

Φώσφορος-Δεσμευτικά

Η κατακράτηση του Pi στη χρόνια νεφρική νόσο αρχίζει όταν ο GFR<20 ml/min, οπότε και αρχίζει την εμφάνισή της η υπερφωσφαταιμία.

Η μείωση του Pi του ορού μπορεί και πρέπει να επιτυγχάνεται με δίαιτα μειωμένης περιεκτικότητας σε Pi και με δεσμευτικά του Pi, τα οποία δεν πρέπει να είναι ενώσεις αλουμινίου ή Ca^{2+} , αλλά σεβελαμέρη ή ανθρακικό λανθάνιο ή velphoro.

Η κακή ρύθμιση των επιπέδων Ca^{2+} και Pi σχετίζονται με την ασβεστοποίηση των αγγείων, η αναιμία και η υπερομοκυστεϊναιμία είναι μεταξύ των συχνών αιτιών που ευθύνονται για την καρδιαγγειακή νόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Επιβίωση και φώσφορος

Παρατηρήσεις 2 χρόνων σε 6.407 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς των ΗΠΑ έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένος κατά 39% κίνδυνος για θάνατο αν ο Pi είναι >7,9 mg/dl και κατά 18% σε εκείνους που είχαν Pi ορού >6,6 mg/dl, σε σύγκριση με όσους είχαν Pi ορού 4,5-5,5 mg/dl.

Ο Pi είναι ένας παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή θνησιμότητα και καρδιαγγειακά συμβάματα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Σε 3.275 ασθενείς με ΧΝΝ που δεν άρχισαν αιμοκάθαρση και παρακολουθήθηκαν για 18 μήνες, διαπιστώθηκε ότι Pi πάνω από 3,5 mg/dl σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για θάνατο και κατόπιν αυτού του επιπέδου η θνησιμότητα αυξάνει γραμμικά με κάθε αύξηση του Pi κατά 0,5 mg/dl

Οι βασικοί και πρωταρχικοί παράγοντες κινδύνου μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών είναι η υπερφωσφαταιμία, το αυξημένο γινόμενο $Ca^{2+} \times Pi$, η λιποπρωτεΐνη-α, η υπερομοκυστεϊναιμία, η χρόνια φλεγμονή και η υπερτροφία της αριστεράς.

Τα αυξημένα επίπεδα Pi (>6 mg/dl) και τα αυξημένα επίπεδα Ca^{2+} (>11 mg/dl) σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για όλες τις αιτίες θανάτου.

Βρέθηκε ότι είναι μειωμένη η θνητότητα αυτών με χρόνια νεφρική Νόσο που λάμβαναν $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Οξικό ασβέστιο

Τα δεσμευτικά του Ρi που αποτελούν άλατα του Ca^{2+} δεν πρέπει να δίδονται σε δόσεις $>1.500 \text{ mg}$ στοιχειακού $\text{Ca}^{2+}/24\omega\text{ρο}$ και πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ενδείξεις αγγειακών επασβεστώσεων, κάτι που υπάρχει στο 50% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Για να αποφευχθεί η αδυναμική νόσος, οι ασθενείς πρέπει να μη λαμβάνουν δεσμευτικά με ασβέστιο όταν η παραθορμόνη $<150 \text{ μg/ml}$, κάτι που συμβαίνει να έχει το 50% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

Ο Slatopolsky ανέφερε ότι χρειάζονται πάνω από 15 gr ανθρακικού $\text{Ca}^{2+}/24\omega\text{ρο}$ για να είναι σε ικανοποιητικά επίπεδα του Ρi του ορού, ασθενούς υπό αιμοκάθαρση που λαμβάνει ημερησίως $1,2 \text{ gr/kgΣΒ}$ λεύκωμα.

Σήμερα θεωρείται ότι το καλύτερο δεσμευτικό φάρμακο για τον Ρi είναι εκείνο που ο ασθενής θέλει και μπορεί να λάβει.

Το οξικό Ca^{2+} είναι πιο αποτελεσματικό από την σεβελαμέρη στον έλεγχο των επιπέδων του Ρi και του γινομένου $\text{Ca}^{2+}\times\text{Ρi}$.

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο δεσμευτικό στις ΗΠΑ σήμερα είναι το οξικό Ca^{2+} και στην Ευρώπη το ανθρακικό Ca^{2+} .

Η υπερασβεστιαμία διαπιστώνεται πολύ συχνά μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν δεσμευτικά του Ρi με Ca^{2+} και η υπασβεστιαμία σε άτομα που λαμβάνουν σεβελαμέρη.

Προς το παρόν τα δεσμευτικά του Ρi που περιέχουν Ca^{2+} υπάρχουν ενδείξεις ότι επιτείνουν το πρόβλημα της ασβεστοποίησης του καρδιαγγειακού συστήματος. Όμως επειδή τα δεσμευτικά που περιέχουν Ca^{2+} είναι φθηνότερα από την σεβελαμέρη, βρίσκονται ακόμη και σήμερα στην πρώτη γραμμή της αντιμετώπισης της υπερφωσφαταιμίας των ασθενών με τελικό στάδιο ΧΝΝ.

Η επασβεστώση των αγγείων με τα δεσμευτικά που περιέχουν Ca^{2+} οφείλεται σε μεταμόρφωση των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων σε κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστες, που είναι ικανά να παράγουν έκτοπα οστού (στο

τοίχωμα των αγγείων). Αυτά τα κύτταρα τώρα πλέον ονομάζονται αγγειακά κύτταρα που ασβεστοποίησης.

Υδροξύλιο του αλουμινίου

Ασθενείς με σημαντική υπερφωσφαταιμία, στους οποίους η μέτρια δόση Ca^{2+} δεν επαρκή για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης του P_i , η χορήγηση σκευασμάτων με υδροξύλιο του αλουμινίου μπορεί να γίνει για περιορισμένο διάστημα (λίγων εβδομάδων), με μικρό κίνδυνο κατακράτησης αλουμινίου και των τοξικών φαινομένων απ' αυτό. Αυτή η προσπέλαση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με παράλληλη υπερασβεστιαϊμία. Προσοχή πρέπει να δίδεται στους ασθενείς αυτούς και να αποφεύγεται η συγχορήγηση σκευασμάτων με κιτρικά, διότι αυτά διευκολύνουν την απορρόφηση του αλουμινίου

Σεβελαμέρη

Η υδροχλωρική σεβελαμέρη είναι ρητίνη που ανταλλάσσει P_i με HCl . Αυτός είναι πιθανά (όχι σίγουρα) ο λόγος που οι ασθενείς υπό σεβελαμέρη εμφανίζουν συχνότερα οξέωση (επιτείνει την νεφρική οστεοδυστροφία). Αντίθετα αυτοί που λαμβάνουν δεσμευτικά με Ca^{2+} συχνότερα εμφανίζουν επασβεστώσεις του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η σεβελαμέρη που αποτελεί ένα παράγωγο του χολικού οξέος, οι ασθενείς που παίρνουν σεβελαμέρη (μεγάλες δόσεις), έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL-χοληστερόλης, σε σύγκριση με εκείνους που παίρνουν μόνο ασβεστούχα δεσμευτικά του φωσφόρου. Επειδή η LDL πρέπει να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόοδο της ασβέστωσης των στεφανιαίων αγγείων, οι ερευνητές πρέπει να ρυθμίζουν και τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης. Έτσι λοιπόν η δραματική μείωση της LDL-χοληστερόλης σ' όσους λαμβάνουν σεβελαμέρη πρέπει να αποτελεί την εξήγηση της μειωμένης συχνότητας των επασβεστώσεων του καρδιαγγειακού συστήματος.

Σύγκριση νεότερων δεσμευτικών φωσφόρου

Εδώ θα πρέπει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά σε ορισμένα νεότερα δεσμευτικά του Ρi, τα οποία εκτός του ότι είναι πιο ασφαλή από τα προηγούμενα (λ.χ. δεν περιέχουν Ca^{2+} και άρα δεν προκαλούν επασβεστώσεις στα αγγεία, δεν περιέχουν αλουμίνιο και άρα δεν προκαλούν τις τοξικές εκδηλώσεις της δηλητηρίασης από αυτό κ.ά), είναι όμως αρκετά ακριβά (ορισμένα από αυτά). Αυτά λοιπόν τα δεσμευτικά είναι η ανθρακική σεβελαμέρη (**Renvela**) και το ανθρακικό λανθάνιο (**Fosrenol**). Έχουν σχεδόν παρόμοια αποτελεσματικότητα (λίγο μεγαλύτερη το Fosrenol), ήπιες παρενέργειες κυρίως από το στομάχι (φουσκώματα, τάση για εμετό, εμέτους, πόνο), αλλά και δυσκοιλιότητα (Fosrenol) και είναι γενικά ασφαλή. Τέλος επειδή η σεβελαμέρη συνδέεται με διάφορα φάρμακα στο έντερο (όπως η βιταμίνη D κ.ά) τα οποία δεν επιτρέπει να απορροφηθούν, καλό είναι όταν την χρησιμοποιείτε να μην λαμβάνεται άλλα φάρμακα μία ώρα πριν και τρεις ώρες μετά τη λήψη της, ενώ το fosrenol μειώνει την απορρόφηση ορισμένων αντιβιοτικών και της θυροξίνης (ο γιατρός σας θα σας πει τι πρέπει να προσέχετε) (**Εικ. 1**).

Πιο πρόσφατα (2016) κυκλοφόρησε και στη Χώρα μας το **Velforo** (στις ΗΠΑ κυκλοφόρησε το 2013 και στην Ευρώπη το 2014). Η δοσολογία του είναι 500-1.000 mg από το στόμα τρεις φορές την ημέρα μαζί με κάθε γεύμα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται οι διάρροιες (συχνότερη όλων), αλλεργικές αντιδράσεις (κνίδωση, δύσπνοια, οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή και το λαιμό) και ο χρωματισμός των κοπράνων μαύρων (μπορεί να σας μπερδέψει και να νομίζετε ότι έχετε αιμορραγία από το πεπτικό-στομάχι). Το παίρνετε ευκολότερα το φάρμακο αυτό (υπάρχει δηλαδή καλύτερη συμμόρφωση), εξαιτίας του ότι χρειάζεστε λογιότερα χάπια και μειώνει τα επίπεδα του Ρi και της παραθορμόνης στο αίμα.

Χημική ουσία	Εμπορικό όνομα	Τρόπος λήψεως
Υδροξείδιο του αλουμινίου	Alucap	Να το καταπίνετε

Ανθρακικό ασβέστιο	Calcioral, Titalac	Να το καταπίνετε
Σεβελαμέρη	Renvela, Rinagel	Να το καταπίνετε, δεν πρέπει να το μασάτε, ούτε να το σπάσετε ή να το τεμαχίζετε
Σεβελαμέρη σκόνη	Renvela powder packets	<p>Να το πίνετε με 30 ml νερού για 1 φακελάκι (ελάχιστη απαραίτητη ποσότητα νερού)</p> <p>Να το ανακατεύετε καλά διότι δεν διαλύεται εύκολα</p> <p>Να μη το παίρνετε μαζί με άλλα φάρμακα (1 ώρα πριν ή 3 ώρες μετά το renvela)</p> <p>Το διάλυμα πρέπει να λαμβάνεται μέσα σε 30 λεπτά</p>
Λανθάνιο	Fosrenol	<p>Να το μασάτε</p> <p>Τα το παίρνετε με την τροφή ή αμέσως μετά το φαγητό</p> <p>Αν παίρνετε και άλλα φάρμακα καλό είναι να τα παίρνετε 2 ώρες πριν ή μετά τη λήψη του fosrenol</p>
Οξυ-υδροξυ σουκροζικός σίδηρος	Velphoro	<p>Μασώμενα δισκία των 500 mg που παίρνετε μαζί με την τροφή (μπορούν να λιώσουν για να είναι εύκολη η μάσηση)</p> <p>Δόσεις που δεν λήφθηκαν δεν συμπληρώνονται στο επόμενο</p>

		<p>γεύμα</p> <p>Μέγιστη δόση 3.000 mg/24ωρο (6 δισκία των 500 mg)</p>
--	--	---

Έκκριση παραθορμόνης

Η κατακράτηση του Pi και η υπερφωσφαταιμία είναι πολύ συχνά φαινόμενα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ. Στις ΗΠΑ το 70% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών έχει Pi αυξημένο, παρά τη θεραπεία με δεσμευτικά που λαμβάνουν.

Μεταβολές στα επίπεδα του ιονισμένου Ca^{2+} στο αίμα, ρυθμίζουν λεπτό προς λεπτό την απελευθέρωση της PTH, επιδρώντας στο επίπεδο ενεργοποίησης του υποδοχέα που είναι ευαίσθητος στο Ca^{2+} (CaR) στους παραθυρεοειδείς αδένες. Η υπασβεστιαϊμία διεγείρει την απελευθέρωση της PTH απευθείας με αδρανοποίηση του CaR, οπότε αυξάνεται το επίπεδο της PTH στο πλάσμα μέσα σε λεπτά από τη μείωση του Ca^{2+} του αίματος

Η υπερφωσφαταιμία προάγει την εμφάνιση της υπερπλασίας των παραθυρεοειδών αδένων και οι υψηλές συγκεντρώσεις του Pi στο αίμα διευκολύνουν την σύνθεση του mRNA της PTH και διευκολύνουν την μεταγραφή του mRNA αυτού. Η επίμονη υπερφωσφαταιμία επίσης μειώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με καλσιτριόλη στους ασθενείς με εγκατεστημένο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Η PTH σε ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 150 και 300 pg/ml και να προσδιορίζεται κάθε 3 μήνες.

Η PTH του ορού πρέπει να είναι περισσότερο από 2πλάσια του φυσιολογικού και λιγότερο από 4πλάσια από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Βιταμίνη D

Ενεργό βιταμίνη D πρέπει να χορηγείται μόνο όταν παραθορμόνη ορού >300 pg/ml και είναι σε καλά επίπεδα ο Pi και το Ca^{2+} του ορού

Όταν αντενδείκνυται η χορήγηση βιταμίνης D τα ασβεστομιμητικά είναι αποτελεσματικά για τον καλύτερο οστικό μεταβολισμό.

Αν και η πλήρης έκθεση στο ηλιακό φως δίνει 10.000 IU βιταμίνης D/24ωρο, σήμερα οι περισσότεροι άνθρωποι δαπανούν λιγότερο χρόνο εκτεθειμένοι στον ήλιο.

Οι ενήλικες χρειάζονται καθημερινά 800 IU βιταμίνης D για να πετύχουν επαρκή επίπεδα 25(OH)D₃, ώστε να καταστέλλεται στο μέγιστο δυνατό η έκκριση παραθορμόνης και οι ηλικιωμένοι με σκούρο δέρμα και περιορισμένη έκθεση στον ήλιο μάλλον χρειάζονται >2.000 IU βιταμίνης D το 24ωρο.

Ασβεστομιμητικά

Τα ασβεστομιμητικά είναι παράγοντες (μικρά οργανικά μόρια) οι οποίοι ενεργοποιούν τον CaR στη μεμβράνη των παραθυρεοειδών κυττάρων και με τον τρόπο αυτό αναστέλλουν την απελευθέρωση της PTH

Συμπτωματολογία υπασβεστιαμίας, υποφωσφαταιμίας, υπομαγνησιαμίας

	Υπο-Ca ²⁺	Υπό-Pi	Υπό-Mg ²⁺
Τετανία	+	-	+
Σύγχυση	+	+	+
Παραισθήσεις	+	+	-
Υπόταση	±	+	
Αρρυθμίες			+
Αποπληξία	+	+	+
Αδυναμία	-	+	+

	Υπο- Ca^{2+}	Υπό-Ρι	Υπό- Mg^{2+}
Καρδιακή ανεπάρκεια	-	+	-
Delirium			+