

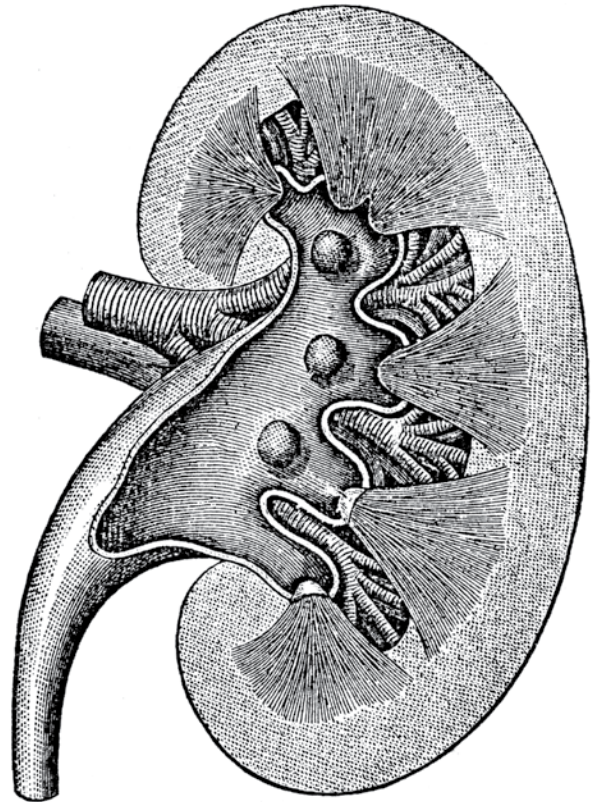
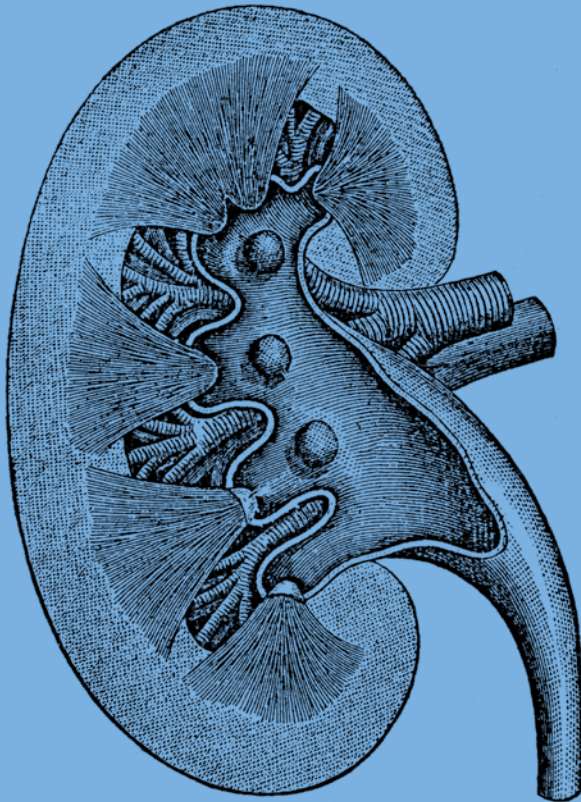
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

3

ТОМ 18
2022



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №1

Эффективность севеламера карбоната в достижении целевого уровня сывороточного фосфора у пациентов с хронической болезнью почек

6

Преимущество экулизумаба в восстановлении почечной функции у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

40

Современные подходы к медикаментозной коррекции гиперкалиемии

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

КАЛИМЕЙТ

(кальция полистиролсульфонат)

Контроль калия в каждом саше¹



Показан для коррекции гиперкалиемии пациентам с хронической и острой почечной недостаточностью¹

84% пациентов достигли целевого уровня калия на 5-й день лечения²

Калимейт продемонстрировал более значимое снижение уровня калия по сравнению с группой контроля²

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ МАТЕРИАЛОМ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫМ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТОЛЬКО В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И НИ В КОЕЙ МЕРЕ ЕЕ НЕ ЗАМЕНЯЕТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Калимейт, РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015.
2. А.В. Ватазин, Е.М. Шилов, Н.Ю. Хозяинова, В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков, А.М. Есаян, Л.Ю. Моргун, Н.А. Михайлова, А.А. Смоляков, М.Ю. Самсонов. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек. Журнал «Нефрология», 2016. Том 20, №40, стр. 47-53.



P-ФАРМ
Инновационные технологии
здоровья

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения КАЛИМЕЙТ (КАЛИМАТЕ)

Регистрационный номер: ЛП-003329
Международное непатентованное название (МНН)/ группировочное название: Кальция полистиролсульфонат

Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство
Показания к применению: гиперкалиемия, вызванная острой или хронической почечной недостаточностью.

Противопоказания: кишечная непроходимость, гиперчувствительность к полистиролсульфонату в анамнезе; состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией (например, гиперпаратиреоз), множественная миелома, саркомы, метастатическая карцинома); уровень калия в плазме ниже 5 ммоль/л; детский возраст до 18 лет в связи с недостаточ-

стью данных по эффективности и безопасности; совместное применение с сорбитолом.

С осторожностью:

- у пациентов, подверженных запорам (риск возникновения непроходимости кишечника или его прободения);
- у пациентов со стенозом кишечника (возможно возникновение непроходимости кишечника или его прободения);
- у пациентов с желудочно-кишечными язвами (возможно обострение симптомов).

Способ применения и дозы: Взрослые пациенты: стандартная суточная доза составляет 15-30 г, она должна быть разделена на 2-3 приема. Препарат разводят в небольшом количестве воды (30-50 мл) или 3-4 мл сладкой пищи или жидкости (кроме соков, богатых калием, – апельсинового, ананасового,

виноградного, томатного) на 1 г порошка. В случае необходимости приготовленную суспензию можно ввести с помощью гастрального зонда толщиной 2-3 мм. При приготовлении суспензии следует избегать вдыхания препарата из-за риска развития острого бронхита.

Приведенная выше доза является средней и может быть индивидуально скорректирована в зависимости от уровня электролитов у конкретного пациента. Применение кальция полистиролсульфоната следует прекратить при снижении уровня калия ниже 5 ммоль/л.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): так как у пациентов пожилого возраста часто отмечается снижение активности физиологических процессов, при назначении кальция полистиролсульфоната пациентам пожилого возраста ре-

комендуется осуществлять более пристальное медицинское наблюдение и применять меньшие дозы препарата.

Побочное действие: самыми часто сообщаемыми нежелательными побочными реакциями, связанными с приемом препарата (возникшими у >1% пациентов), были гипокалиемия, анорексия, запор, тошнота, дискомфорт в желудке.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «P-Фарм», Российская Федерация, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@pharm.ru

Производитель: АО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоновое, тел./факс: +7 (4942) 650-806.

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 3.
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Урология и нефрология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 3.
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Urology and Nephrology’
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof. MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 8500 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8500 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

Е.В. ШУТОВ, И.В. СВЕЧКА, Е.Е. ЛУКИНА, С.М. КЕРОГЛЯН,
Г.В. КОТЛЯРОВА, К.М. ЛЫСЕНКО

Оценка эффективности и безопасности применения севеламера карбоната для лечения гиперфосфатемии у больных, получающих гемодиализ. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования 6

Обзор

Н.А. МИХАЙЛОВА

Севеламер:
многовекторность действия и доказанные эффекты 14

Е.В. ШУТОВ, Е.Н. ГОРЕЛОВА, С.М. СОРОКОЛЕТОВ

Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек 22

Н.А. МИХАЙЛОВА

Гиперкалиемия при ХБП:
современный взгляд на проблему 30

Лекции для врачей

Т.В. КИРСАНОВА, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ, Е.С. ИВАНОВА

Сложности в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом 40

Медицинский форум

Гиперкалиемия как фактор, ограничивающий продолжительность ренопротективной терапии. Опыт лекарственной коррекции гиперкалиемии 50

Contents

Clinical Studies

E.V. SHUTOV, I.V. SVECHKA, E.E. LUKINA,
S.M. KEROGLYAN, G.V. KOTLYAROVA, K.M. LYSENKO

Evaluation of the Efficacy and Safety of Sevelamer Carbonate for the Treatment of Hyperphosphatemia in Patients Receiving Hemodialysis. Results of a Prospective, Open-label, Multicenter Study

Review

N.A. MIKHAILOVA

Sevelamer:
Multi-Vector Action and Proven Effects

E.V. SHUTOV, E.N. GORELOVA, S.M. SOROKOLETOV

Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease

N.A. MIKHAILOVA

Hyperkalemia in CKD:
Modern View of the Problem

Clinical Lectures

T.V. KIRSANOVA, E.S. STOLYAREVICH, E.S. IVANOVA

Difficulties in the diagnosis and choice of treatment tactics for patients with atypical hemolytic uremic syndrome

Medical Forum

Hyperkalemia as a Factor Limiting the Duration of Renoprotective Therapy. The Experience of Medicinal Correction of Hyperkalemia



XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

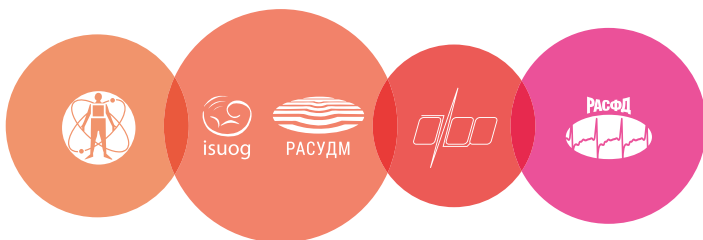
МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022

24–26
МАЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,
ПАВИЛЬОН 3, ЭТАЖ 4, ЗАЛ 20



Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2022»

11-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и PACUDM
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов
для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика-2022»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское общество рентгенологов и радиологов
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

По вопросам участия в научной программе
Организационный комитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2022»
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии

radiolog@inbox.ru

+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции

«Функциональная диагностика – 2022»

Анна Плясункова

+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта

Светлана Ранская

svetlana@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)

+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке

«МедФармДиагностика-2022»

Анна Романова

romanova@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)

+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников и подача тезисов

Николай Скибин

reg@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ

авиа- и ж/д билетов

Елена Лазарева

lazareva@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

Ольга Еремеева

pr@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

 **МЕДИ Экспо**



¹ Городская
клиническая
больница
им. С.П. Боткина

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования

³ Медицинский
центр «Диалог»,
Москва

Оценка эффективности и безопасности применения севеламера карбоната для лечения гиперфосфатемии у больных, получающих гемодиализ. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования

Е.В. Шутов, д.м.н., проф.^{1,2}, И.В. Свечка³, Е.Е. Лукина¹, С.М. Кероглян¹, Г.В. Котлярова¹, К.М. Лысенко¹

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

Для цитирования: Шутов Е.В., Свечка И.В., Лукина Е.Е. и др. Оценка эффективности и безопасности применения севеламера карбоната для лечения гиперфосфатемии у больных, получающих гемодиализ. Результаты проспективного открытого многоцентрового исследования. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (3): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-3-6-12

Севеламера карбонат – не всасывающийся в кишечнике и не содержащий кальция фосфатсвязывающий препарат, регулирующий гиперфосфатемию у пациентов с почечной недостаточностью, как получающих, так и не получающих диализ. Севеламера карбонат не способствует развитию гиперкальциемии, как, например, фосфатсвязывающие препараты на основе кальция. Фосфатсвязывающая способность севеламера карбоната носит дозозависимый характер, и его недостаточная эффективность у ряда больных может быть связана с малой дозой.

Цель исследования – определить среднюю суточную дозу севеламера карбоната, необходимую для достижения целевого уровня сывороточного фосфора $\geq 1,13$ и $\leq 1,78$ ммоль, в условиях реальной клинической практики у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе.

Материал и методы. В двух российских нефрологических центрах проводили проспективное открытое несравнительное локальное многоцентровое исследование, которое состояло из четырех периодов: двухнедельный скрининговый период, двухнедельный период отмывки, 12-недельный период титрации дозы препарата и 12-недельный период терапии (период активного контроля). Начальную дозу севеламера карбоната определяли в соответствии с исходным уровнем фосфора в сыворотке крови: 2,4 г в сутки для больных с уровнем фосфора 1,78–2,42 ммоль/л (5,5–7,5 мг/дл) и 4,8 г в сутки при уровне фосфора $> 2,42$ ммоль/л ($> 7,5$ мг/дл). Дозу севеламера карбоната в течение периода лечения титровали в зависимости от уровня фосфора в сыворотке с параллельным контролем у больных уровней кальция и паратгормона (ПТГ). Нежелательные явления (НЯ) оценивали с момента получения информированного согласия и до окончания исследования.

Результаты. В исследование были рандомизированы 94 пациента (52 пациента с начальным уровнем фосфора 1,78–2,42 ммоль/л и 42 пациента с уровнем фосфора $> 2,42$ ммоль/л). Из 94 рандомизированных пациентов исследование завершили 86 (91,5%) человек. Средний уровень фосфора в сыворотке последовательно снижался у всех пациентов с $2,43 \pm 0,65$ до $1,67 \pm 0,47$ ммоль/л ($p < 0,0001$). В группе пациентов с максимальным уровнем фосфора до 2,42 ммоль/л средний уровень фосфора снизился с $1,92 \pm 0,23$ до $1,62 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,0001$). У пациентов с высоким уровнем фосфора (более 2,42 ммоль/л) средний уровень фосфора снизился с $3,05 \pm 0,33$ до $1,72 \pm 0,44$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Средняя суточная доза севеламера карбоната в двух группах пациентов составила $5,63 \pm 1,98$ г. К концу исследования статистически достоверно снизился уровень скорр.Са с $2,27 \pm 0,12$ до $2,04 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$), уровень ПТГ не изменился. Все связанные с приемом исследуемого препарата НЯ были ожидаемы на основании ранее проведенных исследований и проявлялись в виде желудочно-кишечных нарушений (тошнота и запор).

Заключение. Применение севеламера карбоната позволило достоверно снизить уровень фосфора у всех пациентов, получающих гемодиализ, а у большинства пациентов были достигнуты целевые уровни фосфора в крови. Данные результаты свидетельствуют о том, что применение севеламера карбоната эффективно и безопасно у пациентов с ХБП и гиперфосфатемией.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперфосфатемия, севеламера карбонат



Введение

Основной причиной летальности как в общей популяции, так и у больных с хронической болезнью почек (ХБП) являются сердечно-сосудистые заболевания, которые ассоциируются с гиперфосфатемией. У больных ХБП при нарушении функции почек происходит снижение экскреции фосфора, которое стимулирует рост уровня FGF-23 и паратгормона (ПТГ). У больных ХБП развивается симптокомплекс минеральных и костных нарушений. Фосфат-биндеры, применяемые для снижения уровня фосфора, снижают всасывание фосфора в кишечнике и уровень фосфора в крови. В проспективных обсервационных исследованиях (DOPPS и COSMOS) показано, что применение фосфат-биндеров способствует снижению как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Применение фосфат-биндеров, содержащих Ca и свободных от Ca, с одинаковой эффективностью снижает уровень фосфора при адекватной дозировке. Метаанализ 11 рандомизированных исследований (4622 пациента) по применению фосфат-биндеров показал 22%-ное снижение общей летальности у пациентов, применявших свободный от Ca фосфат-биндер, по сравнению с большими, получавшими Са-содержащие фосфат-биндеры [3]. Фосфат-биндеры, не содержащие Са, снижают не только уровень фосфора, но и уровень FGF-23, что непосредственно приводит к гипертрофии миокарда и увеличению смертности [4]. Международные рекомендации предлагают ограничить дозу фосфатсвязывающих препаратов на основе кальция [5]. Севеламер – наиболее часто используемый фосфат-биндер у больных с ХБП. Севеламер (свободный от Са фосфат-биндер) – катионный полимер смолы, молекулярный вес 1,016 Da – преотвращает абсорбцию P, связываясь с ним в желудочно-кишечном тракте [6, 7]. Севеламер имеет клинически предпочтительный профиль безопасности в сравнении с другими фосфат-биндерами на основе кальция, он не всасывается и, следовательно, не способствует появлению катион-индуцированной токсичности [8]. Имеются две солевые формы севеламера – гидрохлоридная и карбонатная. Карбонат севеламера лучше переносится больными, чем севеламера гидрохлорид, так как не способствует развитию метаболического ацидоза [9, 10]. С учетом противоречивых данных об эффективности севеламера карбоната требуется уточнение необходимой дозы препарата для достижения целевых уровней фосфора в крови [11].

Цель исследования – определение средней суточной дозы севеламера карбоната, необходимой для достижения целевого уровня сывороточного фосфора $\geq 1,13$ и $\leq 1,78$ ммоль/л, в условиях реальной клинической практики у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе.

Материал и методы

Исследование было проведено в двух диализных центрах России (Городская клиническая больница им. С.П. Боткина и Медицинский центр «Диалог»).

Каждый пациент, включенный в исследование, подписывал информированное согласие на участие.

Критерии включения в исследование:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 85 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе по поводу хронической почечной недостаточности (с анурией или без анурии) на протяжении более трех месяцев до визита 0;
- прием пероральных фосфатсвязывающих препаратов в течение как минимум первого месяца до визита 0;
- соблюдение стабильной диеты;
- готовность пациента не принимать фосфатсвязывающие препараты на основе алюминия, магния, кальция или лантана вне зависимости от приема препаратов кальция на протяжении двух недель (период отмывки с визита 1 по визит 2);
- концентрация фосфата крови $\geq 1,0$ и $\leq 4,0$ ммоль/л и iPTH ≤ 1000 пг/мл на момент визита 0;
- концентрация фосфата крови после двух недель отмывки (визит 2) $\geq 1,78$ ммоль/л;
- наличие подписанной формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании;
- готовность и возможность принимать постоянную дозу витамина D (или его аналогов) и цинакальцета (этилкальцетида) в течение периода лечения, если это применимо;
- пациенты, подписавшие информированное согласие;
- пациенты, не участвовавшие в каких-либо других исследованиях изучаемых препаратов в течение 30 дней до включения в данное исследование;
- наличие соответствующего уровня понимания и готовность принимать рекомендованную дозу фосфат-биндера, сотрудничество при проведении всех визитов и процедур в соответствии с требованиями персонала исследовательского центра.

Критерии исключения из исследования:

- гиперчувствительность к севеламера карбонату или любому другому компоненту препарата;
- гипофосфатемия;
- кишечная непроходимость;
- непереносимость лактозы, дефицит лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- заболевания, требующие постоянного приема гормональных препаратов;
- участие в других клинических исследованиях;
- паратиреоидэктомия в течение шести месяцев до посещения скрининга (визит 0);
- активное симптоматическое желудочно-кишечное кровотечение или воспалительное заболевание кишечника;
- уровни сывороточного фосфора $> 10,0$ мг/дл (3,2 ммоль/л), задокументированные во всех трех ежемесячных анализах (выполняемых обычно в отделении диализа) за три месяца до скринингового посещения (визит 0);



- история злокачественных новообразований за последние пять лет;
- психическое расстройство, которое мешает пациенту соблюдать протокол исследования;
- запланированная операция или госпитализация во время испытания (разрешена операция по амбулаторному доступу по расписанию);
- любое другое заболевание, которое делает завершение исследования маловероятным или невозможным или которое может помешать оптимальному участию в исследовании или создать значительный риск для пациента;
- неспособность сотрудничать с персоналом или история несоблюдения рекомендаций.

Дизайн и план исследования

Проведено региональное двухцентровое проспективное открытое несравнительное исследование подбора необходимой дозы севеламера карбоната (Селамерекс, Сотекс, Россия) для достижения эффекта снижения уровня фосфора в параллельных группах пациентов с ХБП и гиперфосфатемией, получающих гемодиализ.

Исследование состояло из четырех периодов: двухнедельный скрининговый период, двухнедельный период вымывания (предусмотренный для пациентов, получающих на момент включения в исследование фосфатсвязывающие препараты), 12-недельный период титрации дозы препарата и 12-недельный период лечения. Севеламера карбонат в таблетках по 800 мг назначали от трех раз в сутки и чаще вместе с пищей. Начальную дозу севеламера карбоната определяли в соответствии с исходным уровнем фосфора в сыворотке крови: 2,4 г в сутки для больных с уровнем фосфора 1,78–2,42 ммоль/л (5,5–7,5 мг/дл) и 4,8 г в сутки при уровне фосфора > 2,42 ммоль/л (> 7,5 мг/дл). Дозу Селамерекса в течение периода лечения титровали в зависимости от уровня фосфора в сыворотке

с повышением суточной дозы на 1,6–2,4 г (на 2–3 таблетки) на каждом запланированном визите (день 28, день 56 и день 84), если уровень фосфора в сыворотке был выше чем 5,5 мг/дл (1,78 ммоль/л). Если при измерении уровня фосфора в сыворотке во время запланированного визита полученные значения были < 1,78 ммоль/л (< 5,5 мг/дл), то дозу севеламера не изменяли до следующего визита. Максимально возможная суточная доза 14,4 г была выбрана в соответствии с результатами предшествующих исследований. В день 186 забирали последние образцы крови для определения уровня фосфора в сыворотке. Нежелательные явления (НЯ) оценивали с момента получения информированного согласия и до окончания исследования (день 186). Любые серьезные нежелательные явления (СНЯ), произошедшие в течение 30 дней после завершения исследования или прекращения участия в исследовании, также регистрировали.

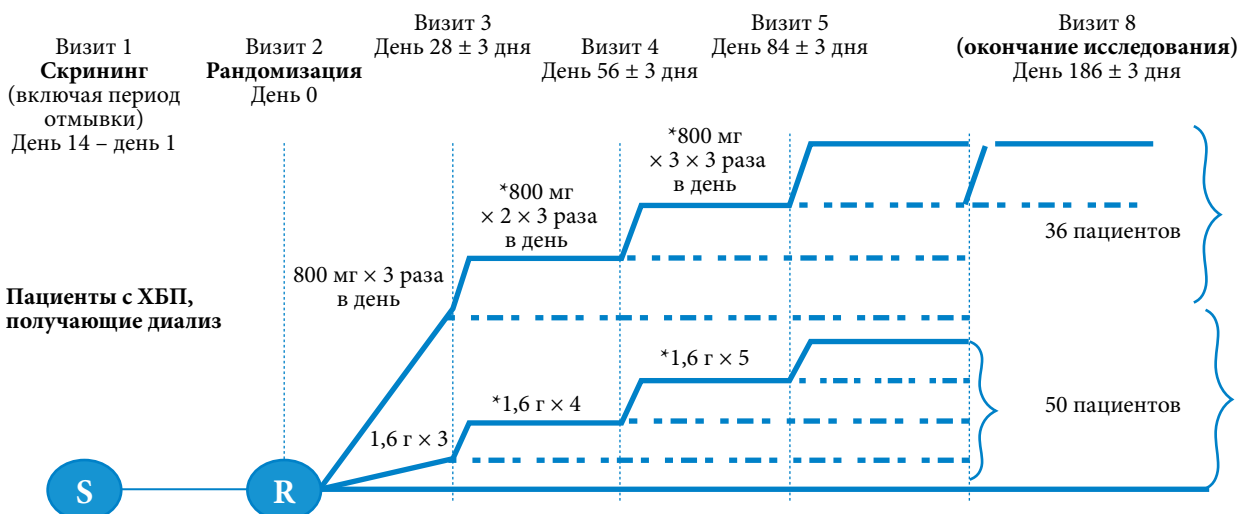
Дизайн исследования представлен на рисунке.

Цели исследования

Первичная цель – определить среднюю суточную дозу севеламера карбоната, необходимую для достижения целевого уровня сывороточного фосфора $\geq 1,13$ и $\leq 1,78$ ммоль, в условиях реальной клинической практики у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе.

Вторичной целью была оценка безопасности на основании нежелательных явлений за весь период исследования.

Исследуемые препараты: севеламера карбонат 800 мг, таблетки во флаконах, по 180 таблеток в одном флаконе (Селамерекс, Сотекс, Россия). Данное исследование являлось открытым, и название лекарства не маскировалось. Препарат назначали перорально три раза в день со дня 0 до дня 186, дозу определяли по уровню фосфора.



* При уровне фосфора в сыворотке > 5,5 мг/дл (1,78 ммоль/л); S – отбор, R – рандомизация.

Дизайн исследования



Критерии эффективности

Первичная конечная точка: первичной целью было достижение целевого уровня сывороточного фосфора $\geq 1,13$ и $\leq 1,78$ ммоль к концу периода лечения с определением необходимой средней суточной дозы севеламера карбоната.

Вторичная конечная точка: безопасность оценивали по нежелательным явлениям, изменению значений лабораторных параметров и основных показателей состояния организма с исходного уровня (день 0) до дня 186 (окончание исследования).

Статистические методы

Для обобщения непрерывных переменных рассчитывали число пациентов, среднее, стандартное отклонение, минимум, максимум и медиану. Для обобщения категориальных переменных рассчитывали число и процент для каждого вида лечения. Показатели описательной статистики были представлены для демографических данных и первичных характеристик всех пациентов и каждой группы лечения; показателей безопасности, включая нежелательные явления, лабораторные показатели, артериальное давление и жизненно важные показатели.

Изменение среднего уровня фосфора от исходного значения до визита 8 (день 186) анализировали и обобщали как непрерывную переменную. Для обработки статистических данных использовали программу SPSS 20 (IBM, США).

Результаты

Исследование продолжалось с июля 2020 г. до декабря 2021 г. В исследование были включены 94 пациента с ХБП, находящиеся на гемодиализе, из которых у 52 больных (первая группа) уровень фосфора был 1,78–2,42 ммоль/л, у 42 больных (вторая группа) уровень фосфора был выше 2,42 ммоль/л.

При включении в исследование средний уровень фосфора составил $2,43 \pm 0,65$ ммоль/л, средний возраст – $56,7 \pm 14,4$ года. Демографические данные представлены в табл. 1.

В соответствии с протоколом исследования 52 (55,3%) пациента изначально получали лечение севеламера карбонатом в дозе 2,4 г/сут и 42 (44,7%) пациента получали севеламера карбонат в дозе 4,8 г/сут. В первой группе на визите 3 34 (65,47%) пациента продолжили прием исследуемого препарата в суточной дозе 2,4 г, 18 (24,0%) пациентам потребовалось увеличение суточной дозы до 4,8 г. Во второй группе суточная доза севеламера карбоната у 21 пациента осталась прежней – 4,8 г/сут, а 21 пациенту пришлось увеличить дозу до 7,2 г/сут. В первой группе на визите 4 15 (28,9%) больных продолжили прием севеламера карбоната в дозе 2,4 г/сут, 27 (51,9%) больных получали севеламера карбонат в дозе 4,8 г/сут, 8 (14,8%) больных – в дозе 6,4 г/сут. Во второй группе на визите 4 у 14 пациентов доза севеламера карбоната составила 6,4 г/сут, у 11 пациентов – 7,2 г/сут, еще у 11 пациентов – 8,8 г/сут. На визите 5 изменения дозировки севеламера карбо-

В настоящее время в мире доступны не содержащие кальций фосфат-биндеры: севеламер, лантана карбонат, соли алюминия, магния и железа. Каждый из этих препаратов может эффективно снижать уровень фосфора, но только при использовании в адекватных дозировках, при строгой титрации и комплаентности пациентов. Вследствие разной фосфатсвязывающей способности медикаментов количество таблеток назначаемых препаратов может различаться, однако до последнего времени оно остается очень высоким

ната не потребовалось, больные продолжили прием в той же дозе (табл. 2).

Таким образом, минимальное количество Селамерекса – 2,4 г/сут (три таблетки) – принимали только 15 из 94 (15,9%) пациентов, у остальных пациентов доза Селамерекса была выше и в среднем составила $5,6 \pm 1,98$ г/сут. Динамика изменений уровня фосфора за время исследования представлена в табл. 3.

У всех больных наблюдалось достоверное снижение уровня сывороточного фосфора. Целевой уровень сывороточного фосфора $\geq 1,13$ и $\leq 1,78$ ммоль/л к концу лечения был достигнут у 75 (87,2%) пациентов. У 11 (12,7%) пациентов, не достигших целевого уровня

Таблица 1. Демографические данные пациентов

Показатель		Группа 1 (n = 52)	Группа 2 (n = 42)	Все пациенты (n = 94)
Возраст (годы)	среднее	59,3 \pm 13,8	53,4 \pm 14,4	56,7 \pm 14,4
	диапазон	21,0–75,0	25,0–74,0	21,0–75,0
Женщины	n (%)	20 (38,5%)	18 (42,8%)	48 (50%)
Мужчины	n (%)	32 (61,5%)	24 (57,2%)	48 (50%)

Таблица 2. Суточная доза севеламера карбоната к концу титрации

Визит	Группа лечения	Назначенная суточная доза (г/сут)	Все пациенты (n = 94)
Визит 5	Группа 1	2,4	15 (15,9%)
		4,8	27 (28,8%)
		6,4	8 (8,6%)
	Группа 2	6,4	14 (14,8%)
		7,2	10 (10,6%)
		8,8	12 (12,7%)
Выбыло			8 (8,3%)



фосфора, средний уровень фосфора к концу исследования составил $1,85 \pm 0,23$ ммоль/л.

К концу исследования в обеих группах статистически значимо снизился уровень скорр.Са с $2,27 \pm 0,12$ до $2,04 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,001$), уровень ПТГ не изменился.

Безопасность

Из 94 пациентов, включенных в анализ безопасности, у 7 (7,4%) пациентов было отмечено 10 возникших в период лечения НЯ, включая два СНЯ у 2 (2,1%) пациентов и восемь НЯ у 5 (5,3%) пациентов, которые не отвечали критериям серьезности.

Все СНЯ были расценены исследователями как не связанные с приемом севеламера карбоната. Трое (3,2%) больных отказались от дальнейшего участия в исследовании, и один пациент умер. Летальный исход явился результатом развития СНЯ (сердечно-сосудистой недостаточности). Один пациент отказался от участия в исследовании без определенной причины, двое пациентов – на фоне развития НЯ. Все связанные с приемом исследуемого препарата НЯ, возникшие в период лечения, проявлялись в виде желудочно-кишечных нарушений (тошнота и запор). Все случаи досрочного прекращения участия в исследовании были результатом желания пациентов, а не медицинских показаний безопасности по мнению исследователей.

Обсуждение

Гиперфосфатемия ассоциируется с плохими результатами лечения у больных ХБП и ухудшает выживаемость в общей популяции. Контроль фосфора в пределах нормальных значений является одной из главных задач в лечении больных с почечной недостаточностью. Применение диеты и эффективного диализа у больных, получающих заместительную почечную терапию, в большинстве случаев не позволяет контролировать уровень фосфора, поэтому назначение фосфат-биндеров, снижающих уровень фосфора

в крови, играет важную роль [12, 13]. Применение недорогих кальцийсодержащих фосфат-биндеров ассоциируется с гиперкальциемией, развитием адинамической болезни кости, сосудистой и внекостной кальцификацией [14]. Средние дозы карбоната кальция и ацетата кальция в рандомизированных контролируемых исследованиях для контроля гиперфосфатемии колебались от 1,2 до 2,3 г элементарного кальция. Такие дозы способствуют положительному балансу кальция и развитию гиперкальциемии. В настоящее время в мире доступны не содержащие кальций фосфат-биндеры: севеламер, лантана карбонат, соли алюминия, магния и железа. Каждый из этих препаратов может эффективно снижать уровень фосфора, но только при использовании в адекватных дозировках, при строгой титрации и комплаентности пациентов. Вследствие разной фосфатсвязывающей способности медикаментов количество таблеток назначаемых препаратов может различаться, однако до последнего времени оно остается очень высоким. Так, в США среднее потребление фосфат-биндера составляет $7,4 \pm 4,7$ таблеток в сутки [15]. Y.W. Chiu и соавт. [16] сообщили о среднем ежедневном потреблении таблеток у диализных пациентов ($n = 233$), равном 19, при этом некоторым пациентам назначали более 25 (в среднем 11 ± 4) таблеток в день, а фосфатсвязывающие вещества составили около 50% дневной дозы таблеток. Увеличение количества принимаемых таблеток приводит к низкой приверженности пациентов лечению.

Результаты нашего исследования применения севеламера карбоната показали его эффективность в снижении уровня фосфора в крови. У всех больных, принимавших участие в исследовании, наблюдалось достоверное снижение уровня сывороточного фосфора. Целевой уровень сывороточного фосфора $\geq 1,13$ и $\leq 1,78$ ммоль/л к концу лечения достигнут у 75 (87,2%) пациентов. Из 86 завершивших участие в исследовании пациентов 80 (93,0%) имели хорошую приверженность лечению.

Таблица 3. Уровень фосфора на каждом контрольном визите пациентов

Группа пациентов		Визит 1/2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 8	Визит 1–2/визит 8, p
Первая	N	52	52	50	50	50	< 0,0001
	Среднее	$1,92 \pm 0,23$	$1,83 \pm 0,19$	$1,83 \pm 0,20$	$1,75 \pm 0,43$	$1,62 \pm 0,31$	
	Диапазон	1,53–2,38	1,52–2,22	1,53–2,20	1,56–2,10	1,39–1,78	
Вторая	N	42	42	36	36	36	< 0,0001
	Среднее	$3,05 \pm 0,33$	$2,29 \pm 0,52$	$2,44 \pm 0,56$	$1,98 \pm 0,72$	$1,72 \pm 0,44$	
	Диапазон	2,79–3,56	1,80–2,77	1,99–2,98	1,78–2,12	1,27–2,07	
Все пациенты	N	94	94	86	86	86	< 0,0001
	Среднее	$2,43 \pm 0,65$	$2,03 \pm 0,43$	$2,09 \pm 0,52$	$1,86 \pm 0,59$	$1,67 \pm 0,47$	
	Диапазон	1,53–3,56	1,52–2,77	1,53–2,98	1,56–2,12	1,27–2,07	



Уровень фосфора в сыворотке последовательно снижался у пациентов первой группы с максимальным уровнем фосфора до $2,42 \text{ ммоль/л}$ со среднего уровня $1,92 \pm 0,23 \text{ ммоль/л}$ на визите 1/2 до $1,62 \pm 0,31 \text{ ммоль/л}$ на визите 8 ($p < 0,0001$). Во второй группе пациентов с уровнем фосфора $< 2,42 \text{ ммоль/л}$ средний уровень фосфора снизился с показателей $3,05 \pm 0,33 \text{ ммоль/л}$ на визите 1/2 до $1,72 \pm 0,44 \text{ ммоль/л}$ на визите 8 ($p < 0,0001$). При этом достоверное снижение уровня фосфора отмечалось как в группе с исходно высоким уровнем фосфора, так и в группе с исходно более низким уровнем фосфора $< 2,42 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,0001$). В двух исследуемых группах исходно средний уровень фосфора составил $2,43 \pm 0,65 \text{ ммоль/л}$, к концу исследования он достоверно снизился до $1,67 \pm 0,47 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,0001$). Хорошие результаты лечения были достигнуты за счет строгого отбора пациентов по критерию сотрудничества, выполнения рекомендаций. Минимальную дозу Селамерекса $2,4 \text{ г/сут}$ (три таблетки) принимали 15 (15,9%) из 94 пациентов, у остальных больных доза Селамерекса была выше и в среднем составила $5,6 \pm 1,98 \text{ г/сут}$.

Кроме того, было выявлено достоверное снижение уровня кальция в обеих группах ($2,27 \pm 0,12$ до $2,04 \pm 0,11 \text{ ммоль/л}$, $p < 0,001$). Данный эффект севеламера также отмечен и в недавнем метаанализе J. Phannajit и соавт. [17]. В этом же метаанализе было зафиксировано снижение общей летальности и числа госпитализаций вследствие применения севеламера по сравнению с другими фосфат-биндерами, что, на наш взгляд, могло быть обусловлено снижением кальция. Так, в работе Н.К. Sawires и соавт. [18] была отмечена обратная связь между уровнем кальция и белком Клото, а повышение уровня белка Клото всегда способствует снижению летальности [19]. Известно и благоприятное влия-

ние севеламера на уровень липидов в крови, однако наше исследование не было посвящено этому аспекту. Требуется дополнительные исследования по изучению влияния севеламера на уровни белка Клото, FGF-23, уточнение их взаимосвязи с эффективной дозой лекарства.

В целом севеламера карбонат обладал благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов с ХБП. Частота развития связанных с приемом исследуемого препарата НЯ, согласно данным, полученным в проведенных ранее исследованиях, была ожидаемо невысокой и сводилась к проявлениям со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, тошнота). Ни одно из возникших в ходе исследования СНЯ не было связано с приемом исследуемого препарата. Один летальный исход на фоне развития серьезных нежелательных явлений также не был связан с приемом севеламера карбоната.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало эффективность севеламера карбоната для снижения уровня фосфора при его должной титрации. Целевой уровень сывороточного фосфора к концу лечения достигнут у 87,2% больных при средней дозировке препарата $5,6 \pm 1,98 \text{ г/сут}$. Профиль безопасности был сопоставимым с результатами предшествующих исследований и укладывался в рамки известного профиля безопасности севеламера карбоната. В группе пациентов с изначально высоким уровнем фосфора эффект достигался благодаря назначению более девяти таблеток в сутки ($7,2 \text{ г}$), что диктует необходимость использования других форм препарата (в виде порошка с большим содержанием препарата) у этой категории больных. 🌐

Литература

1. Lopes A.A., Tong L., Thumma J., et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60 (1): 90–101.
2. Cannata-Andía J.B., Fernández-Martín J.L., Locatelli F., et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013; 84 (5): 998–1008.
3. 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 (9000): 1268–1277.
4. Faul C., Amaral A.P., Oskouei B., et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (11): 4393–4408.
5. 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.* (2011). 2017; 7 (1): 1–59.
6. Burke S.K., Amin N.S., Incerti C., et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensives in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41 (2): 199–205.
7. Plone M.A., Petersen J.S., Rosenbaum D.P., Burke S.K. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (7): 517–523.
8. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62 (1): 245–252.
9. Oka Y., Miyazaki M., Matsuda H., et al. Sevelamer hydrochloride dose-dependent increase in prevalence of severe acidosis in hemodialysis patients: analysis of nationwide statistical survey in Japan. *Ther. Apher. Dial.* 2014; 18 (1): 37–43.



10. Pai A.B., Shepler B.M. Comparison of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate: risk of metabolic acidosis and clinical implications. *Pharmacotherapy*. 2009; 29 (5): 554–561.
11. 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 (2): 232–244.
12. Malberti F. Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs*. 2013; 73 (7): 673–688.
13. Komaba H., Wang M., Taniguchi M., et al. Initiation of sevelamer and mortality among hemodialysis patients treated with calcium-based phosphate binders. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (9): 1489–1497.
14. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (20): 1478–1483.
15. Fissell R.B., Karaboyas A., Bieber B.A., et al. Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: findings from the DOPPS. *Hemodial. Int.* 2016; 20 (1): 38–49.
16. 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.
17. Phannajit J., Wonghakaon N., Takkavatakarn 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.* 2021.
18. Sawires H.K., Essam R.M., Morgan M.F., Mahmoud R.A. Serum klotho: relation to fibroblast growth factor-23 and other regulators of phosphate metabolism in children with chronic kidney disease. *Nephron*. 2015; 129 (4): 293–299.
19. Marçais C., Maucort-Boulch D., Drai J., et al. Circulating Klotho associates with cardiovascular morbidity and mortality during hemodialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (9): 3154–3161.

Evaluation of the Efficacy and Safety of Sevelamer Carbonate for the Treatment of Hyperphosphatemia in Patients Receiving Hemodialysis. Results of a Prospective, Open-label, Multicenter Study

E.V. Shutov, PhD, Prof.^{1,2}, I.V. Svechka³, E.E. Lukina¹, S.M. Keroglyan¹, G.V. Kotlyarova¹, K.M. Lysenko¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ 'Dialog' Medical Center

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

Sevelamer carbonate is a non-intestinal, calcium-free phosphate binder. Sevelamer carbonate controls hyperphosphatemia in dialysis and non-dialysis patients with renal insufficiency, without the concomitant risk of hypercalcemia.

The phosphate-binding ability of this drug is clearly dose-dependent, and its lack of effectiveness in some patients may be associated with receiving it in an insufficient dose. Our study aimed to determine the average daily dose of sevelamer carbonate required to achieve a target serum phosphorus level of ≥ 1.13 and ≤ 1.78 mmol in real clinical practice in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis.

Material and methods. *The study was a prospective, open-label, non-comparative, local, multicenter study conducted at 2 nephrology centers in the Russian Federation. The study consisted of 4 periods: a 2-week screening period, a 2-week washout period, a 12-week dose titration period, and a 12-week therapy period (active control period). The initial dose of sevelamer carbonate was determined in accordance with the initial level of phosphorus in the blood serum: 2.4 g per day for patients with a phosphorus level of 1.78–2.42 mmol/l (5.5–7.5 mg/dl), and 4.8 g per day for patients with a phosphorus level > 2.42 mmol/l (> 7.5 mg/dl). The dose of sevelamer carbonate during the treatment period was titrated according to serum phosphorus levels. In patients, the levels of Ca and PTH were also monitored. Adverse events (AEs) were assessed from the time the informed consent was obtained until the end of the study.*

Results. *94 patients were randomized to the study (52 patients with baseline P 1.78–2.42 mmol/l and 42 patients with P > 2.42 mmol/l). Of the 94 randomized patients, 86 (91.5%) completed the study. Serum phosphorus levels consistently decreased in all patients from a mean level of 2.43 ± 0.65 to 1.67 ± 0.47 mmol/l ($p < 0.0001$). In the group of patients with a maximum P level of up to 2.42 mmol/l, the average phosphorus level decreased from 1.92 ± 0.23 to 1.62 ± 0.31 mmol/l ($p < 0.0001$). In patients with high P levels (more than 2.42 mmol/l), the mean phosphorus level decreased from 3.05 ± 0.33 to 1.72 ± 0.44 mmol/l ($p < 0.0001$). The average daily dose of sevelamer carbonate in 2 groups of patients was 5.63 ± 1.98 g, by the end of the study. The level of adjusted Ca decreased statistically significantly from 2.27 ± 0.12 to 2.04 ± 0.11 mmol/l ($p < 0.001$), the PTH level did not change. All study drug-related adverse events included gastrointestinal manifestations (nausea and constipation) and were expected based on previous studies.*

Conclusions. *The use of sevelamer carbonate allowed to significantly reduce the level of phosphorus in all patients receiving hemodialysis, and in most patients the target levels of phosphorus in the blood were achieved. These results indicate that the use of sevelamer carbonate is effective and safe in patients with CKD and hyperphosphatemia.*

Key words: chronic kidney disease, hyperphosphatemia, sevelamer carbonate



Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов на кафедре урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на 2022 год

Название цикла	ПК (НМО)/часы	Слушатели	Даты
Современная клиническая урология	ПК/144	Врачи урологи	28.02.22 – 26.03.22
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	ПК/144	Врачи урологи, неврологи	28.03.22 – 23.04.22
Эндоурология и лапароскопия	ПК/144	Врачи урологи	16.05.22 – 11.06.22
Современная клиническая урология	ПК/144	Врачи урологи	05.09.22 – 01.10.22
Клиническая андрология	ПК/144	Врачи урологи	03.10.22 – 29.10.22
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	ПК/144	Врачи урологи, неврологи	31.10.22 – 26.11.22
Эндоурология и лапароскопия	ПК/144	Врачи урологи, хирурги	28.11.22 – 24.12.22
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	НМО/36	Врачи урологи, хирурги, врачи общей практики	28.02.22 – 05.03.22
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	НМО/36	Врачи урологи, неврологи	04.04.22 – 09.04.22
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	НМО/36	Врачи урологи, хирурги	23.05.22 – 28.05.22
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	НМО/36	Врачи урологи, хирурги, врачи общей практики	12.09.22 – 17.09.22
Современные аспекты клинической андрологии	НМО/36	Врачи урологи	03.10.22 – 08.10.22
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	НМО/36	Врачи урологи, неврологи	31.10.22 – 05.11.22
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	НМО/36	Врачи урологи, хирурги	12.12.22 – 17.12.22

ПК – повышение квалификации; НМО – непрерывное медицинское образование.

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

Все циклы включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) врачей и внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Запись на циклы осуществляется по электронной почте urolog.kaf@mail.ru

Обучение проходит по адресу:

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Севеламер: многовекторность действия и доказанные эффекты

Н.А. Михайлова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, natmikhalova@mail.ru

Для цитирования: Михайлова Н.А. Севеламер: многовекторность действия и доказанные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (3): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-3-14-20

В представленном обзоре проанализированы многочисленные данные о традиционных и плейотропных эффектах севеламера – одного из первых фосфорсвязывающих препаратов, не содержащих кальция или других металлов. Показано благотворное действие севеламера на состояние сосудов пациентов с уремией. Обобщены факты, свидетельствующие о фосфор-независимом влиянии севеламера на липидный профиль, маркеры хронического воспаления и оксидативного стресса, его способности улучшать гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек, гиперфосфатемия, фосфорсвязывающие препараты, севеламер, плейотропные эффекты

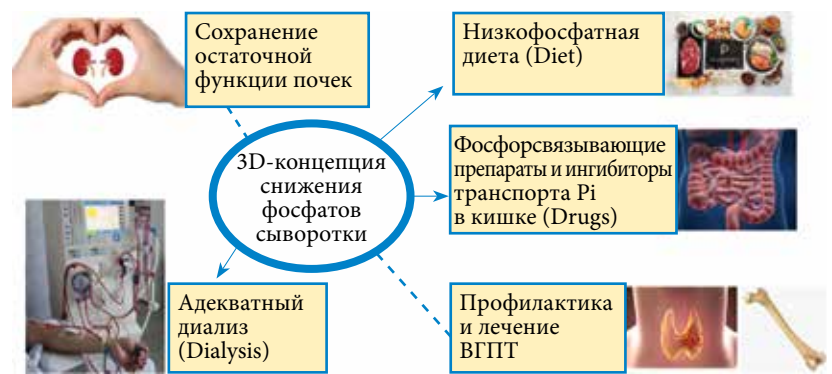
Гиперфосфатемия (уровень фосфора сыворотки > 1,49 ммоль/л), по некоторым данным, регистрируется у 5% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) уже на второй стадии, достигает 15–20% к четвертой стадии и 50–75% у пациентов на пятой стадии заболевания [1, 2]. Согласно фосфат-центрической парадигме, именно снижение экскреции фосфатов при потере части действующей паренхимы является одним из ключевых патогенетических факторов развития синдрома минеральных и костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП) [3–5]. Гиперфосфатемия – это независимый фактор повышения общей и сердечно-сосудистой смертности на всех стадиях ХБП и в посттрансплантационном периоде [6, 7]. Повышение уровня фосфора нивелирует нефропротективный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов со второй – четвертой стадиями ХБП, как было показано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) М. Zoccali и соавт. (2011). Причем разница в скорости прогрессии ХБП между плацебо и интервенционной группой исчезала уже при уровне фосфора более 1,3 ммоль/л, что не превышает референсного интервала, а только соответствует его верхнему квартилю [8]. Показано, что неконтролируемая гиперфосфатемия $\geq 1,77$ ммоль/л ведет к достоверному увеличению риска быстрой потери (в течение первого года) артериовенозной фистулы у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) [9]. С этим исследованием перекликается недавняя работа японских авторов, которые показали на опыте наблюдения за 3505 пациентами на ПГД в течение 10 лет, что уро-

вень фосфата сыворотки более 1,8 ммоль/л повышает риск тяжелого атеросклероза периферических артерий (требующего оперативного лечения) на 81% [10]. Избыток фосфатов оказывает прямой токсический эффект на эндотелий сосудов [11], приводит к кальцификации и повышению жесткости сосудистой стенки уже на ранних стадиях ХБП [12] и кальцификации клапанов на додиализных стадиях ХБП [13]. Несмотря на то что на парацитовидных железах (ПЩЖ) не было найдено специфических рецепторов для фосфора, аналогичных рецепторам к витамину D, и кальций-сенсорных рецепторов (CaSR), было показано, что гиперфосфатемия оказывает прямое, независимое от кальция и кальцитриола действие на ПЩЖ, увеличивая секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) [14]. Это далеко не полный список негативных эффектов, которые напрямую связаны с гиперфосфатемией или высоко-нормальным уровнем фосфора и доказаны многочисленными исследованиями у пациентов на разных стадиях ХБП. Справедливо будет назвать избыточный фосфат сыворотки универсальным уремическим токсином, ускоряющим старение организма во всех его проявлениях [15], и рассчитывать на улучшение клинических исходов при снижении и особенно нормализации его уровня [16]. К сожалению, достижение этой цели представляет собой трудную задачу. Не случайно терапевтическая стратегия, направленная на борьбу с гиперфосфатемией, является многофакторной, так называемой 3D-стратегией, которая представляет собой сочетание гипофосфатной диеты (Diet), адекватного диализа (Dialysis) и назначения фосфорсвяза-

зывающих препаратов (ФСП) (Drugs). С недавних пор к последним добавлены ингибиторы транспорта фосфора в кишке (например, никотинамид) [17]. Важными дополнительными направлениями можно считать максимально пролонгированное сохранение остаточной функции почек (в том числе и на этапе заместительной почечной терапии) и профилактические и лечебные мероприятия, призванные восстановить нормальный обмен кости (так как эндогенный фосфор, поступающий из кости при повышенной ее резорбции и из мышечной ткани при катаболизме, может в большей степени влиять на уровень фосфатов крови, чем экзогенный, поступающий с пищей). Комплекс терапевтических 3D-мероприятий отображен на рисунке. Каким бы ни был набор терапевтических средств, лечение гиперфосфатемии невозможно без использования ФСП.

При обычной вестернизированной диете (которая привычна для жителей Европы) в организм поступает примерно 20 мг/кг фосфата в сутки, две трети которого всасывается в проксимальной кишке. Это обеспечивает поступление в кровь примерно 1000 мг фосфата в сутки [18], что уже выше рекомендуемых для взрослого человека 700 мг/сут [19]. Ситуация ухудшается, если потребляемая пища прошла промышленную переработку и богата фосфорсодержащими пищевыми добавками (ортофосфорной кислотой и фосфатными солями), что повышает поступление фосфатов до 1500–2200 мг/сут [20]. В то же время возможности выведения фосфатов на гемодиализе не превышают 600–1200 мг за процедуру [21, 22]. Даже жестко выверенная гипофосфатная диета (приверженность к которой, как правило, невелика) и вполне адекватная заместительная почечная терапия не справляются с такой нагрузкой без ФСП, которые обеспечивают, в зависимости от дозы, дополнительное удаление 250–350 мг/сут фосфора.

Когда начинать терапию ФСП? Все эксперты согласны с тем, что повышение уровня фосфора сыворотки выше 1,45 ммоль/л (верхней границы референсного интервала) является показанием к назначению ФСП вкпе с гипофосфатной диетой и, если речь о пациентах на диализе, возможной интенсификацией процедур. Но с учетом механизма развития вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), стимуляции секреции фактора роста фибробластов 23 (FGF23) не будет ли целесообразным более раннее назначение ФСП на додиализных стадиях ХБП даже при отсутствии явной гиперфосфатемии? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет. Например, Т. Isakova и соавт. (2009) продемонстрировали, что начало лечения ФСП на додиализном этапе при уровне $P > 1,2$ ммоль/л улучшает отдаленные результаты выживаемости на диализе по сравнению с началом приема ФСП только после старта диализной терапии [23]. В то же время G.A. Block и соавт. (2012) в РКИ сравнивали влияние ФСП и плацебо на показатели фосфорно-кальциевого обмена и степень кальцификации сосудов у пациентов с ХБП додиализных стадий (в среднем уровень фосфо-



Комплексный подход к терапии гиперфосфатемии

ра 1,35 ммоль/л) в течение среднего периода в 249 дней. Было отмечено, что в группе ФСП достоверно снизился уровень и экскреция фосфора, уровень ПТГ оставался неизменным, а в группе плацебо уровень фосфора не изменился, а ПТГ постепенно нарастал. Дополнительно в группе ФСП возросла минеральная плотность кости. Но кальцификация коронарных артерий и брюшной аорты к концу исследования была достоверно выше в группе ФСП, чем в группе плацебо [24]. Объяснить результат было довольно сложно, так как уровень FGF23 не изменялся в обеих группах и не различался по группам. Кроме того, у пациентов без кальцификации в начале исследования кальцификация не была выявлена и в конце исследования, а ее возрастание наблюдалось только у тех пациентов, которые исходно имели ее признаки и в аорте, и в коронарных сосудах. К тому же в группе ФСП треть пациентов получали ацетат кальция, расчеты же проводились суммарно по группе, а не по отдельным видам ФСП. Возможно, кальцификация была связана именно с применением кальцийсодержащих ФСП, тем более что в другом исследовании влияния на динамику развития ВГПТ терапии бескальциевым ФСП лантана карбонатом также у пациентов с додиализной ХБП и уровнем фосфора сыворотки $< 1,45$ ммоль/л было выявлено снижение экскреции фосфатов (снижение нагрузки фосфатами) и уровня FGF23 при неизменном уровне фосфора и ПТГ [25]. Тем не менее именно исследование G.A. Block и соавт. рассматривается как предостережение против назначения ФСП при нормальном уровне фосфатов на додиализном этапе. В целом в настоящее время нет сомнений, что применение ФСП обеспечивает лучшую выживаемость по сравнению с плацебо. Это подтверждено исследованием COSMOS (6797 пациентов из 227 диализных центров 20 европейских стран), продемонстрировавшим снижение общей смертности на 29% и сердечно-сосудистой смертности на 22% при приеме ФСП в сравнении с плацебо [26]. Также нет сомнений в преимуществах бескальциевых ФСП во влиянии на клинические исходы по сравнению с кальцийсодержащими. Независимый метаанализ 18 РКИ показал снижение смертности на 22% у пациентов, получавших бескальциевые ФСП, по сравнению

с кальцийсодержащими ФСП [27]. Следует отметить, что в 15 исследованиях бескальциевым ФСП был севеламер, в одном исследовании – севеламер в сочетании с лантана карбонатом и только в двух – лантана карбонат. Иными словами, работа, заложившая основу повсеместно распространенных рекомендаций значительного сокращения использования кальциевых ФСП, одновременно может считаться весомым доказательством преимущества именно севеламера над кальциевыми ФСП во влиянии на выживаемость пациентов с ХБП и гиперфосфатемией. Следующий метаанализ РКИ, в котором сравнивали севеламер с кальциевыми ФСП, был опубликован в 2016 г. [28]. В него вошли 17 из 19 РКИ Кокрановского обзора 2011 г. и восемь РКИ, отвечающих требованиям Кокрановской методики отбора, опубликованных с 2009 по 2015 г. (25 РКИ: 22 – с участием пациентов с ХБП стадии 5Д и три – с ХБП третьей – пятой стадий; общее число пациентов – 4770). Метаанализ показал достоверное снижение общей смертности на 46% в группе севеламера по сравнению с кальциевыми ФСП. В 2018 г. был обновлен Кокрановский систематический обзор и метаанализ 2011 г., в который были включены дополнительно 67 исследований, опубликованных за период с 2011 до июля 2018 г. Общее число исследований достигло 104, а популяция пациентов – 13 744. 82 исследования касались пациентов на диализе, 22 – на додиализных стадиях ХБП (второй – пятой стадий). Доля РКИ с севеламером превышала все остальные, вместе взятые. Заключение было неопределенным: авторы затруднились однозначно ответить на вопрос, есть ли достоверное влияние какого-либо ФСП на сердечно-сосудистые исходы. Впрочем, была сделана оговорка, что севеламер снижает риск смерти по сравнению с кальциевыми ФСП, но связано ли это с достоверно более низким уровнем кальция на фоне приема севеламера или с какими-то другими механизмами его воздействия, остается неизвестным [29]. Наконец, опубликованный летом 2021 г. глобальный метаанализ всего накопленного к настоящему времени репрезентативного материала РКИ всех бескальциевых препаратов, направленных на противодействие адсорбции фосфатов в кишечнике, заслуживает отдельного внимания. В него вошли 127 РКИ из баз Medline, Scopus и Cochrane Library, опубликованных до 01.06.2020. Общее число пациентов составило 20 215, 77% – с ХБП стадии 5Д. Проанализированы работы, касающиеся влияния на различные клинические исходы практически всего спектра существующих бескальциевых ФСП: севеламер, лантана карбонат, железосодержащие (в том числе железа III гидроксид сахарозный комплекс), магнийсодержащие, ниацин, тенапанор, бикалормер. Сравнивали влияние на исходы препаратов заявленных групп с плацебо с кальцийсодержащими ФСП с другими бескальциевыми ФСП. В результате статистической обработки данных было показано, что общую смертность достоверно снижают только севеламер (отношение рисков (ОР) 0,61) и лантана

карбонат (ОР 0,47). Не было ФСП, которые бы снижали сердечно-сосудистую смертность 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, а также в сравнении с принимающими кальциевые ФСП. Частота госпитализаций достоверно снижалась только в группе севеламера (ОР 0,53). Преимуществ в отношении степени снижения уровня фосфора у севеламера не было по сравнению с другими кальциевыми и бескальциевыми ФСП. В этом метаанализе севеламер достоверно дополнительно снижал уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), FGF23 и С-реактивного белка (СРБ) [30]. Эндотелиальная дисфункция и ускоренная сосудистая кальцификация являются основными причинами преждевременной по сравнению с общей популяцией смертности пациентов с ХБП. Наиболее показательным было снижение кальцификации коронарных артерий на фоне терапии севеламером (1600 мг/сут) в сравнении с карбонатом кальция (2000 мг/сут) в исследовании INDEPENDENT-CKD у пациентов с третьей-четвертой стадиями ХБП [31]. В анализ были включены 212 пациентов (107 в группе севеламера и 105 в группе карбоната кальция), время наблюдения составило 36 месяцев. Стартовые условия были несколько хуже в группе севеламера: исходно сердечно-сосудистую кальцификацию имели 54% пациентов этой группы против 45% в группе карбоната кальция. Тем не менее к концу исследования кальцификация регрессировала на 22% при терапии севеламером и только на 2% – при терапии карбонатом кальция. Процент кальцификации *de novo* составил в группе севеламера 13, а в группе карбоната кальция – 81. А. Rastogi проанализировал, помимо этого, еще четыре работы, посвященные возможности улучшения сосудистой и эндотелиальной функций (оценивавшихся по скорости пульсовой волны, поток-опосредованной вазодилатации, уровню фетуина А), и пришел к выводу, что севеламер обладает фосфат- и кальций-независимым воздействием, способствующим снижению повреждения эндотелия и улучшению качества сосудистой стенки у пациентов с ХБП [32]. В дополнение к этим работам в 2021 г. опубликованы результаты исследования влияния севеламера на уровень кальций-протеиновых частиц первого и второго типов (содержащих аморфный карбонат кальция и гидроксипатит соответственно), которые играют важную роль в процессах сердечно-сосудистой кальцификации. Также в исследовании стабильных пациентов (n = 31), рандомизированных в группы севеламера и карбоната кальция на 24 недели, оценивали плейотропные противовоспалительные эффекты. В результате было выявлено снижение кальций-протеиновых частиц первого типа, скорости пульсовой волны и интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8 в группе севеламера. Уровень СРБ не различался по группам. Эти результаты еще

раз подтверждают наличие противовоспалительного воздействия севеламера и улучшение состояния сосудистой стенки на фоне его приема [33].

Севеламер используется в клинической практике уже более 30 лет. За это время накопилось значительное количество исследований, подтверждающих его многочисленные плейотропные эффекты. Пожалуй, наиболее давно и прочно закрепилось мнение о севеламере как о препарате, эффективно улучшающем липидный профиль пациентов с ХБП. Первое исследование (интервенционное проспективное), сообщившее о снижении уровня ЛПНП одновременно с уровнем фосфатов при терапии севеламером, было опубликовано в 1998 г. [34]. В нем приведены данные о снижении ОХ на 23%, ЛПНП – на 35,9%, а индекса атерогенности – на 35,2%. В дальнейшем многочисленные РКИ стабильно подтверждали это свойство севеламера [35, 36]. Что касается уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), то здесь результаты исследований были противоречивы. В одних отмечалось повышение ЛПВП [37], в других этот эффект отсутствовал. Опубликованный систематический обзор и метаанализ исследований, касающихся плейотропных эффектов севеламера, подтвердил достоверное повышение ЛПВП наряду со снижением ЛПНП и ОХ, но не ТГ [38].

Большое количество исследований посвящено применению севеламера у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ХБП. В этих исследованиях, часть из которых являлись рандомизированными контролируемые, севеламер назначали как ФСП, но одновременно изучали его плейотропные эффекты в отношении широкого спектра маркеров воспаления и показателей углеводного обмена (концентрации гликированного гемоглобина, тощаковой глюкозы, конечных продуктов гликозилирования) [39, 40]. Способность севеламера улучшать гликемический контроль у пациентов с СД даже без ХБП была подтверждена в другой работе той же команды исследователей [41]. Достоверность снижения уровня гликированного гемоглобина была отмечена в уже упоминавшемся метаанализе [30]. Конечные продукты гликозилирования (КПГ) – макромолекулы, образующиеся при соединении свободных аминокислот белков, липидов и нуклеиновых кислот с карбонильными группами восстанавливающих сахаров (глюкозы, сахарозы, мальтозы, лактозы). КПГ могут образовываться эндогенно при нарушении толерантности к глюкозе (СД), оксидативном стрессе, в процессе курения табака и/или поступать в организм из экзогенных источников (с пищей, приготовленной при высокой температуре, богатой углеводами). Измененные подобным образом белки, липиды и нуклеиновые кислоты перестают нормально функционировать в процессах метаболизма тканей. В частности, коллаген и эластин сосудистой стенки также неферментативно гликозилируются и становятся жесткими, невосприимчивыми к медленной гидролитической деградации, что приводит к потере эластичности сосудов и прогрессии артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда левого желудочка. КПГ

выводятся почками, поэтому накапливаются по мере нарастания тяжести ХБП. У пациентов с СД и ХБП третьей – пятой стадий уровень КПГ повышен в большей степени, чем при СД и ХБП по отдельности. Поэтому способность севеламера достоверно снижать уровень КПГ, во-первых, за счет их связывания в кишечнике, а во-вторых, опосредованно, за счет снижения гликемии, представляется важным дополнением к его прямой фосфорсвязывающей функции. КПГ находятся в тесных взаимозависимых отношениях с провоспалительными цитокинами и свободными радикалами: с одной стороны, КПГ провоцируют и поддерживают хроническое воспаление и оксидативный стресс, с другой стороны, в условиях повышенной оксидации и воспалительных реакций их синтез ускоряется. Поэтому неудивительно, что работы, показывающие влияние севеламера на уровень КПГ, параллельно демонстрируют снижение маркеров воспаления [42, 43], эндотелиальной дисфункции [44] и кальцификации коронарных артерий [45].

Доказанные эффекты севеламера в отношении углеводного обмена (снижение уровня глюкозы и КПГ), его антиоксидантные и противовоспалительные свойства послужили отправной точкой для организации контролируемого исследования севеламера как секвестранта жирных кислот, способного снизить оксидацию нуклеиновых кислот и маркеры воспаления у пациентов с СД второго типа (n = 30) без ХБП в сравнении со здоровыми добровольцами (n = 20). Севеламер назначали в дозе 1600 мг три раза в день в течение недели. Степень окисления ДНК и РНК контролировали по уровню экскреции 8-оксо-7,8-дигидрогуаназина и 8-оксо-7,8-дигидро-2-деоксигуаназина; маркеры воспаления (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ 1, 6, 8 и 10) контролировали до и после терапии севеламером. Были обнаружены достоверные признаки снижения оксидативного стресса и некоторых маркеров воспаления (ИЛ-2 и ИЛ-6), что является обнадеживающим обстоятельством с учетом малой продолжительности терапии [46]. Еще одна довольно неожиданная идея использования севеламера как секвестранта жирных кислот, обладающего противовоспалительным действием, в лечении неалкогольного стеатогепатита была осуществлена пока только в экспериментальной работе [47]. Неалкогольный стеатогепатит является частым осложнением СД и метаболического синдрома, приводит к фиброзу печени и плохо поддается медикаментозному воздействию. Получены обнадеживающие результаты тормозящего влияния севеламера на развитие стеатоза, инфильтрацию макрофагами и периделлюлярный фиброз печени. Кроме того, на фоне приема севеламера улучшался состав микробиоты. Эти результаты открывают определенные перспективы для дальнейших клинических исследований. В отношении влияния севеламера на внушительный список маркеров оксидативного стресса, хронического воспаления и антиоксидантов (ЛПНП, оксида азота, 8-изопростанов, продуктов оксидации

Суммарное воздействие севеламера


Фосфор-зависимые эффекты	Фосфор-независимые эффекты
Снижение нагрузки фосфором	Снижение ЛПНП, ОХ, повышение уровня ЛПВП, снижение индекса атерогенности
Снижение экскреции фосфатов	Повышение уровня фетуина А
Снижение уровня фосфата сыворотки	Снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ 2, 6, 8)
Снижение уровня FGF23	Снижение КПП, гликированного гемоглобина, тощаковой глюкозы
Уменьшение количества кальций-протеиновых частиц	Повышение антиоксидантной активности сыворотки
Торможение смены фенотипа гладкомышечных клеток меди и артерий на остеоцитоподобный	Улучшение состава микробиоты, снижение образования эндотоксинов

ДНК, ИЛ-6, ФНО- α , супероксиддисмутаза, общей антиоксидантной активности сыворотки) у пациентов на гемодиализе было проведено исследование E.N. Díaz-De la Cruz и соавт. (2021). Лечение продолжалось шесть месяцев, к концу которых было отмечено достоверное снижение прооксидантов и провоспалительных цитокинов и, напротив, повышение уровней антиоксидантных ферментов. Таким образом, еще раз подтверждено противовоспалительное действие севеламера, независимое от гипофосфатемического эффекта [48]. Интересные результаты были получены в сравнительном исследовании влияния севеламера и никотинамида на уровень эндотоксинов у пациентов на ПГД, получающих эти препараты с целью снижения гиперфосфатемии (исследование NICOREN). Севеламер превосходил никотинамид в гипофосфатемической эффективности, но вторичный анализ касался влияния на уровень липополисахаридов (отражающих образование микробиотой в условиях уремии р-крезил-сульфата, индоксил-сульфата, кинуренина, фенилацетилглутамина и других токсических агентов), мочевины, мочевой кислоты, СРБ, ПТГ, FGF23. Только в группе севеламера было отмечено достоверное снижение всех анализируемых показателей, за исключением СРБ и ПТГ. Авторы сделали вывод, что, несмотря на отсутствие динамики СРБ,

севеламер может играть роль противовоспалительного агента для пациентов на ПГД [49]. Перечисленные эффекты севеламера отражены в таблице.

Основные нарекания к севеламеру заключаются в большой таблетированной нагрузке (до 6–9 таб/сут) и обязательном приеме два-три раза в день, что не способствует приверженности пациента лечению [50]. 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. Сравнительное РКИ севеламера в порошке для однократного приема и таблетированной формы для трехкратного приема продемонстрировало приемлемую эффективность однократного приема [51]. В другом исследовании, где также сравнивали различные режимы приема севеламера, было показано, что частота нежелательных явлений не различается при таблетированной трехразовой схеме и порошковой одноразовой [52].

Заключение

Севеламер – известный и хорошо изученный в клинической практике фосфорсвязывающий препарат. Его эффективность и безопасность в лечении гиперфосфатемии доказаны многочисленными РКИ и метаанализами. Севеламер превосходит кальцийсодержащие препараты по влиянию на конечные точки (смертность, сердечно-сосудистую кальцификацию). На сегодняшний день севеламер является единственным ФСП с подтвержденным в обширных метаанализах влиянием на снижение общей смертности и частоты госпитализаций пациентов с ХБП. Кроме того, севеламер обладает важными плейотропными эффектами антиоксидантной и противовоспалительной направленности, коррекционным действием на липидный профиль пациентов, способностью улучшать гликемический статус пациентов с СД. С учетом перечисленных преимуществ севеламер способен эффективно воздействовать одновременно на целый ряд патогенетических цепочек, ответственных за осложнения уремии, включая МКН-ХБП. 

Литература

1. Chartsrisak K., Vipattawat K., Assanatham K., et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. BMC Nephrol. 2013; 14: 14.
2. DOPPS practice monitor-hemodialysis. <https://dopps.org/DPM-HD/>.
3. Martin K.J., Gonzalez E.A. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6 (2): 440–446.
4. Kuro-o M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl. 2013; 3 (5): 420–426.
5. 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.
6. Rivara M.B., Ravel V., Kalantar-Zadeh K., et al. Uncorrected and albumin-corrected calcium, phosphorus, and mortality in patients undergoing maintenance dialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 2015; 26 (7): 1671–1681.
7. Connolly G.M., Cunningham R., McNamee P.T., et al. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. Transplantation. 2009; 87 (7): 1040–1044.

8. Zoccali C., Ruggenenti P., Pernaet A., et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (10): 1923–1930.
9. Moon J.Y., Lee H.M., Lee S.H., et al. Hyperphosphatemia is associated with patency loss of arteriovenous fistula after 1 year of hemodialysis. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2015; 34 (1): 41–46.
10. 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.
11. Di Marco G.S., Konig M., Stock C., et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int.* 2013; 83 (2): 213–222.
12. Ix J.H., De Boer I.H., Peralta C.A., et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (3): 609–615.
13. Adeney K.L., Siscovick D.S., Ix J.H., et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (2): 381–387.
14. Slatopolsky E., Finch J., Denda M., et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J. Clin. Invest.* 1996; 97 (11): 2534–2540.
15. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging – lessons from *Klotho*-deficient mice. *Mech. Ageing Dev.* 2010; 131 (4): 270–275.
16. Isaka Y., Hamano T., Fujii H., et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32 (3): 723–735.
17. Druke T.B., Massy Z.A. Lowering expectations with niacin treatment for CKD-MBD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13 (1): 6–8.
18. Tenenhouse H.S. Regulation of phosphorus homeostasis by the type IIa Na/phosphate cotransporter. *Annu. Rev. Nutr.* 2005; 25: 197–214.
19. Food and nutrition board: phosphorus. In: *Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* Ed. by Institute of Medicine, Washington, DC, National Academy Press, 1997. Pp. 146–189.
20. Kalantar-Zadeh K., Gutekunst L., Mehrotra R., et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (3): 519–530.
21. Eloit S., Van Biesen W., Dhondt A., et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int.* 2008; 73 (6): 765–770.
22. Minutolo F., Bellizzi V., Cioffi M., et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (4): 1046–1052.
23. Isakova T., Gutierrez O.M., Chang Y., et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (2): 388–396.
24. 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.
25. Gonzalez-Parra E., Gonzalez-Casas M.L., Galan A., et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (8): 2567–2571.
26. Cannata-Andía J.B., Fernández-Martín J.L., Locatelli F., et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013; 84 (5): 998–1008.
27. 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 (9900): 1268–1277.
28. 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 (2): 232–244.
29. 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).
30. Phannajit J., Wonghakao 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.* 2021.
31. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (3): 487–493.
32. Rastogy 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 (6): 322–342.
33. Smith E.R., Pan F.F.M., Hewitson T.D., et al. Effect of sevelamer on calciprotein particles in hemodialysis patients: the sevelamer versus calcium to reduce fetuin-A-containing calciprotein particles in dialysis (SCaRF) randomized controlled trial. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5 (9): 1432–1447.
34. Wilkes B.M., Reiner D., Kern M., Burke S. Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (RenaGel) in dialysis patients. *Clin. Nephrol.* 1998; 50 (6): 381–386.

35. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62 (1): 245–252.
36. Yilmaz V.I., Sonmez A., Saglam M., et al. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 177–185.
37. 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.
38. Basutkar R.S., Varghese R., Mathew N.K., et al. Systematic review and meta-analysis of potential pleiotropic effects of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphate control. *Nephrology (Carlton)*. 2021.
39. Ikee R., Hashimoto N. Glucose-lowering effect of sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients. *Ther. Apher. Dial.* 2015; 19 (4): 412–413.
40. Brønden A., Hansen M., Sonne D.P., et al. Sevelamer in a diabetologist's perspective: a phosphate-binding resin with glucose-lowering potential. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 (2): 116–120.
41. Brønden A., Mikkelsen K., Sonne D.P., et al. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20 (7): 1623–1631.
42. Vlassara H., Uribarri J., Cai W., et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (6): 934–942.
43. Yubero-Serrano E.M., Woodward M., Poretsky L., et al. 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 (5): 759–766.
44. Gregorio P.G., 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.
45. 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 (3): 422–431.
46. Brønden A., Larsen E.L., Karstoft K., et al. Changes in oxidative nucleic acid modifications and inflammation following one-week treatment with the bile acid sequestrant sevelamer: two randomised, placebo-controlled trials. *J. Diabetes Complications.* 2020; 34 (2): 107446.
47. Tsuji Y., Kaji K., Kitade M., et al. Bile acid sequestrant, sevelamer ameliorates hepatic fibrosis with reduced overload of endogenous lipopolysaccharide in experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Microorganisms.* 2020; 8 (6): 925.
48. Díaz-De la Cruz E.N., José Cerrillos-Gutiérrez I., García-Sánchez A., et al. The Influence of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on markers of inflammation and oxidative stress in hemodialysis at six months of follow-up. *Front. Med.* 2021; 8: 714205.
49. Lenglet A., Fabresse N., Taupin M., et al. Does the administration of sevelamer or nicotinamide modify uremic toxins or endotoxemia in chronic hemodialysis patients? *Drugs.* 2019; 79 (8): 855–862.
50. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23 (8): 1296–1310.
51. 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 (2): 307–315.
52. 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 (12): 3794–3799.

Sevelamer: Multi-Vector Action and Proven Effects

N.A. Mikhailova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Natalia A. Mikhailova, natmikhailova@mail.ru

The presented review analyzes numerous data on the traditional and pleiotropic effects of sevelamer – one of the first phosphorus-binding drugs that do not contain calcium or other metals. Shown the beneficial effect of sevelamer on the vascular condition of patients with uremia. Summarized the facts of the phosphorus-independent effect of sevelamer on the lipid profile, markers of chronic inflammation and oxidative stress, its ability to improve glycemic control in patients with diabetes mellitus.

Key words: chronic kidney disease, mineral and bone disorders in chronic kidney disease, hyperphosphatemia, phosphorus-binding drugs, sevelamer, pleiotropic effects

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек

Е.В. Шутов, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.Н. Горелова¹, С.М. Сороколетов, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Шутов Е.В., Горелова Е.Н., Сороколетов С.М. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (3): 22–28
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-3-22-28

В представленном обзоре отражена актуальная проблема лечения анемии у больных с хронической болезнью почек. Анемия является независимым предиктором смертности у этой категории больных, а применение эритропоэтин-стимулирующих средств и препаратов железа, к сожалению, не всегда приводит к адекватной коррекции анемии. Индуцируемый гипоксией фактор (HIF) регулирует клеточный ответ на гипоксию и участвует в развитии многих заболеваний, включая анемию. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF (HIF-PHI) представляют собой новый класс препаратов, которые активируют факторы транскрипции HIF и обладают широким терапевтическим потенциалом в клинической медицине. В качестве терапии анемии HIF-PHI стимулируют эритропоэз в первую очередь за счет увеличения эндогенной продукции эритропоэтина и модуляции метаболизма железа. В статье отражены результаты многочисленных исследований первого препарата этого нового класса – роксадустата.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, индуцируемый гипоксией фактор, роксадустат

Хроническая болезнь почек (ХБП) стала глобальной проблемой общественного здравоохранения, от которой страдают более 10% населения в мире [1–3]. Анемия является наиболее частым осложнением ХБП. Наличие анемии у пациентов с ХБП связано с повышенным риском госпитализации, когнитивных нарушений, снижения качества жизни и серьезных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, тяжесть анемии является независимым предиктором смертности [3–6]. Распространенность анемии при ХБП резко возрастает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При снижении СКФ с 60–90 до уровня ниже 20 мл/мин/1,73 м² распространенность анемии увеличивается с 8 до 41% [7]. Анемия встречается примерно у половины пациентов с ХБП четвертой стадии и более чем у 90% пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе [8–10]. Основным

механизмом развития почечной анемии является сочетание неадекватного синтеза эритропоэтина (ЭПО) и резистентности к ЭПО [11]. Другие факторы способствуют появлению как абсолютного, так и функционального дефицита железа, хронического воспаления, задержке уремических токсинов, нарушению гомеостаза железа, укороченной продолжительности жизни эритроцитов и дефициту витаминов (витамина В₁₂ или фолиевой кислоты) [11, 12]. Более того, сам гемодиализ может способствовать кровопотере и повреждению эритроцитов [13]. Многие международные организации рекомендуют поддерживать гемоглобин (Гб) на уровне 10–12 г/дл [14–16]. Однако, несмотря на использование эритропоэтин-стимулирующих средств (ЭСС) и препаратов железа, уровень контроля над анемией у пациентов с ХБП неудовлетворителен, и только у 63,1–90,7% пациентов обеспечивается достижение целевых уровней

Гб, частично из-за воспалительных состояний у некоторых пациентов [17]. Кроме того, безопасность ЭСС остается серьезной проблемой в клинической практике. Несколько исследований показали, что ЭСС могут провоцировать артериальную гипертензию, тромбоз, сердечно-сосудистые события и даже смерть у пациентов с ХБП [18–22]. Одной из причин этих побочных эффектов было то, что ЭСС может привести к нефизиологическому уровню ЭПО. Побочные эффекты, как считают многие исследователи, больше связаны с высокой дозой ЭСС, а не с высоким целевым уровнем Гб. Так, G. Choukroun и соавт. [23] в проспективном исследовании показали, что целевой уровень Гб ≥ 13 г/дл способствует снижению прогрессирования хронической нефропатии аллотрансплантата у реципиентов почечного трансплантата без увеличения побочных эффектов. Данные DOPPS по летальности, применяемым дозам ЭСС и уровню железа у больных разных стран представлены в табл. 1 [24]. Как видно из табл. 1, имеется четкая прямая зависимость между летальностью, дозой применяемых ЭСС и уровнем железа. В США, где применяются наиболее высокие дозы железа и ЭСС, отмечена наибольшая летальность пациентов.

Имеются данные, подтверждающие тесную связь между железом и окислительным стрессом, ростом бактерий, тяжелыми желудочно-кишечными побочными эффектами и реакциями гиперчувствительности, а также повышенным риском инфицирования и смертности у пациентов с ХБП [25, 26]. Как было показано в недавнем рандомизированном исследовании, внутривенное введение железа связано с повышенным риском серьезных нежелательных явлений, включая сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания [27]. Однако, несмотря на это, сохраняется опасная тенденция к увеличению применяемых доз железа. Данные результаты обусловлены, в частности, и теми национальными рекомендациями, которыми руководствуются врачи разных стран (табл. 2).

Международные наднациональные рекомендации KDIGO (2012) однозначно устарели, они не учитывают новые данные, появление новых возможностей в лечении анемии. Европейские и американские рекомендации имеют тот же недостаток. Российские рекомендации хоть и были обновлены, но повторяют старые международные рекомендации.

Недавно было уточнено значение индуцируемого гипоксией фактора (HIF) как фактора транскрипции, с помощью которого ЭПО индуцируется на транскрипционном уровне при гипоксии [28]. После его успешного клонирования в 1995 г. [29] были проведены исследования для выяснения молекулярного механизма, посредством которого HIF активируется в ответ на гипоксию. В 2001 г. сообщалось о клонировании диоксигеназы или гидроксилазы, действующей на остатки пролина и аспарагина, которые играют важную роль в этом процессе [30–32]. В частности, фермент, который гидроксилирует остатки пролина субъединицы HIF- α , представляет собой диок-

сигеназу или гидроксилазу, субстратами которой являются субъединица HIF- α , α -кетоглутарат, 2-оксоглутарат (2-ОГ) и молекулярный кислород (O_2); его кофакторами являются двухвалентное железо (Fe^{2+}) и аскорбиновая кислота. Таким образом, HIF-пролилгидроксилазы (HIF-PH) обуславливают основной молекулярный механизм обнаружения снижения парциального давления кислорода или

Таблица 1. Уровень Гб, доз ЭСС, ферритина, летальности, С-реактивного белка у пациентов в разных странах

Показатель	США DOPPS	Европа DOPPS	Япония DOPPS	Больница им. С.П. Боткина
Пациенты, n	8510	6757	2994	380
Возраст, годы*	62,4 \pm 15,1	65,9 \pm 14,9	64,9 \pm 12,0	64,5 \pm 14,1
ИМТ, кг/м ² *	28,7 \pm 7,0	26,1 \pm 5,5	21,5 \pm 3,5	24,1 \pm 4,5
Гемоглобин, г/дл*	11,2 \pm 1,2	11,5 \pm 1,4	10,7 \pm 1,2	10,9 \pm 1,3
ЭСС, $\times 1000$ Ед/нед*	15 \pm 15	10 \pm 8	6 \pm 5	6 \pm 6
В/в железо, %/доза (мг/нед)*	77%/75 \pm 52	79%/74 \pm 47	33%/32 \pm 21	55%/54 \pm 39
Болюс > 500 мг/мес в 3–4 месяца	Болюс 38%	Болюс 22%	Болюс 17%	-
Ферритин, нг/мл*	774 \pm 467	486 \pm 47	145 \pm 205	220 \pm 155
СРБ, мг/л	Нет данных	6 (3–14)	1 (1–3)	3 (1–10)
Общая смертность от всех причин	0,146/г	0,139/г	0,051/г	0,078/г

* Данные представлены в виде: среднее \pm стандартное отклонение.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции анемии международных и национальных нефрологических организаций

Организация	Показания к терапии Fe	Прекращение лечения
KDIGO, 2012 (международные)	Ферритин < 500 нг/мл НТЖ < 30%	Ферритин – 500 нг/мл НТЖ – 30%
ERBP, 2013 (Европа)	ЭСС («наивные») ■ ХБП без диализа Ферритин < 200 нг/мл, НТЖ < 25% ■ ХБП-Д Ферритин < 300 нг/мл, НТЖ < 25% ЭСС терапия ■ ХБП все стадии Ферритин < 300 нг/мл, НТЖ < 30%	Ферритин – 500 нг/мл НТЖ – 30% Ферритин – 500 нг/мл НТЖ – 30%
KDOQI, 2013 (США)	ХБП все стадии Ферритин < 500 нг/мл НТЖ < 30%	Нет
Канадское общество нефрологов, 2013	ХБП все стадии Ферритин < 500 нг/мл, НТЖ < 30%	Нет
Японское общество диализной терапии, 2015	До применения ЭСС Ферритин < 50 нг/мл На терапии ЭСС Ферритин < 100 нг/мл НТЖ < 20%	Ферритин \geq 300 нг/мл
Ассоциация нефрологов России, 2021	Ферритин < 200 нг/мл НТЖ < 20%	Ферритин \geq 500 нг/мл НТЖ \geq 30%

Примечание. НТЖ – насыщение трансферрина железом.

гипоксии в клетках; их можно назвать датчиками кислорода [33, 34].

Фармакологическое ингибирование HIF-PH увеличивает и DMT1 (мембранный транспортный белок 1 ионов железа)/Nramp2 (переносчик ионов металлов NRAMP 2) в эпителии кишечника, снижает выработку гепсидина в печени, тем самым улучшая метаболизм железа *in vivo* и потенциально приводя к эффективному лечению анемии [35–37].

HIF-1 представляет собой фактор транскрипции, состоящий из α -субъединиц (HIF-1 α) и β -субъединиц (HIF-1 β) [29]. Активированный HIF-1 (HIF-1 α /HIF-1 β) перемещается в ядра клеток и связывается с элементом реакции на гипоксию (HRE) в регуляторной области гена-мишени, способствуя экспрессии доминантного гена. Экспрессия белка HIF-1 α на очень низком уровне в культуре в условиях 20% кислорода; однако она быстро увеличивается в ответ на снижение парциального давления кислорода ниже 5% [38]. Было установлено, что HIF-1 α имеет семейство молекул HIF-2 α и HIF-3 α [39]. Все они могут связываться с субъединицей HIF- β . Однако между ними могут быть некоторые различия: в то время как HIF-1 α и HIF-2 α активируют транскрипцию генов, HIF-3 α подавляет активность HIF-1 α и HIF-2 α . Более того, их влияние на экспрессию некоторых генов также может различаться. HIF-2 α может играть более важную роль, чем HIF-1 α , в регуляции продукции ЭПО, поскольку он особенно необходим для продукции ЭПО в почках и печени. Непосредственная роль HIF-3 α в эритропоэзе полностью не ясна. Наконец, экспрессия HIF-2 α и HIF-3 α ограничена несколькими тканями, в то время как HIF-1 α встречается повсеместно. Удивительно, но хотя HIF-1 был выделен как фактор, ответственный за индуцированную гипоксией экспрессию ЭПО,

но именно HIF-2, а не HIF-1 отвечает за индуцированную гипоксией экспрессию ЭПО в почках [40, 41]. Основной путь активации HIF-1 и HIF-2 осуществляется гидроксилазой субъединицы HIF- α . Гидроксилирование осуществляется белком домена пролилгидроксилазы (PHD) и белком – фактором, ингибирующим HIF-1 [31, 32]. Кислород является субстратом этих ферментов. Снижение концентрации кислорода приводит к уменьшению реакции гидроксилирования, и, как следствие, HIF-1 α и HIF-2 α разрушаются в протеасоме. Белок HIF- α связывается с HIF-1 β и перемещается в ядро клетки. Этот димер является активным фактором транскрипции.

Три гена PHD были идентифицированы у млекопитающих, и считается, что каждый продукт гена выполняет определенную функцию, поскольку они различаются в отношении места (органа) экспрессии и субклеточной локализации. Эксперименты *in vitro* показали, что все три гена PHD гидроксилируют специфические остатки пролина HIF- α [42]. Однако в условиях *in vivo* PHD2 является основной пролингидроксилазой для HIF- α ; было показано, что он необходим для биогенеза в экспериментах по разрушению генов [42]. PHD1 и PHD2 также негативно регулируют HIF-опосредованный ответ на гипоксию путем гидроксилирования пролиновых остатков HIF- α [43]. Были проанализированы ферментативные свойства рекомбинантных белков, и эти ферменты четко идентифицированы как диоксигеназы, которые гидроксилируют остатки пролина или аспарагина; им необходимы молекулярный кислород, 2-ОГ, Fe²⁺ и аскорбиновая кислота в качестве субстратов (рис. 1).

Гидроксилирование остатков пролина представляет собой ферментативную реакцию с использованием 2-ОГ в качестве субстрата в дополнение к субъединицам HIF-1 α или HIF-2 α и молекулярному кислороду. Ингибиторы, используемые в настоящее время в клинической медицине, работают в конкурентной борьбе с 2-ОГ по ингибированию этого фермента.

Открытие кислород-зависимых PHD в качестве ключевых регуляторов HIF-зависимого эритропоэза послужило теоретической основой для разработки HIF-активирующих соединений (называемых HIF-PHI). Соответственно, признание ключевой роли HIF-PHI в эритропоэзе открыло новые возможности в лечении ренальной анемии [44, 45]. Целевые органы или ткани HIF-PHI для коррекции анемии представлены на рис. 2 [46].

В процессе выяснения молекулярно-биологических свойств HIF было обнаружено, что несколько низкомолекулярных соединений вызывают внутриклеточное накопление белка HIF- α и способствуют повышению транскрипционной активности независимо от концентрации кислорода или даже в нормоксических условиях [42, 47]. Было обнаружено, что соли Co²⁺, Cu²⁺ и Ni²⁺ обладают ингибиторной активностью в отношении гидроксилазы как антагонисты Fe²⁺ [48–50]. Кроме того, хелаторы железа дефероксамин, 3,4-дигидроксибензойная кислота, 1,10-фенантролин

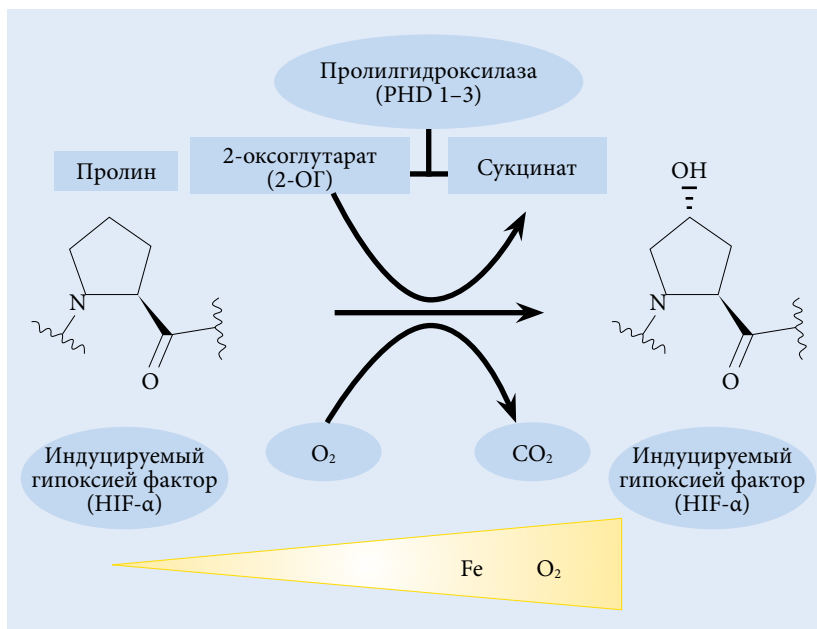


Рис. 1. Механизм активации HIF- α путем ингибирования PHD

и кверцетин ингибируют гидроксилазы [42, 47]. Эти низкомолекулярные соединения активируют HIF за счет ингибирования пролил- и аспарагинилгидроксилаз, однако не являются специфическими ингибиторами HIF- α -гидроксилазы. Эти соединения также ингибируют железозависимые пути в дополнение к ингибированию HIF- α -гидроксилазы и могут вызывать чрезмерную токсичность.

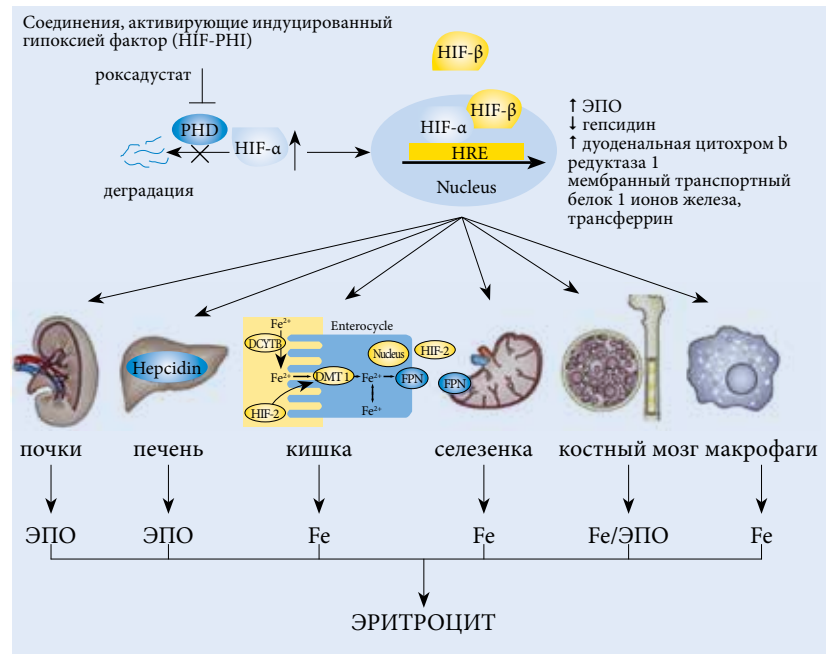
Синтез аналогов 2-ОГ был первым подходом, использованным при разработке ингибиторов PH. Большинство молекул, дошедших до клинического применения, представляют собой производные 2-ОГ. В организме насчитывается более 60 2-ОГ-зависимых гидроксилаз; однако имеющиеся на рынке ингибиторы более чем в 1000 раз более специфичны для PHD1-3, чем для других ферментов [43].

Первым препаратом HIF-PHI, который завершил испытания III фазы во многих странах, в том числе и в России, а в настоящее время одобрен к применению в Японии, Китае и странах ЕС, является роксадустат (рис. 3).

Была проведена целая программа клинических исследований III фазы, в которых приняли участие более 9600 пациентов со всего мира. Изучали эффективность и безопасность роксадустата у больных, не получающих диализ. В исследованиях ALPS, OLYMPUS и ANDES сравнивали роксадустат с плацебо у пациентов с ХБП третьей – пятой стадий [51–54]. Интегрированный анализ ($n = 4270$) показал, что роксадустат эффективен в достижении и поддержании уровня Гб с меньшим риском экстренной терапии. Что касается нежелательных явлений, обе группы лечения имели сопоставимые профили безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [54].

Эффективность и безопасность роксадустата была оценена и с активным контролем в сравнении с дарбэпоэтином в исследовании DOLOMITES [55]. Среднее время наблюдения составило 104 недели, были включены 616 взрослых пациентов с анемией и ХБП третьей – пятой стадий (без диализа). Роксадустат не уступал дарбэпоэтину по первичной конечной точке, увеличению Гб в течение первых 24 недель лечения. Что касается вторичных конечных точек эффективности, у пациентов, получавших роксадустат, быстрее снижался уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и требовалось меньшее количество введений железа. Роксадустат не уступал в контроле артериального давления, показателях качества жизни и изменении уровня Гб. Нежелательные явления, связанные с лечением, были сходными в двух группах. Не было существенных различий между группами в выявленных сердечно-сосудистых событиях. Во всех исследованиях роксадустата отмечалось раннее и устойчивое снижение уровня ЛПНП в виде плеiotропного эффекта.

Ряд исследований III фазы, которые недавно закончились, были посвящены изучению эффективности и безопасности роксадустата в сравнении с ЭСС у больных, получающих диализ [56–58]. В этих ра-



Синтез ЭПО стимулируется HIF в почках и печени и играет центральную роль в стимуляции эритропоэза в костном мозге. В двенадцатиперстной кишке DCYTB (дуоденальная цитохром b редуктаза 1), DMT1 (переносчик двухвалентных металлов 1) и FPN (ферропортин) регулируются HIF-2. DCYTB восстанавливает Fe³⁺ до Fe²⁺, который затем проникает в энтероциты через DMT1. Затем железо высвобождается в кровоток через FPN. Активация HIF может подавлять экспрессию гепсидина, что увеличивает экспрессию FPN на энтероцитах, гепатоцитах и макрофагах, что в свою очередь приводит к увеличению абсорбции железа и его мобилизации из внутренних запасов. HRE, элемент реакции на гипоксию.

Рис. 2. Механизм действия ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI) (адаптировано из [46])

ботах было подтверждено, что у диализных пациентов роксадустат эффективен для коррекции анемии независимо от наличия воспаления, он повышает утилизацию железа и снижает уровень холестерина. Так, в подгруппах пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка роксадустат приводил к большему повышению Гб ($0,9 \pm 1,0$ г/дл), чем эпоэтин альфа ($0,3 \pm 1,1$ г/дл). Кроме того, по сравнению с эпоэтином альфа у пациентов, получавших роксадустат, наблюдались повышение уровня общей железосвязывающей способности и снижение уровня гепсидина. Роксадустат усиливал метаболизм липидов, вызывая большее снижение общего холестерина, чем

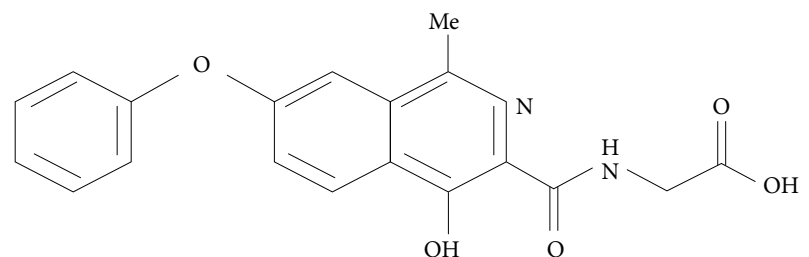


Рис. 3. Молекулярная структура Роксадустата

эпоэтин альфа. В крупном многоцентровом исследовании HIMALAYAS [56] было отмечено превосходство роксадустата над эпоэтином альфа в отношении среднего изменения Гб по сравнению с исходным уровнем; в исследование были включены пациенты с ограниченным предшествующим применением эпоэтина альфа. Применение роксадустата приводит к снижению применения внутривенно вводимого железа (исследования PYRENEES и ROCKIES [59, 60]), а в исследовании SIERRAS сообщалось и о снижении частоты переливаний крови [61].

С учетом повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с ХБП необходим тщательный анализ риска развития ССЗ при применении роксадустата. Предварительные данные трех объединенных исследований третьей фазы по применению роксадустата у диализных пациентов (исследования ALPS, ANDES и OLYMPUS) показывают отсутствие повышенного риска смертности от всех причин и ССЗ для роксадустата по сравнению с плацебо в ИТТ-популяции пациентов [62].

Заключение

На сегодняшний день проблема лечения анемии у больных с ХБП остается до конца не изученной. Непонятно, каковы верхние пределы ферритина и насыщения трансферрина железом, указывающие на перегрузку железом и риск развития нежелательных явлений. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF являются

новыми препаратами, которые прошли основательную апробацию, получили признание в ряде стран и одобрение к их использованию для лечения анемии в качестве альтернативы ЭСС у пациентов с ХБП до диализа и на диализе. Кроме того, эти препараты обладают рядом потенциальных преимуществ. Ингибиторы пролилгидроксилазы HIF можно применять в клинических ситуациях, когда анемия очевидна и резистентна или нечувствительна к ЭСС, а также при состояниях дисрегуляции железа, особенно у больных на диализе. С учетом хорошей изученности роксадустата во многих странах мира, его простого способа применения и инновационного механизма действия, роксадустат может стать новым стандартом терапии анемии при ХБП.

Потенциальные преимущества роксадустата:

- эффективно повышает или поддерживает уровень гемоглобина;
- увеличивает экспрессию эндогенного ЭПО в физиологических пределах;
- регулирует метаболизм железа (в частности, уменьшает уровень гепсидина);
- оказывает противовоспалительный эффект;
- прием *per os*;
- обратимо и кратковременно ингибирует HIF-PHD;
- не вызывает риска гипертонии;
- способствует снижению уровня холестерина;
- не приводит к повышению уровней ЭП;
- предупреждает появление побочных эффектов, вызванных добавками железа. 🌐

Литература

1. Chadban S.J., Briganti E.M., Kerr P.G., et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (7-2): 131–138.
2. Hallan S.I., Coresh J., Astor B.C., et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (8): 2275–2284.
3. Coresh J., Astor B.C., Greene T., et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney. Dis.* 2003; 41 (1): 1–12.
4. Levin A., Djurdjev O., Duncan J., et al. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (2): 370–377.
5. Walker A.M., Schneider G., Yeaw J., et al. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (8): 2293–2298.
6. Singh N.P., Sahni V., Wadhwa A., et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Hemodial. Int.* 2010; 10 (3): 267–273.
7. Eriksson D., Goldsmith D., Teitsson S., et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol.* 2016; 17 (1): 97.
8. Moranne O., Froissart M., Rossert J., et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (1): 164–171.
9. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84943.
10. Hanna R.M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv. Ther.* 2021; 38 (1): 52–75.
11. Wang B., Yin Q., Han Y.C., et al. Effect of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors on anemia in patients with CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials including 2804 patients. *Ren. Fail.* 2020; 42 (1): 912–925.
12. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (10): 1631–1634.
13. Gafter-Gvili A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematol.* 2019; 142 (1): 44–50.
14. Tsukamoto T., Matsubara T., Akashi Y., et al. Annual iron loss associated with hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (1): 32–38.

15. Francesco L., Peter B., Adrian C., et al. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (6): 1346–1359.
16. KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 2: 279–335.
17. NICE. Chronic Kidney Disease: Managing Anaemia. 2015. nice.org.uk/guidance/ng8.
18. Zuo L., Wang M., Hou F., et al. Anemia management in the China dialysis outcomes and practice patterns study. *Blood Purif.* 2016; 42 (1): 33–43.
19. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (20): 2085–2098.
20. Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y., et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (21): 2019–2032.
21. Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N., et al. Anemia treatment in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (4): 387–389.
22. Ioannis K., Mansour A., Trikalinos T.A., et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am. J. Kidney. Dis.* 2013; 61 (1): 44–56.
23. Choukroun G., Kamar N., Dussol B., et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (2): 360–368.
24. Karaboyas A., Morgenstern H., Pisoni R.L., et al. Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33 (12): 2234–2244.
25. Li X., Cole S.R., Kshirsagar A.V., et al. Safety of dynamic intravenous iron administration strategies in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14 (5): 728–737.
26. Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A., et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015; 87 (1): 162–168.
27. Agarwal R., Kusek J.W., Pappas M.K. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88 (4): 905–914.
28. Hirota K. Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine. *Biomedicines.* 2020; 8 (2): 32.
29. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (3): 1230–1237.
30. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A., et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell.* 2001; 107 (1): 43–54.
31. Mahon P.C., Hirota K., Semenza G.L. FIH-1: A novel protein that interacts with HIF-1alpha and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev.* 2001; 15 (20): 2675–2686.
32. Lando D., Peet D.J., Gorman J.J., et al. FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev.* 2002; 16 (12): 1466–1471.
33. Fandrey J., Schodel J., Eckardt K.U., et al. Now a Nobel gas: Oxygen. *Pflugers Arch.* 2019; 471 (11–12): 1343–1358.
34. West J.B. Physiological effects of chronic hypoxia. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1965–1971.
35. Gilreath J.A., Rodgers G.M. How I treat cancer-associated anemia. *Blood.* 2020; 136 (7): 801–813.
36. Bishop T., Ratcliffe P.J. HIF hydroxylase pathways in cardiovascular physiology and medicine. *Circ. Res.* 2015; 117 (1): 65–79.
37. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 133: 118–129.
38. Jiang B.H., Semenza G.L., Bauer C., Marti H.H. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (4-1): 1172–1180.
39. Keith B., Johnson R.S., Simon M.C. HIF1α and HIF2α: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2011; 12 (1): 9–22.
40. Suzuki N. Erythropoietin gene expression: developmental-stage specificity, cell-type specificity, and hypoxia inducibility. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015; 235 (3): 233–240.
41. Suzuki N., Gradin K., Poellinger L., Yamamoto M. Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation. *Exp. Cell Res.* 2017; 356 (2): 182–186.
42. Schofield C.J., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5 (5): 343–354.
43. Yeh T.L., Leissing T.M., Abboud M.I., et al. Molecular and cellular mechanisms of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in clinical trials. *Chem. Sci.* 2017; 8 (11): 7651–7668.
44. Gupta N., Wish J.B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69 (6): 815–826.
45. Joharapurkar A.A., Pandya V.B., Patel V.J., et al. Prolyl hydroxylase inhibitors: a breakthrough in the therapy of anemia associated with chronic diseases. *J. Med. Chem.* 2018; 61 (16): 6964–6982.
46. Li Z.L., Tu Y., Liu B.C. Treatment of renal anemia with roxadustat: advantages and achievement. *Kidney Dis (Basel).* 2020; 6 (2): 65–73.

47. Wilkins S.E., Abboud M.I., Hancock R.L., Schofield C.J. Targeting protein-protein interactions in the HIF system. *ChemMedChem*. 2016; 11 (8): 773–786.
48. Goldberg M.A., Glass G.A., Cunningham J.M., Bunn H.F. The regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987; 84 (22): 7972–7976.
49. Goldwasser E., Jacobson L.O., Fried W., Plzak L.F. Studies on erythropoiesis. V. The effect of cobalt on the production of erythropoietin. *Blood*. 1958; 13 (1): 55–60.
50. Goldberg M.A., Dunning S.P., Bunn H.F. Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science*. 1988; 242 (4884): 1412–1415.
51. Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021; 36 (9): 1629–1639.
52. Fishbane S., El-Shahawy M.A., Pecoits-Filho R., et al. Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized phase 3 study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021; 32 (3): 737–755.
53. Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., et al. Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int. Rep*. 2021; 6 (3): 624–635.
54. Provenzano R., Szczech L., Leong R., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2021; 16 (8): 1190–1200.
55. Barratt J., Andric B., Tataradze A., et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021; 36 (9): 1616–1628.
56. Provenzano R., Shutov E., Eremeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021; 36 (9): 1717–1730.
57. Chen N., Hao C., Liu B.C., et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381: 1011–1022.
58. Akizawa T., Iwasaki M., Yamaguchi Y., et al. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (Darbepoetin Alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31: 1628–1639.
59. Csiky B., Schömig M., Esposito C., et al. Roxadustat for the maintenance treatment of anemia in patients with end-stage kidney disease on stable dialysis: a european phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (PYRENEES). *Adv. Ther*. 2021; 38 (10): 5361–5380.
60. Fishbane S., Pollock C.A., El-Shahawy M.A. ROCKIES: an international, phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of roxadustat for anemia in dialysis-dependent CKD patients [abstract TH-OR022]. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2019; 30: 6.
61. Charytan C., Manllo-Karim R., Martin E.R., et al. A randomized trial of roxadustat in anemia of kidney failure: SIERRAS study. *Kidney Int. Rep*. 2021; 6 (7): 1829–1839.
62. Barratt J., Dimković N., Shutov E. Pooled efficacy and cardiovascular safety results of 3 placebo-controlled and 1 darbepoetin alfa-controlled studies of roxadustat for treatment of anaemia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease FC074. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2021; 36 (1).

Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease

E.V. Shutov, PhD, Prof.^{1,2}, E.N. Gorelova¹, S.M. Sorokoletov, PhD¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

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

The provided review reflects the actual problem of the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. Anemia is the independent predictor of mortality in this category of patients, and the use of erythropoietin-stimulating agents and iron medicines, unfortunately, does not always lead to correction of anemia. Hypoxia-inducible factor (HIF) regulates the cellular response to hypoxia and is involved in the development of many diseases, including anemia. HIF prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) are a new class of drugs that activate HIF transcription factors and have broad therapeutic potential in clinical medicine. As a therapy for anemia, HIF-PHI stimulates erythropoiesis primarily by increasing endogenous erythropoietin production and modulating iron metabolism. The article reflects the results of numerous studies of first drug this new class – roxadustat.

Key words: anemia, chronic kidney disease, hypoxia-inducible factor, roxadustat



XIV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

28-30 марта 2022 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Технический организатор

ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»

Научная программа

- Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия Российской Федерации
- Современные возможности прогнозирования санитарно-эпидемиологической ситуации на основе использования статистических методов и математических моделей
- Экология и эволюция возбудителей инфекционных болезней. Роль методов молекулярно-генетического анализа в системе мониторинга возникающих эпидемиологических угроз и ситуаций
- Инфекция COVID-19: молекулярная эпидемиология, иммунопатогенез и эволюция терапевтических подходов. Подводя итоги двух лет пандемии
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых: острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, природно-очаговые инфекции, тропические и паразитарные болезни, и др.
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Новые методы и алгоритмы лабораторной диагностики инфекционных болезней. Индикации их возбудителей
- Проблемы антибактериальной и противовирусной терапии инфекционных болезней
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Проблемы профилактики инфекционных болезней и оценки поствакцинального иммунитета

Для участия в научной программе конгресса необходимо до 20 января 2022 г. направить заявку в оргкомитет на сайте www.congress-infection.ru.

Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право на участие в научной программе конгресса.

Телефон/факс: +7 (925) 518-4791

E-mail: congress-infection@pcr.ru

Усенко Денис Валериевич

Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очного и дистанционного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru не позднее 20 января 2022 г. (правила оформления тезисов размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Резюме для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru. Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 20 февраля 2022 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 28–30 марта 2022 г. Постеры размером 120 см (горизонталь) x 80 см (вертикаль) должны быть выставлены авторами на стендах 28 марта с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 30 марта 2022 г.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация участников и тезисы

Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: zsv@mm-agency.ru. Телефон +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: mtv@mm-agency.ru. Телефон +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: congress-infection@pcr.ru. Телефон +7 (925) 518-4791

Технический организатор



Генеральный информационный спонсор



Гиперкалиемия при ХБП: современный взгляд на проблему

Н.А. Михайлова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, natmikhalova@mail.ru

Для цитирования: Михайлова Н.А. Гиперкалиемия при ХБП: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (3): 30–39

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-3-30-39

В представленном обзоре литературы обобщены современные знания о распространенности гиперкалиемии в общей популяции и у пациентов с хронической болезнью почек. Обсуждается обоснованность референсного интервала сывороточного калия с учетом его влияния на риски развития неблагоприятных клинических исходов. Представлены практические рекомендации по диагностике и лечению гиперкалиемии. Особое внимание уделено применению калиевого сорбента полистиролсульфоната кальция в терапии гиперкалиемии и ее последствий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперкалиемия, калиевые сорбенты, кальция полистиролсульфонат, Калимейт

Калий играет ключевую роль в поддержании жизнедеятельности организма. Все клетки содержат Na^+/K^+ -АТФазу, которая представляет собой активный насос, переносящий против градиента концентрации калий внутрь клетки, а натрий – наружу, обеспечивая таким образом мембранный потенциал и регулируя объем клетки. Особую роль мембранный потенциал играет, как известно, в проводимости сигнала по нервным и мышечным волокнам. Поэтому неудивительно, что концентрация калия в плазме жестко регулируется ренальными и экстраренальными механизмами.

Пожалуй, нет врача, который бы не понимал, что избыточная концентрация калия в циркулирующей крови – гиперкалиемия является потенциально смертельным нарушением электролитного баланса. В последнее десятилетие гиперкалиемия привлекает повышенное внимание, поскольку все чаще регистрируется не только у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), но и в общей популяции госпитализированных пациентов с самой разной патологией. Частота гиперкалиемии в этой популяции варьирует от 1 до 10% [1]. Столь значительная широта диапазона, возможно, отражает различия в определении верхней границы нормального уровня калия сыворотки ($> 5,0$ или $> 5,5$ ммоль/л), а также разницу результатов при однократном или динамическом исследовании концентрации калия за время госпитализации. Единственное на сегодняшний день сплошное популяционное исследование эпидемиологии гиперкалиемии было проведено в Шотландии [2]. Из 468 594 жителей в национальной базе данных за 2012–2014 гг. были отобраны 302 630 лиц, у кото-

рых хотя бы однажды был сделан биохимический анализ крови, и прослежена их медицинская история до 2019 г. Гиперкалиемией считалось повышение уровня калия $> 5,5$ ммоль/л. В целом встречаемость гиперкалиемии составила 0,96 на 100 пациенто-лет. По годам частота гиперкалиемии составила 2,3, 2,1 и 1,9% в 2012, 2013 и 2014 гг. соответственно. Количество лиц с гиперкалиемией удваивалось с каждым десятилетием повышения возраста. Лица, у которых была обнаружена гиперкалиемия, в 20 раз чаще страдали острым повреждением почек и в 17 раз чаще имели скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин, у них в четыре раза чаще выявляли сахарный диабет (СД). Прогностически наличие гиперкалиемии было связано с возрастанием риска больших сердечно-сосудистых событий, почечной недостаточности, смерти. Эти результаты свидетельствуют о том, что встречаемость гиперкалиемии в клинической практике объективно возрастает вследствие увеличения факторов риска ее развития. В таблице 1 перечислены основные причины постоянной или инцидентной гиперкалиемии в общей популяции пациентов, попадающих в поле зрения врачей различных специальностей. Нетрудно заметить, что ХБП, особенно начиная с третьей стадии, является состоянием, сочетающим несколько факторов риска развития гиперкалиемии, что неизбежно выводит уремиков в авангард угрожаемой по гиперкалиемии популяции. К дополнительным весомым причинам увеличения частоты гиперкалиемии следует отнести неуклонный рост заболеваемости СД и обязательное назначение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингРААС) как гипотензивных,

Таблица 1. Факторы риска развития гиперкалиемии

Снижение экскреции калия	Гиперкатаболизм	Гипоальдостеронизм	Выход калия из клетки
Острое повреждение почек ХБП третьей – пятой стадий СД – ренальный канальцевый ацидоз IV типа Ограничение потребления соли (NaCl)	Травматический и нетравматический рабдомиолиз Синдром лизиса опухоли Желудочно-кишечные кровотечения Дефицит инсулина (СД первого типа) или инсулинорезистентность (метаболический синдром, СД второго типа, ХБП)	Лекарственная ингибция: ■ ренина; ■ альдостерона; ■ ангиотензинпревращающего фермента; ■ рецепторов к ангиотензину II Псевдогипоальдостеронизм (первичные тубулопатии, тубулоинтерстициальный нефрит) Аддисонизм при туберкулезе, СПИДе, сепсисе	Ацидоз: ■ метаболический; ■ респираторный; ■ лекарственный Гемолиз: ■ аутоиммунный; ■ токсический; ■ механический; ■ осмотический; ■ температурный

кардио- и ренопротективных препаратов, согласно международным и национальным клиническим рекомендациям. Впрочем, спектр лекарственных средств, влияющих на гомеостаз калия, не ограничивается только инГРААС. Перечень наиболее часто употребляемых препаратов и механизм их воздействия на гомеостаз калия приведены в табл. 2. Стоит еще раз отметить, что практически все перечисленные препараты входят в число часто назначаемых лекарств пациентам с ХБП. Более того, ординарной является ситуация, когда эти пациенты принимают не один, а два или три препарата, оказывающих гиперкалиемическое действие.

Таким образом, современные представления о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях, своевременной диагностике и методах профилактики и лечения гиперкалиемии являются важным разделом знаний как для врачей-нефрологов, так и клиницистов других специальностей. Всестороннему обсуждению накопленных сведений о гиперкалиемии посвящен данный обзор.

Какой уровень калия сыворотки следует считать гиперкалиемией, основываясь на его взаимосвязи с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью?

Традиционно большинство лабораторий определяют референсный (соответствующий нормальному функционированию организма) интервал концентрации калия крови от 3,5 до 5,5 ммоль/л. Однако в последние годы все больше исследователей приходят к выводу, что уровень калия > 5,0 ммоль/л уже сопровождается повышенным риском неблагоприятных клинических исходов. Так, по данным A.J. Collins и соавт. (2017), повышение уровня калия выше 5,0 ммоль/л достоверно увеличивало риск смерти на 16,6% у пациентов с ХБП, на 6,6% – у страдающих СД, на 22% – у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и почти на 30% – в случае сочетания ХБП, СД и ХСН [3]. В большом исследовании H. Furuland и соавт. (2018) изучали влияние уровня сывороточного калия на неблагоприятные исходы (в которые входила смерть от любых причин, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, развитие ХСН и нарушений ритма сердца) у пациентов с ХБП. Авторы обобщили результаты наблюдения за 191 964 пациентами в течение пяти лет. За

Таблица 2. Лекарственная гиперкалиемия

Механизм действия	Препарат
<i>Нарушение альдостеронового сигнального пути</i>	
Нарушение продукции ренина	β-блокаторы, нестероидные противовоспалительные средства
Нарушение ренин-ангиотензинового сигнала	Алискирен, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II
Нарушение синтеза альдостерона	Гепарин, кетоконазол
Блокада минералокортикоидных рецепторов	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: спиронолактон, эплеренон
<i>Нарушение дистальной реабсорбции натрия</i>	
Блокада эпителиальных натриевых котранспортеров (eNaC)	Амилорид, триамтерен, триметоприм, пентамидин, литий
Активация натрий-хлор-котранспортеров (NCC)	Ингибиторы кальциневрина
<i>Транслокация ионов калия из клетки</i>	
Изменения структуры трансцеллюлярных транспортеров	α-агонисты, β-блокаторы, дигоксин, сукцинилхолин, миноксидил, соматостатин
Изменение осмолярности плазмы	Маннитол
Нетравматический рабдомиолиз	Нейролептики, статины, фибраты, барбитураты, тубазид
<i>Экзогенная нагрузка калием</i>	
Высокое содержание калия	Калиевые соли антибиотиков для в/в введения

это время хотя бы однажды был зарегистрирован уровень калия > 5,0 и ≤ 5,5 ммоль/л у 46% пациентов, а уровень > 5,5 и ≤ 6,0 ммоль/л – у 16%. Еще у 5% пациентов уровень калия хотя бы однажды превышал 6,0 ммоль/л. Наименьший риск неблагоприятных исходов соответствовал интервалу сывороточного калия от 4 до 5 ммоль/л. Концентрации выше и ниже этого интервала сопровождалась достоверным ростом риска неблагоприятных исходов [4]. Еще одна работа, посвященная связи гиперкалиемии со смертностью пациентов (n = 9681), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), продемонстрировала наилучшую выживаемость при концентрации калия от 3,5 до 4,4 ммоль/л [5]. Более того, пятилетний катамнез этих пациентов показал, что и после выписки те, кто перенес гиперкалиемию (> 5,0 ммоль/л) во время госпитализации в ОРИТ,

оставались в группе повышенной смертности. Обширный метаанализ (27 исследований, $n = 1\,217\,986$, средний период наблюдения – 6,9 лет) зависимости неблагоприятных клинических исходов от уровня калия сыворотки показал, что калий $> 5,5$ ммоль/л увеличивает риск неблагоприятных событий (сердечно-сосудистой смерти и терминальной стадии ХБП) на 22%. В этом исследовании частота уровня калия $> 5,0$ ммоль/л в общей популяции соответствовала 3,3%, а среди пациентов с ХБП – 17,94%. Распространенность уровня калия $> 5,5$ ммоль/л в общей популяции составляла 0,49%, а при наличии ХБП – 4,23%. Как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП уровень калия позитивно коррелировал с уровнем альбуминурии и негативно – с СКФ. Эта корреляция сохранялась независимо от пола, возраста и расы [6]. В обзорной статье L. Di Lullo и соавт. приведены результаты девяти исследований распространенности хронической гиперкалиемии и определения благоприятного интервала сывороточного калия у пациентов с различными стадиями ХБП (данные по связи уровня калия и смертности представлены в пяти из девяти исследований) [7]. Частота гиперкалиемии ($> 5,0$ ммоль/л) варьировала от 7,7 до 54%, повышаясь по мере падения СКФ. В четырех из пяти работ, в которых были представлены данные о корреляции уровня калия и смертности, было отмечено, что относительный риск смерти начинает повышаться после достижения уровня более 5,0 ммоль/л, и только в одной – более 5,5 ммоль/л. Суммарно благоприятный интервал сывороточного калия был определен между 3,5 и 5,0 ммоль/л. Сравнение пациентов с поздними стадиями ХБП и тех, кто имел нормальную СКФ, показало лучшую адаптированность к повышенной концентрации калия сыворотки по мере усугубления ХБП. Исследование влияния гиперкалиемии на смертность в период госпитализации у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, в общей популяции [8] выявило ее повышение на 15% после преодоления барьера в 5,0 ммоль/л, независимо от снижения СКФ. Однако среди пациентов с уровнем калия $\geq 6,5$ ммоль/л и сохранной функцией почек смертность составила 33%, а у пациентов на диализе – только 26%. Смертность в 90-дневный период после госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности в общей популяции возрастала на 3% на каждый 0,1 ммоль/л повышения уровня калия сверх 4,5 ммоль/л. В то же время для пациентов с СКФ < 60 мл/мин верхняя граница благоприятного интервала соответствовала 5,0 ммоль/л (то есть на 0,5 ммоль/л выше, чем в общей популяции) [9]. В исследовании DOPPS, опубликованном в 2017 г., были использованы данные 55 183 пациентов из 20 стран, включенных в базу с 1996 по 2015 г. [10]. Был проведен Сохрегрессионный анализ для оценки связи преддиализного уровня калия в сыворотке и концентрации калия в диализате с общей смертностью и композитной конечной точкой «аритмия» (расшифровывавшейся как нарушения ритма с госпитализацией / внезапная смерть). Повышение риска смерти и частоты аритмии начиналось с преддиализного уровня калия $> 5,5$ ммоль/л и достигало 12 и 21% соответственно при уровне $> 6,0$ ммоль/л. Влияние калия в диализате (2,0 vs 3,0 ммоль/л) на конечные точки было

минимальным при нормальных преддиализных уровнях калия сыворотки, но становилось заметным при повышенных. Интересно, что в этом исследовании популяция диализных пациентов из РФ имела наиболее высокий средний преддиализный уровень калия (5,3 ммоль/л). В шведском обсервационном исследовании SCREAM изучали влияние уровня калия крови на смертность в зависимости от стадии ХБП. Интервал сывороточного калия, соответствовавший наименьшей смертности, был равен 3,45–4,94 ммоль/л для пациентов с СКФ > 60 мл/мин, но для пациентов с ХБП третьей стадии он составлял 3,36–5,18 ммоль/л, а для ХБП четвертой и пятой стадий расширился до 3,26–5,53 ммоль/л [11].

Обобщая все вышесказанное, можно установить, что гиперкалиемией называется повышение уровня сывороточного калия выше 5,0 ммоль/л для пациентов общей популяции и с ХБП додиализных стадий, но для пациентов с терминальной уреимией (стадиями 5 и 5Д ХБП) можно допустить смещение верхней границы нормального диапазона до 5,5 ммоль/л.

Спектр неблагоприятного влияния гиперкалиемии у пациентов с ХБП

Приведенные выше литературные данные свидетельствуют о четкой взаимосвязи гиперкалиемии и общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП. В дополнение к ним можно привести немало работ такой же направленности. Но влияние гиперкалиемии не ограничивается повышением частоты нарушений ритма, относительным риском общей и внезапной смерти. Немало исследований доказывают ускорение прогрессии ХБП и более быстрое достижение терминальной стадии заболевания почек у пациентов с хронической или инцидентной гиперкалиемией. В мультицентровом ретроспективном исследовании M. Provenzano и соавт. определяли влияние разной степени гиперкалиемии (начиная с уровня $> 5,0$ ммоль/л) на скорость прогрессии ХБП у пациентов на додиализных стадиях [12]. У 2443 пациентов в течение 12 месяцев дважды определялся уровень калия сыворотки, и в зависимости от полученных результатов пациентов разделили на четыре группы: 1 – отсутствие гиперкалиемии, если в обоих случаях уровень калия был меньше 5,0 ммоль/л; 2 – разрешившаяся гиперкалиемия, если при первом определении зафиксирован уровень выше 5,0 ммоль/л, но второе исследование показало нормальный результат; 3 – вновь возникшая гиперкалиемия, если первое исследование не выявило гиперкалиемии, а второе – выявило; 4 – стойкая гиперкалиемия, когда в обоих случаях уровень калия был выше 5,0 ммоль/л. К концу периода наблюдения 567 пациентов достигли терминальной ХБП (ТХБП), 349 пациентов умерли. Мультивариантный анализ показал, что в группе 3 риск ТХБП возрастал на 20% по сравнению с группой 1, а в группе 4 – на 24%. Достоверного различия между группами в отношении смертности выявлено не было. В недавней работе китайских клиницистов, посвященной выявлению факторов риска прогрессии ХБП у пациентов с различными заболеваниями почек (гломерулонефрит, диабетическая

нефропатия, гипертонический нефроангиосклероз и пр.), в когорте длительного (два года) наблюдения из 2923 пациентов гиперкалиемия была отмечена в числе факторов риска ускоренной прогрессии ХБП, наряду с исходным уровнем СКФ, альбуминурией, анемией, гиперфосфатемией и ацидозом. Относительный риск прогрессии у пациентов с уровнем калия более 5,5 ммоль/л повышался на 82% [13]. Сходные результаты были получены F. Saravaca-Fontán и соавт. (2019). В этом исследовании изучалось влияние гиперкалиемии на прогрессию ХБП у пациентов четвертой и пятой додиализных стадий. Гиперкалиемия определялась как уровень калия более 5,5 ммоль/л. За время наблюдения (15 месяцев) уровень калия исследовали не менее семи раз у каждого пациента. Хроническая гиперкалиемия (более чем в половине проб) была выявлена у 33% пациентов и периодическая (менее чем в половине проб) – у 68%. У пациентов с гиперкалиемией $\geq 5,6$ ммоль/л скорость падения СКФ была в среднем 4,05 мл/мин/год, а без гиперкалиемии – 2,7 мл/мин/год ($p = 0,0001$). Доля пациентов, перешедших на диализ, среди склонных к гиперкалиемии была достоверно выше [14]. У пациентов на гемодиализе гиперкалиемия способствует потере остаточной функции почек, сохранение которой крайне важно для снижения риска смерти. По результатам наблюдения когорты из 6655 пациентов, вновь поступивших на диализ, в течение первого года заместительной терапии было показано, что уровень калия имеет сильную отрицательную коррелятивную связь с остаточным ренальным клиренсом мочевины, и пациенты с гиперкалиемией быстрее теряют остаточную функцию почек [15].

Еще одним неблагоприятным воздействием гиперкалиемии на проявления уремии является усугубление полинейропатии. Нейропатия выявляется у 70% пациентов с ХБП третьей и четвертой стадий даже при исключении СД [16] и, к сожалению, зачастую крайне резистентна к терапии. Кроме того, нейропатия – ключевой фактор развития диабетической стопы при СД и ампутации конечности. У пациентов с СД и ХБП частота диабетической стопы и ампутаций в 10 раз больше, чем при изолированном СД, а послеоперационная годовая смертность достигает 50% [17]. Трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты являются симптоматической терапией, не влияющей на прогрессию нейропатии. Патогенез полинейропатии многофакторный и включает воздействие воспалительных цитокинов, конечных продуктов гликозилирования, паратиреоидного гормона и гиперкалиемии. Последняя приводит к деполаризации мембран, что в свою очередь нарушает функцию и гомеостаз возбудимых тканей (нервы, мышцы). Диализ, нормализуя уровень калия, частично восстанавливает этот дефект. Изменения касаются не только функционального, но и структурного состояния аксонов: отек и появление интраневрального кровотока четко коррелируют с уровнем калия. Интервенционное исследование R. Arnold и соавт. (2014) убедительно показало, что возбудимость периферических нервов ухудшается на фоне гиперкалиемии у пациентов на гемодиализе и восстанавливается при нормализации уровня калия в процессе процедуры гемодиализа [18].

Гиперкалиемия и терапия ингРААС пациентов с ХБП
РААС признана центральным звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХБП. Ингибиторы РААС предупреждают повреждение органов-мишеней при артериальной гипертензии, СД, ХСН и достоверно снижают риск неблагоприятных исходов. В настоящее время разработано множество стратегий как монотерапии, так и сочетанного применения различных препаратов этой группы. Терапия ингРААС насчитывает более 20 лет широкого применения и прочно вошла в клиническую практику. Все четыре класса препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина) включены в клинические рекомендации по лечению ХБП, ССЗ и СД с уровнем и силой доказательств 1А и 1В. Исследование M. Epstein и соавт., проведенное в 2015 г., продемонстрировало четкую взаимосвязь между дозой и длительностью применения ингРААС у пациентов третьей – четвертой стадий. Пациентов разделили на три группы: принимавших ингРААС в дозах максимальных (рекомендуемых), субмаксимальных (ниже рекомендуемых) или прервавших прием (отсутствие приема ≥ 380 дней). Определяли влияние разных режимов приема ингРААС на смертность и комбинированную конечную точку (большие сердечно-сосудистые события, достижение ТХБП и смерть). Прерывание или снижение дозы ингРААС было связано в подавляющем большинстве случаев с развитием гиперкалиемии. Независимо от коморбидности и возраста, пациенты, которые прервали прием ингРААС, на 12% чаще достигали комбинированной конечной точки в сравнении с не прервавшими терапию и в два раза чаще умирали [19]. То есть пациенты, которые больше всего нуждаются в терапии ингРААС, оказываются также наиболее уязвимыми в отношении развития гиперкалиемии и вынужденного отказа от терапии. Пациенты на гемодиализе получают ингРААС уже не с нефро-, а кардиопротективной целью. Однако эти препараты продолжают провоцировать развитие гиперкалиемии, несмотря на отсутствие почечной функции. Как полагают G.A. Knoll и соавт., ингРААС снижают экскрецию калия в кишечнике и препятствуют переходу калия из внеклеточного пространства в клетку [20]. Ограничение возможности использования ингРААС в качестве кардиопротекторов и гипотензивных препаратов у пациентов на диализе из-за гиперкалиемии подтверждает и другое исследование, в котором 102 пациента, ранее получавших в качестве гипотензивной терапии β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, и 10 пациентов, не получавших гипотензивную терапию, были переведены на ингРААС. Преддиализный уровень калия сыворотки рассчитывали в течение 36 сеансов гемодиализа до назначения ингРААС и в течение 36 сеансов через три месяца после начала приема ингРААС. В результате количество пациентов с нормокалиемией снизилось с 82 до 18%, а у 19% пациентов развилась тяжелая гиперкалиемия ($> 6,5$ ммоль/л) [21]. Немаловажно, что, согласно проведенному исследова-

нию [22], в результате развития у пациентов гиперкалиемии возрастают расходы на медпомощь пациентам с ХБП, принимающим ингРААС, в восемь раз, а пациентам с ХСН или ХСН + ХБП – в три-четыре раза. М. Evans и соавт. на основе клинических данных, опубликованных в научных статьях, создали математическую модель, симулирующую естественное течение ХБП, с учетом возможных исходов и событий, связанных с приемом или прерыванием терапии ингРААС, гиперкалиемией или поддержанием нормокалиемии. По результатам расчетов установлено, что поддержание нормокалиемии и пролонгация терапии ингРААС способствуют: 1) увеличению ожидаемой продолжительности жизни на 2,36 года; 2) отсрочке наступления ТХБП на 5,4 года; 3) повышению качества жизни и 4) экономии 3135 евро на пациента [23].

Диагностика гиперкалиемии

В отношении выявленной гиперкалиемии действует общее правило для любого лабораторного исследования: никогда не делать выводы по единственному анализу. В ряде случаев повторное исследование не обнаруживает повышения уровня калия, так как произошло перераспределение недавно потребленного калия между внутриклеточным и внеклеточным пространствами, уровень калия подчиняется индивидуальному циркадному ритму или просто имела место ошибка лаборанта. Кроме того, уровень калия может повышаться после интенсивных физических упражнений [24], но быстро нормализуется. Это касается и усиленной «работы кулаком» при венепункции [25].

ЭКГ+	Умеренная	Тяжелая	Тяжелая
ЭКГ-	Легкая	Умеренная	
Концентрация калия сыворотки, ммоль/л	5,0–5,9	6,0–6,4	≥ 6,5

ЭКГ+ – типичные изменения на ЭКГ присутствуют.

ЭКГ- – типичных изменений на ЭКГ нет.

Определение степени тяжести гиперкалиемии

Таблица 3. Экстренная и плановая терапия гиперкалиемии

Экстренная терапия	Плановая терапия и профилактика
Стабилизация мембранного потенциала: глюконат кальция 10% в/в 10–20 мл	Снижение поступления калия в организм: 1) низкокалиевая диета; 2) отмена калийсодержащих лекарственных средств (калиевые соли антибиотиков, панангин, поливитамины и т.п.)
Перемещение калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство: 1) инсулин (10 ед. + 120 мл 20% р-р глюкозы или 20 ед. + 300 мл 20% р-р глюкозы). Эффективность: -1 ммоль/л за 60 минут; 2) сальбутамол (альбутерол) – небулайзер 4–8 доз (10–20 мг). Эффективность: -0,6–0,8 ммоль/л за 30 минут; 3) бикарбонат натрия (при ацидозе или для повышения экскреции при нормальной СКФ) 300–400 мл 4% р-р. Эффективность: -0,5 ммоль/л через 6 часов	Контроль распределения калия в межклеточном и внутриклеточном пространстве: 1) адекватная терапия СД; 2) предотвращение полипрагмазии препаратов, провоцирующих гиперкалиемию
Повышение элиминации калия: 1) петлевые диуретики; 2) диализ	Постоянное или периодическое повышение выведения калия из организма: 1) диуретики; 2) калиевые сорбенты

При тромбоцитозе > 500 тыс/мкл калий выделяется из тромбоцитов в момент образования тромба и повышается сывороточный, но не плазменный уровень калия. С целью дифференцирования в этом случае псевдо- и истинной гиперкалиемии следует для определения уровня калия использовать гепаринизированную плазму [26]. Традиционно наилучшим подтверждением истинности гиперкалиемии является наличие типичных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ). Так как гиперкалиемия снижает трансмембранный градиент калия, это ведет к повышению калиевой проводимости и укорачивает продолжительность действия калийного потенциала. Когда калий достигает уровня от 5,5 до 6,5 ммоль/л, обычно появляются острокопечный Т-зубец и удлинение PR-интервала, при дальнейшем увеличении уровня калия QRS становится все более широким, возникают фасцикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса, «синусоида» и асистолия [27]. Однако не стоит преувеличивать диагностические возможности ЭКГ. Широко распространенные в популяции возрастных пациентов с поздними стадиями ХБП гипертрофия миокарда левого желудочка, фибрилляции предсердий, вариабельность сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, легочная гипертензия могут «смазать» классическую ЭКГ-картину. Иногда тяжелая гиперкалиемия может вовсе не сопровождаться изменениями на ЭКГ [28]. Следует оценивать клиническую ситуацию в комплексе, не пренебрегая такими клиническими проявлениями гиперкалиемии, как мышечная слабость, возникновение парестезий, снижение или исчезновение перистальтики кишечника. Определение степени тяжести гиперкалиемии проиллюстрировано на рисунке, представленном мультидисциплинарной экспертной группой KDIGO на прошедшей в 2018 г. дискуссионной конференции по вопросам терапии гиперкалиемии [29].

Терапия гиперкалиемии

Экстренная и плановая терапия гиперкалиемии представлена в табл. 3.

Экстренная терапия

Глюконат кальция. Кальций является антагонистом калия в его влиянии на клеточном уровне через изменение порогового потенциала и скорость распространения импульса, но не влияет на концентрацию калия в крови. Однако его в/в введение позволяет стабилизировать мембранный потенциал и получить необходимое время для применения терапевтических интервенций по перемещению калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство. Поэтому в ряду экстренных мер введение кальция стоит на первом месте. Наиболее распространенным является в/в введение 10 или 20 мл 10% глюконата кальция и повторное введение той же дозы при необходимости через часовой интервал.

Инсулин. Основным экстраклеточным механизмом нормализации уровня калия в крови является его перемещение в миоциты скелетной мускулатуры, которая служит резервуаром 70% калия в организме. Инсулин позволяет существенно ускорить этот процесс. Связывание инсулина с рецептором на мембране миоцита скелетной мышцы резко повышает экспрессию и активность Na^+/K^+ -АТФазы и количество транспортеров глюкозы GLUT4 посредством независимого сигнального пути [30]. Следует отметить, что эффективность инсулина в транслокации ионов калия в клетку более выражена, чем глюкозы, и не нарушается даже в условиях инсулинорезистентности, характерной для уремии или СД второго типа [31]. Для поддержания состояния эугликемии параллельно с инсулином вводится адекватное количество глюкозы. При этом следует помнить, что при недостаточном введении глюкозы развитие гипогликемии возможно не сразу после введения инсулина, а через 1–3 часа, особенно с учетом удлинения периода полувыведения инсулина у пациентов с существенно сниженной СКФ, что диктует необходимость, во-первых, тщательного расчета дозы вводимой глюкозы, а во-вторых, пристального наблюдения за пациентом.

Альбутерол. В последнее время обсуждается вариант гипокалиемической терапии с использованием бета-2-агониста альбутерола (сальбутамола), введение которого наиболее удобно в ингаляционном виде небулайзером. В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек» 2021 г. [32] рекомендуется сочетанное применение сальбутамола и инсулина при уровне калия более 5,5 ммоль/л с характерными изменениями на ЭКГ или при уровне более 6,0 ммоль/л, независимо от наличия изменений на ЭКГ. Такая рекомендация обосновывается большей эффективностью и меньшим гипогликемическим эффектом [33].

Бикарбонат натрия. Введение бикарбоната натрия практически не влияет на уровень калия у пациентов без ацидоза, но если причиной или дополнительным патогенетическим компонентом гиперкалиемии является ацидотическое состояние, то применение раствора бикарбоната натрия оправдано. Бикарбонат усиливает поглощение калия скелетными мышцами, благоприятствуя натрий-бикарбонатному котранспорту

и обмена натрия на ионы водорода, что увеличивает внутриклеточную концентрацию натрия и повышает активность Na^+/K^+ -АТФазы [34].

Диуретики. Назначение петлевых диуретиков целесообразно пациентам с СКФ > 20 мл/мин, когда эффективность их действия еще достаточно велика. Механизм выведения калия при этом хорошо известен.

Плановая терапия и профилактика

Ограничение калия в диете. Необходимость снижения потребления калия в диете всеми пациентами с ХБП третьей – пятой стадии остается предметом дискуссий. Большинство исследователей склоняется к мнению, что стабильному пациенту без признаков задержки калия (с высокой его экскрецией и нормальным уровнем в сыворотке) нет нужды придерживаться гипокалиевой диеты. Но очевидно, что пациентам, подверженным риску развития гиперкалиемии или уже имеющим повышенный уровень калия в сыворотке крови, ограничения необходимы. В этом случае общепринятой является рекомендация ограничить суточное потребление калия до 2–3 г [35]. В таблице 4 приведено содержание калия в наиболее часто употребляемых продуктах. Для пациентов, ограничивающих потребление калия, следует выбирать продукты с содержанием калия не более 200 мг/100 г. Особо стоит упомянуть о калийсодержащих пищевых добавках, которые распространены в наш век глубокой промышленной переработки пищевых продуктов ничуть не менее фосфатсодержащих добавок, но о последних ведется широкая интенсивная дискуссия, а о первых часто забывают. Между тем 9% продуктов, прошедших промышленную переработку, содержат калиевые пищевые добавки (замороженное куриное мясо, индейка, ветчина), среднее количество калия в них – 400 мг/100 г продукта, максимальное – 1100 мг/100 г продукта [36]. Калия лактат часто используется в качестве антибактериального агента для увеличения срока хранения продуктов. Популярная у пациентов с артериальной гипертензией соль «с пониженным содержанием натрия» богата калием и магнием.

Разумная медикаментозная терапия с целью избежать потенцирования гиперкалиемического эффекта подбирается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от оценки риска и пользы конкретного препарата.

Калиевые сорбенты.

Полистиролсульфонат кальция (Калимейт®)

Весомым дополнением к профилактическим и плановым лечебным мероприятиям является назначение калиевых сорбентов. Постоянный прием сорбентов калия довольно широко распространен среди пациентов с терминальными стадиями ХБП. По данным французского исследования, охватившего 527 пациентов из 14 диализных центров Франции, наблюдавшихся в течение двух лет (2014–2015), сорбенты исходно принимали на регулярной основе 61%, а к концу второго года – 78%. Уровень калия сыворотки определяли ежемесячно перед второй про-

Таблица 4. Примерное содержание калия в продуктах

Продукты	Содержание калия, мг/100 г
<i>С высоким содержанием калия</i>	
Чай	2480
Кофе	1600
Какао-порошок	1500
Курага	1700
Изюм, чернослив	860–1120
Отруби пшеничные, овсяные	1160
Мука ржаная	375
Орехи, семечки	500–800
Горох, фасоль	800–1000
Петрушка, укроп, кинза, сельдерей	500–800
<i>С умеренным содержанием калия</i>	
Яблоко	270
Рыба	200–300
Говядина, свинина	200–230
Помидоры, баклажан, цукини	240
Чеснок, лук зеленый	260
<i>С низким содержанием калия</i>	
Морковь, апельсин, грейпфрут	200
Мясо птицы	100–200
Крупа перловая	170
Мука пшеничная	107
Огурец, капуста белокочанная, груша	140–170
Простокваша, кефир, йогурт	120–140
Молоко цельное, яйцо куриное	140
Черника, шиповник	20–50
Масло животное, растительное	0

цедурой гемодиализа на неделе (14 734 измерения): у 26,4% он был > 5,1 ммоль/л, у 13,8% – > 5,5 ммоль/л, у 4,9% – > 6 ммоль/л. Периодически гиперкалиемия возникала у 73,8% пациентов, и только 6,3% из них имели интервал между эпизодами гиперкалиемии не менее трех месяцев. Пик эпизодов гиперкалиемии и, соответственно, приема сорбентов приходился на летние месяцы, что представляется вполне логичным [37]. Это исследование демонстрирует высокую потребность в сорбционной терапии у данной популяции пациентов. Другая категория пациентов, которые нуждаются в регулярном приеме калиевых сорбентов, – это пациенты на додиализных стадиях, получающие ингРААС в качестве гипотензивных средств, нефро- и кардиопротективной терапии. В работе Р.А. McCullough и соавт. (2018) изучали распространенность легкой и умеренной гиперкалиемии в зависимости от уровня СКФ у пациентов, впервые начавших прием ингРААС. Гиперкалиемия > 5,0 ммоль/л на первом году приема развилась у 4% пациентов с ХБП второй стадии, у 13% с ХБП третьей стадии, у 25% с ХБП четвертой стадии и, наконец, у каждого второго (51%) с ХБП пятой стадии. Более значимое повышение уровня калия (> 5,5 ммоль/л) наблюдалось у 1, 4, 12 и 29% пациентов с ХБП второй, третьей, четвертой и пятой стадий

соответственно [38]. По данным исследования [39], именно гиперкалиемия является основной причиной прекращения приема или отказа от назначения ингРААС пациентам с четвертой – пятой стадиями ХБП. Единственный калиевый сорбент, зарегистрированный в РФ (2015), – ионообменная смола полистиролсульфонат кальция (ПК) (Калимейт®). В результате регистрационного исследования ПК, проведенного в пяти клинических центрах Москвы и Санкт-Петербурга, доказана эффективность этого препарата у пациентов с ХБП пятой стадии в лечении гиперкалиемии с уровнем сывороточного калия 5,51–6,5 ммоль/л [40]. С этого времени препарат все более широко используется в отечественной клинической практике.

В мировой клинической практике ПК известен уже более 50 лет [41]. Препарат представляет собой порошок с диаметром частиц 150–250 мкм и сорбционной емкостью 53–71 мг калия на 1 г. К настоящему времени накоплен обширный материал, доказывающий эффективность, безопасность и хорошую переносимость ПК. Дозировка и длительность терапии определяются исходя из индивидуальной клинической ситуации каждого пациента и задач, которые ставит перед собой врач. Небольшое трехмесячное исследование эффективности ПК в контроле гиперкалиемии у пациентов, принимающих ингРААС, было опубликовано в 2007 г. [42]. 23 пациента с ХБП и гиперкалиемией были разделены на две группы пациентов – принимавших и не принимавших ингРААС. Пациентам обеих групп был назначен ПК в стартовой дозе 5 мг/сут, с ежемесячным увеличением на 5 мг до 15 мг/сут. Уровень калия снизился на 0,67 ммоль/л при дозе 5 мг/сут, на 1,06 ммоль/л при дозе 10 мг/сут и на 1,33 ммоль/л при дозе 15 мг/сут, независимо от приема ингРААС. Более того, СКФ в группе пациентов, принимавших ингРААС, не изменялась, а в группе без ингРААС достоверно снизилась.

В кросс-секционное исследование Е.В. Шутова и соавт. (2019) были отобраны 23 пациента на программном гемодиализе со стойкой преддиализной гиперкалиемией > 6,0 ммоль/л. По протоколу исследования все пациенты в первой трехнедельной части исследования принимали ПК только в двухдневный междиализный промежуток (средняя недельная доза составила 43 г), затем, после четырех недель периода отмычки, когда прием ПК был прекращен, пациенты принимали ПК еще три недели во все междиализные дни. В первом случае средний исходный уровень калия $6,2 \pm 0,5$ ммоль/л к концу периода снизился до $5,22 \pm 0,5$ ммоль/л ($\Delta 0,98$ ммоль/л), а во второй части исследования уровень калия снизился с $6,33 \pm 0,5$ до $5,17 \pm 0,5$ ммоль/л ($\Delta 1,16$ ммоль/л). Большинство пациентов не испытывали дискомфорта при приеме ПК, кроме трех пациентов, жаловавшихся на тошноту [43]. Сходное перекрестное рандомизированное исследование было опубликовано J. Wang и соавт. [44]. Включены 58 пациентов с преддиализными уровнями калия > 5,5 ммоль/л (в среднем 5,97 ммоль/л). Пациенты первой группы (n = 29) принимали 5 г ПК три раза в сутки в междиализные дни в течение трех недель;

пациенты второй группы ($n = 29$) – плацебо. Через три недели исследования в течение недели проводили wash-out, после чего назначения в группах менялись на противоположные и терапию продолжали еще три недели. Первичная конечная точка – степень снижения уровня преддиализного калия сыворотки. Вторичная конечная точка – частота выявления высокого остро-конечного Т-зубца на ЭКГ ($T \geq 10$ мм в V1–V6 или $T \geq 6$ мм в I–III отведениях). Расшифровку ЭКГ проводили в двойном слепом режиме. Отмечено снижение уровня калия на 0,5 ммоль/л в группе терапии и на 0,1 ммоль/л в группе плацебо ($p < 0,01$). 35 из 58 пациентов достигли уровня калия $< 5,5$ ммоль/л в группе терапии и 18 – в группе плацебо ($p < 0,01$). Частота высоких Т-зубцов составила 13,8% в группе терапии и 31,03% в группе плацебо ($p < 0,01$).

Степень выраженности уремической нейропатии в зависимости от контроля уровня калия с применением ПК продемонстрирована в рандомизированном исследовании R. Arnold и соавт. [45]. Продолжительность исследования составила два года. 42 пациента с ХБП третьей и четвертой стадий были рандомизированы в лечебную группу (гипокалиемической диеты с поддержкой ПК при необходимости) и группу сравнения (без медикаментозного и диетического контроля уровня калия). Первичной конечной точкой было изменение суммарной оценки нейропатии (в баллах), которая производилась заслепленными наблюдателями. В группе «диета + ПК» достоверно улучшилась суммарная оценка и были показаны лучшие результаты в тесте на скорость ходьбы, чем в группе контроля. Эти изменения происходили на фоне достоверно лучшего контроля уровня калия.

Хотя после обмена калия на кальций, происходящего в процессе работы сорбента, последний преимущественно удаляется в виде нерастворимой соли карбоната кальция с фекалиями, тем не менее незначительное количество кальция абсорбируется. Учитывая, что многие пациенты на поздних стадиях ХБП страдают от гипокальциемии, способствующей развитию вторичного гиперпаратиреоза, при длительном приеме ПК небольшое восполнение кальция может оказать благотворный эффект на степень активации паращитовидных желез. Это было продемонстрировано в работе Y. Nakayama и соавт. [46]. В перекрестное рандомизированное исследование были включены 20 пациентов с ХБП четвертой – пятой стадий (средний возраст – 69,7 лет, уровень калия в среднем 5,5 ммоль/л). Первая группа получала ПК, вторая – полистиролсульфонат натрия в течение четырех недель, затем назначения в группах менялись на противоположные и терапию продолжали еще четыре недели. В результате отмечено достоверное снижение уровня паратиреоидного гормона и повышение кальция сыворотки при приеме ПК и обратные процессы при приеме полистиролсульфоната натрия. Опыт длительного постоянного приема ПК у пациентов на додиализных стадиях представлен в работе корейских авторов [47]. Исследователи проанализировали электронные медицинские карты 247 пациентов с ХБП и гиперкалиемией (средний возраст – 64 года, средняя

СКФ – 30 ± 15 мл/мин). Пациенты были определены в четыре группы в зависимости от длительности приема ПК: первая группа – менее трех месяцев (но не менее недели), вторая группа – от трех до шести месяцев, третья группа – от шести до 12 месяцев, четвертая группа – более года. Исходно уровень калия в среднем составил $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л. Рекомендуемые дозы варьировали от 2,5 до 15 г/сут (в среднем 8 г/сут). К концу наблюдения уровень калия в среднем составлял $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л. Ответ на терапию расценивали как положительный, если снижение уровня калия было не менее 0,3 ммоль/л от исходного. Чтобы ответить на терапию и поддерживать результат, 54% пациентов понадобилась минимальная доза в 5 мг/сут, еще 32% принимали 10 мг/сут, и только у 14% доза составила 15 мг/сут. Ответивших на терапию в разных группах было от 66,7% (3 г) до 86,8% (4 г) пациентов. Нежелательных явлений, связанных с ПК, отмечено не было, за исключением эпизодов обстипации у 19 (7,7%) пациентов. Недавно было проведено еще одно пролонгированное исследование, направленное на выяснение влияния короткого и длительного приема ПК на частоту экстренных визитов и госпитализаций по поводу гиперкалиемии у пациентов с ХБП. Сравнивали количество госпитализаций в течение шести месяцев до начала приема ПК и шести месяцев после начала приема ПК. В исследование были включены 10 122 пациента. Было показано, что и короткий, и длительный прием снижают частоту экстренных обращений на 5,2 и 7,7% соответственно. Число госпитализаций снизилось при длительном приеме на 2,9%, при коротком – на 0,3% [48].

Заключение

По итогам обобщения всех данных, изложенных в обзоре, можно сформулировать следующие выводы:

1. Гиперкалиемия является распространенным явлением в общей популяции и частым осложнением уремии, повышающим риски неблагоприятных клинических исходов.
2. Следует стремиться поддерживать уровень калия сыворотки ниже 5,0 ммоль/л на первой – четвертой стадиях ХБП и ниже 5,5 ммоль/л на пятой стадии ХБП для снижения заболеваемости и смертности.
3. Назначение калиевого сорбента позволяет более эффективно обеспечивать лечение гиперкалиемии и профилактику ее возникновения.
4. Калимейт® целесообразно назначать:
 - на додиализном этапе (ХБП третьей – пятой стадий) пациентам, получающим инГРААС и другие препараты, влияющие на обмен калия; неспособным соблюдать низкокальциевую диету; имеющим факторы, провоцирующие гиперкалиемию (ацидоз, СД, прием нестероидных противовоспалительных средств и пр.);
 - на этапе заместительной почечной терапии (ХБП стадии 5Д) пациентам на программном гемодиализе в междиализные дни (особенно в двухдневный промежуток в конце недельного цикла) для предотвращения преддиализной гиперкалиемии. ☺

Литература

1. Nyirenda M.J., Tang J.I., Padfield P.L., Seck J.P. Hyperkalaemia. *BMJ*. 2009; 339: b4114.
2. Mclean A., Nath M., Sawhnet S. Population epidemiology of hyperkalemia: cardiac and kidney long-term health outcomes. *Am. J. Kidney Dis.* 2021; S0272-6386(21)00798-8.
3. Collins A.J., Pitt B., Reaven N., et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am. J. Nephrol.* 2017; 46 (3): 213–221.
4. Furuland H., McEwan P., Evans M., et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 211.
5. Brueske B., Sidhu M.S., Schulman-Marcuset J., et al. Hyperkalemia is associated with increased mortality among unselected cardiac intensive care unit patients. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (7): e011814.
6. Kovesdy C.P., Matsushita K., Sang Y., et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (17): 1535–1542.
7. Di Lullo L., Roncob C., Granata A., et al. Chronic hyperkalemia in cardiorenal patients: risk factors, diagnosis, and new treatment options. *Cardiorenal Med.* 2019; 9 (1): 8–21.
8. Grodzinski A., Goyal A., Gosch K., et al. Prevalence and prognosis of hyperkalemia in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2016; 129 (8): 858–865.
9. Legrand M., Ludes P.O., Massy Z., et al. Association between hypo- and hyperkalemia and outcome in acute heart failure patients: the role of medications. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (3): 214–221.
10. Karaboyas A., Zee J., Brunelli S.M., et al. Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69 (2): 266–277.
11. Gasparini A., Evans M., Barany P., et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34 (9): 1534–1541.
12. Provenzano M., Minutolo R., Chiodini P., et al. Competing-risk analysis of death and end stage kidney disease by hyperkalaemia status in non-dialysis chronic kidney disease patients receiving stable nephrology care. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (12): 499.
13. Sui Z., Wang J., Cabrera C., et al. Aetiology of chronic kidney disease and risk factors for disease progression in Chinese subjects: a single-centre retrospective study in Beijing. *Nephrology.* 2020; 25 (9): 714–722.
14. Caravaca-Fontán F., Valladares J., Díaz-Campillejo R., et al. Association of hyperkalemia with clinical outcomes in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2019; 39 (5): 513–522.
15. Edward J., Wenziger C., Hsiung J.T., et al. Association of potassium with decline in residual kidney function in incident hemodialysis patients. Presented at: Kidney Week 2021. Poster PO0888.
16. Krishnan A.V., Kiernan M.C. Neurological complications of chronic kidney disease. *Nature reviews. Neurology.* 2009; 5 (10): 542–551.
17. Pop-Busui R., Roberts L., Pennathur S., et al. The management of diabetic neuropathy in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (2): 365–385.
18. Arnold R., Pussell B.A., Howellset J., et al. Evidence for a causal relationship between hyperkalaemia and axonal dysfunction in end-stage kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2014; 125 (1): 179–185.
19. Epstein M., Reaven N.L., Funk S.E., et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am. J. Manag. Care.* 2015; 21 (11): 212–220.
20. Knoll G.A., Sahgal A., Nair R.C., et al. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Med.* 2002; 112 (2): 110–114.
21. Movilli E., Camerini C., Gaggia P., et al. Use of renin-angiotensin system blockers increases serum potassium in anuric hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2018; 48 (2): 79–86.
22. Polson M., Lord T.C., Kangethe A., et al. Clinical and economic impact of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease and heart failure. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2017; 23 (4-a): 2–9.
23. Evans M., Palaka E., Furuland H., et al. The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease. *BCM Nephrol.* 2019; 20 (1): 31.
24. Bia M.J., DeFronzo R.A. Extrarenal potassium homeostasis. *Am. J. Physiol.* 1981; 240 (4): 257–268.
25. Seimiya M., Yoshida T., Sawabe Y., et al. Reducing the incidence of pseudohyperkalemia by avoiding making a fist during phlebotomy: a quality improvement report. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56 (4): 686–692.
26. Thurlow V., Ozevlat H., Jones S.A., Bailey I.R. Establishing a practical blood platelet threshold to avoid reporting spurious potassium results due to thrombocytosis. *Ann. Clin. Biochem.* 2005; 42 (3): 196–199.
27. McCullough P.A., Beaver T.M., Bennett-Guerrero E., et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: new insights into prevention and clinical management. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2014; 15 (1): 11–23.
28. Khattak H.K., Khalid S., Manzoor K., Stein P.K. Recurrent life-threatening hyperkalemia without typical electrocardiographic changes. *J. Electrocardiol.* 2014; 47 (1): 95–97.

29. Clase C.M., Carrero J.J., Ellison D.H., et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2020; 97 (1): 42–61.
30. Ho K. A critically swift response: insulin-stimulated potassium and glucose transport in skeletal muscle. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (7): 1513–1516.
31. Nguyen T.Q., Maalouf N.M., Sakhaee K., Moe O.W. Comparison of insulin action on glucose versus potassium uptake in humans. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (7): 1533–1539.
32. Рубрикатор клинических рекомендаций. Хроническая болезнь почек. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2.
33. Mahoney B.A., Smith W.A., Lo D.S., et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2005 (2): CD003235.
34. Palmer B.F. Regulation of potassium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (6): 1050–1060.
35. Morris A., Krishnan N., Kimani P.K., Lycett D. Effect of dietary potassium restriction on serum potassium, disease progression, and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Ren. Nutr.* 2020; 30 (4): 276–285.
36. Parpia A.S., LAbbe M., Goldstein M., et al. The impact of additives on the phosphorus, potassium, and sodium content of commonly consumed meat, poultry, and fish products among patients with chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2018; 28 (2): 83–90.
37. Rossignol P., Lamiral Z., Frimatet L., et al. Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. *NDT.* 2017; 32 (12): 2112–2118.
38. McCullough P.A., Rangaswami J. Real or perceived: hyperkalemia is a major deterrent for renin-angiotensin aldosterone system inhibition in heart failure. *Nephron.* 2018; 138 (3): 173–175.
39. Yildirim T., Arici M., Piskinpaşa S., et al. Major barriers against renin-angiotensin-aldosterone system blocker use in chronic kidney disease stages 3-5 in clinical practice: a safety concern? *Ren. Fail.* 2012; 34 (9): 1095–1099.
40. Ватазин А.В., Шилов Е.М., Хозяинова Н.Ю. и др. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология.* 2016; 20 (4): 47–53.
41. Nasir K., Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2014; 26 (4): 455–458.
42. Tomino Y., Yamazaki T., Shou I., et al. Dose-response to a jelly preparation of calcium polystyrene sulfonate in patients with hyperkalemia – changes in serum potassium levels with or without a RAAS inhibitor. *Clin. Nephrol.* 2007; 68 (6): 379–385.
43. Шутов Е.В., Котлярова Г.В., Лысенко К.М., Федоров Д.В. Клиническое исследование применения кальция полистиролсульфоната для коррекции гиперкалиемии у пациентов на программном гемодиализе. *Клиническая нефрология.* 2019; 1: 22–27.
44. Wang J., Lv W.W., Zah O., et al. Calcium-polystyrene sulfonate decreases inter-dialytic hyperkalemia in patients undergoing maintenance hemodialysis: a prospective, randomized, crossover study. *Ther. Apheresis Dial.* 2018; 22 (6): 609–616.
45. Arnold R., Pianta T.J., Pussell B.A., et al. Randomized, controlled trial of the effect of dietary potassium restriction on nerve function in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (10): 1569–1577.
46. Nakayama Y., Ueda K., Yamagishi S.I., et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018; 22 (1): 35–44.
47. Yu M.Y., Yeo J.H., Park J.S., et al. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients. *PLoS One.* 2017; 12 (3): e0173542.
48. Kovesdy C.P. et al. Abstract 321 presented at the NKF Spring Clinical Meetings. 2019.

Hyperkalemia in CKD: Modern View of the Problem

N.A. Mikhailova, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Natalia A. Mikhailova, natmikhailova@mail.ru

The presented literature review summarizes current knowledge about the prevalence of hyperkalemia in the general population and in patients with chronic kidney disease. Discussed the validity of the reference interval of serum potassium, taking into account its impact on the risks of adverse clinical outcomes. Presented practical recommendations for the diagnosis and treatment of hyperkalemia. Special attention is paid to the use of potassium sorbent calcium polystyrene sulfate in the treatment of hyperkalemia and its consequences.

Key words: chronic kidney disease, hyperkalemia, potassium sorbents, calcium polystyrene sulfate, Kalimate



¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Городская клиническая больница № 52 ДЗ г. Москвы

Сложности в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Т.В. Кирсанова, к.м.н.¹, Е.С. Столяревич, д.м.н., проф.², Е.С. Иванова, к.м.н.³

Адрес для переписки: Татьяна Валерьевна Кирсанова, a_tatya@mail.ru

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Столяревич Е.С., Иванова Е.С. Сложности в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (3): 40–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-3-40-48

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты случаев атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) в клинической практике врачей разных специальностей. С каждым годом количество нозологий, при которых регистрируется феномен тромботической микроангиопатии (ТМА), неуклонно растет. Целями терапии аГУС являются ингибирование неконтролируемой активации комплемента, купирование проявлений ТМА, сохранение и улучшение функций пораженных органов. Длительный опыт использования экулизумаба продемонстрировал его превосходную эффективность благодаря радикальному улучшению прогноза в восстановлении почечной функции у пациентов с аГУС.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, морфологическая диагностика, генетическое исследование, антикомплементарная терапия, экулизумаб

Новые данные о дифференциальной диагностике тромботической микроангиопатии и выборе терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты случаев атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) в клинической практике врачей разных специальностей. Это хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, приводящая к тромботической микроангиопатии (ТМА) и поражению сосудов микроциркуляторного русла. Особенно часто различные варианты ТМА встречаются при ведении больных в родовспомогательных учреждениях. ТМА в акушерской практике развиваются лавинообразно, поэтому проведение своевременной дифференциальной диагностики и правильный выбор тактики лечения определяют клинический прогноз пациенток. Важно, что сходство клинических проявлений при различных видах ТМА затрудняет дифференциальную диагностику и часто приводит к ошибочному назначению лекарственных препаратов.

ТМА характерна для ряда заболеваний, как приобретенных, так и наследственных, при которых имеет место повреждение эндотелия микроциркуляторного русла

с развитием микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении. С каждым годом количество нозологий, при которых регистрируется феномен ТМА, неуклонно растет, что обуславливает появление нового варианта ТМА, связанного с коронавирусной инфекцией. Первоначально синдром ТМА при остром повреждении почек был выявлен у детей. Обычно причиной ТМА у детей является кишечная инфекция, вызванная бактериями, производящими токсин. Клиническими симптомами при этой инфекции являются сильная боль в животе и кровавая диарея. Ведущим этиологическим агентом, ответственным за развитие ТМА, признана STEC-инфекция (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*), вызываемая шига-токсин-продуцирующей кишечной палочкой различных серотипов. Вскоре после описания ГУС были выявлены случаи ГУС у детей без диареи с рецидивами ТМА, приводящими к терминальной почечной недостаточности. Возникло название «аГУС». Со временем стала понятна роль активации альтернативного пути комплемента при аГУС и была разработана антикомплементарная терапия. В силу доступности антикомплементарного лечения, а также из-за отсутствия специфичности диагностических критериев аГУС увеличилась частота постановки этого диагноза, особенно у взрослых.



Беременность сама по себе служит универсальным триггером проявления ТМА. При этом фенотипически ТМА у беременных может протекать по типу HELLP-синдрома, но морфологически и патогенетически может быть обусловлена совершенно различными механизмами. Еще в 1984 г. были опубликованы результаты наблюдения за пациенткой, у которой во время беременности диагностировали аденокарциному яичника и провели оперативное лечение. После родоразрешения у нее развился феномен ТМА без геморрагического колита. Результаты биопсии почки показали типичные признаки ТМА – тромбы в афферентных артериолах, анализ кала – *E. coli* штамма O104:H4, которая и стала причиной развития типичной агУС [1]. При беременности ТМА является одной из основных причин развития острого почечного повреждения, которое обуславливает высокую материнскую смертность во всем мире.

Во время беременности инфицирование шига-токсин-продуцирующей *E. coli* способствует возникновению генерализованной ТМА. Инфекция проникает через плацентарный барьер, поражая плод, что делает исход беременности крайне неблагоприятным [2].

Кроме того, ТМА выявляется у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). При ВИЧ-ассоциированной ТМА в лабораторных показателях определяются гемолитическая анемия, тромбоцитопения, повышение уровней непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина сыворотки, микроскопическая гематурия и протеинурия. При ВИЧ частота тромбоцитопении и других лабораторных признаков составляет 3–8%, у пациентов со СПИДом – 30–45%.

В свою очередь различные системные злокачественные новообразования могут вызывать широкий спектр клинических проявлений ТМА. У пациентов со злокачественными новообразованиями ТМА нередко индуцируется собственно неоплазией, а также лекарственными препаратами, используемыми для ее лечения.

В настоящее время ТМА, ассоциированная с беременностью, по-прежнему вызывает сложные диагностические и терапевтические вопросы. В период пандемии COVID-19 перед врачами встали новые сложные задачи по дифференциальной диагностике ТМА у беременных. Далее представлен случай из клинической практики, подтверждающий сложность диагностического поиска у беременных с COVID-19 в экстренной ситуации.

Клинический случай 1. Пациентка на 27–28-й неделе беременности была госпитализирована по поводу COVID-19 и повышенной температуры тела в течение семи дней. Состояние продолжало ухудшаться, нарастала дыхательная недостаточность, появились признаки гипоксии плода. Пациентка была направлена в перинатальный центр. После длительной транспортировки ее состояние ухудшилось. При поступлении: SpO₂ – 45%, антенатальная гибель плода. Пациентку подключили к аппарату искусственной вентиляции легких, провели экстренную операцию кесарева сечения. В общем анализе крови: тромбоциты – 34 тыс. Ед/мкл, обнаружены шизоциты (+++), активность ADAMTS-13 – 46%. Несмотря на проведение

плазмоинфузии, через неделю пациентка впала в кому. При проведении компьютерной томографии выявлено субарахноидальное кровоизлияние. В данном клиническом случае перед врачами стояла задача диагностического выбора между ТМА и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Одним из диагностических признаков ТМА является шизоцитоз в мазке крови, тогда как при ДВС-синдроме шизоцитоз в таком количестве, как при ТМА, не регистрируют.

Установлено, что шизоциты часто встречаются у больных с ДВС, но их число обычно не превышает 0,5%. Наличие шизоцитоза в количестве более 1% свидетельствует о ТМА. Таким образом, ориентируясь на наличие или отсутствие шизоцитоза, можно определить диагноз и назначить соответствующее лечение пациенту с подозрением на ДВС-синдром или ТМА [3].

Коагулопатия при коронавирусной инфекции представляет собой генерализованный процесс с множественным сосудистым поражением, в том числе капилляров микроциркуляторного русла. Поэтому у пациентов с COVID-19 регистрируются признаки ТМА, различные ишемические поражения кожных покровов (кожно-некротические дефекты), а также повышенный титр антител к фосфолипидам.

В связи с распространенностью септических осложнений в акушерстве во время беременности и в послеродовом периоде у женщин может развиваться вторичная ТМА, ассоциированная с инфекцией [4]. Физиологические гестационные изменения у беременных нередко связаны с гемодинамическими септическими изменениями (тахикардия, снижение уровня артериального давления). Кроме того, именно клиническая картина ТМА может выходить на первый план на фоне септического процесса, признаки инфекции могут отсутствовать. При этом пациенты с сепсисом всегда имеют нарушения свертывания разной степени выраженности – от незначительной активации до развернутого ДВС-синдрома.

В последние годы появилось такое понятие, как сепсис-ассоциированная микротромботическая болезнь. Считается, что сепсис, возникающий вследствие проникновения в кровь различных патогенов, вызывает генерализованное повреждение эндотелия. Однако нарушения целостности эндотелия сосудов минимальны, избыточного представления тканевого фактора, с которого начинается типичная гиперкоагуляция, нет. Активация собственной системы комплемента патогеном или эндотоксином провоцирует эндотелиальную дисфункцию, способствуя экзоцитозу мультимеров фактора Виллебранда и активации тромбоцитов. У больных с септическим процессом снижается активность ADAMTS-13. Поскольку активация комплемента при сепсисе в самом дебюте необходима для уничтожения патогена, теоретически антикомплемментарная терапия таким пациентам не показана. Поэтому требуется информация о точной роли комплемента на прогрессирующей стадии септической микротромботической болезни [5].

В качестве иллюстрации проявления ТМА, вызванной сепсисом, далее приведен ряд клинических случаев.



Клинический случай 2. У беременной после госпитализации в состоянии септического шока (повышение температуры тела до 40 °С, уровень артериального давления – 80/40 мм рт. ст., бактериурия) в посевах крови, мочи и околоплодных вод обнаружен избыточный рост *Staphylococcus aureus*. По данным обследований, пациентка имела все признаки ТМА, в частности некроз кончика носа, уровень тромбоцитов до $9-14 \times 10^9/\text{л}$, креатинина – 200 мкмоль/л, шизоцитоз. По данным антиглобулинового теста, выявлена Кумбс-позитивная гемолитическая анемия. Таким образом, у пациентки развился сепсис с острым поражением почек – стафилококковый ГУС.

Клинический случай 3. У другой пациентки, которая поступила в стационар на 22-й неделе беременности в состоянии септического шока, при госпитализации выявлены множественные петехии. В посевах крови обнаружен избыточный рост *S. aureus*. Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, интубирована. Диагностирована антенатальная гибель плода, проведена операция кесарева сечения, и в связи с атонией выполнена тотальная гистерэктомия. Далее пациентке поставлен диагноз «аГУС». Однако показатели общей гемолитической способности комплемента (CH-50) составили 10% и менее. Получается, что применение антикомплемментарной терапии в данном случае было противопоказано. Блокада активности системы комплемента не позволила бы организму противостоять инфекционным агентам. Данные клинической практики демонстрируют, что сложных вопросов дифференциальной диагностики ТМА становится все больше.

Исходя из современных представлений, диагностика ТМА, как правило, основывается на выявлении классической клинико-лабораторной триады – тромбоцитопении, механической гемолитической анемии и органной дисфункции, особенно поражения центральной нервной системы (ЦНС), почек и сердца. Однако в клинической практике встречаются исключения. Так, у пациентки во время беременности были выявлены тяжелая тромбоцитопения, гемолитическая анемия, уровень ЛДГ – 12 780 Ед/л, шизоцитоз. Результаты инструментальных методов исследования – без особенностей. Уровень активности ADAMTS-13 – 0%. Сделан вывод о наличии у пациентки тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) без органной дисфункции. При беременности ТТП можно дифференцировать по тяжелому дефициту (< 10%) активности ADAMTS-13.

По данным ретроспективного исследования с участием 92 пациентов с ТТП, определяемой по низкой активности ADAMTS-13, острое повреждение почек развивается более чем у половины пациентов, при этом половина из них будут иметь в дальнейшем стойкое снижение почечной функции [6].

Современные исследования позволяют сделать вывод, что избыточная активация комплемента при ТТП будет проявляться ТМА с острым повреждением почек. В международных рекомендациях по лабораторному измерению ADAMTS-13 от 2020 г. ТТП диагностируется при активности фермента 10% и менее [7].

В руководстве Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) по диагностике ТТП 2020 г. интервал 10–20% оценивается как пограничный с необходимостью последующего исключения других заболеваний. По-видимому, пока придется выделять «серую зону» активности фермента с мониторингом уровня в дальнейшем [8].

При развитии симптомов ТМА у молодых людей, в том числе юных беременных пациенток, необходимо исключить ТМА, связанную с дефицитом кобаламина С. Это редкая форма ТМА, поражающая в основном детей и молодых людей. Для ее диагностики требуется измерение уровня гомоцистеина в крови и метилмалоновой кислоты в моче или плазме, а также обследование на гомоцистин-урию.

Существуют наследственные аномалии, не связанные с системой комплемента и способные приводить к формированию проявлений аГУС. В 2013 г. впервые были зарегистрированы две рецессивные мутации в гене диацилглицеролкиназа-эпсилон (*DGKE*). Эта мутация вызывает аГУС с массивной протеинурией и морфологически напоминает мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит.

При дифференциальной диагностике ТМА прежде всего следует оценивать влияние родоразрешения на регресс ТМА. В случае если после родоразрешения отмечается регресс симптомов ТМА (снижение выраженности гемолиза, тромбоцитопении), можно сделать вывод о наличии преэклампсии или HELLP-синдрома. Если родоразрешение не предотвращает прогрессирования симптомов, следует предполагать наличие у пациентки ТТП, аГУС или катастрофического антифосфолипидного синдрома.

Объединенная группа ТМА является основной причиной развития острого повреждения почек во время беременности и послеродового периода. В свою очередь диагноз «аГУС» по-прежнему ставится путем исключения, как только все другие причины ТМА отвергнуты. Только после этого назначается антикомплемментарная терапия, подавляющая избыточную активацию комплемента.

Целями терапии аГУС являются ингибирование неконтролируемой активации комплемента, купирование проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов. Плазмообмен показан в качестве первой или второй линии терапии атипичного ГУС, в том числе в комбинации с другими видами лечения. Исключение составляют пациенты с мутацией МСР. Плазмообмен при атипичном ГУС может быть эффективным, но не снижает риска развития терминальной почечной недостаточности. Во всем мире при атипичном ГУС антикомплемментарная терапия назначается при недостаточном ответе на плазмотерапию.

Препарат Элизария® – первый российский биоаналог экулизумаба, который эффективно блокирует терминальный комплекс системы комплемента. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата Элизария® в отношении блокирования компонентов дистального отдела системы комплемен-



та [9–11]. Результаты применения препарата у пациентов с атипичным ГУС подтвердили его эффективность в отношении купирования клинико-лабораторных проявлений ТМА и улучшения функции почек [12–15].

Тем не менее не стоит назначать экулизумаб всем терминальным больным в качестве «терапии отчаяния». Блокада комплемента должна проводиться только по показаниям, если все возможные триггеры выявлены и удалены.

Проведено наблюдательное ретроспективное исследование взрослых диализ-зависимых пациентов с аГУС, которые получали плазмотерапию (плазмообмен) или плазмообмен и экулизумаб. В исследовании сравнивали влияние терапии на функцию почек, артериальную гипертензию, протеинурию, гематологические показатели, рецидивы и смертность. Среди пациентов, получавших экулизумаб, у 80% достигнуто полное восстановление функции почек, 100% прекратили диализ, у 20% снизилась протеинурия и ни у одного пациента не зарегистрировано рецидива заболевания [16].

Далее приведен пример эффективности антикомплемментарной терапии препаратом экулизумаб у пациентки с атипичным ГУС.

Клинический случай 4. Женщина, 2003 года рождения. Дебют заболевания характеризовался болью в животе, диареей, лихорадкой. Она была госпитализирована. При обследовании выявлены анурия, уровень тромбоцитов – 124 тыс. Ед/мкл. Находилась на ежедневном диализе и переливаниях свежзамороженной плазмы. Несмотря на терапию, состояние пациентки ухудшилось: острое нарушение мозгового кровообращения, отек головного мозга, двусторонняя пневмония, снижение уровня гемоглобина до 67 г/л, тромбоцитов до 62 тыс. Ед/мкл, ЛДГ – 3056 Ед/л, ADAMTS-13 – 37%. Прямая проба Кумбса – отрицательная. При исследовании кала патогенные энтеробактерии не обнаружены. С учетом триады ГУС, волнообразных изменений уровня тромбоцитов, отсутствия подтверждения острой кишечной инфекции, исключения ТТП и аутоиммунной гемолитической анемии больной подтвержден аГУС с острым повреждением почек и необходимостью переливаний свежзамороженной плазмы. Пациентке назначена таргетная комплемент-блокирующая терапия препаратом экулизумаб. Спустя два года был завершен диализ в связи с восстановлением функции почек. Отмечалось снижение уровня креатинина до 170 мкмоль/л.

Таким образом, длительный опыт использования экулизумаба продемонстрировал его превосходную эффективность благодаря радикальному улучшению прогноза в восстановлении почечной функции у пациентов с аГУС даже на фоне заместительной плазмотерапии. Назначение экулизумаба оправданно в тех случаях, когда на фоне плазмообмена достигнута гематологическая ремиссия, но сохраняется прогрессия органной дисфункции.

Таким образом, при подозрении на системную ТМА требуется прежде всего проведение дифференциальной диагностики. Именно адекватная диагностическая оценка позволит улучшить исходы пациентов.

Значимость морфологической диагностики для определения тактики ведения пациентов с ТМА

Современный диагностический алгоритм позволяет эффективно определить наличие ТМА и начать лечение в максимально ранние сроки. Алгоритм подразделяется на два диагностических этапа. На первом этапе выявления ТМА необходимо определить наличие микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и одного из вариантов органических поражений, на втором – определить форму ТМА, чтобы скорректировать терапию. Прежде всего определяют активность ADAMTS-13 и выполняют анализ на шига-токсин. Полученные результаты активности ADAMTS-13 $\leq 5\%$ свидетельствуют о ТТП, при ADAMTS-13 $> 5\%$ необходимо исключить вторичные формы: антифосфолипидный синдром, системную красную волчанку, ВИЧ, онкологию и др. При положительном результате анализа на шига-токсин можно говорить о типичном ГУС, ассоциированном с энтеропатогенной кишечной палочкой, продуцирующей шига-подобный токсин (STEC-ГУС). Далее для выявления аГУС необходимо определить антитела к ДНК, антинуклеарному фактору, кардиолипину и волчаночный антикоагулянт. Самые большие сложности вызывает диагностика причин ТМА, прямо или косвенно связанных с нарушениями регуляции системы комплемента. При этом любой комплемент-активирующий триггер запускает активацию альтернативного пути системы комплемента, а затем в условиях дефицита одного из факторов, регулирующих активность системы комплемента, эта активация становится неконтролируемой. Более того, она способствует повреждению собственных эндотелиальных клеток, что и проявляется картиной ТМА.

Для развития ТМА необходимо, с одной стороны, наличие наследственной предрасположенности, с другой – воздействие эндотелиотоксического триггера. Причем эти факторы должны соответствовать друг другу по своей выраженности. Таким образом, разнообразие клинических вариантов ТМА обусловлено множеством мутаций и триггеров.

В современных рекомендациях по диагностике аГУС предложено использовать целый ряд клинико-лабораторных методов, позволяющих уточнить природу ТМА [17].

Несмотря на то что в общей нефрологии морфологическая верификация диагноза признана золотым стандартом диагностики, при ТМА биопсия почки необязательна. Дело в том что морфологические изменения, выявляемые по биопсии при различных заболеваниях, сгруппированных под термином ТМА, одинаковы для всех. В большинстве случаев невозможно отличить одну форму от другой по результатам почечной биопсии, несмотря на различные патогенетические механизмы повреждения. Кроме того, у пациентов с ТМА при проведении биопсии почки возрастает риск осложнений.

Показаниями к проведению биопсии почки при ТМА являются [18]:

- сомнения в диагнозе аГУС;
- массивная протеинурия у больных с анемией и тромбоцитопенией;
- отсутствие эффекта от плазмотерапии;
- госпитализация в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА;



- отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении);
- подозрение на вторичные формы ТМА;
- подозрение на хроническую ТМА.

Острая ТМА характеризуется следующей морфологической картиной: тромбозом, набуханием эндотелия, фиксацией фрагментированных эритроцитов в стенке капиллярных петель. Реже отмечается мезангиолиз с формированием микроаневризм. Для артерий и артериол помимо тромбоза характерны мукоидное набухание интимы, расширение субэндотелиального пространства, могут отмечаться участки некроза с депозитами фибрина в стенках сосудов.

При хронической стадии ТМА в клубочках формируется морфологический профиль мембранопролиферативного гломерулонефрита. Кроме того, определяются вторичные изменения клубочков, возникшие в результате ишемии вследствие вовлечения в процесс сосудов малого и среднего калибра. В результате репаративных процессов в артериях и артериолах наблюдаются миоинтимальная пролиферация (по типу «луковой шелухи»), артериологипертрофия.

Одинаковый морфологический профиль может присутствовать при ТМА разной этиологии с различными клиническими проявлениями, но ни в коей мере не определяет тактику лечения. Подходы к терапии зависят прежде всего от патогенеза ТМА.

Следует отметить ряд особенностей морфологической картины при ТМА, которая далеко не всегда проявляется тромбозом капиллярных петель и артериол.

В ряде случаев морфологическая картина полиморфна и противоречива, что требует дополнительных исследований.

Наиболее частым морфологическим признаком ТМА является расширение субэндотелиального пространства, которое может сочетаться с интралюминальным тромбозом, но чаще наблюдается изолированно, приводя к значительному сужению просвета сосудов. Такие варианты поражения в большинстве случаев встречаются при вторичных формах ТМА у взрослых пациентов. Более редким проявлением ТМА считается картина эндотелиоза в виде участков модификации капиллярных петель. Еще более редкое морфологическое проявление ТМА – мезангиолиз. Механизмы развития этой формы изменений не очень понятны, но характерны именно для этой патологии. Следствием тромбоза или обтурации просвета сосудов за счет набухания эндотелия при ТМА является также острая ишемия капиллярных петель. К наиболее тяжелым вариантам поражения, связанного с ишемией, выявляемым при морфологическом исследовании, относят формирование участков ишемического инфаркта или картины кортикального некроза.

При хронической ТМА морфологическая картина отражает процессы репарации поврежденных сосудов. К классическим формам хронической ТМА относят миоинтимальную пролиферацию и фиброз интимы по типу «луковой шелухи». Вовлечение сосудов среднего калибра при аГУС встречается редко, но достаточно характерно для антифосфолипидного синдрома и системной склероз-

дермии. Другая форма восстановления просвета сосудов – организация тромбов. Интерпретация этих изменений особенно затруднена в почечном трансплантате, где схожая картина может быть следствием перенесенного сосудистого отторжения.

Еще более сложной задачей является оценка хронических изменений в клубочках. В ответ на повреждение эндотелия происходят пролиферация эндотелиальных клеток, ремоделирование гломерулярных базальных мембран с образованием двойных контуров и формированием картины мембранопролиферативного гломерулонефрита (МППГН) – своеобразного морфологического паттерна, объединяющего группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии биоптатов, но различающихся по этиологии и патогенезу. Метод иммунофлуоресценции позволяет дифференцировать МППГН – отсутствие свечения клеток свидетельствует о МППГН, опосредованном хронической ТМА [19].

Помимо этого при хронической ТМА частым морфологическим феноменом являются вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз и признаки ишемической нефропатии.

Одна из наиболее сложных задач, стоящих перед морфологом, – обнаружение минимальных изменений, характерных для ТМА. Выявление даже незначительных признаков ТМА требует осторожности и дальнейшего углубленного анализа в направлении обнаружения возможных патологий и субклинических состояний, связанных с нарушениями регуляции системы комплемента.

В последние годы опубликовано несколько исследований, посвященных изучению особенностей морфологической картины в зависимости от природы ТМА. Так, в китайском исследовании изучали особенности морфологической картины ТМА в зависимости от ее природы. Несмотря на некоторые различия в морфологической картине, надежных морфологических критериев, позволяющих различить ТМА, ассоциированную со злокачественной гипертензией, акушерским ГУС, волчаночным нефритом, аГУС и почечным трансплантатом, выявить не удалось [20].

Остается актуальной проблема развития ТМА после трансплантации почки. Различают две возможные формы ТМА: рецидив аГУС после трансплантации почки и *de novo* ТМА ренального трансплантата. Варианты посттрансплантационной ТМА имеют сходные механизмы развития с нарушением регуляции системы комплемента, но различаются по вкладу генетических факторов и эндотелиальных триггеров [21]. Важно, что данные формы ТМА по-разному отвечают на подавление системы комплемента. При возвратной ТМА трансплантата терапевтический подход заключается в раннем назначении комплемент-блокирующей терапии. Тогда как при *de novo* ТМА лечение в первую очередь направлено на устранение причины, ее спровоцировавшей, а комплемент-блокирующие препараты назначаются при наличии системных проявлений или при отсутствии эффекта терапии.

Опыт реальной клинической практики подтверждает, что для определения тактики ведения пациентов с ТМА,



особенно после трансплантации почки, в ряде случаев необходим анализ не только клинико-лабораторных данных, но и генетического исследования.

Генетический профиль пациентов с атипичным ГУС

В генезе аГУС основную роль играет активация системы комплемента с повреждением эндотелия. Ключевую роль в развитии аГУС играют как генетические факторы, так и триггерные факторы окружающей среды. При этом чем тяжелее генетический фактор, тем меньший триггер требуется для развития заболевания. К значимым генетическим факторам относят мутации факторов комплемента Н, В, компонента С3 [22]. Менее тяжелыми считаются мутации фактора I и наличие антител к фактору Н, комбинированные мутации с мембранным кофакторным протеином (MCP).

Основу аГУС составляет генетически обусловленный дефект регуляции альтернативного пути комплемента, вследствие которого происходит его хроническая неконтролируемая активация. Белки-регуляторы, контролирующие активность альтернативного пути комплемента, можно разделить на три группы. Первую составляют факторы регуляции системы комплемента, к которым относятся мутации фактора Н, I (CFH, CFH/CFHR гибриды, CFI), MCP и антитела анти-CFH. Вторую группу представляют факторы активации системы комплемента – С3 и фактор В (CFB). К третьей относят факторы, связанные с коагуляцией, такие как тромбомодулин (THBD), DGKE [23]. Генетические мутации встречаются в среднем у 60% пациентов с атипичным ГУС. У пациентов с генетическими мутациями часто наблюдаются рецидивы даже после полного выздоровления по прошествии первого эпизода. Более того, у 60% пациентов с атипичным ГУС на фоне генетических мутаций заболевание прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности. Предрасположенность к аГУС наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. В случае аутосомно-рецессивного наследования у гетерозигот заболевание может протекать бессимптомно, однако во взрослом возрасте под воздействием выраженных триггеров не исключено развитие аГУС. В случае аутосомно-доминантного наследования у некоторых пациентов с диагнозом «аутосомно-доминантный аГУС» можно обнаружить кого-то из пострадавших или болеющих родственников, но в большинстве случаев семейный анамнез отрицательный из-за снижения пенетрантности патогенного варианта у бессимптомного родителя, ранней смерти родителя или патогенного варианта *de novo* у пробанда.

В обоих генетических типах клиническая тяжесть и фенотип заболевания часто различаются у людей с одними и теми же патогенными вариантами. Таким образом, невозможно предсказать возраст начала и/или прогрессирования и исхода заболевания.

Согласно данным литературы, для пациентов с различными вариантами генетических мутаций характерны фенотипические особенности аГУС. Так, у 50% пациентов с мутациями в гене *C3* заболевание проявляется в детском возрасте, и у более половины из них развивается терми-

нальная почечная недостаточность. Пенетрантность гена *C3* составляет 56%. Положительный ответ на переливание свежзамороженной плазмы отмечается у 57% пациентов. После трансплантации почки у 50% пациентов с мутациями в гене *C3* развивается рецидив атипичного ГУС. У пациентов с мутацией в гене *MCP* часто заболевание начинается в детстве и носит более легкий характер. В 80% случаев у пациентов происходит полная ремиссия, но часто наблюдаются рецидивы. Пенетрантность гена *MCP* составляет 53%. В отношении эффективности лечения свежзамороженной плазмой возникают сомнения. С учетом того что *MCP* является трансмембранным белком, патогенетически обосновать эффективность применения свежзамороженной плазмы в лечении этих пациентов не представляется возможным. В литературе данные по лечению свежзамороженной плазмой группы пациентов с мутацией в гене *MCP* различаются. По некоторым данным, у 100% пациентов могут наблюдаться спонтанные ремиссии без применения плазмотерапии. Прогноз после трансплантации почки у данной группы пациентов в целом положительный, без рецидивов.

В случае мутации гена *CFB* у 70% пациентов развивается терминальная почечная недостаточность. Данных об этой мутации недостаточно, поскольку она встречается достаточно редко.

У 70% пациентов с мутацией в гене *CFH* заболевание развивается в раннем возрасте, очень часто наблюдаются рецидивы. В большинстве случаев развивается терминальная почечная недостаточность или имеет место летальный исход. Пенетрантность этого гена составляет 48%. При лечении свежзамороженной плазмой у 60% наступает ремиссия, 20% пациентов умирают. Практически у всех пациентов с мутацией в гене *CFH* после трансплантации почки происходит рецидив аГУС.

При мутации гена *CFI*, кодирующего фактор I, у половины пациентов заболевание дебютирует в детском возрасте, и в конечном итоге у большинства из них развивается терминальная почечная недостаточность. Ремиссия на фоне плазмотерапии наблюдается только у 25% пациентов. После трансплантации почки у 70% пациентов заболевание возвращается в случае отсутствия профилактической терапии комплемент-блокирующим препаратом. Для мутации гена *DGKE* характерен дебют заболевания в возрасте до года. Как правило, после 10 лет эти пациенты уже имеют сформированную хроническую болезнь почек. Пенетрантность мутации гена *DGKE* составляет 100%. У 80% пациентов наблюдается ремиссия на фоне плазмотерапии. Рецидивы после трансплантации почки в случае этой мутации не описаны.

У большинства пациентов с мутацией гена *THBD* заболевание начинается в детстве, и у половины из них развивается терминальная почечная недостаточность. Лечение свежзамороженной плазмой в 80% случаев заканчивается ремиссией. Рецидив после трансплантации почки встречается редко.

На сегодняшний день разработана стратификация риска рецидива аГУС после трансплантации почки. Всех пациентов, которым планируется выполнение трансплантации почки, в зависимости от результатов ге-



нетического анализа можно разделить на три группы: пациенты высокого, среднего и низкого риска. К группе высокого риска относят пациентов, у которых был рецидив аГУС в предшествующем трансплантате и/или имеются патогенные варианты генов *C3*, *CFB*, *CFH* и гибридного аллеля фактора *CFH/CFHR1*. Эти пациенты нуждаются в постоянной терапии экулизумабом после трансплантации на протяжении всего периода функционирования трансплантата. Пациенты группы среднего риска имеют отрицательный результат генетического скрининга на мутации генов системы комплемента, или патогенный вариант гена *CFI*, или циркулирующие антитела к *CFH*. Данная группа пациентов нуждается в назначении профилактической терапии экулизумабом после трансплантации почки. Через год терапии при отсутствии признаков активации системы комплемента можно рассмотреть вопрос об отмене антикомплемментарного препарата. К группе низкого риска рецидива аГУС после трансплантации почки относят пациентов с изолированными мутациями в генах *MCP* и *DGKE* или антителами против *CFH*, которые больше не выявлялись во время трансплантации почки и у которых положительный результат теста на антитела против *CFH* был ранее идентифицирован как единственная аномалия комплемента, связанная с аГУС. Пациенты группы низкого риска не нуждаются в назначении профилактической терапии экулизумабом, однако если после трансплантации у них возникают признаки ТМА, вопрос о возобновлении лечения экулизумабом обсуждается [24].

Далее представлен клинический пример, иллюстрирующий наблюдение за пациенткой группы высокого риска рецидива аГУС после трансплантации почки. Пациентке Л. с аГУС, который развивался в раннем послеродовом периоде и привел к терминальной ХПН, в 2012 г. была выполнена аллотрансплантация трупной почки. Через два года на фоне диареи развивался рецидив аГУС с картиной тромботической микроангиопатии почечного трансплантата и терминальной ХПН. При генетическом исследовании выявлены мутации факторов *CFH* и *CFI*. В 2015 г. пациентке выполнена повторная аллотрансплантация трупной почки с на-

значением комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. К настоящему времени пациентка находится на терапии экулизумабом в течение шести лет. На фоне лечения сохраняется стабильный уровень креатинина – 125–130 мкмоль/л. С учетом генетических данных (мутация *CFH*), анамнеза (рецидив аГУС в предшествующем трансплантате) пациентка относится к группе высокого риска рецидива аГУС и нуждается в постоянной терапии экулизумабом на протяжении всего периода функционирования трансплантата.

В другом клиническом примере пациентке Е. на первом году жизни на фоне кишечной инфекции с развитием аГУС с ОПП проводили сеансы перитонеального диализа с последующим восстановлением функции почек, на фоне чего сохранялась артериальная гипертензия. В дальнейшем к 14 годам сформировалась ХБП с постепенным прогрессированием. В 22 года наблюдалась терминальная ХПН, начато лечение гемодиализом. Перед планируемой трансплантацией почки проведено генетическое исследование, выявлена изолированная мутация гена *MCP*. Таким образом, с учетом результатов генетического анализа (изолированная мутация *MCP*) пациентка относится к группе низкого риска рецидива аГУС после трансплантации и не нуждается в назначении профилактической терапии экулизумабом. Тем не менее она нуждается в постоянном наблюдении в посттрансплантационном периоде в плане настороженности активации ТМА и в случае появления признаков ТМА – назначении комплемент-блокирующей терапии экулизумабом.

Заключение

Препарат Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ») – первый биоаналог экулизумаба, рекомбинантного гуманизованного человеческого моноклонального антитела к C5-компоненту комплемента. Терапия препаратом Элизария® приводит к быстрому и стабильному снижению активности терминального комплекса комплемента и нормализации количества тромбоцитов. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата у детей и у взрослых с аГУС в отношении проявлений ТМА и восстановления функции почек. 🌐

Литература

1. Steele B.T., Goldie J., Alexopoulou I., Shimizu A. Post-partum haemolytic-uremic syndrome and verotoxin-producing *Escherichia coli*. *Lancet*. 1984; 1 (8375): 511.
2. Sacerdoti F., Scalise M.L., Burdet J., et al. *Escherichia coli* infections during pregnancy. *Microorganisms*. 2018; 6 (4): 111.
3. Lesesve J.-F., Martin M., Banasiak C., et al. Schistocytes in disseminated intravascular coagulation. *Int. J. Lab. Hematol*. 2014; 36 (4): 439–443.
4. Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int. J. Obstet. Anesth*. 2018; 36: 96–107.
5. Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb. J*. 2019; 17: 10.
6. Zafrani L., Mariotte E., Darmon M., et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS 13 activity. *J. Thromb. Haemost*. 2015; 13 (3): 380–389.
7. Mackie I., Mancini I., Muia J., et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of ADAMTS13. *Int. J. Lab. Hematol*. 2020; 42 (6): 685–696.

Я живу!



Реклама

ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба¹⁻³
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента^{1,2}
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией^{1,2}
- Улучшает качество жизни пациентов¹



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5b-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального гемоксепта комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам соевых бобов или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Экулизумаб® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, rv@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.³

1. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. *Журнал Блад*. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (7): 77–84. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

 **Generium**
Pharmaceutical



8. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (10): 2486–2495.
9. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 77–84.
10. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019; 134 (1): 3748.
11. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann. Hematol.* 2021; 100 (11): 2689–2698.
12. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (5): 225–229.
13. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 76–78.
14. Lavrishcheva Y., Jakovenko A., Kudlay D. First Russian biosimilar of eculizumab in the treatment of an adult patient with atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020; 35 (3): gfaa142.P0137, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0137>.
15. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве. *Медицинский совет.* 2021; 3: 98–105.
16. Cao M., Leite B.N., Ferreira T., et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. *Am. J. Nephrol.* 2018; 48 (3): 225–233.
17. Goodship T.H.J., Cook H.T., Fakhouri F., et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91 (3): 539–551.
18. Козловская Н., Прокопенко Е., Эмирова Х. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ.* 2015; 17 (3): 242–264.
19. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (12): 1119–1131.
20. Yu X.-J., Yu F., Song D., et al. Clinical and renal biopsy findings predicting outcome in renal thrombotic microangiopathy: a large cohort study from a single institute in China. *Scientific World J.* 2014; 2014: 680502.
21. Zuber J., Quintrec M.L., Sberro-Soussan R., et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7 (1): 23–35.
22. Zuber J., Quintrec M.L., Morris H., et al. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant. Rev. (Orlando).* 2013; 27 (4): 117–125.
23. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26 (2): 99–110.
24. Zuber J., Frimat M., Caillard S., et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 30 (12): 2449–2463.

Difficulties in the Diagnosis and Choice of Treatment Tactics for Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

T.V. Kirsanova, PhD, E.S. Stolyarevich, PhD, Prof., E.S. Ivanova, PhD

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ City Clinical Hospital No. 52, Moscow

Contact person: Tatyana V. Kirsanova, a_tatya@mail.ru

In recent years, there has been a trend towards an increase in the incidence of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in the clinical practice of doctors of various specialties. Every year the number of nosologies in which the phenomenon of TMA is recorded is steadily growing. The goals of aHUS therapy are the inhibition of uncontrolled complement activation, the relief of TMA manifestations, and the preservation and improvement of the function of the affected organs. Long-term experience with eculizumab has demonstrated its superior efficacy by dramatically improving the prognosis of renal function recovery in aHUS patients.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, morphological diagnostics, genetic testing, anticomplementary therapy, eculizumab



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

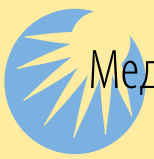
У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Гиперкалиемия как фактор, ограничивающий продолжительность ренопротективной терапии. Опыт лекарственной коррекции гиперкалиемии

Как известно, пациенты с хронической болезнью почек на фоне консервативной терапии или программного диализа относятся к группе высокого риска возникновения гиперкалиемии, которая может привести к фатальным нарушениям ритма и проводимости сердца. Современным подходам к медикаментозной коррекции гиперкалиемии было посвящено выступление Владимира Евгеньевича ВИНОГРАДОВА, заведующего консультативно-диагностическим нефрологическим отделением Московского городского нефрологического центра ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», состоявшееся при поддержке компании «Р-Фарм» в рамках II Московского объединенного съезда нефрологов (Москва, 2 декабря 2021 г.). В своем докладе он сделал акцент на эффективности и безопасности кальция полистиролсульфоната (Калимейта) в лечении гиперкалиемии у больных почечной недостаточностью, не нуждающихся в проведении диализа.

Гиперкалиемия – это состояние, которое характеризуется повышением уровня калия выше 5,5 ммоль/л. В организме человека основное количество калия (98%) находится в клетках и только 2% – во внеклеточной жидкости. Гомеостаз калия поддерживается почечными и внепочечными механизмами, из которых первые обеспечивают выведение калия из почек, вторые – переход калия из внеклеточной жидкости в клетки¹.

Бесспорно, актуальной проблемой здравоохранения является увеличение популяции пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), доля которых в мире достигает 10–20%². Согласно экспертным оценкам ведущих специалистов, как минимум половина больных ХБП не знают о своем заболевании в силу отсутствия характерных симптомов и своевременной диагностики. В группе риска – больные артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД). Установлено, что у каждого четвертого пациента с АГ наблюдается поражение почек в виде микроальбуминурии или почечной недостаточности, почечные события возникают у 70% больных СД^{3,4}.

Следует отметить, что пациенты с ХБП относятся к группе высокого риска возникновения гиперкалиемии, которая может привести к фатальным нарушениям ритма

и внезапной смерти⁵. Более чем у 40% пациентов с почечной недостаточностью развивается аритмия, являющаяся причиной каждой второй сердечно-сосудистой смерти. В свою очередь гиперкалиемия является предиктором негативного течения ХБП, поэтому пациенты с уровнем калия выше 5,5 ммоль/л находятся в зоне наибольшего риска⁶. В связи с этим контроль и коррекция уровня калия в крови являются важным терапевтическим направлением при лечении больных ХБП. В качестве примера наиболее оптимальных подходов к лечению гиперкалиемии у коморбидных больных с поражением почек старческого возраста В.Е. Виноградов представил два клинических случая из своей практики.

Клинический пример 1. Пациент, 82 года, был направлен на консультацию к нефрологу. Анамнез: гипертоническая болезнь с поражением почек; гипертонический нефроангиосклероз; ХБП С5 (скорость клубочковой фильтрации 11 мл/мин по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)); АГ третьей степени, риск 4; недостаточность кровообращения (НК) 2А; СД второго типа в стадии компенсации; нефрогенная анемия; вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ); гиперкалиемия.

На момент консультации (20.08.2020) пациент принимал следующие препа-

раты: кандесартан 8 мг/сут, моксонидин 0,2 мг утром + 0,4 мг вечером, торасемид 10 мг/сут, Тромбо АСС 100 мг, нифедипин 30 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут.

Лабораторные данные: мочевины – 30 ммоль/л, креатинин – 380 мкмоль/л, калий – 6,9–6,0 ммоль/л, гемоглобин – 81 г/л. Для того чтобы снизить уровень сывороточного калия, пациенту была назначена терапия кальция полистиролсульфонатом (Калимейтом) в стартовой дозе 10 г/сут. Больной также продолжал принимать ранее назначенные препараты, лишь доза кандесартана была уменьшена до 2 мг/сут с последующим увеличением до 4 мг/сут. Для коррекции минерально-костных нарушений ему была проведена терапия эпоэтином альфа 2500 ЕД 3 раза в сутки и колекальциферолом по 4–5 капель в сутки длительно.

К пятому дню лечения наблюдалось незначительное снижение уровня калия до 5,9 ммоль/л. Было принято решение увеличить дозу препарата Калимейт до 20 мг/сут. На фоне терапии препаратом Калимейт в дозе 20 мг/сут отмечалось дальнейшее снижение уровня калия до 5,4 ммоль/л (25.09.2020) с возрастанием до 5,7 ммоль/л (25.10.2020) из-за нарушения пациентом гипокалиемической диеты. В настоящее время пациент продолжает наблюдаться у врача, уровень мочевины – 30 ммоль/л, уровень креатинина –

¹ Stone M., Martin L., Weaver C.M. Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control. *Nutrients*. 2016; 8 (7): 444.

² Kim H.-J., Han S.W. Therapeutic approach hyperkalemia. *Nephron*. 2002; 92 (1): 33–40.

³ Leoncini G., Ratto E., Viazzi F, et al. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. *J. Hypertens*. 2008; 26 (3): 427–432.

⁴ Retnakaran R., Cull C.A., Thorne K.L., et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006; 55 (6): 1832–1839.

⁵ Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Костылева Т.Г. Жизнь с хроническим заболеванием почек. Беседы с пациентом. СПб., 2013.

КАЛИМЕЙТ

(кальция полистиролсульфонат)

Контроль калия в каждом саше¹



Показан для коррекции гиперкалиемии пациентам с хронической и острой почечной недостаточностью¹

84% пациентов достигли целевого уровня калия на 5-й день лечения²

Калимейт продемонстрировал более значимое снижение уровня калия по сравнению с группой контроля²

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ МАТЕРИАЛОМ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫМ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТОЛЬКО В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И НИ В КОЕЙ МЕРЕ ЕЕ НЕ ЗАМЕНЯЕТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Калимейт, РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015.
2. А.В. Ватазин, Е.М. Шилов, Н.Ю. Хозяинова, В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков, А.М. Есаян, Л.Ю. Моргун, Н.А. Михайлова, А.А. Смоляков, М.Ю. Самсонов. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек. Журнал «Нефрология», 2016. Том 20, №40, стр. 47-53.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения КАЛИМЕЙТ (КАЛЦИМАТ)

Регистрационный номер: ЛП-003329

Международное непатентованное название (МНН)/ группировочное название: Кальция полистиролсульфонат

Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство

Показания к применению: гиперкалиемия, вызванная острой или хронической почечной недостаточностью.

Противопоказания: кишечная непроходимость, гиперчувствительность к полистиролсульфонату в анамнезе; состояние, сопровождающееся гиперкальциемией (например, гиперпаратиреоз, множественная миелома, саркоидоз, метастатическая карцинома); уровень калия в плазме ниже 5 ммоль/л; детский возраст до 18 лет в связи с недостаточ-

стью данных по эффективности и безопасности; совместное применение с сорбитолом.

С осторожностью:

- у пациентов, подверженных запорам (риск возникновения непроходимости кишечника или его прободения);
- у пациентов со стенозом кишечника (возможно возникновение непроходимости кишечника или его прободения);
- у пациентов с желудочно-кишечными язвами (возможно обострение симптомов).

Способ применения и дозы: взрослые пациенты: стандартная суточная доза составляет 15-30 г, она должна быть разделена на 2-3 приема. Препарат разводят в небольшом количестве воды (30-50 мл) или 3-4 мл сладкой пищи или жидкости (кроме соков, богатых калием, – апельсинового, ананасового,

виноградного, томатного) на 1 г порошка. В случае необходимости приготовленную суспензию можно ввести с помощью гастрального зонда толщиной 2-3 мм. При приготовлении суспензии следует избегать вдыхания препарата из-за риска развития острого бронхита.

Приведенная выше доза является средней и может быть индивидуально скорректирована в зависимости от уровней электролитов у конкретного пациента. Применение кальция полистиролсульфоната следует прекратить при снижении уровня калия ниже 5 ммоль/л.

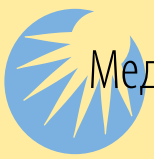
Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): так как у пациентов пожилого возраста часто отмечается снижение активности физиологических процессов, при назначении кальция полистиролсульфоната пациентам пожилого возраста реко-

мендуется осуществлять более пристальное медицинское наблюдение и применять меньшие дозы препарата.

Побочное действие: самыми часто сообщаемыми нежелательными побочными реакциями, связанными с приемом препарата (возникшими у >1% пациентов), были гипокалиемия, анорексия, запор, тошнота, дискомфорт в желудке.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», Российская Федерация, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru

Производитель: АО «ОРТА», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоновое, тел./факс: +7 (4942) 650-806.



380–400 мкмоль/л, уровень калия в плазме не превышает 5,5 ммоль/л.

Коррекция гиперкалиемии прежде всего способствует ограничению поступления калия с пищей с помощью гипокалиемической диетотерапии, а также увеличению вывода калия из организма с помощью применения катионно-обменных смол (полистиролсульфонат кальция) или диализа (при ХБП С5)⁷. Препараты на основе катионно-обменных смол появились в 50-х годах прошлого столетия. В настоящее время используются два вида смол – Na- и Ca-типов. Было показано, что смолы кальциевого типа в отличие от смол натриевого типа не влияют на обмен жидкости и не способствуют нарастанию отеков⁸. Кальция полистиролсульфонат под торговым названием Калимейт является кальциевой ионообменной смолой нового поколения. Калимейт выпускается в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь по 5,0 г № 21. После перорального введения в желудочно-кишечном тракте катион кальция смолы высвобождается в кровь, замещаясь катионом калия из крови пациента (преимущественно в толстом кишечнике). Препарат не абсорбируется и выводится с калом в виде неизменной смолы полистиролсульфоната. В отличие от натрий-содержащих смол Калимейт не приводит к увеличению уровня сывороточного натрия и фосфата, уменьшению сывороточного кальция у пациентов с почечной недостаточностью. Средняя суточная доза приема препарата составляет 10 мг. В исследованиях было продемонстрировано, что кальция полистиролсульфонат одинаково эффективно снижает уровень сывороточного калия до нормальных значений у пациентов всех возрастных групп⁹. Немаловажно, что кальция полистиролсульфонат показал хороший профиль безопасности – на фоне приема

препарата нежелательные явления средней тяжести были довольно редки и проявлялись в виде запора (13%), диареи (3,8%), копростазы (1,9%). «У нас ни один из более 100 пациентов, принимающих кальция полистиролсульфонат для лечения гиперкалиемии, не пожаловался на проблемы со стулом или диспепсические явления», – уточнил В.Е. Виноградов.

Показанием к применению препарата Калимейт является гиперкалиемия, вызванная острой или хронической почечной недостаточностью. Противопоказаниями являются кишечная непроходимость; гиперчувствительность к полистиролсульфонату; состояния, которые могут сопровождаться гиперкальциемией; уровень калия ниже 5 ммоль/л; возраст до 18 лет и совместное применение с сорбитолом. *Клинический пример* 2. Пациент, 93 года, был направлен к нефрологу на консультацию. Анамнез: нефропатия смешанного генеза (гипертонический нефроангиосклероз, ишемическая нефропатия); ХБП С5; хронический пиелонефрит на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы; состояние после коронарографии и стентирования коронарных артерий; НК 2А; АГ третьей степени, риск 4; компенсация ВГПТ; гиперурикемия.

На момент консультации (12.08.2019) пациент принимал следующие препараты: бисопролол 5 мг/сут, кетоаналоги аминокислот 3 таблетки 3 раза в сутки, Верошпилактон 25 мг/сут, Тромбо АСС 100 мг; аллопуринол 100 мг/сут, тамсулозин 0,4 мг/сут.

Лабораторные показатели: мочевина – 17 ммоль/л, креатинин – 375 мкмоль/л, калий – 6,44–6,56 ммоль/л, гемоглобин – 101 г/л, кальций – 2,43 ммоль/л.

Пациенту был отменен препарат Верошпилактон и назначена коррекция гиперкалиемии препаратом Калимейт в дозе

15 мг/сут. Во время его следующего визита (28.08.2019) из-за недостаточного снижения уровня калия до 5,9 ммоль/л доза препарата Калимейт была увеличена до 25 мг/сут. Подобный подход оказался весьма эффективным. Лабораторные показатели (10.09.2019): мочевина – 16,6 ммоль/л, креатинин – 360 мкмоль/л, калий – 4,9 ммоль/л. При достижении нормокалиемии было решено снизить дозу препарата Калимейт до 20 мг/сут и добавить в схему лечения Лозартан 12,5 мг/сут. Спустя месяц лечения (25.10.2019) и через год (25.10.2020) лабораторные показатели у пациента оставались на хорошем уровне: мочевина – 21,4 ммоль/л, креатинин – 268 мкмоль/л, калий – 5,0–5,4 ммоль/л, гемоглобин – 106 г/л, кальций – 2,46 ммоль/л.

Таким образом, кальция полистиролсульфонат показал себя как оптимальное средство для снижения калия в крови у пациентов с почечной недостаточностью. В заключение своего выступления В.Е. Виноградов сформулировал следующие выводы:

- Калимейт эффективно снижает уровень сывороточного калия у пациентов с гиперкалиемией на фоне почечной недостаточности, не нуждающихся в проведении диализа¹⁰;
- целевой зоной для ионного обмена является ободочная кишка, благодаря чему Калимейт не оказывает системного действия на организм¹¹;
- Калимейт – это эффективность и безопасность, основанная на связывании ионов калия без влияния на минеральный обмен, что способствует снижению риска развития сердечных аритмий и внезапной смерти¹²;
- Калимейт – эффективное средство для поддержания уровня калия у пациентов в междиализный период. 🌐

⁶ Nakhul G.N., Huang H., Arrigain S., et al. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2015; 41 (6): 456–463.

⁷ Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Bakris G.L. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015; 16 (4): 2205–2215.

⁸ Frohnert P., Johnson W.J., Mueller G.J., et al. Resin treatment of hyperkalemia. II. Clinical experience with a cation exchange resin (calcium cycle). *J. Lab. Clin. Med.* 1968; 71 (5): 840–846.

⁹ Lagunas-Munoz J. et al. *Enero-Abnl.* 2010; 2 (1): 12–16.

¹⁰ Ватазин А.В., Шилов Е.М., Хозяинова Н.Ю. и др. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология.* 2016; 20 (4): 47–53.

¹¹ Suzuki H., Takenaka T., Kanno Y., et al. Sodium and kidney disease. *Nephrol.* 2007; 155: 90–101.

¹² Genovssi S., Pogliani D., Faini A., et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 897–902.

МОЖЕТ ЛИ
АНЕМИЯ
ПОЛНОСТЬЮ
ЗАХВАТИТЬ
ВАШИХ
ПАЦИЕНТОВ
С ХБП?



Анемия поражает примерно 50-90%* пациентов с ХБП, её распространенность увеличивается по мере прогрессирования ХБП.¹

Если уровень гемоглобина не соответствует целевому диапазону значений, это приводит к повышению риска серьезных сердечно-сосудистых нарушений, увеличению смертности от всех причин и снижению качества жизни пациентов.²⁻¹¹

*ХБП 4-5 стадии, пациенты на программном гемодиализе
ХБП – хроническая болезнь почек

Ссылки:

1. https://library.mededtech.ru/ms/documents/book_18/#paragraph_1134 2. Lopez BC et al. Am Heart J 2006; 151:492–500 3. Eriksson D et al. BMC Nephrol 2016; 17:97 4. Pulignano G et al. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2014; 15:481–490 5. Weiner D et al. J Am Soc Nephrol 2005; 18:203–210 6. UK Renal Registry 21st Annual Report 2017. Available at: https://www.renalreg.org/wp-content/uploads/2019/05/21st_URR_Annual_Report.pdf (Accessed April 2020). 7. Minutolo R et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28:3035–3045 (Supplementary information). 8. Joff G et al. J Nephrol 2020; 33:147–156 (Supplementary information). 9. Galle J. et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 31:2073–2085. 10. Wood M et al. Clinical Kidney Journal 2019; sz091. 11. Valderriano F et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:89–100.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 237-07-56

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

NEPH_2021_0002_RU_APR_2021_48FRAMES





**НОВАЯ
ФОРМА
ВЫПУСКА**

СЕЛАМЕРЕКС®

Севеламера карбонат



Изящество 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 крови¹
- Способствует снижению частоты гиперкальцемии¹
- Не создает дополнительную кислотную нагрузку²
- Снижает уровень ЛПНП¹
- 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.