



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

## Research article

I.O. Dudar<sup>1</sup>, O.M. Loboda<sup>1</sup>, E.K. Krasnyuk<sup>2</sup>, S.L. Dudar<sup>3</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.08

## Correction of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: 12-month findings from a randomized study

<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Citation:

Dudar IO, Loboda OM, Krasnyuk EK, Dudar SL. Correction of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: 12-month findings from a randomized study. Ukr J Nephrol Dial. 2022;3(75):63-72. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.08.

**Abstract.** *The aim of our study was to compare the safety and effectiveness of the use of sevelamer with calcium acetate for hyperphosphatemia control in hemodialysis patients.*

*Materials and methods.* An open-label, randomized, parallel study was conducted to compare the safety and effectiveness of the use of sevelamer with calcium acetate for hyperphosphatemia control in hemodialysis patients. 198 patients treated with hemodialysis at the Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis in the period from 2019 to 2021 were included. The duration of the study was 12 months, with a 2-week washout period before starting the study. Before the start of the study, any phosphate binders were withdrawn. After a 2-week washout period, patients were randomized to receive sevelamer or calcium acetate. The primary endpoint of the study was death from any cause, the surrogates were death from cardiovascular events, and the incidence of fractures.

*Results.* At the end of the follow-up period, 86 (93%) of the 92 patients who remained alive (main group) had the target serum phosphorus level. At the end of treatment, the level of phosphorus in the main group was 1.62 (1.4, 1.67) mmol/l ( $p < 0.001$ ). The dose of sevelamer carbonate was 4800 mg/day.

The target serum phosphorus level was achieved in 72 (94%) of the 77 patients who remained alive after 12 months of follow-up period. At the end of the treatment, the phosphorus level in the comparison group was 1.62 (1.44, 1.66) mmol/l ( $p < 0.001$ ). The dose of calcium acetate was 3000 (1500; 3000) mg/day.

24 (24%) patients in the main group and 22 (23%) in the comparison group reported at least one adverse event (AE) related to phosphate binder intake. In most cases, the established AEs had a mild degree of severity and did not require discontinuation of the drug.

During the observation period, the overall mortality rate in the comparison group was more than 2.3 times higher than in the main group, and this difference was statistically significant (RR 0.43, 95% CI: 0.207 - 0.902). At the same time, cardiovascular mortality in the comparison group was more than 2.8 times higher than in the main group, and this difference was also statistically significant (RR 0.34, 95% CI: 0.128 - 0.916). Survival analysis showed a statistically significant difference in survival in patients of the studied groups. During the observation period (12 months), 6 cases of fractures (6%) were recorded in the main group. In the comparison group, the frequency of fractures was 7%, and the difference in frequency was not statistically significant (RR 0.82, 95% CI: 0.287 - 2.362).

*Conclusions.* The obtained data showed the high efficiency and safety of sevelamer for hyperphosphatemia correction in hemodialysis patients, as well as a beneficial effect on important clinical outcomes.

**Key words:** hyperphosphatemia, hemodialysis, sevelamer carbonate, calcium acetate.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© I.O. Dudar, O.M. Loboda, E.K. Krasnyuk, S.L. Dudar, 2022.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda: [doctor\\_yelena@ukr.net](mailto:doctor_yelena@ukr.net)

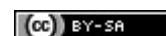
## Article history:

Received July 28, 2022

Received in revised form

August 16, 2022

Accepted August 16, 2022



© Дудар І. О., Лобода О. М., Красюк Е. К., Дудар С. Л., 2022

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.152.18

І.О. Дудар<sup>1</sup>, О.М. Лобода<sup>1</sup>, Е.К. Красюк<sup>2</sup>, С.Л. Дудар<sup>3</sup>

## Корекція гіперфосфатемії у хворих, які лікуються гемодіалізом: результати 12-місячного рандомізованого дослідження

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», Київ, Україна

<sup>3</sup>Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Резюме.** Метою нашої роботи було порівняти безпеку та ефективність застосування севеламеру карбонату з кальцієм ацетатом для контролю гіперфосфатемії у гемодіалітичних хворих.

**Матеріали та методи.** Було проведено відкрите рандомізоване паралельне дослідження для оцінки безпеки та ефективності севеламеру карбонату порівняно з кальцієм ацетатом у контролі гіперфосфатемії у гемодіалітичних хворих. До дослідження було включено 198 пацієнтів з ХХН VД ст., які отримували лікування гемодіалізом (ГД) у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України», в період з 2019 по 2021 рр. Тривалість дослідження становила 12 міс. з 2-ох тижневим періодом вимивання перед початком дослідження. За вихідну точку спостереження хворих основної групи та групи порівняння було взято дату підписання інформованої згоди. Після 2-тижневого періоду вимивання пацієнти були випадковим чином розподілені для отримання севеламеру або ацетату кальцію. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, сурогатними – випадки смерті від серцево-судинних подій, частота переломів.

**Результати.** В кінці періоду спостереження цільовий рівень сироваткового фосфору був досягнутий у 86 (93%) з 92 пацієнтів, які залишилися живими (основна група). В кінці лікування рівень фосфору в основній групі становив 1,62 (1,4; 1,67) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Доза севеламеру становила 4800 мг/добу.

У хворих групи порівняння через 12 міс. спостереження цільовий рівень сироваткового фосфору був досягнутий у 72 (94%) з 77 пацієнтів, які залишилися живими. В кінці лікування рівень фосфору в групі порівняння становив 1,62 (1,44; 1,66) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Доза кальцію ацетату становила 3000 (1500; 3000) мг/добу.

24 (24%) хворих основної групи та 22 (23%) хворих у групі порівняння повідомили принаймні про одне небажане явище (НЯ), пов'язане з прийомом фосфат біндеру. Констатовані НЯ в більшості випадків мали легку ступінь вираженості та не потребували відміни препарату.

За період спостереження в групі порівняння рівень загальної смертності був більший ніж в 2,3 разів вищим, ніж в основній групі, ця різниця була статистично значущою (RR 0,43, 95% ДІ: 0,207 – 0,902). При цьому серцево-судинна смертність в групі порівняння була більшою ніж в 2,8 разів вищою, ніж в основній групі, ця різниця також була статистично значущою (RR 0,34, 95% ДІ: 0,128 – 0,916). Аналіз виживання показав статистично значущу відмінність у виживаності у хворих досліджуваних груп. За період спостереження (12 міс.) у основній групі було зафіксовано 6 випадків переломів (6%). В групі порівняння частота переломів становила 7%, різниця в частоті не була статистично значущою (RR 0,82, 95% ДІ: 0,287 – 2,362).

**Висновки.** Отримані дані показали високу ефективність та безпеку севеламеру в корекції гіперфосфатемії у гемодіалітичних пацієнтів, а також сприятливий вплив на важливі клінічні наслідки.

**Ключові слова:** гіперфосфатемія, гемодіаліз, севеламер карбонат, кальцію ацетат

**Вступ.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) – актуальна проблема сучасної медицини, що зумовлено великою поширеністю даної патології, прогресуючим перебігом, частою інвалідизацією, виникненням ускладнень, дороговартісними методами лікування (нирковозамісна терапія та трансплантація нирки) та високою летальністю хворих

[1]. Практично у всіх хворих на ХХН розвиваються порушення кальцій-фосфорного обміну. Гомеостаз метаболізму кальцію та фосфору підтримується за допомогою взаємодії між нирками, кишечником і кістковою тканиною, та опосередкований кількома гормонами, включаючи активні форми вітаміна Д, паратиреоїдний гормон (ПТГ) і фактором росту фібробластів 23 (ФРФ-23). При розвитку термінальної стадії ХХН, яка потребує лікування діалізом, цей баланс стає все більш дизрегульованим, що призводить до розвитку стану, який отримав назву “Мінерально-кісткові розлади, пов'язані з ХХН” (ХХН-МКР) [1]. На додаток до біохімічного дисбалансу, ХХН-МКР асоціюється з гіперплазією парациитовидних залоз, кальцифікацією судин,

Олена Лобода  
doctor\_yelena@ukr.net

підвищеним ризиком переломів, болями у кістках і серцево-судинними (СС) подіями, що пов'язується зі зниженням якості та тривалість життя [2, 3]. Високий рівень фосфору в сироватці крові також асоціюється з підвищеним ризиком смертності в загальній популяції та у пацієнтів з ХХН-МКР [4-6]. Підвищення смертності, пов'язаної з гіперфосфатемією, пояснюють відкладанням депозитів фосфату кальцію у м'яких тканинах, кальцифікацією коронарних артерій, серцевих клапанів та міокарду [5]. Хоча природний перебіг ХХН призводить до підвищеного рівня ПТГ і фосфору в сироватці крові з низьким вмістом кальцію в сироватці, поточний стандарт лікування призводить до того, що типовий пацієнт має підвищені рівні всіх 3 параметрів.

Контроль фосфору є важливою ланкою корекції порушень мінерального балансу орієнтованого на лікування пацієнта. Лікування гіперфосфатемії за сучасними рекомендаціями передбачає обмеження фосфатів в дієті, адекватний діаліз та застосування фосфат біндерів [7]. Однак досягнення цільових значень контролю фосфату є складним завданням, і контроль може бути недосяжним у багатьох пацієнтів. Фосфат біндери використовуються для зниження позитивного фосфорного балансу і зниження рівня сироваткового фосфору з метою запобігання прогресування мінерально-кісткових розладів у хворих на ХХН.

**Метою роботи** було порівняння безпеки та ефективності застосування севеламеру карбонату з кальцієм ацетатом у гемодіалізних хворих з гіперфосфатемією.

**Матеріали та методи.** Нами проведено відкрите рандомізоване паралельне дослідження для оцінки безпеки та ефективності севеламеру карбонату порівняно з кальцієм ацетатом у контролі гіперфосфатемії у гемодіалізних хворих. До дослідження було включено 198 пацієнтів з ХХН ВД ст., які отримували лікування гемодіалізом (ГД) у КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України», в період з 2019 по 2021 рр.

Дослідження було виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001; «Підвищити ефективність лікування хворих на ХХН ВД ст. на підставі нових наукових даних, щодо вивчення патогенетичних механізмів формування коморбідності та визначення шляхів їх корекції», державний реєстраційний номер: 0122U000148.

Критеріями включення в дослідження були вік хворих від 18 років, тривалість лікування ГД протягом щонайменше 3 місяців, наявність постійного судинного доступу, лікування ГД 3 рази на тиждень не менше 4 год,  $eKt/V \geq 1,2$ , рівень фосфору в крові  $\geq 1,78$  ммоль/л. Критеріями виключення були незгода пацієнта на участь в дослідженні, вік  $< 18$

років, тривалість гемодіалізу  $\leq 3$  місяців, серйозні захворювання шлунково-кишкового тракту, зокрема виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, часті блювання, порушення моторики, великі операції на кишечнику в анамнезі та/або значно виражені дисфункції кишечника (пронози/закрепи), хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), рівень сироваткового кальцію  $\geq 2,75$  ммоль/л, рівень ПТГ менше 150 пг/мл або вище 650 пг/мл, рівень гемоглобіну  $< 70$  г/л, інформація про гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані впродовж 3-х місяців до початку аналізу, онкологічні захворювання, трансплантація нирки в анамнезі, гостра та хронічна печінкова недостатність, психічні розлади. Пацієнти були проінформовані про ризики та переваги дослідження та підписали інформовану згоду перед початком дослідження. Звичайні супутні ліки були дозволено. Зокрема, проводилася корекція анемії (препарати еритропоетинів, заліза, фолієвої кислоти за показами), антигіпертензивна терапія, за показами використовували кальциміметики та альфакальцидол, корекція глікемії інсуліном у хворих на цукровий діабет.

На початку дослідження було вивчено анамнез пацієнта та проведено фізикальне обстеження, оцінено супутню терапію та щоденне споживання фосфатів у дієті. Початкові лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові, скринінг на гепатит (типи С і В), електроліти, кальцій, фосфати, функції печінки, глюкозу крові, сечовину, креатинін, холестерин, тригліцериди і рівень інтактного ПТГ.

Тривалість дослідження становила 12 міс. з 2 тижневим періодом вимивання перед початком дослідження. До початку дослідження, будь-які фосфатбіндери були відмінені. За вихідну точку спостереження хворих основної групи та групи порівняння було взято дату підписання інформованої згоди. Після 2-тижневого періоду вимивання пацієнти були випадковим чином розподілені для отримання севеламеру карбонату або ацетату кальцію. Початкова доза севеламеру (Севеламер Віста) становила 1 капсула (800 мг) перорально 3 рази на день під час їжі за умови показника фосфору у плазмі крові 1,78-2,42 ммоль/л, або 2 капсули (1600 мг) перорально 3 рази на день під час їжі за умови показника фосфору у плазмі крові  $> 2,42$  ммоль/л. Початкова доза ацетату кальцію (Кальцію ацетат Активіум) була одна таблетка (500 мг кальцію ацетату) під час їжі 3 рази на день за умови показника фосфору у плазмі крові 1,78-2,42 ммоль/л, або 2 таблетки (1000 мг) перорально 3 рази на день за умови показника фосфору у плазмі крові  $> 2,42$  ммоль/л. Доза будь-якого препарату була скоригована відповідно досягнутого контролю фосфору (цільовий рівень 0,8-1,78 ммоль/л). У разі необхідності, було збільшення або зменшення дози

кожного разу щомісяця, додаючи одну таблетку 3 рази на день, щоб зберегти рівень фосфору в межах цільових значень. Максимальні дози препаратів становили 3 капсули тричі на день для севеламеру та 3 таблетки три рази на день для кальцію ацетату. За умови збільшення сироваткового кальцію вище 2,75 ммоль/л доза кальцію ацетату зменшувалася на 1 таблетку під час їди, за необхідності до повної відміни з відновленням призначення препарату після зникнення гіперкальціємії. За умови рівню фосфору в сироватці крові менше 0,8 ммоль/л фосфат біндери відмінялися.

В усіх хворих концентрація кальцію в діалізаті становила 1,5 ммоль/л (2,75 мЕкв/л) та не змінювалася протягом періоду дослідження. Також відсутніми були зміни у призначеному споживанні фосфору (не більше 0,8-1,0 г щодня) та у дозуванні препаратів вітаміну Д протягом періоду дослідження.

Кожному діалізованому хворому щомісяця визначався стандартний біохімічний профіль, який включає сечовину, креатинін сироватки крові; сироваткові рівні загального білку, альбуміну, калію, кальцію, фосфату, гемоглобіну, білірубину, АЛТ,

АСТ. Кожні 3 міс. визначався паратгормон, феритин та % насичення трансферину (НСТ). Зразки крові були взяті на початку другого сеансу діалізу тижня для всіх пацієнтів.

Основну групу хворих (ті, які були розподілені в групу севеламеру) складала 101 особа, групу порівняння (ті, які розподілені в групу кальцію ацетату) – 97 осіб.

Була проведена порівняння параметрів фосфор-кальцієвого обміну (фосфору, кальцію, ПТГ), показників загальної та серцево-судинної смертності, а також частоти переломів в досліджуваних групах. Також щомісяця пацієнти оцінювали свої суб'єктивні симптоми запору, нудоти, блювання, діареї та болю в животі за шкалою від 0 (немає) до 10 (сильний). Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, сурогатними – випадки смерті від серцево-судинних подій, випадки переломів.

До початку дослідження в досліджуваних групах не було виявлено статистично значущої різниці за віком, статтю, нозологією ХХН, тривалістю та адекватністю ГД, залишковою функцією нирок (табл. 1).

Таблиця 1

#### Характеристика включених у дослідження хворих з гіперфосфатемією в групах порівняння

Показник	Основна група (n = 101)	Група порівняння (n = 97)	p
<b>Причина ХХН</b>			
Гломерулонефрит n (%)	47 (47)	46 (47)	>0,05
Цукровий діабет n (%)	36 (36)	37 (38)	>0,05
Пієлонефрит (в т.ч. на тлі полікістозної хвороби нирок) n (%)	12 (12)	11 (11)	>0,05
Інші ураження n (%)	6 (6)	3 (3)	>0,05
<b>Демографічні показники</b>			
Вік, роки	53 (46;67)	54 (44;68)	>0,05
Чоловіків n (%)	54 (53)	52 (54)	>0,05
<b>Діаліз-асоційовані показники</b>			
Тривалість лікування ГД, міс.	34,7 (22;76)	33,8 (22;68)	>0,05
Анурія, (n/%)	73 (72)	69 (71)	>0,05
eKt/V	1,32 (1,26;1,38)	1,31 (1,28;1,36)	>0,05

Матеріали дослідження були статистично проаналізовані з використанням методів параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 12 (розробник – StatSoft, Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Колмогорова-Смирно-

ва. Оскільки розподіл основної частини параметрів був відмінним від нормального, сукупності кількісних показників описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього і верхнього квантилей (Q1;Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Для міжгрупового порівняння кількісних даних двох незалежних виборок статистичну значущість різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні. Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона, з

виправленням Йетса на безперервність при числі ступенів свободи, що дорівнює 1. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості  $p < 0,05$ . Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику, з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Оцінка функції виживання пацієнтів проводилася за методом Каплана-Мейєра.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

**Результати дослідження.** До початку лікування рівень сироваткового фосфору в основній групі становив 2,2 (2,02; 2,3) ммоль/л. Через 6 міс. після початку лікування севеламером цільовий рівень сироваткового фосфору був досягнутий у 86 (85%) пацієнтів (основна група). У 7 (7%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях фосфору не було. Доза севеламеру становила 4800 (2400; 4800) мг/добу.

До початку лікування рівень сироваткового фосфору в групі порівняння становив 2,21 (2,12;

2,31) ммоль/л. У хворих групи порівняння через 6 міс. спостереження цільовий рівень фосфору був досягнутий у 81 (84%) пацієнтів, а у 5 (5%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях фосфору не було. Доза кальцію ацетату становила 1500 (1500; 3000) мг/добу.

В кінці періоду спостереження цільовий рівень сироваткового фосфору був у 86 (93%) з 92 пацієнтів, які залишилися живими (основна група). В кінці лікування рівень фосфору в основній групі становив 1,62 (1,4; 1,67) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Доза севеламеру становила 4800 (4800; 4800) мг/добу.

У хворих групи порівняння через 12 міс. спостереження цільовий рівень сироваткового фосфору був досягнутий у 72 (94%) з 77 пацієнтів, які залишилися живими. В кінці лікування рівень фосфору в групі порівняння становив 1,62 (1,44; 1,66) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Доза кальцію ацетату становила 3000 (1500; 3000) мг/добу.

Динаміка показників сироваткового фосфору в основній групі та групі порівняння подана на рис. 1.

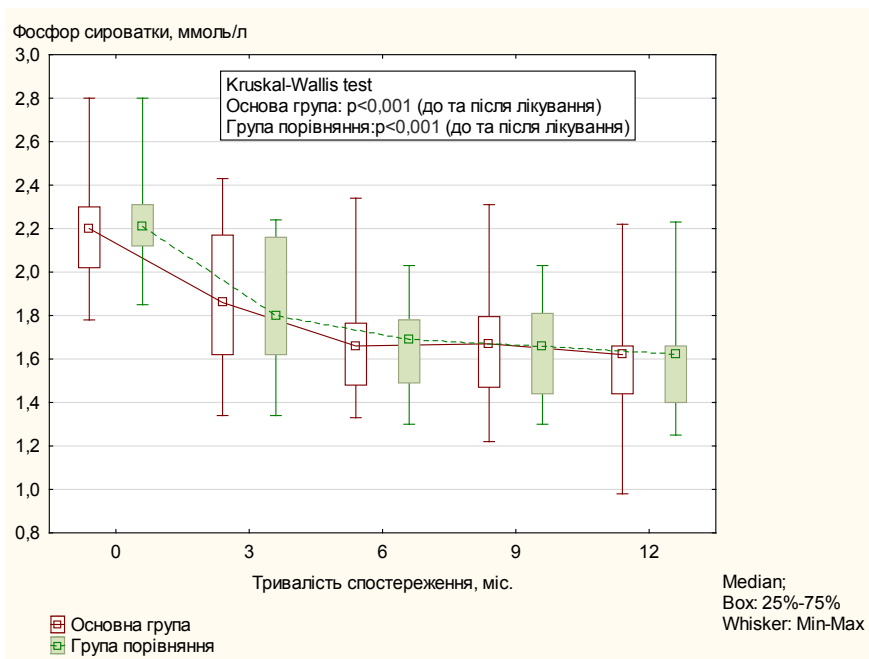


Рис. 1 Динаміка показників сироваткового фосфору в досліджуваних групах.

В нашому дослідженні не було статистично значущої різниці рівнів сироваткового фосфору в досліджуваних групах через 12 міс. спостереження. Разом з тим, в обох групах відбулося достовірне зниження рівнів сироваткового фосфору.

Динаміка показників сироваткових кальцію та ПТГ була наступною. В основній групі рівень кальцію сироватки крові знизився з 2,34 (2,22; 2,41) до 2,21 (2,19; 2,34) ммоль/л ( $p > 0,05$ ), в групі порівняння збільшився з 2,25 (2,23; 2,43) до 2,5 (2,22; 2,51) ммоль/л ( $p < 0,05$ ). В кінці періоду спостереження різниця між показниками сироваткового кальцію в основній групі та групі спостереження була статистично значущою ( $p < 0,05$ ).

Рівень ПТГ сироватки крові в основній групі суттєво не змінився: 523,4 (396,2; 595,8) пг/мл на початку спостереження, 532,6 (440,3; 594,9) пг/мл, в кінці дослідження ( $p > 0,05$ ). В групі порівняння рівень ПТГ також не зазнав статистично значущих змін: 505,3 (394; 567) на початку спостереження, 521 (485; 575,5) пг/мл, в кінці дослідження ( $p > 0,05$ ). В кінці періоду спостереження різниця між показниками ПТГ в основній групі та групі спостереження не була статистично значущою.

Гіперкальціємія (рівень кальцію вище 2,75 ммоль/л) протягом періоду спостереження була зафіксована у 28 (29%) пацієнтів групи порівняння. У жодного пацієнта основної групи гіперкаль-

ціемії не спостерігалось. Різниця в частоті гіперкальціємії була статистично значущою ( $\chi^2 = 33,9$ ,  $p < 0,001$ )

Аналіз небажаних явищ (НЯ) в обох групах показав, що в основній групі 24 (24%) хворих, і групі порівняння 22 (23%) хворих повідомили принаймні про одне небажане явище (НЯ), пов'язане з прийомом фосфат біндерів. Найбільш частими побічними явищами були розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Нудота виникла у 22 (22%)

та 18 (19%) хворих, закрепи у 18 (18%) та 11 (11%), блювота – 2 (2%) та 4 (4%) хворих, та діарея у 14 (14%) та 9 (9%) в основній групі та групі порівняння відповідно. Були поодинокі повідомлення про головний біль, біль в епігастрії, у кінцівках. Констатовані НЯ в більшості випадків мали легку або середню ступінь вираженості та не потребували відміни препарату.

Аналіз кінцевих точок дослідження констатував відмінності в групах порівняння (табл. 2).

Таблиця 2

### Клінічні наслідки, зареєстровані протягом 12-ти місяців спостереження у ГД пацієнтів з гіперфосфатемією

Клінічні наслідки	Групи хворих	
	Основна група (n = 101)	Група порівняння (n = 97)
	n (%)	n (%)
В цілому смерті	9 (9%)	20 (21%)
	$\chi^2 = 4,6$ , $p = 0,03$	
СС смерть	5 (5%)	14 (14%)
	$\chi^2 = 5,1$ , $p = 0,02$	
Переломи кісток	6 (6%)	7 (7%)
	$\chi^2 = 0,13$ , $p = 0,7$	

За період спостереження в групі порівняння рівень загальної смертності був більш ніж в 2,3 разів вищим, ніж в основній групі, та ця різниця була статистично значущою (RR 0,43, 95% ДІ: 0,207 – 0,902). При цьому серцево-судинна смертність в групі порівняння була більш ніж в 2,8 разів вищою,

ніж в основній групі, та ця різниця також була статистично значущою (RR 0,34, 95% ДІ: 0,128 – 0,916). Аналіз виживання показав статистично значущу відмінність у виживаності у хворих досліджуваних груп (рис 2).

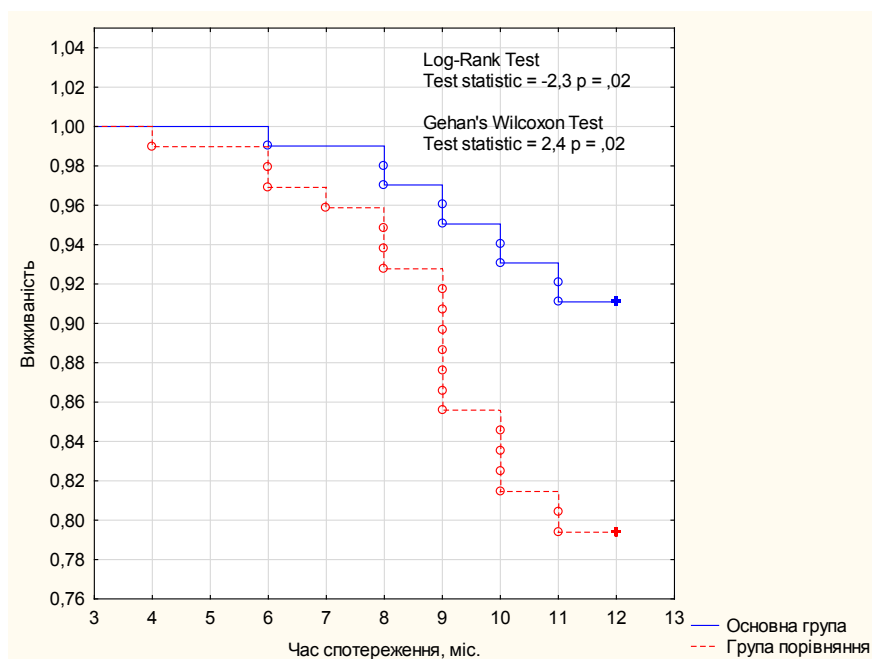


Рис. 2. Виживаність пацієнтів основної групи та групи порівняння за період спостереження 12 міс.

За період спостереження (12 міс.) у основній групі було зафіксовано 6 випадків переломів (6%). В групі порівняння частота переломів становила 7%, різниця в частоті не була статистично значущою (RR 0,82, 95% ДІ: 0,287 – 2,362).

**Обговорення.** Корекція гіперфосфатемії потребує комплексного підходу, який включає дієтичні обмеження вживання фосфатів, їх видалення за допомогою інтенсивних режимів діалізу і фармакологічної корекції за допомогою фосфат біндерів. У коментарі до Керівництва KDIGO 2017 з діагностики, оцінки, профілактики та лікування

ХХН-МКР вказується на доцільність призначення фосфат біндерів при показниках фосфатемії, які прогресивно зростають, або залишаються постійно високими [7]. Фосфат біндери — це група лікарських засобів з різною хімічною структурою, які застосовуються для лікування гіперфосфатемії у хворих на ХХН VД стадії, основний механізм дії яких зменшення всмоктування фосфатів їжі у шлунково-кишковому тракті шляхом зв'язування їх в просвіті кишечника [8-10]. Фосфатні біндери та їх основні переваги і недоліки наведені в табл. 3 [10].

Таблиця 3

### Основні переваги і недоліки існуючих фосфат біндерів.

Лікарський засіб	Звичайна доза	Переваги	Недоліки
Кальцію карбонат	500-1250мг (3-6 табл.)	Низьке навантаження таблетками	Перевантаження кальцієм
Кальцію ацетат	667мг (6-12 капсул)	Ефективний так само як й кальцію карбонат	Перевантаження кальцієм Велика кількість таблеток
Магнію карбонат	63мг (2-6 капсул)	Добра переносимість з боку ШКТ, низьке навантаження таблетками	Гіпермагніємія
Севеламер гідрохлорид	800мг (6-12 капсул)	Зменшення ЛПНЩ, краще виживання хворих на ГД	Високе навантаження таблетками. Побічні дії з боку ШКТ, метаболічний ацидоз.
Севеламер карбонат	800мг (6-12 капсул)	Зменшення ЛПНЩ, краще виживання хворих на ГД	Високе навантаження таблетками. Побічні дії з боку ШКТ.
Біксаломер	250мг (6-14 капсул.)	Добра переносимість з боку ШКТ	Високе навантаження таблетками
Лантану карбонат	250-1000мг (3-6 жувальних табл.)	Низьке навантаження таблетками, добра переносимість з боку ШКТ	Низька розчинність, накопичення в тканинах, наприклад в кістках
Цитрат заліза	210мг (4-5 таблеток)	Низьке навантаження таблетками, зменшення потреби у залізі та ЕПО	Незначні побічні дії з боку ШКТ
Комплекс заліза оксигідроксиду, сахарози і крохмалю.	500мг (2-6 жувальних таблеток)	Низьке навантаження таблетками	Незначні побічні дії з боку ШКТ

Примітка: ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ГД — гемодіаліз, ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності; ЕПО — еритропоетини.

Фосфатні біндери на основі кальцію все ще відіграють певну роль в контролі гіперфосфатемії у дорослих хворих на ХХН, однак їх застосування все більше зменшується і тільки висока вартість некальцієвих фосфатбіндерів обмежують їх застосування. Оновлені у 2017 року Керівні принципи клінічної практики KDIGO у рекомендації 11 пропонують обмежене використання кальціймістких фосфатбіндерів на основі кальцію, яке ґрунтується на основі слабких доказів в 3 РКД, які були новаторськими, але також мали деякі недоліками. Не рекомендовано довготривале застосування алюмініймісних фосфатних біндерів із-за можливості алюмінієвої інтоксикації (1С) [1, 7].

Після 20-річного періоду існування фосфатних біндерів на основі алюмінію та кальцію в 1998 році Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Міністерства охорони здоров'я і соціальних служб США (Food and Drug Administration — FDA) схвалило застосування першого фосфатбіндера на основі аніонообмінного полімеру, який не всмоктується і не містить метали кальцію та алюмінію — севеламеру гідрохлорид, а в 2007 році — севеламеру карбонат [11]. Це був крок вперед, бо некальціймісткі фосфатбіндери не загрожують діалізованому хворому розвитком гіперкальціємії та її наслідками.

В той же час, в систематичному огляді [12] проаналізовано 77 досліджень за участю 12 562 дорослих із ХХН, переважно діалісної популяції. Не було доказів того, що будь-який фосфатзв'язуючий агент знижував смертність порівняно з плацебо. В той же час застосування севеламеру, як і в нашому дослідженні, було пов'язано з нижчою смертністю від усіх причин порівняно зі фосфатзв'язуючими препаратами на основі кальцію. Разом з тим, існуючі випробування фосфатзв'язуючих речовин щодо смертності від усіх причин були короткими, як правило не більше 3 місяців. Наше ж дослідження тривало 12 місяців, було більш тривалим, ніж більшість і підтвердило, що застосування некальціймісткого фосфатбіндера – севеламера карбоната супроводжувалось показниками нижчої смертності, зокрема серцево-судинної. Кальцифікація коронарних артерій (передбачуваний механізм смерті, пов'язаний із високим рівнем кальцію та фосфору в сироватці крові) клінічно не проявляється для більшості пацієнтів до 10 років діалісної терапії [13], що вказує на те, що наявні на даний момент випробування фосфатзв'язувальної терапії можуть бути недостатніми для остаточної інформації щодо впливу лікування на серцево-судинні події або кальцифікацію судин, хоча, існують роботи, які підкреслюють, що севеламер запобігає кальцифікації коронарних артерій у порівнянні з кальціймісткими фосфатбіндерами і в короткостроковій перспективі [14].

Доведені й інші корисні властивості севеламеру: відсутність системної абсорбції, зменшення васкулярної кальцифікації, протизапальний та ліпідзнижуючий ефекти, корекція метаболічного ацидозу [15-19].

Метою Кокранівського огляду [20] була оцінка переваги та шкоди фосфатзв'язувальних препаратів у пацієнтів з ХХН з аналізом відповідних біохімічних кінцевих точок, захворюваності опорно-рухового апарату та серцево-судинної системи, госпіталізації та смертності. Результати включали всі причини госпіталізацій та серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда, інсульт, побічні ефекти, кальцифікацію судин та перелом кісток, а також сурогатні показники – фосфат сироватки, ПТГ та FGF23. В огляді тридцять досліджень порівняли севеламер з кальціймісткими фосфатбіндерами (5424 учасників). У 82 дослідженнях лікування оцінювалося серед дорослих з ХХН 5D, які отримували гемодіаліз або перитонеальний діаліз. Тривалість дослідження коливалася від 8 тижнів до 36 місяців (в середньому 3,7 місяці). Розмір вибірки коливався від 8 до 2103 учасників (медіана 69). Середній вік коливався від 42,6 до 68,9 років. Застосування севеламеру у хворих на ХХН-5D приводило до зниження смертності (всі причини) (RR 0,53, ДІ від 0,30 до 0,91) і викликати меншу гіперкальціємію (RR 0,30, ДІ 0,20 до 0,43) у порівнянні з фосфат біндерами на основі кальцію,

і має невизначений або недооцінений вплив на серцево-судинну смертність, розвиток інфаркту міокарда, інсульт, переломи або кальцифікацію коронарних артерій. В абсолютному вимірі севеламер знизив ризик смерті (від усіх причин) з 210 на 1000 до 105 на 1000 протягом подальшого спостереження до 36 місяців, в порівнянні з кальціймісткими фосфат біндерами.

Наше дослідження показало, що кальціймісткі фосфат біндери і севеламер співставно переносяться хворими, а шлунково-кишкові побічні ефекти були схожими. Наші дані суттєво не відрізняються від більшості досліджень, однак частота запорів у групі хворих, яким призначали севеламер була дещо більшою. Слід зазначити, що багато досліджень вказують на подібну частоту НЯ (до 23%), як і в нашому дослідженні [15-16].

Таким чином порівняльне дослідження некальціймісткого фосфат біндера севеламера та кальціймісткого фосфатбіндера кальцію ацетату у гемодіалітичних пацієнтів з гіперфосфатемією показало, що севеламер співставно знижує показники сироваткового фосфору, як і кальціймісткий фосфат біндер. Рівень кальцію у більшості хворих обох груп був у межах норми, однак у групі хворих, які застосовували кальцію ацетат достовірно частіше констатована гіперкальціємія, в порівнянні з хворими, які вживали севеламер. Гастроінтестинальні побічні явища зустрічалися однаково часто. Загальна смертність та серцево-судинна смертність були достовірно меншими в групі хворих, які отримували севеламер. Разом з тим ми не виявили суттєвої різниці в частоті переломів.

Наше дослідження має певні обмеження: це одноцентрове дослідження, ми не враховували вплив супутньої патології, зокрема наявності цукрового діабету, серцевої недостатності на кінцеві точки.

**Висновки.** Отримані дані підтверили високу ефективність севеламеру та кальцію ацетату в корекції гіперфосфатемії. Результати нашого дослідження показали, що застосування даних препаратів протягом 12 міс. дозволило досягнути цільового рівню фосфору у 93% пацієнтів основної групи та 94% пацієнтів групи порівняння. Однак застосування кальцію ацетату супроводжувалося високою частотою випадків гіперкальціємії (29%), що може пояснити високу загальну та серцево-судинну смертність. Різниці в частоті переломів не було.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Кошти держбюджету для фінансування НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН VD стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

**Внесок кожного автора.**

**Дудар І.О.:** концепція та дизайн дослідження, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, аналіз літературних джерел, написання статті

**Лобода О.М., Красюк Е.К.:** обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, забір біоло-

гічного матеріалу, формування бази даних, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз отриманих результатів.

**Дудар С.Л.:** обстеження та ведення хворих, які потребували супроводу травматолога-ортопеда, аналіз літературних джерел.

**Література (References):**

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59 doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.001.
2. *Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J.* Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. *J Ren Nutr.* 2021 Jan;31(1):21–34. doi: <https://doi.org/10.1053/J.JRN.2020.02.003>.
3. *Beto J, Bhatt N, Gerbeling T, Patel C, Drayer D.* Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2019 Jan;29(1):2–15. doi: 10.1053/j.jrn.2018.05.006.
4. *Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, Vasan RS.* Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007 May 14;167(9):879–85. doi: 10.1001/archinte.167.9.879.
5. *Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):520–8. doi: 10.1681/ASN.2004070602.
6. *Hou Y, Li X, Sun L, Qu Z, Jiang L, Du Y.* Phosphorus and mortality risk in end-stage renal disease: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017 Nov;474:108–113. doi: 10.1016/j.cca.2017.09.005.
7. *Vervloet MG, van Ballegooijen AJ.* Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 May;93(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.036.
8. *Kushnirenko S.* Hyperphosphatemia is a complication of reduced kidney functions and limit for renoprotection. *KIDNEYS,* 9(1): 39–46. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196916.
9. *D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A.* The «phosphorus pyramid»: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol.* 2015 Jan 20;16:9. doi: 10.1186/1471-2369-16-9.
10. *Barreto FC, Barreto DV, Massy ZA, Dreke TB.* Strategies for Phosphate Control in Patients With CKD. *Kidney Int Rep.* 2019 Jun 20;4(8):1043–1056. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.002.
11. *Berndt T, Kumar R.* Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:341–59. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.040705.141729.
12. *Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC, French R, Ruospo M, Strippoli GF.* Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):691–702. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.015.
13. *Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1478–83. doi: 10.1056/NEJM200005183422003.
14. *Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, Kagimura T, Fukushima M, Akizawa T.* LANDMARK Investigators and Committees. Effect of Treating Hyperphosphatemia With Lanthanum Carbonate vs Calcium Carbonate on Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: The LANDMARK Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 May 18;325(19):1946–1954. doi: 10.1001/jama.2021.4807.
15. *Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT.* 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 Oct 12;382(9900):1268–77. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1.
16. *Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P.* Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J.* 2005 May;149(5):820–5. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.023.
17. *Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD, Toussaint ND, Holt SG.* 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 Jun 29;5(9):1432-1447. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.014.
18. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros de Fuentes M, Donate-Correa J, Caza a-Prez V, Garcia-Prez J. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;6(9):2272-9. doi: 10.2215/CJN.01650211.
19. Peres AT, Dalboni MA, Canziani ME, et al. Effect of phosphate binders on oxidative stress and inflammation markers in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2009 Jul;13(3):271-7. doi: 10.1111/j.1542-4758.2009.00369.x.
20. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 22;8(8):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub3.