

Hyperfosfatemie jako závažná komplikace chronické renální insuficience a chronického selhání ledvin.

II. Léčba

J. Smržová

Dialyzační a nefrologické oddělení Interní gastroenterologické kliniky Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Souhrn: Hyperfosfatemie je pravidelně se vyskytující komplikací pokročilé renální insuficience. Méně závažné poruchy fosfátového metabolismu však začínají již při lehčím poklesu glomerulární filtrace a postihují tak až 5 % populace. Ve svém důsledku vedou nejen k renální osteopatii, ale i ke vzniku extraoseálních kalcifikací včetně kalcifikací cévních a ke zvýšení mortality. Závažný je i dopad na kvalitu života pacientů. Léčba hyperfosfatemie je úzce spjata s léčbou renální osteopatie. Zahrnuje dietní opatření, stále se rozšiřující škálu vazačů fosfátů, aktivní metabolity vitamínu D a jeho analoga, léčbu metabolické acidózy, u dialyzovaných úpravy dialyzačního režimu a v pokročilých stádiích sekundární hyperparatyreózy pak i chirurgické výkony na příštítných tělískách. Léčba je dlouhodobá a má být u nemocných se střední až těžkou ledvinnou nedostatečností vedena nefrologem. Pacienti s lehkou ledvinnou nedostatečností jsou většinou léčeni internisty. Sdělení shrnuje všechny současné možnosti léčby hyperfosfatemie a uvádí i dostupné preparáty. V závěru je navržen doporučený terapeutický postup v závislosti na typu poruchy kalciofosfátového metabolismu. Toto doporučení vychází ze současných standardů léčby a vlastních klinických zkušeností.

Klíčová slova: hyperfosfatemie – renální osteopatie – hyperparatyreóza – renální insuficience – hemodialýza – vazače fosfátů

Hyperphosphataemia as an important complication of chronic renal insufficiency and chronic renal failure, part 2 – treatment

Summary: Hyperphosphataemia is a commonly found complication of severe renal insufficiency. However, minor disturbances of calcium-phosphate metabolism are encountered in mild to moderate renal insufficiency and, as a result, can be found in up to 5% of population. They lead not only to renal bone disease but also to extraosseal calcifications (including the vascular ones) and increase in mortality rate. Their impact on the patients' quality of life is very significant, too. The treatment of hyperphosphataemia is closely associated with the therapy of renal bone disease. It consists in dietary restrictions, the use of a constantly widening range of phosphate binders, active metabolites of vitamin D and their analogues, therapy of metabolic acidosis, customising dialysis regimen in dialysed patients and surgical treatment at advanced stages of secondary hyperparathyroidism. This represents a long-term treatment that should be conducted by nephrologists in patients with moderate to severe renal insufficiency and by internists in patients with mild renal insufficiency. This paper gives details pertaining to all the kinds of hyperphosphataemia treatment including the concrete medication available. Finally, therapeutic recommendations for all the types of calcium-phosphate metabolism disturbances are given. These recommendations are based on the up-to-date treatment standards as well as the author's own clinical experience.

Key words: hyperphosphataemia – renal bone disease – hyperparathyroidism – renal insufficiency – haemodialysis – phosphate binders

Úvod

Hyperfosfatemie patří k nejčastěji se vyskytujícím fenoménům u pacientů se selháním funkce ledvin, ale setkáváme se s ní již při méně významné ledvinné nedostatečnosti. Hladina fosforu neoddelitelně souvisí nejen s metabolismem kalcia a vitamínu D

a s ledvinnou kostní chorobou, ale i s účinností dialyzačního léčení a řadou dalších faktorů. Zájem o tuto problematiku v posledních letech výrazně stoupá, neboť se ukazuje, že hyperfosfatemie má velký dopad nejen na morbiditu, ale podle novějších prací i na mortalitu dialyzovaných

pacientů. Zatím můžeme pouze spekulovat, že podobné důsledky může mít hyperfosfatemie u skupiny nemocných s renální nedostatečností.

Poruchy metabolismu fosforu se rozvíjejí již při malém poklesu glomerulární filtrace pod 1 ml/s (středně závažné snížení glomerulární filtra-

ce až selhání ledvin). Podle epidemiologických studií tvoří takoví nemocní kolem 5 % populace, přičemž ve vyšších věkových skupinách je jejich zastoupení výrazně vyšší [19,42]. Řada z těchto pacientů není, a ani nemůže být v péči nefrologa, a proto je nezbytné zvýšit povědomí internistů a všeobecných lékařů o této problematice.

Patofyziologicky jsou poruchy metabolismu fosforu při ledvinné nedostatečnosti značně komplikované. Při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod 1 ml/s dochází k poklesu filtrace fosfátů, což je zprvu kompenzováno snížením jeho zpětné resorpce pod vlivem zvýšené hladiny parathormonu (PTH). Další snižování glomerulární filtrace vede k dalšímu zvyšování sekrece parathormonu, a to nejprve hyperfunkcí a později hyperplazií příštítných tělísek. V této době při GF kolem 1,0–0,8 ml/s dochází snížením aktivity 1α -hydroxylázy k poruše tvorby kalcitriolu v ledvinách, což s sebou přináší pokles absorpce kalcia v zažívacím traktu s následnou hypokalcemií, zvýšení sekrece PTH (přímým působením i nepřímo přes hypokalcemii) a snížení množství receptorů pro kalcitriol (VDR = vitamín D receptor) s dalším omezením účinku kalcitriolu. Zhruba při GF 0,4 ml/s již nedostačuje vylučování fosfátů z těla a rozvíjí se hyperfosfatemie. Hyperparatyreóza navíc uvolňuje fosfor a vápník ze skeletu, a přispívá tak ke zvyšování jejich hladiny. Hyperfosfatemie dále sama tlumí aktivitu 1α -hydroxylázy a stimuluje příštítná tělíska k uvolňování parathormonu a k buněčné proliferaci, čímž se circulus vitiosus uzavírá. Při dalším poklesu glomerulární filtrace se rozvíjí i metabolická acidóza, což výše zmíněné metabolické poruchy zhoršuje. Menší vliv má hypervitaminóza A a retence aluminia, stroncia a fluoridů.

U dialyzovaných nemocných je problémem obtížné odstraňování fosforu jak hemodialýzou, tak peri-

toneální dialýzou. U obou metod je velmi obtížné dosáhnout vyrovnané bilance fosforu. Po transplantaci ledviny pak případná porucha metabolismu fosforu závisí mj na úrovni renálních funkcí a na eventuální přítomnosti terciární hyperparatyreózy, ovšem poruchy kostního metabolismu jsou u těchto nemocných velmi komplexní.

Při hyperfosfatemii se fosfor s vápníkem sráží a usazuje se v cévách, na endotelu srdečních chlopní, v orgánech včetně kůže a v okolí kloubů nemocného, a způsobuje tak cévní kalcifikace, chlopenní vady, extraoseální kalcifikace, svědivku, syndrom červených očí a další. Těmto problémům je lépe předcházet, než je léčit. Léčba pokročilých forem hyperfosfatemie a jejích následků je obtížná a nákladná a její výsledky nejsou uspokojivé.

Zásadní je kontrola přísunu fosforu do organismu ještě v době mírně snížené funkce ledvin při úrovni glomerulární filtrace kolem 1 ml/s, což může výrazně oddálit rozvoj hyperparatyreózy. Jedná se tedy o dlouhodobou a s výjimkou úspěšné transplantace ledviny prakticky doživotní léčbu. Pacient navíc měsíce či léta nepociťuje žádné obtíže, takže pokud nejsou rozvinuty komplikace, bývá často obtížné ho přimět ke spolupráci. Bez jeho spolupráce jsou však terapeutické možnosti výrazně omezené – na nemocném totiž závisí dodržování diety, užívání léků i jejich správné časování.

Možnosti prevence a léčby hyperfosfatemie

Při prevenci a léčbě hyperfosfatemie se uplatňují dietní opatření, vazače fosfátů, aktivní formy vitamínu D, léčba acidózy, léčba renální osteopatie, úprava dialyzačního režimu a některé další specifické postupy.

Dietní opatření

První krokem v prevenci i léčbě sekundární hyperparatyreózy je re-

strikce fosfátů v dietě [30]. U pacientů v predialýze zahrnuje toto opatření omezení příjmu bílkovin na 0,6–0,8 g/kg/den podle pokročilosti renální insuficience (výjimečně nebo krátkodobě se uplatňují i přísnější diety) a omezení nebo vynechání látek bohatých na fosfor. Příjem bílkovin je většinou vázán na současný příjem fosfátů. Průměrně přijme pacient na 1 g bílkovin 15 mg (0,5 mmol) fosforu, toto množství ale výrazně kolísá, např. v hovězím masu je 7,3 mg fosforu na 1 g bílkovin, v libovém vepřovém masu 10,1 mg, v telecí kytě 7,3 mg, v játrech 18,0 mg, v mléce 31,6 mg, v tvarohu 18,5 mg a ve vejcích 16,9 mg (přepočtem z nutričních údajů v [28]).

Účinnost dietních opatření u pacientů v dialyzačním programu je omezená. Vzhledem ke ztrátám proteinů hemodialýzou a především peritoneální dialýzou většinou nelze doporučit přísnější omezení proteinů než na 1,0 g/kg/den. Tím spíše by se proto pacienti měli vystríhat potravin zvláště bohatých na fosfor. Sem patří:

- mléko a mléčné výrobky, ze sýrů především tavené a tvrdé, méně čerstvé sýry typu lučina;
- z masných výrobků játra, paštiky, uzené maso a uzeniny včetně šunky (pro obsah „rychlosoli“), mořské ryby;
- vejce;
- luštěniny včetně sóji a sójového masa, výrobky z celozrnné mouky;
- kakao, čokoláda, ořechy;
- Coca-Cola a některé další sycené nápoje, pivo;
- instantní výrobky – polévky, sušená smetana do kávy, nápoje včetně nápojů z automatu (pro obsah stabilizátorů obsahujících velké množství fosfátů).

Dodržování všech těchto omezení je pro pacienty často mimořádně náročné, a proto je potřebné opakovaně zdůrazňovat jejich důležitost, aby nemocní neztratili motivaci. Nezbyt-

ný je opakovaný pohovor s dietní sestrou, nejlépe v přítomnosti člena rodiny, který doma vaří. Současně s dodržováním těchto omezení je totiž nutné zajistit dostatečný energetický příjem a sladit doporučenou dietu s dalšími dietními doporučeními (diabetická dieta, šetřící dieta, dieta se sníženým obsahem tuků). Snaha pacienta vyhovět všem doporučením může někdy vést k těžkému katabolismu, když nemocný není sladké, protože to zakázal diabetolog, tučné a slané, protože to zakázal kardiolog, maso a vejce kvůli bílkovinám a ovoce a zeleninu kvůli draslíku na příkaz nefrologa.

Vazače fosfátů

Dieta s omezením příjmu fosforu může být dostatečná při renální insuficienci lehkého stupně. Při větším poklesu renální funkce je nutné omezit absorpci v potravě přijatého fosforu tzv. vazači fosfátů. Jedná se o sloučeniny, které v gastrointestinálním traktu váží fosfáty do sloučenin nebo komplexů, které jsou nevstřebatelné, a odcházejí proto společně se stolicí. Kalciové vazače fosfátů ovlivňují hyperparatyreózu též mechanismem zvýšení kalcemie, což ovšem může vést i k přetížení organismu vápníkem. K zajištění účinnosti léků je vždy potřebná dobrá spolupráce ze strany pacienta při užívání tablet v průběhu jídla („timing“). Pokud pacient užije lék mezi jídly, vyváže se pouze fosfát přítomný v sekretech gastrointestinálního traktu [27].

K dispozici je několik typů vazačů fosfátů:

1. Vazače fosfátů s obsahem hliníku jsou nejstarší a velmi účinné. V současné době se používají minimálně z důvodu toxicity hliníku, který se u selhání ledvin kumuluje a vede k demenci s myoklony, hypochromní mikrocytární anémií a kostní osteopatií s nízkým obrátem. Snad je přípustné krátkodobé použití, bez-

pečná dávka však neexistuje [25,34]. Tyto preparáty občas bohužel bez znalosti ledvinné funkce předepisují gastroenterologové.

Preparáty: *Venter* tbl 1 g, grn, *Ulco-gant* susp, grn; v kombinaci s Ca^{2+} a Mg^{2+} : *Gastrogel* tbl., *Maalox* susp., *Anacid* susp.

2. Kalciové vazače fosfátů jsou nejrozšířenější a nejdostupnější [18]. K dispozici máme calcium carbonicum a calcium aceticum, které je lépe rozpustné a o něco (25 %) účinnější než calcium carbonicum a také hyperkalcemie se při jeho užívání vyskytuje méně často (o 25 %). 1 g kalciumkarbonátu obsahuje 400 mg Ca^{2+} , 1 g kalciumacetátu 253 mg Ca^{2+} . Výhodou kalciumkarbonátu je částečná korekce metabolické acidózy. Kalciumcitrát je kontraindikován pro svou schopnost zvyšovat absorpci aluminia [22].

K uspokojivé kontrole fosfatemie je někdy potřeba vysokých dávek (3–12 g/den CaCO_3 nebo 1,5–9 g/den kalciumacetátu), což bývá pacienty špatně snášeno pro zácpu nebo pro velký počet tablet. Vážným nežádoucím účinkem je hyperkalcemie nebo alespoň pozitivní kalciová bilance způsobená částečným vstřebáváním kalcia, proto je bezpodmínečně nutné úzkostlivé monitorování kalcemie, a to zejména při současné léčbě aktivními metabolity vitaminu D [9,31]. Podle novějších studií [4,24] podporují kalciové vazače fosfátů ukládání vápníku extraoseálně – v cévách, orgánech včetně srdce, nebo periartikulárně. U dialyzovaných je možné vyrovnanou bilanci vápníku zajistit používáním dialyzačního roztoku s nižším obsahem Ca^{2+} .

Preparáty: calcium carbonicum: *Tbl. calcii carbonici praecipitati* 0,5 g, *Vitacalcin* tbl. 0,25 g, *Vitacalcin* plv. 3 g, *Calcium Nycomed* tbl. 0,5 g; calcium aceticum: *Calcium-acetate* 500 mg *Salmon Pharma*, *Calcium aceticum Pro Renal*.

3. Vazače fosfátů na bázi hořčíku, zejména magnesium carbonicum MgCO_3 , se u nás nepoužívají. Nemocné v predialýze ohrožuje hypermagnezemií, problémem je i laxativní účinek MgCO_3 . Lze ho kombinovat a kalciovými vazači fosfátů a snižovat tak riziko hyperkalcemie.

4. Vazače fosfátů na bázi lanthanu, konkrétně lanthanum carbonicum zatím u nás nejsou k dispozici, používají se v některých zemích Evropy a v USA. Podle prvních studií se jeví jako dobře snášená bezpečná alternativa kalciových vazačů fosfátů nevyvolávající hyperkalcemii a omezující vznik adynamické kostní nemoci [7,14].

Preparát: *Fosrenol* tbl.

5. Vazače fosfátů na bázi soli železa Fe^{3+} se zatím běžně nepoužívají, dosud proběhly pouze krátkodobé studie na malých skupinách pacientů [20]. Tyto sloučeniny by neměly představovat žádné riziko stran kumulace některých prvků nebo sloučenin v organismu, a naopak by mohly být přínosné při léčbě renální anémie.

6. Vazače fosfátů na bázi pryskyřice – sevelamer hydrochlorid je u nás dostupný od roku 2002. V gastrointestinálním traktu se z něj neuvolňují žádné látky, a je tedy velmi bezpečný [16,29]. Při jeho použití nedochází dle EBCT (electron beam computed tomography) k progresi vaskulárních kalcifikací v koronárních tepnách a předpokládáme, že ani v jiných tepnách [4,24], je signifikantně nižší výskyt hyperkalcemie, což umožní dostatečně agresivní léčbu hyperfosfatemie, regredují též extraoseální kalcifikace. Příznivým vedlejším účinkem sevelameru je pokles celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu. Hladiny triglyceridů nejsou ovlivněny.

I tento vazač fosfátů se musí užívat v dosti vysokých dávkách (2,4 až

9,6 g/den). Nevýhodou je jeho vysoká cena, kdy už při dávce 2,4 g/den se náklady na měsíční léčbu vyšplhají na asi 4 500 Kč. Z tohoto důvodu je možnost jeho preskripce u nás zatím omezená, kritéria se však postupně rozvolňují. Podle sazebníku pojišťovny je léčba hrazena u pacientů, kteří mají:

1. hyperfosfatemii $> 2,5$ mmol/l a hyperkalcemii $> 2,7$ mmol/l při terapii kalciumkarbonátem i přes použití dialyzačního roztoku s obsahem kalcia 1,25 mmol/l;
2. hyperfosfatemii $> 3,2$ mmol/l či opakovaně $> 2,5$ mmol/l při nízkofosfátové dietě a adekvátní dialýze s $Kt/V > 1,2$;
3. těžkou hyperparatyreózu indikovanou k paratyreoidektomii a čekají na operaci;
4. fosfokalciový produkt $> 6,0$ mmol²/l²;
5. extraoseální kalcifikace

a u kterých se při zavedené léčbě bude fosfatemie pohybovat do 2,5 mmol/l.

Kombinace sevelameru s jiným (především kalciovým) vazačem fosfátů může zlepšit kontrolu hyperfosfatemie při sníženém riziku hyperkalcemie a nižších nákladech [26].

Podle nových doporučení K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) je podávání sevelameru indikováno u pacientů s fosfatemii $> 1,78$ mmol/l a kalcemií $> 2,55$ mmol/l, při extraoseálních kalcifikacích včetně vaskulárních kalcifikací a při hladinách PTH $< 15,8$ pmol/l (150 pg/ml).

V literatuře se objevují též zmínky o použití colestimidu jako vazače fosfátů [8]. Tento lék se jinak uplatňuje při léčbě hypercholesterolemie. Jeho cena je výrazně nižší než u sevelameru, ovšem horší je jeho tolerance. Účinnost teprve bude muset být posouzena.

Preparát: *Renagel* cps 800 mg.

Korekce metabolické acidózy

Těžší acidózu je nutno korigovat podáváním natrium bikarbonátu, dávkování léku je velmi individuální. Po-

dle doporučení K/DOQI je cílem léčby dosažení hodnoty aktuálních bikarbonátů > 22 mmol/l, tedy plná korekce metabolické acidózy. Dřívější doporučení byla méně přísná s tolerancí aktuálních bikarbonátů > 19 – 20 mmol/l, resp. BE < -5 mmol/l [17]. Nicméně je třeba pamatovat na to, že acidóza ovlivňuje kromě kostního metabolismu i anaboličké děje, snižuje srdeční inotropii, prohlubuje hyperkalcemii, dlouhodobě se negativně projevuje na anémii atd. [11].

Preparát: *Vitar soda* 0,5 g tbl.

Optimalizace dialyzačního režimu

Vzhledem k tomu, že fosfor je nejrychleji odstraňován během prvních 2 hodin dialýzy, je výhodnější její častější provedení. U nás bývá problém s úhradou výkonu pojišťovnou častěji než 3krát týdně. Prodloužení dialýzy má význam z důvodu multi-kompartimentové distribuce fosforu v těle [41]. Nezbytný je kvalitní žilní přístup, nejlépe arteriovenózní fistule s dostatečným krevním průtokem – to je podmínkou dosažení dostatečné účinnosti dialýzy (hodnoceno pomocí Kt/V). Malý krevní průtok fistulí nebo její stenóza s následnou recirkulací krve při dialýze může být i izolovanou příčinou hyperfosfatemie. Proto je u všech pacientů s hyperfosfatemii nezbytné kontrolovat funkčnost fistule nejen klinicky, ale i některou z těchto metod: sonografie a dopplerovské měření průtoku fistulí, měření recirkulace a průtoku pomocí přístroje Crit-line nebo některou z dilučních metod, pravidelným hodnocením URR (urea reduction ratio) a Kt/V (index účinnosti hemodialýzy), v indikovaných případech pak fistulograficky.

K typu dialyzační membrány a typu procedury (hemodialýza versus hemodiafiltrace) nejsou jednoznačná doporučení. Hemodiafiltrace s převážující konvekcí se podle některých jeví k odstranění fosforu o něco výhodnější než hemodialýza [40]. Clearance dialyzátoru pro fosfor (in vitro) se po-

dle údajů výrobců liší, ale in vivo jsou rozdíly nepatrné [15]. K ovlivnění kalcemie můžeme manipulovat i s koncentrací kalcia v dialyzačním roztoku v rozmezí 1,0–1,75 mmol/l.

Léčba zvýšeného uvolňování fosforu z buněk

Důležité je zabránění katabolizmu, který jinak chronicky zvyšuje hyperfosfatemii.

U hyperfosfatemie nádorového původu se podávají protinádorové léky, jejich indikace však spadá do rukou onkologa, a nikoliv nefrologa. Hyperfosfatemie také nepatří ke kritériím, která mají vliv na indikaci a výběr protinádorové léčby.

Léčba sekundární hyperparatyreózy

V prevenci i v léčbě sekundární hyperparatyreózy se uplatňuje především restrikce fosfátů v dietě, zabránění vzniku hypokalcemie a používání aktivních metabolitů vitamínu D. Při pokročilé sekundární hyperparatyreóze má své místo paratyreoidektomie či sklerotizace příštítných tělísek.

Suplementace kalcia

Při hypokalcemii je nezbytné kalcium substituovat, neboť hypokalcemie stimuluje sekreci PTH. Používají se kalciumkarbonát, kalciumacetát a kalciumglukonát; nevhodný je kalciumcitrát (pro riziko zvýšení resorpce aluminia) a kaliumchlorid (zvyšuje sklon k acidóze).

Preparáty: viz výše.

Aktivní metabolity vitamínu D a jejich prekurzory

Nedostatek kalcitriolu přispívá k rozvoji hyperparatyreózy několika mechanismy – snižuje absorpci kalcia a vede tak k hypokalcemii a následně zvýšené produkci PTH i hyperplazii příštítných tělísek, snižuje citlivost kostí na působení PTH a snižuje množství receptorů pro sebe sama na buňkách příštítných tělísek.

Vzhledem k nedostatečné funkci 1α -hydroxylázy je neúčinné podávání prostého cholekalciferolu (vitamí-

Tab. 1. Doporučené hodnoty parametrů kalciofosfátového metabolismu.

parametr	současná cílová hodnota	dřívější cíle
intaktní PTH	15,8–31,6 pmol/l (150–300 pg/ml)	7–20 pmol/l (66–189 pg/ml)
S-P	1,13–1,78 mmol/l	< 2,1 mmol/l
S-Ca	2,1–2,4 mmol/l	2,2–2,6 mmol/l
kalciofosfátový součin	< 4,4 mmol ² /l ²	< 5,5 mmol ² /l ²

PTH – parathormon, S-Ca – sérová koncentrace kalcia, S-P – sérová koncentrace fosforu

nu D₃), resp. ergokalciferolu (vitaminu D₂). Je nutné podávání aktivní, 1-hydroxylované formy – kalcitriolu nebo jeho analog, které vede k potlačení uvolňování PTH [1,33] a zmírnění kostní choroby vyvolané hyperparatyreózou [1,6] až na velmi pokročilé případy, kdy v tkáni příštítných tělísek již není dostatek receptorů pro vitamin D a supresibilita jejich funkce kalcitriolem je minimální. Je tedy důležité včasné zahájení terapie ještě při lehce až středně snížené funkci ledvin, ovšem až po zvládnutí hyperfosfatemie a za pravidelných kontrol kalcemie, fosfatemie, kalcie a hladiny PTH. Kalcitriol totiž zvyšuje střevní resorpci fosfátů i kalcia, a tím kalcemii i fosfatemii. Hyperkalcemie sama zrychluje progresi renální nedostatečnosti. Dalším rizikem při podávání příliš vysokých dávek je zpomalení kostního obratu až rozvoj adynamické kostní nemoci. Běžně podávaná substituční dávka 0,25–0,5 µg/den p.o. bývá bezpečná. Výhodné, avšak bohužel aktuálně finančně ani časově nedostupné by bylo dávkování kalcitriolu, resp. jeho analog podle jeho sérové koncentrace [41].

Kalcitriol nebo jeho analoga můžeme podávat kontinuálně, tedy denně, nebo pulzně, tedy 2–3krát za týden. Kontinuální léčba je především léčba substituční, lék se podává perorálně. Na rozdíl od toho je pulzní léčba cílená primárně na supresi sekrece PTH. Může být jak perorální, tak intravenózní. Je založena na poznatku, že supresivní účinek kalcitriolu na příštítná tělíska trvá po dobu nejméně 96 hodin, zatímco jeho

efekt na resorpci kalcia a fosforu ve střevě je kratší (pravděpodobně totiž souvisí s biologickým poločasem kalcitriolu, který je 4–6 hodin). Pulzní léčba by tedy měla způsobovat méně hyperkalcemických epizod [1].

Kromě kalcitriolu je k dispozici i jeho prekurzor 1α-OH-D₃ (alfakalcidol), který se v játrech hydroxyluje na aktivní hormon. Udává se jeho nižší hyperkalcemizující a hyperfosfatemizující efekt, zčásti jistě i proto, že na kalcitriol není metabolizován všechen.

K syntetickým analogům vitaminu D patří 22-oxakalcitriol a 19-nor-1α,25-(OH)₂-D₂ (parikalcitol) a dále 1α-OH-D₂ (doxerkalciferol), který podléhá hydroxylaci v játrech. Mají výhodu v tom, že při jejich podávání je sníženo riziko hyperkalcemie a hyperfosfatemie, přitom mají zachován svůj účinek na supresi sekrece PTH [13,21,32,43]. Toho je docíleno jejich rozdílnou vazbou na jaderný VDR a membránový receptor mVDR, na sérový protein vázající vitamin D a k 24-hydroxyláze vitaminu D.

Preparáty: *Rocaltrol* cps 0,25, 0,5 µg, *OsteoD* cps 0,25, 0,5 µg, *Calcijex* amp 1 a 2 µg (kalcitriol), *Zemplar* (parikalcitol), *Alpha D3* cps 0,25, 1,0 µg (kalcidol), u nás zatím nedostupné jsou *OCT* (2-oxakalcitriol), *Hectorol* (doxerkalciferol).

Kalcimimetika

Kalcimimetika jsou agonisté kalciových receptorů. Při jejich navázání dochází k influxu kalcia do buňky příštítného tělíska, což vede k poklesu sekrece PTH. Pod jejich vlivem je stimulována sekrece kalcitoninu a snížena reabsorpce kalcia v ledvin-

ných tubulech. Nově byla publikována dvojité zaslepená randomizovaná klinická studie dokumentující výborný účinek látky cinacalcet hydrochlorid [3]. V současné době se kalcimimetika začínají používat i v klinické praxi.

Preparáty: *Sensipar*, *Mimpara inj* (u nás zatím nedostupné).

Paratyreoidektomie a sklerotizace příštítných tělísek

Při velikosti příštítných tělísek přes 1 cm (0,5 ml) je velká pravděpodobnost, že se jedná o tělísko s nodulární hyperplazií, při níž sekrece PTH již není suprimovatelná kalcitriolem pro nízký počet VDR a podávání kalcitriolu může naopak být nebezpečné zrušením rezistence skeletu na PTH a zhoršením hyperfosfatemie a hyperkalcemie zvýšením jejich střevní resorpce. S narůstajícími hodnotami intaktního parathormonu (iPTH) se pravděpodobnost supresibility jeho sekrece snižuje a je pouze 50% při hodnotách iPTH 80 pmol/l a 20% při iPTH 120 pmol/l. V této chvíli, zejména při současné hyperfosfatemii a hyperkalcemii nebo extraoseálních kalcifikacích, je indikováno odstranění příštítných tělísek.

Chirurgická paratyreoidektomie (PTE) je v tomto případě metodou volby. Provádí se pokud možno totální PTE s reimplantací části některého z tělísek na předloktí, eventuálně do oblasti m. sternocleidomastoideus. Výhodné je zamrazení tkáně příštítných tělísek pro případ pooperační hypoparatyreózy [35,36,37,39].

Pokud je chirurgické řešení kontraindikované, je možné provést tzv. sklerotizaci zvětšeného tělíska nebo

Tab. 2. Doporučený terapeutický postup podle hodnot parametrů kalciofosfátového metabolismu.

iPTH	S-Ca	S-P	doporučený postup
nízký	nízká	nízká	observace bez terapie Ca či D, pátrat po možné malnutrici, ev vysadit vazače
		cílová	observace bez terapie Ca či D, podávat kalciové či nekalciové vazače
		vysoká	kalciové vazače v případě symptomatické hypokalcemie, jinak raději nekalciové vazače, nepodávat D, zlepšit účinnosti HD/PD, vyloučit katabolismus
	cílová	nízká	observace bez terapie Ca či D, pátrat po možné malnutrici, ev vysadit vazače
		cílová	observace bez terapie Ca či D, podávat nekalciové vazače
		vysoká	nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnost HD/PD, sevelamer ev i s nízkokalciovým roztokem, nepodávat D
	vysoká	nízká	nízkokalciový HD/PD roztok, nepodávat Ca ani D, vyloučit malnutrici, vysadit vazače P
		cílová	nízkokalciový HD/PD roztok, nepodávat Ca ani D, podávat nekalciové vazače
		vysoká	nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnost HD/PD, sevelamer, nízkokalciový roztok, nepodávat D ani kalciové vazače
cílový	nízká	nízká	D (kontinuálně), ev substituce Ca při symptomatické hypokalcemii, vyloučit malnutrici
		cílová	D (kontinuálně), ev substituce Ca při symptomatické hypokalcemii, kalciové vazače
		vysoká	kalciové vazače nebo i kombinaci s nekalciovými vazači, nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnost HD/PD, po úpravě fosfatemie ev D (kontinuálně) v malých dávkách
	cílová	nízká	D (kontinuálně), vyloučit malnutrici
		cílová	D (kontinuálně), kalciové nebo nekalciové vazače, při kalciových vazačích nízkokalciový roztok
		vysoká	nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnost HD/PD, sevelamer nebo kalciové vazače s nízkokalciovým roztokem, ev kombinaci obojího, po úpravě fosfatemie ev D (kontinuálně) v malých dávkách
	vysoká	nízká	nízkokalciový roztok, vysadit Ca a kalciové vazače, po úpravě kalcemie D (kontinuálně) v malých dávkách
		cílová	nízkokalciový roztok, vysadit Ca a kalciové vazače, nasadit sevelamer, po úpravě kalcemie D (kontinuálně) v malých dávkách
		vysoká	nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnost HD/PD, sevelamer, nízkokalciový roztok, nepodávat D
vysoký	nízká	nízká	D (kontinuálně či pulzně), substituce Ca, vyloučit malnutrici
		cílová	D (kontinuálně či pulzně), substituce Ca, kalciové nebo nekalciové vazače
		vysoká	kalciové vazače (i jako substituce Ca) nebo i v kombinaci s nekalciovými vazači, nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnost HD/PD, po úpravě fosfatemie nasadit D (pulzně)
	cílová	nízká	D (kontinuálně), vyloučit malnutrici
		cílová	D (kontinuálně), nekalciové vazače
		vysoká	nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnosti HD/PD, sevelamer nebo i opatrně v kombinaci s kalciovými vazači, po (částečné) korekci fosfatemie zkusit podávat D, při neúspěchu PTE
	vysoká	nízká	nízkokalciový roztok, vysadit Ca a vazače, po úpravě kalcemie nasadit D (pulzně)
		cílová	nízkokalciový roztok, vysadit Ca a kalciové vazače, nasadit nekalciové vazače, po úpravě kalcemie nasadit D (pulzně)
		vysoká	nízkofosfátová dieta, zlepšit účinnost HD/PD, sevelamer, nízkokalciový roztok, po (částečné) korekci fosfatemie a normalizaci kalcemie zkusit podávat D (pulzně), při neúspěchu PTE

Pojmy „nízká“, „cílová“, „vysoká“ koncentrace/hladina se vztahují k doporučením podle K/DOQI uvedeným v tab. 1; PTH – parathormon, S-Ca – sérová koncentrace kalcia, S-P – sérová koncentrace fosforu, D – aktivní metabolity vitamínu D, PD – peritoneální dialýza, HD hemodialýza, PTE – paratyreoidektomie

tělísek. Té se dosahuje instilací etanolu, případně kalcitriolu do oblasti tělíska. Účinek je mnohdy jen přechodný, a pokud je posléze prováděna operace, je orientace v celé oblasti

výrazně snižena. Výhodou je možnost ověření přítomnosti adenomu probatorní punkcí s odběrem PTH, ambulantní provedení výkonu a realizovatelnost i u těžce nemocných.

Další preparáty používané v léčbě renální osteopatie

Při prokázaném poklesu kostní denzity mají své místo bifosfonáty (alendronát, risedronát), při bolesti-

vém kostním syndromu s poklesem denzity se uplatňuje lososí kalcitonin. U postmenopauzálních žen lze zvážit hormonální substituční terapii a v případě její kontraindikace preparáty SERM působící na estrogenové receptory kosti (raloxifen).

Léčba nízkoostratové osteopatie

Vzhledem k tomu, že příliš nerozumíme patogenetickým mechanismům uplatňujícím se u nízkoostratové osteopatie, jsou i naše terapeutické možnosti velmi omezené. Snažíme se o zvýšení kostního obrátu dialýzou proti roztoku s nízkým obsahem kalcia, vysazujeme kalcium, vitamin D a bifosfonáty. Hyperfosfatemii léčíme agresivně pomocí nekalciového vazače fosfátů. Pátráme po přetížení hliníkem v případě jeho průkazu stav léčíme chelátem (*Desferal*). Pokud k nízkoostratové osteopatii došlo po PTE, metodou volby je reimplantace kryokonzervovaného tělíska. V budoucnosti snad bude možná allotransplantace celého příštítného tělíska nebo jeho buněk, nebo podávání parathormonu.

Cíle léčby

Donedávna byla doporučena fosfatemie u dialyzovaných do 2,1 mmol/l, kalcemie do 2,65 mmol/l, podle některých dokonce do 2,70 mmol/l. Mělo se totiž za to, že kalcemie při horní hranici normy bude suprimovat sekreci PTH. Dnes ale víme, že vyšší kalcemie vede ke vzniku extraoseálních kalcifikací včetně kalcifylaxe [4,10,12,24] a že vyšší fosfatemie je nezávislým rizikovým faktorem mortality.

Kritická hladina kalciofosfátového produktu (součinu) byla považována podle různých pramenů 5,4 až 5,8 mmol²/l² (dříve i více), nejčastěji 5,6 mmol²/l². Nověji některé studie našly korelaci mezi mortalitou a hodnotou kalciofosfátového součinu (Ca × P) i hluboko pod těmito hodnotami, při hodnotách Ca × P do 4,2 mmol²/l² [2] s tím, že mortalita je

závislá na hodnotě fosfatemie. Podle jiných dokonce neexistuje kritická hodnota kalciofosfátového součinu.

Co se týče hladin iPTH, u pacientů s pokročilým renálním selháním se doporučovaly 2–3krát vyšší hodnoty než jsou fyziologické hladiny u zdravých osob. Důvodem je jednak rezistence skeletu vůči působení PTH a jednak to, že při stanovování intaktního parathormonu (1–84 aminokyselin) se zčásti stanovují i velké fragmenty celé molekuly s nižším či žádným biologickým účinkem [5,41]. Pro pacienty s lehčím poklesem renálních funkcí neexistují jednoznačná doporučení, zatím se dá pouze předpokládat, že cílové hodnoty iPTH se budou pohybovat mezi hodnotami u zdravých a u hodnotami u pacientů s chronickým selháním ledvin. Podobně i u nemocných, kteří byli léčeni časně, mohou být cílové hodnoty iPTH nižší.

Nová doporučení podle K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) jsou mnohem přísnější co se kalcemie a fosfatemie týče, naopak cílové hladiny iPTH jsou podle nich ještě vyšší [23]. Pro pacienty ve fázi chronického renálního selhání jsou cílové hodnoty uvedeny v tab. 1.

Je ovšem pravda, že tyto léčebné cíle aktuálně splňuje pouze malé procento pacientů, např. v USA je to podle DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) pouze 4,6 %. Zbýlých 95,4 % nemocných (!) by tedy mělo být léčeno intenzivněji.

Rozhodovací schéma terapie renální osteopatie

Na základě výše uvedených doporučení a vlastních zkušeností lze formulovat rozhodovací schéma léčby renální osteopatie, které zahrnuje jak nízkoostratovou, tak vysokoostrotovou formu onemocnění, které je uvedeno v tab. 2 (tabulka je inspirována [40] a upravena dle [23] a vlastních zkušeností).

Doporučený postup se vztahuje k aktuálním hodnotám u pacienta,

při terapii samozřejmě pacienti přecházejí z jedné skupiny do druhé. Doporučené postupy nejsou a nemohou být rigidní, protože ke stejným hodnotám pacient může dospět při různé léčbě. Při rozhodování o další léčbě musíme brát v úvahu i dynamiku změn a předchozí odpověď na léčbu. V budoucnu, s dostupností dalších léčiv, se tato doporučení budou samozřejmě měnit.

Závěr

Hyperfosfatemie a renální osteopatie zvyšují morbiditu a mortalitu pacientů a vzhledem k relativně častému výskytu středně závažného snížení glomerulární filtrace ohrožují až 5 % veškeré populace. Léčba těchto poruch je dlouhodobá a náročná. Při dobré spolupráci nemocného a lékaře jsou však současné terapeutické možnosti značně široké a umožňují prevenci či alespoň výrazné oddálení závažných komplikací.

Literatura

1. Andress DL, Norris KC, Coburn JW et al. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 274–279.
2. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
3. Block GS, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *NEJM* 2004; 350: 1565–1567.
4. Braun J, Oldendorf M, Moshage W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394–401.
5. Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Praha: Grada 2003.
6. Coburn JW. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1990; 38(Suppl): S54.
7. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in

- dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 85 (Suppl): S73–S78.
8. Date T, Shigematsu T, Kawashita Y et al. Colestimide can be used as a phosphate binder to treat uraemia in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): iii90–93.
9. Delmez JA, Tindira CA, Windus DW et al. Calcium acetate as a phosphorus binder in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 96–102.
10. Don BR, Chin AI. A strategy for the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis) employing a combination of therapies. *Clin Nephrol* 2003; 6: 463–470.
11. Dzúrik R, Spustová V. Nefrogénna metabolická acidóza. *Vnitř Lék* 2003; 49(5): 370–373.
12. Fine A, Zacharias J. Calciophylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210.
13. Finch JL, Brown AJ, Kubodera N et al. Differential effects of 1.25-(OH)₂D₃ and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney Int* 1993; 43: 561.
14. Finn WF, Joy MS, Webster I et al. A long term (2-year) assessment of the safety and efficacy of lanthanum carbonate, a non-calcium, non-aluminium phosphate binder, for the treatment of hyperphosphataemia. Poster at the 40th ERA-EDTA World Congress of Nephrology, Berlin, Germany, 8–12 June, 2003.
15. Chauveau P et al. Phosphate removal rate: a comparative study of five high-flux dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 2(Suppl): 114–115.
16. Chertow GM, Dillon M, Burke SK et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51: 18–26.
17. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989; 36: 1112–1118.
18. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke T et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 723–731.
19. Locatelli F, Del Vecchio I, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 2–7.
20. Loghman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Saf* 2003; 26: 1093–1115.
21. Martin KJ, Gonzalez E, Gellens M et al. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1427–1432.
22. Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA et al. Citrate: A major factor in the toxicity of orally administered aluminum compounds. *Kidney Int* 1989; 36: 949–953.
23. 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.
24. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4): 695–701.
25. Salusky IB, Foley J, Nelson P et al. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 527–531.
26. Sellarez LV, Ramirez TA. Management of hyperphosphataemia in dialysis patients: role of phosphate binders in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21: 153–165.
27. Schiller LR, Santa Ana CA, Sheikh MS et al. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 1989; 320: 1110–1113.
28. Schück O, Tesař V, Teplan V et al. Konzervativní léčení chronického selhání ledvin. In: Schück O. *Klinická nefrologie*. Praha: Medprint 1995:179–198.
29. Slatopolsky E, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel study group. *Kidney Int* 1999; 55: 299–307.
30. Slatopolsky E, Finch J, Denda M et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534–2540.
31. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157–161.
32. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J et al. Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1992; 38(Suppl): S43–49.
33. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1.25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136–2143.
34. Slatopolsky E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum on renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1987; 31: 842–854.
35. Sotorník I et al. Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin. Praha: Scientia Medica 1994.
36. Sotorník I, Bubeníček P, Adamec M et al. Poruchy funkce příštítných tělísek u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení a po transplantaci ledviny. *Čas Lék Čes* 2003; 4: 229–234.
37. Sotorník I, Bubeníček P. Kostní choroba u nemocných s chronickým selháním ledvin II. část: Diagnostika a léčení kostní choroby. *Osteol Bul* 2000; 4: 114–122.
38. Sotorník I, Petrásek R, Schück O et al. Nárazové dávky kalcitriolu při léčení sekundární hyperparatyreózy u hemodialyzovaných nemocných. *Vnitř Lék* 1997; 43(9): 584–591.
39. Stracke S, Jehle PM, Sturm D et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 304–311.
40. Sulková S et al. Renální osteopatie. In: Sulková S. *Hemodialýza*. Praha: Maxdorf 2000.
41. Sulková S, Fořtová M, Válek M et al. Renální kostní choroba. *Vnitř Lék* 2003; 49(5): 403–408.
42. Sulková S. Epidemiologie funkčního postižení ledvin. *Vnitř Lék* 2003; 49(5): 358–361.
43. Tan AU, Levine BS, Mazess RB et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1-alpha-hydroxy-vitamin D₂ in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 317–323.

MUDr. Jana Smržová, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail:jsmrzova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 10. 3. 2004
Přijato po recenzi: 19. 5. 2004