

Лекарственно-индуцированная гипофосфатемия

О.Д. Остроумова¹, С.А. Близнюк², А.И. Кочетков¹, А.Г. Комарова²

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатемия (ГФ) определяется как снижение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови ниже 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л). Одной из причин развития ГФ является прием ряда лекарственных средств: диуретиков, некоторых антибактериальных препаратов, инсулина, антацидов, растворов глюкозы для парентерального введения, противоопухолевых препаратов. Истинная распространенность лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГФ неизвестна, потому что оценка уровня фосфатов не проводится рутинно, а лишь при подозрении на ГФ. Наиболее частым механизмом развития ЛИ ГФ является повышение экскреции фосфатов почками. В большинстве случаев ЛИ ГФ протекает бессимптомно и регрессирует после прекращения приема препарата-индуктора. Для восполнения фосфатного дефицита используют немедикаментозные методы (диета) и фармакотерапию. Профилактика ЛИ ГФ предполагает отказ от применения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ, особенно у пациентов из групп риска развития ГФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения электролитного баланса, электролитный дисбаланс, лекарственно-индуцированные нарушения электролитного баланса, гипофосфатемия, лекарственно-индуцированная гипофосфатемия, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug-induced hypophosphatemia

О.Д. Остроумова¹, С.А. Близнюк², А.И. Кочетков¹, А.Г. Комарова²

¹Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Medical Education of the Russian Ministry of Health, Moscow

²S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow

SUMMARY

Hypophosphatemia (GF) is defined as a decrease in the level of inorganic phosphorus in the blood serum below 2.5 mg/dl (0.81 mmol/L). One of the reasons for the development of GF can be the use of a number of medications: diuretics, some antibacterial drugs, insulin, antacids, glucose solutions for parenteral administration, antitumor drugs. The true prevalence of drug-induced (DI) HB is unknown, because the phosphate level is not evaluated routinely, but only when GF is suspected. The most common mechanism for the development of DI GF is an increase in the excretion of phosphates by the kidneys. In most cases, DI GF is asymptomatic and regresses after discontinuation of the inducer drug. To compensate for the phosphate deficiency, non-drug methods (diet) and pharmacotherapy are used. Prevention of DI GF involves avoiding the use of drugs, the reception of which is associated with the development of DI GF, especially in patients at risk of developing GF.

KEY WORDS: electrolytes abnormalities, drug-induced electrolytes abnormalities, hypophosphatemia, drug-induced hypophosphatemia, hypokalemia, drugs, adverse drug reactions.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Фосфор – жизненно важный для человека микроэлемент, он играет важную роль в процессе жизнедеятельности всех клеток организма, являясь ключевым компонентом клеточных мембран, ферментных систем, нуклеиновых кислот и нуклеопротеинов, участвует в обмене энергии и нуклеиновых кислот, клеточной передаче сигналов и формировании костной ткани [1, 2]. В норме у взрослых людей содержание фосфора/фосфатов составляет от 2,5 до 4,5 мг/дл (0,81–1,45 ммоль/л) [3].

Концентрация неорганического фосфора в плазме крови зависит от абсорбции и выделения в желудочно-кишечном тракте, реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и соотношения процессов синтеза и резорбции в костной ткани (85 % от общего количества фосфора организма), в меньшей степени – от выхода фосфатов из клеток других тканей. Синтез и резорбция костной ткани регулируются паратиреоидным гормоном (ПТГ), вырабатываемым паращитовидными железами, фактором роста фибробластов-23 (ФРФ-23), продуцируемым остеобластами (ростковые клет-

ки костной ткани, предшественники остеоцитов) и остеоцитами в костной ткани, и кальцитриолом [4]. ФРФ-23 и ПТГ снижают уровень фосфора в сыворотке путем ингибиции канальцевой реабсорбции. И наоборот, кальцитриол увеличивает абсорбцию фосфора в кишечнике и подавляет секрецию ПТГ. Фосфаты (химическая формула фосфата РО4-) в основном содержатся в костной ткани в виде неорганической соли – кристаллов гидроксиапатита [4].

Гипофосфатемия (ГФ) определяется как снижение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови ниже 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л) [4]. ГФ подразделяется на легкую (2–2,5 мг/дл или 0,65–0,81 ммоль/л), умеренную (1–2 мг/дл или 0,32–0,65 ммоль/л) и тяжелую (<1 мг/дл или 0,32 ммоль/л) [3].

Недостаточность неорганического фосфора может быть вызвана недоеданием, нарушением всасывания, повышением уровня кальция и другими состояниями, а также приемом ряда лекарственных средств (ЛС), в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной

(ЛИ) [3]. ЛИ ГФ часто наблюдается в процессе лечения широко используемыми ЛС, такими как диуретики, антибиотики, инсулин, антациды, растворы глюкозы для парентерального введения [4]. К снижению уровня фосфора может также приводить терапия противовирус-

ными, противоопухолевыми ЛС, ЛС, применяемыми для лечения остеопороза, а также препаратами железа для парентерального введения [4].

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ, суммированы в таблице 1 [4–83].

Таблица 1
Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с возникновением лекарственно-индуцированной ГФ [4–83]

Группа ЛС/ЛС	Частота, %	Механизм (-ы)	Уровень доказательности
1. Противоопухолевые ЛС			
Цисплатин/ в комбинации с циклофосфамидом	10–77 [4–8]	Частичное повреждение проксимальных канальцев; приобретенный синдром Фанкони [5–7]	B
Ифосфамид	1–16 [7–10]	Повреждение проксимальных канальцев; приобретенный синдром Фанкони [8–11]	B
Сорафениб в сочетании с капецитабином	23 (<2,0 мг/дл) [11]	Нарушение метаболизма костной ткани; блокада внеклеточных доменов рецепторов тирозинкиназ PDGFR [12–13]. Дефицит витамина D, вызванный лекарственно- индукционной секреторной диареей [14]	B
Вемурафениб	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [15]	C
Дабрафениб	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [16]	C
Стрептозоцин	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [17]	C
Сурамин	7 [17]	Приобретенный синдром Фанкони [17]	B
Ингибиторы протеасом			
Бортезомиб, опрозомиб, карфилзомиб	40 [18]	Приобретенный синдром Фанкони [19]	C
Леналидомид	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [20]	C
2. Моноклональные антитела			
Ниволумаб, бевацизумаб, этирицизумаб	2,3 (<2,0 мг/дл) [21]	Приобретенный синдром Фанкони [21–23]	B
Лумретузумаб, пертузумаб (в сочетании с паклитакселом)	17 [24]	Дефицит витамина D, вызванный лекарственно- индукционной секреторной диареей [24]	B
Мирветуксимаб соравтансин	25 (<2,0 мг/дл) [25]	Дефицит витамина D, вызванный лекарственно- индукционной секреторной диареей [25]	B
Деносумаб	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [26]	C
3. Антибактериальные ЛС			
Антраклицины Амрубицин, доксорубицин	Неизвестна	Повреждение проксимальных канальцев [27]	C
Тетрациклин	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [28]	C
Аминогликозиды	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [29]	C
Линезолид	Неизвестна	Неизвестен	C
Рифампицин	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [30]	C
4. Противоэpileптические ЛС			
Фенитоин	Неизвестна		C
Фенобарбитал	Неизвестна	Снижение витамина D [31]	C
Карбамазепин	Неизвестна		C
Вальпроевая кислота	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [32–33]	C
5. Диуретики			
Ацетазоламид	Неизвестна	Ингибирование карбоангидразы [34]	A
Гидрохлортиазид	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [35]	A
Индапамид	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [36]	A
Фуросемид	12,8 (<0,77 ммоль/л) [37]	Увеличение почечного клиренса фосфатов [37]	B
Маннитол	Неизвестна	Фосфатурия/ Ложная гипофосфатемия [38, 39]	C
6. Бифосфонаты			
Палидронат	22–53 [40]	Увеличение почечного клиренса фосфатов [40]	B
Золедроновая кислота	21 [41]	Увеличение почечного клиренса фосфатов [41]	B
7. Гормональные ЛС			
Эстрогены	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [42, 43]	C
Местранол	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [44]	B
Глюокортикоиды	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [45]	C
Эпинефрин	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфата внутрь клетки; влияние катехоламинов [46]	C

Продолжение таблицы 1

Допамин	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфата внутрь клетки; влияние катехоламинов [47]	C
Эритропоэтин	15	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки (быстрая клеточная пролиферация) [48]	A
Терипаратид	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [49]	C
8. Противовирусные ЛС			
Ацикловир	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [50, 51]	C
Адефовир	50 [52]	Приобретенный синдром Фанкони [52]	A
Тенофовир	20,2 [53]	Приобретенный синдром Фанкони [53, 54]	B
Цидофовир	Неизвестна	Приобретенный синдром Фанкони [3]	C
9. Бронхолитические ЛС			
Теофиллин	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [55]	C
Сальбутамол	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки; влияние катехоламинов [55]	C
10. Другие ЛС			
Метаболические ЛС Фумаровая кислота	Неизвестна	Увеличение почечного клиренса фосфатов [56]	C
Эстрогенные средства Эстрамустин	Неизвестна	Высокая фосфатурия из-за подавления белков котранспортёров натрия и фосфора NaPi-IIa и NaPi-IIc в проксимальных извитых канальцах [57]	C
Производные нитрозомочевины Стрептозоцин, семустин, кармустин, ломустин	Неизвестна	Истощение запасов фосфатов из-за интерстициального нефрита и тубулярной атрофии; синдром Фанкони [58]	C
Антиметаболиты Азасцитидин	Неизвестна	Повреждение проксимальных канальцев [59, 60]	C
Синтетический аналог гликондинга Эрибулина мезилат	8,6 [61, 62]	Неизвестен [61, 62]	B
Инсулин	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [63]	C
Глюкоза	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [64]	C
Фруктоза	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [65]	C
Солевые растворы	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [66]	C
Парентеральное питание	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки [67–72]	C
Колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки (быстрая клеточная пролиферация) [73]	C
Салицилаты (передозировка)	Неизвестна	Перенос внеклеточного фосфора внутрь клетки; острый респираторный алкалоз [3]	C
Железа карбоксимальтозат	50,8 (<2,0 мг/дл) 10 (<1,3 мг/дл) [75]	Увеличение концентрации биологически активного ФРФ-23 [74]	A
Ферумокситол	0,9 (<2,0 мг/дл)	Увеличение концентрации биологически активного ФРФ-23 [74]	A
Парацетомол (передозировка)	Неизвестна	Перераспределение фосфатов; увеличение экскреции фосфатов почками [75–77]	B
Гадолиний (три дозы)	5,1 (<2,5 мг/дл) [78]	Увеличение экскреции фосфатов почками [78]	B
Антиациды Кальций-, магний-, алюминий-содержащие ЛС	Неизвестна	Снижение кишечной абсорбции фосфора [79]	C
Ниацин	Снижение фосфора в сыворотке крови на 11% [80]	Снижение кишечной абсорбции фосфора [80–83]	B

Примечания: ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а); ФРФ – фактор роста фибробластов; NaPi-IIa/ NaPi-IIc – натрий-фосфорный котранспортёр, тип IIa/тип IIc; PDGFR – platelet-derived growth factor receptor (русск. – рецептор фактора роста тромбоцитов).

Уровни доказанности [2]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований «случай–контроль» и (или) постмаркетинговых исследований; С – описания клинических случаев или их серий.

Распространенность

Точная статистика относительно распространенности ГФ не известна, потому что оценка уровня фосфатов не проводится рутинно, а лишь при подозрении на ГФ. ГФ редко встречается в общей популяции и в основном наблюдается у госпитализированных больных, особенно в отделениях интенсивной терапии. Так, среди госпитализированных пациентов частота ГФ составляет приблизительно от 2,2 до 3,1%, среди больных отделения интенсивной терапии – от 28,8 до 34%, среди лиц с хроническим алкоголизмом – от 2,5 до 30,4%, тяжелой травмой – до 75%, сепсисом – от 65 до 80% [83].

Частота ЛИ ГФ в настоящее время неизвестна, установлена частота ЛИ ГФ только для некоторых отдельных ЛС. Так, например, снижение уровня неорганического фосфора в крови <2,0 мг/дл на фоне приема железа карбоксимальтозата достигает 50,8%, а в 10% на фоне приема этого препарата отмечено уменьшение его уровня <1,3 мг/дл [74]. На фоне терапии фуросемидом возникновение ГФ наблюдается с частотой 12,8% [37], памидроната (ЛС из группы бифосфонатов) – 22–53% [40], золедроновой кислоты (другое ЛС из группы бифосфонатов) – 21% [41]). Возникновение ГФ ассоциировано с назначением противоопухолевых препаратов:

циплатина с частотой 10–77% [3, 6, 7], ифосфамида – до 16% [7–10], сорафениба в сочетании с капецитабином – 23% [8–10]. Частота развития ГФ на фоне приема противовирусного препарата адефовир достигает 50%, а при приеме тенофовира – 20,2% [52, 53].

Патофизиологические механизмы

Концентрация фосфатов в сыворотке крови зависит от их всасывания в кишечнике, экскреции почками, распределения между внутри- и внеклеточным пространством и депонирования в костной ткани. Регуляция уровня фосфата в плазме осуществляется ПТГ, который увеличивает его почечную экскрецию и накопление в костной ткани, активной формой витамина D [1,25 (ОН) 2D], которая способствует всасыванию фосфатов в кишечнике и почках, и ФРФ-23, который вместе с кальцитонином стимулирует его почечную экскрецию [1, 45]. ПТГ и ФРФ-23 интенсифицируют выведение фосфатов почками, воздействуя на натрий-зависимые котранспортеры в эпителии проксимальных канальцев. Неорганический фосфат всасывается в тонком кишечнике при участии натрий-зависимого котранспортера фосфата типа IIb. После этого он свободно фильтруется в клубочке в первичную мочу и в основном реабсорбируется в области щеточной каймы проксимальных почечных канальцев через апикальные натрий-зависимые котранспортеры типа IIa и IIc [3]. Всасывание фосфатов в кишечнике зависит от их содержания в потребляемой пище, а последующая реабсорбция почками – от содержания фосфатов в первичной моче, которое, в свою очередь, определяется уровнем фильтрации в нефронах [83, 84].

В патогенезе развития ГФ, в том числе ЛИ, выделяют ряд механизмов, которые могут сочетаться между собой. К ним относятся: 1) перемещение фосфора из внеклеточной среды во внутриклеточное пространство, 2) снижение кишечной абсорбции и 3) увеличение почечной экскреции фосфатов [3]. Как правило, кратковременная ГФ является результатом перераспределения фосфатов во внутриклеточную среду, тогда как длительно сохраняющийся низкий уровень неорганического фосфора в крови является следствием увеличения выведения фосфатов с кишечным содержимым и/или через почки [3].

Снижение концентрации фосфора в крови ввиду перехода их во внутриклеточное пространство встречается часто и возникает в большинстве случаев на фоне стимуляции гликолиза, сопровождающегося, в свою очередь, повышенной продукцией фосфорилированных производных углеводных в печени и скелетных мышцах. Для реакций фосфорилирования в каскаде гликолиза используются неорганические фосфаты крови, в силу чего при таких биохимических превращениях фонд плазменных фосфатов сокращается и может возникать ГФ [3, 83]. Основными причинами развития ГФ в этом случае могут являться острый респираторный алкалоз, острая клеточная пролиферация (например, лейкемический бластный криз), грамотрицательный сепсис, так называемый синдром голодных костей, и период восстановления после пищевого голодания или ацидоза.

К числу ЛС, способствующих развитию ГФ посредством перехода фосфатов во внутриклеточную среду, относятся инсулин, фруктоза, ЛС, обладающие адреномиметическим действием (например, сальбутамол, допамин, адреналин, производные ксантинов), а также индукторы клеточной пролиферации (эритропоэтин, колниестимулирующие факторы гранулоцитарного и макрофагального ростков) [3]. При инсулиновтерапии в обычных условиях отмечается лишь незначительное снижение уровня фосфатов в крови, тогда как риск развития тяжелой ГФ наблюдается при исходном дефиците данных анионов [3]. Выраженная ГФ при парентеральном введении раствора глюкозы чаще наблюдается у полиморбидных пациентов, в частности, имеющих синдром мальнутриции, страдающих алкоголизмом или анорексией. Введение глюкозы может вести к снижению уровня фосфатов двумя путями: с одной стороны, стимулируя секрецию инсулина, а с другой – интенсифицируя их выведение почками при гипергликемии [3]. Помимо инсулина, еще одним гормоном, способствующим переходу фосфатов во внутриклеточный компартмент, является адреналин. Интересно отметить, что при гипогликемических состояниях на фоне инсулиновтерапии сопутствующая секреция адреналина представляет собой дополнительный фактор, который усугубляет снижение концентрации фосфора в крови [3]. Считается, что в контексте гипофосфатемических эффектов адреналина основополагающее значение имеет β-адренергическая стимуляция, так как, например, на фоне введения пропранолола снижение содержания неорганического фосфора в крови под действием адреналина практически не наблюдается [85]. Механизм индукции ГФ на фоне приема ЛС, обладающий адреномиметической активностью, может несколько различаться: так, сальбутамол способствует переходу фосфатов внутрь клеток, в то время как теофиллин, помимо влияния на перераспределение данных ионов во внутриклеточное пространство, имеет также и дополнительный фосфатурический эффект [3].

ГФ могут также сопровождаться состояниями, характеризующиеся низким уровнем поступления фосфора в организм, например, при голодании или мальнутриции, а также ассоциирующиеся с нарушением их эндогенной секреции и всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции, состояния после формирования анастомозов в тонком кишечнике, дефицит витамина D) [3]. К ЛС, способным нарушать всасывание фосфора/фосфатов, относятся антациды, содержащие алюминий, кальций, и магний [85]. Особенностью действия этих препаратов является то, что они связывают и фосфор, поступающий с пищей, и эндогенные фосфаты, секретирующиеся слизистой оболочкой кишечника в его просвет. В обычных условиях применение антацидов не оказывает существенного влияния на гомеостаз фосфора в организме, поскольку его соли в большом количестве содержатся в продуктах питания. Риск развития ЛИ ГФ при применении антацидов возрастает при дефиците фосфора в пищевом рационе (в частности, в условиях диеты), а также, как показано в исследованиях, при оперативных вмешательствах по поводу резекции печени [3, 86].

В целом наиболее частым механизмом развития ГФ является повышение экскреции фосфатов почками [3]. В такой ситуации ГФ нередко связана с другими электролитными нарушениями, такими как гипокалиемия и гипомагниемия. Известно, что гипокалиемия ассоциируется с повышенным выведением почками фосфора, кальция и магния, а низкие уровни магния в крови могут индуцировать фосфатурию [87, 88]. К усилению экскреции фосфатов почками также ведут гиперпаратиреоз (первичный и вторичный), гиперкальциемия любой этиологии и не контролируемый должным образом сахарный диабет (СД) [37, 89]. К ЛС, интенсифицирующим выведение фосфатов почками, прежде всего относятся диуретики (ацетазоламид, тиазиды, индапамид, петлевые диуретики), которые могут снижать реабсорбцию фосфатов в дистальных канальцах почек, влиять на активность карбоангидразы и способствовать возникновению гипокалиемии и гипомагниемии, которые, уже в свою очередь, повышают риск ГФ [3].

К дефициту электролитов в крови, в том числе к ГФ, может приводить дефицит аденоинтрифосфорной кислоты (АТФ) – ведущего макроэрга в организме человека, который критически важен для нормального функционирования ионных транспортеров в сарколемме. Здесь ярким примером может являться синдром Фанкони (СФ). СФ – дисфункция проксимальных извитых канальцев, приводящая к повышенной экскреции с мочой бикарбоната, глюкозы, фосфата, мочевой кислоты и аминокислот. Повышенная экскреция, в свою очередь, может вызывать метаболический ацидоз, глюкузурию (при нормальном уровне глюкозы в сыворотке крови), ГФ, гипоурикемию и аминоацидурию [90]. Транспорт ионов в области апикальной мембранны эпителиоцитов проксимальных канальцев обеспечивается множеством белков-переносчиков – ко-транспортеров (переносящих заряженные молекулы в одном направлении) и обменников (транспортирующих субстраты в противоположных направлениях). Для нормальной деятельности данных белков-транспортеров необходима энергия, высвобождающаяся в ходе деятельности Na^+/K^+ -аденоинтрифосфатазы (АТФазы) при расщеплении ей АТФ [4]. Данный ферментативный комплекс расположен в области базолатеральной мембранны эпителиоцитов канальцев. При СФ наблюдаются многочисленные электролитные нарушения, однако они преимущественно обусловлены не первичным поражением белков-транспортеров, а прежде всего связаны с дефицитом АТФ и сниженной активностью Na^+/K^+ -АТФазы [4]. К ЛС, способствующим развитию ГФ через индукцию СФ, относятся в первую очередь противоопухолевые препараты (ифосфамид, стрептозозин, азасидидин, сурамин и цисплатин), а также ряд противовирусных ЛС (цидофовир, тенофовир, адефовир) [3].

К ГФ может приводить и метаболический ацидоз, поскольку на фоне этого нарушения кислотно-основного состояния повышается выведение фосфатов почками [3]. Метаболический ацидоз также иногда связан со снижением скорости клубочковой фильтрации и высоким уровнем фосфора в сыворотке крови, однако по мере разрешения ацидоза наблюдается переход фосфатов во внутриклеточную среду и может возникать их дефицит в крови [3, 91].

Факторы риска

Факторы риска развития ЛИ ГФ окончательно не установлены. Возникновению ЛИ ГФ способствует прием ≥ 2 ЛС, вызывающих ГФ, и исходно сниженный уровень фосфора в крови [3]. К состояниям, ассоциированным с дефицитом фосфата, относятся гипергликемия, диарея, недостаточное питание, кахексия, дефицит витамина D, кислотно-щелочные и электролитные нарушения. Хронический дефицит фосфата наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся поражением почечных канальцев, гиперпаратиреозе, синдроме Кушинга и гипотиреозе [4].

Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика

Клиническая картина

Клинические проявления определяются длительностью и выраженностью ГФ, симптомы появляются при снижении концентрации фосфата в плазме менее 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л) [84]. Снижение уровня фосфата менее 1 мг/дл в течение ≥ 2 дней может привести к серьезным осложнениям: дыхательной недостаточности, острой гемолитической анемии и нарушениям ритма сердца. [92]. Возникновение дыхательной недостаточности обусловлено нарушением функции дыхательных мышц [93, 94] и снижением оксигенации тканей [87]. ГФ может вызвать дисфункции миокарда, приводя к снижению сократительной способности сердца, вплоть до развития острой сердечной недостаточности [95–97]. ГФ является значимым предиктором желудочковой тахикардии после инфаркта миокарда [98]. ГФ может вызывать гемолитическую анемию, нарушение хемотаксиса лейкоцитов [99–101], инсулинорезистентность [102] и ряднейромышечных симптомов (мышечную слабость, рабдомиолиз, полинейропатию, изменение психического состояния, судороги, энцефалопатию, центральный понтический миелит). [103–106].

Многочисленные исследования показывают взаимосвязь между ГФ и повышенной смертностью [107–116]. Примечательно, что в одном ретроспективном исследовании тяжелая ГФ была ассоциирована с четырехкратным увеличением риска смерти от всех причин [117]. Сообщалось также, что тяжелая ГФ приводит к восьмикратному увеличению смертности у пациентов с сепсисом [107]. Однако ГФ не была ассоциирована с повышением смертности после кардиохирургических операций [108] и при диабетическом кетоацидозе [111].

Диагностика

Для диагностики ГФ определяют уровень фосфора в биохимическом анализе крови. ГФ определяется как снижение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови ниже 2,5 мг/дл (0,81 ммоль/л) [4]. ЛИ ГФ является диагностом исключения, необходимо исключить все другие заболевания/состояния, которые могут быть этиологическим фактором ГФ, с этой целью проводят ряд дополнительных лабораторных и инструментальных исследований (см. раздел «Дифференциальная диагностика» данного обзора). Для установления лекарственно-индуцированного харак-

тера ГФ необходимо установить причинно-следственную связь между приемом возможного препарата-индуктора и развитием ГФ. Поскольку прием различных ЛС часто является причиной нарушений электролитного баланса, необходимо очень тщательно изучать лекарственный анамнез, для этой цели предложены специальные алгоритмы [188–122]. Например, в серии 51 из 120 пациентов, у которых наблюдалась тяжелая ГФ (снижение сывороточного фосфата $\leq 0,48$ ммоль/л) в послеоперационном периоде, прием ЛС (главным образом внутривенное введение глюкозы, антацидов, диуретиков и стероидов) был наиболее частой причиной снижения уровня фосфора в сыворотке крови – в 82 % случаев ГФ [123].

Некоторые ЛС могут вызывать гипербилирубинемию (анаболические стероиды, изониазид, амоксициллин/claveулановая кислота) или гиперлипидемию (антиретровирусные препараты, интерферон). При высоких уровнях билирубина или липидов в сыворотке возможно возникновение псевдогиперфосфатемии. В таких случаях даже наличие нормального уровня фосфата в сыворотке должно насторожить клиницистов о возможности наличия ГФ у данного пациента [124].

Дифференциальная диагностика

Поскольку ЛИ ГФ, как уже было сказано выше, является диагнозом исключения, в случае обнаружения ГФ требуется проведение дифференциального диагноза с рядом заболеваний/состояний [4]: респираторным алкалозом, синдромом возобновления питания [125], метаболическим ацидозом [3], хроническим алкоголизмом, ГФ, возникшей на фоне лечения диабетического кетоацидоза, синдромом «голодной кости», встречающимся после паратиреоидэктомии, выполненной по поводу вторичного гиперпаратиреоза [126], острой клеточной пролиферации (например, при лейкемическом бластном кризе). Снижение потребления фосфора с пищей, уменьшение эндогенной секреции фосфора или кишечной абсорбции (синдромов мальабсорбции, состояние после формирования анастомоза тонкой кишки или дефицита витамина D), гипомагниемия также являются причинами развития ГФ [3, 127], низкие уровни магния могут усиливать фосфатурию [87, 88]. Гиперпаратиреоз (первичный и вторичный), гиперкальциемия любой этиологии и плохо контролируемый СД также могут способствовать развитию ГФ из-за почечной потери фосфата [37, 89]. СФ, Х-сцепленный гипофосфатемический ра�ахит и болезнь Вильсона – Коновалова также являются причинами ГФ из-за снижения реабсорбции фосфата в почечных канальцах [79, 90].

Для проведения дифференциальной диагностики и определения этиологического фактора ГФ назначается следующее обследование [128]: общий анализ крови, биохимический анализ крови (маркеры костной деструкции, повышение щелочной фосфатазы), гемолиз (увеличение не-прямого билирубина, лактатдегидрогеназы), алкогольного поражения печени (повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы), анализ мочи, определение канальцевой реабсорбции фосфатов (наиболее информативный показатель потеря

фосфора с мочой), комплекс обследований на гиперпаратиреоз, денситометрия. Для исключения/подтверждения хронического алкоголизма определяется уровень углеводдефицитного трансферрина [128]. В общем анализе мочи могут быть обнаружены увеличение содержания фосфатов, наличие большого количества фосфатных кристаллов, а при тубулопатиях отмечаются глюкозурия, аминоацидурия, бикарбонатурия [128]. Обследование на гиперпаратиреоз включает определение концентрации ПТГ в крови (при гиперпаратиреозе она повышена), ионизированного кальция, УЗИ или КТ паращитовидных желез. Денситометрия (DEXA) позволяет выявить снижение минеральной плотности костной ткани (T-критерий от $-1,0$ и ниже) [128].

Лечение

В большинстве случаев ЛИ ГФ протекает бессимптомно и обычно проходит после прекращения приема препарата-индуктора [3]. Тем не менее, поскольку частота ГФ у пациентов с сепсисом, онкологическими заболеваниями, хроническим алкоголизмом и хронической обструктивной болезнью легких высока, таким пациентам следует уделять особое внимание, особенно когда они получают несколько ЛС, потенциально снижающих уровень фосфора в крови (например, диуретики, железа карбоксимальтозат, противовирусные препараты или комбинации противопухолевых ЛС). В большинстве случаев, если доступно альтернативное лечение, оправдано прекращение лечения этими ЛС. У пациентов с ГФ и сопутствующими электролитными нарушениями следует провести коррекцию уровня сывороточного калия, магния, кальция и натрия [3].

Для восполнения фосфатного дефицита используют немедикаментозные методы (диета) и фармакотерапию [128]. При легкой и умеренной ГФ достаточно назначения полноценного питания с включением продуктов, богатых фосфором (мясо, рыба, молочные продукты). Следует подчеркнуть, что особое внимание организации питания необходимо уделять при предшествующем длительном голодании: общий калораж стоит увеличивать постепенно, во избежание так называемого рефидинг-синдрома (синдрома возобновления питания), который может резко усугубить ГФ [128]. В более тяжелых ситуациях применяются пероральные либо парентеральные препараты, содержащие фосфор – фосфаты натрия и калия [3].

Пероральный прием фосфатов является более безопасным способом восстановления уровня фосфора, так как внутривенное введение фосфатов может вызвать гипокальциемию, осложнениями которой являются тетания, гипотония, почечная недостаточность и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца [129–131]. При острой ГФ рекомендовано назначение таблетированных форм фосфата калия в суточной дозе 30–40 мг/кг, разделенных на 4 приема [132, 133]. Побочные эффекты таблетированных форм обычно включают расстройство желудочно-кишечного тракта и диарею, которые иногда можно ограничить, начав с низкой дозы, постепенно увеличивая ее до целевой. Назначение внутривенных форм фосфатов показано при тяжелой симптомной ГФ (уровень фосфора в сыворотке

крови <1 мг/дл, т.е. $<0,32$ ммоль/л) [134]. Концентрация фосфата в плазме $<0,5$ мг/дл связана с дефицитом фосфата более 3 г, при наличии симптомов этот дефицит составляет более 10 г [135]. Внутривенное лечение тяжелой острой ГФ с истощением пула фосфатов является эмпирическим, поскольку объем распределения фосфатов сильно варьируется [136]. При уровне сывороточного фосфата <1 мг/дл назначается 0,6 ммоль фосфата на кг массы тела [134]. Парентеральное введение препаратов, содержащих фосфат, продолжают до тех пор, пока уровень фосфата не поднимется выше 1 мг/дл, после чего рекомендуется переход на пероральный прием [134]. В период лечения парентеральными препаратами фосфора необходим контроль уровня фосфора в сыворотке крови каждые 6 часов [3, 4, 123, 136]. Препараты, содержащие фосфор, в Российской Федерации не зарегистрированы, что значительно осложняет лечение больных с тяжелой ГФ.

Профилактика

Первичная профилактика ЛИ ГФ включает своевременную диагностику и лечение тех заболеваний и состояний, которые вызывают ГФ, и при приеме ЛС, ассоциированных с развитием ЛИ ГФ, могут повысить вероятность развития данной НЛР. К этой категории относятся больные гипергликемией, диареей, анорексией, кахексией, пациенты, имеющие дефицит витамина D, заболевания, сопровождающиеся поражением почечных канальцев, гиперпратиреоз, синдром Кушинга, гипотиреоз и др. [4]. Также для профилактики ГФ и ЛИ ГФ можно рекомендовать регулярный мониторинг концентрации фосфора у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на заместительной почечной терапии (гемодиализ) и принимающих фосфатбиндеры [138]. По возможности следует избегать назначения ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ, особенно у пациентов из групп риска развития ГФ (см. выше). Рекомендуется обязательно мониторировать уровень фосфора в сыворотке крови у пациентов, принимающих ≥ 2 препарата, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ ГФ [4]. При возобновлении питания жидкость, электролиты и питательные элементы следует добавлять постепенно [129]. У относительно здоровых пациентов, получающих нутритивную поддержку, уровень фосфора в сыворотке крови следует измерять ежедневно, тогда как у пациентов с недостаточным питанием уровень фосфора следует контролировать каждые 6–12 часов. Во время передедания симптоматическая ГФ может быть предотвращена введением 11–14 ммоль фосфата калия на 1000 калорий при парентеральном питании [139]. У пациентов, проходящих постоянную заместительную почечную терапию, ГФ может быть предотвращена путем добавления фосфата в рацион, диализат или замещающие растворы [140]. Большие хирургические вмешательства должны предполагать предоперационную оценку уровня фосфора и его восполнение в случае дефицита [141]. Предотвратить ЛИ снижение уровня фосфата возможно, добавив больше фосфатов в рацион: молочные продукты богаты фосфатом, в 1 литре обезжиренного молока содержит-

жится 1 г фосфата [134]. Пациентам с низким уровнем витамина D необходимо увеличить потребление этого витамина [135].

Отдельные ЛС, прием которых ассоциирован с ЛИ ГФ

Инсулин, глюкоза, фруктоза, смеси для парентерального питания. В клиническом исследовании с участием 4 больных с СД 2-го типа было изучено влияние различных доз инсулина на концентрацию фосфора в крови. Инфузия низких доз инсулина (0,1 Ед/кг/час) вызывала статистически значимое снижение уровня неорганического фосфора в крови ниже начальной базальной концентрации ($p <0,05$). При инфузии высоких доз инсулина (1,0 Ед/кг/час) уровень фосфора в плазме быстро снижался с исходной концентрации $4,5 \pm 0,4$ мг/дл до $2,3 \pm 0,2$ мг/дл, что примерно на 50% ниже исходных значений [143]. Введение инсулина или глюкозы, после которого следует секреция инсулина, вызывает лишь незначительное снижение уровня фосфора в сыворотке крови, однако у пациентов с исходно низким уровнем фосфора может развиться тяжелая ГФ. Так, у пациентов с декомпенсированным СД и повышенной экскрецией фосфора почками может наблюдаться клинически значимая ГФ. Кроме того, тяжелая ГФ может иметь место у истощенных пациентов при внутривенном введении глюкозосодержащих растворов. Быстрое введение фруктозы может привести к более резкому снижению уровня фосфора в сыворотке крови по сравнению с глюкозой, поскольку фосфорилирование фруктозы происходит существенно более интенсивно, быстрее снижая объем фонда внутриклеточных фосфатов, вследствие чего усиливается их захват из внеклеточной среды и тем самым создаются предпосылки для развития ГФ [3, 63, 65]. Введение физиологического раствора, вызывающего увеличение объема циркулирующей крови, приводит к увеличению потерь фосфата почками [66].

У больных, получающих парентеральное питание, может наблюдаться тяжелая ГФ, связанная с высоким риском фатальных осложнений. Данное состояние носит название «синдром возобновления питания». Симптомы возникают, когда ранее истощенные пациенты перорально, энтерально или парентерально получают высокоуглеводные смеси. Степень снижения уровня фосфатов считают основным фактором, влияющим на выживаемость таких пациентов [67, 68, 70–72, 144].

Эритропоэтин/колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов. В рандомизированном открытом исследовании у 30 пациентов с анемией в критическом состоянии частота ЛИ ГФ, ассоциированная с приемом эритропоэтина альфа, составила 15% [48]. ГФ, ассоциированная с приемом эритропоэтина/колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, развивается из-за остро возникающей клеточной пролиферации на фоне стимуляции костного мозга, приводя к резкому увеличению образования клеток крови и последующему переходу фосфора из внеклеточного пространства в клетки [48, 73].

Симпатомиметики. ГФ вследствие трансцеллюлярного сдвига может быть вызвана гиперсимпатикотонией.

Высокие уровни катехоламинов в сыворотке крови, обусловленные воздействием эндогенных (например, у пациентов с сепсисом) или экзогенных факторов, усиливают переход фосфатов из крови во внутриклеточную среду, который используется для образования фосфатсодержащих промежуточных продуктов гликолитического метаболизма. Повышенная секреция адреналина в случаях гипогликемии также может объяснять индуцированную инсулином ГФ [46, 85]. Частота и выраженность этой НЛР усиливается при одновременном приеме β -адреномиметиков (например, небулизированного сальбутамола). К развитию ГФ также может привести введение дофамина, если одновременно с ним применяются и другие симпатомиметики, включая производные ксантина (теофиллин). Помимо внутреннего перераспределения фосфатов в организме симпатомиметики (в основном дофамин и теофиллин) могут вызывать ГФ за счет увеличения выведения фосфора с мочой [55]. ГФ, ассоциированная с приемом теофиллина, является дозависимой НР [4]. По мнению некоторых авторов, пациентам, поступившим в стационар из-за остро развивающегося бронхоспазма, особенно в случаях длительной терапии бронходилататорами и/или утомления дыхательной мускулатуры, следует рекомендовать контролировать уровень фосфора в крови [145, 146].

Глюкокортикоиды (ГКС). ГКС способствуют снижению всасывания фосфата в кишечнике, а также усиливают его выведение почками. Гипергликемия, опосредованная ГКС, путем стимуляции осмотического диуреза также может вызывать фосфатурию и, таким образом, ГФ [45].

Отравление салицилатами. ГФ может отмечаться при отравлении салицилатами, как следствие развившегося вследствие этого острого респираторного алкалоза, который приводит к увеличению внутриклеточного pH, активации гликолиза и перемещению фосфора во внутриклеточное пространство, что и приводит к ГФ [3].

Диуретики. Маннитол – осмотический диуретик, наиболее часто используется для снижения внутричерепного давления при лечении отека головного мозга, реже – для снижения внутриглазного давления [147]. Маннитол обладает мягким фосфатуристическим действием, не вызывая клинически значимой ГФ, за исключением тех случаев, когда у пациента исходно низкая концентрация неоганического фосфора в крови. У всех пациентов, получающих маннитол, особенно в больших дозах, должно быть исключено такое состояние, как псевдогипофосфатемия: маннитол связывается с молибдатом, используемым в колориметрии, в результате чего значения фосфора оказываются ложно занижены. Поэтому у пациентов, получавших высокие дозы маннитола, уровень фосфата в сыворотке необходимо оценивать с использованием альтернативных методов лабораторной диагностики [38, 39]. В наблюдательном исследовании, в котором принимали участие 86 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, фуросемид-ассоциированная ГФ наблюдалась у 12,8% больных [148]. Петлевые диуретики обладают мягким ингибирующим действием на карбоангидразу и могут привести к ГФ, не повышая при этом регулярную экскрецию фосфора

почками [149]. ГФ, вызванная приемом ацетазоламида, обычно протекает бессимптомно. Однако в литературе имеется описание случая жизнеугрожающей острой ГФ на фоне приема ацетазоламида у больной с глаукомой и СД, осложнившейся развитием острой дыхательной недостаточности и остановкой сердца [34]. Ингибитор карбоангидразы ацетазоламид является диуретиком с наибольшим фосфатуристическим действием, так как он действует главным образом на уровне проксимальных канальцев, где происходит реабсорбция фосфора [150]. Также описан клинический случай возникновения тяжелых электролитных нарушений, в том числе ГФ на фоне приема индапамида [151]. Имеются данные о возникновении ГФ при назначении гидрохлортиазида [152]. Тиазидные диуретики и тиазидоподобный диуретик индапамид вызывают ГФ благодаря нескольким патофизиологическим механизмам: блокирование действия карбоангидразы, уменьшение реабсорбции фосфора в дистальных почечных канальцах, нарушение баланса калия и магния [36, 152].

Железа карбоксимальтозат. В рандомизированном клиническом исследовании проводилась оценка частоты развития ГФ в ответ на введение железа карбоксимальтозата ($n=1000$) и ферумокситола ($n = 997$). Частота развития ГФ была значительно выше в группе пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, по сравнению с группой ферумокситола (< 2,0 мг/дл: 50,8 % против 0,9 % соответственно; <1,3 мг/дл: 10,0 % против 0,0 % соответственно; в обоих случаях $p<0,001$), ЛИ ГФ сохранялась в течение 5-недельного периода исследования у 29,1% пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, по сравнению с пациентами, лечившимися ферумокситолом ($p < 0,001$) [74]. Внутривенное введение ЛС, содержащих железа карбоксимальтозат, ассоциировано с повышением уровня ФРФ-23 [153], что, по всей вероятности, является основным патофизиологическим механизмом развития выраженной ГФ, которая может наблюдаться у пациентов, получавших препараты железа внутривенно. Фактически ФРФ-23 ингибирует 1- α -гидроксилирование витамина D, что приводит к снижению всасывания фосфора в кишечнике и уменьшению его реабсорбции в почках [153]. ФРФ-23 может также вызывать прямое подавление активности натрий-фосфатного котранспортера NaPi-2a в проксимальных почечных канальцах [154].

Противоонкологические препараты. ЛИ ГФ – частая НР препаратов платины: ее частота может достигать 77% [3, 5]. Цисплатин вызывает апоптоз и некроз клеток проксимальных канальцев, приводящий к частичному или полному приобретенному СФ [6]. Ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, сунитиниб, церитиниб) оказывают влияние на фосфатный баланс за счет ингибирования метаболизма костной ткани (табл. 1) [12]. Ингибиторы тирозинкиназы также могут влиять на метаболизм костной ткани путем ингибирования рецептора тромбоцитарного фактора роста в клетках проксимальных канальцев и вызывать развитие приобретенного СФ [13]. ГФ может усугубляться при возникновении диареи, ассоциированной с приемом сорафениба, и последующим синдромом мальабсорбции и дефицитом витамина D [14]. Таргетная

терапия также может быть ассоциирована с развитием ЛИ ГФ. Селективные, АТФ-конкурентные ингибиторы мутантных киназ гена BRAF вемурафениб и, реже, дабрафениб могут вызывать острые (1–2 недели после начала терапии данными ЛС) или подострые (1–2 месяца после начала терапии данными ЛС) токсические повреждения проксимальных канальцев. Острые токсические повреждения обусловлены, по всей вероятности, развитием приобретенного СФ, а подострые – иммуноаллергического интерстициального нефрита [15]. Обусловленный диареей дефицит витамина D также может быть причиной ГФ как минимум у 25% пациентов, получавших мирвексимаб [25]. Приобретенный СФ может наблюдаться у пациентов, получавших перифозин, ингибитор протеинкиназы В [155], леналидомид [20], ингибиторы протеасом [19], ингибиторы серин-треониновой киназы mTOR (serine/threonine protein kinase inhibitors mTOR) [156] и моноклональных антител (ниволумаб, этарацизумаб, бевацизумаб; частота случаев выраженной ГФ (<2,0 мг/дл) для ниволумаба составляет 2,3%) [21, 22, 23] (табл. 1). Среди ингибиторов протеасом развитие ЛИ ГФ описано при подкожном введении бортезомиба в сочетании с талидомидом, дексаметазоном и панобиностатом [19].

Противоэпилептические препараты. Как упоминалось ранее, витамин D способствует всасыванию фосфатов в кишечнике и его реабсорбцию в почечных канальцах. Нарушение активности витамина D может вызвать ГФ за счет снижения всасывания фосфора в кишечнике и/или его реабсорбции в почках, а также за счет индукции гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза, причем в случае развития последнего увеличиваются потери фосфата в почках. Некоторые ЛС могут спровоцировать дефицит витамина D и гипокальциемию. Основным механизмом является индукция цитохрома P450, который усиливает распад витамина D. Этот побочный эффект отмечается, когда специфические противосудорожные препараты, такие как фенитоин или фенобарбитал, вводятся в течение длительного периода времени. Карbamазепин также может индуцировать цитохром P450, вызывая повышенное разрушение кальцидиола до неактивных метаболитов витамина D [13, 31]. Частота развития ГФ на фоне приема противоэпилептических препаратов неизвестна. Вальпроевая кислота может вызвать ГФ из-за вторичного СФ. Этот препарат вызывает дисфункцию митохондрий и, как следствие, снижение выработки АТФ и активности Na+/K+АТФазы [32].

Противомикробные ЛС и антибиотики. ЛИ ГФ может возникать на фоне приема некоторых противомикробных препаратов и антибиотиков [4]. Однако следует подчеркнуть, что данный ЛИ дефицит электролитов не является класс-эффектом [4]. Описан клинический случай возникновения тяжелой ГФ в период отмены линезолида после длительного курса лечения [157]. Этот препарат используется для лечения инфекций, вызванных устойчивыми грамположительными бактериями. Точный механизм, лежащий в основе ГФ, неизвестен. Авторы предполагают, что причиной ГФ мог явиться переход фосфатов во внутриклеточную среду вследствие повышения мито-

хондриальной активности и увеличения «потребления» ими данных субстратов, играющих ключевую роль в реакциях энергетического обмена [158, 159].

Описаны случаи развития ГФ на фоне приема аминогликозидов, рифампицина и тетрациклинов с развитием вторичного СФ [28–30]. Кроме того, такие препараты, как изониазид и рифампицин, являясь индукторами цитохрома Р450, могут вызывать ускоренное разрушение кальцидиола до неактивных метаболитов витамина D [3].

Такие противовирусные препараты, как адевовир, тенофовир и цидофовир, могут вызывать ГФ, обусловленную развитием СФ. При этом в некоторых случаях может наблюдаться повышение уровня ФРФ-23, что, возможно, является дополнительным фактором, увеличивающим выведение фосфатов почками [53, 54]. Точный механизм, приводящий к повышению уровня ФРФ-23, не установлен, но имеются данные, что у пациентов с гепатитом В или вирусом иммунодефицита человека, получавших данные противовирусные ЛС, наблюдается высокий уровень фосфатурического гормона [160, 161]. Так же, как и у пациентов с коинфекцией вирусов иммунодефицита человека и гепатита В, получающих лечение рибавирином/интерфероном, наблюдается низкий уровень фосфатов из-за СФ [162, 163].

Бисфосфонаты. У пациентов, получавших терапию бисфосфонатами, может наблюдаться легкая и часто бессимптомная ГФ, хотя в некоторых случаях она может быть тяжелой [3, 164, 165]. Частота ГФ (<2 мг/дл) на фоне лечения памидронатом и золедроновой кислотой составляет 7 и 12% соответственно [166]. Введение памидроната или золедроновой кислоты обычно вызывает преходящую ГФ из-за повышенной секреции ПТГ в ответ на резкое снижение уровня кальция [165, 167, 168]. Описаны также случаи краткосрочной бессимптомной ГФ при приеме ризедроната, этидроната и алендроната.

Деносумаб. В литературе описано развитие тяжелой ГФ на фоне назначения деносумаба у пациента с ранее существовавшей гипофосфатемической остеомаляцией [26]. Деносумаб представляет собой моноклональное антитело против рецептор-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа бета (англ. Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand, RANK-L), которое используется для лечения больных с остеопорозом или костными метастазами солидных опухолей. RANK-L экспрессируется остеобластами и вызывает остеокластогенез и резорбцию кости за счет активации RANK на остеокластах. Деносумаб вызывает снижение активности остеокластов и повышение минеральной плотности костной ткани, при этом ингибирование резорбции костной ткани может привести к гипокальциемии и компенсаторному повышению уровня ПТГ, что впоследствии приводит к фосфатурии и ГФ [26, 169, 170]. Назначения деносумаба следует избегать у пациентов с нелеченной остеомаляцией или дефицитом витамина D, так как он может привести к гипокальциемии и ГФ, ухудшая течение основного заболевания костей [26]. Тяжелая ГФ может развиться при применении деносумаба либо у диализных пациентов в терминальной стадии онкологического заболевания, либо при одновременном назначении с парентеральными формами железа [169, 170].

Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) [171, 172], во время лечения остеомодифицирующими агентами, включая деносумаб, памидронат и золедроновую кислоту, следует контролировать уровень сывороточного фосфора. В частности, было предложено измерять уровень фосфора в сыворотке крови перед первым введением данных препаратов, а затем каждые 6 месяцев [166].

Терипартид. Использование терипартида, рекомбинантной формы ПТГ, используемой для лечения остеопороза, ассоциировано с развитием легкой, преходящей ГФ [4]. Однако описан случай возникновения тяжелой, стойкой ГФ и гиперкальциемии у больной с печеночной недостаточностью, которая явилась причиной пролонгации действия терипартида [49].

Эстрогены. Эстрогены подавляют экспрессию натрий-зависимых ко-транспортеров типа IIa и IIc в проксимальных канальцах почек. ЛИ ГФ, ассоциированная с приемом эстрогенов, не является дозозависимой и наблюдается как при применении высоких доз диэтилстильдифосфата, ранее прописываемого пациентам с метастатическим раком простаты, так и при использовании низких доз эстрогенов, например, в качестве заместительной терапии у женщин в постменопаузе. Оральные контрацептивы, содержащие еще меньшие дозы эстрогенов, являются потенциально важной, но недостаточно изученной причиной ЛИ ГФ. Патофизиологический механизм развития эстроген-ассоциированной ГФ обусловлен повышенной экскрецией фосфатов почками [42, 43].

Парацетамол. ЛИ ГФ – установленный исход отравления парацетамолом с пропорциональной зависимостью между уровнем снижения фосфатов и тяжестью поражения печени. Описан случай угрожающей жизни ГФ после выздоровления от фульминантной печеночной недостаточности из-за острой передозировки парацетамолом [173]. Возможные лежащие в основе патофизиологические механизмы включают повышенное почечное выведение фосфатов, вероятно, из-за ограниченной канальцевой реабсорбции и внутриклеточного сдвига [76, 174].

Антациды. С развитием ЛИ ГФ ассоциирован и прием антацидов [176]. Описан случай антацид-индуцированной тяжелой ГФ с развитием остеомаляции на фоне длительного приема высоких доз антацидов, содержащих гидроксид алюминия [176]. Антациды, содержащие магний/кальций/алюминий, снижают всасывание фосфора в кишечнике, поступившего с пищей, они также влияют на эндогенную секрецию фосфатов, которая происходит в тонком кишечнике во время процесса пищеварения [3]. В обычных дозах эти препараты не вызывают ГФ при условии полноценного питания. Однако при длительной терапии высокими дозами антацидов в сочетании с недостаточным питанием риск развития ГФ увеличивается в значительной степени. Особую насторожженность в отношении возникновения антацид-индуцированной ГФ следует проявить при назначении этих препаратов пациентам с синдромом нарушения питания (мальнутриции) [3].

Ниацин. Ниацин – это органическое соединение, используемое для лечения гиперлипидемии. По данным post-hoc анализа, включившего 1547 пациентов с дислипидемией, было показано, что терапия ниацином пролонгированного действия вызывает стойкое снижение концентрации фосфата в сыворотке на 0,13 ммоль/л (0,4 мг/дл), т.е. примерно на 10% от исходного уровня [80]. Механизм ниацин-индуцированной ГФ связан с нарушением абсорбции фосфата за счет снижения экспрессии натрийзависимого котранспортера фосфата типа IIb в тонком кишечнике [80, 81, 177].

Заключение

ГФ – это очень часто недиагностируемое нарушение электролитного баланса, которое в том числе может быть вызвано приемом ряда ЛС, рутинно используемых в клинической практике врачами различных специальностей. ЛИ ГФ тяжелой степени может иметь серьезные последствия – острую сердечную и дыхательную недостаточность, гемолитическую анемию, рабдомиолиз, энцефалопатию и др. Повышение осведомленности практикующих врачей о рисках развития ЛИ ГФ необходимо для профилактики, ранней диагностики и повышения эффективности лечения этой потенциально жизнеопасной НЛР.

Список литературы / References

- Christov M., Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):685–706. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.06.004>.
- Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008;35(2):215–37. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.007>.
- Lianis G., Milionis H. J., Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM.* 2010;103(7):449–59. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq039>
- Megaroupi E., Florentin M., Milionis H. J., Elisaf M., Lianis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf.* 2020;43(3):197–210. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00588-1>.
- Tsimberidou A.M., O'Brien S.M., Cortes J.E., Faderl S., Andreeff M., Kantarjian H.M. et al. Phase I study of fludarabine, cytarabine (Ara-C), cyclophosphamide, cisplatin and gM-CSF (FACPGM) in patients with richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:767–2. <https://doi.org/10.1080/10428190290016872>.
- Perazella M. A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1713–21. <https://doi.org/10.2215/CJN.02780312>.
- Stava C. J., Jimenez C., Hu M. I., Vassilopoulou-Selini R. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *J Cancer Surviv.* 2009; 3:75–88. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0083-4>.
- Leleganck K. J., Boulet G. A., Bogers J. J., Verpoeten G.A., De Winter B. Y. The TRPM6/EGF pathway is downregulated in a rat model of cisplatin nephrotoxicity. *PLoS One.* 2013;8(2): e57016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057016>.
- Yamamoto Y., Akashi Y., Minami T., Nozawa M., Kiba K., Yoshikawa M. et al. Serious hypokalemia associated with abiraterone acetate in patients with castration-Resistant prostate cancer. *Case Rep Urol.* 2018;2018:1414395. <https://dx.doi.org/10.1155/962/2018/2%2F1414395>.
- Madison D. L., Beer T. M., Bliziotes M. M. Acute estramustine induced hypocalcemia unmasking severe vitamin d deficiency. *Am J Med.* 2002;112:680–1. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01101-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01101-4).
- Kondo R., Watanabe S., Shoji S., Ichikawa K., Abe T., Baba J. et al. A phase II study of irinotecan for patients with previously treated small-cell lung cancer. *Oncology.* 2018;94:223–32. <https://doi.org/10.1159/000486622>.
- Berman E., Nicolaides M., Makr R. G. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med.* 2006;354:2006–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051140>.
- François H., Coppo P., Hayman J. P., Fouqueray B., Mougenot B., Ronco P. Partial Fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:298–301. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.039>.
- Mir O., Coriat R., Boudou-Rouquette P., Durand J. P., Goldwasser F. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. *Ann Oncol.* 2012;23:280–1. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr525>.
- Wanchoo R., Jhaveri K. D., Deray G., Launay-Vacher V. Renal effects of bRaf inhibitors: a systematic review by the cancer and the kidney international network. *Clin Kidney J.* 2016;9:245–51. <https://doi.org/10.1093/ckj/skv149>.
- Miettlich K. C., Futscher B., Koch D., Fisher R. I., Erickson L. C. Phase I study of streptozocin- and carbustine-sequenced administration in patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:256–60. <https://doi.org/10.1093/jnci/84.4.256>.
- Rago R. P., Miles J. M., Sufit R. L., Spriggs D. R., Wilding G. Suramin-induced weakness from hypophosphatemia and mitochondrial myopathy. Association of suramin with mitochondrial toxicity in humans. *Cancer.* 1994;73:1954–9. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940401\)73:7%3C1954::aid-cncr2820730729%3E3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940401)73:7%3C1954::aid-cncr2820730729%3E3.0.co;2-h).

18. Zekri J.M., Robinson M.H., Woll P.J. Relative hypocalcaemia and muscle cramps in patients receiving imatinib for gastrointestinal stromal tumour. *Sarcoma*. 2006;2006:1–3. <https://doi.org/10.1155/srm/2006/48948>.
19. Popat R., Brown S.R., Flanagan L., Hall A., Gregory W., Kishore B. et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone and panobinostat for patients with relapsed multiple myeloma (MUK-six): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3: e572–e80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30165-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30165-X).
20. Glezerman I.G., Kewalramani T., Jhaveri K. Reversible fanconi syndrome due to lenalidomide. *NDT Plus*. 2008;1:215–7. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn044>.
21. Tie Y., Ma X., Zhu C., Mao Y., Shen K., Wei X. et al. Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: a meta-analysis of 27 prospective clinical trials. *Int J Cancer*. 2017;140:948–58. <https://doi.org/10.1002/ijc.30501>.
22. Delbaldo C., Raymond E., Vera K., Hammerschmidt L., Kaucic K., Lozahic S. et al. Phase 1 and pharmacokinetic study of etaracizumab (Abegekin™), a humanized monoclonal antibody against avb3 integrin receptor, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2008;26:35–43. <https://doi.org/10.1007/s10637-007-9077-0>.
23. Shaikh A., Wisanene M.E., Gunderson H.D., Leung N. Acquired fanconi syndrome after treatment with capecitabine, ifnotecan, and bevacizumab. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1370–3. <https://doi.org/10.1345/aph.1M120>.
24. Schneeweiss A., Park-Simon T.W., Albanell J., Lassen U., Cortés J., Dieras V., May M., Schindler C., Mamé F., Cejalvo J.M., Martínez-García M., González L., López-Martin J., Welt A., Levy C., Joly F., Michelin F., Jacob W., Adessi C., Moisan A., Meneses-Lorente G., Racek T., James I., Ceppi M., Hasemann M., Weisser M., Cervantes A. Phase Ib study evaluating safety and clinical activity of the anti-HER3 antibody lumetuzumab combined with the anti-HER2 antibody pertuzumab and paclitaxel in HER3-positive, HER2-low metastatic breast cancer. *Invest New Drugs*. 2018;36:848–59. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0562-4>.
25. Moore K.N., Borghaei H., O’Malley D.M., Jeong W., Seward S.M., Bauer T.M. et al. Phase 1 dose-escalation study of mirtuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor α-targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors. *Cancer*. 2017;123:3080–87. <https://doi.org/10.1002/cncr.30736>.
26. Chung T.L., Chen N.C., Chen C.L. Severe hypophosphatemia induced by denosumab in a patient with osteomalacia and tenofovir disoproxil fumarate-related acquired Fanconi syndrome. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):519–523. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4679-2>.
27. Sakurada H., Kawase Y., Mizuno H., Naito K., Yamamura M. A case of hypophosphatemia induced by administration of amrubicin in a patient with small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018;45:1369–71. <https://doi.org/10.3389/gtofconc.2020.00779>.
28. Decaux G. Tetracycline-induced renal hypophosphatemia in a patient with a syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *Nephron* 1988; 48:40–2. <https://doi.org/10.1159/000184866>.
29. Alexandridis G., Liberopoulos E., Elisaf M. Aminoglycoside-induced reversible tubular dysfunction. *Pharmacology* 2003; 67:118–20. <https://doi.org/10.1159/000067797>.
30. Min H.K., Kim E.O., Lee S.J., Chang Y.K., Suh K.S., Yang C.W., Kim S.Y., Hwang H.S. Rifampin-associated tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome presenting as hypokalemic paralysis. *BMC Nephrol*. 2013;14:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-13>.
31. Tolman K.G., Jubiz W., Sannella J.J., Madsen J.A., Belsey R.E., Goldsmith R.S. et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics*. 1975; 56:45–50.
32. Heidari R., Jafari F., Khodaei F., Shirazi Yeganeh B., Niknahad H. Mechanism of valproic acid-induced Fanconi syndrome involves mitochondrial dysfunction and oxidative stress in rat kidney: valproic acid-induced Fanconi syndrome. *Nephrology*. 2018;23(4):351–61. <https://doi.org/10.1111/nep.13012>.
33. Ono H. Sodium valproate-induced Fanconi syndrome in two severely disabled patients receiving carnitine supplementation. *Clin Exp Nephrol*. 2019;148–149. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1581-3>.
34. Hu C.Y., Lee B.J., Cheng H.F., Wang C.Y. Acetazolamide-related life-threatening hypophosphatemia in a glaucoma patient. *J Glaucoma*. 2015;24(4): e31–3. <https://doi.org/10.1097/jg.00000000000000185>.
35. Itescu S., Haskell L.P., Tannenberg A.M. Thiazide-induced clinically significant hypophosphatemia. *Clin Nephrol*. 1987;27(3):161–2.
36. Plante G.E., Lafreniere M.C., Tam P.T., Sirois P. Effect of indapamide on phosphate metabolism and vascular reactivity. *Am J Med* 1988;84:26–30.
37. Milionis H.J., Alexandrides G.E., Liberopoulos E.N., Bairaktari E.T., Goudevenos J., Elisaf M.S. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:167–73. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00234-3).
38. Donhowe J.M., Freier E.F., Wong E.T., Steffes M.W. Facititious hypophosphatemia related to mannitol therapy. *Clin Chem*. 1981;27(10):1765–9.
39. Eisenbrey A.B., Mathew R., Kiechle F.L. Mannitol interference in an automated serum phosphate assay. *Clin Chem*. 1987;33(12):2308–9.
40. Mechanick J.I., Liu K., Nieman D.M., Stein A. Effect of a convenient single 90-mg pamidronate dose on biochemical markers of bone metabolism in patients with acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2006; 29:406–12. <https://doi.org/10.1080/10790268.2006.11753890>.
41. Body J.J., Lortholary A., Romieu G., Vigneron A.M., Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1557–61. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1557>.
42. Faroqui S., Levi M., Soleiman M., Amlai H. Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and hypophosphatemia. *Kidney Int*. 2008;73(10):1141–50. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.33>.
43. Bech A.P., Hoorn E.J., Zietse R., Wetzel J.F.M., Nijenhuis T. Yield of diagnostic tests in unexplained renal hypophosphatemia: a case series. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1017-z>.
44. Aitken J.M., Hart D.M., Smith D.A. The effect of long-term mes-tranol administration on calcium and phosphorus homeostasis in oophorectomized women. *Clin Sci*. 1971; 41:233–6. <https://doi.org/10.1042/cs0410233>.
45. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem*. 2017;82:1–46. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005>.
46. Body J.J., Cryer P.E., Offord K.P., Heath H. 3rd. Epinephrine is a hypophosphatemic hormone in man. Physiological effects of circulating epinephrine on plasma calcium, magnesium, phosphorus, parathyroid hormone, and calcitonin. *J Clin Invest*. 1983; 71:572–8. <https://doi.org/10.1172/jci10802>.
47. Santana e Meneses J.F., Leite H.P., de Carvalho W.B., Lopes E. Jr. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10:234–8. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3181937042>.
48. Arroliga A.C., Guntripalli K.K., Beaver J.S., Langhoff W., Marino K., Kelly K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1299–307. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819ce94>.
49. Hajime M., Okada Y., Mori H., Tanaka Y. A case of teriparatide-induced severe hypophosphatemia and hypercalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(5):601–4. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0564-z>.
50. Andrade L., Reboucas N.A., Seguro A.C. Down-regulation of Na⁺ transporters and AQP2 is responsible for acyclovir-induced polyuria and hypophosphatemia. *Kidney Int*. 2004; 65:175–83. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00359.x>.
51. Monteiro J.L., De Castro I., Seguro A.C. Hypophosphatemia induced by acyclovir. *Transplantation*. 1993; 55:680–2.
52. Kahn J., Lagakos S., Wulfsohn M., Cheung D., Miller M., Cherrington J. et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282:2305–12. <https://doi.org/10.1001/jama.282.24.2305>.
53. Cheng C.-Y., Chang S.-Y., Lin M.-H., Ku S.-Y., Sun N.-L., Cheng S.-H. Tenofovir disoproxil fumarate-associated hypophosphatemia as determined by fractional excretion of filtered phosphate in HIV-infected patients. *J Infect Chemother*. 2016;22(11):744–7. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.008>.
54. Saeedi R., Jiang S.Y., Holmes D.T., Kendler D.L. Fibroblast growth factor 23 is elevated in tenofovir-related hypophosphatemia. *Calif Tissue Int*. 2014;94(6):665–8. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9854-7>.
55. Prince R.L., Monk K.J., Kent G.N., Dick I., Thompson P.J. Effects of theophylline and salbutamol on phosphate and calcium metabolism in normal subjects. *Miner Electrolyte Metab*. 1988;14(5):262–5.
56. Raschka C., Koch H.J. Longterm treatment of psoriasis using fumaric acid preparations can be associated with severe proximal tubular damage. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18:738–9. <https://doi.org/10.1191/096032799678839662>.
57. Webster R., Sheriff S., Faroqui R., Siddiqui F., Hawse J.R., Amlai H. Klotho/fibroblast growth factor 23- and pH-independent estrogen receptor-alpha-mediated direct downregulation of naPi-IIa by estrogen in the mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:F249–59. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00542.2015>.
58. Schacht R.G., Feiner H.D., Gallo G.R., Lieberman A., Baldwin D.S. Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer*. 1981;48:1328–34. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810915\)48:6<1328::AID-CNCR.2820480613>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810915)48:6<1328::AID-CNCR.2820480613>3.0.CO;2-N).
59. Peterson B.A., Collins A.J., Vogelzang N.J., Bloomfield C.D. 5-Azacytidine and renal tubular dysfunction. *Blood*. 1981;57:182–5.
60. Abdelall W., Kantarjian H.M., Borthakur G., Garcia-Manero G., Patel K.P., Jabbour E.J. et al. The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (Pts) with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial. *Blood*. 2006;128:1642.
61. Morgan R.J., Synold T.W., Longmate J.A., Quinn D.I., Gandara D., Lenz H.J. et al. Pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of e7389(eribulin, halichondrin B analog) during a phase I trial in patients with advanced solid tumors: a California cancer consortium trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76:897–907. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2868-7>.
62. Evans T.R.J., Dean E., Molife L.R., Lopez J., Malcolm R., Fatima E.K. et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of eribulin-liposomal formulation in patients with solid tumors. *Br J Cancer*. 2019;120:379–86. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0377-x>.
63. Kawamura H., Tanaka S., Uenami Y., Tani M., Ishitani M., Morii S. et al. Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. *J Med Investig*. 2018;65:50–5. <https://doi.org/10.2152/jmi.65.50>.
64. Rasmussen A. Hypophosphatemia during postoperative glucose infusion. *Acta Chir Scand*. 1985;151(6):497–500.
65. Bode J.C., Zelder O., Rumpelt H.J., Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphates and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. *Eur J Clin Invest*. 1973;3(5):436–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1973.tb02211.x>.
66. Liamis G., Filippatos T.D., Elisaf M.S. Correction of hypovolemia with crystalloid fluids: individualizing infusion therapy. *Postgrad Med*. 2015;127(4):405–12. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1029421>.
67. Kawamura H., Tanaka S., Uenami Y., Tani M., Ishitani M., Morii S. et al. Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. *J Med Investig*. 2018;65(1.2):50–5. <https://doi.org/10.2152/jmi.65.50>.
68. Windpessl M., Mayrbaeur B., Baldinger C., Tiefenthaler G., Prischl FC., Wallner M. et al. Refeeding syndrome in oncology: report of four cases. *World J Oncol*. 2017;8(1):25–9. <https://doi.org/10.14740/wjon007w>.
69. Şan E.S., Erdogan S., Boşnak M., Şan M. Hypophosphatemia associated risk factors in pediatric intensive care patients. *Turk J Pediatr*. 2017;59(1):35. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.01.006>.
70. Marinella M.A. Refeeding syndrome: an important aspect of supportive oncology. *J Support Oncol*. 2009;7(1):11–6.
71. Fuentes E., Yeh D.D., Quraishi S.A., Johnson E.A., Kaafarani H., Lee J. et al. Hypophosphatemia in enterally fed patients in the surgical intensive care unit. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(2):252–7. <https://doi.org/10.1177/1088453316662988>.
72. Kraft M.D., Btaiche I.F., Sacks G.S., Kudsk K.A. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(16):1663–82. <https://doi.org/10.2146/ajhp040300>.
73. Tsimerman A.M., O’Brien S.M., Cortes J.E., Fader S., Andreoff M., Kantarjian H.M. et al. Phase II study of fludarabine, cytarabine (Ara-C), cyclophosphamide, cisplatin and GM-CSF (FACPGM) in patients with Richter’s syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Blood Lymphoma*. 2002;43(4):767–72. <https://doi.org/10.1080/104281902990016872>.
74. Wolf M., Chertow G.M., Macdougall I.C., Kaper R., Krop J., Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018;3(23):e124486. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124486>.

75. Dawson D.J., Babbs C., Wames T.W., Neary R.H. Hypophosphataemia in acute liver failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295:1312–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6609.1312>.
76. Jones A.F., Harvey J.M., Vale J. A. Hypophosphataemia and phosphaturia in paracetamol poisoning. *Lancet*. 1989;2:608–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90724-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90724-1).
77. Florkowski C.M., Jones A.F., Guy J.M., Husband D.J., Stevens J. Retinol binding proteinuria and phosphaturia: markers of paracetamol-induced nephrotoxicity. *Ann Clin Biochem*. 1994;31:331–4. <https://doi.org/10.1177%2F000456329403100404>.
78. Wolansky L.J., Cadavid D., Punia V., Kim S., Cherian J., Haghghi M. et al. Hypophosphataemia is associated with the serial administration of triple-dose gadolinium to patients for brain MRI: hypophosphataemia from serial, 3-dose gadolinium. *J Neuroimaging*. 2015;25(3):379–83. <https://doi.org/10.1111/jon.12241>.
79. Gaasbeek A., Meinders A.E. Hypophosphataemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med*. 2005;118(10):1094–101. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.014>.
80. MacCubbin D., Tipping D., Kuznetsova O., Hanlon W.A., Boston A.G. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):582–9. <https://doi.org/10.2215/cjn.07341009>.
81. Ginsberg C., Ix J. H. Nicotinamide and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):285–91. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000236>.
82. Edalat-Nejad M., Zameini F., Talealei A. The effect of niacin on serum phosphorus levels in dialysis patients. *Indian J Nephrol*. 2012;22(3):174–178. <https://doi.org/10.4103%2F0971-4065.98751>.
83. Yasmeen G., Dawani M.L., Mahboob T. Hypophosphatemic effect of niacin extended release in ischemic kidney disease. *EXCLI J*. 2015 Oct 14;14:1095–103. <https://doi.org/10.17179/excli2015-537>.
84. Choi N.-W. Kidney and phosphate metabolism. *Electrolyte Blood Press*. 2008;6(2):77–85.
85. Ljunghall S., Jobom H., Rastad J., Akerstrom G. Plasma potassium and phosphate concentrations—fluence by adrenaline infusion, beta-blockade and physical exercise. *Acta Med Scand*. 1987;221:83–93. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1987.tb01248.x>.
86. Buell J.F., Berger A.C., Plotkin J.S., Kuo P.C., Johnson L.B. The clinical implications of hypophosphataemia following major hepatic resection or cryosurgery. *Arch Surg*. 1998; 133:757–61. <https://doi.org/10.1001/archsurg.133.7.757>.
87. Crook M.A. Hypophosphataemia and hypokalaemia in patients with hypomagnesaemia. *Br J Biomed Sci*. 1994;51(1):24–7.
88. Liamis G., Liberopoulos E., Alexandridis G., Elisaf M. Hypomagnesemia in a department of internal medicine. *Magnes Res*. 2012;25(4):149–58. <https://doi.org/10.1684/mrh.2012.0325>.
89. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014;16(2):488–96. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v2i10.488>.
90. Izquierdo H., Launay-Vacher V., Isnard-Bagnis C., Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):292–309. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50037>.
91. Liamis G., Milionis H.J., Elisaf M. Pharmacologically-induced metabolic acidosis: a review. *Drug Saf*. 2010;33(5):371–91.
92. Tejeda A., Saffarian N., Uday K., Dave M. Hypophosphataemia in end stage renal disease. *Nephron*. 1996; 73:674–8. <https://doi.org/10.2165/11533790-00000000-00000>.
93. Aubier M., Murciano D., Lecocguic Y., Vilres N., Jacquens Y., Squara P., Pariente R.: Effect of hypophosphataemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1985;313:420–424. <https://doi.org/10.1056/nejm198508153130705>.
94. Gravelyn T.R., Brophy N., Siegert C., Peters-Golden M.: Hypophosphataemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med*. 1988; 84:870–876. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90065-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90065-4).
95. O'Connor L.R., Wheeler W.S., Bethune J.E.: Effect of hypophosphataemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med*. 1977;297:901–903. <https://doi.org/10.1056/nejm197710272971702>.
96. Brautbar N., Baczyński R., Carpenter C., Massry S.G.: Effects of phosphate depletion on the myocardium. *Adv Exp Med Biol*. 1982;151:199–207. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4259-5_26.
97. Cohen J., Kogan A., Sahar G., Lev S., Vidne B., Singer P.: Hypophosphataemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:306–310. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.004>.
98. Ognibene A., Ciniglio R., Greifenstein A., Jarjoura D., Cugino A., Blend D., Whittier F.: Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphataemia. *South Med J*. 1994;87:65–69. <https://doi.org/10.1097/00000000-19940100-00014>.
99. Jacob H.S., Amdsen T.: Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 1971;285:1446–1450. <https://doi.org/10.1056/nejm197112232852602>.
100. Melvin J.D., Watt R.G.: Severe hypophosphataemia: a rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol*. 2002;69:223–224. <https://doi.org/10.1002/ajh.10071>.
101. Rasmussen A., Segev E., Hessov I., Boregaard N.: Reduced function of neutrophils during routine postoperative glucose infusion. *Acta Chir Scand*. 1988;154:429–433.
102. Ravenscroft A. J., Valentine J. M., Knappett P. A.: Severe hypophosphataemia and insulin resistance in diabetic ketoacidosis. *Anaesthesia*. 1999; 54:198. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.00783.x>.
103. Singhal P.C., Kumar A., Desraches L., Gibbons N., Mattana J.: Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphataemia. *Am J Med*. 1992;92:458–464. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90740-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90740-3).
104. Knochel J.P., Barcenas C., Cotton J.R., Fuller T.J., Holler R., Carter N.W.: Hypophosphataemia and rhabdomyolysis. *J Clin Invest*. 1978;62:1240–1246. <https://doi.org/10.1172/JCI09244>.
105. Michell A.W., Burn D.J., Reading P.J.: Central pontine myelinolysis temporally related to hypophosphataemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:820. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.6.820>.
106. Falcone N., Compagnoni A., Meschini C., Perrone C., Nappo A.: Central pontine myelinolysis induced by hypophosphataemia following Wernicke's encephalopathy. *Neurol Sci*. 2004;24:407–410. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0197-9>.
107. Shor R., Halabe A., Rishver S., Tili S., Matas Z., Fux A., Boaz M., Weinstein J.: Severe hypophosphataemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006; 36:67–72.
108. Cohen J., Kogan A., Sahar G., Lev S., Vidne B., Singer P.: Hypophosphataemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26:306–310.
109. Zazzo J.F., Troche G., Ruel P., Maintenant J.: High incidence of hypophosphataemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med*. 1995;21:826–831. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.004>.
110. Hoffmann M., Zemlin A.E., Meyer W.P., Erasmus RT.: Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *J Clin Pathol*. 2008;61:1104–1107. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.054940>.
111. Wilson H.K., Keuer S.P., Lea A.S., Boyd AE., Eknayan G.: Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med*. 1982;142:517–520.
112. Fisher J., Magid N., Kallman C., Fanucchi M., Klein L., McCarthy D., Roberts I., Schulman G.: Respiratory illness and hypophosphataemia. *Chest*. 1983;83:504–508. <https://doi.org/10.1378/chest.83.3.504>.
113. Woodhead M. A., Macfarlane J.T.: Legionnaires' disease: a review of 79 community acquired cases in Nottingham. *Thorax*. 1986;41:635–640. <https://doi.org/10.1136/thx.41.8.635>.
114. Sankaran R.T., Mattana P., Pollack S., Bhat P., Ahuja T., Patel A., Singhai P.C.: Laboratory abnormalities in patients with bacterial pneumonia. *Chest*. 1997;111:595–600. <https://doi.org/10.1378/chest.111.3.595>.
115. Vaidyanathan D., Venkatesan S., Ramadesikan V.K.: Serum phosphate in acute myocardial infarction. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000;44:225–228.
116. Chung P.Y., Sitton M.D., Te HS.: Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transplant*. 2003;9:248–253. <https://doi.org/10.1033/lit.2003.50053>.
117. Camp M.A., Allon M.: Severe hypophosphataemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1990; 16:365–8.
118. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переображенцев А. П. с соавт. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;6:113–126.
- Sychev D. A., Ostroumova O. D., Perebermanzev A. P. et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka*. 2020;27(6):113–126 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
119. Остроумова О.Д., Близнюк С.А., Кочетков А.И., Комарова А.Г.: Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия. *Медицинский алфавит*. 2021;(1):49–56.
- Ostroumova O. D., Bliznyuk S. A., Kochetkov A. I., Komarova A. G. Drug-induced hemolytic anemia. *Medical alphabet*. 2021;(1):49–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-49-56>.
120. Остроумова Т. М., Толмачева В. А., Остроумова О. Д., Парфенов В. А.: Лекарственно-индуцированная дистония. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):4–8.
- Ostroumova T. M., Tolmacheva V. A., Ostroumova O. D., Parfenov V. A. Drug-induced dystonia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):4–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-4-8>.
121. Остроумова О. Д., Шахова Е. Ю., Кочетков А. И.: Лекарственно-индуцированная эозинофилия. Безопасность и риски фармакотерапии. 2019;7(4):176–189.
- Ostroumova O. D., Shahova E. Yu., Kochetkov A. I. Drug-Induced Eosinophilia. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2019;7(4):176–189. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-176-189>.
122. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Павлева Е. Е., Кравченко Е. В.: Лекарственно-индуцированные нейротропия и агранулоцитоз. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(3):109–122.
- Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Pavleva E. E., Kravchenko E. V. Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(3):109–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>.
123. Halevy J., Bulvik S.: Severe hypophosphataemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1988; 148:153–5.
124. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M.: Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):50–7. <https://doi.org/10.1159/000351804>.
125. Brooks M.J., Melnik G.: The refeeding syndrome: an approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy*. 1995;15(6):713–726.
126. Volkov M. M., Каюков И. Г., Смирнов А. В.: Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология*. 2010;14(1):91–103.
- Volkov M. M., Kayukov I. G., Smirnov A. V. Phosphorus-calcium metabolism and its regulation. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2010;14(1):91–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-1-91-103>
127. Paterson C.R.: Hypophosphataemia: a dangerous disorder. *Nutrition*. 1996;12(7–8):540–1.
128. Сокорутов Д. А.: Гипофосфатемия. <https://www.krasotaimedicina.ru/symptom/blood/hypophosphatemia>
- Sokorutov D. A. Hypophosphatemia. <https://www.krasotaimedicina.ru/symptom/blood/hypophosphatemia>
129. Shackley S., Hesson J.: Precipitous fall in serum calcium, hypotension, and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcemia. Report of two cases. *Ann Intern Med*. 1967; 66:906–16.
130. Winter R.J., Harris C.J., Phillips L.S., Green OC.: Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med*. 1979; 67:897–900.
131. Chemow B., Rainey T.G., Georges LP., O'Brian JT.: Iatrogenic hyperphosphatemia: a metabolic consideration in critical care medicine. *Crit Care Med*. 1981; 9:772–4.
132. Shiber J. R. and Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med*. 2002; 23: 395–400. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(02\)00578-4](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(02)00578-4).
133. Miller D.W. and Slovis C.M. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med*. 2000;18:457–461. <https://doi.org/10.1053/ajem.2000.7347>.

134. Felsenfeld A.J., Levine B.S. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):655–61. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.03.024>
135. Cross H.S., Debiec H., Peterlik M.: Mechanism and regulation of intestinal phosphate absorption. *Miner Electrolyte Metab* 1990;16:115–124.
136. Lenz R.D., Brown D.M., Kjelstrand C.M. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med.* 1978;89:941–944.
137. Subramanian R., Khadri R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:1–8. <https://doi.org/10.1097/00005792-200001000-00001>.
138. de Menezes F.S., Leite H.P., Fernandez J., Benzczyk SG., de Carvalho W.B. Hypophosphatemia in critically ill children. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004;59:306–311. <https://doi.org/10.1590/s0041-87812004000500015>.
139. Ritz E. Acute hypophosphatemia. *Kidney Int.* 1982;22:84–94.
140. Broman M., Carlsson O., Friberg H., Wieslander A., Godaly G. Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:39–45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02338.x>.
141. Datta H.K., Malik M., Neely R.D.G. Hepatic surgery-related hypophosphatemia. *Clin Chim Acta.* 2007;380:13–23. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.01.027>.
142. Manghat P., Sodir R., Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem.* 2014 Nov;51 (Pt 6):631–56. <https://doi.org/10.1177/0004563214521399>.
143. Riley M.S., Schade D.S., & Eaton R.P. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism.* 1979;28(3):191–194. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90063-5](https://doi.org/10.1016/0026-0495(79)90063-5).
144. San E.S., Erdogan S., Bosnak M., San M. Hypophosphatemia associated risk factors in pediatric intensive care patients. *Turk J Pediatr.* 2017;59(1):35. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.01.006>.
145. Flack J.M., Ryder K.W., Strickland D., Whang R. Metabolic correlates of theophylline therapy: a concentration-related phenomenon. *Ann Pharmacother.* 1994;28(2):175–9. <https://doi.org/10.1177/106002809402800202>.
146. Brady H.R., Ryan F., Cunningham J., Tomey W., Ryan M.P., O'Neill S. Hypophosphatemia complicating bronchodilator therapy for acute severe asthma. *Arch Intern Med.* 1989;149(10):2367–8.
147. Ramachandran V., Chandran P., Philip R., Arunaachalam V., Raman G.V. Effect of mannitol on intraocular pressure in vitrectomized and nonvitrectomized eyes: a prospective comparative study. *J Glaucoma.* 2019;28(4):318–20. <https://doi.org/10.1097/jig.0000000000000158>.
148. Milionis H.J., Alexandrides G.E., Liberopoulos E.N., Bairaktari E.T., Goudevenos J., Elisaf M.S. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(2):167–73. [https://doi.org/10.1016/s1368-9842\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/s1368-9842(01)00234-3).
149. Liamis G., Milionis H., Elisaf M. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Int J Clin Pract.* 2008;62(10):1572–80. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01860.x>.
150. Aibiki M., Kawaguchi S., Maekawa N. Reversible hypophosphatemia during moderate hypothermia therapy for brain-injured patients. *Crit Care Med.* 2001;29(9):1726–30. <https://doi.org/10.1097/00003246-200109000-00012>.
151. Alamin M.A., Ahmed A., Suliman A.M. Severe Electrolyte Disturbances Complicated by Seizures and Acute Kidney Injury Within 10 Days of Starting Indapamide. *Cureus.* 2020;12(11):e11303. <https://doi.org/10.7759/cureus.e11303>.
152. Itescu S., Haskell L.P., Tannenberg A.M. Thiazide-induced clinically significant hypophosphatemia. *Clin Nephrol.* 1987;27(3):161–2.
153. Clinkenbeard E.L., White K.E. Systemic control of bone homeostasis by FGF23 signaling. *Curr Mol Biol Rep.* 2016;2(1):62–71. <https://doi.org/10.1007/s40610-016-0035-5>.
154. Andruskova O., Zeitz U., Goetz R., Mohammadi M., Lanske B., Erben R.G. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone.* 2012;51 (3):621–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.015>.
155. Jakubowik A.J., Richardson P.G., Zimmerman T., Alisina M., Kaufman J.L., Kandarpa M. et al. Perifosine plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a phase I multiple myeloma research consortium study. *Br J Haematol.* 2012;158:472–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09173.x>.
156. Liamis G., Filippatos G.D., Elisaf M.S. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *Eur J Pharmacol.* 2016;777:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.064>.
157. Miyawaki A., Ueda T., Nakao A., Adachi M., Ohya M., Yamada I., Takesue Y., Kotani J. Linezolid-induced lactic acidosis followed by severe hypophosphatemia after discontinuation of linezolid. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(2):229–30. <https://doi.org/10.1080/1470338.2017.1335305>.
158. Mohammed S., Knoll S., van Amburg A. III, Mennes P. A. Cefotetan-induced hemolytic anemia causing severe hypophosphatemia. *Am J Hematol.* 1994;46:369–370. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830460422>.
159. Brautbar N., Leibovici L., Massry S.G. On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for increased muscle glycolysis. *Miner Electrolyte Metab.* 1983;9:45–50.
160. Lee Y.-S., Kim B.-K., Lee H.-J., Dan J. Pathologic femoral neck fracture due to foscarnet syndrome induced by adefovir dipivoxil therapy for hepatitis B. *Clin Orthop Surg.* 2016;8(2):232. <https://doi.org/10.4055/cios.2016.8.2.232>.
161. Shimizu Y., Hiraoka A., Yamago H., Shiraishi A., Imai Y., Tatsukawa H. et al. Hypophosphatemia in patients with hepatitis B virus infection undergoing long-term adefovir dipivoxil therapy. *Hepatol Res.* 2014;44(11):1081–7. <https://doi.org/10.1111/hepr.12226>.
162. Wei Z., He J., Fu W., Zhang Z. Osteomalacia induced by long-term low-dose adefovir dipivoxil: clinical characteristics and genetic predictors. *Bone.* 2016;93:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.09.017>.
163. Yamamoto T., Maruyama Y., Ohashi N., Yasuda H., Shinozaki M. Hypophosphatemia predicts a failure to recover from adefovir-related renal injury after dose reduction in lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Hepatol Res.* 2017;47(12):1272–81. <https://doi.org/10.1111/hepr.12865>.
164. Nasomyont N., Homung L.N., Gordon C.M., Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: a 7-year retrospective chart review. *Bone.* 2019;121:60–7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.003>.
165. Clark S.L., Nystrom E.M. A case of severe, prolonged, refractory hypophosphatemia after zoledronic acid administration. *J Pharm Pract.* 2016;29(2):172–6. <https://doi.org/10.1177/0897190015624050>.
166. Nguyen A., Kalis J.A., Sutz T.R., Jeffers K.D. Development of a practice standard for monitoring adult patients receiving bone-modifying agents at a community cancer center. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(6):601–7.
167. Kaur U., Chakrabarti S.S., Gambhir I.S. Zoledronate induced hypocalcemia and hypophosphatemia in osteoporosis: a cause of concern. *Curr Drug Saf.* 2016;11(3):267–9. <https://doi.org/10.2174/157488631166160426141647>.
168. Elisaf M., Kalaitzidis R., Siampopoulos K.C. Multiple electrolyte abnormalities after pamidronate administration. *Nephron.* 1998;79(3):337–9. <https://doi.org/10.1159/000045059>.
169. Smyth B., Ong S. Severe hypocalcemia and hypophosphatemia following intravenous iron and denosumab: a novel drug interaction. *Intern Med J.* 2016;46(3):360–3. <https://doi.org/10.1111/imj.13001>.
170. Masuda H., Kaga K., Inahara M., Araki K., Kojima S., Naya Y. et al. Severe hypophosphatemia following denosumab administration in a hemodialysis patient with progressive prostate cancer. *Urol Case Rep.* 2017;13:63–5. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2016.11.019>.
171. Grakow J.R., Biermann J.S., Farooki A., Fomier M.N., Gagel R.F., Kumar R., Litsas G., McKay R., Podoloff D.A., Srivivas S., Van Poznak C.H. NCCN Task Force Report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2013;11(Suppl 3): S1–50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0215>.
172. Van Poznak C.H., Temm S., Yee G.C., Janjan N.A., Barlow W.E., Biermann J.S. et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1221–7. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.5209>.
173. Schmidt L.E., Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology.* 2002;36(3):659–65. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35069>.
174. Bissell B.D., Davis J.E., Flannery A.H., Adkins D.A., Thompson Bastin M.L. Aggressive treatment of life-threatening hypophosphatemia during recovery from fulminant hepatic failure: a case report. *J Intensive Care Med.* 2018;33(6):375–9. <https://doi.org/10.1177%2F088566617738715>.
175. Shields H.M. Rapid fall of serum phosphorus secondary to antacid therapy. *Gastroenterology.* 1978;75(6):1137–41.
176. Boutsen Y., Devogelaer J.P., Malghem J., Noël H., Nagant de Deuxchaisnes C. Antacid-induced osteomalacia. *Clinical Rheumatology.* 1996;15(1):75–80. <https://doi.org/10.1007/bf02231691>.
177. Chines A., Pacifici R. Antacid and sucralose-induced hypophosphatemic osteomalacia: a case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int.* 1990;47(5):291–5. <https://doi.org/10.1007/bf02555911>.

Статья поступила / Received 10.06.2021
Получена после рецензирования / Revised 18.06.2021
Принята в печать / Accepted 22.06.2021

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Близнюк Светлана Александровна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения для больных с инфарктом миокарда № 28². E-mail: sabliyuk@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ak_info@list.ru

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., врач-кардиолог, зам. главного врача по региональному сосудистому центру². E-mail: bellsis-06@mail.ru

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы», Москва

Автор для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Близнюк С.А., Кочетков А.И., Комарова А.Г. Лекарственно-индуцированная гипофосфатемия. Медицинский алфавит. 2021; (23): 79–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-79-91>

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor; head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Kochetkov Alexey I., PhD Med, associate professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: ak_info@list.ru

Bliznyuk Svetlana A., PhD Med, cardiologist of the Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarct No. 28. E-mail: sabliyuk@mail.ru

Komarova Anna G., PhD Med, cardiologist, deputy chief physician for the Regional Vascular Center². E-mail: bellsis-06@mail.ru

¹Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuing Medical Education of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²S. P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga Dmitrievna.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Bliznyuk S.A., Kochetkov A.I., Komarova A.G. Drug-induced hypophosphatemia. Medical alphabet. 2021; (23): 79–91. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-23-79-91>