

Эффективность севеламера в реальной практике: опыт в Санкт-Петербурге

А.Ю. Земченков^{1,2,3}, Р.П. Герасимчук^{1,2}, А.М. Омельченко¹, И.Г. Бакулин²

¹ СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»,

191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,

191015, Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,

197022, ул. Льва Толстого, 17, Санкт-Петербург, Россия

Sevelamer efficiency in real practice: the Saint-Petersburg experience

A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, R.P. Gerassimchuk^{1,2}, A.M. Omelchenko¹, I.G. Bakulin²

¹ City Mariinsky Hospital, 56 Liteiny pr., Saint-Petersburg, 191104, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State medical universit, 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 6-8 Lev Tolstoy str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

Ключевые слова: гемодиализ, гиперфосфатемия, севеламер

Реферат

Цель: целью настоящей работы является анализ реальной клинической практики применения севеламера в когортном наблюдательном исследовании и оценка её результатов, а также поиск факторов, которые способствуют достижению лучших суррогатных (снижение фосфатемии и гиперпаратиреоза) и твердых (выживаемость) исходов. Строгие условия клинического исследования не всегда соответствуют реальной практике, в которой соединяются множество факторов противоположного действия, и их результаты следует применять в той мере, в какой условия проведения соответствуют конкретным обстоятельствам.

Методы: в лечебную группу включено 240 пациентов, начавших терапию севеламером. Контрольная группа сопоставлена по исходному уровню фосфатов, возрасту, длительности ЗПТ.

Результаты: за 17 ± 3 месяцев в лечебной группе умерло 29 человек (12%), в контрольной 46 человек (19%), отношение рисков – $0,616$ (95%ДИ $0,389 \div 0,981$). Снижение уровня фосфатов в ходе терапии составило $0,19 \pm 0,09$ vs. фонового повышения на $0,03 \pm 0,07$ ммоль/л в контроле; размер эффекта (РЭ) $-2,73$ (95%ДИ $-2,74 \div -2,73$ SD). Снижение кальциемии составило $0,03 \pm 0,06$ vs. роста $0,04 \pm 0,08$ ммоль/л в контроле (РЭ $-0,99$ (95%ДИ $-1,18 \div -0,80$ SD)). Достигнуто снижение уровня ПТГ на 46 ± 84 vs. роста на 188 ± 114 пг/мл; РЭ $-2,33$ (95%ДИ $-2,56 \div -2,10$). В множественной регрессии для общей группы вхождения в лечебную группу связано со снижением риска на 43%. Каждый $0,1$ ммоль/л более высокой кальциемии прибавлял – 20% риска, фосфатемии – 17%. В сравнении с неразличающимися по риску смерти диапазонами 300-600 и >600 пг/мл (медиана 782) для диапазонов 150-300 и <150 пг/мл риски смерти были в 2 раза выше и 6,5 раз выше. При раздельном анализе исходно более высокая фосфатемия (на каждые $0,1$ ммоль/л) связана с большим (на 28%) риском смерти (схоже в лечебной и контрольной). В ещё большей степени с риском связана степень снижения фосфатов в ходе терапии: уменьшение фосфатов на каждые $0,1$ ммоль/л в множественной регрессии соотносилось с меньшим на 56% риском смерти. На каждые 100 пг/мл более высокого исходного ПТГ терапия приводила к меньшему на $0,01$ ммоль/л снижению уровня фосфатов ($p < 0,001$); на каждое

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич

e-mail: kletk@inbox.ru

Corresponding author: Zemchenkov Alexander

e-mail: kletk@inbox.ru

уменьшение уровня ПТГ на 100 пг/мл в ходе терапии получали большее снижение уровня фосфатов на 0,08 ммоль/л ($p < 0,001$); на каждые 0,1 ммоль/л более высокого исходного уровня фосфатов терапия давала большее на 0,02 ммоль/л его снижение.

Выводы: применение севелимера было связано со снижением риска смерти. Выраженность гиперпаратиреоза и его устойчивость связана с меньшим снижением фосфатемии в ходе терапии севелимером, эффект лучше проявлялся при более высокой исходной фосфатемии.

Abstract

Aid: hyperphosphatemia in hemodialysis patients remains one of the difficult challenges in correcting uremic syndromes associated with overall and cardiovascular mortality, adverse cardiovascular remodeling and calcification, although lowering of phosphatemia was never been shown to be associated with better outcomes. The stringent clinical trial conditions do not always correspond to real practice, where many factors can have opposite influence; their results should be applied with considering the specific circumstances, an analysis of real clinical practice is necessary.

Methods: the treatment group included 240 patients who started sevelamer therapy. The control group was matched for baseline phosphatemia, age, duration of RRT.

Results: for 17 ± 3 months, 29 patients died in the treatment group (12%) compared to 46 patients (19%) in the control group, the hazard ratio was 0.616 (95%CI 0.389÷0.981). The decrease in phosphate levels was 0.19 ± 0.09 vs. its increase by 0.03 ± 0.07 mmol/l in the control group; effect size -2.73 (95%CI -2.74÷-2.73SD). The decrease in calcemia was 0.03 ± 0.06 vs. growth 0.04 ± 0.08 mmol/L in control (effect size -0.99 (95%CI -1.18÷-0.80SD)). A decrease in PTH level by 46 ± 84 vs. its increase by 188 ± 114 pg/ml; effect size -2.33 (95%CI -2.56÷-2.10). In the multiple regression model for the whole group, the significance of entering the treatment group slightly changed compared to unadjusted (-43% risk). Each 0.1 mmol/L of higher calcemia added 20% risk, phosphatemia -17%. Compared with the similar risks for ranges of 300-600 and >600 pg/ml (median 782) for ranges 150-300 and <150 pg/ml, the risks of death were 2 and 6.5 times higher. In separate analysis, the initially higher level of phosphate (for every 0.1 mmol/L) was associated with a higher (by 28%) the risk of death (similar in the treatment and control). To an even greater degree, the decrease in phosphate during therapy was associated with the risk: a decrease in phosphate by every 0.1 mmol/L in multiple regression was correlated with a 56% lower risk. For every 100 pg/ml above baseline PTH, therapy resulted in lesser decrease in phosphate levels by 0.01 mmol/L ($p < 0.001$); for each decrease in PTH level by 100 pg/ml during therapy, a greater decrease in phosphate level by 0.08 mmol/L was obtained ($p < 0.001$); for every 0.1 mmol/L higher baseline phosphate level, therapy produced a 0.02 mmol/L larger decrease.

Conclusion: Sevelamer use was associated with reduction of mortality risk. The greater the severity of hyperparathyroidism and its resistance prevented effective reduction of phosphatemia during therapy with sevelamer, the better effect was observed at higher baseline phosphate levels.

Key words: hemodialysis, hyperphosphatemia, sevelamer

Коррекция гиперфосфатемии у гемодиализных пациентов остается трудноразрешимой проблемой в комплексном лечении уремических синдромов.

Основой контроля гиперфосфатемии является ограничение потребления фосфатов с пищей. К сожалению, тесная связь фосфатов с белками ограничивает возможности уменьшить потребление фосфатов, не снизив потребление белка; последнее сопряжено с рисками развития или утяжеления белково-энергетической недостаточности [1]. В последние годы пришло осознание, что важнейшим источником фосфатов, поступающих с пищей (до половины), являются технологические фосфатные добавки, очень широко применяемые при производстве полуфабрикатов и готовых продуктов, в частности, сыров, хлеба, мясных полуфабрикатов. Особенно велико содержание фосфатов в большинстве консервированных продуктов [2]. Такие неорганические фосфаты всасываются в кровь быстро

и полностью в отличие от органических фосфатов в продуктах животного происхождения и, тем более, продуктах растительного происхождения, в которых они связаны с фитатами.

Короткие четырехчасовые сеансы любых диализных модальностей ограничены в возможности выведения фосфатов [3] преимущественно внутриклеточным их расположением и очень низкими скоростями межсекторальных перемещений фосфатов (усугубляемыми малоподвижностью пациентов во время сеанса, приводящей к низкой перфузии периферических тканей). Только учащение или существенное удлинение сеансов гемодиализа/гемодиализации способно увеличить выведение фосфатов [4]. Такое изменение режима для многих пациентов и диализных центров нереализуемо по логистическим соображениям.

Необходимым компонентом фосфат-снижающей стратегии является применение препаратов,

связывающих фосфаты в кишечнике и не позволяющие им всасываться в кровь. К настоящему времени не создано фосфат-связывающего препарата, обладающего высокой эффективностью и лишённого недостатков.

В 2016 году опубликованы два систематических обзора литературы с мета-анализами проведенных исследований. Использованный в работе Sekercioglu N et al. дизайн сетевого мета-анализа позволил сравнить не только пары препаратов, по которым имеются прямые сопоставления, но и любые пары препаратов (включая плацебо) – через механизм сетевого мета-анализа, условно говоря, через сравнения с третьими препаратами, с которыми эти сравнения имеются [5]. Из доступных ко времени подготовки мета-анализа пар препаратов выявлено только преимущество севеламера перед кальций-содержащими препаратами: риск смерти от всех причин при терапии кальций-содержащими препаратами был выше на 92% (ОР 1,92; 95%ДИ 1,22-3,00). Тенденцию к преимуществу (не достигшую статистической значимости) имели сочетания севеламера, кальция и магния в сравнении с кальцием (ОР 0,40; 95%ДИ 0,13-1,19), с карбонатом лантана (ОР 0,42; 95%ДИ 0,12-1,47) и с препаратами железа (ОР 0,44; 95%ДИ 0,13-1,53). Ни один из препаратов (или их сочетаний) в проведенных исследованиях не продемонстрировал преимущества над плацебо.

Ещё один мета-анализ [6], также построенный по сетевому дизайну, дал аналогичные оценки в отношении рисков смерти: терапия севеламером была связана с меньшими рисками, чем терапия кальций-содержащими препаратами (ОР 0,39; 95%ДИ 0,13-1,53). Подтверждено заключение, что ни один препарат не дал преимущество перед плацебо. Отличием данного мета-анализа явилось сравнение включенных препаратов (севеламер, лантан, кальций, железо, холестиран, баксаломер, а также плацебо) ещё и по спектру основных побочных явлений. Частота болей в животе не различалась между препаратами. Из различий выявлены следующие значимые. Лантан в 2 и в 4 раза чаще вызывал тошноту, чем препараты кальция и железа, соответственно; холестиран тошноту вызывал многократно чаще всех остальных препаратов. Препараты железа в три раза чаще вызывали диарею, чем севеламер, лантан и препараты кальция; напротив, севеламер в 2-3 раза чаще вызывал запоры, чем лантан, препараты кальция и железа; впрочем, почти все препараты вызывали запоры чаще, чем плацебо. Если для пациентов на гемодиализе эти два побочных эффекта влияют, в основном, на качество жизни и приверженность терапии, то для пациентов на перитонеальном диализе они могут стать важными негативными патогенетическими факторами: диарея увеличивает риски инфекции места выхода катетера, запоры – риски ухудшения дренирования брюшной полости, миграции катетера.

В обновленном обзоре с наиболее детальным анализом Ruospo M et al. [7], опубликованном в системе Cochrane, показано, что у взрослых с ХБП С5Д, получавших диализ, севеламер может снизить смертность (от всех причин) по сравнению с препаратами на основе кальция и вызвать меньшую гиперкальциемию, связанную с лечением, в то время как клинически значимых преимуществ любого фосфат-связывающего препарата в отношении сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, переломов или кальциноза коронарных артерий не обнаружено. Влияние фосфат-связывающих препаратов на важные для пациента результаты по сравнению с плацебо неясно. У пациентов с ХБП С2-5 влияние севеламера, лантана и препаратов на основе железа на сердечно-сосудистую систему, кальцификацию сосудов и костную ткань по сравнению с плацебо или обычным лечением также является неопределённым; севеламер и лантана карбонат могут вызывать запор, в то время как препараты на основе железа могут привести к диарее.

Итак, гиперфосфатемия связана с многочисленными неблагоприятными исходами: общая и сердечно-сосудистая летальность, неблагоприятное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, сосудистая кальцификация, но еще никем не показано, что снижение уровня фосфатов приведет к улучшению исходов. В строгих рандомизированных контролируемых испытаниях пока показано только, что разделение групп пациентов по уровням фосфатов в результате применения фосфат-связывающих препаратов достижимо [8, 9]. Следующей (пока не реализованной) задачей является подтверждение того, что группы пациентов с более низкими *достигнутыми* уровнями фосфатемии имеют лучшие твердые исходы (в первую очередь, выживаемость). Крайне ограничены данные о еще одном важном исходе в терапии гиперфосфатемии: понижение уровня фосфатов в результате терапии фосфат-связывающими препаратами способно привести к снижению выраженности гиперпаратиреоза [10].

Таким образом, сохраняется существенная неопределенность в оценке эффективности фосфат-снижающей терапии в отношении улучшения выживаемости пациентов. Дополнительным ограничением для использования представленных выводов на практике является то обстоятельство, что строгие условия клинического исследования не всегда соответствуют реальной клинической практике, в которой соединяются множество факторов иногда противоположного действия. Поэтому не только реальная клиническая практикой должна проверяться приложимость результатов строгих экспериментов к практической работе, но и практическую работу следует проводить с учетом результатов клинических исследований в той мере, в какой условия их проведения соответствуют конкретному случаю или обстоятельствам.

С 2017 года в Санкт-Петербурге севеламера гидрохлорид, а затем – севеламера карбонат входит в региональный сегмент дополнительного лекарственного обеспечения. До 30% диализных пациентов получают фосфат-связывающую терапию, не содержащую кальция или алюминия. Целью настоящей работы является анализ реальной клинической практики применения севеламера в когортном наблюдательном исследовании и оценка её результатов, а также поиск факторов, которые способствуют достижению лучших суррогатных (снижение фосфатемии и гиперпаратиреоза) и твердых (выживаемость) исходов.

Материалы и методы

В Санкт-Петербурге терапия дорогостоящими препаратами у диализных пациентов (в том числе, фосфат-связывающими препаратами – ФСП) со времени, когда она стала широко доступной, финансировалась централизованно из бюджета (в рамках распоряжения Комитета по здравоохранению о включении пациентов с хронической почечной недостаточностью в региональные списки льготных категорий граждан). Материалы комиссии по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан Санкт-Петербурга позволяют считать, что к настоящему времени примерно половина нуждающихся диализных пациентов в Санкт-Петербурге обеспечиваются фосфат-связывающими препаратами без кальция и алюминия. Оценка потребности в ФСП построена на широком скрининговом исследовании параметров минеральных и костных нарушений 2016 года в Северо-Западном регионе России [11].

Первичная информация о получении препарата пациентом в аптеке (включая количество препарата за запрошенный срок) извлекалась из административной базы данных и подтверждалась в диализных центрах в опросах пациентов. Результаты лабораторного наблюдения получены из баз данных диализных центров. Исходы лечения учитываются в Санкт-Петербургском регистре пациентов на диализной терапии, описанном ранее [12]. В исследуемую группу вошли все пациенты, которым с начала 2017 года препарат был выдан по рецептам в количестве, превышающем 75% от необходимого количества на период наблюдения (исходя из стандартной начальной дозы 2400 мг/сутки), и у них имеется достаточно лабораторных данных, чтобы возможно было провести процедуру множественной импутации пропущенных значений. Количество препарата, выданное по рецептам, выписанным для каждого пациента на протяжении известного для каждого пациента времени служило основанием для расчета среднесуточной дозы препарата для каждого пациента. Если количество выданного препарата было меньше, чем 75% от расчетной величины по-

требности в препарате (начальная доза по инструкции в 2400 мг в сутки, умноженная на продолжительность периода наблюдения) пациент не включался в финальный анализ. Период наблюдения за каждым включенным пациентом на терапии севеламером начинался от первого назначения. В исследование не включено 11 пациентов, которые принимали севеламер менее чем за 6 месяцев до начала исследования. Указания в анамнезе о приеме севеламера в сроки более полугода до начала наблюдения не являлись основанием для исключения из исследования. В исследование не включались пациенты, перенесшие паратиреоидэктомию или серию местных инъекций препаратов витамина D в паращитовидные железы. Длительность периода наблюдения ограничивалась 18 месяцами или выбытием пациентов с гемодиализа, если оно происходило раньше (смерть, трансплантация, отъезд). В период наблюдения пациенты получали стандартный режим гемодиализа 3 раза в неделю продолжительностью не менее 4 часов. Детально практика гемодиализа в Санкт-Петербурге описана нами ранее [12]. Начальные и конечные значения уровней кальция и фосфатов в крови определялись как средние из двух последовательных рутинных помесечных измерений, паратгормон – как ближайшее поквартальное определение перед началом исследования. Целевыми уровнями считали: для фосфатов – 0,81-1,78 ммоль/л, для общего кальция – 2,1-2,5 ммоль/л, для ПТГ – 150-600 пг/мл. Для группы сравнения отбирались пациенты, сопоставленные по сроку заместительной почечной терапии, возрасту, исходному уровню фосфатемии. После отбора контрольной группы дополнительно анализировались распределения по полу, по категориям кальциемии и уровня паратгормона (по KDIGO). Время старта исследования в лечебной группе определено как календарный месяц, следующий за месяцем получения пациентом препарата; время старта в контрольной группе определялось из необходимости сопоставить срок предшествовавшей ЗПТ между группами. «Стандартной» терапией гиперфосфатемии являлись препараты кальция карбоната, кальция ацетата (редко), которые в необходимых случаях дополнялись на ограниченные периоды времени препаратами гидроксида алюминия.

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. Значимость регрессии оценивали по критерию Фишера. Натуральные коэффициенты регрессии приведены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимыми считались различия при $p < 0,05$. С помощью

Таблица 1 | Table 1

Распределение пациентов по диагнозу основного заболевания в лечебной и контрольной группах
Distribution of patients by diagnosis of the underlying disease in the treatment and control groups

Диагноз основного заболевания	Лечебная группа		Контрольная группа		Все пациенты	Регистр ERA-EDTA
	N	%	N	%		
Хронический гломерулонефрит	46	19,2	49	20,4	19,8	11
Хронический пиелонефрит	24	10,0	19	7,9	9,0	5
Поликистоз почек	14	5,8	17	7,1	6,5	5
Сахарный диабет	38	15,8	36	15,0	15,4	20
Артериальная гипертензия и сосудистые заболевания	31	12,9	29	12,1	12,5	14
Другие	39	16,3	32	13,3	14,8	17
ХПН неустановленной этиологии	48	20,0	58	24,2	22,1	27
Всего	240	100%	240	100%	100%	100%

Сравнение распределения пациентов по основному диагнозу, достоверность различий по χ^2 , $p=0,88$

Для сравнения приведена структура диагнозов по принятой в регистре ERA-EDTA группировке; <https://www.era-edta.org/registry/AnnRep2018.pdf>

t критерия для парных выборок оценивалась достоверность различий значений показателей минерального обмена до и после периода наблюдения. Оценка достоверности различий кривых выживаемости проводилась по методу Каплан-Майера и в регрессионной модели Кокса с включением в модель факторов, способных оказать существенное влияние на выживаемость.

Результаты

В лечебную группу было включено 240 пациентов. Из 386 пациентов с гиперфосфатемией и достаточным набором данных отобрано 240 пациентов, сопоставленных с лечебной группой по исходному уровню фосфатов, возрасту и длительности предшествовавшей ЗПТ. В лечебной и контрольной группах не различались доли мужчин и женщин, структура диагнозов основного заболевания, уровни кальция и паратгормона в крови (а также распределение по категориям уровней паратгормона) и средняя длительности ЗПТ после начала наблюдения (Таблицы 1 и 2).

Сравнение групп пациентов по исходным параметрам минеральных и костных нарушений при ХБП представлено в Таблице 2

На основании данных административной базы полученных в аптеке препаратов за известный промежуток времени для каждого пациента, включенного в исследование, оценена среднесуточная доза севеламера: 2158 (1998÷2854) мг.

Изменения основных показателей минеральных и костных нарушений при ХБП представлена в Таблице 3. Снижение уровня фосфатов в ходе терапии составило $0,19 \pm 0,09$ ммоль/л в сравне-

нии с фоновым повышением на $0,03 \pm 0,07$ ммоль в контрольной группе ($p < 0,001$); размер эффекта $-2,734$ (95% ДИ $-2,742 \div -2,727$) стандартного отклонения (SD) величины фосфатемии. Снижение кальция составило $0,03 \pm 0,06$ в сравнении с ростом на $0,04 \pm 0,08$ ммоль/л в контроле (размер эффекта $-0,99$ (95% ДИ $-1,18 \div -0,80$ SD)). Достигнуто снижение уровня ПТГ на 46 ± 84 в сравнении с ростом на 188 ± 114 пг/мл в контрольной группе; размер эффекта $-2,33$ (95% ДИ $-2,56 \div -2,10$) SD.

Смена категорий уровней фосфатов, кальция и паратгормона представлена на Рисунке 1.

За время наблюдения (в среднем 17 ± 3 месяца) в лечебной группе умерло 29 человек (12%), в контрольной – 46 человек (19%), отношение рисков – $0,616$ (95% ДИ $-0,389 \div 0,981$; $p=0,041$) (Рисунок 2).

В модели множественной регрессии для общей группы Кокса с включением параметров, характеризующих исходный статус пациентов и распределение в лечебную/контрольную ветви, значимость последнего фактора существенно не изменилась по сравнению с нескорректированной оценкой: риск смерти в лечебной группе был на 43% ниже (Таблица 4). Каждый год возраста прибавлял 3%

Таблица 2 | Table 2

Сравнение лечебной и контрольной групп на старте наблюдения
Comparison of treatment and control groups at the study start

	Лечебная группа	Контрольная группа	Достоверность различий, p
Число пациентов	240	240	
Мужчин	44%	42%	0,64
Возраст, лет	52 ± 15	53 ± 12	0,66
Длительность ЗПТ до старта исследования, мес	45 ± 32	46 ± 28	0,72
Длительность ЗПТ после старта исследования	$17,0 \pm 3,0$	$16,7 \pm 3,4$	0,86
P исходный, ммоль/л	$1,96 \pm 0,30$	$1,96 \pm 0,40$	0,86
ПТГ, исходный, пг/мл	512 (355÷696)	467 (325÷673)	0,31
Ca исходный, ммоль/л	$2,52 \pm 0,29$	$2,48 \pm 0,30$	0,20

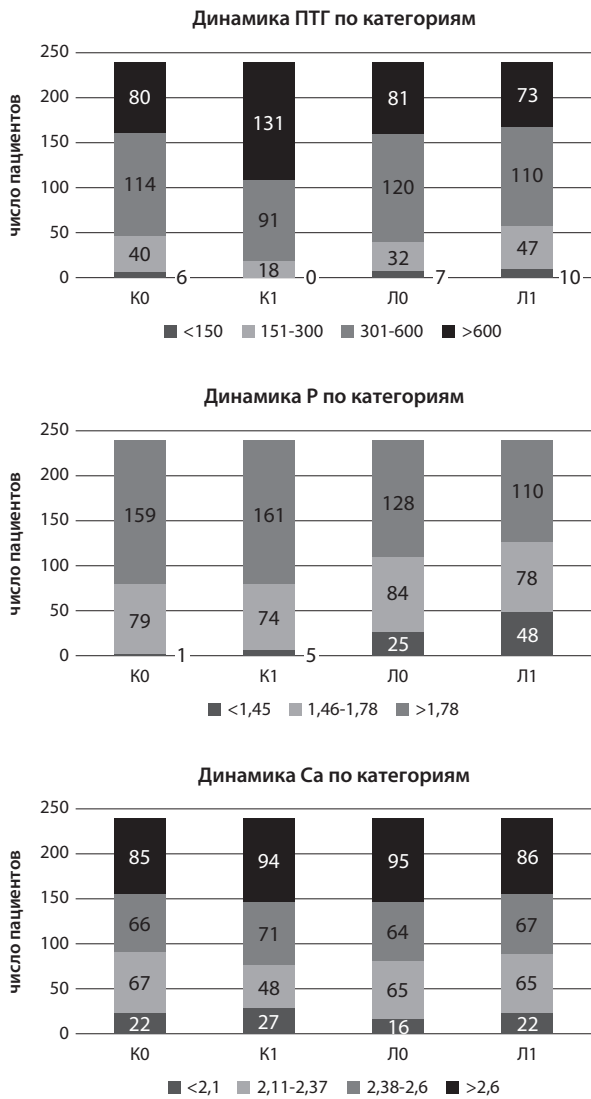


Рис. 1. Распределение пациентов контрольной и лечебной группы с уровнями фосфатов, кальция и паратгормона по категориям (K0 и K1, Л0 и Л1 – распределение параметров на старте (0) и в конце (1) исследования в контрольной (К) и лечебной (Л) группах, соответственно)

Fig. 1. Distribution of patients in the control and treatment groups by KDOQI-KDIGO category of phosphate, calcium and parathyroid hormone (K0 and K1, Л0 and Л1 – at the start and the end of study in control and treatment groups, respectively)

риска, каждый 0,1 ммоль/л более высокой кальциемии – 20%, более высокой фосфатемии – 17%. В отношении уровня паратгормона (в качестве категориальной переменной) риски не различались для уровней 300-600 пг/мл и >600 пг/мл (медиана – 782 пг/мл); в сравнении с этими диапазонами для пограничного диапазона 150-300 пг/мл риски смерти были в 2 раза выше, для уровней ниже целевого (<150 пг/мл) – в 6,5 раз выше. При объединении подгрупп (Таблица 4) с ПТГ 300-600 пг/мл и >600 пг/мл в подгруппу сравнения риски смерти для подгрупп с ПТГ 151-300 пг/мл и менее 150 пг/мл были выше в 1,8 и 7,1 раза, соответственно.

Дальнейший анализ влияния изменений параметров минеральных и костных нарушений при ХБП в ходе наблюдения на выживаемость пациентов проводился отдельно по группам ввиду существенный различий этих изменений (см. Таблица 3, Рисунок 1).

Даже в относительно узком диапазоне фосфатов среди пациентов, которым назначался севеламер (и в сопоставленной контрольной группе), исходно более высокий уровень фосфатов (на каждые 0,1 ммоль/л) был связан с большим риском смерти – практически одинаково в лечебной (на 28%) и в контрольной (на 28%) группах (Таблица 5). В ещё большей степени с риском смерти была связана степень снижения фосфатов в ходе терапии: уменьшение фосфатов на каждые 0,1 ммоль/л в множественной регрессии Кокса соотносилось с меньшим на 56% риском смерти.

Анализ параметров, с которыми было связано снижение уровня фосфатов в ходе терапии севеламером, представлен в Таблице 6.

На каждые 100 пг/мл более высокого исходного ПТГ терапия приводила к меньшему на 0,01 ммоль/л снижению уровня фосфатов ($p < 0,001$); на каждое уменьшение уровня ПТГ на 100 пг/мл в ходе терапии получали большее снижение уровня фосфатов на 0,08 ммоль/л ($p < 0,001$); на каждые 0,1 ммоль/л более высокого исходного уровня фосфатов терапия давала большее на 0,02 ммоль/л его снижение. Таким

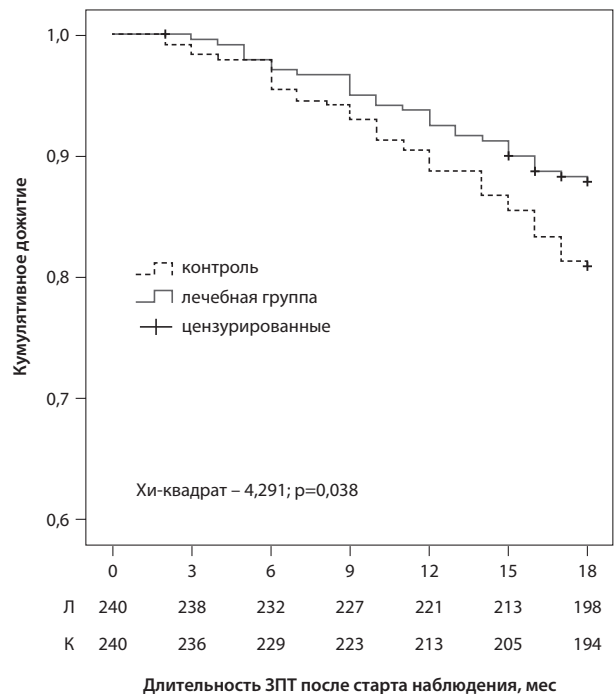


Рис. 2. Выживаемость пациентов в лечебной группе в сравнении с сопоставленной контрольной по Каплан-Мейеру; (Л, К – число пациентов в группах по срокам наблюдения)

Fig. 2. Survival of patients in the treatment group compared with the matched control by Kaplan-Meier; (Л, К – the numbers of patients in groups by quarters of follow-up)

Таблица 3 | Table 3

Изменения уровней фосфатов, кальция и ПТГ в ходе наблюдения
The changes of the calcium, phosphate and PTH levels during follow-up

Значения в крови	Группа	Исходное	Изменение	Конечное	
Фосфаты в крови, ммоль/л	лечебная	1,96±0,30	-0,19±0,09	1,77±0,35	<0,001
	контрольная	1,96±0,40	+0,03±0,07	1,99±0,31	<0,001
	<i>различие, p</i>	0,86	<0,001	<0,001	
ПТГ, пг/мл (M±SD) медиана, (Q1, Q3)	лечебная	512 (355÷696)	-37 (-93÷+7)	459 (308÷639)	<0,001
	контрольная	467 (325÷673)	158 (110÷236)	630 (438÷922)	<0,001
	<i>различие, p</i>	0,31	<0,001	<0,001	
Общий кальций крови, ммоль/л	лечебная	2,52±0,29	-0,03±0,06	2,49±0,29	<0,001
	контрольная	2,48±0,30	+0,04±0,08	2,52±0,31	<0,001
	<i>различие, p</i>	0,20	<0,001	0,25	

Таблица 4 | Table 4

Влияние терапии севеламером в скорректированном на исходные параметры анализе
Effect of sevelamer therapy in baseline parameters adjusted Cox analysis

Параметр	B	Стд. Ошибка	Стат. Вальда	f	Значимость	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
Терапия севеламером vs. контроль	-0,561	0,239	5,501	1	0,019	0,571	0,357	0,912
Возраст, 1 год	0,027	0,008	10,044	1	0,001	1,027	1,010	1,044
Фосфаты исх., 0,1 ммоль/л	0,158	0,036	19,584	1	<0,001	1,171	1,093	1,256
Общий кальций, исх., 0,1 ммоль/л	0,181	0,040	20,412	1	<0,001	1,199	1,108	1,297
ПТГ, категория*			20,659	2	<0,001			
<150 пг/мл	1,963	0,451	18,947	1	<0,001	7,122	2,942	17,24
151-300 пг/мл	0,729	0,335	4,751	1	0,043	1,782	1,019	3,117

Зависимая переменная – длительность ЗПТ с начала наблюдения;
* опорный диапазон ПТГ >300 пг/мл
Модель скорректирована на диагноз основного заболевания, пол, факт достижения целевого уровня фосфатов ≤1,78 ммоль/л

Таблица 5 | Table 5

Параметры минеральных и костных нарушений, связанные с выживаемостью пациентов
Parameters of mineral and bone disorders associated with patient survival

Параметр	B	Стд. Ошибка	Стат. Вальда	f	Значимость	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
<i>лечебная группа</i>								
Фосфаты исх., 0,1 ммоль/л	0,246	0,074	11,105	1	0,001	1,279	1,107	1,479
Общий кальций, исх., 0,1 ммоль/л	0,144	0,067	4,621	1	0,032	1,155	1,013	1,318
Возраст, 1 год	0,036	0,017	4,283	1	0,038	1,037	1,002	1,072
Изменение уровня фосфатов, 0,1 ммоль/л	-0,813	0,323	6,359	1	0,012	0,443	0,236	0,834
Модель скорректирована на диагноз основного заболевания, пол, факт достижения целевого уровня фосфатов ≤1,78 ммоль/л, изменение уровней ПТГ и кальция в крови								
<i>контрольная группа</i>								
Фосфаты исх., 0,1 ммоль/л	0,234	0,054	18,73	1	<0,001	1,263	1,136	1,404
Общий кальций, исх., 0,1 ммоль/л	0,142	0,049	8,339	1	0,004	1,152	1,047	1,269
Возраст, 1 год	0,023	0,010	5,257	1	0,017	1,024	1,004	1,044
Модель скорректирована на диагноз основного заболевания, пол, факт достижения целевого уровня фосфатов ≤1,78 ммоль/л, изменение уровней ПТГ, фосфатов и кальция в крови								

Таблица 6 | Table 6

Параметры, связанные с динамикой фосфатемии на фоне терапии севелиамером
Parameters associated with the changes in phosphatemia during sevelamer therapy

	Нестандартизованный коэффициент		Стандартизованный коэффициент β	Значимость	95% ДИ для В	
	В	Стд. ошибка			Нижняя граница	Верхняя граница
<i>лечебная группа</i>						
(Константа)	-2,954	0,179		<0,001	-3,307	-2,601
Возраст, на 1 год	,012	0,002	0,167	<0,001	0,009	0,016
ПТГ, на 100 пг/мл	-0,089	0,009	-0,254	<0,001	-0,106	-0,071
Изменение ПТГ, на 100 пг/мл	-0,812	0,032	-0,772	<0,001	-0,875	-0,749
Фосфаты исх., на 0,1 ммоль/л)	0,225	0,006	1,033	<0,001	0,214	0,238
<i>контрольная группа</i>						
(Константа)	-0,230	0,092		0,013	-0,411	-0,050
Изменение ПТГ, на 100 пг/мл	-0,076	0,037	-0,133	0,038	-0,149	-0,004
Пол	0,178	0,084	0,135	0,036	0,012	0,344

Для получения удобных в интерпретации натуральных коэффициентов регрессии в качестве зависимой переменной использована величина $10 \times [\Delta P]$; в начальную модель множественной регрессии включены возраст, пол, исходные уровни ПТГ, фосфатов и кальция в крови и изменения уровней ПТГ и кальция за время наблюдения

образом, большая выраженность гиперпаратиреоза и его устойчивость препятствовала эффективному снижению фосфатемии в ходе терапии севелиамером, эффект лучше проявлялся при более высоких исходных уровнях фосфатов. В контрольной группе гиперпаратиреоз также способствовал росту фосфатемии за время наблюдения (Таблица 6).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы оценили эффект севелиамера на результаты лечения пациентов на гемодиализе в реальной клинической практике. Ограниченный доступ к препарату (в системе дополнительного лекарственного обеспечения) дал возможность организовать исследование в дизайне «натурального эксперимента» – когда группы создаются не в результате рандомизации или, наоборот, по произвольному решению исследователя, а эффектом внешних обстоятельств, не связанных с клинико-демографическими характеристиками пациентов. Примером такого анализа в области МКН-ХБП является сравнительное исследование эффекта паратиреоидэктомии, когда в стране с развивающейся экономикой оперативное вмешательство было проведено только у половины нуждающихся пациентов из-за финансовых ограничений; группу сравнения составили пациенты, не получившие «квоты» на операцию [13]. Ценность исследования повышает факт, что рандомизированного исследования к настоящему времени не проведено (преимущественно, по этическим соображениям). Хотя квази-эксперименты вряд ли заменят строгие испытания в получении доказательств эффективности и безопасности, необходимых для клинических руководств и утверждения медицин-

ских технологий регулирующими органами, они могут сыграть важную роль в установлении эффективности практики, программ и политики здравоохранения [14].

Не все из проведенных рандомизированных испытаний дали свидетельства в пользу лучшей выживаемости диализных пациентов на терапии севелиамером, и только один из четырех опубликованных за последнее пятилетие систематических обзоров с мета-анализами такое преимущество препарата подтвердил. Именно в этом обновлении 2018 года систематического обзора Cochrane (от 2011 г.) в числе новых 69 работ включены квази-РКИ. Применение севелиамера было связано с меньшим риском общей летальности (ОР 0,53; 95%ДИ 0,30-0,91 при низком уровне уверенности) и меньшей частотой гиперкальциемии (ОР 0,30; 95%ДИ 0,20-0,43 при низком уровне уверенности). Возможно, строгие условия стандартизации терапии в РКИ не позволили найти оптимальные условия применения севелиамера в системе чрезвычайно взаимосвязанной матрицы параметров минеральных и костных нарушений при ХБП. Одним из вариантов поиска таких условий является детальный анализ практики применения препарата. В отличие от клинических исследований на практике севелиамер часто используется как дополнение к ранее назначенным кальций-содержащим препаратам, что позволяет уменьшить дозы обоих препаратов в расчете на уменьшение побочных эффектов и ограничений [15].

В когорте 240 пациентов, начавших получать севелиамер в 2017-2018 годах, отмечена лучшая выживаемость на протяжении 18 месяцев исследования, чем в тщательно сопоставленной группе пациентов с гиперфосфатемией, которые продолжали получать

стандартную для того периода терапию (отношения рисков смерти – 0,616 (95%ДИ – 0,389÷0,981; $p=0,041$). В модели множественного регрессионного анализа помимо терапии севеламером (ОР 0,567; 95%ДИ – 0,354÷0,907; $p=0,018$) значимыми факторами оказались: исходные уровни фосфатов (+17% риска на 0,1 ммоль/л), кальция (+20% риска на 0,1 ммоль/л), относительно низкие уровни паратгормона. Влияние терапии севеламером на выживаемость было сопоставимо с данными других наблюдательных исследований, в частности, DOPPS (14%) [15] или COSMOS (29%) [16]. В наблюдательном проспективном исследовании COSMOS продемонстрирована также связь с лучшей выживаемостью позитивной динамики фосфатемии (снижение для группы пациентов с фосфатами >1,67 ммоль/л), кальциемии (снижение от уровня >2,38 ммоль/л) и ПТГ (увеличение от уровня <168 пг/мл) [17]. В нашем исследовании продемонстрированы аналогичные связи с динамикой фосфатемии, а низкий уровень ПТГ нес в себе наивысшие риски.

Возможно, в обозримом будущем мы сможем оценивать результаты терапии по более значимым (не суррогатным) параметрам, связанным с рисками кальцификации (в которых гиперфосфатемия является, вероятно, важнейшим компонентом). Частицы кальципротеина, являющимися промежуточной фазой преципитации избытка фосфатов и кальция, могут стать доступными маркерами и потенциально модифицируемыми медиаторами токсичности фосфатов у пациентов с ХБП. Разработанный метод фактически оценивает склонность плазмы конкретного пациента к кальцификации [14]. В первом небольшом РКИ по сравнению эффектов севеламера и кальций-содержащих препаратов новый метод оказался чувствительнее, чем уровни фосфатов и кальция, указывая на возможные давно обсуждавшийся, но никогда твердо не доказанные противовоспалительные и другие плейотропные эффекты севеламера.

Ограничения исследования

Пациенты лечебной и контрольной групп сопоставлены между собой по сроку заместительной почечной терапии, возрасту, исходному уровню фосфатемии. Безусловно, это не исчерпывающее сопоставление, но в результате его проведения контрольная группа и лечебная не различались между собой также и по уровню паратгормона и кальция в крови, а также по структуре диагнозов (Таблицы 1 и 2). В исследовании не оценена схожесть групп по показателям нутритивного статуса и по параметрам эффективности гемодиализа, но относительно случайный характер распределения пациентов в группы (зависящий с учетом технологии выписки рецептов более от лечащих врачей, чем от характеристик больных) способствовал формированию сопоставимых групп, что и было зада-

чей на этапе начала исследования. Такое разделение было дополнено сопоставлением групп по важным для поставленного в исследовании вопроса параметрам: эффективна ли и при каких условиях терапия севеламером в реальной клинической практике.

Худшая выживаемость в контрольной группе могла быть обусловлена иными факторами помимо характера фосфат-снижающей тактики. Например, стабильная терапия севеламером в лечебной группе могла отражать лучшую приверженность лечению в целом, которая может обеспечивать более эффективный диализ, лучший нутриционный статус, более полную коррекцию анемии (информация о которых в исследовании не представлена), что, в конечном счете, способствует лучшей выживаемости. В нашем наборе данных отсутствует точная информация о «стандартной» терапии гиперфосфатемии, в том числе и до начала исследования, терапия описана только качественно. В анализируемой базе данных не учтена антигиперпаратиреоидная терапия.

Заключение

В проспективном исследовании продемонстрирована лучшая выживаемость пациентов, начавших терапию севеламером в сравнении с тщательно сопоставленной группой пациентов на терапии кальций-содержащими фосфат-связывающими препаратами (снижение риска смерти на 38%). Среднее снижение фосфатемии составило 0,2 ммоль/л, гиперпаратиреоз выступал негативным фактором. Дополнительно к снижению фосфатемии зафиксировано уменьшение выраженности гиперпаратиреоза и кальциемии (против роста в контрольной группе). Севеламер – эффективный фосфат-связывающий препарат как в отношении суррогатных (коррекция лабораторных параметров МКН-ХБП), так и твердых (выживаемость) исходов в реальной клинической практике.

Доступность материалов исследования

Первичные данные, полученные в ходе исследования (Excel) и протокол статистической обработки данных (SPSS) представлены на сайте журнала

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(3):620-629. doi:10.2215/CJN.04620510
2. Carrigan A, Klinger A, Choquette SS, et al. Contribution

of food additives to sodium and phosphorus content of diets rich in processed foods. *J Ren Nutr*. 2014;24(1):13-19e1. doi:10.1053/j.jrn.2013.09.003

3. *Maduell F, Moreso F, Pons M, et al.* High-efficiency post-dilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):487-497. doi:10.1681/ASN.2012080875

4. *Maduell F, Arias M, Durán CE et al.* Nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration: an effective therapeutic alternative. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1619-31. doi:10.1093/ndt/gfr491.

5. *Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP et al.* Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156891. doi:10.1371/journal.pone.0156891

6. *Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al.* Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):452]. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5):691-702. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.015

7. *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

8. *Wald R, Rabbat CG, Girard L, et al.* Two phosphate targets in End-stage renal disease Trial (TARGET): A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):965-973. doi:10.2215/CJN.10941016

9. *Bhargava R, Kalra PA, Hann M et al.* A randomized controlled trial of different serum phosphate ranges in subjects on hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):37. doi:10.1186/s12882-019-1216-2

10. *Chen L, He JX, Chen YY, Ling YS, Lin CH, Guan TJ.* Intensified treatment of hyperphosphatemia associated with reduction in parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail*. 2018;40(1):15-21. doi:10.1080/0886022X.2017.1419966

11. *Новохионов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю. и соавт.* Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального Округа. *Нефрология* 2016; 20(1):36-50.

K.Y. Novokshonov, Y.V. Karelina, A.Y. Zemchenkov, Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder Markers in Screening Study among Dialysis Patients in North-West Federal Region of Russia. *Nephrology (Saint-Petersburg) (in Russ)*. 2016; 20(1):36-50.

12. *Земченков А.Ю., Вишневецкий К.А., Сабодаш А.Б. и соавт.* Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ*, 2017; 19(2): 255-270.

Zemchenkov A.Yu., Vishnevskii K.A., Sabodash A.B. et al. The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register. *Nephrology and Dialysis (in Russ)*. 2017; 19(2): 255-270. doi: 10.28996/1680-4422-2017-2-255-270.

13. *Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, et al.* Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One*. 2013;8(8):e68870. doi:10.1371/journal.pone.0068870

14. *Bärnighausen T, Rottingen JA, Rockers P et al.* Quasi-experimental study designs series-paper 1: introduction: two historical lineages. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:4-11. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.020

15. *Komaba H, Wang M, Taniguchi M, et al.* Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1489-1497. doi:10.2215/CJN.13091216

16. *Cannata-Andía 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

17. *Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, et al.* Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1542-1551. doi:10.1093/ndt/gfv099

18. *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, 1432-1447; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.014>

Дата получения статьи: 01.10.2020

Дата принятия к печати: 10.01.2021

Submitted: 01.10.2020

Accepted: 10.01.2021