

Использование в рутинной практике фосфатбиндера – оксигидроксида железа и его влияние на осложнения хронической болезни почек

Е.В. Шутов, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov_e_v@mail.ru

Для цитирования: Шутов Е.В. Использование в рутинной практике фосфатбиндера – оксигидроксида железа и его влияние на осложнения хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (42): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-42-20-26

Повышение уровня фосфата в сыворотке крови связано с неблагоприятными клиническими исходами: увеличением сердечно-сосудистых заболеваний, развитием кальцификации сосудов, прогрессированием хронической болезни почек, переломами, учащением смертности. Однако до сих пор доля пациентов с повышенным уровнем сывороточного P, находящихся на гемодиализе, остается высокой. Появление нового эффективного фосфат-связывающего препарата (ФСП) оксигидроксида железа (Вельфоро® 500) дает новые возможности в коррекции гиперфосфатемии при одновременном снижении лекарственной нагрузки на пациента. Вельфоро® 500 улучшает нутриционный статус, обладает противовоспалительным эффектом, снижает число госпитализаций по сравнению с другими ФСП и затраты на лечение, а также обладает хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: ХБП, ФСП, гемодиализ, перитонеальный диализ

Фосфор является шестым по распространенности элементом в организме человека и играет ключевую роль в клеточном метаболизме и структуре тканей. Большая часть фосфора организма (85%) хранится в костях и зубах, меньшая часть (14%) хранится в мягких тканях. Только 1% от общего количества фосфора в организме находится во внеклеточной жидкости, включая сыворотку. Однако данные эпидемиологических исследований указывают на то, что перегрузка фосфором связана с плохими исходами. Высокое содержание фосфора в пище связано с повышением артериального давления [1, 2], увеличением массы левого желудочка [3], более тяжелой

протеинурией [4], кальцификацией почек и сосудов [5–7], внутривенной гипертензией и повреждением проксимальных канальцев [8], переломами [9] и более высокой смертностью [10]. Было показано, что низкое содержание минералов в костной ткани является фактором риска увеличения заболеваемости ишемической болезнью сердца и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. Остеопороз блокирует способность скелета выполнять свою резервуарную функцию при положительном балансе фосфора, а также связан с гетеротопической минерализацией [13–15]. В качестве прямого индикатора перегрузки фосфором выступают более высокие концентрации

фосфора в сыворотке крови, даже в пределах нормы, которые независимо связаны с ухудшением микрососудистой функции, кальцификацией коронарных артерий, возникновением хронической болезни почек (ХБП) и смертностью [16–19].

При ХБП вред от перегрузки фосфором проявляется раньше и имеет более серьезные последствия, чем у здоровых лиц. Избыток фосфора оказывает токсическое действие через различные пути, включая прямые эффекты гиперфосфатемии и косвенные эффекты, связанные с компенсаторными реакциями, такими как повышение уровня фактора фибробластов 23 (ФРФ-23) и паратормона (ПТГ). За исключением кальцификации, высокие уровни фосфора в сыворотке напрямую усиливают эндотелиальную дисфункцию, способствуют прогрессированию заболеваний почек, вызывают клеточный стресс, преждевременное старение и апоптоз [20]. Высокие уровни ФРФ-23 и ПТГ вызывают гипертрофию левого желудочка, почечную анемию, иммунную дисфункцию, «побурение» жировой ткани и атрофию скелетных мышц [21]. Повышенная экскреция фосфора с мочой (как компенсаторная реакция на высокие нагрузки фосфора в рационе) также приводит к прогрессирующей потере нефронов через повреждение клеток канальцев, вызванное частицами кальция и фосфора [22]. Таким образом, переизбыток фосфора следует оценивать и лечить как можно быстрее, даже если на основании уровней ФРФ-23 или ПТГ предполагается нормофосфатемия.

В действующих международных рекомендациях (Current Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) предложено снижать повышенные концентрации сывороточного фосфора (P) у пациентов, получающих диализ, до «нормального диапазона», тогда как американское руководство по клинической практике ХБП «Инициатива по качеству результатов лечения заболеваний почек» (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) рекомендует целевые концентрации 3,5–5,5 мг/дл [23, 24]. Доступны три общие стратегии, помогающие снизить P: диета с ограничением фосфатсодержащих продуктов, фосфат-связывающие препараты (ФСП) и интенсифицированный диализ [23]. В арсенале клиницистов имеется несколько одобренных ФСП, которые можно в целом разделить на кальцийсодержащие и не содержащие кальций. Хотя все они продемонстрировали эффективность в снижении P, другие аспекты их клинических профилей, включая формулу, дозу, переносимость и безопасность, могут различаться. Несмотря на доступность этих препаратов, доля пациентов, находящихся на гемодиализе, с сывороточным P > 4,5 и P > 5,5 мг/дл остается практически неизменной в последние десятилетия и составляет ~65 и ~35% соответственно [25, 26].

Использования кальцийсодержащих ФСП рекомендуется избегать в связи с риском развития гиперкальциемии и сосудистой кальцификации. Среди не содержащих кальций ФСП в России в настоящее время доступны два препарата: севеламера карбонат и оксигидроксид железа (ОЖ, 500 мг, Velphoro®,

«Вифор Фрезениус Медикал Кеа Ренал Фарма Лтд.», Швейцария) – жевательный препарат на основе железа. Среди исследований «head-to-head» этих ФСП следует отметить наиболее значимые рандомизированные исследования: J. Floege и соавт. [27] и J. Liu и соавт. [28], в которых была показана не меньшая эффективность применения ОЖ по снижению уровня сывороточного P по сравнению с севеламером карбонатом при значительно меньшей нагрузке таблетками; при этом терапия ОЖ позволяла быстрее достичь целевого уровня фосфора сыворотки при одновременном снижении лекарственной нагрузки в сравнении с севеламером. Результаты представленных исследований продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость терапии ОЖ в течение более чем одного года. Наше рандомизированное исследование также продемонстрировало эффективность и безопасность ОЖ, при этом применение севеламера карбоната в рекомендованной инструкции дозе не привело к статистически значимому снижению уровня P, что позволило сделать вывод о необходимости применения больших дозировок (таблеток) для получения эффекта [29]. С учетом небольшого количества рандомизированных контролируемых сравнительных исследований фосфат-связывающих препаратов выбор их рекомендуется делать на основе безопасности, эффективности, потенциального взаимодействия с другими лекарствами, стоимости и предпочтения пациента [30, 31]. Практически все ФСП из-за слабой фосфат-связывающей способности диктуют необходимость применения большого количества таблеток, по сути, обуславливая половину всех таблеток, применяемых больными на диализе, и снижая приверженность пациента к терапии [32].

В этом плане представляют интерес исследования, посвященные использованию ОЖ в рутинной практике и как препарат первого выбора у больных на гемо- и перитонеальном диализе. В опубликованном в этом году исследовании использование ОЖ в качестве первой линии у больных на гемодиализе продемонстрировало хороший результат [33]. В исследование вошло 596 пациентов, которым был начат гемодиализ. Применение ОЖ позволило значительно снизить ежеквартально сывороточный P (в среднем снижение составило 0,26–0,36 мг/дл ($p < 0,0001$) в каждый квартал). Применение ОЖ привело к тому, что 55–60% пациентов достигли уровня $P \leq 5,5$ мг/дл, 21–24% достигли уровня $P \leq 4,5$ мг/дл. Ежедневный прием в среднем составил четыре таблетки. Наблюдалось также достоверное снижение уровня ПТГ ($p < 0,0001$) в сравнении с исходными значениями. В предыдущих исследованиях эффект ОЖ изучали у пациентов, уже находящихся на гемодиализе и ранее принимавших другие ФСП [34–40]. Все эти исследования показали хороший результат по снижению уровня P при лечении ОЖ, при сниженной лекарственной нагрузке (2–4 таблетки в сутки).

Данные исследований по применению ОЖ у больных, получающих перитонеальный диализ (ПД), очень ог-

раниченны. В 2024 г. опубликованы данные ретроспективного анализа базы данных клиник Fresenius Kidney Care: больным на ПД была назначена монотерапия ОЖ в период с мая 2018 г. по декабрь 2019 г. в рамках рутинной клинической помощи [41]. Средний возраст 402 пациентов, завершивших один год лечения ОЖ, составил 55,2 года, все они находились на ПД в среднем 19,9 месяца. Прием ОЖ был начат без исходного ФСП у 145 (36,1%) пациентов, тогда как остальные 257 пациентов были переведены на ОЖ с севеламера (39,7%), ацетата кальция (30,4%), лантана (1,2%), цитрата железа (14,0%) или более одного ФСП (14,8%). Средний уровень P в сыворотке на исходном уровне составил 6,26 мг/дл. После назначения ОЖ доля пациентов, достигших $P \leq 5,5$ мг/дл, увеличилась с 32,1% (исходный уровень) до 46,5–54,0% в течение однолетнего периода наблюдения, тогда как среднее количество таблеток ФСП, принимаемых в день, снизилось с исходных 7,7 до 4,6–5,4. Уровень фосфора в сыворотке и нагрузка таблетками ФСП снизились независимо от изменений остаточной функции почек в течение 12-месячного периода. Аналогичные результаты были получены для всей когорты (976 пациентов, которые либо завершили, либо прекратили прием ОЖ в течение однолетнего периода наблюдения).

Долгосрочная эффективность и безопасность ОЖ для контроля уровня фосфора в сыворотке была проспективно оценена в исследовании реальной клинической практики VERIFIE [42]. В VERIFIE было включено 1406 взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, из семи европейских стран, всем им был назначен ОЖ. Планируемый период наблюдения для каждого пациента составил 12–36 месяцев. Всего в анализ эффективности было включено 1322 пациента: 1169 (88,4%) пациентов получали гемодиализ, а 153 (11,6%) пациента проходили перитонеальный диализ [42]. Терапия ОЖ была связана со значительным снижением от исходного уровня среднего уровня фосфора в сыворотке (6,3 мг/дл в сравнении с 5,3 мг/дл на 30-й месяц; Δ исходного уровня $-1,0$ мг/дл; $p < 0,01$). Доля пациентов, достигших уровня фосфора в сыворотке $\leq 5,5$ мг/дл, увеличилась с 30% исходно до 47–63% во время последующего наблюдения. Средняя суточная доза ОЖ в течение всего периода наблюдения составляла 2,3 таблетки [42]. Согласно данным исследования VERIFIE, ОЖ хорошо переносится пациентами. Было показано, что почти у 2/3 пациентов, получавших ОЖ, отмечено отсутствие нежелательных явлений. Только 39% пациентов сообщили об одном или нескольких нежелательных явлениях. Наиболее частым типом побочных реакций были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у 32% пациентов. Диарея была наиболее распространенным желудочно-кишечным расстройством, о котором сообщалось в исследовании VERIFIE. Диарея, как правило, возникала в начале периода лечения и была легкой или умеренной у большинства пациентов (53 и 40% соответственно), при этом о тяжелой выраженности диареи сообщали только 6% пациентов.

У большинства пациентов первый зарегистрированный эпизод диареи разрешался в течение двух недель. Эти данные указывают на то, что диарея, вызванная ОЖ, имеет тенденцию быть легкой, преходящей и легко контролируемой [42].

В недавно опубликованном метаанализе рандомизированных сравнительных исследований ОЖ и севеламера было выявлено явное преимущество ОЖ в плане безопасности вследствие уменьшения частоты всех желудочно-кишечных побочных эффектов на 60% по сравнению с севеламером карбонатом. Улучшенный профиль безопасности ОЖ в отношении уменьшения частоты побочных эффектов потенциально может привести к улучшению приверженности лечению и переносимости препарата пациентами [43].

Влияние оксигидроксида железа на эндогенные частицы кальципротеина, воспаление и сосудистые клетки у пациентов, находящихся на диализе

Пациенты с хронической болезнью почек имеют более высокую распространенность кальцификации сосудов. На сегодняшний день считается, что частицы сывороточного кальципротеина (СРР) играют важную роль в иницировании и прогрессировании сосудистой кальцификации. Частицы сывороточного кальципротеина представляют собой коллоидные наночастицы, состоящие из комбинации белков (в основном фетуина-А, а также альбумина и белка, богатого Glu (GRP)) и соединений, содержащих кальций (Ca^{2+}), в первую очередь фосфат кальция [44–46]. Вначале они образуются путем связывания предшественников Ca^{2+} с кислотными остатками фетуина-А, гликопротеина, секретрируемого печенью [46]. Эти комплексы кальция с белком, также известные как мономеры кальципротеина (СРМ), проходят через дальнейшую агрегацию и созревание, что приводит к образованию первичных частиц кальципротеина (СРР I), а затем и вторичных частиц кальципротеина (СРР II). СРР I – это небольшие сферические коллоидные наночастицы, содержащие аморфный фосфат кальция, в то время как СРР II содержат кристаллический фосфат кальция в своем ядре, они больше, чем СРР I, и имеют игольчатую структуру. Этот переход от СРР I к СРР II называется «созреванием» и, как предполагается, объясняется реорганизацией коллоидных наночастиц в более стабильную форму [47]. На процесс созревания влияет ряд факторов, таких как концентрация фетуина-А, Ca^{2+} , магния (Mg^{2+}), фосфата (P), а также температура и pH окружающей среды [48].

Переход от СРР I к СРР II, который происходит естественным образом в сыворотке, также может быть вызван *in vitro*, и время, необходимое для перехода, может быть измерено. Половина времени, необходимого для спонтанного перехода от СРР I к СРР II, обозначенная T50, была установлена как сильный предиктор кальцифицирующих свойств сыворотки [49]. Более высокий T50 полезен, поскольку сыворотка с более высоким T50 менее склонна к кальцификации тканей по сравнению

с сывороткой с более низким T50. Было проведено открытое рандомизированное контролируемое перекрестное исследование у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе с гиперфосфатемией, по влиянию оксигидроксида железа на склонность к кальцификации [50]. Лечение ОЖ в дозе 2000 мг/день привело к среднему увеличению T50 на 66 минут (95%-ный доверительный интервал (95%ДИ) 49–84 минут, $p < 0,0001$), с 243 ± 63 до 309 ± 74 минут по сравнению с контролем. Уровень фосфата в сыворотке снизился с $2,28 \pm 0,5$ до $1,63 \pm 0,43$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Несмотря на этот результат, это все-таки косвенные данные, полученные *in vitro*. Было проведено новое исследование с похожим дизайном с целью изучения возможности ОЖ снижать эндогенный уровень СРР у пациентов на ГД. Для этого использовали новый флуоресцентный зонд на основе проточной цитометрии [51]. Результат исследования показал, что двухнедельное лечение высокой дозой ОЖ (2000 мг/день) значительно снизил эндогенные уровни всех трех фаз (СРМ, СРР I и СРР II) по сравнению с периодом отсутствия лечения [52]. Размер СРР II, образующегося в сыворотке после ее обогащения перенасыщающими количествами кальция и фосфата, ранее связывали с сосудистой кальцификацией у пациентов с прогрессирующей ХБП [50]. Поскольку минеральная нагрузка, связанная с СРР II, теоретически должна быть продуктом как количества частиц, так и размера, было проанализировано влияние терапии ОЖ на оба параметра. Размер СРР II измеряли с использованием трехмерного кросс-корреляционного динамического рассеяния света (3D-DLS). Анализ показал, что размер СРР II уменьшился с $231,7 \pm 52,8$ до $214,5 \pm 55,9$ нм ($p < 0,01$).

Влияние ОЖ на воспаление и фиброз почек

ОЖ обладает противовоспалительным эффектом, снижая уровень провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка. В исследовании Ursula Thiem и соавт. [52] 38 пациентов были рандомизированы в соотношении 1 : 1 либо сначала на низкую дозу (250 мг/день) оксигидроксида железа, а затем на высокую дозу (2000 мг/день) ОЖ, либо наоборот, с фазами вымывания до и после лечения ОЖ. При использовании комбинации иммуноферментного анализа и мультиплексных матриц было обнаружено, что концентрации интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-23 и ИЛ-8 в плазме значительно снизились при высоких дозах ОЖ, тогда как ИЛ-12 p70, моноцитарный хемотактантный белок-1, фактор некроза опухоли- α , интерферон- α 2 и ИФН- γ не изменились. Наибольшие изменения были отмечены для ИЛ-1 α [медиана –62% (95% ДИ от –76 до –26), $p < 0,0001$], ИЛ-8 [–46% (95% ДИ от –73 до –17), $p < 0,0001$] и ИЛ-6 [–31% (95% ДИ от –51 до –1), $p < 0,001$]. Этот, преимущественно противовоспалительный, эффект отражался в значительно более низких уровнях высокочувствительного С-реактивного белка при терапии ОЖ – $3,90$ мг/л (95% ДИ 1,95–7,18) по сравнению с $2,45$ мг/л (95% ДИ 0,99–5,94) ($p < 0,05$).

Влияние ОЖ на нутриционный статус

Улучшение контроля фосфора с переходом на ОЖ может позволить или даже мотивировать пациентов увеличить потребление белка, что может быть полезным для пациента, несмотря на смягчение снижения фосфора ОЖ. Чтобы выяснить, может ли это произойти, влияние терапии ОЖ на сывороточный альбумин и другие параметры питания было оценено с помощью ретроспективного анализа данных 79 взрослых пациентов с гипоальбуминемией ($\leq 3,5$ г/дл), находящихся на гемодиализе, которые были переведены на ОЖ как минимум на один год [53]. Также была оценена соответствующая референтная группа пациентов без гипоальбуминемии, исходный уровень $> 3,5$ г/дл ($n = 79$), которые были переведены на ОЖ [54]. Результаты показали, что как «гипоальбуминемические», так и «негипоальбуминемические» пациенты, перешедшие на ОЖ, достигли снижения уровня сывороточного фосфора (–0,40 и –0,51 г/дл соответственно), как и ежедневной нагрузки таблеток ФСП (на 45,7 и 45,1% соответственно). Средние концентрации сывороточного альбумина среди негипоальбуминемических пациентов оставались в значительной степени неизменными в течение периода наблюдения. Напротив, значительное увеличение концентрации сывороточного альбумина во время терапии ОЖ наблюдалось у пациентов с гипоальбуминемией ($p < 0,0001$) вместе с длительным улучшением других параметров питания, включая увеличение нормализованной скорости катаболизма белка, веса до и после диализа и сывороточного креатинина [53]. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение ОЖ может позволить пациентам, находящимся на гемодиализе, увеличить потребление пищевого белка.

Влияние лечения гиперфосфатемии ОЖ на уровень госпитализации по сравнению с другими видами терапии ФСП и затраты на лечение

В 2023 г. была опубликована научная статья по фармакоэкономике применения ОЖ и севеламера в России, для чего была построена аналитическая модель, позволяющая оценить затраты при ведении пациентов с ХБП V стадии, получающих фосфат-связывающую терапию на фоне заместительной почечной терапии [54]. В модели были учтены затраты на фосфат-связывающую терапию комплексом бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала или севеламером, а также стоимость госпитализаций, не связанных с оказанием ЗПТ, у пациентов с ХБП. Результаты исследования показали, что применение ОЖ в сравнении с севеламером ассоциировано со снижением затрат на 10 222 руб., или на 7,4%, в среднем на одного пациента, что позволяет полностью возместить затраты на более дорогостоящую лекарственную терапию, а также сократить количество госпитализаций у целевой популяции более чем на 6 тыс. случаев. Экономия при применении у целевой когорты пациентов составит 200,5 млн руб. Данные реальной практики подтверждают эти теоретические выводы. В наблюдательном исследовании были проа-

нализированы данные 24 организаций по лечению терминальной стадии почечной недостаточности в США с целью оценки показателей госпитализации пациентов на диализе, которым были назначены различные виды терапии ФСП в течение трехлетнего периода (2016–2018) [55]. Уровень госпитализации (на 100 человеко-месяцев [ЧМ]) был ниже среди пациентов, получавших лечение с помощью ОЖ (7,97 на 100-ЧМ), по сравнению с пациентами, получавшими лечение севеламером (10,52 на 100-ЧМ), ацетатом кальция (11,28 на 100-ЧМ), цитратом железа (9,54 на 100-ЧМ) или карбонатом лантана (8,86 на 100-ЧМ) [55].


Влияние терапии ОЖ на параметры железа и использование противоанемических препаратов

Влияние терапии ОЖ на параметры железа и использование противоанемических препаратов в реальных условиях оценивалось в нескольких исследованиях. В исследовании VERIFIE терапия ОЖ была связана с небольшим увеличением среднего сывороточного ферритина (с 377 мкг/л на исходном уровне до 444 мкг/л на 24-м месяце; Δ исходного уровня: +75 мкг/л; $p < 0,05$) и насыщением трансферрина железом (с 26,1% на исходном уровне до 29,0% на третьем месяце; Δ исходного уровня: +2,1%; $p < 0,001$). Анализ подгрупп, стратифицирующий пациентов по сопутствующему внутривенному/пероральному использованию железа (да/против/нет), показал, что увеличение этих параметров железа было в основном обусловлено использованием терапии железом, поскольку значения ферритина не увеличились в последней подгруппе [42]. В нашем проспективном рандомизированном исследовании было обнаружено повышение ферритина на фоне при-

менения ОЖ и повышение уровня гемоглобина [29]. В ретроспективных наблюдательных исследованиях как гемодиализных, так и перитонеальных пациентов также сообщается о небольшом, но значимом начальном увеличении ферритина и TSAT во время лечения с помощью ОЖ [38, 39, 56–58].

Применение ОЖ может привести к небольшому снижению общего использования внутривенного железа. Снижение использования и/или дозы внутривенного железа или эритропоэтин-стимулирующих средств (ЭСС) среди пациентов, получавших терапию ОЖ, было отмечено в исследованиях в США и Европе [42, 59]. Эти результаты согласуются с результатами исследования третьей фазы, в котором лечение ОЖ сопровождалось небольшим снижением доли пациентов, получавших сопутствующее внутривенное железо и ЭСС в течение одного года [56].

Заключение

По результатам проведенных исследований у пациентов на диализе, которым был назначен ОЖ в рамках плановой помощи для контроля фосфора, отмечается значительное сокращение приема таблеток и улучшение достижения целевых показателей сывороточного P, что свидетельствует об эффективности ОЖ в контроле P с одновременным снижением нагрузки от приема таблеток. Кроме того, получены убедительные данные, что ОЖ может способствовать снижению кальцификации сосудов и интенсивности воспаления, улучшению нутриционного статуса, снижению доз применяемого железа и эритропоэтин-стимулирующих средств, а также уменьшению периода госпитализации пациентов с ХБП. 

Литература

1. Zhang J.Y., You H.Z., Wang M.J., et al. High-phosphorus diet controlled for sodium elevates blood pressure in healthy adults via volume expansion. *J. Clin. Hypertens.* 2021; 23: 849–859.
2. Mohammad J., Scanni R., Bestmann L., et al. A Controlled Increase in Dietary Phosphate Elevates BP in Healthy Human Subjects. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: 2089–2098.
3. Yamamoto K.T., Robinson-Cohen C., de Oliveira M.C., et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int.* 2013; 83: 707–714.
4. Chang A., Batch B.C., McGuire H.L., et al. Association of a reduction in central obesity and phosphorus intake with changes in urinary albumin excretion: The Premier study. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 900–907.
5. Ibels L.S., Alfrey A.C., Haut L., Huffer W.E. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 122–126.
6. Villa-Bellosta R. Vascular Calcification: Key Roles of Phosphate and Pyrophosphate. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (24): 13536.
7. Shiizaki K., Tsubouchi A., Miura Y., et al. Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. *J. Clin. Invest.* 2021; 131: 16.
8. Ko G.J., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Joshi S. The effects of high-protein diets on kidney health and longevity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31: 1667–1679.
9. Pinheiro M.M., Schuch N.J., Genaro P.S., et al. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – the Brazilian osteoporosis study (BRAZOS). *Nutr. J.* 2009; 8: 6.
10. Chang A.R., Lazo M., Appel L.J., et al. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: Results from NHANES III. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99: 320–327.
11. Garcia-Gomez M.C., Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: a shared scenario. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2020; 32: 33–42.
12. Von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am. J. Med.* 1999; 106: 273–278.
13. Appelman-Dijkstra N.M., Papapoulos S.E. Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs.* 2015; 75: 1049–1058.

14. Hruska K.A., Mathew S., Lund R. Osteoporosis and cardiovascular disease: Lessons from chronic kidney disease. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2008; 5: 35–39.
15. Cannata-Andia J.B., Carrillo-Lopez N., Messina O.D., et al. On behalf of the international osteoporosis foundation of working group on bone and cardiovascular diseases pathophysiology of vascular calcification and bone loss: linked disorders of ageing? *Nutrients.* 2021; 13: 835.
16. Ginsberg C., Houben A., Malhotra R., et al. Serum phosphate and microvascular function in a population-based cohort. *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14: 1626–1633.
17. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 397–404.
18. O'Seaghda C.M., Hwang S.J., Muntner P., et al. Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2011; 26: 2885–2890.
19. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M., et al. Cholesterol and recurrent events (CARE) trial investigators relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005; 112: 2627–2633.
20. Wang M., Li H., You L., et al. Association of serum phosphorus variability with coronary artery calcification among hemodialysis patients. *PLoS ONE.* 2014; 9: e93360.
21. Komaba H., Fukagawa M. Phosphate—a poison for humans? *Kidney Int.* 2016; 90: 753–763.
22. Toussaint N.D., Holt S.G. Is serum phosphate a useful target in patients with chronic kidney disease and what is the role for dietary phosphate restriction? *Nephrology.* 2017; 22 (Suppl. S2): 36–41.
23. 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): 1–59.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1–S201.
25. DOPPS Practice Monitor. Serum phosphorus (most recent), categories. <https://www.dopps.org/DPM-D/DPMSlideBrowser.aspx?type=Topic&bid=11> [Accessed 1 March 2023].
26. Dwyer J.P., Kelepouris E. New directions in phosphorus management in dialysis. *J. Ren. Nutr.* 2023; 33 (1): 12–16.
27. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86 (3): 638–647.
28. Liu J., Zuo L., Walpenc S., et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer carbonate in chinese dialysis patients with hyperphosphataemia: a randomised, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephron.* 2024; 148: 22–33.
29. Шутов Е.В., Котлярова Г.В., Лысенко К.М. и др. Эффективность и безопасность комплекса оксигидроксида железа (Вельфоро® 500) для пациентов, находящихся на гемодиализе: результаты проспективного рандомизированного и активно контролируемого исследования. *Клиническая нефрология.* 2020; 3: 31–36.
30. Vervloet M.G. Hyperphosphataemia: which phosphate binder? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (7): 1091–1093.
31. Sekar A., Kaur T., Nally J.V., et al. Phosphorus binders: the new and the old, and how to choose. *Cleve Clin. J. Med.* 2018; 85 (8): 629–638.
32. 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 (6): 1089–1096.
33. Medaura J.A., Zhou M., Ficociello L.H., et al. Sprague serum phosphorus management with sucroferric oxyhydroxide as a first-line phosphate binder within the first year of hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2024; 55 (2): 127–135.
34. Navarro-Gonza'lez J.F., Arenas M.D., Henri'quez-Palop Fernando, et al. Real-world management of hyperphosphataemia with sucroferric oxyhydroxide: the VELREAL multicentre study. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (2): 681–687.
35. Rhee C.M., Zhou M., Woznick R., et al. A real-world analysis of the influence of age on maintenance hemodialysis patients: managing serum phosphorus with sucroferric oxyhydroxide as part of routine clinical care. *Int. Urol. Nephrol.* 2023; 55 (2): 377–387.
36. Floege J., Covic A.C., Ketteler M., et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (6): 1037–1046.
37. Coyne D.W., Sprague S.M., Vervloet M., et al. Sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real-world evidence. *J. Nephrol.* 2022; 35 (3): 875–888.
38. Coyne D.W., Ficociello L.H., Parameswaran V., et al. Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: a retrospective analysis of pharmacy data. *Clin. Nephrol.* 2017; 88 (8): 59–67.
39. Kendrick J., Parameswaran V., Ficociello L.H., et al. One-year historical cohort study of the phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on maintenance hemodialysis. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29 (5): 428–437.
40. Gray K., Ficociello L.H., Hunt A.E., et al. Phosphate binder pill burden, adherence, and serum phosphorus control among hemodialysis patients converting to sucroferric oxyhydroxide. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2019; 12: 1–8.
41. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L.H., Zhou M., Anger M.S. Management of serum phosphorus over a 1-year follow-up in patients on peritoneal dialysis prescribed sucroferric oxyhydroxide as part of routine care: a retrospective analysis. *BMC Nephrol.* 2024; 25: 197.
42. Vervloet M.G., Boletis I.N., Francisco A.L., et al. Real-world safety and effectiveness of sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia in dialysis patients: a prospective observational study. *Clin. Kidney J.* 2021; 14 (7): 1770–1779.

43. Georgopoulos C., Duni A., Stamellou E., et al. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide versus sevelamer carbonate: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial. Int.* 2024; 1–11.
44. Heiss A., Duchesne A., Denecke B., et al. Structural basis of calcification inhibition by α 2-HS Glycoprotein/Fetuin-A. *J. Boil. Chem.* 2003; 278: 13333–13341.
45. Köppert S., Büscher A., Babler A., et al. Cellular clearance and biological activity of calciprotein particles depend on their maturation state and crystallinity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 9.
46. Viegas C.S., Santos L., Macedo A., et al. Chronic kidney disease circulating calciprotein particles and extracellular vesicles promote vascular calcification. *Arter. Thromb. Vasc. Boil.* 2018; 38: 575–587.
47. Holt S.G., Smith E.R. Fetuin-A-containing calciprotein particles in mineral trafficking and vascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 1583–1587.
48. Heiss A., Eckert T., Aretz A., et al. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J. Boil. Chem.* 2008; 283: 14815–14825.
49. Pasch A., Farese S., Gräber S., et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1744–1752.
50. Thiem U., Soellradl L., Robl B., et al. The effect of phosphate binder therapy with sucroferric oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clin. Kidney J.* 2021; 14: 631–638.
51. Smith E.R., Hewitson T.D., Cai M.M.X., et al. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci. Rep.* 2017; 7: 5686.
52. Thiem U., Hewitson T.D., Toussaint N.D., et al. Effect of the phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in dialysis patients on endogenous calciprotein particles, inflammation, and vascular cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023; 38 (5): 1282–1296.
53. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L.H., Parameswaran V., et al. Changes in serum albumin and other nutritional markers when using sucroferric oxyhydroxide as phosphate binder among hemodialysis patients: a historical cohort study. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 396.
54. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Фармакоэкономические аспекты применения препарата комплекс бета-железа [III] оксигидроксида сахарозы и крахмала для коррекции гиперфосфатемии у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию. *Главврач.* 2023; 9: 3–14.
55. Lindemann K., Ajala C., Rosen M., et al. An observational analysis of hospital admissions and total member costs associated with the use of various phosphate binders used in dialysis patients included in ESCOs. Poster presented at National Kidney Foundation 2020 Spring Clinical Meetings (Virtual Meeting). *Am. J. Kidney Dis.* 2020; 75 (4): Abstract 22.
56. Covic A.C., Floege J., Ketteler M., et al. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 1330–1338.
57. Geisser P., Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2010; 74: 4–11.
58. Kalantar-Zadeh K., Ficociello L., Parameswaran V., et al. Serum phosphorus (sP) lowering effect of sucroferric oxyhydroxide (SO) in phosphate-binder (PB) naïve hemodialysis patients (pts) over 12 months. American Society of Nephrology Kidney Week Poster #TH-PO196. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: Abstract TH-PO196.
59. Ramos R., Chazot C., Ferreira A., et al. The real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in European hemodialysis patients: a 1-year retrospective database analysis. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 530.

Routine Use of Iron Phosphate Binder – Oxyhydroxide and its Effect on Complications of Chronic Kidney Disease

E.V. Shutov, MD, Prof.^{1,2}

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

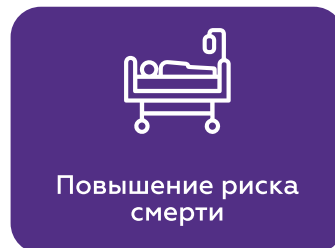
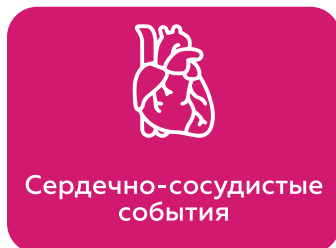
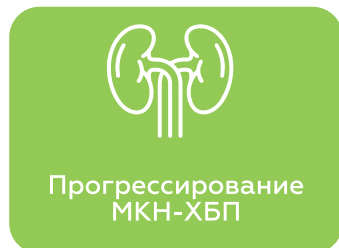
Contact person: Evgeny V. Shutov, shutov_e_v@mail.ru

Elevated levels of serum phosphate are associated with adverse clinical outcomes: increased incidence of cardiovascular disease, development of vascular calcification, progression of chronic kidney disease, fractures, and increased mortality. However, the proportion of hemodialysis patients with elevated serum P levels remains high. The emergence of a new effective phosphate-binding drug (PB) – iron oxyhydroxide "Velforo® 500" provides new opportunities in the correction of hyperphosphatemia, reduces the drug load on the patient and has a good safety profile. "Velforo® 500" improves nutritional status, has an anti-inflammatory effect, reduces the number of hospitalizations compared to other PB and treatment costs.

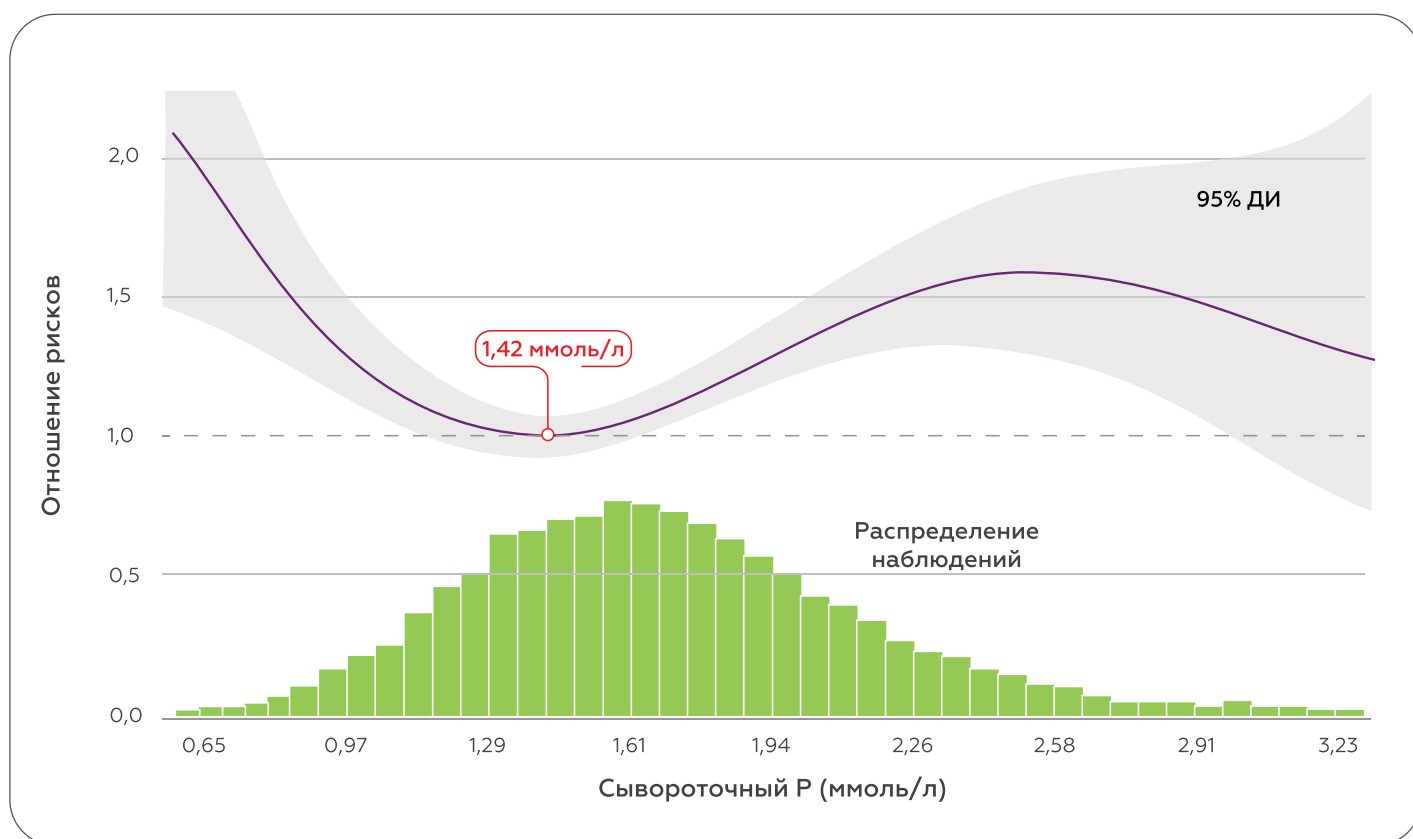
Keywords: CKD, phosphate-binding drug, hemodialysis, peritoneal dialysis

ОСТОРОЖНО, ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ!

Последствия гиперфосфатемии при хронической болезни почек¹⁻⁷



Самый низкий риск смертности отмечается при значениях фосфатов в сыворотке от 1,16 до 1,68 ммоль/л⁸



ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФОСФОРА КРОВИ МОЖЕТ СТАТЬ ПРИЧИНОЙ ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ И РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ СИСТЕМНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Ссылки на литературу:

1. Isakova T et al. J Am Soc Nephrol. 2009;20:388-396, 2. Cozzolino M et al. Kidney Int. 2005;68:429-436, 3. Block GA et al. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2208-2218, 4. Fernandez-Martin J et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1542-1551, 5. Kalantar-Zadeh K et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:519-530, 6. Martin KJ and González AE. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:440-446, 7. Moon H et al. BMC Nephrology. 2019;20:362, 8. Fernández-Martín JL et al. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(9):1542-1551

Адрес:

115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 5
Тел.: +7 (495) 788 52 89
E-mail: inforussia@cslobehring.com