



دکتر پیوند قاسم زاده، دکتر شیما خیبری

شرکت داروسازی سها

#### ■ مقدمه

نارسایی مزمن کلیوی (CKD)، آسیب کلیوی یا کاهش عملکرد کلیه به مدت سه ماه یا بیشتر، صرف نظر از علت آن می‌باشد. کاهش دفع فسفات توسط کلیه‌ها در این شرایط، باعث هیپرفسفاتی می‌شود. هیپرفسفاتی یک عامل خطر مهم برای ایجاد کلسیفیکاسیون اکتوپیک و تغییرات قلبی - عروقی و در نتیجه، یکی از عوامل تسریع کننده مرگ و میر در بیماران تحت همودیالیز است. کنترل غلظت فسفر برای مراقبت از بیماران دیالیزی حیاتی می‌باشد. هیپرفسفاتی با کمک محدودیت‌هایی در رژیم غذایی، دیالیز و بهره‌گیری از فسفات بایندها برای

مه‌ار جذب فسفر مواد غذایی، مدیریت می‌شود(۱). دو روش اصلی برای پیشگیری از هیپرفسفاتی ناشی از نارسایی کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد: ۱- محدود کردن مصرف فسفات در رژیم غذایی ۲- تجویز عواملی تحت عنوان فسفات بایندها (phosphate binder) که به فسفات مواد غذایی در روده متصل می‌شوند.

□ محدود کردن مصرف فسفات در رژیم غذایی شامل حذف یا محدود کردن مصرف غذاهای فرآوری شده، نوشابه‌ها، گوشت قرمز، شیر و پنیر (فرآورده‌های لبنی)، آجیل‌ها و حبوبات که دارای سطح بالایی از فسفر هستند، می‌باشد.

### □ فسفات بایندها

معه) مبتلا هستند و یا  $H_2$  بلاکر مصرف می‌کنند ولی کلسیم استات، در هر دو محیط اسیدی و قلیایی حل می‌شود. اگرچه استفاده از هر دو این ترکیبات باعث بروز هیپرکلسمی و افزایش خطر کلسیفیکاسیون عروقی می‌شود (۶، ۵).

یکی از عوارض بالقوه درمان با کلسیم، این است که جذب شدن مقادیری از کلسیم تجویز شده باعث توسعه کلسیفیکاسیون عروق کرونری می‌شود. این چنین فرض شده که این مسأله با آترواسکلروزیس همراه خواهد بود. برای کاهش آن، پیشنهاد می‌شود کل دوز کلسیم عنصری (شامل منابع رژیم غذایی) از ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز فراتر نرود.

فسفات بایندها اگر همراه غذا مصرف شوند بسیار موثرتر خواهند بود. این رژیم مزیت اتصال کلسیم به فسفات مواد غذایی و در نتیجه، باقی ماندن کلسیم آزاد کمتری برای جذب شدن را به همراه دارد. در مقابل، تجویز آن بین وعده‌های غذایی، تنها باعث اتصال آن به فسفات موجود در ترشحات روده می‌شود و در نتیجه، میزان بیشتری از جذب کلسیم را خواهیم داشت. اگرچه، اغلب ولی نه به طور کلی، ترکیب «جذب بیشتر کلسیم» و «اتصال کمتر به فسفات» در بیمارانی که با وجود سطح سرمی فسفات طبیعی یا پایین هنوز هیپوکلسمیک هستند، ترجیح داده می‌شود.

عارضه شایع فسفات بایندهای حاوی کلسیم هیپرکلسمی می‌باشد که احتمال بروز این مشکل در تجویز همزمان ویتامین D بیشتر می‌باشد یا اگر turnover استخوان بیمار به دلیل استئومالاسی یا بیماری استخوانی آدینامیک پایین باشد، در نتیجه

از آن‌جا که کاهش قابل توجه فسفات سرم با مداخله رژیم غذایی به تنهایی، مشکل خواهد بود بسیاری از بیماران CKD که هنوز تحت دیالیز قرار نگرفته‌اند و تقریباً تمام بیماران دیالیزی، نیازمند تجویز فسفات بایندهای خوراکی برای کنترل غلظت فسفات سرمی هستند.

در حال حاضر، روش عمده برای کاهش سطح فسفات سرم، تجویز فسفات بایندهای حاوی کلسیم و فسفات بایندهای غیرکلسیمی (سولامر<sup>۱</sup> و لاتانوم<sup>۲</sup>) و نیکوتینیک اسید می‌باشد (۴-۲).

### □ نمک‌های کلسیم

طی سالیان متمادی، آلومینیوم هیدروکساید فسفات باینده انتخابی در درمان هیپرفسفاتمی بود. این رژیم درمانی، به هر حال، یک مشکل جدید ایجاد کرده بود: سمیت آلومینیوم به دلیل تجمع تدریجی آلومینیوم جذب شده در بافت‌ها. این مشکل، منجر به تجویز نمک‌های کلسیم (کلسیم کربنات و یا کلسیم استات) برای اتصال به فسفات موجود در روده شد. مطالعات اولیه بر روی نمک‌های کلسیم نشان داد که کنترل هیپرفسفاتمی در تقریباً ۷۰ درصد از بیماران تحت درمان با نمک‌های کلسیم حاصل شده است. باقی بیماران نیازمند اضافه شدن آنتاسیدهای حاوی آلومینیوم به رژیم درمانی بودند.

در این میان، به نظر می‌رسد کلسیم استات فسفات باینده کارآمدتری نسبت به کلسیم کربنات باشد. کلسیم کربنات تنها در pH اسیدی حل می‌شود و از طرفی، بسیاری از بیماران با نارسایی کلیوی پیشرفته، به آکلرهدیریا (عدم ترشح اسید

حتی می‌توان آن را همزمان با هیدروکسید آلومینیوم تجویز کرد (۹-۷، ۴).

#### □ لاتتانوم

لاتتانوم کربنات با نام تجاری Fosrenol فسفات بایندری است که فاقد کلسیم و آلومینیوم می‌باشد. لاتتانوم به صورت قرص‌های جویدنی ۵۰۰، ۲۵۰، ۷۵۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم موجود می‌باشد. در مقایسه با فسفات بایندرها کلسیمی و سولامر، اثرات لاتتانوم بر روی مرگ و میر و کلسیفیکاسیون عروق بررسی نشده است.

#### □ اثر بر استخوان

در بررسی اثرات لاتتانوم بر بافت شناسی استخوان در مقایسه با فسفات بایندرها حاوی کلسیم: مزیت یا عوارض خاصی با لاتتانوم دیده نشد. به هر حال، در مقایسه با لاتتانوم به نظر می‌رسد ارتباطی بین افزایش ورود کلسیم توسط فسفات بایندرها حاوی کلسیم و افزایش بروز بیماری استخوانی آدینامیک و کلسیفیکاسیون عروقی وجود دارد.

#### □ اثر بر پارامترهای بیوشیمیایی

بر اساس مطالعات انجام شده لاتتانوم کربنات به اندازه کلسیم کربنات موثر است. همانند سولامر با احتمال کمتر وقوع هیپرکلسمی و کاهش سطح PTH در مقایسه با فسفات بایندرها کلسیمی همراه است.

در مطالعات بالینی بیشترین عارضه گزارش شده با لاتتانوم تهوع و استفراغ می‌باشد (۱۱، ۱۰). نیکوتین آمید: این ماده مهارکننده کوترانسپورتر فسفر وابسته به سدیم در روده کوچک و رنال توپول می‌باشد و آن فرم گردش‌کننده نیکوتینیک

uptake کلسیم اضافی توسط استخوان محدود می‌شود و باعث هیپرکلسمی می‌شود.

توصیه می‌شود فسفات بایندرها بر پایه کلسیم در بیماران با هیپرفسفاتی که هیپرکلسمیک نیز هستند استفاده نشود.

علاوه بر این، پیشنهاد می‌شود دوز فسفات بایندرها حاوی کلسیم در بیماران مشکوک به بیماری استخوانی آدینامیک، کلسیفیکاسیون عروقی و سطوح پایین PTH محدود شود.

بیماری استخوانی آدینامیک Adynamic bone disease (ABD)، نوعی استئودیستروپی کلیوی است که با کاهش استئوبلاستها و استئوکلاستها و turnover پایین استخوان مشخص می‌شود. این بیماری در تقریباً درصد بالایی از بیماران CKD دیالیزی (پریتونال یا همودیالیزی)، همچنین بیماران CKD در درمان نگهدارنده دیده می‌شود.

بیماران با سطح پلاسمایی PTH پایین که در اثر مصرف فسفات بایندرها حاوی کلسیم یا درمان با فرم فعال ویتامین D دچار هیپرکلسمی شده‌اند مشکوک به بیماری استخوانی آدینامیک هستند. بیوپسی از استخوان تنها راه تشخیص قطعی این اختلال است.

#### □ کلسیم سترات

از تجویز کلسیم سترات باید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی اجتناب شود. سترات باعث افزایش جذب آلومینیوم از روده می‌شود و باعث القا نوروکسیسیتی ناشی از آلومینیوم و بروز سریعتر علائم استئومالاسی می‌شود. در مقایسه استات باعث افزایش جذب آلومینیوم نمی‌شود

سولامر در کاهش سطح سرمی فسفات موثر است. اشکال دارویی موجود آن به صورت پودر برای سوسپانسیون خوراکی (کربنات):  $0.8 \text{ g}/\text{packet}$  و  $2/4 \text{ g}/\text{packet}$ ، قرص خوراکی (کربنات):  $800$  میلی گرم، قرص خوراکی (هیدروکلراید):  $400$  و  $800$  میلی گرم می باشد. دوز سولامر هیدروکلراید و سولامر کربنات یکسان می باشد. برای کنترل سطح سرمی فسفات: غالباً  $800$  تا  $1600$  میلی گرم سه بار در روز همراه غذا مصرف می گردد. دوز ابتدایی بسته به سطح سرمی فسفات متفاوت می باشد. نتایج حاصل از یک مطالعه نشان داد که مصرف یک بار در روز سولامر به اندازه مصرف سه بار در روز آن موثر است. اگرچه نیاز به مطالعات بیشتری می باشد، مصرف یک بار در روز، رژیم درمانی را ساده تر کرده در نتیجه پذیرش بیمار بیشتر و به طور کل اثربخشی رژیم درمانی افزایش می یابد.  $667$  میلی گرم کلسیم استات تقریباً معادل  $800$  میلی گرم سولامر (هیدروکلراید یا کربنات) می باشد. سولامر نیز مانند نمک های کلسیم باید حتماً همراه غذا مصرف شود.

#### □ اثر بر سطح کلسیم و PTH

مقایسه سولامر با فسفات بایندهای کلسیمی در کارآزمایی آینده نگر "Treat-to-Goal" انجام شد.  $20$  بیمار تحت همودیالیز به صورت تصادفی تحت درمان با سولامر یا فسفات بایندهای حاوی کلسیم قرار گرفتند. پس از یک سال، اگرچه کنترل فسفات سرمی در هر دو گروه یکسان بود ( $5/1$  میلی گرم/دسی لیتر) درمان با سولامر با موارد زیر همراه بود: وقوع کمتر هیپرکلسمی ( $5$  در مقابل  $16$  درصد)، حداقل کاهش در غلظت

اسید است که به علت افزایش ترشح انسولین و شیفت فسفر از فضای خارج سلولی به فضای داخل سلولی سبب کاهش فسفر و iPTH می شود. نیکوتینیک اسید ممکن است مناسب ترین دارو برای ایجاد اثر مثبت روی دیس لیپیدمی اورمیک باشد. در بالا بردن HDL-C پلاسما موثر است و تنها دارویی است که LP(a) را کاهش می دهد. همچنین سبب کاهش TG و LDL نیز می گردد. مطالعات بر روی مقایسه اثربخشی آن در کاهش فسفات خون با داروی سولامر ادامه دارد، کما این که در بسیاری از موارد عارضه عمده نیکوتین امید که همانا اتساع عروق و گرگرفتگی است مصرف آن را محدود می گرداند.

#### □ سولامر

همان طور که گفته شد، فسفات بایندهای قدیمی ممکن است منجر به مشکلاتی مثل افزایش وقوع اپیزودهای هیپرکلسمی یا سمیت فلزی تاثیرگذار بر روی مغز، استخوان ها و سایر سیستم های بدن شوند.

سولامر هیدروکلراید با نام تجاری Renagel و سولامر کربنات با نام تجاری Renvela، عوامل غیرقابل جذبی هستند که فاقد کلسیم و آلومینیوم هستند. سولامر به فسفات غذا در لومن روده اتصال می یابد و بدین ترتیب با محدود کردن جذب فسفات، بدون ایجاد تغییر در غلظت کلسیم، آلومینیوم و بی کربنات، سبب کاهش سطح سرمی فسفات و iPTH سرم در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی که تحت همودیالیز هستند، می گردد (۱۴-۱۲).

تعداد قابل توجهی از مطالعات نشان داده اند که

کلسیم سرم (۹/۵ در مقابل ۹/۷ میلی‌گرم/دسی لیتر)، کاهش بروز سطح پایین PTH (۳۰ در مقابل ۵۷ درصد).

#### □ اثر بر میزان مرگ و میر

به نظر می‌رسد فسفات‌های بایندهای کلسیمی و غیر کلسیمی (سولامر) اثرات یکسانی بر مرگ و میر در بیماران همودیالیزی دارند. در یک متا آنالیز شامل ۵ کارآزمایی بالینی شامل ۲۴۲۹ بیمار، اختلاف خطر برای تمام علل مرگ و میر بین سولامر و فسفات‌های بایندهای بر پایه کلسیم یکسان گزارش شده است (۱۶). در کارآزمایی DCOR، مرگ و میر بین ۲۱۰۳ بیمار همودیالیزی که به طور تصادفی سولامر یا فسفات‌های بایندهای کلسیمی دریافت کرده‌اند، ارزیابی شد. تا ۴۵ ماه، خطر تمامی علل مرگ و میر بین سولامر و فسفات‌های بایندهای بر پایه کلسیم اختلاف معنی داری نداشت. آنالیز ثانویه نیز، اختلافی در مرگ و میر را گزارش نداد ولی مزیت‌هایی با سولامر در تمامی موارد بستری شده و روزهای بستری بودن دیده شد (۱۷). در کارآزمایی تصادفی آینده نگر RIND، پیشرفت کلسیفیکاسیون (calcification) عروق کرونری در ۱۰۹ بیمار همودیالیزی تحت درمان با سولامر نسبتاً کمتر از درمان با فسفات‌های بایندهای کلسیمی بود. براساس آنالیز چند متغیره، خطر بیشتری از مرگ و میر با فسفات‌های بایندهای بر پایه کلسیم وجود دارد (۱۸).

#### □ اثر بر استخوان

به نظر می‌رسد تفاوت عمده‌ای بین سولامر و فسفات‌های بایندهای کلسیمی از نظر اثر بر استخوان وجود ندارد. چند مطالعه تصادفی آینده نگر انجام

شده که نتایج متفاوت در بیماران مختلف به دست آمده، با این نکته مشترک که بهبود حجم استخوان در درمان با کلسیم مشاهده شده است.

#### □ اسیدوز متابولیک

یکی از مشکلات در ارتباط با سولامر هیدروکلراید احتمال ایجاد اسیدوز متابولیک با این دارو است. در بیشتر مطالعات ولی نه همه آن‌ها گزارش شده که سولامر به عنوان فسفات‌های بایندهای باعث ایجاد اسیدوز متابولیک در بیماران دیالیزی می‌شود. در نتیجه، فرم بافره آن، سولامر کربنات توسعه داده شد. سولامر (هیدروکلراید) یک رزین تعویض آمیون است و در صورت آزادسازی H<sup>+</sup> از HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>، ممکن است باعث افزایش بار اسیدی شود. سولامر هیدروکلراید و سولامر کربنات، به طور یکسان سطح سرمی فسفات را طبق محدوده توصیه شده توسط KDOQI<sup>۲</sup> کنترل می‌کنند. سطح بی‌کربنات در بیماران تحت درمان با سولامر کربنات بیشتر در محدوده توصیه شده KDOQI قرار دارد و بروز عوارض گوارشی در آن‌ها کمتر است. از آن‌جا که سولامر کربنات کاهش دهنده کربنات سرم نیست، به نظر می‌رسد که فسفات‌های بایندهای رزج در این کلاس باشد (۲۰، ۱۹).

#### □ اثر بر اندوتوکسین‌ها

التهاب مزمن در بیماران CKD تحت همودیالیز شایع است. مطالعات نشان داده سولامر قادر است به اندوتوکسین ناشی از باکتری روده که یک میانجی التهابی قوی است، اتصال یافته و از این طریق باعث کاهش التهاب در این بیماران شود. نتایج حاصل از انجام یک مطالعه در سال ۲۰۱۱ نشان داد که تجویز سولامر در بیماران همودیالیزی

سولامر و گروه کلسیم ( $P=0,02$ ) (۱۸). در مقایسه سولامر با لاتنانوم، هر دو اثربخشی مناسبی در کاهش فسفات نشان داده‌اند، لاتنانوم نیز مانند سولامر با وقوع کمتر هیپرکلسمی و کاهش سطوح PTH در مقایسه با فسفات بایندهای حاوی کلسیم همراه است. در مطالعات انسانی نشان داده شده که لاتنانوم در استخوان تجمع یافته و در مطالعات حیوانی مشخص شده که در دستگاه گوارشی، کبد و دیگر بافت‌ها تجمع می‌یابد. افرادی که لاتنانوم مصرف می‌کردند به دلیل بروز عوارض گوارشی بیشتر، کامپلیانس کمتری را در ادامه درمان نشان دادند (۲۷ و ۱۰).

#### ■ نتیجه‌گیری

از آن‌جا که سیستم بیماران CKD stage 5 اساساً سیستم بسته‌ای می‌باشد، تجمع کلسیم و فلزات، برای این بیماران که ظرفیت دفع این مواد را ندارند، دغدغه بزرگی است. در ارزیابی فسفات بایندها باید عواقب تجمع کلسیم و فلز در نظر گرفته شود.

اگرچه آنتاسیدهای حاوی منیزیم به عنوان فسفات بایندها موثر هستند، با این حال به علت بروز اسهال‌های مکرر و هیپرمنیزیمی باید از مصرف آن‌ها در بیماران CKD خودداری شود. استفاده طولانی مدت از ترکیبات آلومینیوم نیز باعث بروز سمیت ناشی از آلومینیوم می‌شود. استفاده از لاتنانوم کربنات نیز با تجمع این ترکیب در بافت‌های مختلف همراه است. همچنین امروزه استفاده از نیکوتینیک اسید به علت عوارض آن محدود گشته است.

با کاهش IL-6 . hs-CRP(C-reactive protein) و سطح سرمی اندوتوکسین و sCD14 همراه خواهد بود (۲۳-۲۱).

#### □ اثر بر LDL سرم

بیماری‌های قلبی عروقی مهم‌ترین علت مرگ و میر بیماران CKD می‌باشد و ابتلا به CKD عواقب ناشی از حوادث قلبی عروقی را وخیم‌تر می‌کند. افزایش کلسترول خطر مرگ و میر را در بیماران همودیالیزی بالا می‌برد. درمان با سولامر کلسترول تام و LDL سرم را کاهش می‌دهد (۱۵ تا ۳۱ درصد)، همچنین سطح HDL سرم را افزایش می‌دهد. سولامر از طریق اتصال به اسیدهای صفاوی (bile-acid sequestrant effect) باعث کاهش جذب لیپیدها می‌باشد. در حال حاضر آتروسکلروزیس در بیماران همودیالیزی بیشتر از جمعیت عادی افزایش یافته و خطر ایسکمی قلبی و انفارکتوس قلبی در این بیماران در مقایسه با گروه نرمال بیشتر است. به نظر می‌رسد این تغییرات در میزان LDL و HDL توسط سولامر باعث کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در این بیماران شود (۲۶-۲۴).

#### □ اثر بر میزان کلسیفیکاسیون

در یک کارآزمایی بالینی شامل ۲۰۰ بیمار با نارسایی مزمن کلیه (CKD)، سولامر کمتر از فسفات بایندهای بر پایه کلسیم، باعث پیشروی کلسیفیکاسیون در آئورت توراسیک و عروق کرونری شد. نتیجه مطالعه پس از ۵۲ هفته اختلاف معنی‌داری بین میانگین تغییر درصد کلسیفیکاسیون عروق کرونری در دو گروه وجود داشت: ۶ درصد و ۲۵ درصد به ترتیب برای

کلسیم (۹۰۰ میلی‌گرم در روز کلسیم عنصری) به همراه سولامر منجر به کاهش بیشتری در میزان فسفر و PTH و بدون افزایش در غلظت کلسیم در مقایسه با استفاده از هر کدام به تنهایی می‌شود. این استفاده همزمان می‌تواند یک روش مفید برای کنترل فسفر و PTH باشد، در حالی که از بروز هیپو و هیپرکلسمی جلوگیری می‌شود (۲۸).

ظاهراً سولامر یک آلترناتیو منطقی برای نمک‌های کلسیم در کنترل هیپرفسفاتمی در بیماران end stage مبتلا به نارسایی کلیوی است. این ترکیب حاوی کلسیم یا آلومینیم نمی‌باشد و این یک مزیت برای سولامر به شمار می‌رود. مزیت پایین آوردن فسفات بدون اثر بر کلسیم سرم باعث افزایش مصرف سولامر توسط بیماران CKD شده و در حال حاضر به عنوان خط اول درمان در بیماران stage 5 CKD در نظر گرفته شده است.

همچنین سولامر LDL و کلسترول تام سرم را پایین می‌آورد و این مسأله با توجه به خطر بالای حوادث قلبی - عروقی در این بیماران مزیت قابل توجهی می‌باشد.

استفاده از ترکیب سولامر و مکمل‌های کلسیم مورد بررسی قرار گرفته است، تجویز همزمان

#### زیرنویس‌ها

1. Sevelamer
2. Lanthanum
3. Kidney Disease outcome Quality Initiative national kidney foundation.

#### منابع

1. Block GA. Hulbert-Shearon TE. Levin NE. Port FK. Association of Serum Phosphorus and Calcium x Phosphorus Product with Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients: A National Study. Am J Kidney Dis 1998; 31:607-617.
2. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009; 76(Suppl 113):S1.
3. Jindal K. Chan CT. Deziel C. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol 2006; 17:S1.
4. Available from URL: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease?source=search\\_result&search=Treatment+of+hyperphosphatemia+in+chronic+kidney+disease&selectedTitle=1~150#H11](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease?source=search_result&search=Treatment+of+hyperphosphatemia+in+chronic+kidney+disease&selectedTitle=1~150#H11)
5. Slatopolsky E. Weerts C. Lopez-Hilker S. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med 1986; 315:157.
6. Mai ML. Emmett M. Sheikh MS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. Kidney Int 1989; 36:690.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42:S1.
8. Schiller LR. Santa AC. Sheikh MS. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. N Engl J Med 1989; 320:1110.
9. Coen G. Adynamic bone disease: an update and overview. J Nephrol 2005; 18(2):117-122.
10. Fosrenol [package insert]. Wayne, PA: Shire US Inc; October 2009.

11. Koda-Kimble MA. Applied therapeutics: the clinical use of drugs, 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
12. Chertow GM. Poly[allylamine Hydrochloride]: A Noncalcemic Phosphate Binder for the Treatment of Hyperphosphatemia in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:66-71.
13. Burke SK. Renegel a Novel calcium-and aluminum-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *NDT*. 1197; 8:1640-1644.
14. Product Information: RENVELA(TM) film coated oral tablets, sevelamer carbonate film coated oral tablets. Genzyme Corporation, Cambridge, MA; 2007.
15. Fischer D. Cline K. Plone MA. Results of a randomized crossover study comparing once-daily and thrice-daily sevelamer dosing. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:437.
16. Tonelli M. Wiebe N. Culleton B. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2856.
17. Suki WN. Zabaneh R. Cangiano JL. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1130
18. Block GA. Spiegel DM. Ehrlich J. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815.
19. Gallieni M. Cozzolino M. Brancaccio D. Transient decrease of serum bicarbonate levels with Sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. *Kidney Int* 2000; 57:1776.
20. Available from URL: <http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-genzyme-s-renvela-dialysis-patients-688.html>
21. Navarro-González JF. Mora-Fernández C. De Fuentes MM. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin Am So Nephrol*. 2011;6(9):2272-2779.
22. Stingham AEM. Gonçalves SM. Bucharles S. Sevelamer decreases systemic inflammation in parallel to a reduction in endotoxemia. *Blood Puri*. 2010; 29(4):352-356.
23. Sun PP. Perianayagam MC. Jaber BL. Endotoxin-binding affinity of sevelamer: A potential novel anti-inflammatory mechanism. *Kidney International*. 2009;76(SUPPL. 114):S20-S25.
24. Available from URL: <http://www.uptodate.com/contents/vascular-calcification-in-chronic-kidney-disease/abstract/3,63-65>
25. Hervas JG. Prados D. Cerezo S. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients: a comparison with calcium acetate. *Kidney Int* 2003; 85:S69-S72.
26. Herzog CA. Asinger RW. Berger AK. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6):572-586.
27. Filiopoulos V. Koutis I. Lanthanum Carbonate Versus Sevelamer Hydrochloride: Improvement of Metabolic Acidosis and Hyperkalemia in Hemodialysis Patients." *Ther Apheresis Dialy*. 2011; 15(1): 20-27.
28. Chertow GM. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;51:18.

