

## Leczenie hiperfosfatemii w przewlekłej chorobie nerek

Michał NOWICKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii  
i Transplantologii Nerek  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Słowa kluczowe:**

- hiperfosfatemia
- przewlekła choroba nerek
- dializoterapia
- wtórna nadczynność przytarczyc

**Key words:**

- hyperphosphatemia
- chronic kidney disease
- dialysis therapy
- secondary hyperparathyroidism

Hiperfosfatemia jest zaburzeniem gospodarki mineralnej, które pojawia się najczęściej już w 3.-4. okresie przewlekłej choroby nerek i nasila się wraz z jej postępem. W efekcie zaburzenie to występuje u niemal wszystkich chorych w schyłkowej niewydolności nerek. Hiperfosfatemia jest jednym z kluczowych ogniw w patogenezie całego spektrum towarzyszących przewlekłej chorobie nerek zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, zaburzeń metabolizmu kostnego i zwapnień w układzie naczyniowym określanych obecnie wspólną nazwą powikłań mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek (PChN - PMK). Na znaczenie kliniczne hiperfosfatemii wskazują wyniki wielu badań, które pokazały, że stanowi ona istotny i niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek. Hiperfosfatemia towarzysząca przewlekłej chorobie nerek jest też równocześnie powszechnie akceptowanym celem terapeutycznym. Dysponujemy obecnie kilkoma lekami skutecznie obniżającymi stężenie fosforu w surowicy o podobnym mechanizmie działania opartym o wiązanie fosforu w przewodzie pokarmowym ale różnym profilem bezpieczeństwa i działań niepożądanych. Zasady doboru tych leków, ich dawkowanie, kojarzenie z innymi preparatami oraz długoterminowe korzyści ze stosowania są obecnie przedmiotem licznych badań nie pozbawionych zresztą kontrowersji. (NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 140-144)

## Management of hyperphosphatemia in chronic kidney disease

Hyperphosphatemia is a mineral disorder that appears in stage 3 or 4 chronic kidney disease and worsens with its progression. In result that disorder affects almost all patients with kidney failure. Hyperphosphatemia is key link in the pathogenesis of the whole spectrum of mineral and bone abnormalities and vascular calcification that accompany chronic kidney disease (chronic kidney disease - mineral and bone disorder - CKD-MBD). Clinical significance of hyperphosphatemia is supported by the results of many studies that have shown that it is tightly related to cardiovascular mortality in chronic kidney disease. High serum phosphate level is also a widely accepted therapeutic target in chronic kidney disease. Currently we have several drugs on the market that can effectively lower serum phosphate. Although they all have similar mechanism of action (phosphate binding in the gastrointestinal tract) they may significantly differ with respect to safety and side-effect profile. The rules of phosphate-binders dosing, combining them with other agents and long-term benefits of therapy are still under investigation and not devoid of controversy. (NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 140-144)

### Wprowadzenie

Fosfor jest głównie pierwiastkiem wewnątrzkomórkowym. Z tego też powodu stężenie fosforu rutynowo oznaczane w surowicy nie jest dobrym wskaźnikiem jego zasobów ogólnoustrojowych i z tego ograniczenia należy sobie zdawać sprawę prowadząc diagnostykę zaburzeń gospodarki mineralnej. U osoby zdrowej stężenie fosforu w surowicy utrzymywane jest w dość wąskim zakresie fizjologicznym dzięki istnieniu szeregu mechanizmów regulacyjnych. Do najważniejszych z nich należą regulacja

wchłaniania w przewodzie pokarmowym, metabolizm kostny, wydalanie z moczem (regulowane m.in. przez niedawno poznany, wytwarzany przez osteocyty, czynnik wzrostu fibroblastów – FGF-23) i wielkość zasobów ustrojowych (rolę buforu pełnią tu kości) [27]. Można z grubsza przyjąć, że homeostaza fosforanowa jest zależna od dwóch czynników tj. dowozu z pokarmem i wydalania drogą nerek. Ten ostatni narząd posiada na tyle sprawny mechanizm wydalania fosforu, że pomimo dużych wahań ilości fosforu dostarczanego do organizmu z

**Adres do korespondencji:**

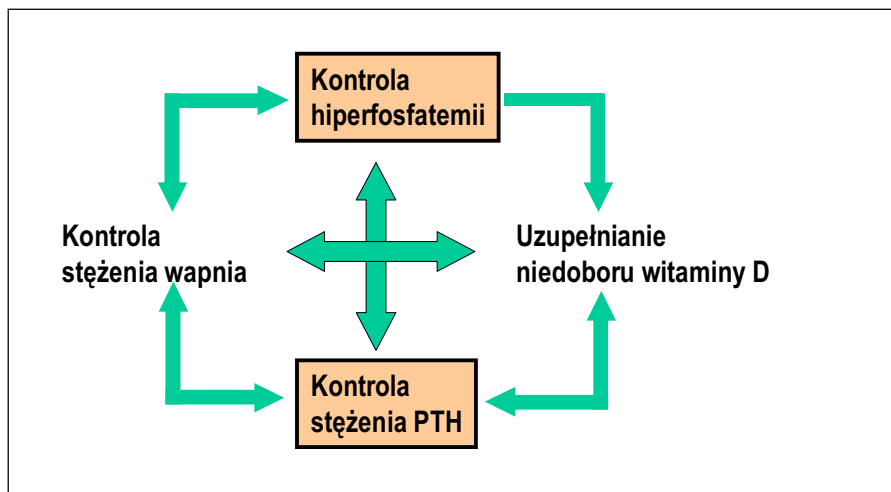
Prof. n. med. Michał Nowicki  
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii  
i Transplantologii Nerek  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi USK nr 1  
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22  
Tel.: (42) 6776709  
e-mail: nefro@wp.pl

pokarmem jego ewentualny nadmiar jest szybko usuwany drogą nerek. W medycynie częściej obserwuje się hiper- niż hipofosfatemię. Wynika to z tego, że nasza przeciętna dieta pokrywa z nadmiarem zapotrzebowanie na fosfor. Dobowe zapotrzebowanie na fosfor wynosi u osoby dorosłej 700-900 mg podczas gdy tak zwana „zachodnia” dieta dostarcza przeciętnie 1000-1200 mg fosforu na dobę z czego 800 mg jest wchłaniane. Niestety dodatki do przetworzonej żywności i konserwanty mogą dodatkowo dostarczać do 500 mg fosforu/dobę i to ta ilość najczęściej decyduje o dodatnim bilansie fosforowym [27].

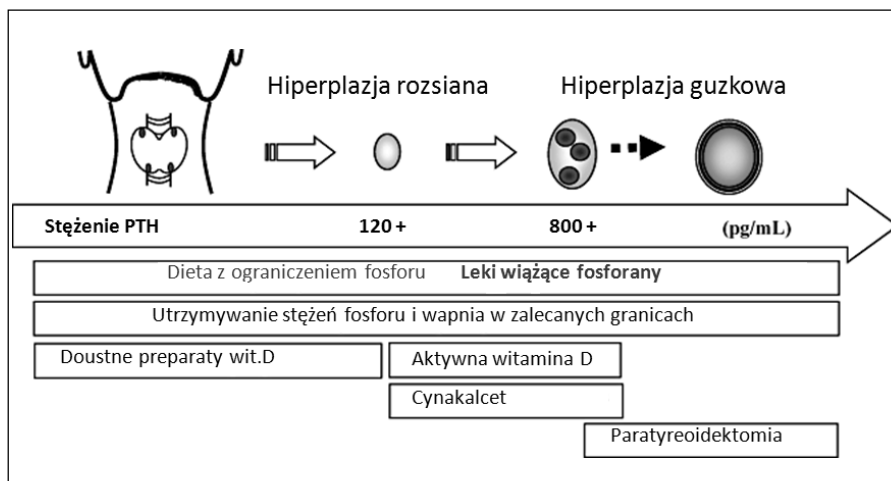
Ze względu na upośledzone wydalanie fosforu drogą nerek w przebiegu przewlekłej choroby (PChN) nerek dość szybko może dochodzić do zaburzeń gospodarki fosforowej. Wyjątkiem są sytuacje takie jak niektóre tubulopatie, niedożywienie czy cukrzyca z ketozą kiedy to bilans fosforowy może pozostawać ujemny nawet przy bardzo upośledzonej czynności wydalniczej nerek. Hiperfosfatemia jest typowym zaburzeniem w PChN stopnia 4.-5 chociaż może ona być obserwowana u części chorych już wcześniej tj. w 3. stadium tej choroby [21]. Hiperfosfatemia w PChN nie stanowi jednak prawie nigdy w tej chorobie izolowanego zaburzenia i należy ją rozpatrywać w szerokim kontekście zaburzeń kalcemii, metabolizmu witaminy D i wydzielania parathormonu (PTH) (rycina 1) [10]. Chociaż ograniczenie podaży fosforu w diecie stanowi podstawę naszego postępowania terapeutycznego w PChN to jednak u większości chorych jest ono niewystarczające do zapobiegania hiperfosfatemii głównie z uwagi na trudności chorych z wymaganym ograniczeniem podaży fosforu w warunkach współczesnej diety zawierającej duże ilości bogatych w fosfor środków konserwujących [21].

Podstawowe pytania jakie zadaje sobie klinicysta to dlaczego w przewlekłej chorobie nerek należy korygować zaburzenia gospodarki fosforowej (hiperfosfatemię) i kiedy rozpocząć takie leczenie? Z historycznego punktu widzenia kontrola hiperfosfatemii postrzegana była raczej jako jedna z metod zapobiegania rozwojowi wtórnej nadczynności przytarczyc ale obecnie jest ona traktowana jako odrębny cel terapeutyczny (rycina 2) [24]. Przesłankami do takiej zmiany poglądów na znaczenie korekcy hiperfosfatemii były wyniki szeregu badań obserwacyjnych wiążących zaburzenia Ca-P z powikłaniami klinicznymi i śmiertelnością, dowiedziony udział hiperfosfatemii w patogenie zwapnień w naczyniach i wreszcie a może nawet przede wszystkim wprowadzenie nowych leków specjalnie zaprojektowanych do leczenia hiperfosfatemii.

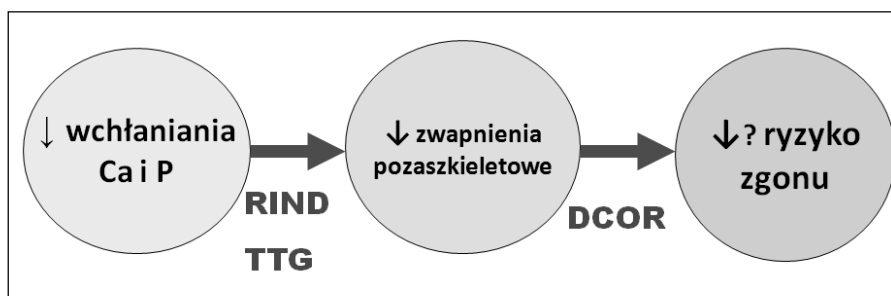
Należy tu zwłaszcza zwrócić uwagę na obserwowany w wielu dużych przekrojowych badaniach silny związek pomiędzy stężeniem fosforu w surowicy a śmiertelnością chorych w tym zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wykazano to m.in. w badaniach *Blocka* i wsp. [2] oraz w badaniu DOPPS [25]. Ostatnio pojawiły się jednak kolejne ważne analizy pokazujące, że jeszcze silniejszym niż stężenie fosforu czynnikiem korelującym ze zwiększoną śmiertelnością u chorych rozpoczynających dializy jest stężenie FGF-23 czyli czynnika zwią-



**Rycina 1**  
Kierunki leczenia zaburzeń mineralnych w przewlekłej chorobie nerek (w opracowaniu własnym wg Goodman WG. *Kidney Int.* 2001;59:1187-1201.).  
Directions of management of mineral disorders in chronic kidney disease (modified from Goodman WG. *Kidney Int.* 2001;59:1187-1201).



**Rycina 2**  
Dobór metod leczenia do stopnia zaawansowania wtórnej nadczynności przytarczyc (podejście tradycyjne, "paraidocentryczne").  
The choice of treatment methods to the degree of secondary hyperparathyroidism (conventional "paraidocentric" approach).



**Rycina 3**  
Kluczowe badania kliniczne z zastosowaniem chlorowodoru sewelameru.  
Pivotal clinical trias for sevelamer.  
TTG - "Treat-to-Goal", RIND - Renegel in New Dialysis, DCOR - Dialysis Clinical Outcomes Revisited

szającego wydalanie fosforu z moczem (jeden z tzw. fosfatonin) [11]. To ostatnie badanie nie tylko jednak nie podważa ale nawet wzmacnia znaczenie zaburzeń fosforanowych w patologii sercowo-naczyniowej w PChN, co więcej istotną dodatnią zależność pomiędzy stężeniem fosforu w surowicy a chorobowością i śmiertelnością sercowo-

naczyniową obserwują się nawet u osób z prawidłową czynnością wydalniczą nerek i w normalnym fizjologicznym zakresie stężenia fosforu [26]. Ponieważ podaż fosforu zależna jest przede wszystkim od spożycia białek (są one najbogatszym źródłem fosforu w pożywieniu gdyż spożycie 1 g białka dostarcza do organizmu 12-16 mg fosforu)

Tabela I

Docelowe wartości parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej (porównanie zaleceń KDIGO i KDOQI).  
Target values of calcium-phosphate metabolism parameters (comparison of KDIGO and KDOQI guidelines).

KDIGO 2009	KDOQI 2003
"...nie ma wystarczających danych aby wskazywać konkretne zakresy stężeń..."	Wyznaczone zakresy stężeń Ca, P, PTH i Ca x P
Fosfor - gdy stężenia są podwyższone trzeba dążyć do ich normalizacji	Fosfor – jak u zdrowych w PChN 3.-4. stopnia a 3,5 - 5,5 mg/dl w PChN 5. stopnia
Wapń - należy unikać hiperkalcemii, nieznane jest ryzyko związane z hipokalcemią	Wapń – w pobliżu dolnego zakresu normy
PTH – należy unikać zakresów <2 i >9-krotności górnego zakresu normy	PTH – 35 - 70 pg/ml w PChN 3., 70 - 110 w PChN 4. i 150 - 300 w PChN 5. stopnia

Tabela II

Podsumowanie zasad leczenia hiperfosfatemii (wg KDOQI 2003, KDIGO 2009 i stanowiska Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii 2010).

Summary of the principles of hyperphosphatemia management (according to KDOQI 2003, KDIGO 2010 and the Working Group of the Country Consultant in Nephrology 2010).

Leczenie hiperfosfatemii	
Chorzy niedializowani (PChN stopnia 3.-5.)	
Dieta	Leki wiążące fosforany
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>K/DOQI:</b> "...ograniczenie podaży fosforu w diecie do 800-1000 mg/dobę..."</li> <li>• <b>KDIGO:</b> "...dieta chorego z PChN powinna zapewniać ograniczoną podaż fosforu..."</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>K/DOQI:</b> "Jeżeli stężenie fosforu lub PTH przekracza zalecane granice pomimo ograniczeń dietetycznych należy choremu przepisać leki wiążące fosforany (OPINIA). Leki wiążące fosforany zawierające wapń wykazują skuteczność w obniżaniu stężenia fosforu (DOWODY) i mogą być stosowane w pierwszej kolejności (OPINIA)..."</li> <li>• <b>KDIGO:</b> "...w okresie 3-5 i 5D PChN powinno się korygować hiperfosfatemie poprzez podawanie doustnych środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. <u>Wybór środka wiążącego fosforany zależy od stopnia zaawansowania PChN, występowania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym, postaci choroby kości i tolerancji danego leku. Zalecane jest ograniczenie stosowania środków wiążących fosforany zawierających wapń na rzecz preparatów niezawierających tego metalu</u>..."</li> </ul>
Chorzy dializowani (PChN stopnia 5.)	
Dieta	Leki wiążące fosforany
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>K/DOQI:</b> "...ograniczenie podaży fosforu w diecie do 800-1000 mg/dobę"</li> <li>• <b>KDIGO:</b> "...dieta chorego z PChN powinna zapewniać ograniczoną podaż fosforu"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>K/DOQI:</b> "Zarówno leki wiążące fosforany zawierające wapń jak i inne preparaty nie zawierające wapnia, glinu czy magnezu (jak sewelamer) wykazują skuteczność w obniżaniu stężeń fosforu (DOWODY) i mogą być stosowane w pierwszej kolejności (OPINIA). Jeśli leczenie jednym z tych leków jest nieskuteczne powinno się stosować oba rodzaje preparatów w skojarzeniu (OPINIA). U chorych z dużymi zwapnieniami z dużymi zwapnieniami naczyń i/lub tkanek miękkich należy stosować leki nie zawierające wapnia (OPINIA)</li> <li>• <b>KDIGO:</b> "...w okresie 3-5 i 5D PChN powinno się korygować hiperfosfatemie poprzez podawanie doustnych środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. <u>Wybór środka wiążącego fosforany zależy od stopnia zaawansowania PChN, występowania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym, postaci choroby kości i tolerancji danego leku. Zalecane jest ograniczenie stosowania środków wiążących fosforany zawierających wapń na rzecz preparatów niezawierających tego metalu</u>..."</li> <li>• "...w przypadku wystąpienia zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym i w adynamicznej postaci choroby kości i/lub przy utrzymujących się niskich stężeniach PTH, nie powinno się stosować preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym zawierających wapń"...</li> <li>• "...leki wiążące fosforany zawierające glin nie powinny być stosowane u chorych z PChN, za wyjątkiem doraźnego, krótkotrwałego leczenia znacznej hiperfosfatemii, opornej na inne metody leczenia"....</li> </ul>

nie jest zaskoczeniem, że istnieje też nieliniowa dodatnia zależność pomiędzy spożyciem fosforu w pożywieniu a śmiertelnością chorych dializowanych [17]. Równocześnie warto też zwrócić uwagę, że we wszystkich analizach wskazujących na istnienie związków pomiędzy przeżywalnością chorych dializowanych a stężeniem fosforu w surowicy zależność ta nie była liniowa ale przypominała kształtem literę „U” gdyż zarówno niskie jak i wysokie stężenie fosforu jest związane ze zwiększoną śmiertelnością. Najniższą śmiertelność według analizy badania DOPPS przeprowadzonej przez Tentori i wsp. [25] stwierdza się przy stężeniu fosforu w surowicy w granicach 4,5-6 mg/dl. Ponadto, krzywa ta ma podobny kształt przy analizie zarówno śmiertelności ze wszystkich przyczyn jak i sercowo-naczyniowej, chociaż przy tej ostatniej krzywa jest nawet bardziej stroma zarówno przy wyższym jak i niższym stężeniu fosforu. Pomimo istnienia wyraźnej zależności pomiędzy stężeniem fosforu a ryzykiem zgonu u chorych dializowanych szczegółowy patomechanizm łączący te zaburzenia z patologią układu sercowo-naczyniowego nie został poznany, chociaż wydaje się, że dominującą rolę odgrywa tu zwiększone ryzyko powstawania zwapnień w układzie naczyniowym i sercu [16]. Zaburzenia metabolizmu fosforu nie są tu jednak zapewne jedynym winowajcą. Jak już powyżej wspomniano, nieprawidłowości w zakresie gospodarki fosforowej nie można analizować bez równoczesnego uwzględnienia ewentualnych zaburzeń gospodarki wapniowej gdyż obie są bardzo ściśle powiązane. W przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi najczęściej do równoległego naruszenia homeostazy wapniowej. Wykazano niedawno, że wraz z postępem PChN dochodzi do istotnego upośledzenia wydalania wapnia z moczem co ma miejsce już w 3. okresie choroby a więc wcześniej niż dawniej sądzono [7]. Zaburzenie to ma miejsce wcześniej niż dochodzi do spadku stężenia wapnia w surowicy co sugeruje, że jest ono odzwierciedleniem zwiększonego odkładania wapnia w tkankach i narządach. Potwierdza to zresztą obserwację, że u 40% chorych w 4. stadium PChN i prawie 60% chorych rozpoczynających dializoterapię występują już istotne zwapnienia w układzie naczyniowym, odsetek ten zwiększa się następnie dość szybko już po rozpoczęciu dializoterapii [1,19,20]. Za to ostatnie, tj. progresję zwapnień metastatycznych w układzie naczyniowym winić można nie tylko nadmierne spożycie bogatowapniowej diety ale też zażywanie preparatów wapnia wiążących fosforany i równoczesne stosowanie przez część chorych aktywnej witaminy D [4]. Taki rodzaj patologii naczyniowej pod postacią zwapnień w ścianie środkowej tętnic i wapnienie zastawek serca jest zjawiskiem szczególnie niekorzystnym rokowniczo, gdyż silnie dodatnio koreluje ze zwiększoną śmiertelnością chorych rozpoczynających leczenie dializacyjne [3].

Na podstawie przedstawionych danych widać więc, że zaburzenia gospodarki fosforowej i powiązane z nimi zaburzenia gospodarki wapniowej są istotnie powiązane z przeżywalnością chorych z PChN. Zależności te nie ograniczają się jednak do jedynie wapnia i fosforu ale obejmują też para-

thormon, którego znacznie zwiększone stężenia są istotnym wskaźnikiem zwiększonej śmiertelności oraz witaminę D, której niedobór jest też równie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Te cele terapii i wzajemne powiązania pomiędzy nimi przedstawia rycina 1 [10].

Pomimo identyfikacji celów terapeutycznych istotnym ograniczeniem w racjonalnym planowaniu terapii jest to, że większość dostępnych obecnie badań nad zależnościami pomiędzy przeżyciem chorych a poszczególnymi wskaźnikami zaburzeń gospodarki mineralnej dotyczy jednak tylko chorych w schyłkowym okresie choroby zwłaszcza długotrwale dializowanych. Pomimo jednak dobrego poznania tych zależności podstawowym i zarazem najpoważniejszym problemem dla klinicysty jest pogodzenie wielu celów terapeutycznych w sytuacji gdy są one często przeciwstawne a większość leków jakimi dysponujemy nie pozwala na równoczesne wyrównanie zaburzeń zarówno gospodarki fosforanowej jak i wapniowej oraz obniżenie stężenia PTH i wyrównanie niedoboru witaminy D.

Nie bez znaczenia przy podejmowaniu decyzji leczniczych jest też koszt terapii gdyż leki nowej generacji takie jak chlorowodorek cynakalcetu, nowe analogii aktywnej witaminy D i niewapniowe leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym są znacząco droższe niż tradycyjne preparaty. Szacuje się, że roczne koszty stosowania wszystkich leków wiążących fosfor u chorych dializowanych sięgają 750 mln dolarów amerykańskich [27].

#### **Leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym**

Pierwszymi lekami wprowadzonymi jeszcze w latach 70. do leczenia hiperfosfatemii towarzyszącej schyłkowej niewydolności nerek były podawane doustnie związki glinu – węglan i wodorotlenek. Szersze zastosowanie kliniczne znalazł jednak tylko ten drugi preparat [9]. Krótko po ich wprowadzeniu tj. w latach 1978-1979 pojawiły się już pierwsze publikacje wskazujące na możliwość rozwoju encefalopatii glinowej i osteomalacji wskutek zwiększonego odkładania się glinu w odpowiednich narządach. Nie można było jednak wówczas jednoznacznie rozstrzygnąć czy to stosowane w leczeniu hiperfosfatemii preparaty glinu są główną przyczyną tych powikłań czy też jest to raczej efekt niedoskonałych jeszcze wtedy metod oczyszczania wody wodociągowej stosowanej do przygotowywania płynów dializacyjnych, która była źródłem istotnych ilości związków glinu. Kolejne publikacje i analizy nie pozostawiały już wątpliwości i opracowane na ich podstawie zasady postępowania dały początek erze stosowania do wiązania zawartych w pokarmach fosforanów preparatów wapnia głównie węglanu i octanu. Preparaty glinu pozostały zaś do dzisiaj w schematach leczenia jedynie jako leczenie „ratunkowe” a więc z założenia bardzo ograniczone w czasie. Chociaż w porównaniu do związków glinu preparaty wapnia były mniej skuteczne w wiązaniu fosforu to jednak nie dawały one tak wielu groźnych powikłań [27]. Co ciekawe jednak, pomimo ponad trzech dekad ich stosowania nie dysponujemy żadnym dużym kontrolo-

wanym badaniem potwierdzającym lub nie korzyści z ich stosowania w zakresie śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej. Trudno jest też na podstawie dostępnych badań jednoznacznie wyrokować, który z dwóch najpopularniej stosowanych preparatów – octan czy węglan wapnia – jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany. Badania, które przeprowadzono aby to rozstrzygnąć były przeważnie zbyt małe a dawki obu leków były nieekwiwalentne. Niedawna metaanaliza nie potwierdziła także różnic w tym zakresie pomiędzy wymienionymi preparatami [15]. Głównym ograniczeniem w stosowaniu preparatów wapnia wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym jest hiperkalcemia i związane z tym prawdopodobnie zwiększone ryzyko zwapnień pozakostnych, dość często leki te powodują też jednak dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Te ostatnie występują jednak z podobną częstotliwością przy stosowaniu zarówno węglanu jak i octanu [15].

Chlorowodorek sewelameru jest żywicą jonowymienną, która posiada nie tylko zdolność wiązania jonów fosforanowych ale też kwasów żółciowych i tym samym istotnie zmniejsza stężenie lipidów w surowicy. Przy wiązaniu jonu fosforanowego przez chlorowodorek sewelameru jest on jednak wymieniany na jon wodorowy, co może przyczynić się do zmniejszenia pH i nasilenia kwasicy metabolicznej [27]. Stało się to powodem wprowadzenia nowego związku sewelameru a mianowicie wodorowęglanu, który został już wprowadzony w wielu krajach świata. Z uwagi na jego neutralny wpływ na stężenie jonów wodorowych we krwi wykazuje on szczególnie przydatność u chorych z hiperfosfatemią w okresie przeddializacyjnym. Zastosowanie sewelameru u chorych z PChN zwiększa się stopniowo. Według danych amerykańskich do 2008 roku stosowało go 17,1% chorych hemodializowanych ale zapewne obecnie odsetek ten jest już znacząco wyższy [27]. W Polsce stosowanie tego leku jest znacznie mniejsze (choć wykazuje wyraźną tendencję rosnącą) głównie z uwagi na brak wydzielonej procedury refundacji kosztów zakupu leku przez NFZ.

Chlorowodorek sewelameru jest niewątpliwie najlepiej przebadanym lekiem spośród preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Kluczowe dla tego leku badania kliniczne przedstawiono schematycznie na rycinie 3. Największe badanie, w którym zastosowano ten lek – *Dialysis Clinical Outcomes Revisited* (DCOR) – było zarazem jednym z największych badań kiedykolwiek przeprowadzonych w nefrologii [22]. Objęło ono 2103 chorych hemodializowanych, których losowo przydzielano do grupy leczonej chlorowodorkiem sewelameru i preparatami wapnia (ok. 2/3 octanem i ok. 1/3 węglanem). Czas leczenia wynosił 3 lata. Badanie to ukierunkowano na tzw. twarde punkty końcowe czyli analizowano śmiertelność ze wszystkich przyczyn i oddzielnie sercowo-naczyniową a dodatkowo szereg innych parametrów w tym przede wszystkim częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Chociaż pierwotna analiza wyników badania DCOR przeprowadzona w całej kohorcie nie ujawniła istotnych różnic w śmiertelności to jednak późniejsza analiza

dokonana w podgrupach pokazała, że choroby leczeni sewelamerem w porównaniu do leczonych preparatami wapnia rzadziej wymagały hospitalizacji ze wszystkich przyczyn (współczynnik ryzyka względnego 0,90, 95% przedział ufności 0,82-0,99) [23]. Dodatkowo choroby leczeni sewelamerem w wieku powyżej 65. lat czyli osoby obciążone większym ryzykiem sercowo-naczyniowym charakteryzowali się o 23% mniejszym ryzykiem zgonu niż leczeni preparatami wapnia. Podobną różnicę na korzyść sewelameru (o 34%) zaobserwowano też w podgrupie chorych leczonych powyżej 2 lat.

Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, które jednak nie było oparte na randomizacji ale stanowiło dwuletnią obserwacją dużej grupy (1377 chorych) hemodializowanych pacjentów leczonych różnymi preparatami wapnia. W grupie tej zaobserwowano, że przeżycie chorych leczonych sewelamerem było znacząco dłuższe niż chorych otrzymujących preparaty wapnia do wiązania zawartych w pokarmach fosforanów [5]. Inne ważne badania, w których zastosowano chlorowodorek sewelameru to „*Treat-to-Goal*” [6] i „*Renagel In New Dialysis*” - RIND [4]. Pierwsze z nich miało na celu ocenę efektów długotrwałego leczenia sewelamerem na postęp zwapnień w tętnicach wieńcowych i aorcie. Było to badanie z randomizacją, które objęło 200 chorych przewlekle dializowanych (przez średnio 3,3 lat) a czas leczenia wyniósł 52 tygodnie. Stosowano sewelamer lub preparaty wapnia i oceniano stężenia w surowicy wapnia, fosforu, parathormonu, lipidów oraz zwapnienia w tętnicach wieńcowych i aorcie pierścionej przy pomocy tomografii pojedynczej wiązki elektronów (EBCT). Już po 26 tygodniach stwierdzono, że u chorych leczonych preparatami wapnia postęp zwapnień w tętnicach wieńcowych wynosił 14% w stosunku do wartości wyjściowej przy równoczesnym braku jakichkolwiek zmian w grupie leczonych sewelamerem. Z kolei po 52 tygodniach w grupie leczonej sewelamerem progresja zwapnień wyniosła jedynie 6% a w grupie leczonych preparatami wapnia 25%. Podobne zależności dotyczyły zwapnień w aorcie. Dodatkowo u części chorych w czasie leczenia sewelamerem zauważono regresję zwapnień co było obserwacją przełomową gdyż do tej pory uważano, że taki rodzaj patologii ma charakter nieodwracalny. W kolejnym badaniu z sewelamerem RIND porównano wpływ sewelameru i preparatów wapnia na postęp zwapnień w tętnicach wieńcowych u chorych rozpoczynających dializoterapię [4]. Chorych przydzielano losowo do grupy leczonych sewelamerem lub preparatem wapnia. Badanie to było niewielkie gdyż rozpoczęło je 129 chorych a 107 ukończyło. Czas obserwacji wynosił 18 miesięcy a celem leczenia było skuteczne wyrównanie zaburzeń Ca-P. Podobnie jak w badaniu „*Treat-to-Goal*” postęp zwapnień oceniano przy pomocy tomografii komputerowej pojedynczej wiązki elektronów. Okazało się, że tylko 37% chorych rozpoczynających dializoterapię nie miało zwapnień naczyniowych i co ciekawe była to grupa, w której przez półtora roku leczenia nie obserwowano praktycznie żadnej progresji tych zmian naczyniowych. W całej z kolei grupie aż 93% chorych leczonych preparatami

wapnia wykazywało postęp zwapnień ale w grupie otrzymujących sewelamer postęp ten dotyczył 60% chorych. W późniejszej analizie badania RIND ukierunkowanej, pomimo małej liczebności badanej grupy, na twarde punkty końcowe zaobserwowano, że odsetek chorych pozostających przy życiu był większy w przypadku leczenia sewelamerem niż preparatami wapnia ( $p=0,02$ ) [3]. Sewelamer stosowano też w badaniach klinicznych u chorych w okresie przeddializacyjnym uzyskując podobne wyniki jak u chorych dializowanych gdyż postęp zwapnień w tętnicach wieńcowych u chorych leczonych tym lekiem był wolniejszy w porównaniu do otrzymujących węglan wapnia [19]. Niedawno podsumowano też efekty stosowania nowego związku sewelameru tj. węglanu u chorych w okresie przeddializacyjnym. Wykazano, że lek ten jest podobnie skuteczny w obniżaniu stężenia fosforu w surowicy w porównaniu do chlorowodoru ale stopień kwasicy jest mniejszy u chorych leczonych węglanem [8]. Podsumowując badania w których stosowano sewelamer należy podkreślić, że leczenie sewelamerem zmniejsza postęp zwapnień w naczyniach w grupie zarówno chorych rozpoczynających dializy (RIND) jak i długotrwale dializowanych (TTG). Leczenie sewelamerem powoduje spadek ryzyka zgonów chorych dializowanych, który jest znamieny u tych najbardziej zagrożonych (starszych i dłużej leczonych) (DCOR). Pewnym jednak ograniczeniem w stosowaniu tych leków jest występowanie objawów żołądkowo-jelitowych takich jak nudności, wymioty, bóle brzucha, odbijania, biegunka lub zaparcia. Występują one według jednej z analiz u około 38% pacjentów stosujących ten lek i aczkolwiek rzadko osiągają takie nasilenie aby stanowić powód przerwania leczenia to jednak są one częstsze niż w przypadku stosowania innych leków wiążących fosforany (8-22%) [27].

Inne obecnie dostępne leki wiążące fosforany stosowane są rzadziej niż powyżej opisane preparaty wapnia i sewelamer. Należą do nich węglan lantanu i preparaty magnezu. W badaniach klinicznych są też jeszcze inne związki przede wszystkim żelaza i żywice jonowymiennie takie jak MCI-196 (colestilan) [27]. Przydatność węglanu lantanu oceniana była w kilku badaniach klinicznych [27]. Lek ten porównywano zarówno z placebo jak i ze związkami wapnia. Badania te trwały jednak nie dłużej niż 12 miesięcy a dwa z nich tylko 4-6 tygodni. Przeprowadzono też już analizy długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego leku (do 6 lat) ale liczba chorych objętych nimi była bardzo niewielka a odsetek chorych którzy rezygnowali z leczenia wysoki (do 71% z czego 14-16% z powodu działań niepożądanych). Nie przeprowadzono też badania wśród wystarczającej liczby chorych, które by mogło ocenić wpływ węglanu lantanu na twarde punkty końcowe. Z uwagi na to, że lantan jest metalem o masie atomowej zbliżonej do glinu duże zainteresowanie wzbudziły badania analizujące jego zawartość w tkankach i narządach w czasie długotrwa-

łego leczenia. Ponieważ wyniki badań na zwierzętach nie pozwoliły jednoznacznie wykluczyć możliwości kumulacji tego pierwiastka w organizmie konieczne będą jeszcze dalsze obserwacje bezpieczeństwa tego leku w zastosowaniach klinicznych [27]. Do tej pory dowodów na jego potencjalnie istotną klinicznie kumulację jednak nie mamy.

Inne jeszcze preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym stanowią związki magnezu [27]. Stosowane są one albo jako jedyny składnik albo łączone są z preparatami wapnia co zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki. Stosowany jest zarówno wodorotlenek jak i węglan magnezu. Oprócz uporczywych biegunek innym rzadkim ale groźnym powikłaniem związanym z ich stosowaniem jest też osłabienie mięśni oddechowych. Zaletą preparatów magnezu jest natomiast niska cena.

Koszty leczenia są zależne od rodzaju zastosowanego preparatu wiążącego fosforany. W przypadku octanu wapnia wynoszą one 1 500 - 2 000 USD rocznie a w przypadku sewelameru i lantanu od 4 400 do 14 000 USD rocznie. W analizach efektywności kosztowej stosowania sewelameru przeprowadzonych w Kanadzie wykazano, że „koszt” 1 QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*) wynosi 150 000 CAD [13].

#### Zasady leczenia hiperfosfatemii w przewlekłej chorobie nerek

Cele leczenia (docelowe stężenia oznaczanych rutynowo wskaźników stanu gospodarki mineralnej) przedstawiono w tabeli I. Szczegółowe zasady leczenia obejmujące modyfikacje dietetyczne i zasady doboru leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym przedstawiono w tabeli II. W tabeli tej porównano też leczenie zalecane przez KDOQI w roku 2003 [14] i KDIGO w roku 2009 [12, 18].

#### Piśmiennictwo

1. Bhan I., Thadhani R.: Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4 (Suppl 1), S102.
2. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. et al.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2208
3. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al.: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007, 71, 438.
4. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005, 68, 1815.
5. Borzecki A.M., Lee A., Wang S.W. et al.: Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2007, 32, 617.
6. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P, **Treat to Goal Working Group**: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 62, 245.
7. Craver L., Marco M.P., Martínez I. et al.: Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1171.
8. Fan S., Ross C., Mitra S. et al.: Randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney dis-

ease patients on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 3794.

9. Friedman E.A.: An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005, 68 (Suppl.96), S2.
10. Goodman W.G.: Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2001, 59, 1187.
11. Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T. et al.: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 584.
12. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009, 76 (Suppl.113), S1.
13. Manns S., Klarenbach S., Lee H. et al.: Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2867.
14. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42 (Suppl. 3), S1.
15. Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. et al.: Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2009, 54, 619.
16. Negri A.L.: Vascular calcifications in chronic kidney disease: are there new treatments? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2005, 3, 181.
17. Noori N., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P. et al.: Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 683.
18. Nowicki M., Rutkowski B., Myśliwiec M. et al.: Stanowisko Grupy Roboczej Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK). *Nefrol. Dial. Pol.* 2010, 14, 1.
19. Russo D., Corrao S., Miranda I. et al.: Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2007, 27, 152.
20. Russo D., Palmiero G., De Blasio A.P. et al.: Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 1024.
21. Sherman R.A.: Dietary phosphate restriction and protein intake in dialysis patients: a misdirected focus. *Semin. Dial.* 2007, 20, 16.
22. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. et al.: Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007, 72, 1130.
23. Suki W.N.: Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators.: Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J. Ren. Nutr.* 2008, 18, 91.
24. Taniguchi M., Yamada S., Tokumoto M. et al.: Does cinacalcet improve the prognosis of dialysis patients? *Ther. Apher. Dial.* 2009, 13 (Suppl.1), S15
25. Tentori F, Blayney M.J., Albert J.M. et al.: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 519.
26. Tonelli M., Curhan G., Pfeffer M. et al.: Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009, 120, 1784.
27. Tonelli M., Pannu N., Manns B.: Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1312.