

Эффективность и безопасность новых железосодержащих фосфатсвязывающих препаратов

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Адрес для переписки: Валентин Михайлович Ермоленко, nephrology@mail.ru

В обзоре суммированы данные о полинуклеарном оксигидроксиде железа (III) и цитрате железа, которые в последние несколько лет начали использоваться в качестве фосфатсвязывающих препаратов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что железосодержащие фосфатсвязывающие препараты по эффективности (степень снижения P_i в сыворотке) и безопасности (частота побочных реакций) не уступают севеламеру и лантана карбонату, но существенно уменьшают лекарственную нагрузку (число принимаемых таблеток), повышая приверженность больных проводимой терапии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фосфатсвязывающие препараты, железа (III) оксигидроксид, железа цитрат, хроническая почечная недостаточность

У больных с четвертой-пятой стадией хронической болезни почек (ХБП) персистирующая гиперфосфатемия индуцирует кальцификацию сосудов, усугубляет проявления вторичного гиперпаратиреоза, увеличивает сердечно-сосудистую и общую смертность. Кроме того, сопутствующее повышение в сыворотке фактора роста фибробластов (fibroblast growth factors) 23-го типа независимо от артериальной гипертензии вызывает гипертрофию левого желудочка, которая является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1–4].

Гиперфосфатемия обычно развивается при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 20 мл/мин. При потреблении 1000 мг/сут фосфата и его 60%-ной фракционной абсорбции в желудочно-кишечном тракте еженедельная нагрузка фосфором составляет 4200 мг [5]. Тремя процедурами гемодиализа из организма больных еженедельно элиминируется 3171 мг фосфата, при этом пациенты задерживают 150 мг фосфора в неделю [6].

Коррекция гиперфосфатемии и поддержание нейтрального баланса фосфора диетой с потреблением белка до 1,4 г/кг массы тела,

рекомендуемой пациентам на заместительной почечной терапии, практически невозможны, а снижение уровня неорганического фосфата (P_i) во время стандартной процедуры диализа быстро восполняется поступлением фосфата в циркуляцию из внутриклеточного пула. Назначаемые диализным больным метаболиты витамина D, за исключением парикальцитола, повышают всасывание фосфора в желудочно-кишечном тракте, оправдывая применение фосфатбиндеров, которые предупреждают всасывание фосфата, связывая его в кишечнике.

Исторически одними из первых фосфатбиндеров, или, как называются эти препараты в отечественных рекомендациях по лечению минеральных и костных нарушений при ХБП, фосфатсвязывающие препараты (ФСП), были соли алюминия, образующие нерастворимые соединения P_i в кишечнике при различных значениях pH. От солей алюминия через несколько лет пришлось отказаться, поскольку они вызывали алюминиевую деменцию и ряд других тяжелых осложнений [7, 8].

В силу доступности и низкой стоимости в качестве ФСП используются соли кальция – карбонат и ацетат кальция, прием которых нередко сопровождается эпизодами гиперкальциемии и усилением метастатической кальцификации. В этой

связи их суточное потребление, согласно тем же рекомендациям, не должно превышать 1,5 г элементарного кальция, что, как правило, недостаточно для достижения целевых значений P_i в сыворотке [9, 10].

Стоимость лантана карбоната – одного из современных ФСП – намного превышает стоимость кальциевых ФСП при еще не установленных последствиях накопления лантана в печени и других органах. Не рекомендуется также назначать лантана карбонат при заболеваниях кишечника и лицам моложе 18 лет. По данным мета-анализа, проведенного W.F. Finn, при длительном приеме лантана карбоната (более двух лет) до 70% больных выбывают из исследования [11].

Наиболее часто в России в качестве ФСП применяется севеламера гидрохлорид, распределяемый среди диализных больных в соответствии с региональными программами. Севеламер, доступный для широкого использования с 1997 г., представляет собой ионообменную смолу, не содержащую кальция и алюминия, способную связывать фосфат в обмен на высвобождение ионов хлора. В отличие от кальциевых ФСП прием севеламера не сопровождается повышением кальция в сыворотке крови и не усугубляет метастатическую кальцификацию. Теоретически 4,8 г севеламера (суточная доза) могут связать в кишечнике 1100 мг фосфата, однако сорбируют только 200 мг, поскольку конкурентно взаимодействуют и с другими ионами [12].

Наряду с фосфором севеламер снижает производство концентраций ионов Ca и P_i в сыворотке, активность костного изофермента щелочной фосфатазы, уровень паратгормона, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, фактора роста фибробластов 23-го типа, С-реактивного белка и конечных продуктов гликирования. Особая роль севеламера в повышении выживаемости диализных больных связана с его способностью

замедлять и предупреждать кальцификацию коронарных сосудов, что снижает общую и сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций [13–16]. В то же время применение севеламера ассоциировано с необходимостью приема большого числа таблеток, появлением диспепсии, несоблюдением во многих случаях рекомендованной схемы лечения, что препятствует достижению целевых значений P_i в сыворотке. Согласно данным Y. Chiu и соавт., больным на гемодиализе нередко приходится принимать более 25 таблеток в день (в среднем 19) и почти половина этого количества приходится на ФСП [10]. Это не только не формирует приверженность лечению, но и ухудшает качество жизни. На фоне систематического приема севеламера гидрохлорида усугубляется метаболический ацидоз вследствие высвобождения ионов хлора при связывании фосфата, а молекулы севеламера могут сорбировать метаболиты витамина D, усиливая дефицит кальцитриола.

В последние годы закончены клинические испытания ряда новых ФСП, главным действующим веществом которых являются различные соли железа. Все соединения железа, используемые для в/в введения, в том числе при ХБП и анемии, представляют собой железо-карбогидратные сферические наночастички, содержащие Fe^{3+} -гидроксидное ядро ($Fe(III)$), покрытое углеводной (карбогидратной) стабилизирующей оболочкой, которая предупреждает токсическое воздействие несвязанного железа на организм. Если химическая структура ядра идентична во всех используемых препаратах, то размеры ядра, состав оболочки и общий размер частиц неодинаковы. Например, оболочка может содержать сахарозу, глюконат, декстран, а размеры железа декстрана существенно превосходят частицы железа сахара (Венофер, Ликферр100) и железа глюконата (Ferrlecit). Молекулярная масса железа декстрана, сахара железа и глюконата железа равняется со-

ответственно 73–265, 43 и 38 кДа, что обуславливает фармакокинетические и фармакодинамические различия препаратов железа.

Еще в конце прошлого века было установлено, что нерастворимое полинуклеарное соединение железа (III) оксигидроксида способно связывать фосфат и использоваться для коррекции гиперфосфатемии у больных ХБП аналогично другим широко применяемым ФСП [17]. У человека 1,0 г этого соединения связывает приблизительно 1,33 ммоль фосфата [18].

In vitro из раствора, содержащего 1 моль Fe и 0,4 моля P_i , полинуклеарное соединение железа (III) оксигидроксида сорбирует 0,0063 ммоль $P_i/mgFe$. Изменение pH 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 не растворяется при температуре 37 °C и практически не усваивается организмом: у голодающих и не голодающих белых мышей утилизируется соответственно 0,55 и 0,46% введенного $^{59}Fe^{3+}$ оксигидроксида.

В 1999 г. в открытом неконтролируемом исследовании O. Hergessell и E. Ritz назначили 13 больным с креатинином сыворотки 5,4 ммоль/л и уровнем фосфата 2,2 ммоль/л полинуклеарное соединение железа оксигидроксида (stabilized polynuclear iron oxyhydroxide) в дозе 2,5 г три раза в день, курс – четыре недели [18]. Важным условием было одинаковое потребление фосфора с пищей. После двух недель 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. Среди побочных эффектов отмечали изменение цвета кала и умеренно выраженную диарею. Содержание в сыворотке паратгормона, метаболитов витамина D, ферритина и железа не изменялось.

Железа (III) оксигидроксид (sucroferric oxyhydroxide), полу-

чивший название Velphoro, или RA21, был разрешен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве ФСП у больных на гемодиализе в ноябре 2013 г. и предварительно апробирован в ряде клинических исследований.

В 2010 г. P. Geisser и E. Philipp в течение семи дней назначали RA21 в дозе 10 г/сут восьми больным на гемодиализе, восьми пациентам с преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХБП третьей-четвертой стадии) и восьми здоровым испытуемым [19]. Содержание P_i в сыворотке снизилось у больных на гемодиализе с 2,85 до 2,15 ммоль/л, у пациентов с ХБП – с 1,44 до 1,10 ммоль/л. Утилизация ⁵⁹Fe из препарата была < 1%, а у больных на гемодиализе – 0,02% (от 0 до 0,04%). Основным побочным эффектом во время лечения являлась диарея, не потребовавшая прекращения лечения.

R. Wüthrich и соавт. (2013) в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 154 пациентов, лечившихся диализом в 50 центрах Европы и США, сравнивали фосфатсвязывающую способность севеламера и RA21 [20]. Доза севеламера составляла 4,8 г/сут, RA21 – 1,25–12,5 г/сут. В дозе 10 и 12,5 г/сут RA21 снижал уровень P_i на 1,69 и 2,0 мг/дл. При приеме RA21 в дозе 5,0 мг/сут снижение P_i в сыворотке было аналогичным воздействию на P_i севеламера. Одно и более нежелательное явление наблюдалось в 60,9% случаев при приеме RA21 и 57,7% на фоне использования севеламера. Наиболее частыми осложнениями у больных на лечении RA21 были гипофосфатемия (18%) и потемнение стула (11,7%). Диарея, гипофосфатемия и гипотензия (11,5%) отмечались у пациентов, получавших севеламер. Из-за побочных эффектов прекратили лечение 21,1% больных, принимавших RA21, и 23,1%, лечившихся севеламером. Таким образом, в дозе 5,0 и 7,5 г/сут RA21 не уступал севеламеру в гипофос-

фатемическом эффекте, а частота нежелательных явлений в обеих группах практически не различалась.

Результаты наиболее масштабного исследования, касающегося эффективности и безопасности RA21, были представлены J. Floege и соавт. в 2014 г. [21]. Согласно дизайну исследования, в нем приняли участие 1059 пациентов с ХБП пятой стадии, получавших лечение хроническим гемодиализом или перитонеальным диализом. Для коррекции гиперфосфатемии на 24 недели (восемь недель – титрование дозы и 16 недель – поддерживающая терапия) 707 больным назначали RA21 по 1,3–3,0 г/сут и 348 больным – севеламера карбонат по 4,8–14,4 г/сут. За 12 недель 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, иначе говоря, три таблетки RA21 оказывали такой же гипофосфатемический эффект, как и восемь таблеток севеламера. Неудивительно, что приверженность лечению отмечена у 84,9% больных, получавших RA21, и у 79,7% пациентов, принимавших севеламер. За период лечения ≥ 1 побочная реакция наблюдалась у 83,2% больных, лечившихся RA21, и у 76,1% пациентов, получавших севеламер. У первых чаще всего отмечались умеренная диарея, потемнение стула и эпизоды гипофосфатемии, у вторых – тошнота и запоры. Из-за побочных эффектов 15,7% больных прекратили прием RA21 и 6,65% пациентов – севеламера. Доза RA21 250 мг/сут не влияла на уровень P_i в сыворотке.

Поведенное исследование продемонстрировало, что новый содержащий железо ФСП RA21 не уступает по эффективности севеламеру, безопасен и в три раза сокращает количество принимаемых таблеток ФСП. RA21 не влияет на метаболизм железа в организме. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг, которые следует принимать во время еды,

разжевав перед проглатыванием. RA21 не вызывает серьезных побочных реакций.

Трехвалентное железо, например железа сульфид, широко используется в клинической практике для восполнения железодефицита. Что касается двухвалентного железа, то оно только в незначительных количествах всасывается в желудочно-кишечном тракте и способно связывать пищевой фосфат. В эксперименте соли двухвалентного железа при добавлении в течение трех недель в корм вызывали у цыплят гипофосфатемию и рахит [22]. С. Hsu и соавт. установили, что у крыс с субтотальной нефрэктомией на фоне включения в рацион солей железа абсорбция фосфора в желудочно-кишечном тракте была значимо меньше, чем у здоровых животных (84,7 против 103,3 мг/сут). Данный факт свидетельствует о связывании железом фосфата в кишечнике, причем наибольшей связывающей способностью обладал железа цитрат [23]. Еще в 1941 г. S. Liu и соавт. [24] наблюдали пациента, у которого прием аммонийного железа цитрата вызвал гипофосфатемию. В дальнейшем S. Liu и H. Chu (1943) показали, что этот препарат успешно корригировал гиперфосфатемию у двух пациентов с хронической почечной недостаточностью [25].

Одно из первых исследований по коррекции гиперфосфатемии у диализных пациентов препаратами железа цитрата было проведено W. Yang и соавт. в 2002 г. После двухнедельного периода «отмычки» 55 пациентов из двух городских госпиталей в течение четырех недель принимали железа цитрат (3 г/сут) или кальция карбонат (2 г/сут), в дальнейшем терапию перекрестно меняли [26]. У больных, получавших кальция карбонат, содержание P_i в сыворотке снизилось с 7,2 до 5,2 мг/дл, железа цитрат – с 6,7 до 5,7 мг/дл. На фоне лечения кальция карбонатом у пациентов незначительно повысился уровень кальция в сыворотке крови. Прием железа цитрата не сопровождался изме-

нениями в сыворотке концентрации алюминия и кальцитриола. Побочными реакциями на фоне лечения железа цитратом были желудочно-кишечные нарушения, не потребовавшие прекращения лечения.

М. Sinsakul и соавт. назначали железа цитрат двум группам больных на гемодиализе с уровнем фосфора в сыворотке $\geq 2,5$ мг/дл и $\geq 3,5$ мг/дл [27]. Пациенты первой группы принимали ежедневно 6–15 таблеток ФСП, второй группы – ≥ 12 таблеток. Прием железа цитрата начинали с 4,5 г/сут и варьировали дозу препарата таким образом, чтобы содержание Pi в сыворотке не превышало 5,5 мг/дл. После четырех недель лечения содержание Ca и Pi в сыворотке не изменилось, в то время как уровень ферритина вырос с 554 до 609 мкг/л, а насыщение трансферрина – с 30 до 35%. 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. Было установлено, что доза железа цитрата 4,5 г/сут не снижает уровень Pi в сыворотке диализных больных. В исследовании J. Dwyer и соавт. (2013) доза железа цитрата зависела от уровня Pi в сыворотке [28]. Пациенты с содержанием Pi 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 находилось 181 больной. Снижение Pi 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.

Железа цитрат снижал фосфор сыворотки и у больных с ХБП четвертой стадии. К. Yokoуama и соавт. (2014) назначали плацебо или железа цитрат на 12 недель 90 больным со СКФ 9,21 мл/мин [29]. В результате лечения уровень Pi в сыворотке снизился в среднем на 1,29 мг/дл (в группе плацебо на 0,06 мг/дл), а целевые значения Pi (2,5–4,5 мг/дл) были достигнуты у 64,9% пациентов (в группе плацебо у 6,9%). У получавших ФСП снижался уровень фактора роста фибробластов 23-го типа и значительно повысился уровень железа в сыворотке, ферритина и насыщение трансферрина. Побочные реакции в виде желудочно-кишечного дискомфорта отмечены у 30% пациентов, лечившихся железа цитратом, и у 26,7% получавших плацебо.

В настоящее время подведены предварительные итоги третьей фазы открытого рандомизированного исследования безопасности и эффективности железа цитрата [30]. В исследование был включен 441 пациент, находившийся на диализе. Больные были рандомизированы в отношении 2:1 и получали в течение 52 недель в качестве ФСП железа цитрат, севеламера карбонат или кальция ацетат (Phoslo), а пос-

ледние четыре недели – плацебо. Контрольную группу составили 149 пациентов. В среднем больные принимали по шесть капсул препарата, каждая из которых содержала 1,0 г железа цитрата. По эффективности (снижение фосфора сыворотки) железа цитрат не уступал севеламера карбонату и кальция ацетату и значительно превосходил плацебо. Одновременно у больных на 47% вырос уровень ферритина сыворотки и на 24% увеличилось насыщение железом трансферрина, что позволило сократить в/в введение препаратов железа и снизить дозу эритропоэтина. Число побочных реакций значительно не различалось в основной группе и в группе контроля. Основываясь на полученных данных, в качестве стартовой дозы авторы рекомендовали две таблетки железа цитрата во время каждого приема пищи (в сутки восемь таблеток). Не следует начинать лечение у больных с признаками перегрузки железом, а если перегрузка возникает во время лечения, необходимо переходить на прием других ФСП.

Данные приведенных исследований свидетельствуют, что наряду с уже известными апробированными ФСП появились новые препараты аналогичного действия. Они не уступают прежним по эффективности и безопасности при длительном употреблении, а также снижают лекарственную нагрузку, обеспечивая большую приверженность назначаемому лечению и улучшая качество жизни больных. ☺

Литература

1. Tentori F., Blayney M., Albert J. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. № 3. P. 519–530.
2. Giachelli C. The emerging role of phosphate in vascular calcification // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 9. P. 890–897.
3. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1948–1955.
4. Gonzalez-Parra E., Tuñón J., Egido J., Ortiz A. Phosphate: a stealthier killer than previously thought? // *Cardiovasc. Pathol.* 2012. Vol. 21. № 5. P. 372–381.
5. Ramirez J.A., Emmett M., White M.G. et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 1986. Vol. 30. № 5. P. 753–759.
6. Hou S.H., Zhao J., Ellman C.F. et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate // *Am. J. Kidney Dis.* 1991. Vol. 18. № 2. P. 217–224.
7. Alfrey A.C., LeGendre G., Kaehny W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 294. № 4. P. 184–188.

8. Andreoli S.P., Bergstein J.M., Sherrard D.J. Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis // *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 310. № 17. P. 1079–1084.
9. Arenas M.D., Malek T., Gil M.T. et al. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23. № 5. P. 525–534.
10. Chiu Y., Teitelbaum I., Misra M. et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. № 6. P. 1089–1096.
11. Finn W.F. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 65. № 3. P. 191–202.
12. Oh M.S., Uribarri J. What can we learn from the saga of chitosan gums in hyperphosphatemia therapy? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 9. № 5. P. 967–970.
13. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F. et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients // *Clin. Nephrol.* 2000. Vol. 54. № 4. P. 334–341.
14. Collins A., St Peter W., Dalleska F. et al. Vergleich der Hospitalisierungshäufigkeit von mit Renagel oder anderen Phosphatbindern behandelten Patienten // *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 2001. Vol. 30. Suppl. 1. P. S36.
15. Block G., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
16. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R. et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 952–965.
17. Geisser P., Philipp E. Adsorbens für Phosphat aus wässrigem Medium, dessen Herstellung und Verwendung: patent. German Pat. Appl. 1995. DE 195 47 356 A1.
18. Hergesell O., Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 4. P. 863–867.
19. Geisser P., Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2010. Vol. 74. № 1. P. 4–11.
20. Wüthrich R.P., 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. № 2. P. 280–289.
21. 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. № 3. P. 638–647.
22. Koury M.J., Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron // *Annu. Rev. Nutr.* 2004. Vol. 24. P. 105–131.
23. Hsu C.H., Patel S.R., Young E.W. New phosphate binding agents: ferric compounds // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 6. P. 1274–1280.
24. Liu S.H., Chu H.I., Hsu H.C. et al. Calcium and phosphorus metabolism in osteomalacia. XI. The pathogenetic role of pregnancy and relative importance of calcium and vitamin D supply // *J. Clin. Invest.* 1941. Vol. 20. № 3. P. 255–271.
25. Liu S., Chu H. Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (A.T. 10) and iron // *Medicine.* 1943. Vol. 22. P. 103–161.
26. Yang W.C., Yang C.S., Hou C.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. № 2. P. 265–270.
27. 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. № 1–2. P. 25–29.
28. Dwyer J.P., 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. № 5. P. 759–766.
29. Yokoyama K., Hirakata H., Akiba T. et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 9. № 3. P. 543–552.
30. Lewis J.B., Sika M., Koury M. et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 26. № 2. P. 493–503.

Efficacy and Safety of Novel Iron-Containing Phosphate-Binding Drugs

V.M. Yermolenko, N.N. Filatova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Valentin Mikhaylovich Yermolenko, nephrology@mail.ru

The data about polynuclear iron (III) oxyhydroxide and ferric citrate began to be used as phosphate-binding drugs over the last years are reviewed. Study results evidence that iron-containing phosphate-binding drugs are not inferior to sevelamer and lanthanum carbonate in terms of efficacy (degree of Pi serum decrease) and safety (incidence of side effects), but substantially reduced drug load (amount of consumed tablets) by improving compliance of patients with the prescribed therapy.

Key words: chronic renal disease, phosphate-binding drugs, polynuclear iron (III)-oxyhydroxide, ferric citrate, chronic renal failure