

# Севеламер: взаимодополняющее сочетание фосфат-связывающего и плейотропных эффектов у пациентов с разными стадиями хронической болезни почек

Г.В. Волгина, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, М.Ю. Дудко, к.м.н.<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Галина Владимировна Волгина, volginagv@mail.ru

Для цитирования: Волгина Г.В., Дудко М.Ю. Севеламер: взаимодополняющее сочетание фосфат-связывающего и плейотропных эффектов у пациентов с разными стадиями хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (2): 12–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-2-12-22

*Севеламер был первым полимером, разработанным в качестве фосфат-связывающего средства (ФСС) для коррекции гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), и в настоящее время имеет более 20 лет клинического опыта и наибольшее количество клинических данных в исследованиях его применения в контексте множественного терапевтического подхода к минерально-костным нарушениям при ХБП. Эффективность и безопасность севеламера в контроле гиперфосфатемии доказаны многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями и метаанализами. Установлено, что севеламер превосходит ФСС на основе кальция по влиянию на конечные точки (смертность, сердечно-сосудистую кальцификацию) и является единственным ФСС с подтвержденным в обширных метаанализах влиянием на снижение смертности от всех причин, внезапной смерти, частоты госпитализаций и улучшение выживаемости. Кроме того, установлено, что севеламер обладает широким спектром плейотропных эффектов, выходящих за рамки контроля фосфатов и/или фактора роста фибробластов 23, которые, несомненно, влияют на клинические исходы пациентов с ХБП.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, гиперфосфатемия, фосфат-связывающие средства, плейотропные эффекты

Согласно фосфат-центрической парадигме, гиперфосфатемия является ключевым патогенетическим фактором развития синдрома минеральных и костных нарушений (МКН) при хронической болезни почек (ХБП) (МКН-ХБП) [1]. Связь изменений концентраций фосфора (Р) в сыворотке с почечным прогнозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями (кальцификация сердечно-сосудистой системы (КСС), гипертрофия левого желудочка), нарушением минерализации костей, смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний изучена в многочисленных исследованиях [2–7]. С учетом негативных клинических результатов у пациентов с повышенными концентрациями Р в сыворотке снижение их до нормального уровня является стандартной клинической практикой. В руководстве KDOQI/NKF (2003) рекомендовано стремиться к уровню Р в сыворотке от 2,7 до 4,6 мг/дл у пациентов с ХБП стадий С3–4, а у пациентов с ХБП стадии С5 –

от 3,5 до 5,5 мг/дл. Целевой уровень 5,5 мг/дл был включен в руководство KDOQI на основе мнений экспертов, однако они признали, что целевой показатель Р в идеале должен быть ниже [8]. В обновленных рекомендациях KDIGO (2017) предложено снижение повышенных уровней Р до нормального диапазона на основе систематического обзора соответствующих исследований, в которых наилучшая выживаемость наблюдалась у пациентов с уровнями Р в сыворотке, близкими к 4,4 мг/дл. В этих рекомендациях также указано, что решения о лечении, снижающем уровень Р, должны основываться на прогрессирующем или постоянном повышении уровня Р в сыворотке крови. По рекомендациям KDIGO все ключевые лабораторные значения (кальций, Р и паратиреоидный гормон (ПТГ)) должны рассматриваться одновременно в трех краеугольных подходах, совместный контроль которых включает модификацию диеты и образа жизни, диализное удаление Р и медика-

ментозное лечение фосфат-связывающим средством (ФСС), активным/аналоговым витамином D и/или кальцимитетиками [9–11].

Особого внимания заслуживает факт наличия взаимосвязи уровня сывороточного P с риском развития ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний в популяционных исследованиях. Так, R. Dhingra и соавт. продемонстрировали, что и у здоровых людей с нормальной функцией почек и без сердечно-сосудистых заболеваний более высокие уровни P в сыворотке связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [12]. Целью другого исследования, проведенного J.J. Sim и соавт., в которое были включены 94 989 человек с нормальной функцией почек, было оценить, существует ли связь между повышенным уровнем P в сыворотке и риском терминальной почечной недостаточности (ТПН). Исследуемая популяция была дополнительно разделена по диапазонам квартилей P: 1,9–3,0; 3,1–3,4; 3,5–3,8 и 3,9–5,7 мг/дл. Результаты показали, что более высокие уровни P в сыворотке были связаны с большим риском ТПН и смертности (отношение рисков (ОР) 1,48; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,96–2,28) в четвертом квартиле P по сравнению с первым квартилем P [13].

У пациентов с установленной ХБП гиперфосфатемия является фактором риска прогрессирования ХБП до ТПН даже при отсутствии протеинурии [14]. Это можно считать очень важным открытием, с учетом того, что число пациентов с ХБП без протеинурии увеличивается и что сердечно-сосудистый и почечный риск у этих пациентов чрезвычайно высок. По данным A. Bellasi и соавт., пациенты с ХБП с уровнем сывороточного P  $\geq 4,3$  мг/дл имеют повышенный риск прогрессирования ХБП до ТПН и смертности [15].

Механизм, с помощью которого высокие уровни P ухудшают функцию почек и исходы, до конца не изучен. S. Sekiguchi и соавт. изучали влияние перегрузки P на функцию подоцитов *in vivo* на трансгенных крысах, сверхэкспрессирующих переносчик P типа III Pit-1. Авторы обнаружили, что перегрузка P может вызывать повреждение подоцитов, что приводит к прогрессированию клубочкового склероза в почках [16].

Результаты метаанализа девяти когортных исследований, проведенного в 2017 г. Y. Ноу и соавт. с участием 1 992 869 пациентов, находящихся на лечении диализом, показали, что самые высокие (ОР 1,39; 95% ДИ 1,31–1,47), а также самые низкие уровни P (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,28) были независимо связаны с повышенным риском смертности от всех причин [17]. Недавнее исследование DOPPS (2020), в котором было изучено влияние долгосрочного контроля P на сердечно-сосудистую смертность у 17 414 пациентов на гемодиализе (ГД), продемонстрировало, что недостаточный целенаправленный контроль P в течение шестимесячного периода был тесно связан с сердечно-сосудистыми летальными исходами. Более того, у этих пациентов наблюдалась лучшая выживаемость, если значения P были ниже 4,5 мг/дл [18].

Недостаточный контроль P на сегодняшний день является важнейшим из потенциально поддающихся модификации факторов риска сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов с ХБП, который в два – шесть раз превышает значение других основных факторов риска, таких как гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, низкий коэффициент снижения уровня мочевины и анемия (12% против 4, 2, 5 и 6% соответственно) [19].

Ограничение потребления фосфатов с пищей часто является первым шагом в лечении гиперфосфатемии. Важные соображения при предложении ограничения питания включают социально-экономический статус пациента, образ жизни, сопутствующие заболевания, предпочтения в питании, биодоступность P из продуктов питания и других источников. Лекарственные препараты, которые обычно назначают пациентам с ХБП, также могут быть нераспознанным источником P. В то время как ограничение P в рационе может быть эффективной стратегией у некоторых пациентов, снижение уровня P в сыворотке, достигаемое исключительно из-за ограничения потребления пищи, является незначительным и должно рассматриваться в сочетании с другими обстоятельствами. Обычный диализ также недостаточен, однако удаление P может быть усилено за счет увеличения частоты или продолжительности диализных сессий либо с помощью усовершенствованных методов диализа [20–22].

Фосфат-связывающие средства снижают всасывание содержащегося в пищевых продуктах P в желудочно-кишечном тракте вследствие обмена анион-фосфата на активный катион (карбонат, ацетат, оксигидроксид, цитрат) с образованием нерассасывающегося соединения, которое выводится с калом [22]. В настоящее время доступно несколько ФСС, и хотя все они в разной степени снижают уровень P, каждый тип имеет преимущества и недостатки, связанные с механизмом связывания, общей лекарственной нагрузкой, эффективностью, побочными эффектами, степенью системной абсорбции и воздействием на другие мишени, а также стоимостью [23]. Перегрузка Ca, содержащегося в ФСС на основе Ca, ограничивает интерес к данному типу препаратов. Эти опасения обоснованно возникают из-за наблюдаемой кальцификации сосудов (КС), присутствующей даже у молодых пациентов, и результатов небольших краткосрочных исследований, предполагающих положительный баланс Ca при приеме добавок кальция [24–26].

В нескольких исследованиях сообщалось о неблагоприятном воздействии ФСС на основе Ca. Хотя число участников было ограничено, сравнение карбоната кальция (1500 мг/сут) и плацебо показало, что использование карбоната кальция приводило к положительному балансу P, но не влияло на баланс P у пациентов с ХБП стадий С3–4 [24]. Между тем рандомизированные клинические исследования (РКИ) с участием пациентов с ХБП и гиперфосфатемией, находящихся на диализе, показали, что введение ацетата кальция вызывает не только снижение уровней P и ПТГ, но и по-

вышение уровня Са [25]. С учетом признания неблагоприятных последствий экзогенного потребления Са в KDIGO пересмотрены руководящие принципы контроля гиперфосфатемии с рекомендацией ограничения использования ФСС на основе Са у взрослых пациентов со стадиями ХБП от 3а до 5Д [8, 26]. Данная рекомендация основана на том, что у пациентов, находящихся на диализе, часто встречается гиперкальциемия, которая повышает риск КСС, нефатальных сердечно-сосудистых событий и смертности [27–29]. Однако исследования ФСС в более общем плане, включая различные классы связывающих веществ на основе Са и не содержащих Са у пациентов с ХБП стадий С3–5, также вызывают беспокойство по поводу развития КСС [30]. Хотя вполне вероятно, что использование ФСС, не содержащих Са, приводит к более низким уровням Са в сыворотке крови и меньшей гиперкальциемии, чем препараты на основе Са, другие обстоятельства при ТПН, такие как изменения содержания Са в диализате, использование кальцимитетиков и другие сопутствующие вмешательства, также могут повлиять на баланс и уровень Са. Следует отметить, что низкие уровни Са в диализате в последнее время ассоциируются с повышенным риском аритмии и внезапной сердечной смерти, поэтому оптимальный баланс экзогенного Са, содержащегося в ФСС, и его снижение вследствие изменения содержания в диализате или приема кальцимитетиков неизвестны [31, 32].

Севеламера гидрохлорид был первым полимером, разработанным в качестве ФСС для пациентов с ХБП, и в настоящее время имеется более 20 лет клинического опыта и наибольшее количество клинических данных в исследованиях его применения в контексте множественного терапевтического подхода к МКН-ХБП (включая витамин D, кальцимитетики и/или добавки Са) [33–35]. Впоследствии был разработан сеВЕЛАМЕРА карбонат (вместо гидрохлорида), так как сеВЕЛАМЕРА гидрохлорид, в отличие от сеВЕЛАМЕРА карбоната, снижает уровень бикарбоната в сыворотке и способствует метаболическому ацидозу при том, что пациенты с ХБП уже предрасположены к его развитию. Севеламера карбонат получил одобрение для применения не только у пациентов, находящихся на диализе, но и у взрослых недиализных пациентов с уровнем  $P \geq 1,78$  ммоль/л (5,5 мг/дл). Он также был одобрен для контроля гиперфосфатемии у детей (в возрасте  $\geq 6$  лет и с площадью поверхности тела  $\geq 0,75$  м<sup>2</sup>) [36, 37].

Примерно 50% от общей суточной нагрузки таблетками у диализных пациентов составляют ФСС, и только приблизительно 40% пациентов придерживаются терапии. Потенциальным объяснением недостаточной приверженности являются полипрагмазия (прием большого количества таблеток на регулярной основе с каждым приемом пищи и перекусом), большой размер и неприятный вкус, невозможность жевать/глотать таблетки, необходимость постоянно носить их с собой, побочные эффекты, которые влияют на систему желудочно-кишечного тракта, ухудшение социальных взаимодействий пациентов [38–40]. С целью улучшения

комплаентности пациентов терапии при неизменной ее эффективности была разработана порошковая форма сеВЕЛАМЕРА с расфасовкой в саше по 2400 мг, пригодная для однократного приема за счет увеличения абсорбирующей поверхности препарата. Сравнительное РКИ сеВЕЛАМЕРА в порошке для однократного приема с возможностью титрования по мере необходимости и таблетированной формы для трехкратного приема продемонстрировало приемлемую эффективность однократного приема во время потребления пищи с наибольшим содержанием Р [41, 42].

Новое патофизиологическое понимание гомеостаза Р и роли фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) и Клото в развитии МКН-ХБП привело к проведению клинических исследований для изучения ценности ФСС у пациентов с нормофосфатемической ХБП [43, 44]. Однако до настоящего времени неизвестно, улучшает ли снижение ФРФ23 тяжелые исходы и, следовательно, может ли его снижение быть полезной стратегией. В рекомендациях KDIGO (2017) подчеркивается мнение о том, что раннее «профилактическое» лечение, снижающее уровень Р (то есть у пациентов с нарушением экскреции Р, представленной повышением интактных или С-концевых уровней ФРФ23 без гиперфосфатемии), в настоящее время не подтверждается данными. Хотя признано, что профилактика, а не лечение гиперфосфатемии может быть полезной у пациентов с ХБП С3а–5Д, в то же время текущих данных недостаточно для подтверждения безопасности или эффективности такого «профилактического» подхода, что поощряет исследования в этой конкретной области [26].

Риски и преимущества ФСС на додиализных стадиях ХБП в значительной степени неизвестны. Концентрация Р в сыворотке крови обычно остается нормальной до поздних стадий ХБП, при этом клинически значимые показатели гиперфосфатемии, как правило, не проявляются до ХБП стадии С4 [45]. В нескольких клинических исследованиях изучалась ценность ФСС у пациентов на ранних стадиях ХБП, и они сообщают о противоречивых и даже неожиданных результатах. Так, два важных РКИ, посвященных изучению жестких конечных точек, были оценены в KDIGO (2017) у пациентов с ранними стадиями ХБП, что привело к предложениям, упомянутым выше. Di Iorio и соавт. [43] в многоцентровом исследовании рандомизировали 212 пациентов с ХБП стадий С3–4 в группы сеВЕЛАМЕРА или карбоната кальция без контроля плацебо. Концентрацию Р поддерживали на уровне от 2,7 до 4,6 мг/дл (нормальные значения) у пациентов с ХБП стадий С3–4 и от 3,5 до 5,5 мг/дл у пациентов, достигших ХБП стадии С5. В дополнение к шкале кальцификации коронарных артерий (ККА) оценивали смертность от всех причин и время начала диализа регистрировали в течение 36 месяцев. ФРФ23 не измеряли. Авторы обнаружили, что сеВЕЛАМЕРА обеспечивает преимущества в отношении смертности от всех причин и в комбинированной конечной точке смерти и начала диализа. Невозможно было определенно доказать, демонстрируют ли эти результаты потенциальную пользу



севеламера либо отсутствие вреда. В этом контексте следует отметить, что многие экспериментальные и клинические исследования показали широкий спектр плейотропных эффектов севеламера, выходящих за рамки контроля P и/или ФРФ23 [46–48]. Большинство из этих действий теоретически могли способствовать положительному влиянию на КС и выживаемость, приписываемые севеламеру, не только у диализных, но и у недиализных пациентов [49–52].

Во втором РКИ G. Block и соавт. [30] проанализировали 148 пациентов с ХБП стадий С3б–4 с нормальным или почти нормальным уровнем P (средняя исходная концентрация P в сыворотке 4,2 мг/дл (1,36 ммоль/л)). Пациенты были рандомизированы для получения одного из трех различных ФСС (карбонат севеламера, карбонат лантана, ацетат Са) или плацебо. Несмотря на небольшое снижение концентрации P в сыворотке крови у пациентов, получавших активное лечение ФСС, и снижение экскреции P с мочой на 22%, существенной разницы в изменении С-концевых уровней ФРФ23 между пациентами, получавшими ФСС и плацебо, не наблюдалось. Более того, в отличие от ожиданий авторов, прогрессирование ККА и кальцификации аорты было обнаружено в группе активного лечения, тогда как в группе плацебо прогрессирования не было. Анализ подгрупп показал, что этот негативный неожиданный эффект был обусловлен лечением ацетатом Са [53]. Это объяснение было дополнительно подтверждено исследованием в небольшой группе из восьми пациентов с ХБП стадий С3–4, у которых добавление 1500 мг/сут карбоната кальция (три недели) вызвало значительный положительный баланс Са, измеряемый с помощью кинетики Са, без влияния на исходный нейтральный баланс P и лишь со скромным снижением экскреции P с мочой [54].

В проспективном одноцентровом исследовании A. de Krijger и соавт. [50] с участием 24 пациентов с ХБП стадии С3 (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $43 \pm 10$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и нормофосфатемией обнаружено, что севеламер (4,8 г в день в течение восьми недель) не вызывал значительного снижения скорости распространения пульсовой волны (PWV) и уменьшения ФРФ23, несмотря на снижение 24-часовой экскреции P с мочой. Таким образом, в некоторой степени эти результаты не подтверждают предположение о благоприятном эффекте раннего воздействия на P для улучшения сердечно-сосудистых рисков у всех пациентов с ХБП, по крайней мере, по оценке PWV. Тем не менее авторы сообщают, что в подгруппе пациентов с отсутствующей или ограниченной КС брюшной полости (более низкий балл Каурпила) лечение привело к статистически значимому снижению PWV после необходимой коррективной на среднее артериальное давление (АД). Это потенциальное преимущество с точки зрения улучшения PWV не могло быть достоверно объяснено изменением ФРФ23 и, скорее всего, было вызвано более низкой экскрецией P с мочой. В некоторой степени эти результаты ставят под сомнение концепцию о том, что «профилактическая» терапия ФСС способству-

ет снижению уровня ФРФ23 и является правильным подходом. Тем не менее в подгруппе пациентов с отсутствующей или ограниченной КС брюшной полости лечение привело к статистически значимому снижению скорректированной PWV, что позволяет предположить, что PWV поддается улучшению с помощью «профилактического» лечения в течение этого короткого периода времени, по крайней мере, у пациентов с ХБП и низким показателем кальцификации.

Известно, что PWV может быть значительно повышена даже на ранних стадиях ХБП. Были выдвинуты многочисленные возможные причины, объясняющие прогрессирующую жесткость сосудов по мере снижения СКФ, включая эндотелиальную дисфункцию, субклинический атеросклероз и факторы, связанные с КС и МКН-ХБП [50]. Все эти факторы могут уже присутствовать при недиализной ХБП, и они также были связаны с P и/или ФРФ23 через механизмы, которые до конца не изучены. Фактически КС (фактор, который способствует артериальной жесткости, но вряд ли поддается модификации с помощью такого краткосрочного вмешательства) уже часто присутствует при недиализной ХБП, как описано в исследованиях [52, 53]. В десятимесячном исследовании 109 пациентов с ХБП стадии С3 и нормофосфатемией были рандомизированы в группу севеламера или плацебо, не было обнаружено влияния севеламера на PWV или на интактный ФРФ23, возможно, потому, что результаты PWV не были скорректированы на АД (ключевой фактор, определяющий PWV). В то же время анализ подгрупп пациентов с высокой совместимостью выявил значительное снижение концентрации ФРФ23 и P в моче у пациентов, получавших севеламер (по сравнению с плацебо), при отсутствии различий в сывороточном P или Клото [54]. Ранняя профилактика гиперфосфатемии в настоящее время не подтверждается данными, полученными в РКИ, даже если наблюдательные данные свидетельствуют о поддержании уровня P в сыворотке крови на возможных более низких значениях [14]. Однако следует отметить, что интерпретация редких и разнородных наблюдений, описанных при ранней ХБП, остается сложной, и причинно-следственная связь и/или возможность «профилактического» лечения еще не могут быть полностью проигнорированы [55].

Было показано, что севеламер эффективен в контроле гиперфосфатемии как у пациентов, находящихся на ГД, так и на перитонеальном диализе, не вызывая гиперкальциемии [56–58]. В ряде экспериментальных [59, 60] и обсервационных исследований, метаанализах и РКИ показано, что ФСС на основе Са в сравнении с ФСС, не содержащими Са (в основном севеламер у гемодиализных пациентов), замедляют прогрессирование КС, уменьшают число госпитализаций и улучшают выживаемость [61–64]. Это положение было основано главным образом на исследовании INDEPENDENT [43], в котором диализные пациенты, принимающие севеламер, имели удивительно благоприятную сердечно-сосудистую выживаемость

94% после трех лет наблюдения (по сравнению с 60% в группе карбоната кальция).

Несмотря на установленную взаимосвязь повышенного уровня P с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ХБП, лишь в нескольких исследованиях изучали клинические конечные точки вмешательств, касающихся контроля P [65]. Так, метаанализ РКИ продемонстрировал более низкую смертность от всех причин у пациентов, получавших севеламер, по сравнению с ФСС на основе Са, в то время как существенных различий в отношении сердечно-сосудистой смертности не было выявлено [35, 66]. С точки зрения P как важнейшего компонента в сложной микросреде представляет интерес исследование CARE-2 (Renagel Evaluation-2), в котором пациенты на ГД с установленной КС на исходном уровне были рандомизированы на группы ацетата кальция и севеламера с терапией статинами в обеих группах в случаях необходимости поддержания уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ниже 70 мг/дл [67]. На основании отсутствия различий в прогрессировании КС через год авторы пришли к заключению, что прогрессирование КС связано не с нагрузкой Са, а с отсутствием контроля холестерина ЛПНП по сравнению с севеламером. Эта интерпретация была подвергнута критике, потому что базовый риск прогрессирующей КС в CARE-2 был исключительно высоким из-за чрезмерного представительства коморбидных состояний, таких как диабетическая нефропатия и курение [68].

Потеря костной массы при ХБП-МБП может быть связана с развитием КС [69]. В нескольких исследованиях сообщалось об улучшении показателей костеобразования, минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и трабекулярной архитектуре при применении севеламера у пациентов, находящихся на диализе [70–72]. Одновременная оценка качества кости и КС относительно редко проводится в исследованиях ФСС. В исследовании Н. Asmus и соавт. [71] одновременно исследовали ККА, кальцификацию аорты и МПКТ позвонков с помощью количественной компьютерной томографии в течение двух лет у 72 взрослых, находящихся на ГД, рандомизированных на группы карбоната кальция или севеламера. У реципиентов Са-содержащего ФСС было значительно большее увеличение ККА и кальцификации аорты, чем в группе севеламера. Трабекулярная МПКТ значительно снизилась в группе карбоната кальция и значительно увеличилась в группе севеламера при отсутствии различий в плотности кортикальной кости.

В дополнение к желанию ограничить потребление Са, различные классы ФСС, не содержащие Са, могут оказывать другие эффекты, которые могут быть полезными и давать конкретное обоснование для их использования. В дополнение к хелатированию фосфата, севеламер снижает уровень мочевой кислоты [73–74]. Атерогенез и воспаление, а не только фосфатно-кальциевый обмен, в свою очередь, способствуют КС. ХБП способствует развитию проатерогенных состояний по нескольким

путям, включая окислительный стресс, усиление инфекции и воспаления, снижение клиренса медиаторов воспаления, увеличение образования и снижение клиренса конечных продуктов гликирования, окисление ЛПНП и неблагоприятные изменения в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Севеламер связывает соли желчных кислот, способствуя снижению уровня общего холестерина в сыворотке и холестерина ЛПНП у пациентов, находящихся на диализе. Показано, что уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, как правило, не изменяется, а влияние на триглицериды различается в разных исследованиях. Снижение уровня холестерина ЛПНП с помощью севеламера, как правило, составляет от 10 до 20% при додиализной ХБП и от 20 до > 30% у пациентов, находящихся на диализе, что сопоставимо со снижением уровня ЛПНП на ~ 25%, типичным для применения статинов [48, 49, 75–81]. В недавнем исследовании Q-Cohort, в котором под наблюдением в течение 10 лет находилось 3505 пациентов на ГД, показано, что повышенные концентрации P в сыворотке крови увеличивает риск тяжелого атеросклероза периферических артерий (потребовавшего оперативного вмешательства в 257 случаях) на 81%. При этом каждое повышение концентрации P в сыворотке крови на 1 мг/дл также было достоверно связано с увеличением заболеваемости преимущественно среди мужчин (ОР 1,24; 95% ДИ 1,10–1,39) [82].

В ранее опубликованных исследованиях были описаны некоторые антиоксидантные и противовоспалительные плейотропные эффекты севеламера гидрохлорида, не связанные с истощением P [83]. Повышенный внеклеточный P вызывает митохондриальный окислительный стресс (ОС), связанный с гиперполяризацией митохондрий. Связывание P севеламером может объяснить антиоксидантный механизм вследствие снижения ОС митохондрий. В клиническом исследовании Т. Nguyen и соавт. оценивали влияние севеламера и карбоната кальция на маркеры воспаления, оксиданты, антиоксиданты и окислительное повреждение ДНК у пациентов на ГД в шестимесячном наблюдении. Плейотропные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты севеламера были основополагающими в результатах этого исследования [84]. Обнаружено, что применение севеламера связано с предотвращением накопления конечных продуктов гликирования, которые накапливаются в организме из-за недостаточной экскреции с мочой и ограниченного клиренса во время диализа [85], бактериальных токсинов и желчных кислот, что позволяет предположить, что этот механизм уменьшает воспалительные, окислительные и атерогенные стимулы в дополнение к его прямому действию по снижению P сыворотки [86]. Ранее сообщалось, что лечение севеламером снижает уровень системного и клеточного старения вследствие восстановления врожденной антиоксидантной защиты, улучшения воспалительного статуса и уменьшения хронического ОС [87, 88].

# СЕЛАМЕРЕКС®

Севеламера карбонат



## Элемент баланса

Лечение гиперфосфатемии у взрослых и детей с 6-и лет с хронической почечной недостаточностью, получающих и не получающих диализ

- Снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови<sup>1</sup>
- Способствует снижению частоты гиперкальцемии<sup>1</sup>
- Не создает дополнительную кислотную нагрузку<sup>2</sup>
- Снижает уровень ЛПНП<sup>1</sup>
- Удобство приема: одно саше 2400 мг заменяет 3 таблетки по 800 мг



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕЛАМЕРЕКС®

2. Действующим веществом препарата СЕЛАМЕРЕКС® является севеламера карбонат, который в отличие от севеламера хлорида не понижает уровень бикарбонатов в плазме, что важно для пациентов с ацидозом. Delmez J, Block G, Robertson J, Chasan-Taber S, Blair A, Dillon M, Bleyer AJ. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Clin Nephrol. 2007 Dec;68(6):386-91. doi: 10.5414/cnp68386. PMID: 18184521.



Медиаторами, которые управляют воспалительной реакцией, являются цитокины. Среди цитокинов интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) оказывают существенное влияние на воспалительный процесс у пациентов, находящихся на диализе [89]. Согласно результатам исследований, противовоспалительное действие севеламера было опосредовано снижением уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, сывороточного ферритина и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) у пациентов на разных стадиях ХБП при отсутствии влияния на уровень СРБ ФСС на основе кальция [48, 88–91].

Системное воспаление у пациентов, находящихся на диализе, может усугублять анемию и ухудшать реакцию на противоанемические средства. Влияние севеламера (потенциально снижающего воспалительные стимулы) на лечение анемии в настоящее время оценивается. Предварительные данные 45 пациентов, находящихся на ГД [92], показали, что доза севеламера независимо предсказывала реакцию на стимулирующие эритропоэз агенты (примером может служить сниженный индекс резистентности к эритропоэз-стимулирующим препаратам (ЭСП) – еженедельная доза эритропоэтина, деленная на значение гемоглобина). В заключение исследования авторы призвали ученых к дальнейшему изучению влияния севеламера на реакцию ЭСП.

Эндотоксины являются мощным стимулятором, обладающим способностью активировать врожденную иммунную систему, которая способствует транскрипции и выработке провоспалительных цитокинов. Севеламер может связывать часть эндотоксинов, присутствующих в просвете кишечника, образуя отрицательно заряженный липид и, таким образом, оказывая свое противовоспалительное действие [93–96, 98].

Патология эндотелия, включая неблагоприятные последствия биохимических нарушений, связанных с ХБП и ТПН, связывает сопутствующие заболевания и факторы риска со многими сердечно-сосудистыми расстройствами. Артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гиперурикемия, менопауза, сахарный диабет, а также возраст, курение и возникающие в результате активные формы кислорода способствуют дисфункции и повреждению эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС). Гиперфосфатемия может непосредственно вызывать дисфункцию и повреждение эндотелия, как показано в исследованиях *in vitro* на животных и людях [99]. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, способствует возникновению и развитию патологических процессов в сосудах: сужению сосудов,

апоптозу, отложению липидов, адгезии лейкоцитов, росту ГМКС и тромбозу [100]. При анализе исследований, посвященных возможности улучшения эндотелиальной функции, показано, что севеламер обладает фосфат-независимым воздействием, способствующим снижению повреждения эндотелия и улучшению качества сосудистой стенки у пациентов с ХБП [97, 101, 102]. В 2021 г. был опубликован метаанализ, в который вошли 127 РКИ с общим числом пациентов 20 215, из которых 77% с ХБП стадии С5Д, в котором были проанализированы исходы применения всех существующих бескальциевых ФСС (карбонат севеламера, карбонат лантана, магний- и железосодержащие), а также ингибиторов когтранспортеров Р в сравнении с Са-содержащими ФСС и плацебо [103]. Было показано, что общую смертность достоверно снижают только севеламер (ОР 0,61) и лантана карбонат (ОР 0,47). Не было представлено доказательств снижения сердечно-сосудистой смертности в общем, однако показано снижение частоты сердечно-сосудистых событий (в частности, внезапной смерти) при терапии севеламером в отдельных группах: у диализных пациентов с длительностью приема препарата более года. Частота госпитализаций достоверно снижалась только в группе севеламера (ОР 0,53). Преимущество в отношении степени снижения уровня Р у севеламера не было по сравнению с другими ФСС. В этом метаанализе севеламер достоверно дополнительно снижал уровни ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов, ФРФ23 и СРБ [103].

Таким образом, способность севеламера снижать уровень Р в сыворотке крови с доказательствами снижения риска смертности от всех причин у пациентов с ТПН и у пациентов с гиперфосфатемией на додиализных стадиях ХБП дополняется фосфат-независимым широким спектром плейотропных эффектов, выходящих за рамки контроля Р. Данные исследований свидетельствуют о том, что севеламер может оказывать дополнительное воздействие на факторы, влияющие на эндотелий сосудов, такие как замедление прогрессирования кальцификации сосудов, снижение общего холестерина и холестерина ЛПНП, ФРФ23 (повышение которого связано с гипертрофией левого желудочка), уменьшение циркулирующих воспалительных и окислительных молекул, мочевой кислоты и уремических токсинов, снижение конечных продуктов гликирования и всасывания эндотоксина из кишечника. Разумно предположить, что плейотропные эффекты севеламера способствовали снижению смертности пациентов с ХБП. 🌐

## Литература

1. Kuro-o M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3 (5): 420–426.
2. Cozzolino M., Mangano M., Stucchi A., et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (3): iii28–34.
3. Shang D., Xie Q., Ge X., et al. Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary artery calcification progression in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrology.* 2015; 16 (1): 107.

4. Covic A., Vervloet M., Massy Z.A., et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 319–331.
5. Santamaría R., Díaz-Tocados J.M., Pendón-Ruiz de Mier M.V., et al. Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function: a search for mechanisms. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 13701.
6. Isakova T., Cai X., Lee J., et al. Longitudinal evolution of markers of mineral metabolism in patients with CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75: 235–244.
7. Lang F., Leibrock C., Pandyra A.A., et al. Phosphate homeostasis, inflammation and the regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press. Res.* 2018; 43: 1742–1748.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (3): S101–S201.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7: 1–59.
10. Beto J., Bhatt N., Gerbeling T., et al. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD update: practice implications for adult hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29: 2–15.
11. Rastogi A., Bhatt N., Rossetti S., Beto J. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm. *J. Ren. Nutr.* 2021; 31 (1): 21–34.
12. Dhingra R., Sullivan L.M., Fox C.S., et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 879–885.
13. Sim J.J., Bhandari S.K., Smith N., et al. Phosphorus and risk of renal failure in subjects with normal renal function. *Am. J. Med.* 2013; 126: 311–318.
14. De Nicola L., Provenzano M., Chiodini P., et al. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. *PLoS One.* 2017; 12: e0172241.
15. Bellasi A., Mandreoli M., Baldrati L., et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 883–891.
16. Sekiguchi S., Suzuki A., Asano S., et al. Phosphate overload induces podocyte injury via type III Na-dependent phosphate transporter. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011; 300: F848–F856.
17. Hou Y., Li X., Sun L., et al. Phosphorus and mortality risk in end-stage renal disease: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 474: 108–113.
18. Lopes M.B., Karoboyas A., Bieber B., et al. Impact of longer-term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: Results from the DOPPS. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35: 1794–1801.
19. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A., et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0192895.
20. Cozzolino M., Ketteler M., Wagner C.A. An expert update on novel therapeutic targets for hyperphosphatemia in chronic kidney disease: preclinical and clinical innovations. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020; 24 (5): 477–488.
21. Vervloet M.G., Sezer S., Massy Z.A., et al. The role of phosphate in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13 (1): 27–38.
22. Barreto F.C., Barreto D.V., Massy Z.A., Drüeke T.B. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int. Rep.* 2019; 4 (8): 1043–1056.
23. Health Canada. Drug product database: access the database. March 18, 2001. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>. Accessed November 3, 2020.
24. Hill K.M., Martin B.R., Wastney M.E., et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 959–966.
25. Qunibi W., Winkelmayer W.C., Solomon R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of calcium acetate on serum phosphorus concentrations in patients with advanced non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2011; 12: 9.
26. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P., et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92 (1): 26–36.
27. Floege J., Kim J., Ireland E., et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (6): 1948–1955.
28. Fukagawa M., Kido R., Komaba H., et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63 (6): 979–987.
29. Gallieni M., Caputo F., Filippini A., et al. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Bone.* 2012; 51 (3): 332–337.
30. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S., et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (8): 1407–1415.
31. Pun P.H., Horton J.R., Middleton J.P. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8 (5): 797–803.



32. Brunelli S.M., Sibel S., Do T.P., et al. Facility dialysate calcium practices and clinical outcomes among patients receiving hemodialysis: a retrospective observational study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66 (4): 655–665.
33. Malindretos P., Cozzolino M. Phosphate binders, past-present-future. A critical appraisal. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 297–300.
34. Bover J., Ureña-Torres P., Lloret M.J., et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardio VC. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 1247–1258.
35. Ruospo M., Palmer S.C., Natale P., et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD006023.
36. Duggal A., Hanus M., Zhorov E., et al. Novel dosage forms and regimens for sevelamer-based phosphate binders. *J. Ren. Nutr.* 2006; 16: 248–252.
37. Sevelamer carbonate Summary of Product Characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/renvela-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/renvela-epar-product-information_en.pdf).
38. Chiu Y.W., Teitelbaum I., Misra M., et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1089–1096.
39. Arenas M.D., Malek T., Álvarez-Ude F., et al. Phosphorus binders: preferences of patients on haemodialysis and its impact on treatment compliance and phosphorus control. *Nefrologia.* 2010; 30: 522–530.
40. Wang S., Anum E.A., Ramakrishnan K., et al. Reasons for phosphate binder discontinuation vary by binder type. *J. Ren. Nutr.* 2014; 24: 105–109.
41. Fan S., Ross C., Mitra S., et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3794–3799.
42. Fishbane S., Delmez J., Suki W.N., et al. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 307–315.
43. Di Iorio B., Molony D., Bell C., et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 771–778.
44. Oliveira R.B., Cancela A.L.E., Gracioli F.G., et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (2): 286–291.
45. Isakova T., Wahl P., Vargas G.S., et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79 (12): 1370–1378.
46. Vlassara H., Uribarri J., Cai W., et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation products in diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 934–942.
47. Rodriguez-Osorio L., Zambrano D.P., Gracia-Iguacel C., et al. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphorus control. *Nefrologia.* 2015; 35: 207–217.
48. Ruggiero B., Trillini M., Tartaglione L., et al. Effects of sevelamer carbonate in patients with CKD and proteinuria: the ANSWER randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 74 (3): 338–350.
49. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D.; Independent Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (3): 487–493.
50. Krijger A.B.D., van Ittersum F.J., Hoekstra T., et al. Short-term effects of sevelamer-carbonate on fibroblast growth factor 23 and pulse wave velocity in patients with normophosphatemic chronic kidney disease stage 3. *Clin. Kidney. J.* 2019; 12 (5): 678–685.
51. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L., et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72: 1130–1137.
52. Górriz J.L., Molina P., Cerverón M.J., et al. VC in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 654–666.
53. Bover J., Evenepoel P., Ureña-Torres P., et al. Pro: cardioVCs are clinically relevant. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 345–351.
54. Chue C.D., Townend J.N., Moody W.E., et al. Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 842–852.
55. Townsend R.R. Arterial stiffness in CKD: a review. *Am. J. Kidney Dis.* 2019; 73: 240–247.
56. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M., et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33 (4): 694–701.
57. Qunibi W.Y., Hootkins R.E., McDowell L.L., et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the Calcium Acetate Renigel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int.* 2004; 65 (5): 1914–1926.
58. Evenepoel P., Selgas R., Caputo F., et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (1): 278–285.
59. Cozzolino M., Staniforth M.E., Liapis H., et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int.* 2003; 64: 1653–1661.

60. Katsumata K., Kusano K., Hirata M., et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 441–450.
61. Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P., et al. 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. *Lancet.* 2013; 382: 1268–1277.
62. Block G.A., Raggi P., Bellasi A., et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71: 438–441.
63. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., et al. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 445–454.
64. Palmer S.C., Gardner S., Tonelli M., et al. Phosphate-binding agents in adults with CKD: a network meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 68: 691–702.
65. Lioufas N., Toussaint N.D., Pedagogos E. et al.; IMPROVE-CKD Writing Committee (2019). Can we IMPROVE cardiovascular outcomes through phosphate lowering in CKD? Rationale and protocol for the Impact of Phosphate Reduction on Vascular End-points in Chronic Kidney Disease (IMPROVE-CKD) study. *BMJ Open.* 2019; 9: e024382.
66. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 232–244.
67. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R., et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 952–965.
68. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? *Nephrol. Transplant.* 2008; 23: 3050–3052.
69. Brandenburg V., Jahnke-Dechent W., Ketteler M. Sevelamer and the bone-vascular axis in chronic kidney disease: bone turnover, inflammation, and calcification regulation. *Kidney Int. Suppl.* 2009; (114): S26–S33.
70. Ferreira A., Frazao J., Monier-Fauger M.-C. et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 405–412.
71. Asmus H., Braun J., Krause R., et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1653–1661.
72. Lin Y., Chen Y., Hung K., et al. Benefits of sevelamer on markers of bone turnover in Taiwanese hemodialysis patients. *J. Formos. Med. Assoc.* 2010; 109: 663–672.
73. Ohno I., Yamaguchi Y., Saikawa H., et al. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Intern. Med.* 2009; 48: 415–420.
74. Garg J.P., Chasan-Taber S., Blair A., et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 290–295.
75. Braunlin W., Zhorov E., Guo A., et al. Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int.* 2002; 62 (2): 611–619.
76. Stenvinkel P., Pecoits-Filho R., Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1927–1939.
77. Burke S.K., Dillon M.A., Hemken D.E., et al. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2003; 10 (2): 133–145.
78. Gulati A., Sridhar V., Bose T., et al. Short-term efficacy of sevelamer versus calcium acetate in patients with chronic kidney disease stage 3–4. *Int. Urol. Nephrol.* 2010; 42: 1055–1062.
79. Brandenburg V., Schlieper G., Heussen N., et al. Serological cardiovascular and mortality risk predictors in dialysis patients receiving sevelamer: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2672–2679.
80. Takenaka T., Suzuki H. New strategy to attenuate pulse wave velocity in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 20: 811–816.
81. Kakuta T., Tanaka R., Hyodo T., et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57: 422–431.
82. Shimamoto S., Yamada S., Hiyamuta H., et al. Association of serum phosphate concentration with the incidence of intervention for peripheral artery disease in patients undergoing hemodialysis: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2020; 304: 22–29.
83. Yu-Feng L., Chiang-Ting C., Wei-Chih K. Pleiotropic effects of sevelamer beyond phosphate binding in end-stage renal disease patients: A randomized, open-label, parallel-group study. *Clin. Drug. Investig.* 2011; 31: 257–267.
84. Nguyen T.T., Quan X., Hwang K.H., et al. Mitochondrial oxidative stress mediates high-phosphate-induced secretory defects and apoptosis in insulin-secreting cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 308: E933–941.
85. Yacoub R., Nugent M., Cai W., et al. Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label-controlled trial. *PLoS One.* 2017; 12: e0184789.
86. Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013; 7: 322–342.

87. Yubero-Serrano E.M., Woodward M., Poretsky L., et al. AGE-less Study Group. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 759–766.
88. Ogunleye A., Akinbodewa A.A., Adejumo O.A., et al. Changes in antioxidant status associated with haemodialysis in chronic kidney disease. *Ghana Med. J.* 2018; 52: 29–33.
89. Arena A., Stassi G., Iannello D., et al. Both IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  regulate NGAL expression in polymorphonuclear granulocytes of chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 613937.
90. Shantouf R., Budoff M., Ahmadi N., et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 275–279.
91. Yilmaz M., Sonmez A., Saglam M., et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010; 78: 679–685.
92. Ikee R., Tsunoda M., Sasaki N., et al. Potential influence of sevelamer hydrochloride on responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17: 225–229.
93. Kubotera N., Prokopenko A.J., Garba A.O., Pai A.B. Endotoxin binding by sevelamer: potential impact on nutritional status. *Int. J. Nephrol.* 2013; 954956.
94. Perianayagam M.C., Jaber B.L. Endotoxin-binding affinity of sevelamer hydrochloride. *Am. J. Nephrol.* 2008; 285: 802–807.
95. Nguyen T.T., Quan X., Hwang K.H., et al. Mitochondrial oxidative stress mediates high-phosphate-induced secretory defects and apoptosis in insulin-secreting cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 308: E933–941.
96. Stingham A., Goncalves S., Buchares S., et al. Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Purif.* 2010; 29: 352–356.
97. Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013; 7: 322–342.
98. Sun P., Perianayagam M., Jaber B. Sevelamer hydrochloride use and circulating endotoxin in hemodialysis patients: a pilot cross-sectional study. *J. Ren. Nutr.* 2009; 19: 432–438.
99. Ellam T., Chico T. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in nonuremic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2012; 220: 310–318.
100. Santoro D., Bellinghieri G., Conti G., et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *J. Ren. Nutr.* 2010; 20 (5): S103–S108.
101. Chennasamudram S.P., Noor T., Vasylieva T.L. Comparison of sevelamer and calcium carbonate on endothelial function and inflammation in patients on peritoneal dialysis. *J. Ren. Care.* 2013; 39 (2): 82–89.
102. Gregório P.C., Favretto G., Sasaki G.L., et al. Sevelamer reduces endothelial inflammatory response to advanced glycation end products. *Clin. Kidney J.* 2018; 11 (1): 89–98.
103. Phannajit J., Wonghakaeko N., Takkavatakarnet K., et al. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Nephrol.* 2022; 35 (2): 473–491.

### Sevelamer: Complementary Combination of Phosphate Binding and Pleiotropic Effects in Patients with Chronic Kidney Disease Different Stages

G.V. Volgina, PhD, Prof.<sup>1</sup>, M.Yu. Dudko, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Botkin Hospital, Moscow

Contact person: Galina V. Volgina, volginagv@mail.ru

*Sevelamer was the first polymer developed as a phosphate-binding agent (FSS) for the correction of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease (CKD), and currently there are more than 20 years of clinical experience and the largest amount of clinical data in studies of its use in the context of a multiple therapeutic approach to bone mineral disorders in CKD (MBD-CKD). The efficacy and safety of sevelamer in the control of hyperphosphatemia have been proven by numerous RCTs and meta-analyses. It was found that sevelamer surpasses calcium-based FSS in its effect on endpoints (mortality, cardiovascular calcification), and is the only FSS with a confirmed effect in extensive meta-analyses on reducing mortality from all causes, sudden death, hospitalization rates and improved survival. In addition, it was found that sevelamer has a wide range of pleiotropic effects beyond the control of phosphates and/or FF23, which undoubtedly affect the clinical outcomes of patients with CKD.*

**Key words:** chronic kidney disease – mineral and bone disorders, hyperphosphatemia, phosphate-binding agents, pleiotropic effects