

© Т.А. Ягупова, О.Н. Курочкина, О.А. Минченкова, Ю.И. Севальнева, П.А. Бубнова, А.В. Соколов, К.А. Вишнеvский, 2023  
УДК [616.61-036.12-06 :546.185-08

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-48-60

## СЕЛАМЕРЕКС: ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ В РЕГИОНЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

*Татьяна Анатольевна Ягупова<sup>1</sup>✉, Ольга Николаевна Курочкина<sup>2</sup>,  
Ольга Александровна Минченкова<sup>3</sup>, Юлия Ивановна Севальнева<sup>4</sup>,  
Полина Александровна Бубнова<sup>5</sup>, Анатолий Витальевич Соколов<sup>6</sup>,  
Константин Александрович Вишнеvский<sup>7</sup>*

<sup>1</sup> Отделение нефрологии, Коми республиканская клиническая больница, г. Сыктывкар, Россия;

<sup>2</sup> кафедра терапии, медицинский институт, Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, г. Сыктывкар, Россия;

<sup>3</sup> «Фесфарм-Коми», отделение диализа, г. Сыктывкар, Россия;

<sup>4</sup> отделение нефрологии и гемодиализа, «Нефросовет», г. Сыктывкар, Россия;

<sup>5</sup> Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, медицинский институт, г. Сыктывкар, Россия;

<sup>6</sup> Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, медицинский институт, г. Сыктывкар, Россия;

<sup>7</sup> кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> yagupovata@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1759-7769>;

<sup>2</sup> olga\_kgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1595-7692>

<sup>3</sup> ol\_min.arx@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4738-4780>;

<sup>4</sup> y.i.sevalneva@nefrosovnet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8801-8886>;

<sup>5</sup> bubnova-polina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9817-6941>;

<sup>6</sup> sheldonthesupermann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4229-9584>

<sup>7</sup> vishnevskii2022@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Гиперфосфатемия при ХБП широко распространена, является независимым фактором смертности на всех стадиях ХБП, после трансплантации, снижает эффективность нефропротекции, ведет к сосудистой кальцификации, стимулирует гиперпаратиреоз. Достижение целевой фосфатемии – трудная задача и строится на сочетании гипофосфатной диеты, эффективного диализа, борьбы с гиперпаратиреозом и назначения фосфат-связывающих препаратов (ФСП). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Целью является оценка эффективности терапии севеламером в реальной клинической практике в составе гипофосфатемической стратегии с уточнением условий и мер, при которых она максимальна. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В восьмимесячное исследование в регионе, где отсутствуют ограничения по доступу к бескальциевым ФСП, после периода «отмычки» включены 127 пациентов: титруется доза севеламера до достижения фосфатемии ниже 1,58 ммоль/л параллельно с индивидуальными мероприятиями в рамках четырехкомпонентной гипофосфатемической стратегии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** От стартовой дозы в 3–6 таблеток/сут у 38 пациентов произошло её повышение (+1016±760 мг), у 28 пациентов – снижение (–1427±1059 мг). К третьему месяцу терапии доля пациентов с фосфатемией <1,58 ммоль/л достигла 70 %, <1,78 ммоль/л – 90 %. Величина снижения зависела от исходной фосфатемии, уровня ПТГ (максимальна в диапазоне 150–600 пг/мл), медленнее происходит у мужчин. В ходе терапии произошло снижение потребности в антигиперпаратиреотидной терапии при отсутствии динамики в уровне паратгормона. В моделях множественного регрессионного анализа независимыми факторами, связанными с фосфатемией на фоне лечения, были доза севеламера, доза диализа, исходный уровень фосфатов и паратгормона; величина снижения фосфатемии независимо была связана с дозой севеламера, дозой диализа, исходным уровнем паратгормона, оценкой податливости лечению. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Севеламер в умеренной хорошо переносимой дозе в составе индивидуализированной стратегии коррекции гиперфосфатемии способен обеспечить достижение целевой фосфатемии (<1,58 ммоль/л) в 70 % случаев, относительно безопасного уровня (<1,78 ммоль/л) – в 90 %.

**Ключевые слова:** фосфат-связывающие препараты, севеламер, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз

**Для цитирования:** Ягупова Т.А., Курочкина О.Н., Минченкова О.А., Севальнева Ю.И., Бубнова П.А., Соколов А.В., Вишнеvский К.А. Селамерекс: практика применения в регионе и перспективы оптимизации терапии. *Нефрология* 2023;27(1):48-60. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-48-60

## SELAMEREX: REGIONAL REAL-WORLD PRACTICE AND PERSPECTIVE OF THERAPY OPTIMISATION

*Tatyana A. Yagupova<sup>1</sup>✉, Olga N. Kurochkina<sup>2</sup>, Olga A. Minchenkova<sup>3</sup>,  
Yulia I. Sevalneva<sup>4</sup>, Polina A. Bubnova<sup>5</sup>, Anatoly V. Sokolov<sup>6</sup>, Konstantin A. Vishnevskii<sup>7</sup>*

<sup>1</sup> Nephrology unit, Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar, Komi Republic, Russia<sup>2</sup> Department of Therapy, Medical Institute, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Komi Republic, Russia<sup>3</sup> "Fespharm-Komi", dialysis unit, Syktyvkar, Komi Republic, Russia<sup>4</sup> unit of nephrology and hemodialysis, "Nephrosovnet", Syktyvkar, Komi Republic, Russia<sup>5</sup> Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Komi Republic,<sup>6</sup> Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Komi Republic, Russia<sup>7</sup> Internal diseases, clinical pharmacology and nephrology department, North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia<sup>1</sup> yagupovata@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1759-7769><sup>2</sup> olga\_kgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1595-7692><sup>3</sup> ol\_min.arx@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4738-4780><sup>4</sup> y.i.sevalneva@nefrosovnet.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8801-8886><sup>5</sup> bubnova-polina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9817-6941><sup>6</sup> sheldonthesupermann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4229-9584><sup>7</sup> vishnevskii2022@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Hyperphosphatemia in CKD is spread widely, represents as independent factor of mortality at all stages of CKD, after transplantation, reduces the effectiveness of nephroprotection, leads to vascular calcification, stimulates hyperparathyroidism. Achieving the phosphatemia target is a difficult task and is based on a combination of a hypophosphate diet, effective dialysis, the antihyperparathyroidic measures and the phosphate-binders (PBs). **THE AIM.** The aim is to evaluate the effectiveness of sevelamer therapy in real clinical practice as part of a hypophosphatemic strategy with clarification of the conditions and measures under which it is optimal. **PATIENTS AND METHODS.** In an eight-month study in a region where there are no restrictions on access to calcium-free PBs, 127 patients were included in the study after the "washing period": the of sevelamer doses were titrated until phosphatemia reaches below 1.58 mmol/l in parallel with individual measures of four-component hypophosphatemic strategy. **RESULTS.** From the starting dose of 3-6 tablets/day, 38 patients experienced either dose increase (+1016 ± 760 mg) or in 28 patients – decrease (-1427 ± 1059 mg). By the third month of therapy, the proportion of patients with phosphatemia <1.58 mmol/l reached 70 %, <1.78 mmol/l – 90 %. The decrease magnitude depended on the initial phosphatemia, the level of PTH (maximum in the range of 150-600 pg/ml), occurs more slowly in men. During therapy, there was a decrease in the need for antihyperparathyroid therapy in the absence of dynamics in the parathyroid hormone level. In multiple regression analysis models, the independent factors associated with phosphatemia during treatment were sevelamer dose, dialysis dose, baseline phosphate and parathyroid hormone levels; the magnitude of phosphatemia reduction was independently associated with sevelamer dose, dialysis dose, baseline parathyroid hormone level, and assessment of treatment compliance. **CONCLUSION.** Sevelamer in a moderate well-tolerated doses as part of an individualized hyperphosphatemia correction strategy is able to achieve target phosphatemia (<1.58 mmol/L) in 70 % of cases, and relatively safe level (<1.78 mmol/L) – in 90 %.

**Keywords:** phosphate-binders, sevelamer, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism

**For citation:** Yagupova T.A., Kurochkina O.N., Minchenkova O.A., Sevalneva Yu.I., Bubnova P.A., Sokolov A.V., Vishnevsky K.A. Sevelamer: practice of application in the region and prospects for optimizing therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):48-60 (In Russ.).doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-48-60

Гиперфосфатемия, появляясь у ряда пациентов уже с ранних стадий ХБП [1], достигает распространенности в 20 % к четвертой [2] и 50–75 % – к пятой стадии болезни<sup>1</sup>. Она является независимым фактором повышения общей и сердечно-сосудистой смертности на всех стадиях ХБП и в посттрансплантационном периоде [3,4]. Повышение уровня фосфора снижает нефропротективный эффект блокады РААС у пациентов со второй – четвертой стадиями ХБП. Различия в темпах прогрессирования ХБП между группами лечебной и плацебо становились незначимыми уже при фосфатемии выше 1,3 ммоль/л – величины, не выходящей за диапазон, принятый за норму [5]. Фосфатемия выше 1,8 ммоль/л повышает риск тяжелого атеросклероза периферических артерий (требующего оперативного лечения) на 81 % [6] и риск быстрой утраты функции артериовенозной

фистулы [7]. Высокий уровень фосфатов ведет к кальцификации и возрастанию жесткости сосудистой стенки [8] и кальцификации клапанов на додиализных стадиях ХБП [9]. Гиперфосфатемия оказывает прямое, независимое от кальция и кальцитриола действие на ПЩЖ, увеличивая секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) [10]. Несмотря на то обстоятельство, что исследований, напрямую показывающих эффект *снижения* фосфатемии на *улучшение* твердых исходов, не проведено, мы вполне можем рассчитывать на улучшение клинических исходов при снижении и особенно нормализации уровня фосфатов в крови [11].

К сожалению, достижение этой цели представляет собой трудную задачу. Терапевтическая стратегия, направленная на борьбу с гиперфосфатемией, представляет собой сочетание гипофосфатной диеты с исключением неорганических фосфатных пищевых добавок, эффективного в отношении

<sup>1</sup> DOPPS practice monitor-hemodialysis. <https://dopps.org/DPM-HD/> доступ 19.07.2022

достаточно высокомолекулярных веществ диализа, проводимого достаточное количество времени для межсекторального перемещения фосфатов, борьбы с гиперпаратиреозом и назначения фосфат-связывающих препаратов (ФСП). В последние годы к ФСП добавлены и препараты – ингибиторы всасывания фосфатов в кишечнике [12].

Привычная для нас диета приводит к поступлению в кровь примерно 1000 мг фосфата в сутки [13], и уже это превышает рекомендуемую потребность для взрослого в 700 мг/сут. Содержание фосфатов резко увеличивается при использовании в предпродажной подготовке продуктов питания фосфат-содержащих пищевых добавок – до 1500–2200 мг/сут [14]. При этом выведение фосфатов за стандартный четырехчасовой сеанс гемодиализа не превышает 600–1200 мг из-за преимущественно внутриклеточного содержания фосфатов и медленного межсекторального переноса [15, 16]. Необходимыми становятся препараты для удержания фосфатов в кишечнике – ФСП и/или ингибиторы транспорта фосфатов, но и их эффект не превышает 250–350 мг/сут дополнительного удаления.

Многообразие факторов, определяющих уровень фосфатов в крови диализных пациентов, затрудняет убедительную демонстрацию эффективности ФСП в достижении улучшения твердых исходов. Серия ранее опубликованных систематических обзоров рандомизированных клинических исследований с мета-анализом, в том числе, и сетевым мета-анализом, не подтвердивших преимуществ в выживаемости пациентов у какого-либо ФСП против плацебо, неизменно указывала только на преимущество севеламера против кальций-содержащих ФСП (Ca-ФСП) [17–19].

Вышедший в 2021 году мета-анализ J. Phannajit et al. [20] внешне привлекателен тем, что в выводах содержит заключение о преимуществах в выживаемости пациентов на терапии севеламером (снижение риска на 39%) и лантаном (на 53%). К сожалению, за общим выводом скрываются прежние заключения: севеламер имеет преимущество перед Ca-ФСП (ОР 0,59; 0,36÷0,97;  $p=0,04$ ), но не перед некальциевыми ФСП (ОР 0,61; 0,28÷1,32;  $p=0,21$ ) или плацебо. Справедливости ради следует отметить, что число исследований (пациентов) при сравнении севеламера с Ca-ФСП почти втрое больше, чем при сравнении с не-Ca-ФСП: 11(3785) vs. 4(1557), что может иметь значение для статистической достоверности результатов. Указанное соотношение определяет и общее преимущество севеламера против общей группы (плацебо + не-Ca-ФСП). В таком общем анализе

сделан и ещё один дополнительный частный вывод: при исходном уровне фосфатов крови выше 1,6 ммоль/л риск смерти снижается на 60%, а при исходном уровне ниже 1,6 ммоль/л – нет. Аналогичные выводы сделаны в отношении лантана. Важным дополнительным условием эффекта лантана карбоната на выживаемость явилась продолжительность исследования более 1 года, для севеламера такое различие не достигло статистической значимости. Заключение строгих рандомизированных исследований часто относятся к весьма нетипичным для реальной практики условиям (порядок набора пациентов в исследование, стандарты наблюдения и контроля, отсутствие учета конкурентных рисков и т.д.). Разнообразные условия проведения отдельных клинических исследований с разнородными результатами (в том числе, и различно представленными по форме) приводят иногда мета-анализ к парадоксальному заключению, например, к тому, что применение севеламера не приводило к достоверному снижению фосфатемии в сравнении с контролем (другим препаратом или плацебо), стандартизованная средняя разность уровня фосфатов между группами к концу исследования не отличалась от нуля [20]. Впрочем, эффекты севеламера не ограничиваются фосфат-снижающим: в мета-анализе было показано снижение уровня липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, FGF-23 и С-реактивного белка [20].

Поэтому, наряду с РКИ, внимание привлекают и наблюдательные исследования, в которых, хотя и не исключено влияние сопутствующих факторов и иногда неубедительна направленность причинно-следственной связи выявленных эффектов, результаты распространяемы на общую популяцию в реальной практике лечения пациентов. Например, в исследовании COSMOS (6797 пациентов из 227 диализных центров 20 европейских стран) продемонстрирована более низкая общая смертность на 29% и сердечно-сосудистая смертность на 22% при приеме фосфат-биндеров в сравнении пациентами, не принимавшими ФСП [21]. В 2021 году представлен первый анализ в отношении твердых исходов в российской популяции [22].

Крупные наблюдательные проекты, построенные по административным базам данных, могут не отражать особенностей клинической практики применения препаратов, а также специфических особенностей отдельных популяций в тех или иных реальных условиях.

В представляемом наблюдательном региональном исследовании продемонстрированы распро-

страненность гиперфосфатемии и эффект североламера в неотобранной относительно однородной популяции в близких условиях проведения диализа, а также предпринята попытка выделить некоторые факторы, способствующие или препятствующие эффективности терапии.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет на момент подписания Формы информированного согласия, находящиеся на гемодиализе по поводу ХБП5 на протяжении более 3 мес и принимающих фосфат-связывающие препараты в течение как минимум 1 мес на фоне соблюдения стабильной диеты. Пациенты выражали готовность не принимать фосфат-связывающие препараты на протяжении 4 нед (период «отмывки»). Условием включения являлась концентрация фосфатов крови  $\geq 1,0$  и  $\leq 2,3$  ммоль/л на скрининговом визите и  $\geq 1,6$  ммоль/л после 4 нед «отмывки», а также иПТГ  $\leq 99$  пмоль/л на скрининговом визите. Пациенты соглашались на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания. В исследовании могут принять участие: женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие следующие средства контрацепции: барьерный метод (презерватив или окклюзионный колпачок, диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок) или женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 1 года), и мужчины с сохраненной репродуктивной функцией, использующие барьерные средства контрацепции, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе. Пациенты соглашались и имели возможность принимать постоянную дозу витамина D (или его аналогов) и цинакальцета (этелкальцетида) в течение периода лечения, если они были ранее назначены. Критериями исключения были: гиперчувствительность к североламеру или любому компоненту препарата; кишечная непроходимость; заболевания, требующие постоянного приема гормональных препаратов; беременность и лактация; паратиреоидэктомия в течение шести месяцев до скрининга; активное симптоматическое желудочно-кишечное кровотечение или воспалительное заболевание кишечника; история злокачественных новообразований за последние 5 лет; психическое расстройство, которое мешает пациенту соблюдать протокол исследования; неспособность переносить пероральный прием

лекарств; запланированная операция или госпитализация во время испытания (разрешалась запланированная операция по сосудистому доступу); любое другое заболевание, которое делает пациента неспособным завершить исследование или которое может помешать оптимальному участию в исследовании, или создать значительный риск для пациента; неспособность сотрудничать с персоналом или история несоблюдения рекомендаций, а также участие в других клинических исследованиях.

Исследование могло прекращаться досрочно по решению лечащего врача о том, что это наилучшим образом соответствует интересам пациента: при появлении в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в исследовании, а также в случаях беременности пациентки, отзыва информированного согласия и существенного несоблюдения процедур исследования.

Первичной конечной точкой в исследовании определена доля пациентов, достигших целевого уровня сывороточного фосфора не выше 1,58 ммоль/л и сохранение его до 24 нед лечения. Высокая эффективность определена при достижении доли в 50%, достаточная – у 31–49%, низкая – у 15–30%; отсутствие эффективности – достижение целевой фосфатемии у <15% пациентов. Вторичными конечными точками определена динамика фосфорно-кальциевого произведения ( $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ ), уровней общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП; уровня бикарбоната плазмы крови. Критериями безопасности установлены общее количество нежелательных явлений, стратифицированных по тяжести и частоте; общая частота нежелательных реакций, связанных с применением препарата; частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением препарата; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения нежелательных явлений; доля пациентов, у которых зарегистрировано хотя бы одно СНЯ; а также клинически значимые неблагоприятные изменения витальных показателей и лабораторных показателей [сывороточный уровень фосфатов, общий кальций плазмы крови (с поправкой на альбумин),  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ , мочевины, калий, натрий, бикарбонат плазмы крови].

Скрининговый период составлял до 2 нед, период «отмывки» – 4 нед, период терапии (период активного контроля) – 28 нед. Общая продолжительность исследования – 32 нед. В скрининговый период оценивалось соответствие характеристик пациента критериям включения / отсутствия

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика группы пациентов, включенных в исследование**  
**Characteristics of the group of patients included in the study**

Группа пациентов	Концентрация фосфатов, ммоль/л	Число пациентов	Возраст, лет	Доля мужчин, %	Начальная доза препарата «СЕЛАМЕРЕКС®»
1	1,6–2,42	115	57±13	46%	По 800 мг 3 раза в день*
2	>2,42	12	48±12**	75%**	По 1600 мг 3 раза в день*
Всего	Более 1,6	127	56±14	49%	

\* С последующим титрованием дозы согласно инструкции; \*\* отличие от группы 1,  $p < 0,03$ .

Таблица 2 / Table 2

**Характеристика включенных пациентов в целом, по подгруппам исходной фосфатемии (1,6–2,42 или >2,42 ммоль/л) и начальной дозы (2,4 г или 4,8 г/сут, соответственно)**  
**Characteristics of the included patients in general and by subgroups of baseline phosphatemia (1.6–2.42 or >2.42 mmol/l) and initial dose (2.4 g or 4.8 g/day, respectively)**

Показатели	Все (n=127)	Назначенная доза		Различия между группами
		2,4 г/сут (n=115)	4,8 г/сут (n=12)	
Возраст, лет	56±14	57±13	48±12	$p=0,015$
Доля мужчин	49 %	46 %	75 %	$p=0,057$
Гемоглобин, г/л	108±18	107±14	119±6	$p < 0,001$
АД систолическое, ммНг	138±14	137±14	144±17	$p > 0,1$
АД диастолическое, ммНг	81±8	81±7	83±10	$p > 0,4$
Общий холестерин, ммоль/л	4,5±1,2	4,52±1,00	5,24±0,64	$p < 0,001$
Kt/V	1,45±0,17	1,45±0,17	1,44±0,19	$p > 0,8$
Альбумин, г/л	39,0±2,7	38,9±2,8	40,0±1,5	$p > 0,2$
Общий кальций, ммоль/л	2,11±0,50	2,12±0,53	2,05±0,03	$p > 0,1$
Фосфаты, ммоль/л	1,97±0,22	1,87±0,22	2,88±0,21	$p < 0,001$
Произведение Са×Р <sub>0,1</sub> , ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	4,10±0,57	3,91±0,58	5,90±0,50	$p < 0,001$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л (Ме, Q1–Q3)	107 (76–148)	107 (78–148)	90 (76–129)	$p > 0,1$
Паратиреоидный гормон, пг/мл (Ме, Q1–Q3)	309 (204–549)	312 (203–542)	239 (210–597)	$p > 0,1$

критериев исключения и производилась отмена на 4-недельный период «отмывки» приема всех фосфат-связывающих препаратов. По результатам визита по окончании периода «отмывки» пациенты разделялись на группы по уровню фосфатемии.

Пациентам назначен препарат «СЕЛАМЕРЕКС®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), доза титровалась в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению (табл. 1).

Большинство пациентов получали ранее бескальциевые ФСП (45 – вельфоро 1–3 таблетки в сутки; 48 – севеламер 4–6 таблеток в сутки), 17 – не получали ФСП по разным причинам.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета SPSS. Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Сравнение долей проводилось при помощи критерия хи-квадрат. С помощью t-критерия для парных и независимых

выборок оценивалась достоверность различий значений показателей минерального обмена до и после периода наблюдения или между группами соответственно. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Значимость регрессии оценивали по критерию Фишера. Натуральные коэффициенты регрессии приведены с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

В группе с высокой фосфатемией преобладали молодые мужчины (75%), хотя во всей группе мужчин исходная фосфатемия была не выше, чем у женщин (1,97±0,36 и 1,93±0,30 ммоль/л), кальциемия и уровни паратгормона и его динамика в ходе наблюдения также не различалась по полу. Средний возраст мужчин был ниже такового для женщин: 53±14 и 59±12 лет.

Фактически начальными дозами севеламера были 2,4 г/сут (3 таблетки) у 84% пациентов, 4,8 г/сут – у 7% пациентов; 8% пациентов начали терапию с дозы 1–2 таблетки в сутки. На последующих визитах доза в среднем менялась незна-

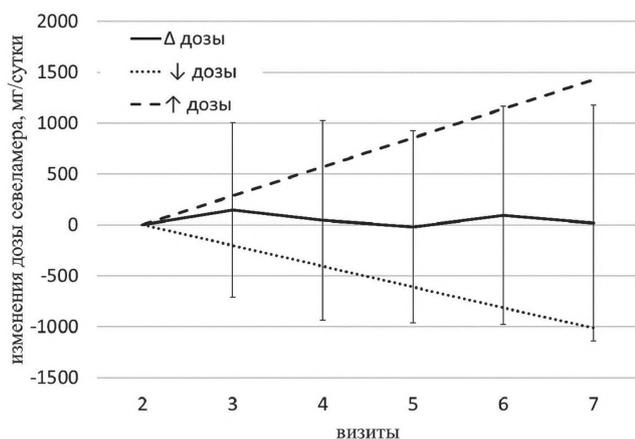


Рисунок 1. Изменение назначенной дозы севеламера в ходе наблюдения в среднем во всей группе и тренды в подгруппах повышения ( $n=28$ ) и понижения ( $n=38$ ) дозы.

Figure 1. Sevelamer dose change during follow-up, average for the whole group, and trends in dose up ( $n=28$ ) and down ( $n=38$ ) subgroups.

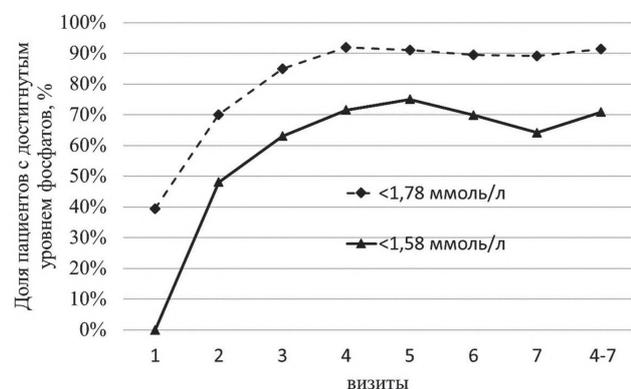


Рисунок 2. Доля пациентов с достигнутыми уровнями фосфатемии менее 1,78 и 1,58 ммоль/л (5,5 и 5,0 мг/дл).

Figure 2 Proportion of Patients with Phosphatemic Levels Less Than 1.78 and 1.58 mmol/L (5.5 and 5.0 mg/dL).

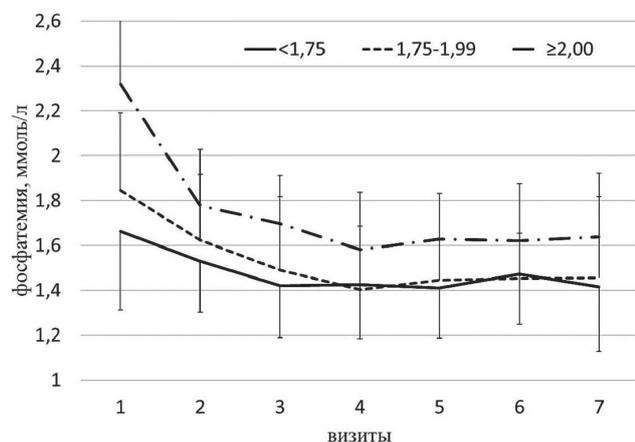


Рисунок 3. Динамика фосфатемии в зависимости от исходного уровня фосфатов в крови (по терциям).

Figure 3. Dynamics of phosphatemia depending on the initial level of phosphates in the blood (by tertiles).

чительно, оставшись неизменной у 61 пациента (48%), демонстрируя за время наблюдения тенденцию к повышению у 28 пациентов (в среднем на  $1016 \pm 760$  мг) или к понижению у 38 пациентов (в среднем на  $1427 \pm 1059$  мг) – рис. 1.

Средняя доза севеламера имела невысокую прямую связь с исходным уровнем фосфатов в крови ( $r=0,256$ ;  $p=0,004$ ) и ещё более слабую связь со средним уровнем фосфатов за период терапии ( $r=0,197$ ;  $p=0,03$ ).

На фоне терапии севеламером произошло быстрое и отчетливое снижение доли пациентов, не достигающих целевых уровней коррекции фосфатемии: через два месяца терапии более 70% и более 90% пациентов достигли уровней фосфатемии ниже 1,58 ммоль/л и ниже 1,78 ммоль/л (рис. 2). В подгруппах пациентов с исходным уровнем фосфатов 1,6–1,78 ммоль/л и 1,78–2,42 ммоль/л целевой уровень на втором лечебном визите был достигнут в 87 и 60% случаев соответственно.

Кривые снижения уровней фосфатов существенно различались для верхней трети исходной фосфатемии ( $>2,00$  ммоль/л) и двумя другими (граница – 1,75 ммоль/л) – рис. 3. Связи между исходными уровнями фосфатемии и кальциемии или средними уровнями фосфатов и кальция в крови за время наблюдения не выявлено. Также отсутствовала связь между динамикой фосфатемии и кальциемии за весь период наблюдения или за период быстрого изменения фосфатемии (визиты 1–4).

У мужчин отмечено более медленное снижение фосфатемии на фоне проводимой терапии (рис. 4). Очевидных причин для этого выявить не удалось: у женщин дозы обеспеченного диализа были выше ( $1,52 \pm 0,17$  и  $1,38 \pm 0,14$ ;  $p < 0,001$ ), дозы севеламера не различались ( $3,05 \pm 0,79$  и  $3,16 \pm 1,09$ ;  $p > 0,5$ ), податливость терапии была сравнимой ( $p=0,4$  в  $\chi^2$ -тесте). Исходные уровни паратгормона также не различались у мужчин и женщин: 381 [Q1÷Q3: 203÷531] и 310 [Q1÷Q3: 203÷531] пг/мл, как и его динамика в ходе наблюдения:  $-20$  [Q1÷Q3:  $-82 \div 118$ ] и  $-11$  [Q1÷Q3:  $-135 \div 63$ ] пг/мл – по критерию U Манна–Уитни.

У пациентов с исходным уровнем паратгормона в диапазоне 150–600 пг/мл отмечалась более быстрая и заметная динамика фосфатемии (рис. 5). Различия появлялись на втором визите и сохранялись до предпоследнего включительно. Возросшая вариабельность фосфатемии к седьмому визиту сделала прежние различия незначимыми. Подгруппы пациентов в разных диапазонах ПТГ не различались по исходным уровням фосфатов и кальция.

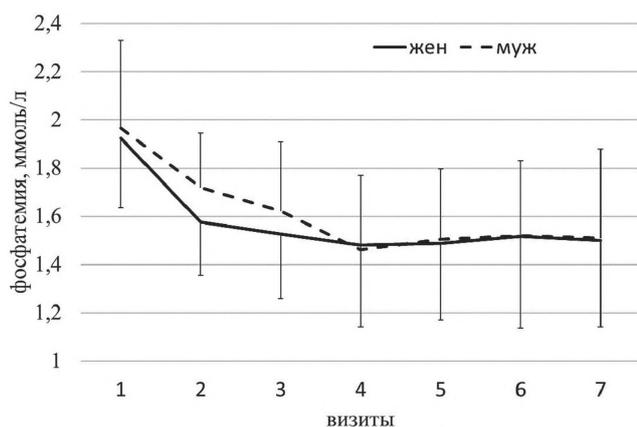


Рисунок 4. Динамика фосфатемии у мужчин и женщин.  
Figure 4. Dynamics of phosphatemia in men and women.

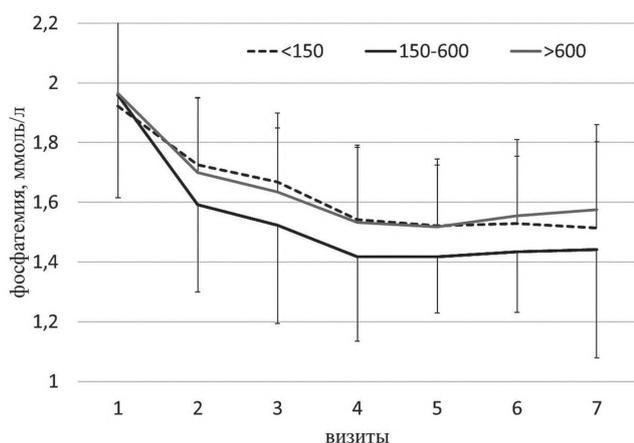


Рисунок 5. Динамика фосфатемии в подгруппах пациентов с уровнями паратгормона <150, 150–600 и >600 пг/мл.  
Figure 5. Dynamics of phosphatemia in subgroups of patients with parathyroid hormone levels <150, 150–600 and >600 pg/ml.

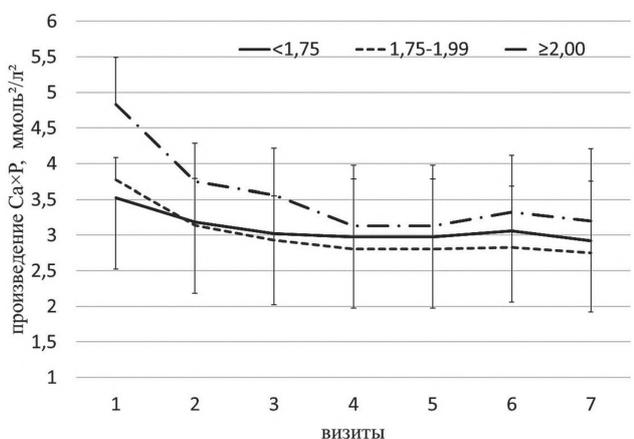


Рисунок 6. Динамика произведения концентраций кальция и фосфатов в крови при различных исходных уровнях фосфатемии.  
Figure 6. Dynamics of the product of calcium and phosphate concentrations in the blood at various initial levels of phosphatemia.

Значимого изменения кальциемии за время терапии не отмечено: при среднем уровне кальция  $2,08 \pm 0,16$  ммоль/л в общей группе тренд составил  $-0,02 \pm 0,12$  ммоль/л за полгода. Индивидуальные коэффициенты вариации кальциемии составили  $5 \pm 5\%$ . У 48 пациентов произошло незначительное увеличение кальциемии (медиана тренда за полгода  $+0,09$  [Q1÷Q3]  $0,06-0,13$  ммоль/л), у 14 пациентов уровень кальция не изменился более чем на  $0,01$  ммоль/л, а у 68 пациентов медиана полугодового тренда составила  $-0,03$  [Q1÷Q3]  $-0,03 \div -0,01$  ммоль/л. Изменение кальциемии не было связано с исходным уровнем или динамикой фосфатемии, исходным уровнем паратгормона или исходным уровнем (или его динамикой) щелочной фосфатазы (в качестве суррогатного показателя гиперпаратиреоза). Уровень кальция в диализирующем растворе был постоянным –  $1,5$  ммоль/л.

Произведение концентраций кальция и фосфатов крови ( $Ca \times P$ ) быстро снизилось с началом терапии с  $3,6 \pm 0,3$  ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> до  $3,2 \pm 0,6$  ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>, что произошло только за счет снижения фосфатемии (рис. 6).

Существенного изменения уровня паратгормона за период наблюдения не произошло: медианы в начале и в конце наблюдения составили 295 (Q1÷Q3 192÷568) и 315 (Q1÷Q3 178÷473), индивидуальные изменения также в среднем не отличались от нуля: медиана изменения –  $+1$  (Q1÷Q3  $-106 \div 94$ ) пг/мл. В то же время, в начале терапии севеламером произошло снижение необходимой дозы кальцимитетиков на 25%. В дальнейшем средняя доза кальцимитетиков и доля пациентов, их получающих, статистически значимо не снижалась (табл. 3).

Кроме кальцимитетиков, в качестве антигиперпаратиреозидной терапии 35 пациентов постоянно (28%) получали стабильные дозы парикальцитола или альфакальцидола.

В целом, во всей группе пациентов значимой динамики уровня холестерина от исходной величины  $4,63 \pm 0,99$  ммоль/л не отмечено, но в подгруппе пациентов с холестерином выше медианы ( $4,74$  ммоль/л) снижение  $-0,13 \pm 0,47$  оказалось статистически значимым ( $p=0,037$ ).

Факторы, связанные с величиной фосфатемии на фоне терапии севеламером, представлены в табл. 4. В модель множественного регрессионного анализа в качестве зависимой переменной включен средний уровень фосфатемии за период между визитами от второго до шестого. В качестве исходного набора независимых переменных включены: возраст; пол; исходный уровень кальция; оцененная исследователями комплаент-

Таблица 3 / Table 3

**Терапия кальцимитиками в ходе исследования**  
**Therapy with calcimimetics during the study**

Цинакальцет							
Доля пациентов, %	13,4	15,0	16,5	14,6	14,5	15,4	14,2
Средняя суточная доза, мг	55	54	56	45	47	46	42
Недельный эквивалент этелкальцетида, мг	9,1	8,9	9,3	7,5	7,8	7,6	7,1
Этелкальцетид							
Доля пациентов, %	26,0	26,8	26,8	25,2	26,6	26,8	16,7
Средняя недельная доза, мг	16,7	11,5	10,8	10,2	11,4	12,0	12,0
Все кальцимитики							
Доля пациентов, %	39,4	41,7	43,3	39,8	41,1	42,3	30,8
Средняя недельная эквивалентная доза, мг	14,2	10,6	10,2	9,2	10,1	10,4	9,7
SD	4,5	3,7	3,4	4,2	3,9	4,0	4,5

Таблица 4 / Table 4

**Факторы, связанные с величиной фосфатемии за период лечения**  
**во множественном регрессионном анализе**  
**Factors associated with the magnitude of phosphatemia during the treatment period**  
**in multiple regression analysis**

Показатель	Коэффициенты			t	p	95,0% ДИ для В
	В	Стд. ошибка	$\beta$			
Константа	1,588	0,215		7,386	<0,001	1,167 ÷ 2,009
Средняя доза севеламера, 0,8 г/сут	-0,036	0,018	-0,141	-2,000	0,048	-0,332 ÷ -0,004
Средний spKt/V, 0,1	-0,163	0,081	-0,114	-2,012	0,046	-0,071 ÷ -0,001
Исходный P, ммоль/л	0,112	0,047	0,152	2,383	0,019	0,020 ÷ 0,204
Исходный ПТГ, 100 пг/мл	0,009	0,004	0,141	2,250	0,026	0,001 ÷ 0,017

Примечание. Общая оценка модели в дисперсионном анализе: F=2,560; p=0,04. Стандартизованные коэффициенты  $\beta$  позволяют ориентировочно сопоставить между собой параметры по влиянию на зависимую переменную.

Таблица 5 / Table 5

**Факторы, связанные с величиной динамики фосфатемии за период лечения**  
**во множественном регрессионном анализе**  
**Factors associated with the magnitude of the change in phosphatemia during the treatment**  
**period in multiple regression analysis**

Показатель	Коэффициенты			t	p	95,0% ДИ для В
	В	Стд. ошибка	$\beta$			
Константа	0,1537	0,072		2,134	0,035	0,013 ÷ 0,295
Средняя доза севеламера, 0,8 г/сут	-0,030	0,015	-0,079	-1,947	0,054	-0,059 ÷ 0,0002
Средний spKt/V, 0,1	-0,028	0,013	-0,133	-2,240	0,027	-0,053 ÷ -0,035
Податливость	-0,12	0,055	-0,124	-2,182	0,031	-0,228 ÷ -0,012
Исходный ПТГ, 100 пг/мл	0,017	0,008	0,182	2,125	0,036	0,001 ÷ 0,033

Примечание. Общая оценка модели в дисперсионном анализе: F=2,438; p=0,05.

ность – податливость пациента лечебным мероприятиям по снижению фосфатемии [диета, прием фосфат-связывающих препаратов, полноценный (несокращаемый) режим диализа]; исходный уровень паратгормона и его динамика за период исследования; средняя доза севеламера за период от второго до седьмого; доза диализа в терминах однопулового Kt/V. При включении в эту регрессионную модель в качестве независимого параметра исходного уровня фосфатов он становится преобладающим по значимости и вытесняет из модели другие факторы – податливость лечению,

возраст, пол, динамику уровня паратгормона и щелочной фосфатазы.

Во вторую модель множественного регрессионного анализа в качестве зависимой переменной включен пятимесячный тренд фосфатемии за период между визитами от второго до седьмого. В качестве исходного набора независимых переменных включены те же параметры, что и в первой регрессионной модели. После пошагового исключения незначимых переменных в модели остались следующие параметры (табл. 5). В среднем пятимесячный тренд снижения фосфа-

темии на фоне назначения севеламера составил  $-0,29 \pm 31$  ммоль/л. Большая на 1 табл/сут доза севеламера ассоциировалась с большим на четверть снижением фосфатов. Связь дозы севеламера с изменением уровня фосфатов оказалась более заметной, чем с фосфатемией на фоне терапии. Более высокое значение Kt/V на 0,1 единицу связано было с более выраженным эффектом (примерно на 10%). Позитивно оцененная комплаентность (четырёхкомпонентной стратегии снижения фосфатемии) связана была с на треть более выраженным эффектом. В то же время, более высокий исходный уровень паратгормона (на 100 пг/мл) ассоциировался с меньшим (на 6%) эффектом терапии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достаточную дозу диализа, удовлетворительную коррекцию вторичного гиперпаратиреоза, постоянную работу с пациентами в отношении соблюдения ими диеты с ограничением фосфатов, на фоне отмены фосфат-связывающих препаратов у большинства пациентов происходит значительное нарастание фосфатемии. После периода «отмывки» от ранее использовавшихся ФСП в одногрупповое исследование включены 127 пациентов из двух диализных центров одного региона, которые продемонстрировали рост фосфатемии выше 1,58 ммоль/л (5 мг/дл). Назначенные в соответствии с инструкцией по применению севеламера карбоната дозы в диапазоне 2,4÷4,8 г/сут претерпели в последующем незначительные изменения (см. рис. 1). Тем не менее, на втором – третьем визите была получена удовлетворительная коррекция фосфатемии (быстрее у женщин, чем у мужчин): целевого уровня  $<1,58$  ммоль/л достигли 70% пациентов, уровня  $<1,78$  ммоль/л – 90% пациентов, и эти доли не снижались до окончания исследования, что соответствует предустановленной первичной конечной точки с оценкой «высокая эффективность». Умеренные средние дозы и высокая доля достижения «строгого» целевого уровня фосфатемии выгодно отличает наше исследование от большинства других, в большей степени – от РКИ, в меньшей степени – от наблюдательных. Мы полагаем, что это отличие связано с индивидуализацией четырехкомпонентной тактики борьбы с фосфатемией, малодоступной в многоцентровых формализованных клинических исследованиях [18] и крупных наблюдательных проектах на основании административных баз данных [21].

Величина снижения фосфатемии зависит от ряда факторов, в первую очередь от исходного

уровня фосфатов: в разделенных по тертилям исходной фосфатемии подгруппах уровень фосфатов снижался на 15, 21 и 29% (на 0,25, 0,39 и 0,68 ммоль/л) – см. рис. 3. При умеренных уровнях фосфатемии и в крупном мета-анализе не продемонстрировано улучшение твердых исходов [20]. Зафиксированными в ходе исследования данными нам не удалось объяснить замедленную коррекцию фосфатемии у мужчин (см. рис. 4). Полнее коррекция фосфатемии происходила у пациентов с паратгормоном в диапазоне 150–600 пг/мл в сравнении с подгруппами вне этого диапазона. Избыточная активность паратгормона способна увеличить мобилизацию фосфатов из кости, в то время как низкообменные остеодистрофии препятствуют включению фосфатов в остеогенез; оба смещения способствуют накоплению фосфатов крови. В ходе нашего наблюдения заметного снижения уровня паратгормона не произошло, но уменьшилась потребность в антигиперпаратиреоидных препаратах (см. табл. 3).

В литературе нам встретились практически единичные аналитические материалы в отношении зависимости эффективности терапии от сопутствующих факторов. В объединенном *post-hoc*-анализе применения севеламера и комплекса сахаридов железа оксигидроксида было показано, что коррекция фосфатемии (в среднем, примерно, на 30%) труднее достигалась у более молодых пациентов при исходно более высокой фосфатемии и на фоне применения активных форм витамина D [23]. В ходе терапии наблюдалось небольшое снижение уровня паратгормона через полгода, которое исчезало к концу года терапии. При этом снижение уровня FGF-23 было значимым и проградентным, маркеры резорбции снизились, а маркеры остеогенеза возросли. Наблюдалось минимальное увеличение кальциемии [24].

В моделях множественной регрессии показано независимое влияние ряда факторов на уровень фосфатемии на фоне терапии и величину снижения фосфатемии в ходе исследования. К подобным *количественным* оценкам по результатам множественной регрессии следует относиться с осторожностью, поскольку делаются они в предположении, что эти изменения будут изолированными при сохранении остальных параметров на средней величине, что в условиях взаимосвязи факторов, скорее всего, несправедливо [25]. Впрочем, направленность влияния дополнительных факторов на эффективность терапии, по-видимому, оценивается точно. Судя по соотношению стандартизованных коэффициентов регрессии ( $\beta$ ), самым значимым фактором для вели-

чины *снижения* фосфатов был исходный уровень паратгормона, а не доза севеламера (по крайней мере, в рамках диапазона использованных доз), которая уступала также по значимости среднему Kt/V и оценке податливости лечению.

При включении в регрессионную модель достигнутого уровня фосфатемии (за период 3–6 визитов) исходного уровня фосфатов он становится превалирующим по значимости и вытесняет из модели другие факторы – податливость лечению, возраст, пол, динамику уровня паратгормона и щелочной фосфатазы. Известно, что большинство фосфат-связывающих препаратов способно обеспечить удаление 200–300 мг фосфатов в сутки, и иные факторы могут серьезно ограничить эффективность терапии в отношении фосфатемии.

Впрочем, влиянием на уровень фосфатемии не исчерпываются плейотропные эффекты севеламера (табл. 6).

Основные сложности в применении севеламера заключаются в значительном объеме лекарственной нагрузки (оцениваемой по количеству и размеру таблеток). Наш практический опыт показывает, что в сочетании с другими подходами в борьбе с фосфатемией можно ограничиться относительно небольшой нагрузкой (3,1±0,9 таблетки/сут) – вполне хорошо переносимой пациентами. При этом у 70% пациентов достигнуты уровни фосфатемии менее 1,6 ммоль/л. Аналогичные результаты комплексного подхода (4D), включающего и повышение осведомленности пациентов о фосфатах, продемонстрированы в ряде исследований [32]. В строгих протоколизованных РКИ, ориентированных на коррекцию дозы препарата, а не индивидуализированное использование всего арсенала возможностей, как правило, доля достигнутых целевых показателей ниже [20]. Аналогичное соотношение результатов показано и в отношении другого фосфат-связывающего препарата – на основе железа [33, 34]. Все это побуждает к реализации «прагматических» – ориентиро-

ванных на реальную практику – проектов, в том числе, и в отношении возможностей достижения целевого уровня фосфатемии [35, 36]. Такая практическая ориентированность с положительными результатами составляет сильную сторону нашего исследования.

Ограничением исследования является его проведение в одном регионе, характеризующимся хорошей доступностью лекарственного обеспечения диализных пациентов. В то же время, это позволяет оценить возможности терапии в условиях отсутствия ограничений и произвольного выбора пациентов для необщедоступной терапии [22]. Включение подобных результатов в проведение кластерного межрегионального исследования позволило бы оценить значимость данного фактора.

Ограничением исследования является также отсутствие комплексной оценки нутриционного статуса.

Отсутствие в целом в нашей группе пациентов динамики липидограмм в ходе терапии севеламером, возможно, отражает или небольшую использованную дозу (доза-зависимый эффект в отношении фосфатемии не связан с таковым в отношении липидемии [37]), или невысокий уровень липидемии исходно. Это предположение подтверждается тем, что в подгруппе пациентов с холестерином выше медианы снижение холестерина оказалось значимым. В мета-анализе 2021 года [20] севеламер снижал уровни общего холестерина (на 0,7 SD), ЛПНП (на 1,2 SD) и триглицеридов (на 0,2 SD).

В нашем исследовании не зафиксировано изменения в кислотно-основном состоянии. В мета-анализе J. Phannajit et al. [20] наличие таких изменений обусловлено включением исследований с севеламера гидрохлоридом (кислая форма, в настоящее время в России недоступная).

Существенная лекарственная нагрузка (число и объем таблеток), снижающая податливость терапии [38], побуждает исследователей и произво-

Таблица 6 / Table 6

### Плейотропные эффекты севеламера Pleiotropic effects of sevelamer

Фосфор-зависимые эффекты	Фосфор-независимые эффекты
Снижение нагрузки фосфатами [26]	Снижение ЛПНП, ОХ, повышение уровня ЛПВП, снижение индекса атерогенности [20]
Снижение уровня фосфата сыворотки [20]	Повышение уровня фетуина А [28]
Снижение уровня FGF-23 [19]	Снижение уровней провоспалительных цитокинов (IL-2, -6, -8) [27]
Уменьшение склонности крови к кальцификации (по динамике количества кальций-протеиновых частиц) [28]	Снижение уровня конечных продуктов гликирования, гликированного гемоглобина, уровня глюкозы крови натощак [29]
Торможение остеоцитоподобной трансформации гладкомышечных клеток меди артерий [30]	Повышение антиоксидантной активности сыворотки [27] Улучшение образования уремических токсинов кишечного происхождения при неоднозначном влиянии на микробиоту [31]

дителей искать иные лекарственные формы и режимы приема. Для улучшения податливости пациентов терапии при неизменной ее эффективности была предложена порошковая форма севеламера в саше по 2400 мг, пригодная для однократного приема. Сравнительное РКИ севеламера в порошке для однократного приема и формы в таблетках для трехкратного приема продемонстрировало приемлемую эффективность однократного приема [39]. В другом исследовании, где также сравнивали различные режимы приема севеламера, было показано, что частота нежелательных явлений не различается при трехразовой схеме в таблетках и однократной в порошках [40].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Севеламер в умеренной хорошо переносимой дозе в составе индивидуализированной четырехкомпонентной стратегии коррекции гиперфосфатемии способен обеспечить достижение целевой фосфатемии (<1,58 ммоль/л) в 70% случаев, относительно безопасного уровня (<1,78 ммоль/л) – в 90%. Величина снижения зависела от исходной фосфатемии, уровня ПТГ (максимальна в диапазоне 150–600 пг/мл), медленнее происходит у мужчин. В ходе терапии севеламером произошло снижение потребности в антигиперпаратиреоидной терапии при отсутствии динамики в уровне паратгормона. Независимыми факторами, связанными с фосфатемией на фоне лечения, были доза севеламера, доза диализа, исходный уровень фосфатов и паратгормона; величина снижения фосфатемии независимо была связана с дозой севеламера, дозой диализа, исходным уровнем паратгормона, оценкой податливости лечению.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Земченков АЮ, Конакова ИН. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ* 2015;17(1):34–51
2. Zemchenkov AYU, Konakova IN. The chronic kidney disease progression rates according to St.-Petersburg CKD register. *Nephrology and Dialysis* 2015;17(1):34–51 (in Russ.)
3. 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. doi: 10.1186/1471-2369-14-14
4. Rivara MB, 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. doi: 10.1681/ASN.2014050472
5. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT et al. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;87(7):1040–1044. doi: 10.1097/TP.0b013e31819cd122
6. Zoccali C, Ruggenti 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. doi:

- 10.1681/ASN.2011020175
7. 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. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.022
8. Moon JY, Lee HM, Lee SH 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. doi: 10.1016/j.krcp.2015.02.001
9. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA 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. doi: 10.2215/CJN.04100808
10. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (2): 381–387. doi: 10.1681/ASN.2008040349
11. Tsai WC, Wu HY, Chiu YL et al. Acute effects of dietary phosphorus intake on markers of mineral metabolism in hemodialysis patients: post hoc analysis of a randomized crossover trial. *Ren Fail* 2021;43(1):141–148. doi: 10.1080/0886022X.2020.1870138
12. 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. doi: 10.1681/ASN.2020050598
13. Druke TB, Massy ZA. Lowering expectations with niacin treatment for CKD-MBD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(1):6–8. doi: 10.2215/CJN.12021017
14. Saglimbene VM, Su G, Wong G et al. Dietary intake in adults on hemodialysis compared with guideline recommendations. *J Nephrol* 2021;34(6):1999–2007. doi: 10.1007/s40620-020-00962-3
15. 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. doi: 10.2215/CJN.06080809
16. Leyboldt JK, Storr M, Agar BU et al. Intradialytic kinetics of middle molecules during hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(5):870–877. doi: 10.1093/ndt/gfy304
17. Румянцев АШ, Земченков ГА, Сабодаш АБ. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. *Нефрология* 2019;23(2):49–76. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76.
18. Rumyantsev A, Zemchenkov GA, Sabodash AB. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):49–76 (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76
19. Jamal SA, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1
20. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. 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. doi: 10.2215/CJN.06800615
21. Ruospo M, Palmer SC, 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):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub3
22. Phannajit J, Wonghakaen N, Takkavatakarn K et al. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol* 2022;35(2):473–491. doi: 10.1007/s40620-021-01065-3
23. Cannata-Andia JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013;84(5):998–1008. doi: 10.1038/ki.2013.185
24. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Омельченко АМ, Бакулин ИГ. Эффективность севеламера в реальной практике: опыт в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ* 2021;23(1):73–82.

doi:10.28996/2618-9801-2021-1-73-82

Zemchenkov AYu, Gerassimchuk RP, Omelchenko AM, Bakulin IG. Sevelamer efficiency in real practice: the Saint-Petersburg experience. *Nephrology and Dialysis* 2021; 23(1):73–82. (in Russ.) doi:10.28996/2618-9801-2021-1-73-82

23. Covic AC, Sprague SM, Rastogi A et al. Characteristics of Patients Who Achieve Serum Phosphorus Control on Sucroferric Oxyhydroxide or Sevelamer Carbonate: A post hoc Analysis of a Phase 3 Study. *Nephron* 2020;144(9):428–439. doi: 10.1159/000507258

24. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(7):1163–1170. doi: 10.1093/ndt/gfy127

25. Зулкарнаев А.Б. «Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек. Часть I: Оценка риска. *Нефрология и диализ* 2019;21(4):419–429. doi: 10.28996/2618-9801-2019-4-419-429.

Zulkarnaev AB. Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates in patients with chronic kidney disease Part I: Risk assessment. *Nephrology and Dialysis* 2019;21(4):419–429. (In Rus.)

26. Bover J, Cozzolino M. Small steps towards the potential of 'preventive' treatment of early phosphate loading in chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2019;12(5):673–677. doi: 10.1093/ckj/sfz082

27. Diaz-De la Cruz EN, Cerrillos-Gutiérrez JI, 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 (Lausanne)* 2021;8:714205. doi: 10.3389/fmed.2021.714205

28. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD 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. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.014

29. Brønden A, Hansen M, Sonne DP, Rohde U, Vilsbøll T, Knop FK. Sevelamer in a diabetologist's perspective: a phosphate-binding resin with glucose-lowering potential. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(2):116–120. doi: 10.1111/dom.12355

30. Mason DL, Godugu K, Nhani D, Mousa SA. Effects of sevelamer carbonate versus calcium acetate on vascular calcification, inflammation, and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Transl Sci* 2022;15(2):353–360. doi: 10.1111/cts.13151

31. Biruete A, Hill Gallant KM, Lindemann SR et al. Phosphate Binders and Nonphosphate Effects in the Gastrointestinal Tract. *J Ren Nutr* 2020;30(1):4–10. doi: 10.1053/j.jrn.2019.01.004

32. Milazi M, Douglas C, Bonner A. A bundled phosphate control intervention (4Ds) for adults with end-stage kidney disease receiving haemodialysis: A cluster randomized controlled trial. *J Adv Nurs* 2021;77(3):1345–1356. doi: 10.1111/jan.14700

33. Coyne DW, Sprague SM, Vervloet M et al. Sucroferric oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real-world evidence. *J Nephrol* 2022;35(3):875–888. doi: 10.1007/s40620-021-01241-5

34. Floege J, Covic AC, Ketteler M et al; PA21 Study Group. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86(3):638–647. doi: 10.1038/ki.2014.58

35. Wald R, Thorpe KE, Walsh MW. Leveraging pragmatic clinical trial design to advance phosphate management in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(1):34–39. doi: 10.1097/MNH.0000000000000460

36. Edmonston DL, Isakova T, Dember LM et al. Design and Rationale of HiLo: A Pragmatic, Randomized Trial of Phosphate Management for Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2021;77(6):920–930.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.008

37. Rodríguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C et al. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phos-

phorus control. *Nefrologia* 2015;35(2):207–217. doi: 10.1016/j.nefro.2015.05.022

38. Nagano N, Fukushima T, Shikata R, Ando T, Tsutsui T, Ogawa T, Ito K. Impact of phosphate binders on medication dosing frequency, timing, and number of prescribed pills in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2022 Feb 9. doi: 10.1111/1744-9987.13813. Epub ahead of print

39. Fishbane S, Delmez J, Suki WN 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. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.051

40. 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. doi: 10.1093/ndt/gfp372

#### Сведения об авторах:

Ягупова Татьяна Анатольевна

1670004, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 114. ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», отделение нефрологии, заведующая отделением, главный внештатный нефролог МЗ Республики Коми. Тел.: +72128646185; E-mail: yagupovata@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1759-7769

Проф. Курочкина Ольга Николаевна, д-р мед. наук

167001, Республика Коми, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., д. 55. ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», медицинский институт, кафедра терапии. Тел.: 890496103410, E-mail: olga\_kgma@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1595-7692

Минченкова Ольга Александровна

167001, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 48/2. «Фесфарм-Коми», отделение диализа, заведующая отделением. Тел.: 88212302563; E-mail: ol\_min.arx@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4738-4780

Садовская Дарья Сергеевна

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, аспирант. Тел.: +7 931 980-82-49, E-mail: dssadovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1903-2630

Севальнева Юлия Ивановна

167016, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Морозова, д. 47/2. Медицинское частное учреждение дополнительного профессионального образования «Нефросовет», отделение нефрологии и гемодиализа г. Сыктывкара, заведующая отделением, врач-нефролог. Тел. +79041008047; E-mail: y.i.sevalneva@nefrosovnet.ru. ORCID: 0000-0001-8801-8886

Бубнова Полина Александровна

167005, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, Печорская, д. 4, кв. 85. Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина. Тел.: 89087199993, E-mail: bubnova-polina@rambler.ru. ORCID:0000-0001-9817-6941

Соколов Анатолий Витальевич

167001, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, д. 35. Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина. Тел.: 89965904322, e-mail: sheldonthesupermann@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4229-9584

**About the authors:**

Yagupova Tatyana Anatolyevna, MD  
1670004, Russia, Komi Republic, Syktyvkar, Pushkin st., 114. GBUZ RK "Komi Republican Clinical Hospital", department of nephrology, head of the department, chief freelance nephrologist of the Ministry of Health of the Republic of Komi. Tel +72128646185; E-mail: yagupovata@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1759-7769

Prof. Kurochkina Olga Nikolaevna, MD, PhD, DMedSci  
167001, Republic of Komi, Syktyvkar, Oktyabrsky pr., 55. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pitirim Sorokin Syktyvkar State University», Medical Institute., Department of Therapy, Professor. Phone: 8 90496103410 E-mail: olga\_kgma@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1595-7692

Minchenkova Olga Alexandrovna, MD  
167001, Russia, Republic of Komi, Syktyvkar, Kommunisticheskaya st.,48/2, "Fespharm-Komi", dialysis department, head of the department. Tel.: 88212302563; E-mail: ol\_min.arx@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4738-4780

Sadovskaya Daria Sergeevna, MD  
191015, Kirochnaya str., 41, St.-Petersburg, Russian Federation. North-Western State medical university named after I.I.Mechnikov Internal diseases, clinical pharmacology and nephrology department. ORCID: 0000-0002-1903-2630

Sevalneva Yulia Ivanovna, MD  
167016, Russia, Komi Republic, Syktyvkar, Morozov str., 47/2.

Medical private institution of additional professional education "Nephrosovet", Department of Nephrology and Hemodialysis of Syktyvkar, head of the department, nephrologist. Phone +79041008047; E-mail: y.i.sevalneva@nefrosovnet.ru. ORCID: 0000-0001-8801-8886

Bubnova Polina Alexandrovna, MD  
167005 Russia, Komi Republic, Syktyvkar Pechorskaya, build 4; Syktyvkar State University; Phone: 89087199993. Email: bubnova-polina@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9817-6941;

Anatoly V. Sokolov MD  
167001, Russia, Komi Republic, Syktyvkar, St Kommunisticheskaya, build 35. Syktyvkar State University. Phone: 89965 903422. ORCID: 0000-0003-4229-9584

**Вклад авторов:** все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**  
**The authors declare no conflicts of interest.**

Статья поступила в редакцию 21.09.2022;  
одобрена после рецензирования 27.12.2022;  
принята к публикации 27.01.2023  
The article was submitted 21.09.2022;  
approved after reviewing 27.12.2022;  
accepted for publication 27.01.2023