

Katarzyna Gosek, Ewa Żukowska-Szczechowska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zwapnienia pozaszkieletowe w przebiegu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorego leczonego metodą dializy otrzewnowej

STRESZCZENIE

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są wynikiem częściowej adaptacji ustroju do upośledzonej czynności wydalniczej nerek. Częstość występowania i nasilenie się omawianych zaburzeń zwiększają się równolegle ze stopniem zmniejszania się filtracji kłębuszkowej. Są one istotną przyczyną zwiększonej zachorowalności i śmiertelności chorych na przewlekłą niewydolność nerek. Hiperfosfatemia i podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy stanowią niezależne czynniki ryzyka zgonu pacjentów dializowanych. Wykazano, że śmiertelność u chorych na przewlekłą niewydolność nerek powikłaną wtórną nadczynnością przytarczyc wzrasta wraz ze wzrostem stężenia parathormonu (iPTH, *intact parathyroid hormone*). Nadczynność przytarczyc prowadzi do zwapnień pozaszkieletowych występujących u 75% leczonych metodą dializ. Zaburzenia mineralne obserwowane w przewlekłej chorobie nerek manifestują się tworzeniem zwapnień w tkankach miękkich i ścianie naczyń. Przyczyną

ich powstawania w obrębie tkanek miękkich okołostawowych, w ścianach naczyń krwionośnych, w mięśniach i zastawkach serca, spojówkach gałek ocznych jest podwyższony iloczyn stężeń w surowicy fosforu nieorganicznego i wapnia (powyżej 4,4 mmol/l²). Profilaktyka zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej jest najskuteczniejszą metodą leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych u chorych na przewlekłą chorobę nerek.

Wydaje się, że jedynie zwiększenie w najbliższej przyszłości środków finansowych na rozpowszechnienie nowoczesnych leków stosowanych w terapii zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i rozpowszechnienie wysokowydajnych technik dializacyjnych mogą wpłynąć na poprawę parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych dializowanych.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 2, 79–86

Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, wtórna nadczynność przytarczyc, dializa otrzewnowa, zwapnienia pozaszkieletowe, chlorowoderek sewelameru, kalcymimetyki

WSTĘP

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są wynikiem częściowej adaptacji ustroju do upośledzonej czynności wydalniczej nerek. Częstość występowania i nasilenie omawianych zaburzeń zwiększają się równolegle ze stopniem zmniejszania się filtracji kłębuszkowej [1]. Są one istotną przyczyną zwiększonej zachorowalności i śmiertelności chorych na przewlekłą niewydolność ne-

rek [1–4]. W okresie kilku ostatnich lat podjęto próby uporządkowania terminologii dotyczącej omawianego problemu. Wprowadzono między innymi pojęcie zaburzeń mineralnych i kostnych u chorych na przewlekłą chorobę nerek, opisujące zespół zaburzeń biochemicznych, kostnych (osteodystrofia nerkowa) oraz pozaszkieletowych zwapnień w obrębie tkanek miękkich, w tym w ścianach naczyń krwionośnych [5]. Śmiertelność wśród pacjentów chorych na przewlekłą niewydolność nerek

Adres do korespondencji:

dr med. Katarzyna Gosek
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
SUM w Katowicach
SPSK nr 1 im. prof.
Stanisława Szyszko
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel.: (0 32) 271 25 11,
faks: (0 32) 271 46 17
e-mail: kasiagos@poczta.onet.pl

▶▶ Hiperfosfatemia i podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy stanowią niezależne czynniki ryzyka zgonu pacjentów dializowanych ◀◀

jest o 5–20% większa w porównaniu z populacją ogólną, a około 50% zgonów w tej populacji spowodowanych jest powikłaniami sercowo-naczyniowymi [6, 7]. Jednym z najważniejszych czynników chorobowości i śmiertelności u tych chorych są zwapnienia naczyniowe. Za istotną ich przyczynę uważa się hiperfosfatemię [3]. Hiperfosfatemia i podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy stanowią niezależne czynniki ryzyka zgonu pacjentów dializowanych [3, 8]. W wielu przeprowadzonych dotychczas badaniach stwierdzono, że podwyższone stężenie fosforu w surowicy przyczynia się do wzrostu ogólnej śmiertelności oraz śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych [6]. Dochodzi do niej w wyniku kalcyfikacji naczyniowej wywołanej hiperfosfatemią, czyli wtórnej nadczynności przytarczyc i/lub odkładania się depozytów fosforanów wapnia w blaszkach miażdżycowych w obrębie śródbłonna ścian tętnic [3, 6].

Wykazano, że śmiertelność u chorych na przewlekłą niewydolność nerek powikłaną wtórną nadczynnością przytarczyc zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia iPTH. Nadczynność przytarczyc prowadzi do zwapnień pozaszkieletowych występujących u 75% leczonych metodą dializ [4–6].

Ponadto wykazano, że zaburzenia kostne u chorych na przewlekłą niewydolność nerek mogą wynikać ze zwiększonej podaży wapnia podawanego jako związek wiążący fosforany w przewodzie pokarmowym. Stwierdzono związek pomiędzy podażą wapnia a śmiertelnością sercowo-naczyniową u osób leczonych nerkozastępczo metodą powtarzanych hemodializ oraz u chorych na przewlekłą chorobę nerek we wcześniejszych stadiach [3–6]. U chorych leczonych z użyciem węgla wapnia obserwowano obecność zwapnień znacznego stopnia w porównaniu z osobami leczonymi za pomocą chlorowodoru sewelameru — mimo osiągnięcia zalecanych wartości referencyjnych dla fosforu [2, 4–6].

Zaburzenia te składają się na obraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Stwierdzane wówczas odchylenia w badaniach laboratoryjnych obejmują obecność obniżonego stężenia wapnia, w tym jego frakcji zjonizowanej w surowicy krwi, zwiększonego stężenia fosforu oraz iPTH w osoczu. Obserwuje się również obniżenie stężenia aktywnej witaminy D (1,25-dihydroksycholekalcyferolu, kalcytriolu). Często dochodzi do wzrostu aktywności całkowitej fosfatazy zasadowej i jej frakcji kostnej. Przeprowadzane w Polsce

badania dotyczące oznaczenia stężenia wapnia w surowicy krwi wykazały zmniejszenie odsetka chorych cechujących się jego stężeniem powyżej 2,4 mmol/l u 33% w 2003 roku w porównaniu z 18% w 2006 roku [6, 9]. Dodatkowo wykazano, że 49,5% pacjentów charakteryzowało podwyższone stężenie fosforu w surowicy, w tym aż 14,5% cechowała hiperfosfatemia powyżej 2,29 mmol/l. W 2006 roku stwierdzono podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy powyżej 4,4 mmol²/l² u 33% chorych [6, 9].

Zaburzenia mineralne występujące w przewlekłej chorobie nerek manifestują się tworzeniem zwapnień w tkankach miękkich i ścianie naczyniowej. Przyczyną powstawania zwapnień w obrębie tkanek miękkich okołostawowych, w ścianach naczyń krwionośnych, w mięśni i zastawkach serca, spojówkach gałek ocznych jest podwyższony iloczyn stężeń w surowicy fosforu nieorganicznego i wapnia (> 4,4 mmol²/l²). Duże guzowate depozyty hydroksyapatytu tworzące się w okolicach stawów powodują ograniczenie ich ruchomości i są przyczyną dolegliwości bólowych [2, 10]. Zwapnienie błony środkowej tętnic prowadzi do zmniejszenia podatności naczyń i przyczynia się do wzrostu ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienności mięśnia sercowego, udar mózgu, nadciśnienie tętnicze) [2, 11]. Zwapnienia w obrębie mięśnia sercowego upośledzają jego kurczliwość i mogą być przyczyną zaburzeń przewodnictwa i rytmu serca. Zwapnienia zastawek prowadzą natomiast do rozwoju wad serca [2, 12].

OPIS PRZYPADKU

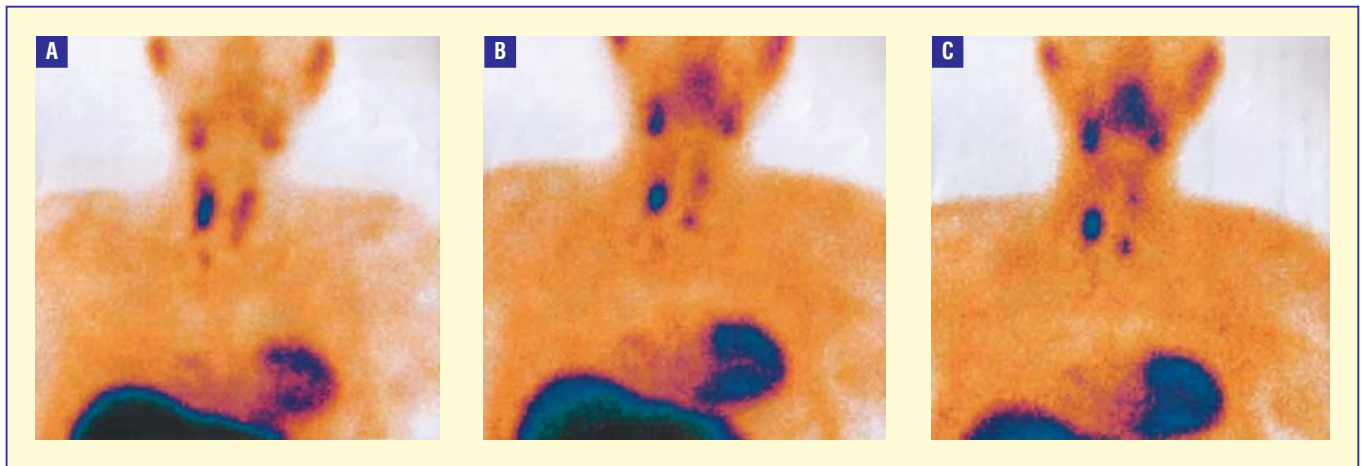
Pacjent M.K. (mężczyzna), lat 49, leczony nerkozastępczo metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) z powodu terminalnej niewydolności nerek w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej. Leczenie nerkozastępcze rozpoczęto w maju 2002 roku metodą dializy otrzewnowej (CADO: system Fresenius, 4 × 2000 ml, stężenie glukozy — 1,5%, stężenie wapnia — 1,75 mmol/l). W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze rozpoznano w 2000 roku, w kwietniu 2002 roku zdiagnozowano przewlekłą niewydolność nerek oraz dnę moczanową. W sierpniu i październiku 2005 roku pacjenta leczono z powodu dializacyjnego zapalenia otrzewnej.

W momencie rozpoczynania leczenia nerkozastępczego stężenie hemoglobiny u chorego wynosiło 12,6 g/dl — nie wymagał

▶▶ Śmiertelność u chorych na przewlekłą niewydolność nerek powikłaną wtórną nadczynnością przytarczyc zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia iPTH ◀◀

leczenia erytropoetyną; stężenie wapnia — 1,85 mmol/l, stężenie fosforu — 3,68 mmol/l, iloczyn wapń \times fosfor ($\text{Ca} \times \text{P}$) — 6,81 mmol²/l²; stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*) — 48 jm. (otrzymywał węglan wapnia w dawce 12,0 g/d.); Kt/V — 2,6; stężenie kreatyniny — 930 $\mu\text{mol/l}$. W czerwcu 2002 roku rozpoczęto u chorego leczenie erytropoetyną β (hemoglobina — 6,4 mg/dl; 9,7 mg/dl; żelazo — 11,2 $\mu\text{mol/l}$) — w dawce 2 \times 3500 jm./tydz. s.c.; siarczan żelaza (2 tabl.) na czczo. We wrześniu z powodu hiperlipidemii mieszanej rozpoczęto terapię statynami (cholesterol całkowity — 9,7 mmol/l; triglicerydy — 1,7 mmol/l; atorwastatyna — 20 mg/dobę). iPTH — 130,6 pg/ml. W styczniu 2003 roku stężenie wapnia w surowicy krwi chorego wynosiło — 2,61 mmol/l; wapnia zjonizowanego — 1,04 mmol/l; stężenie fosforanów — 1,88 mmol/l; iloczyn $\text{Ca} \times \text{P}$ — 4,91 mmol²/l²; ALP — 68 jm. — zmniejszono dawkę węglanu wapnia do 6 g/d. oraz CADO — system Fresenius, 4 \times 2000 ml, stężenie glukozy — 1,5%, stężenie wapnia — 1,25 mmol/l). Alfakalcidol w dawce 1 \times 0,25 $\mu\text{mol/d}$; dodatkowo zmniejszono dawkę erytropoetyny do 2 \times 2000 jm. s.c./tydz. (hemoglobina — 12,6 g/dl; żelazo — 22,1 $\mu\text{mol/l}$; ferrytyna — 152,36 $\mu\text{mol/l}$; Kt/V: 2,1). We wrześniu obserwowano wzrost stężenia iPTH do 205,6 pg/ml; ALP — 59 jm. W październiku 2003 roku zmodyfikowano leczenie nerkozastępcze (Kt/V — 1,8; CADO — 4 \times 2000 ml, 2 \times stężenie glukozy — 1,5%, 2 \times stężenie glukozy — 2,3%; stężenie wapnia — 1,25 mmol/l). Od marca 2004 roku obserwowano wzrastające stężenie fosforu do 3,23 mmol/l; stężenie wapnia całkowitego — 2,29 mmol/l; iloczyn $\text{Ca} \times \text{P}$ — 7,39 mmol²/l² wówczas iPTH — 100,3 pg/ml; ALP — 64 jm.; CADO — 4 \times 2000 ml, 2 \times stężenie glukozy — 1,5%, 2 \times stężenie glukozy — 2,3%. W kolejnych latach nie modyfikowano istotnie leczenia. Stężenie iPTH wahało się w granicach 200 pg/ml; ALP — 64 jm. W lipcu 2006 roku stwierdzono wzrost stężenia iPTH do 318,6 pg/ml (przy stężeniu wapnia całkowitego 2,37 mmol/l oraz stężeniu fosforanów 2,0 mmol/l; iloczyn $\text{Ca} \times \text{P}$ — 4,74 mmol²/l²; ALP — 96,4 IU). Dalszy wzrost stężenia iPTH następował w okresie kilku miesięcy (marzec 2007 roku — 407,6 pg/ml, czerwiec 2007 roku — 400 pg/ml; lipiec 2007 roku — 1055 pg/ml). W wykonanych wówczas badaniach stwierdzono następujące stężenie wapnia całkowitego — 2,44 mmol/l, fosforu

— 2,04 mmol/l, iloczyn $\text{Ca} \times \text{P}$ — 4,98 mmol²/l²; ALP — 111,2 IU, Hgb — 9,8 g/dl, żelaza — 12,6 $\mu\text{mol/l}$. W styczniu 2007 roku pacjent zauważył zmiany guzowate w tkance podskórnej w okolicy obu stawów barkowych, które w kolejnych miesiącach ulegały powiększeniu. Poza tym nie zgłaszał innych skarg. Konsultujący chirurg w czerwcu 2007 roku opierając się między innymi na badaniu fizykalnym (w okolicy prawego stawu barkowego guz o średnicy 8 cm, lewego: 5 cm; niebolesne, nieruchome w stosunku do podłoża) oraz obrazu RTG klatki piersiowej (w okolicy podobojczykowej prawej i lewej — obecne dwa dobrze wysyczone, uwapnione cienie, skupione na niewielkim obszarze, dobrze ograniczone, w obrębie tkanek miękkich), zalecił przeprowadzenie biopsji cienkoigłowej celem pobrania materiału do badania histopatologicznego, które potwierdziło proces wapnienia dystroficznego na tle martwicy tkanki łącznej i tłuszczowej. Scyntygrafia przytarczyc wykonana metodą planarną + SPECT w czerwcu 2007 roku wykazała obecność 4 ognisk gromadzenia się patologicznego radioznacznika (największe w rzucie dolnego bieguna prawego płata tarczycy, 2 mniejsze w rzucie górnego i dolnego bieguna lewego płata tarczycy) oraz dyskretne ognisko kilka centymetrów poniżej dolnego bieguna prawego płata tarczycy (ryc. 1A–C). Opierając się na całości obrazu klinicznego oraz na podstawie wyników przeprowadzonych badań, chorego zakwalifikowano do leczenia operacyjnego wtórnej nadczynności przytarczyc. We wrześniu 2007 roku przeprowadzono subtotalną paratyreidektomię. Pacjent był wówczas w bardzo dobrym stanie ogólnym. Stężenie wapnia całkowitego dwa tygodnie po omawianym zabiegu wynosiło 2,32 mmol/l, stężenie fosforu — 2,04 mmol/l, iloczyn $\text{Ca} \times \text{P}$ — 4,73 mmol²/l², Hgb — 10,0 g/dl, iPTH — 20 pg/ml, ALP — 139 jm., Kt/V — 2,1; CADO — 4 \times 2500 ml — 2 \times stężenie glukozy — 1,5%, 2 \times 2,3%. W leczeniu stosowano węglan wapnia w dawce 9 g/d., erytropoetynę w dawce 8000 jm./tydzień s.c. Przeprowadzone badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej potwierdziło obecność obfitych zwapnień — w tkankach miękkich okołostawowych w okolicach obu barków, prawdopodobnie z obecnością również zmian torbielowatych — charakterystycznych dla osteodystrofii nerkowej. Największy wymiar zmiany guzowatej po stronie prawej wynosił 14,5 cm,



Rycina 1A. Scyntygrafia przytarczyc po 10 minutach — podano 20 mCi ^{99m}Tc MIBI (mężczyzna, M.K., lat 49) wykonana metodą planarną + SPECT (czerwiec 2007 roku) wykazała obecność 4 ognisk gromadzenia się patologicznego radioznacznika (największe w rzucie dolnego bieguna prawego płata tarczycy, 2 mniejsze w rzucie górnego i dolnego bieguna lewego płata tarczycy) oraz dyskretne ognisko kilka centymetrów poniżej dolnego bieguna prawego płata tarczycy). **B.** Scyntygrafia przytarczyc po 2 godzinach — podano 20 mCi ^{99m}Tc MIBI (mężczyzna, M.K., lat 49) wykonana metodą planarną + SPECT (czerwiec 2007 roku) wykazała obecność 4 ognisk gromadzenia się patologicznego radioznacznika (największe w rzucie dolnego bieguna prawego płata tarczycy, 2 mniejsze w rzucie górnego i dolnego bieguna lewego płata tarczycy) oraz dyskretne ognisko kilka centymetrów poniżej dolnego bieguna prawego płata tarczycy). **C.** Scyntygrafia przytarczyc po 4 godzinach — podano 20 mCi ^{99m}Tc MIBI (mężczyzna, M.K., lat 49) wykonana metodą planarną + SPECT (czerwiec 2007 roku) wykazała obecność 4 ognisk gromadzenia się patologicznego radioznacznika (największe w rzucie dolnego bieguna prawego płata tarczycy, 2 mniejsze w rzucie górnego i dolnego bieguna lewego płata tarczycy) oraz dyskretne ognisko kilka centymetrów poniżej dolnego bieguna prawego płata tarczycy)

po lewej 17 cm. Dodatkowo stwierdzono obecność powiększonych do 2,5 cm węzłów chłonnych śródpiersia w okolicy łuku żyły nieparzystej po stronie prawej i rozwidlenia tchawicy po stronie lewej, zawierające zrazikowe zwapnienia, a także masywne zwapnienie ścian aorty piersiowej i odgałęzień jej łuku (ryc. 2A–C). Wykonywane w kolejnych miesiącach badania w poradni nefrologicznej dializy otrzewnowej (listopad 2007–czerwiec 2008 roku) wykazały stężenie wapnia całkowitego 2,6 mmol/l, fosforu ok. 1,3 mmol/l, iloczyn $\text{Ca} \times \text{P}$ — 3,38 mmol²/l²; ALP — 74 j.m., Hgb — 12,5 g/dl, stężenie kreatyniny ok. 880 $\mu\text{mol/l}$ — zmniejszono dawkę węglanu wapnia do 3,0 g/d. oraz odstawił erytropoetynę. W czerwcu 2008 roku stężenie iPTH u chorego wynosiło 280 pg/ml. Od listopada 2007 roku w badaniu fizykalnym u chorego obserwowano stopniową regresję wymiarów opisywanych zmian guzowatych w obrębie tkanki podskórnej okolic obu stawów podobojczykowych (ryc. 3A, B).

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Badania diagnostyczne obejmują między innymi ocenę stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego oraz fosforu we krwi chorych. Podstawowe znaczenie ma ocena stężenia iPTH w surowicy [13, 14]. W ostatnich latach wprowadzono specyficzne testy do oznaczania całej cząsteczki 1–84 PTH (tzw. CAP).

Przeprowadzone dotychczas badania nie uzasadniają wprowadzenia tego nowego oznaczenia do praktyki klinicznej ze względu na podobną przydatność oznaczania iPTH oraz CAP [2].

U chorych leczonych nerkozastępczo metodą dializ stężenie iPTH należy oznaczać co 3 miesiące łącznie z oceną stężenia wapnia i fosforu nieorganicznego w osoczu.

Zalecenia grupy roboczej konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii obejmują również oznaczanie stężenia 25-OH-D₃ w osoczu w przypadku podejrzenia osteomalacji. Stężenie poniżej 30 ng/ml przemawia za niedoborem witaminy D₃ [15].

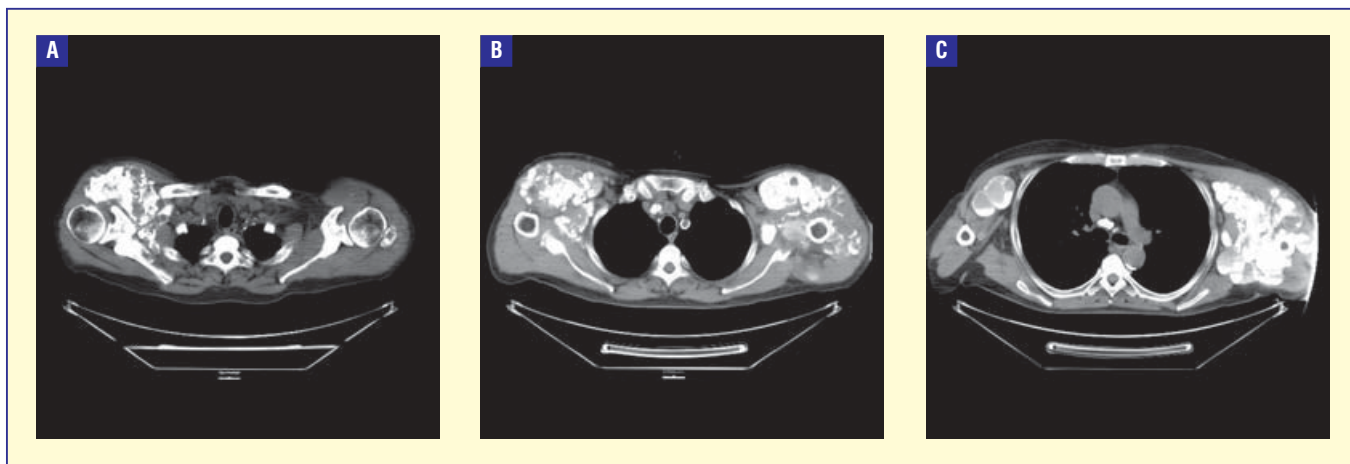
Ocena stężenia glinu w surowicy jest istotna w celu wykluczenia osteopatii glinowej (stężenie poniżej 20–30 mg/l jest dopuszczalne) [16].

Przydatna w ocenie obrotu kostnego u chorych dializowanych jest ocena izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej (stężenie 13–20 ng/ml jest prawidłowe). Badanie to nie jest według ekspertów niezbędne w diagnostyce osteodystrofii nerkowej [2, 6].

Istnieje szereg badań oczekujących na weryfikację zaleceń, które uwzględniają wykonanie biopsji kości (TRAP-5b: izoenzym fosfatazy kwaśnej odpornej na winian; osteokalcyca, osteoprotegeryna) [5].

Badania radiologiczne są niezbędne do oceny zwapnień metastatycznych tkanek okołostawowych i naczyń (np. zdjęcie radiologicz-

►► U chorych leczonych nerkozastępczo metodą dializ stężenie iPTH należy oznaczać co 3 miesiące łącznie z oceną stężenia wapnia i fosforu nieorganicznego w osoczu ◀◀



Rycina 2A, B, C. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej. Obecność obfitych zwapnień — w tkankach miękkich okołostawowych w okolicach obu barków, z obecnością zmian torbielowatych, charakterystycznych dla osteodystrofii nerkowej. Największy wymiar zmiany guzowatej po stronie prawej wynosi 14,5 cm, po lewej 17 cm. Dodatkowo obecne powiększone do 2,5 cm węzły chłonne śródpiersia w okolicy łuku żyły nieparzystej po stronie prawej i rozwidlenia tchawicy po stronie lewej, zawierające zrazikowe zwapnienia, a także masywne zwapnienie ścian aorty piersiowej i odgałęzień jej łuku

ne jamy brzusznej — boczne, wielorzędowa tomografia komputerowa) [2, 6].

Ograniczoną natomiast wartość diagnostyczną w przypadku osteodystrofii nerkowej mają badania radiologiczne i densytometryczne, na przykład metoda absorpcjometrii podwójnej energii (DEXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*) [2, 5].

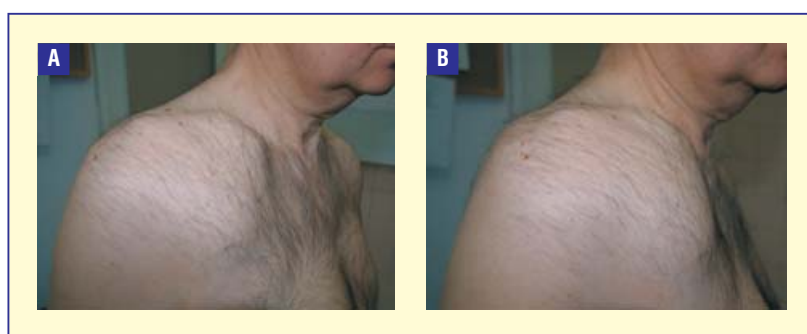
PROFILAKTYKA

Najskuteczniejszym sposobem postępowania jest przeprowadzenie wczesnej korekty zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek. Podstawę stanowi stosowanie diety z ograniczeniem podaży fosforu, preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, uzupełnianie niedoboru witaminy D₃. Docelowe wartości stężeń wapnia, fosforu i PTH w surowicy krwi podają zalecenia grupy roboczej konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii (tab. 1) [15].

LECZENIE

Optymalna czynność przytarczyc charakteryzuje się utrzymywaniem się stężenia iPTH pomiędzy 150–300 pg/ml [2, 14, 15].

U chorych na przewlekłą niewydolność nerek powikłaną wtórną nadczynnością przytarczyc (iPTH > 300 pg/ml) należy dążyć do zahamowania wydzielania PTH przez obniżenie stężeń fosforanów: dieta z ograniczeniem fosforanów do 800–1000 mg/d., prepa-



Rycina 3A, B. Zmiany guzowate (zwapnienia pozaszkieletowe) w obu okolicach podobojczykowych 9 miesięcy po przeprowadzeniu zabiegu paratyreidektomii.

Tabela 1. Docelowe wartości parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych dializowanych

Wartości docelowe	
Stężenie fosforu nieorganicznego w surowicy	< 1,1–1,8 mmol/l (3,5–5,5 mg/dl)
Stężenie wapnia w osoczu	2,1–2,4 mmol/l (8,4–9,5 mg/dl)
Iloczyn Ca × P osocza	< 55 mg ² /dl ² (< 4,4 mmol ² /l ²)
Stężenie iPTH w surowicy	150–300 pg/ml

iPTH (*intact parathyroid hormone*) — parathormon

raty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym zawierające wapń (węglan w dawce maksymalnej 6 g/d. lub octan wapnia) oraz niezawierające wapnia lub glinu (chlorowoderek sewelameru, węglan lantanu), aktywne metabolity witaminy D (alfakalcidol, kalcytriol) lub analogi witaminy D (parikalcy-

» U chorych na przewlekłą niewydolność nerek powikłaną wtórną nadczynnością przytarczyc (iPTH > 300 pg/ml) należy dążyć do zahamowania wydzielania PTH przez obniżenie stężenia fosforanów ◀◀

tol), a także w przypadku braku ich skuteczności kalcymimetyki [17–25].

W Polsce nadal stwierdza się niewystarczającą liczbę chorych leczonych sewelamerem, który według zaleceń grupy roboczej konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii powinien być obecnie stosowany jako lek pierwszego rzutu. Podobnie przedstawia się sytuacja dotycząca leczenia kalcymimetykami [6, 9]. Wynika ona z niedostatecznego finansowania ochrony zdrowia w Polsce.

Alternatywą dla stosowania kalcymimetyku u chorych na wtórną nadczynność przytarczyc jest zabieg paratyreidektomii lub przezskórne ostrzykiwanie przytarczyc z użyciem etanolu (rzadko stosowane w Polsce) [26–28].

U chorych na przewlekłą niewydolność nerek ze współistniejącą względną niedoczynnością przytarczyc (iPTH < 150 pg/ml) dążymy do stymulacji przytarczyc, zmniejszając dawkowanie preparatów wapnia (w przypadku hiperfosfatemii stosuje się chlorowodorek sewelameru) i aktywnych metabolitów witaminy D [29]. Inną metodą stanowi obniżenie stężenie wapnia w płynie dializacyjnym do 1,0–1,25 mmol/l. Należy pamiętać o eliminacji preparatów zawierających glin. Osobom niedożywionym, u których wykazano obniżone stężenie fosforu w surowicy krwi, zaleca się zwiększenie podaży białka w diecie. W przypadku rozwoju osteopatii glinowej po wyrównaniu ewentualnego niedoboru żelaza stosuje się leczenie deferoksaminą [30].

Dane epidemiologiczne uzyskane w badaniach przeprowadzonych w Polsce potwierdzają porównywalne wyniki leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej chorych dializowanych w porównaniu z krajami rozwiniętymi (DOPPS II, *The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) [14].

OMÓWIENIE

Podsumowanie sytuacji klinicznej pacjenta:
— leczony metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej w okresie od maja 2002 roku do dzisiaj;
— charakteryzował się obecnością hiperkalcemii, hiperfosfatemii i stopniowo narastających stężeń iPTH;
— w leczeniu stosowano alfakalcidol oraz węglan wapnia;
— w trakcie leczenia nerkozastępczego nie uzyskano korekcji hiperfosfatemii;
— w dalszej obserwacji stwierdzono narastanie stężenia parathormonu;

— we wrześniu 2007 roku u chorego wykonano paratyreidektomię;
— uzyskano poprawę biochemiczną;
— od marca 2008 roku obserwuje się ponowny wzrost stężenia wartości parathormonu.

Powyższy przykład ilustruje rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjenta, u którego nieskutecznie leczono hiperfosfatemię.

W ciągu pierwszych dwóch lat leczenia nerkozastępczego można jedynie ocenić skuteczność terapii w zakresie wyrównania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Należy uznać, że dzięki wdrożonej w tym okresie terapii uzyskano w zadawalającym stopniu wyrównanie tych zaburzeń, utrzymywano stężenie iPTH w granicach referencyjnych dla 5. stadium przewlekłej choroby nerek. Podobnie obserwowane w tym okresie wartości stężenia fosfatazy alkalicznej dodatkowo świadczą o korzystnych następstwach zastosowanej terapii.

Przedstawione w opisie przypadku postępowanie terapeutyczne nie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi zaleceniami. Należy pamiętać, że w 2002 roku i kilku kolejnych akceptowano wyższe stężenia fosforu i wapnia — obowiązywały inne standardy postępowania leczniczego. Ponadto dostępność preparatów wykorzystywanych w terapii hiperfosfatemii była ograniczona, dysponowano bowiem węglanem wapnia i wodorotlenkiem glinu.

W przypadku hiperfosfatemii współistniejącej z hiperkalcemią stosowanie w leczeniu węglanu wapnia można uznać za błąd. W takiej sytuacji należało zmodyfikować leczenie nerkozastępcze (zmniejszenie stężenia wapnia w płynie dializacyjnym do 1,0–1,25 mmol/l) oraz zmienić dietę w celu ograniczenia podaży fosforanów.

Po zmniejszeniu dawki węglanu wapnia oraz odstawieniu alfakalcidolu uzyskano obniżenie kalcemii, przy równocześnie narastającej fosfatemii, indukując tym samym rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc (iPTH — 1055 pg/ml). Dołączyły się wówczas objawy kliniczne wynikające z przewlekłej hiperfosfatemii, hiperkalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc (zwapnienia pozaszkieletowe). W czerwcu 2007 roku pacjenta zakwalifikowano do zabiegu paratyreidektomii. Takie postępowanie było słuszną decyzją, gdyż dalsze leczenie farmakologiczne nie miało szans powodzenia, a odwlekanie terminu przeprowadzenia zabiegu wiązałyby się z narażeniem pacjenta na rozwój kolejnych powikłań, w tym ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz powikłań kostnych. Obraz kliniczny i wyniki badań biochemicznych

po zabiegu paratyreidektomii wskazywały na skuteczność zabiegu usunięcia przytarczyc. Warto pamiętać, by w okresie pooperacyjnym prowadzić ściśle monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych z uwagi na możliwość rozwoju hipokalcemii i hipofosfatemii. Obserwowany w trakcie kolejnych kilku miesięcy ponowny wzrost stężenia parathormonu może świadczyć o nieusunięciu (doszczętnym) przytarczyc w trakcie zabiegu operacyjnego. Należy rozważyć możliwość istnienia ekotopowo położonej przytarczycy. Warto w takim przypadku rozważyć ponowne wykonanie badania wybiórczej scyntygrafii przytarczyc.

Analizując z dzisiejszej perspektywy leczenie prezentowanego chorego, w jego terapii należałoby uwzględnić:

- skuteczne wyrównanie hiperfosfatemii poprzez:
 - a) podaż związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym niezawierających wapnia we wczesnym okresie opieki nad chorym (chlorowodorek sevelameru);
 - b) intensyfikację leczenia nerkozastępczego (w tym stosowanie płynów dializacyjnych o niskim stężeniu wapnia);
 - c) odpowiednie zalecenia dietetyczne (zmniejszenie podaży fosforu w diecie do 800–1000 mg/d.);
- uzyskanie optymalnego stężenia wapnia obejmujące:
 - a) unikanie hipokalcemii (nasila wtórną nadczynność przytarczyc);
 - b) unikanie hiperkalcemii (czynnik ryzyka zwapnień pozaszkieletowych oraz adynamicznej choroby kości);
- suplementację niedoborów aktywnych metabolitów witaminy D₃ (po uwzględnieniu stężenia wapnia, fosforanów i parathormonu);
- stosowanie kalcymimetyku (odpowiednia kwalifikacja do tego typu leczenia: nie podawać w sytuacji nieodwracalnej wtór-

nej nadczynności przytarczyc w przebiegu pełnej autonomizacji gruczołaka, po wyrównaniu hipokalcemii, hiperfosfatemii czy niedoborów metabolitów witaminy D, gdy iPTH wynosi > 450 pg/ml).

PODSUMOWANIE

Profilaktyka zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej jest najskuteczniejszą metodą leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych u chorych na przewlekłą chorobę nerek. Należy ją podejmować u chorych na przewlekłą chorobę nerek w stadium 3 — gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 60 ml/min [1, 2, 6, 9].

W świetle przedstawionych danych wydaje się, że jedynie zwiększenie w najbliższej przyszłości środków finansowych na rozpowszechnienie nowoczesnych leków stosowanych w terapii zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i rozpowszechnienie wysokowydajnych technik dializacyjnych może wpłynąć na poprawę parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych dializowanych [6].

Obecnie przy wyborze optymalnego leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej nie kieruje się zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*). Nie ma jednoznacznych wyników badań pozwalających określić, do jakiego stopnia powinna być ograniczona podaż białka w diecie, preparatów wapnia, które preparaty wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym prowadzą do zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie wiadomo ponadto, które preparaty witaminy D lub jej analogi najskuteczniej wpływają na redukcję śmiertelności chorych na przewlekłą chorobę nerek oraz jaki wpływ na śmiertelność wywiera stosowanie kalcymimetyku [5, 6].

►► Profilaktykę zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej należy podejmować u chorych na przewlekłą chorobę nerek w stadium 3 — gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 60 ml/min ◀◀

1. Rutkowski B., Czekalski S. Rozpoznanie i leczenie chorób nerek — wytyczne, zalecenia i standardy postępowania. Termedia, Poznań 2008: 247–254.
2. Chudek J., Czerwieńska B., Więcek A. Zaburzenia mineralne i kostne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek — patofizjologia i leczenie. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008; 12: 47–52.
3. Block G.A., Hulbert-Sheron T.E., Levin i wsp. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 607–617.
4. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. i wsp. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2208–2218.
5. Moe S., Drüeke T., Cunningham J. i wsp. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006; 69: 1945–1953.
6. Rutkowski B. Praktyczny przewodnik rozpoznawania i leczenia zaburzeń Ca-P oraz choroby Fabry’ego u pacjentów z niewydolnością nerek. Lotos Poligrafia, Gdańsk 2008.
7. Martin K.J., Olgaard K. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 558–565.
8. Friedman E.A. Consequences and management of hyperphosphataemia in patients with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2005; 67 (supl. 95): 1–7.

Piśmiennictwo

9. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2004. AMG, Gdańsk 2005.
10. Kuzela D.C., Huffer W.E., Conger J.D. i wsp. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Pathol.* 1977; 86: 403–424.
11. Salusky I.B., Goodman W.G. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 336–339.
12. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S. i wsp. Cardiac calcification in adult haemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 695–701.
13. Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K. i wsp. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 287–293.
14. Massry S., Eknoyan G. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Disease Outcome Quality Initiative. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (supl. 3): S1–S201.
15. 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 2007. *Nefrol. Dial. Pol.* 2007; 11 (2): 45–52.
16. Malluche H.H. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; (supl. 2): 21–24.
17. Andress D.L., Norris K.C., Coburn J.W. i wsp. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 274–279.
18. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M. i wsp. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 694–701.
19. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L.M. i wsp. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1516–1525.
20. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Treat to goal working group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245–252.
21. Goldberg D.I., Dillon M.A., Slatopolsky E.A. i wsp. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium-and aluminum-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2303–2310.
22. Harrison T.S., Scott L.J. Lanthanum carbonate. *Drugs* 2004; 64: 985–986.
23. McIntyre C.W., Patel V., Taylor G.S. i wsp. A prospective study of combination therapy for hyperphosphatemia with calcium-containing phosphate binders and sevelamer in hypercalcaemic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1643–1646.
24. Quarles L.D., Yohay D.A., Carroll B.A. i wsp. Prospective double-blind placebo controlled trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 1994; 45: 1710–1721.
25. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. i wsp. Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63: 1483–1490.
26. Elder D.J. Parathyroidectomy in calcimimetic era. *Nephrology* 2005; 10: 511–515.
27. Fukagawa M., Kitaoka M., Tominaga Y. i wsp. Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: iii31–iii33.
28. Rocha P.N., Berkoben M., Crinin R.E., Quarles L.D. Indication for parathyroidectomy in end-stage renal disease. *Up to Date* 2004.
29. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. i wsp. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005; 68: 1815–1824.
30. Martin K.J., Olgaard K., Couburn J.W. i wsp. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 558–565.