

Hyperphosphatemia among patients with chronic kidney disease

Beladi-Mousavi SS¹, Chitsazian Z^{2*}, Hayati F¹, Shayanpour Sh¹, Alizadeh-Atar Gh¹

1- Chronic Renal Failure Research Center, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, I. R. Iran.

2- Chronic Kidney Disease and Dialysis Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received June 15, 2015; Accepted October 19, 2015

Abstract:

Background: Hyperphosphatemia alone or in combination with hypercalcemia has been associated with increased mortality and morbidity among patients with chronic kidney disease (CKD). The present study aimed to review some of published articles about treatment of hyperphosphatemia among patients with CKD.

Materials and Methods: To collect the current data, many articles were reviewed in a variety of sources such as PubMed, Scopus, Current Content, Embase, and IranMedex with keywords of "hyperphosphatemia" and "chronic kidney disease". Only articles published in English language, as full-text manuscripts, were included in this article.

Results: Common treatment of hyperphosphatemia among patients with CKD is dietary phosphate restriction and administration of phosphate binders to block absorption of ingested phosphate from the intestine. Phosphate restriction should primarily include unnecessary dietary phosphate (as many processed foods, colas, dairy products and certain vegetables). Phosphate-binding agents are categorized as calcium-containing phosphate binders (calcium carbonate and calcium acetate) and noncalcium-containing phosphate binders (sevelamer and lanthanum). All of phosphate-binding agents are effective in lowering serum phosphate; however, noncalcium-containing phosphate binders are preferred among hypercalcemic patients, normocalcemic patients who also received vitamin D analogs, patients with vascular calcification and patients with adynamic bone disease.

Conclusion: There is a concern about safety of calcium-containing binders for long-term use and these agents may be associated with hypercalcemia, vascular calcification and adynamic bone disease.

Keywords: Chronic kidney disease, Hyperphosphatemia, Treatment

* **Corresponding Author.**

Email: z_chitsazian@yahoo.com

Tel: 0098 913 162 2679

Fax: 0098 31 555 41112

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2015; Vol. 19, No 5, Pages 438-445

Please cite this article as: Beladi-Mousavi SS, Chitsazian Z, Hayati F, Shayanpour Sh, Alizadeh-Atar Gh. Hyperphosphatemia among patients with chronic kidney disease. *Feyz* 2015; 19(5): 438-45.

هیپرفسفاتمی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه

سید سیف‌اله بلادی موسوی^۱، زهرا چیت‌سازیان^{۲*}، فاطمه حیاتی^۳، شکوه شایان پور^۳، غلامرضا علیزاده عطار^۴

خلاصه:

سابقه و هدف: هیپرفسفاتمی به‌تنهایی و یا همراه با هیپرکلسمی با افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه (CKD) ارتباط دارد. این مقاله مروری است بر برخی پژوهش‌هایی که در زمینه درمان هیپرفسفاتمی در بیماران مبتلا به CKD انجام شده است. **مواد و روش‌ها:** برای جمع‌آوری اطلاعات موجود مقالات زیادی در منابع متعددی هم‌چون PubMed، Scopus، Current Content، Embase و IranMedex با کلمات کلیدی هیپرفسفاتمی و بیماری مزمن کلیه مورد بررسی قرار داده شدند. این مطالعه، مقالات چاپ شده در زبان انگلیسی و فارسی به‌صورت مقاله کامل را شامل می‌شود. **نتایج:** درمان شایع هیپرفسفاتمی در بیماران CKD شامل محدود کردن فسفات غذایی و تجویز متصل شونده‌های به فسفات بوده تا از جذب روده‌ای فسفات خورده شده جلوگیری نمایند. محدود کردن فسفات باید به‌طور عمده شامل غذاهای غیر ضروری دارای فسفات از قبیل بسیاری از غذاهای فرآوری شده، نوشابه‌های گازدار، محصولات لبنی و بعضی از سبزیجات باشد. متصل شونده‌های به فسفات به دو نوع عمده متصل شونده‌های حاوی کلسیم (کلسیم کربنات و کلسیم استات) و متصل شونده‌های غیرکلسیمی (سولامر و لانتانوم) تقسیم بندی می‌شوند. همه آنها در کاهش دادن فسفات سرم موثر هستند؛ با این‌وجود متصل شونده‌های غیرکلسیمی در بیماران هیپرکلسمیک، بیماران مصرف کننده آنالوگ‌های ویتامین D، بیماران با کلسیفیکاسیون عروقی و بیماری آدینامیک استخوان دارند، ترجیح داده می‌شوند. **نتیجه‌گیری:** نگرانی‌هایی درباره ایمن بودن فسفات بایندهای کلسیمی برای استفاده طولانی‌مدت وجود داشته و این عوامل ممکن است با هیپرکلسمی، کلسیفیکاسیون عروقی و بیماری آدینامیک استخوان ارتباط داشته باشند.

واژگان کلیدی: بیماری مزمن کلیه، هیپرفسفاتمی، درمان

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۴، صفحات ۴۴۵-۴۳۸

مقدمه

هیپرفسفاتمی به‌تنهایی و یا همراه با هیپرکلسمی با افزایش مرگ و میر در بیماران دیالیزی ارتباط دارد. هم‌چنین، در بعضی از مطالعات هیپرفسفاتمی با افزایش مرگ و میر در بیمارانی که دیالیز نمی‌شوند، ولی نارسایی شدید کلیه دارند نیز ارتباط داشته است. علاوه بر این، هیپرفسفاتمی باعث موربیدیتی قابل توجه نیز می‌شود [۸-۱۰]. از این‌رو، توصیه می‌شود در افرادی که مبتلا به بیماری مزمن کلیه هستند به‌طور دوره‌ای سطح سرمی فسفر و موارد وابسته مثل کلسیم، هورمون پاراتیروئید و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D چک شود. میزان دفعات چک نمودن این آزمایشات بر حسب شدت نارسایی کلیه متفاوت است. در بیمارانی که GFR آنها بین ۵۹-۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه می‌باشد، توصیه می‌شود سطح سرمی فسفر و کلسیم هر ۶ تا ۱۲ ماه و سطح سرمی هورمون پاراتیروئید و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D هر یک‌سال چک شود. در بیمارانی که GFR آنها بین ۲۹-۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه می‌باشد، لازم است سطح سرمی فسفر و کلسیم هر ۶-۳ ماه و سطح سرمی هورمون پاراتیروئید هر ۶-۱۲ ماه چک گردد. هم‌چنین، توصیه می‌شود در کسانی که GFR آنها کمتر از ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه می‌باشد، سطح سرمی فسفر و کلسیم هر ۱ تا ۳ ماه و سطح سرمی هورمون پاراتیروئید هر ۳ تا ۶ ماه چک شود. لازم است سطح سرمی ویتامین D نیز در هر سه مرحله فوق سالانه یک‌بار چک گردد. بر

بیماری مزمن کلیه (CKD) یکی از بیماری‌های مهم و تهدید کننده حیات می‌باشد که شیوع آن در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه در حال افزایش می‌باشد. دیابت و فشار خون شایع‌ترین علل این بیماری بوده و با توجه به افزایش شیوع دیابت و فشار خون در سال‌های اخیر، شیوع بیماری مزمن کلیه نیز افزایش یافته است [۶-۱]. بیماری مزمن کلیه دارای عوارض متعددی بوده و هیپرفسفاتمی یکی از عوارض شایع آن می‌باشد، که به‌دلیل کاهش میزان فیلتراسیون گلوبولینی (GFR) اتفاق می‌افتد. با کاهش عملکرد کلیه، دفع کلیوی فسفر کاهش می‌یابد و هیپرفسفاتمی واضح هنگامی دیده می‌شود که GFR به کمتر از ۴۵-۲۰ میلی‌لیتر در دقیقه برسد [۹-۷].

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
^۲ استادیار، مرکز بیماری‌های مزمن کلیه و دیالیز، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
^۳ استادیار، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
^۴ دستیار داخلی، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، مرکز بیماری‌های مزمن کلیه و دیالیز، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

دوره‌نویس: ۰۳۱ ۵۵۵۴۱۱۱۲

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۶۲۲۶۷۹

پست الکترونیک: z_chitsazian@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۲۵

تازه و غیرفرآوری شده، به راحتی جذب می‌گردند [۲۴،۲۳]. لازم است میزان فسفر مواد غذایی به ۹۰۰ میلی‌گرم در روز کاهش داده شده و با توجه به اینکه خیلی از بیماران CKD و دیالیزی، سوء تغذیه واضح و یا در حد متوسط دارند، لازم است برنامه غذایی این بیماران تحت نظر متخصص تغذیه صورت گیرد. معمولاً در بیماران دیالیزی، رژیم‌های غذایی که حاوی پروتئین بالایی هستند و نه رژیم‌های کم پروتئین توصیه می‌شود و غذاهای پرپروتئین نیز دارای فسفر بالایی می‌باشند. در این وضعیت باید به بیمار آموزش داده شود تا از مصرف مواد غذایی غیر ضروری که غنی از فسفر هستند مثل غذاهای فرآوری شده که حاوی مواد افزودنی غنی از فسفر هستند، اجتناب شود. غذاهای دیگری که حاوی فسفر بالایی هستند از جمله محصولات لبنی، بعضی از غذاهای گیاهی و نوشابه‌ها نیز باید محدود شوند. از طرف دیگر نباید مصرف غذاهایی که ارزش زیستی بالایی داشته و حاوی فسفر نیز هستند مانند تخم مرغ و گوشت را محدود نمود [۲۴-۱۳].

متصل شونده‌های به فسفات (Phosphate binders):

بسیاری از بیماران CKD و دیالیزی نیازمند تجویز متصل شونده‌های به فسفات برای حفظ سطح سرمی فسفر خود در حد نرمال می‌باشند و لذا پیشنهاد می‌شود که در بیماران CKD که علی‌رغم محدود نمودن فسفر رژیم غذایی، سطح سرمی فسفر بالایی دارند، از این داروها استفاده شود [۱۳،۱۴،۲۵،۲۶]. مطالعات کمی به تأثیر این داروها در بیماران CKD و دیالیزی پرداخته‌اند؛ از جمله این مطالعات می‌توان به مطالعه Block و همکاران اشاره نمود. در این مطالعه تصادفی سازی شده، به مقایسه اثر متصل شونده‌های به فسفات نسبت به دارونما بر پیش‌آگهی ۱۴۸ بیمار CKD که GFR حدود ۲۰-۴۵ ml/min داشته‌اند، پرداخته شده است. براساس این مطالعه، استفاده از این داروها باعث شده است که سطح سرمی فسفر در ۳، ۶ و ۹ ماه بعد از تجویز نسبت به گروه دارونما کاهش بیشتری یابد. هم‌چنین، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از متصل شونده‌های به فسفات باعث ثبات در سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (PTH) شده، درحالی‌که در گروه دارونما سطح آن افزایش یافته است [۲۷]. مطالعه Cannata-Andía و همکاران نیز که به صورت آینده نگر و مشاهده‌ای بوده و بر روی ۶۷۹۷ بیمار دیالیزی انجام شده است، به سودمندی این داروها اشاره می‌نماید. در این مطالعه نشان داده شده است که استفاده از متصل شونده‌های به فسفات باعث کاهش حدود ۲۲ درصد در مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی و ۲۹ درصد کاهش در مرگ و میر ناشی از همه علل شده است [۲۸].

اساس مطالعات انجام شده توصیه می‌شود که سطح سرمی فسفر بیمارانی که FGR آنها کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بوده و دیالیزی نیستند، در حد کمتر از ۴/۵ mg/dl حفظ شود، ولی در بیمارانی که دیالیزی هستند پیشنهاد می‌گردد که سطح سرمی فسفر بین ۳/۵ تا ۵/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حفظ گردد [۱۱-۱۳]. با توجه به شیوع بیماری مزمن کلیه و با توجه به اهمیت هیپرفسفاتمی در این بیماری، در این مطالعه مروری به بحث پیرامون درمان هیپرفسفاتمی در بیماری مزمن کلیه پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

برای جمع‌آوری اطلاعات موجود پیرامون درمان هیپرفسفاتمی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه، مطالعات زیادی که درباره این موضوع انجام شده و به زبان انگلیسی و یا فارسی و به صورت مقاله کامل طی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۴ چاپ شده بودند، مورد بررسی قرار گرفته است. منابعی که در این بررسی مورد جستجو قرار گرفته شده است، شامل منابع متعددی هم-چون PubMed، Scopus، Current Content، Embase و IranMedex می‌باشد. کلمات کلیدی مورد استفاده در این مطالعه، هیپرفسفاتمی و بیماری مزمن کلیه بود.

نتایج

درمان هیپرفسفاتمی در بیماران CKD که در ادامه به صورت کامل‌تری بحث خواهد شد، به طور خلاصه از یک طرف شامل محدود کردن مصرف غذاهایی است که دارای فسفر بالایی بوده و از طرف دیگر تجویز داروهایی است که با اتصال به فسفر مواد غذایی، از جذب روده‌ای آن جلوگیری می‌نمایند. اقدام سوم در درمان هیپرفسفاتمی در بیماران دیالیزی افزایش دفعات و ساعت‌های دیالیز می‌باشد. و در نهایت در بیمارانی که علی‌رغم اقدامات فوق هیپرفسفاتمی مقاوم به درمان دارند، پاراتیروئیدکتومی و یا تجویز داروهای کلسی‌میتیک برای کاهش سطح سرمی PTH ضروری می‌باشد [۲۳-۱۴].

محدود کردن مصرف غذاهای دارای فسفر فراوان

محدود کردن مصرف غذاهایی که دارای فسفر بالایی هستند، در ابتدا شامل محدود نمودن مصرف غذاهای فرآوری شده و نوشابه‌های گازدار بوده و شامل غذاهایی مثل تخم مرغ و گوشت که ارزش زیستی بالایی دارند، نمی‌شود. مواد افزودنی که به طور عمده در غذاهای فرآوری شده یافت می‌گردند، سرشار از فسفر می‌باشند. هم‌چنین، فسفر موجود در این غذاها نسبت به غذاهای

به فسفات داشته باشد، منطقی است که از نوع کلسیمی استفاده شود. در این وضعیت، تجویز نوع کلسیمی در پیشگیری از پرکاری پاراتیروئید و اصلاح هیپوکلسمی موثر بوده و برای حفظ معدنی سازی استخوان نیز ضروری می‌باشند. در بیمارانی که سطح سرمی کلسیم نرمال داشته و نیاز به متصل شونده‌های به فسفات داشته باشند، در صورتی که شواهد کلسیفیکاسیون عروقی و بیماری آدینامیک استخوان نداشته باشند، استفاده از نوع کلسیمی منطقی می‌باشد. این تصمیم بیشتر از این‌رو گرفته شده است که نوع غیرکلسیمی بسیار گران بوده و برتری آنان نیز در بیمارانی که سطح سرمی کلسیم نرمال دارند، اثبات نشده است. با این وجود، بعضی از پزشکان ترجیح می‌دهند در همه بیمارانی که سطح سرمی کلسیم نرمال دارند از متصل شونده‌های غیرکلسیمی استفاده کنند؛ به‌خصوص اگر این بیماران در حال دریافت فرم‌های فعال ویتامین D برای پیشگیری از هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه باشند. در بیمارانی که هیپوکلسمی دارند استفاده از نوع غیرکلسیمی توصیه می‌گردد. استثنای این توصیه کلی، مواردی است که فرد در طی درمان با متصل شونده های کلسیمی و آنالوگ‌های ویتامین D، دچار هیپوکلسمی شود. در این مواقع می‌توان ابتدا مصرف آنالوگ ویتامین D را متوقف نمود و در صورتی که این اقدام باعث نرمال شدن سطح سرمی کلسیم شود. مصرف متصل شونده‌های کلسیمی ادامه داده می‌شود [۱۳-۱۵]. با این وجود، بعضی از پزشکان همه بیمارانی که بر روی درمان آنالوگ ویتامین D هستند را با متصل شونده‌های غیرکلسیمی درمان می‌کنند؛ چراکه مصرف آنالوگ‌های ویتامین D باعث افزایش ریسک هیپوکلسمی و مثبت شدن تعادل کلسیم می‌شود. هم‌چنین، معمولا توصیه می‌شود در بیمارانی که کلسیفیکاسیون عروقی داشته و یا بیماری آدینامیک استخوان دارند نیز از نوع غیرکلسیمی استفاده شود [۱۴].

متصل شونده‌های کلسیمی

متصل شونده‌های کلسیمی شامل کلسیم کربنات و کلسیم استات می‌باشند. چنانچه گفته شد مصرف این داروها می‌تواند باعث هیپوکلسمی شده و مخصوصا در صورتی که فرد هیپرفسفاتمی نیز داشته باشد باعث رسوب خارج استخوانی کلسیم و فسفات می‌شود. لذا، لازم است در بیمارانی که از این داروها استفاده می‌نمایند، سطح سرمی کلسیم و فسفات به‌طور منظم مانیتور شده و در صورت بروز هیپوکلسمی، دوز دارو کاهش داده شده و یا متصل شونده‌های غیرکلسیمی جایگزین شوند [۳۴-۳۶].

اگرچه در مطالعات فوق بر سودمندی متصل شونده‌های به فسفات تاکید شده است، در بعضی از مطالعات نیز به عوارض جانبی و مهم این داروها به‌خصوص متصل شونده‌های کلسیمی اشاره شده و اظهار شده است که مصرف آنها ممکن است در کلسیفیکاسیون عروقی بیماران CKD موثر باشد و لذا باید از مصرف بی‌رویه آنها اجتناب نمود [۳۰-۳۲]. در این رابطه در ادامه بیشتر بحث خواهد شد.

انواع متصل شونده‌های به فسفات

متصل شونده‌های به فسفات به دو نوع عمده کلسیمی و غیرکلسیمی تقسیم بندی می‌شوند. متصل شونده‌های حاوی کلسیم شامل کلسیم کربنات و کلسیم استات می‌باشد و عمده‌ترین متصل شونده‌های غیرکلسیمی نیز سولامر (Sevelamer) و لانتانوم (lanthanum) است. به‌نظر می‌رسد که همه انواع آنها در کاهش دادن فسفات سرم موثر هستند. با این وجود، در رابطه با این موضوع که آیا مصرف طولانی مدت متصل شونده‌های کلسیمی و غیر-کلسیمی به یک اندازه ایمن هستند، اتفاق نظری وجود نداشته و اخیرا نگرانی‌هایی در رابطه با ایمن بودن استفاده طولانی مدت از متصل شونده‌های کلسیمی به‌وجود آمده است [۲۸-۳۲]. به‌عنوان مثال در یک متآنالیز که به بررسی ۱۱ کارآزمایی بالینی بر روی ۴۶۲۲ بیمار پرداخته است، نشان داده شده که استفاده از متصل شونده‌های غیرکلسیمی در مقایسه با متصل شونده‌های کلسیمی باعث کاهش ۲۲ درصد در مرگ و میر ناشی از همه علل شده است [۳۳]. آنالیز ۳ کارآزمایی بالینی غیرتصادفی که ۲۸۱۳ بیمار را شامل می‌شده است نیز نشان می‌دهد که استفاده از متصل شونده‌های غیرکلسیمی باعث ۱۳ درصد کاهش در مرگ و میر می‌گردد [۳۳]. نکته دیگری که باید در اینجا به آن اشاره نمود این است که متصل شونده‌های کلسیمی می‌توانند باعث هیپوکلسمی، بیماری آدینامیک استخوانی (Adynamic bone disease)، کلسیفیکاسیون عروق و بالانس مثبت کلسیم شده که همه این‌ها می‌تواند علاوه بر تأثیر در مرگ و میر باعث افزایش موربیدیتی در این بیماران شود. بر اساس مطالعات موجود، مشخص نیست که آیا متصل شونده‌های غیرکلسیمی برای بیماران CKD غیردیالیزی نیز سودمند هستند یا خیر. این موضوع از این نظر اهمیت دارد که متصل شونده‌های غیرکلسیمی بسیار گران‌تر از کلسیمی هستند. در هر حال توصیه می‌شود که از متصل شونده‌های به فسفات براساس سطح سرمی کلسیم و وجود یا نبود وضعیت‌هایی مثل کلسیفیکاسیون عروق و بیماری آدینامیک استخوان استفاده گردد [۲۸-۳۲]. در صورتی که بیمار هیپوکلسمیک بوده و نیاز به متصل شونده‌های

متصل شونده‌های غیرکلسیمی:

متصل شونده‌های غیرکلسیمی شامل سولامر و لانتانوم می‌باشد. سولامر دارویی است که به‌طور شایع از آن استفاده می‌شود و اگرچه هر دوی این داروها در کاهش فسفات سرمی موثر هستند، باین‌وجود، بیشتر مطالعات بر روی سولامر انجام شده و مطالعات کمتری بر روی لانتانوم صورت گرفته است. سولامر به دو فرم هیدروکلراید (Renagel) و کربنات (Renvela) موجود می‌باشد. دوز معمول سولامر ۳ بار در روز همراه با وعده‌های غذایی صبحانه، ناهار و شام است. باین‌وجود، در بعضی از مطالعات، دوز یک‌بار در روز آن نیز موثر بوده و باعث بهتر شدن کمپلیانس بیمار شده است. لازم به‌ذکر است که سولامر هیدروکلراید ممکن است باعث ایجاد اسیدوز متابولیک شود. چنین عارضه‌ای با سولامر کربنات گزارش نشده است [۳۷-۳۹]. لانتانوم یک عنصر نادر خشتی می‌باشد که در کاهش فسفات سرمی در بیماران دیالیزی و CKD موثر بوده و عوارض قابل توجهی نیز ندارد. هم‌چنین، به‌نظر می‌رسد در مقایسه با متصل شونده‌های کلسیمی، لانتانوم باعث مهار بیشتری بر روی هورمون پاراتیروئید شده و در طی درمان با آن هیپرکلسیمی نیز کمتر اتفاق می‌افتد [۴۰-۴۲]. به‌عنوان مثال در یک مطالعه چند مرکزی که بر روی ۸۰۰ بیمار دیالیزی اروپایی انجام شده است، بیماران به‌طور تصادفی لانتانوم کربنات با دوز ۷۵۰ تا ۳۰۰۰ میلی‌گرم در روز و یا کلسیم کربنات با دوز ۱۵۰۰ تا ۹۰۰۰ میلی‌گرم در روز دریافت نموده و دوز دارو با هدف رسیدن سطح سرمی فسفات به حد کمتر از ۵/۵۸ mg/dL تغییر داده می‌شد. در عرض ۶ ماه، کنترل مناسب فسفات سرم، تقریباً در ۶۵ درصد هر دو گروه حاصل گردید، باین‌وجود هیپرکلسیمی به‌طور قابل توجهی در گروهی که کلسیم کربنات دریافت می‌کردند، نسبت به گروه دیگر بیشتر اتفاق افتاد (۲/۲۰ درصد در مقایسه با ۴/۰ درصد) [۴۳]. یکی دیگر از فواید لانتانوم در مقایسه با سایر متصل شونده‌های به فسفات، کمتر بودن تعداد قرص‌های مصرفی برای رسیدن به هدف می‌باشد که باعث پذیرش بهتر بیمار می‌گردد [۴۴]. باین‌وجود، در حال حاضر نمی‌توان در رابطه با ایمن بودن مصرف طولانی مدت لانتانوم برای مدت بیشتر از ۲ سال اظهار نظر نمود؛ چراکه اکثر پژوهشگران در مطالعات به مدت دو و یا کمتر از دو سال بیماران را مورد بررسی قرار داده‌اند [۴۶،۴۵]. هم‌چنین، لازم به ذکر است که در بعضی از مطالعات حیوانی نشان داده شده است که ممکن است لانتانوم در چندین اندام بالاخص کبد تجمع پیدا نماید [۴۸،۴۷]. در پایان ذکر این نکته نیز ضروری است که لانتانوم خصوصیت‌های بیوشیمیایی مشابهی با گادولینیوم دارد که ارتباط آن با ایجاد بیماری فیروز

سیستمیک نفروژنیک در بیماران CKD مشخص شده است. باین‌وجود، تاکنون هیچ گزارشی در رابطه با ارتباط لانتانوم با بیماری فیروز سیستمیک نفروژنیک ارائه نشده است [۴۸].

هیدروکسید آلومینیوم:

در گذشته به‌طور معمول از این دارو به‌عنوان متصل شونده به فسفات استفاده می‌شده است. باین‌وجود، مصرف این دارو می‌تواند باعث مسمومیت با آلومینیوم شود که دارای عوارض مهمی از قبیل استئومالاسی مقاوم به ویتامین D، آنمی میکروسیتیک مقاوم به آهن، دردهای استخوانی و عضلانی، ضعف و بی حالی و هم‌چنین زوال عقل پیش‌رونده می‌باشد. مهم‌ترین تظاهر کلینیکی مسمومیت حاد با آلومینیوم آنسفالوپاتی است که می‌تواند کشنده باشد. بنابراین، توصیه می‌شود از مصرف این دارو در همه بیماران CKD به‌جز در موارد هیپرفسفاتمی شدید و آن‌هم فقط برای یک دوره کوتاه ۳ تا ۴ هفته‌ای، اجتناب شود [۱۵-۱۳].

سیترات کلسیم:

از این دارو نیز در گذشته به‌عنوان متصل شونده به فسفات استفاده می‌شده است. باین‌وجود، امروزه توصیه می‌شود که از مصرف این دارو در همه بیماران CKD اجتناب شود؛ چرا که باعث افزایش قابل توجه جذب روده‌ای آلومینیوم می‌گردد. هم‌چنین، گزارش شده است که مصرف سیترات کلسیم می‌تواند باعث استئومالاسی علامت‌دار گردد [۵۱-۴۹].

نیکوتین‌آمید:

نیکوتین‌آمید یک متابولیت اسید نیکوتینیک (نیاسین، ویتامین B3) بوده و ممکن است با کاهش دادن جذب روده‌ای فسفات در کاهش سطح سرمی فسفات موثر باشد. در یک مطالعه پیلوت که بر روی ۲۰ بیمار دیالیزی انجام شده است، مصرف این دارو به‌مدت ۱۲ هفته باعث کاهش قابل توجه سطح سرمی فسفات از ۷/۲ به ۵/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و افزایش سطح سرمی کلسترول HDL شده است [۵۲]. در مطالعه دیگری نیز که به‌صورت تصادفی شده و با گروه کنترل بر روی ۳۳ بیمار دیالیزی انجام شده است، مصرف این دارو با دوز ۵۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌گرم، باعث کاهش قابل توجه سطح سرمی فسفات از ۶/۲۶ به ۵/۴۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر شده است [۵۳]. اگرچه مطالعات فوق نشان دهنده موثر بودن نیکوتین‌آمید در کاهش فسفات سرم هستند، باین‌وجود، مطالعات بیشتری برای تعیین اثرات و عوارض جانبی این دارو مورد نیاز می‌باشد.

نتیجه گیری

با توجه به نگرانی‌هایی که درباره ایمن بودن متصل-شونده‌های کلسیمی برای استفاده طولانی‌مدت وجود داشته و این عوامل ممکن است با هیپرکلسمی، کلسیفیکاسیون عروقی و بیماری آدینامیک استخوان ارتباط داشته باشند، مصرف داروهای کاهشده فسفات بدون کلسیم مثل سولامر که به دو فرم هیدروکلراید (Renagel) و کرینات (Renvela) موجود می‌باشد، لانتانوم و نیکوتین آمید در افراد با کلسیم نرمال و یا بالا و در افراد با بیماری آدینامیک با PTH پایین می‌تواند کمک کننده باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله نهایت سپاس و قدردانی خود را از کلیه عزیزانی که در نگارش این مقاله به نویسندگان کمک کرده‌اند، اعلام می‌دارند.

سوکروفریک‌اکسی‌هیدروکساید (Sucroferric oxyhydroxide): این دارو یک متصل شونده به فسفات جویدنی می‌باشد که اخیراً از FDA ایالات متحده برای درمان هیپرفسفاتمی در بیماران CKD با GFR کمتر از ۱۵ ml/min مجوز گرفته است [۵۵،۵۴]. در یک مطالعه نشان داده شده است که این دارو نیز می‌تواند مشابه با سولامر باعث کاهش سطح سرمی فسفات شود. در این مطالعه مصرف این دارو در دوزهای ۵، ۷/۵ و ۱۰ میلی‌گرم در روز باعث کاهش قابل توجه سطح سرمی فسفات شده است. دوزهای ۵ و ۷/۵ میلی‌گرم در روز این دارو توانسته است، سطح سرمی فسفات را به اندازه‌ای که سولامر در دوز ۴/۸ گرم در روز کاهش می‌دهد، بکاهد [۵۴]. شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو عوارض گوارشی از قبیل اسهال، تهوع، یبوست و استفراغ می‌باشد [۵۵،۵۴].

References:

- [1] Ghaderian SB, Beladi-Mousavi SS. The role of diabetes and hypertension in chronic kidney disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(4): 109-10.
- [2] Tamadon MR, Beladi-Mousavi SS. Erythropoietin; a review on current knowledge and new concepts. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(4): 119-21.
- [3] Beladi Mousavi SS, Soleimani A, Beladi Mousavi M. Epidemiology of End-Stage Renal Disease in Iran: A Review Article. *SJKDT* 2014; 25(3): 697-702.
- [4] Beladi Mousavi SS, Alemzadeh Ansari MJ, Cheraghian B. Outcome of Patients on Hemodialysis in Khuzestan, Iran. *NDT Plus* 2011; 4(2): 143-4.
- [5] Tamadon MR, Zahmatkesh M, Beladi Mousavi SS. Administration of antioxidants in chronic kidney disease. *J Nephroarmacol* 2015; 4(1): 9-11.
- [6] Beladi Mousavi SS, Beladi Mousavi M, Motemednia F. Baclofen-induced encephalopathy in patient with end stage renal disease: Two case reports. *Indian J Nephrol* 2012; 22 (3): 210.
- [7] Baradaran A, Mardani S, Tamadon MR, Shahbazian H, Beladi Mousavi SS. Sevelamer, a phosphate-binding resin with beneficial effect in diabetic kidney disease; a modern paradigm shift. *J Parathy Dis* 2014; 2(2): 61-62.
- [8] Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(3): 770-9.
- [9] Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5 Suppl 2): 34-8.
- [10] Beladi-Mousavi SS, Alemzadeh-Ansari MJ, Alemzadeh-Ansari MH, Beladi-Mousavi M. Long-term Survival of Patients with End-stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis: a Multicenter Study in Iran. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6(6): 452-6.
- [11] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int* 2013; 84(3): 622-3.
- [12] Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2251.
- [13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.
- [14] Isacova T, Gutierrez OM, Smith K, Epstein M, Keating LK, Juppner H, et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2): 584-91.
- [15] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease

- in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): S1-201.
- [16] Ghaderian SB, Beladi Mousavi SS. Relationship between parathyroid hormone and anemia in uremic patients. *J Parathy Dis* 2014; 2(1): 39-40.
- [17] Beladi Mousavi SS, Tamadon MR, Nasri H, Ardalan MR. Impact of parathyroid hormone on pulmonary artery pressure in hemodialysis patients. *J Parathy Dis* 2014; 2(2): 71-2.
- [18] Beladi Mousavi SS, Tamadon MR, Nasri H, Ardalan MR. Bone enumerates as a new endocrine organ interacted in chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *J Parathy Dis* 2014; 2(2): 67-68.
- [19] Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(2): 388-96.
- [20] Beladi Mousavi SS, Saghafi H. Renal Bone Disease among Patients with ESRD. *Nephrourol Mon* 2013; 5(3): 849-50.
- [21] Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorris JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013; 84(5): 998-1008.
- [22] Beladi-Mousavi SS, Faramarzi M. Calcimimetic agents in the management of secondary hyperparathyroidism among patients with end-stage renal disease; a review article. *J Parathy Dis* 2015; 3(1): 12-19.
- [23] Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 629.
- [24] Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial* 2003; 16:186.
- [25] Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int Suppl* 2004; S25.
- [26] Friedman EA. An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (96): S2.
- [27] Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(8): 1407.
- [28] Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorris JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013; 84(5): 998.
- [29] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68(4):1815.
- [30] Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71(5): 438-41.
- [31] Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3): 487-93.
- [32] Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6): 1489.
- [33] Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9900): 1268.
- [34] Fournier A, Morinière P, Ben Hamida F, el Esjer N, Shenovda M, Ghazali A, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: S50.
- [35] Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315(3): 157-61.
- [36] Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989; 36(5): 897.
- [37] Ketteler M, Rix M, Fan S, Pritchard N, Oestergaard O, Chasan-Taber S, et al. Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4): 1125-30.
- [38] Manns B, Klarenbach S, Lee H, Culleton B, Shrive F, Tonelli M. Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10): 2867.
- [39] Manns B, Klarenbach S, Lee H, Culleton B, Shrive F, Tonelli M. A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1239-47.
- [40] Freemont T, Malluche HH. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol* 2005; 63(2): 138.
- [41] D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; (85): S73.

- [42] Altmann P, Barnett ME, Finn WF, SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007; 71: 252.
- [43] Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, 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(1): c8-19.
- [44] Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S, Sprague SM, Zeig S, Anger M. Higher strength lanthanum carbonate provides serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1437-45.
- [45] Lacour B, Lucas A, Auchère D, Ruellan N, de Serre Patey NM, Drüeke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67(3): 1062.
- [46] Behets GJ, Dams G, Vercauteren SR, Damment SJ, Bouillon R, De Broe ME, et al. Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2219-28.
- [47] Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2809-13.
- [48] Aime S, Canavese C, Stratta P. Advisory about gadolinium calls for caution in the treatment of uremic patients with lanthanum carbonate. *Kidney Int* 2007; 72(9): 1162-3.
- [49] Nolan CR, Califano JR, Butzin CA. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int* 1990; 38(5): 937-41.
- [50] Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, Huffer WH, Alfrey AC. Citrate: a major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int* 1989; 36(6): 949-53.
- [51] Kirschbaum BB, Schoolwerth AC. Acute aluminum toxicity associated with oral citrate and aluminum-containing antacids. *Am J Med Sci* 1989; 297(1): 9-11.
- [52] Müller D, Mehling H, Otto B, Bergmann-Lips R, Luft F, Jordan J, et al. Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(6): 1249.
- [53] Cheng SC, Young DO, Huang Y, Delmez JA, Coyne DW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4): 1131-8.
- [54] Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(2): 280-9.
- [55] Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 86(3): 638-47.