

## Трудности коррекции гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Место не содержащих кальций фосфорсвязывающих препаратов

Ю.С. МИЛОВАНОВ, В.В. ФОМИН, Л.Ю. МИЛОВАНОВА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

В обзоре рассматриваются современные представления о механизмах развития гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Представлены показания к использованию для коррекции гиперфосфатемии фосфорсвязывающих препаратов разных классов.

*Ключевые слова:* хроническая почечная недостаточность, гиперфосфатемия, 23-й фактор роста фибробластов, Клото (Klotho), фосфорсвязывающие препараты.

## Difficulties in correcting hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure. A place of noncalcium-containing phosphate-binding drugs

YU.S. MILOVANOV, V.V. FOMIN, L.YU. MILOVANOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review considers the current views of the mechanisms of hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure. It shows indications for the use of different classes of phosphate-binding drugs to correct hyperphosphatemia.

*Keywords:* chronic renal failure, hyperphosphatemia, fibroblast growth factor 23, Klotho, phosphate-binding drugs.

АГ — артериальная гипертония

ГД — гемодиализ

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КА — коронарные артерии

МБД — малобелковая диета

МКН — минеральные и костные нарушения

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

ПАПД — постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

ПТГ — паратиреоидный гормон

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТИМ — толщина комплекса интима—медиа

ФСП — фосфатсвязывающие препараты

ХПН — хроническая почечная недостаточность

ЭЛКТ — электронно-лучевая компьютерная томография

FGF-23 — 23-й фактор роста фибробластов

NaPi-2a — зависимые от натрия котранспортеры фосфата Па типа

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) широко распространена в популяции (10–15% населения) и связана с утратой трудоспособности, смертностью вследствие развития терминальной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск развития которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [1, 2].

Помимо традиционных факторов риска, таких как артериальная гипертония (АГ), курение, сахарный диабет и др., важную роль в развитии ССО у пациентов с ХПН играют дополнительные факторы риска, в частности минеральные и костные нарушения (МКН), которые в терминальной стадии встречаются практически у всех больных. В соответствии с рекомендациями KDIGO [2] МКН-ХПН нарушения минерального и костного метаболизма, возникают вследствие прогрессирующего снижения функции почек. Эти нарушения характеризуются сдвигами в обмене кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, скорости обмена и минерализации костной ткани, что приводит к развитию распространенной кальцификации коронарных и других артерий, вызывающей повышение сердечно-сосудистой и общей смертности [3]. Ключевую роль в развитии МКН-ХПН играет гиперфосфатемия [4–6]. В развитии гиперфосфатемии

при ХПН наряду со снижением экскреции фосфора вносит вклад ремоделирование костной ткани. При всем многообразии вариантов ремоделирования кости у пациентов с ХПН их объединяют общие изменения — резорбция кости, избыточная по отношению к костеобразованию. В эксперименте установлено, что в условиях гиперфосфатемии функция скелета как резервуара фосфора блокируется, а новым местом его депонирования становятся мягкие ткани и сосуды [6]. В многочисленных исследованиях установлена связь между повышением в сыворотке крови уровня фосфора и смертностью больных ХБП [6]. Например, в исследовании G. Block и соавт. [7] у 40 538 американцев, находящихся на лечении гемодиализом, выявлена U-образная связь между исходным уровнем фосфора в сыворотке крови и риском смерти от любых причин. Увеличение уровня фосфора в сыворотке крови на 1 мг/дл сопровождалось повышением риска смерти от любых и сердечно-сосудистых причин соответственно на 4 и 9% [8]. В Национальных рекомендациях по МКН при ХБП (2010) указывается на необходимость нормализации уровней фосфора в сыворотке крови у больных ХПН, в том числе получающих лечение диализом [9]. С этой целью применяют так называемые фосфатсвязывающие препараты (ФСП), содержащие и не содержащие

кальций, которые обладают сопоставимой эффективностью в лечении гиперфосфатемии, но могут различаться по влиянию на уровень кальция в сыворотке крови и развитие кальцификации сосудов и соответственно ССО.

Обмен фосфора и кальция в организме в основном регулируется ПТГ, который увеличивает выведение фосфора с мочой, и активным метаболитом витамина D — 1,25-дигидроксивитаминном D<sub>3</sub> (кальцитриолом), активирующим рецепторы витамина D и усиливающим всасывание кальция и фосфора в кишечнике [10]. В последние годы идентифицированы другие факторы (фосфатонины), которые также контролируют экскрецию фосфора почками [11]. Одним из таких гормонов является 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23), продуцирующийся остеоцитами. Белок FGF-23 осуществляет свои эффекты путем взаимодействия со специфическими рецепторами FGFR, продуцируемыми в различных органах и тканях, однако фосфатурический эффект FGF-23 зависит от продукции почками трансмембранной формы белка Klotho, без которого невозможно взаимодействие FGF-23 с рецептором [12, 13]. Образовавшийся комплекс FGF-23/ KlothoR вызывает фосфатурию путем подавления зависимых от натрия котранспортеров фосфата IIa типа (NaPi-2a), экспрессируемых на щеточной каемке мембраны клеток проксимальных почечных канальцев. Установлено, что снижение экспрессии белка Klotho в почках происходит пропорционально падению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), достигая 5% от нормального уровня у больных, получающих лечение диализом.

Повышение в сыворотке концентрации FGF-23 независимо от АГ вызывает гипертрофию левого желудочка, которая является самостоятельным маркером риска развития ССО [13].

Получены данные, что циркулирующая форма белка Klotho регулирует транспорт фосфора в проксимальных канальцах почек также с помощью дегликозилирования котранспортеров NaPi-2a [14]. В результате сокращения численности и активности NaPi-2a развивается фосфатурия, независимо от FGF-23.

Уже на ранних стадиях ХБП происходит задержка фосфора вследствие постепенного снижения его клиренса почками [5, 13]. Развитию гиперфосфатемии препятствует увеличение секреции FGF-23 и ПТГ, которые подавляют реабсорбцию фосфора в почках и его всасывание в кишечнике (вследствие уменьшения образования кальцитриола). Если в норме FGF-23 снижает секрецию ПТГ, то при нарушении функции почек развивается резистентность к его действию вследствие снижения экспрессии белка Klotho в почках и околощитовидных железах. По мере прогрессирующего снижения массы функционирующих клубочков эти гомеостатические механизмы уже не позволяют поддерживать нормальный уровень фосфора в сыворотке крови, что приводит к развитию гиперфосфатемии несмотря на высокие уровни ПТГ и FGF-23.

Гиперфосфатемия — частое осложнение у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. По данным международного исследования, проводившегося в 2005 г. в репрезентативных выборках диализных пациентов в 7 странах (Франции, Германии, Италии, Японии, Испании, Великобритании и США), распространенность гиперфосфатемии существенно не отличалась и составила 49,4% в странах Европы и 53,6% в Японии, хотя большинство пациентов получали ФСП [2].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена при прогрессировании ХПН приводит к развитию почечной остеоидистрофии, которая характеризуется повышенной резорбцией, нарушением образования и минерализации костной ткани. Почечная остеоидистрофия проявляется переломами, болями в костях, деформацией костей и задержкой роста у детей.

К характерным проявлениям МКН-ХПН относят также эктопическую кальцификацию — отложение фосфата кальция в артериях, клапанном аппарате сердца, миокарде и мягких тканях, которое ускоряется по мере снижения массы действующих нефронов и встречается у пациентов с ХПН значительно чаще, чем в общей популяции. Первоначально считали, что кальцификация представляет собой пассивную преципитацию фосфата кальция при увеличении концентрации ионов кальция и фосфора в сыворотке. Однако позднее установили, что кальцификация сосудов — это активный процесс, в основе которого лежит трансформация гладких мышечных клеток в клетки, подобные остеобластам, которая происходит в результате взаимодействия различных факторов, включая гиперфосфатемию, уремические токсины и реактивные кислородные радикалы, а также снижение экспрессии ингибирующих белков, таких как матриксный белок Gla и фетuin A [13]. Повышение уровней фосфатов и Ca×P в сыворотке крови у больных с терминальной стадией почечной недостаточности тесно ассоциировались с выраженностью кальцификации артерий, а инкубация гладких мышечных клеток с раствором фосфора вызывала их дифференцировку в клетки, подобные остеобластам. Определенный вклад в развитие уремической артериопатии вносит нарушение защитного эффекта FGF-23 в отношении сосудов, которое частично связано со снижением экспрессии белка Klotho.

Кальцификация сосудов может происходить в области как внутренней, так и средней (мышечной) оболочки артерий. В первом случае она способствует ускоренному развитию атеросклеротического процесса, который лежит в основе развития стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта. Во втором случае кальцификация повышает ригидность стенок артерий, вызывает увеличение скорости пульсовой волны и пульсового давления и в конечном итоге приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности, а также способствует развитию коронарной недостаточности [9]. Более редкой, но тяжелой формой кальцификации мышечной стенки мелких артерий является кальцификация, или кальцифицирующая уремическая артериопатия, которая характеризуется развитием болезненных ишемических язв кожи и бактериальных суперинфекций. Кальцификация сосудов часто сопровождается кальцификацией клапанов сердца [13].

Самыми надежными методами диагностики кальцификации артерий считают электронно-лучевую компьютерную томографию (ЭЛКТ) и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ). Тяжесть кальцификации коронарных артерий (КА) определяют по шкале Агатсона с учетом плотности и площади отложения кальция. На основании этих показателей рассчитывают индекс кальцификации, или кальциевый счет, как произведение плотности и площади депозитов кальция с помощью специального программного обеспечения [13]. Недостаток компьютерной томографии — высокая стоимость метода, которая препятствует его широкому применению с целью скрининга. К альтернативным методам относят измерение пульсового давления и скорости пульсовой волны, толщины комплекса интима—медиа (ТИМ) сонных артерий, рентгенографию брюшной аорты в боковой проекции, эхокардиографию (кальциноз клапанов). В одном исследовании корреляция между пульсовым давлением и индексом кальцификации КА отсутствовала, в то время как кальцификация брюшной аорты и клапанов сердца, которую оценивали с помощью обычной рентгенографии и эхокардиографии, соответственно, тесно коррелировала с результатами ЭЛКТ КА [13]. Маркером кальцификации артерий может служить также скорость пульсовой волны, однако для ее измерения требуется специальное оборудование. В то же время ТИМ оказалась малоинформативным показателем. В рекомен-

#### Сведения об авторах:

*Фомин Виктор Викторович* — д.м.н., проф., проректор по лечебной работе, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

*Милованова Людмила Юрьевна* — к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

#### Контактная информация:

*Милованов Юрий Сергеевич* — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отд. НИЦ, проф. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования; e-mail: yuriy.milovanov@mail.ru

дациях KDIGO [2] указано, что у больных с ХПН для диагностики кальцификации сосудов вместо компьютерной томографии высокого разрешения могут быть использованы рентгенография брюшной полости в боковой проекции и эхокардиография. В тех же рекомендациях проанализированы результаты 25 исследований, в которых изучалась частота кальцификации сосудов и клапанов сердца более чем у 4 тыс. пациентов с различными стадиями ХБП (у большинства диализная стадия ХПН). У взрослых пациентов, получавших лечение диализом, частота кальцификации КА составила 51–93%, а частота кальцификации клапанов сердца — 20–47%. В 8 исследованиях изучалось естественное течение кальцификации сосудов в течение 1–3 лет. В целом показано, что кальцификация обычно прогрессирует и является независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. Соответственно, риск развития ССО у больных ХПН, у которых определяется кальцификация сосудов и/или клапанов, следует считать очень высоким [2, 13]. Скрининг кальцификации сосудов обоснован у пациентов со стойкой гиперфосфатемией, при которой требуется назначение ФСП у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации почки, и во всех других случаях, когда информация о наличии кальцификации или ее выраженности может иметь значение для выбора дальнейшей тактики ведения больного [13].

**Методы лечения больных при гиперфосфатемии.** Основной стратегией профилактики МКН-ХПН должна быть диета с низким содержанием фосфора, а при ее недостаточности — применение ФСП. Ограничение потребления фосфора следует начинать на самых ранних стадиях ХБП — еще когда СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с учетом в том числе их влияния на уровень FGF-23 [2, 13].

Малобелковая диета (МБД), рекомендуемая на додиализных стадиях ХБП, уменьшает и потребление фосфора. Если обычная диета (1,0–1,1 г/кг белка в сутки) содержит 15–20 мг фосфора/кг/сут, то МБД — 5–10 мг/кг фосфора в сутки.

Результаты последних исследований свидетельствуют, что у больных с ХПН и гиперфосфатемией (фосфор в сыворотке  $\geq 6,5$  мг/дл) риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, более высокий, чем при уровне фосфора менее 6,5 мг/дл [5, 13]. Поскольку концентрация FGF-23 (более раннего, чем ПТГ, маркера МКН) повышается до появления гиперфосфатемии, то профилактическое снижение содержания фосфора в рационе и применение ФСП уже с ранних стадий ХПН при поддержании уровня фосфора в сыворотке крови менее 6,5 мг/дл становится важной терапевтической задачей у пациентов. Эти меры могут способствовать профилактике вторичного гиперпаратиреоза и ССО у больных с ХПН.

Согласно рекомендациям KDIGO (2009) потребление фосфора следует ограничить до 800–1000 мг/сут (с коррекцией на пищевую потребность в белке), если уровень фосфора в сыворотке крови выше 4,6 мг/дл (1,49 ммоль/л) на додиализных стадиях ХПН и выше 5,5 мг/дл (1,78 ммоль/л) у диализных больных или содержание ПТГ в плазме превышает целевое для соответствующей стадии ХПН [2].

Национальным руководством по МКН-ХБП KDIGO (2009) признано важным, чтобы число пациентов с уровнем фосфора менее 5,9 мг/дл (менее 1,9 ммоль/л) в диализном центре составляло не менее 70%. Согласно рекомендациям KDIGO (2009) у больных, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом, потребление белка в сутки должно составлять 1,0–1,2 г/кг массы тела. Такая диета содержит примерно 32 ммоль (1000–1300 мг) фосфора. Выбору продуктов питания с меньшим содержанием фосфора следует уделять первостепенное внимание. Гемодиализ (ГД) и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) вызывают снижение уровня фосфора в сыворотке крови, однако он вновь быстро увеличивается после диализа (через 4 ч) вследствие перераспределения фосфора из внеклеточного пространства. Более того, с помощью ГД и ПАПД можно удалить до 20 ммоль (750–800 мг) фосфора при каждом сеансе. Такой же эффект достигается и при ПАПД. С учетом периодичности лечения диализом стойкое снижение уровня фосфора только с помощью этих методов невозможно, поэтому для адекватного контроля концентрации фосфора необходим прием ФСП [9].

ФСП подразделяются на 4 группы: содержащие кальций, содержащие металлы, не содержащие кальций и металлы и комбинированные (табл. 1).

В России для коррекции гиперфосфатемии наиболее часто используют кальция карбонат, кальция ацетат и комбинированный препарат — кальция ацетат + магния гидрокарбонат (Osva Ren, «Фрезениус ГмбХ», Германия).

Способность связывать фосфор у кальция ацетата в 2 раза выше, чем у кальция карбоната. Однако длительный прием ФСП на основе солей кальция может вызывать гиперкальциемию, причем она при приеме кальция карбоната возникает в 3,5 раза чаще, чем при использовании кальция ацетата. При этом суммарная доза элементарного кальция, используемого для связывания фосфора, поступающего с пищей, не должна превышать 1,5 г/сут, поскольку более высокая суточная доза принимаемого внутрь кальция способна вызвать гиперкальциемию. В этой связи перспективно применение препарата Osva Ren, в котором в дополнение к кальцию ацетату в дозе 435 мг включен магния гидрокарбонат 235 мг. Поскольку оба вещества, и кальция ацетат и магния гидрокарбонат совместно с фосфатами пищи образуют плохо растворимые кальциевые и магниевые соли, выводимые через кишечник, то их совместный фосфатсвязывающий эффект существенно превосходит эффект препаратов на основе только кальция или магния. При применении Osva Ren значительно реже, чем при терапии карбонатом кальция, отмечались гиперкальциемические эпизоды. Ряд исследователей отмечают кардиопротективный эффект магния, используемого в составе ФСП Osva Ren [15].

Наиболее частыми побочными эффектами применения ФСП Osva Ren были гипермагниемия и диарея [16]. Поэтому при его назначении следует снижать содержания магния в диализирующем растворе.

По мнению членов рабочей группы KDIGO (2009), ФСП содержащие кальций, являются препаратами первого ряда при лечении пациентов с гиперфосфатемией и низким уровнем кальция в сыворотке крови, которые находятся на лечении регулярным ГД. Комбинированный препарат Osva Ren, возможно, более эффективен по снижению гиперфосфатемии и значительно реже вызывает гиперкальциемию, чем другие содержащие кальций ФСП. Тем не менее последнее предпочтительнее из-за большего опыта их использования [2]. ФСП на основе кальция не рекомендуются у диализных больных с гиперкальциемией (корректированный общий кальций в сыворотке выше 10,2 мг/дл, или 2,54 ммоль/л) и в тех случаях, когда уровень ПТГ в плазме ниже 130 пг/мл (14,4 пмоль/л) при двух последовательных измерениях. У таких больных следует отдавать предпочтение ФСП, не содержащим кальций [2, 13].

Выраженная токсичность ограничивает применение также содержащих алюминий препаратов для связывания фосфора в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Допускают лишь кратковременную терапию при неэффективности других средств контроля гиперфосфатемии [2, 13].

В целях связывания в ЖКТ фосфора также используют лантана карбонат (фосренол). Препарат выпускается в таблетках по 250 и 500 мг. Начальная доза 250 мг ежедневно во время еды или сразу после нее. Продолжительность лечения — до нормализации уровня фосфора (1,13–1,78 ммоль/л; 3,5–5,5 мг/дл). Максимальная доза препарата 3750 мг/сут (на короткий период времени 5–7 дней). Однако лантана карбонат частично всасывается в кровотоки и может аккумулироваться в печени, легких, а также в костной ткани и вызывать снижение костеобразования [13].

В настоящее время в клинической практике для связывания в ЖКТ фосфора, поступающего с пищей, все более широкое применение находит севеламера гидрохлорид (ренагель) — синтетический препарат, не содержащий ни кальция, ни металлы. Препарат связывает фосфор непосредственно в кишечнике и не абсорбируется. В связи с отсутствием кальциемического эффекта отмечаются безопасность комбинации севеламера гидрохлорида с активными аналогами витамина D, а также его эффективность при кальцификации сосудов и мягких тканей. Показанием к назначению севеламера гидрохлорида считают повышение уровня фосфора в сыворотке крови и скорректированного общего каль-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика ФСП, рекомендуемых для коррекции гиперфосфатемии у больных с ХПН**

Препарат	Состав	Недостатки	Преимущества
Phosex PhosLo 667 мг	Кальция ацетат	Гиперкальциемия, запор, диарея	Низкая стоимость
Нефродин (Nephroдин)	Кальция ацетат	Те же	Низкая стоимость
Кальция карбонат	Кальция карбонат	Те же, что и у ацетата	Низкая стоимость
Osva Ren 435 мг/235 мг	Кальция ацетат + магния карбонат	Гиперкальциемия, запор, диарея, гипермагниемия	Реже кальцификация, чем у ацетата и карбоната кальция, эффективен на ПАПД
Renagel, 800 мг	Севеламера гидрохлорид	Нарушение пищеварения, ацидоз при приеме препарата в диализном периоде, высокая стоимость	Реже кальцификация, чем у ацетата и карбоната кальция
Селамерекс, 800 мг	Севеламера карбонат	Осложнения не зарегистрированы	Те же, что и у Renagel, но не вызывает ацидоз в диализном периоде
Фосренол, 250, 500 мг	Лактана карбонат	Диарея, кумулятивный эффект лактана. Высокая стоимость	Высокая эффективность при приеме 1 таблетки (250 мг)/сут

**Таблица 2. Начальная доза препарата селамерекс в зависимости от исходного уровня фосфора в сыворотке крови у больных с ХПН**

Содержание фосфора в сыворотке крови у больных с ХПН и гиперфосфатемией	Начальная доза селамекса
1,76—2,42 ммоль/л (5,5—7,5 мг/мл)	800 мг 3 раз в день, внутрь во время еды
>2,2 ммоль/л (>7,5 мг/мл)	1600 мг 3 раза в день, внутрь во время еды

*Примечание.* Больным с ХПН, принимавшим ФСП на основе кальция, селамерекс назначают в эквивалентных дозах в пересчете на 1 мг кальция.

ция (соответственно выше 5,5 и 10,2 мг/дл, при снижении ПТГ менее 130 пг/мл) и развитие метастатической кальцификации. При длительном применении севеламера гидрохлорида возможны снижение диуретического эффекта фуросемида, развитие гипохлоремического ацидоза, связанного с потерей бикарбоната [13].

При метаанализе 5 клинических исследований (включивших 2429 пациентов (2103 из них — из исследования DCOR) продемонстрировано снижение риска смерти, среди больных, принимающих севеламер гидрохлорид по сравнению с ФСП, содержащими кальций [17].

В 52-недельном рандомизированном открытом исследовании Treat-to-Goal [18] оценивали влияние севеламера гидрохлорида и солей кальция (ацетата в США, карбоната в Европе) на прогрессирование кальцификации артерий у 200 пациентов, получавших лечение регулярным ГД. Во время исследования уровень кальция, фосфора и ПТГ в сыворотке крови поддерживали в пределах целевых значений. Индекс кальцификации КА и аорты рассчитывали с помощью ЭЛКТ. Уровни в сыворотке крови в конце исследования при лечении севеламера гидрохлорида и солями кальция были сопоставимыми. В то же время при применении солей кальция выше концентрация кальция в сыворотке крови ( $p=0,002$ ), чаще встречалась гиперкальциемия (соответственно 16 и 5%;  $p=004$ ) и было больше число пациентов с концентрацией ПТГ ниже целевой (57 и 30%;  $p=0,001$ ). Через 52 нед медиана кальциевого индекса значительно увеличилась в группе пациентов, получавших соли кальция, и не изменялась в группе севеламера гидрохлорида (КА: соответственно 36,6 и 0;  $p=0,03$ ; аорта: 75,1 и 0;  $p=0,01$ ). Медиана изменений кальциевого индекса в КА и аорте пациентов с исходным его значением  $\geq 30$  при лечении препаратами кальция также достоверно превышала таковую при применении севеламера гидрохлорида.

Недавно опубликованы результаты 2-летнего рандомизированного клинического исследования INDEPENDENT, которое включало 212 пациентов с диализными стадиями ХПН, получавших севеламера гидрохлорид или карбонат кальция для коррекции гиперфосфатемии [19] (см. рисунок).

Среди пациентов, принимавших севеламера гидрохлорид, отмечено снижение общей смертности по сравнению с пациентами, получавшими карбонат кальция. По мнению авторов исследова-

ния, благоприятный эффект севеламера гидрохлорида объясняется, в том числе его плеiotропными эффектами (снижение концентрации С-реактивного белка, холестерина общего и липопротеидов низкой плотности). Использование севеламера гидрохлорида сопряжено также с уменьшением выраженности других метаболических расстройств, сопутствующих ХПН, в частности гиперурикемии, а также снижением уровня фетуина А в плазме крови [20].

Получены результаты клинических исследований, указывающие на положительное влияние севеламера гидрохлорида на структуру костной ткани у пациентов с ХБП различных стадий [21].

Вызывает интерес опубликованные недавно результаты изучения влияния севеламера гидрохлорида на уменьшение концентрации FGF-23 в сыворотке крови у пациентов с ХБП III—IV стадии [22]. В исследовании были включены 40 пациентов, рандомизированные в 2 группы: 19 пациентов 1-й группы получали кальция ацетат, 21 пациент 2-й группы — севеламера гидрохлорид. Исходно у пациентов отмечены гиперфосфатурия, повышенные уровни фосфора и кальция в сыворотке крови. В течение 6-недельного наблюдения оба препарата поддерживали нормальными концентрацию фосфора и уровень ПТГ в крови. У пациентов, принимавших севеламера гидрохлорид, выявлено достоверное снижение гиперфосфатурии и уровня FGF-23 по сравнению с пациентами, получавшими ацетат кальция. По мнению авторов исследования, севеламера гидрохлорид позволяет более эффективно, чем ацетат кальция, контролировать концентрацию фосфора в сыворотке крови у пациентов с ХПН, поэтому при применении севеламера гидрохлорида отмечается более эффективное снижение уровня FGF-23 и обусловливаемой им гиперфосфатурии. В то же время авторы не исключают самостоятельное влияние севеламера гидрохлорида на уровень FGF-23 в сыворотке крови. Поскольку длительное стойкое повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови имеет неблагоприятные последствия для организма независимо от концентрации фосфора, применение севеламера гидрохлорида пациентами с ХПН на ранних ее стадиях (до развития гиперфосфатемии) патогенетически необходимо. Такую же высокую эффективность в коррекции гиперфосфатемии отмечают и при использовании другого синтетического препарата — севеламера карбоната (ренвела, Нидерланды).

В отличие от селамера гидрохлорида селамера карбонат не вызывает ацидоз при приеме его в додиализном периоде.

В последние годы в клинической практике широко используется ФСП селамеркс — селамера карбонат, произведенный в России (препарат включен в список льготных жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для лечения гиперфосфатемии у диализных больных).

В 90-дневном рандомизированном открытом исследовании, проведенном в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова, оценивали влияние селамера гидрохлорида (ренагель, «Джензайм Лимитед», Ирландия) и селамера карбоната (селамеркс, ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия) на коррекцию гиперфосфатемии у 60 пациентов, получавших лечение регулярным ГД. Согласно критериям оценки в исследовании число пациентов с уровнем фосфора в сыворотке крови 1,76 ммоль/л и менее в диализном центре должно было составлять не менее 31%. В группе пациентов, получавших ренагель к концу периода наблюдения удалось достичь и поддерживать целевой уровень фосфора в сыворотке крови у 14 (46,7%) пациентов, а в группе больных, получавших селамеркс, — у 13 (43,3%), что свидетельствует о сопоставимой эффективности препаратов. Уровень фосфора в сыворотке крови в процессе лечения снизился в группе ренагеля на 0,35 ммоль/л, в группе селамеркса — на 0,34 ммоль/л; в обеих группах по сравнению с исходными значениями различия были статистически значимыми. Оба препарата оказались эффективными в отношении снижения в сыворотке крови уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. При этом не отмечено влияния обоих препаратов на содержание в сыворотке крови бикарбоната. В обеих группах уровень общего кальция в сыворотке крови по сравнению с исходным периодом практически не изменялся, гемодинамические показатели (систолическое и диастолическое артериальное давление) оставались стабильными. Нежелательных явлений в процессе лечения в обеих группах не выявляли.

Рекомендуемый разработчиками способ применения и дозы селамеркса приведены в **табл. 2**.

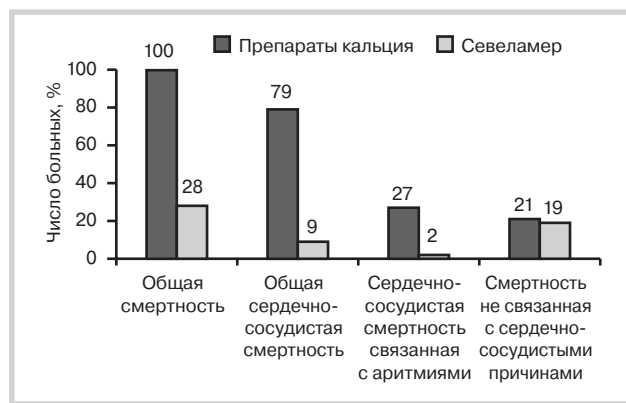
Дозу селамеркса следует подбирать индивидуально от 800 до 4000 мг, максимальная суточная доза 7000 мг. Концентрацию уровня фосфора в сыворотке крови рекомендуют контролировать каждые 2—3 нед до достижения целевого уровня, затем 1 раз в 1,5 мес.

В недавнем 6-месячном открытом перекрестном исследовании показано, что применение витамина PP в дозе 720 мг/сут обеспечивал такой же контроль гиперфосфатемии у диализных больных, как и применение селамера в дозе 3200 мг/сут [23]. Ежедневный прием витамина PP эффективно уменьшал уровень фосфатов в крови за счет ингибции транспорта фосфатов в кишечнике.

В последние годы закончены клинические испытания ряда новых ФСП, главным действующим веществом которых являются различные соли железа и разрешено их применение в диализных центрах.

В США широко применяется ФСП велфоро (velphoro) на основе полинуклеарного гидроксида железа, сахаразы и крахмала. Каждая жевательная таблетка содержит 500 мг нерастворимого элементарного железа. Эффективность и хорошая переносимость препарата подтверждены результатами клинических исследований III фазы, в которых приняли участие более 1 тыс. пациентов. Преимуществом препарата в сравнении с другими ФСП является меньшее количество назначаемых таблеток в день: рекомендуемая начальная доза велфоро составляет 3 таблетки в день, тогда как ежедневная норма стандартных ФСП может достигать 8 таблеток в день.

Перспективно применение в качестве ФСП цитрата железа (Zerenex-ferric citrate). Данные, полученные в 52-недельном многоцентровом, рандомизированном исследовании у 441 диализных больных (ГД или ПАПД) с гиперфосфатемией и анемией,



**Снижение общей смертности у пациентов с ХПН, принимавших для коррекции гиперфосфатемии селамера гидрохлорид кальция, по сравнению с пациентами, получавшими карбонат кальция.**

свидетельствуют, что его эффективность связывать в ЖКТ фосфор не уступает селамера карбонату (ренвела). Кроме того, применение препарата zerenex внутрь в начальной дозе 3,4 г/сут с постепенным повышением ее до 12 г/сут сопровождалось увеличением коэффициента насыщения железом трансферрина, запаса феррина в организме, а также интервалов между внутривенно вводимым железом и эпоэтином для достижения целевого уровня гемоглобина. Эффективность связывать в ЖКТ фосфор у Zerenex-ferric citrate не уступает солям кальция.

## Заключение

Одной из причин повышенной общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с ХПН являются МКН, которые встречаются практически у всех пациентов, получающих лечение диализом и сопровождаются развитием и прогрессированием кальцификации сердца и сосудов. Ключевую роль в развитии МКН играет задержка фосфора и гиперфосфатемия. В крупных эпидемиологических исследованиях установлено, что гиперфосфатемия повышает риск смерти от любых сердечно-сосудистых причин. Для контроля уровня фосфатов в сыворотке крови у больных с ХПН применяют низкофосфатную диету и ФСП. Результаты клинических исследований показали, что лечение солями кальция не только приводит к увеличению уровня кальция в сыворотке крови и частоты развития гиперкальциемии, но и может способствовать кальцификации сердца и сосудов. В связи с этим в руководстве KDIGO и национальном руководстве по МКН-ХПН рекомендуется избегать применения солей кальция у пациентов с гиперкальциемией или выраженной кальцификацией артерий. В то же время бескальциевые ФСП селамера гидрохлорид (ренагель) и селамера карбонат (селамеркс) задерживали прогрессирование кальцификации артерий у больных с ХПН на додиализных стадиях ХПН. В некоторых исследованиях выявлено снижение общей смертности больных с ХПН при лечении селамера гидрохлоридом (ренагель) и селамера карбонатом (селамеркс). Представляет интерес изучение нарушений обмена фосфора на додиализных стадиях ХПН. Можно предположить, что ограничение фосфора в рационе и применение препаратов, связывающих фосфаты, на ранних стадиях ХПН будут способствовать профилактике ССО у таких больных.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 14-15-00947. 2014).*

## ЛИТЕРАТУРА

- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *AJKD*. 2000;35(4):117-131. doi:10.1016/S0272-6386(00)70239-3
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76(Suppl. 113):S1-S130.
- Cannata-Andfaz JB, Rodriguez-Garcia M, Carrillo-Lopez N, naves-Dfaz M, Dfaz-Lopez B. Vascular Calcifications: Pathogenesis, Management, and Impact on Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S267-S273. doi:10.1681/ASN.2006080925
- Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Associated with Chronic Kidney Disease Stage III–IV (Systematic Review and Meta-Analysis). Chronic Kidney Disease and renal Transplantation. Ed. by Manisha Sahay. INTECH. 2012;95-118.
- Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе. *Нефрология и диализ*. 2002;2(4):113-117.
- Razzaque MS. Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clin Sci. (Long)*. 2011;120(3):91-97. doi:10.1042/CS20100377
- Block G, Klassen P, Lazarus J, Ofsthum N, Lortow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208-2218.
- Young EW, Albert JM, Satavathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67(3):1179-1187.
- Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.). *Нефрология и диализ*. 2011;13(1):33-51.
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадией. *Клиническая нефрология*. 2011;1:58-68.
- Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:17-25. doi:10.1152/physiol.00034.2008
- Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG et al. Early Control of PTH and FGF23 in Normophosphatemic CKD Patients: A New Target in CKD-MBD Therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):286-291. doi:10.2215/CJN.05420709
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С. *Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Профилактика и лечение*. Под ред. Козловской Л.В. М.: Инфра-М; 2014.
- Maltese G, Karalliadde J. The Putative Role of the Antiageing Protein Klotho in Cardiovascular and Renal Disease. *Int J Hypertension*. 2012;(2012). Article ID 757469. 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/757469>
- Coladonato J. Control of Hyperphosphatemia among Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):suppl. 2:107-114. doi:10.1681/ASN.2005060663
- Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions. 2002;17(7):1170-1175. PMID: 12105237 [PubMed — indexed for MEDLINE]
- Tonelli MA, Alan CW, Garg AX, Holdaas H, Jardine AG, Jiang L, Kronenberg F, Parekh RS, Tetsuo S, Walker RJ. KGIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:S1-180.
- Wilkes BM, Reiner D, Kern M, Burke S. Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (RenaGel) in dialysis patients. *Klin nephrol*. 1998;50(6):381-386.
- Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. on behalf of the INDEPENDENT Study Investigators Mortality in Kidney Disease Patients Treated with Phosphate Binders: A Randomized Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):487-493. doi:10.2215/CJN.03820411
- Ketteler M, Rix M, Fan S, Prithard N, Oestergaard O, Chasan-Taber S, Guggal A, Kalra PA. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):1125-1130. doi:10.2215/CJN.05161107
- Evenepoel P. Control of hyperphosphatemia beyond phosphate. *Kidney Int*. 2007;71:376-379.
- St Peter WL, 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;51:445-454. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.002
- Vasanthi J, Soundararajan P, Vanitharani N, Kannan G, Thenarasu P, Neenu G, Reddy CU. Safety and efficacy of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2011;21(4):245-249. doi:10.4103/0971-4065.83735

Поступила 12.04.2016