



Патогенез. Обоснование дифференцированного лечения МКН при ХБП. Алгоритмы терапии

В.Ю. Ряснянский

Кафедра внутренних болезней и нефрологии

Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова

Представленные материалы носят информационный и/или
рекомендательный характер, в случае обнаружения ошибок, замечаний
или дополнительных вопросов - пожалуйста обращайтесь по
электронной почте: ryasn2006@rambler.ru

Эволюция приоритетов в лечении нарушений фосфорно-кальциевого обмена

1. Предотвращение осложнений со стороны скелета, аллюминоза (очистка воды, поддержание процессов ремоделирования костной ткани на оптимальном уровне)
2. Назначение высоких доз кальция
3. Коррекция гиперпаратиреоза (прием вит. Д, поддержание оптимального уровня ПТГ)
4. Выявление значимости минеральных нарушений (фосфор и кальций) в отношении летальности
5. Синдром нарушений минерально-костного обмена при ХБП
6. Предупреждение кальцификации сосудов и сердечно-сосудистых осложнений

Синдром минерально-костных нарушений при ХБП

Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder

(KDIGO, 2009)

Системное нарушение минерального и костного метаболизма в результате ХБП, манифестирующее следующими проявлениями (одним или их комбинацией):

1. Нарушениями метаболизма кальция, фосфора и витамина Д
2. Нарушениями скорости костного обмена, минерализации, объема, роста и прочности костной ткани
3. Кальцификацией сосудов или других мягких тканей

Терапия основана на:

- Стадиях развития МКН при ХБП
- Вариантах комбинаций лабораторных показателей
- Наличия осложнений: кальцификация, кальцифилаксия, патологические переломы

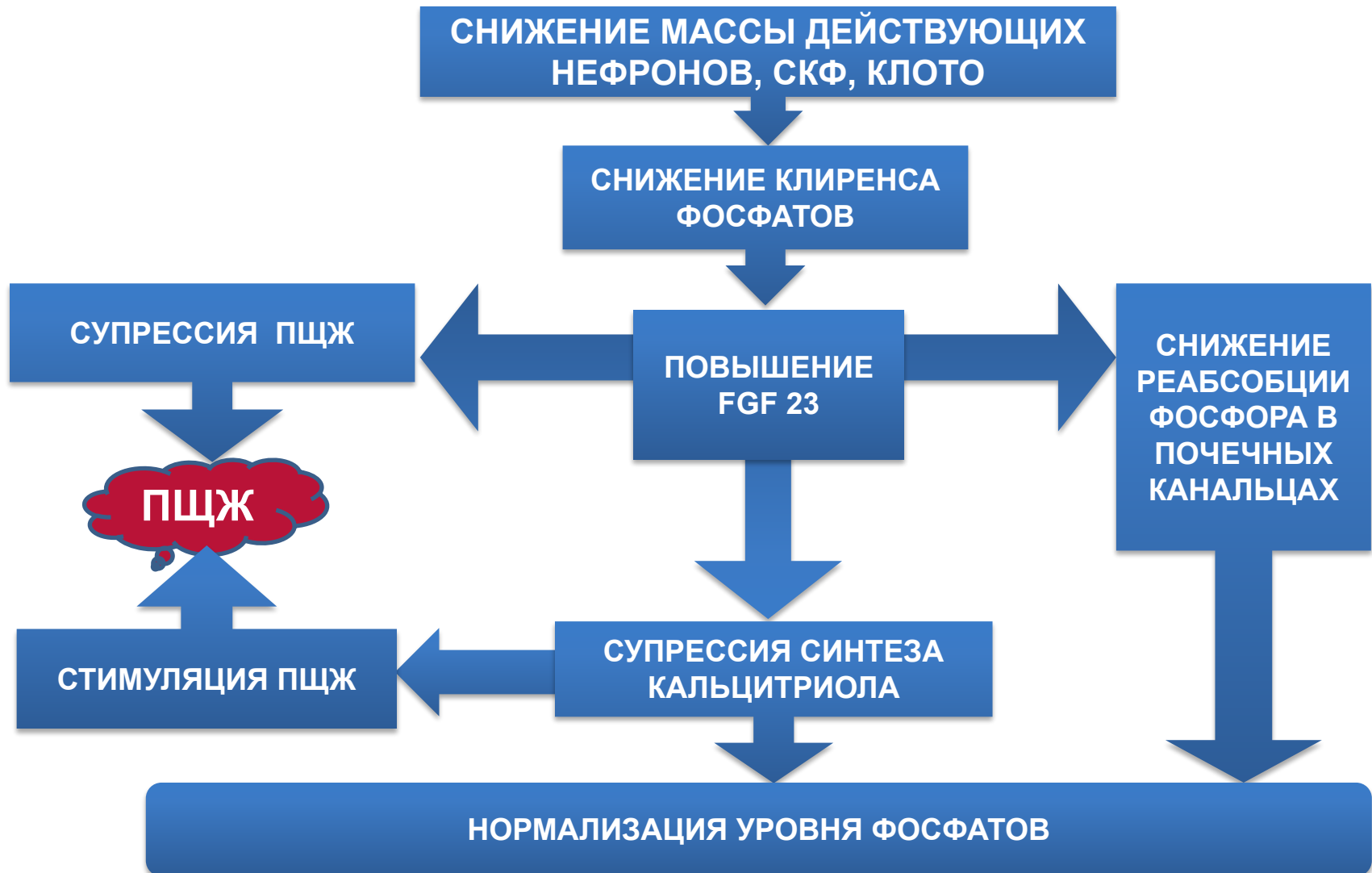
Основные этапы развития синдрома МКН и гиперпаратиреоза

1. Задержка фосфора и активация фосфатурических механизмов (ранние стадии ХБП)
2. Декомпенсация фосфатурических механизмов – повышение фосфора и паратгормона (СКФ 30-45 мл/мин)
3. Хроническая стимуляция ПЦЖ и развитие субрефрактерного гиперпаратиреоза
4. Развитие абсолютно рефрактерного гиперпаратиреоза

Параллельно идут процессы связанные с поражением костной ткани и сосудистой кальцификацией

1. НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ МКН ПРИ ХБП - КОМПЕНСАЦИЯ

Механизмы патогенеза МКН и нормализации фосфатов на ранних стадиях ХБП



Лечение – этап компенсации

Цель: профилактика кальциноза и гиперпаратиреоза

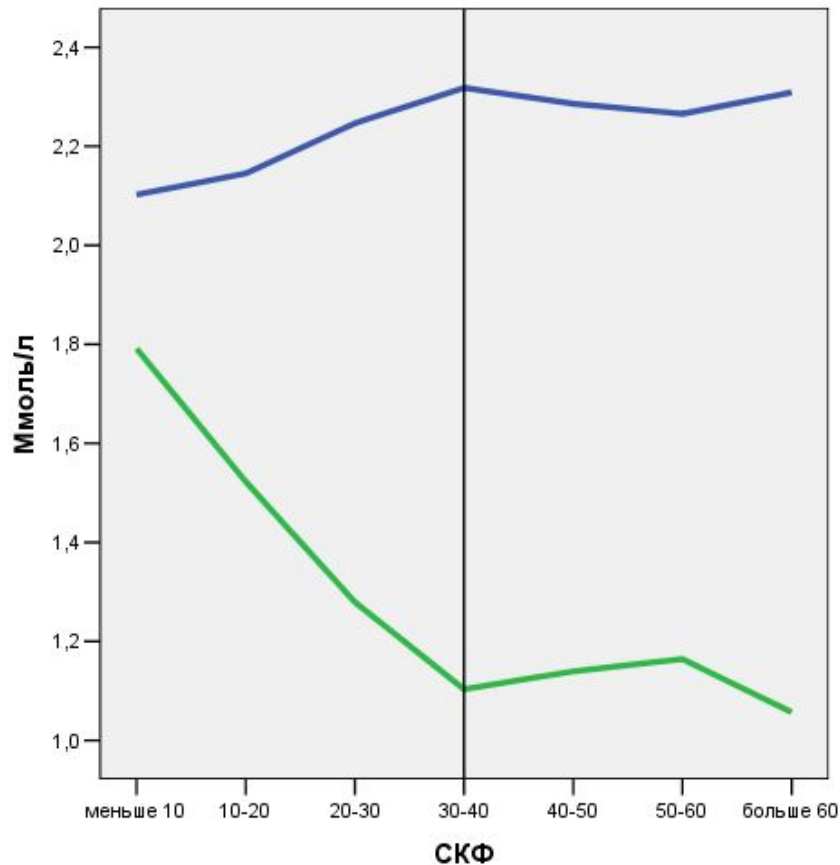
Задачи: уменьшить поступление фосфатов, компенсация дефицита вит. Д

Методы: диета, назначение вит. Д (начинать с нативных форм)

Контроль: уровень фосфора, кальция, кальцидиола, в идеале – FGF23

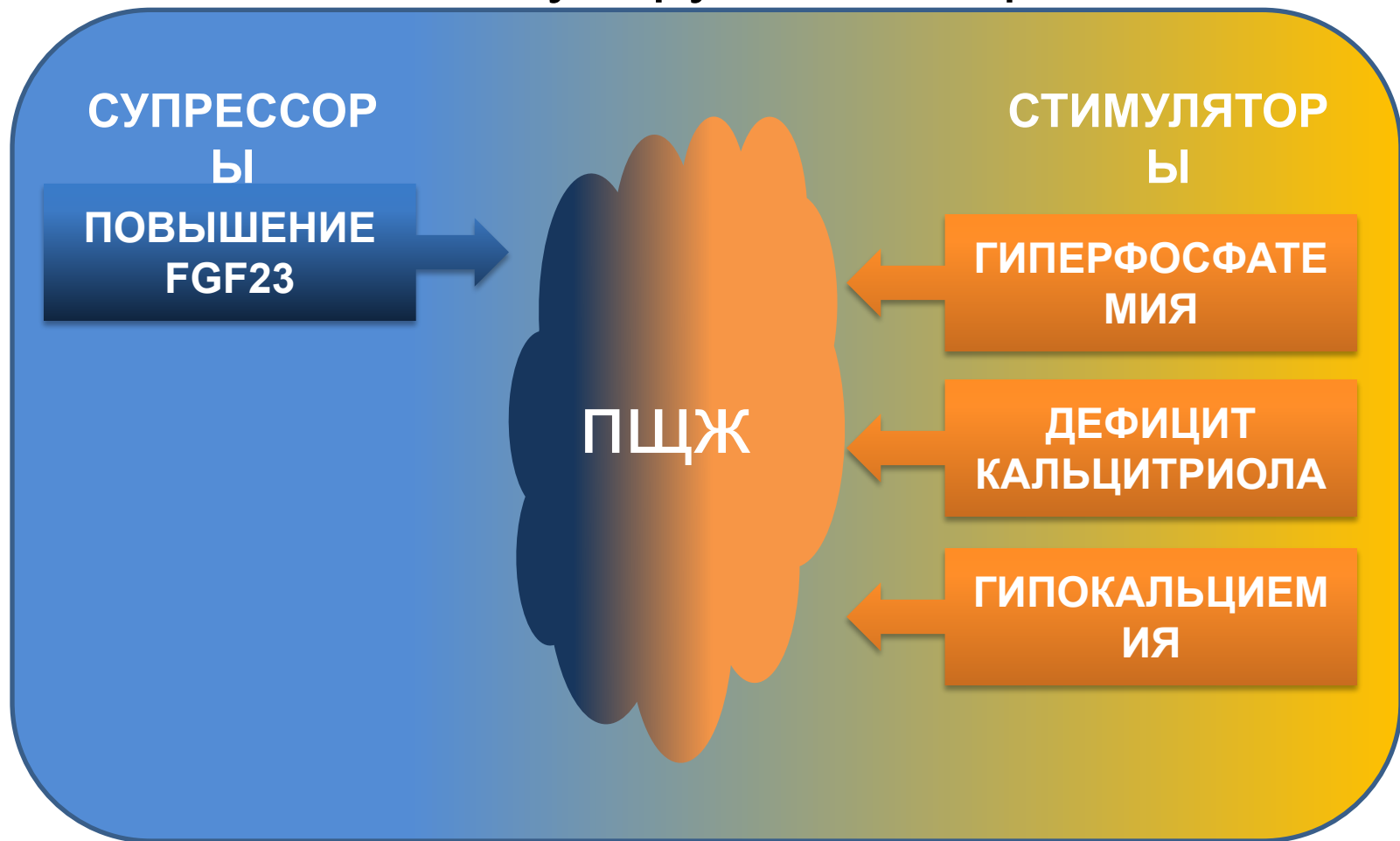
2. ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ФОСФАТСНИЖАЮЩИХ МЕХАНИЗМОВ И РАЗВИТИЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Снижение СКФ, компенсация и декомпенсация клиренса фосфатов



1. Снижение СКФ, должно приводить к линейному нарастанию уровня фосфатов за счет снижения клиренса
2. Однако на ранних стадиях ХБП этого не происходит
3. Стабильный уровень фосфатов обеспечивается включением дополнительных фосфатурических механизмов и снижением их всасывания

Преобладает действие факторов, стимулирующих ПЩЖ



Препараты первой линии: фосфатбиндеры и препараты вит. Д
Ожидаемый результат: нормализация фосфатов, кальция, коррекция дефицита кальцитриола, супрессия ПЩЖ

Лечение – этап гиперфосфатемии

Цель: коррекция гиперфосфатемии, профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза

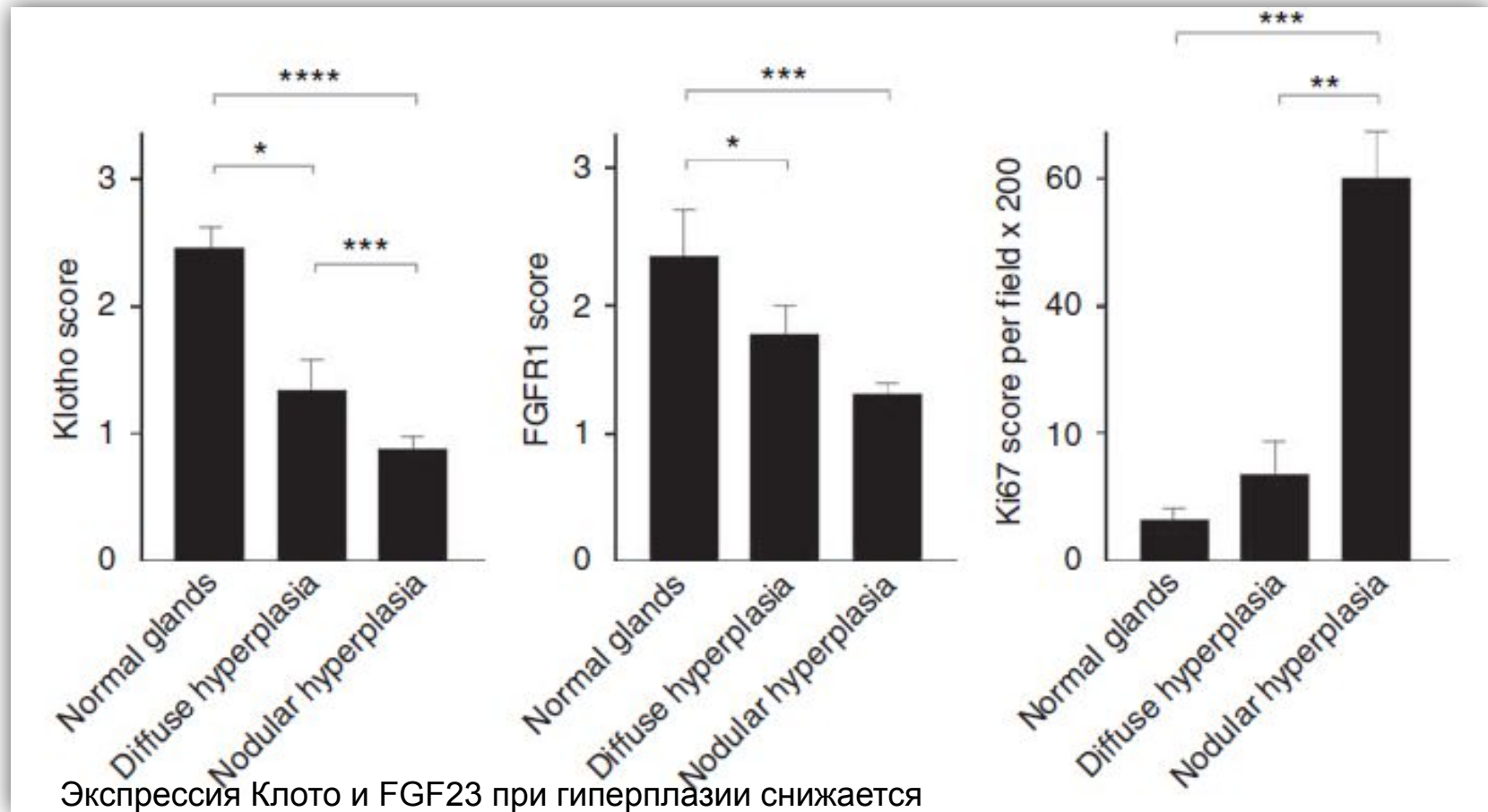
Задачи: уменьшить поступление фосфатов, компенсация дефицита вит. Д

Методы: диета, фосфатбиндеры, назначение вит. Д, если повышен ПТГ – аналоги вит. Д

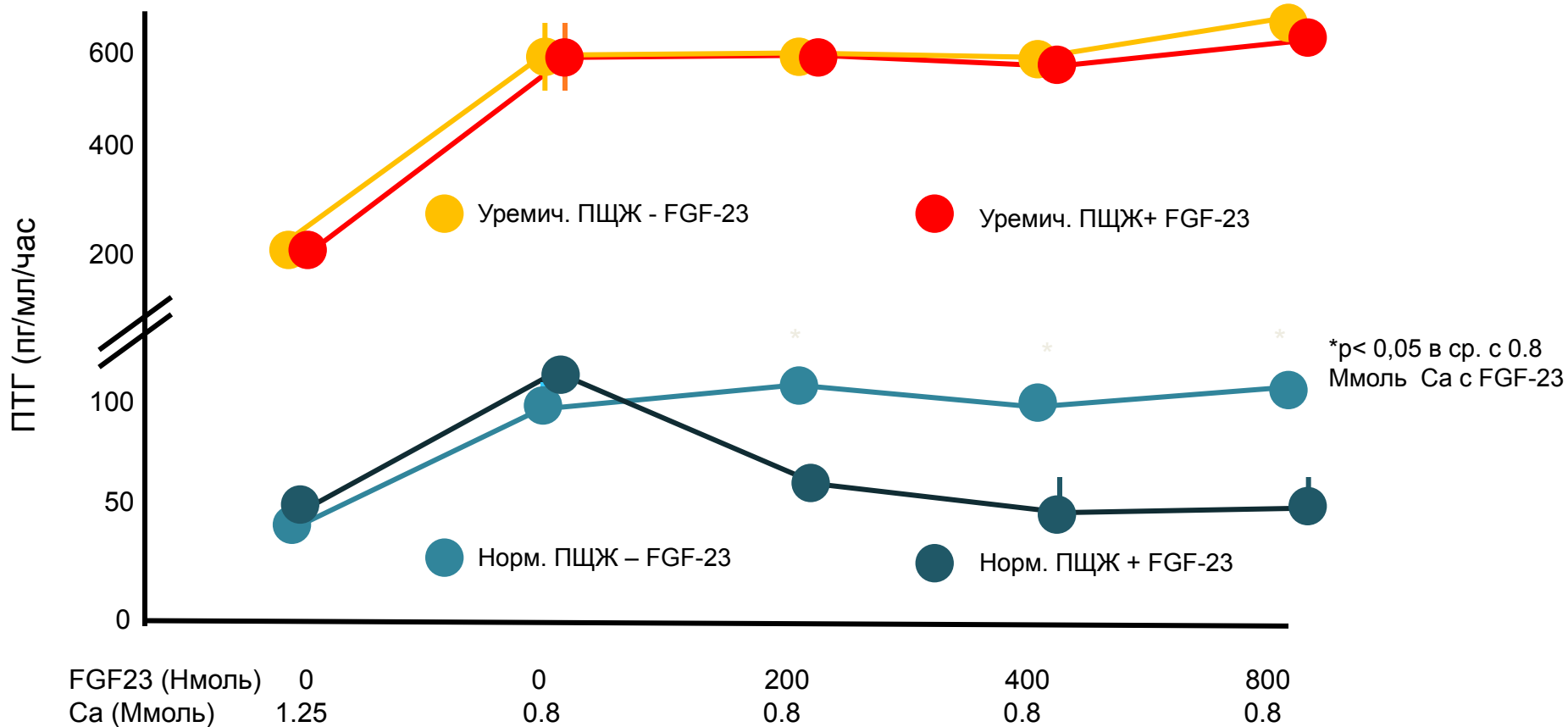
Контроль: уровень фосфора, кальция, ПТГ

3. УРЕМИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА – РАЗВИТИЕ РЕФРАКТЕРНОСТИ

Экспрессия Клото, FGF23 и индекс пролиферативной активности в ПЦЖ в норме и при гиперплазии



FGF-23 снижает секрецию ПТГ в нормальной, но не в уремической паращитовидной железе: на модели крысы

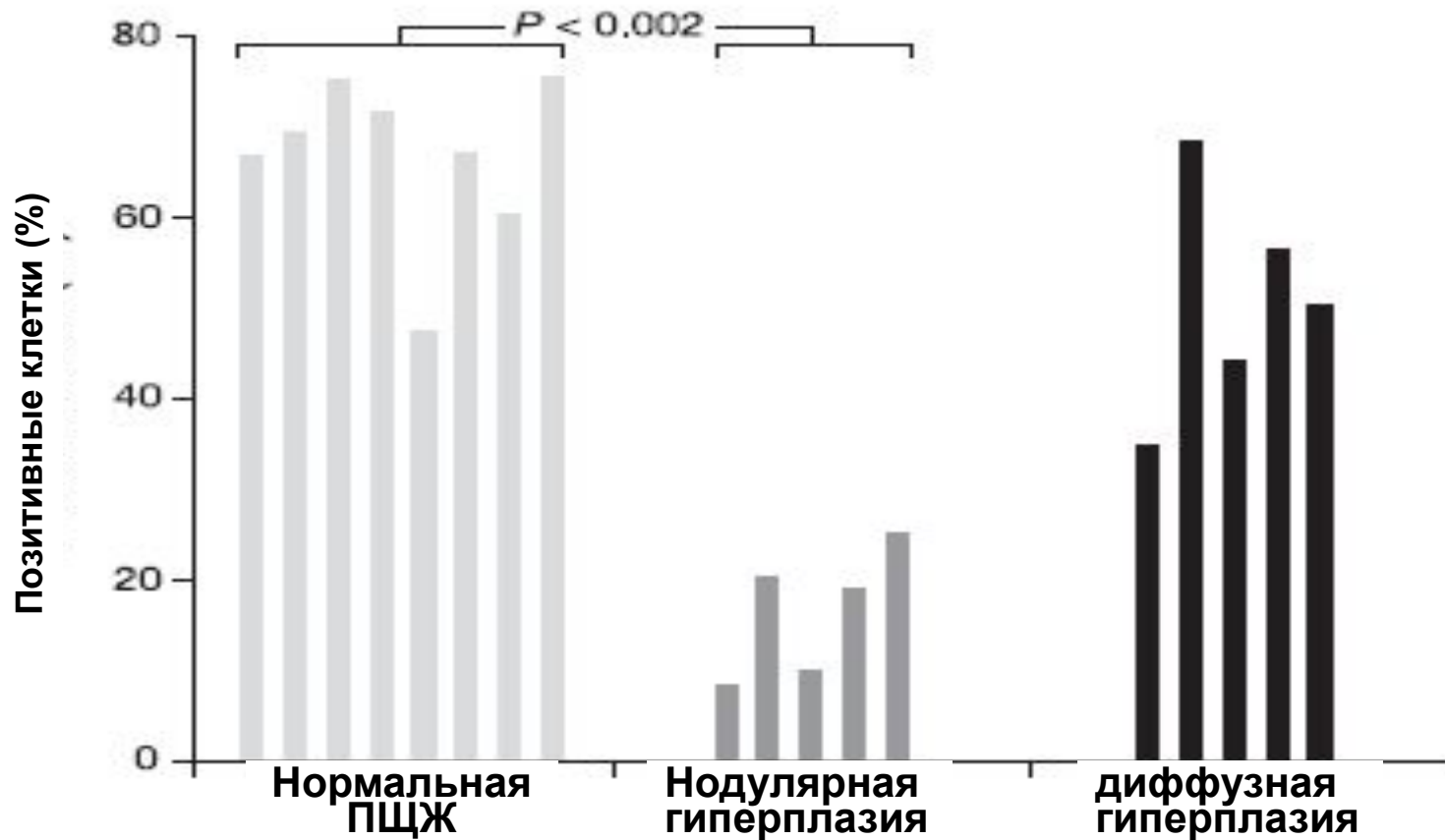


ПЩЖ = паращитовидная железа

Данные усредненные ± SEM (n=4 в каждой группе; эксперименты повторялись трижды).

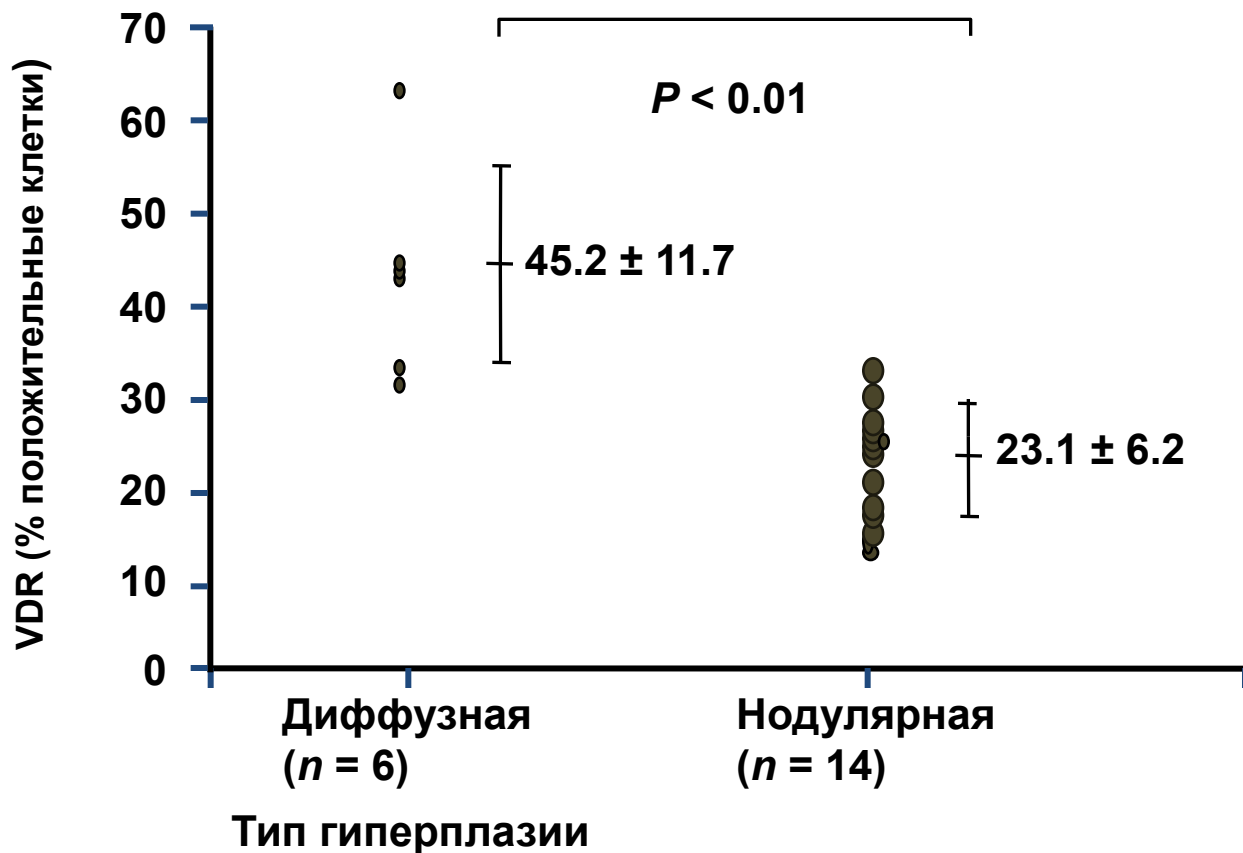
Canalejo R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-1135

Экспрессия кальциевых рецепторов в нормальной, диффузно- и нодулярно-гиперплазированной ПЦЖ



Hammerland LG, Garrett JE, Hung BC, Levinthal C, and Nemeth EF. Allosteric activation of the Ca²⁺ receptor expressed in *Xenopus laevis* oocytes by NPS 467 or NPS 568. *Mol Pharmacol* 53: 1083–1088, 1998.

Снижение экспрессии рецептора витамина D (VDR) при гиперплазии паращитовидной железы



Fukuda N et al. J Clin Invest 1993;92:1436-43

В патогенезе МКН при ХБП играет значение не только дефицит вит. Д, но и развитие резистентности к активаторам вит. Д

Абсолютное преобладание факторов стимулирующих ПЩЖ на фоне снижения ее чувствительности к супрессорам



Абсолютное преобладание факторов стимулирующих ПЩЖ на фоне отсутствия чувствительности к супрессорам



Показано оперативное лечение, кальцимитетики?

Целевые значения

	Кальций	Фосфаты	иПТГ
KDIGO	Норма (2.1-2.65 ммоль/л)	норма (0.8-1.6 ммоль/л)	2-9 верхних границ нормы (130-585 пг/мл)
KDOQI	2.1-2.37 ммоль/л	1.13-1.78 ммоль/л	150-300 пг/мл
ERBP / EBPG	- *	0.8-1.8 ммоль/л	2-9 верхних границ нормы (130-585 пг/мл)
NICE	2.1-2.5 ммоль/л	1.1-1.7 ммоль/л	2-9 верхних границ нормы (130-585 пг/мл)

* $Ca \times P < 4.4 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$

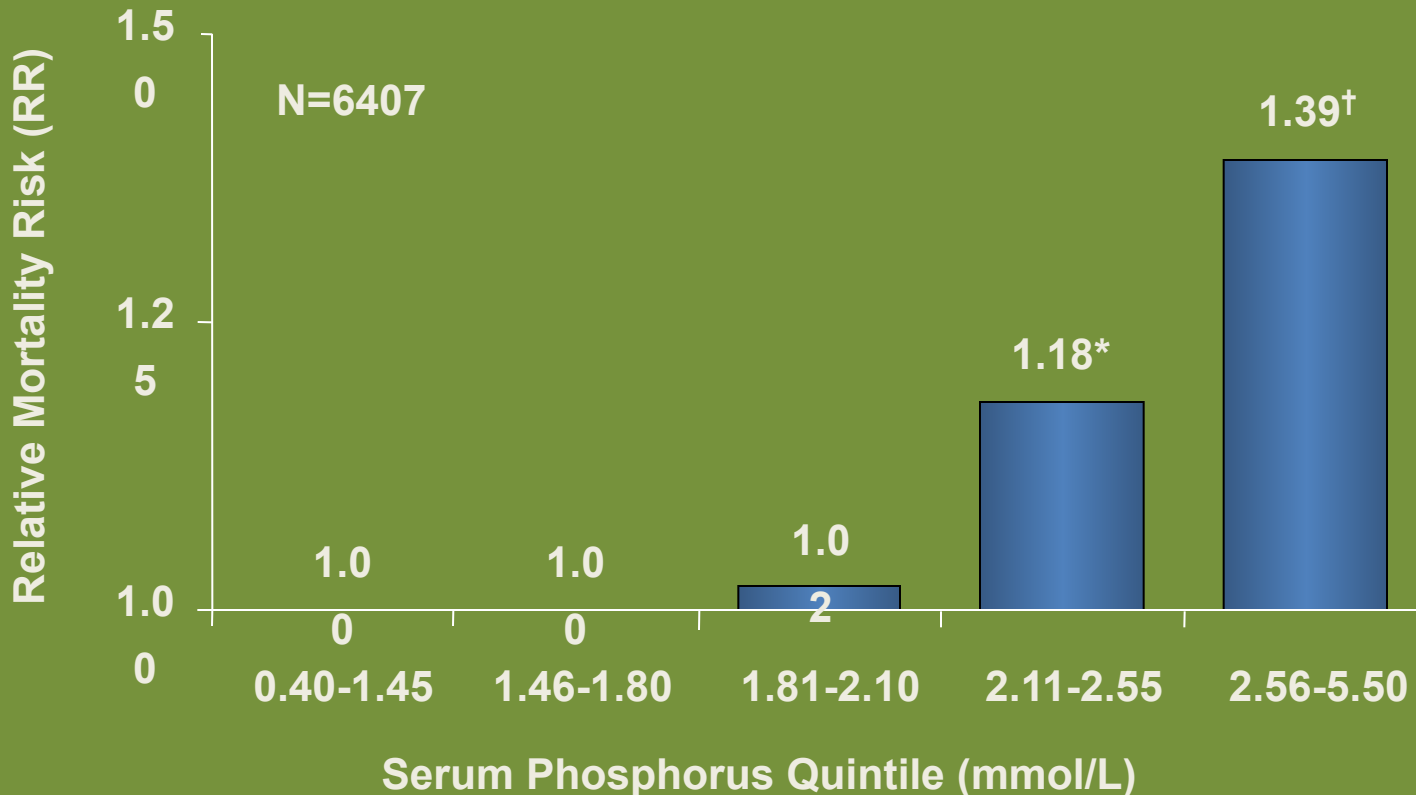
Основные интервенции при МКН-ХБП

- 1. Назначение фосфатбиндеров** – ожидаем: контроль фосфора, остановку развития кальциноза, увеличение выживаемости
- 2. Назначение вит. Д и его аналогов** – ожидаем: контроль вторичного гиперпаратиреоза, возможные плейотропные эффекты, увеличение выживаемости, снижение частоты парактиреоидэктомии, и риска переломов
- 3. Назначение цинакальцета** – ожидаем: контроль вторичного гиперпаратиреоза, предупреждение гиперкальциемии, облегчения контроля фосфора, увеличение выживаемости, снижение частоты парактиреоидэктомии и риска переломов

Оценка пользы назначения фосфатбиндеров – снижение риска смерти и кальцификации

КОРРЕКЦИЯ ФОСФОРА

Уровень фосфора и риск смерти



* $P=0.03$ при сравнении с фосфором 1.46-1.80 ммоль/л.

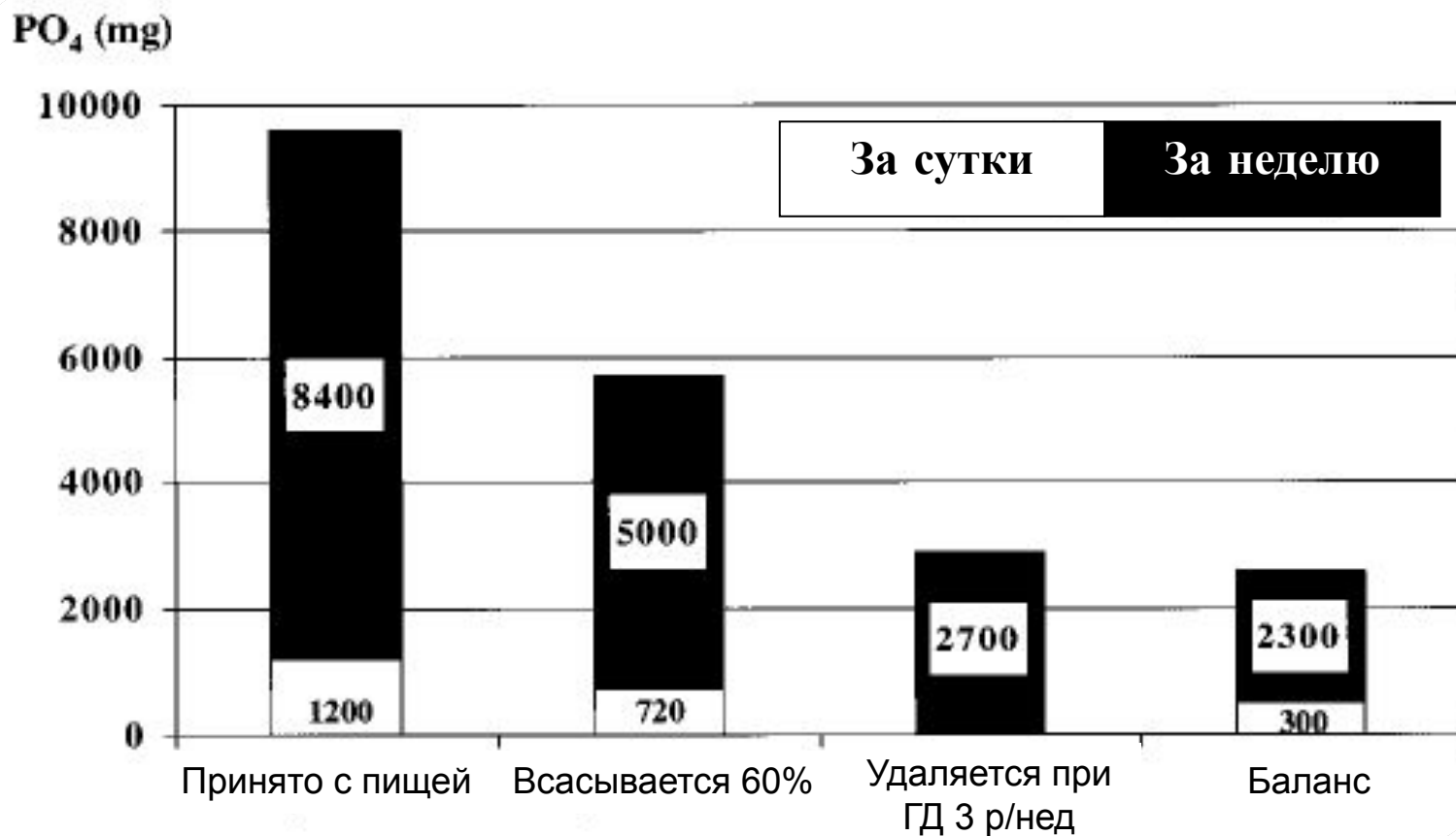
† $P<0.0001$ при сравнении с фосфором 1.46-1.80 ммоль/л

Block GA et al. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607-617.

Роль диеты – минимизация поступления фосфора

- На ранних стадиях ХБП предотвращает развитие ГПТ, прогрессии ХБП и кальцификации мягких тканей
- Обычно с пищей поступает 1000-1500 мг/день (по мере снижения СКФ уменьшается экскреция фосфора)
- Строгая диета пациентам с ХБП не показана (зачем нам БЭН?) ограничение белка до 1,2 г/кг = 800-1000 мг фосфора/день
- Соблюдение диеты – проблема для пациентов
- У пациентов с тХПН абсорбируется 50-60% фосфора
- Назначение вит Д₃ увеличивает всасывание фосфора
- Продукты с высоким содержанием фосфора: молоко и молочные продукты, злаки, сыр, шоколад, сухофрукты, яйцо, рыба с костями, морепродукты, бобовые, орехи, мясо и курица

При оптимальном поступлении белка – пациенты на диализе имеют положительный баланс по фосфатам



Возможности обычного диализа – неадекватны

- При оптимальном поступлении белка – пациенты на диализе имеют положительный баланс по фосфатам [Mucsi, 1998]
- Обычный ГД – 900 мг/процедуру
- Гемодиафильтрация – 1030-1700 мг/процедуру

Единственный вариант адекватно удаляет фосфор - ежедневный диализ – 6-8 час (ночной)

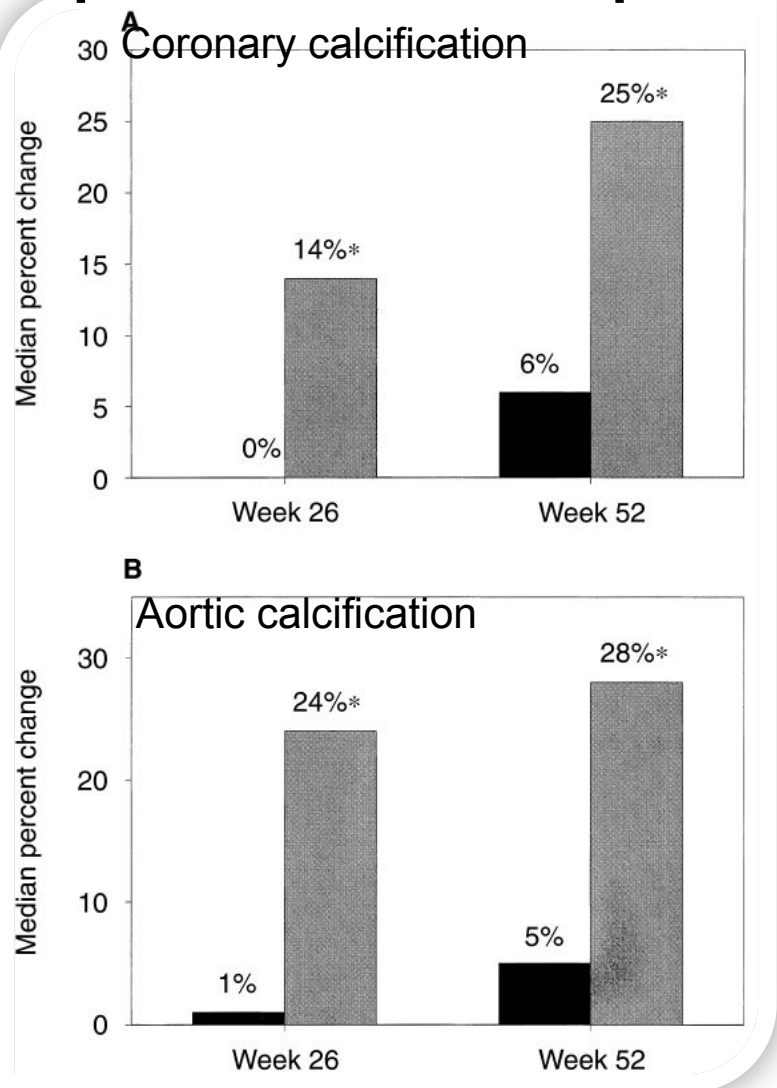
Основные преимущества и недостатки фосфатбиндеров

Препарат	Преимущества	Недостатки
Ацетат кальция	Эффективно, хорошая переносимость, ниже нагрузка кальцием по сравнению с карбонатом кальция, не зависит от pH, низкая цена	Риск гиперкальцемии, кальцификации, ЖКТ расстройства
Карбонат кальция	Эффективно, хорошая переносимость, низкая цена	Риск гиперкальцемии, кальцификации, ЖКТ расстройства
Соли алюминия	Высокоэффективно, не повышают кальций, не зависит от pH, низкая цена	Риск алюминиевой интоксикации, трудности с дозированием, необходимость контроля Al в крови
Севеламер	Эффективно, не повышает кальций, влияет на холестерин и кальцификацию	Часто ЖКТ расстройства, высокая цена, большое количество таблеток на прием
Лантанум	Эффективно, не приводит к гиперкальциемии, небольшое количество таблеток на прием, можно ожидать профилактического эффекта на кальцификацию	Высокая цена, может всасываться и накапливаться в костях и тканях
Соли магния	Эффективно, низкая цена	Всасывание магния может приводить к угнетению дыхания, диаррея
Комбинация магния и кальция	Эффективно, низкий риск гиперкальциемии, можно ожидать профилактического эффекта на кальцификацию, хорошая переносимость	Необходимость оценивать уровень магния

Основные рандомизированные клинические исследования по севеламеру

- **Treat-to-Goal** - оценка коронарной и аортальной кальцификации у диализных пациентов, принимающих севеламер или препараты кальция (n=200)
- **RIND** - Renagel in New Dialysis оценка коронарной кальцификации и смертности у новых диализных пациентов, принимающих севеламер или препараты кальция (n=129)
- **DCOR** - Dialysis Clinical Outcomes Revisited - оценка уровня смертности и частоты госпитализаций пациентов, принимающих севеламер или препараты кальция на протяжении 3 лет (n=2,103)

Treat-to-Goal: севеламер по сравнению с кальций-содержащими фосфатбиндерами в меньшей степени вызывает гиперкальциемию, в большей степени снижает иПТГ и уменьшает прогрессирование коронарной и аортальной кальцификации



Kidney International, Vol. 62 (2002), pp. 245–252

Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients

GLENN M. CHERTOW, STEVEN K. BURKE, PAOLO RAGGI,
for the TREAT TO GOAL WORKING GROUP¹

Division of Nephrology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California; GelTex Pharmaceuticals, Waltham, and Genzyme Therapeutics, Cambridge, Massachusetts; and Section of Cardiology, Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, USA

Fig. 1. (A) Median percentage change in coronary artery calcification scores from baseline to week 26 and week 52 in patients with calcification (scores ≥ 30) at baseline. *Indicates within-treatment, $P < 0.001$. Comparisons between calcium-treated (■) and sevelamer-treated (▒) groups, $P = 0.01$ at week 26 and $P = 0.02$ at week 52. Corresponding values for volume score were 9% versus 18% ($P = 0.02$) for sevelamer and calcium at week 26, respectively, and 10% versus 28% ($P = 0.04$) for sevelamer and calcium at week 52, respectively. (B) Median percentage change in aortic calcification scores from baseline to week 26 and week 52 in patients with calcification (scores ≥ 30) at baseline. *Indicates within treatment, $P < 0.001$. Comparisons between calcium- and sevelamer-treated groups, $P = 0.01$ at week 26 and $P = 0.02$ at week 52. Corresponding values for volume score were 10% versus 23% ($P = 0.02$) for sevelamer and calcium at week 26, respectively, and 22% versus 37% ($P = 0.05$) for sevelamer and calcium at week 52, respectively.

Главная цель была достигнута

Treat-to-Goal – Основные биохимические маркеры

Польза от Севеламера или вред от Кальция?

Table 2. Main biochemical results at study completion

	Sevelamer (N = 99)		Calcium (N = 101)		P value
	Baseline	Final	Baseline	Final	
Phosphorus <i>mg/dL</i>	7.6 ± 1.8	5.1 ± 1.2	7.4 ± 1.9	5.1 ± 1.4	0.33
Calcium <i>mg/dL</i>	9.4 ± 0.7	9.5 ± 0.6	9.3 ± 0.7	9.7 ± 0.7	0.002
Hypercalcemia %	3%	5%	1%	16%	0.04
Calcium-phosphorus product <i>mg²/dL²</i>	71 + 17	48 + 12	69 + 18	49 + 14	0.12
Intact PTH <i>pg/mL</i>	232	224	200	138	0.11
Total-C <i>mg/dL</i>	181 ± 36	141 ± 28	184 ± 47	182 ± 49	<0.0001
LDL-C <i>mg/dL</i>	102 ± 30	65 ± 21	102 ± 37	103 ± 43	<0.0001
HDL-C <i>mg/dL</i>	44 ± 13	43 ± 10	46 ± 15	45 ± 12	0.16
Triglycerides <i>mg/dL</i>	148	137	139	150	0.22

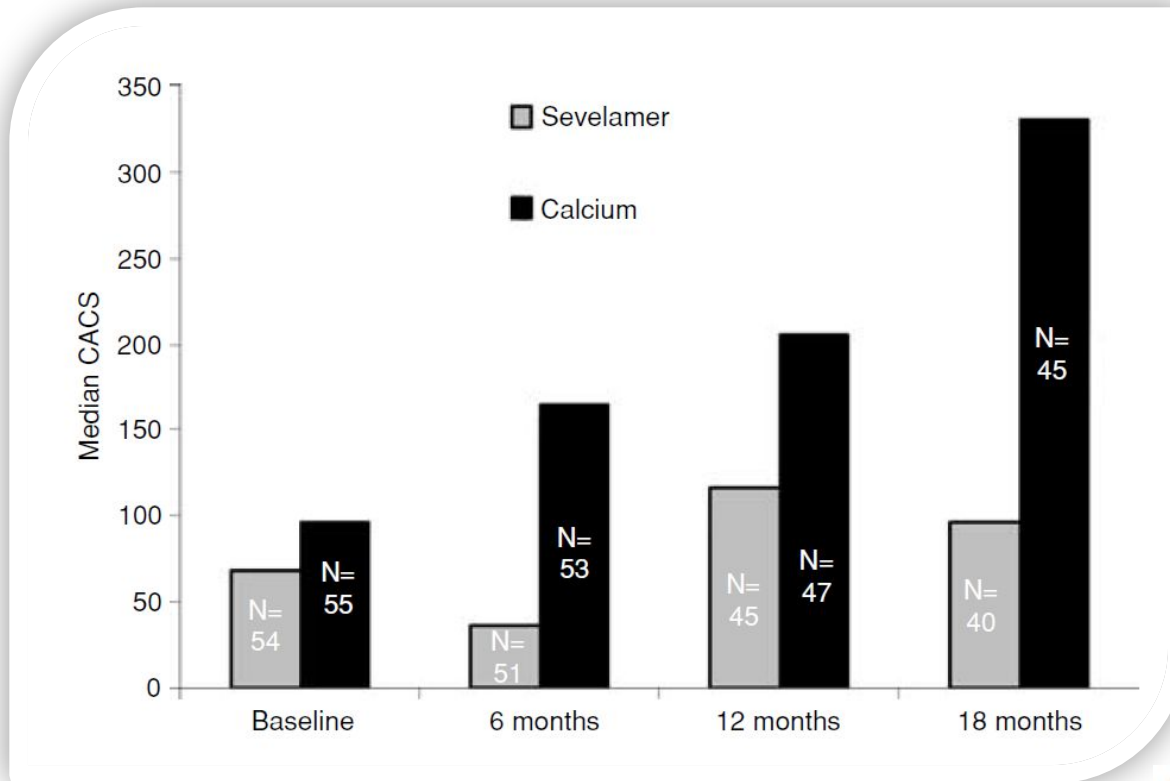
Hypercalcemia was defined as calcium adjusted for albumin ≥ 10.5 mg/dL. Abbreviations are: PTH, parathyroid hormone; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol. Baseline values were established after two-week washout from previous phosphate binder. Values expressed as mean \pm SD, except median for intact PTH and triglycerides. P value for Wilcoxon rank sum test comparing change from baseline across treatment groups. Final values are last values carried forward for subjects who dropped out.

NB! В конце исследования средний уровень иПТГ в группе кальций-содержащих фосфатбиндеров оказался ниже 150 pg/ml

Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis

GEOFFREY A. BLOCK, DAVID M. SPIEGEL, JAMES EHRLICH, RAVINDRA MEHTA, JILL LINDBERGH, ALBERT DREISBACH, and PAOLO RAGGI

Denver Nephrologists, Denver, Colorado; Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado; Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, George Washington University School of Medicine, Washington, DC; Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of California San Diego, San Diego, California; Ochsner Clinic Foundation and New Orleans Nephrology Associates, New Orleans, Louisiana; and Divisions of Nephrology and Cardiology, Department of Internal Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana



RIND Study:
Уменьшение
прогрессии
кальцификации в
группе севеламера

Fig. 3. Median coronary artery calcium score.

Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients

GA Block¹, P Raggi², A Bellasi³, L Kooienga⁴ and DM Spiegel⁴

¹Clinical Research Division, Denver Nephrology, Denver, CO, USA; ²Department of Cardiology, Emory University, Atlanta, GA, USA; ³Department of Nephrology, San Paolo Hospital, University of Milano, Italy and ⁴Department of Nephrology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA

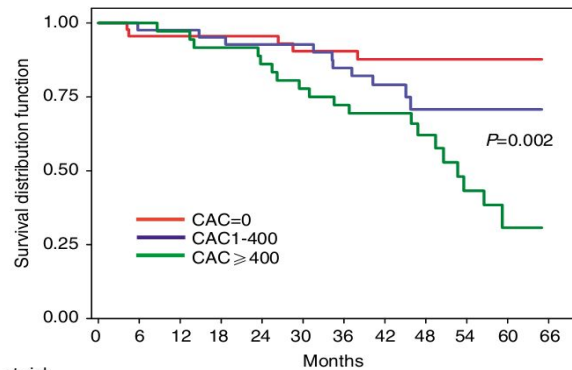


Figure 1 | Adjusted survival by baseline CAC score. Multivariable adjusted (age, race, gender, diabetes) association between baseline CAC score and survival. *P*-value represents significance across all three groups.

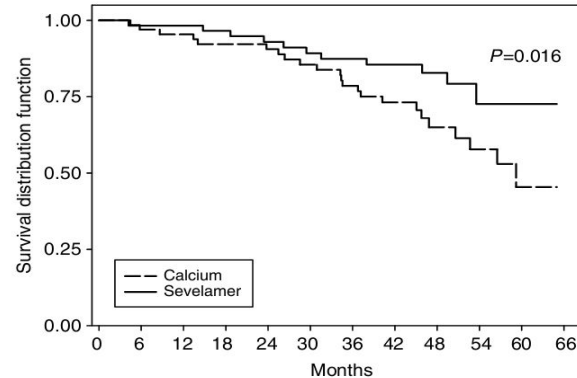


Figure 2 | Adjusted survival by phosphate binder assignment. Multivariable adjusted (age, race, gender, diabetes, history of atherosclerotic cardiovascular disease, C-reactive protein, albumin, K_t/V , and baseline CAC score) association between phosphate binder treatment assignment (calcium versus sevelamer) and survival.

RIND Study :

- У пациентов начинающих ЗПТ методом гемодиализа наличие и выраженность кальциноза выступает значимым предиктором общей смертности.
- Лечение севеламером ассоциируется со значимым улучшением выживаемости

see commentary on page 1041

Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients

WN Suki¹, R Zabaneh², JL Cangiano³, J Reed⁴, D Fischer⁵, L Garrett⁶, BN Ling^{7,*}, S Chasan-Taber⁸, MA Dillon⁸, AT Blair⁸ and SK Burke⁸

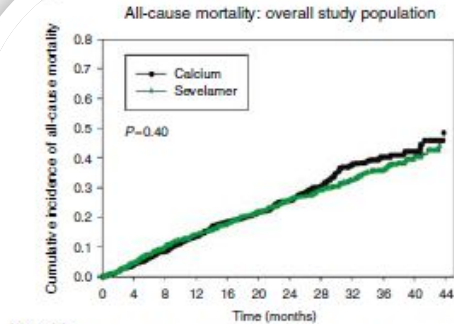
¹Renal Section, Department of Medicine, The Kidney Institute and Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; ²Northwest Louisiana Nephrology, Shreveport, Louisiana, USA; ³Jose Cangiano Nephrology, San Juan, Puerto Rico, USA; ⁴Nephrology Associates, Columbus, Mississippi, USA; ⁵Kidney and Hypertension Center, Cincinnati, Ohio, USA; ⁶Wake Nephrology, Raleigh, North Carolina, USA; ⁷Mountain Kidney Associates, Asheville, North Carolina, USA and ⁸Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts, USA

Многоцентровое, рандомизированное, открытое, с параллельным дизайном исследование у превалентных гемодиализных пациентов - **DCOR** (Dialysis Clinical Outcomes Revisited) trial (n=2103)

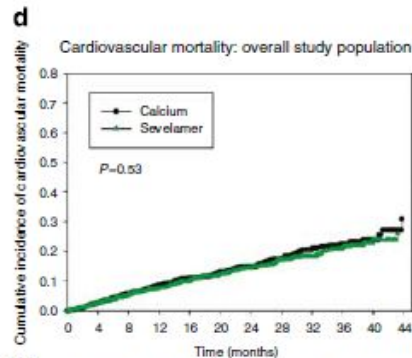
Цель: сравнение летальности в зависимости от приема кальций-содержащих фосфатбиндеров или севеламера.

DCOR Study- Results

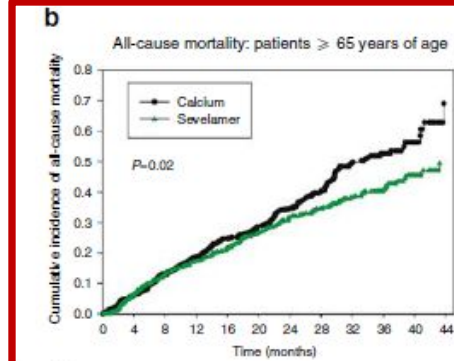
1. Значимых отличий в уровне общей летальности не выявлено.
2. В группе пациентов старше 65 лет выявлено значимое снижение летальности.



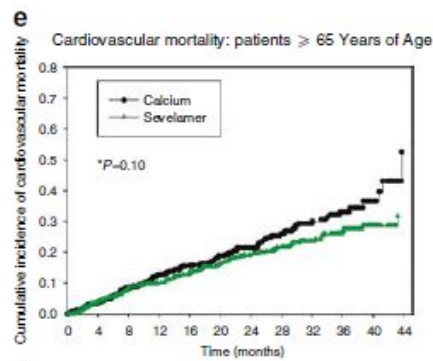
No. at risk	1050	888	753	640	559	491	430	347	259	161	64	12
Calcium	1053	882	737	656	591	520	449	379	298	196	66	18
Sevelamer												



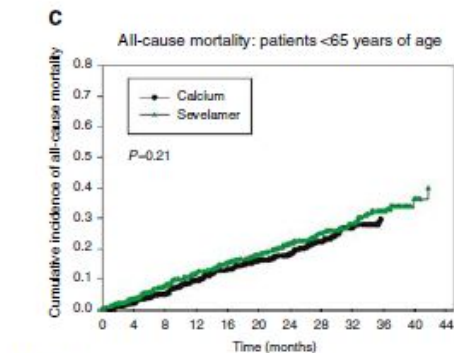
No. at risk	1050	888	753	640	559	491	430	347	259	161	64	12
Calcium	1053	882	737	656	591	520	449	379	298	196	66	18
Sevelamer												



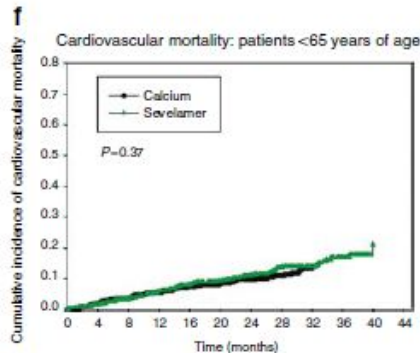
No. at risk	472	387	318	274	238	212	185	148	102	62	24	5
Calcium	455	374	307	275	254	222	196	172	137	97	41	11
Sevelamer												



No. at risk	472	387	318	274	238	212	185	148	102	62	24	5
Calcium	455	374	307	275	254	222	196	172	137	97	41	11
Sevelamer												



No. at risk	578	501	435	366	321	279	245	199	157	99	40	7
Calcium	598	508	430	381	337	298	253	207	161	99	25	7
Sevelamer												

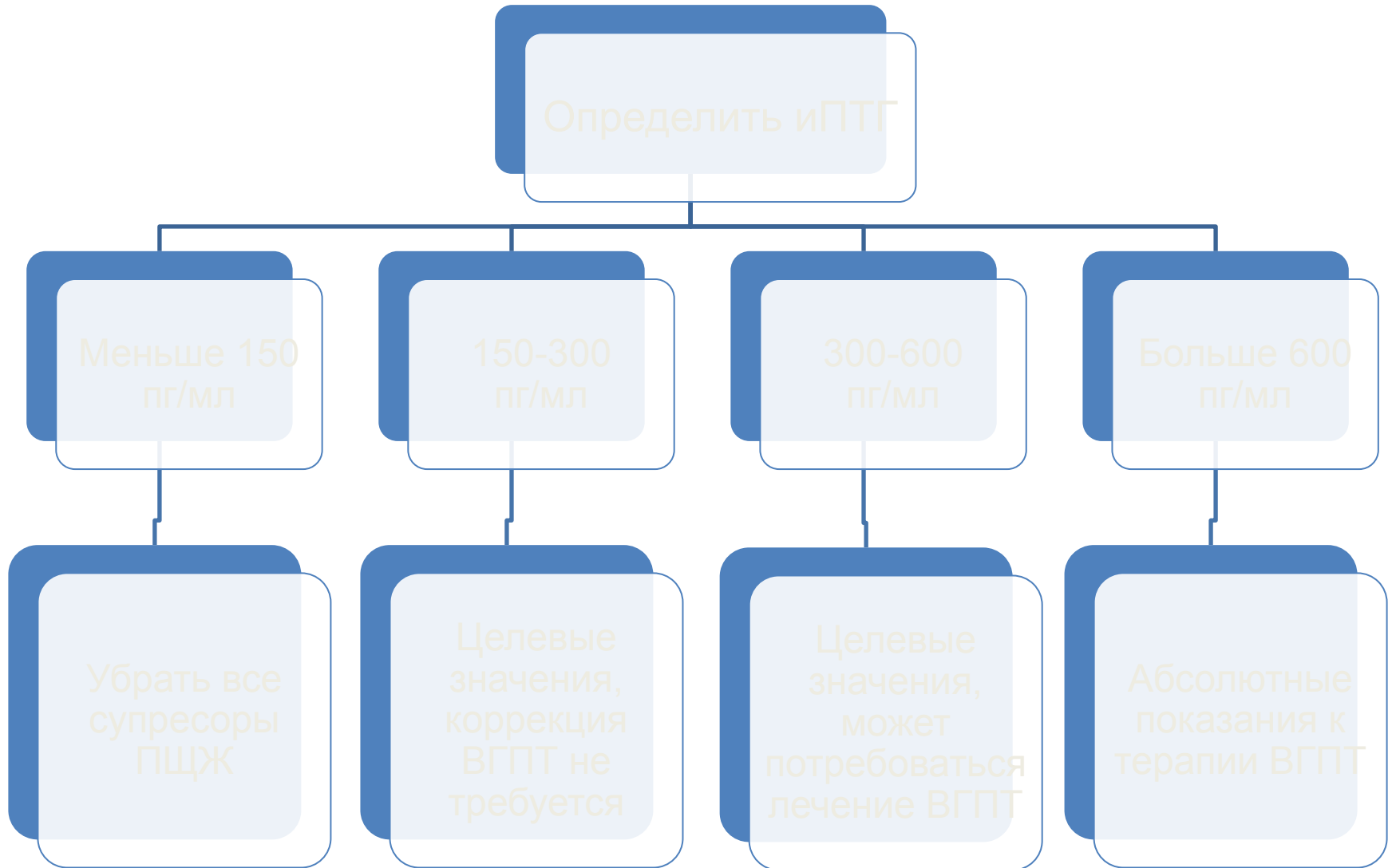


No. at risk	578	501	435	366	321	279	245	199	157	99	40	7
Calcium	598	508	430	381	337	298	253	207	161	99	25	7
Sevelamer												

Выводы

- В ряде случаев в отношении выживаемости севеламер имеет значимые преимущества перед карбонатом кальция
- Эти преимущества особенно очевидны в случае риска адинамической костной болезни и риска сосудистой кальцификации

Определение показаний для лечения ВГПТ – оценить уровень ПТГ

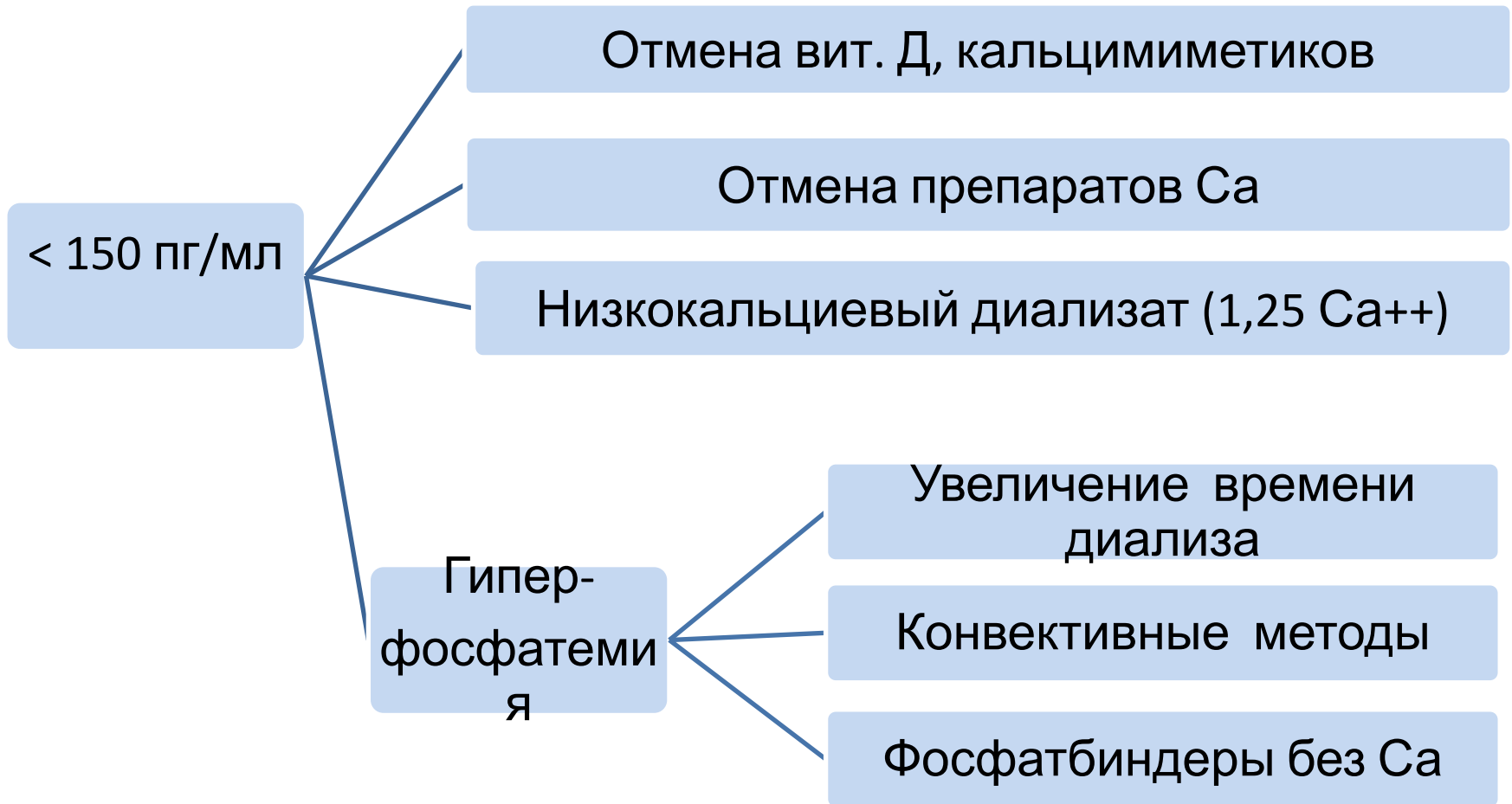


ПТГ - меньше 150 пг/мл

- Риск развития адинамической костной болезни
- Усиление кальцификации
- Назначение вит. Д и кальция приводит к дополнительной супрессии ПТГ, усиливает кальцификацию и АКБ
- Перевод на низкокальциевый диализат позволяет простимулировать ПЩЖ и обеспечивает отрицательный баланс кальция
- В качестве фосфатбиндеров показано назначение препаратов не содержащих кальций

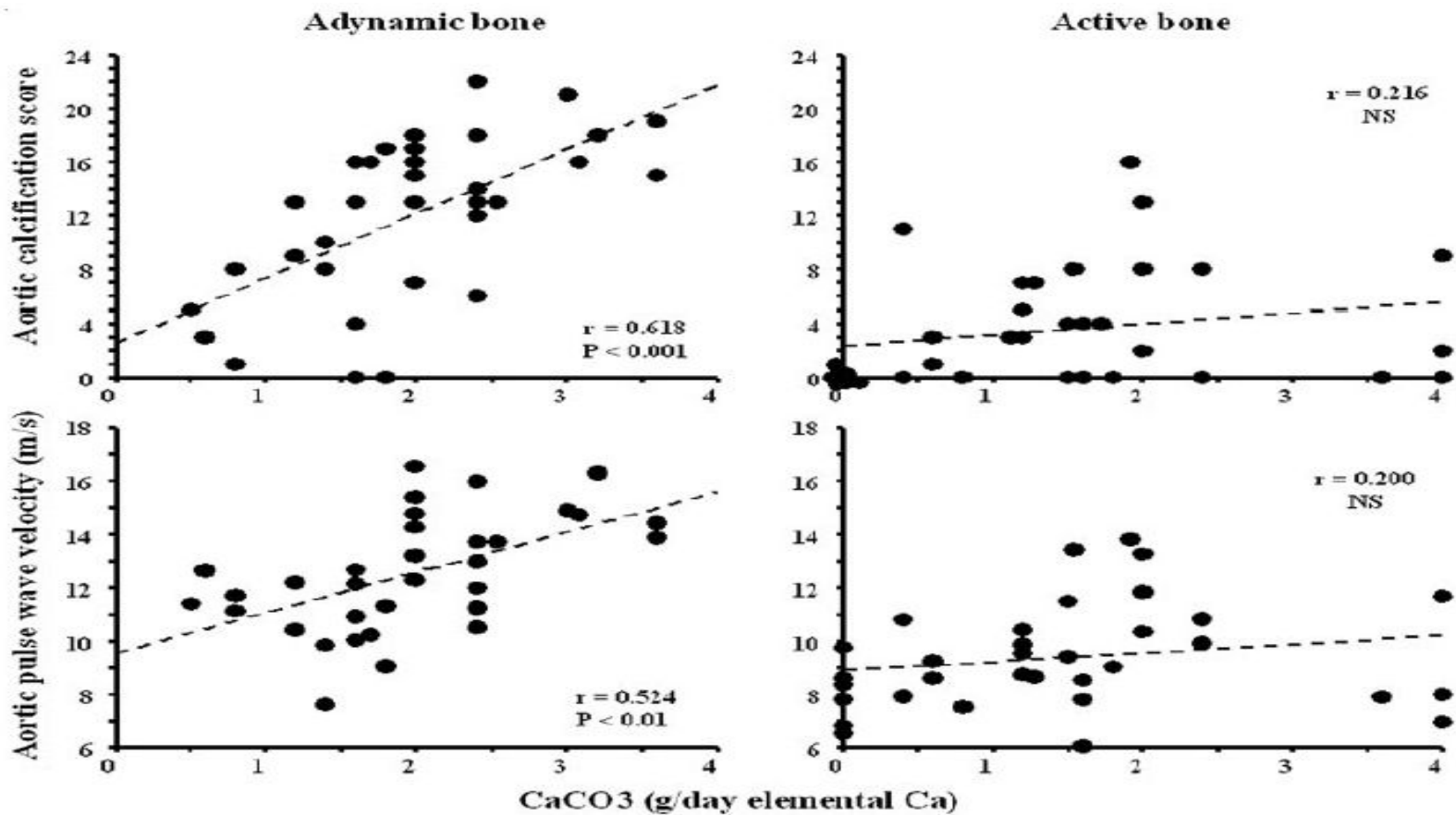
Фосфатбиндеры содержащие кальций - противопоказаны

ПТГ меньше целевых значений



Основное патогенетическое лечение при адинамической костной болезни - использование не содержащих кальций фосфатбиндеров

Корреляция между приемом карбоната кальция и кальцификацией аорты при различных вариантах ренальной остеодистрофии



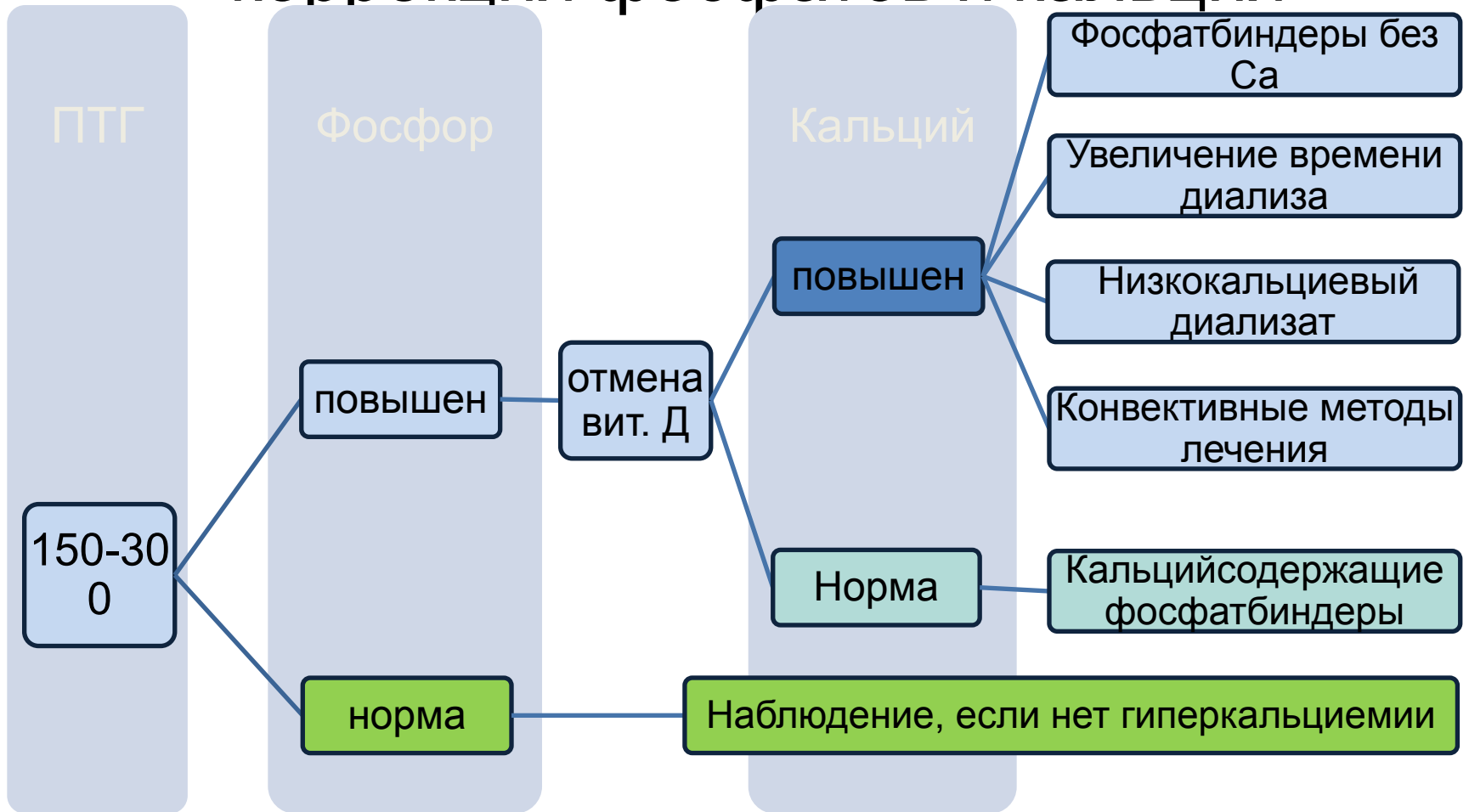
Значимость приема карбоната кальция в отношении кальциноза зависит от состояния обмена костной ткани

ПТГ 150-300 пг/мл

- Безусловно целевой уровень ПТГ
- Каковы другие мишени МКН: уровень фосфора, кальций, кальцификация
- Лечение ВГПТ: если пациент получает вит. Д или цинакальцет – может потребоваться коррекция в зависимости от уровня кальция и фосфора
- Возможно при наличии дополнительных данных (уровень вит. Д в крови, кальцификация, высокий уровень щелочной фосфатазы) – коррекция или назначение соответствующей терапии

При тенденции к повышению не ждать выход за целевые границы и назначить терапию

150-300 пг/мл – оптимальный уровень ПТГ,
показаний для начала лечения ВГПТ нет -
коррекция фосфатов и кальция



ПТГ - 300-600 пг/мл – «серая зона»

KDOQI – показания для терапии ВГПТ (критерии основаны на ранних лабораторных методиках оценки ПТГ)

KDIGO (2009) – входит в целевой уровень

Показания для начала терапии ВГПТ:

- 1. тренд на повышение ПТГ**
- 2. кальцификация (кальцимитетики)**
- 3. одномоментное повышение фосфора и кальция**
- 4. кальцифилаксия в анамнезе**
- 5. вит. Д снижен: показаны малые дозы вит. Д,**
- 6. ЩФ повышена**

С практической точки зрения, мы скорее должны ответить на вопрос – каковы противопоказания к терапии ВГПТ

«Серая зона» - показания для начала терапии ВГПТ определяются не только ПТГ



Абсолютные показания

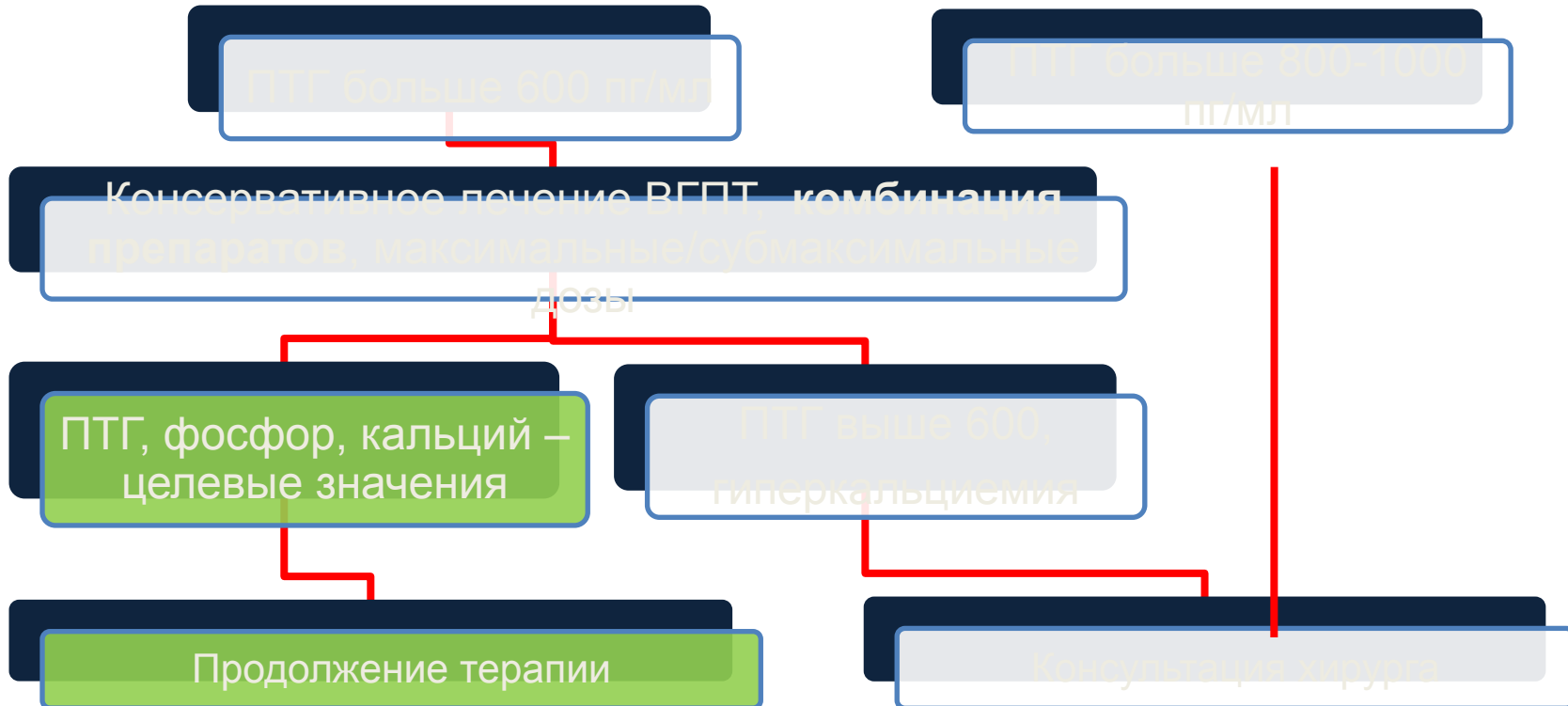


Рациональные сочетания

Сочетание препаратов, которые действуют разнонаправлено на кальций и фосфор, понижая при этом паратгормон:

1. Кальций-содержащие фосфатбиндеры и кальцимитетики
2. Витамин Д и кальцимитетики
3. Несодержащие кальций фосфатбиндеры и витамин Д

Неэффективность терапии - паратиреоидэктомия



Собери пазл



Выводы

- Патогенез МКН при ХБП сложен и зависит от динамического взаимоотношения множества факторов, что затрудняет выбор патогенетической терапии
- Эффективность лечения в обычной практике крайне низкая
- Повышение эффективности терапии зависит от использования рациональных сочетаний основных препаратов и внедрения алгоритмов лечения
- При лечении МНК мы нередко сами можем провоцировать прогрессирование данного синдрома, в частности кальцификацию