



**МБ** Мариинская  
больница



# Еще раз о гиперфосфатемии при ХБП: что меняется в 2022?

---

*ВИШНЕВСКИЙ К.А.*

# Не меняется: строгость рекомендаций



**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)

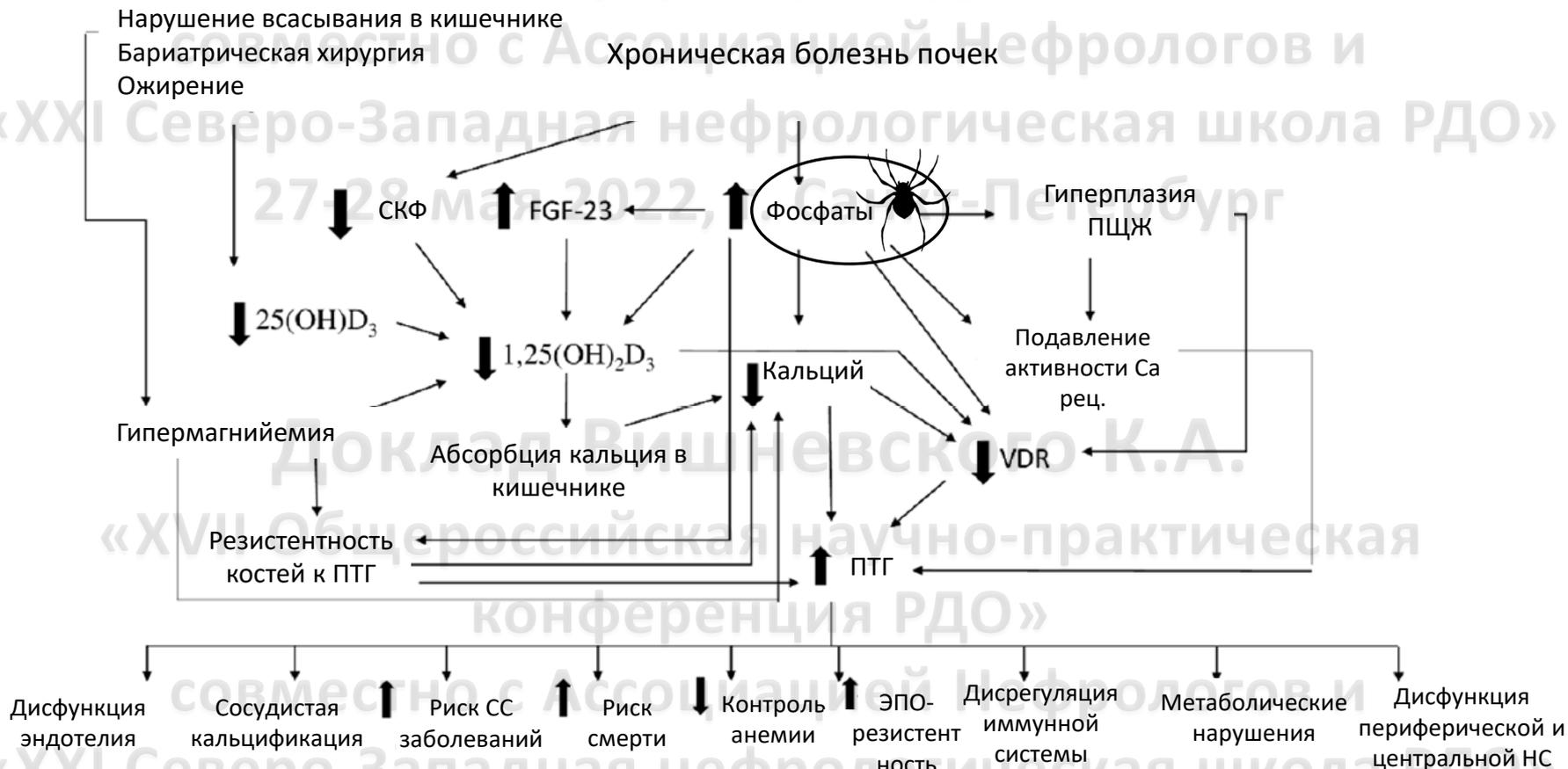
**KDIGO 2017:** У пациентов с ХБП С 3а-5Д мы предлагаем снижать повышенный уровень фосфатов до нормального диапазона (2С)

**Российские рекомендации по ХБП:** 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. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)



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

# Не меняется: ключевая роль фосфатов в развитии и прогрессировании МКН и их осложнений



# Не меняется: ключевая роль фосфатов в патофизиологии сосудистой кальцификации при ХБП



*toxins*

## Основные процессы, обуславливающие кальцификацию сосудов

Недостаточное ингибирование

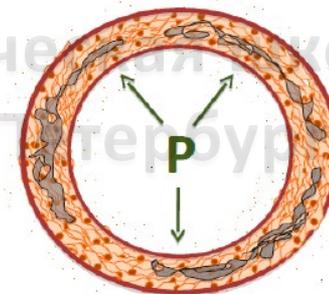
Индукция остеохондрогенеза

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

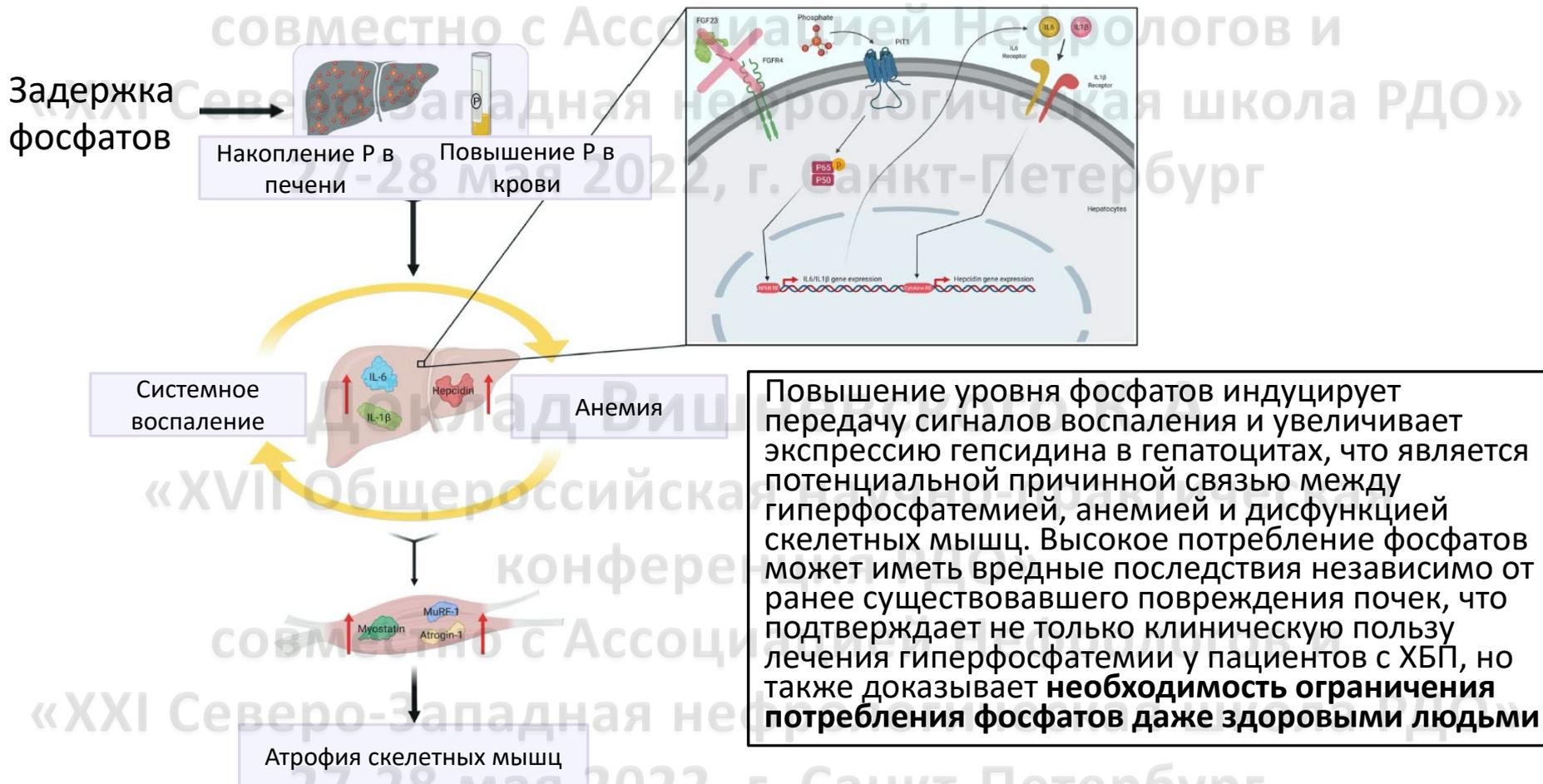
Снижение экспрессии Klotho

# Не меняется, но все больше доказательств: гиперфосфатемия смертельно опасна

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 <sup>+, \$</sup>	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 <sup>+, \$</sup>	40,538	USA
Slinin et al. [66]	2005	Retrospective cohort <sup>+, \$</sup>	14,829	USA
Young et al. [74]	2005	Prospective cohort <sup>+, \$</sup>	17,326	US and Europe and Japan
Menon et al. [75]	2005	Retrospective cohort <sup>+, \$</sup>	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 <sup>+, \$</sup>	5,041	Japan
Kovesdy et al. [80]	2008	Retrospective cohort <sup>*, #</sup>	515	USA
Wald et al. [81]	2008	Retrospective cohort*	1,846	USA
Tentori et al. [82]	2008	Prospective cohort <sup>+, \$</sup>	25,588	US and Europe and Japan
Lacson et al. [83]	2009	Retrospective cohort*	78,420	USA
Smith et al. [84]	2010	Retrospective cohort <sup>+, \$, *</sup>	930	USA
Kovesdy et al. [85]	2010	Retrospective cohort <sup>*, #</sup>	713 <sup>†</sup>	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**

# Новое в 2022: гиперфосфатемия потенцирует воспаление, усугубляя анемию и вызывая атрофию скелетных мышц



# Новое в 2022: Дисрегуляция метаболизма фосфатов и нейрокогнитивные последствия

...Неврологические последствия, связанные с изменениями в оси FGF23-Klotho, могут быть объяснены прямыми эффектами этих фосфат-регулирующих белков на ткани нейронов или ролью этих белков в метаболизме фосфатов. Гиперфосфатемия связана с высокой жесткостью сосудистой стенки, что неизбежно влияет на кровоснабжение нервной ткани. Измененные уровни FGF23 и Klotho связаны со **снижением когнитивных функций, деменцией и потерей памяти**. Дисрегуляция FGF23 и Klotho связана со структурными и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы с **повышенным риском инсульта**.



# Новое в 2022: все больше сведений о токсичности фосфатов

## Фосфат — токсин для сердечно-сосудистой системы

...Дисбаланс регуляции метаболизма фосфатов при ХБП напрямую связан с **повышенным риском развития и прогрессирования гипертензии, риском гипертрофии левого желудочка, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности**

Leifheit-Nestler M et al. Adv Exp Med Biol. 2022;1362:107-134

## Внеклеточный фосфат, воспаление и цитотоксичность

...гиперфосфатемия, в совокупности с нарушением системы FGF23- $\alpha$ Klotho при ХБП, вызывает **обширное повреждение тканей, преждевременное старение и короткую продолжительность жизни. Цитотоксические и воспалительные эффекты повышенного содержания фосфатов** частично опосредованы аномальной передачей сигналов клетками и окислительным стрессом

Michigami T, Yamazaki M, Razzaque MS. Adv Exp Med Biol. 2022;1362:15-25

# Не меняется: 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
- Физические нагрузки во время ГД

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

# Доклад Вишневого К.А. Новое в 2022: пациент-ориентированный подход

Perspective

Kidney Medicine

## The Impact of Phosphorus Management Today on Quality of Life: Patient Perspectives



Derek Forfang, Dawn P. Edwards, and Kamyar Kalantar-Zadeh

Kidney Med Vol 4 | Iss 4 | Month 2022 | 100437

### Влияние современного контроля уровня фосфора на качество жизни: мнение пациентов

...В этом обзоре обсуждаются ограничения доступных в настоящее время стратегий управления фосфором, включая цитаты троих пациентов, в том числе 2 авторов (Derek Forfang и Dawn P. Edwards), об их опыте лечения гиперфосфатемии, описывающий и иллюстрирующий конкретные барьеры и проблемы.

# Недостаток знаний о контроле фосфора

«Никто не сказал мне, **насколько важен контроль фосфатов** и как он связан с моими шансами получить сердечный приступ, инсульт и другие сердечно-сосудистые заболевания».

«Два часа с нефрологом-диетологом - хоть что-то, но не компенсируют 50 лет нулевого образования в области питания. **Обучение правильному питанию представляет собой значительный пробел для пациентов**, и этот пробел сочетается с откровенной неспособностью найти подходящие здоровые продукты и **легким доступом к обработанным продуктам с очень высоким содержанием натрия, калия и фосфатов**»

«Когда говорят: «не ешь слишком много фосфора», ну, сколько это слишком? Возможно, некоторые усвоят менее 1000 мг в день. И так, как выглядит 1000 мг фосфора? Четыре болгарских перца? **На этикетках пищевых продуктов не указан фосфор**, поэтому все скрыто. Это очень расстраивает, потому что, даже если вы очень стараетесь, а мы очень стараемся, кажется, что все против вас».

«Я чувствовал, что обучение пациентов на диализе было сосредоточено на ограничении жидкости, гемоглобине и калии. **В моем диализном центре очень редко упоминали о фосфатах** и, конечно же, не уделяли им особого внимания».

# Новое в 2022: новые источники информации



## Хроническая Болезнь Почек

[www.xbp.rf](http://www.xbp.rf)

Полезная информация о ХБП  
для пациентов и профессионалов



# Новое в 2022: Дополнительные возможности в цифровую эру



**Почки и жизнь  
(диализ)**

ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ХБП), ВКЛЮЧАЯ ДИАЛИЗ

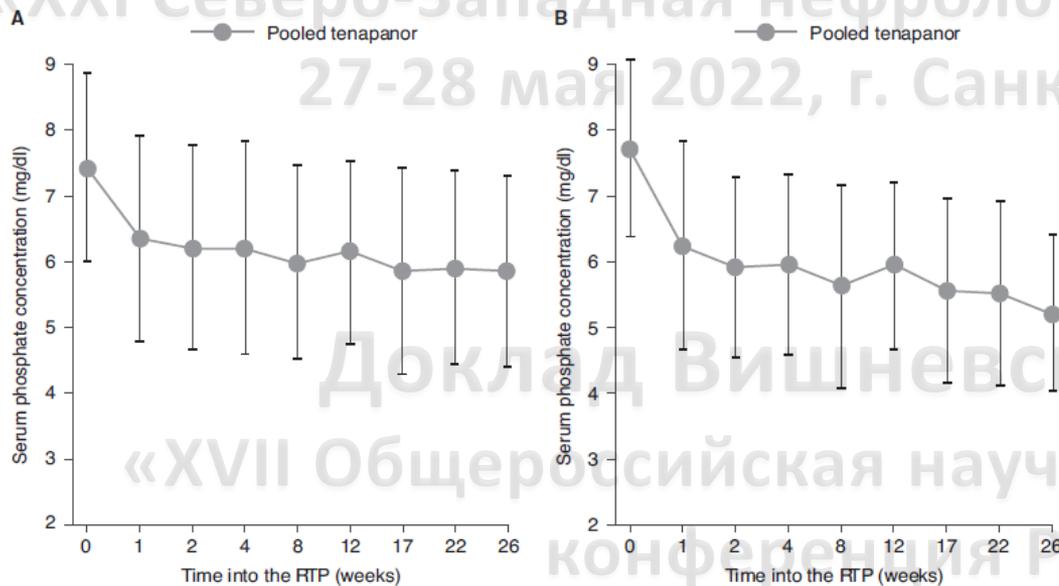


27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Автор приложения - практикующий врач-нефролог Анастасия Элчи (Путинцева) с благодарностью руководителю Ждановой Ирине Викторовне

# Новое в 2022: все больше свидетельств в пользу эффективности блокаторов транспорта фосфатов

52 недели, перекрестный дизайн, N=564



Диарея являлась наиболее частым побочным эффектом (53% в течение рандомизированного периода лечения). О серьезных нежелательных явлениях чаще сообщалось у участников, получавших севеламера карбонат (16–23 % в течение трех периодов исследования), по сравнению с тенапанором (11–17 %).

Вывод авторов: Тенапанор снижет концентрацию и поддерживает контроль фосфатов в сыворотке у пациентов гемодиализа. Препарат обладает приемлемым профилем безопасности и переносимости.

# Не меняется: поиски «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
<b>Комплекс Fe (III) окси- гидроксида</b>	<b>Да</b>	<b>Низкая</b>	<b>Да</b>	<b>Нет</b>	<b>Высокая</b>

# Доклад Вишневого К.А. Пациенты о фосфатсвязывающих препаратах

- «Я принимаю около 1100 таблеток в месяц. Пятьсот из них являются фосфатсвязывающими. Если бы я мог сократить эти 500 таблеток до 50 или около того, это было бы потрясающе. **Я проглатываю 5 или 6 биндеров с каждым приемом пищи**, чего я бы предпочел не делать».
- «Постоянно напоминать себе о том, что нужно принимать связующие вещества, каждый раз, когда я ем, вызывает стресс, **это действительно затрудняет жизнь**. Иногда я забываю и чувствую себя очень беспокойной и виноватой»
- «**С размером и количеством таблеток трудно справляться каждый день**. Иногда у меня возникают проблемы с их глотанием, и я беспокоюсь о том, чтобы показывать их на публике, на случай, если я не смогу успешно проглотить их с первой попытки».

## Эквивалентные дозы фосфат-связывающих препаратов (ФСП), эквивалентные 6,0 г карбоната кальция (CaCO<sub>3</sub>) / сутки

Фосфат-связывающий препарат	Разовая доза (мг)	Относительный коэффициент связывания фосфатов (ОКСФ)	Доза ФСП (г) эквивалентная 6,0 г CaCO <sub>3</sub> (ЭФСД)	Число таблеток ФСП, соответствующих активности 6,0 г CaCO <sub>3</sub>	Содержание Ca в ФСП, эквивалентное 6,0 г CaCO <sub>3</sub>
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.

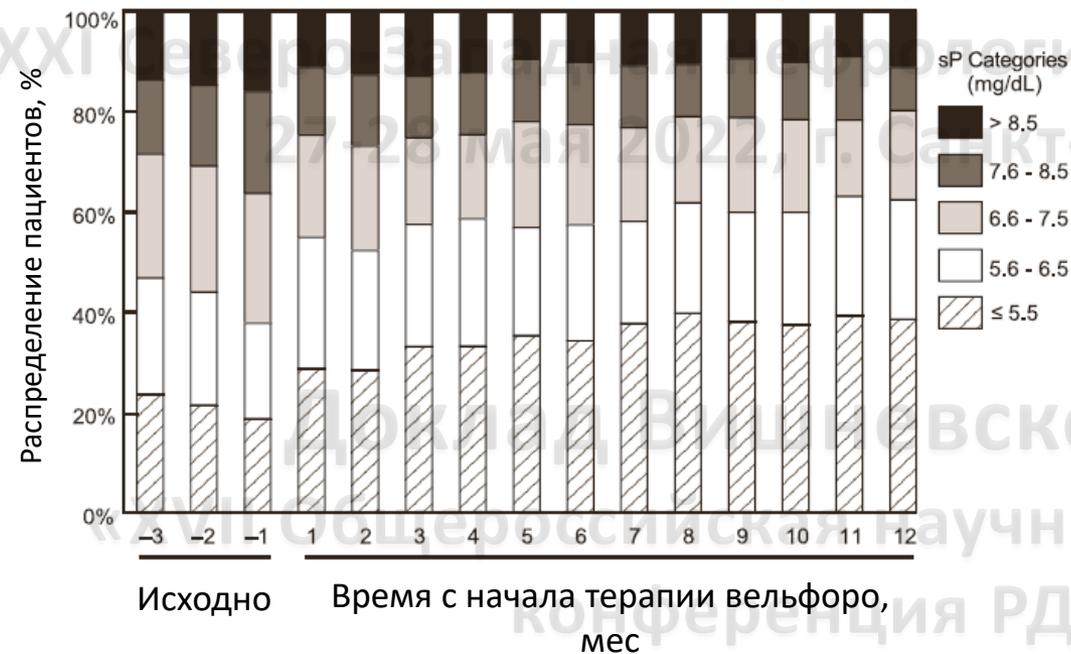
\*\* Расчет произведен по содержанию лантана, а не карбоната лантана

\*\*\* Расчет произведен по содержанию железа в таблетке

# Вчера: реальная клиническая практика перехода на Вельфоро с других Р-связывающих препаратов

Среднее число таблеток в день

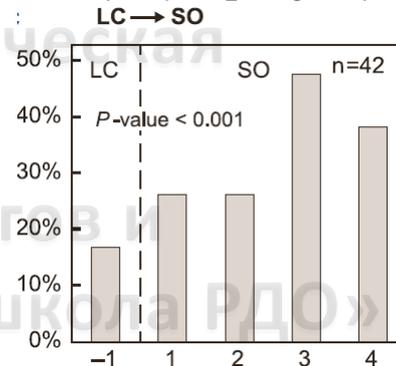
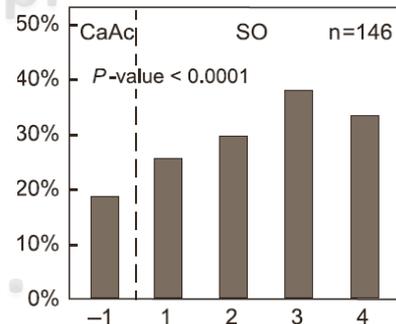
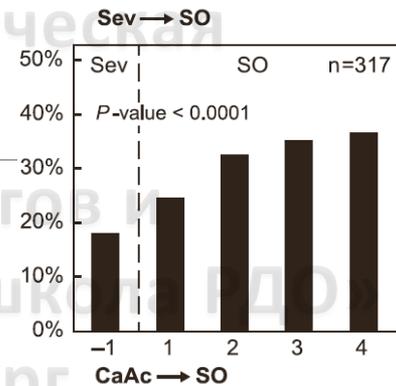
All Patients	8,5	8,7	8,7	4,0	4,0	4,1	4,2	4,2	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3	4,4
Patients with sP ≤ 5.5 mg/dL	7,9	7,9	7,3	3,9	3,6	3,9	3,9	3,8	4,1	3,9	4,0	4,1	4,1	4,0	4,1



N=530

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

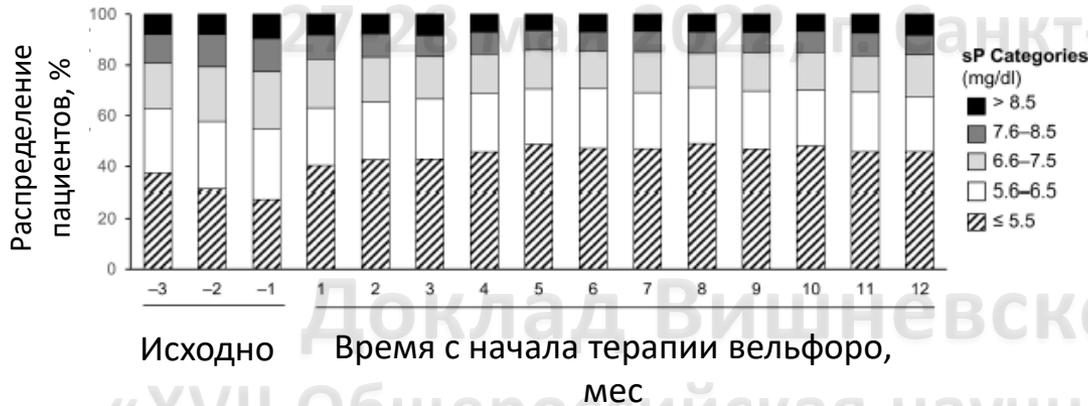
% пациентов с фосфатами сыворотки ≤ 5,5 мг/дл



# Сегодня: новые данные по реальной клинической практике

Среднее число таблеток в день

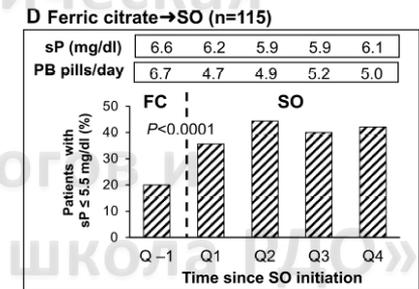
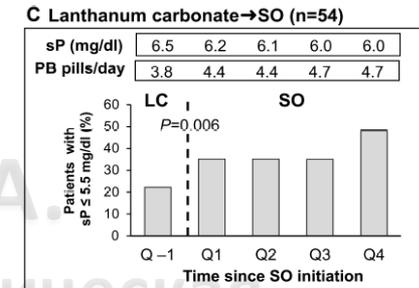
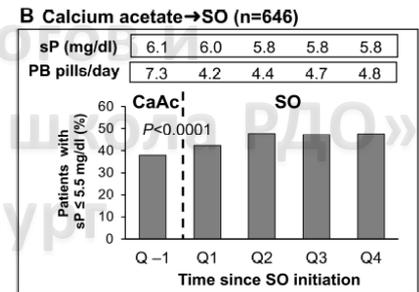
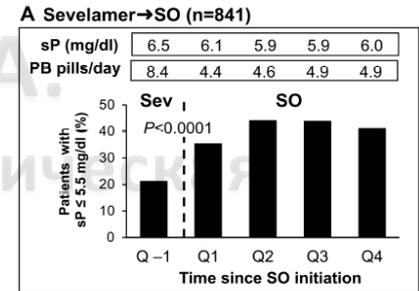
	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
All patients	7.8	7.7	7.7	4.4	4.4	4.4	4.5	4.6	4.6	4.7	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
Patients with sP ≤ 5.5 mg/dl	7.2	7.2	7.1	4.2	4.3	4.2	4.3	4.4	4.4	4.5	4.6	4.5	4.6	4.6	4.6



Переход на Вельфоро с других ФСП привел к улучшению контроля фосфатов с меньшим количеством таблеток в день. Накопление опыта применения Вельфоро способствует улучшению клинических результатов снижения выраженности гиперфосфатемии на фоне меньших доз препарата

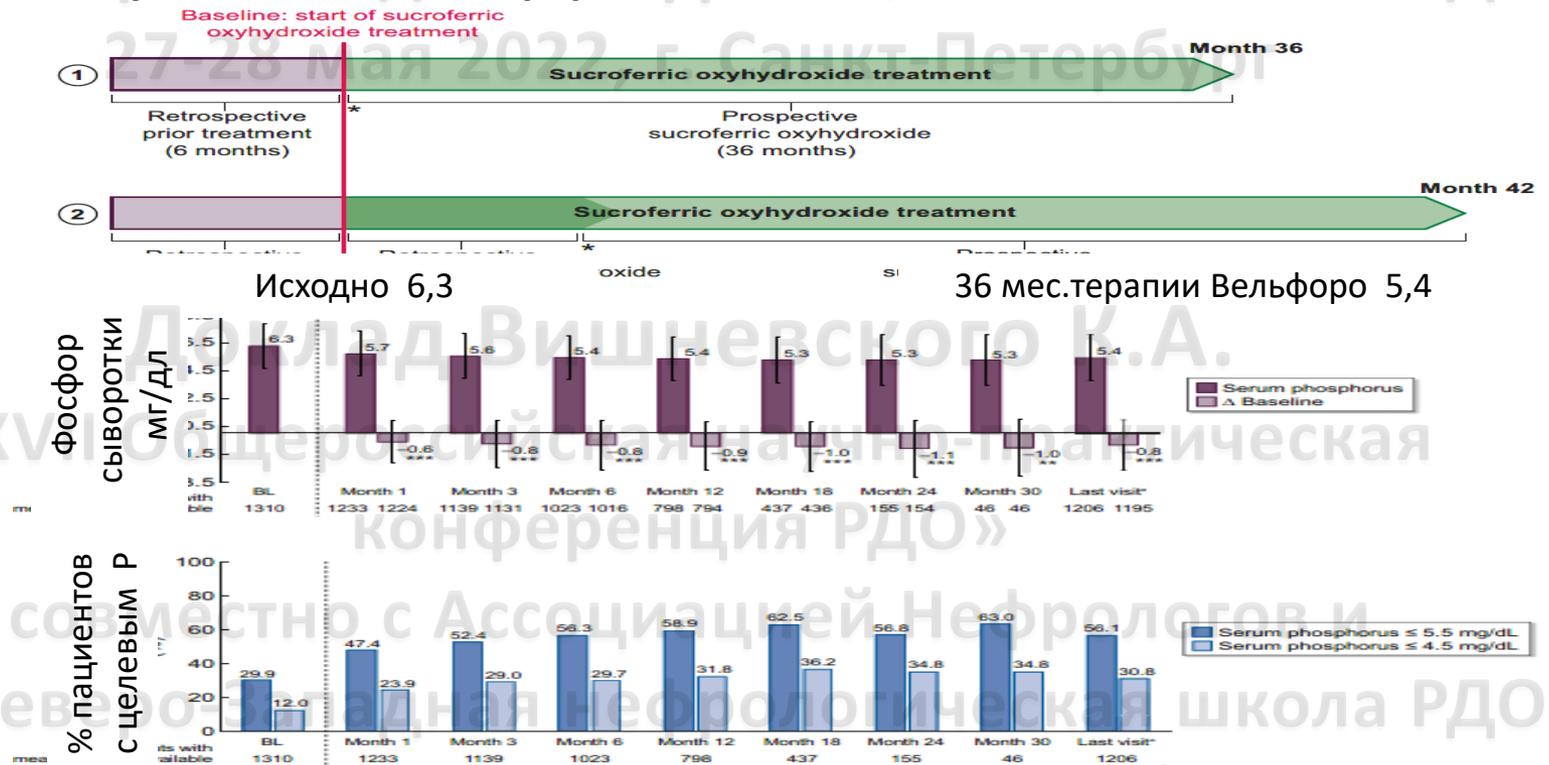
N=1792

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



# Практика применения Вельфоро: 36 месяцев - лучше контроль P

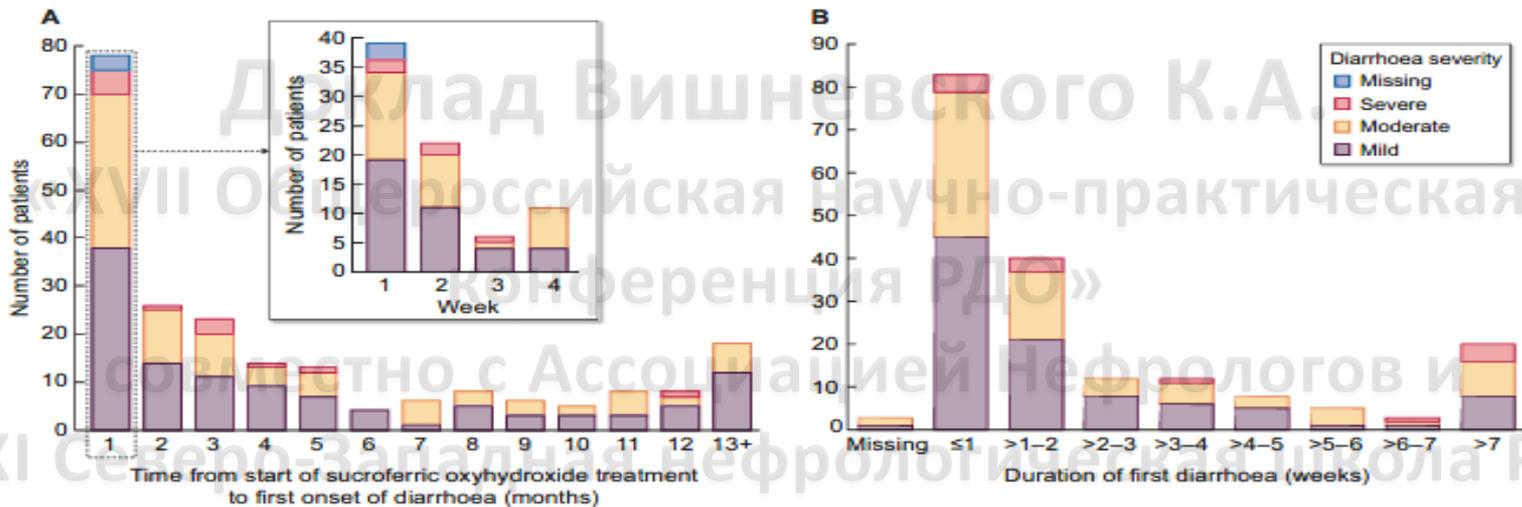
Перспективное, многоцентровое когортное исследование (VERIFIE) N=1365  
 Более, чем в 2 раза увеличивалось число пациентов с целевыми уровнями P  
 Средняя суточная доза Вельфоро составила 2,3 таб/день



# Практика применения Вельфоро: 36 месяцев - хорошая переносимость

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

Основной побочный эффект – проходящая диарея (преимущественно мягкая или умеренная), которая самопроизвольно разрешалась у большинства пациентов в течение 2<sup>-х</sup> недель терапии



# Новое в 2022: суммированы данные по реальной клинической практике применения вельфоро

Journal of Nephrology (2022) 35:875–888  
<https://doi.org/10.1007/s40620-021-01241-5>

REVIEW



## Sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real-world evidence

Daniel W. Coyne<sup>1</sup> · Stuart M. Sprague<sup>2</sup> · Marc Vervloet<sup>3</sup> · Rosa Ramos<sup>4</sup> · Kamyar Kalantar-Zadeh<sup>5</sup>

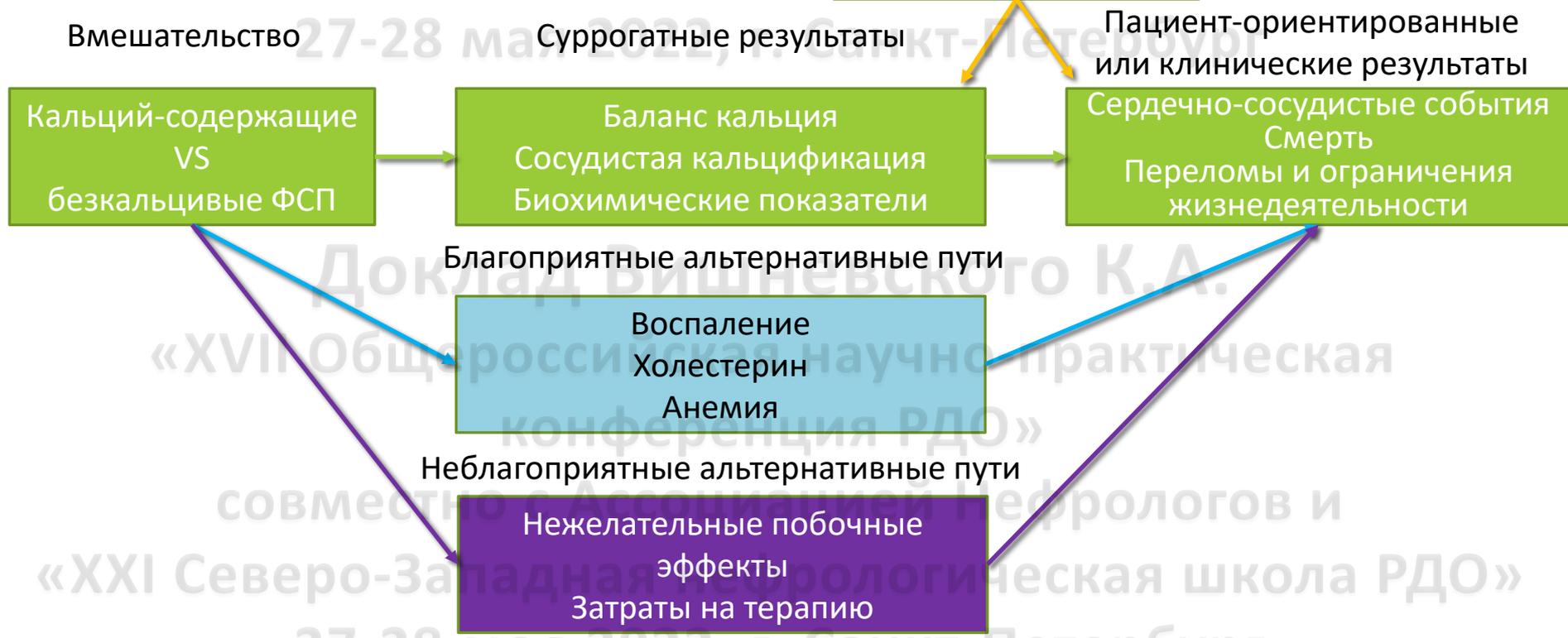
Received: 3 August 2021 / Accepted: 26 December 2021 / Published online: 9 February 2022  
© The Author(s) 2022

...Обсервационные исследования в условиях реальной клинической практики показали, что Вельфоро может **эффективно снижать уровень фосфора в сыворотке крови при меньшем ежедневном приеме таблеток, чем большинство других фосфатсвязывающих средств**. Исследования указывают на **благоприятный профиль безопасности и переносимости**, а также минимальное системное всасывание железа, если таковое имеется.

# Новое в 2022: необходимость учета многофакторности ХБП в клинических исследованиях

совместно с Ассоциацией нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»



совместно с Ассоциацией нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

# Пациент - об отношениях врача и пациента

«**Меня преследуют.** Мой врач или диетолог машет мне пальцем перед моим лицом. Они говорят, что мне нужно стать лучше. Если я не хочу, чтобы меня беспокоили, мне приходится пытаться становиться лучше. Все это заставляет меня чувствовать, что **это моя вина, что я не придерживаюсь почти идеальной диеты.** Время от времени я вижу смайлик рядом с моим уровнем фосфора в лабораторном бланке. Я с нетерпением жду этого смайлика. Платой за этот смайлик является то, что **мне нельзя наслаждаться жизнью, если я хочу съесть немного мороженого**».



# Вместо выводов: что должно измениться в 2022

## Пациент:

- Узнает о МКН, рисках прогрессирования, осложнениях
- Узнает о диете, режиме диализа и медикаментах
- Обсуждает проблемы в группе

Информированный и мотивированный пациент

## Семья:

- Поощряет приверженность диете, режиму диализа и приему медикаментов

Персонализация лечения МКН

Продуктивное взаимодействие

## Нефролог:

- Индивидуально назначает режим диализа, диету и медикаменты
- Обучает пациента
- Контролирует соблюдение назначений

Подготовленная, активная группа специалистов

## Медсестра:

- Обучает пациента
- Контролирует данные лабораторных анализов
- Контролирует соблюдение назначений

## Диетолог:

- Обучает пациента
- Соотносит нутритивные потребности пациента с рациональным выбором питания

## Социальный работник:

- Помогает решить проблемы комплайенса, сложности в получении лекарств

Улучшение течения МКН-ХБП