



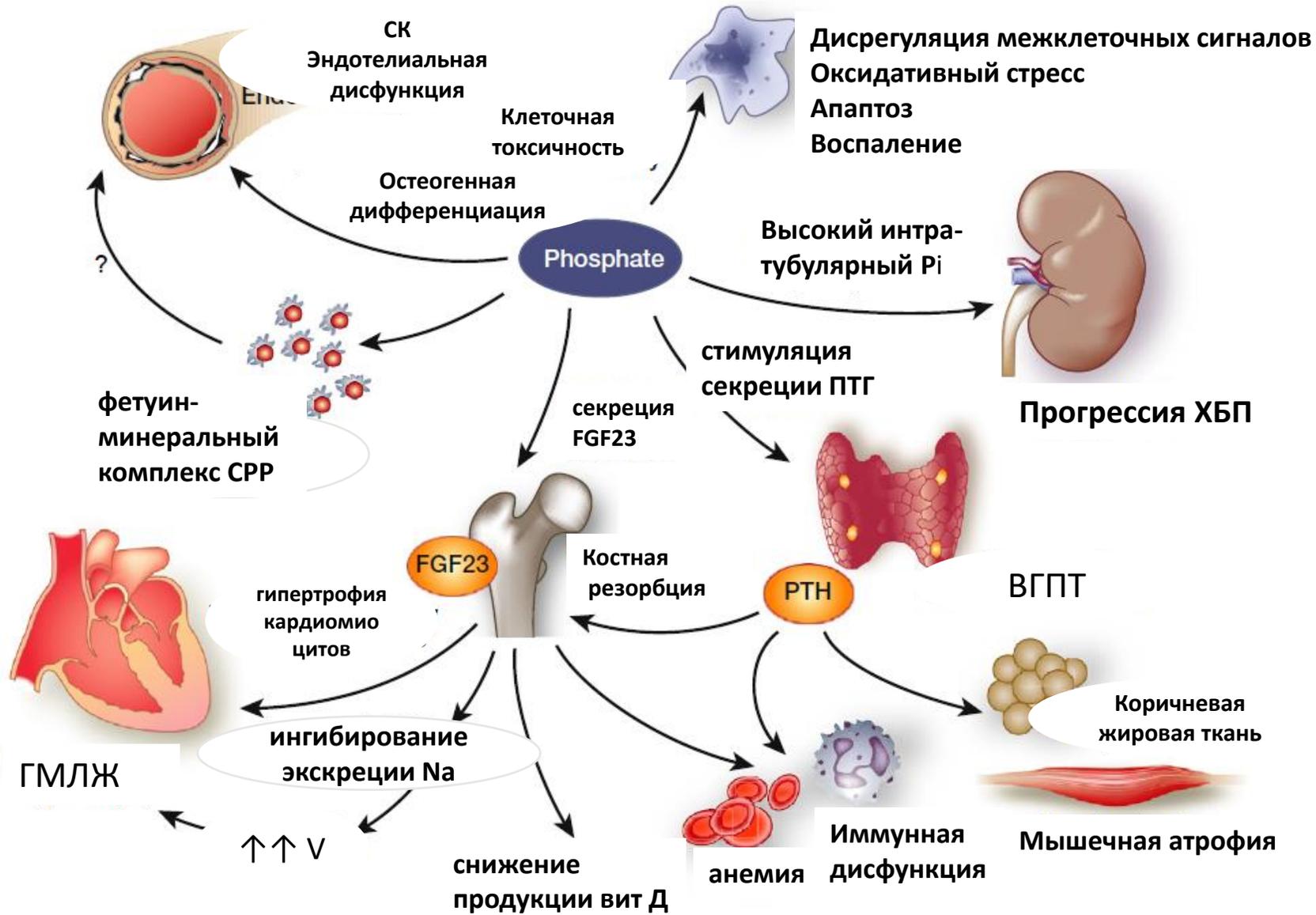
Гиперфосфатемия – ключевой фактор развития минерально-костных нарушений и сердечно-сосудистого риска. Современные аспекты фосфат-снижающей терапии и повышения выживаемости пациентов с ХБП

Михайлова Н.А.

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ

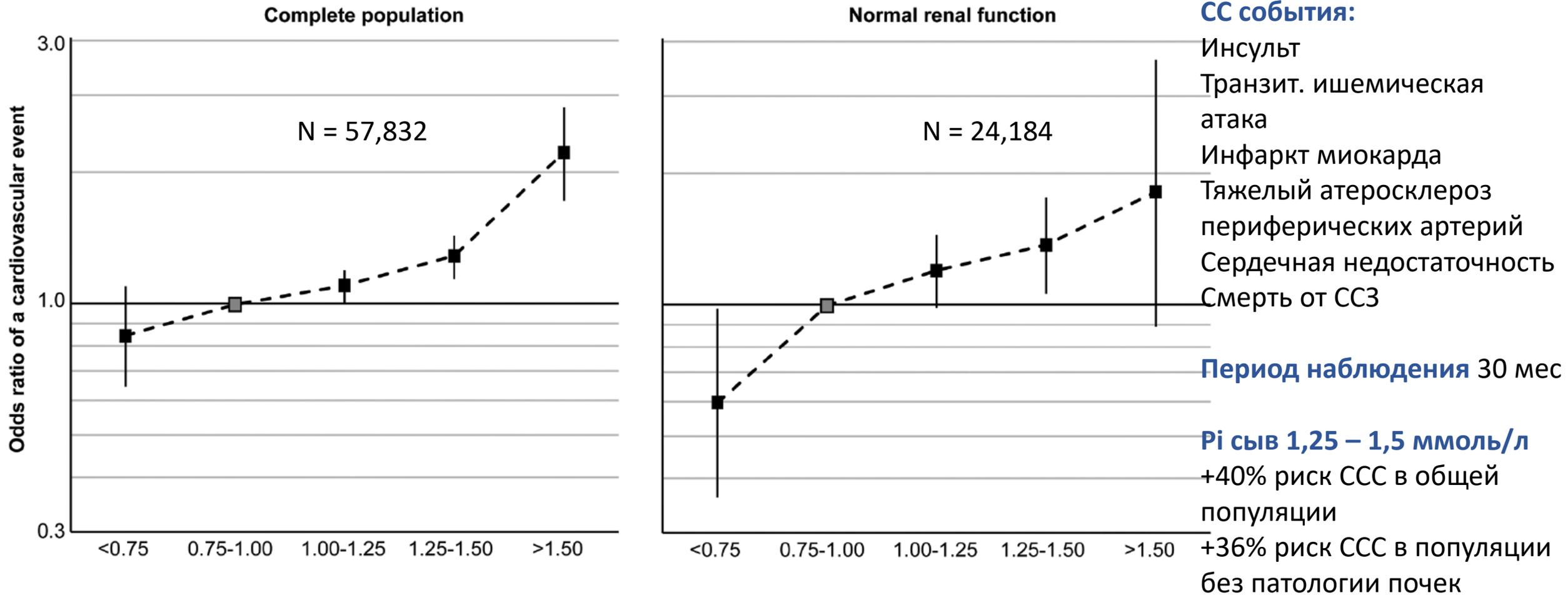
Н. Новгород, 28.04.2021

Токсические эффекты фосфата



- Сосудистая кальцификация
- Эндотелиальная дисфункция
- Гипертрофия миокарда ЛЖ
- Прогрессия ХБП
- ВГПТ
- Старение и цитотоксичность
- Саркопения
- Воспаление

Сывороточный фосфат как фактор риска сердечно-сосудистых событий в общей популяции и у пациентов без ХБП



Высокий уровень фосфора повышает риск смерти у пациентов с ХБП на додиализном этапе

- Метаанализ 5 проспективных когортных исследований с суммарным количеством **6,536 пациентов** с ХБП 3 и 4.
- Было показано, что каждый **1 мг/дл (0,323 ммоль/л)** повышения сывороточного фосфата увеличивает риск смерти на **23%**.
- Высокий сывороточный фосфат ассоциирован с достоверным повышением риска смерти от любых причин на **36%** по сравнению с нормальным уровнем

Sanguankeo A et al. ASN Kidney week San-Diego 2015, Abstract FR-PO899

Зависимость между уровнем фосфора сыворотки и неблагоприятными исходами (общая и ССЗ смертность) у больных на диализе и рекомендуемые уровни согласно национальным рекомендациям 2015 г

Уровень фосфора (ммоль/л)	Степень относительного риска %
> 1,77	+ 21
> 2,1	+ 54
> 2,4	+ 117
> 2,9	+ 179

Суммированные данные:

Naves-Díaz M et al, NDT 2011;26(6):1938-47

Chang JF et al, Medicine (Baltimore)

2014;93(18):e106

Rivara MB et al, JASN 2015;26(7):1671-81

Fukagawa M et al, Am J Kidney Dis.

2014;63(6):979-87

Целевыми значениями уровня фосфатов в крови пациентов с ХБП 3-5 является **нормальный** диапазон для данной лаборатории.

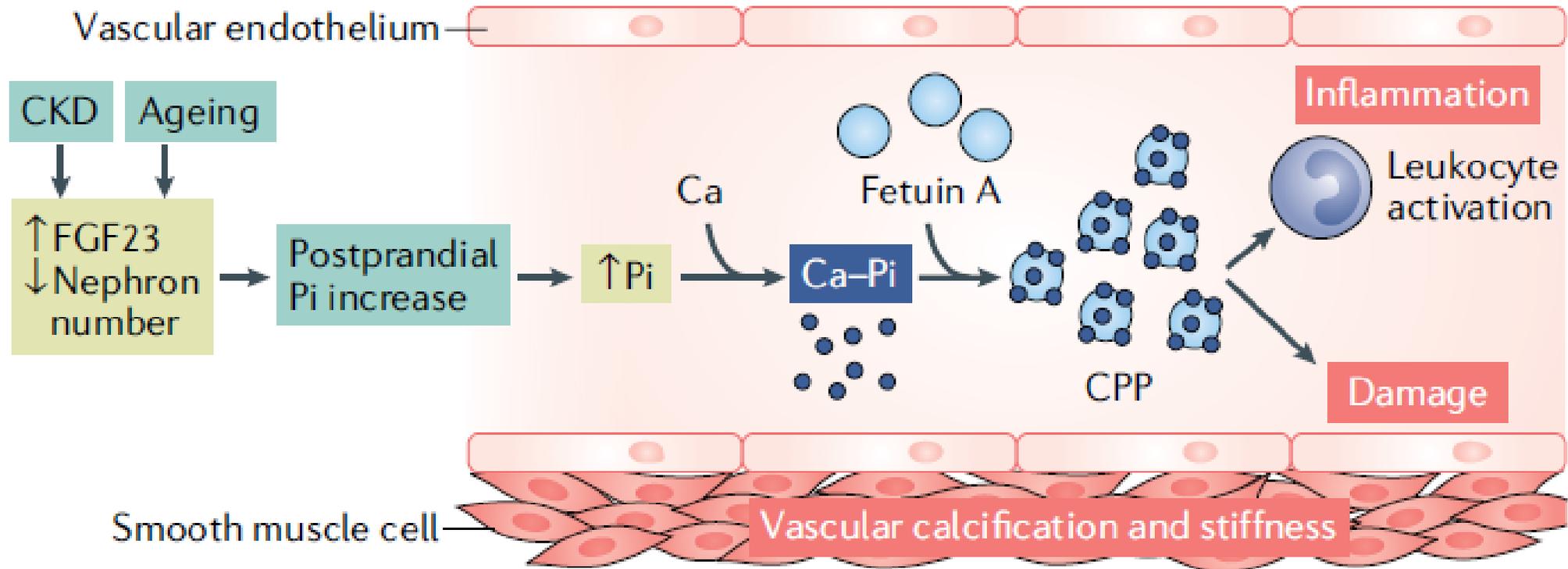
Более низкие уровни фосфатемии даже в пределах нормального диапазона связаны с меньшими рисками сердечно-сосудистых осложнений.

Следует стремиться к понижению уровня фосфатемии у каждого пациента с ХБП5D в диапазон нормальных значений для данной лаборатории.

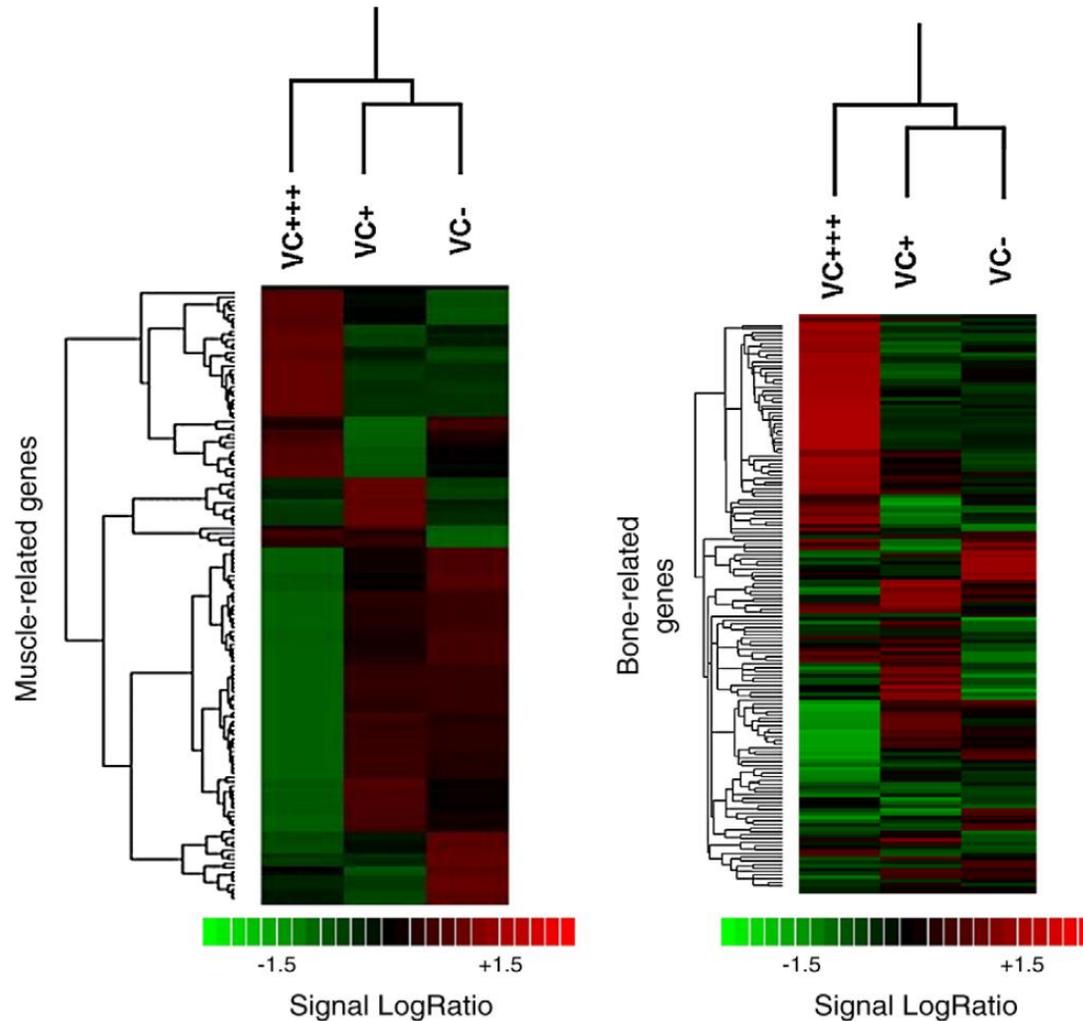
Целевым диапазоном фосфатемии для пациентов с ХБП 5D является **1,1-1,78 ммоль/л (3,5-5,5 мг/дл)**.

Приемлемой долей пациентов диализного центра, у которых обеспечен уровень фосфатемии в пределах целевого диапазона, является доля в 55% и выше

Кальций-фосфат-протеиновые частицы (СРР) инициируют воспаление и повреждение сосудов



Трансформация экспрессии генов ответственных за миоциты (слева) и остециты (справа) в ткани аорты в зависимости от кальцификации на фоне различного потребления фосфатов



Дисрегуляция обнаружена в 53 генах. Она прогрессировала по мере повышения потребления фосфора и его уровня в сыворотке

2 важных мышечных гена были репрессированы:

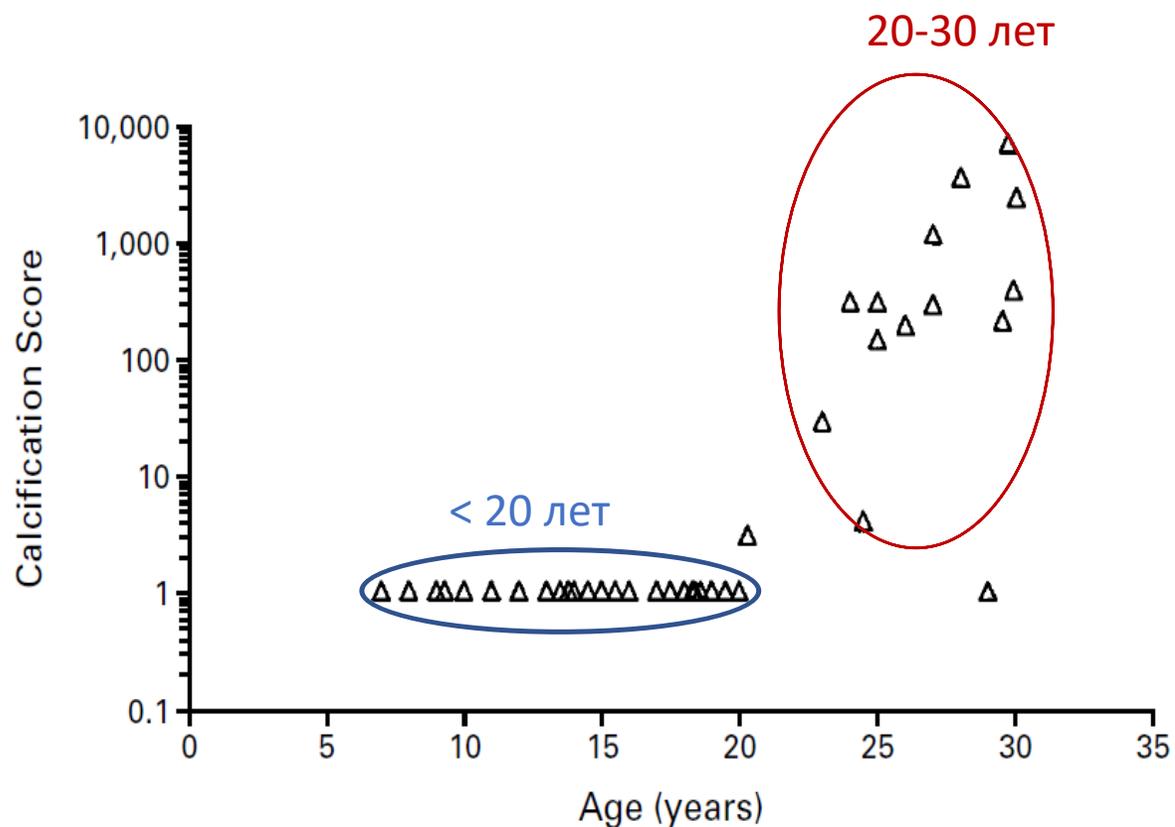
- Тропомиозин 1
- Эластин

Что подтверждает потерю мышечного фенотипа

SFRP (frizzled related protein) 1, 2 и 4 были гиперэкспрессированы (ингибиторы Wnt сигнального пути)

Катепсин К – коллагеназа остеокластов – гиперэкспрессирована

Кальцификация коронарных артерий (ККА) распространена и прогрессирует у молодых пациентов на программном гемодиализе



ККА исследовалась у 39 молодых пациентов с ТХБП Находившихся на ПГД (возраст от 7 до 30 лет) и у 60 здоровых субъектов в возрасте от 20 до 30 лет

У 23 пациентов в возрасте до 20 лет ККА не была обнаружена

ККА была обнаружена у 14 из 16 пациентов в возрасте от 20 до 30 лет (средний индекс 297) – 88%

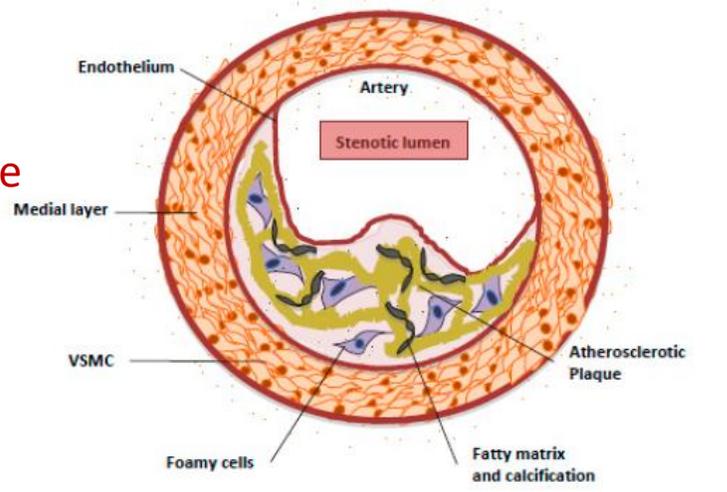
Только у 3 из 60 здоровых субъектов была ККА – 5%

Пациенты с ККА находились на диализе дольше (14 ± 5 vs. 4 ± 4 лет, $P < 0.001$), и имели более высокие Средние значения сывороточных P_i , $Ca \times P_i$, и потребления Ca

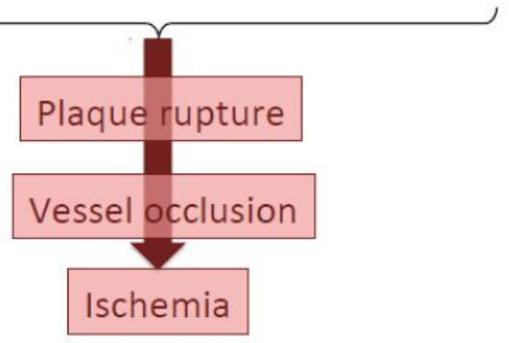
10 пациентов с ККА повторно подвергались КТ сканированию, и индекс кальцификации удвоился ($P=0.02$) в течение периода 20 ± 3 месяца.

Два типа сосудистой кальцификации

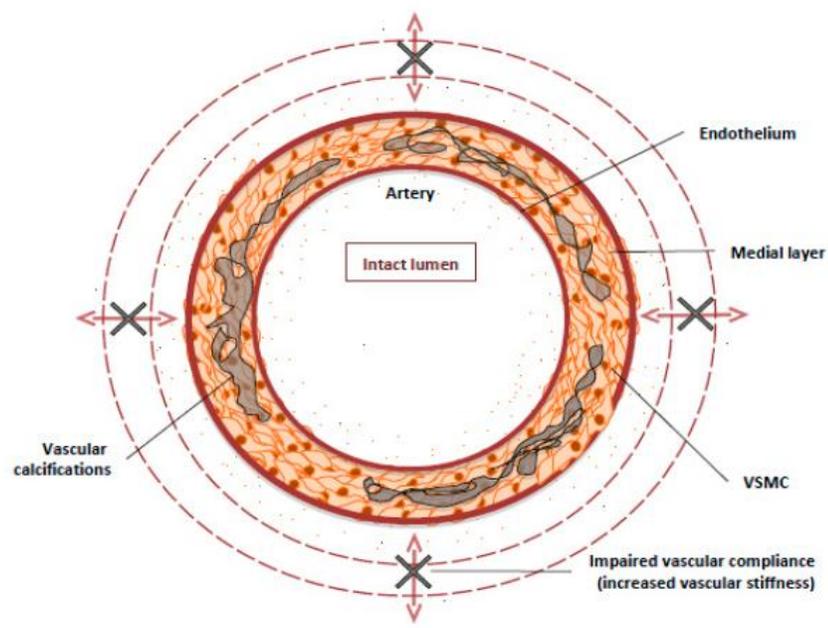
Intimal calcification



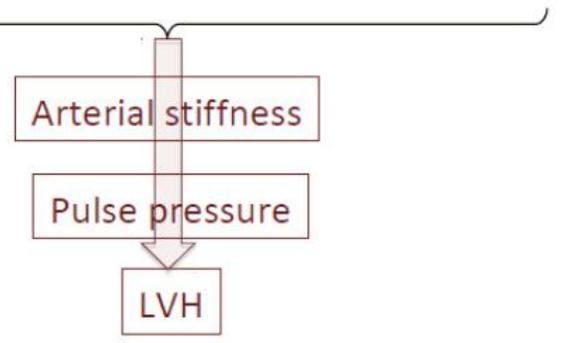
Патогенетические факторы:
 oxLDL
 TNF α
 TGF β
 IL1, IL6
 Macrophagic infiltration



Medial calcification



Патогенетические факторы:
 Infl. cytokines
 $\uparrow\uparrow$ Pi, Ca \times Pi
 AH
 \uparrow Cbfa (RANX2)
 \downarrow Fetuin A



Fukuda, D.; Aikawa, M. *Circulation* 2010, 122:2005–2008; Huvneers S et al. *Circ. Res.* 2015, 116, 895–908; Cozzolino M et al. *Toxins* 2019, 11:213-226

Суммирование патогенетических механизмов кардиоваскулярного действия гиперфосатемии

• **Артериальная гипертензия**

- Активация симпатической НС
- Повреждение продукции NO эндотелием
- Повышение продукции эндотелина 1 (через увеличение экспрессии ECE-1)
- Понижение экспрессии α -Клото в почках
- Ускорение прогрессии склероза паренхимы почек

• **Сосудистая кальцификация**

- Повышение активности pit-1
- Регуляция остеогенной трансформации ГМКС
- Активация воспаления
- Снижение синтеза фетуина А
- Усиление оксидативного стресса

• **Кальцификация клапанов сердца**

- Активация NF-kB-AKT/ERK сигнального пути
- Повышение активности pit-1

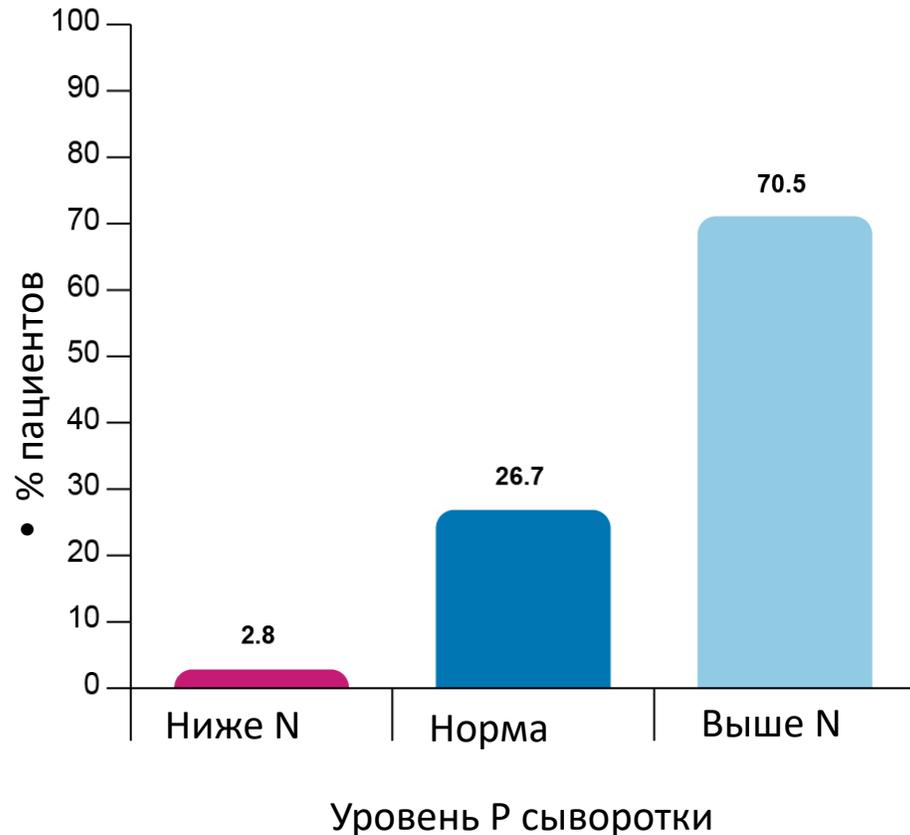
• **Атеросклероз**

- Снижение эндотелиальной синтазы NO и повышение кислородных радикалов
- Повышение FGF23 и снижение α -Клото
- Апоптоз эндотелия
- FGF23 опосредованная гиперлипидемия
- Снижение поглощения макрофагами перекисных липидов, промотируемое кальцитриолом

• **ГЛМЖ и ФЖ**

- Са-зависимая гипертрофия кардиомиоцитов
- FGF23-индуцированный оксидативный стресс и активация РААС

Ограниченное число пациентов на программном гемодиализе достигают адекватного контроля уровня фосфатов ¹⁻³



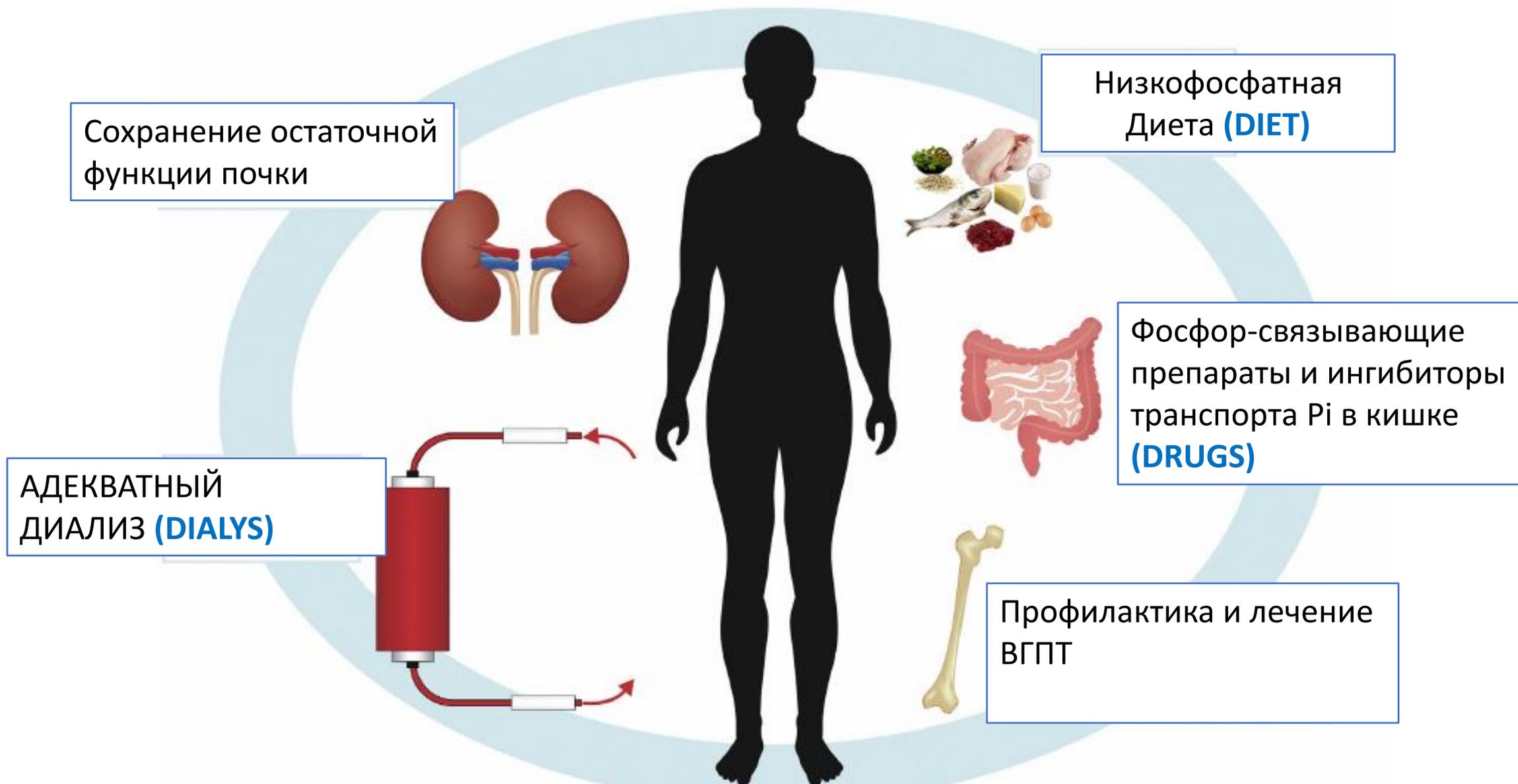
По данным 3-х годичного исследования COSMOS, в котором участвовали 20 европейских стран и охватившем популяцию в 6 797 пациентов на ПГД (4 500 включено исходно и 2 297 введено взамен выбывавших из исследования), только 26,7% пациентов имели уровень фосфора в пределах нормальных значений (2,8-4,5 мг/дл или 0,9 - 1,45 ммоль/л), несмотря на то, что 86% получали ФСП¹.

В базе данных DOPPS за 2017г у 35% пациентов на программном гемодиализе из 8 722 уровень фосфора был > 5,5 мг/дл (1,78 ммоль/л), который является верхней допустимой границей, согласно рекомендациям KDOQI ^{2,3}

1. Fernández-Martín JL et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1542–51. 2. US-DOPPS Practice Monitor. <http://www.dopps.org/dpm/> (accessed February 2018).

3. KDOQI guidelines. Available from: http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/guide4.htm (accessed February 2018).

Современная 3-D концепция снижения уровня фосфора у пациентов на ГД



Концепция 3 D – терапии основа профилактики и лечения гиперфосфатемии

Успешный контроль над гиперфосфатемией у больных ХБП возможен только при сочетании всех компонентов 3D терапии:

1. Гипофосфатная **диета**
2. Адекватная **диализная терапия**
3. **ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА**
4. Обязательное **обучение пациентов** и достижение **высокой приверженности** назначенной терапии

Фосфат-связывающие препараты (ФСР)

Группа	Название
Не содержащие Са	Севеламера гидрохлорид Севеламера карбонат
	Комплекс βжелеза (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала
	Лантана карбонат
	Гидроокись алюминия
	Магния карбонат
Са-содержащие	Карбонат кальция
	Кальция ацетат
	Кальция ацетат/магния карбонат

COSMOS: прием ФСП уменьшает смертность пациентов на ПГД

- Европейское мультицентровое открытое наблюдательное проспективное исследование пациентов на программном гемодиализе:¹



Включено 6,297 пациентов



В исследовании приняли участие 227 диализных центров в 20 странах

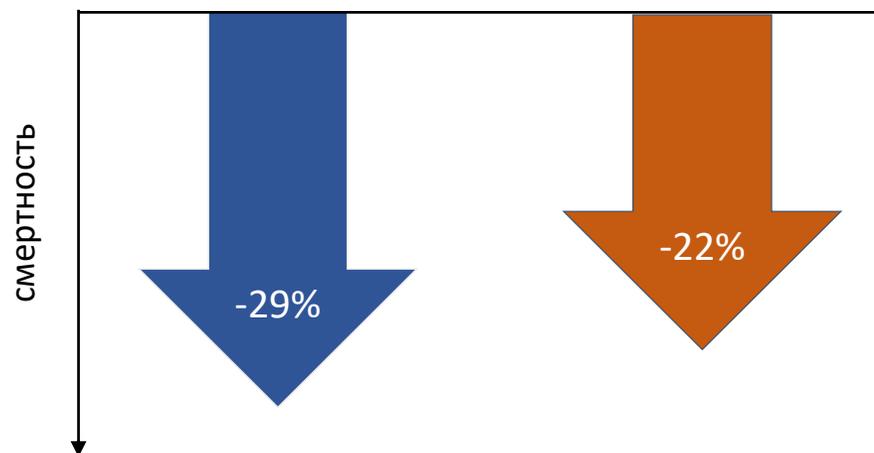


Группы: 5,356 пациентов принимавших ФСП и 941 – не принимавших ФСП.
Время наблюдения – 3 года

Многофакторный анализ риска смерти у пациентов получающих ФСП и не получающих ФСП

Риск смерти от любых причин

Риск СС смерти

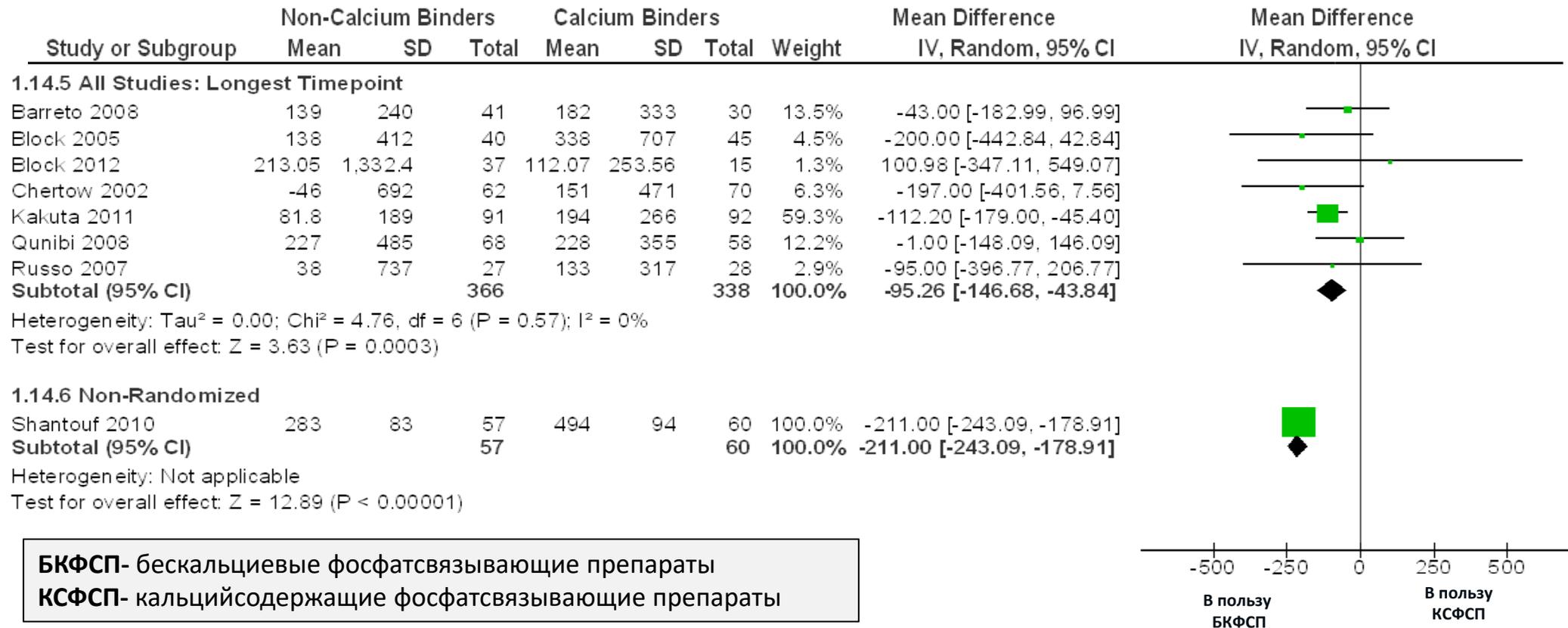


Статистическая достоверность сохранялась после непараметрического статанализа

1. Cannata-Andía JB, et al. *Kidney Int.* 2013;84(5):998–1008.
2. Fernández-Martín JL, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(9):1542–1551.

Снижение уровня фосфата сыворотки у пациентов с исходным показателем > 1,68 ммоль/л ассоциировалась с повышением выживаемости I²

Независимый мета-анализ 18 исследований: 4622 пациента с ХБП на диализе. Результаты изменения коронарной кальцификации в зависимости от приема Са-ФСП и без Са-ФСП (шкала Агатстона)



Разница изменения индекса кальцификации от исходного уровня между группами: -95.26 (95% CI: -146.68 -- -43.84)

БОЛЕЕ ЖЕСТКИЙ КОНТРОЛЬ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ ОБЕСПЕЧИВАЕТ СНИЖЕНИЕ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ
12-МЕС ИССЛЕДОВАНИЕ (EPISODE,
jRCTs051180048)

ДИЗАЙН 2 уровня:

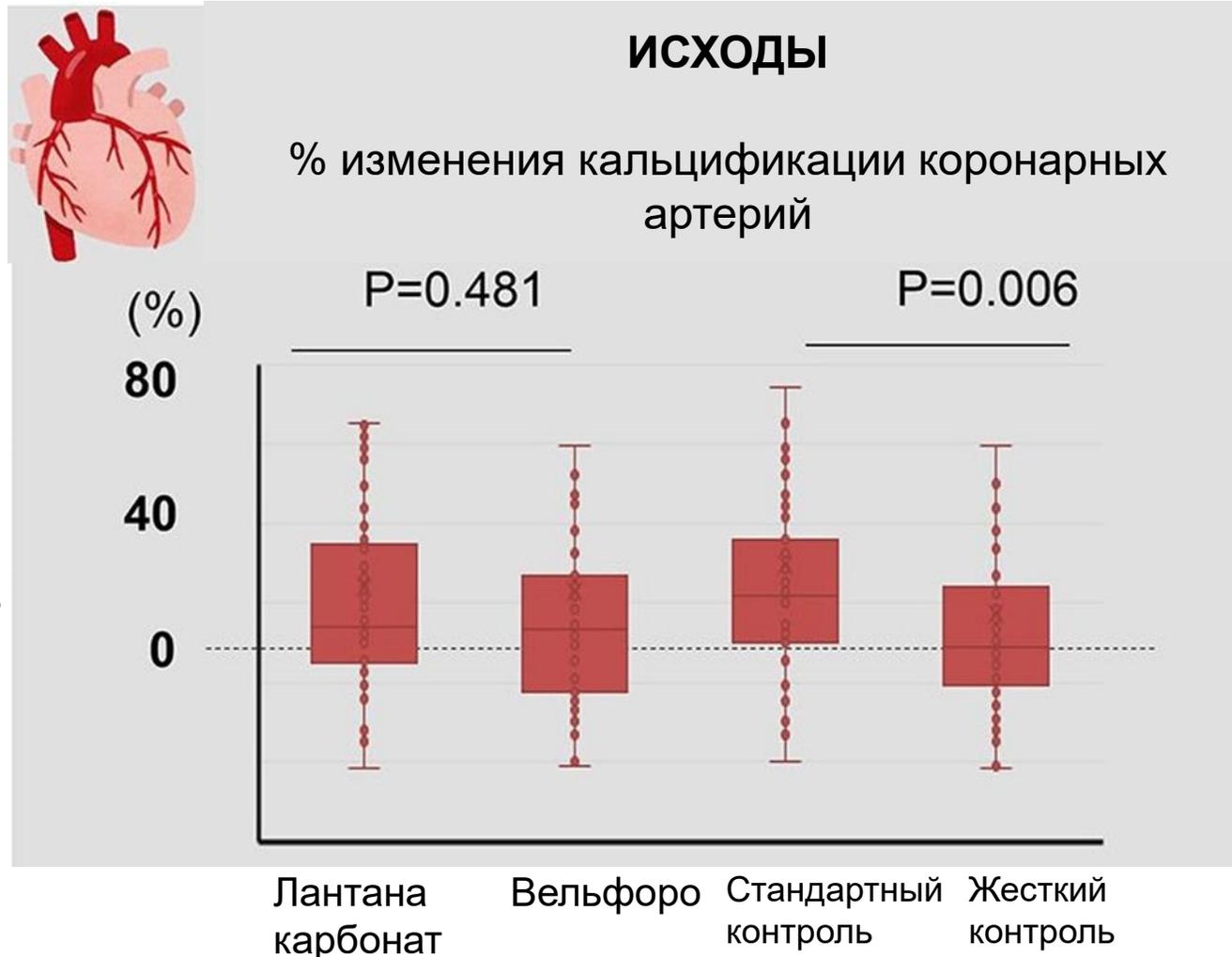
1. Лантана карбонат (n=62) Vs Вельфоро (n=53)

2. Стандартный контроль 5,0-6,0 мг/дл (n=57)
Vs Жесткий контроль 3,5-4,5 мг/дл (n=58)

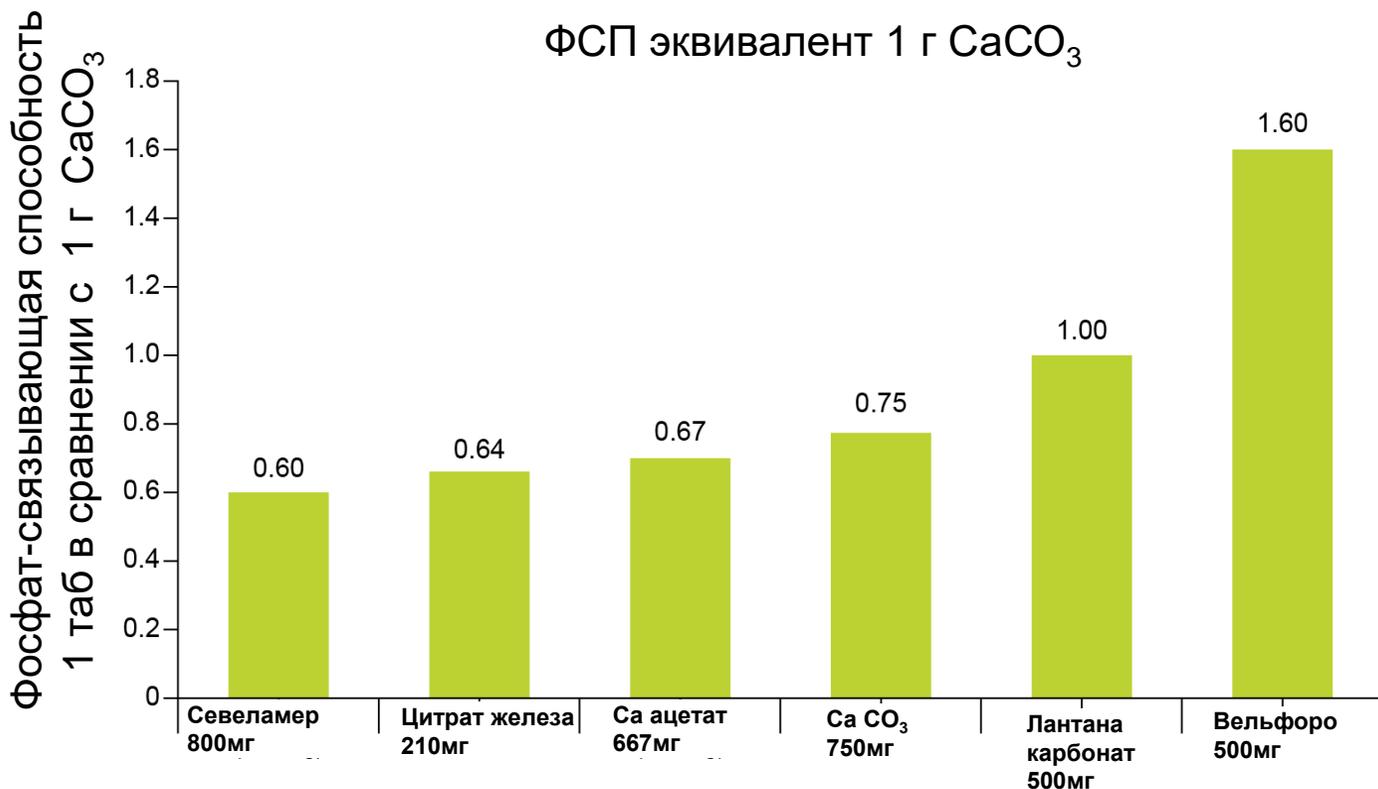
Степень изменения СК между группами лантана карбоната и Вельфоро достоверно не различалась

Достоверно большее снижение СК отмечено при жестком контроле гиперфосфатемии

Эффект более выражен в возрастной группе 65-74 г в сравнении с 20-64 г.



ВЕЛЬФОРО ОБЛАДАЕТ БОЛЕЕ ВЫСОКОЙ ФОСФОР-СВЯЗЫВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТЬЮ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ФСП



На 62% ниже нагрузка таблетками в сравнительном годовом исследовании Вельфоро vs севеламер²

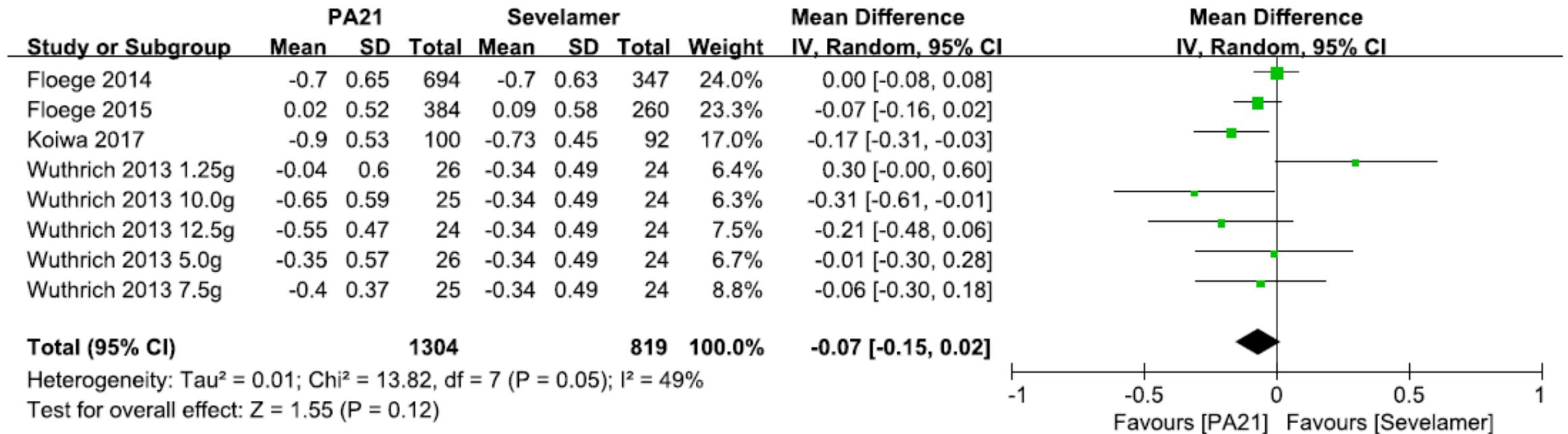
На 2 000 меньше таблеток ФСП в течение года приняли пациенты, получавшие Вельфоро в сравнении с получавшими севеламера карбонат^{2,3}

На 59% снизилась нагрузка таблетками после переключения пациентов с севеламера на Вельфоро в течение 4-6 мес. в исследовании реальной клинической практики⁴

1. Gutekunst L. *J Ren Nutr* 2016;26(4):209–18.
2. Floege J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1037–46.
3. Floege J et al. *Kidney Int* 2014;86:638–47.
4. Coyne D et al. *Clin Nephrol* 2017;2:59–67.

Мета-анализ рандомизированных сравнительных исследований Вельфоро и севеламера

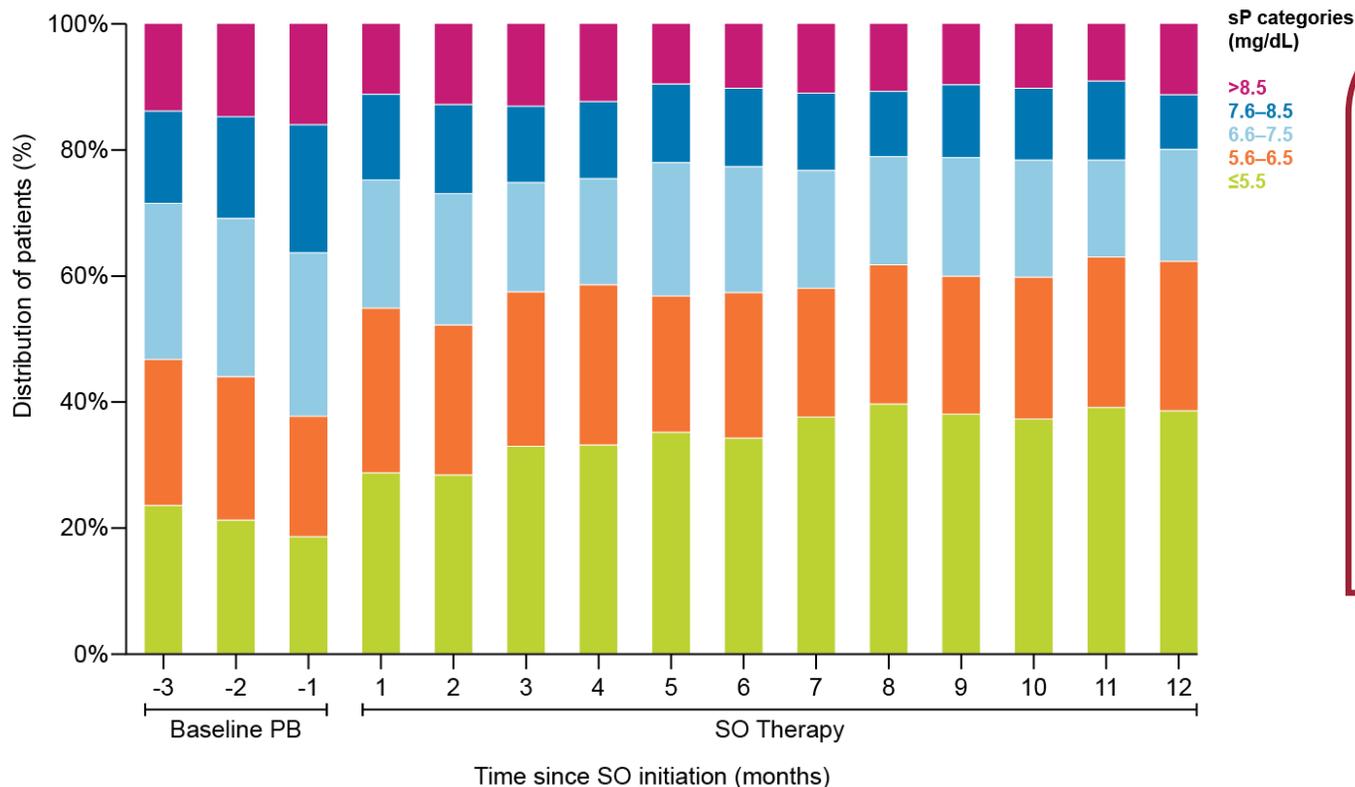
- Включено 4 исследования проводившихся с 2013 по 2017гг



Заключение: на терапии Вельфоро степень снижения Р была более выраженной, требовалось в 2 раза меньшее количество таблеток, общее количество НЯ и количество НЯ со стороны ЖКТ было достоверно меньше.

ДОСТОВЕРНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ФОСФОРА СЫВОРОТКИ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ СНИЖЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НАГРУЗКИ ФСП ПРИ ПЕРЕКЛЮЧЕНИИ НА ВЕЛЬФОРО

	Mean PB pills/day														
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



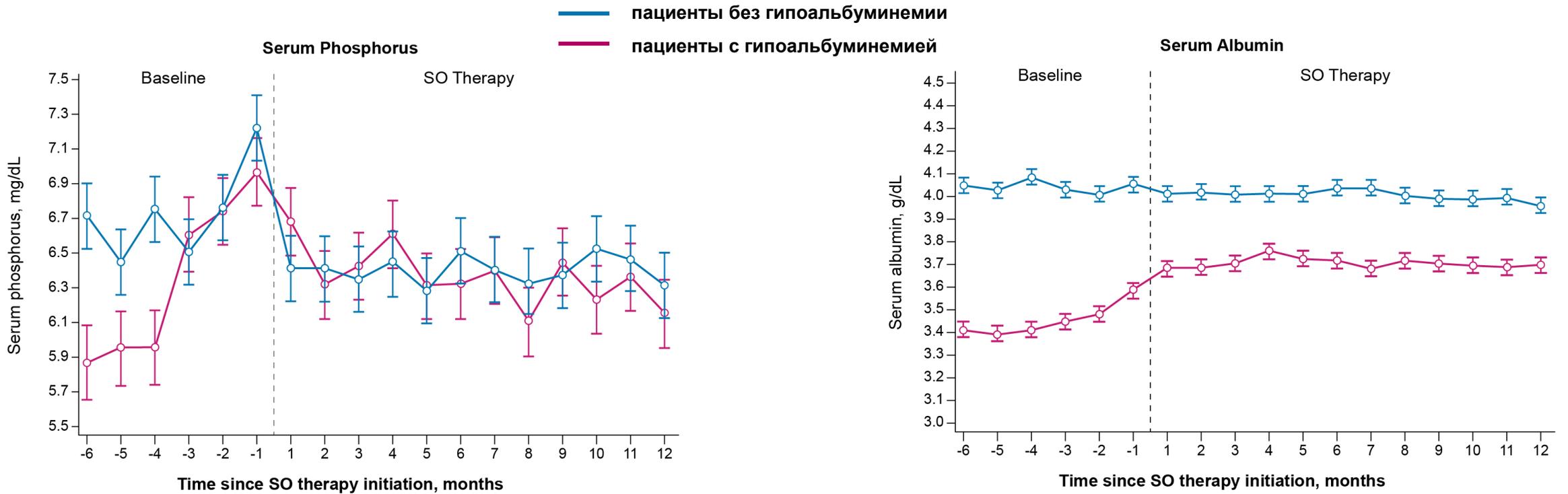
На 113% возросло количество пациентов, достигших целевого уровня фосфора сыворотки

На ≥49% уменьшилось количество потребляемых таблеток за месяц

Одногодичное ретроспективное когортное исследование 530 пациентов на ПГД получавших различные ФСП и переключившихся на Вельфоро в режиме 3 раза в неделю.

ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕШЕДШИЕ НА ТЕРАПИЮ ВЕЛЬФОРО ПОЛУЧИЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ УВЕЛИЧИТЬ ПОТРЕБЛЕНИЕ БЕЛКА И ПОВЫСИТЬ УРОВЕНЬ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ^{1,2}

Изменение уровня альбумина сыворотки и фосфора после переключения на Вельфоро в группах с нормоальбуминемией и гипоальбуминемией



1. Eriguchi R et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:1109–17. 2. Kalantar-Zadeh K et al. BMC Nephrol. 2019;20(1):396.

ПАЦИЕНТЫ ИЗ ГРУППЫ ВЕЛЬФОРО ДОСТОВЕРНО РЕЖЕ НУЖДАЛИСЬ В ГОСПИТАЛИЗАЦИЯХ ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ ДРУГИХ ФСП

На 35.6%
меньше
госпитализаций
на 100
пациенто/лет

Incidence rate (per PY)		Incidence rate ratio [95% CI]	Incidence rate difference [95% CI]	P
Hospitalisations - crude				
mSO	1.29	0.82 [0.68, 1]	-0.274 [-0.66, -0.13]	0.047
dSO	1.56			
Hospitalisations – adjusted*				
mSO	1.08	0.7 [0.58, 0.96]	-0.356 [-0.81, -0.14]	0.024
dSO	1.44			

Взаимодействие Вельфоро с другими препаратами

Препараты, которые могут применяться одновременно с Вельфоро

Кальцитриол

Ципрофлоксацин

Дигоксин

Омепразол

Хинидин

Варфарин

Цинакальцет

Статины

Мочегонные:

фуросемид

гипотиазид

Гипотензивные:

Эналаприл

Лозартан

Метопролол

Нифедипин

Препараты, которые должны приниматься отдельно от Вельфоро

Доксициклин

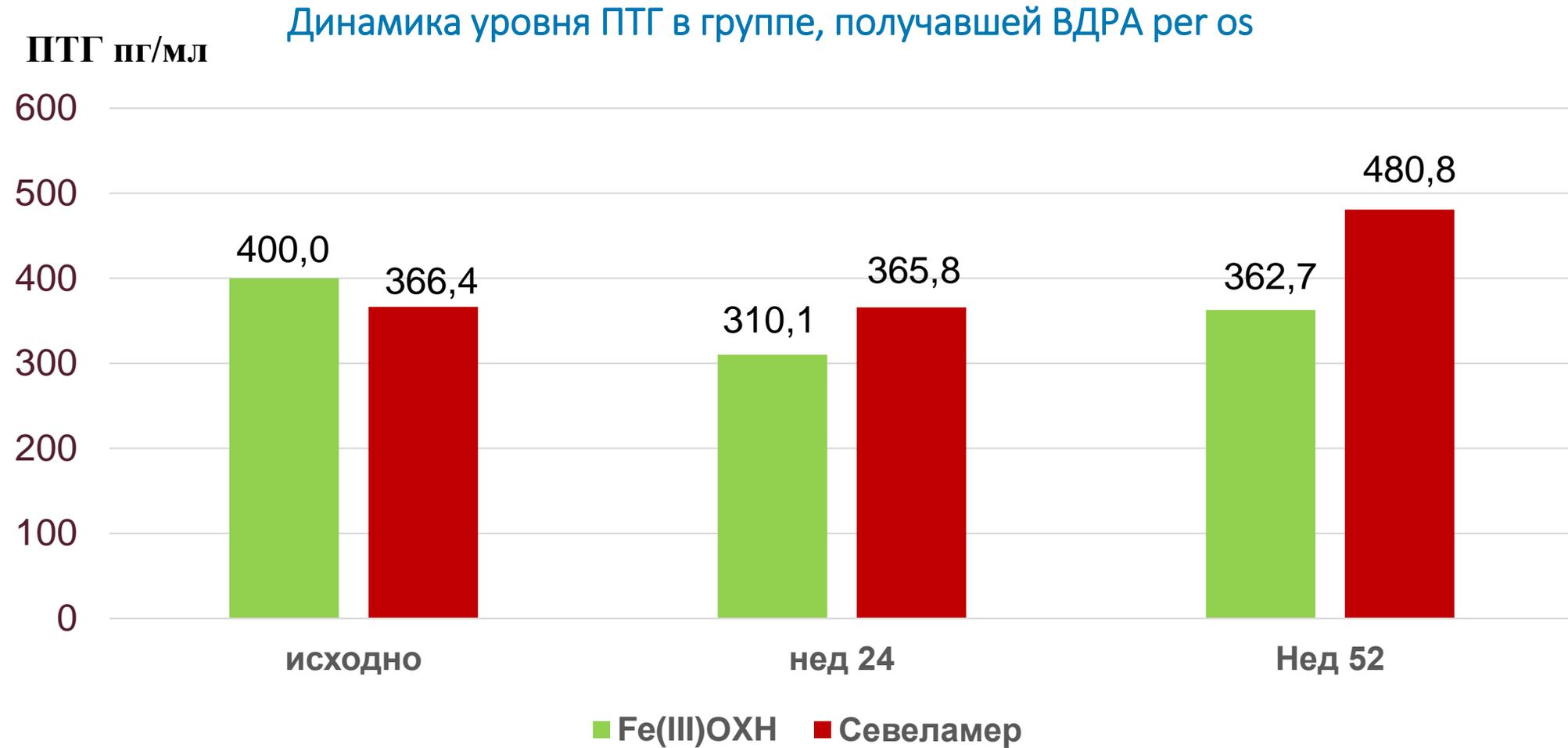
За 1 час до приема Вельфоро

Препараты, которые не могут назначаться вместе с Вельфоро

L- тироксин

Возможно взаимодействие

ВЕЛЬФОРО® НЕ ВЗАИМОДЕЙСТВУЕТ С ПРЕПАРАТАМИ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ВИТАМИНА D



Терапия Вельфоро может вызывать ограниченное количество ЖК проблем, у части пациентов диарея возникает на начальном этапе после назначения и в дальнейшем исчезает без специального лечения

	Начало (неделя 0–24)		Продолжительный период	
	Вельфоро (n=707)	Севеламер (n=348)	Вельфоро (n=391)	Севеламер (n=267)
Любые ЖК симптомы	42.1%	33.6%	25.6%	19.1%
Диарея	20.1%	7.5%	8.2%	5.6%
Окрашенный стул	15.4%	0.3%	0.8%	0.4%
Тошнота	7.2%	11.2%	5.9%	4.1%
Рвота	4.4%	5.5%	3.6%	4.5%
Запор	3.8%	7.2%	2.6%	1.9%

Только 11% пациентов отмечали диарею в начале терапии Вельфоро в исследовании реальной клинической практики VERIFIE³

Диарея часто характеризуется как «слабый» и «мягкий» стул и в 69% случаев носит невыраженный характер, по сравнению с 58% при назначении севеламера.

- 1. Floege J et al. *Kidney Int* 2014;86:638–47. 2. Floege J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1037–46. 3. Fouque D et al. Abstract presented at ERA-EDTA 2018.

ВЕЛЬФОРО ОБЕСПЕЧИВАЕТ ПРОСТОЙ И УДОБНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ¹

Стартовая доза – 3 таб/сут распределяется между приемами пищи. Для уменьшения риска диареи на начальном этапе терапии следует начинать с 1/2т 3 раза, повышая дозу на 1/2-1 таб в неделю



завтрак



обед



ужин

Титрация дозы Вельфоро осуществляется каждые 2-4 недели в зависимости от достигнутого уровня фосфора

1. Sucroferric oxyhydroxide Summary of Product Characteristics. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3532> (accessed April 2018).

В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДОЗА ВЕЛЬФОРО МОЖЕТ БЫТЬ ДАЖЕ НИЖЕ, ЧЕМ В РКИ III ФАЗЫ

Средняя доза Вельфоро в день

РКИ III фазы²

Поддерживающий период (неделя 12–24)



3.6 таб/сут

VERIFIE исследование реальной практики (24-месячный анализ)³

Baseline



2.1 таб/сут

Поддерживающая фаза (последняя документированная доза)



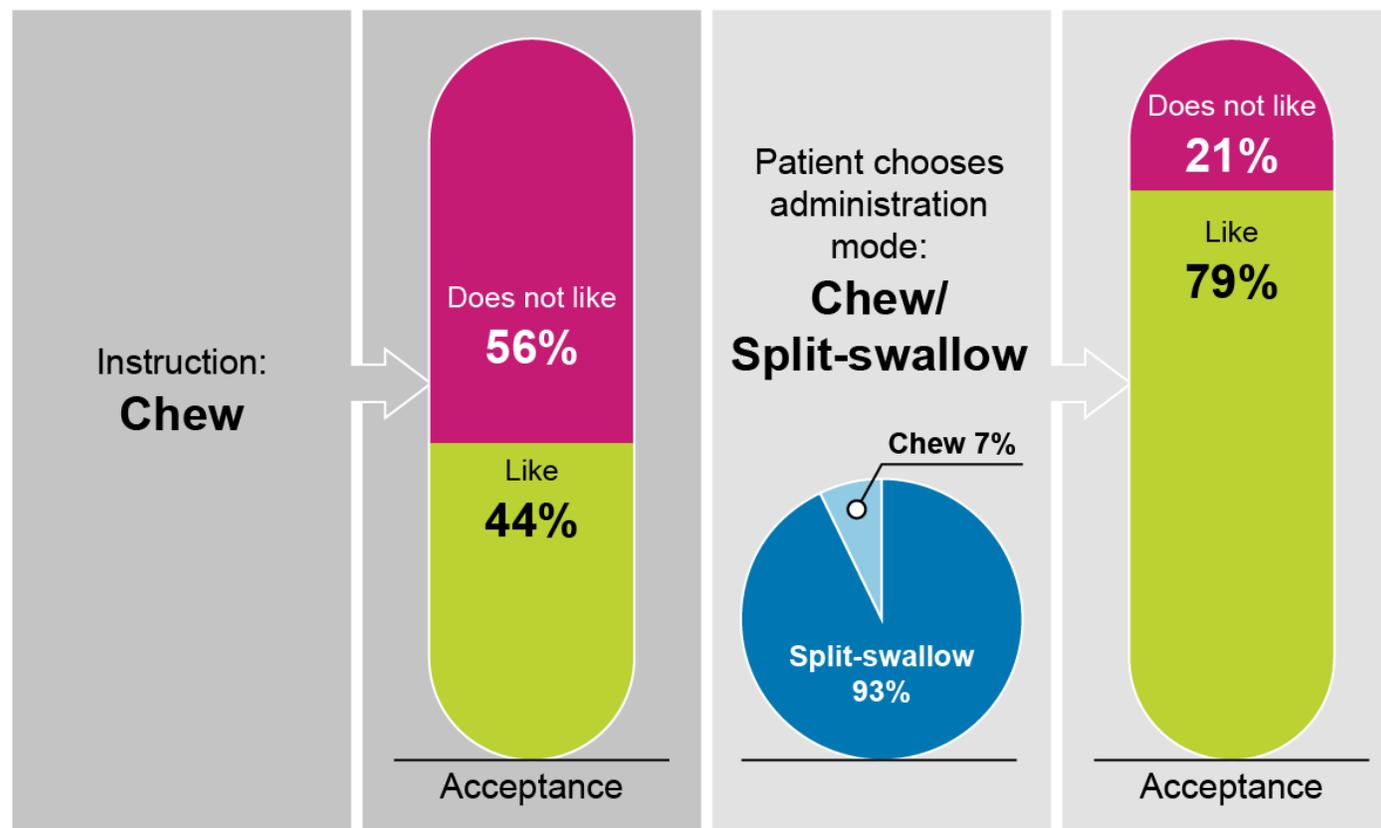
2.4 таб/сут

1. *Sucroferric oxyhydroxide Summary of Product Characteristics*. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3532> (accessed April 2018).

2 Floege J et al. *Kidney Int* 2014;86:638–47.

3. Ketteler M et al. Poster presented at Kidney Week 2018.

ИЗМЕНЕНИЕ ВАРИАНТА ПРИЕМА ВЕЛЬФОРО МОЖЕТ УЛУЧШИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ



- Использование Вельфоро позволило улучшить приверженность к лечению
- 93% пациентов выбрали вариант приема в растворе
- 100% пациентов успешно контролировали уровень фосфора только с одним ФСР

пациенты были проинформированы о возможности разного приема препарата (раствор/жевание). 89% выбрало вариант приема в растворе, 11% - в виде жевательной таблетки, что улучшило приверженность с 44,7% до 78%

ВЕЛЬФОРО ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ ФСП, ПОЗВОЛЯЮЩИМ КОНТРОЛИРОВАТЬ УРОВЕНЬ ФОСФАТА СЫВОРОТКИ, ИСПОЛЬЗУЯ МЕНЬШЕЕ КОЛИЧЕСТВО ТАБЛЕТОК И ПОВЫШАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

Клиническая эффективность



Вельфоро обладает наибольшей фосфор-связывающей емкостью

В РКИ Вельфоро не менее эффективен, чем севеламер, но требует меньшей лекарственной нагрузки

В условиях реальной клинической практики Вельфоро снижает частоту госпитализаций, способствует повышению уровня альбумина и качества жизни

Безопасность и переносимость



В целом Вельфоро хорошо переносится

Диарея может возникать в начале лечения, но носит легкий и транзиторный характер

Абсорбция железа незначительна и не влияет на уровень гемоглобина

Приверженность терапии



Низкая лекарственная нагрузка повышает приверженность терапии

Вельфоро позволяет сбалансировать потребление белка

Простая удобная дозировка