

Севеламер: многовекторность действия и доказанные эффекты

Н.А. Михайлова, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, natmikhailova@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

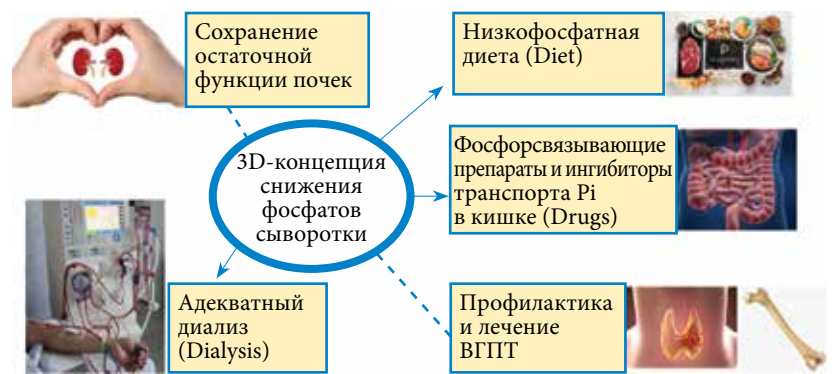
Гиперфосфатемия (уровень фосфора сыворотки $> 1,49$ ммоль/л), по некоторым данным, регистрируется у 5% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) уже на второй стадии, достигает 15–20% к четвертой стадии и 50–75% у пациентов на пятой стадии заболевания [1, 2]. Согласно фосфат-центрической парадигме, 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 целом, 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-изопропанов, 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, тощачковой 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., Wonghakaen 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