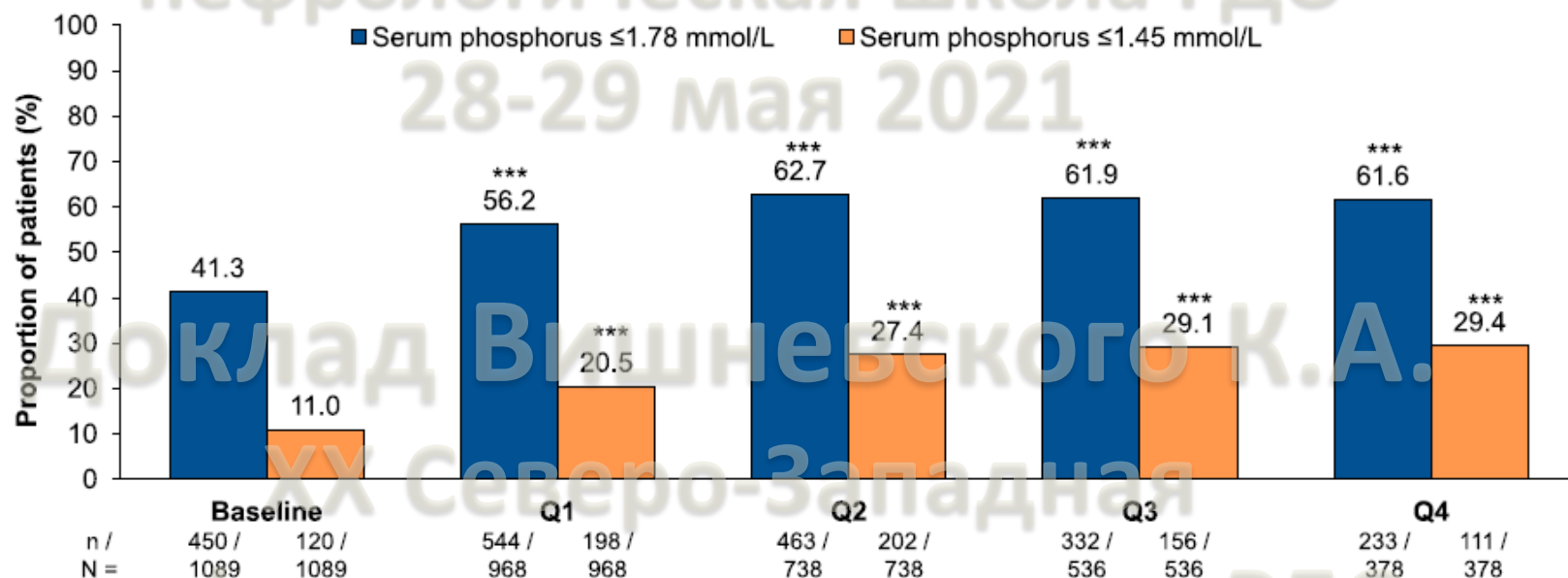
Результат

% изменения индекса кальцификации коронарных артерий



Эффективность Вельфоро в реальной клинической практике

Пациенты гемодиализа, N=1096 (в том числе, РФ)

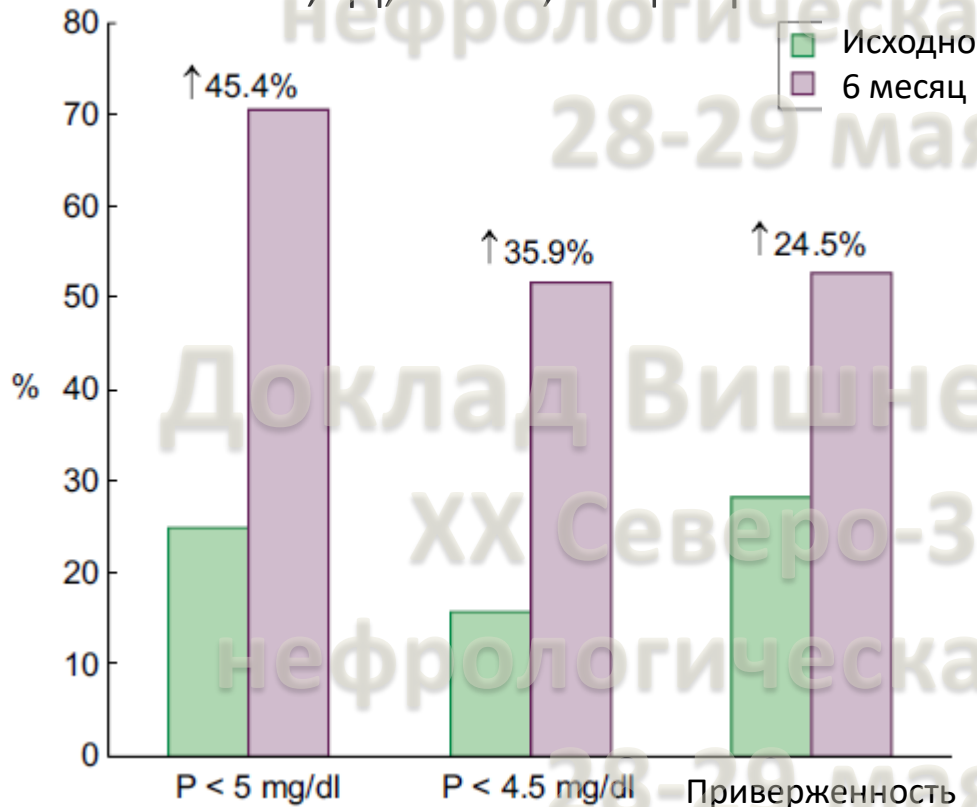


	Baseline	Q1	Q2	Q3	Q4
n / N =	450 / 1089 120 / 1089	544 / 968 198 / 968	463 / 738 202 / 738	332 / 536 156 / 536	233 / 378 111 / 378

Число таблеток вельфоро в день	0	2,3	2,5	2,6	2,6
Общее число таблеток в день	6,3	5,1	5,0	5,3	5,2

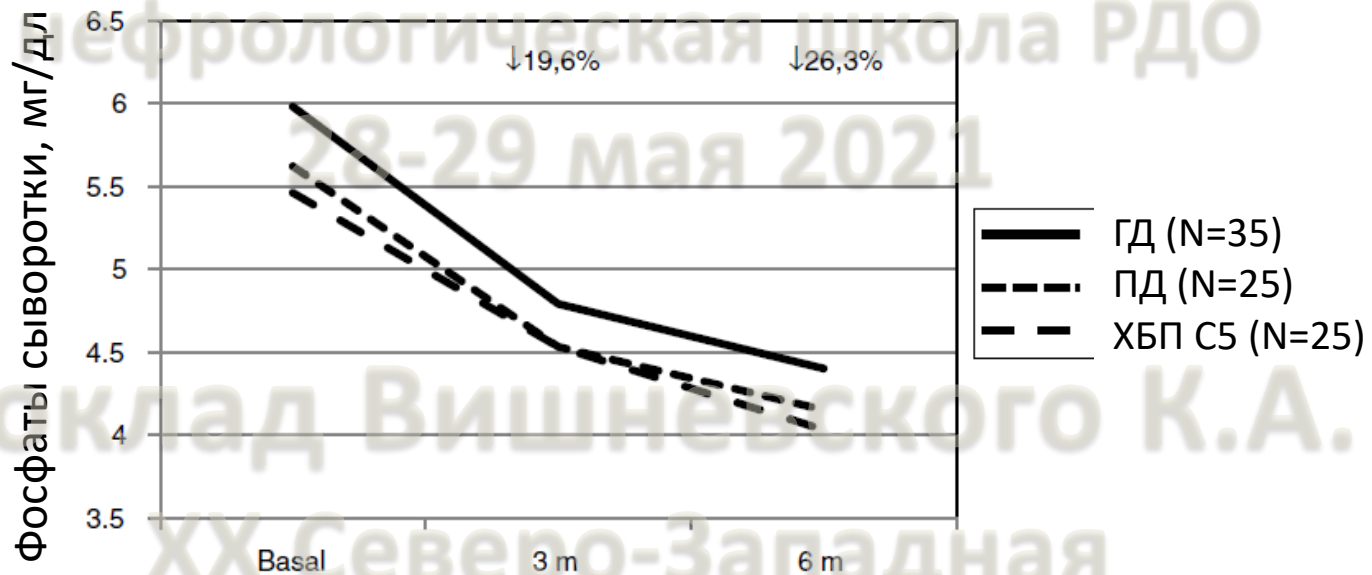
Вельфоро: реальная практика применения действенного средства

Испания, ГД, N=220, 11 центров



- Снижение числа ежедневно принимаемых таблеток с 6 до 2
- Средний уровень фосфатов сыворотки снизился с 5.86 ± 1.3 до 4.66 ± 1.2 мг/дл
- Снижение уровня ПТГ
- Увеличение альбумина, nPCR
- Побочные действия (диарея, дискомфорт ЖКТ, констипация) у 14,1%, отмена препарата у 9,5%

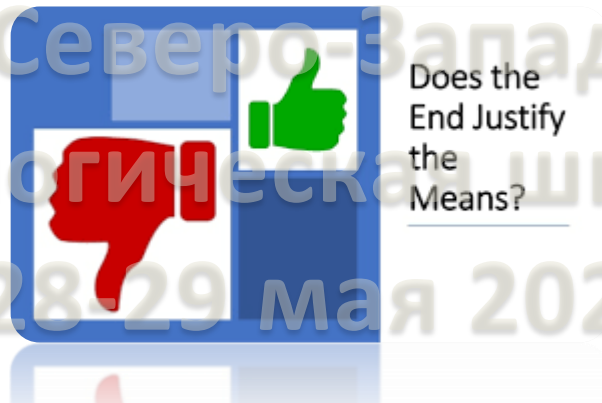
Вельфоро эффективен не только у диализных пациентов, но и в преддиализном периоде



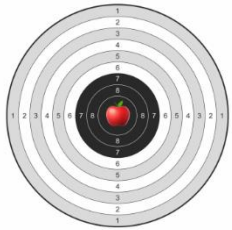
Выводы авторов: Вельфоро - эффективный вариант лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП как на поздних стадиях заболевания, так и на диализе. Чем выше их исходный уровень фосфата, тем больше снижение уровня сыворотки. Заметного снижения уровня фосфатов можно добиться при дозах около 1000 мг/день (2 таблетки)

Контроль гиперфосфатемии: когда цель не оправдывает средства

- ✘ Нельзя выраженно ограничивать больного в потреблении белка с целью снижения поступления фосфатов
- ✘ Нельзя ориентироваться только на уровень фосфатов, не оценивая показатели МКН в совокупности
- ✘ Нельзя ограничиваться только назначением ФСП
- ✘ Нельзя бесконечно увеличивать дозу ФСП при недостаточном контроле фосфатов



Цели и средства улучшения контроля фосфатов: ВЫВОДЫ

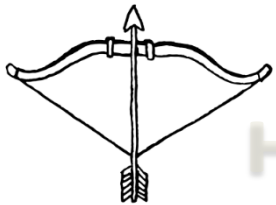


❖ Цели:

- Предотвращение сосудистой кальцификации
- Снижение выраженности воспаления
- Снижение рисков переломов, атрофии скелетных мышц
- Улучшение исходов

❖ Средства:

- Комплексный подход к терапии, включающий рекомендации по диете, интенсификацию диализа и применение медикаментозных средств для лечения МХН-ХБП в целом
- В принятии решения по терапии ориентация не только на уровень фосфатов, но и на кальций и ПТГ, в совокупности
- Стремление к максимально длительному контролю фосфатов, ФСР без кальция, более сильному ФС эффекту при меньшей лекарственной нагрузке



Доклад Вишневого К.А.

XX Северо-Западная
нефрологическая школа РДО

28-29 мая 2021

Когда очевидно, что цель
недостижима, не
изменяйте цель –
изменяйте свой план
действий.

28-29 мая 2021 Конфуций