

Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin

S. SULKOVÁ, F. ŠVÁRA, M. FOŘTOVÁ, M. VÁLEK

Interní oddělení Strahov, 1. LF UK a VFN Praha

SOUHRN

Sulková S., Švára F., Fořtová M., Válek M.: **Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin.**

U pacientů s chronickým selháním ledvin dochází k poruše metabolismu kalcia a fosforu. Pokles glomerulární filtrace vede k hyperfosfatémii, jejímž důsledkem je zvýšení fosfokalciového součinu, vznik extraoseálních kalcifikací a polymorbidita pacientů s chronickým selháním ledvin. Současná léčba hyperfosfatémie spočívá zejména v dietoterapii a v podávání vázačů fosfátů. Po řadu let byl jako fosfátový vázač podáván aluminium hydroxid, který se však v současnosti téměř nepoužívá pro řadu komplikací (osteomalacie, encefalopatie, neuropatie, anémie). Mezi vázače fosfátů patří rovněž soli kalcia. Kalcium karbonát se používá v Evropě a v Japonsku, kalcium acetát v USA. Nevýhodou kalciových solí je zvýšené riziko vysokého fosfokalciového součinu a extraoseálních kalcifikací. Perspektivním vázačem fosfátů je sevelamer – přípravek na bázi pryskyřice. Další dva vázače fosfátů, lanthan a cholestimid, byly zatím použity pouze v klinických studiích. Velice perspektivním lékem se jeví zcela odlišný přípravek: kalcimimetikum AMG 073, který snižuje sekreci parathormonu a fosfokalciový součin.

Klíčová slova: chronické selhání ledvin – fosfor – hyperfosfatémie.

SUMMARY

Sulková S., Švára F., Fořtová M., Válek M.: **Current approach to hyperphosphataemia in patients with end stage renal disease.**

Patients with end stage renal disease (ESRD) frequently suffer from an imbalance of phosphorus and calcium and are frequently diagnosed with hyperphosphataemia, caused by inadequate excretion of blood phosphorus by the kidney. Progressive decrease in glomerular filtration rate (GFR) leads to a progressive increase in blood phosphorus level. Hyperphosphataemia and current interventions are suggested to be the basis for multiple comorbidities in ESRD patients on chronic haemodialysis. Increased blood phosphorus levels lead to an increase in calcium-phosphorus ion product and consequent soft tissue calcifications. The current treatment of hyperphosphataemia is based on control of diet and the binding of ingested phosphates from food, especially from dietary proteins. Until recently, aluminum hydroxide and calcium salts have been used to bind ingested phosphates and thereby minimise phosphate absorption. Unfortunately, these treatments have serious side effects. Aluminum hydroxide causes bone, brain, muscle and bone marrow toxicity, resulting in osteomalacia, encephalopathy, neuropathy and microcytic anaemia, and is currently only indicated as a short-term intervention. Calcium acetate and calcium carbonate are the most commonly used calcium salts in the treatment of hyperphosphataemia. Calcium carbonate is most commonly used in Europe and Japan; whereas, calcium acetate is most commonly used in the United States. However, calcium salts might contribute to the increase in calcium-phosphorus ion product. Recently, sevelamer, a resin based phosphate binder, has been marketed in the US and Europe. Other two phosphate binders, lanthanum and colestimide, have been used in clinical trials only. The most promising, and a very different drug seems to be the calcimimetic AMG 073 due to its ability to decrease the parathyroid hormone secretion and calcium-phosphorus ion product.

Keywords: end stage renal disease – phosphorus – hyperphosphataemia.

Osteologický bulletin 2003;8(2):47–51

Adresa: doc. MUDr. S. Sulková, Všeobecná fakultní nemocnice, interní odd. Strahov, Šermířská 5, 169 00 Praha 6

Došlo do redakce: 1. 7. 2003

Úvod

Chronické selhání ledvin je stavem s pozitivní bilancí fosforu. Renální eliminace fosforu chybí, avšak přívod do organismu, vstřebávání v zažívacím traktu a metabolická produkce jsou prakticky shodné jako při normální funkci ledvin. Navíc k rozkolísání bilance fosforu v organismu a následně k hyperfosfatémii mohou přispět i některé přidružené patologické stavy (osteoresorpce při hyperparatyreóze; metabolická acidóza; katabolismus) či terapeutické postupy (zejména léčba aktivním vitaminem D) (*tabulka 2*). Současně je známo, že dobrý nutriční stav dialyzovaných pacientů je dosažitelný jen při příjmu bílkovin nejméně 1 g/kg tělesné hmotnosti, což znamená přívod fosforu podstatně vyšší, než je eliminační kapacita běžné hemodialýzy či peritoneální dialýzy.

Tradičně je retence fosforu při selhání ledvin spojována s poruchou kostního metabolismu. Je však stále víc zřejmé, že „toxická“ fosforu není omezena jen na patogenetické mechanismy rozvoje renální osteopatie, ale je multiorganová [1]. V kontextu vysoké kardiovaskulární mortality dialyzovaných pacientů se jeví jako riziková zejména souvislost hyperfosfatémie s poškozením cév a myokardu [2].

Koncentrace fosforu v séru je při selhání ledvin zvýšená. Nez-

řídka vídáme i hodnoty vyšší než 3 mmol/l. Donedávna nebyly stanoveny žádné přípustné limity, resp. byly určovány empiricky. Obvyklá denní praxe tolerovala hladiny kolem 2 mmol/l. Ukázalo se však, že i takto zvýšená koncentrace zvyšuje riziko úmrtí (na kardiovaskulární komplikace) a negativní prognostický význam hyperfosfatémie upozornil na potřebu zpřísnit kritéria pro „doporučenou“ predialyzační koncentraci fosforu v séru [3].

Cílem sdělení je podat přehled současných znalostí o důsledcích hyperfosfatémie při selhání ledvin a o možnostech úpravy hladin fosfátů v séru.

Fosfor jako uremický toxin

Negativní důsledky hyperfosfatémie při selhání ledvin jsou uvedeny v *tabulce 1*. Lze je schematicky rozdělit do tří skupin [4]: sekundární hyperparatyreóza, extraoseální kalcifikace a kalcifylaxe a poškození kardiovaskulárního systému.

Role hyperfosfatémie v patogeneze sekundární hyperparatyreózy

Role hyperfosfatémie v patogeneze sekundární hyperparatyreózy je multifaktoriální. Podle tradiční, avšak dnes již opuštěné „trade-off“ hypotézy Brickera a Slatopolského klesá při hyperfos-

fatémii přímým fyzikálně-chemickým mechanismem koncentrace kalcia v séru a následně stoupá sekrece PTH [5]. Fosfaturický efekt parathormonu koncentraci fosforu v séru snižuje, ovšem za cenu stimulační činnosti příštítných tělísek.

Tato teorie je dnes považována za příliš zjednodušenou. Fosfor stimuluje činnost příštítných tělísek více mechanismy, přímými i nepřímými [6]. Inhibicí aktivity 1-alfa-hydroxylázy snižuje produkci kalcitriolu. Deficit tohoto aktivního vitamínu D vede k hypokalcémii, jejímž důsledkem je hyperparathyreóza. Dále je prokázáno, že hyperfosfatémie sama o sobě stimuluje produkci PTH tím, že zvyšuje stabilitu mRNA pro parathormon (neboli na posttranslační úrovni) a zároveň zvyšuje i proliferativní potenciál buněk příštítných tělísek.

Dalším negativním důsledkem hyperfosfatémie v kontextu poruchy kostního metabolismu je inhibice aktivity 1-alfa-hydroxylázy v ledvinách, tj. enzymu, přeměňujícího vitamín D na vlastní aktivní látku (kalcitriol). Deficit kalcitriolu při renálním selhání je tedy minimálně dvojnásobně: chybí funkční renální parenchym a navíc je při hyperfosfatémii v reziduálních nefronech inhibována hydroxyláza [7]. Tím je stimulována sekrece parathormonu, který následně naopak aktivitu hydroxylázy stimuluje.

Je třeba též vědět, že hyperfosfatémie znamená „rezistenci“ na kalcitriol. Pokud není hyperfosfatémie korigována, kalcitriol není v supresi PTH účinný. Mechanismus této rezistence není jasný, jsou uváděna tři možná vysvětlení: přímý vliv PTH na proliferaci buněk příštítných tělísek a tudíž na jejich velikost, interference fos-

foru s vazbou vitamínu D na receptor (VDR) či interference fosforu s receptorem pro Ca (calcium-sensing receptor, CaR) [4]. Kontrola fosfatémie je tedy jedním ze základních předpokladů úspěchu konzervativní terapie hyperparathyreózy aktivním vitamínem D.

Extraoseální kalcifikace a kalcifylaxe

Extraoseální kalcifikace představují u pacientů se selháním ledvin v současné době velký problém. Jejich výskyt se udává u přibližně jedné čtvrtiny pacientů vstupujících do dialyzačního programu, po 9 letech dialýzy je již postiženo 80 % pacientů [8]. Vyslovené špatnou prognózu má forma kalcifikací, označovaná jako kalcifylaxe [9].

Hyperfosfatémie představuje jeden z rozhodujících vyvolávajících momentů, zejména, je-li spojena s hyperkalcémií (tzn. je vysoký tzv. fosfokalciový součin). Taková situace nastane například při nevhodně volené terapii aktivním vitamínem D, zejména při souběžném podávání kalciových preparátů. Jinou situací je akcentovaná hyperparathyreóza, kdy je osteoresorpce uvolňována z kostí vápník i fosfor. Predispozicí je však i nízký kostní obrát (adynamická kostní nemoc, například při nadměrné supresi příštítných tělísek), kdy kalcium a fosfor nemohou být „zabudovány“ do kostního minerálu.

Mechanismus, kterým vysoká koncentrace fosforu v séru způsobuje kalcifikace u dialyzovaných pacientů, není přesně znám. Nejedná se však jen o pasivní precipitaci, avšak o aktivní děj (hyperfosfatémie vede k „up-regulaci“ exprese osteopontinu a dalších proteinů „kostní matrix“ v hladké svalovině cév) [10].

Výsledná situace, tj. daná koncentrace fosforu v séru a její důsledky, je tedy odvislá nejen od selhání ledvin jako takového (= retence fosforu v organismu), ale souvisí i se způsobem, jakým fosfatémií resp. poruchu fosfokalciového metabolismu korigujeme [11].

Hyperfosfatémie a kardiovaskulární postižení

Kalcifikace myokardu má různé projevy, k nimž patří ischemie, srdeční selhání, chlopní vady či arytmie. Pochopitelně tyto manifestace nevznikají jen v důsledku poruchy fosfokalciového metabolismu, ale jsou výsledkem celé řady dalších faktorů, ať již spojených se selháním ledvin, či patřících do obvyklých rizikových momentů. Ateroskleróza je u dialyzovaných pacientů urychlena a cévy jsou kromě toho i zvýšeně rigidní, resp. méně pružné („stiffening“). S vysokou rigiditou cév jsou spojovány věk, trvání chronické dialyzační léčby, koncentrace fibrinogenu v séru a předepsaná dávka kalcium karbonátu [12].

Hyperfosfatémie ve vztahu ke kardiovaskulárnímu postižení při selhání ledvin je v současné době předmětem intenzivních diskuzí [3]. Je zřejmé, že přispívá ke kalcifikacím cév, a to jak sama o sobě, tak i v důsledku postupů používaných v jejím ovlivňování (léčba kalciovými vazači fosfátů). Přinejmenším část této „kardiotoxicity“ však může být důsledkem hyperparathyreózy.

Hyperfosfatémie podle nedávných studií indukuje proliferaci a diferenciaci endoteliálních cévních buněk v buňky podobné osteoklastům, které pak mají aktivní roli v cévních kalcifikacích. Tyto nálezy dokládají přímou účast hyperfosfatémie na cévní patologii dialyzovaných pacientů [13].

Přímé spojení hyperfosfatémie s postižením kardiovaskulárního aparátu může být ještě další: byla popsána souvislost s hypertenzí, hyperkinetickou cirkulací a zvýšenou srdeční prací [14].

Doporučená koncentrace fosforu a možnosti jejího dosažení

Na základě pozorování, že hyperfosfatémie je negativním prognostickým faktorem a vzhledem k multifaktoriální toxicitě fosforu je v současné době doporučováno udržovat koncentraci fosforu před dialýzou nižší než 5,5 mg%, tj. nižší než 1,78 mmol/l (převodní koeficient z mg% na mmol/l je 0,3228) [3,15].

Tabulka 1
Toxicita fosforu při selhání ledvin

- snížení aktivity 1-alfa-hydroxylázy (nepřímá stimulace sekrece PTH)
- přímá stimulace sekrece PTH
- přímá stimulace proliferace buněk PT tělísek (hyperplasie tělísek)
- extraoseální kalcifikace
- kalcifylaxe
- rezistence na vitamín D
- kardiovaskulární toxicita (hemodynamické změny; hypertrofie LK aj.)

Tabulka 2
Faktory ovlivňující koncentraci fosforu v krvi při selhání ledvin

- příjem v potravě
- vazače fosfátů v zažívacím traktu
- léčba vitamínem D
- účinnost dialýzy
- anabolismus/katabolismus
- kostní resorpce (stupeň hyperparathyreózy; lokální faktory)
- ostatní

Tabulka 3
Selhání kontroly fosfatémie při selhání ledvin

- nedodržování diety s omezením fosforu
- různá (a neoptimální) účinnost vazačů (typ preparátů, doba podání)
- neužívání vazačů fosfátů v GIT
- nedostatečná dialýza
- akcentovaná kostní resorpce při pokročilé hyperparathyreóze

Vstřebávání fosforu v gastrointestinálním traktu je pravděpodobně shodné u dialyzovaných pacientů jako u osob s normální funkcí ledvin, tj. přibližně 60–80%. Toto vstřebažené množství je vyšší, než množství, které lze odstranit běžnou hemodialýzou či peritoneální dialýzou (viz dále). V zásadě lze tedy koncentraci fosforu v séru ovlivnit čtyřmi způsoby:

- snížením příjmu fosforu (dietoterapií),
- snížením vstřebávání fosforu v zažívacím traktu (podáváním vazačů fosforu v gastrointestinálním traktu),
- zvýšením účinnosti eliminačních metod,
- léčbou případné hyperparathyreózy (je-li hyperfosfatémie důsledkem vystupňované osteoresorpcce při hyperparathyreóze).

Dietoterapie

Obvyklý přívod fosforu v dietě v evropských podmínkách se pohybuje v širokém rozmezí 800–2 000 mg/den (26–64 mmol) a úzce souvisí s příjmem bílkovin: přívod 1 gramu bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti znamená přívod 900–1 200 mg fosforu [16].

Dieta s nízkým obsahem fosforu tedy znamená dietu s omezením bílkovin, zejména s omezením mléčných výrobků, sýrů a ryb. Pro ilustraci: obsah fosforu v mg ve 100 g masa je průměrně 200–250, zatímco v sýrech 600–800.

Takováto výživa má však přinejmenším dvě úskalí: vznik malnutrice a časté nedodržování předepsaných dietních doporučení (noncompliance). Samotná dietoterapie nemůže zajistit vyrovnanou (neutrální) bilanci fosforu [15].

Eliminace fosforu při dialýze

Fosfor je z velké části lokalizován intracelulárně. Proto jeho odstraňování během dialýzy není možné posuzovat obvyklým indexem Kt/V, založeným na sledování kinetiky močoviny během dialýzy (močovina na rozdíl od fosforu přechází mezi kompartmenty velmi snadno) [16,17]. Vlastní eliminační děj přes dialyzační membránu probíhá poměrně rychle mechanismem difuze přes dialyzační membránu z krve do dialyzačního roztoku, avšak přestup fosforu z intracelulárního prostoru do krve je podstatně pomalejší. Rychlá a účinná dialýza (posuzováno z hlediska kinetiky močoviny) nepřináší zvýšení eliminace fosforu. Naopak, vyšší odstranění fosforu dosáhneme při prodloužení dialyzačního času a/nebo při častějších dialýzách.

Na počátku dialýzy, kdy je koncentrace fosforu v krvi vysoká, je pokles v krvi rychlejší, po 60–90 minutách se již hladina v krvi mění velmi málo, i když eliminace pokračuje.

Celkové odstraněné množství je velmi rozdílné (300–1 000 mg, obvykle 600–700 mg) a je ve vztahu nejen k parametrům dialýzy, ale i ke vstupní koncentraci fosforu v krvi.

Při třech hemodialýzách týdně je průměrně odstraněno 82 mmol

(2 540 mg) fosforu, tj. při příjmu 7 000 mg a vstřebaném množství 4 000 mg (tj. se započítáním efektu vazačů) je stále bilance fosforu pozitivní. Ovšem při každodenních dialýzách (buď pomalých, déle trvajících, v průběhu noci, nebo krátce trvajících například ve večerních hodinách množství dvojnásobné i větší a u těchto pacientů je dosažena normofosfatémie bez potřeby vazačů fosfátů [18,19].

Pro odstraňování fosforu není rozhodující clearance dialyzátoru. I když například synteticky modifikovaná celulóza má clearance fosfátů vyšší, je podstatně důležitější dialyzační čas, než tato charakteristika (a to právě díky pomalému interkompartmentovému přestupu, který je limitujícím faktorem účinnosti). Ze stejného důvodu rovněž není souvislost mezi typem dialyzační membrány, typem dialyzačního roztoku či typem procedury (difuze vs konvekce) a odstraněným množstvím fosforu z organismu.

Vazače fosforu v GIT

Jedná se o zcela zásadní terapeutický postup v korekci fosfatémie dialyzovaných pacientů [15,20,21]. Podstatou je perorální aplikace látky, která vyváže fosfor v zažívacím traktu a ten se nevstřebá, ale spolu s vazačem vyloučí stolicí. Při podávání vazačů se absorpce fosfátů sníží z obvyklých 60–80 % na přibližně 40 %, ovšem jednotlivé preparáty se ve vazebné kapacitě liší a vliv mají i další okolnosti (pH v žaludku resp. v příslušném úseku GIT, doba podání vazače ve vztahu k jídlu, solubilita jednotlivých přípravků, apod.). Ideální vazač fosfátů neexistuje.

K preparátům, vážícím fosfor v zažívacím traktu u dialyzovaných pacientů, patří aluminium hydroxid (dnes již téměř opuštěn), kalcium karbonát či kalcium acetát, sevelamer, lantanum karbonát a sloučeniny na bázi železa.

Aluminium hydroxid

Je ve vazbě fosforu v zažívacím traktu velmi účinný. V této indikaci byl používán dlouhá desetiletí, dnes však se prakticky ve světě nepodává, u nás se nepodává vůbec. Je totiž prokázáno, že jeho dlouhodobá aplikace vede k akumulaci aluminia v organismu a k závažným komplikacím (aluminiová osteopatie, encefalopatie a anémie) [22,23,24]. Pakliže je na některých pracovištích používán, tak jen výjimečně a krátkodobě, pouze u pacientů se zachovalou diurézou; indikací je vyčerpání jiných současných terapeutických přístupů.

Kalcium karbonát a kalcium acetát.

V současné době je jednoznačně nejrozšířenějším vazačem fosfátů v zažívacím traktu kalcium karbonát. Podává se v denních dávkách několika gramů. U nás je obvyklá dávka 1,5–3 g (3 až 6 tablet po 0,5 g) denně, v zahraničí se však běžně podává i pět gramů a více. Obsah elementárního kalcia je 400 mg.

Tabulka 4

Vazače fosforu v GIT: klinické srovnání dosud používaných preparátů

• Al vazače

Kdy ano: je-li zachovaná rezid.funkce ledvin. Jen krátkodobé podávání.

Kdy ne: dlouhodobá chronická hemodialyzační léčba. Anurie. Dynamická kostní nemoc.

• Ca vazače

Kdy ano: hypokalcémie. Situace, kdy ke korekci hyperfosfatémie stačí nízké dávky (do 2–3 gramů/den).

Kdy ne: Hyperkalcémie. Dynamická kostní nemoc. Nutnost vysokých dávek vazačů.

• Sevelamer

Kdy ano: hyperkalcémie (normokalcémie). Dynamická kostní nemoc. Perspektiva dlouhodobé chronické hemodialýzy. S výhodou při současné hypercholesterolemii. Extraoseální kalcifikace.

Kdy ne: nejsou známy žádné klinické kontraindikace.

Efektivita kalcium karbonátu jakožto vazače fosfátů v zažívacím traktu klesá se stoupající hodnotou pH, tj. například podávání inhibitorů H_2 receptorů snižuje účinnost vazby, konkrétně to bylo prokázáno pro famotidin [25]. Udává se však, že nejvyšší vazebný efekt je dosažen, je-li preparát podáván s jídlem („timing“ podání).

Jiným preparátem, obsahujícím kalcium, je kalcium acetát. Někdy je považován za účinnější než kalcium karbonát. Avšak při srovnání vazebné kapacity (kalcium acetát váže 1,04 mg fosforu na 1 mg absorbovaného Ca, kalcium karbonát váže 0,57 mg fosforu na 1 mg absorbovaného Ca) a obsahu elementárního kalcia v obou preparátech (40 % u kalcium karbonátu, 25 % u kalcium acetátu) zjistíme, že potřebné množství obou preparátů pro vyvážení daného množství fosforu v GIT je prakticky totožné. Kalcium acetát je rutinně používán v USA, v Evropě převažuje karbonát [18].

Pozorování, že kalcium karbonát je spojen se zvýšeným rizikem ukládání kalciových solí do cév a do orgánů, zpochybnila jeho dlouhodobou bezpečnost (přinejmenším bezpečnost vyšších dávek) a řada prací upozorňuje na nutnost změnit strategii přístupu ke korekci fosfatémie [12,20,21].

Sevelamer

Zcela odlišným preparátem je sevelamer, zavedený do klinického používání v USA v roce 1997. Jedná se o preparát na bázi pryskyřice, kompletně rezistentní k degradaci digestivními enzymy, který se vůbec v gastrointestinálním traktu neabsorbuje. Původně byl vyvinut jako hypolipidemikum. Neobsahuje kalcium ani aluminium a ani žádné jiné kovy. Jeden gram váží in vitro při neutrálním pH přibližně 2,6 mmol fosforu [26]. In vivo je účinnost ve vazbě fosforu srovnatelná s kalcium acetátem.

Byla již publikována celá řada pozitivních zkušeností [27,28,29]. Pro adekvátní kontrolu fosfatémie jsou však často potřebné relativně vysoké dávky (až 5–6 g), což představuje i více než 12 tablet po 400 mg či více než 6 tablet po 800 mg za den.

Sevelamer (Renagel) prokazatelně snižuje hladinu LDL, což je velmi vítaným efektem [28], neboť tímto mechanismem může aditivně přispět ke zlepšení stavu cév dialyzovaných pacientů. Teoreticky může nastat snížení hladiny vitaminů rozpustných v tucích, tento důsledek je v literatuře diskutován, avšak pravděpodobně nemá velký klinický dopad. U nás je preparát registrován a je možné ho předepsat na recept, s dodržením indikačních omezení. Určitou nevýhodou je vysoká cena.

Lanthanum karbonát

Ve vývoji je vazač fosfátů obsahující lantan (lanthanum carbonicum). Kation lantanu váže fosfor a tvoří nerozpustnou sloučeninu, která se v zažívacím traktu prakticky nevstřebává. Pokud se lantan do organismu vstřebá, je vylučován do žluči, nikoliv ledvinami (což je zásadní rozdíl oproti aluminium). Zcela nově byla publikována první dlouhodobá klinická zkušenost s podáváním lantanu uhlíčitého [30]. V multicentrické randomizované studii byla nejen ukázána jeho účinnost v korekci fosfatémie, ale bylo dokumentováno histomorfometrickým vyšetřením kostní biopsie, že roční podávání nemá negativní vliv na kostní tkáň, neboť u žádného pacienta nedošlo k rozvoji adynamické formy renální osteopatie. Naopak, takovéto vstupní nálezy se po roce změnila na tzv. „smíšenou“ formu, která je považována za podstatně příznivější).

Preparát má již svůj název (Fosrenol®), není však v rutinním klinickém používání.

Sloučeniny trojmocného železa

Další skupinou, jejíž schopnosti vázat fosfor v zažívacím traktu jsou intenzivně studovány, jsou sloučeniny trojmocného železa. Schopnost těchto sloučenin vázat na sebe potravou přijímaný fosfor je známa již od 40. let dvacátého století, kdy byly publikovány práce, ukazující, že dieta s vysokým příívodem Fe v potravě může způsobit hypofosfatémii s klinickými projevy (snížení kostní hmo-

ty, zpomalení růstu, rachitis) [31].

Renesanci zájmu o sloučeniny Fe v této specifické indikaci můžeme pozorovat v posledních letech, kdy hliníkové preparáty jsou již zcela opuštěny a přibývají sdělení, která dokladují rizikovitost kalciových vazačů. V experimentu na zvířatech jsou srovnány vazebné schopnosti třech různých železitých sloučenin. Byly již publikovány i první studie humánní, které porovnávají účinnost Fe-vazačů s „klasickou“ léčbou, založenou na použití vazačů na bázi aluminia a kalcia.

Sloučeniny Fe, které je možné použít jako vazače fosforu, lze chemicky rozdělit do 2 skupin. Do první skupiny patří sloučeniny, kde je železo navázáno na makromolekulární organické látky, např. modifikovaný dextran, nebo polymaltózový komplex, do druhé skupiny pak patří jednoduché organické a anorganické sloučeniny, např. Fe-citrát, Fe-amonium citrát a Fe chlorid [31,32,33,34]. Všechny tyto látky prokázaly schopnost absorbovat dietně přijatý fosfor (dokumentováno nárůstem stolicí vylučovaného fosforu a poklesem fosforu vylučovaného do moči). Ovlivnění sérových koncentrací fosforu bylo ale méně výrazné a ve srovnání se stejnou dávkou Ca vazače byly dosažené hodnoty P v séru vyšší, resp. stupeň poklesu fosfatémie nižší (o 0,38 mmol/l při sloučeninách Fe oproti 0,85 mmol/l při podávání kalcium karbonátu) [31]. Schopnost Fe sloučenin absorbovat P je tedy zřejmě nižší než u kalciových preparátů, což může být podmíněno nižším podílem „aktivní“ látky (Fe-citrát, který je nejčastěji zkoumaným vazačem na bázi Fe, obsahuje jen 23 % železa).

Fe-sloučeniny, podávané perorálně mají stejné nežádoucí účinky jako podobné látky, které indikujeme z důvodu sideropénie nebo sideropénické anémie. Pravidlem je tmavé zbarvení stolice, časté a nepříjemné, i když většinou nezávažné jsou gastrointestinální nežádoucí účinky (průjem, ale i zácpa, meteorismus, abdominální dyskomfort apod.). Potenciální výhodou Fe-vazačů může být fakt, že absorbované železo může být lehce metabolizováno při syntéze hemoglobinu a pacienti tak mohou z léčby Fe preparáty profitovat také ve smyslu korekce sekundární anémie. Nicméně zkušenosti s vazači fosfátů na bázi Fe zatím neprokročily rámec klinických zkoušek a na jejich zavedení do praxe resp. určení definitivního významu těchto léků v léčbě hyperfosfatémie u pacientů s chronickým selháním ledvin si ještě budeme muset počkat.

Jiné

Byly zkoušeny i soli hořčíku, nejsou však podávány v běžné praxi, vzhledem k riziku hypermagnezémie a zejména vzhledem k velmi časté gastrointestinální intoleranci.

Stejně tak má časté nežádoucí gastrointestinální účinky jiný potenciální vazač, cholestimid [35].

Suprese PTH

Někdy však není příčinou „rezistentní“ hyperfosfatémie ani jeho vysoký příívod či nedostatečná eliminace, ale jeho vysoké uvolňování z kostí vlivem osteoresorpční aktivity parathormonu. I když tato situace není častá, může být opomenuta. Řešení akcentované hyperparathyreózy je mimo rámec tohoto sdělení. Připomeneme jen, že v konzervativní léčbě je používán aktivní vitamin D, s cílem přímé suprese aktivity příštítných tělísek. Tento postup však není bez rizika, neboť vitamin zvyšuje nejen vstřebávání vápníku v gastrointestinálním traktu, ale i vstřebávání fosforu. Navíc, je-li při podávání vápníku hyperfosfatémie, jsou příštítná tělíska na vitamin D „rezistentní“. Nastane tedy situace, kdy je vysoká hladina PTH, hyperfosfatémie a případně též hyperkalcémie. Tato situace je vysoce riziková z hlediska extraoseálních kalcifikací, včetně syndromu kalcifylaxe. Řešením je neodkladná parathyreoidektomie.

V perspektivě terapie renální osteopatie se očekává výrazný přínos kalcimimetik. Dosud nejsou v běžném používání, ale zprávy o klinických zkouškách jsou velmi slibné. V souvislosti s ko-

rekci hladin fosforu je třeba zmínit efekt kalcimimetika AMG 073 [36]. Pacienti léčení tímto preparátem vykazovali 7,5% pokles koncentrace fosforu (oproti nárůstu o 10 % u pacientů léčených placebem). Kalcimimetika jsou tedy první skupinou léků, kdy je dosahován souběžně pokles PTH a pokles fosfokalciového součinu. I tyto preparáty jsou dosud v klinickém zkoušení.

Doporučení pro praxi

V současné době máme dostatečné představy o možnostech, jakými poruchu fosfokalciového metabolismu korigovat. V praxi je však hyperfosfatémie relativně častá (možné příčiny uvádí *tabulka 3*).

Známe limity, které má v úpravě koncentrace fosforu v séru dietoterapie i mimotělní eliminace. Rutinně jsou podávány kalciové vazáče fosfátů v zažívacím traktu, které jsou sice méně účinné, než dříve používaný aluminiumhydroxid, ale prokazatelně méně toxické. Nejsou však tak zcela bez rizika, jak se původně soudilo. Přesto jsou stále lékem první volby, a to jednak k již zmiňované dobré účinnosti a příznivé ceně, ale též proto, že alternativní vazáče nejsou rutinně dostupné. Sevelamer je registrován, ale jeho používání je zvažováno jen u části pacientů (viz dále). Soli železa a lantanum karbonát nejsou do klinické praxe zavedeny.

Praktická doporučení jsou v současné době následující (*tabulka 4*): je-li potřebná dávka kalcium karbonátu poměrně malá a je-li takto možno dosáhnout cílové koncentrace fosforu v séru a současně nenastává hyperkalcémie a nejsou přítomny extraoseální kalcifikace, není důvod tento preparát měnit za jiný.

Pokud hyperfosfatémie přetrvává, je třeba zkontrolovat, zda pacient preparát užívá (a zda je lék užíván s jídlem, nikoliv mezi jídly) a zda je dostatečně účinná dialýza. Pokud je toto splněno a další zvyšování dávek kalcium karbonátu je už rizikové (hyperkalcémie, kalcifikace), je na místě předepsat sevelamer.

Závěr

Stávající poznatky o multifaktoriální toxicitě hyperfosfatémie při selhání ledvin jsou jednoznačným důvodem ke zpřísnění požadavků na korekci hladiny fosforu v krvi. Současné postupy spočívají zejména v aplikaci vazáčů fosfátů v zažívacím traktu, i když dietoterapii nelze opominout a dostatečně účinná dialýza je nezbytností.

Ideální vazáč fosforu by měl být bezpečný a dobře tolerovatelný, chuťově přijatelný, neabsorbovatelný, v případě absorpce snadno eliminovatelný, levný, vysoce účinný a specifický. Z tohoto pohledu se jako ideální nejeví žádný současný známý preparát.

Aluminium hydroxid je sice velmi účinný a přitom levný, ale vstřebává se a je prokazatelně toxický. Kalciové soli jsou levné a účinné, avšak přibývají zprávy o jejich nežádoucích účincích, zejména o extraoseálních kalcifikacích. Nově je v klinické praxi používán sevelamer, jehož výhodou je současné příznivé ovlivnění hladiny lipidů, nevýhodou vysoká cena. Jsou dokončovány klinické zkoušky s lantanum karbonátem a ve vývoji jsou preparáty na bázi železa. Ke korekci hyperfosfatémie přispívá i terapie hyperparathyreózy. Léčba aktivním vitaminem D je velmi účinná, avšak je nutno znát její limity a rizika. Výhledově mohou být přínosem kalcimimetika. I přes současné postupy je hyperfosfatémie u dialyzovaných pacientů častá. Nové preparáty a nové terapeutické postupy jsou proto v nefrologické veřejnosti očekávány s velkou nadějí.

Literatura

- Amann K, Gross ML, London GM, et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–2087.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic HD patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Cannata-Andia JB, Rodríguez-García M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17, Suppl.11:16–19.

- Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 1999;56, Suppl. 73:31–37.
- Bricker N, Slatopolsky E. On the pathogenesis of uremic state An exposition of the „trade-off-hypothesis“. *N Engl J Med* 1972;286:1093–1099.
- Llach F. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13, Suppl. 3:57–61.
- Forťová M, Sulková S, Uhrová J, et al. Parametry kostního metabolismu u pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin. *Čas Lék čes* 2003;142:112–116.
- Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:336–339.
- Válek M, Sulková S, Schestauberová E, et al. Syndrom kalcifylaxe jako komplikace chronického selhání ledvin. *Čas Lék čes* 2002;141:355–358.
- Chen NX, O'Neil KD, Duan D, et al. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002;62:1724–1731.
- Salusky IB, Goodman WG. Managing phosphate retention: is a change necessary? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1738–1742.
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:37–42.
- Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:10–17.
- Marchais S, Metivier F, Guerin A, et al. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2178–2183.
- Locatelli F, Cannata-Andia JB, Druke TB, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723–731.
- Rufino M. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13, Suppl.13:65–67.
- Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber A, et al. Estimating phosphate removal in haemodialysis and additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1037–1044.
- Rocco MV, Easter L, Makoff R. Management of hyperphosphataemia with calcium-based binders. *Sem Dial* 1999;12:195–201.
- Pierratos A. Daily hemodialysis: Why the renewed interest? *Am J Kidney Dis* 1998;32, Suppl. 4:76–82.
- Musci I, Hercz G. Control of serum phosphate in patients with renal failure-new approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2457–2460.
- Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1170–1175.
- Sulková S, Válek A. Toxicita aluminia při chronickém selhání ledvin. *Čas Lék čes* 1986;125:1500–1504.
- Sulková S. Aluminiová osteopatie – zkušenosti s léčbou. *Vnitřní lékařství* 1993;39:459–464.
- Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic that came and went. *ASAIO J* 2001;47:192–194.
- Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, et al. Effect of histamine H2 receptor antagonist on the phosphorus-binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1090–1094.
- Burke SK, Slatopolsky A, Goldberg DI. RenaGel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1640–1644.
- Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:694–701.
- Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium phosphate product and lipid profile on haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907–2914.
- Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2303–2310.
- D'Haese PC, Spasovale G, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol(tm)) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63, Suppl. 85:73–78.
- Hergesell O, Ritz E. Phosphate binders on iron basis. A new perspective? *Kidney Int* 1999;56, Suppl. 73:42–45.
- Spengler K, Follmann H, Boos KS, et al. Cross-linked iron dextran is an efficient oral phosphate binder in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:808–812.
- Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, et al. Effect of ferric polymaltose complex as a phosphate binder in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1045–1047.
- Yang WCh, Syng ChS, Hou ChCh et al. An open label, crossover study of a new phosphate binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:265–270.
- Date T, Kawashita Y, Satake N. Efficacy of colestimide as a phosphate binder in patients on chronic hemodialysis. *J Jpn Soc Dial Ther* 2001;34:111–117.
- Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248–254.