

Michał SZURKOWSKI

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Dializ
Otrzewnowych i Stacją Dializ Wojewódzkiego
Szpitala Specjalistycznego im. Najświętszej Maryi
Panny w Częstochowie
Kierownik:
Dr n. med. *Michał Szurkowski*

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej
- zgodność z zaleceniami lekarskimi

Key words:

- chronic kidney disease
- calcium-phosphate disorders
- adherence to medical recommendations

Wpływ zindywidualizowanej edukacji na postępowanie zgodnie z zaleceniami lekarskimi i skuteczność leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 poddawanych przewlekłej dializoterapii

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 5, leczonych nerkoza-
stępczo. Badania epidemiologiczne ostatnich lat wykazały wyraźne powiązanie
pomiędzy zwiększoną umieralnością i ilością powikłań sercowo-naczyniowych,
a podwyższonym poziomem fosforu w surowicy krwi pacjentów ze schyłkową
niewydolnością nerek. To spowodowało, że utrzymanie prawidłowego poziomu
fosforu jest jednym z głównych celów leczenia w PChN. Obniżenie podwyższone-
go zwykle w tej grupie pacjentów poziomu fosforu w surowicy krwi jest możliwe
w wyniku kompleksowego stosowania odpowiedniej dawki dializy, restrykcji
dietetycznych i leków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Istotnym
problemem dotyczącym leczenia hiperfosfatemii u pacjentów dializowanych
jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, tak dotyczących diety jak i zażywania
leków wiążących fosfor, wynikające głównie z braku spektakularnych efektów
takiego leczenia.

Celem badania, przeprowadzonego w 29 Stacjach Dializ w Polsce, była ocena
wpływu zindywidualizowanej edukacji pacjentów na przestrzeganie zaleceń le-
karskich i co za tym idzie, wpływu na skuteczność leczenia zaburzeń gospodarki
wapniowo-fosforanowej. Badaniem objęto 153 pacjentów w wieku 22-80 lat, w
tym 123 dializowanych metodą hemodializy (HD), a 30 dializowanych metodą
dializy otrzewnowej (DO), w tym 12 automatyczną dializą otrzewnową (ADO) i
18 ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO). Badanie trwało 3 miesiące
i obejmowało 4 wizyty. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oceniano
na podstawie wyników rutynowych badań biochemicznych tj. stężeń wapnia,
fosforu, parathormonu oraz wyliczonego indeksu CaxP. Na podstawie przepro-
wadzanego podczas każdej wizyty wywiadu dietetycznego, mini-testu dietetycz-
nego i rozmowy edukacyjnej z pacjentem oceniano jego stopień uświadomienia
co do ryzyka związanego z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej.
Oceniano także preferencje dietetyczne pacjentów oraz stopień przestrzegania
przez nich zaleceń dietetycznych. Przestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących
przyjmowania leków wiążących fosforany oceniano natomiast na podstawie
wyliczonego compliance i wyniku użycia dispenserów, odpowiednio na wizycie
2-giej, 3-ciej i 4-tej.

Wyniki: Blisko 70% pacjentów leczonych przewlekłymi dializami losowo
wybranych do badania wykazywało w momencie włączenia do badania hiper-
fosfatemie, a około 50% podwyższoną wartość wskaźnika CaxP. Ponad 20%
pacjentów objętych obserwacją wykazywało compliance poniżej 90%. Pomimo
poprawy stanu wiedzy pacjentów o szkodliwości fosforu, odsetek pacjentów
zażywających leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym niezgodnie z
zaleceniami lekarzy zwiększał się w trakcie trwania obserwacji. Przestrzeganie
zaleceń dietetycznych, zarówno ilościowych jak i jakościowych, przez cały okres
obserwacji uległo jedynie nieistotnej poprawie. Wykazano jednak, że wzrost
stanu wiedzy istotnie poprawiał przestrzeganie zalecanej diety, co prawdopo-
dobnie przełożyło się na zmniejszenie stężenia fosforu i zmniejszenie wartości
produktu CaxP.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 32-39)

The impact of personalized education on adherence to medical recommendations and effectiveness of treatment of calcium-phosphate disorders in patients with chronic renal failure undergoing chronic dialysis

Adres do korespondencji:
Dr med. Michał Szurkowski
ul. Bialska 59 m.4; 42-200 Częstochowa
tel. 34 367-35-10
email: dializy@szpitalparkitka.com.pl

Cardiovascular events constitute the leading cause of death in chronic dialy-
sis patients. Epidemiological evidence suggests a strong association between

elevated phosphate levels and increased number of cardiovascular complications and mortality rate in patients with end-stage renal disease (ESRD), making phosphate control an important goal of treatment. Three strategies help to control serum phosphate in ESRD: dialysis, diet restrictions and phosphate binding medications. Non-adherence to dietary restrictions and phosphate binding medications can be especially challenging for dialysis patients due to complex treatment regimens that may have no noticeable effect on symptoms.

The purpose of the study, which was conducted in 29 Dialysis Centers in Poland, was to assess the potential impact of personalized education on adherence to medical recommendations and therefore the effectiveness of the treatment of calcium-phosphate disorders in patients with chronic renal failure undergoing chronic dialysis. The study was performed in 153 dialysis patients aged 22 - 80 years, including 123 hemodialysis patients (HD) and 30 peritoneal dialysis patients: 12 automated peritoneal dialysis (APD) and 18 continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The study involved 4 visits within 3 months. Disorders of calcium-phosphate was evaluated on the basis of the biochemical tests routinely performed during this period, i.e. the concentration of calcium, phosphorus, parathyroid hormone and calculated the CaxP index. On the basis of dietary interviews carried out during each visit, mini-dietary tests and educational conversations with the patient, the degree of patient's awareness of the risks associated with calcium-phosphate disorders was evaluated. The dietary preferences of patients and the degree of compliance with dietary recommendations were assessed, as well. In addition the adherence to phosphate binding medication in this group of patients was assessed on the basis of the calculated compliance and results of the use of dispensers, respectively at visit 2-nd, 3-rd and 4-th.

Results: Nearly 70% of patients treated with chronic dialysis who were randomly selected for the study, at the time of enrollment had hyperphosphatemia and about 50% increased the value of the CaxP index. Over 20% of patients in the observation showed less than 90% compliance. The percentage of patients taking phosphate binding medications at variance with the recommendations of doctors gradually increased during the time of observation, despite the improvement of the patients' knowledge about the dangers of phosphorus. Compliance with dietary recommendations, both quantitative and qualitative, for the entire period of observation made only an insignificant improvement. It has been shown, however, that the increase of knowledge significantly improved adherence to the prescribed diet, which probably resulted in turn in a reduction of phosphorus concentration and a marked decrease the CaxP index.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 32-39)

Wstęp

Jednym z najwcześniejszych i najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek są zaburzenia dotyczące gospodarki wapniowo-fosforanowej. Częstość ich występowania i stopień ich nasilenia ulega zwiększeniu równolegle do zmniejszania się przesączania kłębuszkowego [1]. Pacjenci będący w stadium 4 i 5 PChN zwykle charakteryzują się podwyższonym stężeniem fosforu w surowicy krwi, obniżonym stężeniem wapnia, zmniejszonym stężeniem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oraz wysokimi stężeniami PTH, jako wyrazem wtórnej nadczynności przytarczyc. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z PChN w stadium 5 w okresie dializoterapii są istotną przyczyną zwiększonej zachorowalności i śmiertelności w tej grupie pacjentów [2]. Hiperfosfatemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu pacjentów dializowanych, tak więc próby obniżenia podwyższonego stężenia fosforu w surowicy krwi tych pacjentów stanowią ważny element ich całostkowego procesu leczenia [3,4].

Leczenie hiperfosfatemii oparte jest głównie na interwencji dietetycznej i stosowaniu leków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym.

Pomimo, że stężenie fosforu w surowicy

nie jest typowo podniesione w przewlekłej chorobie nerek w stadium 2 i 3, rośnie wyraźnie dopiero w stadium 4 i 5, wykazano, że podaż fosforu w diecie nawet w początkowych stadiach choroby nerek jest istotnym czynnikiem powodującym rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc. Z tego powodu restrykcje dietetyczne w zakresie zawartości fosforu powinny być wprowadzane od początkowych stadiów choroby nerek [5]. Dostarczony w diecie fosfor pochodzi głównie z produktów zawierających duże ilości białka i środków konserwujących żywność. Istnieje bezpośrednia zależność pomiędzy ilością białka w diecie, a ilością przyjmowanego fosforu. Białka są pokarmami bogato-fosforanowymi, tak więc większość towarzystw naukowych rekomenduje ubogo białkową dietę od wczesnych stadiów chorób nerek. 1g białka zawiera 13–15 mg fosforu, z którego 30–70% absorbowane jest w przewodzie pokarmowym [6]. Przykładowo dieta zawierająca 90 g białka/dobę, dostarcza do ustroju 600–700 mg wchłoniętego fosforu. W przypadku pacjentów dializowanych powoduje to dostarczenie 1200–1400 mg w ciągu 48 godzinowego okresu pomiędzy dializami. Pojedyncza sesja dializacyjna usuwa z organizmu 600–800 mg fosforu.

Fosfor w diecie występuje w 2 postaciach. Fosfor organiczny znajdujący się

w białkach charakteryzuje się słabą przyswajalnością. Istnieją różnice dotyczące stopnia wchłaniania fosforu w zależności od pochodzenia białka. Fosfor organiczny z białek zwierzęcych wchłania się łatwiej, około 40–50%, niż fosfor z białek pochodzenia roślinnego. Powodem tego jest brak w organizmie ssaków enzymów rozkładających fitynę, a właśnie pod taką postacią fosfor występuje głównie w białkach roślinnych. Dodatkowo nie wszystkie białka roślinne i zwierzęce posiadają takie same proporcje zawartości fosforu w swojej budowie chemicznej. Istnieją tabele i wykresy graficzne przedstawiające zawartość fosforu w różnych produktach żywnościowych, chociaż zwykle nie pokazują biologicznej dostępności związków fosforu w tych produktach. Dla odmiany fosfor nieorganiczny wchłania się prawie w 90%, a jest on głównie dodawany jako środek konserwujący do żywności i popularnych napojów, np. Coca-Coli [7,8].

W zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek większość ekspertów rekomenduje dietę o obniżonej zawartości białka tj. 0,6–0,8 g na kg/masy ciała/dobę. Po rozpoczęciu leczenia dializacyjnego można zrezygnować z tego ograniczania. Białko powinno być spożywane w ilościach takich samych jak u osób bez choroby nerek tj. około 0,8-1,2 g/kg masy ciała/dobę, a u dializowanych

otrzewnowo nawet w większych. Przewlekłe i znaczne ograniczanie białka w diecie może przejściowo spowodować obniżenie przedializacyjnego poziomu mocznika, jednak w efekcie doprowadza do niedożywienia, którego następstwem jest gorsze rokowanie chorego dializowanego (częstsze infekcje, niedokrwistość). Zapotrzebowanie na białko powinno być pokrywane w 50% białkiem zwierzęcym [8,9].

Drugą składową leczenia hiperfosfatemii jest stosowanie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Leki wiążące fosfor można podzielić na zawierające wapń i bezwapniowe. Leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte kiedy stężenie fosforu przekracza dopuszczalną wartość (> 5,5 mg/dl), pomimo stosowania odpowiedniej diety [9,10]. Po początkowym niepowodzeniu z wodorotlenkiem glinu, w latach 80-tych zaczęto stosować nagminnie węglan wapnia z powodu jego kompleksujących właściwości – wiązania fosforu w przewodzie pokarmowym, wyrównywania kwasicy metabolicznej, suplementacji wapnia i niskich kosztów. Wiele lat później, podobnie jak to miało miejsce w przypadku wodorotlenku glinu, liczne badania wykazały negatywne skutki nadmiernego stosowania wapnia na przeżycie pacjentów. Wykazano, że kalcyfikacje naczyń wieńcowych u pacjentów dializowanych są związane z podwyższonym poziomem fosforu w surowicy i podwyższonym iloczynem wapniowo-fosforanowym (CaxP), a także z całkowitym dostarczoną ładunkiem wapnia, głównie z leków wiążących fosforany zawierających wapń, podczas gdy poziom wapnia w surowicy *per se* nie miał wpływu na wskaźnik uwapnienia naczyń. Obecnie powszechnie przyjmuje się, że nadmiar używanych wapniowych leków wiążących fosforany może przyczynić się do występowania zwapnień poza-kostnych i zwiększenia śmiertelności sercowo-naczyniowej [11]. Powyższe fakty ograniczyły stosowanie związków wapnia jako leków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Jednym z rozwiązań tego problemu może być jednoczesne stosowanie w tym celu związków wapnia i magnezu. Zaobserwowano bowiem znamienne niższe stężenia magnezu u pacjentów u których stwierdzono zwapnienia w naczyniach w porównaniu do chorych, u których tych zwapnień nie było [12].

W latach 90-tych XX w. pojawiły się leki wiążące fosfor nie zawierające związków wapnia. Pierwszym bezalumiowym, bezwapniowym lekiem wiążącym fosforany w przewodzie pokarmowym był chlorowodorek sewelameru, który nadal jest stosowany z dobrym efektem. Istotnym ograniczeniem możliwości jego powszechnego używania jest jednak jego wysoka cena [13].

Najistotniejszym jednak elementem każdego leczenia jest jego realizacja. Preparaty leżące w pudełkach nie działają, a nadmiar przyswojonych fosforanów musi być usunięty z organizmu! W przypadku terapii zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej bardzo istotnym w praktyce problemem utrudniającym współpracę pacjentów jest przewlekłość leczenia. Większość opisanych powyżej działań (dieta, leki) należy stosować długotrwale, przez wiele lat, co z czasem powoduje zniechęcenie, a wysoka

cena leków nasila obciążenia finansowe związane z leczeniem choroby. Pacjenci dializowani zażywają ponadto leki z powodu innych chorób, czasem jest to bardzo wiele preparatów dziennie. Poza tym, jak mówi się w kręgach pacjentów i nefrologów, „fosfor nie boli”, a przestrzeganie, bądź nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących tej terapii przynosi efekty dopiero po dłuższym czasie. Wiąże się to więc z problemem tzw. *adherence*, pojęciem które w szerokim zakresie oznacza stopień do jakiego zachowanie pacjenta (w zakresie przyjmowania leków, przestrzegania diety i dokonywania zmian w stylu życia) jest zgodne z zaleceniami medycznymi. Problem tzw. *non-adherence* (nieprzestrzeganie zaleceń medycznych) stwarza szczególnie wysokie wymagania u pacjentów dializowanych, którzy powinni rygorystycznie przestrzegać diety i zażywać leki wiążące fosfor aby nie dopuszczać do hiperfosfatemii [14]. W 2013 roku opublikowano wyniki wielośrodkowego badania, przeprowadzonego na 6797 pacjentach dializowanych, u których stwierdzono, że stosowanie środków wiążących fosfor zmniejsza o 29% ryzyko ogólne zgonu i o 22% ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych [15]. Dodatkową trudnością jest określenie jaki jest rzeczywisty procent *adherence* w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie dializoterapii. Wystarczy przytoczyć fakt, że w ciągu 40 lat pomiędzy rokiem 1967 a 2006 znaleźć można jedynie 13 doniesień dotyczących *adherence* dla środków wiążących fosforany. Opierając się na przeglądzie 34 ostatnio przeprowadzonych badań stwierdzono, że *non-adherence* dla środków wiążących fosfor waha się od 22% do 74% (średnio 51%) [16].

Przytoczone powyżej dane potwierdzają, że *non-adherence* jest istotnym problemem dotyczącym leczenia hiperfosfatemii i jej powikłań i jest logicznym wnioskiem, że poprawa *adherence* zaleceń lekarzy dotyczących leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej może istotnie poprawić wyniki tego leczenia u pacjentów dializowanych.

Organizacja nieinterwencyjnego programu obserwacyjnego

Przeprowadzony program był badaniem obserwacyjnym, prospektywnym bez grupy kontrolnej. Fakt przeprowadzenia badania został zgłoszony do Komisji Bioetycznej przy OIL w Częstochowie. Udział pacjentów w badaniu był całkowicie dobrowolny i wymagał podpisania przez pacjenta świadomej zgody. W badaniu wzięło udział 29 ośrodków nefrologicznych z całej Polski.

Głównym założeniem przeprowadzonego programu była ocena możliwości wpływu na zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych powstałych na tle zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów przewlekłe dializowanych. Ocena tych możliwości oparto na obserwacji w jakim stopniu przyjmowanie leków wiążących fosforany zgodnie z zaleceniami lekarzy, prowadzi do normalizacji zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz jaki jest wpływ indywidualizowanej edukacji pacjenta w zakresie zaburzeń gospodarki Ca/P na *adherence*, do zaleceń lekarskich, dotyczących, zarówno przyjmowania tych

leków jak i przestrzegania zaleceń dietetycznych i odpowiedniego stylu życia.

Głównym celem zindywidualizowanej edukacji pacjenta było uzyskanie lepszych wyników leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Cel ten miał być osiągnięty przez zapoznanie chorych z istotą zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej niewydolności nerek, szczególnie ze szkodliwością hiperfosfatemii oraz uświadomienie chorym konieczności leczenia tych zaburzeń. Chorzy byli informowani o konieczności przestrzegania odpowiedniej diety oraz stosowania leków wiążących fosforany w dawkach i porach zalecanych przez lekarzy. Ukierunkowaną edukację zdrowotną zaplanowano w oparciu o przygotowaną broszurę, wyjaśniającą podstawowe zagadnienia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz przygotowane przez dietetyka tabele produktów.

Każdy z badaczy otrzymał „Kwestionariusz obserwacji”, w którym poza częścią służącą do rejestracji wyników obserwacji badanych pacjentów, miał do dyspozycji pomocny w realizacji programu konspekt przypominający zadania edukacyjne i obserwacyjne do przeprowadzenia na każdej wizycie. Po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu obserwacyjnym, na pierwszej wizycie badacz zbierał dane demograficzne, przeprowadzał wywiad dotyczący dotychczasowego leczenia oraz rejestrował wyniki badań biochemicznych oceniających stan gospodarki wapniowo-fosforanowej u każdego pacjenta. Następnie badacz przeprowadzał z pacjentem szkolenie na temat zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, mechanizmu działania leków wiążących fosforany oraz zaleceń dietetycznych. Posługiwał się przygotowanymi do tego celu ulotkami, a także broszurą pacjenta i tabelami dietetycznymi. Na zakończenie wizyty pacjent otrzymywał materiały edukacyjne (broszurę „Nie rezygnuj z życia. Dbaj o kości i serce” oraz „Tabele produktów”) a także znaną ilość tabletek leku Osveren - wiążącego fosforany, z zaleceniem stosowania indywidualnie dobranej dawki o ustalonych porach. Połowa pacjentów wybrana w sposób losowy otrzymała leki w tzw. dyspenserach, tj. urządzeniach wyposażonych w elektroniczną kontrolę otwarcia. Urządzenie to rejestruje każdorazowo datę i godzinę otwarcia, w domyśle pobrania leku. U pacjentów, którzy otrzymali dyspensery badacz przeprowadzał szkolenie z posługiwania się tym urządzeniem.

Na kolejnych wizytach, odbywających się co 4 tygodnie, badacz przeliczał niezużyte przez pacjenta leki, wyliczając na tej podstawie *compliance*. Ponownie rejestrował wyniki badań biochemicznych i ocenił stan wiedzy pacjenta na temat szkodliwości fosforu oraz konieczności systematycznego przyjmowania leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Przeprowadzał wywiad na temat przestrzegania zaleceń dietetycznych. Wyniki notował w przygotowanych do tego celu tabelach z wykorzystaniem odpowiedniej skali. Na zakończenie wizyty 2-giej pacjent otrzymywał odpowiednią, wyliczoną na podstawie indywidualnie dobranej dawki, ilość tabletek leku Osveren, tak w dyspenserach jak i w postaci zwykłych opakowań. Na wizycie 3-ciej wszystkie

dyspensery zostały zwrócone badaczom, którzy po odpowiednim ich oznakowaniu, przekazali je do centralnego odczytania wyników. Na tej wizycie wszyscy pacjenci otrzymali lek wiążący fosforany w postaci oryginalnych opakowań.

Stopień zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej określano na podstawie zachowania się stężenia w surowicy krwi Ca, P, CaxP na każdej wizycie. Ponadto na każdej wizycie rejestrowano poziom w surowicy PTH, CRP, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, a także kreatyniny i mocznika przed i po dializie. Wszystkie rejestrowane wyniki badań biochemicznych pochodziły z rutynowo wykonywanych w ośrodkach oznaczeń badań miesięcznych i/ lub półrocznych u pacjentów dializowanych. Poza rutynowymi badaniami nie wykonywano żadnych dodatkowych oznaczeń dla potrzeb badania.

Poza wymienionymi parametrami biochemicznymi u pacjentów na każdej wizycie rejestrowano masę ciała przed i po dializie, ciśnienie tętnicze krwi przed i po dializie, a na pierwszej wizycie dodatkowo wiek, suchą masę i wzrost pacjenta. Zebrane dane pozwalały wyliczyć wskaźnik adekwatności dializy (Kt/V), średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i wskaźnik masy ciała (BMI).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej sprawdzając początkowo czy rozkład zmiennych nie odbiegał istotnie od normalnego. Dla zmiennych posiadających rozkład zgodny z normalnym przedstawiono wyniki średnie w 95% przedziale ufności, podawano średnie i margines błędu lub odchylenie standardowe. W przypadku zmiennych, których rozkład odbiegał istotnie od rozkładu normalnego za wyniki reprezentatywne dla danej grupy przyjmowano medianę i dominantę. Analizę zmiennych posiadających rozkład zgodny z normalnym przeprowadzono przy pomocy testów parametrycznych: t-Studenta, analizy wariancji, korelacji r-Pearsona, regresji. Jeżeli rozkład zmiennych odbiegał istotnie od normalnego zastosowano testy nieparametryczne: UManna-Whitneya, Kruskala-Wallis, Wilcoxon, Friedmana, korelacje rho Spearmana. Zależności zmiennych jakościowych sprawdzono testem Chi-kwadrat.

Tabela 1

Porównanie stężenia wapnia w surowicy krwi [mg/dl] na kolejnych wizytach u pacjentów z grupy ogólnej, dializowanych HD, CADO, ADO oraz z wyrównaną i niewyrównaną gospodarką fosforanowo-wapniową.

Comparison of serum calcium concentrations [mg/dl] on subsequent visits in the total group of patients, hemodialysis patients, peritoneal dialysis patients (CAPD, APD) and patients with compensated or decompensated calcium-phosphate metabolism.

	Grupa ogólna	Dializowani HD	CADO	ADO	Wyrównany CaxP	Niewyrównany CaxP
	Me	Me	Me	Me	Me	Me
W1	9,02	9,06	9,10	8,78	8,70	9,23
W2	8,86	8,88	9,02	8,73	8,56	9,24
W3	9,00	9,01	8,86	8,94	8,70	9,22
W4	8,85	8,85	9,28	8,84	8,63	9,22
Test	Chi ² (3; N=143) =4,43	Chi ² (3; N=133) =3,69;	Chi ² (3; N=17) =1,15;	Chi ² (3; N=11) =3,66;	Chi ² (3; N=74) =2,71;	Chi ² (3; N=67) =3,66;
p	0,219	0,296	0,672	0,301	0,439	0,135

Material i Metodyka

Badaniem objęto 153 pacjentów; 54 kobiety i 94 mężczyzn. Były to osoby dorosłe w wieku od 22 – 82 lat, których mediana wieku wynosiła 56,6 lat +/-13,2. 123 pacjentów dializowanych było metodą HD, 30 pacjentów było dializowanych metodą dializy otrzewnowej: 12 ADO i 18 CADO. Maksymalny czas trwania dializoterapii wynosił 26 lat, przeszło połowa badanych (55%) była dializowana nie dłużej niż 3 lata. 131 pacjentów było leczonych ESA, w tym 118 pacjentów leczonych było w fazie podtrzymującej, a 13 w fazie korekcyjnej. Ponad 33% pacjentów miało współistniejącą chorobę niedokrwieną serca, u 14% występowała cukrzyca, a 15% miało choroby o podłożu reumatycznym. Złamania patologiczne wystąpiły u 17% grupy badanej, a u 11% stwierdzono w wywiadzie złamanie pourazowe.

Podjęte badanie miało na celu:

- Ocenę stopnia wyrównania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej na podstawie wyników badań stężenia Ca, P, iloczynu CaxP i PTH przeprowadzonych na każdej wizycie

- Ocenę stopnia uświadomienia sobie przez pacjenta znaczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, na podstawie przeprowadzonych podczas każdej wizyty mini-testów dietetycznych i rozmów edukacyjnych z pacjentem

- Poznanie preferencji dietetycznych pacjentów na podstawie przeprowadzanych podczas każdej wizyty wywiadów dietetycznych

- Ocenę stosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków wiążących fosforany w oparciu o wyliczony *compliance* i wynik użycia dyspenserów, odpowiednio na 2-giej, 3-ciej i 4-tej wizycie

- Ocenę wpływu ewentualnych zmian *compliance* i stosowania się do zaleceń dietetycznych na parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej

- Ocenę wpływu zindywidualizowanej edukacji na stopień *adherence* z zaleceniami lekarskimi

Określenie stopnia wyedukowania pacjentów oparte było na przeprowadzanej przez lekarza rozmowie z pacjentem na temat zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. W trakcie tej rozmowy badacz zadawał pytania na temat oceny przez

pacjenta wpływu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej na proces kompleksowego leczenia pacjentów dializowanych. Prosił o opisanie własnymi słowami szkodliwego działania fosforu oraz o opisanie jak pacjent rozumie działanie leków wiążących fosforany. Przeprowadzał też mini ankietę dietetyczną wykorzystując do tego celu przygotowany zestaw ulotek z fotografiami przykładowych zestawów posiłków. Na tej podstawie lekarz ocenił stan wiedzy pacjenta na temat szkodliwości fosforu kwalifikując go jako wystarczająco dobry lub niewystarczający do celów systematycznego wykonywania zaleceń. Ocenę swoją rejestrował na skali:

1 – zdecydowanie nie wystarczający, 2 – nie wystarczający, 3 – i tak i nie wystarczający, 4 – wystarczający, 5 – zdecydowanie wystarczający.

Ocenę przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjenta oparto na przeprowadzonym na każdej wizycie wywiadzie dotyczącym spożywania produktów zakazanych jak i produktów, których spożywanie jest ograniczane. Aby ułatwić pacjentowi klasyfikację produktów do odpowiedniej grupy wykorzystywano tabelę zawartości produktów, którą każdy badacz posiadał w swoich materiałach. Była to ta sama tabela, którą pacjent otrzymywał na wizycie 1-szej w formie ulotki. Wynik wywiadu badacz umieszczał na skali:

A/ jak często pacjent sięgał po produkty zakazane/ograniczone: 1 – bardzo często (2x w miesiącu), 2 – często (1x w miesiącu), 3 – ani często ani rzadko (1x co 2 miesiące), 4 – rzadko (1 x co 4 miesiące), 5 – bardzo rzadko (1 – 2 x w roku)

B/ jak duże ilości produktów zakazanych/ograniczonych spożywał w ostatnim miesiącu: 1 – bardzo duże ilości, 2 – duże, 3 – ani duże ani małe, 4 – małe, 5 – bardzo małe ilości.

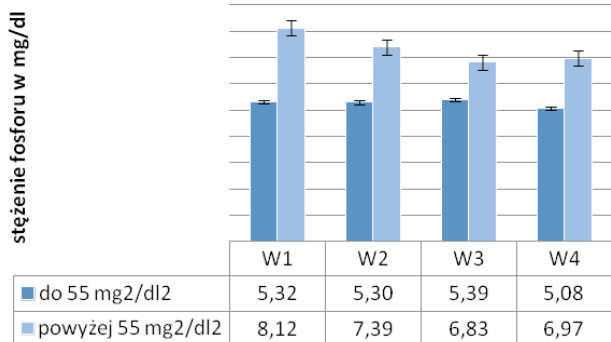
Poddano również analizie wyniki badań laboratoryjnych uzyskanych na każdej wizycie, tj. stężenie w surowicy krwi Ca, P, PTH, CRP, cholesterolu całkowitego, Cholesterolu HDL, Cholesterolu LDL, triglicerydów, kreatyniny i mocznika przed i po dializie.

Wyniki

Przez cały okres obserwacji poziom wapnia u wszystkich pacjentów badanych nie zmienił się istotnie, oscylując wokół wartości średniej 9 mg/dl na kolejnych wizytach (Tab. 1).

Na pierwszej wizycie, tj. przy włączeniu do badania stwierdzono prawidłowe stężenie P (tj. $P \leq 5,5$ mg/dl) u 31% wszystkich badanych pacjentów (46 osób). Procent ten był wyższy u pacjentów leczonych metodą dializy otrzewnowej (46% w przypadku ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej i 76% dla automatycznej dializy otrzewnowej) jednak liczebność tej grupy pacjentów była zbyt mała, aby można było poddać ją dalszej analizie i wyciągnąć na tej podstawie jakiegokolwiek wiążące wnioski. Ponad 50% pacjentów włączonych do badania miało również dopuszczalną wartość iloczynu CaxP.

Poziom fosforu w czasie trwania badania ulegał stopniowemu zmniejszeniu w całej grupie badanej i był istotnie niższy na wizycie 3-ciej niż na 1-szej ($p = 0,028$) a naj-



Rycina 1. Stężenie fosforu w surowicy krwi badanych pacjentów na kolejnych wizytach w zależności od wyrównania iloczynny CaxP.

The relationship between serum phosphorus concentration in patients on subsequent visits and CaxP index value.

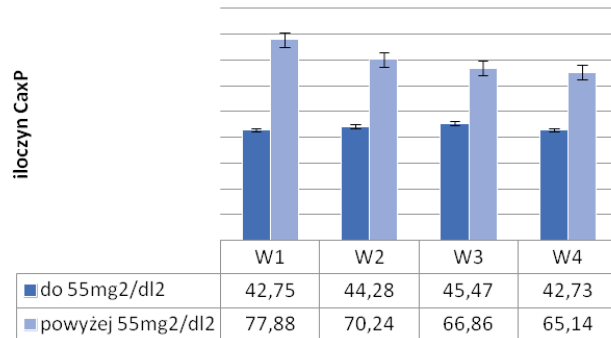
niższy na wizycie 4-tej ($p < 0,001$) (Tab. II). Było to widoczne szczególnie w grupie osób które na wizycie pierwszej, przy rozpoczęciu badania, miały podwyższony poziom fosforu i wysoki iloczyn CaxP (Ryc. 1). Poziom fosforu nie zmieniał się istotnie w grupie pacjentów, którzy na pierwszej wizycie mieli stężenie fosforu w granicach normy.

Jak wspomniano powyżej, ponad 50% pacjentów włączonych do badania miała prawidłowy iloczyn wapniowo-fosforanowy (tj. $CaxP \leq 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$). Wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w grupie ogólnej na wizycie pierwszej oscylowała wokół mediany $53,8 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ i na kolejnych wizytach stopniowo się obniżała (Tab. III). Na czwartej wizycie była istotnie ($p < 0,05$) niższa ($Me=51,08$) niż na trzech poprzednich a na drugiej ($Me=54,24$) istotnie ($p < 0,01$) niższa niż na pierwszej ($M3=53,87$). Iloczyn CaxP na wizycie trzeciej nie różnił się istotnie w porównaniu z pierwszą i drugą wizytą. Zmiany wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego dotyczyły głównie grupy osób, które na pierwszej wizycie charakteryzował wysoki, ponad $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, poziom CaxP (Ryc. 2).

Nie stwierdzono istotnych różnic badanych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w zależności od BMI, poziomu cholesterolu i jego frakcji, triglicerydów ani wartości ciśnienia tętniczego krwi. Jedyną zależność jaką wykazano dotyczyła wpływu wieku na stężenie P i wartość iloczynu CaxP (Ryc. 3). Pacjenci w wieku poniżej 60 lat mieli wyższe poziomy fosforu i iloczynu CaxP niż pacjenci w wieku 60 lat i powyżej. Zależność ta była widoczna przez cały okres badania, na każdej kolejnej wizycie.

W czasie trwania badania nie stwierdzono żadnego wpływu płci, BMI, stężenia cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji, triglicerydów i wskaźnika adekwatności dializy Kt/V na zachowanie się badanych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, tj. stężeń Ca, P i wartości iloczynu CaxP na kolejnych wizytach. Podobnie żadnego wpływu na badane parametry nie wywierały wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Na podstawie przeprowadzonych rozmów edukacyjnych, mini quizów dietetycznych, wywiadów dietetycznych i wyliczonego wskaźnika *compliance* dla stosowania zalecanych dawek leków wiążących fosforany, sprawdzono czy przestrzeganie zaleceń lekarskich w zakresie stosowania



Rycina 2. Wartość iloczynu CaxP u badanych pacjentów na kolejnych wizytach w zależności od stopnia jego wyrównania na pierwszej wizycie.

The relationship between CaxP index value in patients on subsequent visits and its value on the first visit.

Tabela II
Porównanie stężenia fosforu w surowicy krwi [mg/dl] na kolejnych wizytach u pacjentów z grupy ogólnej, dializowanych HD, CADO, ADO oraz z wyrównaną i niewyrównaną gospodarką fosforanowo-wapniową.
Comparison of serum phosphorus concentrations [mg/dl] on subsequent visits in the total group of patients, hemodialysis patients, peritoneal dialysis patients (CAPD, APD) and patients with compensated or decompensated calcium-phosphate metabolism.

	Grupa ogólna		Dializowani HD		CADO		ADO		Wyrównany CaxP		Niewyrównany CaxP	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
W1	6,76	2,15	6,69	2,14	5,77	1,49	6,14	1,22	5,33	1,26	8,18	1,84
W2	6,40	1,98	6,42	1,99	5,37	1,36	5,23	1,09	5,26	1,42	7,55	1,77
W3	6,25	1,84	6,19	1,84	5,91	1,84	5,65	,93	5,44	1,48	7,01	1,82
W4	6,10	1,90	6,05	1,94	5,68	1,58	5,76	1,45	5,13	1,43	7,07	1,83
Test	F(3;139)=4,75		F(3;129)=4,60		F(3;14)=1,70		F(3;8)=13,05		F(3;71)=1,89		F(3;65)=6,21	
p	0,003		0,004		0,214		0,002		0,140		0,001	

Tabela III
Porównanie wartości iloczynu CaxP [mg²/dl²] na kolejnych wizytach u pacjentów z grupy ogólnej, dializowanych HD, CADO, ADO oraz z wyrównaną i niewyrównaną gospodarką fosforanowo-wapniową.
Comparison of calcium-phosphorus index [mg²/dl²] on subsequent visits in the total group of patients, hemodialysis patients, peritoneal dialysis patients (CAPD, APD) and patients with compensated or decompensated calcium-phosphate metabolism.

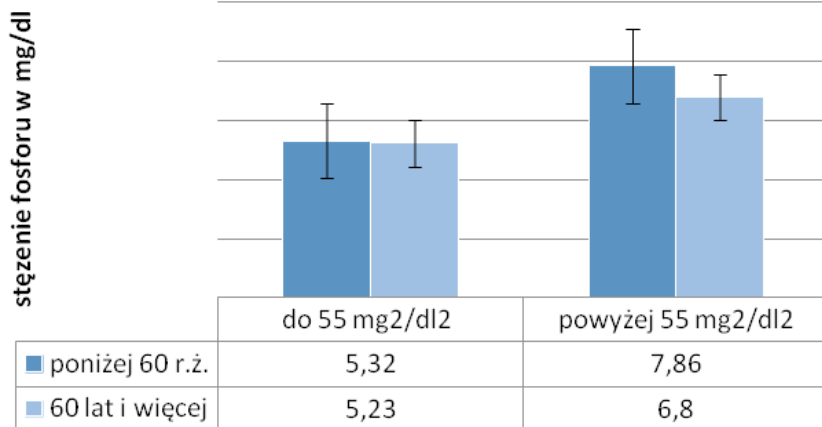
	Grupa ogólna		Dializowani HD		CADO		ADO		Wyrównany CaxP		Niewyrównany CaxP	
	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	
W1	53,87	54,50	50,53	50,76	43,66	76,18						
W2	54,24	55,18	48,46	47,50	42,43	69,01						
W3	52,84	52,47	53,03	53,89	45,89	68,11						
W4	51,08	51,08	47,93	50,97	41,57	63,08						
Test	Chi ² (3;N=139)=8,77		Chi ² (3; N=129)=8,10;		Chi ² (3; N=16)=6,23;		Chi ² (3; N=11)=12,49;		Chi ² (3; N=72)=4,88;		Chi ² (3; N=67)=21,60;	
p	0,032		0,044		0,101		0,006		0,181		p<0,001	

tych leków, poziom wiedzy na temat szkodliwości fosforu i stosowanie się do ograniczeń dietetycznych zmieniało się w czasie trwania obserwacji. Interesujące było jaki wpływ na te zachowania miało przydzielenie pacjentów do grupy posiadających lub nie posiadających dyspensery.

Uzyskane wyniki wykazały, że stan wiedzy pacjentów na temat szkodliwości fosforu w opinii lekarzy uległ zwiększeniu w czasie badania i osiągnął poziom „wystarczający” na wizycie 3-ciej. Dotyczyło to pacjentów nieposiadających dyspensarów,

u których na wizycie drugiej dominowała jeszcze odpowiedź na skali „ani tak ani nie wystarczający”, a na wizycie trzeciej u prawie wszystkich z tej grupy wzrosła do odpowiedzi „wystarczający”. W grupie pacjentów którzy otrzymali dyspensery stan wiedzy był na wystarczającym poziomie przez cały okres badania (Tab. IV).

Częstość sięgania po produkty niewskazane i ograniczone nie zmieniała się przez cały okres badania w obu grupach pacjentów, tj. niezależnie od przydzielenia dyspensarów. Wszyscy pacjenci przez cały



Rycina 3. Stężenie fosforu w surowicy krwi badanych pacjentów w zależności od wartości iloczynu CaxP i od wieku. The relationship between serum phosphorus concentration in patients and the age and CaxP index value.

Tabela IV Porównanie stanu wiedzy na temat szkodliwości fosforu pacjentów, którzy otrzymali dyspensery i pacjentów, którzy ich nie otrzymali na wizytach 2-4 (test Friedmana). Comparison of the state of knowledge on the dangers of phosphorus on visits 2-4 in patients with or without dispensers (Friedman's test).

Dyspensery	M _{rang}	Test Friedmana	Me	Mo	Znaczenie Me/Mo
NIE	Wizyta 2	Chi ² (2;N=65)=12,0; p=0,002	3	3	3=i tak i nie wystarczający stan wiedzy
	Wizyta 3		4	4	4=Tak - wystarczający stan wiedzy
	Wizyta 4		4	4	4=Tak - wystarczający stan wiedzy
TAK	Wizyta 2	Chi ² (2;N=67)=1,92; p=0,384	4	4	4=Tak - wystarczający stan wiedzy
	Wizyta 3		4	4	4=Tak - wystarczający stan wiedzy
	Wizyta 4		4	4	4=Tak - wystarczający stan wiedzy

Tabela V Korelacje pomiędzy ilością spożywanymi i częstością sięgania po produkty niewskazane i ograniczone a stanem wiedzy na temat szkodliwości fosforu (korelacja Rho Spearmana). The correlations between the amount consumed and the frequency of reaching for products not recommended and limited and knowledge on the dangers of phosphorus (Rho Spearman's correlation).

Średni wskaźnik	Wizyta 2			Wizyta 3			Wizyta 4			Ogółem	
	N	rho	p	N	rho	p	N	rho	p	rho	p
częstość prod. niew.	153	,361**	,000	153	,574**	,000	153	,564**	,000	,534**	,000
ilość prod. niewsk.	153	,451**	,000	153	,570**	,000	153	,611**	,000	,614**	,000
częstość prod. ogran.	153	,270**	,001	153	,431**	,000	153	,532**	,000	,435**	,000
ilość prod. ogranicz.	153	,377**	,000	153	,528**	,000	153	,580**	,000	,568**	,000

okres badania sięgali po te produkty „często - 1 x w miesiącu”. Pacjenci bez dyspenserów spożywali natomiast istotnie mniej produktów niewskazanych na wizycie 3-ciej niż na wizycie drugiej, ale także istotnie mniej w porównaniu do wizyty 4-tej. Może to wskazywać na jedynie przejściową tendencję do bardziej skrupulatnego przestrzegania zaleceń dietetycznych u pacjentów w tej grupie. Nie zmieniała się natomiast ilość spożywanymi produktów niewskazanych w grupie pacjentów, którzy otrzymali dyspensery jak i ilość spożywanymi produktów ograniczonych we wszystkich grupach badanych. Przez cały okres badania pacjenci wskazywali na skali średnią ilość spożywania tych produktów, tj. „ani dużo ani mało”.

Analiza wpływu wieku, płci i BMI na stopień wyedukowania pacjentów i przestrzeganie zaleceń dietetycznych, wykazała istotnie ujemną korelację pomiędzy częstością

sięgania i ilością spożywanymi produktów niewskazanych oraz ilością spożywanymi produktów ograniczonych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI). Istniała także dodatnia korelacja wieku pacjentów z ilością spożywanymi produktów ograniczonych. Oznacza to, że osoby starsze, o wyższym BMI lepiej przestrzegają zaleceń dietetycznych niż osoby szczuple w młodszym wieku.

Ocenę przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących przyjmowania preparatów wiążących fosfor oparto na analizie wyliczonego wskaźnika „compliance” (tj. obliczonego procentu rzeczywiście wykorzystanych tabletek w czasie pomiędzy wizytami, do ilości tabletek zaleconych w tym czasie). W całej grupie badanej stwierdzono 90% poziom compliance u 79% pacjentów na wizycie 2-giej, 75% na wizycie 3-ciej i 72% na wizycie 4-tej. U pacjentów posiadających dyspensery stwierdzono wyższy

poziom compliance w porównaniu do pacjentów bez dyspenserów jedynie na wizycie 2-giej. Nie zaobserwowano żadnej istotnej zależności stężeń P, Ca, wartości iloczynu CaxP od wartości wyliczonego wskaźnika compliance na kolejnych wizytach.

W celu sprawdzenia zależności wyedukowania pacjenta w opinii lekarzy wykonano analizę zmiennych niezależnych (tj. stanu wiedzy, compliance, częstości i ilości spożywanymi produktów niewskazanych i ograniczonych) ze stężeniem Ca, P, wartością iloczynu CaxP i stężeniem PTH. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdziły istnienie zależności pomiędzy stężeniem fosforu oraz wartością iloczynu CaxP a stanem wiedzy na temat szkodliwości P i stopniem przestrzegania zaleceń dietetycznych (Tab. V). Na kolejnych wizytach wykazano ujemne korelacje pomiędzy stężeniem fosforu a ilością spożywanymi produktów niewskazanych oraz częstością i ilością spożywanymi produktów ograniczonych. Na ostatniej, 4-tej wizycie, ujemne korelacje ze stężeniem P wykazano dla wszystkich badanych zmiennych niezależnych poza compliance. Należy podkreślić, że na wizytach 2-giej, 3-ciej i 4-tej wystąpiły dodatnie silne korelacje pomiędzy stanem wiedzy nt. szkodliwości fosforu z ilością i częstością sięgania po produkty zakazane i ograniczone. Oznacza to, że pod koniec badania wraz ze wzrostem wiedzy pacjentów na temat zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej nastąpił wzrost stopnia przestrzegania wymaganej diety i pomimo braku poprawy compliance, istotnie zmniejszyło się stężenie P i wartość iloczynu CaxP.

Dyskusja

Jak wspomniano we wstępie pracy, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej występują powszechnie u pacjentów z PChN. Nasilenie ich zwiększa się wraz z postępowaniem niewydolności nerek i nie ulega pełnej normalizacji nawet po udanym przeszczepieniu nerki [1]. Przewlekła mocznica charakteryzuje się zmniejszonym poziomem 1,25(OH)₂D₃ spowodowanym spadkiem aktywności 1α-hydroksylazy i spadkiem wydalania fosforu przez nerki. W konsekwencji dochodzi do obniżenia poziomu wapnia w surowicy, niskich poziomów 1,25(OH)₂D₃ i wysokiego poziomu fosforu w surowicy, co doprowadza do wzrostu syntezy i sekrecji parathormonu, tj. do powstania wtórnej nadczynności przytarczyc. Badania epidemiologiczne wykazały wyraźne powiązanie pomiędzy rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc a zwiększoną umieralnością oraz zwiększoną ilością występujących powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [2]. Coraz więcej danych epidemiologicznych potwierdza również powiązania pomiędzy podwyższonym poziomem fosforu w surowicy a śmiertelnością sercowo-naczyniową u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nawet we wczesnych stadiach, z inkrementalnym ryzykiem 10 do 200 razy większym niż w populacji ogólnej [17, 18]. Dokładny powód zwiększonej śmiertelności jest niejasny, ale według jednej z hipotez odpowiedzialna

za to jest indukowana hiperfosfatemią kalcyfikacja warstwy środkowej naczyń wieńcowych, a także zastawek serca [3,4]. Szeroko stosowany jako wskaźnik ryzyka kalcyfikacji jest tzw. iloczyn wapniowo-fosforanowy wyliczany ze stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Czynnikiem ryzyka dla rozwoju zwapnień naczyniowych zależnych od hiperfosfatemii są także wiek, niski poziom PTH i niski obrót kostny. Prowadzi to do rozwoju osteodystrofii nerkowej zwanej adynamiczną chorobą kości. Wraz ze zmniejszonym, a wręcz małym wychwytywaniem i wbudowywaniem wapnia do kości, zwiększa się stężenie wapnia w surowicy i zwiększa się wychwytywanie wapnia przez tkanki poza kostne, jak np. łożysko naczyniowe [19-21]. Hiperfosfatemia sama przez siebie może niezależnie zmieniać ekspresję genów w komórkach naczyń na profil spotykany w osteoblastach, przyspieszając przez to kalcyfikację naczyń [20,22].

Także osoby poddane obserwacji w tej pracy charakteryzowały się zaburzeniami w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej. U 70% pacjentów włączonych do badania stwierdzono na pierwszej wizycie podwyższone stężenie fosforu we krwi, a u prawie 50% podwyższoną wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego. Oba te parametry w czasie trwania obserwacji uległy wyraźnej poprawie. Stężenie fosforu stopniowo obniżało się osiągając najniższą (statystycznie istotną) wartość na wizycie 4-tej. Podobnie obserwowano stały istotny spadek wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego. W obserwowanej grupie pacjentów stężenia wapnia i PTH nie uległy zmianom w całym okresie badania.

Nasuwać się następujące pytania:

- Co było przyczyną zmniejszenia się stężenia fosforu i iloczynu wapniowo-fosforanowego w badanej grupie pacjentów przewlekle dializowanych, oraz

- Czy i w jakim stopniu uzyskana poprawa w zakresie wyrównania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej zależy od zindywidualizowanego podejścia do pacjenta i czy przekłada się to na poprawę *adherence*

Jak wspomniano we wstępie, leczenie hiperfosfatemii oparte jest na stosowaniu preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym i odpowiedniej ubogo-fosforanowej diety. Wszyscy pacjenci poddani obserwacji w tym badaniu zażywali jako lek wiążący fosfor w przewodzie pokarmowym preparat OsvaRen, firmy Fresenius, tj. mieszaninę octanu wapnia z węglanem magnezu. 90-cio procentowy poziom *compliance* stwierdzono u prawie 80% pacjentów na wizycie 2-giej, a następnie obserwowano stały spadek odsetka pacjentów przestrzegających *compliance* na poziomie 90%, do najniższej wartości (72%) na wizycie 4-tej. Nie wykazano również żadnej korelacji pomiędzy zachowaniem się stężenia fosforu w badanej grupie a *compliance*. Uzyskane wyniki sugerują, że zażywanie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym nie miało istotnego wpływu na obserwowane polepszenie się parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Na podstawie przeprowadzonych rozmów edukacyjnych, mini quizów dietetycznych i wywiadów dietetycznych, prowadzący

badanie lekarze ocenili, że stan wiedzy pacjentów na temat szkodliwości fosforu uległ zwiększeniu do poziomu wystarczającego na wizycie 3-ciej. Przekładało się to na nieznacznie tylko bardziej rygorystyczne przestrzeganie przez pacjentów diety ubogo-fosforanowej. Co prawda ilość spożywanych produktów niewskazanych spadała istotnie na wizycie 3-ciej, jednak już na wizycie 4-tej ponownie wzrosła. Może to wskazywać na przejściową jedynie tendencję do lepszego przestrzegania zaleceń dietetycznych, a następnie do powrotu do poprzednich przyzwyczajeń. Z drugiej strony fakt wystąpienia istotnych zależności pomiędzy stężeniem fosforu i wartością iloczynu wapniowo-fosforanowego a stanem wiedzy na temat szkodliwości fosforanów i stopniem przestrzegania zaleceń dietetycznych, sugeruje, że jednak najistotniejszym czynnikiem który wpłynął na polepszenie gospodarki wapniowo-fosforanowej było bardziej restrykcyjne przestrzeganie diety. Jednocześnie wykazano przez cały okres obserwacji silną zależność pomiędzy ilością i częstotliwością sięgania po produkty zakazane i ograniczone a stopniem wyedukowania w zakresie szkodliwości fosforu. Można więc zaryzykować twierdzenie, że to stopień wyedukowania pacjenta ma najistotniejszy wpływ na poprawę *adherence* u tych pacjentów.

Zjawisko tzw. *non-adherence* jest powszechne wśród osób przewlekle chorych, z licznymi schorzeniami, których terapia związana jest z koniecznością zażywania wielu leków z różnych grup farmakoterapeutycznych. Pacjenci dializowani stanowią wręcz przykładową grupę chorych, dotkniętych licznymi schorzeniami jednocześnie, wymagających długotrwałej terapii skojarzonej. Konieczność zażywania dużej liczby preparatów i równocześnie konieczność przestrzegania wielu zaleceń dietetycznych (np. dieta ubogo-fosforanowa, dieta ubogo-sodowa, dieta cukrzycowa, restrykcje dotyczące przyjmowania płynów) może powodować niestosowanie się do zaleceń lekarskich. *Non-adherence* może być zamierzone i niezamierzone. O niezamierzonym *non-adherence* mówimy kiedy dochodzi do niestosowania się do zaleceń lekarskich z powodów niezależnych od woli pacjenta, tj. pacjent chce przestrzegać zaleceń, ale występujące zewnętrzne bariery uniemożliwiają mu to. Przykładem może być brak możliwości zrozumienia instrukcji np. zażywania leku, brak możliwości zapłacenia za lek, lub zwyczajnie zapomnienie zachodzą leku. Zamierzone *non-adherence* zachodzi wtedy, gdy pacjent zdecyduje się niestosować do przepisanej terapii. Takie postępowanie najlepiej zrozumieć w kategoriach przekonania i preferencji pacjenta, które mają wpływ na jego ocenę procesu leczenia oraz jego motywację tak do rozpoczęcia jak i kontynuacji leczenia.

Z powyżej przytoczonych danych wynika, że bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na *adherence* jest odpowiedni stopień wyedukowania pacjenta. Wydaje się, że można to osiągnąć jedynie poprzez zindywidualizowane podejście do każdego pacjenta, biorąc pod uwagę jego przekonania, preferencje, a także zdolności percepcyjne. Takie podejście oraz poświę-

cenie odpowiedniej ilości czasu każdemu pacjentowi pozwala, jak to zostało wykazane w tej pracy, istotnie wpłynąć na stan wiedzy pacjenta, a poprzez to na przestrzeganie zaleceń medycznych, co z kolei może istotnie poprawić wyniki leczenia.

Podsumowanie i wnioski

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej wyniki przeprowadzonego w 29 ośrodkach nefrologicznych w Polsce, nieinterwencyjnego programu obserwacyjnego „Wpływ zindywidualizowanej edukacji na *adherence* z zaleceniami lekarskimi i skuteczność leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 poddawanych przewlekłej dializoterapii”, możliwe jest sformułowanie następujących wniosków:

- 69% losowo wybranych do badania pacjentów leczonych przewlekłymi dializami w 29 ośrodkach nefrologicznych w Polsce wykazywało w momencie włączenia do badania hiperfosfatemię, a 50% miało podwyższoną wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego. Podwyższone stężenie fosforu i zwiększony iloczyn CaxP świadczą o niewyrównaniu gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wskazuje to na nieskuteczność zalecanego leczenia.

- Stężenie fosforu oraz wartość iloczynu CaxP w miarę poprawy świadomości pacjentów na temat szkodliwości fosforu, stopniowo obniżały się. Poprawa wyrównania gospodarki wapniowo-fosforanowej głównie zależała od zmniejszenia się stężenia fosforu. Stężenie wapnia w surowicy przez cały czas badania było na jednakowym, prawidłowym poziomie. Obniżenie stężenia fosforu nie zależało od regularnego zażywania leków wiążących fosfor, lecz było prawdopodobnie wynikiem lepszego przestrzegania zaleceń dietetycznych. Chociaż bowiem nie stwierdzono istotnych różnic w przestrzeganiu diety w trakcie obserwacji, to jednak wykazano istotną zależność pomiędzy stosowaną dietą a stężeniem fosforu i wartością iloczynu CaxP. Zależności takiej nie wykazano dla *compliance* zażywania leków wiążących fosfor.

- Ponad 20% obserwowanej grupy pacjentów wykazywało *compliance* poniżej 90%. Odsetek pacjentów zażywających leki wiążące fosfor niezgodnie z zaleceniami lekarzy stopniowo zwiększał się w czasie obserwacji, pomimo poprawy stanu wiedzy pacjentów o szkodliwości fosforu. Może to świadczyć o trudnościach przełożenia wiedzy pacjenta na temat zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, na codzienne zachowanie się pacjenta.

- Chociaż przestrzeganie zaleceń dietetycznych, zarówno ilościowych jak jakościowych, przez cały okres obserwacji uległo jedynie nieistotnej poprawie, to wykazano, że wzrost stanu wiedzy istotnie poprawiał przestrzeganie zalecanej diety. Fakt wystąpienia istotnych zależności pomiędzy stężeniem fosforu i wartością iloczynu wapniowo-fosforanowego a stanem wiedzy na temat szkodliwości fosforanów i stopniem przestrzegania zaleceń dietetycznych, sugeruje, że jednak najistotniejszym czynnikiem który wpłynął na polepszenie gospodarki wapniowo-fosforanowej było bardziej restrykcyjne przestrzeganie diety.

Można także zaryzykować twierdzenie, że to stopień wyedukowania pacjenta ma najistotniejszy wpływ na poprawę *adherence* u tych pacjentów.

Przeprowadzone badanie potwierdziło ważny wpływ *adherence* z zaleceniami lekarskimi na poprawę wyników leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5 w okresie dializoterapii. Poświęcenie pacjentom odpowiedniej ilości czasu na przeprowadzenie indywidualnie dostosowanej do każdego z nich edukacji, skutkuje istotną poprawą zrozumienia wpływu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej na jakość i długość życia osób dializowanych. Zdobyta przez pacjentów wiedza nie przekłada się wprost na odpowiednie stosowanie leków wiążących wapń, lecz skutkuje bardziej rygorystycznym przestrzeganiem zaleczonej diety. Jak to zostało wykazane w badaniu, nawet niewielka, nieistotna statystycznie, poprawa przestrzegania zaleceń dietetycznych, wpływa istotnie na poprawę wyrównania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Stanowi to zachętę do podejmowania dalszych działań mogących wpłynąć na *adherence* z zaleceniami lekarskimi, a przez to zmniejszenie śmiertelności i ilości powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych.

Piśmiennictwo:

1. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S: Management of Minerals and Bone Disorders after Kidney Transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21: 389–403.
2. Brandi L: 1 α (OH) D_3 One-alpha-hydroxycholecalciferol – an active vitamin D analog. *Clinical studies on prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis.* *Dan Med Bull.* 2008; 55: 186–210.
3. Rufino M, García S, Jiménez A, Alvares A, Miquel R. et al: Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int.* 2003; 63 (Suppl. 85): S115–S118.
4. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E: Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 429–436.
5. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V: Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrologia* 2008; 28 (Suppl. 3): 67–78.
6. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R. et al: Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 519–530.
7. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J: Phosphate additives in food—a health risk. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109: 49–55.
8. Noori N, Sims J, Kopple J, Shah A, Colman S. et al: Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. *Iranian J Kidney Dis.* 2010; 4: 89–100.
9. National Kidney Foundation I, Kidney Disease-Dialysis Outcome Quality Initiative: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (Suppl. 3): S1–S202.
10. Lopes AA, Tong L, Thumma J, Li Y, Fuller DS. et al: Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 90–101.
11. Thanh-Mai V, Sinee D: Are there ways to attenuate arterial calcification and improve cardiovascular outcomes in chronic kidney disease? *World J Cardiol.* 2014; 6: 216–226.
12. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T. et al: Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2007; 68: 222–227.
13. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245–252.
14. Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Alvares-Ude F, Reig-Ferrer A: Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? *J Nephrol.* 2010; 23: 525–534.
15. Cananta-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, London G, Gorritz JL. et al: Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013; 84: 998–1008.
16. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R: A systematic review of prevalence and determinants of non-adherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2008; 9: Article 2.
17. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 607–617.
18. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO $_4$ (4), Ca PO $_4$ (4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2131–2138.
19. Jakoby MG, Semenkovich CF: The role of osteoprogenitors in vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000; 9: 11–15.
20. Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H, Burger D, Chignalia AZ. et al: Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. *Hypertension* 2010; 56: 453–462.
21. Reddy YN, Sundaram V, Abraham G, Nagarajan P, Reddy YN: Optimal management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: an Indian perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 23: 391–399.
22. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E: Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1453–1464.