

Целевые значения МКН-ХБП?

Герасимчук Р.П.

Городская Мариинская больница

Кафедра внутренних болезней, нефрологии и
клинической фармакологии СЗГМУ

Оптимальные значений лабораторных маркеров МХН-ХБП

Российские национальные рекомендации

Показатель	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 м ²)			
	59-30	29-15	<15	Диализ
	3	4	5	50
Фосфаты	0,87-1,49 ммоль/л			
	2,5-4,6 мг/дл			
Кальций общий (корректированный на альбумин)	2,1-2,5 ммоль/л			
	8,4-10,0 мг/дл			
Кальций ионизированный	1,1-1,3 ммоль/л			
	4,4-5,2 мг/дл			
Интактный Паратиреоидный гормон (иПТГ)	3,85-7,7 нмоль/л	7,7-12,1 нмоль/л	12,1-16,5 нмоль/л	16,5-33,0 нмоль/л
	35-70 пг/мл	70-110 пг/мл	110-150 пг/мл	150-300 пг/мл

Международные рекомендации и данные крупных клинических исследований

	KDOQI	KDIGO		COSMOS	AROI
P	1,13-1,77	0,8-1,45		1,16-1,68	1,2-1,89
Ca	2,1-2,37	2,15-2,5		1,97-2,37	1,5-2,36
ПТГ	150-300	150-675		168-674	239-710

при ХБП 5Д - для иПТГ оптимально 150-300 пг/мл, допустимо – **130-600** пг/мл

Сомнения в отношении применения текущих рекомендаций в клинической практике

- Все рекомендации по уровням лабораторных показателей при МКН-ХБП в соответствии с градацией убедительности и доказательности данных GRADE на уровне 2C

	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
уровень 2 - «эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта

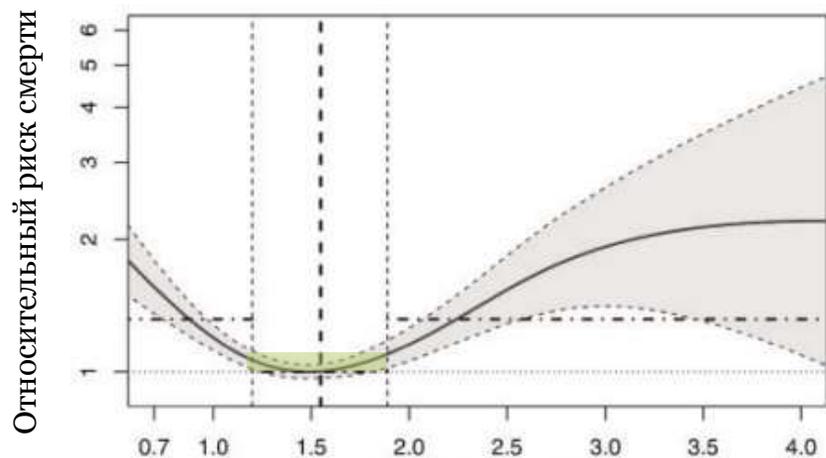
C	Низкое качество предсказания	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
---	------------------------------	---

- Причина – дефицит РКИ. Рекомендации основаны на данных крупных наблюдательных исследований

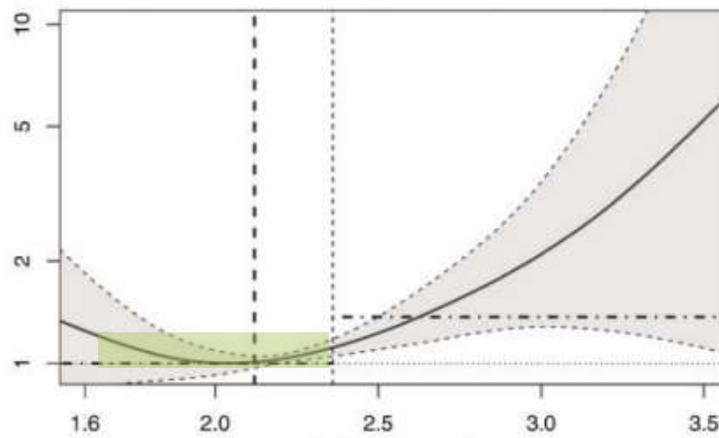
Определение зон минимального риска в эпидемиологических исследованиях

Кривые относительного риска смерти от всех причин в регрессионных моделях Кокса с зависящими от времени предикторами в исследовании ARO (n=8817 первичных пациентов, 2007-2009, длительность наблюдения -3 года) реанализ

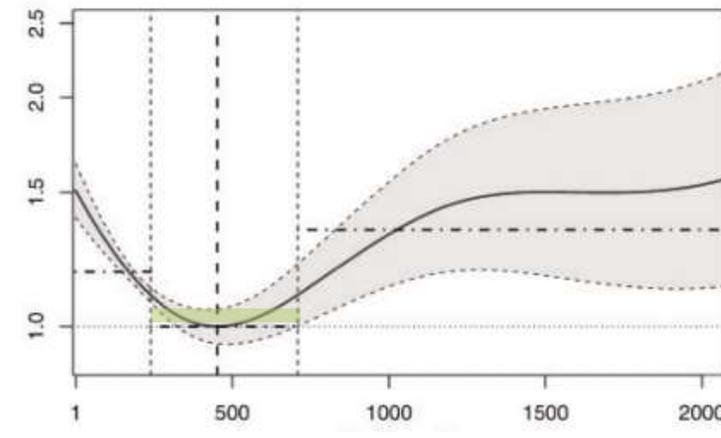
Зоны минимального риска – коэффициент риска $\leq 1,1$ (10%)



Фосфаты, ммоль/л



Кальций, ммоль/л

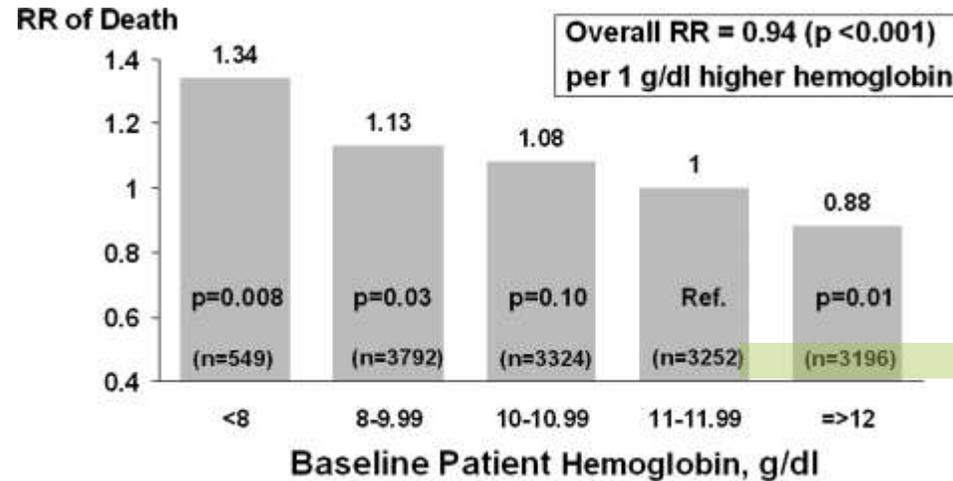


иПТГ, пг/мл

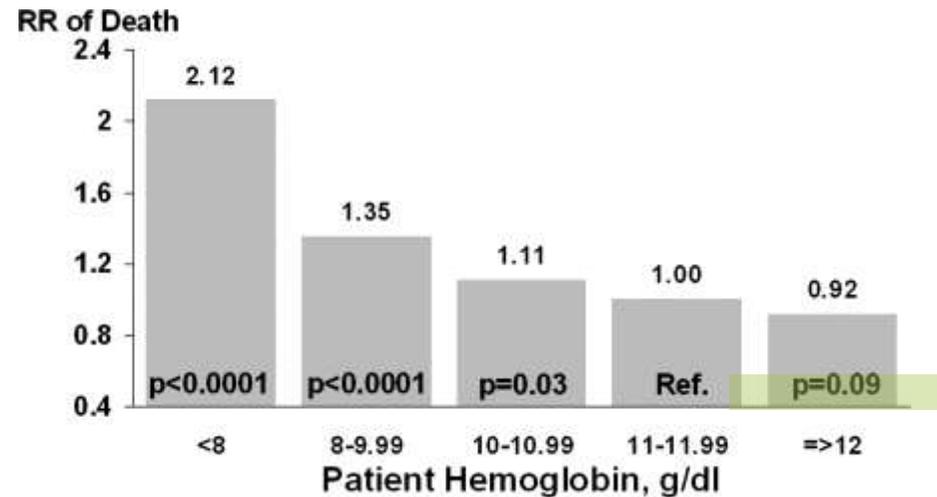
Уроки из анемии

Более высокие уровни гемоглобина ассоциированы с более низким уровнем смертности.

Наименьший риск в группе пациентов с гемоглобином выше 120 г/л...

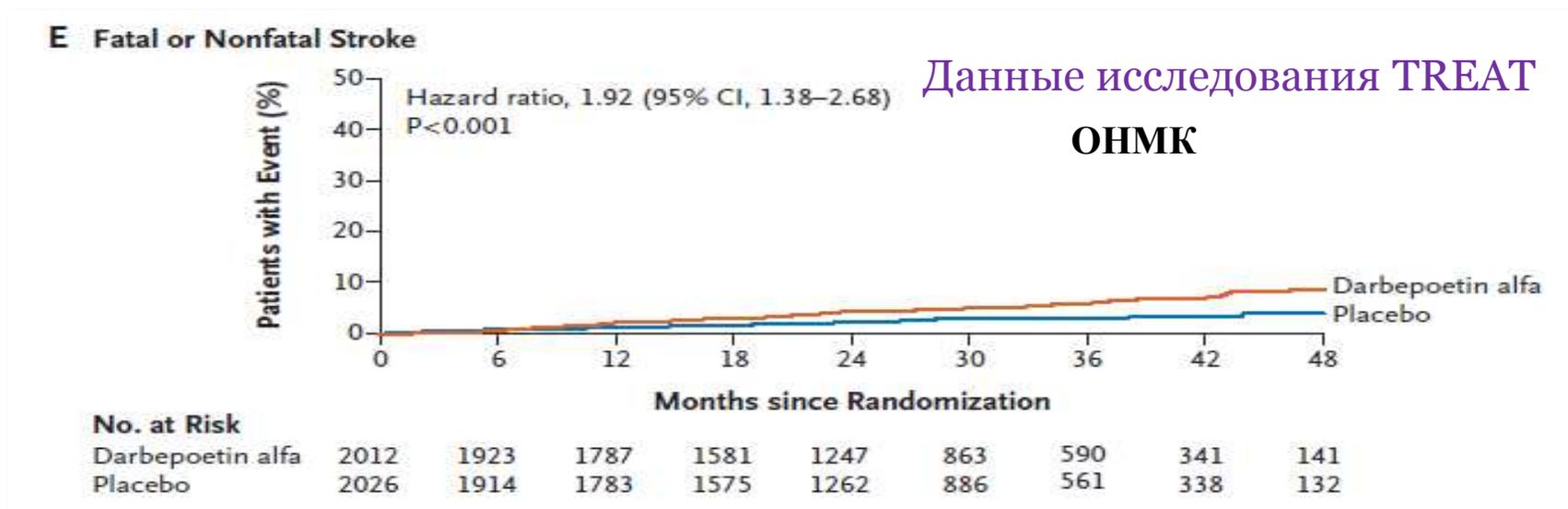


На начало ЗПТ



С учетом временного фактора

- .. Но при принятии в качестве целевых значений уровня гемоглобина >120 г/л по данным интервенционных РКИ по нормализации гемоглобина (A Bessarab, CHOIR, CREATE, TREAT) отмечалась тенденция к ухудшению результатов



Причины различий результатов наблюдательных и интервенционных исследований

Эффекты, связанные с вмешательством (препаратом):

- Резистентность к терапии
- Неблагоприятный эффект использования препарата в большой дозе

Относительный риск смерти в зависимости от дозы ЭПО и достигаемого уровня гемоглобина

Epo Dose (U/wk)	Mean Hematocrit (Vol%)					
	< 30 <100	30-32.9 100-110	33-35.9 110-120	36-38.9 120-130	39-41.9 130-140	> 42 >140
0	← 2.84	1.68	1.12	1.32	1.67	1.96
До 6,000	← 2.52	1.56	0.92	0.87	1.23	1.70
6,000-12,000	← 2.82	1.63	1.00 ref	0.91	1.12	1.55
12,000-18,000	← 3.32	1.85	1.24	1.13	1.32	1.77
>18,000	← 3.83	2.41	1.71	1.71	1.92	2.5

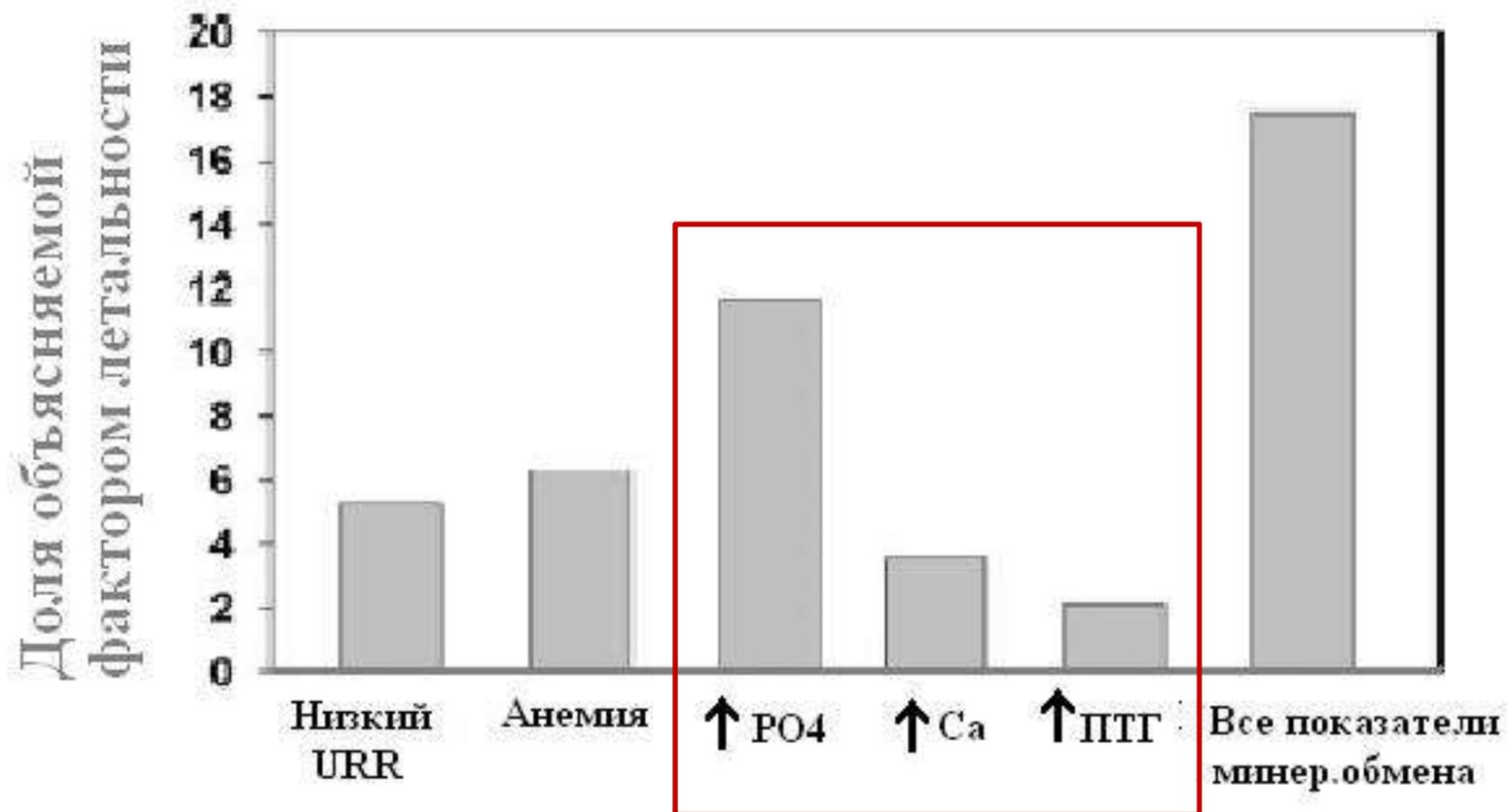
Messana 2009, (393,967 пациентов)

Целевые значения определяются по отношению к определенному воздействию

- Целевые значения гемоглобина рекомендаций по анемии имеют отношение только к использованию препаратов рекомбинантного эритропоэтина
- В случае гемотрансфузий, применения препаратов железа или отсутствия терапии – подходы совершенно разные

гемотрансфузии	Гемоглобин более 70 г/л и отсутствие клинических проявлений анемии
препараты железа	Коррекция железодефицита по комплексной оценке уровней гемоглобина, ферритина (более 200 нг/мл) и TSAT (более 20%)
отсутствие терапии	Как в общей популяции

В терапии МХН-ХБП целей много



n = 39 530 пациентов

Одни целевые показатели на все возможные варианты вмешательств при МКН-ХБП?

- Отсутствие терапии
- Ограничения в диете
- Фосфатсвязующие препараты
- Препараты витамина D
 - Пищевой формы
 - Активной формы
- Кальцимитетики
- Местные инъекции в ПЩЖ
- Паратиреоидэктомия

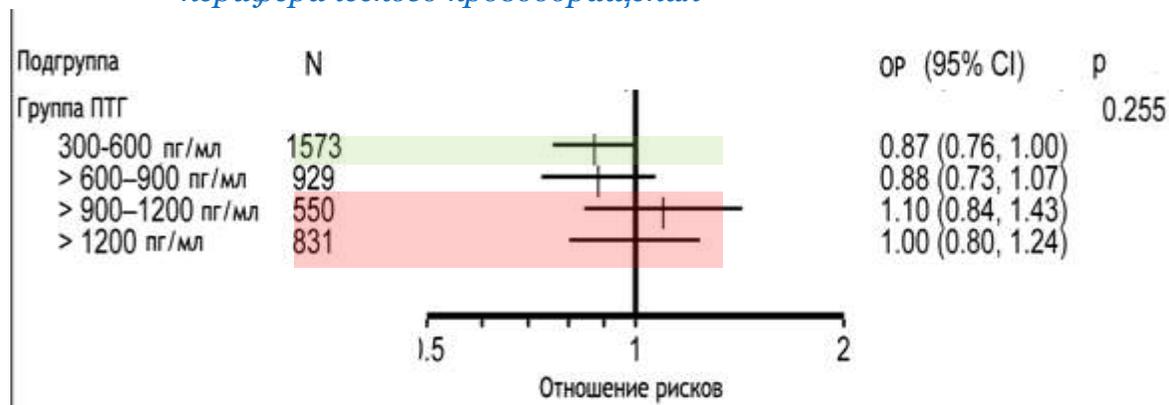
Каждое из вмешательств имеет свои побочные эффекты и осложнения

Влияние терапии цинакальцетом в комбинации с малыми дозами витамина D на отдаленные результаты в зависимости от исходного уровня ПТГ

Figure S2: График относительных рисков первичной конечной точки по возрасту, полу, расе, географическому региону, наличию диабета, применению витамина D в начале исследования, базовой выраженности ВГПТ, длительности диализа (intent-to-treat анализ)

EVOLVE

смерть. ОИМ, ОКС, ухудшение НК, эпизод ухудшения периферического кровообращения



Развитие тяжелого персистирующего ГПТ (ПТЭ или ПТГ > 1000 пг/мл + Са > 2,6 ммоль/л)

Исходные значения ПТГ мкмоль/л	Доля пациентов с тяжелым персистирующим ВГПТ
300-600	5%
600-900	15%
➤ 1200	40%

Наименьший риск развития необратимого гиперпаратиреоза при исходных значениях ПТГ до 600 пг/мл

Отсутствие положительного влияния на результаты при уровне ПТГ выше 900 пг/мл

Зависимость эффективности цинакальцета от уровня ПТГ

Проспективное когортное исследование

3 276 пациентов с ВГПТ– реанализ данных **MBD 5D** (Япония)

Маргинальные структурные модели с поправкой на временные переменные

Базовый уровень ПТГ	Корригир. КР	95% ДИ	p
Смерть от всех причин			
<300	1,07	0.77-1.48	0,682
300-<500	0,88	0.61-1.29	0,517
>500	0,49	0.29-0.82	0,007
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний			
<300	0,92	0.56-1.50	0,725
300-<500	0,87	0.45-1.70	0,691
>500	0,69	0.37-1.32	0,264
Сердечно-сосудистые госпитализации или смерть			
<300	1,05	0.77-1.42	0,766
300-<500	0,71	0.47-1.05	0,087
>500	0,67	0.43-1.06	0,087

Влияние цинакальцета на отдаленные результаты проявлялось только в отношении смерти от всех причин при исходных значениях ПТГ выше 500 пг/мл

Результаты применения цинакальцета в зависимости от исходных значений ПТГ

Уровень ПТГ на момент начала терапии цинакальцетом, пг/мл	Отдаленные результаты	
< 300	Нет данных об улучшении результатов	
300 – 500	Наименьшая вероятность развития в последующем неконтролируемого гиперпаратиреоза	EVOLVE
500 – 800	Наибольшая относительная эффективность с точки зрения отдаленных клинических исходов	MBD-5D
> 900	В большинстве случаев отсутствие значимого влияния на отдаленные результаты нет	EVOLVE

Изменение риска смерти при смещении значений показателей МКН-ХБП относительно зоны минимального риска в реанализе ARO

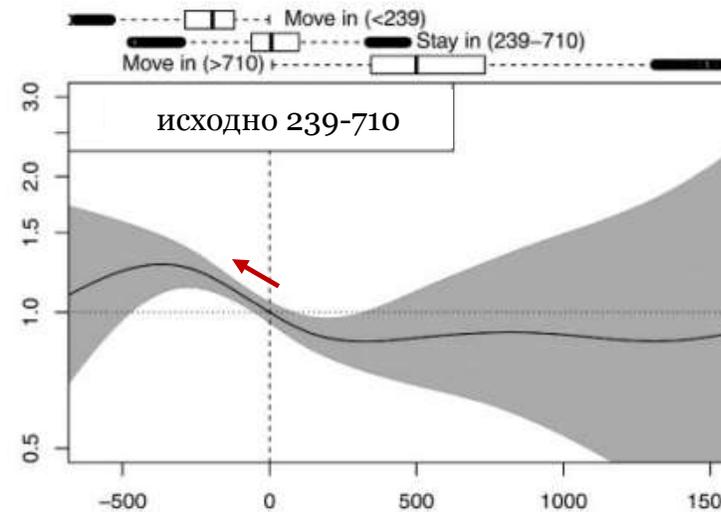
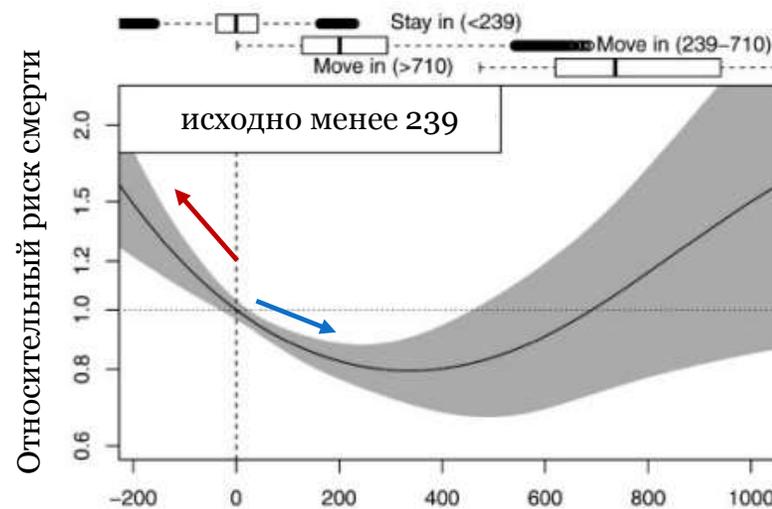
С М Е Щ Е Н И Е К А Т Е Г О Р И Й

И С Х О Д Н Ы Е К А Т Е Г О Р И Й

Категория риска через 3-6 мес после начала ГД	Смещение ниже зоны минимального риска		Смещение в зону минимального риска		Смещение выше зоны минимального риска	
	КР (95% ДИ)	Р	КР (95% ДИ)	Р	КР (95% ДИ)	Р
Фосфаты (ммоль/л)						
ниже зоны мин риска (<1.20), n = 1750	1,00	-	0.78 (0.64-0.95)	0,015	0.99 (0.61-1.62)	0,977
в зоне мин риска (1.20-1.89), n = 5224	1.21 (1.09-1.37)	<0.001	1,00	"	1.37(1.16-1.61)	<0.001
выше зоны мин риска (>1.89), n = 1630	0.99 (0.69-1.41)	0,947	0.94 (0.72-1.21)	0,622	1,00	
Кальций (ммоль/л)						
в зоне мин риска (1.50-2.36), n = 7223			1,00	-	1.38 (1.22-1.56)	<0.001
выше зоны мин риска(>2.36), n = 1330			0.74 (0.57-0.97)	0.030	1,00	-
иПТГ (пг/мл)						
ниже зоны мин риска (<239), n = 4511	1,00	-	0.80 (0.70-0.92)	0,001	1.04(0.66-1.65)	0,859
в зоне мин риска (239-710), n = 2595	1.19(1.01-1.41)	0,037	1,00	-	1.19(0.89-1.60)	0,232
выше зоны мин риска (>710), n = 345	0.79(0.26-1.77)	0,683	0.91 (0.47-1.77)	0,778	1,00	-

Динамика изменения ПТГ и относительный риск смерти (ARO ii)

При исходно низких значениях ПТГ их возрастание в динамике ассоциировалось с улучшением выживаемости



Изменение ПТГ в динамике (пг/мл)

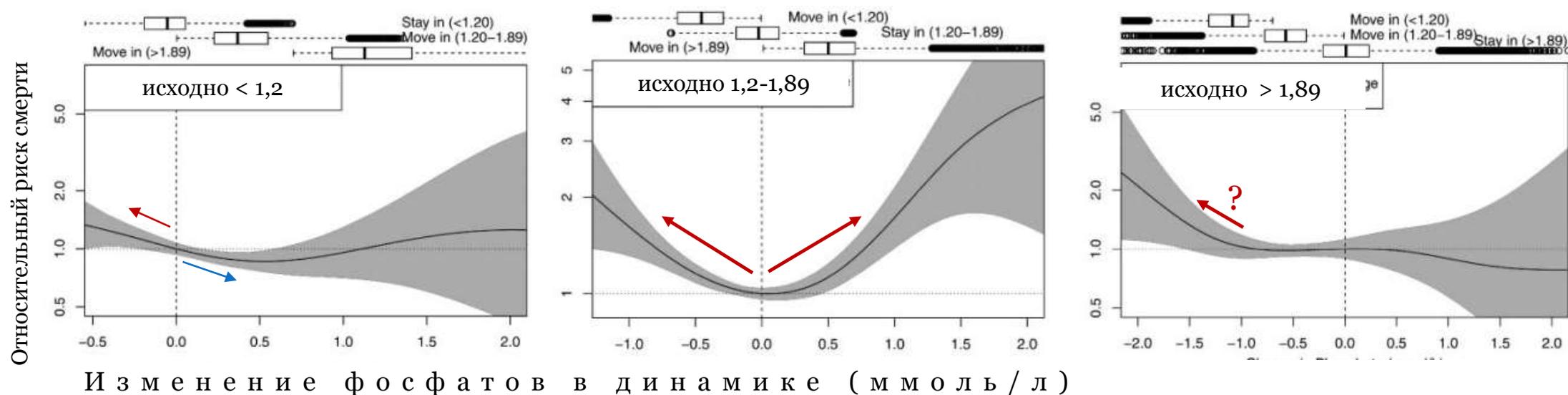


- Отказ от кальциевых ФСП
- Отмена или снижение дозы кальцимиметиков
- Отмена или снижение дозы препаратов витамина D

- Активный прием ФСП
- Отмена или снижение дозы кальцимиметиков
- Активный прием препаратов витамина D

Динамика изменения фосфатов и относительный риск смерти

Как повышение, так и снижение уровней фосфатов относительно зоны минимального риска сопровождалось увеличением риска смерти

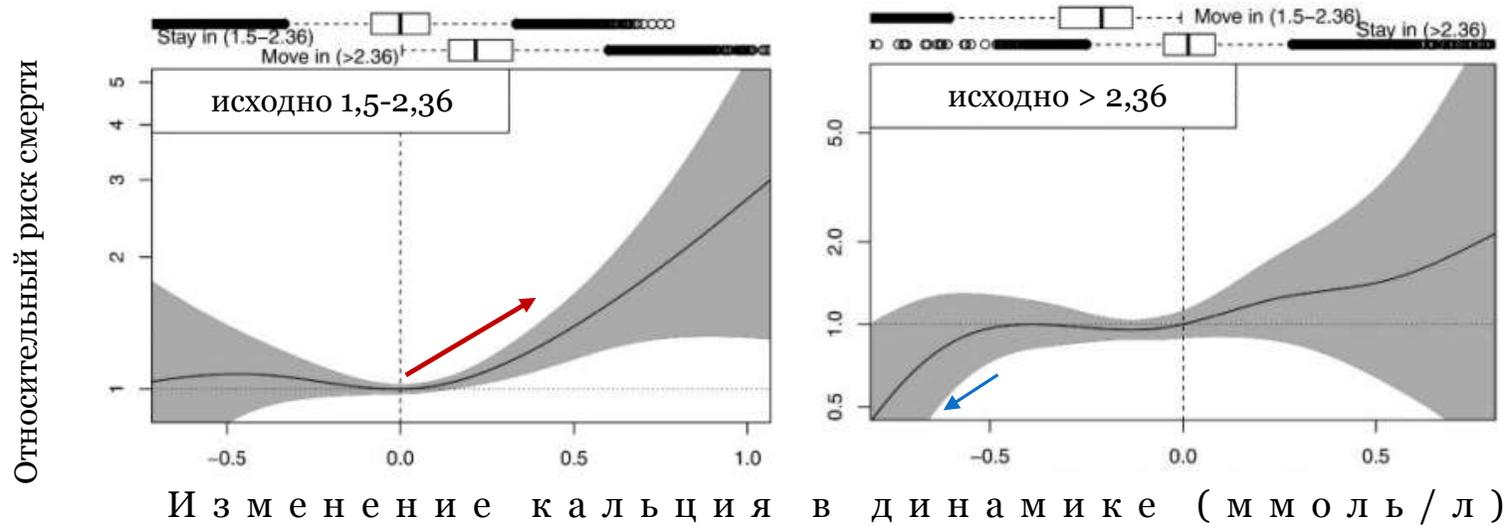


- Нарушение состояния питания
- Активный прием ФСП
- Активный прием кальцимитетиков
- Отмена или снижение дозы препаратов витамина D

- Повышение потребления фосфатов в диете
- Отмена или снижение дозы ФСП
- Отмена или снижение дозы кальцимитетиков
- Активный прием препаратов витамина D

Динамика изменения кальция и относительный риск смерти

Только повышение уровней кальция относительно зоны минимального риска сопровождалось увеличением риска смерти



- Отказ от кальциевых ФСП
- Активный прием кальцимиметиков
- Отмена или снижение дозы препаратов витамина D

- Активный прием кальциевых ФСП
- Отмена или снижение дозы кальцимиметиков
- Активный прием препаратов витамина D

Когда начинать медикаментозную терапию

ЭПО при анемии: после коррекции других потенциально корригируемых причин и уровне гемоглобина ниже 100 г/л (раннее применение ЭПО приводит к более раннему началу ЗТ)

При МХН-ХБП

- Малобелковая диеты с ограничением фосфатов с ХБП 2ст
- Коррекция дефицита 25(ОН)D как в общей популяции
- Фосфатсвязующая терапия только при развитии гиперфосфатемии
- Препараты активной формы витамина D при прогрессирующем повышении ПТГ либо на фоне устойчивых значений выше рекомендуемых на фоне коррекции диеты и 25(ОН)D

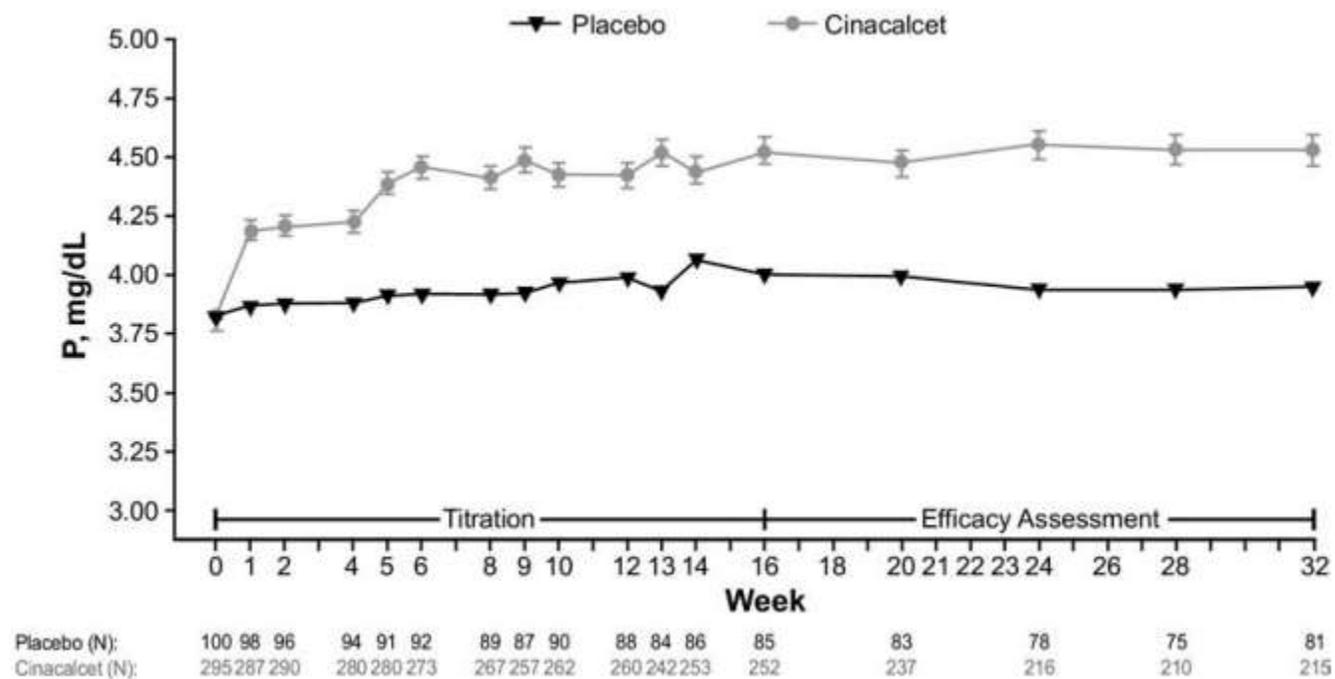
Block GA et al. Am Soc Nephrol 23: 1407–1415, 2012

Thadhani R et al. JAMA. 2012 307(7):674-84

Wang AY et al. J Am Soc Nephrol. 2014, 25(1):175-86

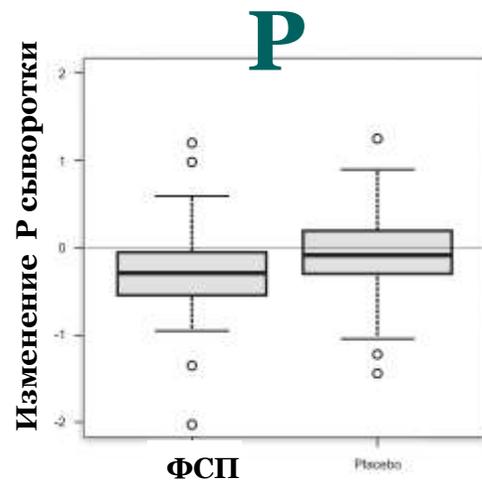
Кальцимитетики до диализа

ХБП 3 ст. с ПТГ более 100 пг/мл, и ХБП 4 ст. с ПТГ более 160 пг/мл

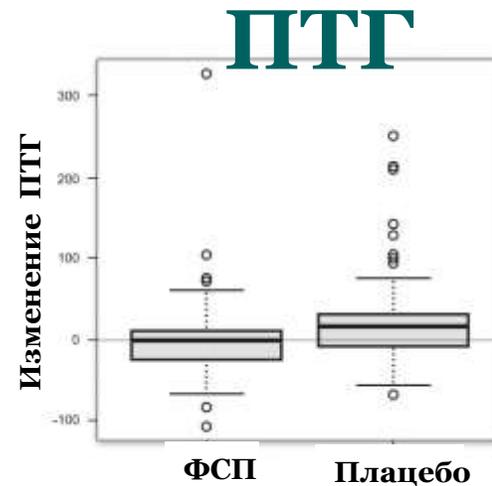


Эффекты ФСП при умеренной ХБП

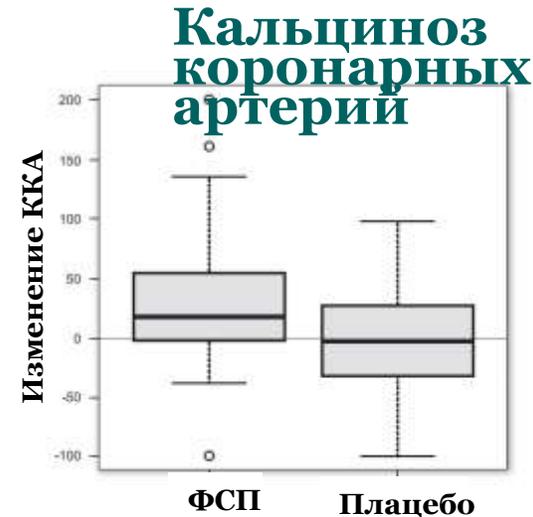
148 пациентов с СКФ- 20-45 мл/мин. Рандомизация : Са ацетат 30, La карбонат 30, Севеламер 30, Плацебо 58.
Наблюдение – 9 мес.



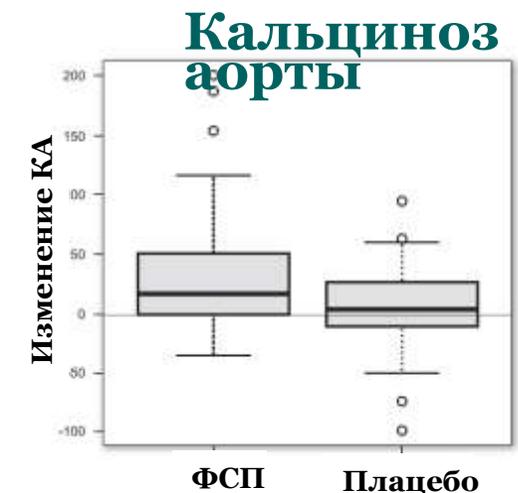
$P=0,03$



$P=0,002$



$P=0,05$



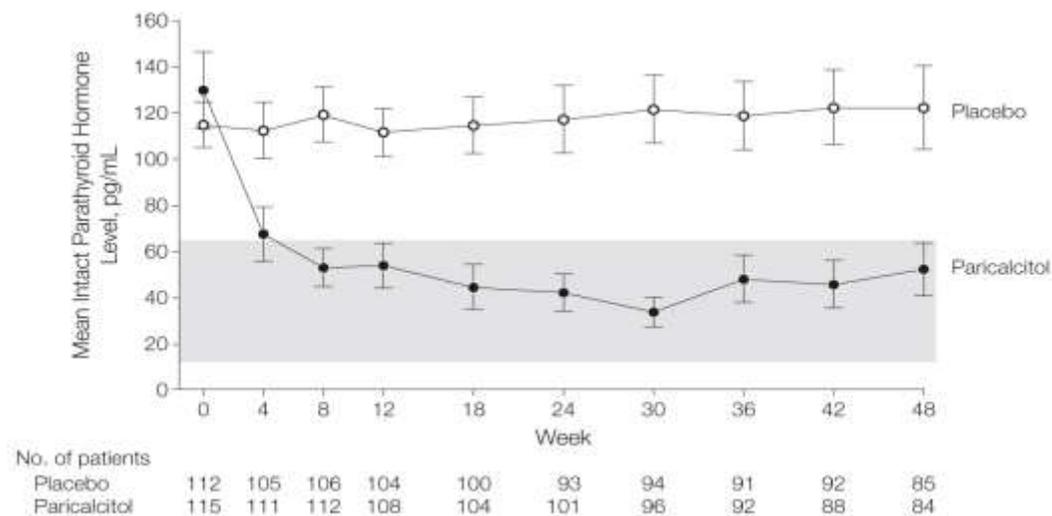
$P=0,03$

- Значимое снижение фосфатемии и фосфатурии (на 22%)
- Предотвращение нарастания ПТГ в динамике
- Значимое прогрессирование кальциноза аорты и тенденция для коронарных артерий

Парикальцитол для предотвращения ГЛЖ

PRIMO

227 пациентов с ХБП (СКФ 15-60 мл/мин) и ГЛЖ,
Парикальцитол 2 мкг/сут, 48 нед.

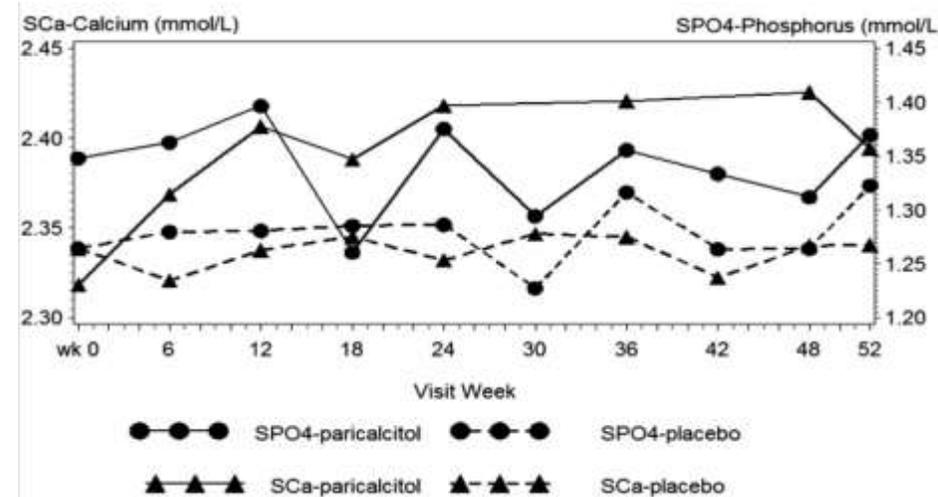


- ИММЖЛ (0.34 [-0.14 to 0.83] г/м(2) VS -0.07 [-0.55 to 0.42] г/м(2))
- Диастолическая дисфункция

Исследования PRIMO и OPERA продемонстрировали значимое повышение риска гиперкальциемии у пациентов, получающих терапию парикальцитолом в сравнении с плацебо при отсутствии положительного эффекта на суррогатные кардиологические исходы

OPERA

60 пациентов с ХБП 3-5 ст. и ГЛЖ,
Парикальцитол 1 мкг/сут, 52 нед.



- ИММЖЛ (-2.59 [-6.13 to 0.32] г/м(2) VS -4.85 [-9.89 to 1.10] г/м(2))
- Частота госпитализаций с СС патологией

Принятие решение о паратиреоидэктомии

...Что такое при неэффективности медикаментозной терапии:

Факторы принятия решения

Основные

- ПТГ:
 - значения на момент начала терапии *Устойчивые значения >800 мкг/л*
 - динамика на фоне проведения лечения
- Данные визуализации (количество, размер и расположение желез)
Более 1 железы с расчетным объемом > 0.5 см3, или более 2 выявленных желез

Дополнительные

- Возраст *Моложе 65 лет*
- Планируемая трансплантация почки
- Пол *Женский*
- Коморбидный фон *Отсутствие СД , учет интраоперационных рисков*

Совместное решение наблюдающего нефролога и хирургической службы

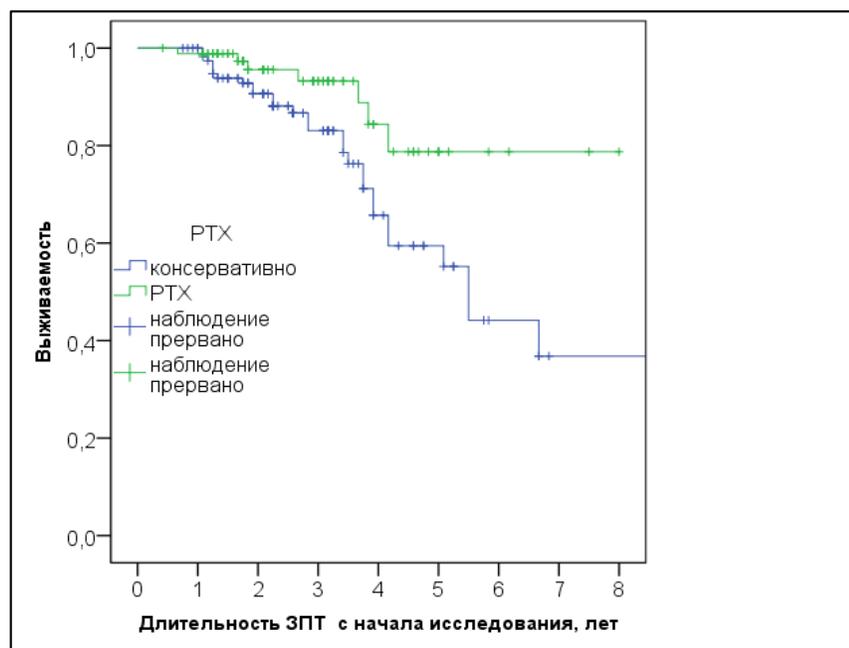
Сравнение выживаемости при ПТЭ и продолжении медикаментозной терапией у пациентов с резистентным гиперпаратиреозом

84 пациента с ПТЭ МЫ 105 пациентов с ПТГ > 800 + гиперкальциемия, или ПТГ >1000 без гипокальциемии

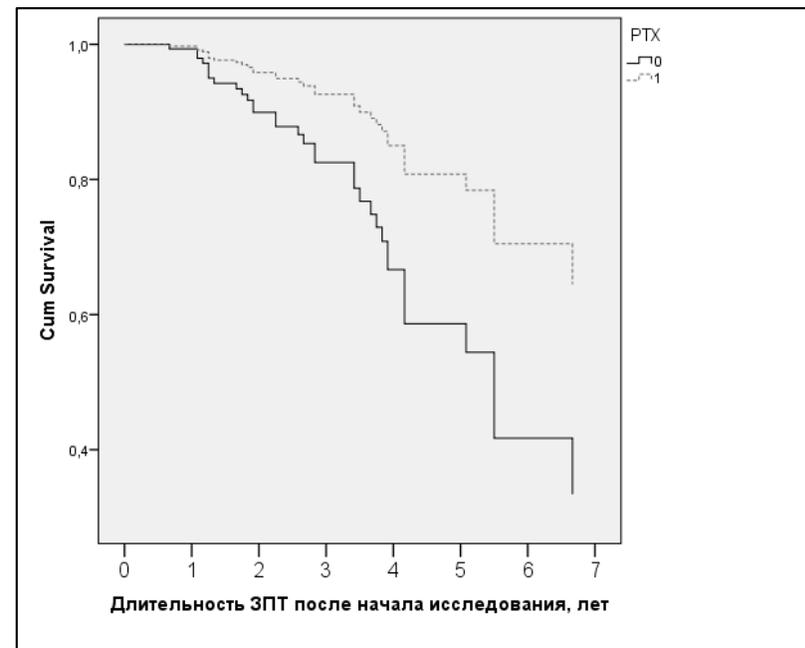
Сопоставление по полу и возрасту, отсутствие значимых различий по основным факторам, влияющим на выживаемость

При резистентном к терапии ВГПТ выполнение ПТЭ приводило к снижению риска смерти более чем в 2 раза по сравнению с продолжением медикаментозной терапии

по Каплан-Мейер



по Коксу



Сравнение кривых выживаемости

	Хи-квадрат	ст.св.	p
Логранговый тест (Кокс)	5,54	1	0,019

Факторы, включенные в модель: ПТЭ, возраст, пол, длительность ЗТ, уровни Са, Р, ПТГ до вмешательства

	p	КР
ПТЭ	,034	2,5
Возраст	,064	1,024

Показания для выполнения местных инъекций в паращитовидные железы под контролем УЗИ

- Терапия МИЭ показана пациентам, соответствующим всем трем критериям:
 - Сохраняющийся несмотря на проводимую медикаментозную терапию уровень иПТГ ≥ 400 мкг/л
 - Увеличенные паращитовидные железы с подозрением на узловую гиперплазию по данным УЗИ
 - Подписание информированного согласия на проведение МИЭ
- Критерии исключения
 - Увеличенные железы расположены в местах, недоступных для пункции под контролем УЗИ
 - Паралич возвратного гортанного нерва на противоположной стороне
 - Планируемая операция в области щитовидной железы (напр. Карцинома ЩЖ)