

Problematika hyperfosfatemie a jejích důsledků pro pacienty léčené dialýzou pro chronické selhání ledvin – editorial

Editorial: Smržová J. Hyperfosfatemie jako závažná komplikace chronické renální insuficience a chronického selhání ledvin.

I – Etiopatogeneza, důsledky a diagnostika. Vnitř Lék 2005; 51(3): 327–335. II – Léčba. Vnitř Lék 2005; 51(3): 337–344.

S. Dusilová-Sulková

I. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Součástí terapie selhání ledvin je korekce hyperfosfatemie. Spočívá v eliminaci fosforu dialýzou, ale i v omezení „exogenního“ přívodu, tj. vyvázání fosforu v zaživacím traktu (gastrointestinální vazače fosfátů) a snížení jeho přívodu potravou (dieta s omezením fosforu).

Hyperfosfatemie je známým rizikovým faktorem pro vznik sekundární hyperparatyreózy při selhání ledvin. Podle tzv. „trade-off“ hypotézy Frase-
ra a Kodiceka se v důsledku hyperfosfatemie (která nastane při nedostatečné renální eliminaci fosforu selhávajícími ledvinami) sníží kalce-
mie a následně se zvýší sekrece PTH. Parathormon působí v ledvinách fosfaturicky, koncentrace fosforu se sníží. Postupně se však funkce ledvin dále snižuje a fosfatemie znovu stoupá. Celý děj se opakuje, rozvíjí se sekundární hyperparatyreóza.

Tato představa je z úhlu pohledu dnešních znalostí příliš zjednodušená, retence fosforu působí na aktivitu příštítných tělísek podstatně komplexnějšími mechanismy, nicméně stále platí, že je jedním z hlavních

faktorů pro poruchu fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin. Toxicita fosforu se však dotýká i dalších systémů a orgánů.

V nedávné době se objevily důkazy o negativním dopadu fosforu na kardiovaskulární systém. Protože kardiovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu úmrtí dialyzovaných pacientů (kardiovaskulární riziko je u nich zvýšeno 10–20krát ve srovnání s běžnou populací) a stále se nedaří toto riziko zmírnit, požadavek na korekci fosfatemie je v současné době naléhavě zdůrazňován. Odrazem jsou i K/DOQI doporučení („guidelines“ americké Nadace pro onemocnění ledvin, National Kidney Foundation) publikovaná na podzim roku 2003. Doporučená horní hranice koncentrace fosforu v séru před dialýzou je 1,78 mmol/l, což představuje podstatně přísnější pohled, než dosud aplikovala empirická praxe.

Jedinou situací, při němž je u pacienta se selháním ledvin hyperfosfatemie spolehlivě na takto „přísnou“ hranici upravena, je každodenní he-

modialýza. Každodenní dialýza však není běžnou realitou, přinejmenším z finančních důvodů. S vědomím, že fosfor je podle současných znalostí jednoznačným „uremickým toxinem“ (pochopitelně jen jedním z mnoha), se vynořuje potřeba diskuse adekvátnosti stávajícího režimu hemodialýzy 3krát týdně (byť s odpovídajícím indexem Kt/V). I když do detailů analyzujeme, jak vysoký index Kt/V má být dosažen a kterou z mnoha metod ho spočítat, pro odstraňování fosforu je tento způsob posuzování dialýzy nedostatečný [9].

Se snahou o vyvázání fosforu v zaživacím traktu s cílem úpravy hyperfosfatemie, která je zákonitým důsledkem selhání exkretorické funkce ledvin, se setkáváme od začátku 70. let minulého století, kdy dialyzační léčení již překonalo první období své existence („period of survival“) a kromě snahy o pacientovo přežití se již soustředilo i na kvalitativní aspekty. V praxi se tehdy velmi rozšířil aluminiumhydroxid. Velmi dobře fungoval a na možnost jeho toxicity poukazovaly jen ojediněle

hlasy. Anabáze aluminiové toxicity je dnes velmi dobře známa a aluminiumhydroxid je z rutinního použití vyňat. U nás není používán vůbec, v některých zemích tak radikální nejsou a u určitého procenta pacientů se stále předepisuje, byť krátkodobě. Historie „boomu“ a „úpadku“ tohoto preparátu je velmi poučná a stojí za zamyšlení. V dobré víře se pacientům předepisoval lék, který byl skutečně účinný. V porovnání s rozvojem dialyzační technologie a s prosazováním dostupnosti dialyzační léčby jako takové pro všechny, kteří ji potřebují (70.–80. léta minulého století) zůstával možný „problém“ (neznámé dopady dlouhodobého předepisování tohoto léku) zcela stranou a až zcela konkrétní a fatální příhody obrátily pozornost tímto směrem. Protože aluminiumhydroxid nebyl jediným zdrojem toxicity (dalším zdrojem byla neupravená, tj. alumiem kontaminovaná voda pro dialýzu), zůstávala role tohoto vazače fosfátů ještě po nějakou dobu diskutabilní, tj. období jeho aplikace se prodloužilo.

Pro pochopení přínosů pro léčbu, které současně mohou nést skrytý potenciál ohrožení, je celá tato historie, byť dnes ukončená, stále velmi cenná. Detaily, jak dobrá víra může vést k nedobрым koncům, lze najít například v práci nazvané velmi výstižně „Dialysis dementia: an epidemic that came and went“ [2].

Proto je dnes třeba ocenit důsledný postup při zavádění jednoho z nové generace vazačů fosfátů, lanthanum carbonate, při němž je v klinických zkouškách nejen sledována účinnost a tolerance, ale i přímo koncentrace prvku v organizmu a též vývoj dynamiky histomorfometrie skeletu [12]. Přitom lantan se vstřebává podstatně méně než aluminium a na rozdíl od alumina není eliminován ledvinami, ale žlučí a zažívacím traktem. Akumulace se tedy jeví jako nepravděpodobná, avšak je zcela správné, že je tento předpoklad důkladně

ověřován. Lanthanum carbonate byl na jaře roku 2003 poprvé zaregistrován v jedné z evropských zemí (Fosrenol®).

Generace nových vazačů fosfátů je kromě lanthanum carbonate reprezentovaná ještě sevelamer hydrochloridum a komplexy trojmocného železa. Ty jsou stále ve fázi preklinických zkoušek, avšak sevelamer hydrochloridum je již rutinně používaným lékem. Jeho pozitivní účinky jsou dokonce širší než jen samotná korekce fosfatemie (preparát snižuje koncentraci LDL-cholesterolu) a byly publikovány výsledky studie „Treat to goal“, v nichž byla zaznamenána významně nižší progres (či ojedinele dokonce regrese) kalcifikací při léčbě sevelamer hydrochloridum ve srovnání s kalciovými vazači [4]. I u nás jsou s ním dostatečné klinické zkušenosti na většině dialyzačních pracovišť. Očekáváme změnu ze 400 mg tablet na 800 mg kapsle. Preskripce sevelameru u nás je omezena přísnými indikačními kritérii, což si vynutila poměrně vysoká cena přípravku. Sevelamer hydrochloridum (Renagel®) je tedy ilustrací reality mezi požadavky na léčbu a ekonomickým úhlem pohledu. Rozpor těchto dvou pohledů je v současné době umocněn zpřísněním kritérií na predialyzační koncentraci fosfatemie podle K/DOQI doporučení. Ta se opírají o „evidence-based“ argumentaci zvýšené mortality pacientů s fosfatemii nad tuto mez.

Ze 3 možných cest, směřujících ke kontrole fosfatemie dialyzovaných pacientů, se jako nejméně radikální jeví cesta dietního doporučení (tj. omezení). Negativní prognostický význam malnutrice pro přežívání dialyzovaných pacientů je všeobecně uznáván [5] a dialyzovaní pacienti nemohou z hlediska požadavků na vyrovnanou dusíkovou bilanci omezovat bílkoviny tak, aby přívod fosforu odpovídal dialyzační eliminaci (tedy pokud jsou dialyzováni 3krát

týdně) [6]. To však nesnižuje význam restrikce příjmu těchto potravin, v nichž je obsah fosforu disproporcionálně vysoký (sýry, mléčné výrobky, mořské ryby aj). Aby však pacient spolehlivě a dlouhodobě dodržoval tyto pokyny, musí je nejen znát, ale musí být k tomu opakovaně podporován a povzbuzován. Prosté předložení tabulek složení vybraných potravin nestačí. V tomto smyslu je nezastupitelná práce sester a spolupráce dietních sester a dietologů.

Zamyšlení zasluhuje i význam preparátu, který nahradil aluminiumhydroxid [11]. Léta bezproblémově a spolehlivě sloužil a navíc byl (je) levný. Tím je uhličitán vápenatý (kalcium karbonát). Lékaři, kteří na dialyzačních pracovištích působí řadu let, se shodují, že se stále častěji setkávají s kalcifikacemi cév dialyzovaných pacientů a s důsledky těchto kalcifikací. I když je geneze cévních kalcifikací známa jen zčásti a je nepochybně velmi složitá a komplexní, je aktivním procesem [7,8], podílí se na ní nejen hyperfosfatemie a/nebo hyperkalcemie, ale přinejmenším epidemiologicky též předepisování kalciových vazačů. Kalcifikační skóre je vyšší u pacientů, kterým byly předepisovány vyšší dávky kalcium karbonátu. Prerekvizitou může být potlačení kostního obratu, a tudíž schopnosti zabudovat absorbované kalcium u pacientů s adynamickou osteopatií, jejíž zastoupení ve spektru kostního postižení se v posledních letech zvyšuje [3]. Určitým řešením by mohl být „pragmatický“ postup kombinující sevelamer hydrochlorid s kalcium karbonátem v malých dávkách [10].

I když v současné době je dominance kalciumkarbonátu ukončena, je situace zcela jiná, než když tento preparát nahrazoval aluminiumhydroxid, a to ve více úhlech pohledu. Nové preparáty se jeví slibně nejen z hlediska účinnosti, ale i z hlediska bezpečnosti a kalciumkarbonát není nahrazován absolutně, místo mezi

vazači fosfátů si ponechává, byť ve změněné podobě. Paleta prostředků, kterými lze fosfatemii dialyzovaných pacientů korigovat, se tak stává pestřejší, a to nás ještě čekají nové poznatky se zcela jinými preparáty, kalcimimetiky. Současně se však kritéria pro posuzování fosfatemie zpřísnují, a tak cesta k vyřešení rizik a důsledků hyperfosfatemie ještě nespěje ke svému konci, byť je poměrně dobře zmapovaná.

Literatura

1. National Kidney Foundation. K/DO-QI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1–201.
2. Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic that came and went. *ASAIO J* 2000; 47(3): 192–194.
3. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 1): 9–13.
4. Chertow GM, Burke S, Raggi P et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1): 245–252.
5. Locatelli F et al. The management of chronic renal insufficiency in the conservative phase. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(10): 1529–1534.
6. Rufino M et al. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 13): 65–67.
7. Chen NX, O'Neil KD, Duan D et al. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002; 62(5): 1724–1731.
8. Giachelli CA. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 15(12): S300–S304.
9. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR et al. Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(6): 1037–1044.
10. McIntyre CW, Patel V, Taylor GS et al. A prospective study of combination therapy for hyperphosphataemia with calcium containing phosphate binders and sevelamer in hypercalcemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1643–1648.
11. Almirall J, Campistol JM, Torras A et al. Calcium carbonate as phosphate binder in dialysis. *Lancet* 1987; 330(8562): 799–800.
12. D'Haese P, Spasovski GB, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenolr) and calcium carbonate of renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 85(Suppl): S73–S78.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc.
e-mail: sulkovas@volny.cz

Doručeno do redakce: 4. 7. 2004

www.geriatrickarevue.cz