

Современные тенденции коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек

Обзор литературы

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

**Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация**

Для цитирования: Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Современные тенденции коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2021; 23(4):461-471. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-461-471

Current trends in correction of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease

Review

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

**Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation**

For citation: Ermolenko V.M., Filatova N.N. Current trends in correction of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. Review. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(4):461-471. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-461-471

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперфосфатемия, фосфат-связывающие препараты, локальные ингибиторы транспортеров фосфора

Резюме

Коррекция гиперфосфатемии остается важнейшей нерешенной проблемой лечения больных 4 и, в основном, 5 стадиями ХБП, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. Используемые в клинике методы – ограничение потребления фосфора, вариации процедур гемодиализа и применение фосфат-связывающих препаратов в определенной степени снижают уровень неорганического фосфора в сыворотке больных, но в половине случаев не позволяют достичь нормальных значений фосфатемии, что приводит к повышению уровня ПТГ и FGF23, вызывающих широкий спектр осложнений, усугубляя как минерально-костные нарушения, так и внекостную кальцификацию, в том числе коронарных артерий, а FGF23 индуцирует гипертрофию левого желудочка.

В последние годы для коррекции гиперфосфатемии стали использовать локальные ингибиторы, действующие на транспортеры фосфора, локализованные в почках и ЖКТ.

Na⁺/H⁺-противопереносчик, экспрессированный у человека в тонком кишечнике и почках, регулирует в ЖКТ абсорбцию натрия, контролируя волемию и внутриклеточный pH и одновременно обеспечивает парацеллюлярную абсорбцию фосфора. Ингибитор Na⁺/H⁺-противопереносчика

*Адрес для переписки: Ермоленко Валентин Михайлович
e-mail: nephrology@mail.ru*

*Corresponding author: Valentin M. Ermolenko
e-mail: nephrology@mail.ru*

3 типа (NHE3) тенапанора гидрохлорид снижает абсорбцию натрия и фосфора, а дополнительными показаниями для его назначения являются артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и заболевания кишечника.

Панингибитор EOS789 угнетает активность Na/Pi-IIb, Pit-1 и Pit-2, также вовлеченных в абсорбцию фосфора в ЖКТ, хорошо зарекомендовал себя в экспериментальных условиях, однако у испытуемых не индуцировал заметного снижения фракционной абсорбции фосфора. Селективный ингибитор Na/Pi-IIa транспортера PF-06869206 оказывает гипофосфатемический эффект у пациентов с ХБП и нарушенной функцией почек, но с сохраненным диурезом.

Важнейшей особенностью практически неабсорбируемых в ЖКТ ингибиторов транспортеров фосфора является безопасность и отсутствие при их применении серьезных побочных реакций, а развивающаяся при лечении тенапанором гидрохлоридом диарея облегчает у больных запоры и его назначают пациентам с синдромом «раздраженного кишечника».

Таким образом, ингибиторы локальных транспортеров фосфора в сочетании с фосфат-связывающими препаратами способны улучшить коррекцию гиперфосфатемии. Представленный обзор посвящен новому тренду в коррекции гиперфосфатемии, основанному на ингибировании активности локальных транспортеров.

Abstract

Correction of hyperphosphatemia remains the most important but unsolved problem in the treatment of patients with chronic kidney disease (CKD) stages 4 and 5 and patients on chronic hemodialysis. Currently, to reduce the level of serum phosphorus used to restrict an intake of dietary phosphorus, variety on the duration and frequency of hemodialysis, and the use of different phosphate binders. However this treatment in half of the cases does not allow reaching normal values of phosphorus in serum, and that leads to an increase in PTH and FGF23 and the development of multiple complications.

Recently for correction of hyperphosphatemia local inhibitors of phosphorus transporters, which are localized in humans in the kidneys and gastrointestinal tract have began to be used.

The Na⁺/H⁺-exchanger regulates the absorption of sodium in the gastrointestinal tract, controls volemia and intracellular pH, and provides paracellular absorption of phosphorus. The inhibitor Na⁺/H⁺-exchanger type 3 (NHE3) Tenapanor hydrochloride reduced sodium and phosphorus absorption in the intestine. Additional indications for the prescribing of Tenapanor hydrochloride are hypertension, heart failure, and bowel disease.

The pan-phosphate transporter inhibitor EOS789 decreased the activity of Na/Pi-IIb, Pit-1, and Pit-2, which are involved in phosphorus absorption in the intestine and has proven itself well under experimental conditions. The selective inhibitor of the Na/Pi IIa transporter PF-06869206 had a hypophosphatemic effect in patients with CKD and preserved diuresis.

The most important specialty of local phosphorus transporter inhibitors is safety and the absence of serious adverse reactions during use.

Local inhibitors of phosphate transport in combination with phosphate binders can control hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. This review is devoted to a new trend in the correction of hyperphosphatemia based on the inhibition of transporter activity.

Key words: chronic kidney disease, hyperphosphataemia, phosphate binders, local inhibitors on phosphorus transporters

Введение

У больных хронической болезнью почек (ХБП) с нарушением их функции коррекция гиперфосфатемии по-прежнему остается одной из нерешенных проблем. Повышенный уровень фосфора стимулирует продукцию паратормона (ПТГ) и фактора роста фибробластов 23 (FGF23), который, наряду с ПТГ, ускоряет прогрессирование нефропатии, индуцируют скелетные нарушения с учащением патологических переломов, способствует кальцификации артерий, включая коронарные, и клапанов сердца, повышая как общую, так и сердечно-сосудистую летальность.

Возможности коррекции гиперфосфатемии являются предметом многочисленных исследований. Представленный обзор посвящен новому тренду в коррекции гиперфосфатемии, основанному на ингибировании активности локальных транспортеров фосфора.

Регуляция метаболизма фосфора

У здорового человека потребляемый с пищей фосфор (1000-1700 мг/сут), превращающийся в организме в фосфаты (соединения, содержащие группу PO₄), абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и транспортируется в ионообменный

пул, включающий внутриклеточный фосфор (70%), фронт минерализации в костной ткани (29%) и фосфор сыворотки (1%), повышение которого более 4,6 мг% (1,45 ммоль/л) считается гиперфосфатемией. Из ионообменного пула фосфор, не поступающий в соответствующие сектора, откладывается в скелет в виде гидроксипатитов или экскретируется с мочой и через кишечник, обеспечивая поддержание нейтрального баланса. Из потребляемого количества в ЖКТ абсорбируется 60% фосфора. Поскольку только 10% фосфора сыворотки связано с белком, его выведение происходит преимущественно с мочой и уменьшается пропорционально снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

80% профильтрованного в почечных клубочках фосфора реабсорбируется в проксимальных канальцах с участием Na/Pi транспортеров трех типов: Na/Pi I, II и III. Первый с низкой аффинностью к фосфору экспрессирован в почках и печени и обеспечивает экскрецию мочевой кислоты и других органических анионов. Na/Pi II типа подразделяется на 3 подкласса. Na/Pi-IIa и Na/Pi-IIc экспрессированы на апикальной мембране канальцевого эпителия и их активность регулируются изменениями концентрации фосфора в сыворотке, ПТГ и FGF23. Na/Pi-IIb локализован на базолатеральной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев, способствуя выведению фосфора из канальцевых клеток, и на апикальной мембране энтероцитов. 70% профильтрованного фосфора реабсорбируется Na/Pi-IIa, а мутация генов, кодирующих белки Na/Pi-IIa, индуцирует развитие синдрома Фанкони и гипофосфатемического рахита у детей.

Na/Pi III включает 2 субпереносчика Pit-1 и Pit-2 и наряду с Na/Pi-IIb обеспечивают абсорбцию фосфора в ЖКТ, преимущественно в тонком кишечнике. Структура Pit-1 и Pit-2 гомологична переносчику фосфора у грибов (Pho-4+), но не Na/Pi I и II млекопитающих. мРНК Pit-1 экспрессирована в костном мозге, головном мозге, почках, тимусе, легких, печени и сердце [1]. В отсутствие гена, кодирующего белки Pit-1, у нокаутных мышей отсутствовала печень, что обуславливало летальный исход [2]. У экспериментальных животных, больных сахарным диабетом, ХБП и пожилых людей Pit-1 индуцирует кальцификацию *media* сосудов [3] и регулирует апоптоз и пролиферацию клеток независимо от их транспортной функции [4].

Функция Pit-2 менее изучена, но установлено, что мРНК Pit-2 у грызунов экспрессированы в печени, сердце, головном мозге, проксимальных канальцах почек, тимусе, легких, скелете и мышцах. Не исключается, что Pit-2 является сенсором фосфора. Обнаружена ассоциация мутации гена Pit-2 (SLC20A2) и семейной идиопатической кальцификации базальных ганглиев [5]. В то же время, дефицит Pit-2 у мышей снижает минеральную плотность краниофациального скелета и длинных костей [6].

В культуре гладкомышечных клеток, выделенных от гетерогенных мышцей с отсутствием Pit-2, поглощение фосфора было снижено по сравнению с контрольными животными, уменьшено содержание остеопротегерина и усилена кальцификация, вызванная фосфором. Последняя уменьшалась при восполнении дефицита остеопротегерина. S. Yamada и соавт. (2018), проводившие это исследование, сделали вывод, что Pit-2 предупреждает кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов, считая, что полученные данные могут иметь терапевтическую перспективу [7]. Комментируя исследование S. Yamada и соавт., G. Schlieper (2018) предположил, что предупреждать кальцификацию сосудов возможно ингибцией Pit-1 и стимуляцией Pit-2 [8].

Транспортеры фосфора локализованы не только в почках. Na/Pi-IIb наряду с Na/Pi III участвуют в абсорбции фосфора в ЖКТ. Поскольку интралюминальная концентрация фосфора в тонком кишечнике не велика, его активная абсорбция с участием Na/Pi-IIb является насыщаемой, а более 50% всасываемого в ЖКТ фосфора осуществляется посредством пассивной парацеллюлярной абсорбции. Парацеллюлярная абсорбция фосфора зависит только от концентрационного градиента и адаптирована к потребностям организма, будучи высокой при массивном поступлении фосфора в тонкий кишечник [9]. Pit-1 и Pit-2 также экспрессированы в тонком кишечнике, однако их участие в абсорбции фосфора минимально.

Активная абсорбция фосфора в ЖКТ осуществляется Na/Pi-IIb (Npt2b) переносчиком, экспрессированным на ворсинках энтероцитов. У мышей инактивация этого переносчика компенсаторно сопровождается снижением экскреции фосфора с мочой, однако его уровень в сыворотке остается сниженным по сравнению с здоровыми животными [10]. Повышают активность Npt2b ограничение поступления фосфора с пищей и прием фосфат-связывающих препаратов (ФСП), а дефицит витамина D снижает экспрессию переносчика [11]. Назначение метаболитов витамина D диализным больным способно усугублять гиперфосфатемию.

Ингибитор противопереносчика Na^+/H^+ NHE3 снижает парацеллюлярный транспорт фосфора в ЖКТ, обеспечивает поддержание внутриклеточного pH и водно-натриевый гомеостаз в организме. Семейство Na/H противопереносчиков содержит 3 изоформы: NHE1, NHE2 и NHE3. NHE3 у человека экспрессирован только в почках и тонком кишечнике и представляет собой гликопротеин, содержащий 812 аминокислот, деятельность которого регулируется протеинкиназами. Активность NHE3 возрастает при введении мышам солевого раствора [12], а ингибция NHE3 ассоциируется со снижением АД, уменьшением проявлений сердечной недостаточности и желудочно-кишечных нарушений (раздраженный кишечник, запоры) [13]. NHE1

и NHE2 регулируют объем, адгезию и миграцию клеток и контролирует гидратацию организма [14].

Фосфор (от греч. – приносящий свет), известный еще жителям Римской империи, использовавших его для дубления кожи и получения аммония для отбеливания пошивочного материала, повторно был открыт немецким алхимиком Н. Brandt более 350 лет назад – в 1669 году, однако механизмы его цитотоксического действия остаются и по настоящий момент предметом тщательного изучения. Согласно М. Kuro-O (2013), внеклеточный фосфат может формировать в сочетании с кальцием и фетуином А нерастворимые наночастицы (кальципротеиновые частицы – CPPs) – высоко биоактивные лиганды, способные индуцировать апоптоз клеток и трансформацию гладкомышечных клеток в хондроциты, что рассматривается как ключевой момент сосудистой кальцификации [15]. Токсическое действие фосфора проявляется и в отсутствии поражения почек при его высоко-нормальных значениях в крови. По данным К. Akiyama и соавт. (2020), CPPs обуславливают не только токсичность фосфора: именно мономерные CPPs вызывают повышение в крови содержания FGF23 у животных и людей с гиперфосфатемией [16].

С. Ginsberg и соавт. (2020) установили, что у пожилых людей ($n=3189$), проживающих в домах для престарелых, в том числе с нормальной СКФ (>60 мл/мин) высоко-нормальный уровень фосфора в сыворотке вызывал дисфункцию эндотелия [17]. У мышей, получающих высокофосфатный рацион, развивается туморальный кальциноз вокруг суставов и кальцификация эпидермиса [18], а CPPs в сочетании с оксалатами вызывают образование мочевых камней [19].

Поскольку основное количество потребляемого фосфора выводится у человека почками, гиперфосфатемия и токсическое влияние фосфора наиболее ярко выражены у больных с ХБП 4-5 ст. Гиперфосфатемия, в ряде случаев с летальным исходом, ранее наблюдалась и у пожилых людей при кризах с гипертоническим фосфат-содержащим раствором [20]. У детей с гиперфосфатемией реципрокная гипокальциемия нередко сопровождается судорогами, дегидратацией, гипотонией, гиперпирексией и комой [21]. Аналогичное осложнение описано при болезни Гиршпрунга [22].

У больных на лечении гемодиализом гиперфосфатемия наряду с внекостной кальцификацией индуцирует повышение секреции FGF23 и ПТГ. FGF23 вызывает гипертрофию левого желудочка и снижает образование кальцитриола, ингибируя конверсию $25\text{OH}\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, продукция которого при уремии, как правило, снижена. Избыточная секреция ПТГ приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), хреватого учащением переломов костей, усугублением анемии и повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [23].

В. Kestenbaum и соавт. (2005), обследовав более 9500 больных ХБП 3 и 4 стадий, установили, что уровень фосфора в сыворотке $>3,5$ мг/дл значимо повышал риск смерти, увеличивающийся с каждым возрастанием на $0,5$ мг/дл содержания фосфора в сыворотке [24]. Согласно М. Tonelli и соавт., сердечно-сосудистая летальность выше у здоровых людей с уровнем фосфора в сыворотке на верхней границе нормы [25].

Недостаточно изучен вопрос о влиянии фосфора на туморогенез, хотя опухолевые клетки содержат вдвое больше фосфора, чем нормальные [26]. Имеются данные, что фосфор усиливает неоваскуляризацию опухолевой ткани [27], а в эксперименте фосфор стимулировал рост клеток опухоли легких [28] и повышал у мужчин риск развития злокачественных опухолей простаты [29]. С учетом широкого спектра токсических проявлений, ассоциированных с фосфором, Н. Komaba и М. Fukagawa одну из своих статей назвали «Фосфор – яд для людей?» [30].

Коррекция гиперфосфатемии: фосфат-связывающие препараты и ингибиторы локальных транспортеров фосфора

Попытки корригировать гиперфосфатемию, в том числе у больных с почечной недостаточностью, назначением препаратов железа и других соединений предпринимались еще в 40-х годах прошлого столетия, однако систематическое применение ФСП у диализных больных началось с 70-го года, когда пациентам стали назначать гидроокись алюминия. Еще раньше ее использовали для лечения мочекаменной болезни и в качестве антацида. На фоне продолжительного приема $\text{Al}(\text{OH})_3$ у больных на гемодиализе значимо снижался уровень неорганического фосфора в сыворотке, однако использование для приготовления диализирующего раствора не очищенной от солей алюминия воды, а в дальнейшем – на фоне приема ФСП, содержащих алюминий, у пациентов развивалась диализная остеомалация, диализная деменция и усугублялась анемия, а причиной этих осложнений являлась интоксикация алюминием [31]. Очищение воды от алюминия и ограничение бесконтрольного использования $\text{Al}(\text{OH})_3$ быстро уменьшили (на 40%) встречаемость диализной остеомалации, однако возросло число больных с динамическим заболеванием скелета, что подтверждало влияние на этот процесс многих факторов. В настоящее время при упорной гиперфосфатемии ФСП, содержащие алюминий, согласно Международным Рекомендациям, могут применяться не более 3-4 недель дважды в году.

С середины 1980 г. в качестве ФСП стали использовать карбонат и ацетат кальция, которые снижали фосфор сыворотки у диализных больных и благодаря своей доступности во многих странах стали са-

мыми востребованными фосфат-биндерами. В то же время, у пациентов на преддиализных стадиях назначение кальций-содержащих ФСП делало баланс кальция положительным, усугубляя внескостную кальцификацию [32], причем изменение баланса кальция развивались задолго до появления гиперкальциемии. Согласно современным Рекомендациям, суточное потребление кальция карбоната (ФСП + пищевой кальций) не должно превышать 1,5-2 г элементарного кальция. Следует также воздержаться от назначения кальций-содержащих ФСП у больных с повышенным содержанием кальция сыворотки и у пациентов с выявленной внескостной кальцификацией, хотя на фоне приема ацетата кальция гиперкальциемия встречается существенно реже.

С 1997 г. в качестве ФСП стал использоваться севеламер гидрохлорид (SH) – неабсорбируемый в ЖКТ синтезированный полимер, не содержащий ионов алюминия и кальция и представляющий, по существу, ионообменную смолу, сорбирующую PO_4 в обмен на высвобождение HCl и HCO_3 в случае применения севеламера карбоната. Нагруженный PO_4 полимер выводится через ЖКТ, а HCl и HCO_3 абсорбируются в тонком кишечнике, причем SH усугубляет ацидоз. Помимо фосфора севеламер сорбирует желчные кислоты, жирорастворимые витамины, включая витамин D и его метаболиты, воспалительные маркеры, уремические токсины, конечные продукты гликирования и замедляет накопление кальция в коронарных сосудах [33]. По данным L. Patel и соавт. (2016), проанализировавших 25 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых участвовали 4770 пациентов, в 85% лечившихся гемодиализом, в группе севеламера риск общей смертности был значимо ниже, чем у лечившихся кальция карбонатом, но не различался со смертностью в группе, получавшей кальция ацетат. Побочными событиями при лечении севеламером являлись необходимость приема большого количества таблеток, диспепсия, запоры, описаны случаи кишечной непроходимости, что ограничивает его потребление больными [34].

Препараты магния и лантана карбоната, хотя и не уступают другим ФСП в эффективности, но редко по различным причинам используются в клинической практике.

Способность препаратов железа снижать уровень фосфора в сыворотке больных, в том числе с почечной недостаточностью, была продемонстрирована еще в 1941 г. при использовании в качестве ФСП. В настоящее время современным железосодержащим ФСП является Sucroferic Oxyhydroxide (в РФ зарегистрирован как Вельфоро), 3 таблетки которого (1,5 г) по эффективности соответствуют 8 таблеткам севеламера. При приеме Sucroferic Oxyhydroxide редко наблюдаются диспептические расстройства, поэтому больные предпочитают лечиться Sucroferic Oxyhydroxide, а не севеламером, хотя отмечают из-

менение цвета стула. Для коррекции гиперфосфатемии железа цитратом требуется прием до 6,0 г/сут препарата (6-12 таблеток), что повышает запасы железа в организме, уменьшая расходы на лечение анемии, но зависит от комплаентности.

Все упомянутые ФСП обладают примерно одинаковой эффективностью, но оказывают различное влияние на состояние больных и на фоне их приема практически у половины не удается достичь нормальных значений фосфора в сыворотке. Исключением является Sucroferic Oxyhydroxide. Анализируя *post hoc* результаты известного исследования J. Floege и соавт. (2015) [35], A. Covic и соавт. установили, что у 302 из 497 пациентов, преимущественно получавших Sucroferic Oxyhydroxide, в течение 12 месячного приема препарата уровень P_i в сыворотке был $\leq 5,5$ мг/дл [36]. Основными побочными реакциями на фоне приема как Севеламера, так и Sucroferic Oxyhydroxide, были диспептические расстройства. В недавно завершившихся исследованиях достижение нормофосфатемии при применении Sucroferic Oxyhydroxide наблюдалось почти в 100% [37]. Sucroferic Oxyhydroxide хорошо сочетается с другими ФСП. F. Koiwa и соавт. (2017) у 35 больных на хроническом гемодиализе, лечившихся карбонатом кальция и севеламером, заменили последний на 12 недель Sucroferic Oxyhydroxide. Содержание фосфора в сыворотке крови снизилось с 5,01 до 4,89 мг/дл и оставалось таким до конца лечения [38]. Серьезных побочных реакций у больных не отмечалось.

Sucroferic Oxyhydroxide, по-видимому, влияет на внескостную кальцификацию. Последняя, как упоминалось, зависит от скорости образования кристаллов кальципротеина [39]. По данным U. Thiem и соавт. (2020), у 38 диализных больных на фоне приема Sucroferic Oxyhydroxide в дозе до 2000 мг/сут уровень P_i в сыворотке снизился с 2,28 до 1,63 ммоль/л, а клиренс кальципротеиновых частиц повысился на 52 мл/мин, свидетельствуя об уменьшении склонности к кальцификации [40].

В тонком кишечнике, как уже упоминалось, абсорбция фосфора осуществляется активно Na/P_i -Шь транспортером, с участием которого всасывается до 50% пищевого фосфора. В случае рефрактерной к ФСП гиперфосфатемии одновременно назначают два ФСП или препараты с иным механизмом действия. Речь идет о никотиновой кислоте и ее дериватах, которые были идентифицированы в начале прошлого века. Первоначально никотиновая кислота применялась для лечения редкой в настоящее время пеллагры и была названа витамином В3 или ГП (против пеллагры). В последующем, несмотря на широкий спектр побочных явлений, никотиновую кислоту стали назначать больным атеросклерозом, поскольку ее прием сопровождался снижением в сыворотке липопротеинов низкой плотности, $\text{Lp}(a)$, триглицеридов и повышением холестерина ЛВП.

Никотиновая кислота (ниацин) превращается в организме в никотинамид, и оба эти соединения, ингибируя активность Na/Pi-Пb, способны снижать абсорбцию фосфора в ЖКТ [41], однако никотинамид не вызывает приливов, из-за которых многие пациенты отказываются от приема ниацина. Причиной приливов является активация GPR109A-рецепторов, экспрессированных на нейтрофилах, адипоцитах и клетках Лангерганса, что сопровождается стимуляцией фосфолипазы A и образованием простагландинов D2 и E2, вызывающих дилатацию сосудов кожи и ее покраснение.

K. Shimoda и соавт. (1998) первыми обратили внимание на способность никотиновой кислоты снижать уровень фосфора в сыворотке больных на лечении гемодиализом [42]. Выяснилось, что гипофосфатемический эффект никотиновой кислоты обусловлен ингибированием активности Na/Pi-Пb транспортера, контролирующего абсорбцию фосфора в ЖКТ. У животных и человека никотиновая кислота снижала экспрессию молекула Na/Pi-Пb на ворсинках энтероцитов и приводила к умеренному снижению фосфатемии (в среднем на 1,5-2,0 мг/дл). M. Edalat-Nejad и соавт. (2012) пролечили никотиновой кислотой (ниацин) в дозе от 400 до 1000 мг/сут 37 больных на гемодиализе и считают, что никотиновая кислота может сочетаться с приемом других ФСП [43]. Важным является и факт, что стоимость никотиновой кислоты существенно ниже стоимости севеламера. В то же время, исследование NICOREN не подтвердило гипофосфатемическую эффективность никотиновой кислоты, а побочные реакции, приводящие к прекращению лечения, наблюдались в 1,6 раза чаще, чем в группе пациентов, получающих севеламер [44].

Высокая частота побочных реакций при лечении дериватами никотиновой кислоты ассоциирована с накоплением в сыворотке N-метил-2-пиридон-5-карбоксамид (2PY), являющимся основным метаболитом никотинамида. В исследовании NICOREN у больных, получавших никотинамид, содержание в сыворотке 2PY к 24 неделе наблюдения повысилось с 3495 до 21285 нг/мл. В настоящее время 2PY, вызывающий геномную нестабильность и увеличивающий риск появления злокачественных новообразований, внесен в энциклопедию уремиических токсинов [45].

Результаты недавно закончившихся исследований не подтверждают целесообразность применения никотиновой кислоты и ее дериватов в качестве препарата для коррекции гиперфосфатемии. В крупном ($n=3414$) двойном слепом РКИ по влиянию ниацина на липидный обмен и сердечно-сосудистые осложнения (ССО) R. Malhotra и соавт. (2018) назначали ниацин в дозах 1500 и 2000 мг/сут больным с метаболическим синдромом, 344 из которых страдали ХБП 3-4 ст. и половина получала статины. Сроки наблюдения за больными соста-

вили 36 мес. У пациентов нефрологического профиля помимо показателей липидного обмена дополнительно определяли в сыворотке уровни Pi, FGF23, ПТГ, креатинина и ряд других показателей. У 140 больных, закончивших исследование, содержание Pi в сыворотке практически не изменилось [46]. A. Lenglet и соавт. (2017) у 100 больных на хроническом гемодиализе сравнивали влияние на фосфатемию никотинамида и севеламера, которые назначали пациентам на 24 нед. У первых уровень Pi в сыворотке снизился с 6,5 до 5,6 мг/дл, у вторых – с 7,1 до 5,6 мг/дл. На фоне приема севеламера снизился на 50% концентрации FGF23 и повысилось содержание α -Klotho. 45% больных первой группы не закончили исследование из-за различных побочных реакций. В группе севеламера таких больных было 10% [44]. Также малоэффективным оказался и ASP3325 – ингибитор Na/Pi-Пb транспортера, который у 22 больных на гемодиализе практически не влиял на уровень фосфора в сыворотке и не повышал элиминацию фосфора с мочой и стулом [47].

Теоретический и практический интерес представляет исследование двойной интестинальной ингибиции абсорбции фосфора. J. Ix и соавт. (2019) в двойном слепом РКИ (COMBINE trial) 205 больным ХБП 3 и 4 ст. назначали на 12 нед. никотинамид и лантана карбонат [48]. Пациенты были поделены на 4 группы, в которых использовались или никотинамид, или лантана карбонат, или оба препарата. Начальная доза никотинамида составляла 750 мг/сут и в последующем увеличивалась в 2 раза. Доза лантана карбоната составляла 1500 мг/сут и в дальнейшем возрастала до 3,0 г/сут. Полностью закончили исследование не многим более 50% больных (58%). Изначально уровень фосфора в сыворотке больных был нормальным и оставался таковыми до конца исследования, однако у лечившихся лантана карбонатом содержание в сыворотке FGF23 снизилось на 8%, а у получавших плацебо повысилось на 14%. Таким образом, при нормальном уровне фосфора сыворотки никотинамид не влияет на абсорбцию фосфора в ЖКТ, а стимулирует продукцию FGF23 не только гиперфосфатемия, но и другие факторы. Уточнение природы этих факторов и предупреждение повышения продукции FGF23 в перспективе может использоваться для профилактики ССО и улучшения исходов лечения у больных ХБП.

Использование современных ФСП сопряжено с развитием различных осложнений и некомплаентности пациентов. В то же время, применение ингибиторов локальных транспортеров фосфора оказалось успешным и некоторые из них уже используются в клинической практике.

Как упоминалось, NHE экспрессирован в каждой клетке млекопитающих. Его изоформа NHE3 у кроликов экспрессирована в почках и кишечнике (тощей, подвздошной и восходящей кишке), где происходит абсорбция фосфора, а у человека – только

в тонком кишечнике и почках. Ингибитором этого переносчика является тенапанора гидрохлорид – небольшая молекула, проявляющая свою активность в ЖКТ и практически не вызывающая системных эффектов. При пероральном введении крысам тенапанора гидрохлорид (в настоящее время препарат в РФ не зарегистрирован) снижал абсорбцию натрия и фосфора в ЖКТ, повышая выведение последнего со стулом и уменьшая на 20-50 ммоль/л его экскрецию с мочой. У субтотально бинифректормированных животных на высокосолевым рационе, страдающих гиперволемией, гипертрофией сердца и жесткостью артерий, препарат уменьшал гиперволемию и ее осложнения и снижал артериальное давление. В сочетании с эналаприлом тенапанора гидрохлорид улучшал диастолическую функцию и уменьшал скорость пульсовой волны, а также содержание белка в моче и КИМ-маркера повреждения почек [49].

Упомянутые свойства тенапанора гидрохлорид, аналогом которого является димер тетрагидрохинолона, а также его свойства уменьшать внекостную кальцификацию показаны в исследовании E. Labonté и соавт. (2015). В испытаниях на здоровых добровольцах препарат в различных дозах (от 30 до 180 мг/сут) однократно или в течение 7 дней приводил к значимому повышению натрия и фосфора в стуле (в 2 и 10 раза больше, чем у получавших плацебо) и к снижению их содержания в моче [50]. Препарат практически не вызывал побочных эффектов и уменьшал плотность кишечных экскрементов.

В открытом перекрестном исследовании S. Johansson и соавт. (2017) установили, что тенапанора гидрохлорид наиболее эффективно снижает абсорбцию натрия в ЖКТ при приеме препарата (15 мг дважды в сутки) до еды, в то время как снижение абсорбции фосфора не зависит от приема препарата до, во время или после еды. Результаты исследования свидетельствуют, что ингибитор не влияет на почечные транспортеры фосфора [51]. В рандомизированном двойном слепом исследовании G. Block и соавт. (2017) 162 больным на хроническом гемодиализе назначали на 4 недели тенапанора гидрохлорид в различных дозах (от 1 до 60 мг/сут), отменяя до назначения тенапанора гидрохлорид на 1-3 недели ФСП (washout периода). Больные контрольной группы получали плацебо. Закончили исследование 115 пациентов. Основной причиной выбывания являлась диарея, чаще всего у получавших максимальную дозу препарата (30 мг дважды в сутки). Концентрация фосфора в сыворотке после washout периода равнялась 7,32-7,92 мг/дл и 7,87 мг/дл в контроле. Тенапанора гидрохлорид дозозависимо снижал фосфор сыворотки на 0,47-1,98 мг/дл. В контроле снижение составило 0,54 мг/дл. Поскольку тенапанора гидрохлорид практически не абсорбируется в ЖКТ и действует локально, побочных явлений, кроме диареи, не зафиксировано [52].

В расширенном и более продолжительном исследовании G. Block и соавт. (2019) 219 больным на хроническом гемодиализе назначали на 8 недель тенапанора гидрохлорид в дозе 3, 10 или 30 мг/сут [53]. У 152 пациентов, закончивших исследование, уровень фосфора в сыворотке снизился на 1,0, 1,02 и 1,19 мг/дл, а через 4 нед. после прекращения приема препарата содержание фосфора в сыворотке повысилось только на 0,02 мг/дл. В контрольной группе, продолжавшей исходное лечение ФСП, после washout периода повышение фосфора сыворотки составило 0,85 мг/дл. Побочных эффектов, за исключением увеличения частоты и уменьшения твердости стула, не отмечено.

Ограничение потребления фосфора в течение 3 мес снижает его содержание в сыворотке в среднем на 0,6 мг/дл [54]. Прием ФСП с различной степенью комплаентности уменьшает содержание в сыворотке фосфора на 1,2-2,2 мг/дл и сопровождается разнообразными побочными реакциями [55, 56]. Эффективность тенапанора гидрохлорид не выходит за означенные пределы (1,0-1,2 мг/дл), и его сочетание с севеламером не влияло у здоровых испытуемых на выведение натрия со стулом и мочой и другие фармакологические свойства препарата и не учащало побочные явления. У диализных больных сочетание тенапанора гидрохлорид с ФСП может, по мнению S. Johansson и соавт. (2017), не только более эффективно влиять на гиперфосфатемию, но и на гипергидратацию и АД [57].

Y. Tsuboi и соавт. (2020) предложили препарат EOS789, одновременно ингибирующий абсорбционную активность Na/Pi-IVb, Pit-1 и Pit-2 [58]. У крыс этот ингибитор, названный авторами панингибитором, практически не всасываясь в кишечнике, дозозависимо повышал выведение фосфатов со стулом и снижал уровень Pi в сыворотке крыс с индуцируемой аденилом почечной недостаточностью и гиперфильтрацией, нормализуя FGF23 и iPTH. Снижение фосфора на фоне перорального введения EOS789 было более выраженным, чем при монотерапии никотинамидом, свидетельствуя, что Pit-1 и Pit-2 участвуют в абсорбции фосфора. Панингибитор EOS789 также снижал активность Na/Pi-IVb и Пс транспортеров. У крыс с Thy1.1-нефритом препарат уменьшал степень гломерулосклероза, замедляя прогрессирование заболевания и кальцификацию аорты. В настоящее время проведены клинические испытания EOS789, результаты которых по влиянию на гиперфосфатемию отличаются от экспериментальных. Так, K. Hill Gallant и соавт. (2020) провели 2 перекрестных рандомизированных исследования, в первом из которых сравнивали влияние панингибитора EOS789 (50 мг/сут) и плацебо на абсорбцию фосфора в ЖКТ и во втором – 100 мг/сут ингибитора против 100 мг/сут ингибитора в сочетании с 1600 мг/сут севеламера с определением интестинальной фракционной абсорбции фосфора [59].

Таблица | Table

Локальные транспортеры фосфора и их ингибиторы		
Local phosphorus transporters and inhibitors		
Локализация транспортеров фосфора	Транспортеры, осуществляющие реабсорбцию фосфора	Ингибиторы локальных транспортеров фосфора
Почки: проксимальные каналцы	Na/Pi-IIa	PF-0669206
	Na/Pi-IIc	-
	Pit-1, Pit-2	EOS789
ЖКТ: тонкий кишечник	Na/Pi-IIb	EOS789
	Na ⁺ /H ⁺ -противопереносчик, изоформа NHE3	тенапанора гидрохлорид

Панингибитор не вызывал побочных явлений, однако фракционная абсорбция с применением ³³P у больных обеих групп значимо не различалась. По мнению авторов, гипофосфатемическая эффективность EOS789 требует дальнейшего изучения.

Как упоминалось, в почках 70% профильтрованного фосфора реабсорбируется с участием Na/Pi-IIa транспортера, экспрессированного в проксимальных каналцах. L. Thomas и соавт. (2019) установили, что у мышей с субтотальной нефрэктомией и у здоровых животных ингибитор Npt2a PF-06869206 при однократном пероральном введении блокирует не только Npt2a, но и Npt2c и Pit-2, снижая реабсорбцию фосфора в проксимальных каналцах и концентрацию в сыворотке [60]. Блокирующий эффект сохраняется в течение 3 часов, поскольку через 3 часа на апикальной мембране каналцевого эпителия экспрессируются новые молекулы транспортеров. Проведенные исследования показали, что Pit-2 также участвует в реабсорбции фосфора в проксимальных каналцах, в то время как еще не идентифицированный протеин или протеины способствуют поступлению фосфора в циркуляцию. В условиях ингибирования транспортеров у мышей снижался в крови уровень ПТГ пропорционально степени снижения фосфора. Таким образом, фосфор при нарушенной функции почек является независимым регулятором ПТГ. Повышение FGF23 до исходного уровня происходит в течение 24 час. Ингибция Npt2a не только вызывала фосфатурию, но и повышала экскрецию хлора и кальция, но не калия, и не влияла на pH мочи. V. Clerin и соавт. (2020) сообщили, что селективный ингибитор Na/Pi-IIa транспортера PF-06869206 *in vitro* в культуре крысиного эпителия проксимальных каналцев дозозависимо снижал реабсорбцию ³³P, а у мышей в дозе от 10 до 500 мг/кг через 4 часа после приема повышал фракционную экскрецию фосфора. У животных, получавших большие дозы PF-06869206, наблюдалось снижение уровня фосфора в сыворотке и ПТГ (в 3 раза), в 5 раз повышалась экскреция кальция с мочой. Содержание в сыворотке кальция, витамина Д, кальцитриола и FGF23 не изменялось. У крыс с субтотальной бинифрэктомией ингибитор в дозе 300 мг/сут в 8,8 раз повышал индекс экскреции фосфора (FE_{Pi}) и снижал фосфор сыворотки. Повышенный FE_{Pi} сохра-

нялся у оперированных крыс более 1,5 мес, однако уровни креатинина и АД у них не снижались. Добавление к PF-06869206 лозартана (50 мг/кг) снижало АД, но не влияло на FE_{Pi}. 8-недельный прием ингибитора не вызывал побочных явлений, а в группе животных, получавших PF-06869206, никто не погиб [61]. Очевидно, что у больных ХБП с гиперфосфатемией применение ингибитора возможно при сохранении диуреза, однако следует помнить, что избыточные потери фосфора могут повышать его абсорбцию в ЖКТ. По мнению T. Druke (2020), ингибитор, помимо больных ХБП, может применяться при генетической резистентности к ПТГ и FGF23, опухолевом кальцинозе и семейной гиперфосфатурии [62].

Суммарные сведения о транспортерах фосфора и локальных ингибиторах приведены в таблице.

Заключение

Коррекция гиперфосфатемии остается важнейшей нерешенной проблемой лечения больных с 4 и, в основном, 5 стадиями ХБП, находящихся на лечении гемодиализом. Используемые в клинике методы – ограничение потребления фосфора с пищей, вариации процедур гемодиализа и применение ФСП в определенной степени снижают уровень неорганического фосфора в сыворотке больных, но это лечение в половине случаев не позволяет достичь нормальных значений фосфатемии, что приводит к повышению ПТГ и FGF23, вызывающих широкий спектр осложнений. Высокие значения ПТГ не только усугубляют минерально-костные нарушения, но и внекостную кальцификацию, в том числе коронарных артерий, а FGF23 индуцирует гипертрофию левого желудочка. Использование ФСП, ассортимент которых постоянно увеличивается, не свободен от осложнений, некомплаентности и других неблагоприятных влияний.

В последние годы наметился тренд применения для коррекции гиперфосфатемии локальных ингибиторов, действующих на транспортеры фосфора в почках и ЖКТ.

Транспортер NHE3, экспрессированный в тонком кишечнике, одновременно регулирует абсорбцию натрия, контролирует волемию и парацеллю-

лярную абсорбцию фосфора в ЖКТ. Тенапанора гидрохлорид – ингибитор NHE3, ингибирует парацеллюлярную абсорбцию фосфора, снижая его уровень в сыворотке.

Панингингатор EOS789 угнетает активность Na/Pi-IIIb, Pit-1и Pit-2, вовлеченных в абсорбцию фосфора, хорошо зарекомендовал себя в экспериментальных условиях, однако у испытуемых не индуцировал заметное снижение фракционной абсорбции фосфора.

Селективный ингибитор Na/Pi-IIa транспортера PF-06869206 оказывает гипофосфатемический эффект у пациентов с ХБП и сохраненным диурезом.

Важнейшей особенностью практически неабсорбируемых в ЖКТ упомянутых ингибиторов является безопасность и отсутствие при их применении серьезных побочных реакций, а развивающаяся при лечении тенапанора гидрохлорида диарея облегчает у больных запоры и этот препарат назначают пациентам с синдромом «раздраженного кишечника». Контролируя волемию, тенапанора гидрохлорид также снижает АД при эссенциальной и почечной гипертензии. В сочетании с ФСП локальные ингибиторы способны улучшить коррекцию гиперфосфатемии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Festing M.H., Speer M.Y., Yang H.Y., Giachelli C.M.* Generation of mouse conditional and null alleles of the type III sodium-dependent phosphate cotransporter Pit-1. *Gene-sis*. 2009; 47(12): 858-63. DOI: 10.1002/dvg.20577.
2. *Tenenhouse H.S., Gauthier C., Martel J. et al.* Na⁺ -phosphate cotransport in mouse distal convoluted tubule cells: evidence for Glvr-1 and Ram-1 gene expression. *J Bone Miner Res*. 1998; 13(4): 590-7. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.4.590.
3. *Li X., Giachelli C.M.* Sodium-dependent phosphate cotransporters and vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007; 16(4): 325-8. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3281c55ef1.
4. *Beck L., Leroy C., Salaiin C. et al.* Identification of a novel function of Pit1 critical for cell proliferation and independent of its phosphate transport activity. *J Biol Chem*. 2009; 284(45): 31363-74. DOI: 10.1074/jbc.M109.053132.
5. *Wang C., Li Y., Shi L. et al.* Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet*. 2012; 44(3): 254-6. DOI: 10.1038/ng.1077.
6. *Yamada S., Wallingford M.C., Borgeia S. et al.* Loss of Pit-2 results in abnormal bone development and decreased bone mineral density and length in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 495(1): 553-559. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.071.
7. *Yamada S., Leaf E.M., Chia J.J. et al.* Pit-2, a type III sodium-dependent phosphate transporter, protects against vascular calcification in mice with chronic kidney disease fed a high-phosphate diet. *Kidney Int*. 2018; 94(4): 716-727. DOI: 10.1016/j.kint.2018.05.015.
8. *Schlieper G.* Impact of cellular phosphate handling on vascular calcification. *Kidney Int*. 2018; 94(4): 655-656. DOI: 10.1016/j.kint.2018.06.027.
9. *King A.J., Siegel M., He Y. et al.* Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. *Sci Transl Med*. 2018; 10(456): eaam6474. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam6474.
10. *Schiani S., Tang W., Bracken C. et al.* Npt2b deletion attenuates hyperphosphatemia associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(10): 1691-1700. DOI: 10.1681/ASN.2011121213.
11. *Miyamoto K., Ito M., Kawabata M., Kato S., Segawa H.* Inhibition of intestinal sodium-dependent inorganic phosphate transport by fibroblast growth factor 23. *Ther Apher Dial*. 2005; 9(4): 331-5. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2005.00292.x.
12. *Pasham V., Rotte A., Gu S. et al.* Upregulation of intestinal NHE3 following saline ingestion. *Kidney Blood Press Res*. 2013; 37(1): 48-57. DOI: 10.1159/000343401.
13. *Lin Z. B., Saljić A., Hohl M. et al.* Inhibition of sodium-proton-exchanger subtype 3-mediated sodium absorption in the gut: A new antihypertensive concept. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020; 29:100591. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100591.
14. *Stock C., Schwab A.* Role of the Na/H exchanger NHE1 in cell migration. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006; 187(1-2): 149-57. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01543.x.
15. *Kuro-O M.* A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013; 3(5): 420-426. DOI: 10.1038/kisup.2013.88.
16. *Akijama K.I., Miura Y., Hayashi H. et al.* Calciprotein particles regulate fibroblast growth factor-23 expression in osteoblasts. *Kidney Int*. 2020; 97(4): 702-712. DOI: 10.1016/j.kint.2019.10.019.
17. *Ginsberg C., Houben A., Malhotra R. et al.* Serum Phosphate and Microvascular Function in a Population-Based Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14(11): 1626-1633. DOI: 10.2215/CJN.02610319.
18. *Ichikawa S., Gray A.K., Padgett L.R. et al.* High dietary phosphate intake induces development of ectopic calcifications in a murine model of familial tumoral calcinosis. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(9): 2017-23. DOI: 10.1002/jbmr.2242.
19. *Worcester E.M., Coe F.L.* Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*. 2010; 363(10): 954-63. DOI: 10.1056/NEJMcpr1001011.
20. *Grosskopf I., Graff E., Charach G. et al.* Hyperphosphatemia and hypocalcaemia induced by hypertonic phosphate enema – an experimental study and review of the literature. *Hum Exp Toxicol*. 1991; 10(5):351-5. DOI: 10.1177/096032719101000509.
21. *Sotos J.F., Cutler E.A., Finkel M.A., Doody D.* Hypocalcemic coma following two pediatric phosphate enemas. *Pediatrics*. 1977; 60(3):305-7.
22. *Moseley P.K., Segar W.E.* Fluid and serum electrolyte disturbances as a complication of enemas in Hirschsprung's disease. *Am J Dis Child*. 1968; 115(6): 714-8. DOI: 10.1001/archpedi.1968.02100010716013.
23. *Kovesdy C.P., Ahmadzadeh S., Anderson J.E., Kalantar-Zadeh K.* Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease.

Kidney Int. 2008; 73(11): 1296-302. DOI: 10.1038/ki.2008.64.

24. *Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(2): 520-8. DOI: 10.1681/ASN.2004070602.

25. *Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al.*; Cholesterol and recurrent events trial investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005; 112(17): 2627-33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198.

26. *Elser J.J., Kyle M.M., Smith M.S., Nagy J.D.* Biological stoichiometry in human cancer. *PLoS One.* 2007; 2(10): e1028. DOI: 10.1371/journal.pone.0001028.

27. *Lin Y., McKinnon K.E., Ha S.W., Beck G.* Inorganic phosphate induces cancer cell mediated angiogenesis dependent on forkhead box protein C2 (FOXC2) regulated osteopontin expression. *Mol Carcinog.* 2015; 54(9): 926-34. DOI: 10.1002/mc.22153.

28. *Jin H., Xu C.X., Lim H.T. et al.* High dietary inorganic phosphate increases lung tumorigenesis and alters Akt signaling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(1): 59-68. DOI: 10.1164/rccm.200802-306OC.

29. *Wilson K.M., Shui L.M., Mucci L.A., Giovannucci E.* Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(1): 173-83. DOI: 10.3945/ajcn.114.088716.

30. *Komaba H., Fukagawa M.* Phosphate – a poison for humans? *Kidney Int.* 2016; 90(4): 753-63. DOI: 10.1016/j.kint.2016.03.039.

31. *Alfrey A., LeGendre G., Kaebny W.* The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* 1976. 294(4): 184-188. DOI: 10.1056/NEJM197601222940402.

32. *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; 83(5): 959-66. DOI: 10.1038/ki.2012.403.

33. *Jamal S.A., Fitchett D., Lok C.E. 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; 24(10): 3168-74. DOI: 10.1093/ndt/gfp350.

34. *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; 11(2): 232-44. DOI: 10.2215/CJN.06800615.

35. *Floege J., Covic A.C., Ketteler M. et al.*; Sucroferic Oxyhydroxide Study Group. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferic oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(6): 1037-46. DOI: 10.1093/ndt/gfv006.

36. *Covic A.C., Sprague S.M., Rastogi A. et al.* Characteristics of patients who achieve serum phosphorus control on sucroferic oxyhydroxide or sevelamer carbonate: a *post hoc* analysis of a phase 3 study. *Nephron.* 2020; 144(9): 428-439. DOI: 10.1159/000507258.

37. *Arenas Jiménez M.D., Navarro González J.F.* How to improve adherence the captors of phosphorus on hemodialysis: experience in real life with sucroferic oxyhydroxide. *Nefrologia.*

2020; 40(6): 640-646. DOI: 10.1016/j.nefro.2020.04.011.

38. *Koima F., Yokoyama K., Fukagawa M., Akizawa T.* Efficacy and safety of sucroferic oxyhydroxide and calcium carbonate in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep.* 2017; 3(1):185-192. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.10.003.

39. *Pasch A., Jabnen-Decbent W., Smith E.R.* Phosphate, calcification in blood, and mineral stress: the physiologic blood mineral buffering system and its association with cardiovascular risk. *Int J Nephrol.* 2018; 2018: 9182078. DOI: 10.1155/2018/9182078.

40. *Thiem U., Soellradl I., Robl B. et al.* The effect of phosphate binder therapy with sucroferic oxyhydroxide on calcification propensity in chronic haemodialysis patients: a randomized, controlled, crossover trial. *Clinical Kidney Journal.* 2020; 1-8. DOI: 10.1093/ckj/sfaa154.

41. *Ginsberg C., Ix J.H.* Nicotinamide and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25(4): 285-91. DOI: 10.1097/MNH.000000000000236.

42. *Shimoda K., Akiba T., Matsushima T. et al.* Niceritrol decreases serum phosphate levels in chronic hemodialysis patients. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1998; 40(1): 1-7.

43. *Edalat-Nejad M., Zamani F., Talaie A.* The effect of niacin on serum phosphorus levels in dialysis patients. *Indian J Nephrol.* 2012; 22(3): 174-8. DOI: 10.4103/0971-4065.98751.

44. *Lenglet A., Liabeuf S., El Esper N. et al.* Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(5): 870-879. DOI: 10.1093/ndt/gfw042.

45. *Vanholder R., De Smet R., Glorieux G. et al.* Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003; 63(5): 1934-43. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x.

46. *Malhotra R., Katz R., Hoofnagle A. et al.* The effect of extended release niacin on markers of mineral metabolism in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(1): 36-44. DOI: 10.2215/CJN.05440517.

47. *Larsson T.E., Kameoka C., Nakajo I. et al.* NPT-IIb Inhibition Does Not Improve Hyperphosphatemia in CKD. *Kidney Int Rep.* 2017; 3(1): 73-80. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.08.003.

48. *Ix J.H., Isakova T., Larive B. et al.* Effects of nicotinamide and lanthanum carbonate on serum phosphate and fibroblast growth factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(6): 1096-1108. DOI: 10.1681/ASN.2018101058.

49. *Spencer A.G., Labonte E.D., Rosenbaum D.P. et al.* Intestinal inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na⁺ uptake in humans. *Sci Transl Med.* 2014; 6(227): 227ra36. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007790.

50. *Labonté E.D., Carreras C.W., Leadbetter M.R. et al.* Gastrointestinal Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger 3 Reduces Phosphorus Absorption and Protects against Vascular Calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(5): 1138-49. DOI: 10.1681/ASN.2014030317.

51. *Johansson S., Rosenbaum D.P., Knutsson M., Leonsson-Zachrisson M.* A phase 1 study of the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of tenapanor in healthy Japanese volunteers. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21(3): 407-416. DOI: 10.1007/s10157-016-1302-8.

52. Block G.A., Rosenbaum D.P., Leonsson-Zachrisson M. et al. Effect of Tenapanor on Serum Phosphate in Patients Receiving Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(6): 1933-1942. DOI: 10.1681/ASN.2016080855.
53. Block G.A., Rosenbaum D.P., Yan A., Chertow G.M. Efficacy and safety of Tenapanor in patients with hyperphosphatemia receiving maintenance hemodialysis: a randomized phase 3 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(4): 641-652. DOI: 10.1681/ASN.2018080832.
54. Sullivan C., Sayre S.S., Leon J.B. et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301(6): 629-35. DOI: 10.1001/jama.2009.96.
55. Goldberg D.I., Dillon M.A., Slatopolsky E.A. et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(9): 2303-10. DOI: 10.1093/ndt/13.9.2303.
56. Sprague S.M., Ross E.A., Nath S.D. et al. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol.* 2009; 72(4): 252-8. DOI: 10.5414/cnp72252.
57. Jobansson S., Leonsson-Zachrisson M., Knutsson M. et al. Preclinical and healthy volunteer studies of potential drug-drug interactions between tenapanor and phosphate binders. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017; 6(5): 448-456. DOI: 10.1002/cpdd.307.
58. Tsuboi Y., Ohtomo S., Ichida Y. et al. EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, is effective for the treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int.* 2020; 98(2): 343-354. DOI: 10.1016/j.kint.2020.02.040.
59. Hill Gallant K.M., Stremke E.R., Trevino L. et al. EOS789, a broad-spectrum inhibitor of phosphate transport, is safe with an indication of efficacy in a Phase 1b randomized crossover trial in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2020; S0085-2538(20): 31246-1. DOI: 10.1016/j.kint.2020.09.035.
60. Thomas L., Xue J., Murali S.K. et al. Pharmacological Npt2a Inhibition causes phosphaturia and reduces plasma phosphate in mice with normal and reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(11): 2128-2139. DOI: 10.1681/ASN.2018121250.
61. Clerin V., Saito H., Filipowski K.J. et al. Selective pharmacological inhibition of the sodium-dependent phosphate cotransporter NPT2a promotes phosphate excretion. *J Clin Invest.* 2020; 130(12): 6510-6522. DOI: 10.1172/JCI135665.
62. Druke T.B. Increase in phosphaturia by inhibition of renal sodium-dependent phosphate co-transporter NPT2a. *Kidney Int.* 2020; S0085-2538(20): 31198-4. DOI: 10.1016/j.kint.2020.

Дата получения статьи: 24.05.2021

Дата принятия к печати: 12.10.2021

Submitted: 24.05.2021

Accepted: 12.10.2021