

# Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек

*Развитие минеральных нарушений при хронической болезни почек (ХБП) представляется значимой проблемой, требующей оптимальной и безотлагательной коррекции.*

*Рассмотрению актуальных подходов к профилактике и лечению минерально-костных нарушений у больных ХБП было посвящено выступление к.м.н., доцента кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Валерия Юрьевича ШИЛО, состоявшееся в рамках I Московского объединенного съезда нефрологов 4 июня 2021 г. Основной акцент был сделан на роли гиперфосфатемии в выживаемости больных ХБП и эффективности фосфат-связывающих препаратов в предупреждении развития тяжелых инвалидизирующих осложнений не только со стороны минерально-костного обмена, но и сердечно-сосудистой системы.*

По словам докладчика, гиперфосфатемия является триггером для повышенной выработки паратиреоидного гормона и мощным токсическим фактором повреждения сердечно-сосудистой системы, в первую очередь кальциноза сосудов и артерий. Результаты целого ряда исследований показывают, что повышение уровня сывороточного фосфора прямо и независимо ассоциировано с общей и сердечно-сосудистой смертностью больных на преддиализной стадии хронической болезни почек (ХБП) и на диализе. В многоцентровом когортном наблюдательном проспективном исследовании COSMOS с участием 6727 пациентов из 227 диализных центров в 20 странах Европы было продемонстрировано, что

рост уровня фосфора в крови способствует увеличению риска смертности пациентов на диализе, а снижение его уровня способствует уменьшению риска смертности больных<sup>1</sup>.

Способность показателей фосфорно-кальциевого обмена влиять на выживаемость больных на программном гемодиализе (ПГД) была подтверждена результатами собственного исследования<sup>2</sup>. Установлено, что к независимым факторам, влияющим на скорость пульсовой волны, наряду с полом и возрастом относятся степень кальциноза, показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), а также биохимические маркеры, отражающие нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма. На основании полученных дан-

ных были сделаны выводы о том, что предикторами снижения долговременной выживаемости больных на ПГД являются фракция выброса ЛЖ < 45% и гипертрофия миокарда ЛЖ, а на их отдаленную выживаемость достоверно влияют показатели минерально-костного обмена.

В 2021 г. вышли в свет обновленные Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению, в которых имеется ряд существенных изменений. По данным KDIGO 2021 г., у пациентов с ХБП стадий 3а–5д лечение синдрома ХБП-МКН должно базироваться на основе серийной оценки уровня фосфатов, кальция и паратгормона, которую следует рассматривать в комплексе. Кроме того, у пациентов с ХБП

<sup>1</sup> Fernandez-Martin J.T., Martínez-Camblor P., Dionisi M.P. et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study // Nephrol. Dial. Transplant. 2015. Vol. 30. № 9. P. 1542–1551.

<sup>2</sup> Перекокин Ю.Н., Шило В.Ю., Гендлин Г.Е. и др. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. № 1. С. 36–39.



## I Московский объединенный съезд нефрологов

3а–5д рекомендовано снижать повышенный уровень фосфатов в сторону нормальных значений. В предыдущих руководствах при ХБП 3а–5д предлагалось поддерживать нормальный уровень фосфатов.

В рекомендациях KDIGO 2021 г. указано, что решение о назначении фосфат-связывающей терапии пациентам с ХБП 3а–5д должно базироваться на прогрессивном или постоянном повышении уровня фосфора. При этом у пациентов с ХБП 3а–5д, получающих фосфат-связывающую терапию, рекомендовано ограничивать дозу кальцийсодержащего фосфатбиндера. Предлагается у пациентов с ХБП 3а–5д ограничить фосфаты в диете как самостоятельную меру либо в комбинации. Уточняется, что разумно рассматривать источники фосфатов (животного и растительного происхождения и пищевых добавок) в рекомендациях по диете. В 2020 г. были опубликованы очередные результаты международного проспективного когортного исследования DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) с участием 17 414 пациентов на гемодиализе в диализных отделениях, которое продемонстрировало, что даже эпизодическое увеличение уровня фосфора в крови выше нормальных значений ассоциируется с риском осложнений и этот риск возрастает по мере ухудшения контроля. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что ухудшение контроля фосфора тесно связано с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, а площадь под кривой (AUC) фосфатов лучше предсказывает риск, чем отдельный анализ, и подтверждает рекомендацию KDIGO о необходимости серийного измерения.

Севеламер – это неабсорбированный полимер, который в отличие от препаратов кальция не абсорбируется и, соответственно, не может откладываться и вызывать токсичность. Севеламер, помимо хорошего фосфор-связывающего действия, соединяется в желудочно-кишечном тракте с желчными кислотами, что помогает снизить уровень липопротеинов низкой плотности в крови, уменьшить уровень провоспалительных цитокинов, демонстрируя плеiotропные эффекты

Лекарственная терапия гиперфосфатемии направлена на снижение концентрации фосфора в крови. В исследовании TARGET Trial было показано преимущество интенсивного лечения гиперфосфатемии в виде достоверно значимого снижения фосфатов перед либеральным способом<sup>3</sup>. Эффективность применения интенсивной терапии гиперфосфатемии по сравнению со стандартным лечением была подтверждена и результатами исследования EPISODE Trial<sup>4</sup>, по итогам которого сделаны следующие выводы:

- 1) титрация фосфатбиндера реально выполняема;
- 2) можно достичь значений, близких к норме;
- 3) использование некальциевых биндеров демонстрирует благоприятные эффекты.

Контроль гиперфосфатемии у пациентов с ХБП предполагает комплексный подход, включающий модификацию диеты (ограничение пищи, богатой фосфором), проведение адекватного диализа и применение фосфатбиндеров.

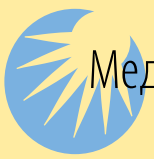
Соблюдение гипофосфатной диеты считается одной из трудновыполнимых задач для пациентов с ХБП, поскольку ограничение фосфора с потребляемой пищей

весьма затруднено в связи с высоким содержанием фосфатов в продуктах и напитках. Очень важны источники поступления фосфатов. Так, например, фосфор, получаемый из растительной пищи, считается полезным, поскольку абсорбция фосфата растительного происхождения невысокая и составляет 10–30%, что обусловлено его внутриклеточным накоплением в виде фитатов. Поэтому больным на диализе рекомендуется использовать диету с большим количеством продуктов растительного происхождения. Несмотря на то что абсорбция фосфора из животного белка как минимум в два раза выше (40–60%), следует учитывать высокую ценность самого животного белка, поэтому продукты с его содержанием тоже следует включать в рацион. Ограничивать надо совершенно бесполезные пищевые добавки, абсорбция которых достигает 90–100%.

В настоящее время имеется целый ряд фосфат-связывающих препаратов (ФСП), различных по своему составу и влиянию на минерально-костный обмен. В нашей стране из всего разнообразия фосфатбиндеров наибольшее применение получили препараты севеламера.

<sup>3</sup> Wald R., Rabbat C., Girard L. et al. Two phosphAte taRGETs in End-stage. renal disease Trial (TARGET): a randomized controlled trial // J. Clin. Am. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 12. № 6. P. 966–973.

<sup>4</sup> Isaka Y., Hamano T., Fuii H. et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients // J. Clin. Am. Soc. Nephrol. 2021. Vol. 32. № 3. P. 723–735.



## I Московский объединенный съезд нефрологов

Доказанная способность севеламера замедлять развитие кальцификации сосудов и уменьшать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, способствуя таким образом сокращению числа госпитализаций, демонстрирует его преимущество и с позиции фармакоэкономического анализа. Тот факт, что севеламера карбонат под торговым названием Селамерекс в форме таблеток 800 мг производится в России, делает его востребованным и с позиции импортозамещения, и более низкой стоимости

Применение фосфатбиндеров ассоциируется со снижением риска смерти. По данным исследования COSMOS, применение фосфатбиндера позволяет в течение года снижать риск смерти на 29%. Безусловно, терапия ФСП пациентов с ХБП требует индивидуального подхода. Как уже отмечалось, в обновленном руководстве KDIGO (2021) прописано, что у пациентов с ХБП 3а–5д и на диализе, получающих фосфат-связывающую терапию, рекомендовано ограничивать дозу кальцийсодержащего фосфатбиндера. Поэтому для коррекции гиперфосфатемии при высоком риске гиперкальциемии делается акцент на применении ФСП, не содержащих кальция. Именно таким препаратом является севеламер. Севеламер – это неабсорбированный полимер, который в отличие от препаратов кальция не абсорбируется и, соответственно, не может откладываться и вызывать токсичность. Севеламер, помимо хорошего фосфор-связывающего действия, соединяется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) с желчными кислотами, что помогает снизить уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, уменьшить уровень провоспалительных цитокинов, демонстри-

руя плейотропные эффекты. Метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал достоверное преимущество севеламера по сравнению с солями кальция в снижении уровня фосфатов у пациентов с ХБП на диализе<sup>5</sup>. В другом исследовании сравнивали профиль безопасности севеламера карбоната и севеламера гидрохлорида<sup>6</sup>. Согласно полученным данным, севеламера карбонат (Селамерекс) продемонстрировал лучшую переносимость по сравнению с севеламера гидрохлоридом по показателям побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, рефлюкс и др.)<sup>6</sup>. Доказанная способность севеламера замедлять развитие кальцификации сосудов и уменьшать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, способствуя таким образом сокращению числа госпитализаций, демонстрирует его преимущество и с позиции фармакоэкономического анализа. Тот факт, что севеламера карбонат под торговым названием Селамерекс в форме таблеток 800 мг производится в России, делает его востребованным и с позиции импортозамещения, и более низкой стоимости. В четвертом квартале 2021 г. пре-

парат Селамерекс будет выпускаться в форме саше по 2400 мг (в одном саше по три таблетки), что позволит повысить приверженность к лечению у некомплаентных пациентов, пациентов с нарушением глотания и пациентов с уровнем фосфора > 2,42 мл/мл.

Резюмируя вышесказанное, В.Ю. Шило констатировал, что Селамерекс (севеламера карбонат) считается фосфатбиндером с доказанным влиянием на улучшение выживаемости пациентов на диализе, корректирует метаболический ацидоз, обладает оптимальным соотношением эффективности и безопасности, демонстрирует такие плейотропные эффекты, как уменьшение риска кальцификации, снижение уровня ЛПНП и провоспалительных цитокинов.

Не случайно в США среди фосфатбиндеров, назначаемых больным ХБП, пальма первенства принадлежит севеламеру либо севеламеру в комбинации с солями кальция. Далее В.Ю. Шило кратко охарактеризовал новые стратегии коррекции гиперфосфатемии, обозначенные в метаанализе диетических интервенций, исследованиях Landmark, Nicotinamide и Amplified. В завершение выступления он представил результаты сводного анализа исследований третьей фазы севеламера и оксигидроксида железа, которые продемонстрировали сопоставимую высокую эффективность в отношении костных маркеров при снижении уровней фосфора, фактора роста фибробластов 23, iPTH и повышении гормонально активной формы витамина D (25-гидроксиколекальциферола). «В целом применение фосфатбиндеров оправданно, поскольку на маркеры костного метаболизма они действуют замечательно», – отметил В.Ю. Шило.

<sup>5</sup> Patel L., Bernard L.M., Elder G. Sevelamer versus calcium based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016. Vol. 11. № 2. P. 232–244.

<sup>6</sup> Perry C.M., Plosker G.L. Sevelamer carbonate: a review in hyperphosphataemia in adults with chronic kidney disease // Drugs. 2014. Vol. 74. P. 771–792.



# Селамерекс®

севеламера карбонат

## Изящество баланса

- Снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови<sup>1</sup>
- Замедляет прогрессирование кальциноза<sup>2</sup>
- Помогает снижать выраженность ацидоза у пациентов с ХБП<sup>3</sup>
- Снижает уровень ЛПНП<sup>1</sup>



Реклама



Регистрационный номер препарата: ЛП-002733 от 28.11.2014. Отпускается по рецепту врача. Реклама.

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕЛАМЕРЕКС®

<sup>2</sup> Asmus et al. 2005; Block et al. 2005; Braun et al. 2004; Chertow et al. 2002, 2003; Kakuta et al. 2011; Shantouf et al. 2010

<sup>3</sup> A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Delmez J, Block G, Robertson J, Chasan-Taber S, Blair A, Dillon M, Bleyer A

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ, МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ