

“

Вы никогда не сумеете решить
возникшую проблему,
если сохраните то же мышление
и тот же подход, который привел
вас к этой проблеме

Альберт Эйнштейн

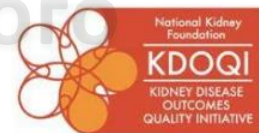


В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНОГО ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА для коррекции гиперфосфатемии при ХБП

*ВИШНЕВСКИЙ
К.А.*

В поисках оптимальных целевых значений

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)**

Клинические рекомендации

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных

со здоровьем: N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9 с кодами осложнений и ассоциированных состояний (при наличии) Z49.0/Z49.1/Z49.2/D63.8*/E87.2/E87.5/E21.1/E83.3/ E83.5/E83.8/ N25.0/E89.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

- У пациентов с ХБП С3-С5Д с гиперфосфатемией мы рекомендуем проводить лечение, стремясь к достижению целевого уровня P, находящегося в пределах нормальных (референсных) значений для данной лаборатории, с целью снижения рисков неблагоприятных клинических последствий [133,354].

Уровень убедительности рекомендаций **A** (уровень достоверности доказательств – **2**)

DURA LEX SED LEX

Строгость рекомендаций

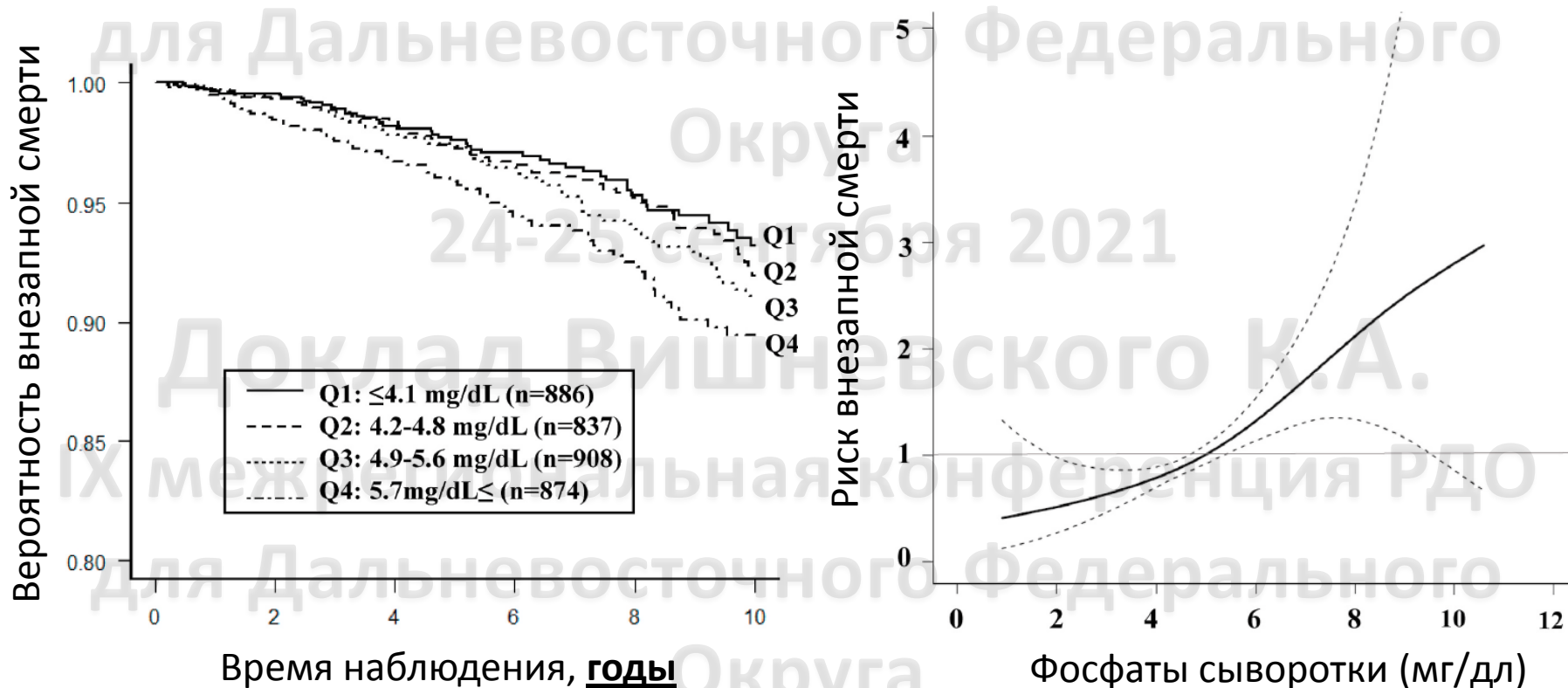
неоднократно подтверждена ранее

Study	Year	Study design	Sample	Geography
Block et al. [68]	1998	Retrospective cohort*	6,407	USA
Coco et al. [69]	2000	Retrospective cohort*	1,272	USA
Ganesh et al. [70]	2001	Retrospective cohort ^{+, \$}	12,833	USA
Saran et al. [71]	2003	Retrospective cohort*	14,930	USA and Europe and Japan
Rubel et al. [72]	2003	Retrospective cohort*	12,509	USA
Port et al. [73]	2004	Retrospective cohort*	17,245	USA
Block et al. [65]	2004	Prospective cohort ^{+, \$}	40,538	USA
Slinin et al. [66]	2005	Retrospective cohort ^{+, \$}	14,829	USA
Young et al. [74]	2005	Prospective cohort ^{+, \$}	17,326	US and Europe and Japan
Menon et al. [75]	2005	Retrospective cohort ^{+, \$}	840	USA
Rodriguez-Benot et al. [76]	2005	Prospective cohort*	385	Europe
Kestenbaum et al. [67]	2005	Retrospective cohort*	3,490	USA
Kalantar-Zadeh et al. [77]	2006	Prospective cohort*	58,058	USA
Melamed et al. [78]	2006	Prospective cohort*	1,007	USA
Kimata et al. [79]	2007	Prospective observational ^{+, \$}	5,041	Japan
Kovesdy et al. [80]	2008	Retrospective cohort ^{*, #}	515	USA
Wald et al. [81]	2008	Retrospective cohort*	1,846	USA
Tentori et al. [82]	2008	Prospective cohort ^{+, \$}	25,588	US and Europe and Japan
Lacson et al. [83]	2009	Retrospective cohort*	78,420	USA
Smith et al. [84]	2010	Retrospective cohort ^{+, \$, *}	930	USA
Kovesdy et al. [85]	2010	Retrospective cohort ^{*, #}	713 [†]	USA
Tangri et al. [86]	2011	Retrospective cohort*	7,076	Europe
Floege et al. [87]	2011	Retrospective cohort*	7,970	Europe
Sakaguchi et al. [88]	2014	Retrospective cohort*	142,069	Japan
Fernandez-Martin et al. [89]	2015	Prospective cohort*	6,307	Europe
Garagarza et al. [90]	2017	Prospective cohort*	3,552	Europe

Многочисленные исследования показывают связь между повышенным уровнем сывороточного фосфата и смертностью у пациентов с ХБП, находящихся на диализе

24-25 сентября 2021

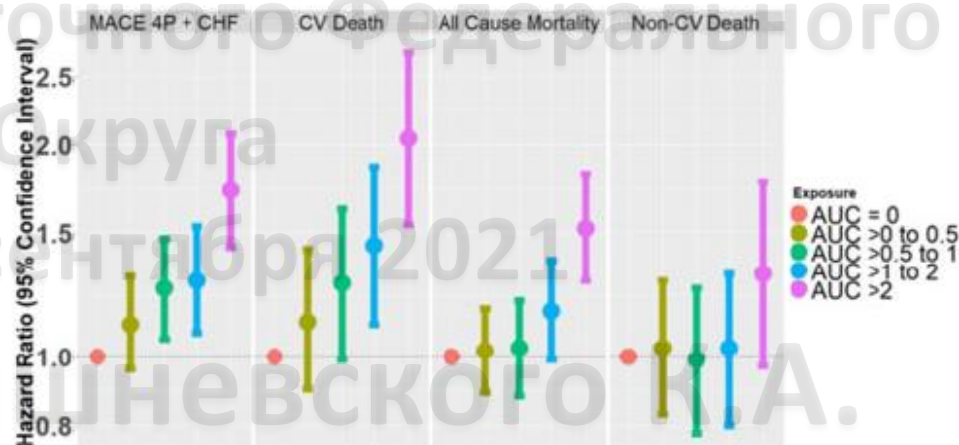
...и находит подтверждения сегодня



Гиперфосфатемия независимо связана с повышенным риском внезапной смерти у пациентов, находящихся на гемодиализе

Принципиально: контроль фосфатов в долгосрочной перспективе

- 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



Note: Acronyms used: CV death: death, due to cardiovascular causes (17414 observations, number of events=1102). MACE 4P + CHF: Major adverse cardiovascular events (cv death + non-fatal myocardial infarction + non-fatal angina + non-fatal stroke + congestive heart failure; 15099 observations, number of events= 2396). Non-CV Death: death to non-cardiovascular causes (17414 observations, number of events=1179).

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

Принципиально: максимально комплексный подход в борьбе с фосфатами



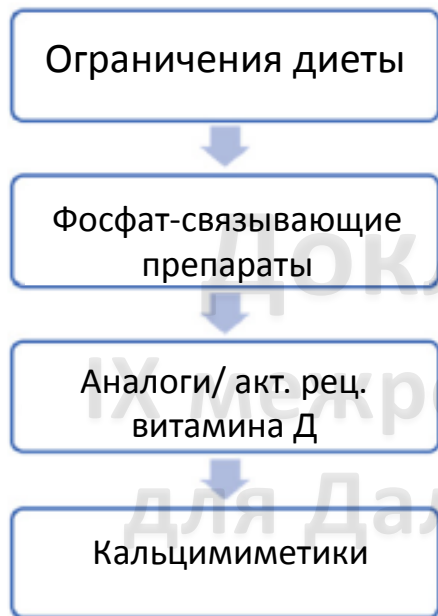
- Ограничение фосфатов в пище без ограничений в белке
- Отказ от полуфабрикатов, фастфуда, фосфор-содержащих напитков (Кока-кола и т.п.)

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

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

интегративный подход терапии МХН-ХБП в целом и гиперфосфатемии в частности

Традиционный подход

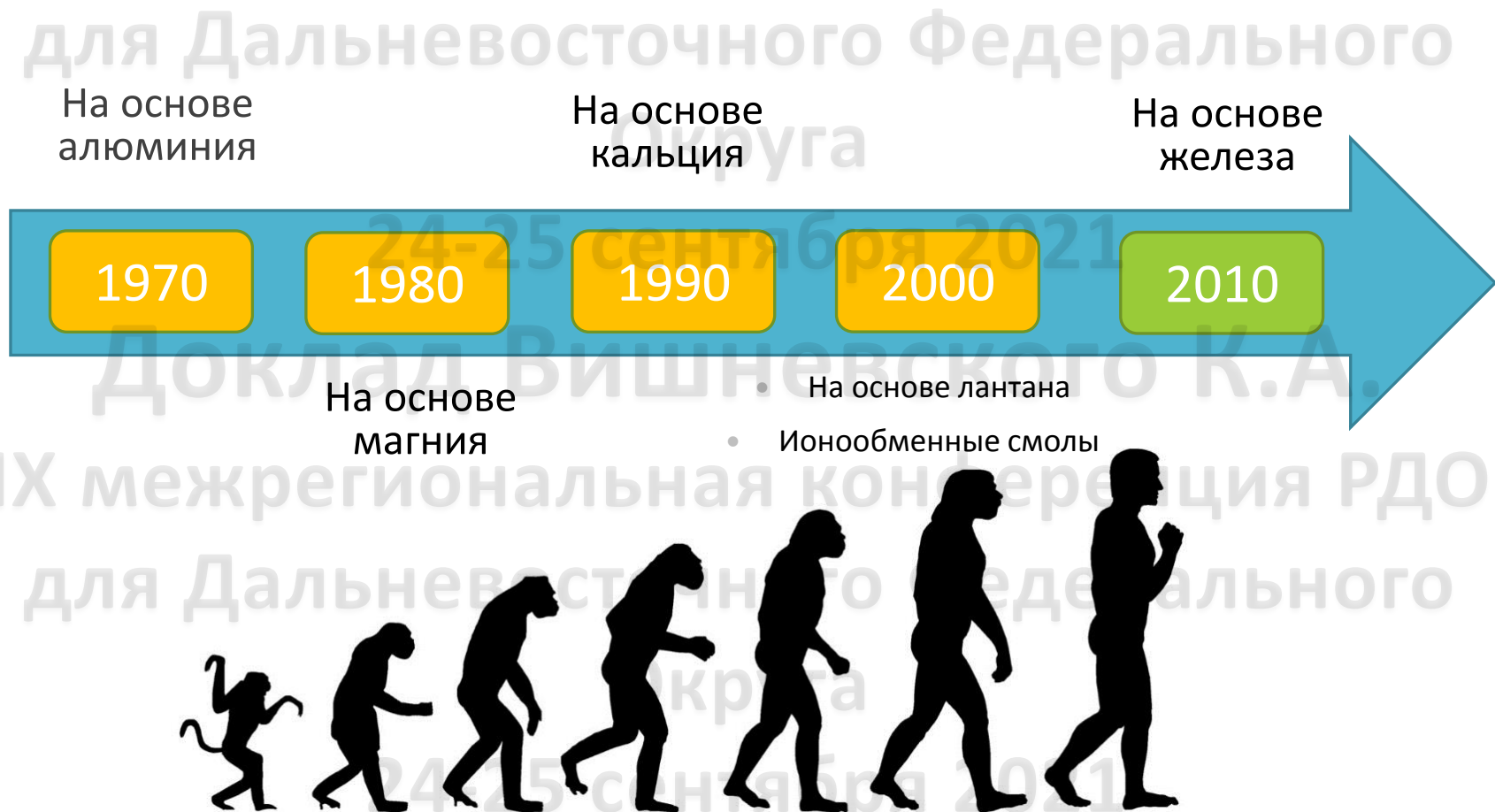


Совокупность 3-х ключевых лабораторных параметров определяет план лечения. Первая линия медикаментозной терапии включает комбинацию: ФСП, витамин Д, кальцимитетик



KDIGO 2017	
Параметр	Цель
Кальций	Избегать гиперкальциемии
Фосфор	Снижать до нормальных величин
ПТГ	2х-9х выше нормы

Эволюция: в поисках оптимального фосфат-связывающего препарата





Эра алюминия

Nephron 21: 123-130 (1978)

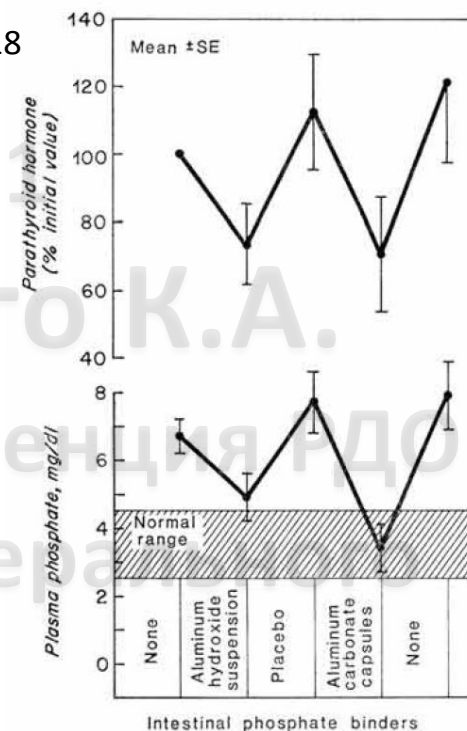
Effectiveness of Intestinal Phosphate Binders in Patients Maintained by Hemodialysis¹

William J. Johnson and Peter C. O'Brien

Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn.

➤ 4 грамма алюминия карбоната или гидроксида достаточно для снижения фосфатов сыворотки для нормальных значений. На фоне этого наблюдается также снижение уровня ПТГ

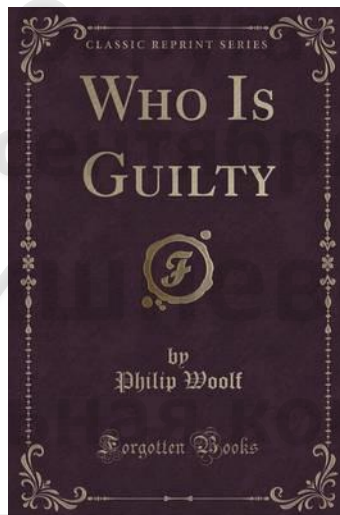
N=18



24-25 сентября 2021

Алюминиевая энцефалопатия и остеомалация?

- 1 Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, et al. Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet* 1970; 2:494-6.
- 2 Felsenfeld AJ, Gutman RA, Llach F, Harrelson JM. Osteomalacia in chronic renal failure: a syndrome previously reported only with maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 1982; 2:147-54.
- 3 Griswold WR, Reznik V, Mendoza SA, Trauner D, Alfrey AC. Accumulation of aluminum in a nondialyzed uremic child receiving aluminum hydroxide. *Pediatrics* 1983; 71:56-8.
- 4 Kaye M. Oral aluminum toxicity in a non-dialyzed patient with renal failure. *Clin Nephrol* 1983; 20:208-11.
- 5 Salusky IB, Coburn JW, Paunier L, Sherrard DJ, Fine RN. Role of aluminum hydroxide in raising serum aluminum levels in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr* 1984; 105:717-20.
- 6 Sherrard DJ, Ott SM, Maloney NA, Andress D, Coburn JW. Uremic osteodystrophy: classification, cause and treatment. In: Frame B, Potts JT, eds. *Proceedings of the Symposium on Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984:254-8.
- 7 Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, Faugere M-C. The use of deferoxamine in the management of aluminum accumulation in bone in patients with renal failure. *N Engl J Med* 1984; 311:140-4.
- 8 Hodzman AB, Sherrard DJ, Alfrey AC, et al. Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:539-46.
- 9 Ott SM, Maloney NA, Coburn JW, Alfrey AC, Sherrard DJ. The prevalence of bone aluminum in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N Engl J Med* 1982; 307:709-13.
- 10 Delmez JA, Fallon MD, Harter HR, Hruska K, Slatopolsky E, Teitelbaum S. Does strict phosphorus control precipitate renal osteomalacia? *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:747-52.



- Р-байндеры?
- Очистка воды?
- Недостаточное качество диализа?
- Недостаточное качество исследований?
- Низкая стоимость препарата?

Округа
24-25 сентября 2021

Веха магния



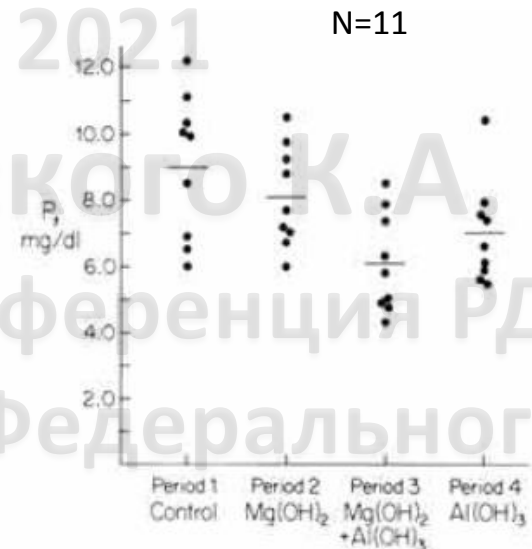
Nephron 30: 114–117 (1982)

The Use of Magnesium-Containing Phosphate Binders in Patients with End-Stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis

Ann P. Guillot, Virginia L. Hood, Carl F. Runge, F. John Gennari

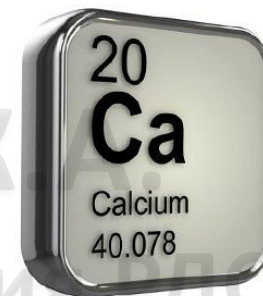
Department of Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vt., USA

- Гидрохлорид магния потенциально полезен как фосфат-связывающий препарат, особенно в добавлении к предшествующей терапии алюминий-содержащими Р-байндерами
- В целом, малоэффективен



24-25 сентября 2021

Эпоха кальция



Vol. 315 No. 3
December 1984.

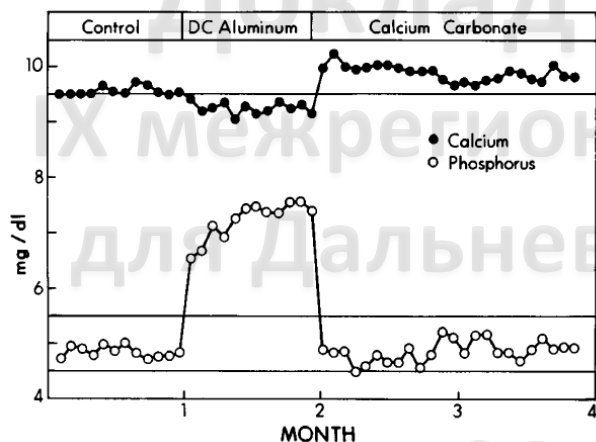
CALCIUM CARBONATE IN DIALYSIS — SLATOPOLSKY ET AL.

157

CALCIUM CARBONATE AS A PHOSPHATE BINDER IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE UNDERGOING DIALYSIS

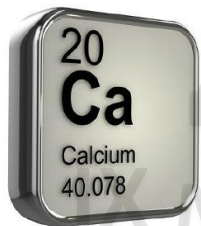
EDUARDO SLATOPOLSKY, M.D., F.A.C.P., CAROL WEERTS, B.S.N., M.A., SILVIA LOPEZ-HILKER, M.D.,
KATHRYN NORWOOD, M.S., MARY ZINK, M.S., DAVID WINDUS, M.D., AND JAMES DELMEZ, M.D.

N=20



- Карбонат кальция позволяет контролировать уровень фосфатов у большинства пациентов ГД
- Может потребоваться снижение уровня кальция диализного раствора для предотвращения гиперкальциемии и потенциальной внекостной кальцификации

24-25 сентября 2021



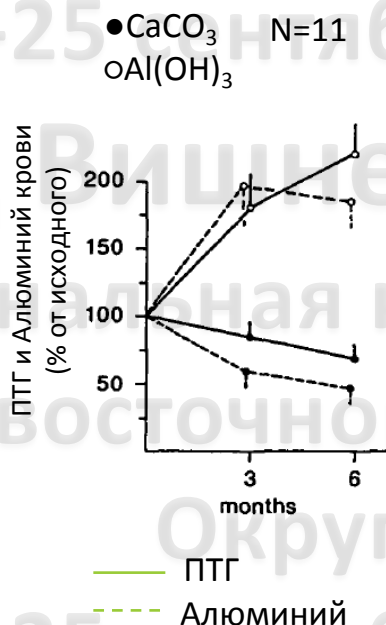
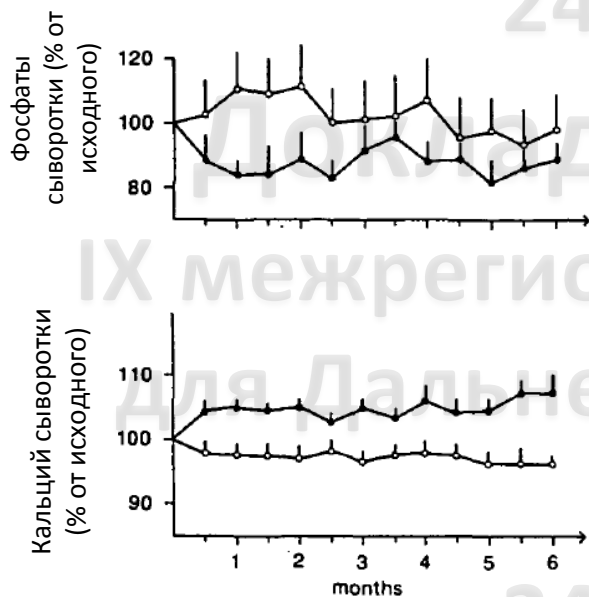
Кальций vs Алюминий

Comparison of Calcium Carbonate and Aluminium Hydroxide as Phosphate Binders on Biochemical Bone Markers, PTH(1-84), and Bone Mineral Content in Dialysis Patients

B. Jespersen¹, J. D. Jensen¹, H. K. Nielsen², I. N. Lauridsen¹, M. J. F. Andersen³, J. H. Poulsen⁴, B. Gammelgaard⁵ and E. B. Pedersen¹

Nephrol Dial Transplant (1991) 6: 98-104

Nephrology Dialysis Transplantation



- Кроме того: снижение уровней остеокальцина, щелочной фосфатазы, потерь костной массы
- Таким образом, CaCO₃ может способствовать снижению прогрессии уремической болезни кости (в отличие от Al(OH)₃)

24-25 сентября 2021

Кальций — эффективен и безопасен?

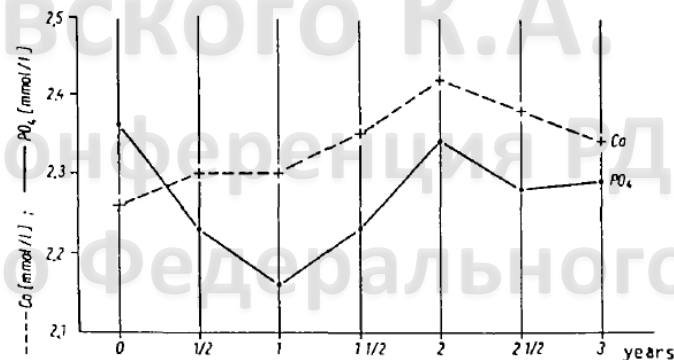
Calcium carbonate (CaCO_3): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study

H. Sperschneider, K. Günther, I. Marzoll, E. Kirchner and G. Stein
Nephrol Dial Transplant (1993) 8: 530–534

- В долгосрочной перспективе кальций карбонат не позволяет в достаточной мере поддерживать нормальный уровень фосфатов
- Наблюдается значительная прогрессия микрокальцификации сосудов и мягких тканей

Nephrology Dialysis Transplantation

N=22 (средний возраст 46 лет,
длительность ЗПТ 20 месяцев)



24-25 сентября 2021

Новейшая история: 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) оксигидроксида	Да	Низкая	Да	Нет	Высокая

24-25 сентября 2021

Эквивалентные дозы фосфат-связывающих препаратов (ФСР), эквивалентные 6,0 г карбоната кальция (CaCO₃) / сутки

Фосфат-связывающий препарат	Разовая доза (мг)	Относительный коэффициент связывания фосфатов (ОКСФ)	Доза ФСР (г) эквивалентная 6,0 г CaCO ₃ (ЭФСД)	Число таблеток ФСР, соответствующих активности 6,0 г CaCO ₃	Содержание Ca в ФСР, эквивалентное 6,0 г CaCO ₃
Кальция карбонат	750	0,75	6,0	8	2,4
Кальция ацетат	667	0,67	6,0	9	1,5
Магния карбонат + кальция ацетат	435/235*	0,75	-	8	0,5
Лантана карбонат	500**	1,0	3,0	6	-
Севеламера карбонат	800	0,6	8,0	10	-
Комплекс железа (III) оксигидроксида	500 ***	1,6	1,5	3,75	-
Цитрат железа	210	0,64	2,0	9	-

* 1 таблетка содержит 435 мг магния карбоната и 235 мг кальция ацетата.

** Расчет произведен по содержанию лантана, а не карбоната лантана

*** Расчет произведен по содержанию железа в таблетке

Вельфоро: контроль P и снижение медикаментозной нагрузки

N=490

Фосфор сыворотки, мг/дл

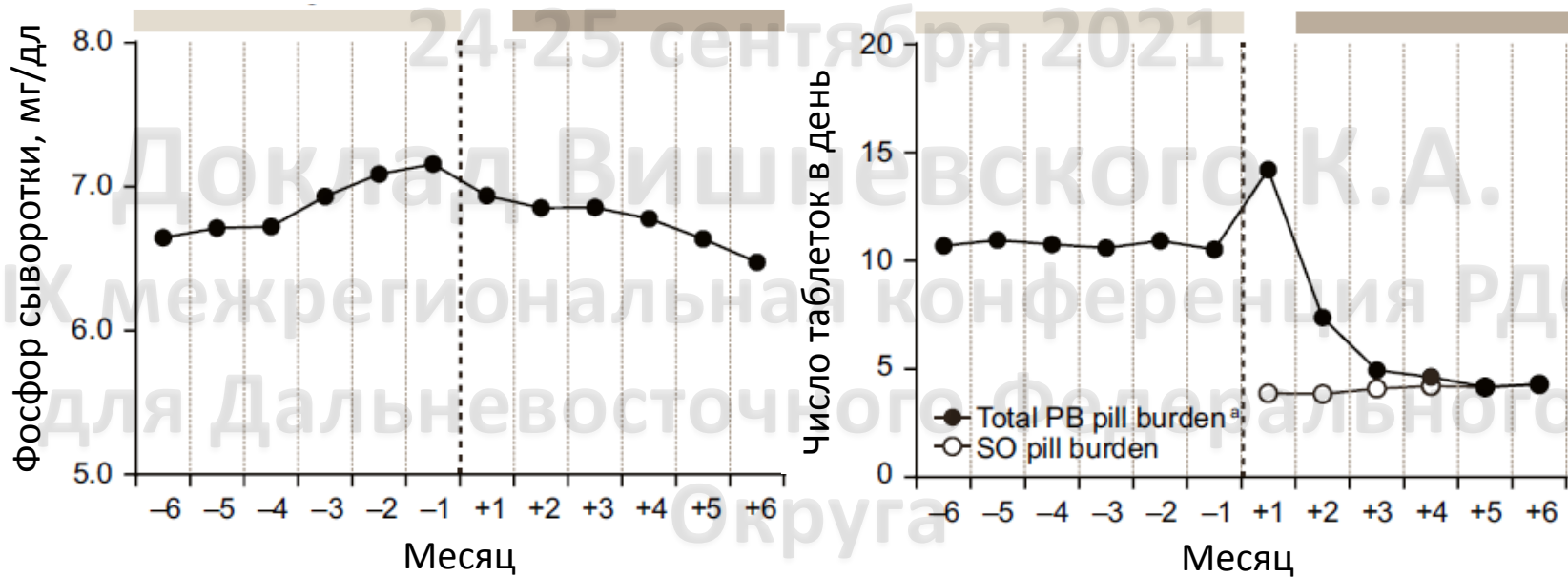
Исходно
6,9 мг/дл

Follow-up
6,8 мг/дл

Число таблеток в день

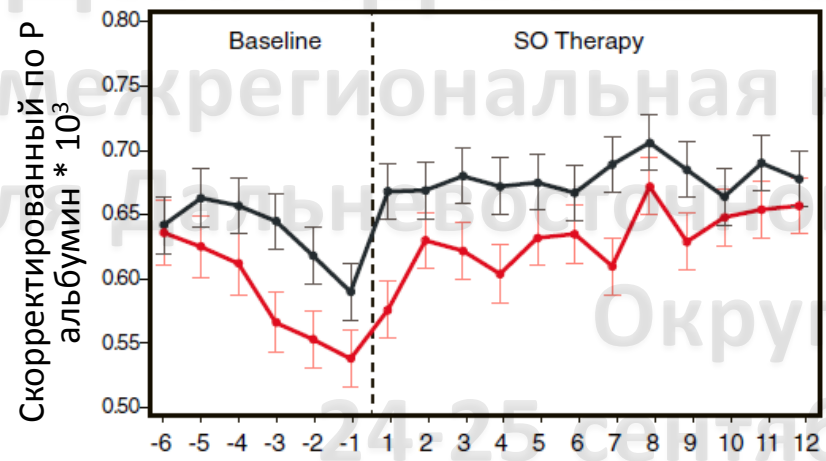
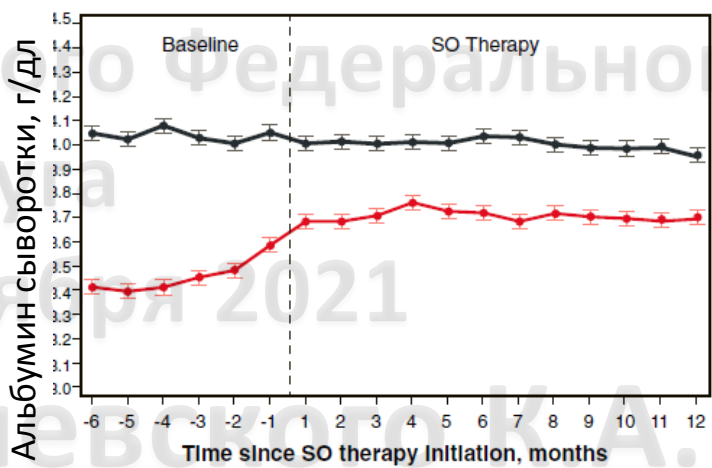
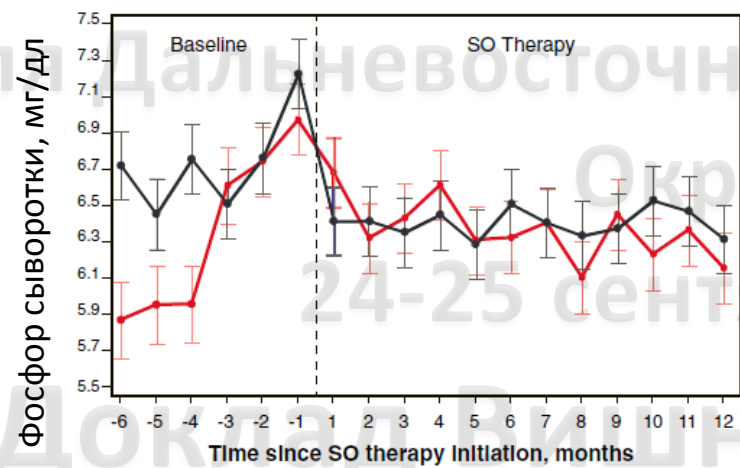
Исходно
10,8 в день

Follow-up
5,5 в день



24-25 сентября 2021

Лучший контроль фосфатов на фоне терапии Вельфоро = лучший нутриционный статус

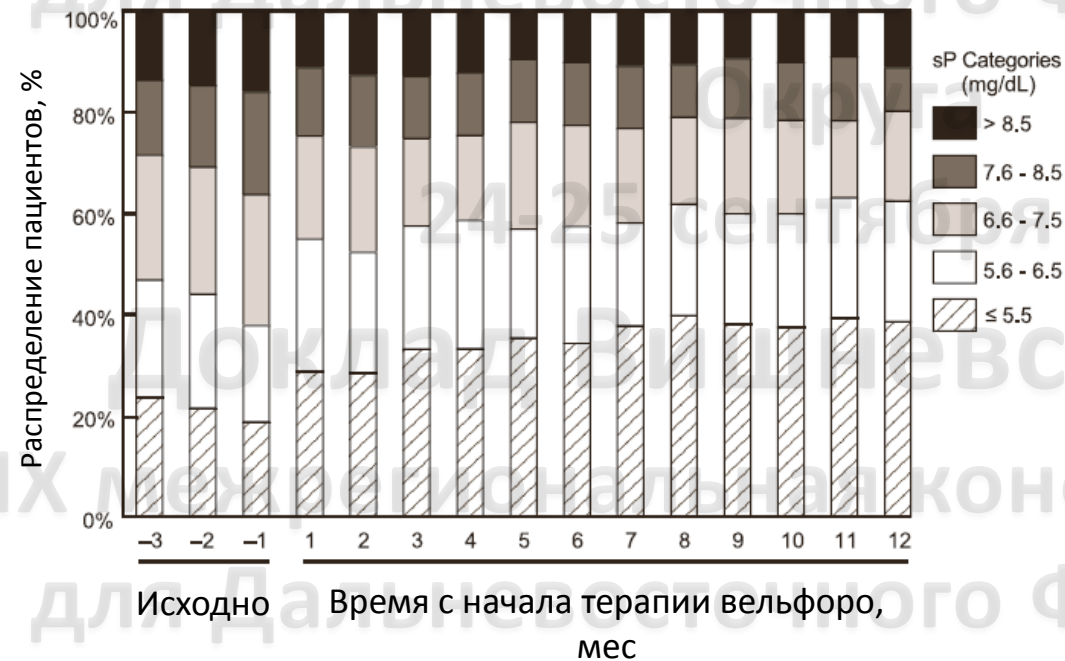


—●— Больные с нормоАльб
 —■— Больные с гипоАльб

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

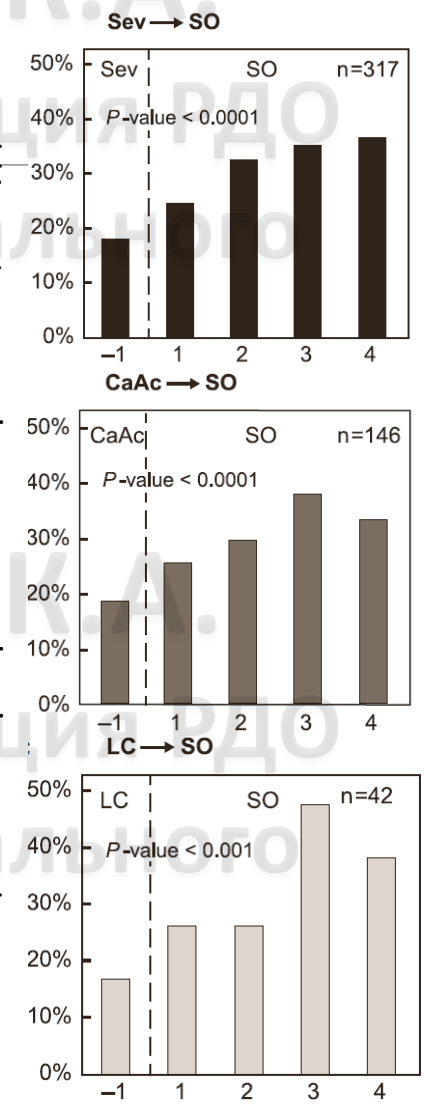
Среднее число таблеток в день

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	4,3	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



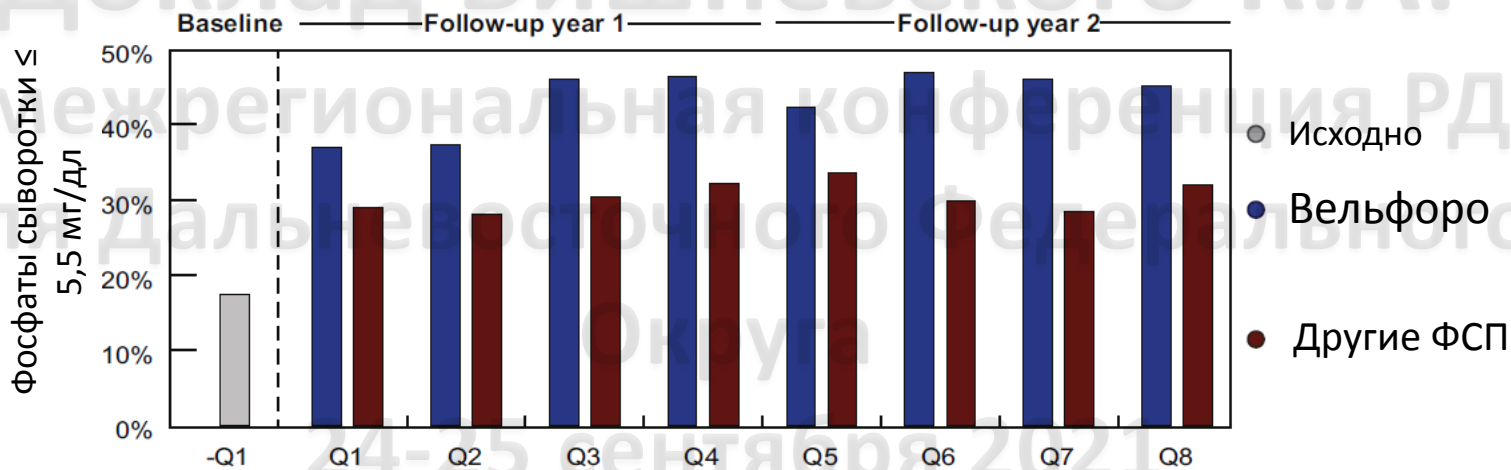
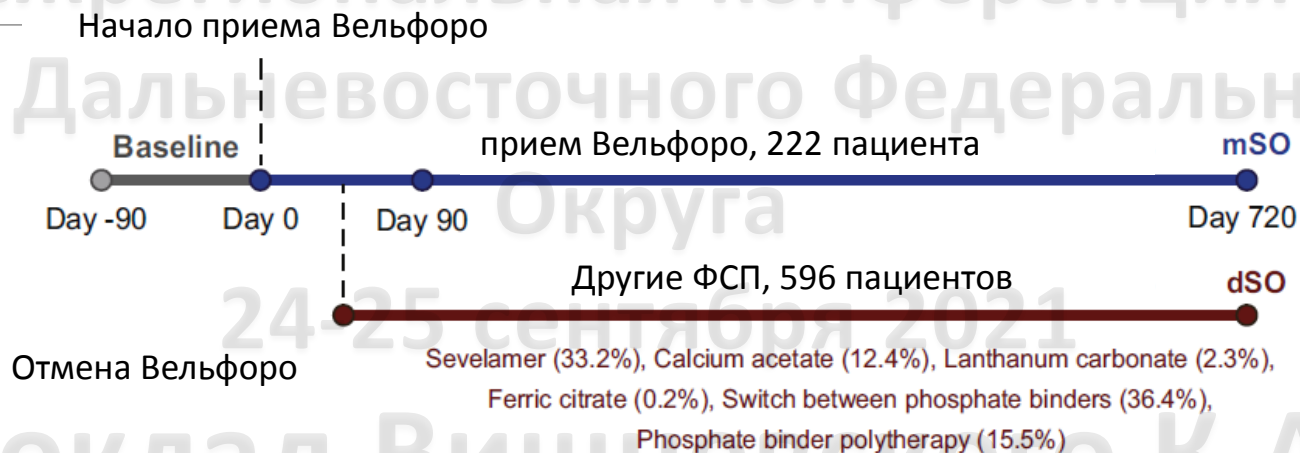
N=530

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



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

Практика применения Вельфоро: лучше контроль P



Вельфоро: меньше медикаментозная нагрузка, реже госпитализации

Число таблеток в день

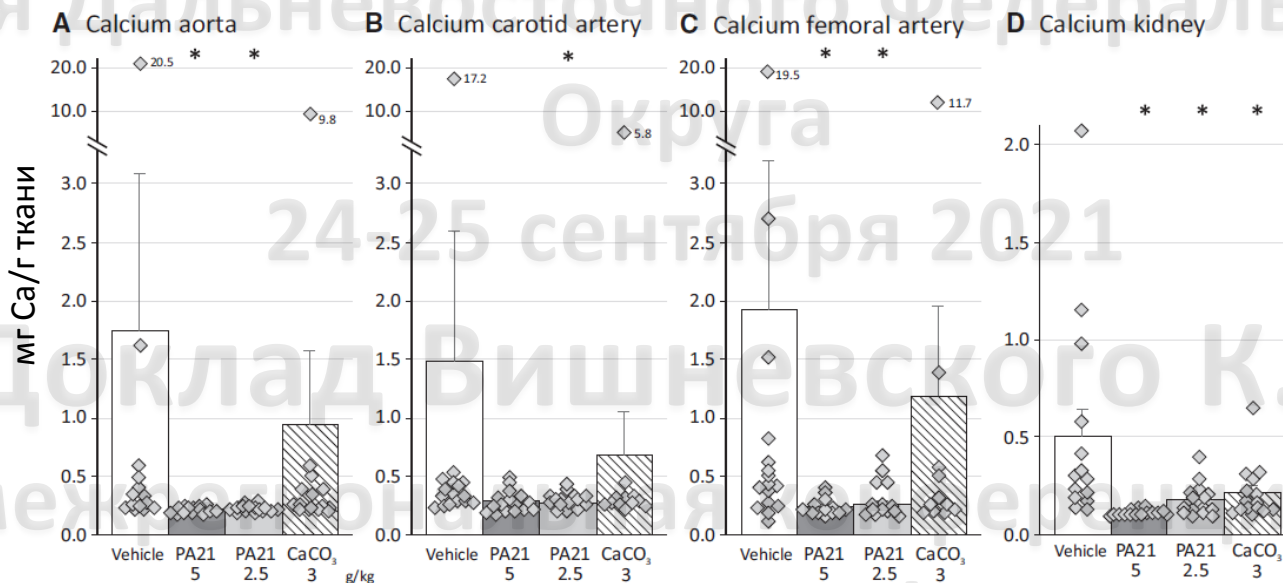
	Q-1	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
Вельфоро	8,5	4,2	4,4	4,5	4,6	4,9	5	5	5,1
Другие ФСП	11,6	10,7	10,3	10,4	10,6	10,7	10,8	10,8	10,9

Госпитализации

24-25 сентября 2021
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)	

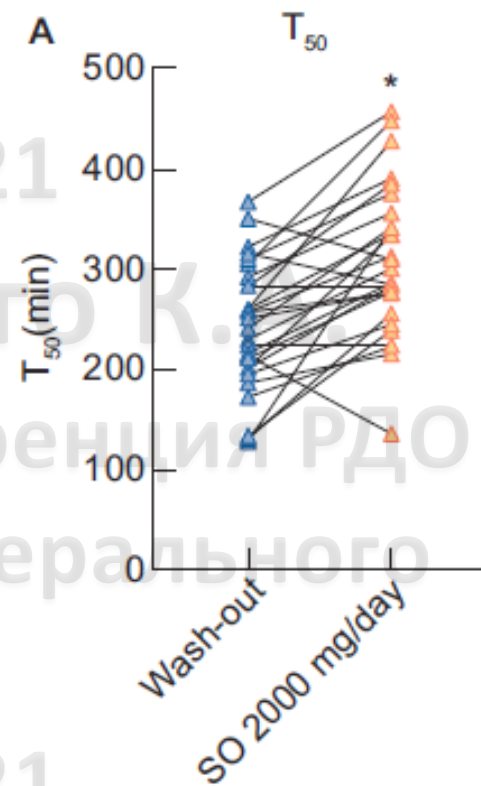
Ренопротективный эффект Вельфоро



Лечение Вельфоро (PA21) предотвращало повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови и оказывало положительное влияние на снижение функции почек и прогрессирование кальцификации сосудов

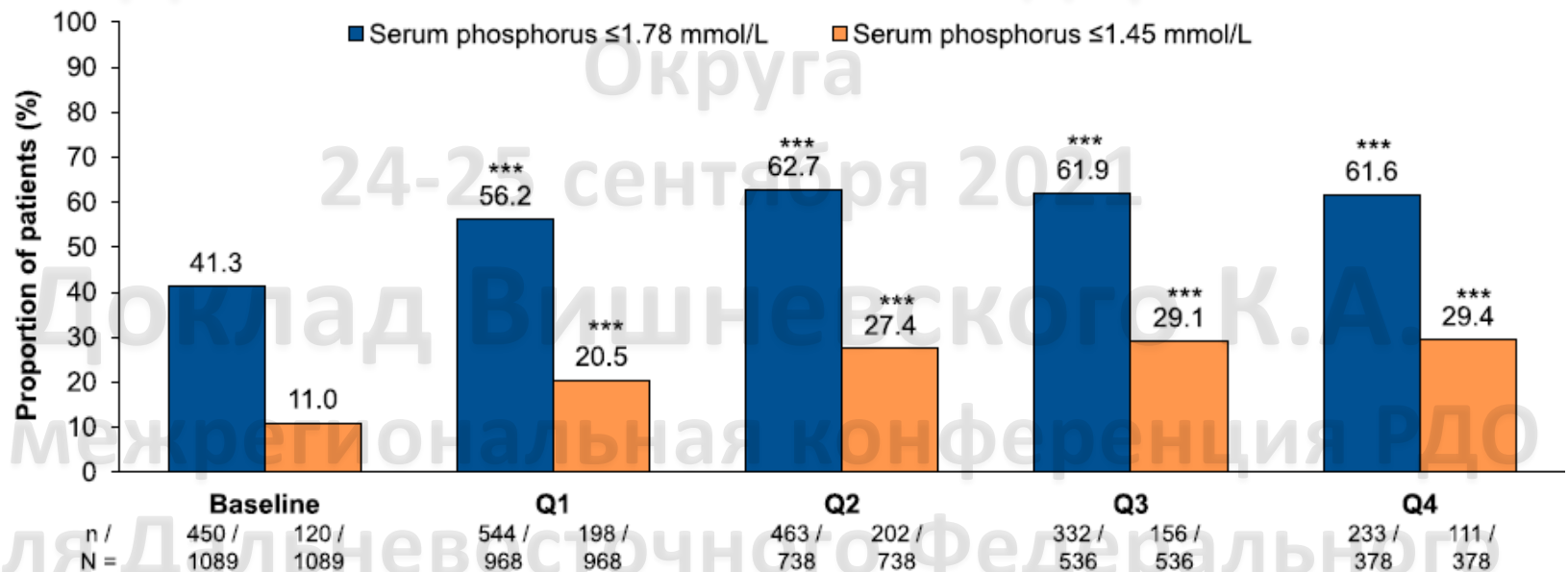
Вельфоро и снижение склонности к кальцификации

- 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 Вельфоро снижает склонность к кальцификации сыворотки пациентов, находящихся на гемодиализе**



Эффективность Вельфоро в реальной клинической практике

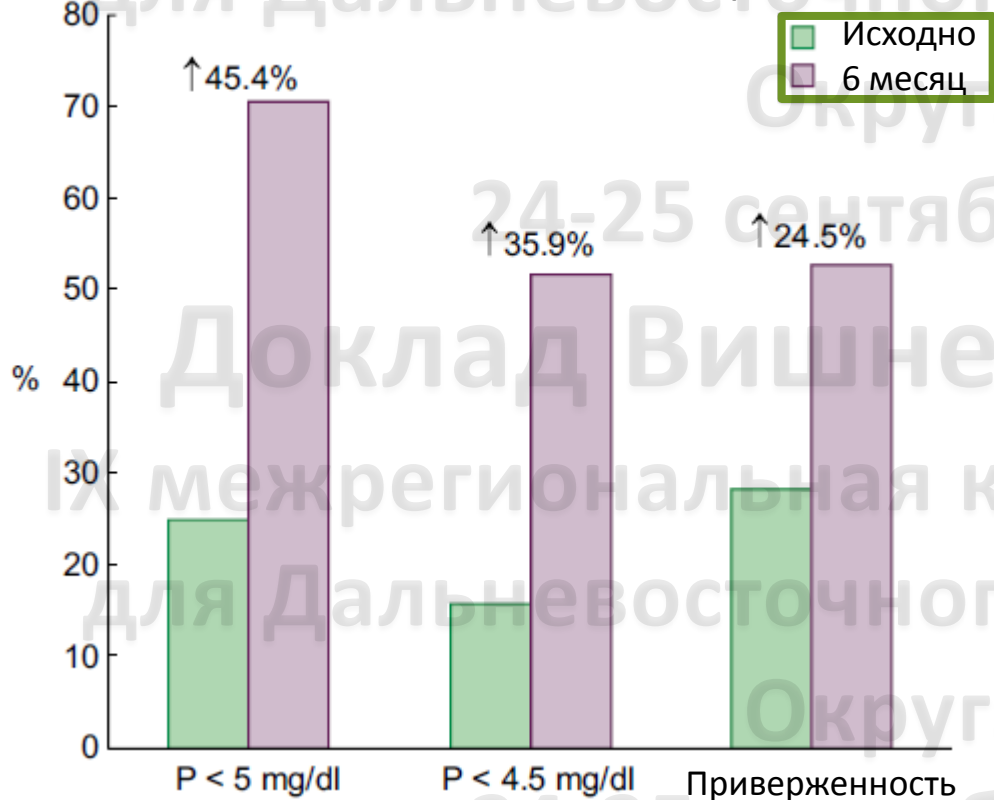
Пациенты гемодиализа, N=1096 (в том числе, РФ)



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

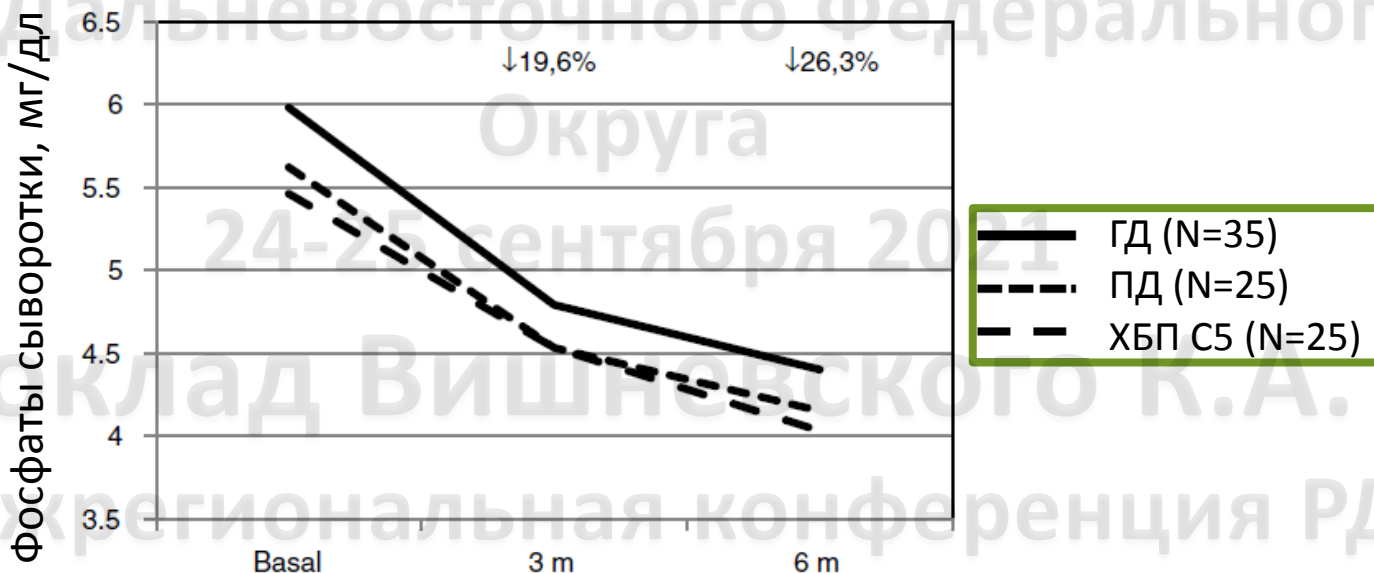
Вельфоро: реальная практика применения действенного средства

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%

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)

Вельфоро

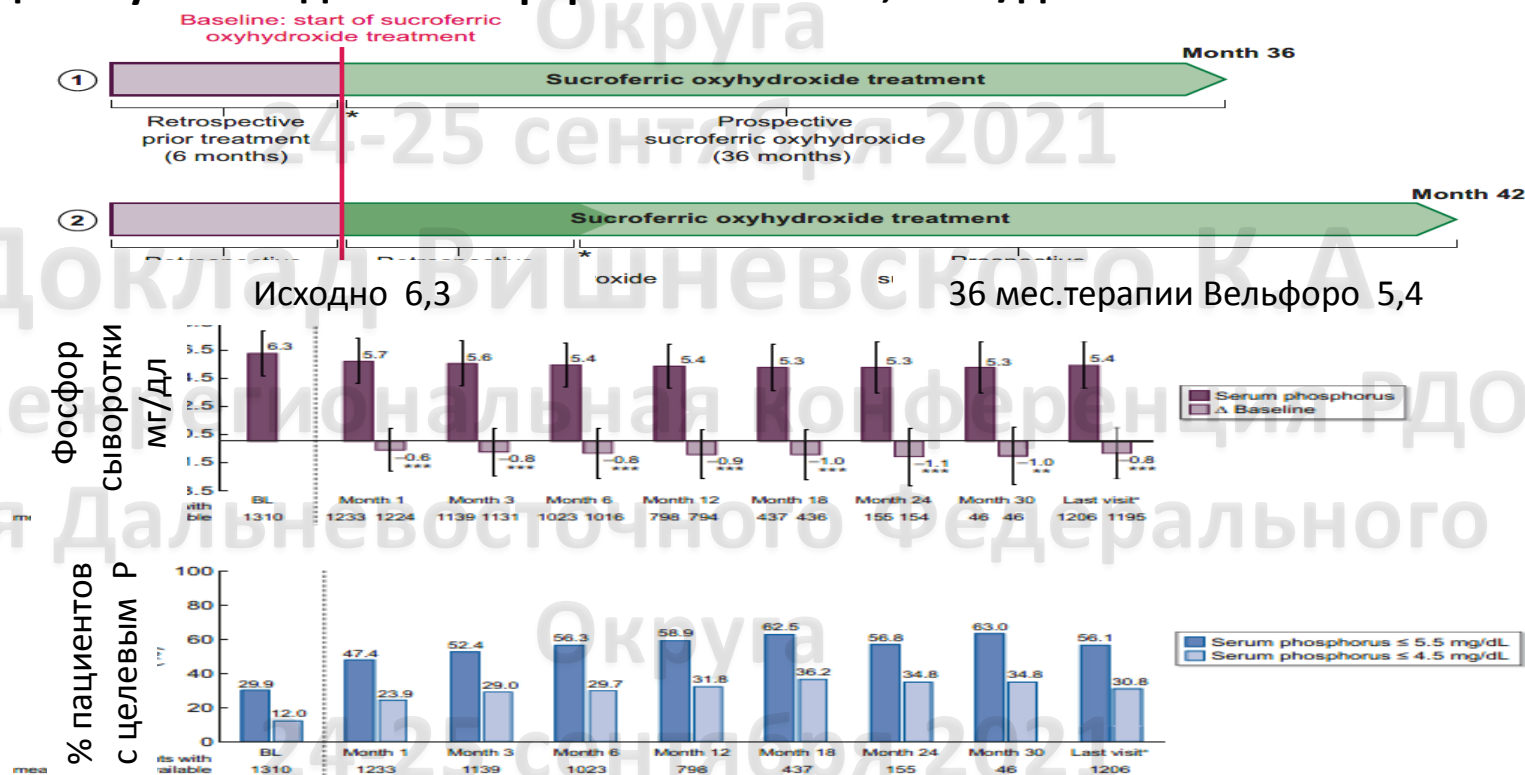
36 месяцев : лучше контроль

P

Проспективное, многоцентровое когортное исследование (VERIFIE) N=1365

Более, чем в 2 раза увеличилось число пациентов с целевыми уровнями P

Средняя суточная доза Вельфоро составила 2,3 таб/день

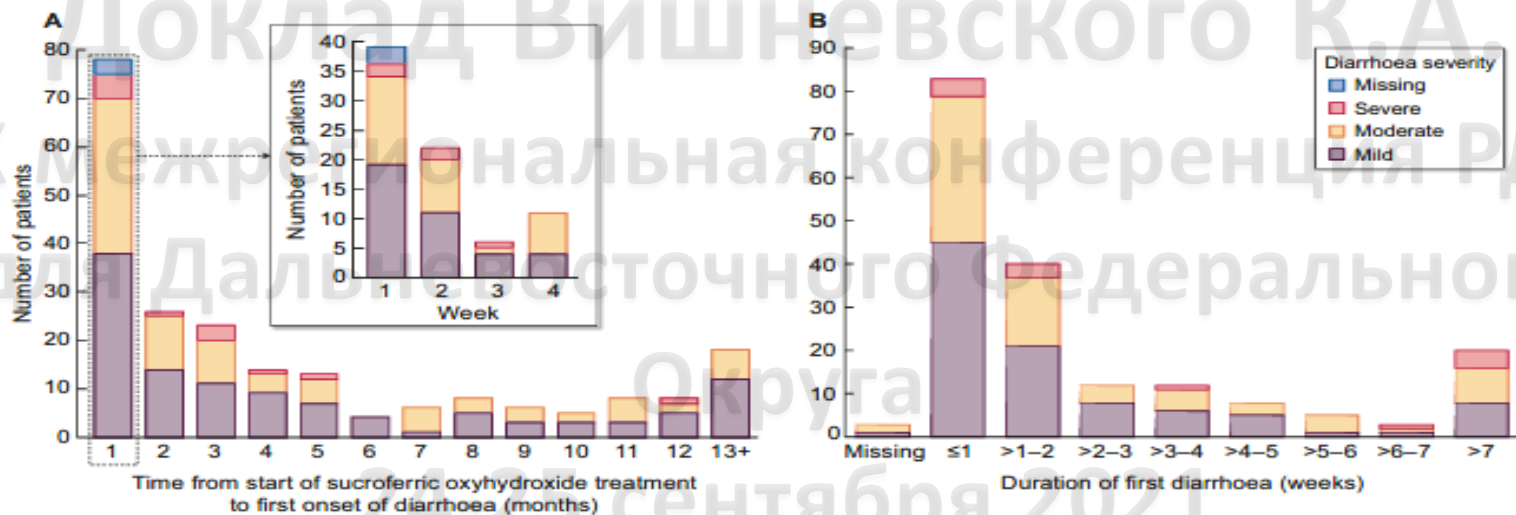


Вельфоро

36 месяцев : хорошая

переносимость

Основной побочный эффект – преходящая диарея (преимущественно мягкая или умеренная), которая самопроизвольно разрешалась у большинства пациентов в течение 2^{-х} недель терапии



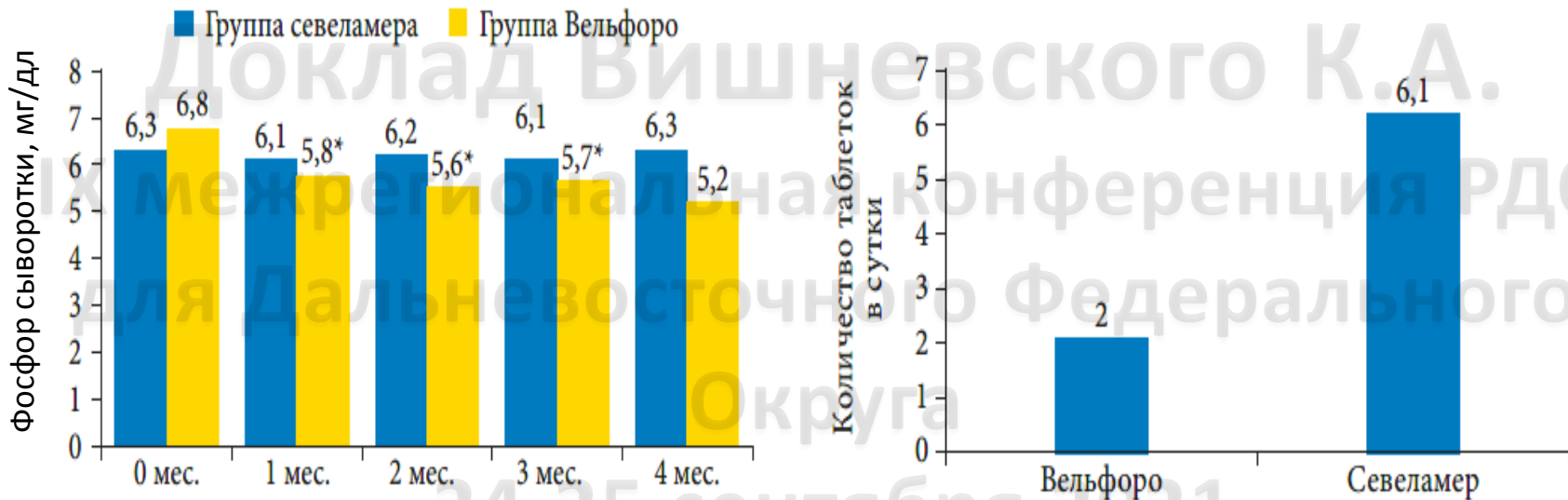
Практика применения Вельфоро в России

(Р) ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМПЛЕКСА ОКСИГИДРОКСИДА ЖЕЛЕЗА (ВЕЛЬФОРО® 500) ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО И АКТИВНО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. ШУТОВ^{1,2}, Г.В. КОТЛЯРОВА¹, К.М. ЛЫСЕНКО¹, Г.В. РЯБИНСКАЯ¹, С.В. ЛАШУТИН¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»; Москва, Россия

² РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ; Москва, Россия



* Статистически достоверные изменения ($p < 0,01$).

Практика применения Вельфоро в России

Сравнительное исследование влияния комплекса оксигидроксида железа и сеВЕЛАМЕРА карбоната на основные показатели минерально-костных нарушений у больных, получающих гемодиализ: результаты проспективного рандомизированного активно контролируемого исследования

Е.В. Шутов, д.м.н.^{1,2}, Г.В. Котлярова¹, К.М. Лысенко¹, Г.В. Рябинская, к.м.н.¹, С.В. Лашутин, к.м.н.¹

Применение железа оксигидроксида было ассоциировано с достоверным увеличением белка Клото и снижением С-реактивного белка, что может благоприятно повлиять на улучшение клинических исходов в дополнении к эффективной коррекции гиперфосфатемии

24-25 сентября 2021

В поисках оптимального фосфат-связывающего препарата:

ВЫВОДЫ

- ❖ Гиперфосфатемия является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у больных ХБП С5д, что обуславливает максимально строгие подходы к ее коррекции – стремление к достижению нормальных значений фосфатов сыворотки
- ❖ Эффективная коррекция гиперфосфатемии возможна только при применении комплексного подхода, в котором основными компонентами являются: интенсификация диализной терапии, коррекция диеты и использование препаратов для терапии МКН-ХБП (в том числе – ФСП)
- ❖ При выборе ФСП нужно учитывать показатели эффективности, безопасности и бремя медикаментозной нагрузки
- ❖ Препарат Вельфоро по этим параметрам на текущий момент обладает оптимальным профилем, а кроме того имеет ряд потенциальных плеотропных эффектов (улучшение нутриционного статуса, снижение выраженности воспаления, снижение склонности к кальцификации)

Главное – продолжать движение

