



R EVOLUTION

# ЭВОЛЮЦИЯ ИЛИ РЕВОЛЮЦИЯ В ТЕРАПИИ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ

Вишневский К.А.

2020

# Конфликт интересов

- Доклад подготовлен при поддержке



- Благодарность

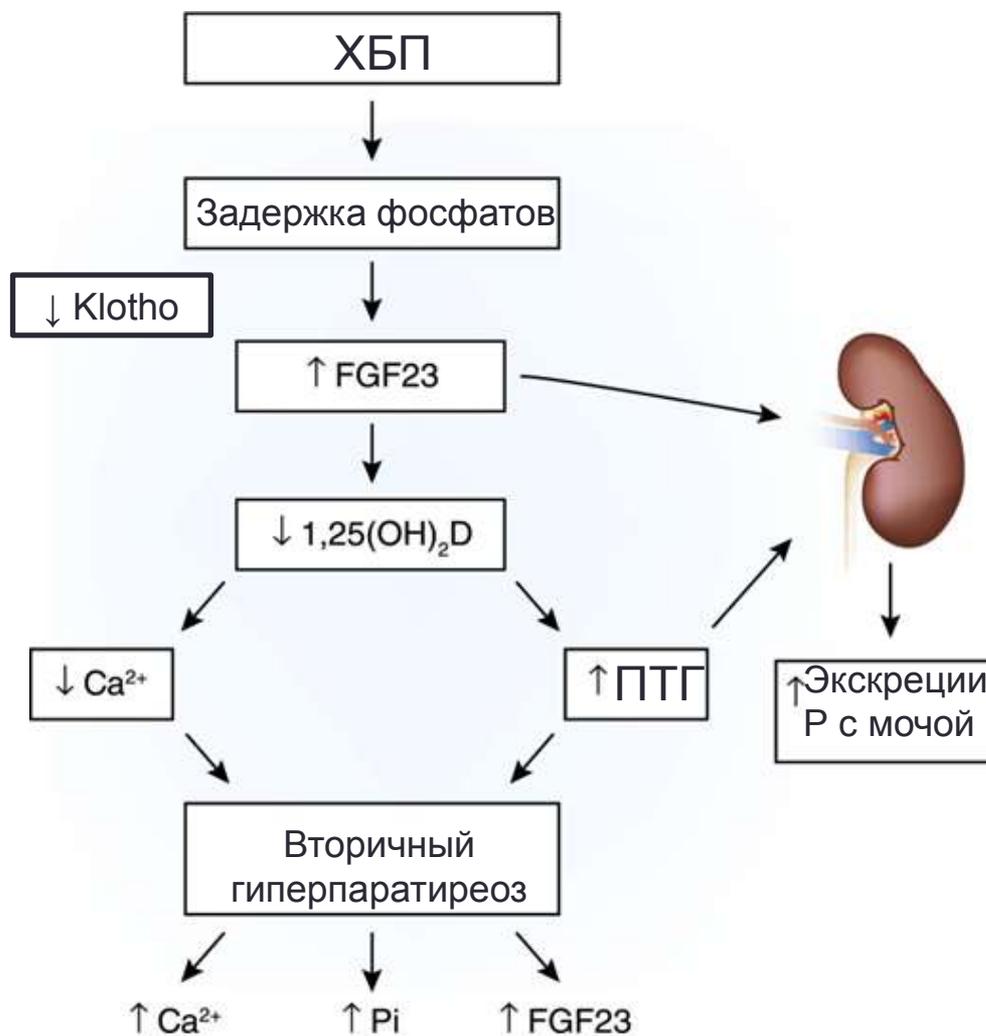


# Определения

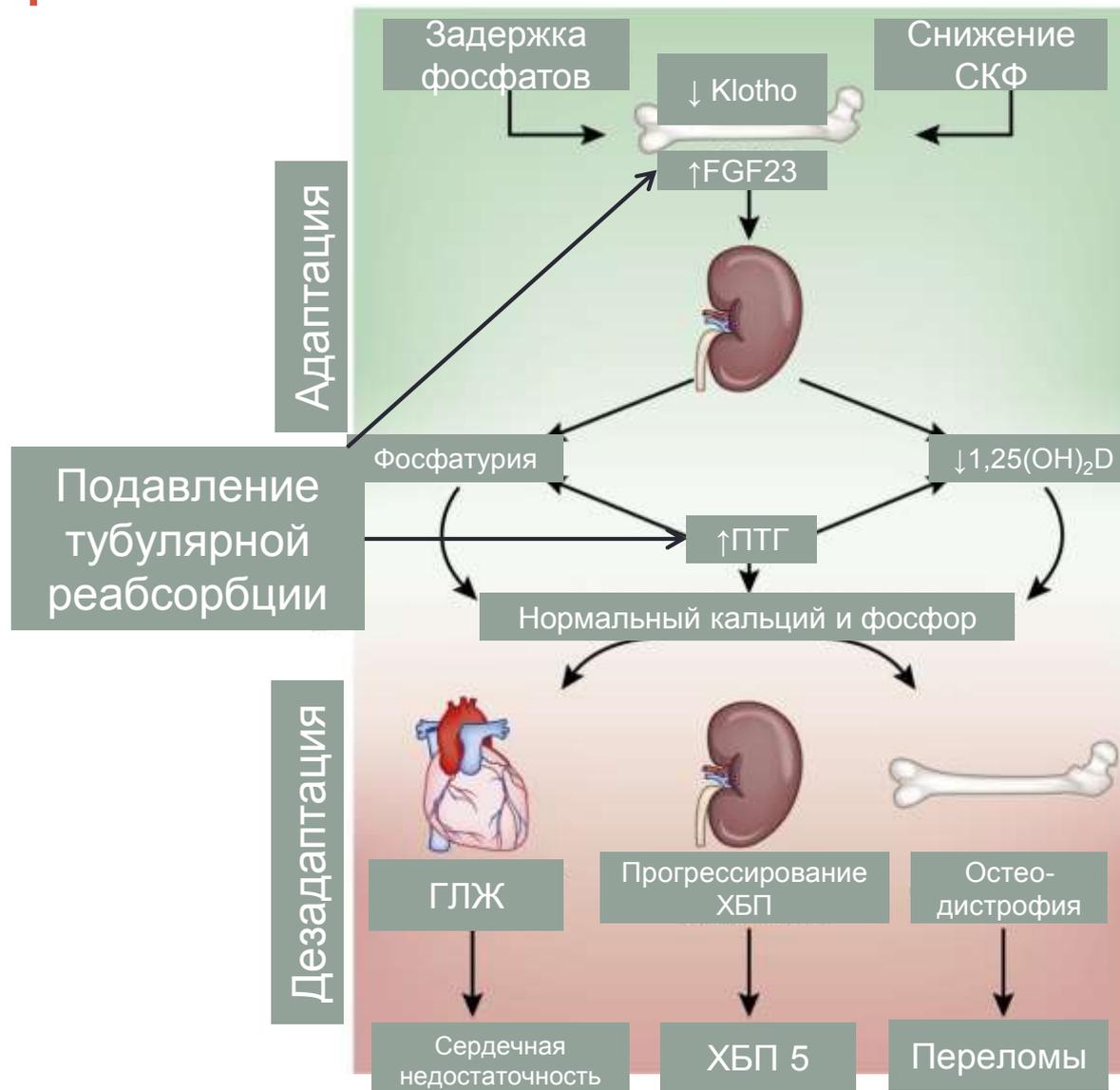
- **Эволюция** (от лат. *evolutio* — развёртывание) в широком смысле синоним **развития**; в более узком смысле — один из основных типов развития: **медленные, постепенные количественные и качественные изменения**, в отличие от революции
- **Революция** (от позднелат. *revolutio* — поворот, переворот) **глубокое качественное изменение** в развитии каких-либо явлений природы, общества или познания. Р. означает **перерыв постепенности, качественный скачок в развитии**, в отличие от эволюции



# Pro Revolution: гиперфосфатемия – ключевой фактор прогрессирования МХН-ХБП



# Гиперфосфатемия и дезадаптация минерально-костного обмена



Myles Wolf, Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Oct 7; 10(10): 1875–1885.

# Эволюция рекомендаций

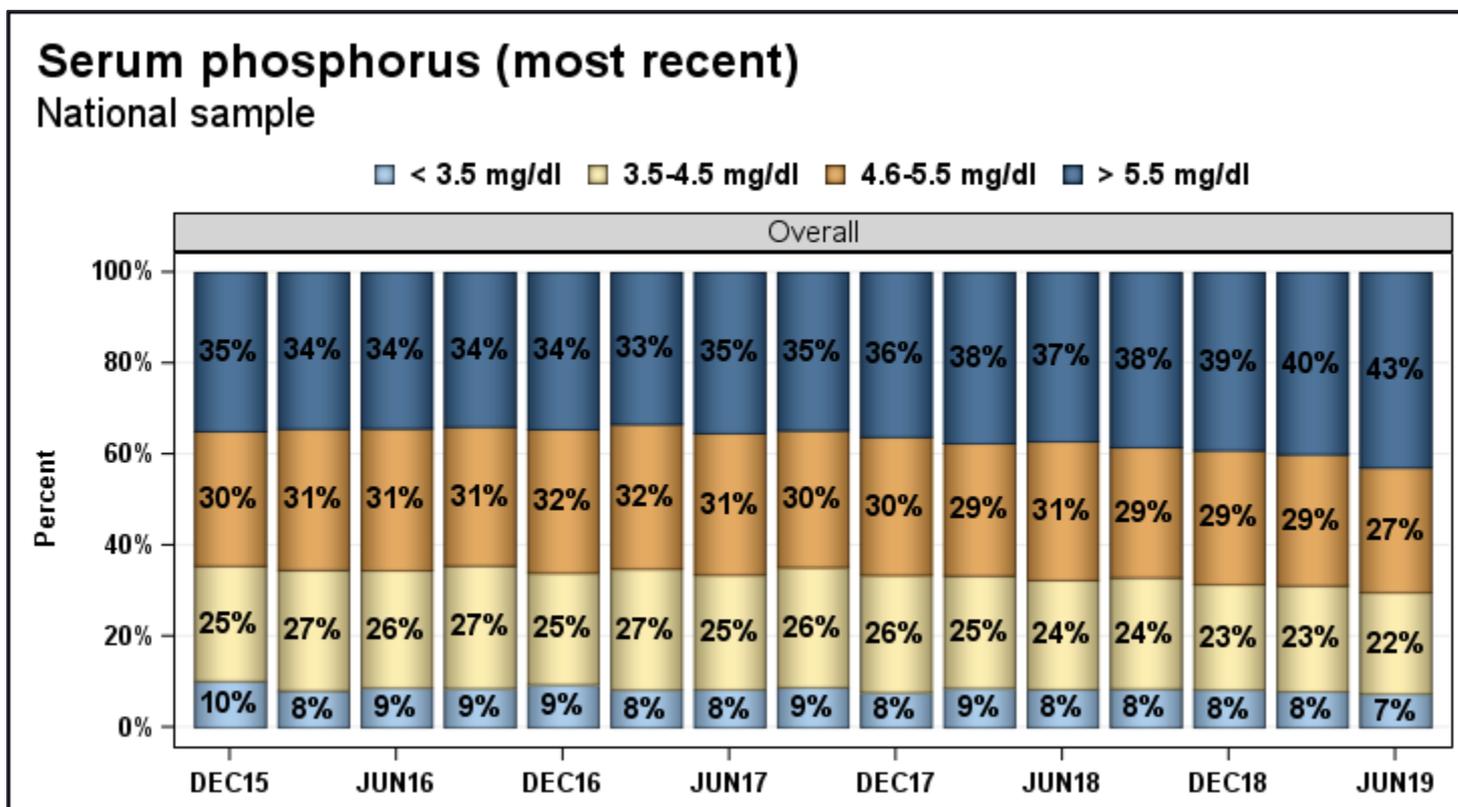
- **K/DOQI 2003:** У больных с ХЗП и почечной недостаточностью (стадия 5) и у пациентов, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, уровень фосфора сыворотки крови необходимо поддерживать в диапазоне 3,5–5,5 мг/дл (1,13–1,78 ммоль/л) (ДОКАЗАНО)
- **KDIGO 2009:** У пациентов с ХБП 3–5-й 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)

# Эволюция рекомендаций – революция в достижении целевых значений?

- США: в целевом диапазоне меньше 30% пациентов

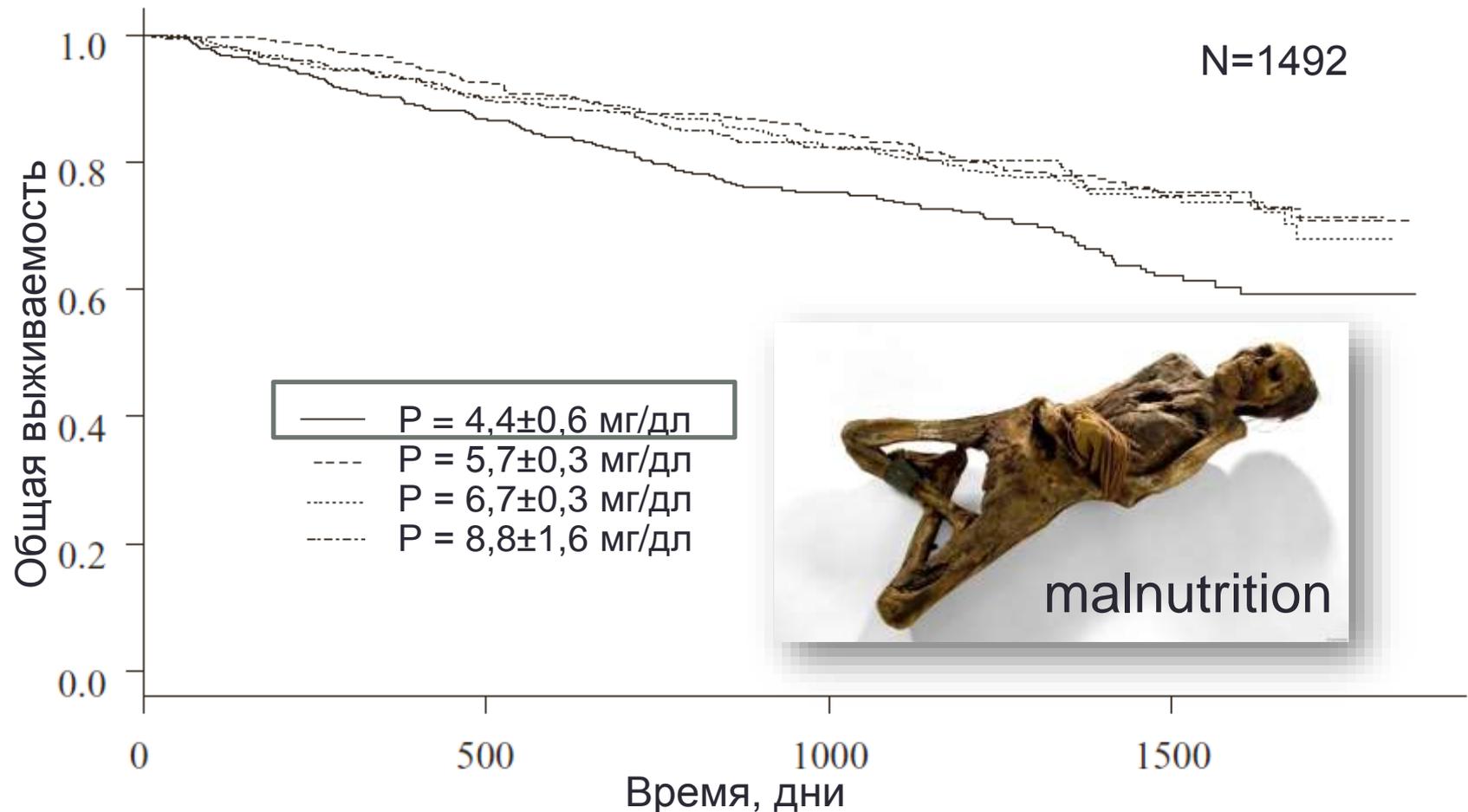


## Con Revolution: Низкий уровень фосфатов сыворотки ассоциирован с увеличением смертности

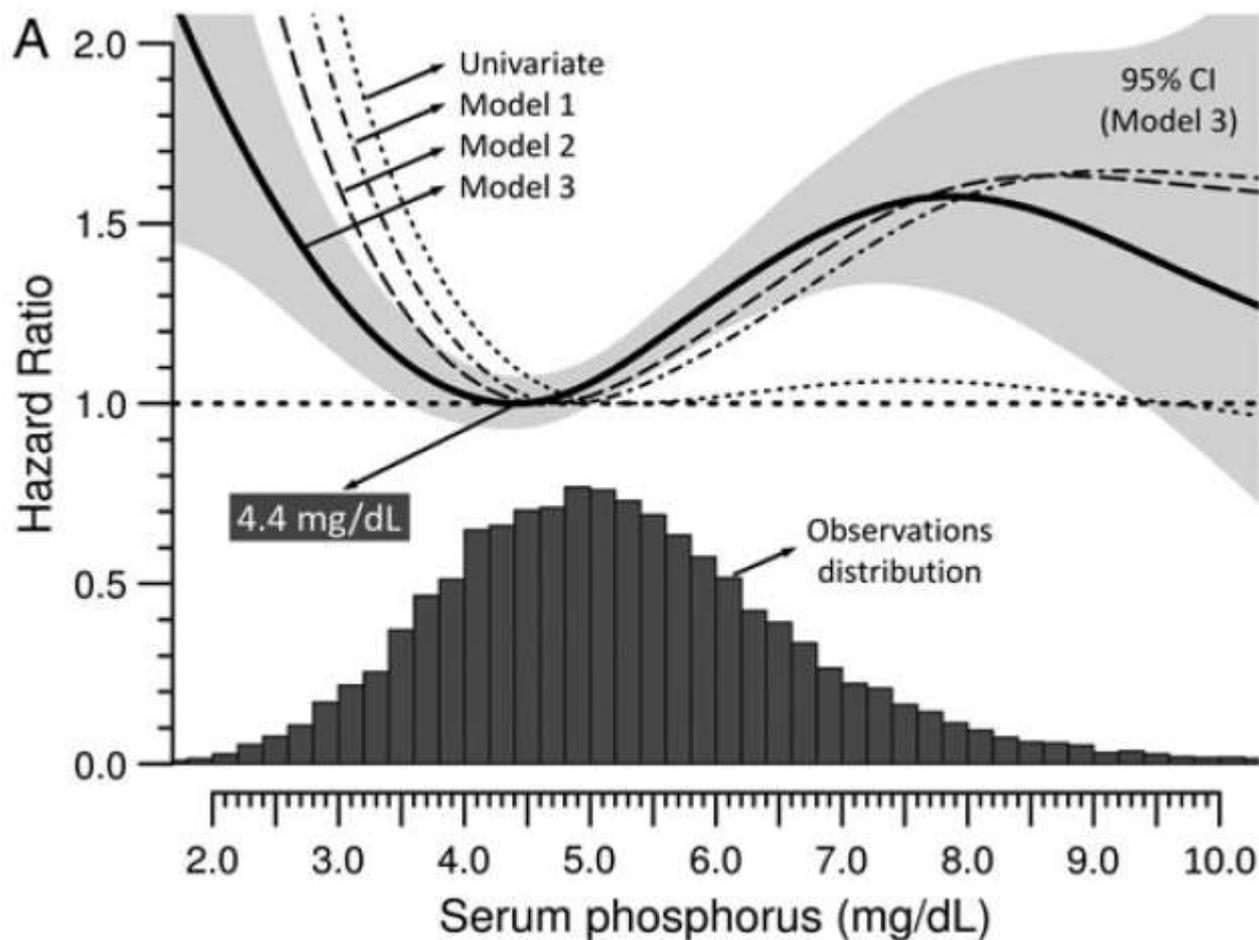
N=3226

Уровень P сыворотки (мг/дл)	Все причины		Распределение			
			Сердечно-сосудистые		Инфекционные	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
<3,5	<b>1.43 (1.06 ± 1.93)</b>	<b>0.018</b>	0.94 (0.38 ± 2.33)	0.890	<b>1.66 (1.02 ± 2.70)</b>	<b>0.041</b>
3,5-5,5	Референты		Референты		Референты	
>5,5	1.16 (0.86 ± 1.57)	0.337	1.24 (0.55 ± 2.78)	0.600	0.91 (0.52 ± 1.62)	0.750

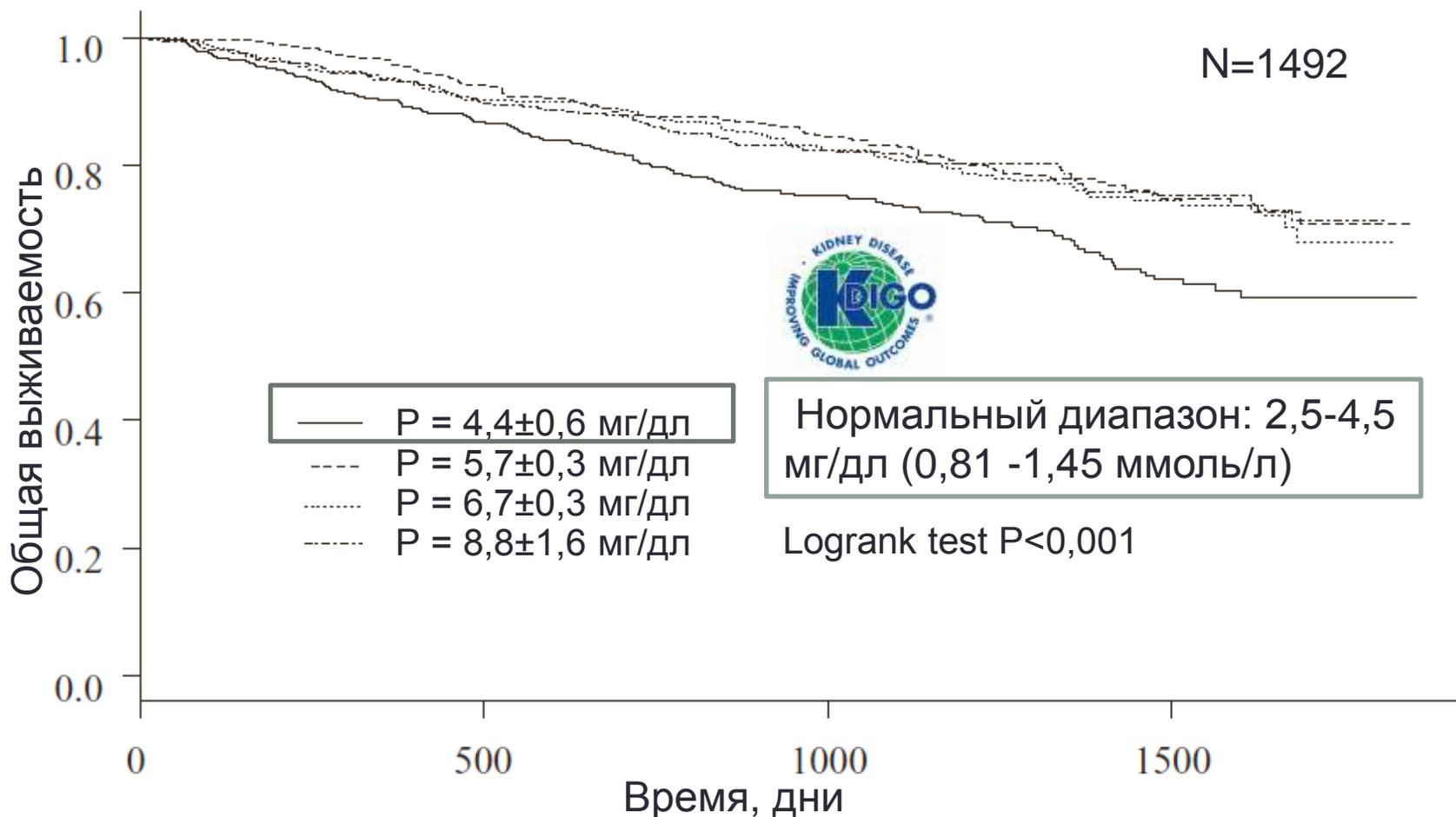
# Низкий уровень фосфатов на старте ЗПТ влияет на исход



# Исследование Cosmos: ухудшение прогноза как при гипер- так и при гипофосфатемии



# Целевой уровень фосфатов на старте ЗПТ влияет на исход



# Революция или эволюция: всегда ли нужно бороться с гиперфосфатемией?

Nephrol Dial Transplant (2018) 1–3  
doi: 10.1093/ndt/gfy308

**ndt**  
Nephrology Dialysis Transplantation

Not all hyperphosphataemias should be treated

Pablo Antonio Ureña Torres<sup>1,2</sup> and Martine Cohen-Solal<sup>3</sup>

Индивидуальный  
подход

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

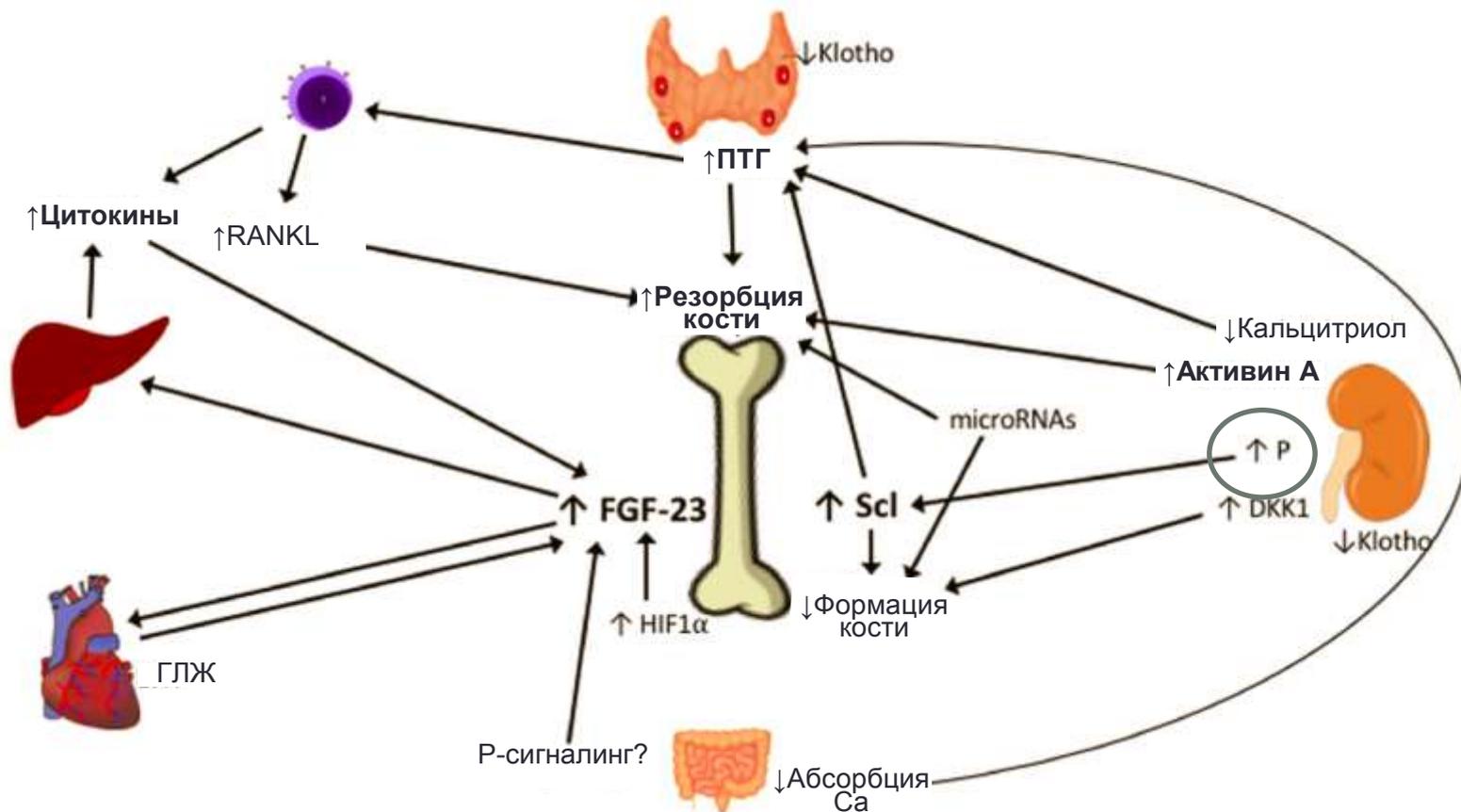
**Уровень 2 - «Мы предлагаем»** - Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.

**Степень доказательности С – низкая** - Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта.

*«...Некоторое время я ждал, пока прана усвоится, и в соответствии с рекомендацией думал о светлом и радостном»*

Аркадий Стругацкий, Борис Стругацкий, «Понедельник начинается в субботу», 1964 г

# Pro Revolution: лечение гиперфосфатемии в комплексе терапии МХН-ХБП



RANKL - receptor activator of nuclear factor B ligand  
 FGF-23 – fibroblast growth factor 23  
 DKK1 – Dickkopf-related protein 1  
 Scl – sclerostin  
 HIF-1 $\alpha$  – hypoxia-inducible factor

# Борьба с гиперфосфатемией: индивидуальный комплексный подход



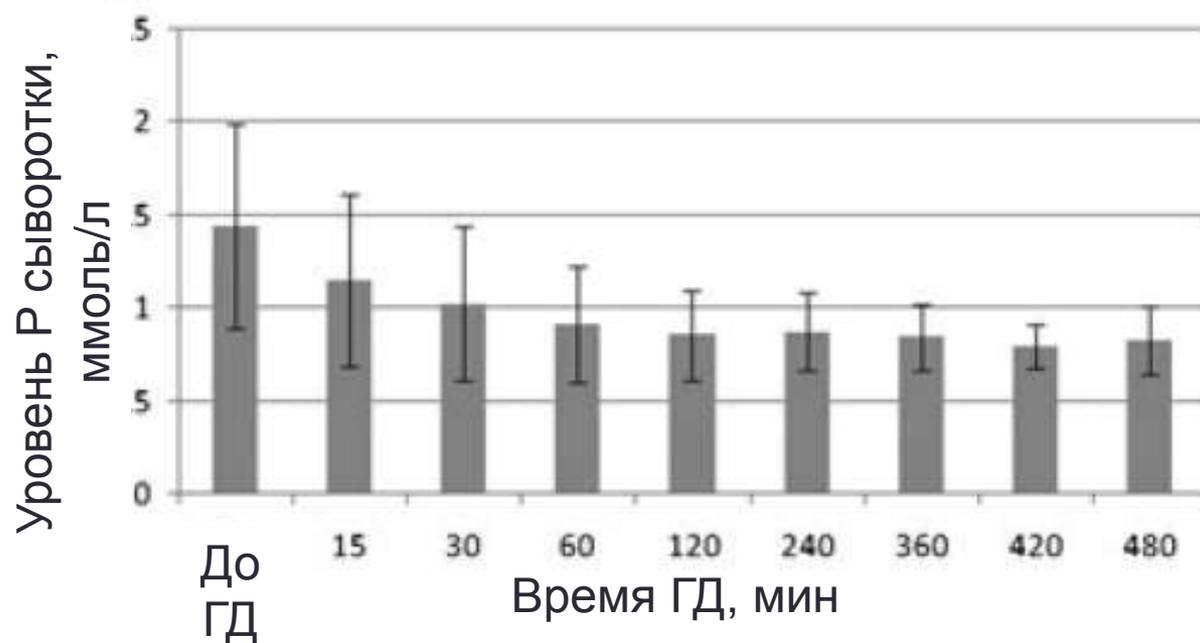
## Проблемы:

- Выбор пищи с низким содержанием Р на постоянной основе
- Баланс между достаточным потреблением белков и ограничением Р
- «Скрытые» фосфаты: недостаточно полная маркировка продуктов

Недостаточный контроль

Фосфат-  
связывающие  
препараты

# Revolution: удаление фосфатов при продленном ночном ГД



Общая масса удаленных фосфатов за 8 часов = **5195 ± 1898 мг**

# Соблюдение диеты – трудная задача

Поступление Р у пациента 70 кг при соблюдении диеты (белок 1,2 г/кг веса – отношение фосфор/протеин 10 мг/г), кишечная абсорбция 65%	
В день	В неделю
546 мг	3822 мг
Удаление Р за стандартную 4-х часовую процедуру ГД	
За процедуру	В неделю
800-1000 мг	2400-3000 мг
Баланс Р	
+ 117 мг/день	+ 822 мг/неделя

## Запретные продукты

Орехи		Твердые сыры	
Желток		Пастообразные сыры	
Шоколад		Пищевые продукты с консервантами	

Биодоступность до 90%

Phosphoric acid	E 338	Polyphosphate	E 450
Sodium orthophosphate	E 339	Calcium diphosphate	E 540
Potassium orthophosphate	E 340	Sodium aluminum phosphate	E 541
Calcium orthophosphate	E 341	Calcium polyphosphates	E 544
Magnesium phosphate	E 343	Ammonium polyphosphates	E 545

Сухое молоко  
Соусы  
Супы и бульоны  
Плавленый сыр  
Мороженное, десерты  
Картофельная мука  
Вареная ветчина  
Консервированное мясо  
Вареная колбаса  
Какао  
Продукты с шоколадом

Напитки (Кока-Кола и тд)  
Продукты переработки фруктов

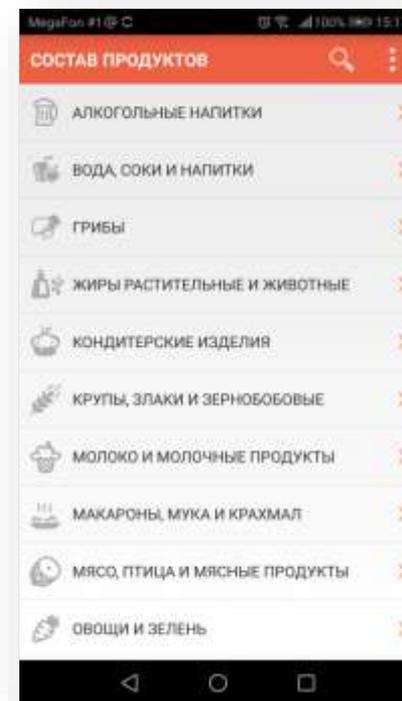
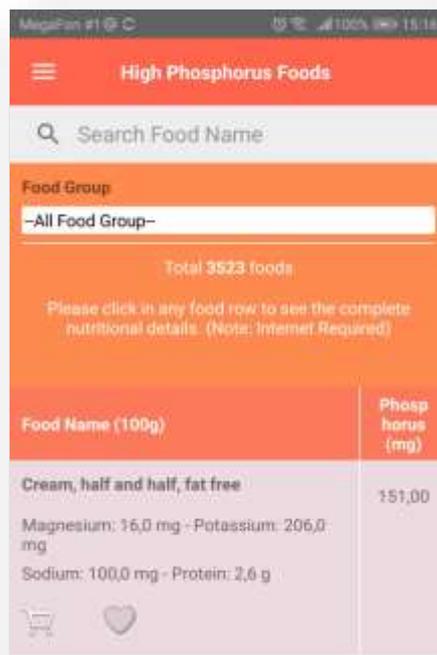
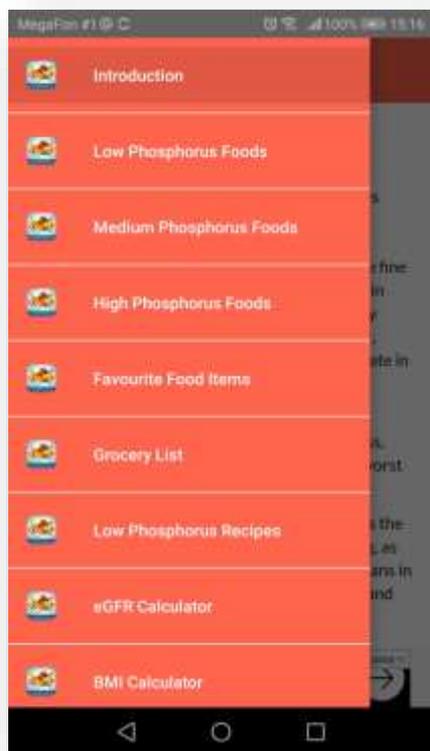


# ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ О ГИПЕРФОСФАТЕМИИ?

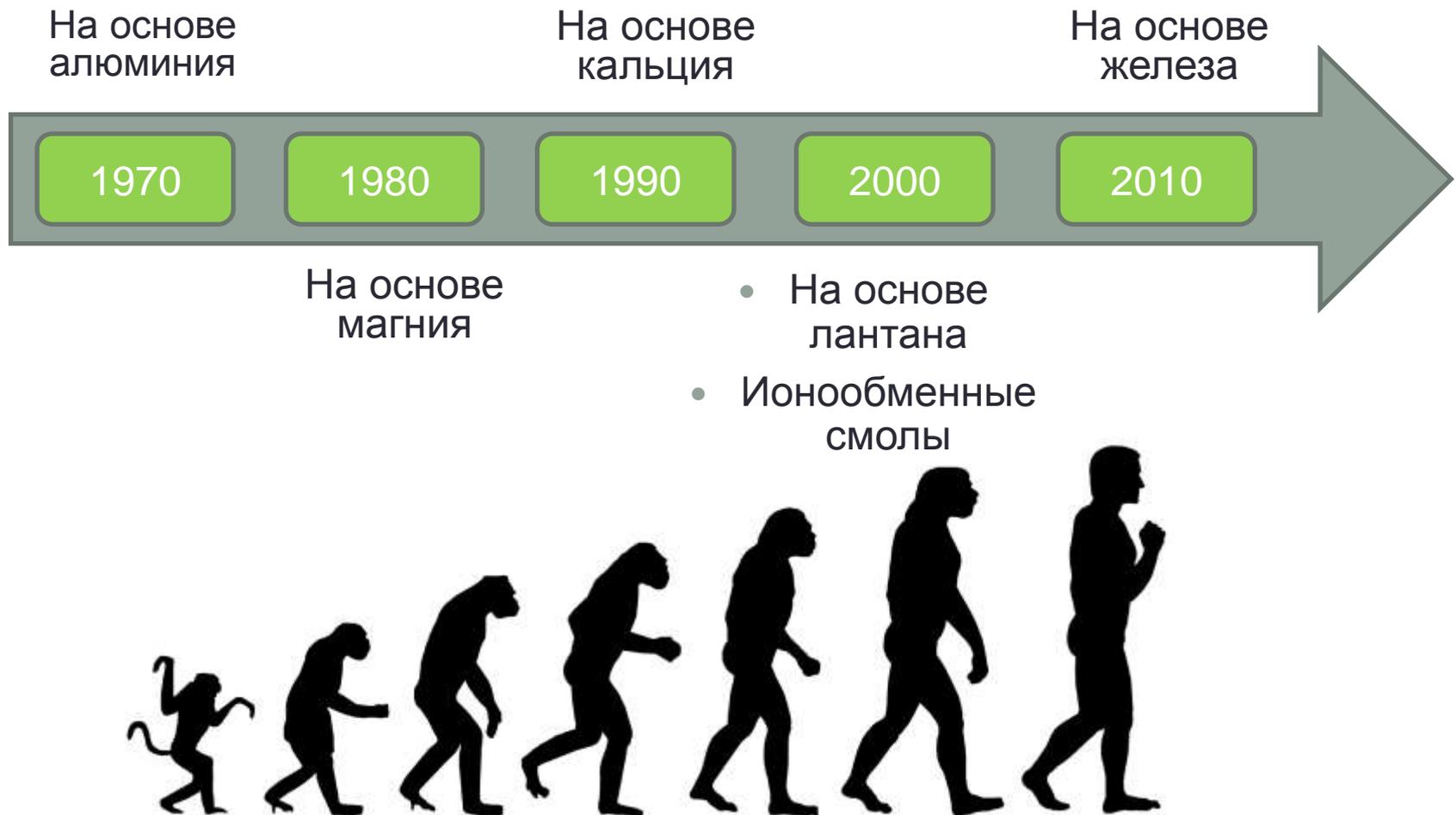
Руководство для пациентов на диализе

# Digital Revolution в борьбе с фосфатами

- Phosphorus Foods Diet Guide
- My Healthy Kidney
- Renal Diet Adviser



# Эволюция Р-связывающих препаратов



# Con Revolution: Доказана ли эффективность фосфат-связывающих средств?

## Stuck in a Bind With Phosphate Binders

Bryan Kestenbaum and Bruce M. Psaty

AJKD Vol 71 | Iss 2 | February 2018

Косвенные доказательства:

Гиперфосфатемия – фактор риска  
СС и общей смертности



Фосфат-связывающие средства снижают  
выраженность гиперфосфатемии



Фосфат-связывающие средства  
снижают риск смерти

# Пример ненадежности косвенных доказательств

Высокий ЛПНП-ХС – фактор риска СС и общей смертности

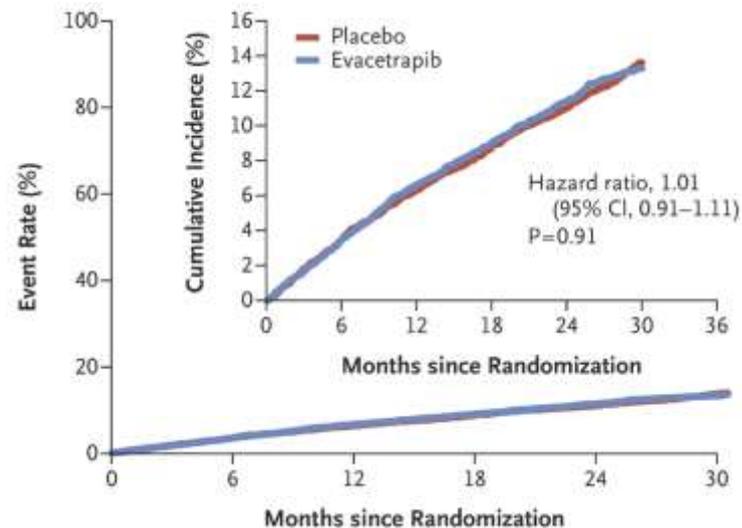
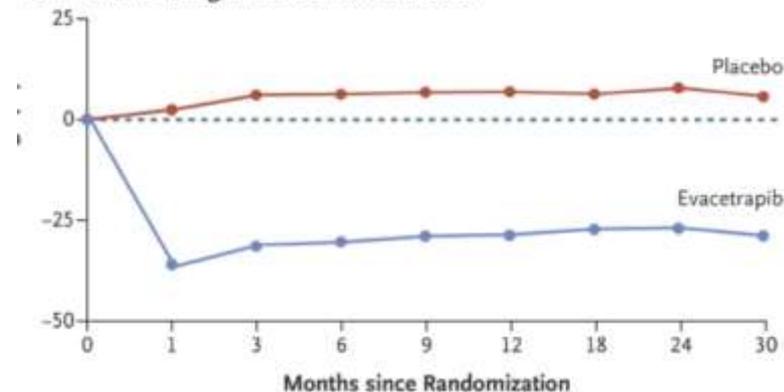


Применение Эвацетрапиба ведет к снижению ЛПНП-ХС



Применение Эвацетрапиба **не** ведет к снижению риска смерти

Mean Percent Change in LDL Cholesterol Level



# Возможны ли плацебо-контролируемые исследования ФСП?

- «...Несмотря на то, что фосфат-связывающие препараты принимают почти 90% пациентов, получающих диализ, что поддерживается рекомендациями, призывающими к нормализации уровня фосфата сыворотки, **нет убедительных доказательств того, что эти препараты уменьшают сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость.**»
- «...**эффективность** любого из этих препаратов в снижении смертности, сердечно-сосудистых осложнений, переломов или любых других клинических явлений **никогда не проверялась в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях**»

# Pro evolution: необходимость применения ФСП

- Многочисленные доказательства токсичности фосфатов при ХБП
- Недостаточность диетарных ограничений
- При снижении потребления белка риск больше, чем эффект снижения фосфатов
- Недостаточное удаление фосфатов стандартным диализом

Если революция  
невозможна, эволюция -  
необходима

Необходимость разработки  
высокоэффективных ФСП

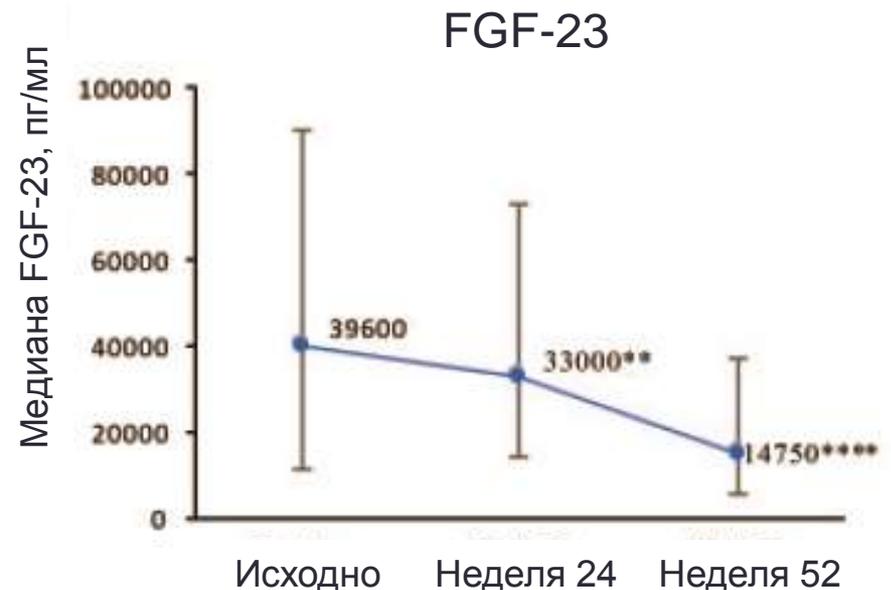
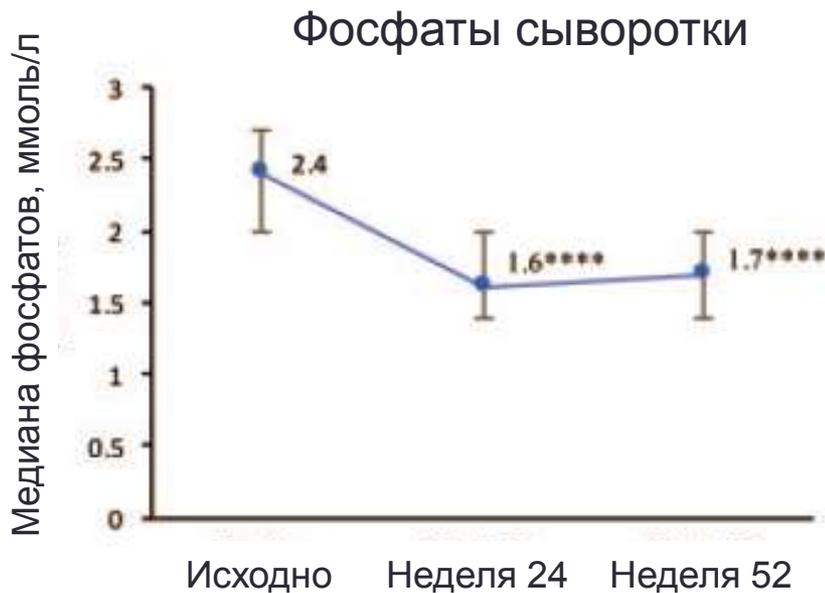
# Критерии «идеального» Р-связывающего препарата

	Эффективность	Медикаментозная нагрузка	Плейотропные эффекты	Аккумуляция	Стоимость
Алюминий	Да	Низкая	Нет	Да	Низкая
Кальций Ац/Карб	Да	Высокая	Нет	Да	Низкая
Севеламер	Да	Высокая	Да	Возможна	Высокая
Лантан	Да	Низкая	Нет	Возможна	Высокая
Са-Mg	Да	Высокая	Нет	Да	Низкая
Fe-цитрат	Да	Высокая	Да	Да	Высокая
Fe-Оксигидроксид	Да	Низкая	Да	Нет	Высокая



# Вельфоро и севеламер: влияние на фосфаты и FGF-23

n=1059 (Вельфоро n=710, Севеламер n=349)

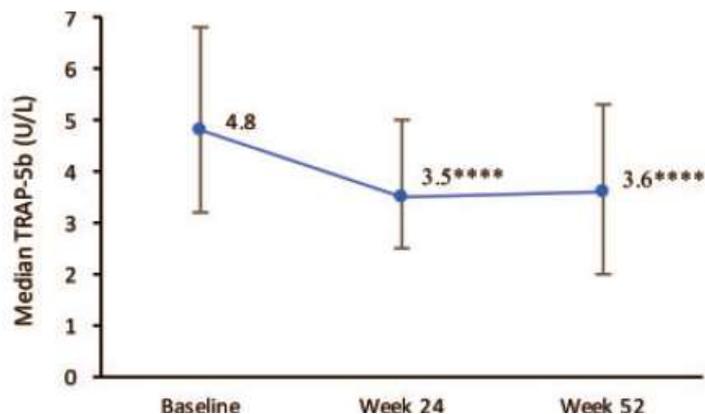


# Вельфоро и севеламер: влияние на маркеры метаболизма кости

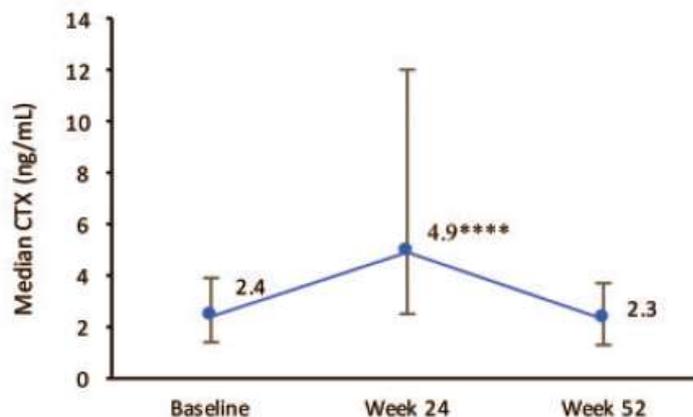
Тартрат-резистентная кислая фосфатаза С-телопептид коллагена типа 1

Резорбция

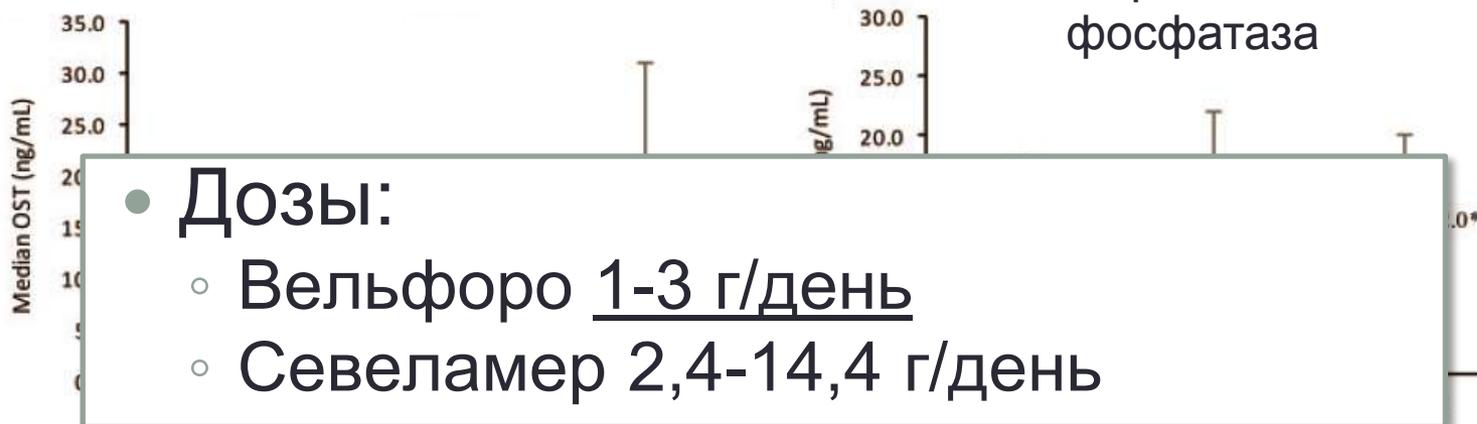
Формирование



Остеокальцин



Костно-специфическая щелочная фосфатаза



- Дозы:
  - Вельфоро 1-3 г/день
  - Севеламер 2,4-14,4 г/день

## Эквивалентные дозы фосфат-связывающих препаратов (ФСП), соответствующие активности 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 Ca CO <sub>3</sub> (ЭФСД)	Число таблеток ФСП, соответствующих активности 6,0 г Ca CO <sub>3</sub>	Содержание Са в ФСП, эквивалентное 6,0 г Ca CO <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	-
<b>Комплекс железа (III) оксигидроксида</b>	<b>500 ***</b>	<b>1,6</b>	<b>1,5</b>	<b>3,75</b>	-
Цитрат железа	210	0,64	2,0	9	-

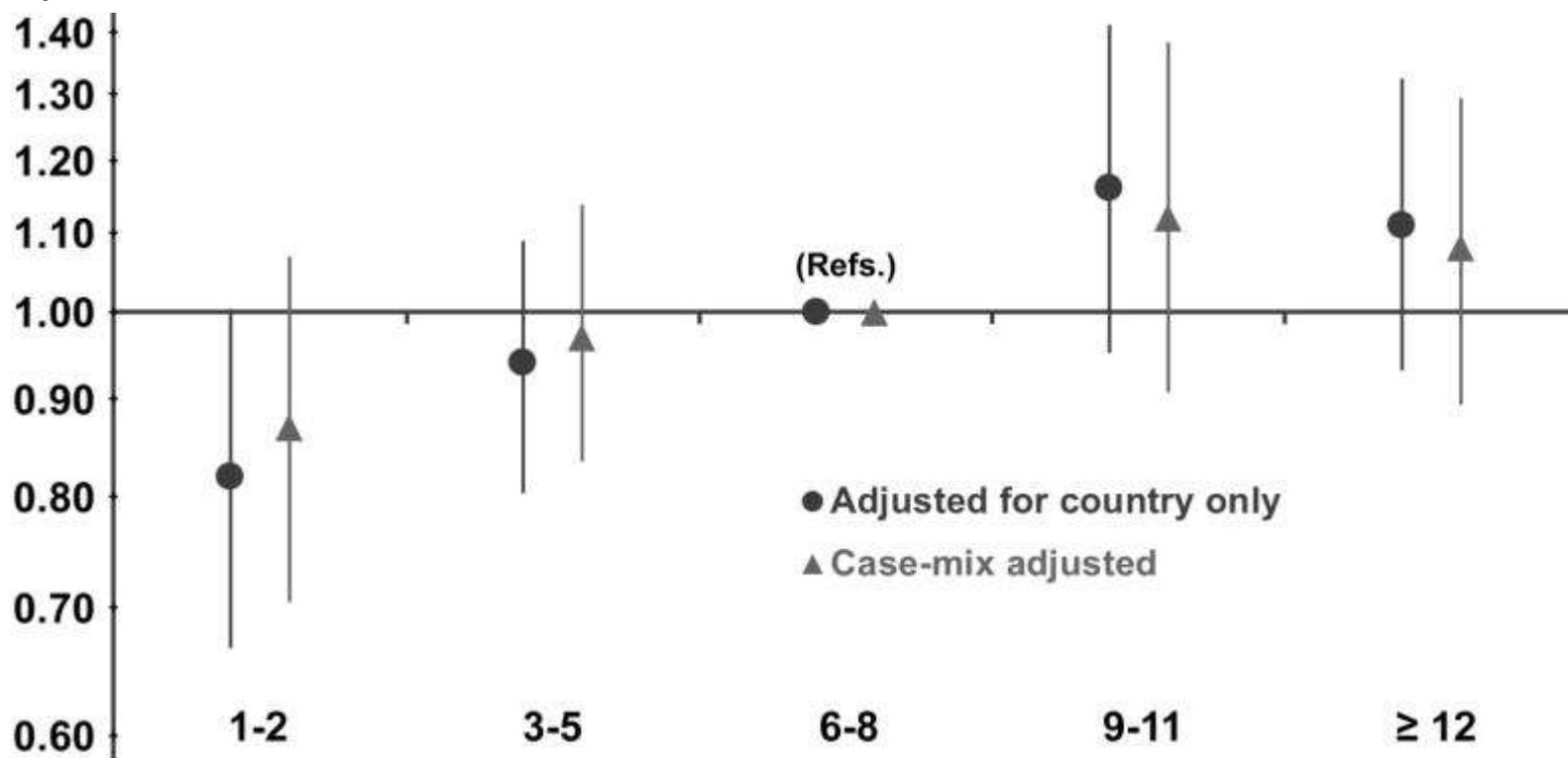
\* 1 таблетка содержит 435 мг магния карбоната и 235 мг кальция ацетата.

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

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

# Важность снижения медикаментозной нагрузки

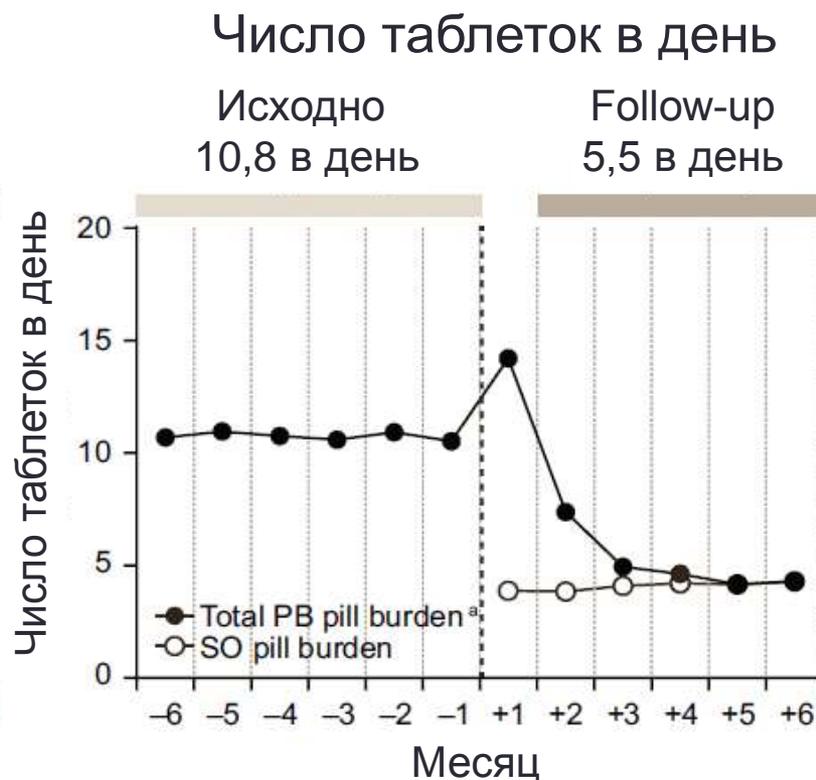
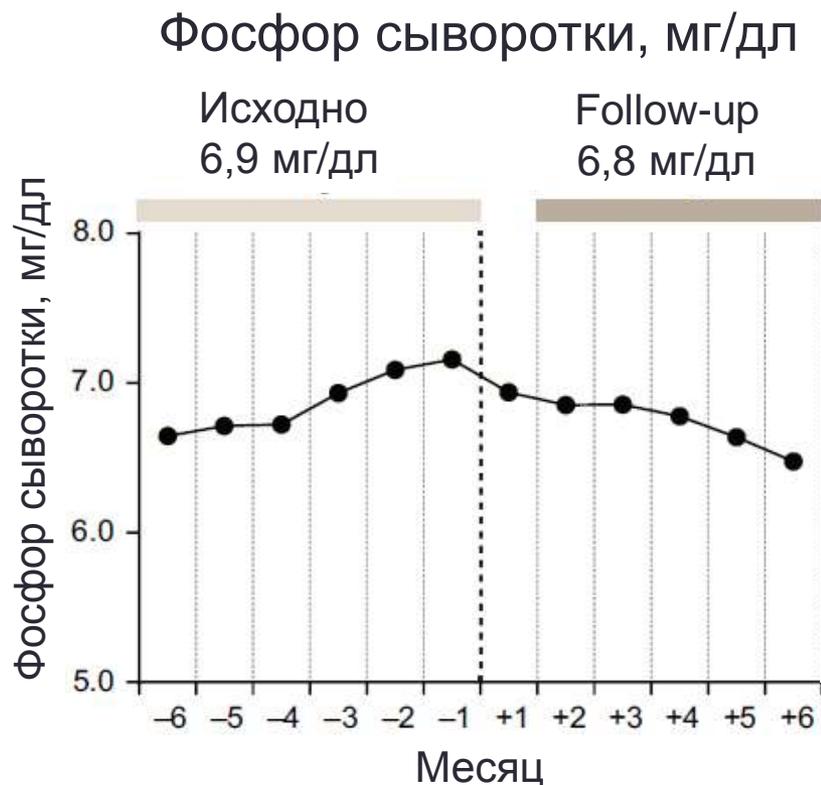
Общее отношение шансов (OR 95%CI) более частого пропуска приема медикаментов



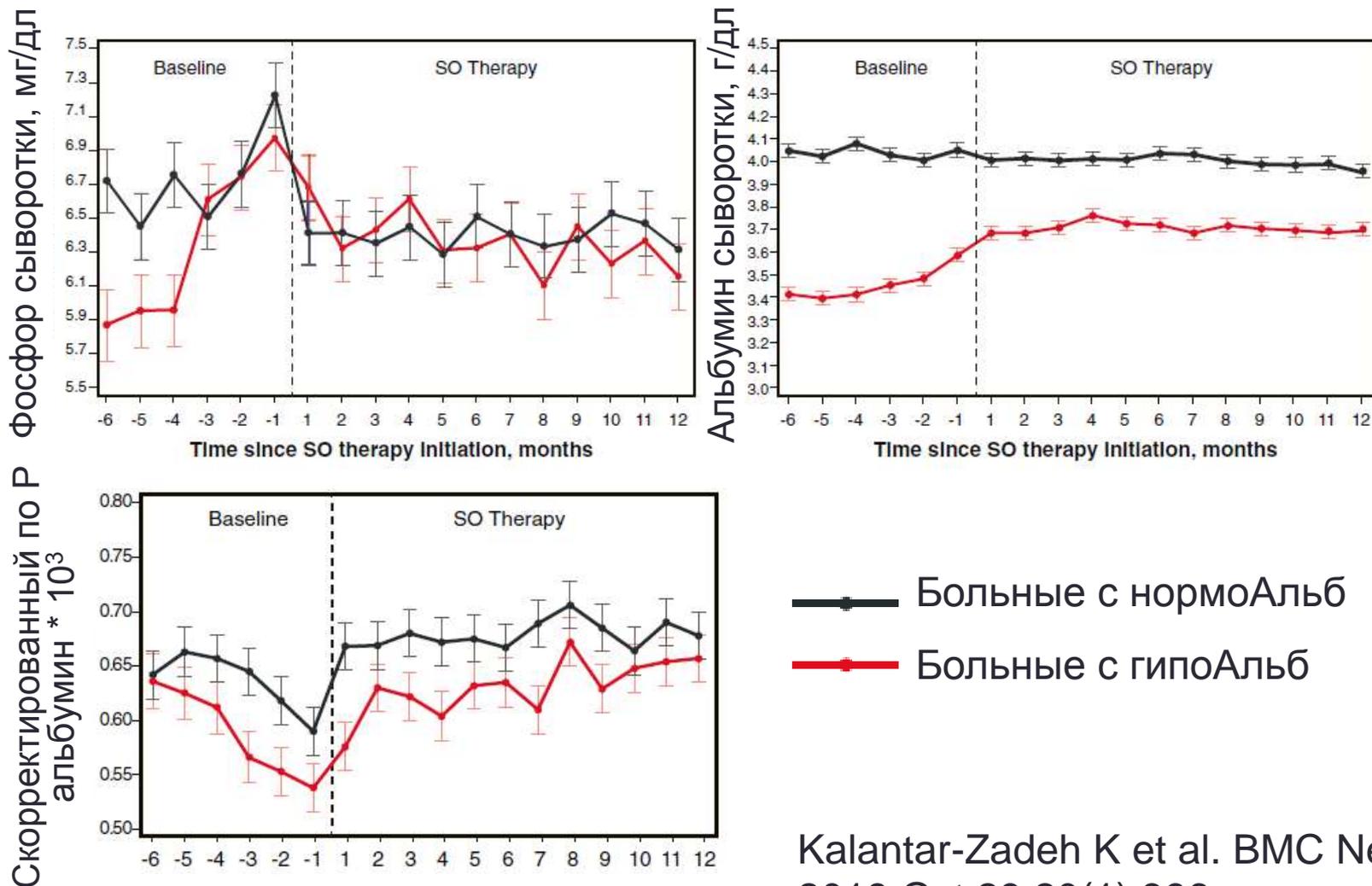
Число таблеток в день

# Снижение медикаментозной нагрузки на фоне терапии вельфоро

N=490



# Лучший контроль фосфатов на фоне терапии вельфоро = лучший нутриционный статус

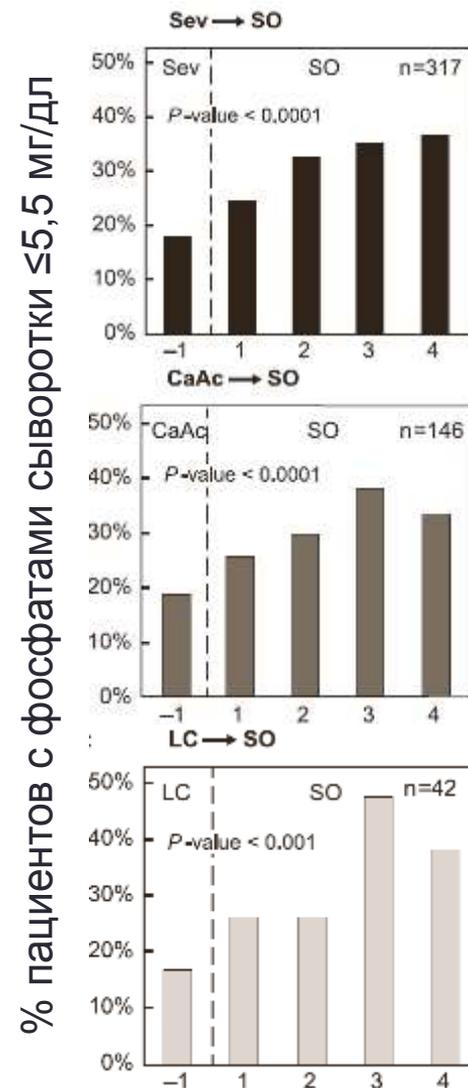
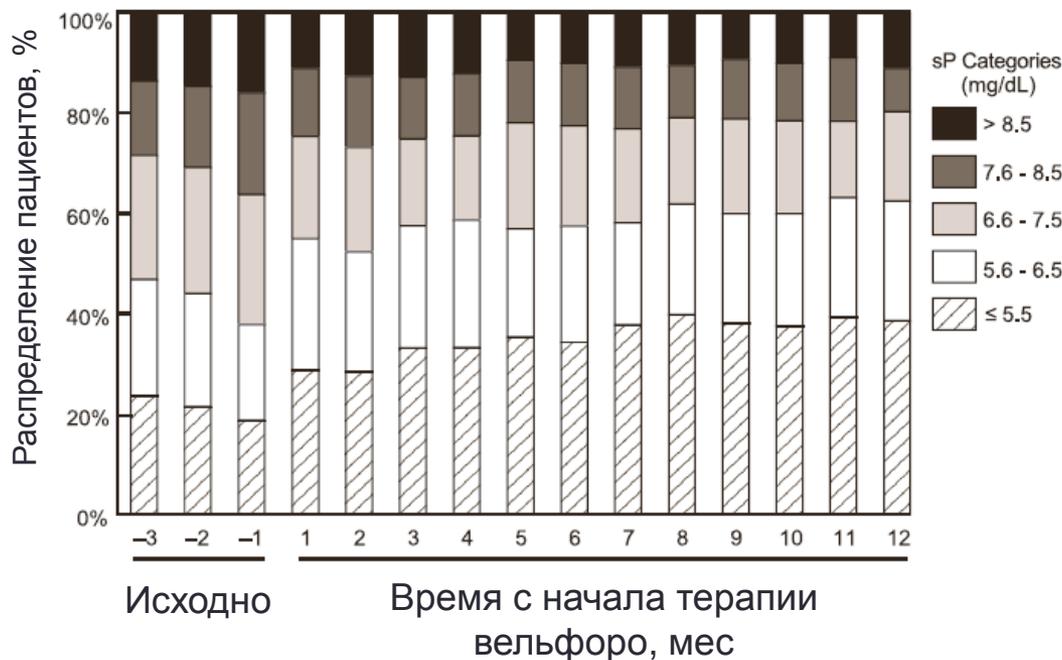


# Перевод на вельфоро с других Р-связывающих препаратов - реальная клиническая практика

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	4,4	
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 nPCR, что может быть связано с улучшением состояния питания

# Вместо выводов

Гиперфосфатемия

Революция

- Снижение фосфатов любыми методами и средствами
- Согласно рекомендациям, стремление к нормальными значениям фосфатов у всех пациентов
- Ожидание результатов плацебо-контролируемых исследований фосфат-связывающих препаратов

Эволюция

- Комплексный подход в лечении МЧН, а не только гиперфосфатемии
- Индивидуальный подход для каждого пациента
- Использование фосфат-связывающих препаратов, оптимальных по критериям безопасность – эффективность – медикаментозная нагрузка