

• 综 述 •

新型磷结合剂的研究进展

刘永贵, 于 鹏, 吴 疆, 沈雪砚, 陈常青

天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 慢性肾脏病 (CKD) 患者肾功能减退, 引发钙磷的代谢紊乱, 进一步导致各种疾病的发生。高磷血症可能会升高 CKD 患者的发病率和死亡率。因而, 有效控制血清磷的水平将是 CKD 患者预后的关键。传统磷结合剂常含钙、铝成分, 虽能有效降低血清磷, 但不良反应较多。综述上市的和临床研究中的新型磷结合剂如司维拉姆、碳酸镧、考来替兰和柠檬酸铁等, 其不含钙、铝, 能有效控制血清磷水平, 却不升高血钙, 为控制高磷血症和减少血管钙化风险提供了治疗前景。

关键词: 高磷血症; 磷结合剂; 司维拉姆; 碳酸镧; 考来替兰; 柠檬酸铁

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)02-0201-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.023

Research progress on new phosphate binders

LIU Yong-gui, YU Peng, WU Jiang, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) can make kidney function worsen, which causes the metabolic disorders of calcium and phosphorus, and further lead to various diseases. Hyperphosphatemia may elevate the morbidity and mortality of CKD patients. Therefore, it is important to effectively control serum phosphorus level for CKD patients. The traditional phosphate binders mostly contain calcium and aluminum, which can effectively reduce serum phosphorus, but have more adverse reactions. New phosphate binders, such as sevelamer, lanthanum carbonate, colestilan, ferric citrate, etc, can effectively control serum phosphorus level without elevating blood calcium level, which provides a new future in controlling hyperphosphatemia and not raising the risk of vascular calcification.

Key words: hyperphosphatemia; phosphate binders; sevelamer; lanthanum carbonate; colestilan; ferric citrate

高磷血症是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD), 尤其是 CKD 后期最常见的并发症之一, 是异位钙化、继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良的重要因素。随着对血清磷代谢紊乱认识的深入, 越来越多的学者认为高磷血症是 CKD 增加患者发病率、住院率和死亡率的重要风险因素。因而, 有效控制血清磷的水平将是 CKD 患者预后的关键。目前, 高磷血症的治疗措施包括饮食控制、透析、使用磷结合剂。虽然 CKD 患者可通过控制饮食中磷摄入来降低血清磷水平, 但仍有大多数患者无法达到控制标准, 因而需要通过应用磷结合剂来达到控制目的。即使在 CKD 后期开始透析治疗时, 仍需要配合磷结合剂进行辅助降低血清磷的水平。

口服磷结合剂能减少肠道磷酸盐的吸收, 是 CKD 患者高磷血症的重要治疗措施。早期的磷结合剂主要为含钙、铝的磷结合剂, 因含铝磷结合剂副作用较大, 临床上已较少使用。而含钙磷结合剂目前仍然是临床应用最多的, 它既能结合磷, 又能补充钙, 还可以纠正酸中毒。然而, 近年来, 随着含钙的磷结合剂、活性维生素 D 的大量应用, 加上患者透析中长期以来广泛使用高钙透析液, 致使血清钙水平升高、血管钙化等症状明显增多。

非钙非铝的新型磷结合剂不含钙、铝, 不易引发血清钙、铝升高, 不良反应相对较小, 因而越来越多的新型磷结合剂迅速发展壮大, 不断进入临床或研究之中。本文综述了上市的和临床研究中的新型磷结合

收稿日期: 2013-11-08

作者简介: 刘永贵, 男, 本科, 医药信息专业。Tel: (022)23006868 E-mail: liuyg@tjipr.com

剂,目前已上市的新型磷结合剂主要有 6 个,临床研究中的实验性药物有 6 个^[1-2],见表 1。其不含钙、铝,

能有效控制血清磷水平,却不升高血钙,为控制高磷血症和减少血管钙化风险提供了治疗前景。

表 1 上市及在研的口服磷结合剂

Table 1 Oral phosphate binders in market and R&D

通用名	中文名	研发公司	状态
sevelamer hydrochloride	盐酸司维拉姆	健赞公司	上市
sevelamer carbonate	碳酸司维拉姆	健赞公司	上市
lanthanum carbonate	碳酸镧	健赞公司	上市
colestilan	考来替兰	日本三菱制药公司	上市
bixalomer	比沙洛姆	安斯泰来制药公司	上市
sucroferric oxyhydroxide		Vifor Pharma	上市
ferric citrate	柠檬酸铁	Keryx 生物制药公司	注册前
fermagate	铁镁加	OPKO Health Inc	III期临床
fostrap		CM & D Pharma	III期临床
PT-20		Phosphate Therapeutics	I 期临床
SPI-014		Spectrum Pharmaceuticals Inc	I 期临床
ASP3325		安斯泰来制药公司	I 期临床

1 上市的新型磷结合剂

1.1 司维拉姆

司维拉姆是一种阴离子交换树脂,具有高度亲水性。口服后,司维拉姆主要在近端小肠与磷结合,且胃酸并不降低其结合效率,最终结合物不被吸收而随粪便排出。分为盐酸司维拉姆和碳酸司维拉姆。

盐酸司维拉姆(sevelamer hydrochloride)由美国健赞公司(Genzyme Corporation)开发,1998 年首次在美国上市,商品名 Renagel,是首个人工合成的非钙非铝型磷结合剂,主要成分为盐酸多聚丙烯胺,降磷作用与含钙磷结合剂相似,而且还能改善血脂异常与动脉僵硬度,降低心血管病死亡率^[3]。此外,盐酸司维拉姆并不会升高血钙水平,因而有益于减少血管钙化,这优于含钙磷结合剂^[4]。但司维拉姆的胃肠道不良事件要高于含钙磷结合剂,这降低了患者的依从性^[5]。

碳酸司维拉姆(sevelamer carbonate)也由美国健赞公司开发,2007 年获得 FDA 批准上市,商品名 Renvela。与盐酸司维拉姆相比,碳酸司维拉姆不仅保留了盐酸司维拉姆的所有优点,而且克服了盐酸司维拉姆潜在的代谢性酸中毒的风险。研究显示,碳酸司维拉姆控制血清磷的疗效与盐酸司维拉姆相当,并且可以显著降低血清磷,具有良好的耐

受性,用药依从性达到 96%。但碳酸司维拉姆治疗个体更可能维持适宜的碳酸氢盐水平,胃肠道副反应发生率更低^[6]。

1.2 碳酸镧

碳酸镧(lanthanum carbonate)是一种口服的无钙脂磷结合剂,由美国健赞公司开发,2004 年在美国首次批准上市,商品名 Fosrenol,剂型为咀嚼片。碳酸镧在肠道通过离子键与磷结合形成不溶于水的化合物,其胃肠道吸收少。而少量被吸收入血的碳酸镧主要通过胆汁排泄,经肾脏排泄量极少。此外,碳酸镧不含钙、铝、镁,不会引起血清钙、镁、铝的升高,即可降低此方面的不良反应发生。

研究显示碳酸镧可有效治疗高磷血症,且耐受性好,并对血清钙有轻微的降低趋势^[7-8]。与含钙磷结合剂相比,碳酸镧降磷相当,但并不引发高钙血症,即使在增加维生素 D 类似物的情况下亦然。而含钙磷结合剂则亦引发高钙血症,尤其是在增加维生素 D 的情况下^[9]。通过对血液透析患者应用碳酸镧随访 3 年结果显示,碳酸镧可有效降低血清磷,与活化维生素 D 合用,降低了高钙血症的发生^[10]。系统性研究表明,碳酸镧与其他磷结合剂在全因死亡率、心血管病风险方面相似,且能降低血管钙化。在降血清磷方面与碳酸钙、盐酸司维拉姆效果相似。碳酸镧使患者的肾性

骨营养不良率下降,而含钙磷结合剂则使其上升。血液、骨骼中镉的水平轻微增加,但不具有统计意义^[11]。

1.3 考来替兰

考来替兰 (colestilan) 是一种离子交换树脂,口服胆汁酸螯合剂,由日本三菱制药公司 (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc) 开发,2013 年在欧盟上市,商品名 BindRen。该药早在 1999 年就已经作为高胆固醇血症治疗药物在日本上市。考来替兰与司维拉姆类似,是一种非钙非铝磷结合剂,口服后不吸收,可以吸附肠道胆汁酸。考来替兰可显著降低血清磷、钙磷乘积以及减少甲状旁腺素,但并不改变血清钙的水平,还可降低低密度脂蛋白,有助降低 CKD 患者心血管疾病风险^[12-13]。考来替兰与司维拉姆降低血清磷、钙磷乘积的效果相似,但与碳酸钙联用时,考来替兰降低血液透析患者的钙磷乘积的效果要逊于司维拉姆^[14]。

1.4 比沙洛姆

比沙洛姆 (bixalomer) 是一种胺基磷结合剂,由安斯泰来制药公司 (Astellas Pharma) 开发,2012 年在日本上市,商品名 Kiklin,目前仅在日本上市销售。比沙洛姆口服后不被吸收,通过降低胃肠道的血清磷浓度,从而抑制磷酸盐吸收。多中心非劣性研究显示,比沙洛姆降血清磷的作用与盐酸司维拉姆相似,但并未升高患者代谢性酸中毒风险。服用盐酸司维拉姆的血液透析患者在更换为比沙洛姆后,胃肠道不良反应 (反酸、便秘、代谢性酸中毒等) 均得到了改善。便秘是最常见的药物不良反应,而大多数不良反应都发生在用药之初,而长期用药后其发生率并未增加^[15]。

1.5 sucroferic oxyhydroxide

sucroferic oxyhydroxide (PA21) 是一种铁基磷结合剂,由 Vifor Pharma 公司研发。该药是由多核铁 (III) - 氢氧化合物、淀粉和蔗糖组成的混合物。2013 年 11 月末,美国 FDA 首次批准其上市,商品名 Velphoro。PA21 能有效控制透析患者血清磷的水平,同标准治疗药物司维拉姆作用相当,且用药剂量更小 (PA-21 每日仅需要 3~4 片,而司维拉姆则需要 8~9 片)。除了服用剂量减少外,该公司还对其硬度与咀嚼性做了平衡研究,在保持药片成分完整性同时,使其硬度及柔韧度更适宜咀嚼 (这也是大多数透析患者所面临的一个问题)^[16]。该药有较好的耐受性和安全性,未增加机体铁负荷,最常见不良反应是轻度腹泻^[17-18]。此外,PA21 因含有铁,

更适合缺铁高磷血症患者,在预防血管钙化方面则优于含钙磷结合剂^[19-20]。

2 临床研究中的新型磷结合剂

2.1 柠檬酸铁

柠檬酸铁 (ferric citrate) 是一种铁基磷结合剂,由 Keryx 生物制药公司开发。目前该药处于注册前阶段,Keryx 生物制药公司及合作伙伴 Panacor 公司在 2013 年 1 月和 8 月分别向美国和日本提交了该药的上市申请。柠檬酸铁在肠道结合磷,可增加磷排泄,降低磷吸收,还可预防异位钙化、继发性甲状旁腺功能亢进和骨异常的进展^[21]。柠檬酸铁降血清磷的作用呈现剂量相关性,耐受性较好,不良反应较小^[22-24]。在一项 III 期临床研究中,4 周的有效性评价显示,与对照组相比,柠檬酸铁能显著降低血清磷水平。在 52 周的安全性评价中,与对照组相比,它增加铁蛋白和铁传递蛋白饱和度,并能减少静脉注射铁剂和促红细胞生成刺激剂的使用。而安全性方面与对照组间无显著差异^[25]。

2.2 铁镁加

铁镁加 (fermagate) 是一种非钙的磷结合剂,由 OPKO Health Inc 研发,目前处于 III 期临床研究阶段。铁镁加是一种包裹在水滑石层状结构中的羟基碳酸铁镁复合物,进入体内后,碳酸盐与磷交换,从而降低血磷。铁镁加能显著降低血清磷的水平,但其有效性和耐受性存在剂量相关性,2 g 剂量组的不良反应显著高于 1 g 剂量组,尤其是胃肠道相关不良反应^[26]。此外,铁镁加还能升高血清镁的水平,虽然不少研究指出其不具有统计意义,但仍需进一步研究证实其安全性。

2.3 fostrap

fostrap 是一种含有黏多糖和壳聚糖的磷结合剂,用于结合唾液中的磷,是由 CM & D Pharma 开发的一种咀嚼口香糖,避免了其与胃肠道药物发生相互作用的不良反应,目前处于 III 期临床。研究表明,fostrap 口香糖可协助 CKD 患者有效控制血清磷水平,使唾液和血清磷酸盐水平显著降低,而且还可能具有预防心血管疾病的潜力^[27]。此外,高磷血症患者通过饮食加服用药物控制后,近半数患者未能达到控制水平,因而采用 fostrap 与其他磷结合剂配合可能将是一种不错的选择。

2.4 其他

除上述外,还有一些处于临床研究早期的实验性药物,如 Phosphate Therapeutics 公司的含铁磷结

合剂 PT-20, Spectrum Pharmaceuticals Inc 的二氧化碳镧(SPI-014),以及安斯泰来制药公司的 ASP3325 等,目前均处于 I 期临床^[1-2],其安全性及有效性还有待进一步研究。

3 结语

CKD 患者的血清磷酸盐水平升高,将引发多种疾病,也是透析患者死亡风险加大的重要因素,在饮食控制、透析之外,磷结合剂的应用也是极其关键的。目前,含钙磷结合剂仍然在临床上应用最为广泛,但随着近年来含钙磷结合剂、含钙透析液、活化维生素 D 等的大量使用,血钙水平普遍升高,血管钙化率日渐上升,因而,对含钙磷结合剂的应用越来越受到专家学者的非议。不过《柳叶刀》杂志上发表的一项综述性研究(涉及 11 项随机对照试验的 4 600 多名高磷患者)显示,使用非钙磷结合剂(司维拉姆、碳酸镧)的 CKD 患者,死亡率减低了 22%,并且出现更少的心脏动脉钙化^[28]。也许,这些研究发现会促使未来治疗 CKD 策略发生转变,因为心脏疾病是 CKD 患者首要的死亡原因。不过,司维拉姆、碳酸镧等新型磷结合剂的费用要远高于含钙磷结合剂,而对于晚期肾病患者而言,将长期服用磷结合剂。因此,如此昂贵的新型磷结合剂对于本来就不堪重负的 CKD 患者而言,即使它们比传统磷结合剂有更多优势,但也让患者望而却步。

参考文献

- [1] ProQuest LLC, Dialog [DB/OL]. [2013-11-06]. <http://search.proquest.com>.
- [2] Thomson Reuter, Cortellis [DB/OL]. [2013-11-06]. <https://cortellis.thomsonreuterslivesciences.com>.
- [3] Limori S, Mori Y, Akita W, *et al*. Effects of sevelamer hydrochloride on mortality, lipid abnormality and arterial stiffness in hemodialyzed patients: a propensity-matched observational study [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(6): 930-937.
- [4] Alam S, Hussain A, Daiwajna R, *et al*. Clinical efficacy of sevelamer hydrochloride in patients with end-stage renal disease: a retrospective study [J]. *Singapore Med J*, 2013, 54(5): 263-266.
- [5] Moe S M, Block G A, Langman C B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 990.
- [6] Frazao J M, Adragao T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(2): c108-119.
- [7] Ando R, Kimura H, Sato H, *et al*. Multicenter study of long-term (two-year) efficacy of lanthanum carbonate [J]. *Ther Apher Dial*, 2013, Suppl 1: 2-8.
- [8] Rombola G, Londrino F, Corbani V, *et al*. Lanthanum carbonate: a postmarketing observational study of efficacy and safety [J]. *J Nephrol*, 2012, 25(4): 490-496.
- [9] Toida T, Fukudome K, Fujimoto S, *et al*. Effect of lanthanum carbonate vs. calcium carbonate on serum calcium in hemodialysis patients: a crossover study [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(3): 216-223.
- [10] Takeuchi K, Matsuda E, Sekino M, *et al*. Three-year follow-up of lanthanum carbonate therapy in hemodialysis patients [J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17 Suppl 1: 15-21.
- [11] Zhang C, Wen J, Li Z, *et al*. Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease--mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14(1): 226.
- [12] Locatelli F, Dimkovic N, Spasovski G. Evaluation of colestilan in chronic kidney disease dialysis patients with hyperphosphataemia and dyslipidaemia: a randomized, placebo-controlled, multiple fixed-dose trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1874-1888.
- [13] Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T. Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in aemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled, short-term trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(2): 424-430.
- [14] Itoh K, Tanaka M, Hashiguchi J, *et al*. Comparison of sevelamer hydrochloride with colestimide, administered alone or in combination with calcium carbonate, in patients on hemodialysis [J]. *Ther Apher Dial*, 2008, 12(2): 126-132.
- [15] Hatakeyama S, Murasawa H, Narita T, *et al*. Switching hemodialysis patients from sevelamer hydrochloride to bixalomer: a single-center, non-randomized analysis of efficacy and effects on gastrointestinal symptoms and metabolic acidosis [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14(1): 222-228.
- [16] Grogan K. FDA okays Vifor Fresenius phosphate binder Velphoro [OL]. PharmaTimes. [2013-11-28]. http://www.pharmatimes.com/Article/13-11-28/FDA_okays_Vifor_Fresenius_phosphate_binder_Velphoro.aspx.
- [17] Vifor pharma, PA21 pivotal phase III data presented at American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week demonstrate successful control of hyperphosphatemia with lower pill burden for patients [OL]. [2012-11-05]. http://www.viforpharma.com/en/Media/mediareleases/2012/20121105_051112_pa21.php.
- [18] Wuthrich R P, Chonchol M, Covic A, *et al*. Randomized

- clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2): 280-289.
- [19] Geisser P, Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease [J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74(1): 4-11.
- [20] Phan O, Maillard M, Peregau C, *et al.* PA21, a new iron-based noncalcium phosphate binder, prevents vascular calcification in chronic renal failure rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346(2): 281-289.
- [21] Iida A, Kemmochi Y, Kakimoto K, *et al.* Ferric citrate hydrate, a new phosphate binder, prevents the complications of secondary hyperparathyroidism and vascular calcification [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(4): 346-358.
- [22] Sinsakul M, Sika M, Koury M, *et al.* The safety and tolerability of ferric citrate as a phosphate binder in dialysis patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 121(1/2): c25-29.
- [23] Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, *et al.* Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: results of a randomized, double-blind, placebo- controlled trial [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(5): 478-487.
- [24] Dwyer J P, Sika M, Schulman G, *et al.* Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 759-766.
- [25] Mutell R, Rubin J L, Bond T C, *et al.* Reduced use of erythropoiesis-stimulating agents and intravenous iron with ferric citrate: a managed care cost-offset model [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2013, 6: 79-87.
- [26] McIntyre CW, Pai P, Warwick G, *et al.* Iron-magnesium hydroxycarbonate (fermagate): a novel non-calcium-containing phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2): 401-409.
- [27] Savica V, Calo L A, Monardo P, *et al.* Salivary phosphate-binding chewing gum reduces hyperphosphatemia in dialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 639-644.
- [28] Jamal S A, Vandermeer B, Raggi P, *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 [J]. *Lancet*, 2013, 382(9900): 1268-1277.