

Fosrenol – nowe możliwości leczenia hiperfosfatemii w przewlekłej chorobie nerek

Władysław SUŁOWICZ¹

Magdalena SOBASZEK-PITAS²

¹Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
w Krakowie
Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

²NZOZ Stacja Dializ Oświęcim
Kierownik: Lek. med. Magdalena Sobaszek-Pitas

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek PChN)
- hiperfosfatemia
- węglan lantanu
- Fosrenol®

Key words:

- chronic kidney disease (CKD)
- hyperphosphatemia
- lanthanum carbonate
- Fosrenol®

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią istotne i częste powikłanie przewlekłej choroby nerek (PChN). Uważa się, że są one jedną z przyczyn zwiększonej chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej obserwowanej w tej grupie chorych. Wraz z postępem niewydolności nerek nasila się retencja fosforanów w ustroju, która stymuluje sekrecję parahormonu (PTH) przez przytarczycy. Aby zapobiegać hiperfosfatemii większość pacjentów z PChN zażywa leki wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Stosowane dotychczas leki nie są w pełni skuteczne oraz obciążone są pewnymi objawami ubocznymi jak np. hiperkalcemia w przypadku najczęściej stosowanych leków wapniowych. Wprowadzony do leczenia tych zaburzeń nowy lek wiążący fosforany, węglan lantanu (Fosrenol®) w istotny sposób poszerza możliwości zwalczania osteodystrofii nerkowej u chorych z PChN. W badaniach klinicznych I, II i III fazy wykazano, że węglan lantanu z podobną efektywnością zwalcza hiperfosfatemię jak dotychczas stosowane preparaty. Fosrenol był dobrze tolerowany a wyniki badań histomorfometrycznych kości wskazują na pewne cechy normalizacji zaburzonego ich metabolizmu niezależnie od nieznacznej kumulacji lantanu w kości. (NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 113-118)

Fosrenol – new obtions in hyperphosphatemia therapy in chronic kidney disease

Calcium-phosphate metabolism abnormalities are the important and frequent complications of chronic kidney diseases (CKD). There is opinion, that they are one of the causes of increased cardio-vascular morbidity and mortality in these group. The decline in renal function leads to phosphate retention, which stimulate parathyroid hormone (PTH) secretion. To prevent hyperphosphatemia, most patients with CKD require phosphate binding treatment. Traditionally used phosphate binders are not enough effective and give some side effects, like hypercalcemia, during treatment with calcium-based agents. The introduced to correct hyperphosphatemia, new phosphate binder, lanthanum carbonate (Fosrenol®) is a promising therapy for the management of secondary hyperparathyroidism in CKD. Phase I, II and III clinical trials demonstrating that treatment with lanthanum carbonate has similar efficacy to standard therapies in reducing hyperphosphatemia. Fosrenol was generally well tolerated and in the histomorphometric bone biopsies study some signs of normalization of disturbed bone turnover was observed instead of limited deposition of the lanthanum in bone. (NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 113-118)

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią istotny problem kliniczny u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Obserwowane są już od wczesnych stadiów PChN i pogłębiają się w miarę nasilania ich niewydolności [58]. W efekcie około 70% pacjentów dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek ma hiperfosfatemię [4,70]. Dla lepszego zrozumienia problemu warto przypomnieć sobie akademickie wiadomości na temat gospodarki wapniowo-fosforanowej. Nerki odgrywają istotną rolę w ogólnoustrojowej homeostazie fosforu, a retencję tego pierwiastka w organizmie, obserwuje się już przy zmniejszeniu GFR poniżej 80 ml/min.

Zawartość fosforu w organizmie zdrowego człowieka wynosi około 1% całkowitej masy ciała, z czego 80% zawarte jest w kościach, a pozostałe 20% w tkankach miękkich. W surowicy krwi znajduje się około 0,05% fosforu i jego większość stanowi tzw. frakcja przesączalna (jest to fosfor w postaci wolnej lub związanej z kationami), a tylko 12% fosforu związanego z białkiem stanowi tzw. frakcję nie przesączalną. Poziom fosforu w surowicy u zdrowych, dorosłych osób wynosi od 0,9 do 1,6 mmol/l (2,7-4,5 mg/dl) i wykazuje on dobowe wahania sięgające nawet 50% wartości wyjściowej. Rytmu tego nie zmienia przyjmowanie posiłków w nocy, co sugeruje zależność tego zjawia-

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz
Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15 c
e-mail: wladsul@mp.pl

ska nie tylko od diety ale również od innych czynników, dotychczas nie do końca poznanych [42,66,67].

Na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej wpływają: parathormon (PTH), witamina D, kalcytonina oraz hormon fosfatyczny FGF23. Związki te działają w sposób bezpośredni, jak też pośrednio na takie narządy jak nerki, kości, jelita. W ciągu doby filtrowanych jest przez nerki około 63 g fosforanów z czego 80-97% zostaje zrotnie wchłonięte wzdłuż nefronu (80% w cewce bliższej, pozostały niewielki procent w cewce dalszej i zbiorczej) z moczem wydalane jest ok. 800 mg/dobę. Wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach odbywa się przez komórkowo za pomocą aktywnego transportu z udziałem kotransportera sodowo-fosforanowego (Na/Pi) zlokalizowanego w błonie luminalnej cewki bliższej [56].

Na nerkowy transport fosforanów istotny wpływ mają takie czynniki jak:

- dieta uboga w fosforany (zwiększa resorpcję fosforanów w nerce powodując hipofosfaturię);

- zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej (w ostrej kwasicy jony wodoru wypierają jony sodu z kotransportera Na/Pi, który w ten sposób traci powinowactwo do fosforu powodując hiperfosfaturię).

We wczesnym etapie choroby nerek, gdy zaczyna obniżać się wartość GFR, maleje też ładunek filtrowanego fosforu, równocześnie zmniejsza się jego zwrotne wchłanianie w cewkach bliższych, dlatego na tym etapie utrzymana jest równowaga pomiędzy wchłanianiem fosforu w przewodzie pokarmowym, a jego wydalaniem z moczem. Opisana równowaga może być utrzymana przez pewien czas dzięki reakcjom kompensacyjnym, w których znaczącą rolę odgrywa hormon fosfatyczny FGF23.

U zdrowych osób stwierdza się poziom tego hormonu rzędu 50 pg/ml, stężenie FGF23

w surowicy zwiększa się przy stosowaniu diety z dużą zawartością fosforanów i zmniejsza przy ograniczeniu podaży fosforanów w diecie.

Jako pierwsi opisali podwyższone stężenie FGF23 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek Larsson i wsp. [44] i Imanishi i wsp. [39], stwierdzili oni dodatnią korelację pomiędzy FGF23, a stężeniem fosforu, PTH i wapnia w surowicy u pacjentów dializowanych.

Stężenie FGF23 we krwi zwiększa się wraz z pogorszeniem funkcji nerek w celu przeciwdziałania wzrastającej retencji fosforanów i poprzedza zwiększenie wydzielania PTH.

Wysokie stężenie fosforanów jest jednym z najistotniejszych czynników stymulujących syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH), co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc z przerostem systemowym lub rozwojem gruczolaka. Poza efektami „kostnymi” fosforany są także kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za proces tworzenia zwapnień metastatycznych, tj. depozycji złożeń mineralnych w tkankach miękkich poza szkieletem, z najważniejszymi z punktu widzenia klinicznego zwapnieniami w obrębie struktur układu sercowo-naczyniowego. W świetle szeregu publika-

cji to właśnie fosforany, oraz iloczyn stężeń wapnia i fosforanów (indeks wapniowo-fosforanowy) decydują o powstawaniu zwapnień metastatycznych [5,52]. Opisane zaburzenia łącznie z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością nerek hipokalcemią i niedoborem aktywnej postaci witaminy D są odpowiedzialne za rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc. Ryzyko powstawania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym występuje szczególnie u pacjentów dializowanych z hiperfosfatemią [4,42,52,61] oraz podwyższonym iloczynem stężeń wapnia i fosforu (Ca x P), co bezpośrednio przekłada się na zwiększoną śmiertelność tych chorych [9,29,69].

Block i wsp. [4] analizowali zależność zachodzącą pomiędzy ryzykiem zgonu pacjentów dializowanych a stężeniem fosforanów oraz wielkością wskaźnika wapniowo-fosforanowego w surowicy krwi. Przyjmując względne ryzyko zgonu w grupie pacjentów ze stężeniem fosforanów w zakresie 1,1-5,5 mg/dl za 1 autorzy stwierdzili, że rośnie ono do 1,18 przy fosfatemii pomiędzy 6,6 i 7,8 mg/dl oraz do 1,39 przy stężeniu fosforanów od 7,9 do 16,9 mg/dl. Analogicznie, przyjmując jako punkt odniesienia ryzyko zgonu wynoszące 1 przy wartościach indeksu wapniowo-fosforanowego w zakresie 43-52 mg²/dl² stwierdzono, że rośnie ono do 1,13 przy wskaźniku pomiędzy 61-72 oraz do 1,34 w zakresie od 73 do 132 mg²/dl². Za najważniejsze uzasadnienie tak bezpośredniej zależności pomiędzy odnotowaną śmiertelnością wśród pacjentów dializowanych a stężeniem fosforanów i wartością wskaźnika Ca x P przyjąć należy właśnie znacznie zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wtórnych do zwapnień metastatycznych. W aspekcie wymienionych powikłań staje się oczywiste, że szybka i możliwie jak najbardziej skuteczna korekta zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej jest jednym z podstawowych celów współczesnej nefrologii.

Celem postępowania leczniczego powinno być: zmniejszenie hiperfosfatemii, przywrócenie prawidłowej syntezy witaminy D₃ oraz normalizacja poziomu wapnia. Zalecenia terapeutyczne, do których dążymy w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów dializowanych sprowadzają się do utrzymywania najistotniejszych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w następujących zakresach [41]:

1. Poziom fosforu w surowicy 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,8 mmol/l).
2. Poziom wapnia skorygowanego względem albumin 8,4-9,6 mg/dl (2,1-2,4 mmol/l).
3. Iloczyn wapnia i fosforu (Ca x P) powinien utrzymywać się poniżej 55 mg²/dl² (4,44 mmol²/l²).
4. Poziom PTH 150-300 pg/ml (16,5-33,0 pmol/l).

Young i wsp. [70] w grupie ponad 17 000 chorych dializowanych wykazali, że zalecane przez K DOQI wartości osiąga niezadawalający odsetek pacjentów. I tak w zakresie P – 40,8%, Ca – 50,5%, Ca x P – 56,5% i PTH – 22,2% chorych.

Leczenie hiperfosfatemii

W kompleksowym leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek a zwłaszcza chorych dializowanych stosuje się obecnie następujące metody.

1. Ograniczenie podaży fosforu w diecie [62]. Należy przy tym wspomnieć, że u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, przy przeciętnej diecie, ilość spożywanego i wchłanianego fosforu znacznie przekracza ilości usuwane z moczem resztkowym oraz drogą dializy, w związku z tym większość pacjentów znajduje się w stanie „dodatniego” bilansu fosforanowego. Uzyskanie wyrównanego bilansu fosforanowego przez modyfikację diety jest praktycznie nieosiągalne, a w niektórych przypadkach może prowadzić do niedożywienia białkowego pacjentów.

2. Podstawowym działaniem podejmowanym w leczeniu osteodystrofii nerkowo-pochodnej jest próba ograniczenia ilości fosforu wchłanianego w ciągu doby, dostarczającego z pokarmami. Istotną rolę w tym względzie odgrywają związki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym. Należą do nich:

- związki glinu stosowane w ograniczonym zakresie ze względu na swoją udokumentowaną toksyczność [2,27,47].

- związki wapnia (węglan wapnia, octan wapnia), które są podstawowymi lekami stosowanymi w zwalczaniu hiperfosfatemii. Mogą one jednak stać się przyczyną hiperkalcemii nawet u 1/3 leczonych [20,54] oraz postępującego zwapnienia naczyń [28,29].

- związki magnezu czy żelaza, które nie znalazły powszechnego zastosowania w codziennej praktyce klinicznej [16,31].

- chlorowodorek sewelameru; należy do związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, które nie zawierają toksycznych metali. Niezależnie od zmniejszenia wchłaniania fosforanów ma on też korzystny efekt uboczny. Będąc żywicą jonowymienną łączy się z kwasami żółciowymi powodując obniżenie frakcji LDL cholesterolu w surowicy [66].

- węglan lantanu, nowy lek wiążący fosforany dostępny w praktyce klinicznej od 4 lat zostanie bardziej szczegółowo omówiony w dalszej części artykułu.

3. Kalcymimetyki jest to nowatorska grupa leków, dzięki której otwierają się nowe możliwości leczenia pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Powodują one zwiększoną odpowiedź błonowego receptora wapniowego przytarczyc na fizjologiczne stężenie wapnia w przestrzeni pozakomórkowej [11,17,68]. W trakcie leczenia pacjentów tymi preparatami odnotowano: spadek stężenia PTH w surowicy, zmniejszenie stężenia wapnia i fosforu w osoczu i co za tym idzie obniżenie iloczynu Ca x P.

4. Inhibitory kotransportera sodowo-fosforanowego. Rozpoczęły się badania nad poszukiwaniem inhibitorów kotransportera Na/Pi [56], aby w ten sposób wpłynąć na regulację gospodarki fosforanowej. Związkiem niespecyficznym hamującym kotransporter jest pochodna kwasu nikotynowego – Niceritrol. Dotychczas przeprowadzono tyl-

ko jedno badanie, w którym obserwowano 65 pacjentów hemodializowanych z podwyższonymi poziomami fosforanów we krwi, czas obserwacji wyniósł 12 tygodni. Stwierdzono obniżenie stężenia fosforu z 6,9 do 5,4 mg/dl z jednoczesnym obniżeniem frakcji LDL cholesterolu.

5. Witamina D₃ – wprowadzenie do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc aktywnych metabolitów witaminy D₃ [50,64], poprawiło efektywność terapii tych zaburzeń, spowodowało ono jednak nasilenie wchłaniania fosforu i wapnia w jelitach oraz jego mobilizację z kości, co zwiększa niepożądaną hiperfosfatemię i hiperkalcemię.

6. Leczenie nerkozastępcze uznawane jest za podstawowy sposób eliminacji fosforanów z ustroju u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek zwłaszcza tych, którzy nie przestrzegają zalecanej farmakoterapii. U chorych poddanych zabiegowi hemodializy w ciągu jednego standardowego, czterogodzinnego zabiegu udaje się usunąć średnio od 800-1000 mg fosforu. Dzienna podaż fosforu z pokarmem wynosi około 1000 mg (900-1200), z czego 40-80% ulega resorpcji w przewodzie pokarmowym (600-700 mg), łatwo obliczyć, że z 4550 mg fosforu przyjętego w ciągu tygodnia hemodializa usunie tylko 2400-3000 mg, pozostałe 1500-1900 mg stanowi tygodniową retencję fosforanów [66,67]. Sytuację mogłyby poprawić codzienne albo conočne dializy [55], ale na ogół jest to nieakceptowane tak ekonomicznie jak i przez samych pacjentów. Również za pomocą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej nie udaje się osiągnąć wyrównanego bilansu fosforanowego [62].

Jak trudne jest uzyskanie zalecanych stężeń fosforu nieorganicznego i iloczynu Ca x P u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, świadczy badanie DOPPS, w którym dowiedziano że nawet do 50% chorych ma przekroczone zalecane wartości [41].

Szczegółowe omówienie powyższych metod leczenia nie jest tematem niniejszego artykułu, dlatego zostały one tylko pokrótce zasygnalizowane, niestety nie są to metody doskonale i nawet zastosowanie wszystkich wymienionych sposobów łącznie, często nie wystarcza do normalizacji zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dlatego nietrudno zrozumieć fakt ciągłego poszukiwania nowych preparatów, które ułatwiłyby leczenie tych zaburzeń. Poszukuje się więc nowych związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, skutecznych i najlepiej pozbawionych objawów ubocznych podczas długotrwałego stosowania. Lekiem, który może wzbogacić nasze możliwości terapeutyczne jest dostępny obecnie również w Polsce węglan lantanu.

Węglan lantanu (Fosrenol®)

Lantan (Lanthanum) jest to pierwiastek chemiczny należący do 3-ciej grupy skandowców w układzie okresowym pierwiastków. W przyrodzie lantan występuje rzadko, głównie w piasku monacytowym. Jest miękkim, srebrzystobiałym metalem w

związkach chemicznych przyjmuje trzeci stopień utlenienia. Został zidentyfikowany w 1839 roku przez K.G. Mosandera. Związki lantanu mają dużą zdolność wiązania fosforanów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, jest ona porównywalna z siłą wiązania fosforu przez związki glinu [1,46].

Przewaga nad związkami wapnia jest najsilniej wyrażona w niskim pH. Znalazło to potwierdzenie w badaniach *in vivo*, w których zastosowanie węglanu lantanu redukowało ilość wchłanianych fosforanów o ponad 50% i prowadziło do bardzo znacznego spadku wydalania fosforanów z moczem. Okazało się również, że testowany preparat jest bezpieczny.

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano, że nawet tak wysokie dawki węglanu lantanu jak 2000 mg/kg, nie wywoływały istotnego efektu toksycznego, wykazując jednocześnie silny efekt wiążący fosforany w przewodzie pokarmowym [6-8,32,33].

W badaniach klinicznych I, II, i III fazy przeprowadzonych u ludzi wykazano, że węglan lantanu jest preparatem skutecznie zwalczającym hiperfosfatemię, bezpiecznym i dobrze tolerowanym.

W badaniach u zdrowych ochotników wykazano, że węglan lantanu bardzo słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. Z pojedynczej dawki 1000 mg elementarnego lantanu (4 tabl. po 250 mg) ulega wchłonięciu 0,00127% (0,0015-0,0024%) a z moczem eliminacji ulega tylko 0,000031 ± 0,000034% podanej dawki doustnej. Farmakokinetyka podanej dawki jest podobna u zdrowych osób i pacjentów dializowanych [46,59].

W 2003 roku w *American Journal of Kidney Diseases* ukazała się praca podsumowująca wyniki, randomizowanego, podwójnie ślepego badania oceniającego efektywność i tolerancję węglanu lantanu [40]. Do badania włączono 93 chorych hemodializowanych, z których 49 otrzymywało badany lek a 44 placebo. Wyniki tego badania szczegółowo przedstawiono w poprzedniej pracy [67]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że po zakończeniu badania w grupie placebo wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz stężenia PTH były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą leczoną węglanem lantanu [40].

W przeprowadzonym przez Hutchisona i wsp. [37] w Wielkiej Brytanii otwartym badaniu, którego celem był dobór dawki ocenianego leku brali udział pacjenci hemodializowani jak i dializowani otrzewnowo z hiperfosfatemią przekraczającą poziom 1,8 mmol/l. Po okresie 2 tygodniowego *wash-out*, w którym pacjenci nie przyjmowali żadnych preparatów wiążących fosforany, następował wyraźny wzrost poziomu fosforanów (do wartości 2,26 mmol/l) następnie badani otrzymywali węglan lantanu w dawce początkowej 375 mg, z możliwością zwiększenia dawki, tak aby uzyskać spadek stężenia fosforanów i ostateczne jego utrzymanie w granicach 1,3-1,8 mmol/l. W czasie miesięcznej obserwacji pacjentów przyjmujących węglan lantanu stwierdzono znamienne spadek poziomu fosforanów w surowicy oraz wzrost odsetka pacjentów z poziomem fosforanów poniżej 1,8 mmol/l z 7% do 70%. Efekt leczenia był zdumiewająco

dobry a 50 spośród 59 chorych, którzy ukończyli fazę *wash-out* zakończyło badanie.

W 2003 r. w Suplemencie *Kidney International* opublikowano wyniki randomizowanego badania z zastosowaniem węglanu lantanu, w którym oceniano wpływ tego preparatu na gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz osteodystrofię nerkową w porównaniu z węglanem wapnia [18]. Do przeprowadzenia tego badania przyczynił się również zespół z Kliniki Nefrologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W wyżej wspomnianym badaniu porównywano obrazy bioptatów tkanki kostnej. Znaczenie badania było podwójnie ważne, gdyż z jednej strony dostarczyło danych epidemiologicznych na temat występowania poszczególnych rodzajów osteodystrofii wśród populacji pacjentów dializowanych u których biopsja kości jako badanie inwazyjne wykonywana jest stosunkowo rzadko, z drugiej strony uzyskano ciekawe wyniki wpływu węglanu lantanu na metabolizm kostny.

Badanie rozpoczęło łącznie 98 pacjentów (po 49 chorych zostało zrandomizowanych do każdej z badanych grup), zakończyło natomiast 68 (po 34 w grupie węglanu lantanu i węglanu wapnia). Po okresie odstawienia dotychczas stosowanego leku wiążącego fosforany i podwójnym wyznaczeniu tetracyklinami dokonywano wyjściowej biopsji kości (talerza biodrowego), a następnie dokonywano randomizacji do jednej z grup terapeutycznych.

Porównanie dwóch grup pacjentów, zażywających węglan lantanu w dawce nie przekraczającej 3750 mg/d oraz węglan wapnia maksymalnie do 9000 mg/d, wypadło na korzyść pierwszej grupy. Węglan lantanu był dobrze tolerowany a stężenie fosforanów w surowicy było dobrze kontrolowane w obu grupach. W grupie leczonej węglanem lantanu rzadziej obserwowano hiperkalcemię (6 vs. 49%). Podwójną biopsję kości do oceny histo-morfologicznej uzyskano u 33 chorych otrzymujących węglan lantanu i 30 węglan wapnia. Wśród pacjentów zażywających węglan lantanu po upływie roku stwierdzono znamienne spadek liczby biopsji, w której stwierdzano osteodystrofię z wysokim obrotem kostnym (z 15% do 9%) jak również dwukrotny spadek przypadków adynamicznej choroby kości (z 18% do 9%). Odsetek pacjentów z prawidłowym obrazem kości uległ zwiększeniu z 6% do 15%. W czasie trwania badania nie obserwowano też kumulacji lantanu w kościach. W grupie pacjentów zażywających węglan wapnia zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków wtórnej nadczynności przytarczyc i adynamicznej postaci osteodystrofii.

Prowadzono również badania na dużej grupie pacjentów w Stanach Zjednoczonych porównujące skuteczność węglanu lantanu i innych związków wiążących fosforany (związki wapnia lub sewelameru) w przewodzie pokarmowym. Pierwsze wyniki prezentowano w postaci doniesień zjazdowych [22,23,25]. Ci sami autorzy w *Current Medical Research and Opinions* w 2005 r. przedstawili jednoroczną obserwację [24] a w *Clinical Nephrology* w 2006 roku [21] opublikowali wyniki ponad 2 letnich badań nad bezpieczeństwem stosowania węglanu lantanu w porównaniu ze standardową terapią u 1359 chorych. Po trwającej 3 tyg. fazie

wash-out chorych randomizowano 1:1 do grupy Fosrenolu (682 chorych) i standardowo stosowanej terapii (677 chorych). Po 6 tygodniowej fazie doboru dawki, chorzy byli prowadzeni przez okres 2 lat na leczeniu podtrzymującym. Wykazano, że Fosrenol był dobrze tolerowany i dawał mniej epizodów hiperkalcemii w porównaniu z leczeniem standardowym (4,3 vs. 8,4%). Nie obserwowano również zmian w zakresie kontrolowanych badań hematologicznych biochemicznych i enzymach wątrobowych. Wykazano również lepszą kontrolę PTH w grupie leczonej węglanem lantanu [12,21].

Na zjeździe *American Society of Nephrology* w 2004 roku [49] a następnie podczas 3rd *Word Congress of Nephrology* w Singapurze w 2005 roku [51] prezentowano dane dotyczące wstępnej analizy biopsji kości (wyjściowo i po roku; biopsje wykonywano także po dwóch latach, a w opisywanym programie uczestniczyły także Kliniki Nefrologii z Krakowa i Wrocławia). Wstępne analizy, obejmujące 100 pacjentów otrzymujących lantan i 97 leczonych konwencjonalnie nie wykazały niepożądanych efektów lantanu na metabolizm kości, w tym szczególnie na powstawania zmian o typie osteomalacji [51]. Godnym podkreślenia jest fakt, że *Malluche* i wsp. wykazali także, że po czterech i pięciu latach ekspozycji na węglan lantanu w biopsjach kości nie stwierdza się cech osteomalacji [48]. W grupie leczonej węglanem lantanu obserwowano wyższe wartości PHT, osteokalcyny i frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej co sugeruje poprawę obrotu kostnego pod wpływem Fosrenolu [48].

Pratt [60] na Kongresie ASN przedstawił wyniki ponad pięcioletniej obserwacji nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania węglanu lantanu w grupie pacjentów z USA i Europy. W grupie 40 chorych z Europy stosowano leczenie przez 66 miesięcy. Wyjściowe stężenie P wynosiło $8,1 \pm 2,7$ mg/dl i $Ca \times P$ $74,2 \pm 15$ mg²/dl². Po 6 miesiącach obniżyło się i utrzymywało się przez 5 lat odpowiednio $5,5 \pm 1,5$ mg/dl i $53,2 \pm 15,0$ mg²/dl². W grupie 47 chorych z USA otrzymujących leczenie przez 57 miesięcy wartości P z $7,6 \pm 1,5$ mg/dl i $Ca \times P$ z $67,4 \pm 12,4$ mg²/dl² obniżyły się i były stabilne w 4 roku wynosząc odpowiednio $5,7 \pm 2,0$ mg/dl i $51,3 \pm 15,7$ mg²/dl². Zdarzenia niepożądane (AE), typowe dla choroby dializowanych obserwowano z podobną częstością 77% i 78% ale ich rozkład się różnił. W grupie z USA dominowały hipotonia (19%), ból (17%), nudności (15%) a z Europy zakażenie (10%), zapalenie oskrzeli (7,5%), biegunki (7,5%), i ból (7,5%). Na podkreślenie zasługuje fakt, że przez okres 5 lat węglan lantanu był dobrze tolerowany i zapewniał adekwatną kontrolę wartości P i $Ca \times P$.

W innych badaniach *Finn* i wsp. w rocznej a następnie 2 letniej obserwacji [23,25] nie wykazali niekorzystnego wpływu leczenia węglanem lantanu na kontrolowane parametry hematologiczne i biochemiczne. Na brak wpływu węglanu lantanu na parametry hematologiczne wskazują również *Hutchinson* i *Pratt* analizując dane z 4 badań klinicznych obejmujących ponad 2000 pacjentów [26,63].

Ciekawych informacji dostarcza 6 miesięczne, otwarte randomizowane badanie

porównujące efekty leczenia węglanem lantanu z węglanem wapnia przedłużone następnie o 3,5 lat opublikowane przez *Hutchinsona* i wsp. w materiałach zjazdowych [36,38] a następnie w 2005 i 2006 roku w *Nephron Clinical Practice* [34,35]. Pierwsza 6 miesięczna część badania składała się z 3 faz: I faza wash-out 1-3 tyg, II faza doboru dawki 5 tygodni i faza III podtrzymującego leczenia 20 tyg. Z 805 chorych, którzy zaliczyli fazę I, do badania zrandomizowano 800 pacjentów (67% do Fosrenolu i 33% do węglanu wapnia). Stężenie fosforanów utrzymywało się na podobnym poziomie w obu grupach natomiast iloczyn $Ca \times P$ pod koniec 17 tyg. fazy podtrzymującej był istotnie niższy w grupie leczonej węglanem lantanu ($p < 0,009$). W okresie 6 miesięcy hiperkalcemię obserwowano u 6% chorych leczonych Fosrenolem i 38% otrzymujących węglan wapnia ($p < 0,001$). Druga część badania składała się również z 3 faz. Do trwającej 6 miesięcy IV fazy włączono 333 chorych kontynuujących Fosrenol i 185, którzy otrzymali Fosrenol w miejsce wcześniej przyjmowanego węglanu wapnia. Do V fazy trwającej 2 lata zakwalifikowana 161 chorych a ukończyło ją 83. Podczas dwuletniego okresu obserwowano zdarzenia niepożądane (AE), które były najprawdopodobniej zależne od leczenia: biegunki (3,7%), ból brzucha (3,1%), nudności (3,1%) i zaparcia (1,9%). Do ostatniej VI fazy trwającej 6 miesięcy włączono 51 chorych a ukończyło ją 40 badanych. Przez cały okres badania Fosrenol był dobrze tolerowany a jego skuteczność utrzymywała się przez cały okres obserwacji [34].

Hutchinson i wsp. przedstawili również dalsze obserwacje wybranej grupy chorych trwające łącznie ponad 6 lat potwierdzając bezpieczeństwo wieloletniego leczenia Fosrenolem [36].

Analizując wszystkie wyniki badań przeprowadzonych z węglanem lantanu można stwierdzić, że obserwowano w toku leczenia dość typowe objawy uboczne. Na pierwszy plan wysuwały się objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego takie jak: wymioty, nudności i biegunka. W jednym z badań nie notowano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy lantanem i leczeniem standardowym w zakresie częstości występowania nudności, wymiotów i biegunek, w innym objawy uboczne związane ze stosowaniem leku pojawiły się u 21% chorych stosujących lantan i tylko u 9,1% osób przyjmujących lek alternatywny, w jeszcze innym liczba objawów ubocznych w grupie lantanu wyniosła 21,4%, podczas gdy w grupie chorych stosujących leczenie konwencjonalne – 47,1% [34,36,38,67]. W badaniu *D'Haese* i wsp. [18] częstość objawów ubocznych w grupie stosującej węglan lantanu była identyczna, jak wśród leczonych węglanem wapnia, przy czym w tej ostatniej statystycznie znamienne częściej obserwowano epizody hiperkalcemii, definiowanej jako stężenie wapnia powyżej 2,65 mmol/l. Na korzyść Fosrenolu, w porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami wiążącymi fosforany wypadło badanie satysfakcji pacjentów i leczących ich lekarzy [53]. Ocenę satysfakcji lekarzy i pacjentów w toku terapii Fosrenolem u chorych w 5 stadium przewlekłej choroby nerek wymagających leczenia

hiperfosfatemii kontynuowano również w badaniu IV fazy. Do trwającego 16 tygodni badania włączono 2763 chorych, z których 1748 ukończyło badanie. Po 12 tygodniach leczenia z 1774 chorych 73% preferowało leczenie Fosrenolem a z grupy lekarzy 83% wybrało ten preparat. Leczenie Fosrenolem kontrolowało stężenie fosforanów mimo istotnej redukcji liczby tabletek w stosunku do poprzedniej standardowej terapii.

Z uwagi na bliskie pokrewieństwo chemiczne lantanu i glinu istnieje obawa, że związki lantanu mogą się z biegiem czasu kumulować w narządach i tkankach wywołując objawy toksyczne. W doświadczeniach na zwierzętach laboratoryjnych nie stwierdzono toksycznego wpływu lantanu na układ krążenia i układ nerwowy nawet przy stosowaniu dawek rzędu 1000-2000 mg/kg/d. Stwierdzono natomiast przy stosowaniu tak dużych dawek możliwość kumulacji związków lantanu w wątrobie, kościach, mózgu i innych narządach. Obserwowano również defekt mineralizacji kości wynikający prawdopodobnie ze znacznego niedoboru fosforanów [43]. W dotychczasowych obserwacjach u chorych leczonych węglanem lantanu nie stwierdzano cech encefalopatii wskazujących na niekorzystne oddziaływanie leku na CSN, a przeprowadzane z ich udziałem testy psychologiczne, oceniające czynności poznawcze mózgu, wypadły lepiej niż u pacjentów leczonych standardowo [3].

Większość doniesień sugeruje, że ryzyko związane z odkładaniem się związków lantanu w narządach jest niewielkie, ponieważ wchłania się on z przewodu pokarmowego w znikomych ilościach rzędu 0,001% podanej dawki (niektórzy autorzy podają nawet mniejsze ilości wchłanianego węglanu lantanu – 0,00003%). Przy dawkach terapeutycznych, jakie dotychczas stosowano, zawierających się w granicach od 375-4800 mg lantanu elementarnego, są to znikome ilości. Po dwuletniej ekspozycji na lantan we wspomnianych dawkach jego stężenie we krwi nie przekraczało 1,1 ng/ml. Po stosowaniu leku w dawce 1000 mg lantanu elementarnego 3 razy dziennie przez 5 dni w moczu „odzyskano” zaledwie 0,000031% dawki podanej doustnie. Lantan wchłonięty z przewodu pokarmowego wydalany jest w 80% z żółcią, dlatego stopień przewlekłej choroby nerek jak i zabieg dializy nie mają wpływu na stężenie lantanu w surowicy [1,7,13,19,30,46].

Damment i wsp. [13,14] poddali analizie wyniki 105 biopsji kości przeprowadzonych po ekspozycji na lantan przy czym w 11 przypadkach czas leczenia przekroczył 4 lata. Wynika z nich, że mediana zawartości lantanu w kościach przed leczeniem wynosiła 0,05 µg/g tkanki kostnej (od 0,006 -0,583), po jednym roku leczenia wzrosła do 1,328 µg/g (0,122-5,513), po dwóch latach – do 1,413 (0,281-4,363), natomiast po 4,5 roku – do 4,246 (1,673-9,792). Z danych tych wynika, że lantan pomimo minimalnego wchłaniania, akumuluje się jednak w tkance kostnej. Okres półtrwania tego metalu w kościach określono na 3,5 roku. Na tej podstawie obliczono, że nawet przy założeniu całkowitego braku eliminacji tego metalu po 15 latach nieprzerwanego leczenia jego zawartość w tkance kostnej osiągnęła by 45

µg/g (a przy założonym powyżej tempie eliminacji – 13 µg/g). Obie te wartości są uważane w oparciu o badania na modelu zwierzęcym za bezpieczne z punktu widzenia metabolizmu kości [67].

Spasovski i wsp. [65] w *Nephrology Dialysis Transplantation* w 2006 roku opublikowali wyniki uzyskane u obserwowanych przez nich chorych uczestniczących w programie wieloośrodkowym. Analizie poddano 20 chorych rozpoczynających dializy z których 10 otrzymało przez rok węglan lantanu w średniej dawce 1250 mg/dobę a następnie przez 2 kolejne lata węglan wapnia. Grupę kontrolną stanowiło 10 chorych leczonych przez 3 lata węglanem wapnia. Biopsje kości wykonywano na początku badania, po roku i kolejnych 2 latach obserwacji celem oceny zawartości lantanu w kości. Oznaczano również stężenie lantanu w osoczu. Po 36 tyg. leczenia uzyskiwano stabilizację stężenia lantanu na poziomie 0,6 ng/ml. Po 6 tygodniach od zakończenia rocznej terapii stężenie lantanu w osoczu obniżało się do 0,17 ± 0,12 ng/ml (p<0,05) a po 2 latach do 0,09 ± 0,03 ng/ml. Stężenie lantanu w osoczu i kości nie korelowało w żadnym okresie z dawkowaniem. Średnie stężenie lantanu w kości u chorych otrzymujących węglan lantanu wzrastało po roku z 0,05 ± 0,03 do 2,3 ± 1,6 µg/g (p<0,05) i nieznacznie obniżało się (1,9 ± 1,6 µg/g) pod koniec okresu obserwacji (p<0,05).

Do chwili obecnej przeprowadzono kilkanaście badań klinicznych II, III i IV fazy w większości wieloośrodkowych i randomizowanych z zastosowaniem węglanu lantanu u kilku tysięcy chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W badaniach tych, w większości przedstawianych w postaci doniesień zjazdowych i publikowanych prac oryginalnych wykazano, że węglan lantanu w porównaniu z innymi lekami wiążącym fosforany, cechował się identyczną skutecznością w zakresie kontroli stężenia fosforanów, przy niższej zazwyczaj liczbie epizodów hiperkalcemii i bardziej znaczącej redukcji wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz PTH [1,13,21,35].

Wyniki wykonanych badań są względnie porównywalne, a najważniejsze wnioski z nich wynikające przedstawiono w obecnej pracy. Potwierdziły one skuteczność i bezpieczeństwo Fosrenolu i na tej podstawie został on wprowadzony do lecznictwa. Pierwszych rejestracji dokonano w 2004 roku w USA i Szwecji. Od roku preparat jest dostępny również w Polsce.

W krajach, w których zarejestrowano węglan lantanu do leczenia hiperfosfatemii, stosuje się jego dawki jednorazowe od 250 mg do 750 mg. Lek podawany jest 3 x dziennie podczas posiłków, tabletki wymagają żucia i nie jest zalecane przekraczanie dawki 3000 mg/d chociaż istnieją dane, że formuacja po 1000 mg [14] i zwiększenie dawki do 4500 g/d elementarnego lantanu są również dobrze tolerowane [45].

Na możliwości terapii Fosrenolem w Polsce wskazują opublikowane ostatnio Zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii [57].

Podsumowanie

Jak wynika z przedstawionych danych współczesne metody leczenia zaburzeń go-

spodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów dializowanych to nadal poważny problem, z którym nie do końca potrafimy sobie poradzić. Dotyczą one nawet 50% pacjentów leczonych nerkozastępczo, pomimo ciągłych poszukiwań nie odkryto na razie w pełni skutecznej terapii.

Niemniej jednak, gdy uświadomimy sobie wagę problemu i wdrożymy właściwe kompleksowe postępowanie odpowiednio wcześniej, możemy znacznie poprawić jakość życia naszych pacjentów, a przede wszystkim zminimalizować ryzyko powikłań kostnych i sercowo-naczyniowych, a co za tym idzie zmniejszyć śmiertelność pacjentów dializowanych.

Wprowadzenie do leczenia węglanu lantanu o udokumentowanej wartości leczniczej poszerza w istotny sposób asortyment preparatów stosowanych w zwalczaniu hiperfosfatemii. Warto na zakończenie podkreślić, że w 2 badaniach poprzedzających rejestrację Fosrenolu, w których oceniano również biopsję kości, uczestniczył współautor artykułu wraz z Zespołem.

Piśmiennictwo

1. **Albaaj F., Hutchinson A.J.:** Lanthanum carbonate (Fosrenol®): a novel agent for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2005, 59, 1091.
2. **Alfrey A.C., Le Genre G.R., Kaehny W.D.:** The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N. Engl. J. Med.* 1976, 294, 184.
3. **Altman P., Fin W.F.:** Lanthanum carbonate has shown no negative effects on cognitive function compared to standard therapy: results from a 2-year study. *Abstr. 37th Ann. Meet. ASN, St. Louis, 2004.*
4. **Amman K., Gross M.-L., London G.M., Ritz E.:** Hyperphosphataemia - a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 2085.
5. **Amann K., Tornring J., Kugel B. et al.:** Hyperphosphataemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003, 63, 1296.
6. **Behets G.J., Dams G., Vercauteren S.R. et al.:** Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2219.
7. **Behets G.J., Verberckmoes S.C., D'Haese P.C., De Broe M.E.:** Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004, 13, 403.
8. **Ben-Dov I.Z., Pappo O., Sklair-Levy M. et al.:** Lanthanum carbonate decreases PTH gene expression with no hepatotoxicity in uremic rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 362.
9. **Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K.:** Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 31, 607.
10. **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.
11. **Brown E.M., Conigrave A., Chattopadhyay N.:** Receptors and signaling for calcium ions. [W:] Bilezikian J.P., Marcus R., Levine M.A. (red.): *The parathyroids.* Raven Press, New York 2001.
12. **Cazzolino M., Brancaccio D.:** Lanthanum carbonate - new data on parathyroid hormone control without liver damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 310.
13. **Damment S.J.P., Gill M., Confer S. et al.:** The bone kinetics of lanthanum in dialysis patients treated with lanthanum carbonate for up to 4.5 years. *Abstr. 37th Ann. Meet. ASN, San Louis, 2004.*
14. **Damment S.J.P., Pennick M., Dennis K. on behalf of the Global Lantahanum Study Group:** A new

1000-mg formulation of lanthanum carbonate effectively reduces urinary phosphorus excretion in healthy volunteers. *Abstr. 38th Ann. Meet. ASN, 8-13 Nov. 2005.*

15. **De Broe M.E., D'Haese P.C.:** Lanthanum Study Group. Improving outcomes in hyperphosphataemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, (Suppl. 1), i14.
16. **Delmez J.A., Kelber J., Norword K.Y. et al.:** Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int.* 1996, 49, 163.
17. **Delmez J.A., Kelber J., Norword K.Y. et al.:** A controlled trial of the early treatment of secondary hyperparathyroidism with calcitriol in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2000, 54, 301.
18. **D'Haese P.C., Spasovski G.B., Sikole A. et al.:** A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int.* 2003, 63, (Suppl. 85), S73.
19. **Drewberry K., Fox J.S., Steward J. et al.:** Lanthanum carbonate: a novel non-calcium containing phosphate binder. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997, 8, A2610.
20. **Emmett M.:** A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int.* 2004, 66, S25.
21. **Finn W.F.:** Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2006, 65, 191.
22. **Finn W.F., Joy M.S.:** Efficacy and safety of long-term treatment with lanthanum carbonate - a novel phosphate binding agent. *Abstr. NKF Clin. Meet. Dallas, 2003.*
23. **Finn W.F., Joy M.S.:** The new phosphate-binding agent lanthanum carbonate: further evidence of long-term (2-year) efficacy and safety. *Abstr. 37th Ann. Meet. ASN, San Louis, 2004.*
24. **Finn W.F., Joy M.S. on behalf of the LAM-308 Study Group:** A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005, 21, 657.
25. **Finn W.F., Joy M.S., Webster I.:** Lanthanum carbonate (Fosrenol) versus standard therapy in hyperphosphatemia: interim findings from a 2-year safety and outcome study. *Abstr. 36th Ann. Meet. ASN, San Diego, 2003.*
26. **Finn W.F., Landignon N. on behalf of the SPD405-307 Lantahanum Study Group:** Lanthanum carbonate versus standard therapy: Effects on hematological and biochemical parameters. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 765A.
27. **Goodman W.G.:** Bone disease and aluminum: pathogenic considerations. *Am. J. Kidney Dis.* 1985, 6, 330.
28. **Goodman W.G.:** Vascular calcification in end-stage renal disease. *J. Nephrol.* 2002, 15, (Suppl. 6), 82.
29. **Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al.:** Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 1478.
30. **Harrison T.S., Scott L.J.:** Lanthanum carbonate. *Drugs* 2004, 64, 985.
31. **Hergesell O., Ritz E.:** Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uremic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 863.
32. **Hutchison A.J.:** Calcitriol, lanthanum carbonate, and other new phosphate binders in the management of renal osteodystrophy. *Perit. Dial. Int.* 1999, 19(Suppl. 2), S408.
33. **Hutchison A.J.:** Improving phosphate-binder therapy as a way forward. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, (Suppl. 1), 19.
34. **Hutchison A.J., Maes B., Vanwalleghem J. et al.:** Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate.

- Nephron Clin. Pract. 2005, 100, 8.
35. **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.
 36. **Hutchison A.J., Pratt R. on behalf of the Lanthanum Study Group:** No adverse effects on haematological parameters during lanthanum carbonate in over 2000 patients. Abstr. WCN, Singapore 26-30 June, 2005.
 37. **Hutchison A.J., Speake M., Al-Baaj F.:** Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 1902.
 38. **Hutchison A.J., Webster I. on behalf of the SPD405-301 Lanthanum Study Group:** Long-term safety, efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: Results from a 3.5-year study. Poster WCN, Singapore 26-30 June, 2005.
 39. **Imanishi Y., Inaba M., Nakatsuka K. et al.:** FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int.* 2004, 65, 1943.
 40. **Joy M.S., Finn W.F. and LAM-302 Study Group:** Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 96.
 41. **Kim J., Pisoni R.L., Danese M.D. et al.:** Achievement of proposed NKF-K/DOQI bone metabolism and disease guidelines: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). Abstr. Congr. ASN 2003.
 42. **Kokot F., Bułanowski M.:** Wpływ zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej na aterogenezę u chorych na przewlekłą chorobę nerek. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004, 112, 1125.
 43. **Lacour B., Lucas A., Auchere D. et al.:** Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int.* 2005, 67, 1062.
 44. **Larsson T., Nisbeth U., Ljunggren O. et al.:** Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003, 64, 2272.
 45. **Laville M., Laudignon N. on behalf of the SPD405-313 Lanthanum Study Group:** Efficacy and tolerability of increased doses of lanthanum carbonate using a new formulation in patients with ESRD. Abstr. WCN Singapore 26-30 June, 2005.
 46. **Locatelli F., D'Amico M., Pontoriero G.:** Lanthanum carbonate Shire. I. *Drugs* 2003, 6, 688.
 47. **Malluche H.H.:** Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, (Suppl. 2), 21.
 48. **Malluche H.H., Faugere M.C., Wang G. et al.:** No evidence of osteomalacia in dialysis patients treated with lanthanum carbonate up to 5 years. Abstr. 37th Ann. Meet. ASN, San Louis, 2004.
 49. **Malluche H.H., Faugere M.C., Wang G., Finn W.F.:** Lanthanum carbonate and bone: no adverse effects observed after 1 year of treatment in a randomized, comparator-controlled trial. Abstr. 37th Ann. Meet. ASN, San Louis, 2004.
 50. **Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Koszewski N.J.:** Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with chronic renal bone disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17(Suppl. 10), 6.
 51. **Malluche H.H., Wilson R. on behalf of the SPD405-307 Lanthanum Study Group:** A 2-year randomized, comparator-controlled trial investigating the effect of lanthanum carbonate on bone. Abstr. WCN Singapore 26-30 June, 2005.
 52. **McCullough P.A., Samon S.:** Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: are we on target with this risk factor? *Kidney Int. Suppl.* 2004, 90, 18.
 53. **Mehrota R., Middicton J.P. on behalf of the SPD405-312 Lanthanum Study Group:** Patients and physician preference and satisfaction with a new formulation of lanthanum carbonate. Abstr. ASN Philadelphia, Nov. 10-13, 2005.
 54. **Meric F., Yap P., Bia M.J.:** Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1990, 16, 459.
 55. **Mucsi I., Hercz G., Uldall R. et al.:** Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int.* 1998, 53, 1399.
 56. **Murer H., Hernando N., Forster I. et al.:** regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu. Rev. Physiol.* 2003, 65, 531.
 57. **Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S. i wsp.:** Zalecenia Zespołu Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Praktyczne wskazówki do realizacji procedur zgodnych z charakterystyką grup jednorodnych (JGP). *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 1.
 58. **Parfitt A.M.:** Soft-tissue calcification in uremia. *Arch. Intern. Med.* 1969, 124, 544.
 59. **Pennick M., Dennis K., Damment S.J.:** Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate. *J. Clin. Pharmacol.* 2006, 46, 738.
 60. **Pratt R.:** Evidence for the long-term safety and tolerability of lanthanum carbonate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 765A.
 61. **Qunibi W.Y.:** Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int. Suppl.* 2004, 90, 8.
 62. **Sheikh M.S., Maguire J.A., Emmett M. et al.:** Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro and in vivo study. *J. Clin. Invest.* 1989, 83, 66.
 63. **Siarni G.A., Wilson R., Finn W.F. on behalf of the SPD405-307 Lanthanum Study Group:** No evidence for hepatotoxicity after 2 years of lanthanum carbonate therapy. Abstr. 38th Ann. Meet. ASN, Philadelphia, Nov. 8-13, 2005.
 64. **Somerville P.J., Kaye M.:** Resistance to parathyroid hormone in renal failure: Role of vitamin D metabolites. *Kidney Int.* 1978, 14, 245.
 65. **Spasovski G.B., Sikole A., Gelev S. et al.:** Evaluation of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 2217.
 66. **Stompór T., Sułowicz W.:** Węglan lantanu: nowy lek wiążący fosforany w przewodzie pokarmowym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2005, 9, 97.
 67. **Sułowicz W., Stompór T.:** Rola związków zawierających sole metali w zapobieganiu i leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z niewydolnością nerek. [W:] Praktyczny przewodnik rozpoznawania i leczenia zaburzeń wapniowo-fosforanowych u pacjentów z niewydolnością nerek. (Rutkowski B., Czekalski S. Red.) Wyd. Lotos Poligrafia, Gdańsk-Poznań 2005, 104.
 68. **Sułowicz W.:** Postępy w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc. Rola kalcymimetyków. *Przegl. Lek.* 2006, 63, 3.
 69. **Voormolen N., Noordzij M., Grootendorst D.C. et al.:** High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2909.
 70. **Young E.W., Albert J.M., Sataythum S. et al.:** Predictors and consequences of altered metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006, 67, 1179.