

Домбровский Я.А.¹, Иванова М.Д.², Иванов Д.Д.³

¹Патоморфологическая лаборатория «CSDHealthCare», г. Киев, Украина

²НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина, Университет Милано-Бикокка, г. Милан, Италия

³Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Медикаментозная коррекция нарушений фосфатно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек и минерально-костной болезнью

For cite: Pochki. 2017;6:160-4. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109032

Резюме. Нарушения фосфатно-кальциевого обмена часто наблюдаются у пациентов с хронической болезнью почек и являются основным патогенетическим фактором в развитии вторичного гиперпаратиреоза и минерально-костной болезни в этой группе пациентов. Основная часть данной статьи посвящена препаратам для медикаментозной терапии данной патологии, в частности таким лекарственным средствам, как севеламер и цинакальцет.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; минерально-костная болезнь; вторичный гиперпаратиреоз; севеламер; цинакальцет

Хроническая болезнь почек (ХБП) — патологическое состояние, характеризующееся нарушением структуры и функции почек, которое наблюдается на протяжении более 3 месяцев и негативно сказывается на здоровье и качестве жизни человека (согласно Инициативе по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO; 2017 г.) [1]. В Украине данный термин применяется в нефрологической практике с 2005 года.

ХБП является одним из самых распространенных в мире заболеваний с системным характером течения [2], составляя 10–12 % в популяции.

Степень тяжести ХБП традиционно определяется степенью снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и степенью повышения альбуминурии, подразделяясь на 5 и 3 категории соответственно (KDIGO, 2017), как это представлено в табл. 1 и 2.

ХБП по мере своего прогрессирования сопровождается множеством сопутствующих синдромов и различных патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, анемия, различные метаболические нарушения и нарушения мине-

рального обмена различной степени тяжести. На сегодняшний день медицинская наука добилась значительных успехов в медикаментозном купировании артериальной гипертензии и в заместительной терапии анемии, существенно снизив риск развития тяжелых осложнений и уровень смертности в рассматриваемой группе пациентов.

Однако одними из наиболее серьезных и наименее поддающихся коррекции остаются нарушения костно-минерального обмена, неизбежно возникающие при прогрессировании ХБП, вызывающие угрожающие жизни пациента осложнения, что обусловило выделение их в отдельную группу и появление такого понятия, как минерально-костная болезнь (МКБ), которая уже давно рутинно рассматривается в ассоциации с ХБП.

В рекомендациях KDIGO (2017) особое внимание отведено проблеме и особенностям ведения пациентов с МКБ при ХБП в виде концепции единого заболевания ХБП-МКБ.

Патофизиологической основой минерально-костных поражений при ХБП является нарушение фосфатно-кальциевого метаболизма.

Патогенетическая цепь развития и прогрессирования включает в себя множество звеньев. Изначально в результате снижения экскреции почками фосфата развивается гиперфосфатемия. Повышение уровня фосфатов в плазме в совокупности со снижением синтеза активной формы витамина D (кальцитриола) в проксимальных канальцах нефрона приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и, как следствие, к гипокальциемии, вызывает гиперпродукцию паратгормона паратитовидными железами. Этому также способствует снижение стимуляции специфических витамин-D-зависимых рецепторов на мембранах паратитоцитов. Таким образом, развивается вторичный гиперпаратиреоз, являющийся основным этиологическим и патогенетическим фактором в развитии и течении МКБ при ХБП.

Гиперпродукция паратгормона, опосредованно повышая активность остеокластов (взаимодействуя с рецепторами остеобластов и остеоцитов), усиливает резорбцию костной ткани, а также повышает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах нефрона. Вследствие этого развиваются остеодистрофия и гиперкальциемия. Сниженный синтез кальцитриола приводит также к нарушению образования аморфного фосфата кальция и гидроксиапатитов в органическом матриксе костной ткани.

Гиперфосфатемия и гиперкальциемия, а также вызванные ими остеодистрофия и остеомалация, кардиоваскулярные поражения составляют основной синдромокомплекс при ХБП-МКБ.

Такая комбинация патологических процессов чревата серьезными последствиями для пациента при отсутствии адекватной терапии, каждый из синдромов является независимым риск-фактором для различных заболеваний.

К примеру, гиперфосфатемия сама по себе обуславливает повышенный уровень смертности у пациентов на диализе [3] и пациентов — реципиентов донорской почки [4], а также ускоряет прогрессирование и усугубляет течение тубулоинтерстициальных поражений почек, почечной остеодистрофии, кардиоваскулярных заболеваний [5].

Гиперкальциемия тесно связана с развитием и усугублением течения таких заболеваний, как атеросклероз, микроангиопатии различного генеза, играет ключевую роль в патогенезе кальциноза аортального клапана [6].

В этом году были опубликованы данные одного из перекрестных исследований, целью которого была оценка степени нарушений минерального метаболизма, изменения в минеральной плотности костной ткани и кальцифицирующих поражений внутренних органов у пациентов с впервые выявленной ХБП на 4-й и 5-й стадии [7].

Всего 95 пациентов (68 мужчин и 27 женщин) прошли полный спектр клинических обследований, включающих биохимический анализ (сывороточные уровни кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, альбумина, креатинина, паратгормона и др.), измерение минеральной плотности костной ткани при помощи рентген-абсорбциометрии и эхокардиографию.

В итоге симптомы, связанные с МКБ, наблюдались у 33,6 % пациентов. Случаи гипокальциемии, гиперфосфатемии, гиперпаратиреозидизма и гиповитаминоза витамина D наблюдались у 64,2, 81,1, 49,5 и 89,5 % пациентов соответственно. Признаки кальцификации сердечных клапанов при эхокардиографии наблюдались у 22,1 % больных, в большинстве случаев наибольшая степень поражения наблюдалась в митральном клапане. Также у 10,5 % пациентов наблюдалась повышенная кальцификация стенок абдоминального отдела аорты. У этих пациентов были отмечены значительно повышенные уровни паратгормона, фосфора и щелочной фосфатазы по сравнению с участниками без указанных поражений.

Измерение минеральной плотности костной ткани показало уменьшение костной массы у 41,05 % пациентов. У большинства участников исследования наблюдались гиперпаратиреозидизм и низкое содержание витамина D.

Рекомендации KDIGO относительно ведения пациентов с ХБП-МКБ базируются на терапии, направленной на снижение повышенного сывороточ-

Таблица 1. Категории тяжести ХБП по степени снижения СКФ

Категории по СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	1	Нормальная	≥ 90
	2	Слегка снижена	60–89
	3a	Степень снижения от легкой до умеренной	45–59
	3b	Степень снижения от умеренной до тяжелой	30–44
	4	Тяжелая степень снижения	15–29
	5	Тяжелая почечная недостаточность	< 15

Таблица 2. Категории тяжести ХБП по степени повышения альбуминурии

Категории по уровню альбуминурии		
1	2	3
Нормальный или слегка повышенный	Умеренно повышенный	Резко повышенный
< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль

ного уровня фосфатов и поддержание нормального уровня кальция [1].

Как правило, попытки добиться необходимых показателей содержания фосфатов посредством диеты остаются безуспешными. К тому же жесткая диета, направленная на низкое потребление фосфатов, приводит к неполноценному питанию в целом, снижению потребления в пищу других необходимых веществ, в первую очередь белка. Для купирования гиперфосфатемии широко применяются фосфатсвязывающие лекарственные средства.

В основном к ним относятся препараты кальция, гидроксида алюминия, лантана карбонат, севеламер. Медикаментозная терапия гиперфосфатемии фосфатсвязывающими препаратами рекомендована в составе общей терапии данной группы пациентов (KDIGO, 2017). Несколько крупных когортных исследований, таких как DOPPS [8] и COSMOC [9], показали, что применение данных препаратов для снижения гиперфосфатемии улучшает показатели выживаемости, в частности, у пациентов на диализе. К схожим выводам пришли и авторы некоторых авторитетных литературных обзоров [10].

Однако у большей части фосфатсвязывающих препаратов имеются недостатки в виде малоэффективности или неблагоприятных эффектов.

Так, для препаратов кальция характерен высокий уровень всасывания в кишечнике и, следовательно, — весь спектр неблагоприятных эффектов, связанных с гиперкальциемией. По этой причине KDIGO не рекомендует их применение у пациентов с повышенным уровнем кальция, кальцифицирующими поражениями сосудов и другими кардиоваскулярными заболеваниями. Последние литературные сведения различных исследований связывают применение кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов с повышенным уровнем смертности среди больных с ХБП [11].

Препараты гидроксида алюминия применяются только для кратковременного купирования гиперфосфатемии, быстро вызывают интоксикацию, нейропатию, приводят к деменции, усугубляют анемию, связываясь с ферритином и трансферрином, и остеопорозу, препятствуя минерализации остеоида. Хроническая почечная недостаточность является противопоказанием к применению препаратов алюминия.

Что касается лантана карбоната, то с ним связан широкий спектр побочных неблагоприятных эффектов, включая гипо- и гиперкальциемию, гипергликемию, множество нарушений со стороны нервной и костно-мышечной системы, наибольшее количество побочных эффектов наблюдается со стороны желудочно-кишечного тракта. Недавно были проведены детальные исследования механизмов развития желудочно-кишечного лантаноза у пациентов, принимавших препараты лантана карбоната для снижения уровня гиперфосфатемии [12].

Помимо вышеуказанных препаратов широко применяется севеламер — полимер аллиламина

гидрохлорида, инертное вещество, которое не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не содержит кальций, не вызывая, таким образом, связанные с ним побочные эффекты. Севеламер не уступает другим фосфатсвязывающим препаратам по эффективности или превосходит их, поэтому находит все большее применение у практикующих врачей.

Данные большинства проведенных в этой области исследований позволяют сделать вывод о преимуществе применения не содержащих кальций препаратов [13], в частности севеламера.

Так, в прошлом году были опубликованы результаты масштабного метаанализа 25 рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимали участие 4770 пациентов, из которых 88 % находились на гемодиализе. По результатам анализа у пациентов, получавших в качестве терапии севеламер, наблюдался низкий риск развития гиперкальциемии, уровень холестерина крови также был ниже, чем в группах с кальцийсодержащими препаратами. Во всех случаях применение севеламера в данной группе пациентов было связано с более низким общим уровнем смертности [14].

В другом исследовании приводились интересные данные о том, какой эффект производит назначение севеламера как дополнительного препарата в комбинированной терапии или альтернативного в качестве монотерапии для пациентов с ХБП-МКБ, которые уже принимали кальцийсодержащие препараты [15]. В рамках этого анализа изучались данные 12 564 находящихся на диализе пациентов 3-й фазы уже упомянутого исследования DOPPS [8]. В результате у пациентов, которые начали применять севеламер, средние сывороточные уровни фосфатов снизились на 0,3 мг/дл в первые 4 месяца и продолжали снижаться в последующем. Также пациенты в группе севеламера имели на 14 % ниже риск общей смертности.

Разумеется, несмотря на безусловные достоинства севеламера по сравнению с другими фосфатсвязывающими препаратами, многие практикующие специалисты все же отдают предпочтение препаратам кальция ввиду их дешевизны. Однако низкая стоимость кальцийсодержащих препаратов весьма относительна.

Одно из исследований показывает, что гораздо более эффективный, но более дорогой севеламер все равно предпочтительнее в финансовом плане, чем дешевые препараты кальция, так как его применение минимизирует риски осложнений и, соответственно, связанных с ними затрат и в целом сопровождается более высокими показателями выживаемости [16].

Особого внимания ввиду огромного объема охватываемых данных заслуживает еще один метаанализ, в рамках которого были проанализированы данные большинства опубликованных исследований относительно медикаментозного лечения больных с ХБП-МКБ с 1996 по 2016 г. [17]. Все иссле-

дования были разделены на две основные группы. В одну входили те, в рамках которых пациенты получали кальцийсодержащие препараты, в другую — другие фосфатсвязывающие препараты, в частности севеламер.

В результате было подтверждено, что при схожей способности снижать уровень гиперфосфатемии не содержащие кальций препараты не вызывают такого серьезного осложнения, как гиперкальциемия, и не усугубляют течение основного заболевания, индуцируя осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Говоря о возникающем при ХБП гиперпаратиреозе, стоит отметить, что его инициация и прогрессирование связаны не только с гиперфосфатемией, но и с гипокальциемией, которая по мере декомпенсации гиперпаратиреоза сменяется гиперкальциемией.

Именно контроль уровня паратгормона и сохранение референсных значений уровня кальциемии являются вторым звеном адекватной терапии нарушенный минерального обмена у пациентов с ХБП-МКБ.

С целью медикаментозной коррекции уровня паратгормона наиболее широко применяется препарат цинакальцет — кальциймиметическое средство, непосредственно снижающее концентрацию паратгормона и, следовательно, уровень кальция, повышая чувствительность рецепторов паратиреоцитов к внеклеточному кальцию. После достижения равновесного состояния концентрация кальция в сыворотке остается на постоянном уровне.

Эффективность цинакальцета подтверждена данными множества исследований, в одном из которых была доказана его способность быстро и значительно снижать уровень гиперкальциемии у пациентов с гиперпаратиреозом [18].

В другом исследовании было показано, что цинакальцет эффективно снижал уровень кальция и концентрацию паратгормона у педиатрических пациентов после трансплантации почки и мог служить альтернативой оперативному вмешательству в лечении вторичного гиперпаратиреоза [19].

Но наиболее репрезентативным является когортное исследование, проведенное австрийскими специалистами, включающее 7983 диализных пациента [20]. Анализ выживаемости показал, что применение цинакальцета у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на диализе, снижает уровень смертности.

Цинакальцет применяется в терапии пациентов с ХБП-МКБ достаточно давно, чтобы удалось накопить необходимые эмпирические данные о его действии в различных группах пациентов.

Он может применяться в качестве монотерапии, но наиболее часто входит в состав комбинированной медикаментозной терапии с фосфатсвязывающими препаратами.

Результаты множества исследований показывают, что пациенты с ХБП подвержены серьезным нарушениям, связанным с МКБ, и то, насколько серьезными

могут быть последствия этих патологических процессов в условиях отсутствия адекватной терапии.

Очень важно для практикующего врача помнить о возможных нарушениях со стороны минерального гомеостаза у пациентов с ХБП, уметь вовремя распознать их симптомы и оценить возможные риски для пациента, а также быть в курсе современных медикаментозных методов коррекции нарушений фосфатно-кальциевого обмена и гормонального дисбаланса, чтобы подобрать наиболее подходящую терапию индивидуально для каждого своего пациента.

Конфликт интересов. Авторы не получали гонораров от компаний — производителей упомянутых в статье лекарственных средств, иной конфликт интересов не заявлен.

References

1. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline. Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease — Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.*
2. *Ene-Iordache B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. The Lancet Global Health. 2016;4(5):e307-e319. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1.*
3. *Tentori F, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). American Journal of Kidney Diseases. 2008;52(3):519-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020.*
4. *Merhi B, et al. Serum Phosphorus and Risk of Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, or Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: An Ancillary Study of the FAVOR-IT Trial Cohort. American Journal of Kidney Diseases. 2017 Sep;70(3):377-85. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.04.014.*
5. *Gupta D, et al. Phosphate metabolism in cardiorenal metabolic disease. Cardioresenal medicine. 2011;1(4):261-70. doi: 10.1159/000332388.*
6. *Cui L, et al. End stage renal disease induced hypercalcemia may promote aortic valve calcification via Annexin VI enrichment of valve interstitial cell derived matrix vesicles. Journal of Cellular Physiology. 2017 Nov;232(11):2985-95. doi: 10.1002/jcp.25935.*
7. *Etta PK, et al. Study of chronic kidney disease-mineral bone disorders in newly detected advanced renal failure patients: A Hospital-based cross-sectional study. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2017;28(4):874-85. PMID: 28748891.*
8. *Lopes AA, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. American Journal of Kidney Diseases. 2012;60(1):90-101. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.025.*
9. *Fernández-Martín JL, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.*

10. Molony DA, Stephens BW. Derangements in phosphate metabolism in chronic kidney diseases/end stage renal disease: therapeutic considerations. *Advances in chronic kidney disease*. 2011;18(2):120-31. doi: 10.1053/j.ackd.2011.02.004. PMID: 21406297.
11. Bouajila IA, Martin PY, DeSeigneux S. Phosphate binders: What are the recent evidences? *Revue medicale suisse*. 2017;13(551):468-72. (In French). PMID: 28714648.
12. Shitomi Y, et al. Gastric lanthanosis (lanthanum deposition) in dialysis patients treated with lanthanum carbonate. *Pathology International*. 2017 Aug;67(8):389-97. doi: 10.1111/pin.12558. PMID: 28660726.
13. Spasovski G. Advances in pharmacotherapy for hyperphosphatemia in renal disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(17):2589-99. doi: 10.1517/14656566.2015.1092521. PMID: 26374200.
14. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Feb 5;11(2):232-44. doi: 10.2215/CJN.06800615. PMID: 26668024.
15. Komaba H, et al. Initiation of Sevelamer and Mortality among Hemodialysis Patients Treated with Calcium-Based Phosphate Binders. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017. – C. CJN. 13091216. doi: 10.2215/CJN.13091216. PMID: 28724618.
16. Cho JH, et al. A Real-world Cost-effectiveness Analysis of Sevelamer Versus Calcium Acetate in Korean Dialysis Patients. *Clinical Therapeutics*. 2017 Mar 10. pii: S0149-2918(17)30120-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.02.005. PMID: 28291581.
17. Sekercioglu N, et al. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. 2017;12(3):e0171028. doi: 10.1371/journal.pone.0171028. PMID: 28248961.
18. Misiorowski W, Zgliczyński W. Cinacalcet as symptomatic treatment of hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism prior to surgery. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(3):306-10. doi: 10.5603/EP.2017.0023. PMID: 28660989.
19. Niel O, et al. Cinacalcet in hyperparathyroidism management after pediatric renal transplantation. *CEN case reports*. 2016;5(2):141-3. doi: 10.1007/s13730-015-0211-0. PMID: 28508965.
20. Friedl C, et al. Mortality in dialysis patients with cinacalcet use: A large observational registry study. *European Journal of Internal Medicine*. 2017 Jul;42:89-95. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.002. PMID: 28499709.
21. Mizuiri S, et al. The coronary artery calcification score and common iliac artery calcification score in non dialysis CKD patients. *Nephrology*. 2017 Jul 3. doi: 10.1111/nep.13113. PMID: 28703899.
22. Ivanov DD. Next Step in Chronic Kidney Disease Therapy. *KIDNEYS*. 2016;2.16:10-3. doi: 10.22141/2307-1257.2.16.2016.72205.
23. Sonkar SK, et al. Vitamin D levels and other biochemical parameters of mineral bone disorders and their association with diastolic dysfunction and left ventricular mass in young nondiabetic adult patients with chronic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017;28(4):758-63. PMID: 28748877.
24. Peter WLS, et al. A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progressor Just Higher Costs? *Drugs*. 2017 Jul;77(11):1155-86. doi: 10.1007/s40265-017-0758-5. PMID: 28584909.
25. Elder GJ, Center J. The role of calcium and non calcium-based phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2017;22(S2):42-6. doi: 10.1111/nep.13031. PMID: 28429551

Получено 06.08.2017 ■

Домбровський Я.О.¹, Іванова М.Д.², Іванов Д.Д.³

¹Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care», м. Київ, Україна

²НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна, Університет Мілано-Біокка, м. Мілан, Італія

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Медикаментозна корекція порушень фосфатно-кальцієвого обміну в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та мінерально-кістковою хворобою

Резюме. Порушення фосфатно-кальцієвого обміну часто спостерігаються в пацієнтів із хронічною хворобою нирок і є основним патогенетичним фактором у розвитку вторинного гіперпаратиреозу і мінеральної кісткової хвороби в цій групі пацієнтів. Основна частина даної статті присвячена препа-

ратам для медикаментозної терапії даної патології, зокрема таким лікарським засобам, як севеламер і цинакальцет.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; мінерально-кісткова хвороба; вторинний гіперпаратиреоз; севеламер; цинакальцет

Y.O. Dombrovsky¹, M.D. Ivanova², D.D. Ivanov³

¹Pathomorphological Laboratory CSD Health Care, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, University Milano-Bicocca, Milan, Italy

³Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Drug treatment of phosphate-calcium metabolism disorders in patients with chronic kidney disease and mineral and bone disorder

Abstract. Changes in phosphate-calcium metabolism commonly occurred in patients with chronic kidney disease and are a major pathogenetic factor in the development of secondary hyperparathyroidism and mineral and bone disorder in this group of

patients. This article is mainly devoted to a review of basic drugs for CKD-MBD therapy, in particular, Sevelamer and Cinacalcet.

Keywords: chronic kidney disease; mineral and bone disorder; secondary hyperparathyroidism; Sevelamer; Cinacalcet