

Związki wiążące fosforany – mity i fakty

Hiperfosfatemia stanowi kluczowe ogniwo w patogenezie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek. Wysokie stężenie fosforu w surowicy zwiększa ryzyko powikłań mocznicowych w tym przede wszystkim chorób kości i zwapnień metastatycznych w sercu i w układzie naczyniowym. W leczeniu hiperfosfatemii stosowane są, oprócz modyfikacji dietetycznych, doustne leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym. W pracy przedstawiono praktyczne aspekty terapii hiperfosfatemii mające ułatwić lekarzom optymalny dobór leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 108-112)

Phosphate binders – myths and facts

Hyperphosphatemia is a key link in the calcium-phosphate disturbances secondary to chronic kidney disease. High serum phosphate concentration increases a risk of uremic complications in particular bone disease and metastatic calcifications including those in the heart and vasculature. Treatment of hyperphosphatemia is based on dietary modifications and oral phosphate-binding agents. This review provides answers to practical questions regarding the managements of high serum phosphate and thus could help physicians to choose an optimal phosphate binder.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 108-112)

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek

Hiperfosfatemia i wtórna nadczynność przytarczyc stanowią dwa najważniejsze ogniwa w patogenezie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej występujących w przewlekłej chorobie nerek [15]. Zaburzenia te stanowią też równocześnie główne cele terapii zaburzeń metabolizmu wapnia i fosforu. Korekcja zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej ma na celu utrzymanie prawidłowego metabolizmu kości i zapobieganie powstawaniu zwapnień metastatycznych oraz rozwojowi niekontrolowanej wtórnej nadczynności przytarczyc. Leczenie zaburzeń wymaga kompleksowego postępowania opartego zarówno na ograniczeniach dietetycznych jak i farmakoterapii [24]. Modyfikacja diety ma na celu ograniczenie podaży fosforu w diecie do 800-1000 mg/dobę głównie poprzez ograniczenie spożycia białka w diecie. Należy też zapewnić dzienną podaż wapnia w diecie nie większą niż 2,0 g (łącznie z preparatami wapnia wiążącymi fosforany, które same nie powinny dostarczyć więcej niż 1,5 g/dobę) [21]. Pomimo, że leczenie dietetyczne jest kluczem do efektywnej korekcji zaburzeń Ca-P zdecydowana większość przypadków jawnych klinicznie zaburzeń wymaga dodatkowo farmakoterapii. Dobór leków jest w przypadku tych zaburzeń trudny gdyż preparaty jakimi obecnie dysponujemy pozwalają najczęściej na osiągnięciu tylko jednego czy dwóch z czterech celów leczenia (osiągnięcie zalecanych wartości w zakresie stężenia Ca, P

i PTH w surowicy oraz wartości Ca x P) a nie wszystkich naraz. Dlatego też aby osiągnąć założone cele leczenia musimy stosować skojarzoną farmakoterapię [10].

Kluczowymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej są preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym, witamina D i jej pochodne oraz kalcymimetyki.

Przegląd preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym

Podstawowym wskazaniem do podawania leków wiążących fosforany jest stężenie fosforu w surowicy przekraczające wartości zalecane w danym okresie PChN [21]. Wiązanie fosforu w przewodzie pokarmowym jest bardzo skuteczną metodą leczenia hiperfosfatemii gdyż poprzez ściany jelit wchłania się nawet 60-70% spożytego z pokarmami fosforu. Odsetek ten stanowi zatem granicę skuteczności preparatów wiążących fosforany.

Zasadniczy podział preparatów wiążących fosforany oparty jest na obecności lub braku w ich cząsteczce atomów metali. Spośród preparatów zawierających związki chemiczne metali stosowane są obecnie preparaty glinu, wapnia, magnezu i lantanu. Do grupy niezawierających metali zaliczyć należy sewelamer w postaci chlorowodoru lub węglanu. W badaniach klinicznych znajdują się jeszcze kompleksowe związki żelaza oraz żywice (np. MCI-196) [23]. Zestawienie zalet i wad poszczególnych preparatów wiążących wapń w przewodzie pokarmowym przedstawiono w tabeli I.

Michał NOWICKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- wtórna nadczynność przytarczyc
- hiperfosfatemia
- doustne leki wiążące fosforany

Key words:

- chronic kidney disease
- secondary hyperparathyroidism
- hyperphosphatemia
- oral phosphate binders

Adres do korespondencji:

Prof. dr med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22
e-mail: nefro@wp.pl

Tabela I
Charakterystyka leków wiążących fosforany.
Characteristics of phosphate binders.

Związek wiążący fosforany	Dawka DDD	Zalety	Ryzyko powikłań	Miejsce w zaleceniach ekspertów
Sewelamer Chlorowodorek		Nie zawiera wapnia ani innych metali Nie wchłania się Zmniejsza kalcyfikację sercowo naczyniową Zmniejsza stężenie cholesterolu LDL Redukuje o 10% ryzyko hospitalizacji Redukuje o 12% długość pobytu w szpitalu	Może zwiększać stężenie jonów chlorkowych i zmniejszać stężenie wodorowęglanów w surowicy	Lek pierwszego wyboru w leczeniu hiperfosfatemii u chorych w stadium 5. PChN. W stadium 3. i 4. w przypadkach współwystępowania hiperkalcemii (lub w ciężkich zaburzeniach gospodarki fosforanowo-wapniowej.
Węglan	6,4 g/dzień	Dodatkowo Zmniejsza nasilenie kwasicy nieoddechowej. Lepiej tolerowany (o około 15% rzadziej w porównaniu z chlorowodorkiem powoduje zaburzenia żołądkowo-jelitowe)	Nie dotyczy węglanu sewelameru	Lek z wyboru u chorych z zaawansowanymi zwapnieniami w obrębie naczyń i tkanek miękkich. Sewelamer może być też szczególnie przydatny u chorych z niskimi stężeniami parathormonu w osoczu i równoczesną hiperfosfatemią.
Związki wapniowe				
Węglan	3,9 g/dzień	Skutecznie wiąże fosfor w przewodzie pokarmowym	Zwiększa ryzyko hiperkalcemii co sprzyja powstawaniu zwapnień metastatycznych w tym w układzie sercowo-naczyniowym	Ograniczenie doustnej podaży wapnia ze wszystkich źródeł (pokarm + leki) do 2 g/dobę w tym w postaci doustnych preparatów wapnia do 1,5 g/dobę)
Octan	4,6 g/dzień	Octan wapnia jest znacznie lepiej rozpuszczalny w wodzie niż węglan i dlatego jego zdolność do wiązania fosforu jest większa		
Wodorotlenek glinu	-	Najsilniejszy z dostępnych obecnie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym	Zgromadzony w ustroju glin powoduje patologiczne zmiany m.in. w kościach (osteomalację), w mózgu (encefalopatia glinowa) i w szpiku kostnym (nasilenie niedokrwistości)	Tylko jako leczenie ratunkowe w przypadkach ciężkiej, opornej hiperfosfatemii (czas stosowania: dni - tygodnie)
Węglan lantanu	2,25 g/dzień elementarnego lantanu = 4,3 g/dzień węglanu lantanu	Zmniejsza stężenie fosforu do wartości docelowych u średnio 2/3 chorych	Potencjalne ryzyko kumulacji lantanu po długotrwałym stosowaniu leku (wyniki badań doświadczalnych) Nie powinien być stosowany dłużej niż 2 lata (zalecenia producenta) Ograniczenia w stosowaniu preparatu lantanu u dzieci (ryzyko zaburzeń wzrostu kości przy deponowaniu lantanu w chrząstce wzrostowej) i w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby.	Dalsze monitorowanie bezpieczeństwa tego preparatu z uwagi na bliskie pokrewieństwo chemiczne lantanu i glinu, jak również na możliwość kumulacji lantanu w kościach mózgu i innych narządach.
Związki magnezu	-	Brak danych	Powoduje biegunki, rzadziej w przypadku podwania w postaci mieszanek związków wapnia i fosforu	Brak wystarczającej liczby badań klinicznych do oceny leku

Sewelamer jest jedynym dostępnym obecnie preparatem, który nie zawiera związków chemicznych metali [16]. Sewelamer stanowi kompleks allylaminy, który posiada zdolność wiązania w przewodzie pokarmowym zarówno fosforanów jak i soli kwasów żółciowych. Związki sewelameru nie są rozpuszczalne w wodzie. Wykazano, że doustne podawanie sewelameru prowadzi nie tylko do obniżenia stężenia fosforu w surowicy ale też do obniżenia o średnio kilkanaście procent stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL [6,16]. Sewelamer jest skutecznym lekiem w leczeniu hiperfosfatemii i, jak wykazano u cho-

rych dializowanych, lek ten hamuje a u części chorych nawet zmniejsza powstawanie zwapnień w układzie naczyniowym stanowiących istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [3,8]. Przy podawaniu chlorowodorku sewelameru w porównaniu z preparatami wapnia może dochodzić jednak do zwiększenia stężenia jonów chlorkowych i spadku stężenia wodorowęglanów w surowicy. Tych cech pozbawiony jest wprowadzany obecnie do lecznictwa węglan sewelameru [14].

Wodorotlenek glinu stosowany jest obecnie tylko w „ratunkowym” leczeniu opornej hiperfosfatemii [21]. Czas jego stosowa-

nie powinien być możliwie najkrótszy. Skuteczność wiązania fosforanów przez wodorotlenek glinu jest zależna od pH i maleje w zasadowym środowisku. Z kolei w bardziej kwaśnym środowisku zwiększa się uwalnianie wolnych atomów glinu i ich wchłanianie z przewodu pokarmowego. Powyższe zalecenia dotyczące ograniczenia stosowania preparatów glinu do jedynie najcięższych przypadków wynikają z tego, że część podanego doustnie glinu wchłania się ze światła przewodu pokarmowego i ulega deponowaniu w kościach, mózgu oraz innych narządach i tkankach. Zgromadzony w ustroju glin powoduje patologiczne zmiany

m.in. w kościach (osteomalację), w mózgu (encefalopatia glinowa) i w szpiku kostnym (nasilenie niedokrwistości) [2]. Wodorotlenek glinu jest najsilniejszym z dostępnych obecnie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym ale jego przewlekłe stosowanie uniemożliwia toksyczność dla organizmu.

Preparaty wapnia podawane doustnie skutecznie wiążą fosfor w przewodzie pokarmowym [19]. Podawane muszą one być w tym celu razem z pokarmami gdyż ich podawanie na czczo lub późno wieczorem prowadzi do tego, że większość podanej dawki ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego co w sposób niekorzystny zwiększa ustrojowe zasoby wapnia. Najczęstszy schemat dawkowania obejmuje podawanie w czasie głównych posiłków (trzy razy w czasie dnia). Spośród preparatów wapnia najczęściej stosowany jest węglan i octan wapnia. Octan wapnia jest znacznie lepiej rozpuszczalny w wodzie niż węglan i dlatego jego zdolność do wiązania fosforu jest większa. W przeliczeniu na zawartość wapnia znajdującego się w obu związkach octan wapnia może wiązać prawie 3-krotnie więcej fosforu niż węglan (6,8 mg/mEq względem 2,5 mg/mEq). Zdolność węglanu wapnia do wiązania fosforu zmniejsza istotnie wyższe pH spowodowane np. przewlekłym podawaniem leków blokujących receptory H₂ lub inhibitorów pompy protonowej a także achlorhydria będąca następstwem zapalenia błony śluzowej żołądka.

Węglan lantanu podawany doustnie zmniejsza stężenie fosforu w surowicy do wartości docelowych u średnio 2/3 chorych [9]. Pomimo, że roczne i dłuższe obserwacje chorych, którzy otrzymują ten lek nie wykazały znaczącego kumulowania lantanu w tkankach i narządach [17] badania wykonane u zwierząt doświadczalnych, którym podawano duże dawki węglanu lantanu wykazały zwiększoną zawartość lantanu zwłaszcza w wątrobie [18]. Z tego też względu aby ostatecznie potwierdzić bezpieczeństwo stosowania tego leku potrzebne będą wieloletnie obserwacje kliniczne [11].

Przy podawaniu wszystkich leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym najczęstszymi działaniami niepożądanymi są objawy żołądkowo-jelitowe. Przy podawaniu preparatów wapnia pojawiają się typowo zaparcia a preparatów lantanu i sewelameru oraz magnezu wzdęcia brzucha i niekiedy biegunki (najczęściej po preparatach magnezu). Nasilenie tych objawów jest zależne od dawki i w części przypadków zmniejsza się przy dłuższym podawaniu leków.

Poniżej przedstawiono odpowiedzi na najważniejsze pytania dotyczące praktycznych aspektów leczenia preparatami wiążącymi fosforany w przewodzie pokarmowym.

1. W jakiej dawce zastosować leki wiążące fosforany?

Dobór dawek leku wiążącego fosforany musi uwzględniać nie tylko skuteczne obniżenie stężenia fosforu w surowicy ale też ryzyko potencjalnych działań niepożądanych w tym nawet tak odległych jak kumulacja w organizmie czy powstanie zwapnień i wtór-

nie chorób serca. Przy doborze dawki obowiązuje zasada jej zwiększania aż do najskuteczniejszej i wciąż dobrze tolerowanej. Przy rozpoczynaniu leczenia należy przestrzegać zaleceń producenta, który najczęściej uzależnia początkową dawkę leku (przy terapii *de novo*) od wyjściowego nasilenia zaburzeń (stopnia hiperfosfatemii). Przykładowo przy rozpoczynaniu leczenia hiperfosfatemii za pomocą chlorowodoru sewelameru dawkowanie przedstawia się następująco, przy stężeniu fosforu w surowicy pomiędzy 1,8-2,4 mmol/l (5,5-7,5 mg/dl) 3 x 800 mg (2,4 g/dobę) a powyżej 2,4 mmol/l (7,5 mg/dl) 3 x 1600 mg (4,8 g/dobę) [dane dostępne pod adresem www.renagel.com]. Przy konwersji leczenia z np. octanu wapnia stosuje się natomiast przelicznik 667 mg tego pierwszego = 800 mg sewelameru. W przypadku podawania węglanu lantanu przelicznik jest następujący, przy stężeniu fosforu 1,8-2,4 mmol/l dawka dobową w przeliczeniu na lantan 0,75 mg, pomiędzy 2,4 a 2,9 mmol/l 1,5 g a powyżej 2,9 mmol/l 2,25 g. Należy jednak podkreślić, że w przypadku lantanu przeliczenie powyższe uwzględnia jedynie zawartość samego lantanu a nie całego związku (węglanu lantanu) [dalsze informacje dostępne pod adresem, www.who.int/druginformation]. Aby uzyskać masę cząsteczki całego związku należy masę cząsteczkową lantanu pomnożyć przez 1,92 (np. 2,25 g lantanu = 4,32 g węglanu lantanu). Znajomość tego faktu jest ważna przy porównywaniu skuteczności obu związków, gdyż zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla węglanu lantanu to 2,25 g elementarnego lantanu i 6,4 g chlorowodoru sewelameru. W przypadku jednak wzięcia do porównań masy całej cząsteczki związku proporcja ta wynosi jednak 4,3 : 6,4 g/dobę. Spośród wszystkich preparatów wiążących fosfor największą skuteczność wykazuje jednak wodorotlenek glinu. W porównaniu np. z węglanem lantanu wiąże on ponad 5-krotnie więcej fosforu (w przeliczeniu na 1 g leku).

2. Czy wszystkie stosowane obecnie leki są w podobnym stopniu skuteczne?

Odpowiedź na to pytanie nie powinna opierać się wyłącznie na porównaniach stosowanych dawek leków i zdolności do wiązania atomów fosforu przez cząsteczkę leku gdyż prowadzić to może do mylnego wrażenia, że najskuteczniejszy jest zawsze lek o największej zdolności wiązania. Nic bardziej mylnego, gdyż o wiele ważniejsza jest dla naszej praktyki lekarskiej kliniczna skuteczność leku czyli ta, która łączy zarówno siłę działania jak i bezpieczeństwo stosowania leku. Najlepszym przykładem jest tu wodorotlenek glinu, który chociaż jest niezwykle skuteczny (w pojęciu chemicznym) to jednak przy dłuższym podawaniu daje groźne dla życia działania niepożądane (np. encefalopatię, osteomalację, oporną na leczenie niedokrwistość). Nie można więc tego leku nazwać skutecznym klinicznie. Z tego też względu obecnie wybór leków wiążących fosforany ograniczony jest do związków wapnia, węglanu lantanu i sewelameru. Związki wapnia rozpowszechniły się po wykryciu istotnych działań niepożądanych

wodorotlenku glinu. Po kolejnej dekadzie ich stosowania okazało się jednak, że podawanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkalcemii co sprzyja powstawaniu zwapnień metastatycznych w tym w układzie sercowo-naczyniowym [7]. Obecne zalecenia nakazują ograniczenie doustnej podaży wapnia ze wszystkich źródeł (pokarm + leki) do 2 g/dobę co nakazuje ograniczyć znacznie dawkowanie preparatów wiążących fosforany zawierających wapń. Niestety, z kolei, małe dawki preparatów wapnia są często nieskuteczne w obniżaniu stężenia fosforu w surowicy. Z tych wszystkich powodów obecnie najbardziej rozsądnym dla nefrologa wyborem w leczeniu hiperfosfatemii stają się preparaty niezawierające ani glinu ani wapnia. Obecnie dostępne są dwa takie preparaty tj. węglan lantanu i chlorowodorek sewelameru a w najbliższym czasie dołączy do nich jeszcze węglan sewelameru. W przypadku stosowania węglanu lantanu istnieją wciąż wątpliwości dotyczące jego bezpieczeństwa. Z uwagi na to, że istnieje pokrewieństwo chemiczne pomiędzy glinem i lantanem, występuje teoretyczna możliwość, że w ustroju może dochodzić do kumulacji lantanu po długotrwałym stosowaniu tego leku. Według przeprowadzonych badań wchłanianie lantanu z przewodu pokarmowego po jego podaniu drogą doustną jest co prawda bardzo niewielkie (<0,002%) i pierwiastek ten wydany jest z ustroju głównie z żółcią (czyli w sposób niezależny od czynności wydalniczej nerek) ale nie wyklucza to możliwości, że w przypadku podawania tego leku przez wiele lat wchłonięta i odłożona w tkankach ilość może być klinicznie znacząca. Zagrożenie takie potwierdziły też niektóre doświadczenia na zwierzętach (wykazano kumulację lantanu w wątrobie, kościach i w ścianach przewodu pokarmowego) [13] natomiast w przypadku ludzi nie zostało to do tej pory jednoznacznie wykazane. Należy jednak dodać, że obserwacje kliniczne chorych leczonych węglanem lantanu nie przekraczają 3 lat a liczba chorych, która ukończyła te badania była bardzo niewielka [13]. Z tego powodu producent tego leku zastrzegł, że preparat ten nie powinien być obecnie stosowany dłużej niż 2 lata. Istnieją też ograniczenia w stosowaniu preparatu lantanu u dzieci (ryzyko zaburzeń wzrostu kości przy deponowaniu lantanu w chrząstce wzrostowej) i w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby.

Sewelamer jest jedynym obecnie dostępnym związkiem wiążącym fosforany, który nie zawiera związków metali. Lek działa tylko w świetle przewodu pokarmowego i nie wchłania się. Z tego też powodu ze stosowaniem sewelameru nie są związane żadne powikłania systemowe a jedynie lokalne (objawy ze strony przewodu pokarmowego). Przeciętą dawką dobową sewelameru stosowana w kluczowych dla tego leku badaniach klinicznych pozwalająca na utrzymanie stężenia fosforu w surowicy w zakresie docelowym dla 5. stadium PChN wynosiła 7 g/dobę. W przypadku sewelameru obserwuje się też w całym zakresie zalecanych dawek zwiększenie działania obniżającego stężenie fosforu w surowicy. Taka obserwacja wśród preparatów wiążących fosforany nie dotyczy jednak każdego z dostępnych leków, gdyż np. w przypadku

węglanu lantanu podawanie dawek powyżej 3 g elementarnego lantanu na dobę (5,8 g węglanu) nie jest już istotnie bardziej skuteczne a tylko daje częścię działania niepożądane zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego.

3. Czy preparaty nowej generacji pomimo wyższej ceny mogą być opłacalne (analizy farmakoekonomiczne)?

Cena zakupu preparatów nowej generacji (sewelamer, węglan lantanu) jest istotnie wyższa niż preparatów wapnia a zwłaszcza wodorotlenku glinu. Nie daje to jednak podstaw do zalecenia tylko preparatów taniych gdyż w ich przypadku mniej korzystna jest proporcja korzyści do ryzyka związanego z leczeniem. Porównaniom kosztów i korzyści ze stosowania preparatów obu generacji było już poświęcone kilka analiz. Warto tutaj przytoczyć wyniki ostatniej z nich opublikowanej w 2008 roku. Porównywano podawanie chlorowodoru sewelameru ze związkami wapniowymi. Okazało się, że całkowite koszty 5-letniego leczenia sewelamerem wyniosły 24 216 funtów brytyjskich a węglanem wapnia 17 695 GBP. Pomimo większych kosztów leczenia sewelamerem tzw. liczba dodatkowych lat życia w zdrowiu (*quality-adjusted life years* – QALY) wyniosła przy leczeniu sewelamerem 2,7 a preparatem wapnia 2,46 roku [26]. Wyniki innego badania wskazują, z kolei, że sewelamer może zmniejszać o nawet 10% ryzyko hospitalizacji, jak również o 12% liczbę dni spędzonych przez chorych w szpitalu w porównaniu ze związkami wapniowymi. Według autorów względnie nieduże zwiększenie kosztów przynosi korzyści w postaci dłuższego przeżycia chorych i poprawy jakości życia [25].

4. Jak należy dobrać preparaty wiążące fosforany (zalecenia światowe i polskie)?

Niestety zalecenia wydawane przez zespoły ekspertów na podstawie wiarygodnych dowodów z badań klinicznych często nie nadążają za wprowadzaniem nowych preparatów i rozszerzaniem wskazań do ich podawania. Zalecenia amerykańskie NKF K/DOQI zostały wydane w roku 2003 i do tej pory nie doczekały się kompleksowej aktualizacji [1]. Według zaleceń z 2003 roku w przypadku wystąpienia hiperfosfatemii w 3. i 4. okresie PChN należy stosować związki wapnia wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym natomiast okresie 5. PChN można stosować zarówno preparaty zawierające wapń jak i preparaty niezawierające wapnia, magnezu ani glinu (sewelamer). Ponadto w przypadku nieskuteczności jednego z wymienionych preparatów zaleca się łączne ich stosowanie [21]. Preparaty niezawierające wapnia są zalecane też jako leczenie z wyboru przy współwystępowaniu hiperkalcemii lub istotnych zwapnień meta-statycznych. Zalecenia Zespołu Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii w Polsce są systematycznie aktualizowane. Ostatnia edycja została opracowana w roku 2007 [22], co umożliwiło analizę wyników wielu ważnych publikacji, które pojawiły się

już po wydaniu zaleceń K/DOQI. Według naszych krajowych zaleceń sewelamer (jako preparat niezawierający soli metali) stał się lekiem pierwszego wyboru w leczeniu hiperfosfatemii u chorych w stadium 5. PChN. We wcześniejszym okresie przewlekłej choroby nerek tj. w stadium 3. i 4. lek ten należy stosować przede wszystkim w przypadkach współwystępowania hiperkalcemii (po wykluczeniu innych przyczyn jej powstania, np. leczenia aktywną witaminą D) lub w ciężkich zaburzeniach gospodarki fosforanowo-wapniowej. Jest to też lek z wyboru u chorych z zaawansowanymi zwapnieniami w obrębie naczyń i tkanek miękkich. Sewelamer może być też szczególnie przydatny u chorych z niskimi stężeniami parathormonu w osoczu i równoczesną hiperfosfatemią. Powyższe zalecenia z roku 2007 nie określają jednoznacznie miejsca węglanu lantanu w terapii hiperfosfatemii, jednakże zalecają ostrożność oraz dalsze monitorowanie bezpieczeństwa jego stosowania z uwagi na bliskie pokrewieństwo chemiczne lantanu i glinu, jak również na możliwość kumulacji lantanu w kościach mózgu i innych narządach [22].

5. Jakie jest ryzyko powikłań przy stosowaniu preparatów wiążących fosforany?

a. zwapnienia metastatyczne

Związek pomiędzy doustnym leczeniem preparatami wapnia a hiperkalcemią i jej następstwami w postaci zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym został dobrze udokumentowany [7]. Wykazano też, że jeśli zamiast preparatów zawierających wapń podawany jest chlorowodorek sewelameru to postęp zwapnień tkankowych jest dużo mniejszy a u części chorych obserwuje się nawet regresję zmian [8]. Efekt ten obserwuje się zarówno w przypadku chorych długotrwale dializowanych jak i rozpoczynających dializy [4]. Późniejsza analiza tego ostatniego badania wykazała też, że stosowanie sewelameru wiąże się ze zmniejszoną śmiertelnością w porównaniu ze stosowaniem preparatów zawierających wapń [3]. Podobne wyniki uzyskano też niedawno na podstawie analizy chorych rozpoczynających dializy (analiza bazy danych *Veterans Administration* w USA) [5]. Wydaje się, że opisywane różnice na korzyść sewelameru wynikają przede wszystkim z większego ryzyka zwapnień związanego z podawaniem doustnych preparatów wapnia wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym.

b. kumulacja preparatu w ustroju

Ryzyko kumulacji związane jest z różnego stopnia wchłanianiem preparatów ze światła przewodu pokarmowego. Jak wspomniano powyżej, wchłanianie części wapnia przy podawaniu preparatów stanowiących związki chemiczne tego metalu powoduje szereg powikłań wtórnych do zwapnień tkankowych. Wydaje się, że te niekorzystne efekty podawania preparatów wapnia były w przeszłości długo niedostrzegane chociaż też do momentu pojawienia się preparatów niezawierających ani wapnia ani glinu nie było innej alternatywy leczenia hiperfosfatemii [7]. Toksyczność podawanego doustnie u chorych ze schyłkową niewy-

dolnością nerek glinu została dobrze opisana i jest powszechnie znana. Najwięcej kontrowersji budzi obecnie jednak podawanie węglanu lantanu [13]. Zostało to opisane w pierwszych częściach tego opracowania. Należy niewątpliwie poczekać jeszcze na wyniki długotrwałych obserwacji bezpieczeństwa stosowania tego leku gdyż obecne doświadczenia nie przekraczają 3 lat. Z tego względu należy stosować się do aktualnych zaleceń producenta, który nakazuje stosowanie tego leku przez czas nie dłuższy niż 2 lata.

c. zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Występują w przypadku każdego z preparatów podawanych doustnie. Po podawaniu preparatów wapnia najczęstsze są zaparcia a przy podawaniu zarówno chlorowodoru sewelameru jak i węglanu wapnia wzdęcia, bóle brzucha, zaparcia lub biegunki, nudności i wymioty. Przy stosowaniu standardowych dawek częstość i nasilenie występowania tych objawów jest nieduże. Sewelamer podawany jest w postaci standardowych tabletek natomiast węglan lantanu w postaci tabletek do żucia. Tabletki tego ostatniego należy dokładnie rozdrobnić poprzez żucie i stosować tylko w czasie posiłku lub zaraz po nim aby zapobiec drażnieniu przewodu pokarmowego przez ten lek co może wywołać nudności i wymioty. Częstość występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego w przypadku podawania chlorowodoru sewelameru wyniosła w różnych badaniach około 30% przy czym istotnie malała przy dłuższym stosowaniu leku (do nawet 8%) [20]. W najbliższym czasie należy spodziewać się wprowadzenia w Unii Europejskiej zarejestrowanego już obecnie w USA nowego preparatu sewelameru w postaci węglanu [dostępne pod adresem, www.renvela.com]. Główną przewagą węglanu nad chlorowodorkiem sewelameru jest korzystny wpływ tego pierwszego na kwasieć nieoddechową nieodłącznie towarzyszącą mocznicę. W czasie badań przedrejestracyjnych tego nowego leku okazała się dodatkowo, że jest on znacznie lepiej tolerowany gdyż rzadziej (o około 15%) w porównaniu z chlorowodorkiem powoduje zaburzenia żołądkowo-jelitowe [12]. Taki korzystniejszy profil działań niepożądanych w przypadku węglanu sewelameru może spowodować, że rzadziej będziemy musieli uciekać się do skojarzonej terapii hiperfosfatemii.

Piśmiennictwo

1. **Andress D.L.**: Bone and mineral guidelines for patients with chronic kidney disease, a call for revision. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 179.
2. **Becaria A., Campbell A., Bondy S.C.**: Aluminum as a toxicant. *Toxicol. Ind. Health.* 2002, 18, 309.
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. **Braunlin W., Zhorov E., Guo A. et al.**: Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int.* 2002, 62, 611.

7. **Cannata-Andía J.B., Rodríguez-García M., Carrillo-López N. et al.**: Vascular calcifications, pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, (12 Suppl. 3), S267.
8. **Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.**: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 62, 245.
9. **Cozzolino M., Brancaccio D.**: Clinical consequences and novel therapy of hyperphosphatemia. Lanthanum carbonate for dialysis patients. *Recent Patents Cardiovasc. Drug Discov.* 2007, 2, 29.
10. **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.
11. **De Freitas D., Donne R.L., Hutchison A.J.**: Lanthanum carbonate - a first line phosphate binder? *Semin. Dial.* 2007, 20, 325.
12. **Delmez J., Block G., Robertson J. et al.**: A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 2007, 68, 386.
13. **Drüeke T.B.**: Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder, the "cons". *Semin Dial.* 2007, 20, 329.
14. **Duggal A., Hanus M., Zhorov E., et al.**: Novel dosage forms and regimen for sevelamer-based phosphate binders. *J. Ren. Nutr.* 2006, 16, 248.
15. **Friedman E.A.**: Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2005, 67, (Suppl. 95), S1.
16. **Goldsmith D.R., Scott L.J., Cvetković R.S., Plosker G.L.**: Sevelamer hydrochloride, a review of its use for hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Drugs.* 2008, 68, 85.
17. **Hutchison A.J., Maes B., Vanwalleghem J. et al.**: Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate, results from a 3-year study. *Nephron Clin. Pract.* 2006, 102, c61.
18. **Lacour B., Nikolov I.G., Joki N., Drüeke T.B.**: Lanthanum carbonate, body lanthanum accumulation and potential liver toxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1788.
19. **Moe S.M., Chertow G.M.**: The case against calcium-based phosphate binders. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 697.
20. **Nadin C.**: Sevelamer as a phosphate binder in adult hemodialysis patients, an evidence-based review of its therapeutic value. *Core Evidence* 2005, 1, 43-63.
21. **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.
22. **Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S.**: Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek - uaktualnienie 2007. *Nefrol. Nacisn. Tętn.* 2007, 11, 6.
23. **Salusky I.B.**: A new era in phosphate binder therapy, what are the options? *Kidney Int. (Suppl.)* 2006, 105, S10.
24. **Savica V., Calo L.A., Monardo P., Santoro D., Bellinghieri G.**: Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 2065.
25. **St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., Fan Q.**: A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.002 (artykuł w druku).
26. **Taylor M.J., Elgazzar H.A., Chaplin S., Goldsmith D., Molony D.A.**: An economic evaluation of sevelamer in patients new to dialysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008, 24, 601.