

## Nový vazač fosfátů na obzoru?

Block GA, Brillhart SL, Persky MS, Amer A, Slade AJ. Efficacy and safety of SBR759, a new iron-based phosphate binder. *Kidney Int* 2010;77:897–903.

Ideální vazač fosfátů v trávicím traktu u dialyzovaných pacientů stále chybí a hledá se. Zkoumají se i látky obsahující železo. Tři byly po prvních příslibech opuštěny (citrátová sloučenina Fe, hydroxykarbonátový komplex železa a magnezia, a neionický komplex železa a polymaltózy) – důvodem byla buď nedostatečná účinnost, či nežádoucí účinky (Zaritsky, 2010; Hergessel, 1999). Nyní je zkoušena další.

Předložená práce prezentuje výsledky klinické zkoušky fáze I s novým vazačem fosfátů na bazi železa. Látka má označení SBR759.

Z původně zvažovaných 69 osob jich část neprošla přísnými zařazovacími a vyřazovacími kritérii, včetně např. jen malého nárůstu fosfatémie ve vymývacím období (wash-out), tzn. že lék byl podáván 44 hemodialyzovaným pacientům, a to v rozdílných dávkách (dávký byly přiřazeny randomizací). Nejnižší byla dávka 3,75 g/den, nejvyšší 22,5 g/den. Období podávání léku trvalo čtyři týdny a dokončilo ho 39 osob. Předčasné ukončení bylo zaznamenáno u tří (ze čtyř) osob léčených nejvyšší dávkou, a tato dávka se proto považuje z hlediska bezpečnosti za nevhodnou. Ostatní dávky (3,75–15 g/den) byly nejen velmi účinné, ale i dobře tolerovány. Pro představu – již v prvním týdnu po podávání léku fosfatémie významně klesla u všech léčených; po čtyřech týdnech léčby byl průměrný pokles o 0,45 mmol/l (1,41 mg/dl) při dávce 3,75 g/den a o 0,63 mmol/l (1,94 mg/dl) při dávce 15 g/den.

Pečlivě zaznamenávány byly všechny nežádoucí účinky. Celkem jich bylo zaznamenáno 189, avšak 50 % z nich nastalo ve fázi studie ještě před prvním podání léku (tj. v době screeningu či podávání předchozího typu vazače či v období wash-out). K zaznamenaným projevům během užívání zkušební medikace patřily: změny barvy stolice (celkem 19 osob; bez vztahu k podávané dávce), průjem (celkem 11 osob; mírně častější při vyšších dávkách) a překvapivě i hypokalcémie (celkem 6 osob, opět častější při vyšší dávce). Gastrointestinální příznaky byly hodnoceny klinickou škálou GSRS, která zahrnuje 15 položek rozdělených do pěti podskupin (průjem, polykání, bolesti břicha, reflux a zácpa), každý z nich subjektivně pacienty kvantifikovaný na škále v rozsahu 1–7 (bez projevů až po velmi silné obtíže).

Nenastaly žádné výchyly v sérových koncentracích feritinu či saturace transferinu železem; rovněž ostatní sledované laboratorní ukazatele (glukóza, intaktní PTH, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, LDL cholesterol) se nezměnily během čtyřtýdenní léčby preparátem SBR759.

Je důležité uvést, že přípravek je ve formě prášku (nikoli tablety). Prášek je rozpustný v nevelkém množství (30–60 ml) tekutiny (ochucené vody). Tato forma je pro pacienta přijatelná, vzhledem k velkému množství jiných léků podávaných dialyzovaným pacientům per os.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

*Primárním cílem této otevřené klinické studie fáze I probíhající v jednom centru u hemodialyzovaných pacientů bylo ověřit účinnost a bezpečnost (tolerabilitu) zkoušené látky v různě velkých dávkách. Ze statistického pohledu bylo primárním cílem stanovit změnu koncentrace fosforu mezi koncem vymývacího období a koncem čtyřtýdenního terapeutického období.*

*Pokles fosfatémie byl očekávaný a v tomto smyslu lék splnil svou indikaci. Nežádoucí účinky nebyly závažné a nezpochybnily navazující plánování dalších fází klinických zkoušek. Poněkud překvapivým nálezem byl pokles kalcémie u některých nemocných. U žádného dosud zkoušeného (a následně zamítnutého) vazače na bazi železa nebyla hypokalcémie popsána. Autoři v diskusi uvádějí, že příčinu poklesu kalcémie u přípravku SBR759 neznají. V budoucnu je však potřeba se tímto aspektem zabývat podrobněji (častější monitorování koncentrací kalcia) (Zaritsky, 2010).*

*V čem by tato látka mohla být výhodná ve srovnání s dosud používanými vazači fosfátů v trávicím traktu? Princip všech současných vazačů je shodný: z původní sloučeniny se uvolní určitá část (kov v případě vazačů s obsahem kovu, ať již kalciových či na bazi lantanu, resp. dřívě aluminia; jiná molekula v případě nekovových vazačů) a na uvolněné vazebné místo se pevně naváže*

fosfát. Tato nově vzniklá molekula je nevstřebatelná a vylučuje se stolicí. Původní uvolněná molekula je částečně (obvykle velmi málo) vstřebatelná. Kalciové sloučeniny disponují výrazně vyšší vstřebatelností než sloučeniny lantanu či aluminia. Aluminiové sloučeniny byly opuštěny, neboť i malá vstřebaná část se při chronickém užívání akumulovala. Lantanové sloučeniny nejsou považovány za takto rizikové, a to ze dvou důvodů: absorpce je naprosto minimální a eliminace není ledvinami, ale biliární cestou (přesto se věnuje i nadále velká pozornost aspektu bezpečnosti). Sevelamer je odlišný v tom, že vlastní sloučenina je zcela nevstřebatelná. Uvolnění vazby u sevelamer hydrochloridu však snižuje (mírně) pH (to odpadá u sevelamer-karbonátu, nedávno zaregistrovaného u FDA) (Fan, 2009).

Sloučeniny železa kopírují teoretické vlastnosti uvedené výše a v tomto směru neznamenaají žádnou novinku. Uvolněné železo je částečně k dispozici pro vstřebání. Protože železo obecně dialyzovaným pacientům dodáváme, zdálo by se, že případný vstřebaný podíl je nejen nezávadný, ale možná i žádoucí. Vstřebání je však pravděpodobně velmi malé a rozhodně nenahradí dosud zavedenou parenterální substituci Fe jako součást léčby renální anémie. To vyplývá jak z teoretických předpokladů (22,5 g zkoušeného přípravku poskytne srovnatelné vstřebatelné železo jako jedna tableta běžného přípravku železa pro perorální podání; přitom jako vazač fosfátů byla definitivně ověřena nižší dávka vazače), tak i z nezměněných ukazatelů stavu zásob železa v organismu (nezměněné koncentrace feritinu i saturace transferinu).

Výhodou přípravku SBR759 tedy není sloučenina jako taková, ale možnost podání v práškové formě (tj. po rozpuštění jako nápoj) a jiný kov (Fe). V práškové formě jsou dosud mezi vazači prezentovány dvě sloučeniny: sevelamer-karbonát a zde zmiňovaná sloučenina železa. Zatímco sevelamer-karbonát je již registrovaný, uvedená sloučenina železa má před sebou ještě dlouhou cestu.

Ještě zbývá začlenit prezentovaná data do širšího kontextu (Hutchinson, 2009). Jak již uvedeno, nejedná se o nový princip léčby, ale o novou sloučeninu využívající shodný princip účinnosti (vazba fosfátů ve střevě). Ve výhledu je možnost jiného zásahu, a sice blokáda transportu fosfátů ze střeva do oběhu. I zde je ještě cesta ke klinické praxi daleká, doufejme však, že nebude trvat dlouho.

#### Literatura

- Fan S, Ross C, Mitra S, et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3794–3799.
- Hergessel O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:863–867.
- Hutchinson AJ. Oral phosphate binders. *Kidney Int* 2009;75:906–914.
- Zaritsky JJ, Salusky IB. Ironing out the phosphorus problem. *Commentary. Kidney Int* 2010;77:845–847.