



Ренагель (севеламер): влияние на коронарную кальцификацию у больных с хронической болезнью почек

Д.м.н., проф. В.М. ЕРМОЛЕНКО, к.м.н. Н.Н. ФИЛАТОВА

В кратком обзоре приводятся сведения о влиянии относительно нового фосфатбиндера – Ренагеля (севеламера) – на скорость коронарной кальцификации, морбидность и летальность диализных больных.

Сердечно-сосудистые осложнения – это основная причина летальности у больных хронической болезнью почек (ХБП) с различной степенью нарушения почечной функции, включая пациентов на заместительной почечной терапии, у которых смертность от сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от возраста в 100–500 раз превышает аналогичные показатели в общей популяции. Наряду с традиционными факторами риска такая частота патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП обусловлена минеральными и костными нарушениями (ХБП-МКН), одним из которых является эктопическая кальцификация с отложениями кальция фосфата в стенке сосудов и сердечных клапанов.

По локализации выделяют 3 основных типа кальцификации сосудов при ХБП:

- интимальную (атеросклеротическую) артериопатию, часто встречающуюся и в популяции,

у пожилых, курильщиков, больных артериальной гипертензией и гиперлипидемией;

- медиальную артериопатию, при которой депозиты кальция локализуются в tunica media артерий (склероз Менкеберга), встречающегося преимущественно при ХБП (60% против 20% в популяции);
- кальцифицирующую артериопатию, чреватую развитием обширных кожных некрозов и высокой смертностью.

В отличие от интимальной кальцификации медиальная связана с гладкомышечными клетками сосудов (Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC), экспрессирующих ряд контрактильных протеинов (альфа-SM актин, SM-MHC, SM-22-альфа, кальпонин), участвующих в поддержании сосудистого тонуса, но не достигших терминальной дифференциации и способных к дедифференциации, пролиферации и фенотипическим изменениям, преобразующим VSMC в остеобластоподобные,

хондроцитоподобные или адипоцитоподобные клетки.

Если при атеросклерозе повреждение VSMC обусловлено отложениями в интиму липидов и хроническим воспалением, то при ХБП изменения VSMC являются следствием минерального дисбаланса и не в последнюю очередь гиперфосфатемии. Фосфор в избытке накапливается в матричных пузырьках (matrix vesicles) на плазмменных мембранах VSMC и при высвобождении вызывает остеобластическую трансформацию VSMC с гиперэкспрессией транскрипционных факторов Runx2 и Sox9 и других, активирующих гены факторов кальцификации – щелочной фосфатазы, костного сиалопротеина (BSP), остеокальцина, а также коллагена II типа. Одновременно снижается продукция локальных и системных ингибиторов кальцификации – фетуина А, матричного Gla-протеина (MGP), остеопротегерина. Результатом этих событий является ускоренная сосудистая кальцификация, причем этот процесс принципиально не отличается от физиологической оссификации.

Кальцификация интимы у больных с ХБП, как и в популяции, встречается в атеросклеротически измененной аорте, коронар-



ных артериях, почечных артериях, артериях миокарда, клапанах сердца и обуславливает развитие тромботических осложнений, инфаркта миокарда, реноваскулярной гипертензии, заболевания периферических сосудов. Отложения кальция в *media* и развитие склероза Менкеберга увеличивает жесткость артерий, усугубляет гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию. Нередко оба вида кальцификации, верифицируемые с помощью электронно-пучковой и мультисрезовой томографии, встречаются совместно и повышают риск сердечно-сосудистой морбидности и летальности, в том числе у молодых пациентов на заместительной почечной терапии [1–3].

Эктопическая кальцификация развивается как у больных с вторичным гиперпаратиреозом, так и при адинамическом заболевании скелета [4], однако механизм ее развития различен. При вторичном гиперпаратиреозе кальцификации способствует остеокластическая резорбция кости с избыточным поступлением кальция и фосфата в циркуляцию, в то время как при адинамическом заболевании скелета кальцификация индуцируется нутриционной гиперфосфатемией и неспособностью костной ткани из-за сниженного метаболизма ассимилировать кальций и фосфаты.

Особая роль в развитии минерально-костных нарушений и эктопической кальцификации, в том числе коронарных сосудов, принадлежит гиперфосфатемии [5], что диктует необходимость жесткого контроля уровня фосфора в крови больных ХБП с нарушением функции почек.

Применяемый в клинике с 1997 г. фосфатбиндер Ренагель (севеламер) представляет собой ионообменную смолу, не содержащую кальция и алюминия, способную абсорбировать фосфаты в обмен на ионы хлора. Последние могут усугублять ацидоз у больных с преддиализной ХПН, приводя к появлению связанных с ацидозом диспептических расстройств

и заторможенности, однако применение Ренагеля в РФ зарегистрировано только для пациентов на диализе, а возможные нарушения кислотно-щелочного равновесия корректируются при процедуре диализа. В отличие от содержащих кальций фосфатбиндеров (ацетат и карбонат кальция), прием Ренагеля не сопровождается повышением содержания кальция в крови, однако конкуренцию фосфатам за места связывания в молекуле Ренагеля могут составлять бикарбонат и короткоцепочечные жирные кислоты [6].

Следует иметь в виду, что некоторые препараты могут влиять на гипофосфатемические эффекты Ренагеля. Согласно А. Caripani и соавт. (2005) [7], повышение pH желудочного сока на фоне приема омепразола снижает способность Ренагеля корректировать гиперфосфатемию, хотя эти данные невелики и требуют дальнейшего изучения.

Многочисленными исследованиями, выполненными в последние 15 лет, показано, что лечение Ренагелем пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии наряду с фосфором снижает произведение $Ca \times P_i$ в сыворотке, активность щелочной фосфатазы, содержание паратгормона, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, С-реактивного белка, конечных продуктов гликирования. На фоне приема Ренагеля значимо реже, чем при использовании в качестве фосфатбиндеров ацетата и карбоната кальция, наблюдаются эпизоды гиперкальциемии [8–11]. Предполагается, что эти обусловленные Ренагелем изменения замедляют темпы кальцификации сосудов и в конечном итоге снижают риск общей и сердечно-сосудистой морбидности и летальности диализных больных, уменьшают частоту госпитализаций.

Особый интерес, учитывая исходные данные лечения диализом, представляют исследования о воздействии Ренагеля на кальцификацию коронарных сосудов. Еще в 2002 г. G. Chertow и соавт. [12] показали,

что лечение 57 диализных больных Ренагелем в дозе 800 мг/сут в течение 52 недель или кальция карбонатом оказывало одинаковый гипофосфатемический эффект (уровень фосфора в сыворотке 5,1 мг/дл), но индуцировало у получавших кальция карбонат более высокую концентрацию кальция в сыворотке (9,7 против 9,5 мг/дл) и частые эпизоды гиперкальциемии (16% против 5%), а также более глубокое подавление секреции паратгормона и увеличение содержания кальция в коронарных артериях. У больных, лечившихся Ренагелем, содержание кальция в коронарных сосудах не изменилось. Аналогичные результаты получены при сравнении Ренагеля с кальция ацетатом [13]. G. Block и соавт. (2005) [14], изучая влияние Ренагеля на коронарную кальцификацию, провели скрининг 148 вновь поступающих на гемодиализ больных, 75 из которых в течение 18 месяцев получали содержащие кальций фосфатбиндеры, а 73 – Ренагель. Содержание кальция в коронарных артериях определяли посредством электронно-пучковой томографии и оценивали по шкале Agatston. Конечный результат удалось оценить у 55 и 54 пациентов соответственно. К концу периода наблюдения показатели шкалы увеличились на 127 пунктов у первых и только на 11 пунктов у вторых. Полученные данные, по мнению авторов, свидетельствуют, что накопление кальция в коронарных артериях происходило в 11 раз медленнее на фоне приема Ренагеля, чем при применении содержащих кальций фосфатбиндеров. По данным M. Izumi и соавт. (2008), также замедляется кальцификация аорты [15].

Замедление кальцификации свойственно не только для диализных больных. Применение Ренагеля замедляло кальцификацию артерий и у больных с преддиализной ХПН. На фоне 2-летнего применения Ренагеля у больных 2-й стадией ХБП степень кальцификации сосудов сердца практически не изменилась, но существенно увеличилась у пациентов на низ-



кофосфатной диете и в меньшей степени – у получавших содержащие кальций фосфатбиндеры [16]. Замедление кальцификации коронарных сосудов рассматривается в качестве важнейшей терапевтической задачи, поскольку существует зависимость выживаемости диализных больных от выраженности кальцификации. Из 127 поступивших на гемодиализ пациентов 60 в течение 44 месяцев получали Ренагель и 67 – содержащий кальций фосфатбиндеры. За время наблюдения в первой группе умерли 11 и во второй – 23 человека. Основными предикторами летального исхода являлись степень исходной кальцификации, сахарный диабет и возраст. С учетом всех рисков Ренагель существенно улучшал выживаемость больных [17].

Замедление кальцификации коронарных сосудов на фоне приема Ренагеля связывают как с контролем гиперфосфатемии, так и с воздействием Ренагеля на липидный профиль [18]. При сравнимом уровне холестерина липопротеинов низкой плотности различий в скорости прогрессирования коронарной кальцификации в течение года лечения Ренагелем ($n = 100$) и кальция ацетатом ($n = 103$) у больных не выявлено.

Под влиянием Ренагеля снижается скорость пульсовой волны, что свидетельствует об уменьшении жесткости аорты [19]. Препарат, облегчая работу сердца, способствует снижению частоты госпитализаций, в том числе от сердечно-сосудистых осложнений. По данным А. Collins и соавт. (2000; 2001) [20, 21], у 152 больных на хроническом гемодиализе на фоне 17-месячного лечения Ренагелем в дозе 5,3 г/сут уменьшилось содержание в сыворотке общего холестерина (со 175 до 147 мг/дл), холестерина липопротеинов низкой плотности (с 107 до 75 мг/дл), триглицеридов (со 164 до 153 мг/дл), повысился уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (с 36 до 42 мг/дл). Риск госпитализации пациентов, получавших Ренагель, составил

46–54% от такового по сравнению с больными, лечившимися другими фосфатбиндерами.

Влияние Ренагеля на летальность больных с ХБП анализируется как в отдельных работах, так и в метаанализах. Согласно J. Frazao и T. Adrago (2008) [22], лечение Ренагелем в течение 1 года не сказывалось на метаболизме костной ткани и ее минерализации, но улучшало архитектуру трабекулярной кости и выживаемость диализных превалентных пациентов и больных старше 65 лет. В ретроспективном исследовании А. Bozzescki и соавт. (2007) [23] 608 диализных пациентов с целью контроля гиперфосфатемии в течение 2 лет лечились Ренагелем и 708 больных – содержащими кальций фосфатбиндерами. К концу периода наблюдения в первой группе умерли 24% больных и во второй – 30%. Следует, однако, отметить, что пациенты первой группы были моложе и в меньшей степени обременены сопутствующими заболеваниями (индекс Charlson). W. Suki и соавт. (2007) [24] в течение 20,3 месяца и 19,6 месяца наблюдали 2103 больных на гемодиализе, получавших Ренагель ($n = 1053$) или препараты кальция ($n = 1050$). Из наблюдения выбыли соответственно 502 и 533 пациента. Хотя выживаемость пациентов сильно зависела от возраста, Ренагель снижал летальность от всех причин у больных старше 65 лет. Летальность от сердечно-сосудистых осложнений в группах оставалась примерно одинаковой. В проспективном рандомизированном исследовании RIND (Renagel in New Dialysis) кальцификация коронарных артерий и летальность пациентов, получавших Ренагель, были ниже, чем у больных, принимавших кальциевые фосфатбиндеры [17].

В репрезентативном мультицентровом исследовании DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), в котором участвовало более 2000 больных, не установлено влияния Ренагеля в сравнении с кальциевыми фосфатбиндерами на общую и сердечно-сосудис-

тую летальность, морбидность, частоту госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями, но отмечено значительное снижение частоты госпитализаций по различным причинам и числа дней, проведенных в стационаре [25].

Не выявлено различий в действии Ренагеля и содержащих кальций фосфатбиндеров на общую и сердечно-сосудистую летальность и частоту костной патологии в метаанализах М. Tonelli, 2007 [26], и S. Navaneethan, 2009 [27], однако во многих других метаанализах удалось подтвердить положительное влияние Ренагеля на выживаемость.

На основании анализа 8 рандомизированных контролируемых исследований S. Jamal и соавт. (2009) [28] пришли к выводу, что применение Ренагеля замедляет кальцификацию коронарных сосудов, но не влияет заметно на общую и сердечно-сосудистую летальность. Уменьшение интенсивности кальцификации коронарных артерий и аорты и снижение летальности на фоне использования Ренагеля в сравнении с кальцийсодержащими фосфатбиндерами установлено в метаанализе, выполненном М. Mason и B. Shepler (2010) [29, 30].

Лечение коморбидной патологии ХБП-МКН нельзя представить без фосфатбиндеров. Ряд исследований продемонстрировал увеличение сердечно-сосудистых рисков у больных, получающих содержащий кальций препараты, хотя этот вопрос требует дальнейшего изучения, и особенно влияние их на сердечно-сосудистую и общую смертность. Однако уже сейчас можно считать оправданным выявление пациентов из группы риска развития гиперкальциемии, у которых применение фосфатбиндеров, не содержащих кальций, имеет определенные преимущества, что отражено как в международных (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), так и в национальных рекомендациях по ХБП-МКН. ☺



35. Ando M., Iwata A., Ozeki Y. et al. Circulated platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 5. P. 1757–1763.
36. Reich L.M., Folsom A.R., Key N.S. et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk for venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 9. P. 1909–1913.
37. 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. Vol. 355. № 20. P. 2085–2098.
38. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowther M.A. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. № 9. P. 673–684.
39. Falga C., Capdevila J.A., Soler S. et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98. № 4. P. 771–776.
40. Santopino J.J., Fox K.A., Goldberg R.J. et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: finding from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart.* 2003. Vol. 89. № 9. P. 1003–1008.
41. Thorevska N., Amoateng-Adjepong Y., Sabahi R. et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin // *Chest.* 2004. Vol. 125. № 3. P. 856–863.
42. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial // *Circulation.* 1999. Vol. 100. № 15. P. 1593–1601.
43. Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. № 21. P. 2285–2293.
44. Collet J.P., Montalescot G., Fine E. et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. № 1. P. 8–14.
45. Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss Med. Wkly.* 2009. Vol. 139. № 31–32. P. 438–452.
46. Collet J.P., Montalescot G., Choussat R. et al. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure // *Int. J. Cardiol.* 2001. Vol. 80. № 1. P. 81–82.
47. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans // *Hemostasis.* 1996. Vol. 26. Suppl. 2. P. 24–38.
48. Samama M.M., Gerotziafas G.T. Comparative pharmacokinetics of LMWHs // *Semin. Thromb. Hemost.* 2000. Vol. 26. Suppl. 1. P. 31–38.
49. Tincani E., Mannucci C., Casolari B. et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study // *Haematologica.* 2006. Vol. 91. № 7. P. 976–979.
50. Stöbe J., Siegemund A., Achenbach H. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of dalteparin in patients with renal insufficiency // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 44. № 10. P. 455–465.
51. Cook D., Douketis J., Meade M. et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors // *Crit. Care.* 2008. Vol. 12. № 2. P. R32.
52. Douketis J., Cook D., Meade M. et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 16. P. 1805–1812.
53. Schmid P., Brodmann D., Fischer A.G., Wuillemin W.A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. № 4. P. 552–558.
54. Rabbat C.G., Cook D., Crowther M.A. et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency // *J. Crit. Care.* 2005. Vol. 20. № 4. P. 357–363.
55. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 381S–453S.
56. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 257S–298S.
57. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 11. P. 793–800.
58. Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A. Prevalence of impaired renal function in medical inpatients // *Swiss Med. Wkly.* 2007. Vol. 137. № 35–36. P. 514–516.
59. Cook L.M., Kahn S.R., Goodwin J., Kovacs M.J. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. № 5. P. 937–941.
60. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *JAMA.* 2005. Vol. 294. № 24. P. 3108–3116.
61. La Pointe N.M., Chen A.Y., Alexander K.P. et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 14. P. 1539–1544.
62. Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B. et al. Parenteral anticoagulants: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 141S–159S.
63. Fareed J., Leong W.L., Hoppensteadt D.A. et al. Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations // *Semin. Thromb. Hemost.* 2004. Vol. 30. № 6. P. 703–713.

В.М. ЕРМОЛЕНКО, Н.Н. ФИЛАТОВА
Ренагель (севеламер): влияние на коронарную кальцификацию у больных с хронической болезнью почек

1. 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. Vol. 342. № 20. P. 1478–1483.
2. London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1731–1740.
3. Covic A., Kothawala P., Bernal M. et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 5. P. 1506–1523.



4. London G.M., Marty C., Marchais S.J. et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 7. P. 1943–1951.
5. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A. et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 2. P. 397–404.
6. Wrong O., Harland C. Sevelamer and other anion-exchange resins in the prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure // *Nephron. Physiol.* 2007. Vol. 107. № 1. P. 17–33.
7. Capitanini A., Lupi A., Osteri F. et al. Gastric pH, sevelamer hydrochloride and omeprazole // *Clin. Nephrol.* 2005. Vol. 64. № 4. P. 320–322.
8. Slatopolsky E.A., Burke S.K., Dillon M.A. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55. № 1. P. 299–307.
9. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M.A. et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. № 4. P. 694–701.
10. Zhang Q., Li M., Lu Y. et al. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. № 4. P. 259–267.
11. 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. Vol. 57. № 3. P. 422–431.
12. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 1. P. 245–252.
13. Chertow G.M., Raggi P., McCarthy J.T. et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* 2003. Vol. 23. № 5. P. 307–314.
14. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 4. P. 1815–1824.
15. Izumi M., Morita S., Nishian Y. et al. Switching from calcium carbonate to sevelamer hydrochloride has suppressive effects on the progression of aortic calcification in hemodialysis patients: assessment using plain chest X-ray films // *Ren. Fail.* 2008. Vol. 30. № 10. P. 952–958.
16. Russo D., Miranda I., Ruocco C. et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. № 10. P. 1255–1261.
17. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
18. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R. et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 952–965.
19. Othmane Tel H., Bakonyi G., Egresits J. et al. Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: a prospective observational study // *Hemodial. Int.* 2007. Vol. 11. Suppl. 3. P. S13–21.
20. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F.W. et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients // *Clin. Nephrol.* 2000. Vol. 54. № 4. P. 334–341.
21. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F.W. et al. Vergleich der Hospitalisierungshäufigkeit von mit Renagel oder anderen Phosphatbindern behandelten Patienten // *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 2001. Vol. 30. Suppl. 1. P. S36.
22. Frazão J.M., Adragão T. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in dialysis patients: effects on vascular calcification, bone and a close look into the survival data // *Kidney Int. Suppl.* 2008. Vol. 111. P. S38–43.
23. Borzecki A.M., Lee A., Wang S.W. et al. Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2007. Vol. 32. № 6. P. 617–624.
24. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. № 9. P. 1130–1137.
25. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 3. P. 445–454.
26. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. № 10. P. 2856–2866.
27. Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. № 4. P. 619–637.
28. Jamal S.A., Fitchett D., Lok C.E. et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 10. P. 3168–3174.
29. Mason M.A., Shepler B.M. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis // *Pharmacotherapy.* 2010. Vol. 30. № 7. P. 741–748.
30. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure // *Hippokratia.* 2011. Vol. 15. Suppl. 1. P. 22–26.

**В.В. БОРИСОВ, М.С. НОВИКОВА, Е.М. ШИЛОВ,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Ю.А. ТИШОВА**

Возможные подходы к терапии хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом

1. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 5. P. 1050–1065.
2. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J. et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial // *Ann. Int. Med.* 2001. Vol. 134. № 8. P. 629–636.
3. Shulman N.B., Ford C.E., Hall W.D. et al. Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension on renal function: HDFP results // *Hypertension.* 1989. Vol. 13. № 1. P. 180–193.
4. Palaniappan L., Carnethon M., Fortmann S.P. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16. № 11. Pt. 1. P. 952–958.
5. Tomaszewski M., Charchar F.J., Maric C. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 8. P. 816–821.