

Как улучшить контроль над фосфатами

СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»
Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ

Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю.

Фосфор в МХН-ХБП

- Ключевой элемент запускающий гормональные изменения (повышение ФGF23, ПТГ), направленные на его активное выведение оставшимися нефронами и снижение поступления уже на ранних стадиях ХБП, которые в последующем трансформируются во вторичный гиперпаратиреоз
- Один из повреждающих факторов, способствующих остеогенной дифференциации гладкомышечных клеток, что является стартовым моментом развития сосудистой кальцификации
- Наличие и выраженность гиперфосфатемии тесно связаны с отдаленными результатами лечения

Доклад Герасимчука Р.И.

Показатели МКН-ХБП при попадании на преддиализное наблюдение в отделение диализа Мариинской больницы (2015-2018 гг.)

ПТГ 358 [157, 620] пг/мл

>300 пг/мл – **58%**
 >600 пг/мл – **31%**
 >800 пг/мл – 14%

Са 2,08±0,20 ммоль/л;

< 2,1 ммоль/л – **55%**

Р 1,81 ±0,5 ммоль/л;

>1,44 ммоль/л – 76%
 > 1,78 ммоль/л – **42%**

Скрининг в популяции пациентов на ГД Северо-Западного региона РФ (2014-2015 гг.)

	В нашем исследовании	В мире , DOPPS, 2012г.
ПТГ - 408(160÷655) пг/мл		
Выше 300 пг/мл	60,0%	9,6 - 55,0%
Выше 600 пг/мл	27,7%	1,0 – 24,3%
Кальций - 2,19±0,24ммоль/л		
Ниже 2,1 ммоль/л	32,4%	11,5 - 25,4%
Фосфор - 1,77±0,69 ммоль/л		
Выше 1,78 ммоль/л	42,7%	19,1 - 43,7%
25(ОН)D		
Ниже 75 нмоль/л	91,3%	-

10 марта 2022

Доклад Герасимчука Р.П.

Направления коррекции гиперфосфатемии

- Ограничение поступления с диетой
- Выведение диализной терапией
- Применение ФСП

Доклад Герасимчука Р.П.

Другие важные моменты

- Коррекция выраженного вторичного гиперпаратиреоза
- Коррекция метаболического ацидоза
- Достаточная физическая активность

10 марта 2022

Фосфорная пирамида

Порции

Избегать !

2-3/мес

1/нед

1

2-3

Напитки и продукты с пищ. добавками (E338-343 E450-458 E540-545):

Твердые сыры: пармезан, чеддар ...
Орехи
Желток

Мясо (А): сосиски, субпродукты
Птица (А): индейка
Рыба (А): креветки, кальмары, лосось
Мягкие сыры: творог, сливочный сыр, моцарелла

Мясо (Б): кролик, ягненок, окорок без консервантов, свинина, телятина
Птица (Б): курица
Рыба (Б): форель, тунец, треска, камбала
Молоко, йогурт

Зерновые: паста, рис кус-кус, палента
Бобовые: горох, бобы, фасоль, нут, чечевица, соя

Яичный белок, Фрукты и овощи, оливковое или растительное масло, масло, сахар, безбелковые продукты

очень высокое содержание Р

высокий б/ф коэф.

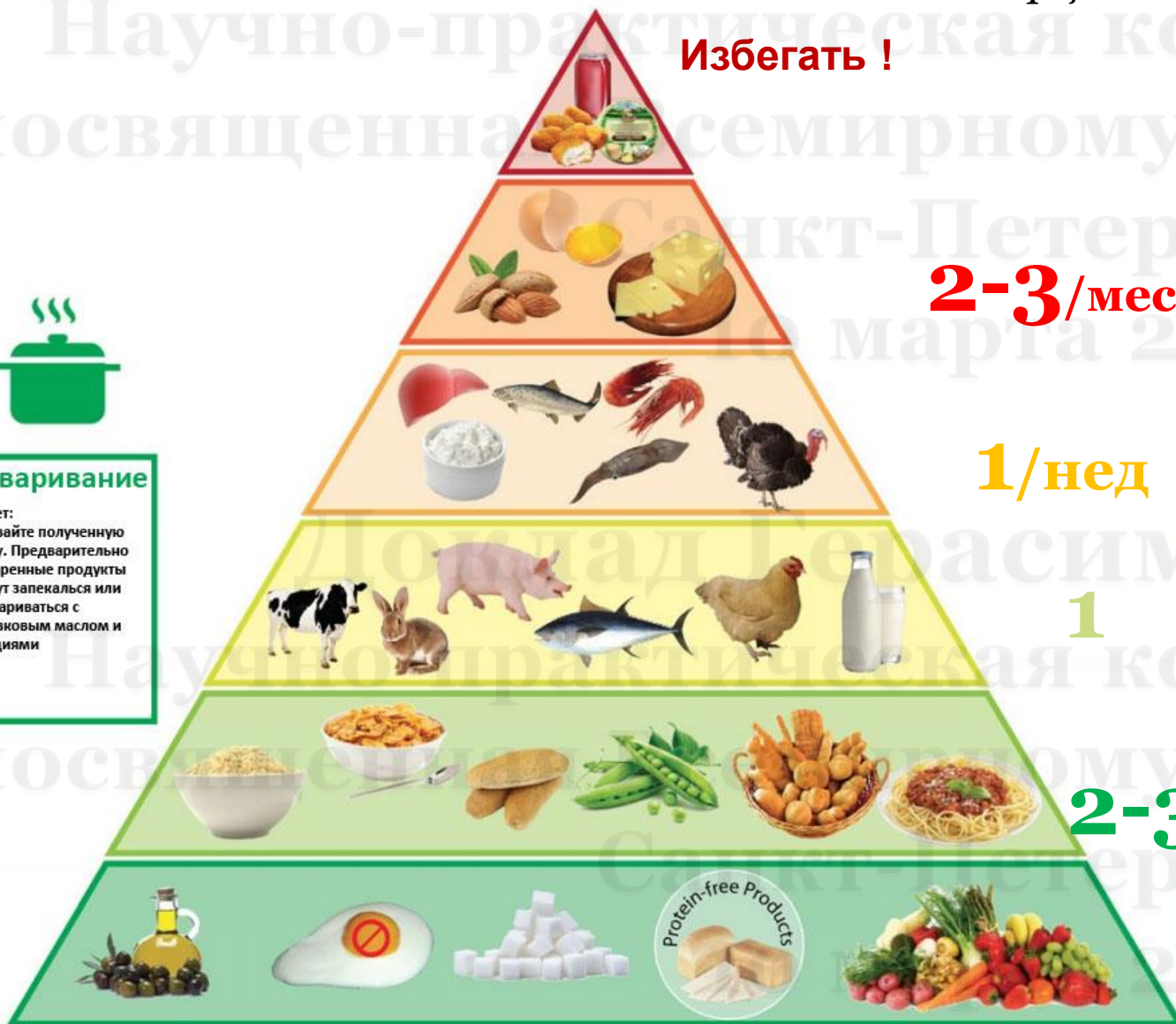
низкий ф/б коэф.

фитаты



Отваривание

Совет:
Сливайте полученную воду. Предварительно отваренные продукты могут запекалься или обжариваться с оливковым маслом и специями



РКИ: исключение фосфатсодержащих пищевых добавок

90 дней

São Paulo, Brazil

Group	$P \leq 5.5$ mg/dL, n (%)	$P > 5.5$ mg/dL, n (%)	P Value
Intervention (n = 66)	46 (69.7)	20 (30.3)	<.001
Control (n = 65)	12 (18.5)	53 (81.5)	

Characteristics	Intervention			Control		
	Initial (n = 67)	Final (n = 66)	P Value	Initial (n = 67)	Final (n = 65)	P Value
Phosphorus (mg/dL)	7.2 ± 1.4	5.0 ± 1.3	.001	7.1 ± 1.2	6.7 ± 1.2	.65
iCalcium (mmol/L)	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	.79	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1	.88
Hemoglobin (g/dL)	11.1 ± 1.5	10.8 ± 1.4	.10	11.7 ± 1.5	11.2 ± 1.5	.06
PTH (pg/mL)	832 ± 512	748 ± 498	.07	877 ± 739	953 ± 742	.08
Kt/V	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	.87	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.2	.06
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.5	.004	4.3 ± 0.5	4.1 ± 0.3	.006

de Fornasari ML et al. Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces Phosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients: RCT. J Ren Nutr. 2017 Mar;27(2):97-105.

Ночной гемодиализ и коррекция МКН

	Ночной ГД	Обычный ГД	Сравнение между группами (95% ДИ)
Минеральный обмен			
Са, ср. (SD), мг/дл			
В начале	9.5 (0.6)	9.1 (1.2)	0.4 (-0.1 to 0.9)
В конце	9.4 (0.7)	8.9 (0.8)	0.5 (0.00 to 0.8)
Разница	-0.1 (0.8)	-0.2 (0.5)	0.1 (-0.3 to 0.4)
P, ср. (SD), мг/дл			
В начале	5.5 (1.5)	4.9 (1.3)	0.6 (-0.2 to 1.4)
В конце	4.4 (1.7)	5.3 (1.9)	-0.9 (-1.9 to 0.1)
Разница	-1.1 (1.8)	0.4 (1.8)	-1.5 (-2.5 to -0.5) ^g
Са*P, медиана, мг ² /дл ²			
В начале	51.8 (13.6)	44.9 (13.8)	6.9 (-0.8 to 14.7)
В конце	40.6 (16.3)	47.3 (18.9)	-6.7 (-16.7 to 3.3)
Разница	-11.2 (16.2)	2.4 (16.8)	-13.6 (-22.3 to -4.3) ^g
Потребление элементарного кальция, мг/день			
В начале	900 (0 to 1800)	900 (300 to 1800)	P = .78
В конце	0 (0 to 0)	900 (600 to 1650)	P < .001
Разница	-750 (-1800 to 0)	0 (0 to 0)	P < .001
ПТГ, медиана, пкг/мл			
В начале	249 (140 to 388)	140 (68 to 380)	P = .12
В конце	202 (75 to 282)	184 (83 to 401)	P = .85
Разница	-47 (-155 to 125)	44 (-6 to 122)	P = .05

Выведение фосфатов на ПАПД и АПД

	² ПАПД «Сухая ночь» (n=11)	⁴ АПД НИПД (n=65)	<i>p</i>	¹ ПАПД Без «сухой ночи» (n=73)	³ АПД С дневным обменом (n=222)	<i>p</i>
Обмен	4 (3-6)	6 (4-10)		4 (2-5)	6 (4-8)	
Объем за сутки в л	8 (6-10)	9 (7-14)		8 (3-14)	11.5 (4-22.5)	
Нед. перит. клиренс по Р (л/нед/1.73 м2)	37.7 (29.5-51.9)	16.7 (7.9-93.9)	<0.0001	41.4 (14.8-76.9)	33.4 (8.3-117.5)	0.001
Нед. перит. клиренс по Р, быстрый и средне-быстрый	44.1 (29.5-51.9) (n=6)	21.5 (13.8-35.5) (n=14)	0.0001	44.8 (18.4-76.9) (n=40)	36.4 (16.3-89.7) (n=129)	0.01
Нед. перит. клиренс по Р, медл. и средне-медл.	34.6 (30.4-42.1) (n=5)	15.8 (7.9-93.9) (n=51)	0.004	36.6 (14.8-67.1) (n=33)	29.3 (8.3-117.5) (n=14)	0.02

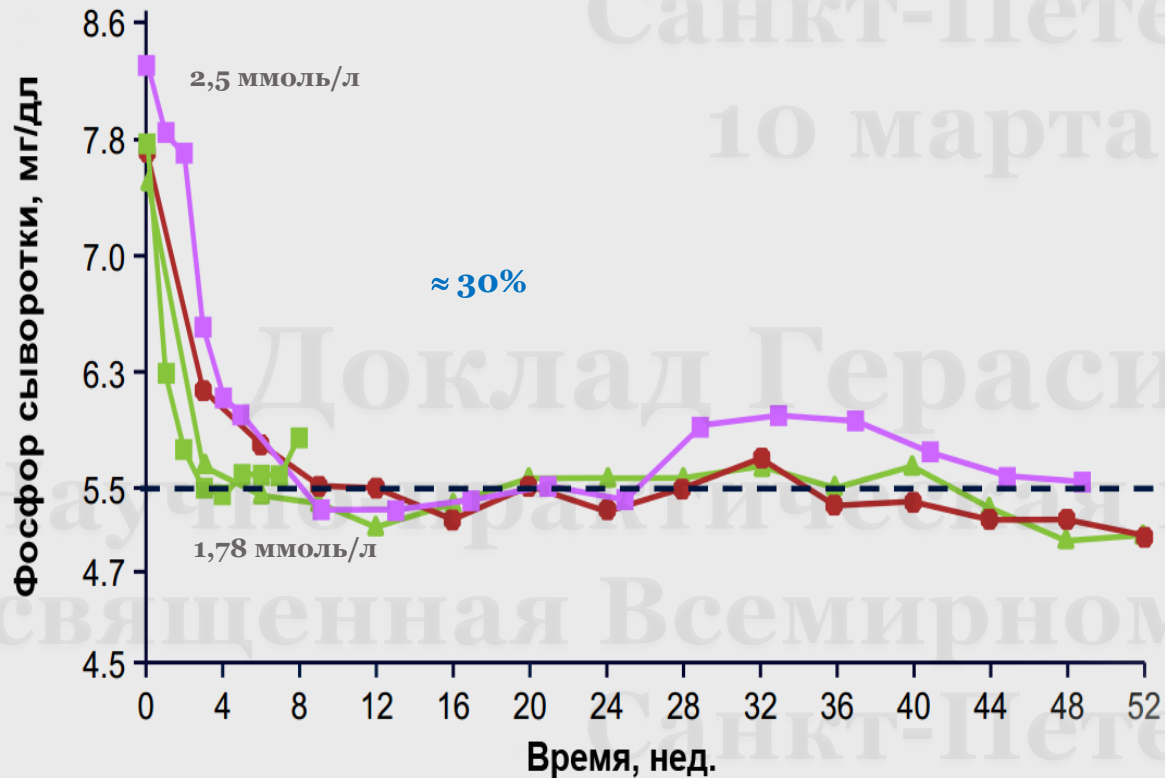
Доклад Герасимчука Р.П.

Удаление фосфатов: фосфат-связующие препараты (ФСП)

посвященная Всемирному Дню Почки-2022 в

Санкт-Петербурге

10 марта 2022



1) ФСП сравнимы по эффективности удаления фосфора

1. Chertow GM. *Kidney Int.* 2002;62:245–252;
2. Hutchison A. 2003 World Congress of Nephrology; Berlin, Germany;
3. Qunbi W et al. *Kidney Int.* 2004;65:1914–1926

посвященная Всемирному Дню Почки-2022 в

Санкт-Петербурге

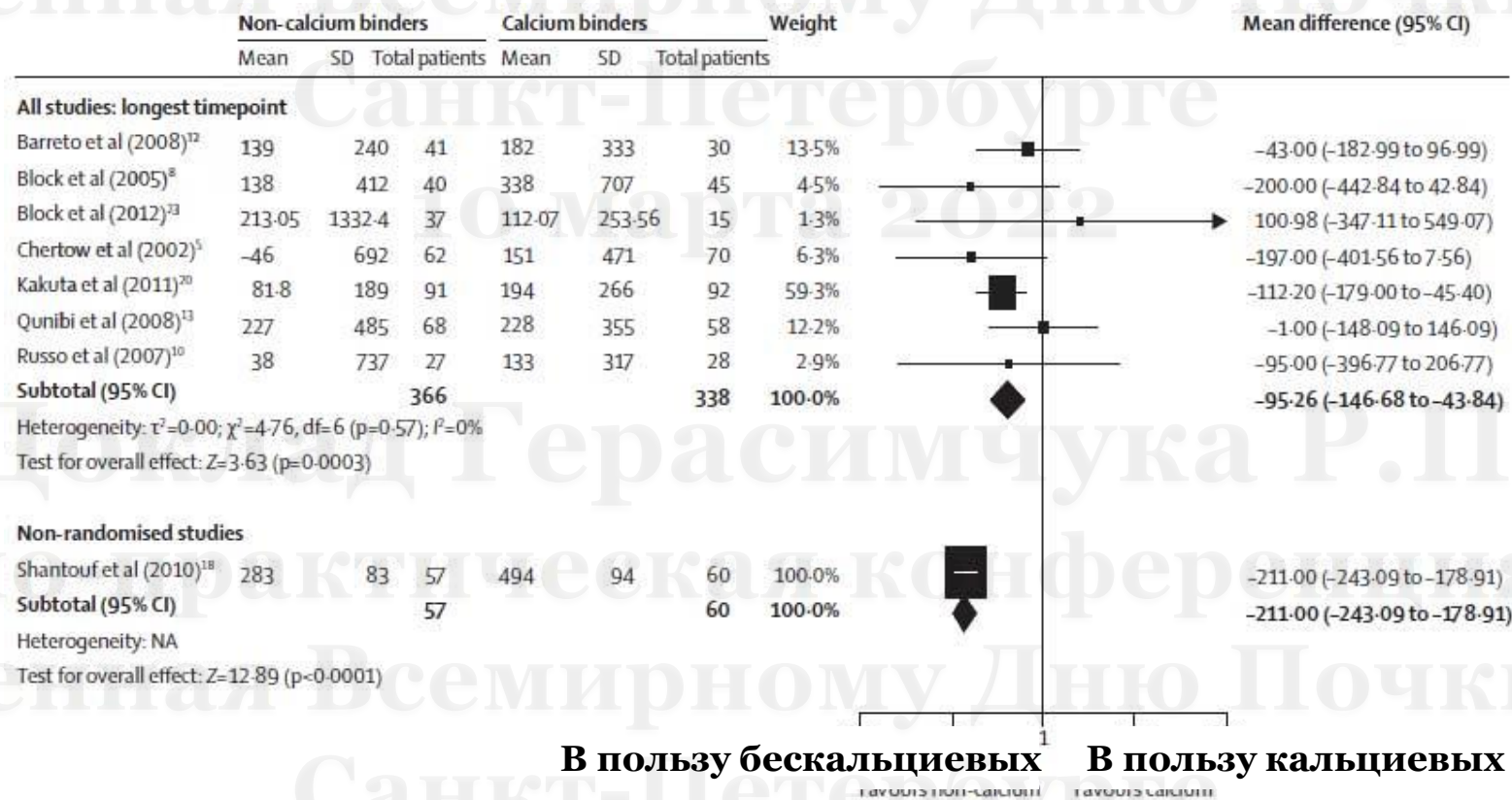
10 марта 2022

Фосфатсвязывающие препараты: преимущества vs недостатки

Лекарственные средства	Потенциальные преимущества	Потенциальные недостатки
Алюминия гидроксид	Эффективный, дешёвый	Токсичность при ХПН – анемия, деменция, нарушения минерального обмена
Кальций	Эффективный, дешёвый	Передозировка кальция (увеличение кальцификации сосудов, повышение риска сердечно-сосудистой смерти, нарушения минерального обмена)
Магний	Нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция, дешёвый	Низкая эффективность, гастроинтестинальные побочные эффекты
Лантан	Эффективный, нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция	Высокая стоимость, выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, накопление в тканях
Севеламер	Замедление прогрессирования сосудистой кальцификации, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности, замедление прогрессии атеросклероза, дополнительная коррекция метаболического ацидоза для карбоната	Умеренно выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты (склонность к запорам), высокая стоимость лечения
Железа оксигидроксид	Эффективный, меньшее количество таблеток на прием	Выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты (диарея, метеоризм), окрашивание зубов, высокая стоимость лечения

Использование бескальциевых ФСП приводит к замедлению скорости прогрессирования сосудистой кальцификации в сравнении кальцийсодержащими

7 РКИ

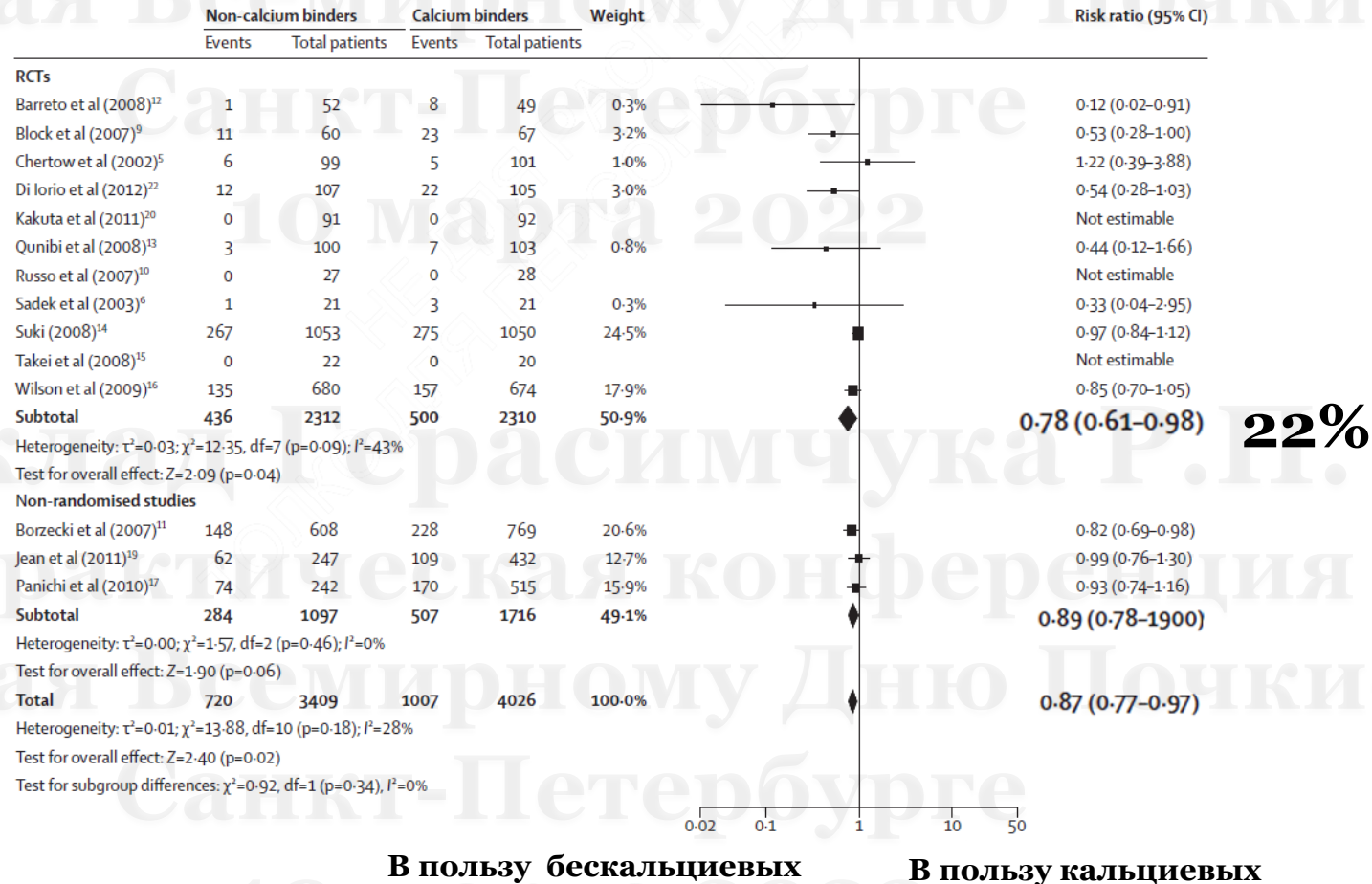


Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Jamal SA et al. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1268-77

Улучшение выживаемости при терапии ФСП преимущественно определяется бескальциевыми ФСП

Общая смертность для каждого типа ФСП

11 РКИ



Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Jamal SA et al. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1268-77

Исследование по сравнению результатов терапии кальциевыми и бескальциевыми ФСП в реальной клинической практике в СПб

Источники данных: 2017-2018 гг.

- Административная база данных о получении препарата в аптеке (*пациенты, получившие более 75% на период наблюдения, исходя из стандартной дозы*)
- Опросы пациентов в диализных центрах
- Лабораторные данные диализных центров (*наличие данных для проведения анализа с процедурой импутации пропущенных значений*)
- Санкт-Петербургский регистр пациентов на диализной терапии

Эффективность севеламера в реальной клинической практике

Группы наблюдения

- **Группа лекарственной терапии** - 240 пациентов
Наблюдение на терапии севеламером со следующего месяца после получения, длительностью 18 месяцев или до выбытия
- **Группа сравнения** 240 пациентов из 386 с достаточным набором данных: пациенты, получающие кальциевые ФСП, сопоставленные по полу, возрасту, исходному уровню фосфатемии
 - Не включались пациенты после инвазивных вмешательств на паращитовидных железах
- В группе сравнения старт наблюдения по сопоставлению сроков ЗПТ в рамках периода включения

Сравнение лечебной и контрольной групп на старте

	лечебная группа	контрольная группа	достоверность различий, <i>p</i>
число пациентов	240	240	
мужчин	44%	42%	0,64
возраст, лет	52±15	53±12	0,66
длительность ЗПТ до старта исследования, мес	45±32	46±28	0,72
длительность ЗПТ после старта исследования	17±3	17±3	0,86
Р исходный, ммоль/л	1,96±0,30	1,96±0,40	0,86
ПТГ, исходный, пг/мл	543±253 158 (110÷236)	520±250 467 (325÷673)	0,31
Са исходный, ммоль/л	2,52±0,29	2,48±0,30	0,20

Диагноз основного заболевания	лечебная группа, N (%)		контрольная группа, N (%)	
	хронический гломерулонефрит	46	19,2	49
системные заболевания	17	7,1	10	4,2
сахарный диабет	38	15,8	36	15,0
аномалия развития почек	0	0	7	2,9
сосудистые заболевания	31	12,9	29	12,1
мочекаменная болезнь	14	5,8	10	4,2
хронический пиелонефрит	24	10,0	19	7,9
поликистоз почек	14	5,8	17	7,1
опухоли	8	3,3	5	2,1
ХПН неустановленной этиологии	48	20,0	58	24,2
Всего	240	100%	240	100%
Сравнение распределения пациентов по основному диагнозу, достоверность различий по χ^2	p=0,202			

Доклад Герасимчука Р.П.

Научно-практическая конференция РДО,
Оцениваемые показатели

- Динамика основных показателей минерального обмена
- Оценка различий выживаемости в группах

Доклад Герасимчука Р.П.

Научно-практическая конференция РДО,
посвященная Всемирному Дню Почки-2022 в
Санкт-Петербурге
10 марта 2022

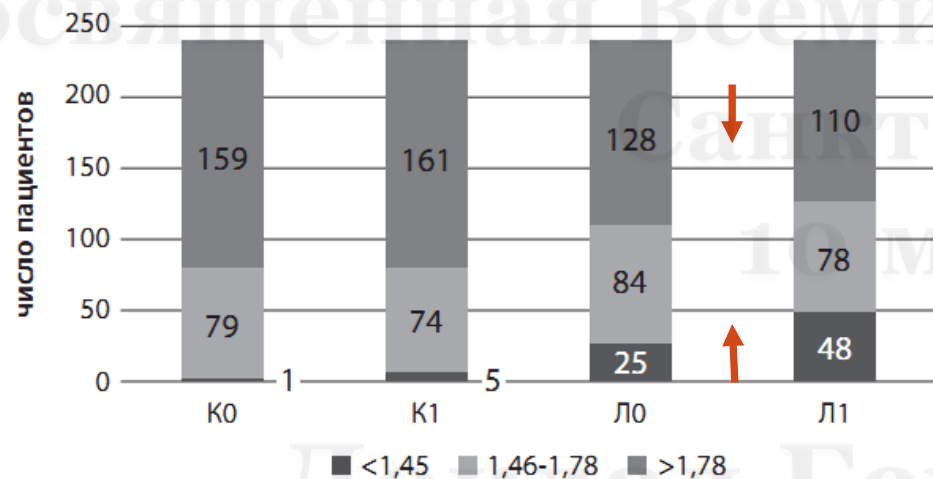
Динамика основных показателей МКН-ХБП,
 посвященная Всемирному Дню Почки-2022 в

Санкт-Петербурге

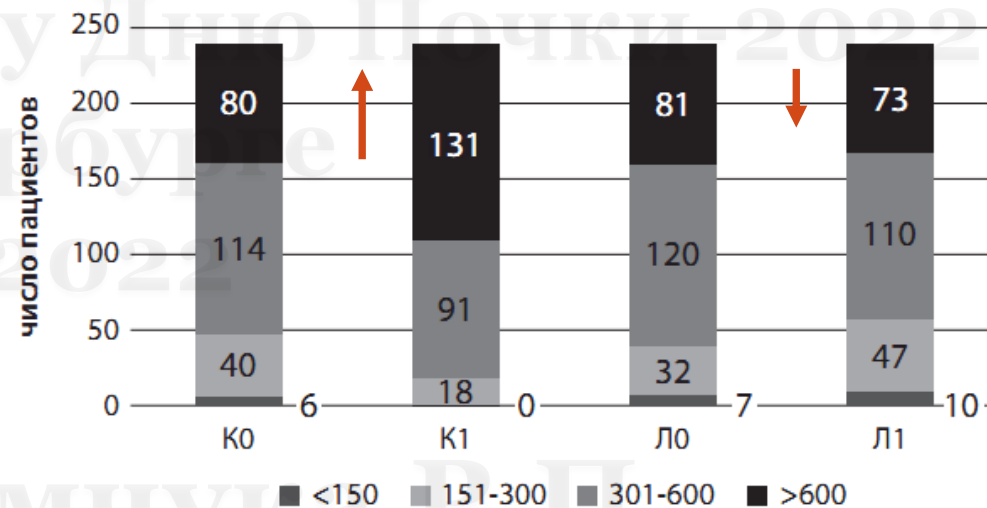
	группа	исходное	изменение	конечное	
фосфатемия, ммоль/л	лечебная	1,96±0,30	-0,19±0,09	1,77±0,35	<0,001
	контрольная	1,96±0,40	+0,03±0,07	1,99±0,31	<0,001
<i>различие, p</i>		0,86	<0,001	<0,001	
ПТГ, пг/мл (M±SD) медиана, (Q1, Q3)	лечебная	543±253 158 (110÷236)	-46±84 -37 (-93÷+7)	497±255 459 (308÷639)	<0,001
	контрольная	520±250 467 (325÷673)	+188±114 158 (110÷236)	708±347 630 (438÷922)	<0,001
<i>различие, p</i>		0,31	<0,001	<0,001	
кальциемия, ммоль/л	лечебная	2,52±0,29	-0,03±0,06	2,49±0,29	<0,001
	контрольная	2,48±0,30	+0,04±0,08	2,52±0,31	<0,001
<i>различие, p</i>		0,20	<0,001	0,25	

Динамика лабораторных показателей по категориям

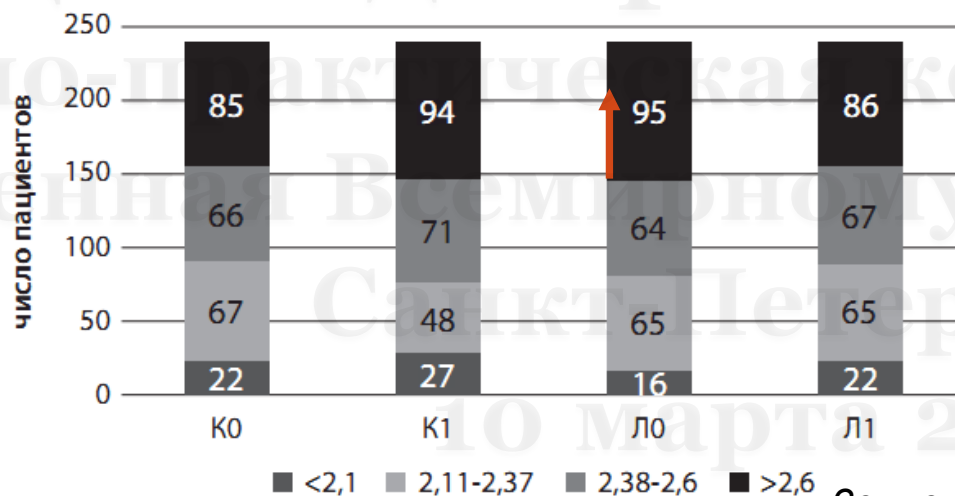
Динамика Р по категориям



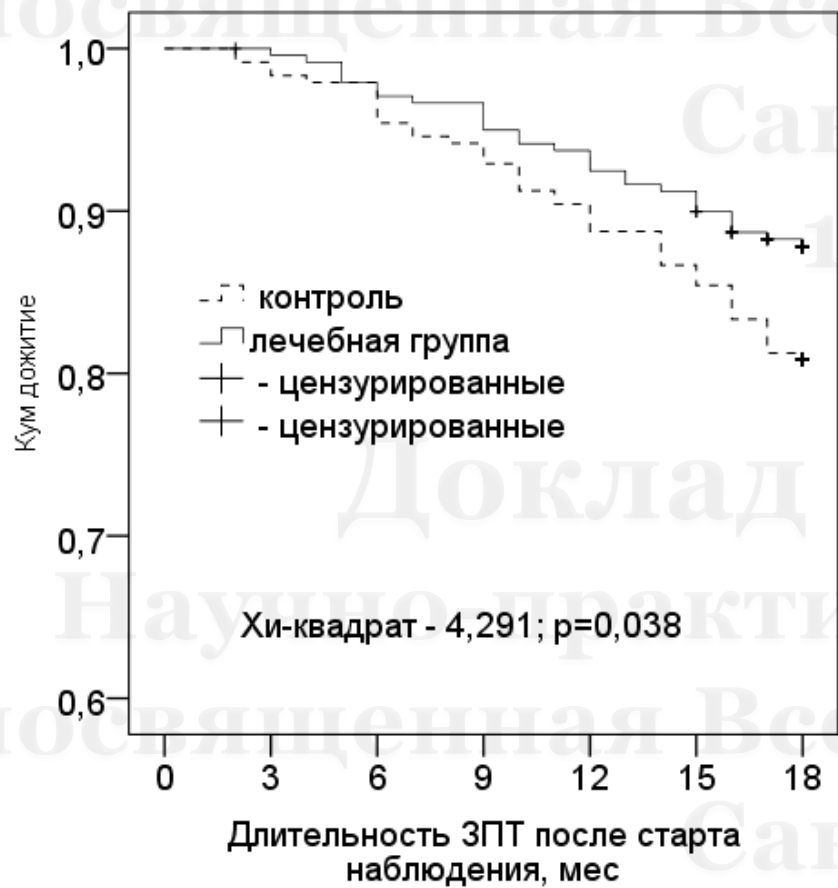
Динамика ПТГ по категориям



Динамика Са по категориям



Выживаемость по Каплан-Мейер



За время наблюдения (в среднем 17 ± 3 месяца) в лечебной группе умерло 29 человек (12%), в контрольной – 46 человек (19%)

отношение рисков – 0,616 (95% ДИ – $0,389 \div 0,981$; $p=0,041$)

Множественный регрессионный анализ, модель Кокса,
 посвященная Всемирному Дню Почки-2022 в

параметр	В	Стд. Ошибка	Стат. Вальда	f	Значимость	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
терапия севеламером vs. контроль	-,568	,240	5,596	1	,018	,567	,354	,907
возраст, 1 год	,027	,008	10,044	1	,002	1,027	1,010	1,044
фосфаты исх, 0,1 ммоль/л	,159	,036	19,854	1	,000	1,173	1,093	1,258
кальциемия исх, 0,1 ммоль/л	,181	,040	20,412	1	,000	1,199	1,108	1,297
ПТГ, категория*			21,405	3	,000			
<150 пг/мл	1,867	,461	16,387	1	,000	6,466	2,619	15,964
151-300 пг/мл	,729	,335	4,751	1	,029	2,073	1,076	3,994
> 600 пг/мл	,261	,288	,824	1	,364	1,299	,738	2,284
Зависимая переменная – длительность ЗПТ с начала наблюдения;								
* референсный диапазон – 301-600 пг/мл								

Доклад Герасимчука Р.И.

Научно-практическая конференция РДО,

Выводы

Применение препаратов севеламера в реальной клинической практике в сравнении с терапией только препаратами кальциевых ФСП приводило к:

- лучшему контролю фосфатемии, ПТГ и снижению уровня кальция
- Улучшению выживаемости пациентов как в анализе по Каплан-Мейер, Так и в множественно регрессионом анализе

Санкт-Петербурге

10 марта 2022

ФСП и выживаемость

20 РКИ, 6376 пациентов, 86744 пациенто-месяца наблюдения

Сетевой мета-анализ:
относительные риски смерти при приеме ФСП

Sevelamer					
0.50 (0.09, 2.65)	Lanthanum				
0.39 (0.21, 0.74)	0.78 (0.16, 3.72)	Calcium			
1.04 (0.27, 3.97)	2.08 (0.26, 16.5)	2.67 (0.63, 11.4)	Iron		
0.71 (0.09, 5.46)	1.42 (0.12, 17.4)	1.82 (0.23, 14.7)	0.68 (0.07, 6.40)	Colestilan	
0.47 (0.08, 2.59)	0.93 (0.11, 8.05)	1.20 (0.21, 6.77)	0.45 (0.08, 2.66)	0.66 (0.10, 4.29)	Placebo

?

Suetonia C. Palmer et al. Am J Kidney Dis. 2016;68(5):691-702

Влияние ФСП на клинические и лабораторные результаты у пациентов с ХБП: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Outcomes	Study-arms	No of patients	Risk ratio (95%CI)	P-value	I ²	P for heterogeneity	Egger's test
All-cause mortality							
Sevelamer	16	5421	0.610 (0.401–0.929)	0.021	69.30	<0.001	0.26
Lanthanum	10	1885	0.467 (0.337–0.647)	<0.001	0	0.81	0.11
Iron-based PBs	6	2136	0.845 (0.459–1.555)	0.6	0	0.95	0.96
Magnesium-based PBs	2	182	0.359 (0.071–1.805)	0.2	0	0.75	0.74
Cardiovascular mortality							
Sevelamer	7	3131	0.513 (0.153–1.721)	0.280	84.45	<0.001	0.5
Lanthanum	2	140	1.303 (0.166–10.263)	0.801	0	0.854	N/A
Sudden death							
Sevelamer	3	608	0.305 (0.044–2.093)	0.227	80.00	<0.001	N/A
Cardiovascular events							
Sevelamer	15	3993	0.549 (0.272–1.111)	0.095	68.35	<0.001	0.38
Lanthanum	10	2678	0.752 (0.551–1.026)	0.072	16.85	0.288	0.14
Iron-based PBs	5	1204	0.800 (0.522, 1.225)	0.3	0	0.69	0.03
Magnesium-based PBs	2	182	0.467 (0.144–1.512)	0.2	0	0.74	N/A
Niacin-based agents	3	908	1.015 (0.338, 3.048)	0.9	8.326	0.34	0.14
Tenapanor	2	326	0.262 (0.058–1.184)	0.08	0	0.84	N/A
Bixalomer	2	265	0.934 (0.139–6.277)	0.9	0	0.4	N/A
Hospitalization							
Sevelamer	5	1029	0.527 (0.308–0.902)	0.02	80.52	<0.001	0.84
Lanthanum	3	127	0.906 (0.400–2.052)	0.8	0	0.71	0.22
Renal replacement therapy (RRT) initiation							
Sevelamer	2	291	0.879 (0.466–1.660)	0.7	39.04	0.2	N/A
Lanthanum	3	344	0.492 (0.081, 2.983)	0.4	0	0.58	0.50
Niacin-based agents	2	203	2.818 (0.438–18.135)	0.3	0	0.65	N/A
Fracture							
Sevelamer	5	497	0.904 (0.267–3.062)	0.9	0	0.74	0.04
Lanthanum	3	228	0.821 (0.211, 3.192)	0.8	0	0.91	N/A
Iron-based PBs	2	350	1.787 (0.266–12.027)	0.6	0	0.91	N/A

Севеламер достоверно улучшает отдаленные результаты лечения:

- частоту госпитализаций
- общую (но не СС) смертность

Индивидуальный подход

При выборе ФСП нужно учитывать:

- исходные лабораторные данные (кальциеамия),
- другую планируемую терапию МКН и ее эффекты
- Предрасположенность, наличие побочных эффектов и их потенциальное влияние на прогноз пациента (напр. нарушения стула при перитонеальном диализе)
- Возможное влияние на комплаентность при большом количестве принимаемых препаратов