

Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – uaktualnienie 2007

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej towarzyszą przewlekłej niewydolności nerek, od jej wystąpienia do fazy schyłkowej, stanowiąc przyczynę nie tylko typowych dla mocznicy zmian kostnych, ale także są udowodnionym czynnikiem ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej. Istotny postęp, jaki dokonano się w dziedzinie diagnostyki i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym wprowadzenie wielu nowych metod leczenia, skłania do zaproponowania jednolitych zasad postępowania przez lekarzy zajmujących się opieką nad chorymi z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w naszym kraju. Obecna edycję zaleceń uzupełniono o nowe informacje dotyczące stosowania preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym i kalcymimetyków, diagnostyki zwapnień w układzie naczyniowym, uzupełniania niedoboru witaminy D w różnych okresach przewlekłej choroby nerek, podawania bisfosfonianów u chorych po przeszczepieniu nerki oraz laboratoryjnych metod oznaczania parathormonu w osoczu.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 45-52)

Recommendations of the Board of the Polish Nephrology Consultant's Working Group for the diagnosis and treatment of disturbances of calcium-phosphate metabolism in patients with chronic kidney disease – 2007 update

The development and progression of disturbances of calcium-phosphate metabolism parallels the natural course of chronic renal failure. Such disturbances are not only a cause of uremic bone disease but are also becoming an established risk factor for cardiovascular mortality. The substantial progress which has been achieved in the field of diagnosis and therapy of calcium-phosphate metabolism in the recent years, including the introduction of new treatment methods, prompted us to propose guidelines for the management of patients with chronic kidney disease (CKD) in our country. The updated version of the recommendations includes new data on the use of oral phosphate binders and calcimimetics, diagnostic methods used for the detection of vascular calcifications, clinical consequences of 25-hydroxy-vitamin D deficiency in different stages of chronic kidney disease, bisphosphonates therapy after kidney transplantation and new laboratory methods for the measurement of plasma parathyroid hormone concentration.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 45-52)

Wprowadzenie

Niniejsze zalecenia stanowią kolejną uaktualnioną publikację rekomendacji Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii z lat 2002 [40], 2004 [35] i 2005 [36]. W nowej edycji zaleceń uzupełniono informacje dotyczące stosowania preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, klinicznych zastosowań kalcymimetyków, diagnostyki zwapnień

w układzie naczyniowym, znaczenia uzupełniania niedoboru witaminy D w różnych okresach przewlekłej choroby nerek (PChN), podawania bisfosfonianów u chorych po przeszczepieniu nerki oraz laboratoryjnych metod oznaczania parathormonu w osoczu. Uwzględniono też wyniki badań, które pojawiły się w latach 2005-2007, a dotyczyły patofizjologii i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc i hiperfosfatemii towarzyszącej

Michał NOWICKI

Bolesław RUTKOWSKI

Stanisław CZEKAŁSKI

w imieniu Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii*

* Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dla opracowania zaleceń dotyczących rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Skład:

Komitet Sterujący:
Michał Nowicki
Bolesław Rutkowski
Stanisław Czekalski

Członkowie:
Krzysztof Bidas
Grażyna Bogdanowicz
Kazimierz Ciechanowski
Alicja Dębska-Słizień
Magdalena Durlik
Jan Forfa
Ryszard Grenda
Marian Klinger
Andrzej Książek
Jacek Manitus
Michał Myśliwiec
Andrzej Oko
Andrzej Rydzewski
Władysław Sułowicz
Andrzej Więcek
Danuta Zwolińska

Słowa kluczowe:

- gospodarka wapniowo-fosforanowa
- zalecenia

Key words:

- calcium-phosphate metabolism
- recommendations

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych AM
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel.: 058 349 25 05; Fax: 058 346 11 86
e-mail: bolo@amg.gda.pl

niewydolności nerek. Podobnie jak zalecenia wydane w roku 2004 i 2005 ogólne zasady postępowania oparto na wytycznych amerykańskich opracowanych przez NKF K/DOQI (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) [34]. Zalecenia te wyznaczyły nowe standardy postępowania w dziedzinie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej związanych z przewlekłą chorobą nerek na podstawie bardzo szerokiej analizy wyników badań klinicznych opublikowanych do stycznia 2001 roku [34]. Przygotowując niniejsze krajowe zalecenia uwzględniono różnice epidemiologiczne i patogenetyczne chorób nerek w naszym kraju, ograniczoną dostępność środków i refundacji kosztów leczenia oraz zakres wykonywanych rutynowo badań diagnostycznych. W zaleceniach uwzględniono też wyniki badań, które zostały opublikowane po opracowaniu wspomnianych zaleceń K/DOQI (w latach 2002-2007). Intencją autorów było, aby poniższe zalecenia stanowiły zbiór praktycznych wskazówek dla lekarzy zajmującymi się opieką nad osobami z przewlekłymi chorobami nerek w Polsce. Należy przypuszczać, że takie ujednoczone zasady postępowania mogą przyczynić się do ograniczenia przynajmniej w części dewastujących skutków przewlekłego upośledzenia czynności nerek.

Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii zostało przedstawione w postaci 12 zaleceń, obejmujących najczęściej spotykane w praktyce nefrologicznej problemy w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w kolejnych stadiach rozwoju przewlekłej choroby nerek.

Zalecenie 1 Rozpoznawanie i klasyfikacja przewlekłej choroby nerek

Dla klasyfikowania stopnia upośledzenia czynności nerek, jako najbardziej przydatną, uznano pośrednią ocenę filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) na podstawie pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy, wieku i masy ciała. Grupa Robocza uważa, że spośród różnych metod wyliczania wielkości filtracji kłębuszkowej na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy największą przydatność w warunkach praktycznych wykazują wzory *Cockrofta-Gaulta* [15] i *MRDR* w postaci pełnej lub uproszczonej [37]. Zaletą tego ostatniego wzoru jest uwzględnienie rasy osoby badanej natomiast wadą obydwu zwiększone ryzyko błędów przy znacznie zmniejszonym GFR.

Inne pośrednie metody obliczeń filtracji kłębuszkowej nie zostały do tej pory wystarczająco szeroko ocenione lub nie są oparte

Wzór Cockrofta-Gaulta

$$eGFR = [140 - \text{wiek}] \times \text{masa ciała} / [\text{stężenie kreatyniny w surowicy (w mg/dl)} \times 72],$$

dla kobiet $\times 0,85$

Uproszczony wzór MDRD

$$eGFR = 186 \times [\text{stężenie kreatyniny w surowicy}]^{-1,154} \times [\text{wiek}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ dla kobiet}] \times [1,212 \text{ dla rasy czarnej}]$$

Rycina 1

Zalecane wzory do wyliczenia eGFR.

Recommended formulas for calculation of estimated GFR.

Tabela I

Stadia przewlekłej choroby nerek.

Stages of chronic kidney disease.

Stadium	Nazwa	GFR (ml/min/1,73m ² pow.c.)
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR.	≥90
2	Niewielkiego stopnia upośledzenie GFR (utajona p.n.n.)	60-89
3	Średniego stopnia upośledzenie GFR (wyrównana p.n.n.)	30-59
4	Znacznego stopnia upośledzenie GFR (niewyrównana p.n.n.)	15-29
5	Schyłkowa niewydolność nerek	< 15 (lub dializoterapia)

wapń całkowity (skorygowany względem stężenia albumin) [mg/dl]
= wapń całkowity [mg/dl] + 0,8 x (4 - stężenie albumin w surowicy w g/dl)

Rycina 2

Stężenie wapnia skorygowane względem albumin.

Albumin corrected calcium concentration.

Tabela II

Zalecane zakresy stężeń PTH, P i Ca w poszczególnych stadiach PChN.

Recommended concentration ranges of PTH, P and Ca in the followings stages of chronic kidney disease.

Stadium PChN	GFR (ml/min/1,73m ² pow.c.)	PTH pg/ml (pmol/l)	Fosfor mg/dl (mmol/l)	Wapń mg/dl (mmol/l)
1-2	≥ 60	do 60 (do 6,6)	2,9-4,6 (0,95-1,5)	8,5-10,5 (2,1-2,6)
3	30-59	35-70 (3,85-7,7)	2,7-4,6(0,9-1,5)	j.w.
4	15-29	70-150 (7,7-16,5)	j.w.	8,4-9,5 (2,1-2,4)
5	< 15	150 - 300 (16,5-33)	3,5-5,5 (1,1-1,8)	j.w.

na parametrach oznaczanych rutynowo.

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest definiowana jako uszkodzenie nerek z lub bez obniżenia filtracji kłębuszkowej poniżej 90 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, wyliczonego na podstawie powyższego wzoru. Przewlekła choroba nerek obejmuje 5 stadiów, z czego stadia 2-5 określają kolejne stadia upośledzenia czynności wydaliniczej nerek, od jej postaci utajonej do schyłkowej [33] (tabela I).

Metody postępowania w przypadku zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej podane w poniższych zaleceniach zostały uzależnione od tak sklasyfikowanego stopnia upośledzenia czynności nerek.

Zalecenie 2 Ocena zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej

W każdym przypadku upośledzenia czynności nerek konieczna jest ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z uwagi na to, że jawne zaburzenia homeostazy tych jonów rzadko pojawiają się zanim przesączenie kłębuszkowe zmniejszy się poniżej 60 ml/min/1,73m² [19,28], we wcześniejszych etapach przewlekłej choroby nerek (stopień 1 i 2) wskazane jest jedynie przesiewowe określenie stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Parametry te oraz stęże-

nie PTH w surowicy krwi powinny być regularnie monitorowane w późniejszych stadiach (stopień 3 i dalsze). Częstość oceny poszczególnych wskaźników powinna wynosić (na podstawie K/DOQI [30]): wapnia i fosforu w surowicy w stadium 3 – co 12 miesięcy, stadium 4 – co 3 miesiące, stadium 5 – co 1 miesiąc a parathormonu w stadium 3 – co 12 miesięcy, w stadiach późniejszych nie rzadziej, niż co 3-6 miesięcy.

W razie, gdy chory jest już leczony farmakologicznie z powodu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, ocena powyższych wskaźników powinna być dokonywana częściej (1-3 miesiące) w zależności od postępu leczenia.

Stężenie wapnia całkowitego w surowicy powinno być skorygowane względem stężenia albumin w surowicy. W warunkach rutynowej diagnostyki największą przydatność wykazuje prosty wzór (rycina 2) [34].

Dla precyzyjnego monitorowania zachodzących szybko zmian stężenia wapnia w surowicy (np. po zabiegu chirurgicznego usunięcia przytarczyc) większą przydatność wykazuje oznaczanie frakcji wapnia zjonizowanego. W Polsce w wielu oddziałach dializ i intensywnej opieki znajdują się już aparaty umożliwiające doraźną ocenę stężenia wapnia zjonizowanego przy użyciu elektrody jonowybiórczej. Zakres prawidłowych stężeń wapnia zjonizowanego wynosi 4-5 mg/dl (1,0-1,25 mmol/l) [34,35,40].

Zalecane zakresy stężeń wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej w poszczególnych stadiach przewlekłej choroby nerek przedstawiono w tabeli II [34].

Przydatnym klinicznie wskaźnikiem oceny zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i skuteczności leczenia jest też iloczyn stężeń wapnia i fosforu w surowicy. Jego wartość, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie powinna przekroczyć 55 mg²/dl² (4,44 mmol²/l²) [7,22] – dalsze informacje patrz zalecenie 6.

Zalecenie 3 Diagnostyka zmian kostnych w przewlekłej chorobie nerek

Dla oceny zmian kostnych w przebiegu przewlekłej choroby nerek najbardziej przydatne w warunkach codziennej praktyki są dokonywane w sposób systematyczny oznaczenia stężenia wapnia, fosforu i PTH w osoczu. Istnieją jedynie nieliczne doniesienia na temat przydatności oznaczania wielu innych wskaźników metabolizmu kostnego w tej grupie chorych. Ich wyniki nie są niejednoznaczne i nie pozwalają na zalecania tych badań w rutynowej diagnostyce [13]. Badania rentgenowskie kości są mało przydatne w diagnostyce zmian u chorych z przewlekłą chorobą nerek za wyjątkiem takich sytuacji jak złamania kości, zwapnienia metastatyczne i amyloidoza spowodowana gromadzeniem β_2 mikroglobuliny [34]. Badanie densytometryczne kości (metodą rentgenowskiej absorpcjometrii podwójnej energii – DEXA lub ultrasonograficzną) wykazuje ograniczone zastosowanie u tych chorych, jednakże może wykazywać pewną przydatność w przypadkach pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których występują klasyczne czynniki ryzyka osteoporozy [17].

Badaniem referencyjnym („złotym standardem”) w diagnostyce osteodystrofii nerkowej pozostaje biopsja talerza biodrowego z podwójnym znakowaniem tetracyklinami i analizą histomorfometryczną. Jedynie za pomocą tego badania możliwa jest wiarygodna ocena rodzaju zaburzeń kostnych i ich klasyfikacja [17, 30, 34].

Z uwagi na koszty i dużą inwazyjność wykonywanie badania biopcytznego kości należy ograniczyć do wybranych przypadków takich jak złamania patologiczne, zwłaszcza wielokrotnie, podejrzenie osteodystrofii glinowej (przy udokumentowanym narażeniu na zatrucie glinem) oraz przypadków niewyjaśnionej hiperkalcemii, bólów kostnych i wysokiej aktywności fosfatazy zasadowej, w szczególności jej izozymu kostnego.

Ważne znaczenie dla pośredniej oceny zaburzeń kostnych odgrywa oznaczenie stężenia parathormonu w osoczu. Kolejne generacje testów używanych dla jego pomiaru mogą wykazywać różną przydatność u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Podstawową metodą wykorzystywaną obecnie jest oznaczenie PTH natywnego („intact”, iPTH). Przydatność tej metody może być zmniejszona poprzez niedawne odkrycie, że mierzone jest również stężenie fragmentu 7-84 łańcucha polipeptydowego tego hormonu (tzw. fragment CIP). Fragment ten nie pobudza cyklazy adenylowej, która określa aktywność biologiczną parathormonu. Z tego też powodu najnowsze generacje testów mierzą stężenie całej cząsteczki PTH (1-84). Obecnie dysponujemy dwoma nowymi metodami spełniającymi te kryteria, pierwszy to pomiar tzw. „Bio-Intact PTH” (producent zestawów Nichols) a drugi „Whole PTH (CAP)” (*Scantibodies*). W Polsce z uwagi na cenę zestawu odczynników te dwie ostatnie metody stosowane były do tej pory sporadycznie należy się jednak spodziewać, że nowe metody staną się podstawą pomiarów stężenia PTH w najbliższych latach [12].

Zalecenie 4 Postępowanie w przypadku hiperfosfatemii

Optymalne zakresy stężeń fosforu w surowicy w różnych okresach niewydolności nerek podano w Zaleceniu 2.

Hiperfosfatemia stanowi najczęstsze zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej towarzyszące przewlekłej chorobie nerek. Według niedawnej ogólnoswiatowej analizy przeprowadzonej na podstawie wyników DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) 51,6% chorych przewlekle dializowanych wykazuje hiperfosfatemię a tylko 7,6% niższe niż zalecane stężenie fosforu [34, 47]. Potwierdzają to analizy ankiet ze stacji dializ (dane z roku 2005) według, których wciąż 51% dializowanych chorych w Polsce wykazuje stężenie fosforu powyżej 5,5 mg/dl (1,78 mmol/l), w tym 16% powyżej 7,5 mg/dl (2,43 mmol/l) pomimo najczęściej aktywnego leczenia [39].

Hiperfosfatemia nie stanowi jedynego celu leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, ale zwalczanie jej należy traktować jako kluczowy element takiego postępowania [22]. Wynika to z potwierdzonej i wiodącej roli hiperfosfatemii w powstawaniu chorób układu sercowo-naczyniowego i zaburzeń kostnych w przewlekłej niewydolności nerek [7]. Z tych powodów w każdym przypadku niezbędne jest doprowadzenie stężenia fosforu w surowicy do wartości optymalnych tj. 0,9-1,5 mmol/l (2,7-4,6 mg/dl) w przewlekłej chorobie nerek stadium 3 i 4 a 1,1-1,8 mmol/l (3,5-5,5 mg/dl) w stadium 5.

Można to osiągnąć poprzez:

a. Ograniczenie podaży fosforu w diecie do 800-1000 mg/dzień. Postępowanie to jest wskazane w każdym przypadku stwierdzenia zwiększonych stężeń fosforu w surowicy (dotyczy wszystkich stadiów niewydolności nerek) i/lub zwiększonych ponad zakres wartości docelowych (odpowiedni dla danego okresu niewydolności nerek) stężeń PTH w osoczu. Zaleca się comiesięczne kontrole stężenia fosforu w surowicy w początkowym okresie leczenia. Większe niż podano powyżej ograniczenie podaży fosforu w diecie nie jest zalecane, gdyż może prowadzić do rozwoju niedożywienia białkowego. Pokarmy białkowe są podstawowym źródłem fosforu dostarczanego do organizmu człowieka.

b. Zastosowanie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Preparaty te należy podawać w każdym przypadku, gdy stężenie fosforu i/lub PTH przekracza wartości zalecane dla danego okresu niewydolności nerek. Podawanie tych preparatów jest prowadzone w sposób przewlekły i ma na celu utrzymanie stężenia fosforu w surowicy w podanych powyżej granicach. Istnieją obecnie dwie podstawowe grupy preparatów wiążących fosforany: zawierające i niezawierające soli metali. Przy wyborze rodzaju preparatu należy kierować się nie tylko stopniem nasilenia zaburzeń metabolizmu wapniowo-fosforanowego, ale także bezpieczeństwem stosowania danego preparatu, jego skutecznością oraz proporcją korzyści do kosztów [24].

c. Modyfikację dializoterapii. Doniesie-

nia na temat zdolności różnych rodzajów błon dializacyjnych do usuwania fosforu są sprzeczne i z tego względu nie można rekomendować żadnego określonego rodzaju błony dializacyjnej lub dializatora, chociaż dializatory wysokoprzepuszczalne wydają się posiadać korzystniejsze właściwości. Podobnie korzystne może być zastosowanie technik konwekcyjnych (hemodiafiltracja). Niedawno wykazano także, że codzienne krótkie dializy mogą efektywniej usuwać fosfor z ustroju długotrwale zmniejszając jego stężenie w surowicy [1]. Podobne efekty daje też wydłużenie poszczególnych zabiegów hemodializy.

1. Związki zawierające sole metali: a) Związki wapnia

Leki z tej grupy są obecnie stosowane najczęściej. Na świecie stosowane są rutynowo węglan i octan wapnia, z czego w Polsce dostępny jest obecnie jedynie węglan wapnia. Octan wapnia charakteryzuje się większą skutecznością w wiązaniu fosforu zawartego w pokarmach niż węglan jest jednak bardziej kosztowny. Uważa się, że leki z tej grupy powinny być stosowane w leczeniu początkowym hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 i 4. Jako leczenie początkowe w stadium 5 można stosować zarówno preparaty zawierające wapń jak i niewapniowe (chlorowodorek sewelameru) chociaż nowe badania kliniczne i analizy farmakoeconomiczne wskazują na potrzebę wyboru w pierwszym rzędzie tych ostatnich. Preparaty zawierające sole wapnia charakteryzują się dużą skutecznością – niewiele niższą niż związki glinu. W ostatnich latach pojawiły się jednak istotne obawy, co do bezpieczeństwa tych preparatów zwłaszcza przy długoterminowym leczeniu, z uwagi na możliwość nasilenia powstawania zwapnień metastatycznych zwłaszcza w układzie sercowo-naczyniowym (patrz Zalecenie 5) [23]. Przy stosowaniu preparatów z tej grupy należy monitorować (w stadium 3 PChN – co 12 miesięcy, w stadium 4 – co 3 miesiące, a u chorych w stadium 5 i dializowanych – co 1 miesiąc) wielkość iloczynu wapniowo-fosforowego tak, aby nie przekroczył on wartości 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²). Preparatów z omawianej grupy bezwzględnie nie należy stosować u chorych z hiperkalcemią (stężenie wapnia całkowitego skorygowane względem stężenia albumin powyżej 10,2 mg/dl (2,54 mmol/l) lub, gdy stężenie parathormonu (chorzy dializowani) jest niższe niż 150 pg/ml (16,5 pmol/l) z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju adynamicznej choroby kości. Wielkość podaży wapnia drogą pokarmową (pokarmy + wchłaniany w przewodzie pokarmowym wapń znajdujący się w preparatach wiążących fosforany) nie powinna być większa niż 2 g/dobę. W praktyce klinicznej przestrzeganie tego zalecenia wymaga jednak ścisłego bilansowania diety, co jest trudne do wykonania w warunkach codziennej praktyki.

b) Związki glinu

Wśród preparatów z tej grupy zastosowanie znajduje jedynie wodorotlenek glinu. Stosowanie tego związku, pomimo dużej skuteczności w zwalczaniu hiperfosfatemii, wiąże się z ryzykiem zatrucia glinem cechującego się przede wszystkim osteopatią i

encefalopatią glinową – patrz zalecenie 8. Grupa Robocza stoi na stanowisku, że leków z tej grupy nie należy stosować u chorych z niewydolnością nerek z uwagi na bardzo duże ryzyko zdrowotne związane z takim leczeniem. Zalecenie to powinno być ściśle przestrzegane u chorych w okresie przeddializacyjnym natomiast u osób dializowanych dopuszczalne jest podanie preparatów zawierających glin jedynie przez możliwie najkrótszy czas (dni-tygodnie) i tylko jako element leczenia „ratunkowego” w zagrażającej życiu hiperfosfatemii tj. przy stężeniu fosforu w surowicy powyżej 8,5 mg/dl (2,75 mmol/l) [34].

c) Związki lantanu

Preparaty te zawierają węgiel lantanu [18]. Preparat zawierający węgiel lantanu został niedawno oceniony w kilku badaniach wielośrodkowych i wprowadzony do leczenia w szeregu krajów [4,18]. Wyniki badań potwierdziły jego skuteczność i bezpieczeństwo, ale wydaje się, że – podobnie jak w przypadku preparatów glinu – ostateczne wnioski można wyciągnąć dopiero po jego długotrwałym (wieloletnim) stosowaniu. Ważne jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa stosowania tego preparatu z uwagi na bliskie pokrewieństwo chemiczne lantanu i glinu. Niedawno opublikowano wyniki badania doświadczalnego wskazującego na możliwość kumulacji lantanu w kościach, mózgu i innych narządach [25].

d) Związki zawierające inne sole metali – żelaza i magnezu

Kolejna grupa preparatów (obecnie jeszcze w badaniach klinicznych) zawiera sole żelaza [1]. Ich ocena będzie możliwa po publikacji wyników badań porównawczych. Związki zawierające sole magnezu lub stanowiące mieszaninę soli wapnia i magnezu nie są powszechnie stosowane, gdyż mogą wywoływać biegunki, co może doprowadzić do nasilenia niedożywienia i zaburzeń elektrolitowych [27].

2. Związki niezawierające soli metali

a) chlorowodorek sewelameru

Chlorowodorek sewelameru jest jedynym preparatem z tej grupy dostępnym w sprzedaży w Polsce. Lek ten powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu lub alternatywnie z preparatami wiążącymi wapń do korygowania hiperfosfatemii u chorych w stadium 5 PChN [34]. We wcześniejszym okresie przewlekłej choroby nerek tj. w stadium 3 i 4 lek ten należy stosować przede wszystkim w przypadkach współwystępowania hiperkalcemii (po wykluczeniu innych przyczyn jej powstania, np. zażywania preparatów witaminy D) lub w ciężkich zaburzeniach gospodarki fosforanowo-wapniowej. Jest to też lek z wyboru u chorych z zaawansowanymi zwapnieniami w obrębie naczyń i tkanek miękkich [14]. Wydaje się również, że sewelamer może być szczególnie przydatny u chorych z niskimi stężeniami parathormonu w osoczu i równoczesną hiperfosfatemią czyli w grupie chorych, w której możliwości leczenia są obecnie bardzo niewielkie. Niedawna analiza wyników 12-miesięcznego leczenia sewelamerem chorych długotrwale dializowanych wykazała, że pod wpływem stosowania tego preparatu postęp zwapnień w sercu i naczyniach można zatrzymać lub nawet spowodować częściową regresję zmian [13]. Podobne wyni-

ki uzyskano też w grupie chorych rozpoczynających dializy [8]. Niepublikowane jeszcze wyniki badania DCOR wskazują też na zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej i częstości hospitalizacji przy stosowaniu sewelameru w porównaniu do preparatów wapnia wiążących fosforany. Efekt ten jest tym bardziej zaznaczony im większe jest wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe (podeszły wiek, długi okres dializoterapii). W kilku badaniach porównawczych wykazano też przewagę lub równoważność sewelameru i preparatów wapniowych szczególnie w odniesieniu do ryzyka występowania działań niepożądanych i powstawania zwapnień pozaszkieletowych [13,14]. Skuteczność obu rodzajów preparatów w zakresie zmniejszenia stężenia fosforu w surowicy wydaje się być podobna [13]. Lek ten można też stosować w wybranych przypadkach jeden raz na dobę zamiast standardowego podawania 3 razy na dobę w czasie głównych posiłków, co jest dla chorych dużo bardziej wygodne [21]. Analizy farmakoekonomiczne wskazywać mogą też na dodatkowe korzyści ze stosowania chlorowodoru sewelameru, gdyż pomimo jego wyższej ceny w porównaniu do preparatów zawierających wapń, zmniejsza się ogólny koszt opieki nad pacjentem z uwagi na redukcję częstości powikłań zwłaszcza sercowo-naczyniowych [16]. Dodatkową właściwością chlorowodoru sewelameru jest też jego istotne działanie hipolipemiczne, najprawdopodobniej wynikające ze zdolności do wiązania kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym [1,13]. Potwierdziła to też meta-analiza badań z zastosowaniem chlorowodoru sewelameru [10]. Stosowanie sewelameru może u niektórych chorych powodować niewielkie zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy. Działania tego nie wykazuje wprowadzana właśnie do leczenia nowa pochodna tego leku tj. węgiel sewelameru (zarejestrowany już w USA).

Zalecenie 5

A. Postępowanie w przypadku hiperkalcemii i wysokiej wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego (Ca x P)

Zalecane zakresy stężeń wapnia całkowitego, fosforu i PTH w surowicy podano już poprzednio. Ukierunkowane postępowanie wskazane jest zawsze w sytuacji, gdy stężenie wapnia całkowitego w surowicy przekracza 10,2 mg/dl (2,54 mmol/l) przy współistnieniu hiperfosfatemii. Przyjęto arbitralnie, że iloczyn stężeń wapnia i fosforu w surowicy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (stadium 5 PChN) a także w stadiach wcześniejszych PChN nie powinien przekraczać 55 mg²/dl² (4,44 mmol²/l²). Wyższa wartość iloczynu wapniowo-fosforowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [7]. Wynika to z powstawania zwapnień pozaszkieletowych, w tym przede wszystkim w układzie sercowo-naczyniowym. W diagnostyce zwapnień największą przydatność wykazuje tomografia komputerowa pojedynczej wiązki elektronów a alternatywnie może być wykorzystywana spiralna wielowarstwowa tomografia komputerowa [30,38]. Wykazano także, że do przesiewowej oceny zwapnień w układzie naczyniowym

niowym przydatne mogą być również znacznie mniej kosztowne i bardziej dostępne badania takie jak dwuwymiarowe rentgenogramy jamy brzusznej (zwapnienia w ścianie aorty) i echokardiografia (zwapnienia zastawek serca) [5].

Postępowanie w przypadkach wysokich wartości iloczynu Ca x P powinno być przede wszystkim oparte na zmniejszeniu dawki zawierających wapń preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym, (gdy chory stosuje leki z tej grupy) lub zamianie tych preparatów na niezawierające wapnia ani innych metali (chlorowodorek sewelameru), zmniejszeniu dawek preparatów zawierających witaminę D lub ich odstawieniu i podawaniu leków z grupy kalcymimetyków (patrz poniżej). W razie niepowodzenia zaleca się przejściowe (przez 2-4 tygodnie) zastosowanie płynu dializacyjnego o niskim stężeniu wapnia (0,75 do 1 mmol/l).

Grupa Robocza zaleca, aby u chorych dializowanych podstawowe stężenie wapnia w płynie dializacyjnym (do hemodializy i dializy otrzewnowej) wynosiło 1,25 mmol/l (5 mg/dl) [34]. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku stosowania kalcymimetyków dla leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u części chorych może być konieczne zwiększenie stężenia wapnia w płynie dializacyjnym. Celem takiego postępowania jest zapobieganie spadkowi jego stężenia w surowicy i wystąpienia objawów hipokalcemii.

B. Kalcymimetyki i wskazania kliniczne do ich stosowania

Kalcymimetyki skutecznie zmniejszają stężenie PTH oraz pośrednio i w mniejszym stopniu także stężenie wapnia i fosforu w surowicy. Prowadzi to równocześnie do zmniejszenia wielkości Ca x P i ułatwia osiągnięcie wszystkich 4 zalecanych wartości wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej [31]. Obecnie podstawowe wskazania do podawania kalcymimetyków stanowi wtórna nadczynność przytarczyc (PTH >300 pg/ml, >33 pmol/l) u chorych w okresie 5 PChN przy stężeniu wapnia w surowicy >8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) [6,31]. W roku 2004 wprowadzono na rynek europejski pierwszy z kalcymimetyków drugiej generacji chlorowodorek cynakalcetu. Lek ten jest do tej pory jedynym dostępnym preparatem z tej grupy. Cynakalcet wykazuje wybiórczość działania naśladując działanie wapnia zjonizowanego na receptor komórek lokalizowany na powierzchni komórek przytarczyc. Prowadzi to w efekcie do zmniejszenia wytwarzania i wydzielania przez nie PTH. Skuteczność cynakalcetu zastała niedawno oceniona w badaniach wielośrodkowym [6]. Stosowanie cynakalcetu wiąże się z istotnym obniżeniem stężenia PTH w osoczu pomagając osiągnąć zalecane wg NKF K/DOQI wartości u 56% chorych (względem 10% w grupie leczonej klasycznie) [31]. W czasie leczenia cynakalcetem dochodziło równocześnie do obniżenia stężenia wapnia i fosforu w surowicy (46% chorych leczonych cynakalcetem osiągnęło stężenie fosforu poniżej 5,5 mg/dl względem 33% leczonych klasycznie). W czasie leczenia cynakalcetem zwiększone jest ryzyko wystąpienia epizodów hipokalcemii, które są jednak najczęściej bezobjawowe i o niewielkim nasileniu. Dla uniknięcia tego niepożądanego efektu wskazane jest łączenie tego

leku z preparatami wapnia wiążącymi fosforany w przewodzie pokarmowym i aktywnym metabolitem witaminy D. Można też rozważyć skojarzone leczenie kalcymimetykiem i chlorowodorkiem sewelameru z ewentualnym uzupełnieniem o podawanie witaminy D. Z kolei dla uniknięcia hipokalcemii przy stosowaniu kalcymimetyku zaproponowano przy jego podawaniu stosowanie u chorych hemodializowanych koncentratu o wyższej niż obecnie standardowa zawartości wapnia (stężenie wapnia 1,5-1,75 mmol/l) [46].

Kalcymimetyki stanowią jedyny obecnie skuteczny sposób leczenia chorych z zaawansowaną wtórną nadczynnością przytarczyc (stężenie PTH powyżej 800 pg/ml) opornych na leczenie preparatami witaminy D oraz takich, którzy nie mogą zostać poddani chirurgicznej paratyreoidektomii lub nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne.

Zalecenie 6 **Zapobieganie i leczenie zaburzeń metabolizmu witaminy D**

Niedobory witaminy D występują u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w różnych stadiach. W stadium 3 i 4 PChN zaleca się oznaczanie stężenia w osoczu 25-hydroksywitaminy D₃ 1 raz w roku. Jeżeli stężenie to jest niższe niż 30 ng/ml, należy uzupełnić niedobór witaminy D [11,41]. W tym celu można podawać doustnie cholekalcyferol lub kalcyfediol. Przy niewielkim niedoborze (stężenie 25(OH)₂D₃ 16-30 ng/ml) zalecana dawka cholekalcyferolu wynosi 50 000 j/miesiąc doustnie przez 6 miesięcy, a przy ciężkim niedoborze (stężenie 25(OH)₂D₃ poniżej 5 ng/ml) 50 000j/tydzień przez 12 tygodni. Podawanie witaminy D należy przerwać, jeżeli stężenie wapnia całkowitego przekroczy 10,2 mg/dl (2,54 mmol/l). Po wyrównaniu ewentualnych niedoborów witaminy D, zalecana dawka podtrzymująca cholekalcyferolu wynosi 1000 j/dzień. Wykazano, że korzyści z podawania witaminy D mogą wynikać nie tylko z jej klasycznych mechanizmów działania (wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową), ale także jej dodatkowego działania immunomodulującego i przeciwzapalnego [43].

W szczególnych przypadkach, w tym przede wszystkim przewlekłej choroby nerek na podłożu glomerulopatii u chorych długotrwale leczonych kortykoidami, ze względu na podwyższone ryzyko osteoporozy istnieją wskazania do stosowania wyłącznie kalcyfediolu (25(OH)₂D₃).

W przypadku braku możliwości monitorowania skuteczności leczenia witaminą D poprzez oznaczanie stężenia 25(OH)₂D₃ w osoczu wskazane jest stosowanie jej aktywnych metabolitów, takich jak 1 α (OH)₂D₃ lub (w przypadkach niewydolności wątroby) 1,25 (OH)₂D₃ (kalcytriolu). Leczenie metabolitami witaminy D jest bezpieczniejsze z uwagi na ich krótki okres półtrwania, co umożliwia w przypadku przedawkowania szybką normalizację hiperkalcemii (już po 24 godz.).

Chorem dializowanym (stadium 5 PChN) podaje się wyłącznie aktywne metabolity witaminy D (1 α lub 1,25 hydroksyloowaną witaminę D) w dawkach dobieranych indywidualnie w zależności od ciężkości zaburzeń

gospodarki wapniowo-fosforanowej (patrz zalecenie 7), niezależnie od faktu, że u części z nich także występują niedobory cholekalcyferolu [11,34]. Jak dotąd nie opracowano szczegółowych zaleceń postępowania w takich przypadkach (przy współistnieniu niedoboru witaminy D).

Zalecenie 7 **Zasady stosowania aktywnych metabolitów witaminy D**

Według najnowszych danych podawanie witaminy D może wywierać korzystne efekty nie tylko na wydzielanie parathormonu przez komórki przytarczyc, ale także na układ sercowo-naczyniowy [2]. Te dodatkowe efekty wymagają dalszej, szerszej oceny klinicznej.

W Polsce dostępne są obecnie dwie postaci aktywnej witaminy D tj. kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol) oraz alfakalcydol (1- α -hydroksycholekalcyferol). Pierwszy z tych preparatów dostępny jest w postaci zarówno doustnej jak i pozajelitowej, drugi tylko doustnej. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy tymi dwoma postaciami pod względem skuteczności terapeutycznej za wyjątkiem przypadków chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby, u których zaburzoną jest 25-hydroksylacja witaminy D. W najbliższym czasie należy spodziewać się wprowadzenia do leczenia w Polsce nowszych pochodnych witaminy D. Według nowych danych preparaty nowej generacji (np. parikalcytol lub dokserkalcyferol) mogą wykazywać korzystniejsze działanie na układ sercowo-naczyniowy (zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności) [44].

W stadium 3 i 4 przewlekłej choroby nerek podawanie aktywnych metabolitów witaminy D jest wskazane tylko wtedy, gdy stężenie PTH w osoczu przekracza wartości podane w Zaleceniu 2. Dawka początkowa preparatu zawierającego aktywną postać witaminy D wynosi najczęściej 0,25 μ g/dzień (w przypadku zarówno, kalcytriolu jak i alfakalcydolu). Należy pamiętać, że leczenie takie jest przeciwwskazane, gdy stężenie wapnia całkowitego w surowicy przekracza górną granicę normy. Należy też zachować ostrożność, gdy stężenie fosforu w surowicy wynosi powyżej 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l) i rozważyć w takiej sytuacji podawanie w pierwszej kolejności bezwapniowych preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym (chlorowodorek sewelameru). Aktywnych metabolitów witaminy D nie należy też stosować, jeśli dochodzi do szybkiego pogarszania się czynności nerek, ponieważ mogą one nasilać ten proces [34]. Dodatkowo korzyści ze stosowania aktywnej witaminy D w niedializowanych jeszcze chorych na PChN mogą wynikać z niedawnej obserwacji istotnego zmniejszenia białkomoczu u chorych w stadium 3 i 4 PChN leczonych parikalcytolem [3]. Efekt ten wymaga jednak dalszych badań.

W czasie leczenia aktywnymi metabolitami witaminy D konieczne jest oznaczanie stężenia fosforu i wapnia całkowitego w surowicy, co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie raz na trzy miesiące. Stężenie parathormonu powinno być kontrolowane co 3 miesiące z uwagi na ryzyko zwolnienia metabolizmu kostnego, a nawet dynamicznego postępu osteodystrofii nerkowej.

U chorych dializowanych podawanie aktywnych metabolitów witaminy D jest wskazane, gdy stężenie PTH w osoczu przekracza 300 pg/ml. Celem leczenia jest utrzymanie stężenia PTH w zakresie 150-300 pg/ml. Podkreślenia wymaga, że leczenie aktywnymi metabolitami witaminy D podejmowane jest tylko wtedy, gdy stężenie wapnia w surowicy wynosi poniżej 9,5 mg/dl (2,4 mmol/l), fosforu poniżej 5,5 mg/dl (1,8 mmol/l) a iloczyn stężeń wapnia i fosforu w surowicy nie przekracza 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²). Zalecana dawka początkowa wynosi przy stężeniu PTH w surowicy 300-600 pg/ml (33-66 pmol/l) – 0,5-1,5 μ g/dobę doustnie (lub taka sama dawka dożylnie) a przy stężeniu PTH powyżej tych wartości – doustnie 1-7 μ g (lub taka sama dawka dożylnie). Z praktycznego punktu widzenia podawanie aktywnych metabolitów D istotnie ogranicza obserwowane w czasie leczenia zwiększenie stężenia wapnia i fosforu w surowicy (efekt zależny od zwiększenia wchłaniania z przewodu pokarmowego).

W szczególnie ciężkich przypadkach większą efektywność leczenia można najprawdopodobniej uzyskać pulsowym podaniem kalcytriolu dożylnie [41,42]. Biorąc powyższe informacje pod uwagę należy podkreślić, że leczenie preparatami witaminy D wymaga zawsze monitorowania stężeń wapnia i fosforu w surowicy co 2-4 tygodnie i PTH co 3 miesiące.

Analogi aktywnej witaminy D nowej generacji takie jak dokserkalcyferol, parikalcytol, oksakalcytol, maksakalcytol i falekalcytriol [2,11,26,29,41] mogą się cechować mniejszą zdolnością do wywołania hiperkalcemii przy porównywalnej skuteczności w zakresie hamowania wytwarzania PTH przez komórki przytarczyc [29]. Może to zwiększać bezpieczeństwo leczenia. Lekki te mogą być bardziej przydatne w leczeniu ciężkich postaci wtórnej nadczynności przytarczyc niż analogi witaminy D pierwszej generacji [41]. Wyniki niedawnego badania retrospektywnego sugerują, że stosowanie jednego z tych leków – parikalcytola może wiązać się ze zmniejszeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej u chorych przewlekle dializowanych [45].

Zalecenie 8 **Rozpoznanie i leczenie zatrucia glinem**

Przewlekłe zatrucie glinem należy rozważyć jako jedną z możliwych przyczyn osteomalacji, zwolnionego metabolizmu kostnego lub adynamicznej choroby kości. Współcześnie przewlekłe zatrucie glinem jest rzadko przyczyną osteodystrofii nerkowej. Podobnie rzadko występują obecnie objawy kliniczne zatrucia tym metalem (encefalopatia, neuropatia, niedokrwiłość mikrocycytarna). Na możliwość zatrucia glinem wskazują takie dane z wywiadu jak długoterminowe stosowanie w przeszłości wodorotlenku glinu w celu wiązania fosforanów w przewodzie pokarmowym, zawierających glin preparatów zobojętniających treść żołądkową oraz cytrynianów i sukralfatu. Właściwie prowadzony proces oczyszczania wody wykorzystywanej do dializ stosowany od lat w Polsce, zapewnia stężenia glinu w płynie dializacyjnym w bezpiecznym zakresie <10 μ g/l.

Badaniem rozstrzygającym rozpoznanie zatrucia glinem jest pomiar jego stężenia w surowicy i wynik testu z desferoksaminą (DFO) [34], które powinny być wykonane w szczególnie uzasadnionych przypadkach. Stężenie glinu w surowicy nie powinno przekraczać 20 µg/l. Po stwierdzeniu stężenia glinu w surowicy powyżej 60 µg/l należy wykonać test z desferoksaminą. W przypadku dodatniego wyniku testu dalsze postępowanie polega na przewlekłym podawaniu desferoksaminy oraz eliminacji źródeł ekspozycji na glin.

Zalecenie 9 **Zróżnicowanie zasad leczenia** **poszczególnych postaci** **osteodystrofii nerkowej**

Postępowanie zależne jest od postaci zaburzeń metabolizmu kostnego i ich nasilenia [4]. Wiarygodne rozpoznanie poszczególnych postaci wymaga wykonania biopsji kości z oceną histomorfometryczną (patrz Zalecenie 3). Z pewnym prawdopodobieństwem można też postawić wstępne rozpoznanie na podstawie cech klinicznych oraz pomiaru stężenia wapnia, fosforu i PTH w osoczu.

a. Postać z szybkim metabolizmem kostnym i postać mieszana

Postacie te charakteryzują się wysokimi stężeniami PTH w osoczu/surowicy.

U chorych w okresie 3 i 4 niewydolności nerek aktywne leczenie jest wskazane zawsze, gdy stężenie PTH przekracza wartości docelowe (podane w Zaleceniu 2). Postępowanie polega w takich przypadkach na ograniczeniu podaży fosforu w diecie, stosowanie związków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym a w razie nieskuteczności tych metod na podawaniu aktywnych metabolitów witaminy D.

U chorych dializowanych, u których stwierdza się stężenie PTH powyżej 300 pg/ml (33 pmol/l) należy podawać przede wszystkim aktywne metabolity witaminy D (zasady ich stosowania – patrz powyżej). Lekami, które w takiej sytuacji mogą znaleźć zastosowanie są też kalcymimetyki.

b. Osteomalacja

Może być spowodowana zatruciem glinem (postępowanie – patrz Zalecenie 8) lub niedoborem witaminy D. Ta ostatnia postać występuje rzadko u chorych z niewydolnością nerek. W tym ostatnim przypadku leczenie polega na uzupełnianiu niedoboru witaminy D₃ (patrz – Zalecenie 6), a w razie nieskuteczności podawaniu aktywnych metabolitów tej witaminy. W niektórych przypadkach konieczne może być uzupełnianie fosforanów (jeśli ich stężenie w surowicy jest zmniejszone).

c. Adynamiczna choroba kości

Adynamiczna choroba kości u chorych dializowanych cechuje się niskim stężeniem parathormonu (przeważnie poniżej 100 pg/ml tj. 11,0 pmol/l). Zasadą postępowania w takich przypadkach jest umożliwienie powrotu stężenia tego hormonu do wartości docelowych (150-300 pg/ml) poprzez zmniejszenie dawki lub przejściowe odstawienie preparatów wapnia wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym oraz zaprzestanie podawania preparatów witaminy D, jeśli były stosowane. W przypadku znacznej hiperfosfatemii można też ostrożnie zastosować sewelamer.

Zalecenie 10 **Wskazania do paratyreoidektomii**

Wskazaniem do przeprowadzenia paratyreoidektomii jest zaawansowana i oporna na farmakoterapię (podawanie aktywnej witaminy D, kalcymimetyku lub skojarzenia tych leków) wtórna nadczynność przytarczyc [42]. W Polsce zabieg usunięcia przytarczyc wykonuje się u około 4% chorych dializowanych [39]. Wskazanie to dotyczy przypadków, gdy stężenie PTH w osoczu przekracza 800 pg/ml (88 pmol/l), przy współwystępowaniu hiperkalcemii i/lub hiperfosfatemii [34].

Zalecane jest leczenie chirurgiczne – paratyreoidektomia subtotalna lub całkowita (z równoczesną autotransplantacją komórek przytarczyc lub bez). Wybór metody zależy od doświadczenia ośrodka. Częstość nawrotów po subtotalnym zabiegu wynosi około 10-20% [20]. Skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów alkoholizacji przytarczyc czy podawania kalcytriolu do gruczołów przytarczycznych nie zostały do tej pory poddane ocenie w dużych badaniach porównawczych i z tego powodu nie mogą być rekomendowane [34].

Przedoperacyjna ocena przytarczyc (lokalizacja gruczołów, ocena zaawansowania zmian) wymaga najczęściej połączenia metod ultrasonograficznych, scyntygrafii (⁹⁹Tc-Sestamibi), tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

U chorych, którzy poddawani są paratyreoidektomii konieczne jest ściśle monitorowanie stężenia wapnia zjonizowanego w okresie pooperacyjnym. W takich przypadkach oznaczenie wapnia zjonizowanego wykazuje zdecydowanie większą przydatność niż wapnia całkowitego. Stężenie wapnia zjonizowanego musi być utrzymywane powyżej 3,6 mg/dl (0,9 mmol/l), co odpowiada stężeniu wapnia całkowitego (skorygowanego względem stężenia albumin w osoczu) 7,2 mg/dl (1,8 mmol/l). W przypadku skutecznego usunięcia przytarczyc w czasie zabiegu konieczne jest najczęściej w pierwszym okresie po zabiegu podawanie preparatu wapnia dożylnie (chlorek lub glukonian wapnia) a następnie doustne podawanie łatwo wchłanialnych preparatów wapnia, między posiłkami. W okresie tym, z uwagi na ryzyko wystąpienia hipofosfatemii, niezbędne może być też odstawienie preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Czasami konieczne może być też zastosowanie preparatów witaminy D.

Należy oczekiwać, że wraz z coraz powszechniejszym i rozpoczynanym wcześniej w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc leczeniem chorych dializowanych kalcymimetykiem (cynakalcetem) zmniejszać się będzie systematycznie liczba chorych poddawanych chirurgicznemu zabiegowi paratyreoidektomii.

Zalecenie 11 **Odrębności postępowania u chorych** **po przeszczepieniu nerki**

Nawet udane przeszczepienie nerki nie prowadzi do całkowitej normalizacji zaburzeń kostnych, zwłaszcza, gdy zmiany były zaawansowane i chory był dializowany długotrwale [6,9,30]. W przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc u około 1-5% cho-

rych wskazana jest paratyreoidektomia.

Po przeszczepieniu nerki należy monitorować stężenie wapnia, fosforu w surowicy (co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie co 4 tygodnie) oraz PTH co 3-6 miesięcy.

W początkowym okresie po przeszczepieniu może dochodzić do ciężkiej hipofosfatemii, która wymagać może suplementacji fosforu. Hipofosfatemia może pojawiać się zwłaszcza u chorych z poliurią. Minimalizacja dawki stosowanych po przeszczepie glikokortykosteroidów lub ich eliminacja ogranicza ubytek masy kostnej. Od momentu transplantacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki powinno się stosować profilaktykę preparatami wapnia i witaminy D (25OHD₃).

Do oceny gęstości kości wskazane jest coroczne monitorowanie jej metodą densytometryczną. W razie gdy T-score gęstości kości jest poniżej -2 należy rozpocząć leczenie bisfosfonianami [34].

Ogólne zasady postępowania w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych po transplantacji zależą od stopnia wydolności przeszczepionej nerki.

Zalecenie 12 **Odrębności postępowania u chorych** **przewlekłe dializowanych** **otrzewnowo**

U wszystkich chorych dializowanych niezależnie od metody obserwuje się w ostatnich 15 latach zmianę proporcji występowania poszczególnych typów osteodystrofii nerkowej [19,32]. Jest to wynik coraz bardziej intensywnego leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Odsetek chorych z postacią adynamiczną osteodystrofii wśród chorych dializowanych otrzewnowo może sięgać 60% i jest przeciętnie dwukrotnie wyższy niż u chorych hemodializowanych [32]. Główną przyczyną wydaje się dodatni bilans gospodarki wapniowej wynikający ze stosowania związków wapnia wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, łącznie z aktywnymi postaciami witaminy D i często również wysokowapniowych płynów dializacyjnych (o stężeniu wapnia 1,75 mml/l). Prowadzi to do nadmiernej supresji wydzielania parathormonu przez komórki przytarczyc. Często wysoka jest też wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, co zwiększa ryzyko zwapnień w tkankach miękkich. Dla przeciwdziałania rozwojowi adynamicznej choroby kości u chorych dializowanych otrzewnowo zaleca się:

- stosowanie płynów do dializy otrzewnowej o stężeniu wapnia nie przekraczającym 1,25 mmol/l;
- stosowanie dla zwalczania hiperfosfatemii preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym niezawierających wapnia np. chlorowodoru sewelameru;
- ograniczenie stosowania aktywnych metabolitów D jedynie do przypadków stężenia PTH w osoczu przekraczającego górny zakres rekomendowanych stężeń tj. powyżej 300 pg/ml. W czasie podawania tych leków należy zachować ostrożność i monitorować stężenie wapnia w surowicy z częstością minimum jeden raz na miesiąc a przy długotrwałym leczeniu 1 raz na 3 miesiące. Dootrzewnowe podawanie aktywnej witaminy D nie powinno być zalecane, gdyż sku-

teczność leczenia nie przewyższa podawania jej innymi drogami a wzrasta ryzyko zapalenia otrzewnej.

Brak jest do tej pory wystarczającej liczby badań nad zastosowaniem alternatywnych leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, kalcymimetyków oraz nowej generacji pochodnych witaminy D u chorych dializowanych otrzewnowo. Nie pozwala to obecnie na sformułowanie zaleceń w tym zakresie.

ZAŁĄCZNIK Nr 1

Praktyczny schemat postępowania w przypadku zaburzeń metabolizmu kostnego w przewlekłej chorobie nerek [na podstawie *National Kidney Foundation K/DOQI clinical guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. Am. J. Kidney Dis. 2003, 42 (Suppl. 3), S1.]

Piśmiennictwo

1. **Achinger S.G., Ayus J.C.:** The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia. *Kidney Int.* 2005, 67, (Suppl. 95), S28.
2. **Achinger S.G., Ayus J.C.:** The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int.* 2005, 67, (Suppl. 95), S37.
3. **Agarwal., Acharya M., Tian J. et al.:** Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005, 68, 2823.

Nowe cele leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek według zaleceń NKF K/DOQI (stadium 5 PChN)

Stężenie fosforu w surowicy	Skorygowanie stężenia wapnia w surowicy	Iloczyn Ca×P	Stężenie natywnego (intact) PTH w osoczu
Docelowe:			
3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l)	8,4 - 9,5 mg/dl (2,10-2,38 mmol/l)	<55 mg ² /dl ² (<4,4 mmol ² /l ²)	150-300 pg/ml (15,8-31,6 pmol/l)
Jak leczyć: Jeśli <3,5 mg/dl (<1,13 mmol/l)	Jak leczyć: Jeśli <8,4 mg/dl (<2,10 mmol/l)	Jak leczyć: Jeśli >55 mg ² /dl ² (>4,4 mmol ² /l ²)	Jak leczyć: Jeśli <150 pg/ml (<15,8 pmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> • porady dietetyczne • obniżyć dawkę lub odstawić substancje wiążące fosforany 	Zwiększyć stężenie wapnia w surowicy przez suplementację wapnia i witaminy D, gdy <ul style="list-style-type: none"> • Występują objawy hipokalcemii • Stężenie natywnego (intact) PTH w osoczu przekracza wartości prawidłowe (150-300 pg/ml 15,8-31,6 pmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> • Utrzymywać stężenie fosforu w surowicy w zakresie wartości prawidłowych • Utrzymywać stężenie wapnia w surowicy w zakresie wartości prawidłowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć dawkę lub odstawić witaminę D • Zmniejszyć dawkę lub odstawić substancje wiążące fosforany zawierające wapń • Przewrócić na substancje wiążące fosforany nie zawierające wapnia • Jeśli nadal utrzymują się obniżone stężenia należy rozważyć stosowanie dializatu o niskiej zawartości wapnia
Jeśli 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l)	Jeśli > 9,5 mg/dl (>2,38 mmol/l), ale ≤ 10,2 mg/dl (≤ 2,55 mmol/l)		Jeśli pomiędzy 150 a 300 pg/ml (15,8-31,6 pmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> • aby osiągnąć stężenie docelowe należy stosować jako leczenie zasadnicze substancje wiążące fosforany nie zawierające wapnia lub zawierające wapń 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć dawkę substancji wiążących fosforany zawierających wapń • Zmniejszyć dawkę witaminy D do osiągnięcia wartości zalecanych (8,4-9,5 mg/dl 2,10-2,38 mmol/l) 		<ul style="list-style-type: none"> • Zmierzyć stężenie wapnia i fosforu i leczyć stosownie do uzyskanych wyników
Jeśli >5,5 mg/dl >1,78 mmol/l	Jeśli >10,2 mg/dl (>2,55 mmol/l)		Jeśli >300 pg/ml (>31,6 pmol/l)
<ul style="list-style-type: none"> - jeśli pacjent ma hiperfosfatemie pomimo stosowania substancji wiążących fosforany zawierających wapń, można zastosować połączenie tych leków z niezawierającymi wapń 	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć dawkę lub odstawić substancję wiążącą fosforany zawierającą wapń • Zmniejszyć dawkę lub odstawić witaminę D • Jeśli pacjent wciąż ma hiperkalcemię, zastosować dializat z niską zawartością wapnia (0,75-1,0 mmol/l) przez 3-4 tygodnie 		<ul style="list-style-type: none"> • Określić Ca × P i jeśli <55 mg²/dl² (<4,4 mmol²/l²) rozpocząć podawanie aktywnych metabolitów witaminy D <p>GFR – wielkość filtracji kłębuszkowej.</p> <p>Wzór do obliczania skorygowanego stężenia wapnia (dla oceny wapnia związanego z albuminami): wapń w surowicy + [0,8 × (4,0 - albuminy w surowicy)].</p>

Gdy u chorego występuje	Leczyć z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany
Podwyższone stężenie fosforu >5,5 mg/dl (>1,78 mmol/l)	Niezawierających wapnia lub zawierających wapń
Zaawansowane zwapnienia naczyń (Zaawansowane zwapnienia naczyń i/lub innych tkanek miękkich)	Niezawierających wapnia
Hiperkalcemia Skorygowane stężenie wapnia >10,2 mg/dl (>2,55 mmol/l)	Niezawierających wapnia
Stężenie natywnego (intact) PTH w osoczu poniżej wartości docelowych <150 pg/ml (<15,8 pmol/l) w 2 kolejnych pomiarach	Niezawierających wapnia
Powyższe czynniki należy wziąć pod uwagę przy przepisywaniu preparatów wiążących fosforany	

Lepsza kontrola gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek poprzez osiągnięcie nowych celów leczniczych.

- Stężenie fosforu w surowicy: 3,5 - 5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l)
- Skorygowane stężenie wapnia w surowicy: 8,4 - 9,5 mg/dl 2,10-2,38 mmol/l
- Iloczyn: $Ca \times P < 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($< 4,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)
- Stężenie natywnego (intact) PTH w osoczu: 150-300 pg/ml (15,8-31,6 pmol/l)

Zalecenia dotyczące stosowania preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Leczyć chorych preparatami wiążącymi fosforany niezawierającymi wapnia i zawierającymi wapń, w sytuacji, kiedy:

- Stężenie fosforu jest zwiększone $>5,5 \text{ mg/dl}$ ($>1,78 \text{ mmol/l}$)
- Leczyć chorych substancjami wiążącymi niezawierającymi wapnia, gdy:
 - Występują zaawansowane zwapnienia naczyń i/lub innych tkanek miękkich
 - Skorygowane stężenia wapnia $>10,2 \text{ mg/dl}$ ($>2,55 \text{ mmol/l}$)
 - Stężenie natywnego (intact) PTH w osoczu: $<150 \text{ pg/ml}$ ($<15,8 \text{ pmol/l}$)

4. Behets G.J., Verberckmoes S.C., D'Haese P.C., De Broe M.E.: Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004, 13, 403.
5. Bellami A., Ferramosca E., Muntner P. et al.: Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006, 70, 1623.
6. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 8, 516.
7. Block G.A., Port F.K.: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35, 1226.
8. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. et al.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005, 68, 1815.
9. Brandenburg V.M., Westenfeld R., Ketteler M.: The fate of bone after renal transplantation. *J. Nephrol.* 2004, 17, 190.
10. Burke S.K., Dillon M.A., Hemken D.E. et al.: Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv. Ren. Replac. Ther.* 2003, 10, 133.
11. Cannata-Andia J.B., Gomez Alonso C.: Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 1875.
12. Cantor T. Sci B.: The assay of the hypocalcemic PTH fragment inhibitor with PTH provides a more accurate assessment of renal osteodystrophy compared to the intact PTH assay. *Nefrologia* 2003, 23, (Suppl. 2), 69.
13. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 62, 245.
14. Chertow G.M., Raggi P., McCarthy J.T. et al.: The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2003, 23, 307.
15. Cockroft D., Gault M.K.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16, 31
16. Collins A.J., Peter W.L., Dalleska F.W. et al.: Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients. *Clin. Nephrol.* 2000, 54, 334.
17. Cunningham J., Sprague S.M.: Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 566.
18. D'Haese P.C., Spasovski G.B., Sikole A. et al.: A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int.* 2003, 63, (Suppl. 85), S73.
19. De Francisco A.L.M., Fresnedo G.F., Rodrigo E. et al.: Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002, 61, (Suppl. 80), S161.
20. De Francisco A.L.M.: Secondary hyperparathyroidism: Review of the disease and its treatment. *Clin. Ther.* 2004, 26, 1976.
21. Fischer D., Cline K., Plone M.A. et al.: Results of a randomized crossover study comparing once-daily and thrice-daily sevelamer dosing. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 48, 437.
22. Friedman E.A.: Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2005, 67(Suppl. 95), S1.
23. Goodman W.G., London G.: Vascular calcifications in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 572
24. Hergesell O., Ritz E.: Phosphate binders in uraemia: pharmacodynamics, pharmacoeconomics, pharmacoethics. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 14.
25. Lacour B., Lucas A., Auchere D. et al.: Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int.* 2005, 67, 1062.
26. Llach F., Yudd M.: Paracalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, (Suppl. 5), S45.
27. Longman-Adham M.: Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Saf.* 2003, 26, 1093
28. Malluche H., Faugere M.C.: Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int.* 1990, 38, 193.
29. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Koszewski N.J.: Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, (Suppl. 10), 6.
30. Martin K.J., Olgaard K.: Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 558.
31. Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W. et al.: Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005, 67, 760.
32. Moe S.M.: Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2004, 24, 209.
33. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, S1.
34. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42 (Suppl. 3), S1.
35. Nowicki M., Czekalski S., Rutkowski B. i wsp.: Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek - uaktualnienie 2005. *Nefrol. Dial. Pol.* 2005, 9, 89.
36. Nowicki M., Czekalski S., Rutkowski B. i wsp.: Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004, 8, 87.
37. Poggio E.D., Nef P.C., Wang X. et al.: Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 242.
38. Raggi P.: Detection and quantification of cardiovascular calcifications with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2000, 54, 325.
39. Rutkowski B., Rowiński W., Grenda R i wsp.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2005. Ministerstwo Zdrowia, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, 2007.
40. Rutkowski B., Bidas K., Ciechanowski K. i wsp.: Stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego i Zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2002, 6, 1.
41. Schoemig M., Ritz E.: Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: use of vitamin D metabolites. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15(Suppl.5), 18.
42. Schoemig M., Ritz E.: Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 2. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, (Suppl. 5), 25.
43. Taskapan H., Wei M., Oreopoulos D.G.: 25(OH) vitamin D3 in patients with chronic kidney disease and those on dialysis: rediscovering its importance. *Int. Urol. Nephrol.* 2006, 38, 323.
44. Teng M., Wolf M., Ofsthun N. et al.: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1115.
45. Teng M., Wolf M., Lowrie E. et al.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003, 31, 446.
46. Touam M., Menoyo V., Attaf D. et al.: High dialysate calcium may improve the efficacy of calcimimetic treatment in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005, 67, 2065.
47. Young E.W., Albert J.M., Satayathum S. et al.: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005, 67, 1179.