



# Гиперфосфатемия и кальцификация: оптимальная стратегия лечения

---

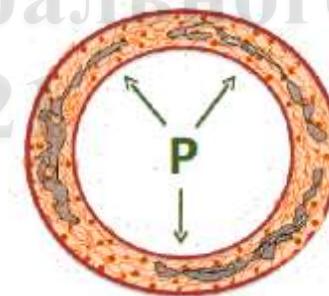
*ВИШНЕВСКИЙ К.А.*

# Ключевая роль фосфатов в патофизиологии сосудистой кальцификации при ХБП



## Основные процессы, обуславливающие кальцификацию сосудов

- Недостаточное ингибирование
- Индукция остеохондрогенеза
- Апоптоз
- Нарушение гомеостаза кальция и фосфатов
- Циркулирующие нуклеационные комплексы/ паракринные факторы
- Деградация матрикса



Кальцификация  
медии



## Фосфаты и кальцификация сосудов

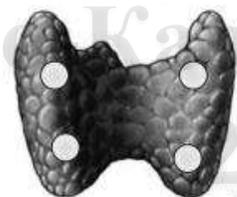
- Остеохондрогенное изменение фенотипа гладкомышечных клеток сосудов, минерализация внеклеточного матрикса
- Индукция апоптоза гладкомышечных клеток сосудов
- Ингибирование дифференцировки моноцитов / макрофагов в остеокластоподобные клетки
- Увеличение уровня FGF23
- Снижение экспрессии Klotho

# Токсический эффект фосфатов

Вторичный гиперпаратиреоз

Токсичность фосфатов

Гипертрофия ЛЖ



Увеличение FGF23  
Дефицит витамина Д



Дефицит витамина Д

Klotho ↓

Активация РААС



Токсичность фосфатов

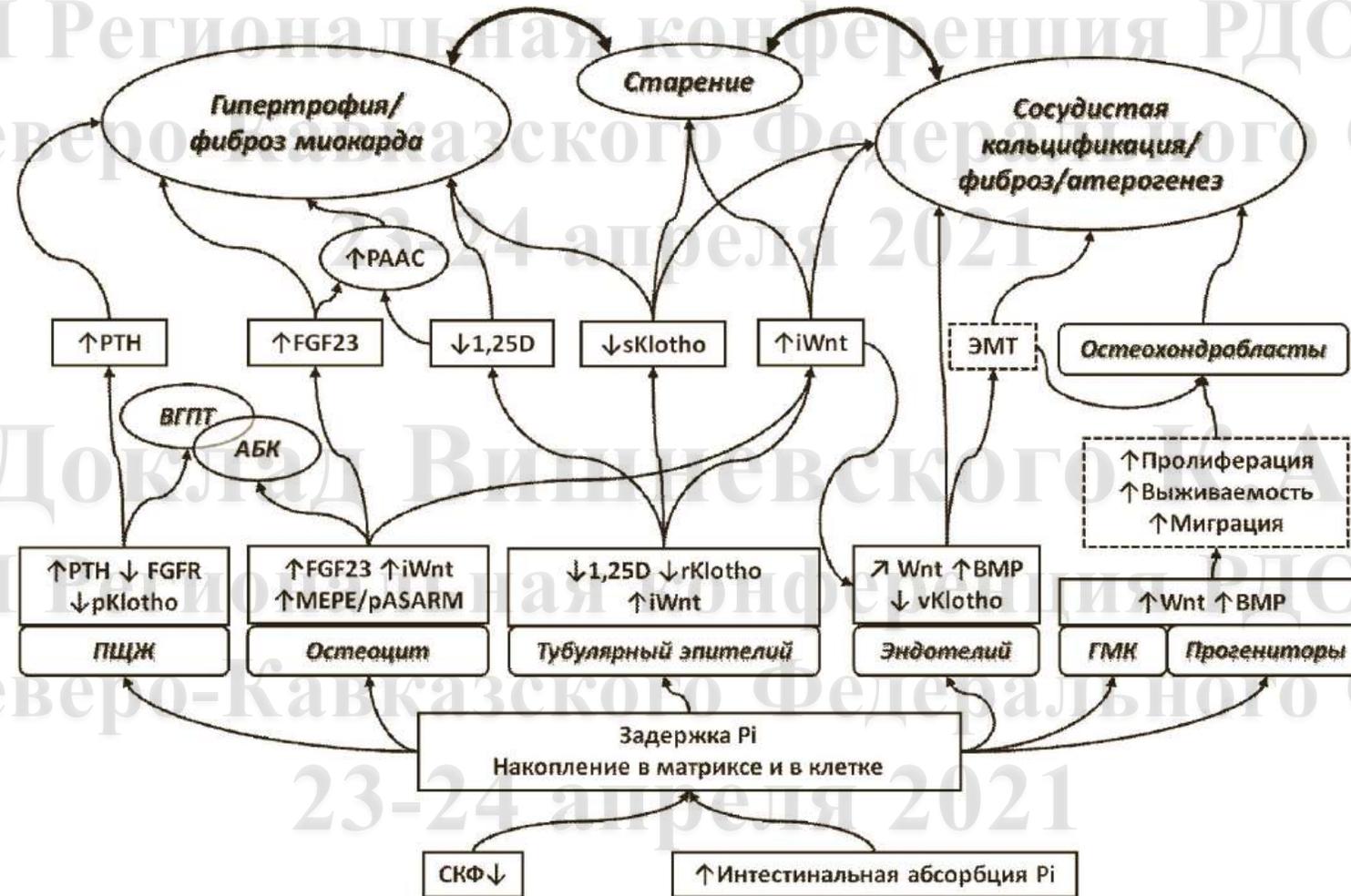


Сосудистая кальцификация

Увеличение FGF23

Прогрессирование ХБП

# Дисрегуляция обмена Р и изменения сердечно-сосудистой системы



# Понимание значения Р = усиление строгости 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)

# Гиперфосфатемия и кальцификация: максимально 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  
медикаменты

# Эволюция Р-связывающих препаратов – в поисках максимальной эффективности и оптимальной безопасности

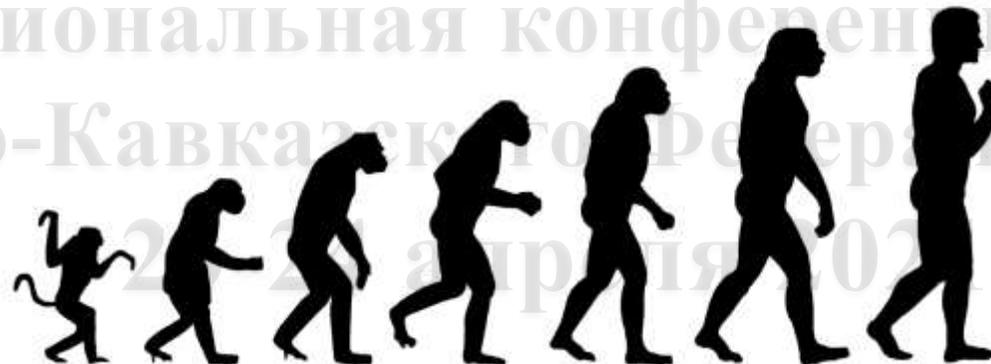
Доклад Вишневского К.А.  
I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа



Доклад Вишневского К.А.  
I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа





# Эра алюминия

Nephron 21: 123-130 (1978)

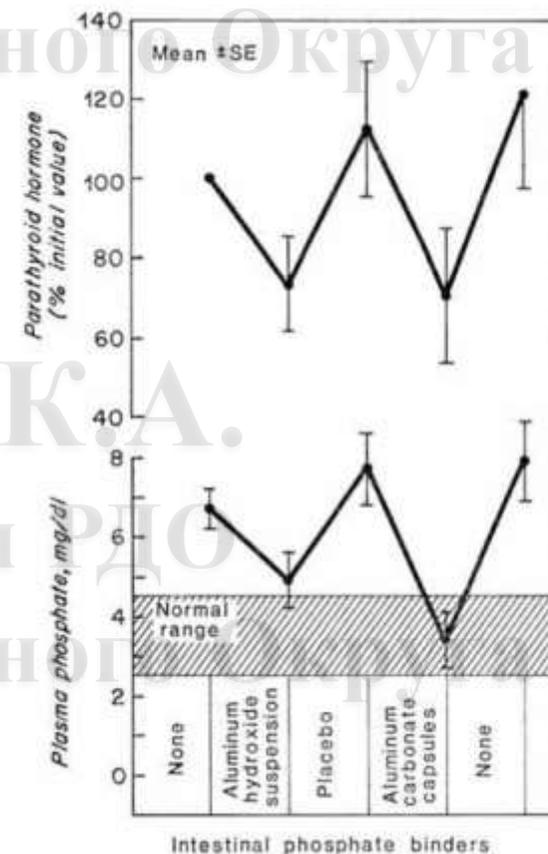
N=18

## Effectiveness of Intestinal Phosphate Binders in Patients Maintained by Hemodialysis<sup>1</sup>

William J. Johnson and Peter C. O'Brien

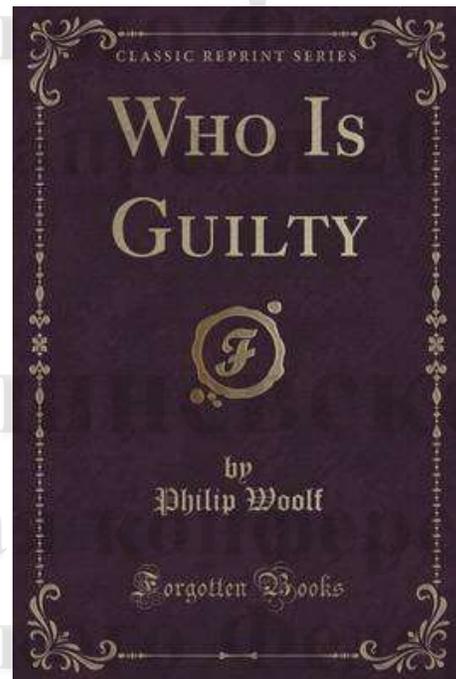
Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn.

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



# Алюминиевая энцефалопатия и остеомалация?

- 1 Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, et al. Hyperalbuminaemia 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 Hodsman 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?

23-24 апреля 2021



# Доклад Вишневского К.А. Веха магния

Nephron 30: 114–117 (1982)

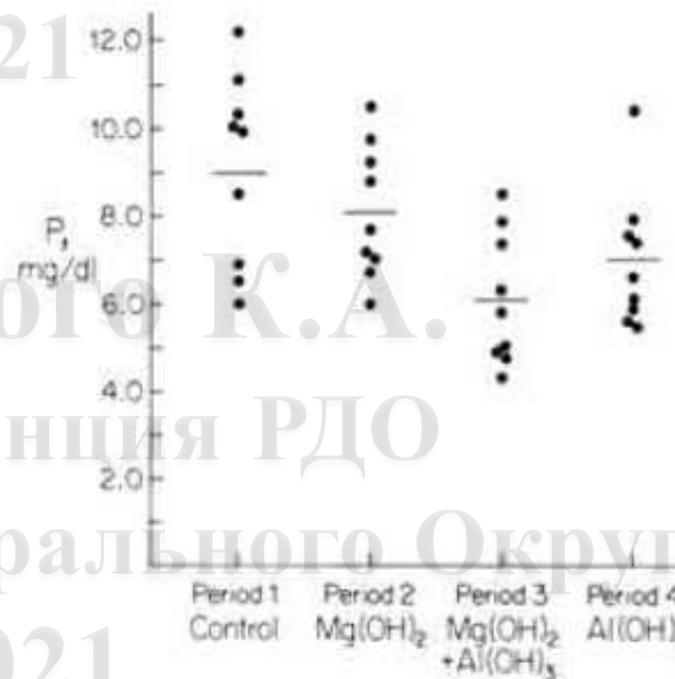
Региональная конференция РДО  
для Северо-Кавказского Федерального Округа  
**The Use of Magnesium-Containing Phosphate Binders in Patients with  
End-Stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis**

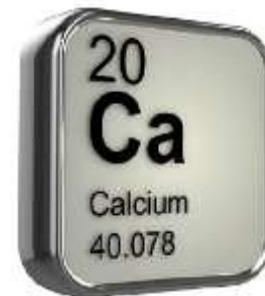
N=11

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, низкоэффективен





# Эпоха кальция

Vol. 315 No. 3

CALCIUM CARBONATE IN DIALYSIS — SLATOPOLSKY ET AL.

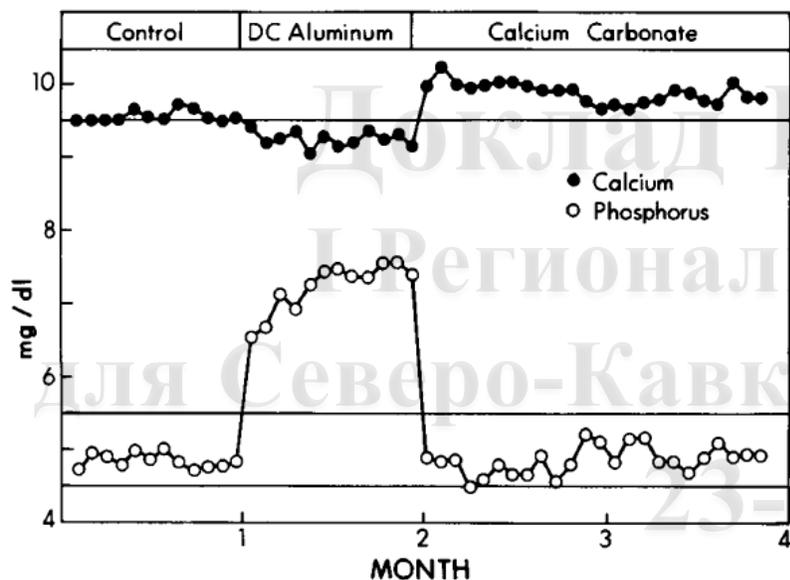
157

December 1984.

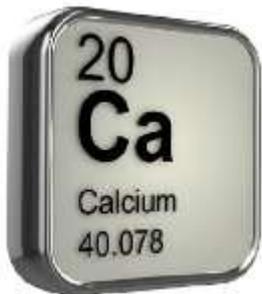
## CALCIUM CARBONATE AS A PHOSPHATE BINDER IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE UNDERGOING DIALYSIS

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



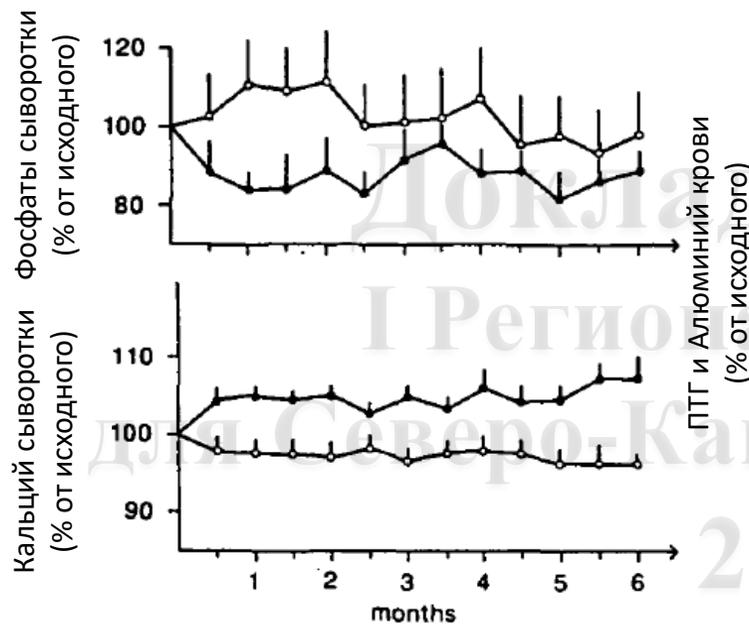
# Кальций vs Алюминий

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

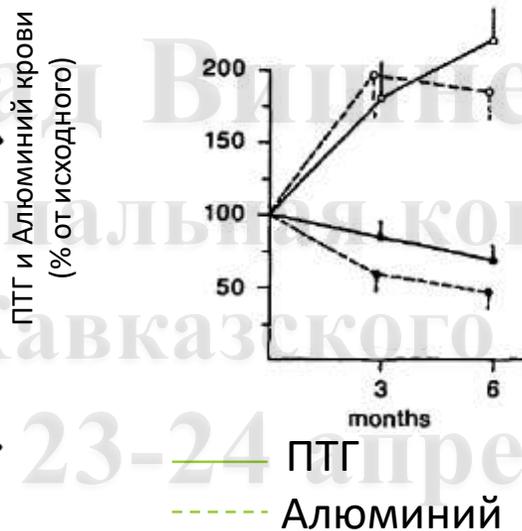
B. Jespersen<sup>1</sup>, J. D. Jensen<sup>1</sup>, H. K. Nielsen<sup>2</sup>, I. N. Lauridsen<sup>1</sup>, M. J. F. Andersen<sup>3</sup>, J. H. Poulsen<sup>4</sup>, B. Gammelgaard<sup>5</sup> and E. B. Pedersen<sup>1</sup>

Nephrol Dial Transplant (1991) 6: 98-104

**Nephrology  
Dialysis  
Transplantation**



● CaCO<sub>3</sub> N=11  
○ Al(OH)<sub>3</sub>



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

— ПТГ  
- - - Алюминий

# Кальций – эффективен и безопасен?

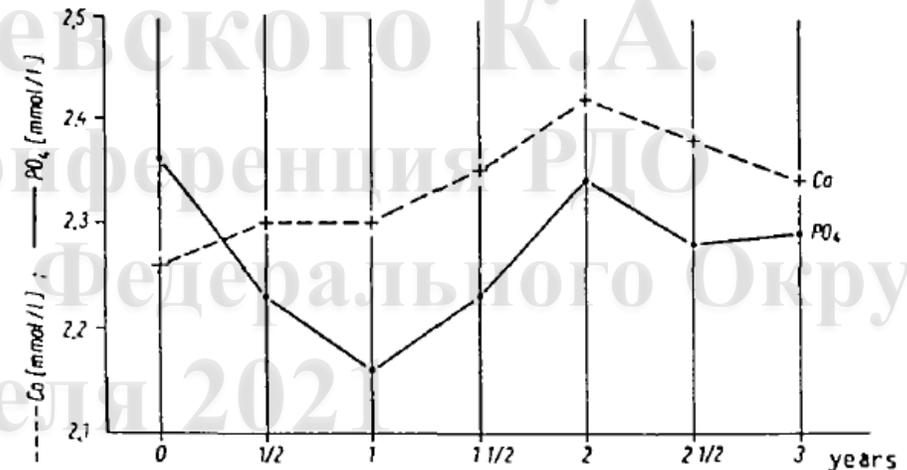
**Calcium carbonate ( $\text{CaCO}_3$ ): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study**

**Nephrology  
Dialysis  
Transplantation**

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

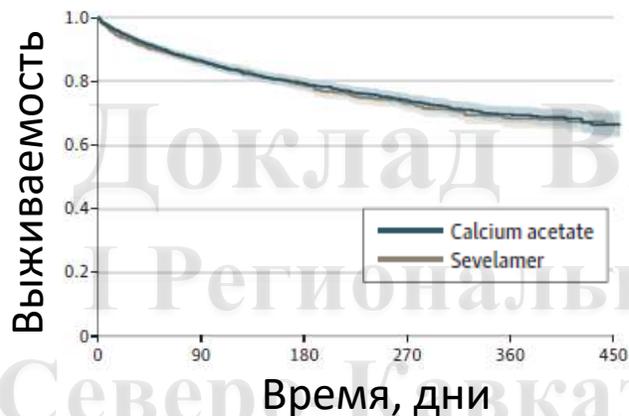
N=22 (средний возраст 46 лет,  
длительность ЗПТ 20 месяцев)

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



# Новейшая история: севеламер vs кальция ацетат

- Обсервационное исследование United States Renal Data System
- Пациенты старше 65 лет
- Севеламер N=2639, кальция ацетат N=2065



## Сердечно-сосудистые исходы

Source	Hazard Ratio (95% CI)	Favors Sevelamer	Favors Calcium Acetate
Sex			
Women	0.92 (0.76-1.11)	■	
Men	1.02 (0.83-1.26)		■
Age, y			
<75	1.02 (0.85-1.24)		■
≥75	0.83 (0.69-1.01)	■	
No prior CV event	0.96 (0.77-1.21)		■
No prior dysrhythmia	1.00 (0.93-1.08)		■

Hazard Ratio (95% CI)

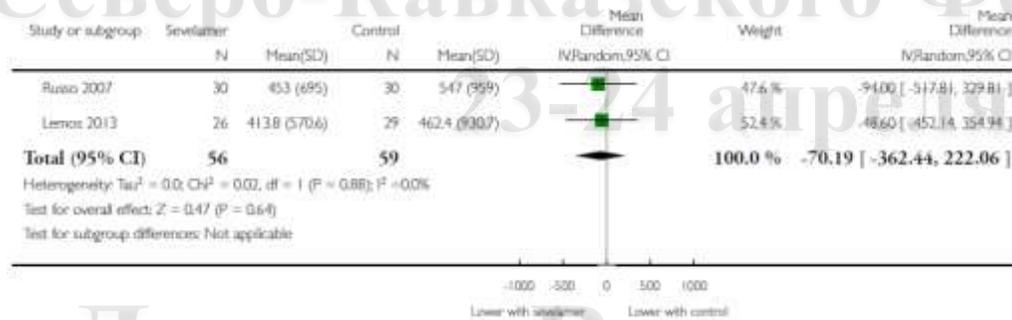
Результаты исследования не подтвердили лучшей сердечно-сосудистой безопасности севеламера в рутинной клинической практике пациентов с тПН по сравнению с ацетатом кальция.

# Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) (Review)

Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GFM

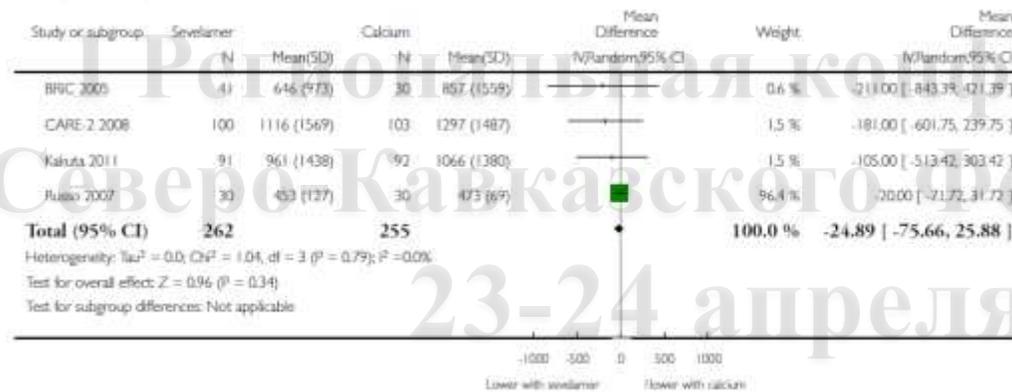
404 страницы

## Севеламер vs плацебо - кальцификация коронарных артерий



no difference

## Севеламер vs кальций - кальцификация коронарных артерий

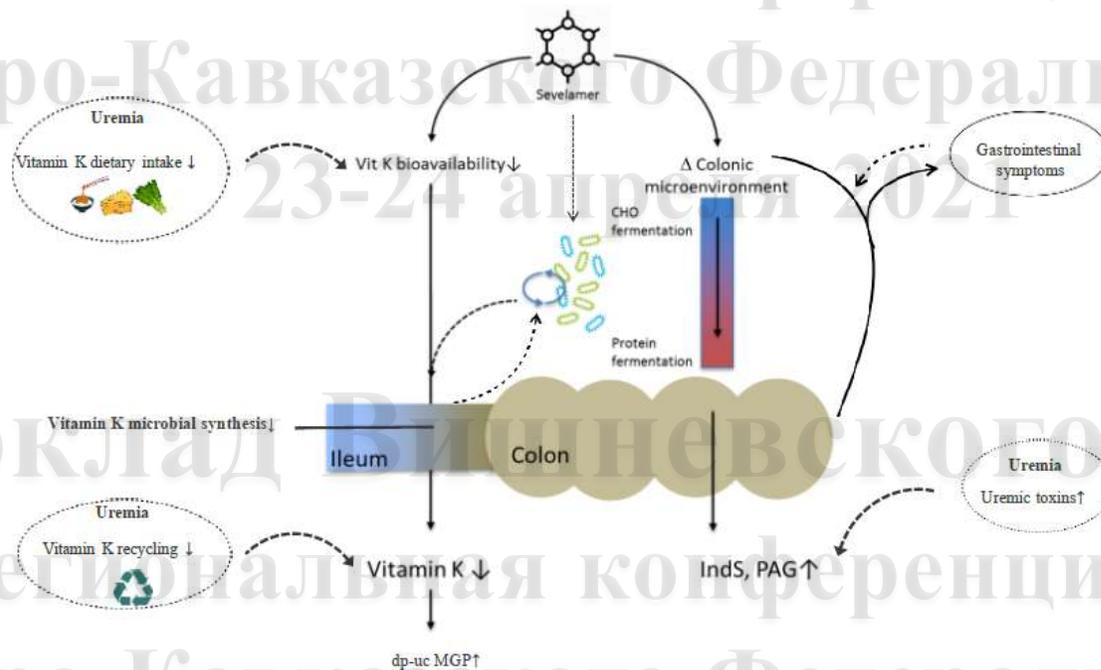


no difference

# Применение севеламера влияет на статус витамина К и увеличивает уровни кишечных уремических токсинов

Доклад Вишневецкого К.А.  
I Региональная конференция РДО

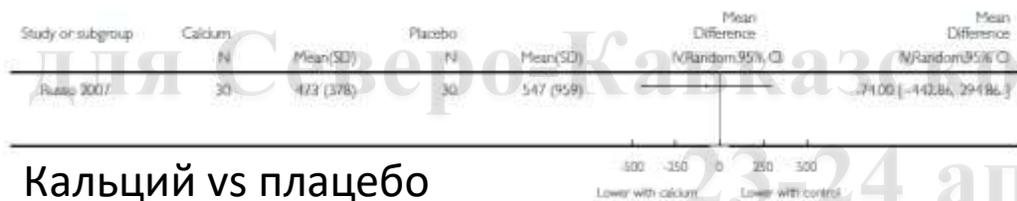
для Северо-Кавказского Федерального Округа



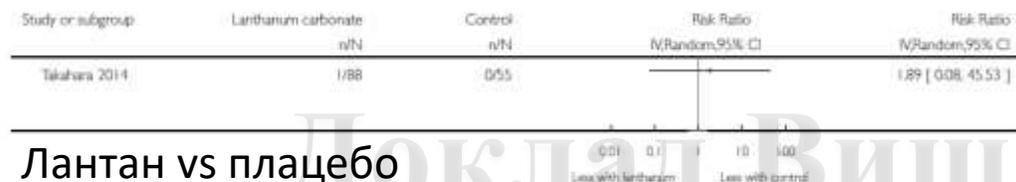
N=423, группа севеламера n=172

Группа севеламера: выше фосфаты, индоксил-сульфат, триметиламиноксид, фенилацетилглутамин, матриксный Gla-протеин

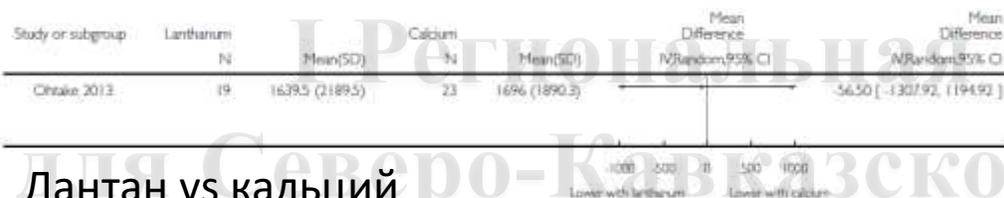
# Кальцификация коронарных артерий и Р-байндеры



Кальций vs плацебо



Лантан vs плацебо



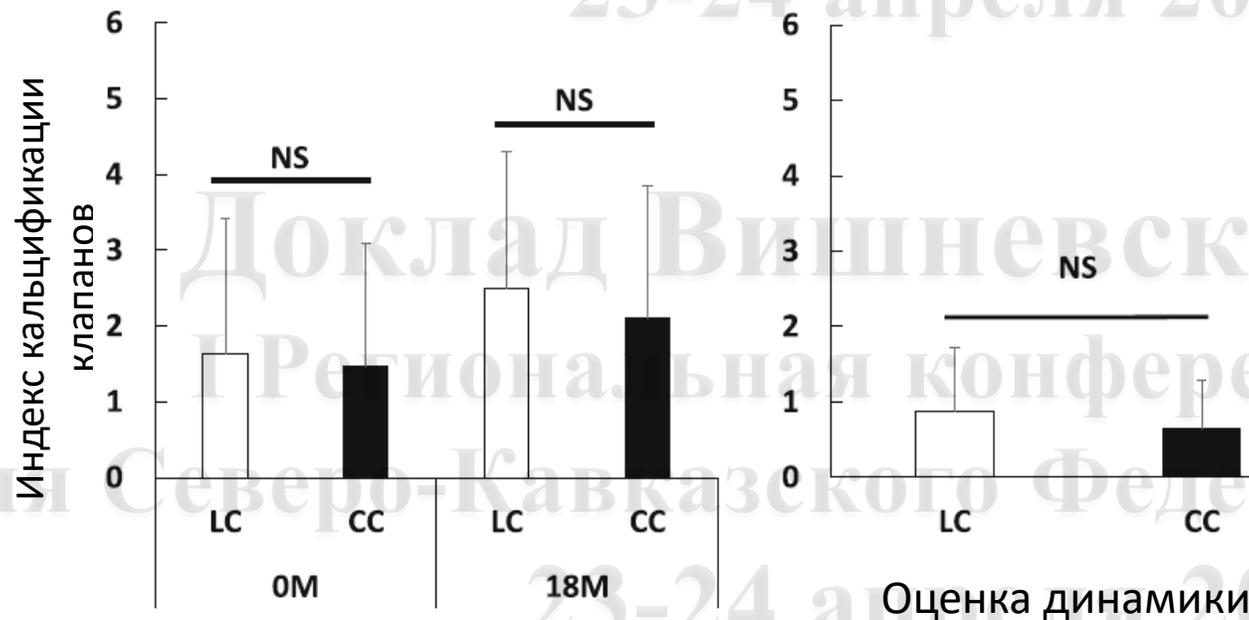
Лантан vs кальций



- На настоящий момент нет достоверного подтверждения влияния применения каких-либо фосфат-связывающих препаратов на показатели сосудистой кальцификации
- Препараты на основе железа – не включены в анализ (**нет данных на момент 2018 года**)

# Лантан vs карбонат кальция – диализные пациенты

- N=50, недавнее начало ЗПТ
- Оценка влияния на кальциноз клапанов



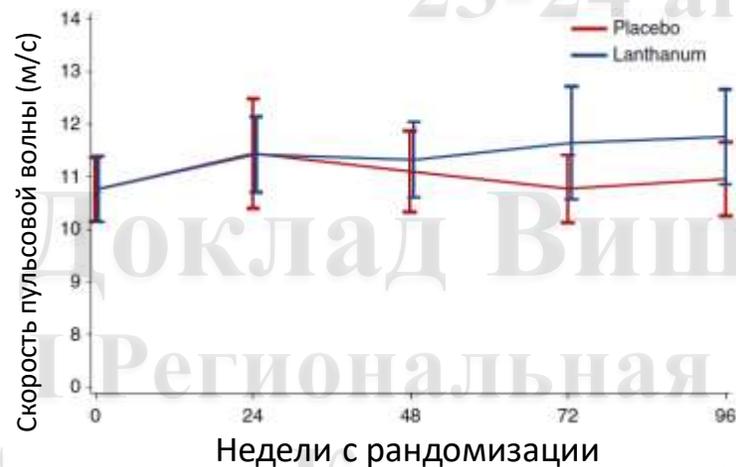
no  
difference

- Нет разницы в динамике прогрессии кальцификации сердечных клапанов при использовании лантана или карбоната кальция

# Лантан – додиализные больные

➤ Рандомизированное исследование влияния снижения уровня фосфатов на сосудистые конечные точки при ХБП - IMPROVE-CKD

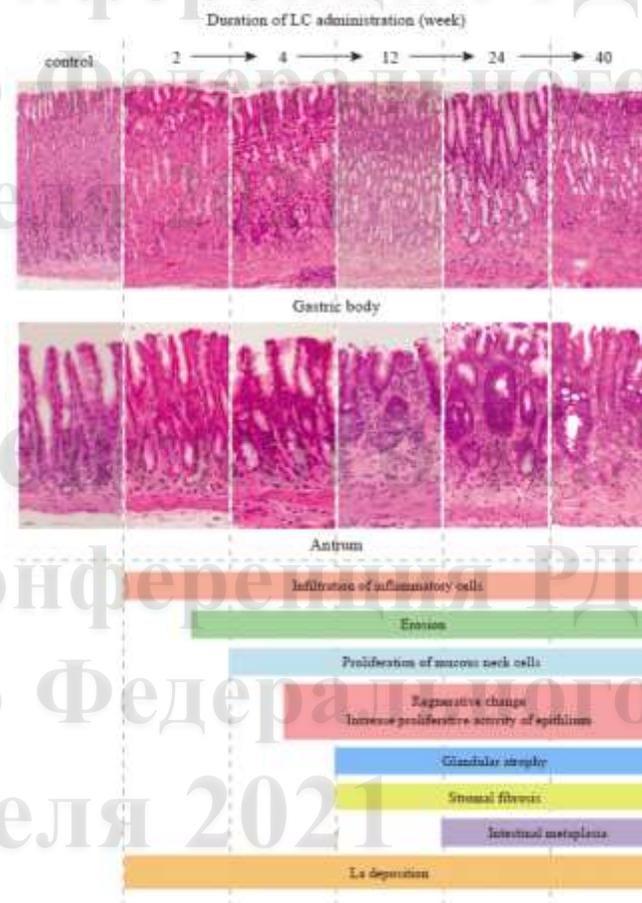
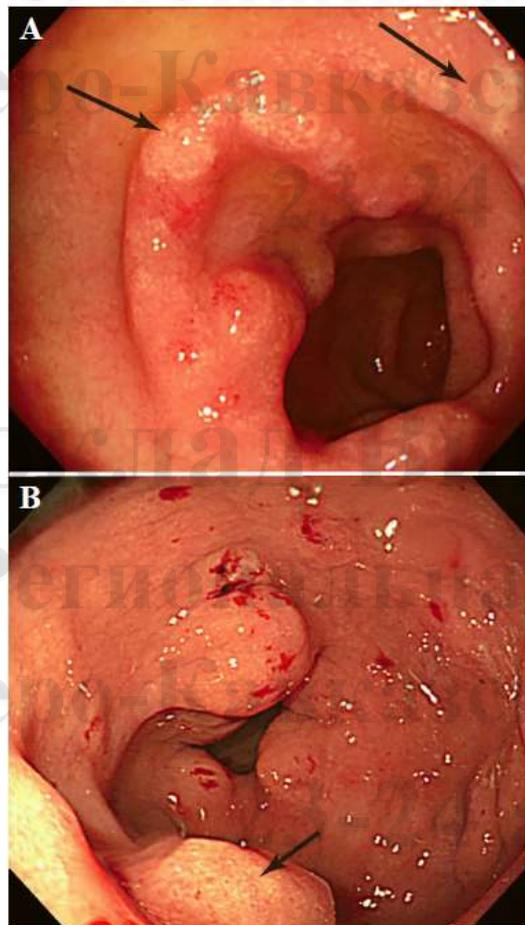
➤ N=278, ХБП С3б-С4 (пациенты с нормофосфатемией)



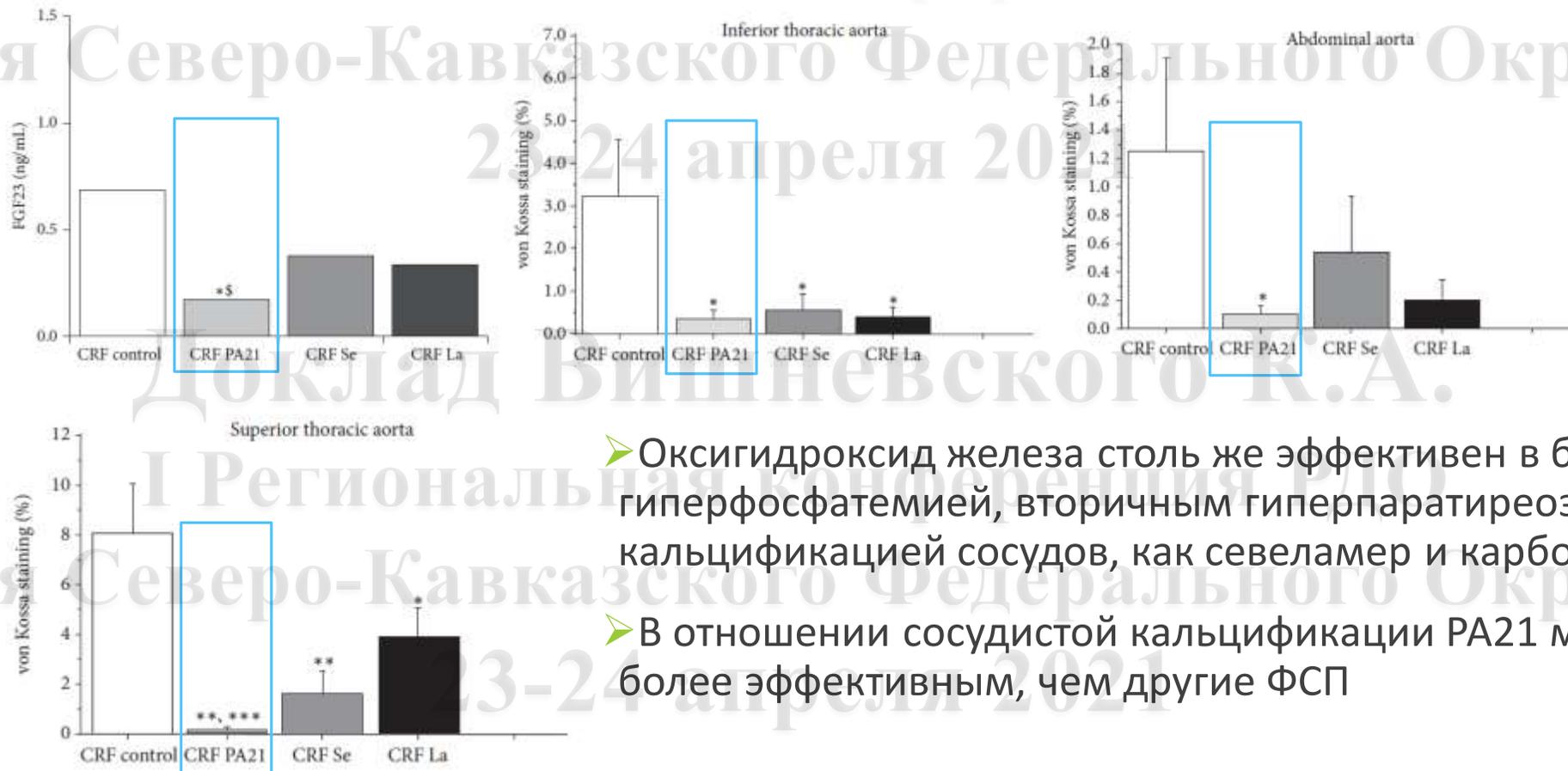
➤ Нет разницы в динамике индекса Агатстона, а также в динамике показателей кальция, фосфора, ПТГ, FGF23

Лечение лантаном в течение 96 недель не влияло на ригидность артерий или кальцификацию аорты по сравнению с плацебо. Т.о. у додиализных пациентов не подтверждается роль фосфатсвязывающих средств в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний

# Отложение лантана в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта у диализных пациентов



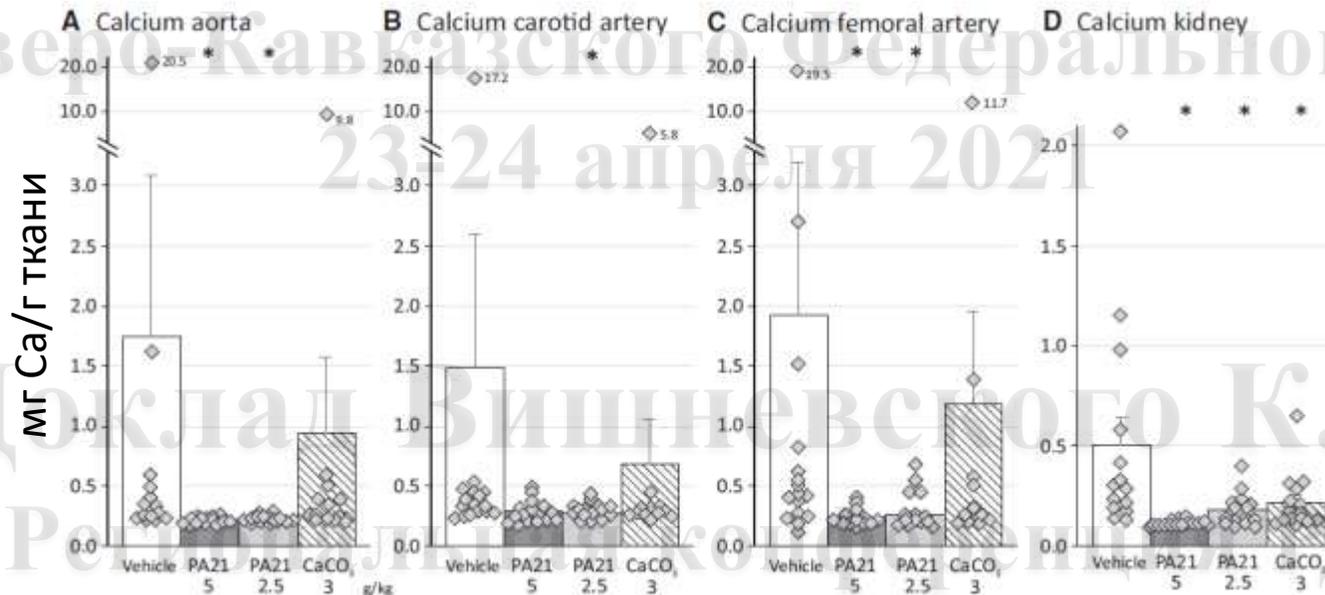
# Оксигидроксид железа vs карбонат лантана vs севеламер



- Оксигидроксид железа столь же эффективен в борьбе с гиперфосфатемией, вторичным гиперпаратиреозом и кальцификацией сосудов, как севеламер и карбонат лантана
- В отношении сосудистой кальцификации PA21 может быть более эффективным, чем другие ФСП



# Ренопротективный эффект вельфоро (РА21)

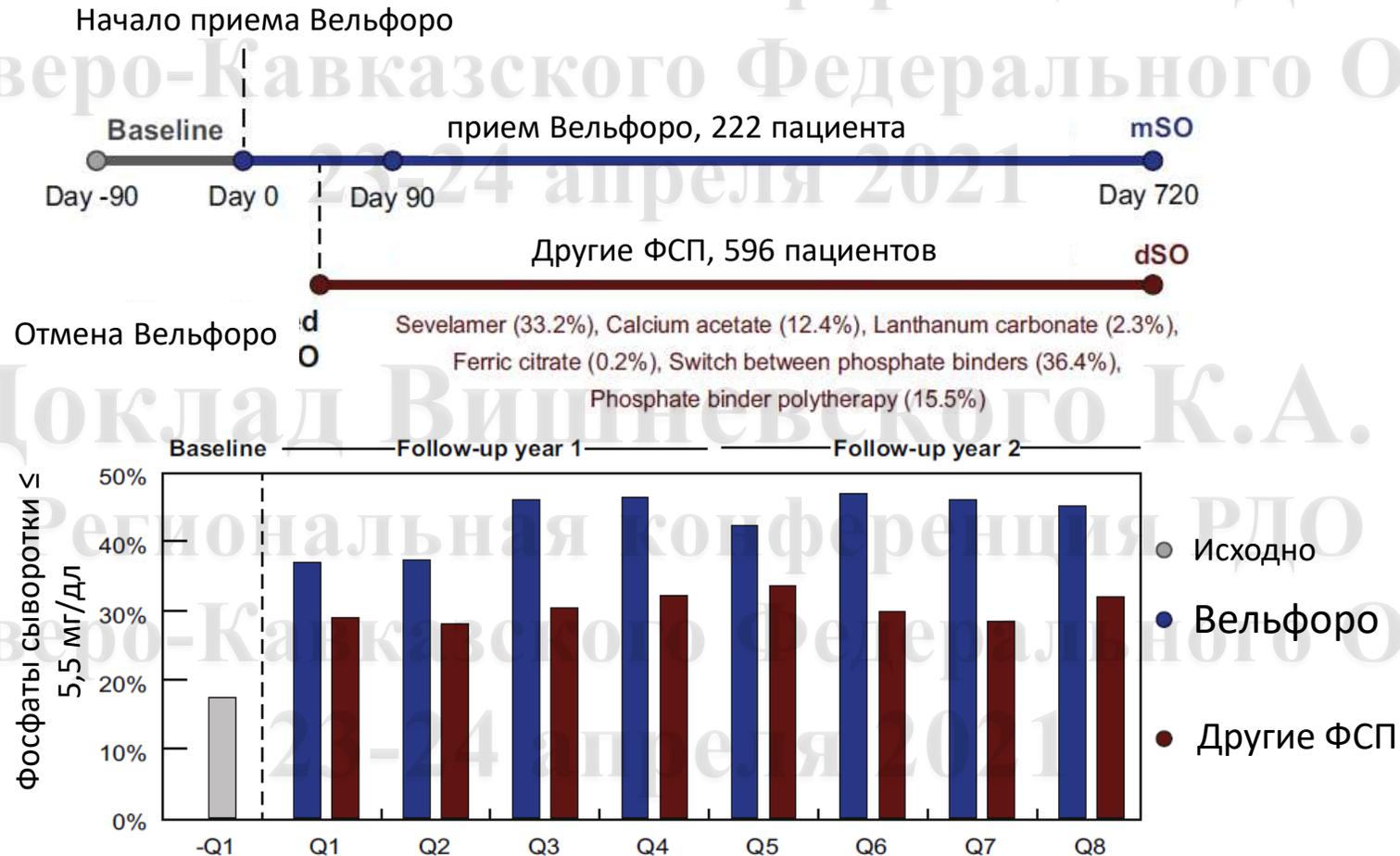


Лечение вельфоро (РА21) предотвращало повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови и оказывало положительное влияние на снижение функции почек и прогрессирование кальцификации сосудов

# Практика применения Вельфоро: лучше контроль P

Доклад Вишневого К.А.  
I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа



# 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	<b>4,2</b>	<b>4,4</b>	<b>4,5</b>	<b>4,6</b>	<b>4,9</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5,1</b>
Другие ФСП	11,6	<b>10,7</b>	<b>10,3</b>	<b>10,4</b>	<b>10,6</b>	<b>10,7</b>	<b>10,8</b>	<b>10,8</b>	<b>10,9</b>

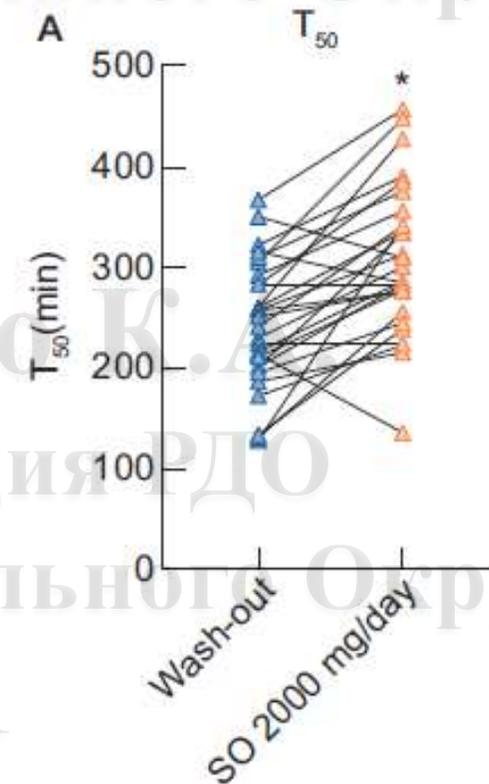
## Госпитализации

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 аорты 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

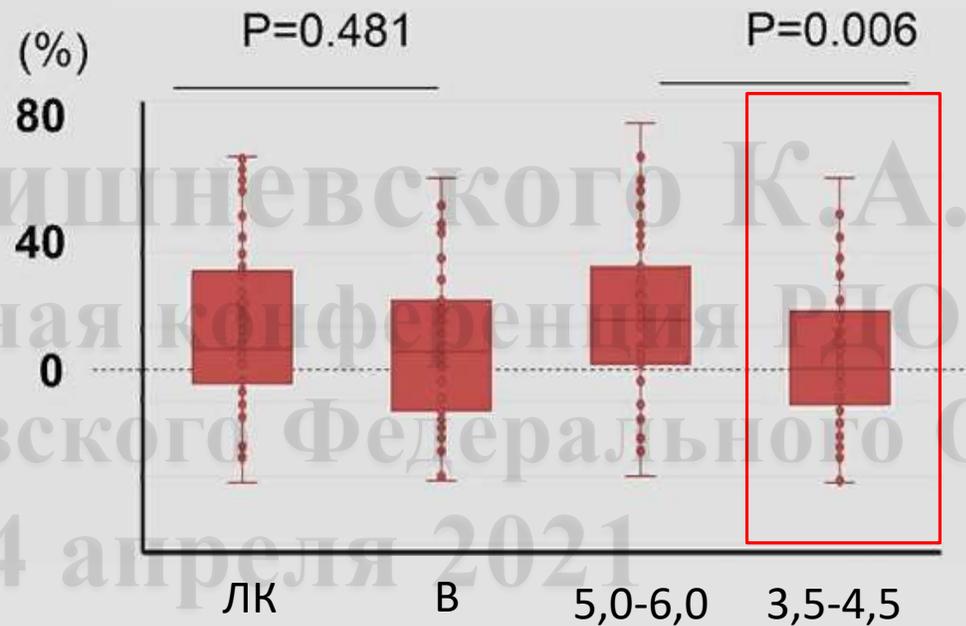
## Первичная точка

% изменения индекса кальцификации коронарных артерий через 12 месяцев лечения



## Результат

% изменения индекса кальцификации коронарных артерий



# Выводы

---

- Задержка фосфатов играет ключевую роль в развитии дисрегуляторных процессов, приводящих к прогрессирующей внекостной кальцификации
- Лечение гиперфосфатемии в частности и МКН в целом требует индивидуального и максимально комплексного подхода, с учетом рисков назначения каждого из препаратов, в частности – фосфат-связывающих средств
- Новые фосфат-связывающие препараты на основе железа, на фоне выраженного снижения гиперфосфатемии и возможности уменьшения медикаментозной нагрузки, могут быть эффективны в предотвращении развития сосудистой кальцификации