Первичная роль гиперфосфатеми и в развитии МКН и сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.

Е.Н. Соловьянова

к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики

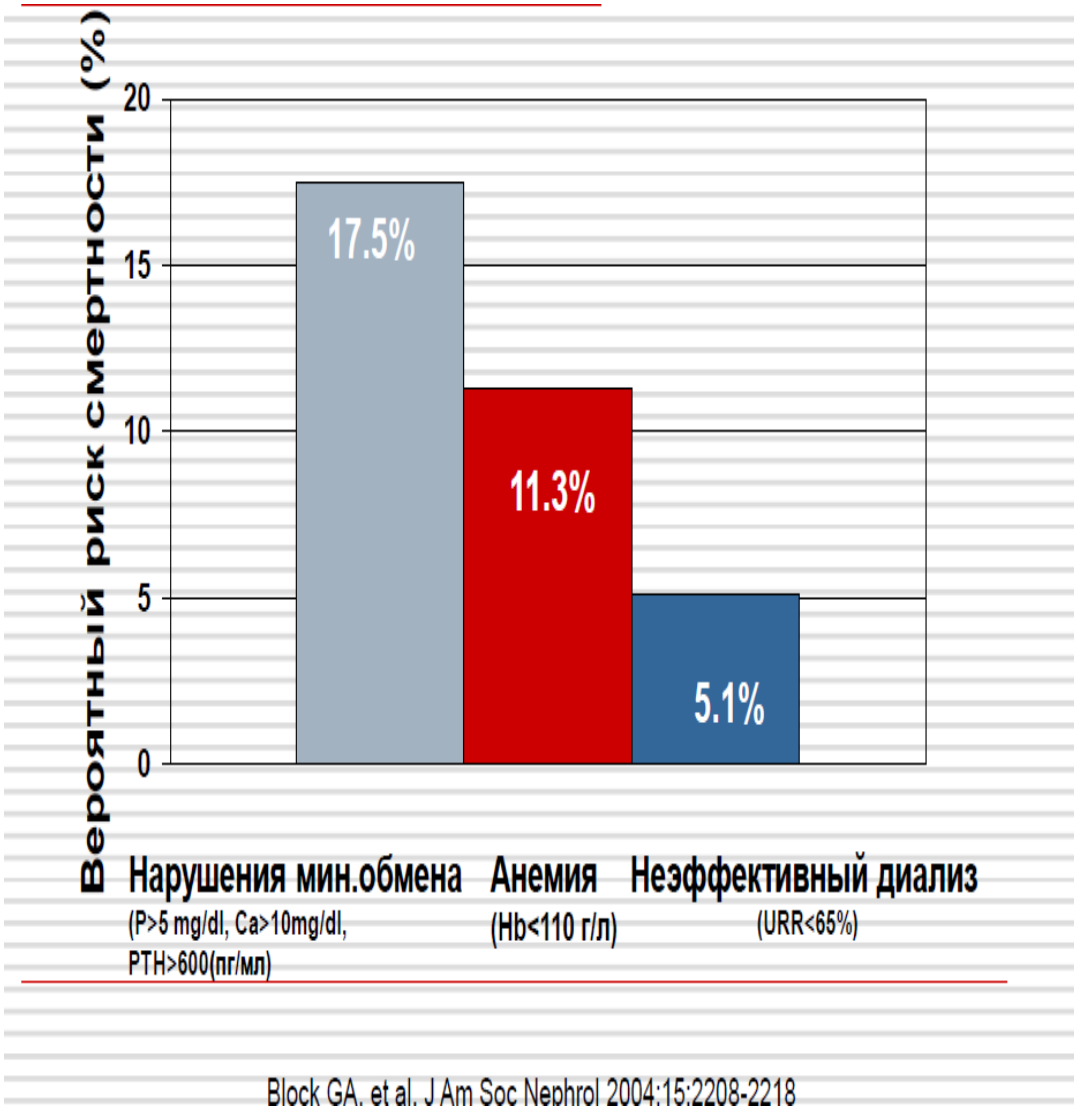
им. В.Г. Вогралика «ПИМУ»

Н. Новгород, 24.04.2019г.

Факторы риска смерти от различных причин у больных ХБП 5д

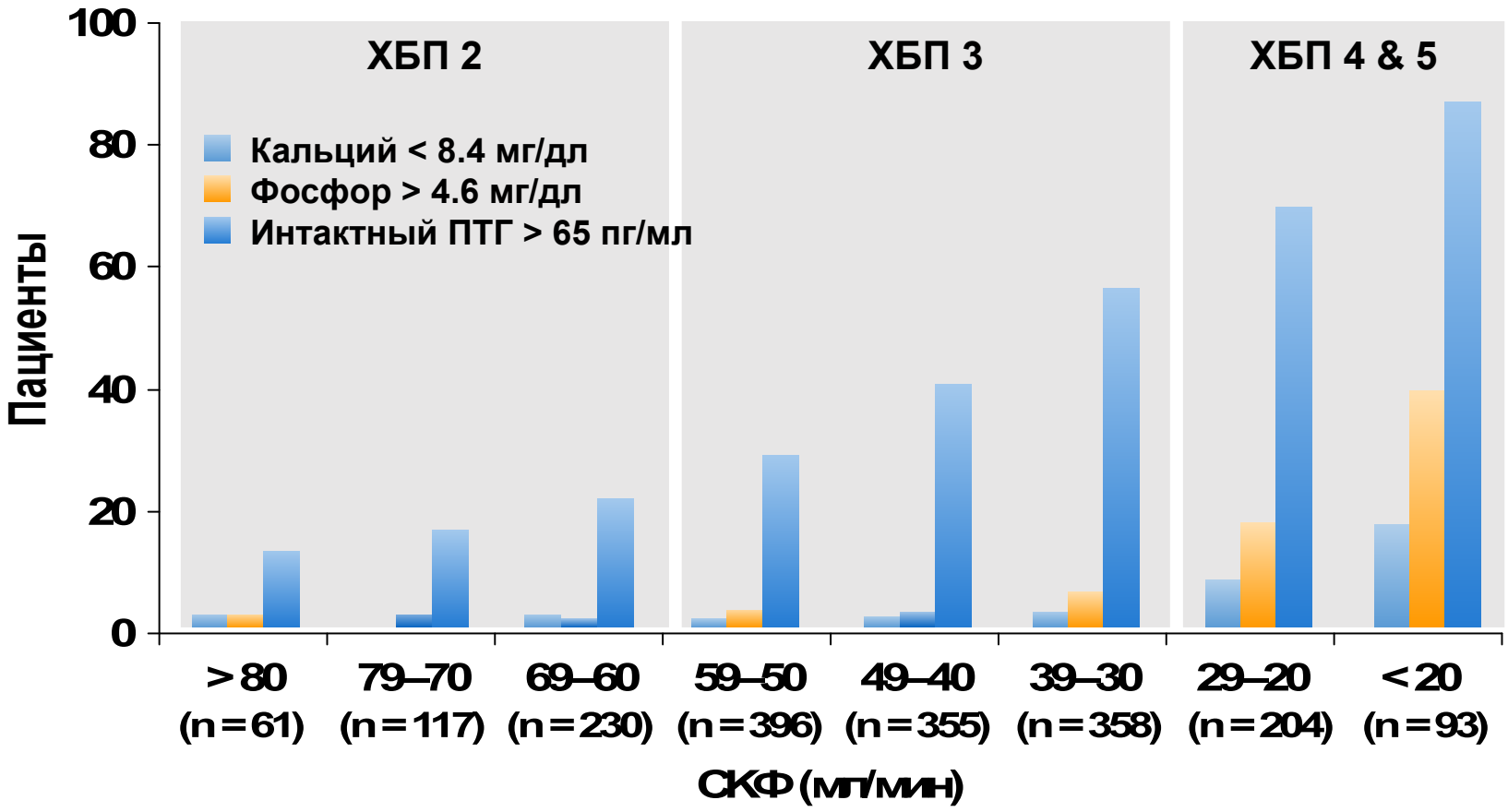
- 17.5% нарушения минерального метаболизма,
- (Phosphorus > 5.0 mg/dl, Calcium > 10 mg/dl, iPTH > 600 pg/ml)
- 11.3% анемия (Нв < 11 g/dl)
- 5.1% неэффективный диализ(URR < 65%)

Вывод: снижение смертности больных ХБП можно достичь контролем за минеральными нарушениями



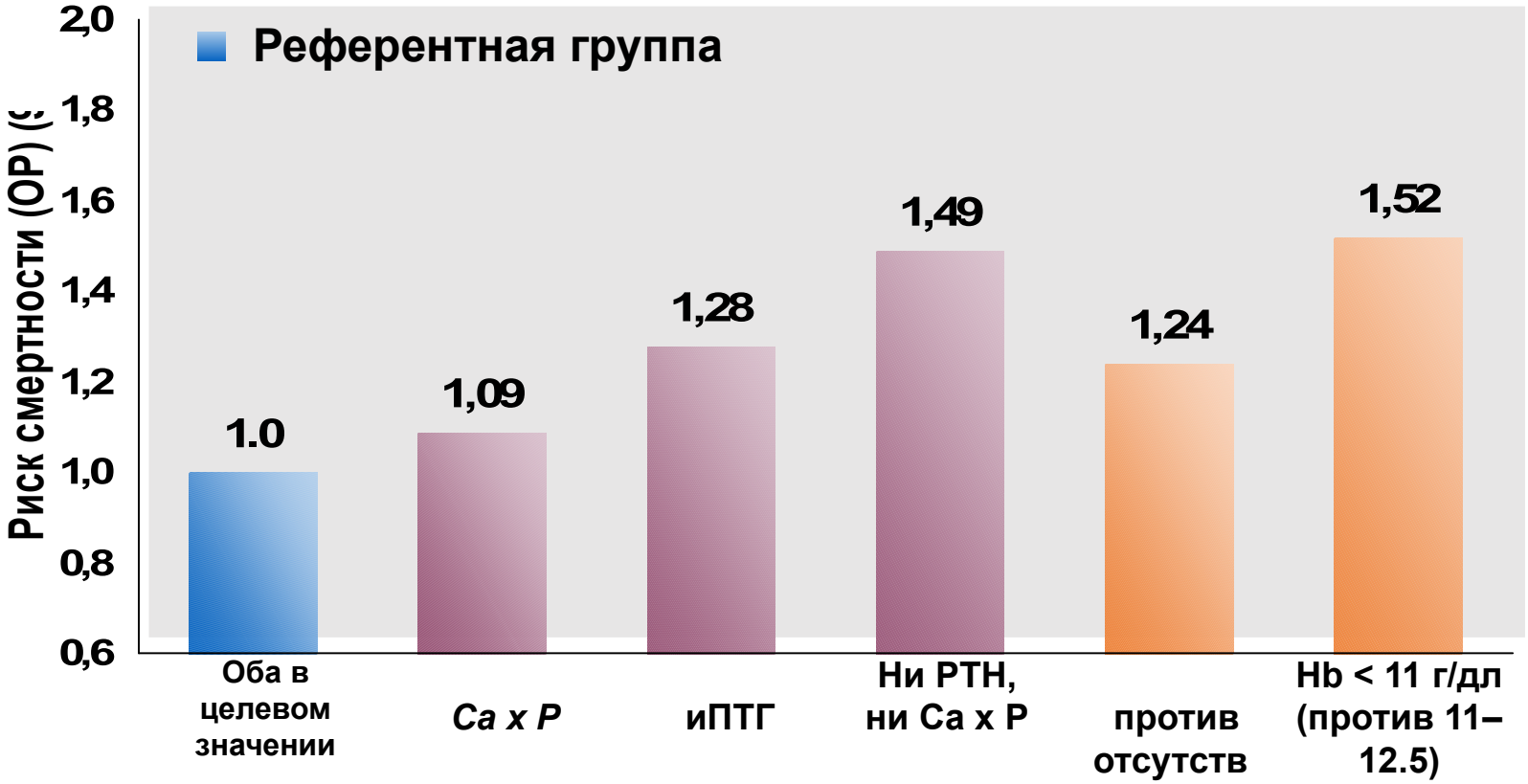
Block GA. et al. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208-2218

Распространенность лабораторных отклонений ПТГ, кальция и фосфора при нарушении функции почек



Adapted from Levin A, et al. *Kidney Int.* 2007;71:31-38.

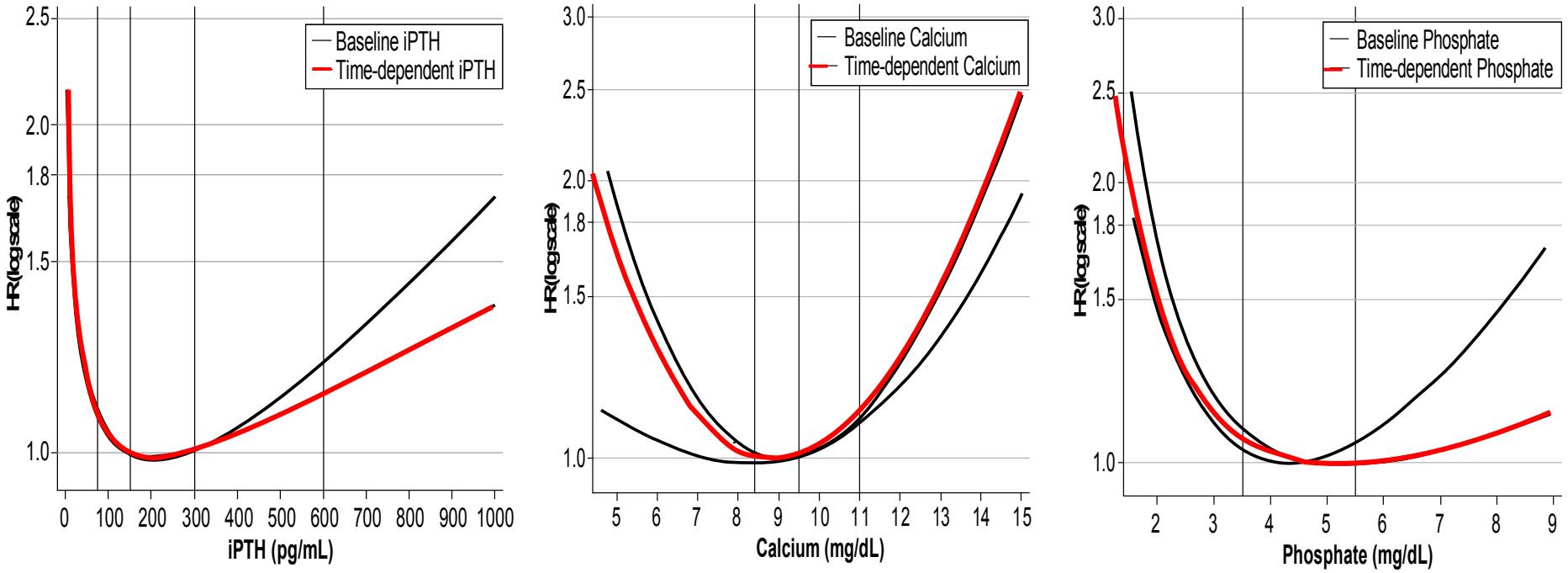
Риски, связанные с нарушением обмена минеральных веществ при ХБП по сравнению с другими известными факторами риска



Референтная группа
(N = 35,570)

Block G, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:474A. Poster SA-PO801 and poster. © 2003 by Dr Geoffrey Block, Denver Nephrologists.

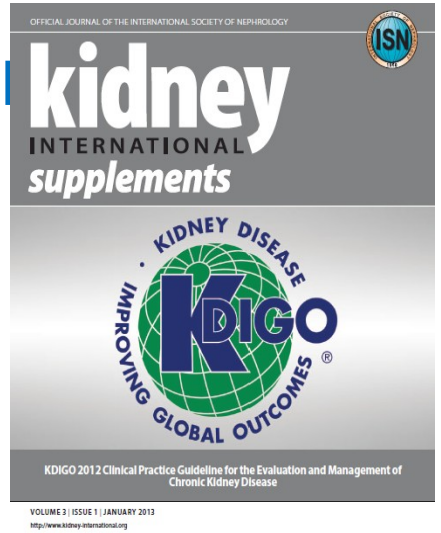
ARO: связь между лабораторными параметрами и смертностью (Отсутствие повышения относительного риска смерти при ПТГ 150-300 пг/мл, Ca 2,1- 2,5 ммоль/л, P 0,8-1,45 ммоль/л, что определяет эти значения как целевые интервалы).



N = 8963

Adapted from Floege, J et al. Nephrol Dial Transplant. 2010

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП)



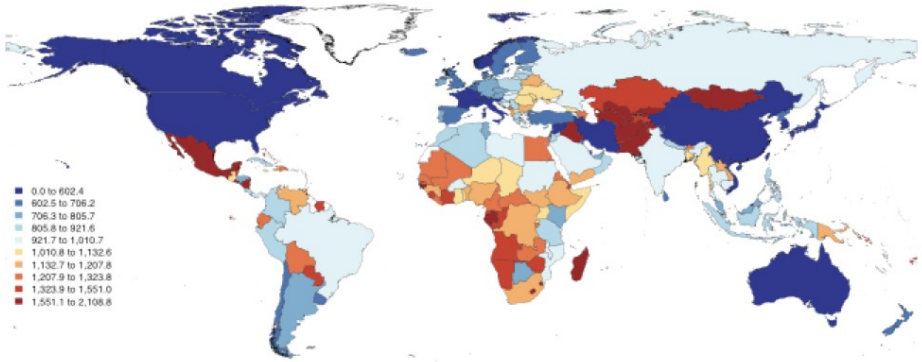
Клинические рекомендации

Разработчик:
Ассоциация нефрологов
Научное общество Нефрологов России

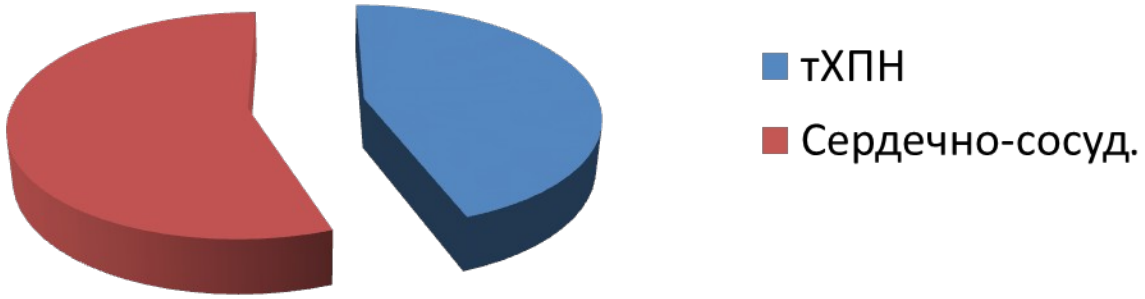
МИНЕРАЛЬНЫЕ И КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (МКН-ХБП) (2015г)

1. Moe S, et al. *Kidney Int*. 2006;69:1945-1953; 2. Goodman WG. *Semin Dial*. 2004;17:209-216; 3. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(suppl 3):S1-S201; 4. Goodman WG, et al. *Kidney Int*. 2008;74:276-288; 5. Urena Torres P, et al. *Kidney Int*. 2008;73:102-107.

Сердечно-сосудистые катастрофы – основная причина смерти больных ХБП



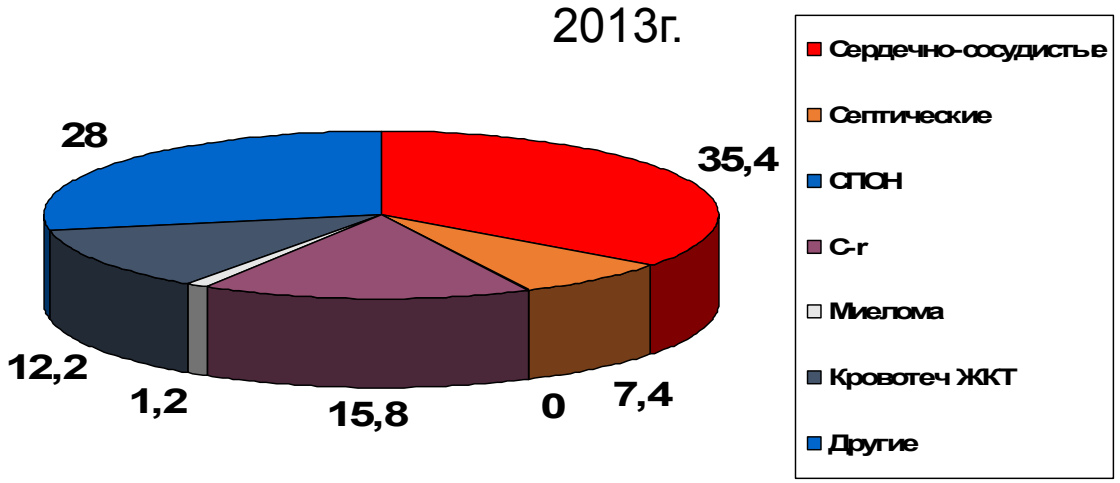
188 стран мира
В 2013 году - 2.2 млн. смертей у больных ХБП 3-5 стадий:
1.2 млн. – сердечно-сосудистая
0.96 млн. – терминальная ХПН

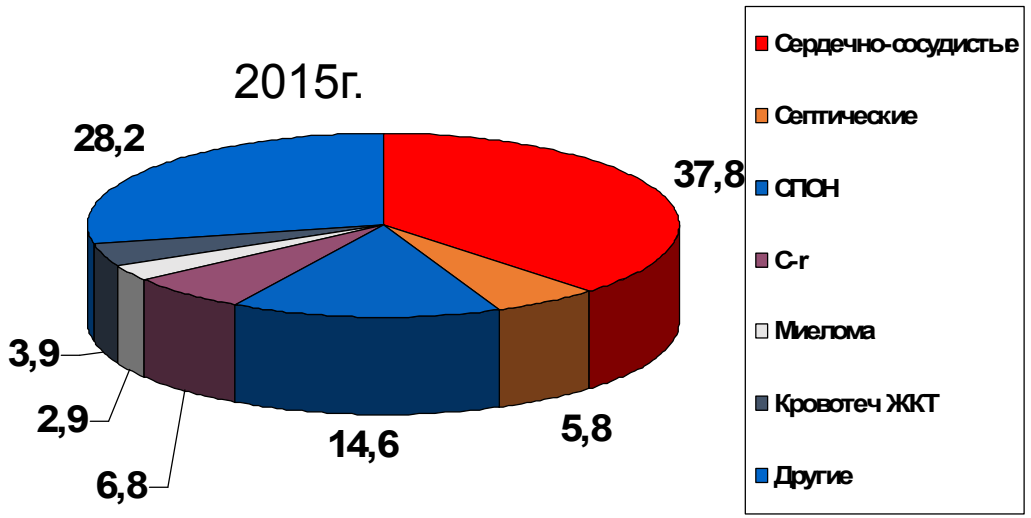


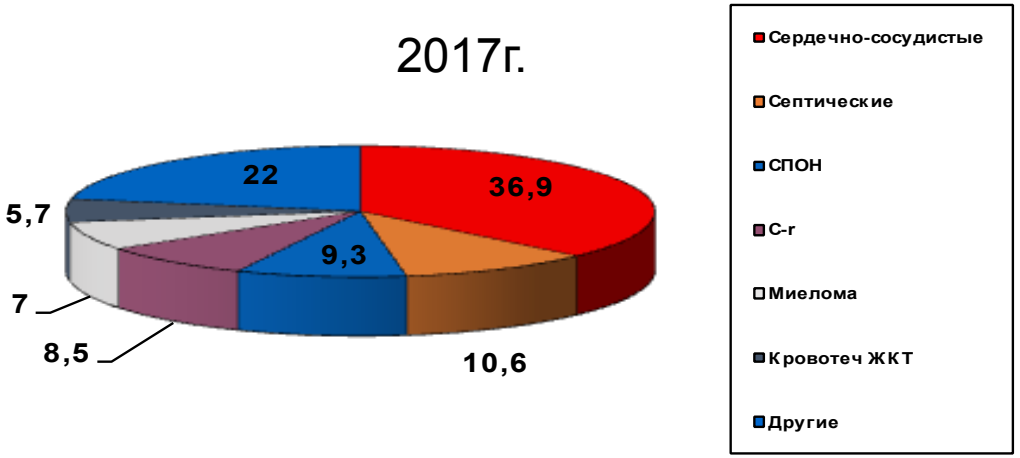
Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR

JASN, 2017

Причины летальности на ЗПТ в 2013 - 2017 гг.







Гиперфосфатемия и риск смерти
(**Фосфор – новый кардиотоксин).**

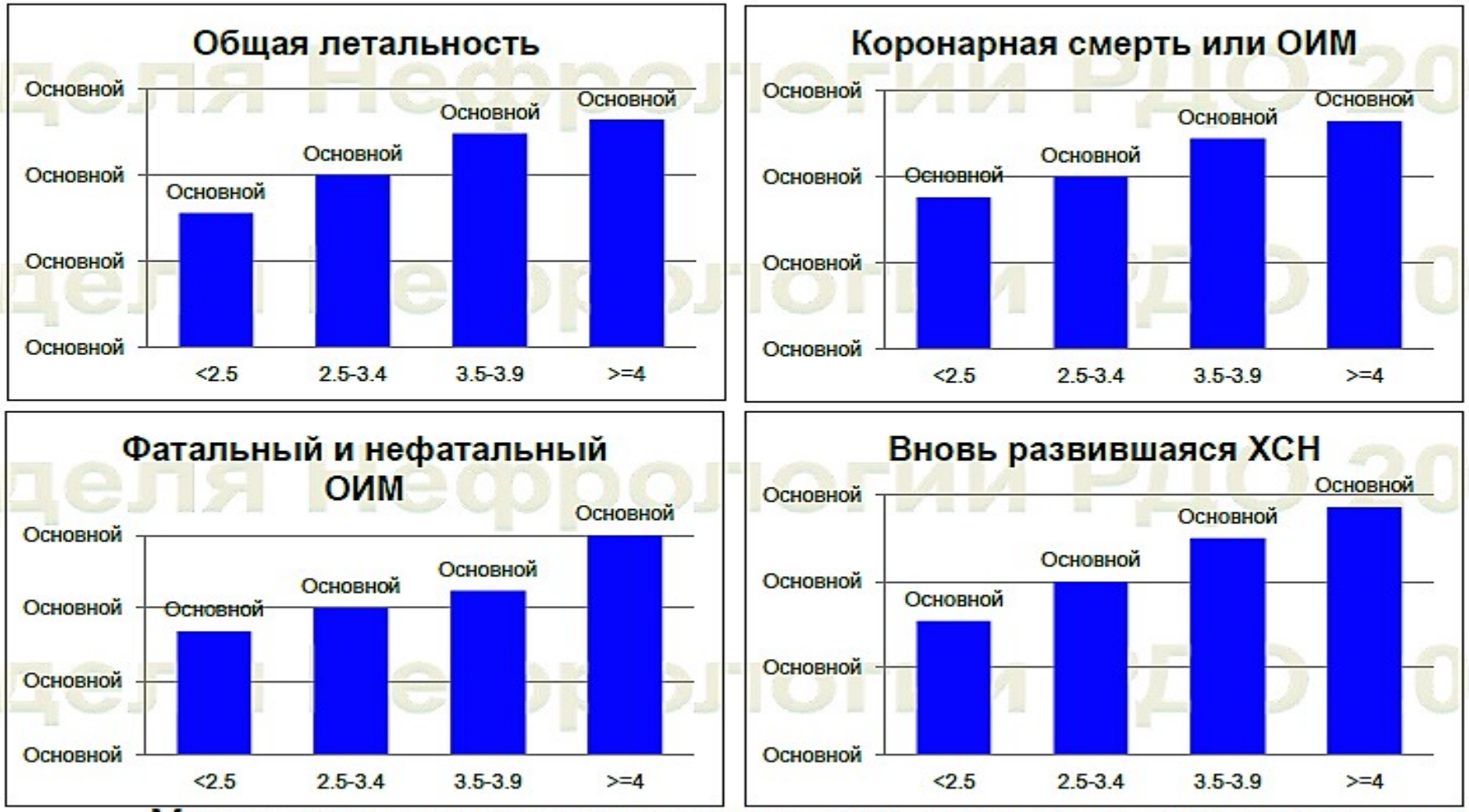
- Гиперфосфатемия сопровождалась повышением общей и сердечно-сосудистой смертности в **1,18 раза** (DOPPS)
- Гиперфосфатемия повышает риск смертности при ХБП в **1,33 раза** (B. Kestenbaum и соавт., 2005)

Каждое повышение на 1 мг/дл сывороточного фосфора повышает риск летальности на 18% (Palmer, JAMA 2011, 305;1119).

Высокое потребление фосфатов связано с увеличением ММЛЖ.
(фрагмент исследования MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)

Целевые значения для фосфора: 0,87-1,49 ммоль/л

Более высокий уровень фосфатов связан с худшими исходами у лиц без ХБП

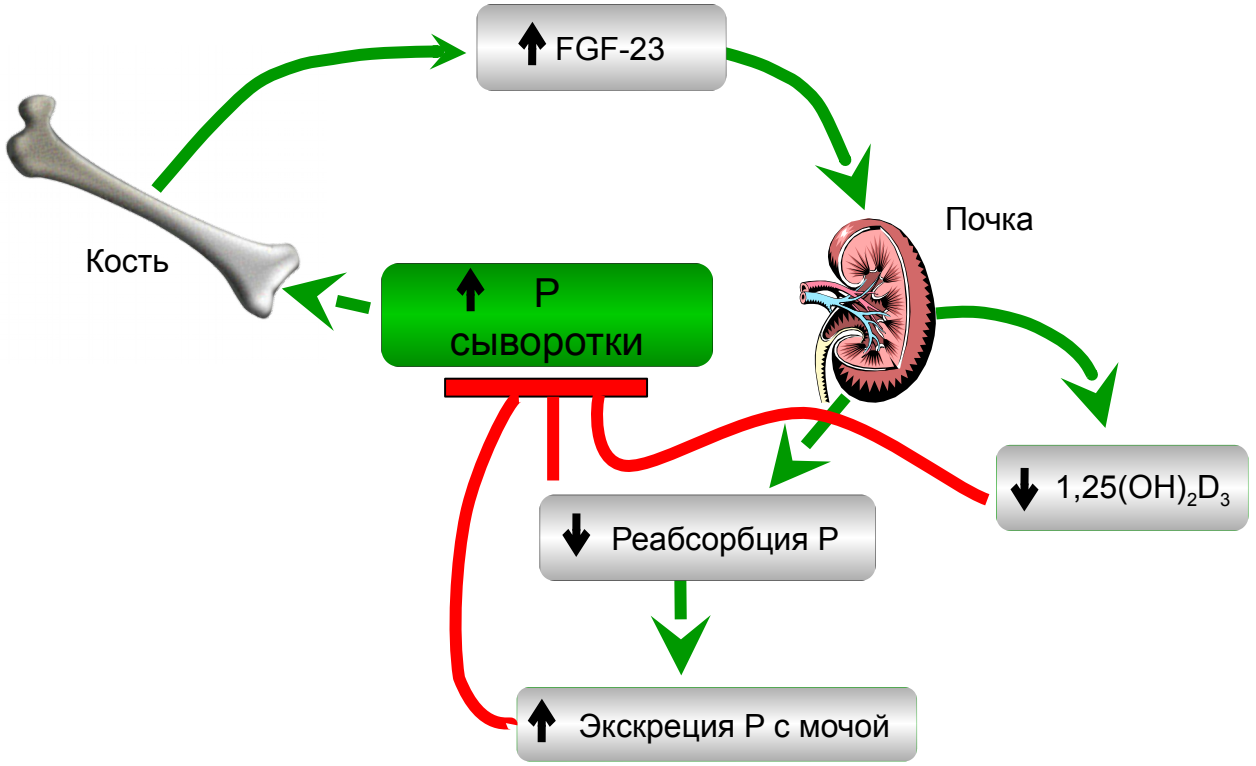


Модели скорректированы по возрасту, полу, расе, исходному статусу курения, диабету, отношению окружностей живота и бедра, фибриногену, рСКФ, гемоглобину, альбумину, приему аспирина и ФВЛП

Tonelli, Circulation 2005

M. Tonelli©

Роль FGF-23 в регуляции гомеостаза фосфора



Источник Stubbs J, et al. *Semin Dial.* 2007;20:302-308.

Новые данные по маркерам МКН и риску ССЗ при ХБП

- Фактор роста фибробластов -23 (FGF-23) у додиализных пацентов коррелирует с риском смерти (Komaba H., Fukagawa M. 2009)
- FGF -23 оказывает прямое токсическое действие на миоциты, приводит к ГЛЖ. (Шутов Е.В. , 2012)
- Высокое содержание FGF-23 ассоциировано с риском ИМ, ОНМК. (Wolf M.,2012)

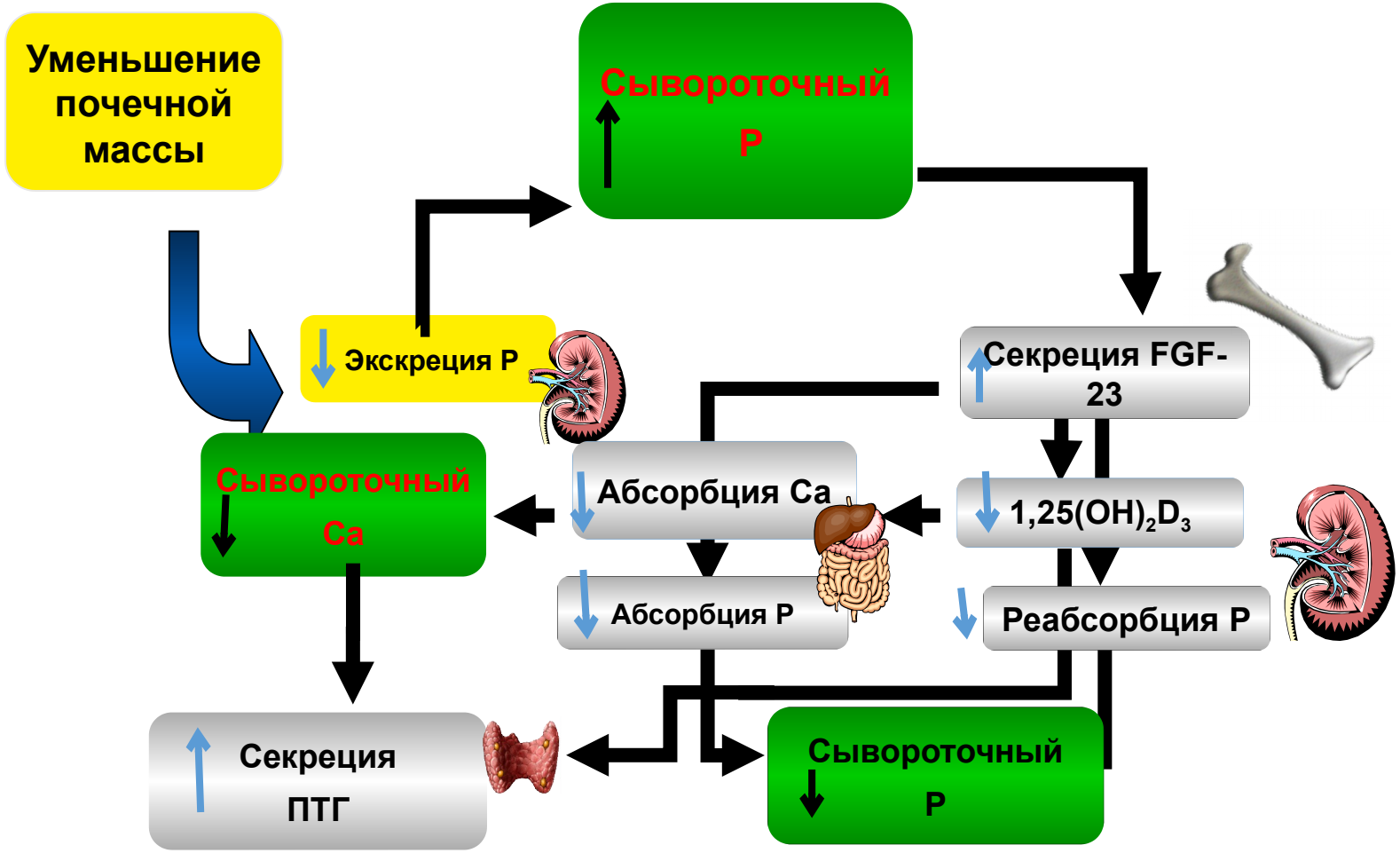
- Обнаружена тесная связь между снижением белка Клото (кардиопротективные свойства) и прогрессированием ХБП.(David Drew, 2017).

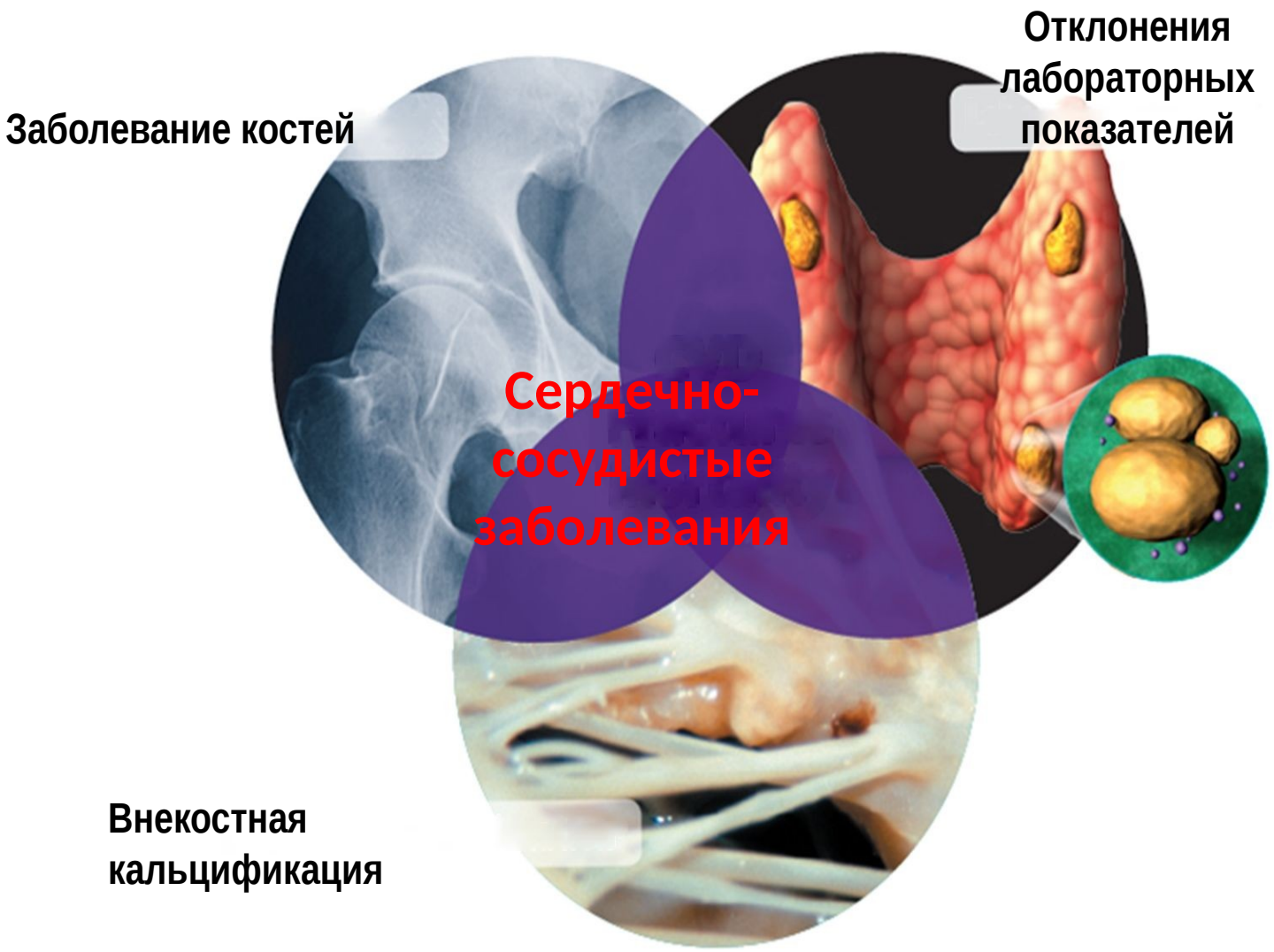
ХБП- системный дефицит белка Клото.

- По данным исследований, повышение уровня FGF23 и дефицит Klotho при ХБП могут непосредственно индуцировать сосудистую кальцификацию

(Волгина Г., Селезнев Д., Балкарова О., Ловчин-ский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек // Врач. - 2012. -№ 7. - С. 2-8.)

Современные представления о патогенезе ВГПТ



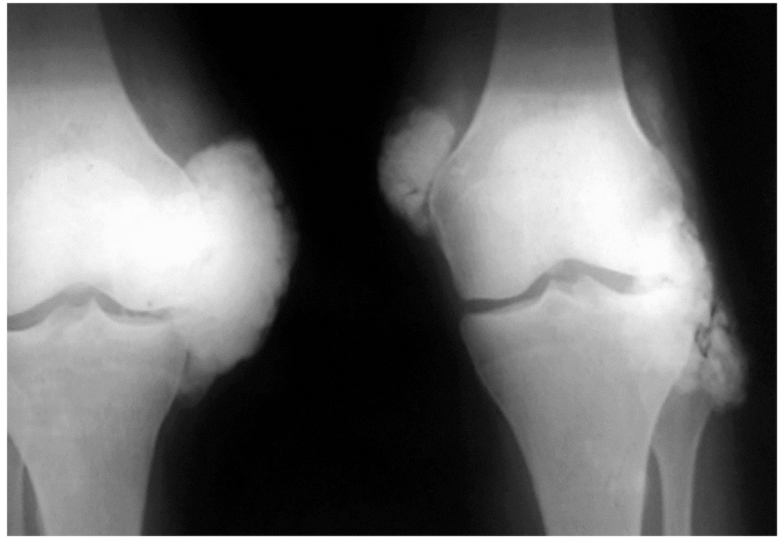


(МКН-ХБП) –

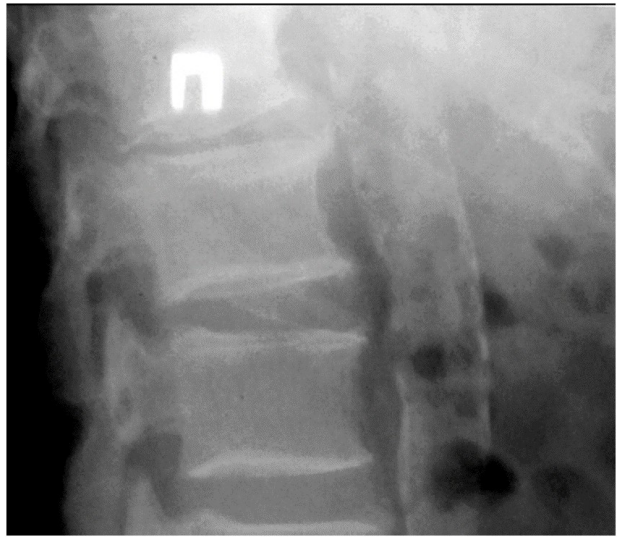
системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся:

- отклонениями в метаболизме фосфатов, FGF 23, кальция, ПТГ, ЩФ и витамина D;
- нарушениями обновления, минерализации, объема, роста и прочности кости;
- кальцификацией сосудов и/или мягких тканей.

При ВГПТ идут 2 разнонаправленных процесса: потеря минерального вещества костью и отложение фосфата кальция в мягких тканях и сосудах

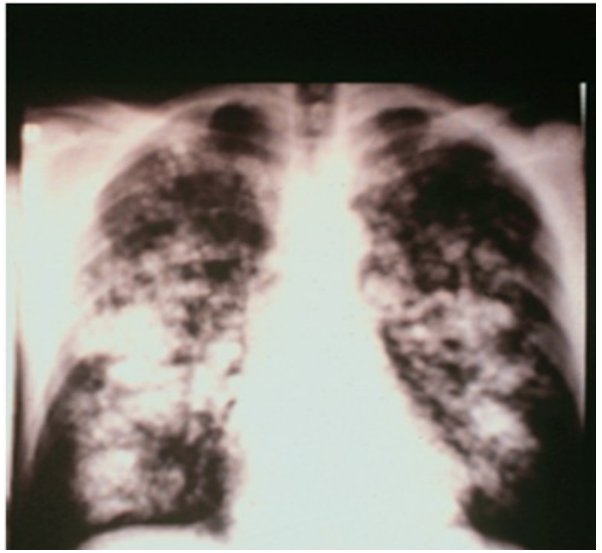


Периартикулярная кальцификация

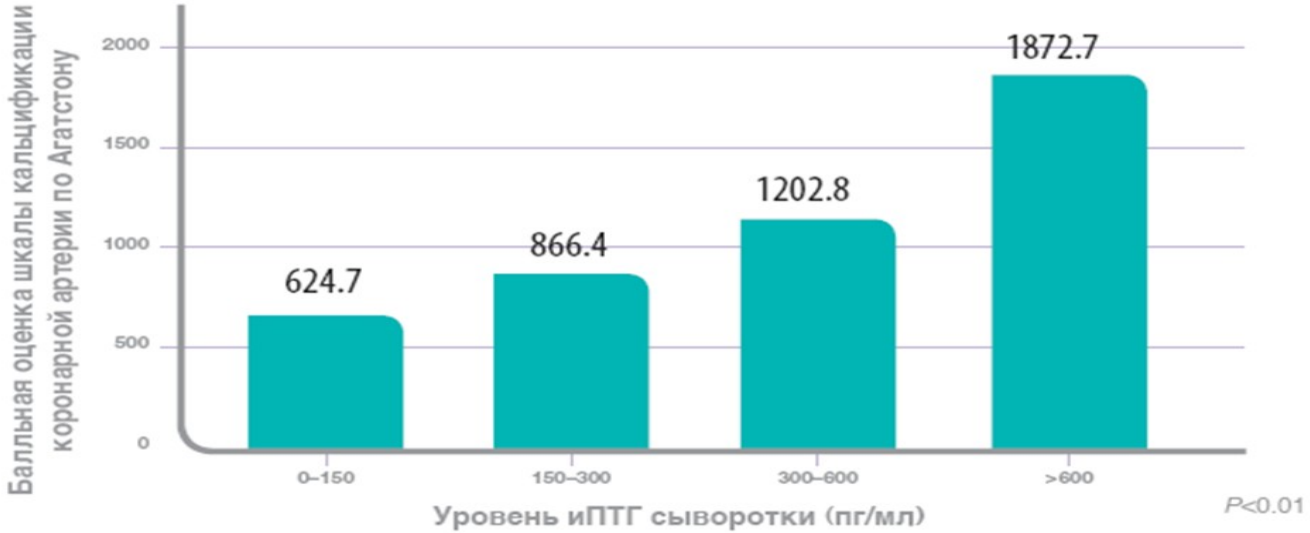


Кальцификация брюшной аорты

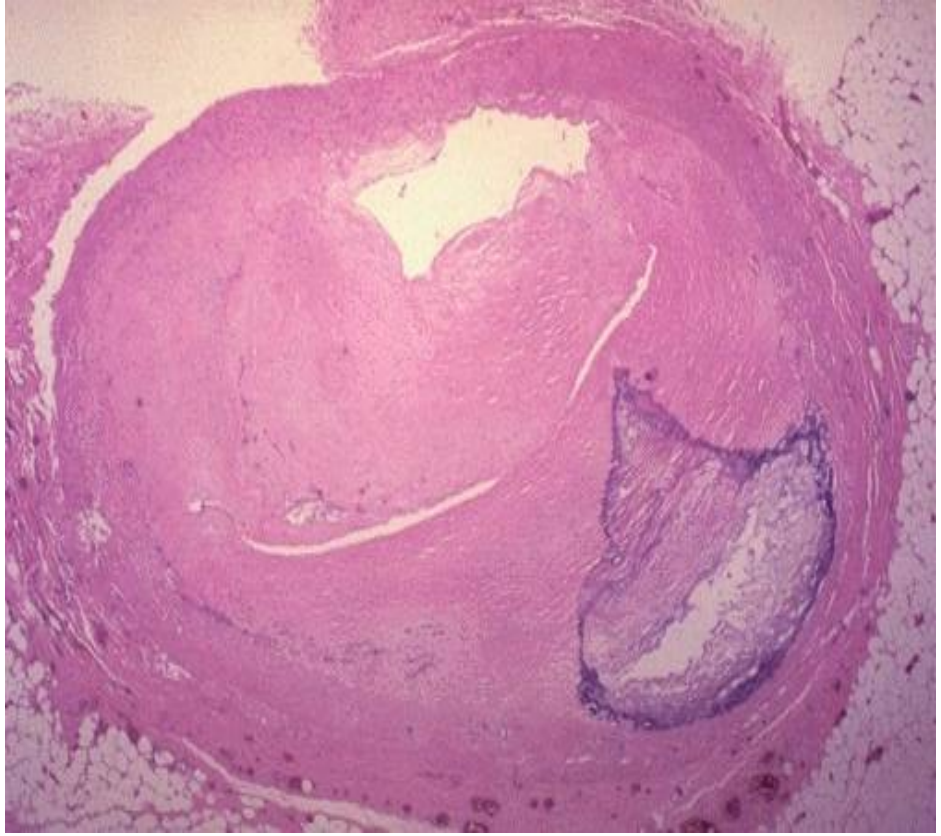
Кальцифилаксия

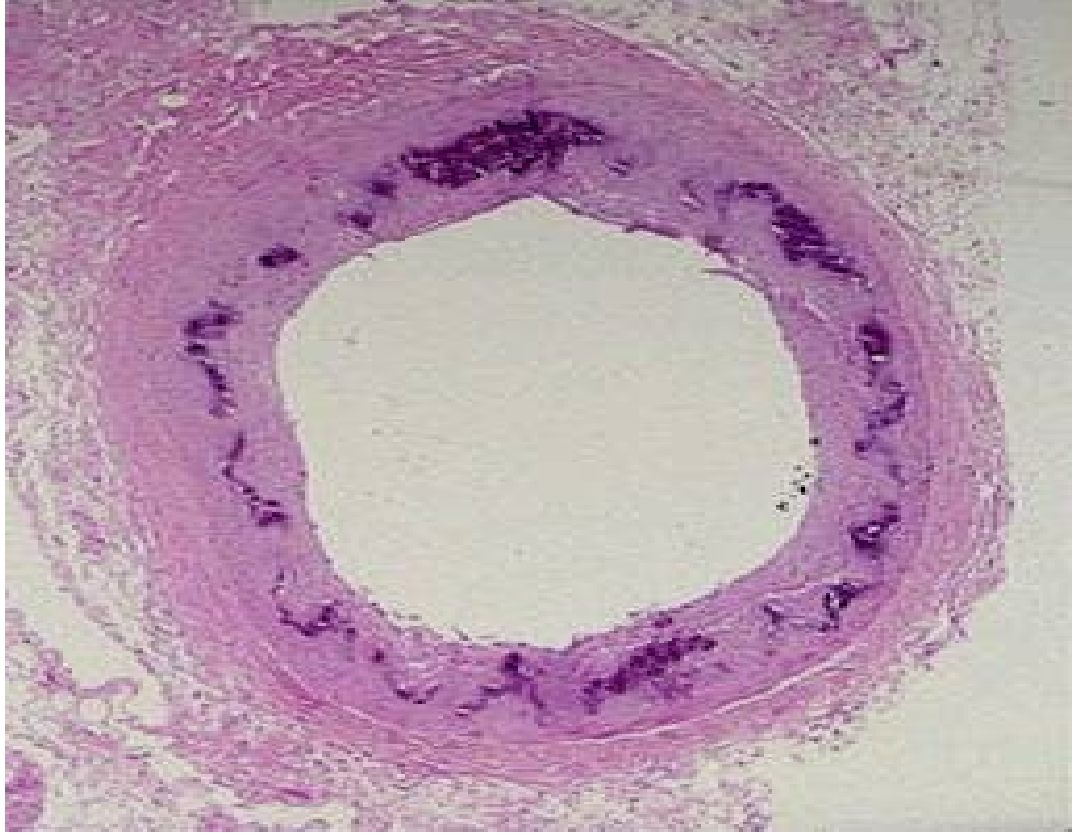


Легочная кальцификация



Степень кальцификации возрастает по мере увеличения уровня ПТГ сыворотки





- **Атеросклероз**
- Липиды
- Окклюзия, ведущая к ишемии

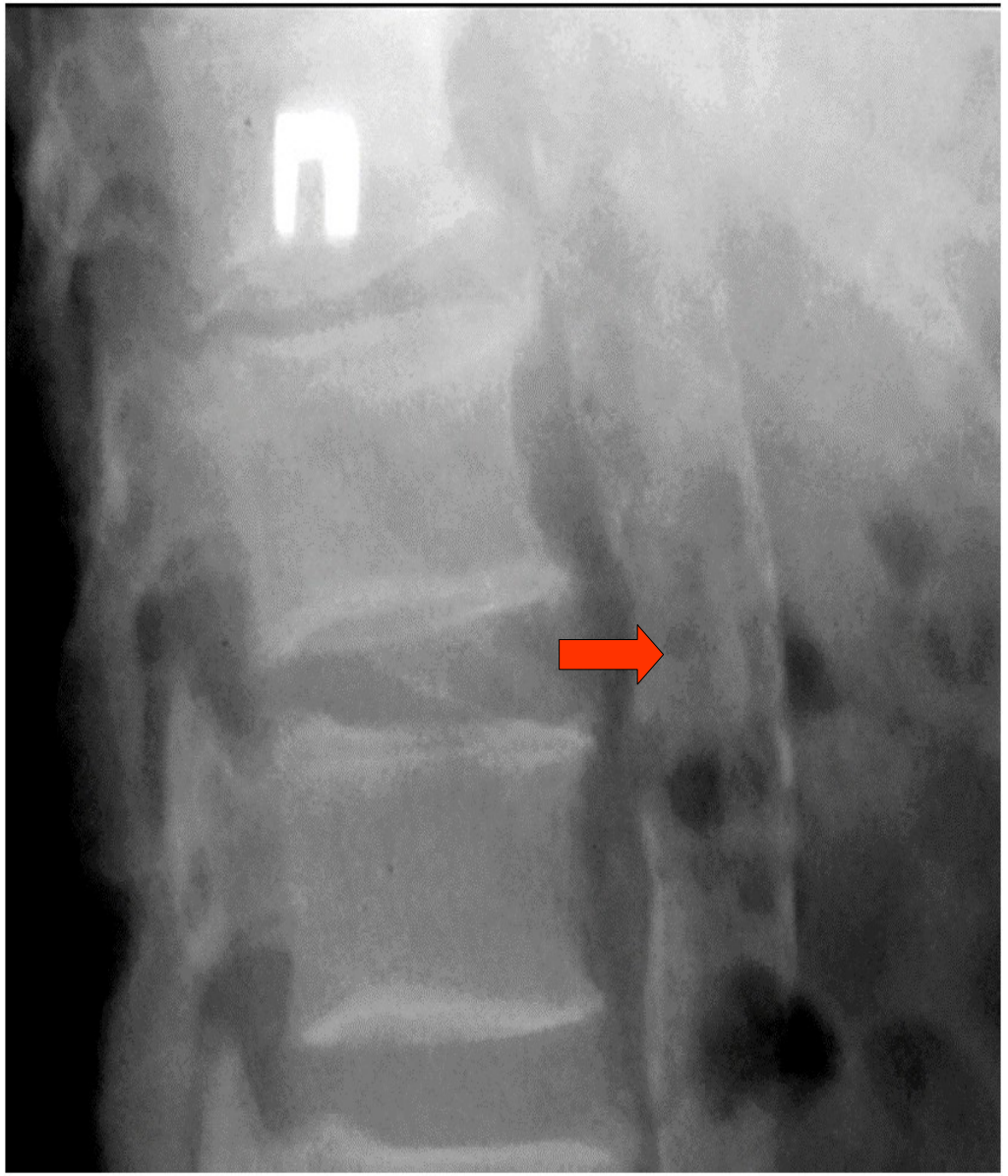
- **Медиакальциноз**
- Нет липидных бляшек
- Обычно бессимптомный

Трансформация ГМК в остеоцитоподобные клетки.

Диагностика кальцификации

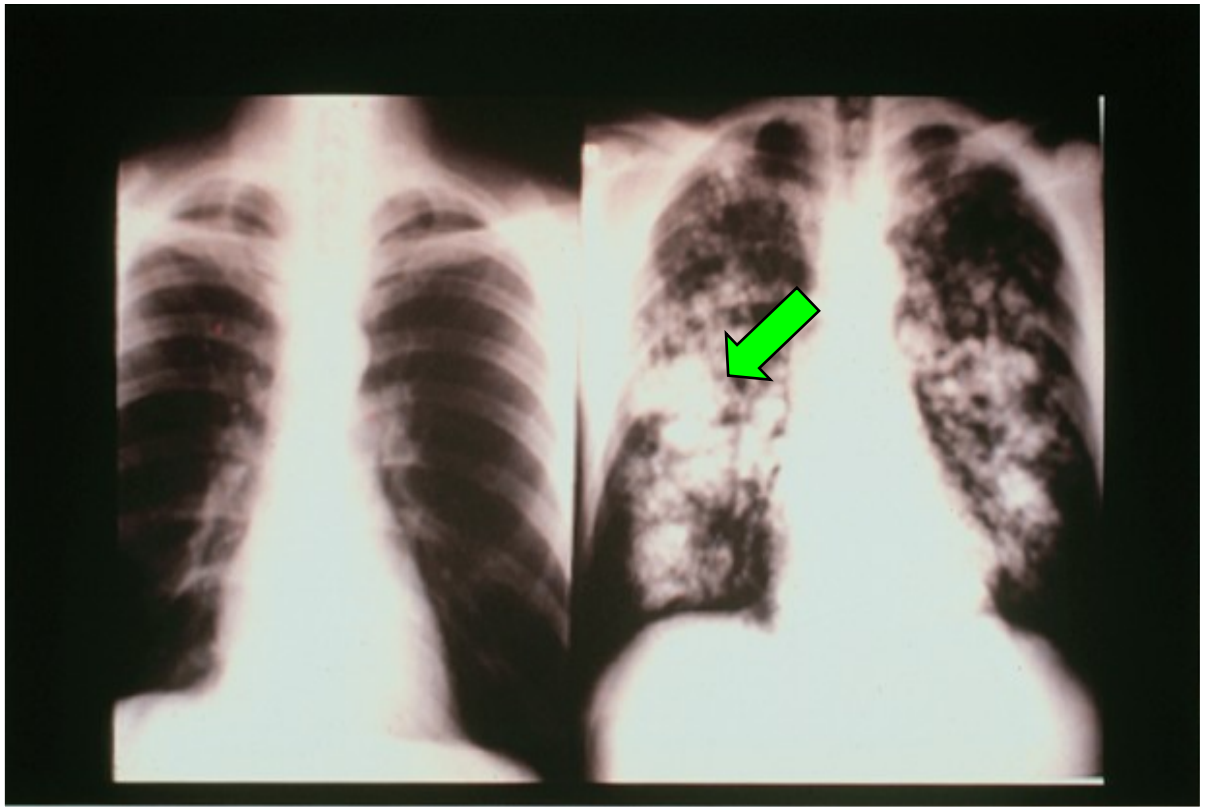
2.2.1 У пациентов ХБП 3-5D стадий рекомендовано использовать боковую абдоминальную рентгенографию с оценкой кальцификации абдоминальной аорты (1B) и ультрасонографию для оценки кальцификации поверхностных сосудов (сонных, бедренных артерий, сосудистого доступа у диализных пациентов) (НГ).
2.2.2. Для оценки степени кальциноза структур сердца рекомендована ЭХО-КГ с оценкой степени кальциноза полуколичественной шкалой как альтернатива КТ (2C).
2.2.3. Мы предлагаем оценивать наличие кальцификации сосудов и клапанов сердца в начале наблюдения и далее ежегодно для оценки рисков ее нарастания и коррекции терапии МКН-ХБП (НГ).

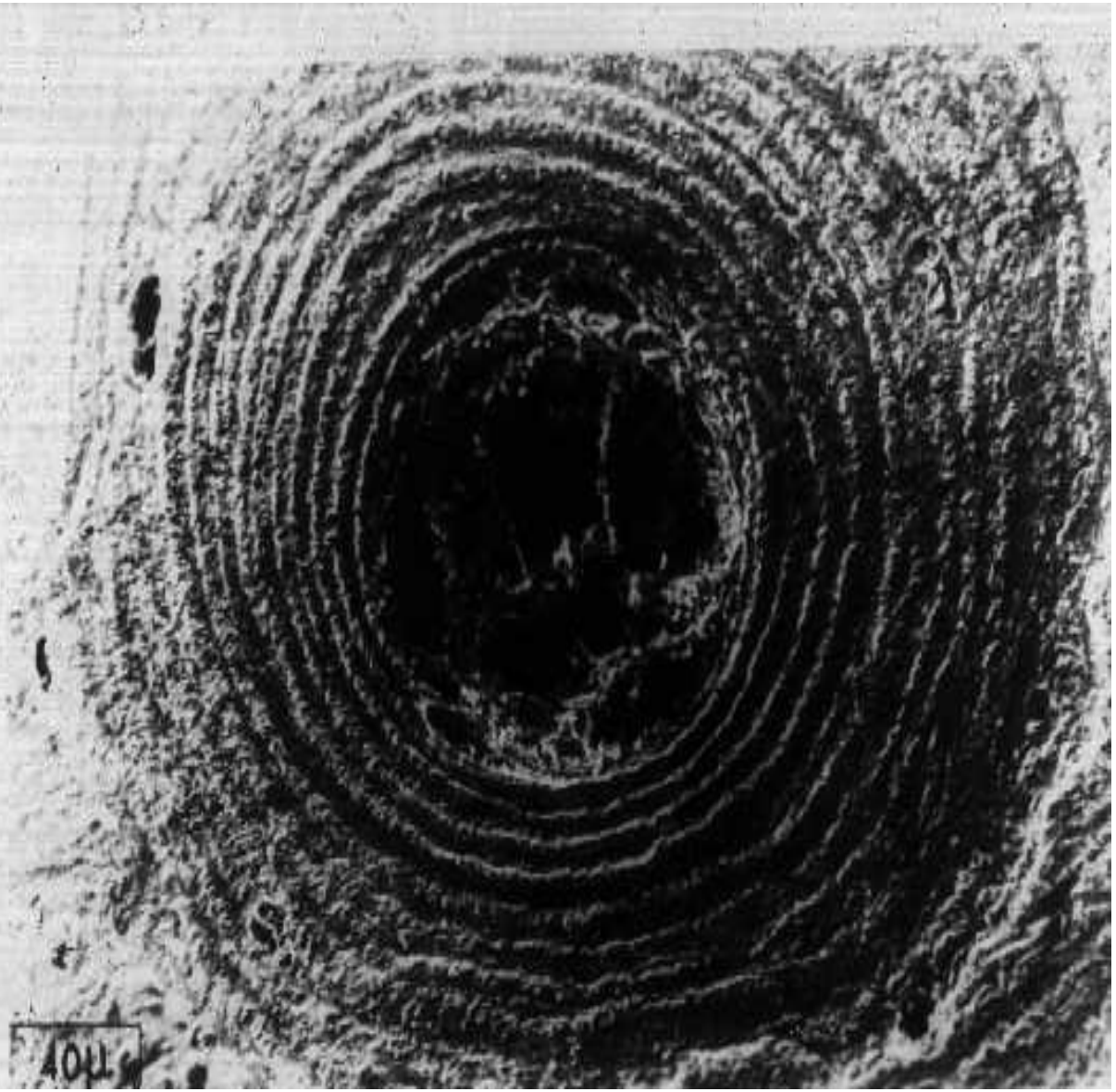
Для оценки состояния костной ткани у пациентов с ХБП 3-5D стадий следует учитывать уровни иПТГ и ЩФ (или костно-специфической фракции) (2B).
(МКН-ХБП), денситометрию.



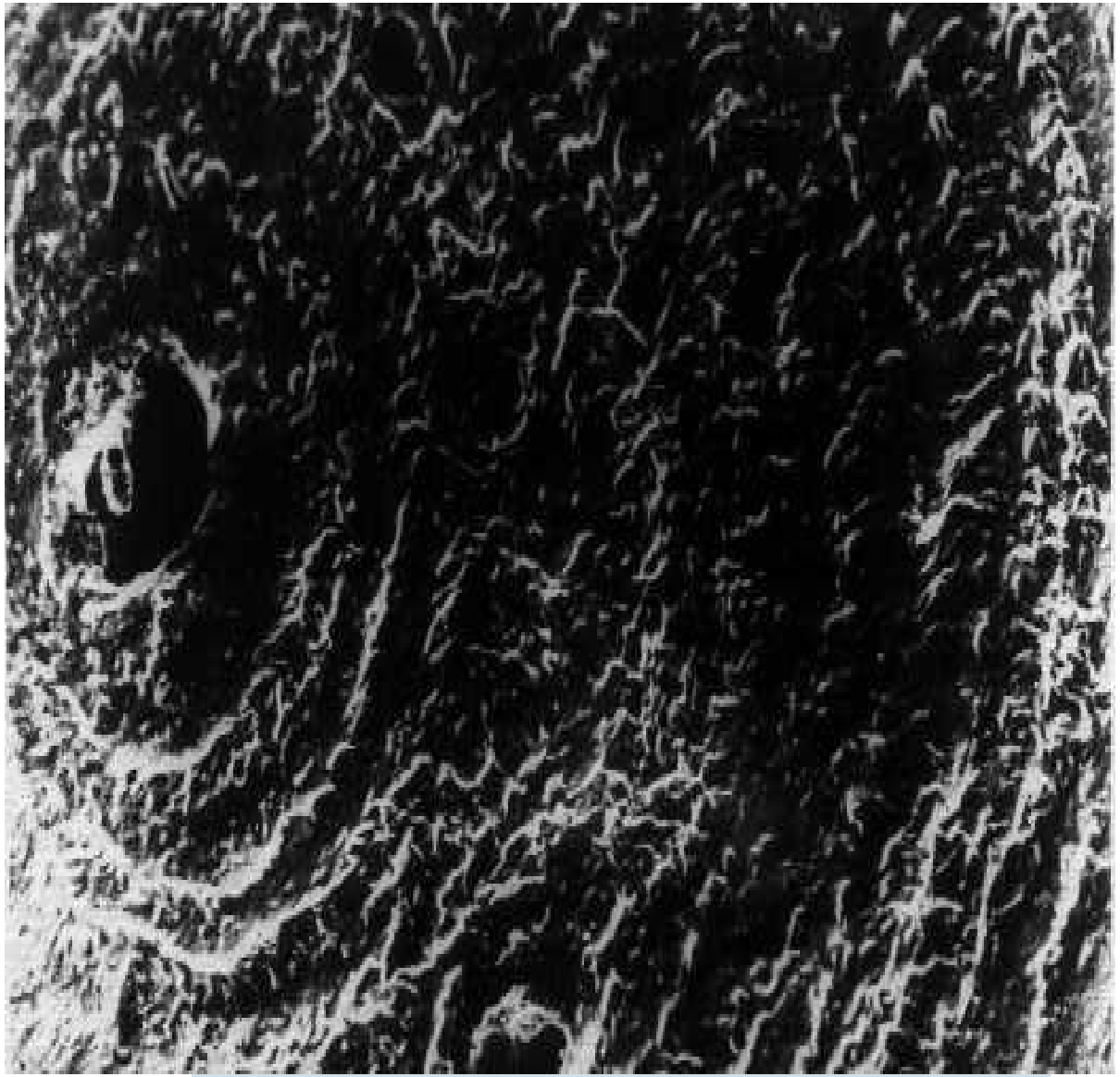
Кальцифицированные сосуды пальцев

Кальцификация легких



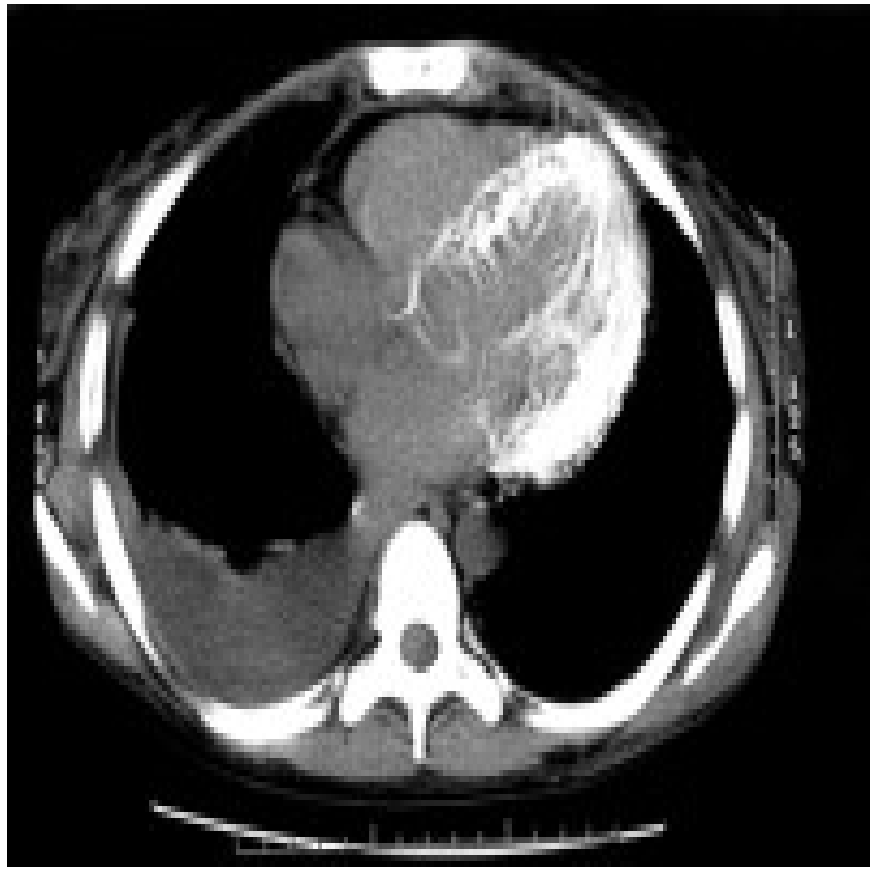


Нормальная костная ткань



Вновь образованная «беспорядочная» кость

“Сердца больных на диализе становятся каменными, а кости фарфоровыми” .



Барани, 2006

Рекомендуемая частота определения лабораторных параметров на разных стадиях ХБП

Показатели	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 кв.м)			
	59-30	29-15	< 15	диализ
	3	4	5	5Д
	Частота обследований в год			
Фосфаты	1	2	4	12
Кальций (ионизированный, или корректированный на альбумин)	1	2	4	12
Паратгормон интактный (иПТГ)	1	1	2	2-4
Щелочная фосфатаза (ЩФ) или Костная фракция (КЩФ)	1	1	2	2-4

Российские национальные рекомендации по МКН-ХБП, 2013 (nonf.ru)

Целевые значения лабораторных показателей минерального обмена:

(Р) ФОСФАТЫ - 0,87-1,49 ммоль/л
(Са) КАЛЬЦИЙ - 2,1-2,5 ммоль/л
(корректированный на альбумин)

Пример: Са – 2,4 ммоль\л; Альбумин – 32 г\л
Са корр (ммоль/л) = 2,4 + 0,02 ммоль × (40– 32[г/л])=2,4 +0,02х8= 2,4+0,16= 2,56

Таблица 2. Целевые значения лабораторных показателей минерального обмена

Показатель	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 м^2)			
	59-30	29-15	<15	Диализ
	3	**4**	**5**	**5 D**
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			
	4,4-5,2мг/дл			
Интактный паратиреоидный гормон (иПТГ)	3,85-7,7 пмоль/л	7,7 -12,1 пмоль/л	12,1-16,5 пмоль/л	16,5-33,0 пмоль/л
	35-70 пг/мл	70-110 пг/мл	110-150 пг/мл	150-300 пг/мл
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	М 53-128 Ед/л			
	Ж 42-98 Ед/л			
Костная щелочная фосфатаза (КЩФ)	М ≤20 мкг/л			
	Ж1 ≤14 мкг/л			
	Ж2 ≤22 мкг/л			
Бикарбонат плазмы (HCO_3)	22–26 mEq/L			

Последствия МКН-ХБП

Отклонения лабораторных показателей	Кальциноз	Почечная остеодистрофия
Отклоняющиеся от нормы показатели кальция, фосфора, ПТГ, витамина D	Кальциноз сосудов и других мягких тканей	Нарушение ремоделирования костей, минерализации, массы линейного роста или прочности

Клинические последствия

- Костная боль
- Переломы
- Гиперплазия паращитовидных желез
- Паратиреоидэктомия
- Явления со стороны сердечно-сосудистой системы
- Госпитализация
- Смертность

National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(suppl 3):S1-S201.
Block GA, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-2218.
Kestenbaum B, et al. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:607-622.
Goodman WG, et al. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:572-579.
Moe S, et al. *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953.

Коррекция МКН при ХБП.

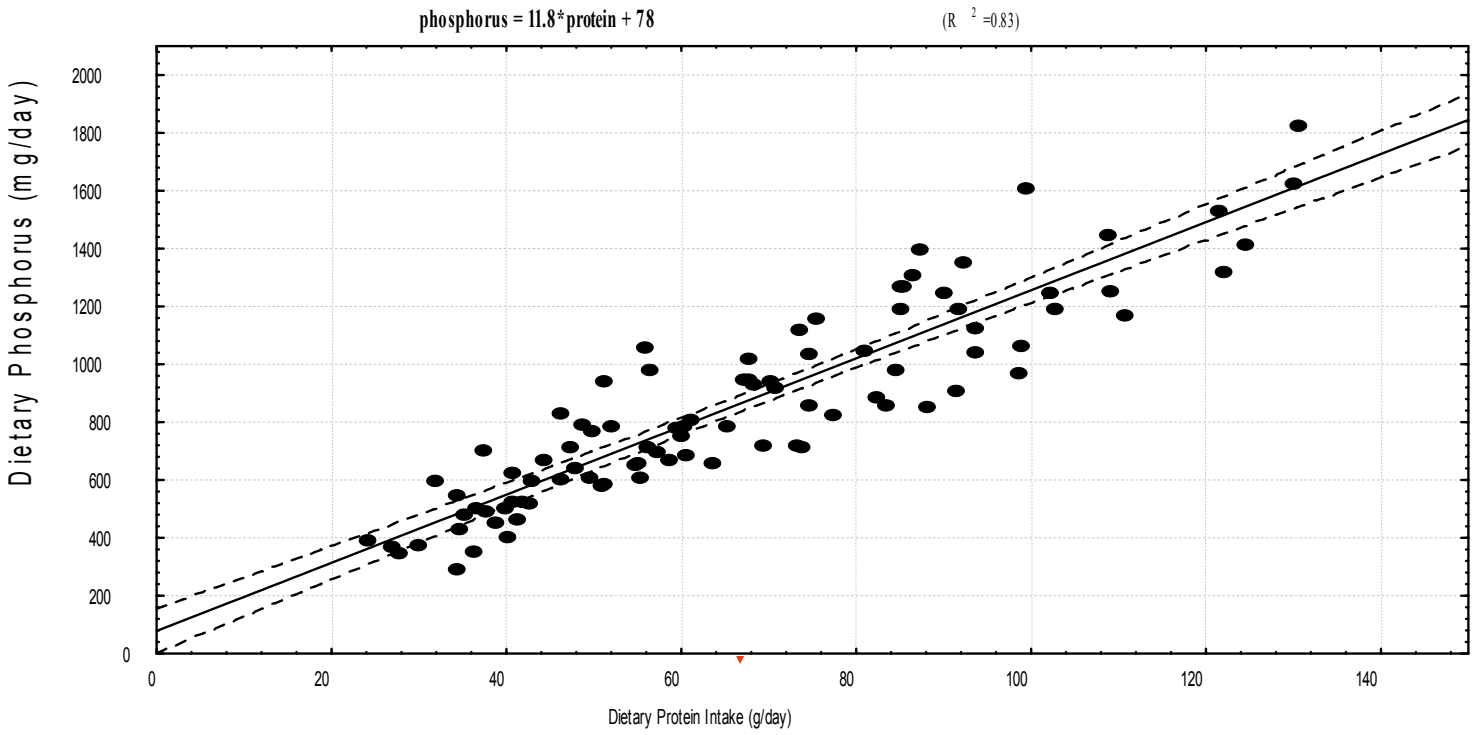
- ДИЕТА+ К/А аминокислот
- Диализ
- Фосфатсвязывающие препараты
  (Оксигидроксид железа (Вельфоро)
- Метаболиты витамина Д
- Активаторы рецепторов к витамину Д
  Селективные -Земплар (парикальцитол),
- Кальцимиметики
  Мимпара (цинакалцет),
  Парсабив (этелкальцетид)
- Паратиреоидэктомия

Целевой уровень Р достигается:

- - ограничением потребления фосфатов с пищей (1А); (Диета)
- – уменьшением абсорбции фосфатов в кишечнике (1А); (Фосфатсвязывающие препараты)
- – увеличением элиминации фосфатов (2В);
- – снижением мобилизации фосфатов из кости (2В);

Уравнение оценки Фосфор ¯ Потребление белка

Фосфор пищи (мг) = 78 + 11.8* (потребленный белок [г])



Kalantar-Zadeh et al. *CJASN* 2010

Суточное содержание фосфора в диете не должно превышать 800-1000 мг.

Фосфорно-белковый коэффициент = Фосфор (мг) / белок (г)

Рекомендовано (МНК-ХБП, 2015г):

Фосфаты (мг)/белок (г) менее 12 мг/г

диета с большим количеством растительных белков, отсутствием или самым низким содержанием неорганических фосфатов в пищевых добавках (1А).

Продукты с ФБК более 20 можно употреблять не чаще 1-2 р в неделю.

Баранина – 9
Свинина – 9
Телятина – 10
Треска – 10
Краб – 7,8
Курятина – 7,8

- **Сэндвич с цыплёнком – 13,8**
- **Соя – 17**
- **Рис – 17**
- **Печень – 17**
- **Йогурт – 29**
- **Молоко – 29,**
- **Яйца – 17**
- **Сыр – 20**
- **Крем – 26,7 Во фруктах и овощах содержание Р мало.**
- **Адсорбция фосфата растительного происх. в кишечнике в 2 раза меньше , чем животного.**

Фосфаты в готовых продуктах в виде консервантов
Leon: Р в 72% заморозки, 65% в хлебе, 54%-супы
51%- в йогуртах. **(Е 338 - 343, Е 450 – 452).**

1.Газированные напитки (Кола 62 мг фосфата в банке) содержат его в качестве *подкислителя*. Пиво 10 мл – 173 г фосфата.

2.В мороженных и варено-копченых мясных и рыбных продуктах фосфаты добавляются *для сохранения воды, повышения веса и объема*.

3. В сгущенке , сухом молоке, сливках фосфаты *– противодействуют образованию кристаллов, не допускают формирования комков*.

4. В плавленых сырах, молоке, масле – фосфаты *увеличивают срок хранения*.

Рекомендации по питанию на додиализных стадиях ХБП

- Ограничение молока и молочных продуктов, в т.ч. творога (много казеина), сыров (высокий ф/б коэффициент)
- Приготовление пищи – варка снижает уровень фосфатов на 35-50%.
- Около 50% всего содержания белка в рационе - полноценный белок, содержащий весь набор незаменимых АК (мясо, рыба, растительное масло, куриные яйца, рыбий жир).
- Соевые продукты (до 98 % ненасыщенных кислот в соевом масле, вит Д,Е,В,К, минеральные вещества) и соевые изоляты.

На додиализных стадиях ХБП циспользование вегетарианской диеты (кроме бобовых) целесообразно в сочетании с кетоаналогами аминокислот, что позволяет максимально снизить потребление фосфатов за счет их меньшей биодоступности из растительного белка (1В). (МНК-ХБП, 2015г)

Эффекты вегетарианских диет на Р.

- 7-дневный перевод больных с 4 ст ХБП (СКФ 32 мл/мин) на вегетарианскую диету привел к снижению Р (с 3,6 до 3,3 мг/дл) и уровня FGF23.
- Гипофосфатемическим действием обладает средиземноморская диета (овощи, стручковые, фрукты, зерновой хлеб, оливковое масло, рыба, немного мясо и красное вино во время приема пищи)
- X.Huang и соавт. (2013)- СКФ< 60 мл/мин., 1110 пациентов, соблюдали 43% (снизилось содержание фосфата, в течение 9 лет смертность на 23-25% ниже., чем у тех, кто не соблюдал диету).
- (S.Moe et all., 2011)

Ketosteril®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот

1 покрытая оболочкой таблетка содержит:

67 мг	α-кетоаналог изолейцина, кальциевая соль
101 мг	α-кетоаналог лейцина, кальциевая соль
68 мг	α-кетоаналог фенилаланина, кальциевая соль
86 мг	α-кетоаналог валина, кальциевая соль
59 мг	α-гидрокси-аналог метионина, кальциевая соль
105 мг	лизина ацетат
53 мг	треонин
23 мг	триптофан
38 мг	гистидин
30 мг	тирозин
50 мг	кальций

Общий азот: 36 мг

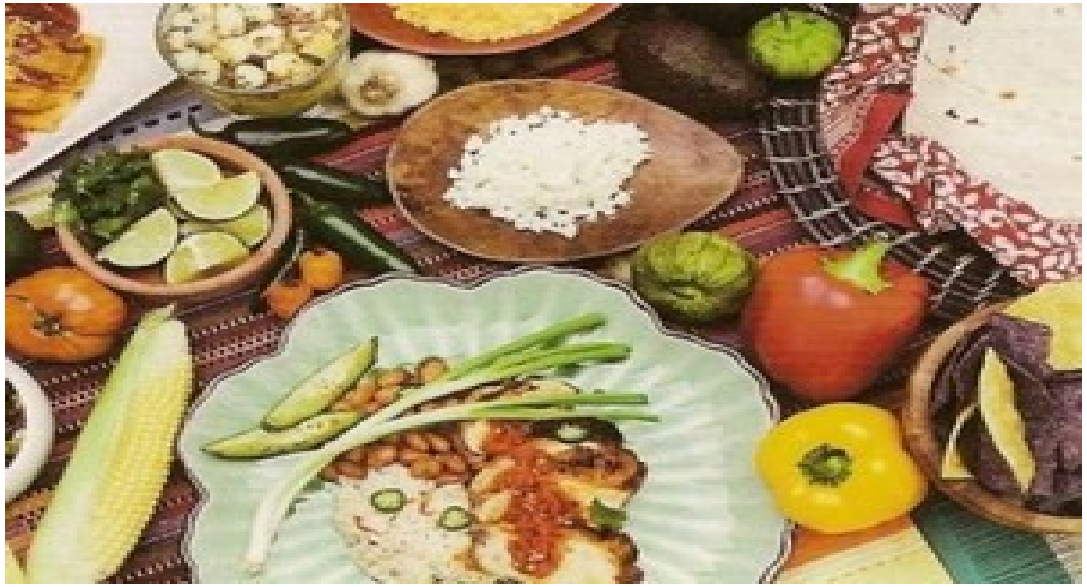
Кальциевые соли, поступление с каждой таблеткой 50 мг кальция.

Образование нерастворимого фосфата кальция в кишечнике- снижение фосфатов в сыворотке крови.

Соблюдение малобелковой диеты пациентами с ХБП 4-5 стадий с добавлением кетоаналогов амикислот является фактором, приводящим к снижению потребления фосфора (2А). (МНК-ХБП, 2015г)

Пищевые дневники -

- это письменные отчеты о количестве и качестве съеденной пищи за определенный период времени.
- В клинической практике используются обычно 3-х дневные дневники, так как с увеличением количества дней возрастают неточности.



Лечение гиперфосфатемии требует комплексного подхода

~90% больных на диализе нуждаются в продолжительном приеме ФСП для адекватного контроля над уровнем фосфатов[2,3(
(Комплекс железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала)

ие гиперф осфате

Диализ

ние фосфат-связывающ их

е ограничени е приема

1. Sprague, *Current Med Research Opin*, 2007
2. Mohamed, *J of Renal Care*, 2009
3. Hutchinson, *Kidney International,* 2009

Фосфат- связывающие препараты (ФСП)

Группа	название	доступность
Бескальциевые, полимерные	**Севеламера гидрохлорид (Ренагель)** **Севеламера карбонат (Ренвела, Селамерекс)**	**Входит в ЖВНЛП**
Бескальциевые металлосодержащие	**Лантана карбонат (Фосренол)**	**Зарегистрирован, до настоящего времени отсутствует на отечественном рынке**
	Железа III оксигидроксид комплекс (Вельфоро)	**С 2018г входит ЖВНЛП и ОЛНС**
	Гидроокись аллюминия (Альмагель)	**Использование off lable, потенциально токсична**
	Магния карбонат (Ренни)	**Использование off lable, возможно накопление магния**
Кальций-содержащие	**Карбонат кальция**	**Нет официнальной формы, зарегистрирован как фарм. субстанция**
	Кальция ацетат (Нефродин)	**Не зарегистрирован, существует в виде БАД**
	Кальция ацетат/магния карбонат (Осварен)	**Не входит в ЖВНЛП, малодоступен – цена, снабжение**

При отсутствии эффекта от ограничения потребления Р с пищей следует назначить фосфат-связывающие препараты (МНК-ХБП 2015).

У пациентов с додиализными стадиями ХБП в условиях нормофосфатемии мы не рекомендуем превентивное назначение любых ФСП вследствие возможного ускорения сосудистой кальцификации (1С).

3.1.3.4. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция (ацетат кальция, карбонат кальция) могут использоваться в качестве стартовой терапии гиперфосфатемии у пациентов с гипокальциемией или уровнем сывороточного Са в пределах целевого диапазона и при повышенном уровне ПТГ (1В).

3.1.3.5. Мы не рекомендуем применение Са-содержащих ФСП при гиперкальциемии, кальцификации сосудов/мягких тканей и снижении в двух последовательных измерениях уровня ПТГ плазмы ниже целевого диапазона (с учетом стадии ХБП) во избежание перегрузки кальцием и внекостной кальцификации (1В).

Ограничения по применению алюминий-содержащих ФСП

Алюминиевая токсичность (снижение минерализации и активности остеобластов, развитие микроцитарной EPO- и Fe-резистентной анемии, энцефалопатии, нейропатии).

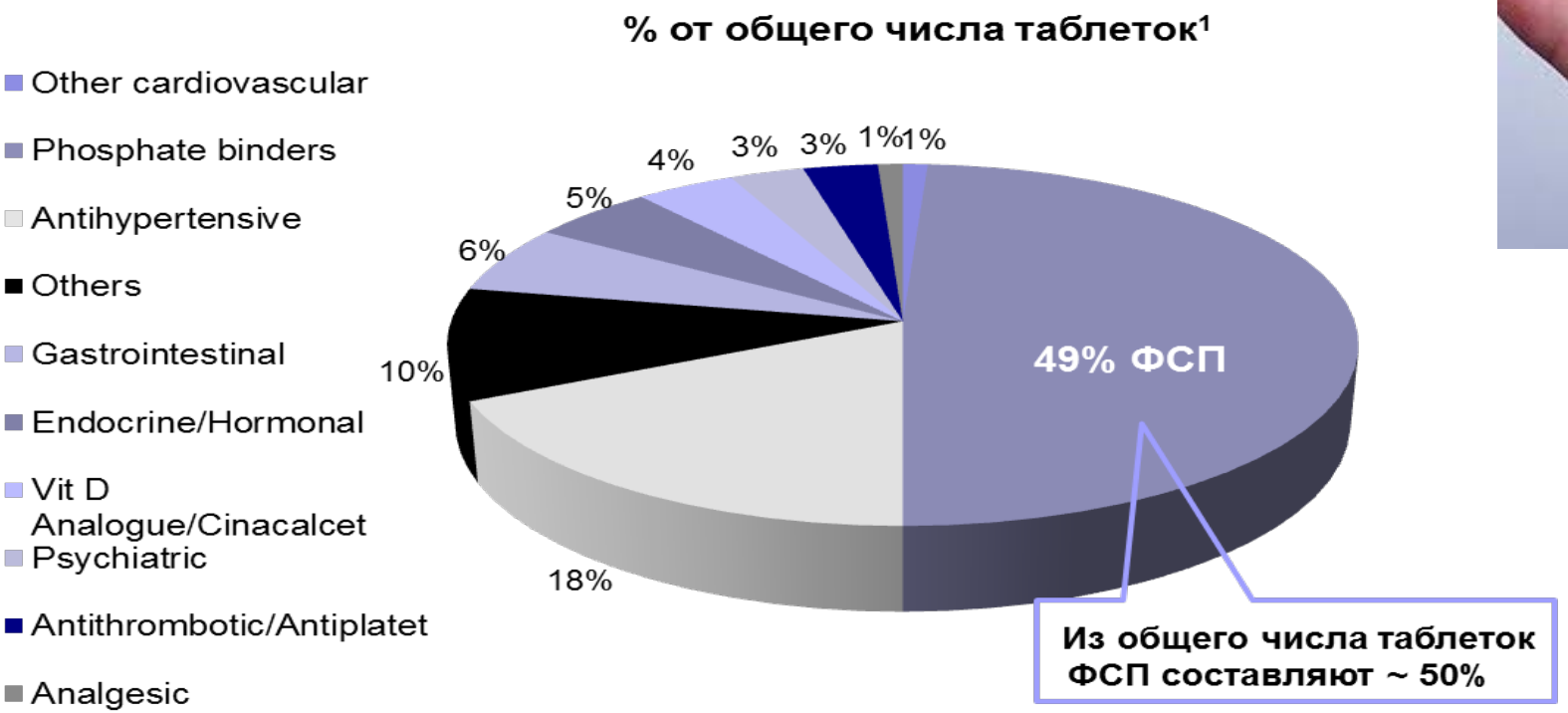
Ограничить непрерывное применение алюминий-содержащих ФСП до 4 недель с последующим переходом на другие ФСП.

Проведение повторных циклов терапии алюминий-содержащими ФСП возможно не более 2 раз за год (НГ).

(МКН-ХБП)

Среднее число таблеток, принимаемых пациентами на гемодиализе, составляет 19 в сутки

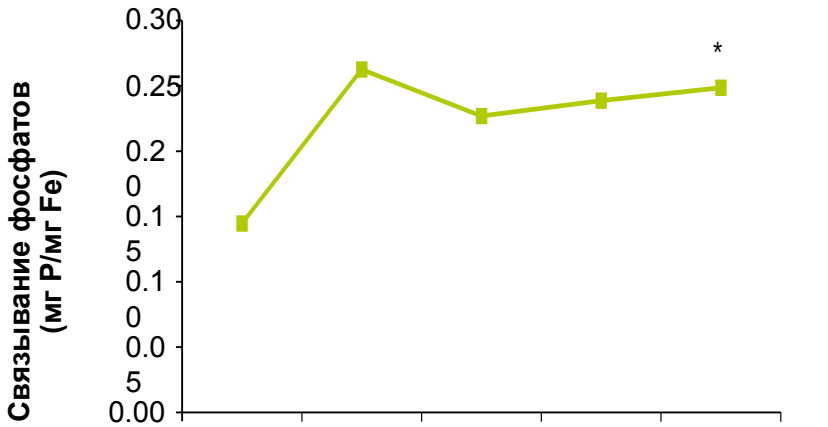
Общая лекарственная нагрузка для пациентов с гиперфосфатемией чрезвычайно высока



Chiu, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009

ВЕЛЬФОРО® - новый, не содержащий кальций, фосфат- связывающий препарат на основе железа

Связывание фосфатов Вельфоро



260 мг фосфата связываются с 1 г железа

3 таблетки Вельфоро содержащие в общей сложности

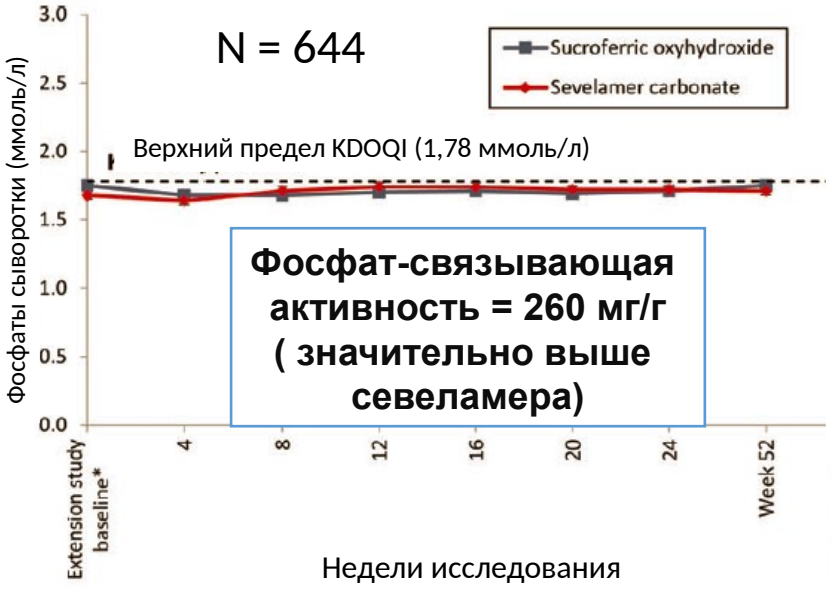
1,5 г железа связывают 390 мг фосфата независимо от pH

Связывание фосфата (мг P/мг Fe)	0.145	0.263	0.227	0.239	0.248*
Связывание фосфата (ммоль P/ммоль Fe)	0.261	0.473	0.409	0.430	0.448*
Начальная pH:	**4.5**	**2.5**	**8.5**	**6.5**	**7.0**
Конечная pH:	5.9	2.6	8.0	6.7	6.9

Wilhelm M, et al. *Clin Nephrol* 2014;**81**(4):251-258.

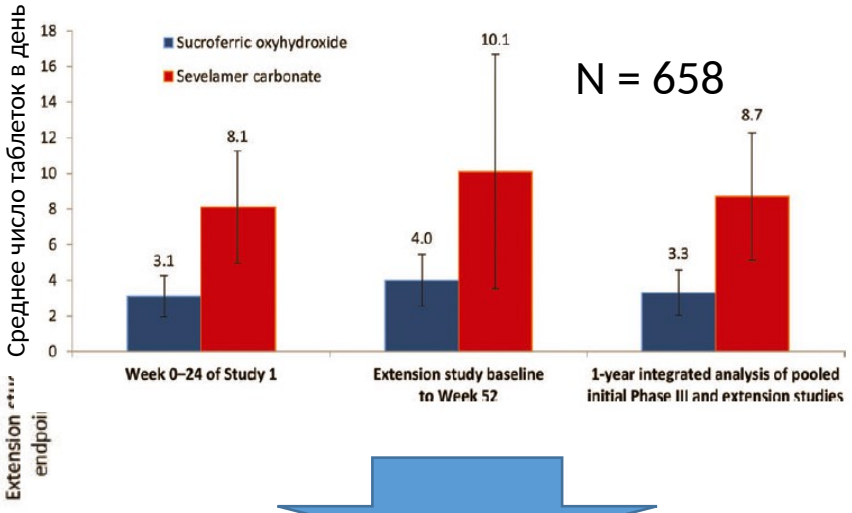
Сравнительная эффективность оксигидроксида железа и севеламера в РКИ

Снижение фосфатов крови до целевых уровней



Фосфат-связывающая активность = 260 мг/г (значительно выше севеламера)

...при меньшем почти в 3 раза числе таблеток в группе Velphoro

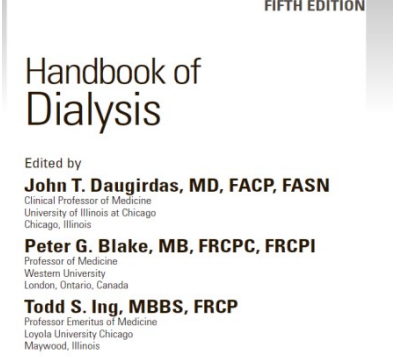


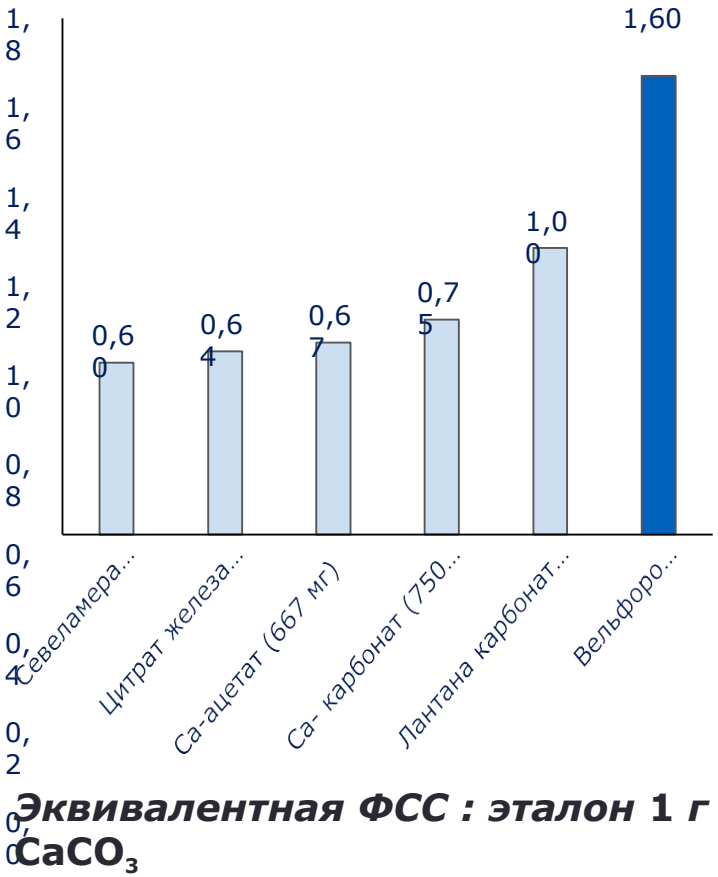
Меньше лекарственная нагрузка

Больше приверженность терапии

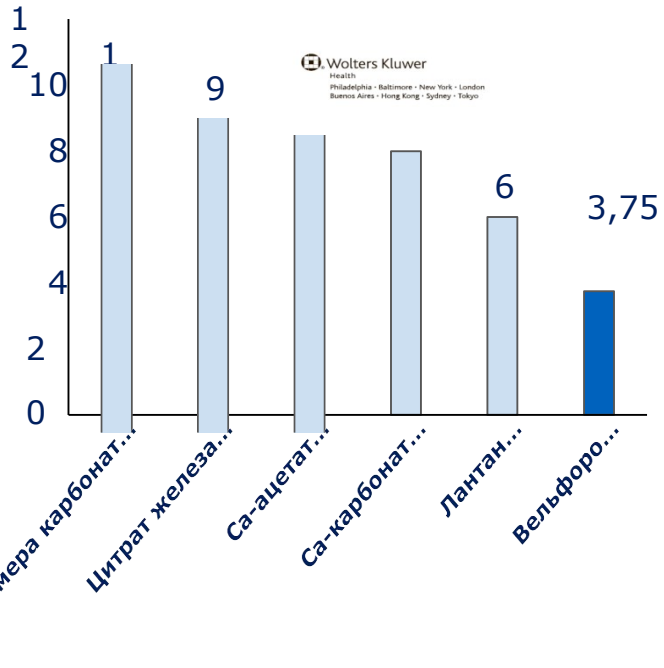
Jürgen Floege et al., 2015

ВЕЛЬФОРО® - самая высокая фосфат связывающая способность





Эквивалентная ФСС : эталон 1 г $CaCO_3$



Количество таблеток, эквивалентное 6 г $CaCO_3$/сут

Порядок назначения Вельфоро

- Стартовая доза 1таб (500 мг Fe -1500 мг препарата) 3р/сут во время еды (разжевывать!)
- Средняя доза, достаточная для контроля Р–

  3-4 таб/сут (1,5-2г)
- Титрация дозы – еженедельно (по уровню Р)
- Максимальная суточная доза – 6 таб (3г)
- Если прием пропущен – возобновить со следующим приемом пищи (не удваивать дозу!)

Фармакоэкономика: оксигидроксид железа в России

- Анализ «влияние на бюджет» - **наиболее выгодная схема лечения гиперфосфатемии в РФ**
- Анализ «затраты-эффективность»: **доминантная технология по сравнению с другими ФСП**

Угрехелидзе Д.Т., Куликов А.Ю., 2016

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

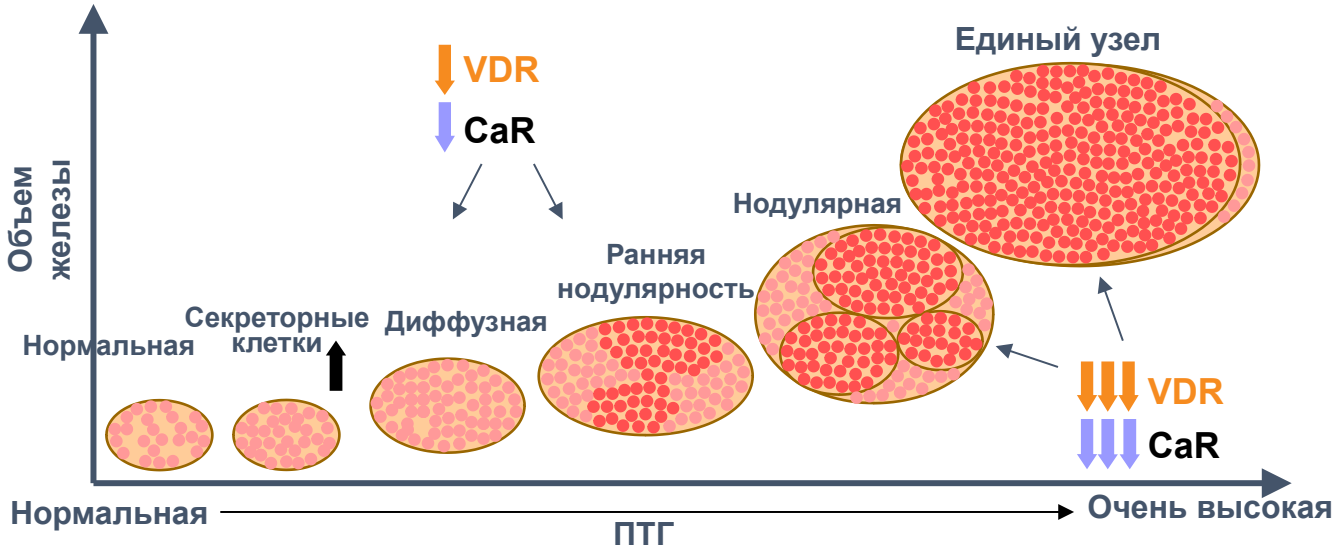
от 23 октября 2017 г. № 2323-р

МОСКВА

ЖНВЛП и ОНЛС

V03AE	препараты для лечения гиперкалиемии и гиперфосфатемии	комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала	таблетки жевательные

Прогрессия МКН-ХБП : гиперплазия паращитовидных желез



Постоянная функциональная потребность

Adapted, with permission, from Tominaga Y *et al*. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:336–41

Клинические рекомендации по МКН-ХБП

- У пациентов с ХБП 3-5 стадий медикаментозная коррекция ВГПТ включает
- пероральный прием неселективных ВДРА (кальцитриол, альфакальцидол) или
- селективных ВДРА (парикальцитол) при уровне Р и Са в целевом диапазоне или при гипокальциемии (1С).

Витамин D (скелетные и внескелетные эффекты): развитие и минерализация кости, снижение кальцификации сосудов, предотвращение ВГПТ.

Класс препарата витамина Д.	Международное непатентованное название	Генерическое название
Неселективные ВДРА (риск гиперкальциемии и гиперфосфатемии)	эргокальциферол	Витамин D_2, кальциферол, альдевит®
	холекальциферол	Витамин D_3, кальций$Д_3$-никомед®, витангол®
	кальцифидиол -25(OH)D_3	гидроферол®
	кальцитриол - 1α,25$(OH)_2D_3$ – аналог эндогенного Д гормона	кальциджекс®, рокальтрол®, дженерики
	альфакальцидол - 1α (OH)D_3	αД3-ТЕВА®, этальфа®, оксидевит®
	доксеркальциферол - 1α (OH)D_2 – модификация в боковой цепи	гекторол®

Препараты витамина D (продолжение)

Селективные ВДРА	**Парикальцитол** – 19-нор-1α,25 (OH)D_2– не имеет экзоциклического углерода в 19 позиции А-кольца и имеет боковую цепь, аналогичную витамину D_2	земплар
	Перечень ЖНВЛП (распоряжение Правительства РФ №2782-р от 30.12.2014). **Перечень ОНЛС: (распоряжение Правительства РФ № 2323-р о 23.10.2017)**	

Селективный активатор рецепторов витамина Д

- Парикальцитол (Земплар) уменьшает риски гиперкальциемии, внекостной кальцификации и является препаратом выбора на додиализных стадиях ХБП при:
- – ВГПТ, резистентном к терапии кальцитриолом или альфакальцидолом (***2B***);
- – при высоконормальном уровне Са (***2B***) (2,45-2,5);
- – эпизодах гиперкальциемии на фоне терапии неселективными ВДРА (***2B***);
- – внекостной кальцификации (***2C***);
- – диабетической нефропатии (***2B***).

- *Благодарю за внимание!*