

Глава 4

Гиперфосфатемия — коррекция диализом и фосфорсвязывающими препаратами

В.М. Ермоленко

Коррекция гиперфосфатемии — ключевая проблема лечения МХН у больных ХБП IV–V стадией, когда даже стимулированная ПТГ и FGF23 фосфатурия при сохранном диурезе не позволяет достигнуть нейтрального баланса фосфора в организме.

Коррекция гиперфосфатемии должна производиться комплексно путем диетических мероприятий, что исчерпывающе изложено в отдельной главе, увеличением элиминации фосфора при проведении ЗПТ, применением ФСП и препаратов, снижающих абсорбцию фосфатов в ЖКТ. Многообещающе выглядят попытки интенсифицировать ремоделирование костной ткани, возвращая ей способность утилизировать излишки фосфата у больных с динамическим заболеванием скелета. В эксперименте интенсификация ремоделирования достигалась назначением костного морфогенетического протеина 7 (BMP7), однако эти работы еще не вышли на клинический уровень.

Элиминация фосфора гемодиализом

У здоровых лиц генерация фосфора (GiP), обусловленная его потреблением и высвобождением из эндогенного белка, при нейтральном балансе полностью уравнивается его почечной элиминацией (JiP). У больных на гемодиализе экскреторная функция почек практически отсутствует, и почечная элиминация должна замещаться удалением Pi во время процедуры диализа, назначением ФСП и снижением абсорбции фосфата в ЖКТ. Положительный баланс фосфата у больных вследствие превышения GiP над JiP чреват в первую очередь внескостной сосудистой кальцификацией и развитием или усугублением кардиоваскулярной патологии.

Согласно М. Kuhlmann (2006), аккумуляция фосфата в тканевом компартменте ($\Delta TciP$) соответствует следующему уравнению:

$$\Delta TciP = GiP - JdiP - JbiP,$$

где JdiP — удаление во время процедуры и JbiP — нейтрализация фосфатбиндерами [1].

Pi — низкомолекулярное соединение, объем распределения которого в организме такой же, как общий воды и мочевины, представляющей суррогатный маркер распределения низкомолекулярных веществ.

Во время процедуры гемодиализа концентрация мочевины постоянно снижается, и по ее окончании отмечается кратковременный rebound-период. Уровень Pi в сыворотке снижается только в первые 2,0–2,5 ч процедуры, а в дальнейшем может даже слегка повыситься. За первые часы гемодиализа концентрация Pi снижается на 40%, и, поскольку клиренс фосфата остается постоянным, внутриклеточный фосфат начинает поступать в плазму. При исчерпывании внутриклеточных запасов Pi поступает из других компартментов как в плазму, так и в клетки (мультикомпарментальная модель по E. Spalding и соавт.). Через 2 ч после окончания процедуры уровень фосфата в сыворотке достигает изначальных значений (рис. 4.1).

Повышение элиминации Pi во время процедуры гемодиализа осуществляется:

- увеличением площади диализной мембраны;
- увеличением скорости кровотока (повышение Qb с 300 до 500 мл/мин повышает клиренс Pi на 10%);
- увеличением времени процедуры (повышение диализного времени с 12 до 15 ч/нед повышает элиминацию Pi на 13%);

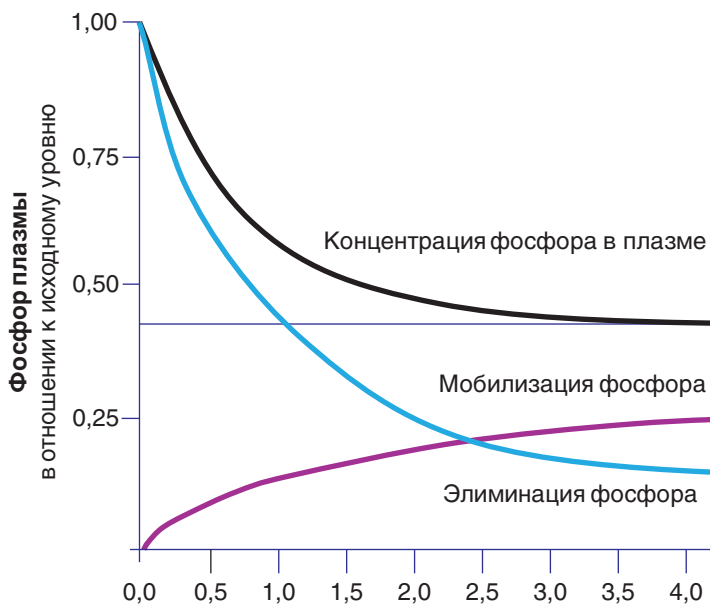


Рис. 4.1. Изменение концентрации P_i во время гемодиализа. Модифицировано по [1]

- преддиализная или интердиализная физическая нагрузка увеличивает элиминацию P_i на 6 и 9%, несмотря на стабильное Kt/V ;
- при постдилюционной гемодиализации клиренс P_i увеличивается на 32–41%, а его элиминация с 800 до 1170 мг за процедуру;
- еженочный гемодиализ или ежедневный укороченный гемодиализ обеспечивает нейтральный баланс фосфора, позволяя отказаться от приема ФСП, а высокий гематокрит снижает клиренс P_i .

Фосфорсвязывающие препараты

При потреблении 1000 мг/сут фосфора недельная нагрузка составляет 7000 мг. Так как из пищевого фосфата в ЖКТ реабсорбируется 60%, в организм поступает $7000 \text{ мг} \times 0,6 = 4200 \text{ мг/нед}$. За процедуру гемодиализа элиминируется 800 мг, а за 3 процедуры $800 \times 3 = 2400 \text{ мг/нед}$. Еженедельно в организме диализного больного накапливается $4200 - 2400 = 1800 \text{ мг}$ (250 мг/сут), которые должны нейтрализоваться ФСП.

Хотя еще в середине прошлого века гидроокись алюминия назначали больным с фосфатными мочевыми камнями, целенаправленное применение $\text{Al}(\text{OH})_3$ для коррекции гиперфосфатемии у больных с нарушениями функции почек началось в 1970-х гг., когда выяснилось, что алюминия гидроокись, применявшаяся в качестве антацида, способна снижать уровень фосфора в сыворотке. Однако одновременно появились публикации, свидетельствующие, что применение $\text{Al}(\text{OH})_3$ индуцирует гипералюминемию, а в 1972 г. в Ньюкасле (Великобритания) была идентифицирована новая форма ренальной остеодистрофии — диализная остеомалация, характеризующаяся, помимо изменений скелета, дизартрией, судорожным синдромом, деменцией. В диализных центрах, даже расположенных поблизости, в которых для приготовления диализирующего раствора использовали деионизированную воду, случаев диализной остеомалации не зарегистрировано.

В 1970 г. А. Alfrey и соавт. установили, что причиной диализной остеомалации является интоксикация алюминием, содержавшимся в воде, используемой для приготовления диализирующего раствора. Алюминий откладывается не только в костной ткани, препятствуя ее кальцификации, но и в центральной нервной системе и других органах. Очистка воды от алюминия и отказ от содержащих алюминий ФСП вызвали в течение короткого времени снижение встречаемости диализной остеомалации на 40%, однако участилось развитие динамической болезни скелета. В настоящее время алюминия гидроокись в качестве ФСП разрешается применять не более 4 нед 2 раза в год.

С середины 1980-х гг. в качестве ФСП стали использоваться кальция карбонат и кальция ацетат. Не уступая другим ФСП в способности снижать фосфор сыворотки у диализных больных, содержащие соли кальция ФСП (Са-ФСП) благодаря своей доступности во многих странах остаются самыми востребованными фосфатбиндерами. Однако, как показали исследования К. Hill и соавт., у преддиализных больных на диете, содержащей в суточном рационе 1,0 г кальция и 1,4 г фосфора, назначение Са-ФСП делает баланс кальция положительным, не влияя на баланс фосфата, а избышек кальция усугубляет внекостную кальцификацию, причем изменение баланса кальция развивалось задолго до появления гиперкальциемии [2].

Это справедливо и для диализных пациентов. Согласно современным нефрологическим рекомендациям, суточное потребление кальция карбоната (ФСП + пищевой кальций) не должно превышать 2 г элементарного кальция. Поэтому от назначения Са-ФСП следует

воздержаться у больных с повышенным уровнем кальция сыворотки, низким ПТГ или с уже выявленной внекостной кальцификацией. Считается, что способность связывать PO_4 в кишечнике кальция ацетата и кальция карбоната практически одинакова или несколько выше у последнего при меньшей абсорбции в ЖКТ (21 против 30%) и на фоне его приема реже развивается гиперкальциемия.

С 1997 г. в качестве ФСП стал широко использоваться севеламер гидрохлорид (SH) — неабсорбируемый в ЖКТ полимер, не содержащий ионов алюминия и кальция и представляющий, по существу, ионообменную смолу, сорбирующую PO_4 в обмен на высвобождение HCl или HCO_3 при применении севеламера карбоната. Нагруженный PO_4 севеламер выводится через ЖКТ, а HCl и карбонат абсорбируются в тонком кишечнике, причем SH аггравировывает ацидоз.

Еще в предварительных исследованиях было показано, что севеламер не уступает Са-ФСП в способности снижать фосфор сыворотки у диализных пациентов, не вызывая серьезных побочных реакций, в то время как у 22% пациентов, получавших кальция ацетат, развивалась гиперкальциемия (более 11 мг/дл), вынуждавшая приостановить лечение. В дальнейшей выяснилось, что SH сорбирует в ЖКТ желчные кислоты, что сопровождается некоторым снижением в сыворотке общего холестерина и холестерина в липопротеидах низкой плотности, жирорастворимых витаминов и фолиевой кислоты. На фоне приема SH у больных снижается продукция свободных радикалов кислорода и мочевой кислоты, циркулирующих маркеров воспаления — С-реактивный белок, интерлейкин-6, CD14, эндотоксин HbA1c, конечных продуктов гликирования, р-крезола, эндотоксина, провоцирующего хроническое воспаление и ответственного за ухудшение нутритивного статуса, развитие сердечно-сосудистых осложнений и возрастание летальности [3]. Одновременно у больных повышалось в сыворотке содержание фетуина-А — ингибитора сосудистой кальцификации. Севеламера карбонат (Селамерекс[®]) реже SH вызывает диспепсию и не усугубляет ацидоз.

Рекомендованная начальная доза SH и севеламера карбоната (SC) составляет 1–2 таблетки (800–1600 мг) во время еды, с возможным увеличением максимально до 7000 мг/сут (9 таблеток) для севеламера карбоната и максимально до 12000 мг/сут (15 таблеток) для севеламера гидрохлорида. Основными побочными эффектами при приеме севеламера являются тошнота (около 10%), рвота и запоры (5–6%), реже отмечаются боли в животе и диспепсия, описаны крайне редкие случаи кишечной непроходимости и прободения кишечника (при приеме препарата пациентами с воспалительными заболеваниями

толстой кишки). Севеламер не влияет на биодоступность дигоксина, варфарина, эналаприла, метопролола, но снижает биодоступность ципрофлоксацина (на 50%), микофенолата мофетила, циклоспорина, такролимуса. Один грамм SH связывает около 26 мг PO_4 , однако способность связывать фосфат с увеличением дозы уменьшается. Так, при дозе SH 3 г она составляет 36 мг/г, а при дозе 15 г — 23 мг/г [4].

Данные о влиянии севеламера на выживаемость больных противоречивы. В DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited) исследовании ($n=2000$) не выявлено различий в выживаемости гемодиализных больных, лечившихся севеламером или Ca-ФСП, однако частота госпитализаций и число дней в стационаре у лечившихся севеламером были меньше. Аналогичные результаты получены в исследованиях CARE 2. Не выявлено различий во влиянии севеламера и Ca-ФСП на общую и сердечно-сосудистую смертность в метаанализах M. Tonelli (2009) и S. Navaneethan (2009) [5, 6].

В то же время, согласно V.Di Iorio и соавт., у больных с ХБП III–IV стадии и на диализе общая летальность на фоне лечения севеламером была значимо ниже, чем у получавших Ca-ФСП [7]. Снижение на 60% общей смертности у получавших севеламер констатировано в исследовании S. Iimori и соавт. [8]. На основании анализа 8 РКИ S. Jamal и соавт. пришли к выводу, что применение севеламера заметно не влияет на общую и сердечно-сосудистую летальность, но замедляет у больных кальцификацию коронарных артерий [9]. G. Block и соавт. (2005) на 18 мес назначали 148 превалянтным диализным больным или севеламер ($n=73$), или Ca-ФСП ($n=75$). К концу периода наблюдения показатели шкалы A. Agatston увеличились на 11 пунктов у первых и на 127 — у вторых, свидетельствуя, что накопление кальция в коронарных артериях на фоне лечения севеламером происходит в 11 раз медленнее [10]. M. Izumi и соавт. (2008) считают, что севеламер препятствует накоплению кальция в коронарных сосудах.

Снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне лечения севеламером по сравнению с Ca-ФСП вследствие уменьшения отложений кальция в коронарных артериях и аорте установлено в метаанализах M. Mason (2010) и S. Spaià (2011) [11, 12]. Замедление кальцификации артерий благоприятно влияет на их жесткость и профилактирует развитие гипертрофии левого желудочка — фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Несколько отличаются от приведенных данных результаты метаанализа L. Patel и соавт. (2016), в котором проанализировано 25 РКИ с участием 4770 больных, в 88% лечившихся гемодиализом [13]. Севеламер

и препараты кальция (кальция карбонат и кальция ацетат) в равной степени снижали уровень фосфатемии, севеламер уменьшал содержание в сыворотке общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и кальция, но уровень ПТГ к концу периода лечения севеламером оказался в 2 раза выше. В группе севеламера ($n=2412$) риск общей смертности был значимо ниже, чем у лечившихся кальция карбонатом (число событий 41 против 126), но статистически не различался с группой кальция ацетата. Равным образом не различалась и сердечно-сосудистая смертность в группах севеламера и Са-ФСП, хотя прогрессирование коронарной кальцификации у вторых происходило быстрее.

Магний — второй по значимости внутриклеточный элемент, участвующий в 300 энзиматических реакциях. В организме взрослого человека содержится приблизительно 25 г магния, 66% из которых находятся в скелете, 33% — в клетках и 14% — во внеклеточной жидкости. Магний внеклеточной жидкости, измеряемый в качестве общего магния, в 15% связан с анионами, в 30% — с альбумином, а в 55% представляет собой биологически активную ионизированную фракцию. В сыворотке здорового человека значение общего магния составляет 1,8–3,0 мг/дл (1,4–2,1 экв/л). Почки играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза магния. 40% профильтрованного магния реабсорбируется в проксимальных канальцах, 50% — парацеллюлярно в восходящем сегменте петли Генле и 10% активно в дистальных извитых канальцах, преодолевая апикальную мембрану эпителия по TRPM6-каналу. Этот же канал обеспечивает поступление магния в энтероциты в тонком кишечнике, но при высокой концентрации магния в кишечном содержимом его абсорбция может происходить парацеллюлярно. Витамин D, как и ПТГ, повышает абсорбцию магния в ЖКТ. ПТГ также усиливает реабсорбцию магния в почечных канальцах и отложение магния в костной ткани, но гипермагниемия, как и гиперкальциемия, угнетает секрецию ПТГ.

Первоначально использование магния гидроокиси в качестве ФСП имело целью уменьшить у диализных больных нагрузку алюминием, который, как выяснилось, являлся причиной диализной остеомаляции, диализной деменции и усугубляет анемию. У многих пациентов магния гидроокись вызывала диарею, но снижала в сыворотке фосфор и ПТГ.

С 1986 г. вместо гидроокиси магния стали применять магния карбонат, вызывавший меньше побочных реакций, и прекратилось использование в качестве ФСП солей алюминия, место которых заменили на долгие годы соли кальция. В одном из первых исследований

по эквивалентности Mg-ФСП у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе сравнивали влияние на фосфатемию магния карбоната, кальция карбоната ($n=32$), алюминия гидроксида ($n=8$) и кальция ацетата ($n=10$). Применявшийся диализирующий раствор не содержал магния. У всех больных после 1 г лечения уровень фосфора в крови не превышал норму (1,36, 1,46 и 1,38 ммоль/л), не было выявлено значимых различий концентрации магния и ПТГ в сыворотке. Последующие РКИ подтвердили первые результаты. Согласно А. Hutchison и соавт. (2012), магния карбонат по эффективности не уступает Ca-ФСП и препятствует образованию кристаллов гидроксиапатита — ключевому процессу внекостной кальцификации [14].

Магния карбонат в сочетании с кальция ацетатом в исследовании CALMAG (CaMg) снижал фосфор сыворотки в той же степени, что и севеломер, практически не влияя на уровень кальция и магния в сыворотке 255 больных на гемодиализе [15]. У больных на лечении перитонеальным диализом гипофосфатемическая активность CaMg оказалась несколько меньше, чем кальция карбоната при одинаковом количестве принимаемых таблеток, но основным побочным событием при применении магния являлась диарея. В то же время влияние CaMg на внекостную кальцификацию оказалось неубедительным: некоторое ее уменьшение отмечено у 4 из 32 пациентов после 12-месячного приема препарата. Усугубление кальцификации наблюдалось у 9 из 32 больных, лечившихся CaMg, и у 12 из 27, получавших кальция ацетат [16]. Экспериментальные данные не выявили преимуществ CaMg в отношении кальцификации в сравнении с другими не содержащими кальция ФСП [17], хотя магний в эксперименте предупреждал апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, предотвращая кальцификацию, замедлял прогрессирование нефропатий недиабетической этиологии.

Лантан, открытый в 1839 г. редкоземельный элемент с молекулярной массой 139 кДа, с начала XXI в. в виде лантана карбоната (ЛК) используется для коррекции гиперфосфатемии у диализных больных [18]. Клиническому применению соединения предшествовала работа D. Bingham и соавт. в 1995 г., продемонстрировавшая способность лантанидов образовывать нерастворимые преципитаты с фосфатами: фосфатсвязывающая способность лантана достигает 97%, а связывание происходит при pH среды от 3 до 7. Поэтому связывание лантана с фосфатами происходит как в желудке, так и тонком кишечнике. Связывание фосфата ФСП на основе кальция и магния происходит при pH 5,5–6,0.

Лантана карбонат (молекулярная масса 457,8 кДа) диссоциирует в верхних отделах ЖКТ с высвобождением иона лантана (La^{3+}), который взаимодействует с фосфатом. Связывающая способность лантана аналогична связывающей способности иона Al^{3+} . В ЖКТ абсорбируется менее 0,001% лантана, а биодоступность составляет 0,00089%, в то время как абсорбция алюминия на порядок выше (0,04–0,2%). Из организма лантан выводится с желчью, а почками элиминировается 0,000031% принятой дозы. Концентрация лантана в плазме здоровых менее 1 нг/мл. При приеме 3,0 г лантана карбоната в течение 5 дней концентрация лантана в плазме 9 здоровых людей повысилась с 0,295 до 0,533 нг/мл, а период полувыведения составил 36 ч. У всех исследуемых снизилась экскреция фосфора с мочой [19].

Для коррекции гиперфосфатемии диализным больным лантана карбонат назначали в начальной дозе 750 мг/сут с последующим увеличением до 3000 мг/сут. В более поздних исследованиях дозу лантана карбоната повышали до 4500 и даже 6000 мг/сут. У 9 больных на ЗПТ C_{max} лантана равнялась 0,30 нг/мл, а у здоровых волонтеров была заметно выше (0,18 нг/мл). По данным А. Hutchinson и соавт. (2005), у 510 диализных больных концентрация лантана карбоната в плазме после 6 мес приема препарата повысилась с 0,01 до 0,49 нг/мл.

При длительном лечении лантана карбонат накапливается в основном в печени, однако даже многолетний прием (до 6 лет) препарата практически не оказывал токсического влияния на структуру и функцию печени. Многие физиологические эффекты ионов лантана, наблюдаемые *in vitro* (нейротрансмиссия, гладкомышечный спазм, сокращение сердечной мышцы, секреция инсулина, высвобождение гистамина тучными клетками и т.д.), аналогичны эффектам ионов кальция и объясняются заменой кальция ионами лантана и взаимодействием последнего с белками клеточных мембран, однако нет доказательств этой замены *in vivo*. В эксперименте показано, что даже при концентрации лантана, в 20 тыс. раз превышающей его содержание в сыворотке больных, реакции, симулирующие влияние кальция, отсутствуют.

В костной ткани диализных больных после 4,5 лет лечения лантана карбонатом в дозе 2,5–3,0 г/сут C_{max} равнялась 9,5 мкг/г влажного веса. Учитывая, что концентрация кальция в костной ткани составляет 120 мг/г, молярное отношение лантан/кальций составляет 2×10^{-5} и только 1 из 50 тыс. атомов кальция может быть заменен лантаном.

Таким образом, маловероятно, что лечение лантана карбонатом может отрицательно влиять на остеогенез. По данным Р. D'Haese и соавт.,

из 49 диализных пациентов, получавших в течение 12 мес в качестве ФСП лантана карбонат, количество больных с различными морфологическими вариантами ренальной остеодинтрофии (повторная костная биопсия) снизилось с 36 до 18%, но у лечившихся кальция карбонатом увеличилась на 10% [20]. Депозиты лантана карбоната начинают исчезать из костной ткани через 2 года после прекращения его приема. Лантана карбонат не может преодолеть клеточные мембраны и проникнуть в СМЖ (спинно-мозговая жидкость) и не влияет на когнитивные функции.

Эффективность и безопасность лантана карбоната подтверждена в ряде РКИ. В открытом международном исследовании 682 пациента на программном гемодиализе получали около 2 лет лантана карбонат в начальной дозе 750 мг (3 таблетки по 250 мг, которые было необходимо разжевать сразу после еды) с последующим увеличением дозы в зависимости от уровня фосфора в сыворотке, но максимально до 3000 мг. Остальные 677 больных продолжали принимать Са-ФСП или севеламер. К окончанию лечения уровень фосфора в сыворотке пациентов обеих групп значимо не различался. Основными побочными реакциями во время лечения были диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея), частота которых в группах была примерно одинакова. Не обнаружено признаков повреждения печени, супрессии кроветворения, когнитивных нарушений. В то же время на лантана карбонате гиперкальциемия развивалась в 2 раза реже, а уровень интактного ПТГ поддерживался в пределах, рекомендованных К/DOQI [21]. Еще раньше было установлено, что минимальная доза лантана карбоната, способная снижать уровень фосфора, равняется 675 мг/сут. Согласно Н. Komaba и соавт. (2015), лантана карбонат увеличивает выживаемость больных, у которых уровень фосфора в сыворотке на стандартной терапии превышает 6 мг/дл [22], а данные Е. Conzales-Parra и соавт. (2011) свидетельствуют, что у больных с III стадией ХБП ЛК снижает в сыворотке уровень FGF23 [23]. Для контроля гиперфосфатемии лантана карбоната требуется меньше таблеток, чем Са-ФСП или севеламера. В то же время стоимость лантана карбоната несопоставимо превышает стоимость Са-ФСП. Его также не рекомендуется назначать при воспалительных заболеваниях кишечника и лицам моложе 18 лет. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при длительном приеме ЛК (более 2 лет) до 70% больных выбывает из исследования в основном из-да диспептических расстройств. В России лантана карбонат не лицензирован.

Коррекция гиперфосфатемии Са-ФСП, севеламером и лантана карбонатом однозначно свидетельствует, что применение фосфатбиндеров

улучшает выживаемость диализных пациентов. Так, выживаемость больных ($n=3555$) в течение 90 дней после начала гемодиализа, которые одновременно с началом гемодиализа стали принимать ФСП, оказалась на 18–30% выше, чем у не получавших этого лечения. По данным А. Lopes и соавт., смертность у 21 061 больного, получавших ФСП, была на 25% ниже, чем в контрольной группе ($n=2830$) [24]. Севеламер и лантана карбонат замедляли сосудистую кальцификацию по сравнению с Са-ФСП.

Использование ФСП не только улучшает выживаемость диализных больных и замедляет сосудистую кальцификацию. Лечение севеламером и лантана карбонатом удешевляет лечение. По данным анализа 7-летнего проспективного исследования RISCVID, лечение севеламером в сравнении с Са-ФСП на 52% снижало риск инсульта и на 33% — число дней, проведенных в стационаре [25].

В России в течение 1 года стоимость ЗПТ у 1 больного при коррекции гиперфосфатемии севеламером оказалась на 50 698 рублей ниже, чем при лечении Са-ФСП за счет предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Повсеместная замена севеламера на Са-ФСП в 1 год могла бы сэкономить 877 млн рублей, поскольку однодневная стоимость приема кальция ацетата составляет в евро 0,67, кальция карбоната — 0,99, севеламера гидрохлорида — 6,48, а севеламера карбоната — 9,97. Необходимые дополнительные затраты при обратной замене Са-ФСП на севеламер составляют всего 14%, однако ожидаемые выгоды (увеличение числа трансплантаций почки, повышение на 1,62 года продолжительности жизни без трансплантации почки) превосходят дополнительные затраты [26].

В исследовании DCOR было установлено, что уменьшение затрат, ассоциированное с севеламером, вследствие снижения частоты госпитализаций на 13% и их продолжительности на 11% перекрывалась более высокой ценой севеламера. У больных с преддиализной хронической почечной недостаточностью севеламер, в отличие от Са-ФСП, не усугублял сосудистую кальцификацию и снижал уровень F6F23 в сыворотке [27].

Проблемой, осложняющей лечение ФСП, является необходимость приема больными до 12 таблеток препарата, а суммарное количество таблеток в день может достигать 19. Необходимость приема большого количества лекарственных препаратов ухудшает качество жизни. У некомплаентных пациентов, пренебрегающих аккуратным приемом ФСП, уровень фосфора в сыворотке, как правило,

превышает 5,5 мг/дл, а у пропускающих процедуры гемодиализа повышен риск смерти. Из 165 проанкетированных больных лекарственная некомплаентность достигала 40%, в том числе некомплаентность к ФСП — 21%.

Одной из причин некомплаентности является отсроченное появление симптомов после пропуска процедуры гемодиализа или приема ФСП. На комплаентность влияют социоэкономический статус пациентов, образование, возраст, причем данные H. Schmid и соавт. свидетельствуют, что больные старше 65 лет более комплаентны, чем молодые [28]. Из 129 больных на гемодиализе у 37% некомплаентность была связана с неуверенностью в правильности рекомендаций и в 30% — с забывчивостью.

Улучшить приверженность пациентов к аккуратному приему препаратов, включая ФСП, возможно обучением больных по специально разработанной программе [29], причем эффект от обучения может сохраняться в течение длительного времени и закрепляться повторными курсами. По данным Y. Van Camp и соавт. (2012), в результате такого обучения комплаентность больных к приему ФСП повысилась с 83 до 94%, а уровень фосфора в сыворотке снизился с 4,9 до 4,3 мг/дл, тогда как в историческом контроле комплаентность снизилась с 86 до 76% [30].

Определенное значение в комплаентности имеет форма и вкус ФСП. Так, кальция ацетат дети охотнее принимают в виде геля, а не таблеток [31]. Лекарственная форма нового ФСП комплекс β -железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (Вельфоро 500*) в виде жевательных таблеток с ягодным вкусом в дозе всего лишь по 1 таблетке на прием пищи увеличивала приверженность пациентов лечению до максимальной, что позволило повысить эффективность терапии вдвое при переключении с севеламера, карбоната и ацетата кальция. Наконец, толерантность к ФСП, в частности к севеламеру, можно улучшить, постепенно увеличивая дозу препарата. N. Chen и соавт. (2014), повысив в течение 8 нед дозу севеламера карбоната с 2,4 до 7,2 г/сут, добились 96% комплаентности к его приему (в группе плацебо 97%) и снижения на 17% уровня фосфора в сыворотке у 135 гемодиализных пациентов [32].

Несколько слов о ФСП, не получивших признания или распространения. Только в Японии лицензирован Vixalomer[®] — ФСП, вызывающий меньше побочных реакций, чем севеламера гидрохлорид, но не уступающий ему в эффективности [33]. Колестилан[®] — неабсорбируемый, не содержащий металлов ФСП, связывающий

фосфаты в ЖКТ, корригирующий гиперфосфатемию у больных с различной степенью нарушения функции почек, не влияющий на уровень Са в крови. Колестилан, являющийся подобно севеламеру ионообменной смолой, сорбирует не только PO_4 , но и холестерин, жирорастворимые витамины, включая витамин D, гликированный гемоглобин. В недавнем законченном исследовании F. Locatelli и соавт. (2016) препарат в дозе 6–15 г/сут назначали на 52 нед 116 больным на гемодиализе, чтобы поддерживать уровень фосфора в пределах 3,5–5,5 мг/дл. В результате лечения уровень фосфора в крови снизился с 6,99 до 5,80 мг/дл, значимо уменьшилось содержание холестерина и мочевой кислоты [34]. Наиболее частыми побочными реакциями во время лечения были тошнота (22,4%), рвота (21,6%), диарея (19,8%). По эффективности и профилю безопасности колестилан не уступал SH, однако после появления севеламера карбоната производство колестилана было остановлено.

В 2009 г. V. Savica и соавт. опубликовали статью, в которой утверждалось, что пережевывание в сутки 2 таблеток, содержащих 20 мг цитозина — полимера глюкозамина, приводило через 2 нед к снижению уровня фосфора в сыворотке диализных больных на 2,35 мг/дл, корригируя гиперфосфатемию. Одновременно содержание фосфора в слюне уменьшалось с 73,2 до 33,19 мг/дл [35]. Эти воодушевляющие данные были немедленно проверены в нескольких РКИ, результаты которых существенно отличались от исходной публикации [36]. Было установлено, что 1 таблетка цитозина способна сорбировать 1,74 мг фосфата, а уровень фосфора в сыворотке снижается на 0,16–0,20 мг/дл, а при сплевывании 3 мл слюны с исходным содержанием фосфора 73 мг/дл удаляется 2,19 мг фосфата. Результаты первичного исследования объясняют «хоторнским эффектом» (Hawthorne effect), когда на результаты исследования влияет мнение заказчика. Этот эффект исчезает при проведении РКИ.

Железосодержащие фосфорсвязывающие препараты

Последним поколением ФСП, широко внедряемым в настоящее время в реальную практику, являются железосодержащие препараты.

Гипофосфатемические эффекты препаратов железа были выявлены еще в середине прошлого века, когда S. Liu и соавт. (1941) наблюдали больного, у которого прием аммонийного железа цитрата вызвал гипофосфатемию. Этим же препаратом была успешно корригирована

гиперфосфатемия у 2 больных с хронической почечной недостаточностью, однако применение содержащих железо фосфатсвязывающих препаратов (Fe-ФСП) началось только в последние 20 лет.

Соединения железа, как используемые для лечения анемии, в том числе у больных с ХБП, так и являющиеся основой ФСП, представляют собой железо-карбогидратные сферические наночастички, содержащие Fe^{3+} -гидроксидное ядро ($\text{Fe}(\text{OH})_3$), покрытое углеводной (карбогидратной) стабилизирующей оболочкой, которая предупреждает токсическое воздействие не связанного трансферрином железа на организм. И если химическая структура ядра идентична во всех используемых препаратах, то размеры ядра, состав оболочки и общий размер частиц различны. Например, оболочка может содержать сахарозу, глюконат, декстран, размеры молекул которого превосходят размеры других соединений. Молекулярная масса железа декстрана, сахара железа, феррлецита (железа глюконат) равнялась соответственно 73–265, 43 и 38 кДа, чем обусловлены фармакокинетические и фармакодинамические различия препаратов железа.

Связывание фосфата Fe-ФСП осуществляется двойным механизмом: с одной стороны, железо адсорбирует фосфат, а с другой — при низком рН в желудке химически образуется железа фосфат. Адсорбированный и химически связанный фосфат покидают организм через ЖКТ. Первый процесс протекает в кишечнике, второй — в желудке.

P. Geisser и E. Philipp еще в 1995 г. установили, что нерастворимое полинуклеарное соединение железа (III) оксигидроксида, обозначенное как PA21 или Вельфоро 500[®], способно связывать фосфат и может использоваться для коррекции гиперфосфатемии у больных ХБП аналогично другим широко используемым ФСП [37]. У человека 1,0 г этого соединения связывает приблизительно 1,33 ммоль фосфата. *In vitro* из раствора, содержащего 1 моль Fe и 0,4 моля Pi, полинуклеарное соединение железа (III) гидроксида сорбирует 0,0063 ммоль Pi/мг Fe. Изменение рН раствора от 3 до 8 изменяет сорбционную способность менее чем на 3%, а добавление в раствор кальция ацетата не влияет на абсорбцию. Полинуклеарное соединение железа (III) оксигидроксида (sucroferric oxyhydroxide) не растворяется при температуре 37 °С и практически не усваивается организмом: у голодающих и не голодающих белых мышей утилизируется соответственно 0,55 и 0,46% введенного $^{59}\text{Fe}^{3+}$ оксигидроксида. Вельфоро 500[®] не экскретируется ни с желчью, ни с мочой и *in vitro* незначительно снижает эффективность лозартана, фуросемида, омега-3 жирных кислот и варфарина [38],

клинически незначимо. В то же время не рекомендуется назначать Вельфоро 500* пациентам, принимающим левотироксин натрия, хотя адсорбционное взаимодействие тоже отмечалось только *in vitro*.

В 1999 г. в открытом неконтролируемом исследовании О. Hergessel и Е. Ritz назначали на 4 нед РА21 в дозе 2,5 г 3 раза в сут 13 больным с креатинином сыворотки 5,4 ммоль/л и уровнем фосфата 2,2 ммоль/л [39]. Важным условием исследования было одинаковое потребление фосфора с пищей. После 2 нед приема содержание P_i в сыворотке снизилось на 20%, а его выведение с мочой — на 37%, причем эти значения с небольшими вариациями сохранялись до конца исследования. Побочными явлениями могли быть изменение цвета кала и умеренно выраженная диарея. Содержание в сыворотке паратгормона, метаболитов витамина D, ферритина и железа не изменялось.

РА21, предварительно апробированный в ряде клинических исследований, в США разрешен к применению агентством по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания в качестве ФСП у больных на гемодиализе в ноябре 2013 г., уже в 2014 г. в Европе, и в России — в 2016 г. Во всех странах регистрации железа III оксигидроксид был включен в льготные списки возмещаемых лекарственных препаратов, что позволило существенно снизить затраты на лечение и в итоге пролечить большее количество пациентов.

P. Geisser и E. Philipp (2010) в течение 7 дней назначали Вельфоро 500* в дозе 10 г/сут 8 больным на гемодиализе, 8 пациентам с ХБП III–IV стадии и 8 здоровым испытуемым. Содержание P_i в сыворотке снизилось у больных на гемодиализе с 2,85 до 2,15 ммоль/л, у пациентов с преддиализной ХБП — с 1,44 до 1,10 ммоль/л. Утилизация ^{59}Fe из препарата была <1%, а у больных на гемодиализе — 0,02% (от 0 до 0,04%). Основным побочным событием во время лечения встречалась диарея, не потребовавшая прекращения лечения.

R. Wüthrich и соавт. (2013) в рандомизированном контролируемом исследовании у 154 пациентов, лечившихся диализом в 50 центрах Европы и США, для подбора сопоставимой дозы сравнивали фосфатсвязывающую способность севеламера и РА21 [40]. Доза севеламера составляла 4,8 г/сут, РА21 — 1,25–12,5 г/сут. В дозе 10 и 12,5 г/сут РА 21 снижал уровень P_i на 1,69 и 2,0 мг/дл. При приеме РА21 в дозе 5,0 мг/сут снижение P_i в сыворотке было аналогичным воздействию на P_i севеламера. У 60,9% больных, получавших РА21, и 57,7%, лечившихся севеламером, наблюдалось ≥ 1 побочного явления. Наиболее частыми осложнениями были гипофосфатемия (18%) и изменение цвета стула (11,7%). Диарея, гипофосфатемия и гипотензия наблюдались у 11,5% больных, полу-

чавших севеламер. Из-за побочных событий прекратили лечение 21,1% больных, получавших РА21, и 23,1%, лечившихся севеламером. Таким образом, в дозе 5,0 и 7,5 г/сут РА21 (то есть Fe 1 г и 1,5 г/сут) не уступал севеламеру в гипофосфатемическом эффекте, а частота побочных явлений в обеих группах практически не различалась.

Результаты наиболее масштабного исследования, касающегося эффективности и безопасности РА21, были представлены J. Floege и соавт. (2014) [41]. Согласно дизайну исследования, из 1059 пациентов с ХБП 5D, лечившихся хроническим гемодиализом или перитонеальным диализом, 707 для коррекции гиперфосфатемии назначали на 24 нед (8 нед — титрование дозы и 16 нед — поддерживающая терапия) РА21 по 1,3–3,0 г/сут и 348 больным — севеламера карбонат по 4,8–14,4 г/сут. За 12 нед лечения P_i сыворотки у первых снизился на 0,71 ммоль/л и у вторых — на 0,79 ммоль/л. Эти значения с небольшими отклонениями сохранялись до конца лечения. Таким образом, 3 таблетки РА21 оказывали такой же гипофосфатемический эффект, как и 8 таблеток севеламера. Приверженность к лечению отмечена у 84,9% больных, получавших РА21, и у 79,7% пациентов, принимавших севеламер. За период лечения ≥ 1 побочных реакций наблюдалось у 83,2% больных, лечившихся РА21, и у 76,1% пациентов, получавших севеламер. У первых чаще всего фиксировалась умеренная диарея, изменение цвета стула и эпизоды гипофосфатемии, у вторых — тошнота и запоры. Из-за побочных явлений прекратили прием РА21 15,7% и севеламера — 6,65% больных. Доза РА21 250 мг/сут (Fe 50 мг/сут) не влияла на уровень фосфора в сыворотке. Проведенное исследование продемонстрировало, что новый содержащий железо ФСП не уступает в эффективности севеламеру, безопасен и в 3 раза сокращает количество принимаемых таблеток ФСП. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг, принимаемых во время еды, которые необходимо разжевывать перед проглатыванием, и не вызывает серьезных побочных реакций. Но даже при неполном разжевывании таблетки Вельфоро 500* подвергаются распаду в ЖКТ через 10–12 мин, без снижения фосфатсвязывающего эффекта.

A. Covic и соавт. (2016) при post-hoc-анализе данных J. Floege с соавт., проанализировав сведения о 549 пациентах, получавших препарат в течение 52 нед, показали, что Вельфоро 500* при длительном применении минимально влияет на метаболизм железа. В первые 24 нед лечения уровень ферритина в сыворотке больных, получавших Вельфоро 500*, повысился на 119 нг/мл (в контроле — на 56,2 нг/мл), насыщение трансферрина железом возросло на 4,6% (в контроле — на 0,6%), гемоглобин увеличился на 1,6 г/л (в контроле — снизился

на 1,1 г/л) [42]. Таким образом, железо лишь минимально может адсорбироваться из Вельфоро 500*.

На фоне приема Вельфоро 500* рекомендуемый интервал фосфатемии поддерживается минимальным количеством таблеток препарата. В Североамериканском объединении фирмы Fresenius 3150 гемодиализных больных, получавших различные ФСП, были переведены на Вельфоро 500*. Уровень фосфора в сыворотке больных снизился, а число принимаемых таблеток ФСП сократилось с 8,4 до 3,7 в сутки.

J. Daugirdas и соавт. (2011) установили, что больным на лечении стандартным гемодиализом с минимальным диурезом или его отсутствием для поддержания целевой фосфатемии необходимо во время приема пищи потреблять 6 г кальция карбоната ежедневно, а относительный коэффициент связывания фосфата (relative phosphate-binding coefficient — RPBC) различных ФСП они сравнивали с RPBC 1 г кальция карбоната [4]. Авторы рассчитали, что больные, получавшие 6,0 г/сут кальция карбоната (8 таблеток по 750 мг), при переводе на лечение севеламером должны принимать по 10 таблеток препарата и только 3,75 таблетки Вельфоро 500*. Таким образом, Вельфоро обладает на сегодняшний день самой высокой связывающей способностью среди ФСП, применяемых в реальной практике (табл. 4.1).

Необходимость приема большого количества таблеток ФСП является одной из основных причин некомплаентности.

А Вельфоро 500* не только корригирует гиперфосфатемию при минимальной лекарственной нагрузке, но и, как показали экспериментальные данные, способно профилактировать и замедлять прогрессирование кальцификации сосудов [44].

Фармако-экономические исследования за рубежом и в России продемонстрировали, что лечение гиперфосфатемии Вельфоро 500* является наиболее экономически выгодной стратегией, позволяющей сэкономить более 130 тыс. рублей на пациента в год и тем самым увеличить число пролеченных больных.

Первыми железа цитрат для коррекции гиперфосфатемии у 2 больных с нарушенной функцией почек применили, как уже упоминалось, еще в 1943 г. S. Liu и H. Chu. В последующем в 1999 г. C. Hsu и соавт. установили, что у крыс с субтотальной нефрэктомией различные соли железа при добавлении в пищу значительно снижали в ЖКТ абсорбцию фосфата (84,7 против 103,3 мг/сут у животных контрольной группы), причем наибольшей связывающей способностью обладал железа цитрат: 1,0 г железа цитрата связывал 85 мг фосфата.

Таблица 4.1. Эквивалентные дозы ФСП, соответствующие активности 6 г карбоната кальция (CaCO_3) в сутки [43]

ФСП	Разовая доза, мг	Относительный коэффициент связывания фосфатов (ОКСФ)	Доза ФСП (г), эквивалентная 6 г CaCO_3 (ЭФСД)	Число таблеток ФСП, соответствующих активности 6 г CaCO_3	Содержание Са в ФСП, эквивалентное 6 г CaCO_3
Кальция карбонат	750	0,75	6,0	8,00	2,4
Кальция ацетат	667	0,67	6,0	9,00	1,5
Магния карбонат + кальция ацетат	435/235*	0,75	—	8,00	0,5
Лантана карбонат	500**	1,00	3,0	6,00	—
Севеламера карбонат	800	0,60	8,0	10,00	—
Комплекс железа (III) оксигидроксида Вельфоро® 500	500***	1,60	1,5	3,75	—
Цитрат железа	210	0,64	2,0	9,00	—

* 1 таблетка содержит 435 мг магния карбоната и 235 мг кальция ацетата.

** Расчет произведен по содержанию лантана, а не карбоната лантана.

*** Расчет произведен по содержанию железа в таблетке.

Одно из первых исследований по коррекции гиперфосфатемии у диализных пациентов препаратами железа цитрата было проведено W. Yang с соавт. в 2002 г. 55 пациентам из 2 городских госпиталей после 2-недельного периода отмывки (washout period) назначали на 4 нед железа цитрат (3 г/сут) или кальция карбонат (2 г/сут) и в дальнейшем перекрестно меняли лечение [45]. У больных, получавших кальция карбонат, содержание P_i в сыворотке снизилось с 7,2 до 5,2 мг/дл и у пациентов, лечившихся железом цитратом, — с 6,7 до 5,7 мг/дл. На фоне приема кальция карбоната у больных незначительно повысился уровень кальция в сыворотке крови. Лечение железом цитратом не сопровождалось изменениями в сыворотке концентрации кальцитриола и алюминия, хотя известно, что цитрат стимулирует абсорбцию алюминия в ЖКТ. Побочными реакциями на фоне лечения железом цитратом были желудочно-кишечные нарушения, не потребовавшие прекращения лечения.

М. Sinsakul и соавт. (2012) назначали железа цитрат 2 группам больных на гемодиализе с уровнем фосфора в сыворотке $\geq 2,5$ мг/дл и $\geq 3,5$ мг/дл [46]. Пациенты первой группы принимали ежедневно 6–15 таблеток ФСП, второй группы — ≥ 12 таблеток. Препарат назначали в начальной дозе 4,5 г/сут и изменяли дозу препарата таким образом, чтобы содержание P_i в сыворотке не превышало 5,5 мг/дл. После 4 нед лечения содержание Са и P_i в сыворотке не изменилось, в то время как уровень ферритина возрос с 554 до 609 мкг/л, а насыщение трансферрина увеличилось с 30 до 35%, свидетельствуя о значимом повышении запасов железа в организме больных. Авторы пришли к заключению, что железа цитрат не следует назначать пациентам с ферритином сыворотки ≥ 1000 мкг/л и насыщением трансферрина $> 50\%$. Основными побочными реакциями во время приема железа цитрата были потемнение стула, запоры, метеоризм. Установлено, что доза железа цитрата 4,5 г/сут не снижает уровень P_i в сыворотке диализных больных.

В исследовании К. Yokoуama и соавт. 192 диализных больных с уровнем фосфора сыворотки от 6,1 до 10,0 мг/дл назначали на 28 дней железа цитрат в дозе 1,5; 3,0 и 6,0 г/сут или плацебо. У последних целевой уровень фосфатемии отмечен в 2,5%, а у остальных соответственно в 16,37; 50,0 и 92,6%. У 25 больных лечение пришлось прервать, поскольку насыщение трансферрина железом превысило 50% [47]. В последующем исследовании гипофосфатемическую эффективность железа цитрата сравнивали с эффективностью севеламера. К концу периода наблюдения (12 нед) снижение фосфора составило 0,82 и 0,78 ммоль/л. У пациентов обеих групп повысился кальций сыворотки и снизился уровень ПТГ. У больных, лечившихся железа цитратом, повысился ферритин и насыщение трансферрина [48]. Повышение запасов железа отмечено и у 166 гемодиализных больных, лечившихся железа цитратом в 5 госпиталях на Тайване [49].

У больных с ХБП и дефицитом железа G. Block и соавт. (2015) с учетом недостаточной эффективности пероральных сульфата, fumarата и глюконата железа и частых побочных реакций при введении железа внутривенно советуют восполнять Fe-дефицит назначением железа цитрата. В двойном слепом РКИ они назначали 149 больным с ХБП и СКФ < 60 мл/мин и желездефицитом (гемоглобин 9,0–12 г/дл, ферритин < 300 нг/мл и насыщение трансферрина $\leq 30\%$) или плацебо, или железа цитрат в начальной дозе 750 мг (3 таблетки в сутки) с последующим ее титрованием в зависимости от фосфора сыворотки. Исследование длилось 12 нед. К концу периода наблюдения гемоглобин у больных повысился с 10,5 до 11,0 г/дл, ферритин — с 116 до 1489 нг/дл,

насыщение трансферрина — с 22 до 32%, а уровень фосфора в сыворотке снизился с 4,5 до 3,9 мг/дл. Одновременно снизился уровень FGF23 со 159 до 102 пг/мл. У пациентов, получавших плацебо, перечисленные показатели изменялись незначительно. Участники исследования не лечились эритропоэтином [50].

В исследовании J. Дуег и соавт. доза железа цитрата зависела от уровня фосфора в сыворотке [51]. Пациенты с содержанием P_i в сыворотке 7,3 мг/дл получали препарат в дозе 1 г/сут, 7,6 мг/дл — 6,0 г/сут и 7,5 мг/дл — 8 г/сут. Лечение проводилось в течение 28 дней, всего под наблюдением находился 181 больной. Снижение P_i в сыворотке составило по группам 0,1; 1,7 и 2,1 мг/дл. Как и при применении других ФСП, гипофосфатемический эффект железа цитрата был дозозависимым.

В настоящее время подведены итоги 3-й фазы открытого рандомизированного исследования безопасности и эффективности железа цитрата [52]. В исследование был включен 441 диализный больной, которым в течение 52 нед в качестве ФСП назначали железа цитрат, севеламера карбонат или кальция ацетат (Phoslo), а последние 4 нед — плацебо. Контрольную группу составляли 149 пациентов. Ежедневно больные принимали или по 8 капсул железа цитрата, или 7,7 таблеток кальция ацетата, или 9 таблеток севеламера. По эффективности (снижение фосфора сыворотки) железа цитрат не уступал севеламеру, карбонату и ацетату кальция и значительно превосходил плацебо. Одновременно у больных, получавших железа цитрат, на 47% вырос ферритин сыворотки и на 24% увеличилось насыщение железом трансферрина, что позволило сократить внутривенное введение препаратов железа и снизить дозу эритропоэтина. Число побочных реакций (диарея, тошнота, рвота, запоры) значительно не различалось в основной группе и в контроле. У всех больных произошло не имеющее клинического значения изменение окраски стула, однако это не препятствовало лабораторному определению крови в кале. Несмотря на прием в течение 52 нед железа цитрата, содержание алюминия в сыворотке больных практически не изменилось (6 и 7 мкг/л), хотя известно, что цитрат усиливает растворимость солей алюминия, повышая его абсорбцию в ЖКТ. У больных с ХБП нарушена экскреция алюминия с мочой, и у них сохраняется риск Al-интоксикации. У здоровых животных добавление цитрата в течение 4 нед в питьевую воду увеличивало отложение алюминия в головном мозге в 2–20 раз.

В 2014 г. железа цитрат лицензирован в США в качестве ФСП для коррекции гиперфосфатемии у больных на ЗПТ, однако он с успехом

применялся и у преддиализных пациентов. В 1 таблетке содержится 210 мг железа цитрата, 9 таблеток железа цитрата по фосфатсвязывающей способности эквивалентны 6 таблеткам кальция карбоната. Лечение железа цитратом рекомендуется начинать с приема 2 таблеток 3 раза в сутки во время еды и при необходимости повышать дозу препарата каждые 1–2 нед. Максимальная доза — 12 таблеток в сутки. Не следует начинать лечение у больных с перегрузкой железом, а если таковая возникла во время лечения, переходить на использование других ФСП. Показатели метаболизма железа необходимо мониторировать с частотой, как рекомендуется при внутривенном введении препаратов железа.

Увеличение запасов железа при назначении железа цитрата уменьшает расход железа и эритропоэтина на 8,15 и 33,8% [53]. В США применение в качестве ФСП железа цитрата способно сэкономить в год 0,9–1,1 млрд долларов, затрачиваемых на лечение анемии [54]. Считается, что внутривенное применение препаратов железа увеличивает риск инфекционных осложнений и повышает смертность диализных больных [55, 56], в то время как при лечении железа цитратом на фоне коррекции гиперфосфатемии и анемии снижается частота госпитализаций и стоимость пребывания пациентов в стационаре [57, 58].

Не получил пока объяснения факт удовлетворительной переносимости железа цитрата по сравнению с другими пероральными препаратами железа. Так, диализные больные для поддержания рекомендованных показателей метаболизма железа должны ежедневно принимать по 8 таблеток железа сульфата (суммарно 195 мг элементарного Fe), в то время как в 8 таблетках железа цитрата содержится 1980 мг железа, а симптомы со стороны ЖКТ возникают у них много реже.

При несоблюдении больными с ХБП гипофосфатной диеты или вследствие других причин упорной гиперфосфатемии редко прибегают к одновременному назначению двух ФСП, предпочитая использовать иные методы коррекции. В первую очередь речь идет о применении никотиновой кислоты и ее дериватов.

Никотиновая кислота (витамин В₃) была выделена из листьев табака в 1930-е гг. прошлого века и с успехом использовалась для лечения крайне редкой в настоящее время пеллагры, получив название витамина ПП (против пеллагры). С 1955 г. никотиновую кислоту благодаря способности снижать в крови уровень общего холестерина, холестерина ЛНП, Lp(a) и триглицеридов стали применять для лечения и профилактики атеросклероза, несмотря на широкий спектр побочных реакций, частично ассоциированных с лекарственной формой препарата.

Химически никотиновую кислоту ($C_6H_5NO_2$) содержит пиридиновое кольцо, к которому в 3-й позиции присоединена карбоксильная группа (COOH). Замена *in vivo* в карбоксильной группе OH на NH_2 образует новое соединение — никотинамид (ниацинамид), присутствующий в циркуляции. На фармакологическом рынке никотиновая кислота представлена 3 лекарственными формами: с немедленным высвобождением (immediate release niacin, IR-ниацин), с замедленным высвобождением (sustained release niacin, SR-ниацин) действующего вещества и пролонгированной формой (extended release niacin, ER-ниацин). Последняя вызывает минимум побочных реакций, в частности приливов, которые развивались у всех пациентов, получающих IR-ниацин. Разные формы ниацина обладают разным фармакологическим профилем, чем отчасти объясняются вариации побочных реакций.

К. Shimoda и соавт. первыми обратили внимание на способность никотиновой кислоты (niceritol) понижать содержание фосфатов в сыворотке у диализных больных. Niceritol в дозе 750 мг/сут они назначали 10 пациентам в течение 8 нед, а метаболит никотиновой кислоты — picomol — 14 больным. У первых на фоне повышения в сыворотке содержания никотиновой кислоты с 25,65 до 431,7 нг/мл уровень P_i снизился с 6,2 до 4,5 мг/дл. Одновременно повысилось содержание холестерина в липопротеине высокой плотности с 33,6 до 42,7 мг/дл. Прием picomol не вызывал заметных изменений концентрации никотиновой кислоты и фосфатов [59].

Активная абсорбция фосфата в ЖКТ осуществляется $NaPi2b$ (Npt2b) переносчиком, локализованным на апикальной мембране энтероцитов в виде «готовых к использованию» везикул. Функционирование транспортера обеспечивается энергией, генерируемой Na - K -АТФ-азой, расположенной на базальной мембране энтероцита, а активность Npt2b регулируется пищевым фосфатом и кальцитриолом. В эксперименте и у человека назначение никотиновой кислоты снижало экспрессию молекул Npt2b транспортера в щеточной каемке энтероцитов, кодируемого *Slc34a2* геном. При этом возрастало выведение фосфора через кишечник, а его экскреция с мочой не изменялась.

У больных с ХБП фармакокинетика производных никотиновой кислоты зависит от степени нарушения функции почек. I. Reiche и соавт. (2011) изучали фармакокинетiku ER-ниацина (niaspan) у 10 больных на лечении гемодиализом и у 8 пациентов с ХБП IV стадии (СКФ 31,0 мл/мин), которым мебеверин (Ниаспан[®]) (ER-ниацин, ERN) в первую неделю назначали в дозе 500 мг/сут, во вторую неделю — 1000 мг/сут и в третью — 1500 мг/сут. У недиализных больных средняя

концентрация препарата в сыворотке оказалась выше, чем у пациентов на ЗПТ, но не превышала значений у здоровых [60]. Время достижения максимальной концентрации никотиновой кислоты (T_{\max}) составило у диализных больных 0,75 ч и недиализных — 3 ч. Максимальная концентрация (C_{\max}), период полувыведения ($T_{1/2}$) и площадь под фармакокинетической кривой у диализных больных были выше, свидетельствуя, что никотиновая кислота не выводится во время процедуры гемодиализа. У больных не выявлено корреляции между содержанием в сыворотке никотиновой кислоты и возникновением приливов.

По данным R. Menon и соавт., у 12 здоровых испытуемых после приема 2000 мг ERN C_{\max} и площадь под фармакокинетической кривой равнялась 9,3 мкг/мл и 26,2 мкг·ч/мл, T_{\max} ERN и никотиновой кислоты составляла 4,6 ч, а никотинамида — оксида азота и N-метилникотинамида — 8,6 и 11 ч. Период полувыведения ниацина и никотиновой кислоты был короче (0,9 и 1,3 ч), чем никотинамида (4,3 ч). Из организма выводилось 70% введенной дозы препарата, в том числе 3% в неизменном виде и остальное количество в виде метаболитов.

Y. Takahashi и соавт. изучали влияние никотинамида на уровень P_i в сыворотке у 65 диализных пациентов, которым препарат в еженедельно возрастающих дозах назначали на 3 мес [61]. Средняя доза препарата составляла 1080 мг/сут. На фоне приема никотинамида уровень P_i снизился с 6,9 до 5,4 мг/дл и вновь возрос до 6,7 мг/дл после отмены препарата. Содержание холестерина в липопротеине высокой плотности повысилось с 47,4 до 67,2 мг/дл, холестерина липопротеине низкой плотности — снизилось с 78,9 до 70,1 мг/дл.

В исследовании K. Sampathkumar [62] основными побочными реакциями являлись приливы, предупреждаемые приемом ацетилсалициловой кислоты (Аспирин*), диарея и тромбоцитопения. Число тромбоцитов быстро нормализовалось после отмены препарата. С учетом стоимости и безопасности ниацина автор считает, что никотиновая кислота и ее аналоги являются перспективными ФСП, особенно в развивающихся странах.

D. Müller и соавт. (2007) назначали ниацин в средней дозе 1470 мг/сут на 12 нед 70 больным на гемодиализе, что привело к снижению P_i в сыворотке с 7,2 до 5,9 мг/дл и повышению концентрации холестерина липопротеина высокой плотности с 40 до 59 мг/дл (на 34%). Содержание кальция в сыворотке при этом не изменилось.

M. Edalat-Nejad и соавт. (2012) продемонстрировали, что у 37 диализных больных на фоне 8-недельного курса ниацина (доза от 400

до 1000 мг/сут) уровень P_i снизился с 6,6 до 5,96 мг/дл и умеренно повысился холестерин липопротеина высокой плотности. Авторы рассматривают ниацин как средство для коррекции гиперфосфатемии, которое может применяться совместно с различными ФСП [63].

Ниацин оказывает гипофосфатемический эффект и у больных на перитонеальном диализе. D. Young и соавт. назначали его 8 больным в начальной дозе 500 мг/сут и при хорошей переносимости ее увеличивали до 1500 мг/сут. В результате лечения уровень P_i снизился у получавших никотинамид на 0,7 мг/дл, в то время как у получавших плацебо ($n=7$) повысился на 0,4 мг/дл. У 2 пациентов лечение никотинамидом пришлось прервать из-за побочных явлений (диарея, кожный зуд). По мнению авторов, применение никотинамида у больных на перитонеальном диализе менее перспективно, чем у гемодиализных пациентов [64].

Лечение ниацином в дозе 2000 мг/сут в течение 24 нед оказалось неэффективным и у 177 больных с ХБП III стадией и исходно нормальным (3,46 мг/дл) содержанием P_i в сыворотке [65], и у больных без почечной недостаточности [66]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что для получения гипофосфатемического эффекта никотиновую кислоту следует назначать больным с исходным повышенным содержанием P_i в сыворотке.

A. Rennick и соавт. провели метаанализ исследований по применению никотиновой кислоты для коррекции гиперфосфатемии у больных на лечении диализом [67]. Всего в англоязычной литературе было идентифицировано 7 репрезентативных исследований, в 3 из которых применялась никотиновая кислота и в 4 — никотинамид. В 6 исследованиях различной длительности (от 8 до 32 нед) препараты значительно снижали уровень P_i в сыворотке. Сроки лечения, по-видимому, не имеют большого значения, поскольку никотиновая кислота и ее дериваты сразу после приема начинают ингибировать активность $Napt2b$ транспортера в энтероцитах. В то же время учет потребления фосфата позволяет уточнить степень ингибирования его абсорбции, однако в 6 исследованиях потребление P_i не учитывалось. Начальная доза препаратов составляла 375–500 мг/сут. В последующем ее увеличивали до 1000–1500 мг/сут, что не превышало значений, обычно применяемых для коррекции дислипидемии. Приведенные данные однозначно демонстрируют, что никотиновая кислота у больных на ЗПТ с гиперфосфатемией может существенно снижать уровень P_i в сыворотке посредством уменьшения его абсорбции в ЖКТ и усиливать гипофосфатемический эффект ФСП.

Немаловажным преимуществом никотиновой кислоты и никотинамида является их стоимость. Так, 1 таблетка (800 мг) севеламера

карбоната стоит 2,96 доллара, а месячный курс обойдется в 260 долларов. В то же время стоимость 1 таблетки (500 мг) никотиновой кислоты колеблется от 2 до 15 центов, а стоимость месячного курса не превышает 1,2 доллара, хотя по эффективности (степени снижения P_i в сыворотке) никотиновая кислота не уступает лантана карбонату [68] и, по-видимому, другим ФСП.

В 4 из 7 проанализированных исследованиях наряду со снижением P_i зарегистрировано значимое повышение в сыворотке больных холестерина в липопротеине высокой плотности, а M. Nishimura и соавт. отметили на фоне приема никотинамида улучшение метаболизма жирных кислот в миокарде у больных на гемодиализе, которым производили чрескожную коронаропластику [69].

Улучшение липидного профиля не ограничивается только повышением холестерина липопротеина высокой плотности. Согласно C. Restrepo Valencia и J. Cruz, у диализных больных при лечении никотиновой кислотой снижается как уровень общего холестерина, так и триглицеридов, однако в процентном отношении изменения холестерина в липопротеине высокой плотности были более выраженными [70].

Во время применения никотиновой кислоты и ее дериватов могут развиваться различные по тяжести побочные эффекты, из-за которых приходится прерывать лечение. Наиболее серьезными побочными реакциями являлись диарея и тромбоцитопения. Последняя послужила причиной прерывания лечения в ряде исследований, однако вскоре после отмены никотинамида число тромбоцитов в крови нормализовалось.

Не опасной, но частой и влияющей на приверженность к лечению побочной реакцией считаются приливы, развивающиеся при приеме препаратов никотиновой кислоты. В их основе лежит активация GPR109A рецепторов, экспрессированных на нейтрофилах, адипоцитах, моноцитах, клетках Лангерганса, что сопровождается стимуляцией фосфолипазы A и образованием простагландинов D2 и E2. Последние активируют DP1 — молекулу гомолога хемоаттрактанта, вызывающую кожную вазодилатацию и покраснение кожи. Антагонист DP1 Lagoroprant существенно снижает частоту приливов [65]. Менее эффективна ацетилсалициловая кислота, которая в дозе 1 г рекомендуют принимать за 1 ч до ниацина.

Учитывая эффективность, безопасность и стоимость лечения, A. Bostom (2010) считает, что никотиновая кислота и никотинамид должны быть включены в рекомендации KDIGO в качестве препаратов, используемых как в виде монотерапии, так и в сочетании с ФСП

для коррекции гиперфосфатемии у больных с IV и V стадией ХБП [71]. Однако этот призыв в свете результатов закончившегося исследования NICOREN представляется преждевременным. В этом мультицентровом открытом исследовании 49 больным на хроническом гемодиализе для коррекции гиперфосфатемии на 24 нед назначали никотинамид (NAM) в дозе 0,5–2,0 г/сут (1–4 таблетки в сутки) и 51 больной лечилась севеламером гидрохлоридом (SEV) в дозе 3,2–9,6 г/сут (4–15 таблеток в сутки). Исследование закончили 73 пациента, в том числе 27, получавшие никотинамид, и 46, лечившиеся севеламером гидрохлоридом [72]. К концу периода наблюдения уровень фосфора в сыворотке у первых снизился на 0,4 ммоль/л и у вторых — на 0,25 ммоль/л (различие незначимо). У лечившихся никотинамидом повысился уровень кальция и холестерина липопротеина высокой плотности; у больных, получавших севеламером гидрохлорид, повысился кальций сыворотки, а содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты и 25(OH)D₃ снизилось. Показатели маркеров костного метаболизма изменялись в противоположном направлении: у первых содержание FGF23 в сыворотке повысилось на 30% и снизилось на 50% у вторых; одновременно у первых снизился уровень α -Klotho, но повысился у вторых, и к концу исследования различие в содержании α -Klotho в группах оказалось высоко значимым ($p < 0,001$). Основные различия касались переносимости препаратов: в группе никотинамида: преждевременное выбывание пациентов наблюдалось 1,6 раза чаще, чем в группе севеламером гидрохлорида. Основными причинами выбывания у первых являлись тошнота, диарея, тромбоцитопения, у вторых — тошнота, рвота, запоры.

Чрезмерная частота побочных реакций у больных, получавших никотинамид, была ассоциирована с накоплением в сыворотке N-метил-2-пиридон-5-карбоксиамида (2PY), являющегося основным метаболитом никотинамида. У больных, получавших никотинамид, содержание в сыворотке 2PY к 24-й неделе наблюдения повысилось с 3495 до 21 285 нг/мл.

Предположение, что 2PY является уремическим токсином, впервые высказал В. Rutkowski и соавт. в 2003 г. [73], и в настоящее время это соединение внесено в энциклопедию уремических токсинов [74]. 2PY не только индуцирует диспептические явления, но ингибирует активность poly (ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1), вовлеченного в клеточный ответ на изменения дезоксирибонуклеиновой кислоты, вызывая геномную нестабильность и увеличивая риск появления злокачественных новообразований.

Поскольку 2PY не связан с белком, он интенсивно элиминируется во время процедуры гемодиализа, однако спустя 2 ч после окончания процедуры его уровень возвращается к исходному. По-видимому, широкое использование никотинамида в качестве ФСП будет зависеть от способности нейтрализовать токсичность 2PY.

Литература

1. Kuhlmann M.K. Management of hyperphosphatemia // *Hemodial Int.* — 2006. — Vol. 10. — N. 4. — P. 338–345.
2. Hill K.M., Martin B.R., Wastney M.E. et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 83. — N. 5. — P. 959–966.
3. McIntyre C.W., Harrison L.E., Eldehni M.T. et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2011. — Vol. 6. — N. 1. — P. 133–141.
4. Daugirdas J.T., Finn W.F., Emmett M., Chertow G.M. Frequent Hemodialysis Network Trial Group. The phosphate binder equivalent dose // *Semin Dial.* — 2011. — Vol. 24. — N. 1. — P. 41–49.
5. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* — 2007. — Vol. 22. — N. 10. — P. 2856–2866.
6. Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials // *Am J Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54. — N. 4. — P. 619–637.
7. Di Iorio B., Molony D. et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial // *Am J Kidney Dis.* — 2013. — Vol. 62. — N. 4. — P. 771–778.
8. Iimori S., Mori Y., Akita W. et al. Effects of sevelamer hydrochloride on mortality, lipid abnormality and arterial stiffness in hemodialyzed patients: a propensity-matched observational study // *Clin Exp Nephrol.* — 2012. — Vol. 16. — N. 6. — P. 930–937.
9. Jamal S., Fitchett D., Lok C. et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis // *Nephrol Dial Transplant.* — 2009. — Vol. 24. — N. 10. — P. 3168–3174.
10. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68. — N. 4. — P. 1815–1824.
11. Mason M.A., Shepler B.M. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis // *Pharmacotherapy.* — 2010. — Vol. 30. — N. 7. — P. 741–748.
12. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure // *Hippokratia.* — 2011. — Vol. 15. — Suppl. 1. — P. 22–26.

13. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2016. — Vol. 11. — N. 2. — P. 232–244.
14. Hutchison A., Wilkie M. Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease // *Clin Kidney J.* — 2012. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. 62–70.
15. De Francisco A.L., Leidig M., Covic A.C. et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — N. 11. — P. 3707–3717.
16. Tzanakis I.P., Stamataki E.E., Papadaki A.N. et al. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study // *Int Urol Nephrol.* — 2014. — Vol. 46. — N. 11. — P. 2199–2205.
17. De Schutter T.M., Behets G.J., Geryl H. et al. Effect of a magnesium-based phosphate binder on medial calcification in a rat model of uremia // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 83. — N. 6. — P. 1109–1117.
18. Damment S., Webster I. The pharmacology of lanthanum carbonate (Fosrenol): a novel nonaluminium, noncalcium phosphate binder // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 204.
19. Fiddler G. Low systemic absorption of lanthanum and excellent tolerability during administration of 3 g of lanthanum as Fosrenol for 5 days // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 751.
20. D’Haese P.C., Spasovski G.B., Sikole A. et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients // *Kidney Int. Suppl.* — 2003. — Vol. 85. — P. 73–78.
21. Finn W.F. SPD 405–307. Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients // *Clin Nephrol.* — 2006. — Vol. 65. — N. 3. — P. 191–202.
22. Komaba H., Kakuta T., Suzuki H. et al. Survival advantage of lanthanum carbonate for hemodialysis patients with uncontrolled hyperphosphatemia // *Nephrol Dial Transplant.* — 2015. — Vol. 30. — N. 1. — P. 107–114.
23. Gonzalez-Parra E., Gonzalez-Casaus M., Galán A. et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients // *Nephrol Dial Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — N. 8. — P. 2567–71.
24. Lopes A., Tong L., Thumma J. et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: evaluation of possible confounding by nutritional status // *Am J Kidney Dis.* — 2012. — Vol. 60. — N. 1. — P. 90–101.
25. Panichi V., Rosati A., Di Giorgio A. et al. A pharmacoeconomic analysis of phosphate binders cost-effectiveness in the RISCAVID study // *Blood Purif.* — 2015. — Vol. 39. — N. 1–3. — P. 174–80.
26. Колбин А.С., Проскурин М.А., Курьлев А.А., Балыкина Ю.Е. Клинико-экономический анализ севеламера при хронической почечной недостаточности // *Качественная клиническая практика.* — 2012. — Т. 1. — С. 2–13.
27. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S. et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD // *J Am Soc Nephrol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1407–1415.

28. Schmid H., Hartmann B., Schiffel H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature // *Eur J Med Res.* — 2009. — Vol. 14. — N. 5. — P. 185–190.
29. Gardulf A., Palsson M., Nicolay U. Swedish Renal Nurse Group. Education for dialysis patients lowers long-term phosphate levels and maintains health-related quality of life // *Clin Nephrol.* — 2011. — Vol. 75. — N. 4. — P. 319–327.
30. Van Camp Y.P., Huybrechts S.A., Van Rompaey B., Elseviers M.M. Nurse-led education and counselling to enhance adherence to phosphate binders // *J Clin Nurs.* — 2012. — Vol. 21. — N. 9–10. — P. 1304–1313.
31. Ahlenstiel T., Pape L., Ehrich J.H., Kuhlmann M.K. Self-adjustment of phosphate binder dose to meal phosphorus content improves management of hyperphosphataemia in children with chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — N. 10. — P. 3241–3249.
32. Chen N., Wu X., Ding X. et al. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study // *Nephrol Dial Transplant.* — 2014. — Vol. 29. — N. 1. — P. 152–160.
33. Ito K., Takeshima A., Shishido K. et al. Treatment of hyperphosphatemia with bicalomer in Japanese patients on long-term hemodialysis with gastrointestinal symptoms // *Ther Apher Dial.* — 2014. — Vol. 18. — Suppl. 2. — P. 19–23.
34. Locatelli F., Spasovski G., Dimkovic N., Wanner C. Long-term evaluation of colestilan in chronic kidney disease stage 5 dialysis patients with hyperphosphataemia // *Blood Purif.* — 2016. — Vol. 41. — N. 4. — P. 247–253.
35. Savica V., Calò L., Monardo P. et al. Salivary phosphorus and phosphate content of beverages: implications for the treatment of uremic hyperphosphatemia // *J Ren Nutr.* — 2009. — Vol. 19. — N. 1. — P. 69–72.
36. Block G.A., Persky M.S., Shamblyn B.M. et al. Effect of salivary phosphate-binding chewing gum on serum phosphate in chronic kidney disease // *Nephron Clin Pract.* — 2013. — Vol. 123. — N. 1–2. — P. 93–101.
37. Geisser P., Philipp E. Adsorbens für Phosphat aus wässrigem Medium, dessen herstellung und verwendung // *German Pat Appl.* — 1995. — Vol. 195. — P. 47–356.
38. Chong E., Kalia V., Willsie S., Winkle P. Drug-drug interactions between sucroferic oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects // *J Nephrol.* — 2014. — Vol. 27. — N. 6. — P. 659–666.
39. Hergesell O., Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients // *Nephrol Dial Transplant.* — 1999. — Vol. 14. — N. 4. — P. 863–867.
40. Wüthrich R., Chonchol M., Covic A. et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2013. — Vol. 8. — N. 2. — P. 280–289.
41. Floege J., Covic A., Ketteler M. et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 86. — N. 3. — P. 638–647.
42. Covic A., Floege J., Ketteler M. et al. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferic oxyhydroxide // *Nephrol Dial Transplant.* — 2016, Jun 23. pii: gfw242.

43. Daugirdas J., Blake P., Ing T. Bone disease / In: Wolters Kluwer Health. Philadelphia, PA Handbook of dialysis. 5th ed. — Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, 2015.
44. Phan O., Maillard M., Peregaux C. et al. PA21, a new iron-based noncalcium phosphate binder, prevents vascular calcification in chronic renal failure rats // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2013. — Vol. 346. — N. 2. — P. 281–289.
45. Yang W., Yang C., Hou C. et al. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate // *Nephrol Dial Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — N. 2. — P. 265–270.
46. Sinsakul M., Sika M., Koury M. et al. The safety and tolerability of ferric citrate as a phosphate binder in dialysis patients // *Nephron Clin Pract.* — 2012. — Vol. 121. — N. 1–2. — P. 25–29.
47. Yokoyama K., Hirakata H., Akiba T. et al. Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Am J Nephrol.* — 2012. — Vol. 36. — N. 5. — P. 478–87.
48. Yokoyama K., Akiba T., Fukagawa M. et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis // *Nephrol Dial Transplant.* — 2014. — Vol. 29. — N. 5. — P. 1053–1060.
49. Lee C.T., Wu I.W., Chiang S.S. et al. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Nephrol.* — 2015. — Vol. 28. — N. 1. — P. 105–113.
50. Block G., Fishbane S., Rodriguez M. et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD Stages 3–5 // *Am J Kidney Dis.* — 2015. — Vol. 65. — N. 5. — P. 728–736.
51. Dwyer J., Sika M., Schulman G. et al. Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial // *Am J Kidney Dis.* — 2013. — Vol. 61. — N. 5. — P. 759–766.
52. Lewis J., Sika M., Koury M. et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis // *J Am Soc Nephrol.* — 2014, Jul 24. — pii: ASN.2014020212.
53. Mutell R., Rubin J.L., Bond T.C., Mayne T. Reduced use of erythropoiesis-stimulating agents and intravenous iron with ferric citrate: a managed care cost-offset model // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* — 2013. — Vol. 6. — P. 79–87.
54. Thomas A., Peterson L. Reduction of costs for anemia-management drugs associated with the use of ferric citrate // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* — 2014. — Vol. 7. — P. 191–201.
55. Brookhart M.A., Freburger J.K., Ellis A.R. et al. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients // *J Am Soc Nephrol.* — 2013. — Vol. 24. — N. 7. — P. 1151–1158.
56. Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A. et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality // *Kidney Int.* — 2015. — Vol. 87. — N. 1. — P. 162–168.
57. Rodby R., Umanath K., Niecestro R. et al. Phosphorus binding with ferric citrate is associated with fewer hospitalizations and reduced hospitalization costs // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* — 2015. — Vol. 15. — N. 3. — P. 545–550.
58. Rodby R., Umanath K., Niecestro R. et al. Ferric citrate, an iron-based phosphate binder, reduces health care costs in patients on dialysis based on randomized clinical trial data // *Drugs R D.* — 2015. — Vol. 15. — N. 3. — P. 271–279.

59. Shimoda K., Akiba T., Matsushima T. et al. Niceritrol decreases serum phosphate levels in chronic hemodialysis patients // *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* — 1998. — Vol. 40. — N. 1. — P. 1–7.
60. Reiche I., Westphal S., Martens-Lobenhoffer J. et al. Pharmacokinetics and dose recommendations of Niaspan® in chronic kidney disease and dialysis patients // *Nephrol Dial Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — N. 1. — P. 276–282.
61. Takahashi Y., Tanaka A., Nakamura T. et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — N. 3. — P. 1099–1104.
62. Sampathkumar K. Niacin and analogs for phosphate control in dialysis—perspective from a developing country // *Int Urol Nephrol.* — 2009. — Vol. 41. — N. 4. — P. 913–918.
63. Edalat-Nejad M., Zamani F., Talaiei A. The effect of niacin on serum phosphorus levels in dialysis patients // *Indian J Nephrol.* — 2012. — Vol. 22. — N. 3. — P. 174–178.
64. Young D., Cheng S., Delmez J., Coyne D. The effect of oral niacinamide on plasma phosphorus levels in peritoneal dialysis patients // *Perit Dial Int.* — 2009. — Vol. 29. — N. 54. — P. 562–567.
65. Ix J., Ganjoo P., Tipping D. et al. Sustained hypophosphatemic effect of once-daily niacin/laropiprant in dyslipidemic CKD stage 3 patients // *Am J Kidney Dis.* — 2011. — Vol. 57. — N. 6. — P. 963–965.
66. Schiavi S., Tang W., Bracken C. et al. Npt2b deletion attenuates hyperphosphatemia associated with CKD // *J Am Soc Nephrol.* — 2012. — Vol. 23. — N. 10. — P. 1691–1700.
67. Rennick A., Kalakeche R., Seel L., Shepler B. Nicotinic acid and nicotinamide: a review of their use for hyperphosphatemia in dialysis patients // *Pharmacotherapy.* — 2013. — Vol. 33. — N. 6. — P. 683–690.
68. Sampathkumar K., Sooraj Y., Amol M. et al. Comparative efficiency of low dose nicotinic acid and lanthanum in lowering the phosphorus levels in hemodialysis patients // *Indian J of Nephrology.* — 2007. — Vol. 17. — N. 3. — P. 91.
69. Nishimura M., Okamoto Y., Tokoro T. et al. Clinical potential of oral nicorandil to improve myocardial fatty acid metabolism after percutaneous coronary intervention in hemodialysis patients // *Nephron Clin Pract.* — 2014. — Vol. 126. — N. 1. — P. 24–32.
70. Restrepo Valencia C., Cruz J. Safety and effectiveness of nicotinic acid in the management of patients with chronic renal disease and hyperlipidemia associated to hyperphosphatemia // *Nefrologia.* — 2008. — Vol. 28. — N. 1. — P. 61–66.
71. Bostom A. Binder blinders—niacin of omission? // *Am J Kidney Dis.* — 2010. — Vol. 55. — N. 4. — P. 628–630.
72. Lenglet A., Liabeuf S., El Esper N. et al. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study // *Nephrol Dial Transplant.* — 2017. — Vol. 32. — N. 5. — P. 870–879.
73. Rutkowski B., Slominska E., Szolkiewicz M. et al. N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide: a novel uremic toxin? // *Kidney Int Suppl.* — 2003. — N. 84. — P. 19–21.
74. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63. — N. 5. — P. 1934–1943.