



---

## **ΟΔΗΓΙΕΣ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Εισαγωγή/Κύρια σημεία (σελ.2)

Στόχος θεραπευτικής στρατηγικής του μεταβολισμού των αλάτων και της οστικής νεφρικής νόσου (σελ.4)

Παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ και αντιμετώπιση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου (σελ.6)

Έλεγχος διαταραχών οστικής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ (σελ.6)

Σύνοψη θεραπείας οστικής νεφρικής νόσου (σελ.7)

Θεραπεία διαταραχών ΡΤΗ στην οστική νεφρική νόσο (σελ.9)

Βιβλιογραφία (σελ.12)

Πίνακες (σελ.13)

## ΟΔΗΓΙΕΣ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

### Εισαγωγή/Κύρια σημεία

Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε όλο τον κόσμο. Φαίνεται ότι πάνω από το 10% του γενικού πληθυσμού πάσχει από αυτήν ενώ ένα μεγάλο μέρος αυτού του ποσοστού δεν το γνωρίζει. Η αύξηση εμφάνισης αυτής της νόσου οφείλεται στην αυξημένη επιβίωση και γήρανση του γενικού πληθυσμού, στην μεγάλη αύξηση της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου, της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη σε όλο τον αναπτυσσόμενο κόσμο. Δεν αποκλείεται και ένα μεγάλο μέρος αυτής της αύξησης να μην είναι πραγματικό αλλά να οφείλεται στην αυξημένη εγρήγορση και διάγνωση της συγκεκριμένης πάθησης από τους λειτουργούς της υγείας.

Είναι γνωστό ότι ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση έχουν μεγάλη καρδιαγγειακή θνητότητα. Επίσης γνωρίζουμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων με χρόνια νεφρική νόσο πεθαίνει πολύ πιο σύντομα και πριν την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση, πάλι από καρδιαγγειακά αίτια. Αυτή η υψηλή καρδιαγγειακή θνητότητα είναι περισσότερο έκδηλη σε νέες ηλικίες σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ακόμη και αν τα στατιστικά αποτελέσματα διορθωθούν για παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Τα παραπάνω οδήγησαν την Εθνική Νεφρολογική Εταιρεία των ΗΠΑ όπως και άλλες σε όλο τον κόσμο, να διατυπώσουν ότι όλοι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο θα πρέπει να θεωρούνται ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νοσηρότητας ανεξάρτητα από την παρουσία παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.

Τα αίτια αυτής της υψηλής θνητότητας/νοσηρότητας είναι δύσκολο να εξηγηθούν. Γνωρίζουμε ότι αρκετοί από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου στον γενικό πληθυσμό ισχύουν και για τους ασθενείς με νεφρική νόσο, όπως η ηλικία, ο διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό. Υπάρχουν όμως και οι μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου που είναι ειδικοί για τον συγκεκριμένο πληθυσμό αυτών των ασθενών, και σχετίζονται με την «ουραιμία» όπως η νεφρική αναιμία, το οξειδωτικό στρες, οι διαταραχές ασβεστίου και φωσφόρου κ.ά. Έτσι, υπάρχουν επιστημονικές ενδείξεις συσχέτισης πρώιμης ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, χωρίς όμως αυτή η συσχέτιση να ανακλά απαραίτητα και σχέση αιτίας-αιτιατού, κάτι που μένει να αποδειχθεί με προοπτικές μελέτες.

Καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται προοδευτικά υπάρχει μια πληθώρα διαταραχών που επηρεάζει όλο τον οργανισμό και ένα μεγάλο πλήθος συμπτωμάτων και εργαστηριακών αλλοιώσεων αναπτύσσεται προοδευτικά.

Όσον αφορά την μεταβολική ομοιοστασία του οργανισμού και της ισορροπίας αλάτων ασβεστίου–φωσφόρου και οστικού μεταβολισμού, ο ρόλος του νεφρού είναι καθοριστικός. Έτσι, με την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής βλάβης υπάρχει μια σημαντική διακοπή αυτής της ισορροπίας με σοβαρές διαταραχές ισορροπίας ασβεστίου, φωσφόρου και έκκρισης ορμονών όπου οι νεφροί παίζουν σπουδαίο ρόλο, δηλαδή, παραθορμόνη, ερυθροποιητίνη, βιταμίνη D (ενεργός μεταβολίτης αλλά και η 25-OH-βιταμίνη D), ο παράγοντας FGF-23 και η αυξητική ορμόνη.

Ήδη, από νωρίς στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και ενώ η κρεατινίνη του ορού δεν παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές, δηλαδή από στάδιο 3 και πέραν (σπειραματική διήθηση < 60 ml/min), η ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνει κατάλληλα το φορτίο των φωσφορικών αλάτων μειώνεται προοδευτικά με συνέπεια την αλλαγή και διαταραχή των ορμονών που ρυθμίζουν την μεταβολική ομοιοστασία του οργανισμού και τον οστικό μεταβολισμό.

**Τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου** συνδυάζονται σε πολλές μελέτες παρατήρησης με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ είτε είναι σε κάθαρση είτε όχι ενώ και κάποιες μελέτες στον γενικό πληθυσμό έχουν αναδείξει την συσχέτιση των υψηλών επιπέδων φωσφόρου, ακόμη και όταν αυτά είναι στα φυσιολογικά όρια, με αυξημένη θνητότητα. Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με δεσμευτικά φωσφόρου, ανεξάρτητα του τύπου των δεσμευτικών φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επιβίωσης στους ασθενείς με ΧΝΝ σε κάθαρση. Επίσης μια μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν ξεκινήσει αγωγή με δεσμευτικά φωσφόρου πριν την ένταξη τους στην αιμοκάθαρση, είχαν μικρότερη θνητότητα από αυτούς που δεν είχαν υποβληθεί σε τέτοια θεραπεία. Έτσι, σταθερός έλεγχος φωσφόρου και άλλων βιοχημικών δεικτών της οστικής νεφρικής νόσου, μέσα στους στόχους που έχουν θέσει επίσημα όργανα επιστημονικών εταιρειών, συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση στους ασθενείς με ΧΝΝ σε κάθαρση.

Αυτή η διαταραχή του μεταβολισμού των αλάτων στη Νεφρική Οστική Νόσο (CKD-MBD) είναι μια συστηματική και πρόιμη διαταραχή. Έτσι για την πρόληψη αυτών των αλλοιώσεων θα πρέπει σχεδιαστεί συγκεκριμένη στρατηγική αντιμετώπισης και δράσης.

## **Στόχος θεραπευτικής στρατηγικής του μεταβολισμού των αλάτων και της νεφρικής οστικής νόσου (CKD-MBD)**

Για την αποφυγή σημαντικών μεταβολικών διαταραχών και ιστολογικών αλλοιώσεων σε πληθώρα ιστών όπως και για μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΧΝΝ η θεραπευτική στρατηγική μας θα έχει σαν στόχο.

**Α) Τα επίπεδα των βιοχημικών παραμέτρων όπως ασβεστίου και φωσφόρου**, θα πρέπει να διατηρηθούν στα φυσιολογικά επίπεδα σε όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου εφόσον αυτό είναι δυνατόν. Στους ασθενείς που βρίσκονται σε κάποια μορφή κάθαρσης, λόγω της δυσκολίας διατήρησης επιπέδων φωσφόρου στα φυσιολογικά όρια, η προσπάθεια θα είναι να διατηρήσουμε αυτά στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Τα επίπεδα ασβεστίου θα πρέπει και αυτά να βρίσκονται στα φυσιολογικά όρια και όσον αφορά τους ασθενείς υπό υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας για την αποφυγή υπερφόρτωσης με ασβέστιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα ασβεστίου με συγκέντρωση μεταξύ 1.25 and 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l), εκτός συγκεκριμένων ενδείξεων. Όσον αφορά τις διαιτητικές παρεμβάσεις, στόχος θα είναι, αφενός η διατήρηση σε μειωμένα επίπεδα του φορτίου των φωσφορικών και αλάτων ασβεστίου, χωρίς όμως να προκαλέσουμε διαταραχές θρέψης στους ασθενείς με ΧΝΝ, όπου η καλή και σωστή διατροφή αποτελεί και αυτή μέρος της θεραπευτικής μας αντιμετώπισης. Επειδή, ειδικά σε ασθενείς τελικού σταδίου, δεν είναι δυνατόν να διατηρηθεί ικανοποιητικό ισοζύγιο ασβεστίου φωσφόρου, θα πρέπει να γίνεται χρήση φωσφοροδεσμευτικών φαρμάκων.

**Η επιλογή του είδους του φωσφοροδεσμευτικού θα πρέπει να είναι συνάρτηση και των άλλων βιοχημικών παραμέτρων της οστικής νόσου των ασθενών με ΧΝΝ, της συνοδού φαρμακευτικής θεραπείας και των παρενεργειών των φαρμάκων.**

Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 όταν υπάρχει υπερασβεστιαμία, αγγειακές ασβεστώσεις, αδυναμική οστική νόσος, χαμηλά επίπεδα PTH, μόνα τους ή συνδυασμός αυτών, θα πρέπει να αποφεύγονται τα δεσμευτικά φωσφόρου με βάση το ασβέστιο. Τα δεσμευτικά με βάση το Αλουμίνιο θα πρέπει και αυτά να αποφεύγονται, ή εάν είναι απαραίτητα σε βαριές και ανθεκτικές υπερφωσφαταιμίες, να δίνονται μόνο για λίγο χρονικό διάστημα. Σε ασθενείς σε κάθαρση θα πρέπει να ελέγχεται το διάλυμα για την παρουσία αλουμινίου. Σε ανθεκτικές και επίμονες υπερφωσφαταιμίες σε τέτοιους ασθενείς, κρίνεται απαραίτητη η αύξηση της κάθαρσης φωσφόρου.

**Όσον αφορά τα επίπεδα της παραθορμόνης του ορού** η άριστη συγκέντρωσή της σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 δεν είναι γνωστή. Από τις εργασίες που υπάρχουν, φαίνεται ότι όταν υπάρχουν αυξημένα επίπεδα PTH θα πρέπει να ελέγχονται στους ασθενείς η υπερφωσφαταιμία, η υπασβεστιαμία και η έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D και να διορθώνονται με οποιοδήποτε

από τους γνωστούς τρόπους. Δηλαδή, μείωση διαιτητικής πρόσληψης φωσφορικών, χορήγηση δεσμευτικών του φωσφόρου, συμπληρώματα ασβεστίου και/ή κλασική βιταμίνη D. Εάν παρόλα αυτά η PTH παραμένει υψηλή ή αυξάνεται προοδευτικά, θα πρέπει να συσταθεί χορήγηση καλσιτριόλης, α-καλσιδόλης, παρικαλσιτόλης, ή άλλου ανάλογου βιταμίνης D. Σε ασθενείς σε κάθαρση θα πρέπει να παρακολουθείται η τάση προς αύξηση ή μείωση των επιπέδων PTH στο χρόνο για την αποφυγή ακραίων διαταραχών.

Οι τιμές-στόχοι κατά KDOQI & KDIGO φαίνονται στο πίνακα 1.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ σε κάθαρση και αυξημένα επίπεδα PTH ή προοδευτικά αυξανόμενα, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια μείωσης τους. Αυτό μπορεί να γίνει με την χρήση καλσιτριόλης, α-καλσιδόλης, παρικαλσιτόλης ή άλλο ανάλογο βιταμίνης D ή ασβεστομιμητικών ή συνδυασμός αυτών. Είναι δόκιμο η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής να γίνεται βάσει και των άλλων βιοχημικών διαταραχών που συνοδεύουν αυτούς τους ασθενείς και συγκεκριμένα με τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου. Δηλαδή, προσπάθεια ρύθμισης όλων των παραγόντων που ενέχονται για την οστική μεταβολική νόσο. Η προσπάθεια ρύθμισης θα πρέπει να στοχεύει στην ισορροπία των παραπάνω μεταβλητών και θα πρέπει να διακόπτονται ή να μειώνονται παράγοντες που προκαλούν ακραίες μεταβολές π.χ. μείωση ή διακοπή ασβεστομιμητικών επί υπασβεστιαϊμίας. Επί ανθεκτικού στη φαρμακευτική θεραπεία υπερπαραθυρεοειδισμού θα πρέπει να γίνεται σύσταση για παραθυρεοειδεκτομή.

**Όσον αφορά στην οστεοπόρωση,** για τα στάδια της ΧΝΝ 1-2 ακολουθούνται οι οδηγίες που εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό. Το ίδιο θα γίνει και σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 με φυσιολογική PTH και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Θα πρέπει πάντως να δίνεται προτεραιότητα στις ρυθμίσεις των βασικών βιοχημικών παραμέτρων της οστικής μεταβολικής νόσου και παρακολούθηση της προόδου της νεφρικής βλάβης και να συζητείται η πιθανότητα οστικής βιοψίας πριν την εφαρμογή κάποιας θεραπείας.

Σε ασθενείς σταδίου 4-5 και σε κάθαρση με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων θα γίνεται πάλι αξιολόγηση των βιοχημικών και ορμονικών παραμέτρων, διόρθωσή τους και οστική βιοψία εάν πρέπει να δοθεί αντιαπορροφητική θεραπεία.

**Για τα παιδιά με ΧΝΝ σταδίου 2-5** και στην κάθαρση, εάν χρειάζεται υποστήριξη της ανάπτυξης να δίδεται η αυξητική ορμόνη αφού διορθωθούν οι βιοχημικές και διατροφικές διαταραχές τους π.χ. κακή θρέψη.

**Οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού,** σε όλα τα στάδια νεφρικής νόσου θα πρέπει να αξιολογούνται για έλλειψη βιταμίνης D και αυτή να διορθώνεται όπως στον γενικό πληθυσμό. Όταν υπάρχει μειωμένη νεφρική λειτουργία (στάδιο 3) θα πρέπει να μετράται η οστική πυκνότητα των οστών ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν κορτικοειδή και έχουν αυξημένο κίνδυνο

κατάγματος. Τους πρώτους 12 μήνες μετά την μεταμόσχευση και με νεφρική λειτουργία > 30 ml/min και χαμηλή οστική πυκνότητα θα πρέπει να αξιολογείται για θεραπεία με καλτσιτριόλη, α-καλσιδιόλη, παρικαλτσιτόλη ή κλασική βιταμίνη D ή και διφωσφονικά. Οποσδήποτε οι αποφάσεις για θεραπεία στους συγκεκριμένους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνονται αφού ληφθούν υπόψη όλοι οι παράμετροι των διαταραχών της οστικής νεφρικής νόσου και να διορθώνονται. Επί αμφιβολίας είναι καλύτερα να γίνεται οστική βιοψία ιδιαίτερα πριν την χρήση διφωσφονικών λόγω της αδυναμικής οστικής νόσου που είναι δυνατόν αυτά να προκαλέσουν. Σε κάθε περίπτωση, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν είναι δυνατόν να προβλέψει τον τύπο της οστικής τους νόσου.

### **Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αντιμετώπιση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου**

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των παραδοσιακών κινδύνων, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν σημαντικές μελέτες παρέμβασης σε ασθενείς με ΧΝΝ στα στάδια της ΧΝΝ 1-3 μέχρι τώρα ακολουθούμε τις οδηγίες που αφορούν τον γενικό πληθυσμό, π.χ. μείωση βάρους, διατροφικές παρεμβάσεις, διακοπή καπνίσματος κ.λ.π. Μέχρι τώρα σημαντικές παρεμβάσεις στην δυσλιπιδαιμία των ασθενών με ΧΝΝ δεν είχαν δείξει κάποια θετική επίδραση. Μόνο μια πρόσφατη μελέτη παρέμβασης σε αμιγή πληθυσμό με ΧΝΝ, η μελέτη SHARP, όπου έγινε υπολιπιδαιμική φαρμακευτική παρέμβαση (χορήγηση στατίνης και εξετρόλης), ανέδειξε κάποια αισιόδοξα μηνύματα, όπου η μείωση των λιπιδίων είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους συγκεκριμένους ασθενείς. Μένει ακόμη να αξιολογηθούν και να ανακοινωθούν τα πλήρη ευρήματα.

### **Έλεγχος διαταραχών οστικής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ.**

Στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ (στάδια 1 και 2) η αξιολόγηση βιοχημικών διαταραχών παρακολουθείται σε αραιά χρονικά διαστήματα. Στα στάδια 3-5, η συχνότητα ελέγχου θα βασίζεται στην παρουσία και στο μέγεθος των διαταραχών και στον ρυθμό εξέλιξης ΧΝΝ. Στα παιδιά οι συστάσεις λένε να ελέγχονται νωρίτερα από το στάδιο 2.

Στους ασθενείς σταδίων 3-5D, οι συστάσεις είναι να ελέγχεται η 25(OH)D (calcidiol) και να διορθώνεται η έλλειψη ή η ανεπάρκεια της με στόχο την καταστολή του υπερπαραθυρεοειδισμού και λοιπών διαταραχών οστικού μεταβολισμού σύμφωνα με τις οδηγίες στον γενικό πληθυσμό.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις θα βασίζονται στην τάση προς συγκεκριμένη τιμή. Αυτό πρέπει να γίνεται για όλες τις βιοχημικές παραμέτρους μεταβολικής οστικής νόσου για την αποφυγή υπέρμετρων και απρόσφορων χειρισμών που μπορεί να καταστείλουν έντονα τους παραθυρεοειδείς αδένες. Η ιατρική πρακτική θα πρέπει να οδηγείται από αξιολόγηση ανεξάρτητων τιμών Ca και P και όχι στο γινόμενο CaXP όπως μέχρι τώρα προτιμούσαμε.

Η επίπτωση ασβεστώσεων αυξάνει καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται. Η επίπτωση αυτή είναι μεγάλη και στα στεφανιαία αγγεία όπου η σοβαρότητα των ασβεστώσεων σε ασθενείς με ΧΝΝ έχει μεγάλη συσχέτιση με την θνητότητα.

Η διάγνωση αγγειακών ασβεστώσεων είναι δυνατόν να γίνει με αρκετές ακριβείς μεθόδους, αλλά είναι δόκιμο να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές μέθοδοι αντί CT/EBCT για την διαπίστωση τους όπως πλάγια ακτινογραφία κοιλίας και υπερηχογράφημα καρδιάς. Οι ασθενείς με αγγειακές ασβεστώσεις θα πρέπει να θεωρούνται υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην θεραπευτική αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ασθενών.

#### **Ορίζοντας το φυσιολογικό...**

**Φώσφορος** 2.5 mg/dl – 4.5 mg/dl

**Ασβέστιο** 8.5 mg/dl – 10mg/dl or 10.5 mg/dl

**iPTH** (εξαρτάται και από τρόπο ανίχνευσης) 10 pg/ml - 65 pg/ml

### **Σύνοψη θεραπείας οστικής νεφρικής νόσου**

#### **Φωσφόρος-ασβέστιο**

**Για την υπερφωσφαταιμία** θα πρέπει α) να γίνονται διαιτητικές παρεμβάσεις όπου είναι δυνατόν με στόχο την μείωση των προσλαμβανόμενων φωσφορικών αλάτων χωρίς όμως να μειώσει κανείς την απαραίτητη πρόσληψη πρωτεϊνών που θα μπορούσε να οδηγήσει σε κακή θρέψη. Επόμενη επιλογή είναι να χρησιμοποιούνται δεσμευτικά φωσφόρου της τροφής. Για την επιλογή του κατάλληλου δεσμευτικού είναι δόκιμο να λαμβάνει υπόψη του κανείς το στάδιο της ΧΝΝ, την παρουσία άλλων βιοχημικών διαταραχών της CKD-MBD, τις σύγχρονες θεραπείες και το προφίλ παρενεργειών των φαρμάκων.

**Συγκεκριμένα**, σε ασθενείς σταδίων 3-5 και υπερφωσφαταιμία οι συστάσεις λένε να περιορίζονται τα δεσμευτικά ασβεστίου όταν υπάρχουν αγγειακές ασβεστώσεις, αδυναμική οστική νόσος και χαμηλά επίπεδα PTH. Επιπλέον χρειάζεται περιορισμός χορήγησης δεσμευτικών ασβεστίου ή/και αναλόγων βιταμίνης D στην παρουσία επίμονης και υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας. Στους ασθενείς με στάδιο 5D, η μείωση των επιπέδων φωσφόρου θα πρέπει να γίνεται προς τα φυσιολογικά όρια ενώ η συγκέντρωση του διαλύματος σε ασβέστιο θα πρέπει να είναι μεταξύ 1.25 and 1.5 mmol/l (2.5 and 3.0 meq/L).

## Φάρμακα

### **Δεσμευτικά φωσφόρου**

**Αλουμινούχα**, δραστικά, φτηνά αλλά τοξικά και θα πρέπει να εγκαταλειφτούν.

Τα **ασβεστούχα** (Οξικό ασβέστιο, Ανθρακικό ασβέστιο) είναι και αυτά δραστικά, φτηνά αλλά είναι δυνατόν να προκαλέσουν υπερασβεστιαμίες, γαστρεντερικές διαταραχές, και ασβεστώσεις.

**Η υδροχλωρική σεβελαμέρη**, είναι δραστική, δεν περιέχει μέταλλα, δεν απορροφάται, έχει την δυνατότητα μείωσης της LDL, σε μερικές μελέτες έχει δείξει μείωση των αγγειακών ασβεστώσεων. Μειονεκτήματα, το ακριβό κόστος, η μείωση επιπέδων διττανθρακικών, και οι γαστρεντερικές διαταραχές.

**Η διττανθρακική σεβελαμέρη** είναι δραστική, δεν περιέχει μέταλλα, δεν απορροφάται, μειώνει την LDL, επιφέρει διόρθωση διττανθρακικών, ενώ μειώνει και του παράγοντα FGF 23 που είναι υπεύθυνος ασβεστώσεων και αυξημένης θνητότητας. Και εδώ υπάρχουν τα μειονεκτήματα του κόστους, των γαστρεντερικών διαταραχών.

**Το ανθρακικό λανθάνιο**, (Lanthanum carbonate) είναι και αυτό δραστικό, μη ασβεστούχο με τα μειονεκτήματα του κόστους, την πιθανότητα εναπόθεσης σε διάφορους ιστούς, (είναι μέταλλο), και των γαστρεντερικών διαταραχών.

### **Βιταμίνη D-Ανάλογα βιταμίνης D ή αγωνιστές των υποδοχέων της βιταμίνης D.**

Η βιταμίνη D είναι μια θεμελιώδης στεροειδής ορμόνη απαραίτητη για την ομοίωση του Ca και του P καθώς και για το σχηματισμό και διατήρηση των οστών. Η έλλειψή της συνδέεται άμεσα με το Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό και τη ΧΝΝ,

Η ποσότητα παραγωγής καλτσιτριόλης εξαρτάται από την διαθεσιμότητα της 25(OH)D (αποθήκες βιταμίνης D). Χωρίς βιταμίνη D η δυνατότητα των κυττάρων να απαντήσουν σε παθολογικά ή φυσιολογικά ερεθίσματα μειώνεται τραγικά. Στο παρελθόν πιστευόταν ότι ο κυρίαρχος ρόλος της καλτσιτριόλης ήταν η ρύθμιση της ομοιοστασίας ασβεστίου-φωσφόρου, ενώ τώρα, επειδή μια πληθώρα ιστών εκφράζουν 1-α-υδροξυλαση και υπάρχει τοπική παραγωγή καλτσιτριόλης, φαίνεται ότι αυτή η ορμόνη ενέχεται σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών όπως έλεγχος κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού, αποκατάσταση DNA, απόπτωση, μεμβρανική μεταφορά, οξειδωτικού stress. Έτσι, η 1,25-(OH)2D ελέγχει άμεσα ή έμμεσα ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων, 0,8-5% του συνολικού γονιδιώματος και φαίνεται να έχει τεράστια κλινική σημασία. Στους ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχει μεγάλη διαταραχή της δράσης της λόγω της ανεπάρκειας των νεφρών να παράγουν την καλτσιτριόλη αλλά και των μειωμένων υποδοχέων της βιταμίνης D στους περιφερικούς ιστούς του σώματος. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να διορθωθεί η έλλειψη της, μια και μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι η πρόσληψή της συσχετίζεται με αυξημένη επιβίωση. Αρκετές άλλες πάλι έδειξαν το σημαντικό της ρόλο σε μεγάλο αριθμό



παθήσεων (συσχετίσεις με Ca μαστού, προστάτου, μείωση ανολογικής απάντησης και αύξηση λοιμώξεων κ.α.).

## **Βιταμίνη D**

**Εργοκαλτσιφερόλη (D2), χολεκαλτσιφερόλη (D3).** Κλασική μορφή βιταμίνης D. Από του στόματος σκευάσματα, χορηγούνται για την ανεπάρκεια βιταμίνης D λιγότερο δραστική για την καταστολή υπερπαραθυρεοειδισμού στην νεφρική ανεπάρκεια.

**Καλτσιτριόλη..** Ο ενεργός μεταβολίτης, δραστικός, μειωμένο κόστος, δεν χρησιμοποιείται ευρέως, δεν κυκλοφορεί η ενδοφλέβια μορφή.

1-alpha(OH)-vitamin D2 (**αλφακαλτσιδόλη**). Ενεργός μεταβολίτης, χρειάζεται μεταβολισμό στο ήπαρ για την μετατροπή της σε καλτσιτριόλη. Από του στόματος και ενδοφλεβίως, μειωμένο κόστος, υπερασβεστιαμία-υπερφωσφαταιμία; πλειοτροπικές δράσεις;

19-nor-1-alpha,25(OH)2-vitamin D2 (**παρικαλτσιτόλη**), αγωνιστές των υποδοχέων της βιταμίνης D από του στόματος και ενδοφλεβίως, ισχυρή δράση, υπερασβαστιαμία-υπερφωσφαταιμία;, πλειοτροπικές δράσεις.

22-oxocalcitriol (OCT). Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα (ΗΠΑ, Ιαπωνία).

Hexafluoricalcitriol. Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

1-alpha,25(OH)2-dihydrotachystero 12 Δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα

### **Θεραπεία διαταραχών PTH στη οστική νεφρική νόσο**

- Σε ασθενείς σταδίων 3-5 χωρίς κάθαρση τα άριστα επίπεδα PTH κατά KDOQI&KDIGO φαίνονται στον πίνακα.

Σε ασθενείς με intact PTH (iPTH) πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια, να αξιολογηθούν:

- Υπερφωσφαταιμία
- Υπασβεστιαμία
- Επάρκεια βιταμίνης D
- Διόρθωση όλων των διαταραχών με:
  - Διαιτητική μείωση φωσφορικών, χορήγηση δεσμευτικών, συμπληρώματα ασβεστίου ή/και βιταμίνη D
- Χορήγηση καλτσιτριόλης ή παρικαλτσιτόλης ή άλλων αναλόγων βιταμίνης D εάν:
  - Η PTH αυξάνεται προοδευτικά και παραμένει σταθερά πάνω από τα φυσιολογικά όρια παρά την διόρθωση και των άλλων παραμέτρων
- Στους ασθενείς με στάδιο 5D:

- Διατήρηση επιπέδων iPTH σε εύρος που ορίζουν οι οδηγίες KDOQI&KDIGO τα οποία φαίνονται στον πίνακα 1.
- Για την μείωση της PTH, όταν αυτή αυξάνεται μπορούμε να χορηγήσουμε :
  - Καλτσιτριόλη ή α-καλσιδόλη
  - Παρικαλτσιτόλη
  - ασβεστιομιμητικά
  - Συνδυασμό των παραπάνω
- Σε ανθεκτικό στη φαρμακευτική αγωγή ΥΠΘ (υπερπαραθυρεοειδισμό)
  - παραθυρεοειδεκτομή
- Σε ασθενείς με υπασβεστιαμία, μείωση ή διακοπή των ασβεστιομιμητικών
- Εάν iPTH επίπεδα μειώνονται 2 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού, μείωση ή διακοπή:
  - Καλτσιτριόλης ή α-καλσιδόλης
  - Αναλόγων βιταμίνης D-Διεγέρτες υποδοχέων βιταμίνης D
  - Ασβεστιομιμητικών

### **Μη ξεχνάμε!**

Όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να θεωρούνται ότι έχουν τους μεγαλύτερους κινδύνους ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα από την παρουσία των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση).

Απομένουν ακόμη προκλήσεις στην πρόληψη των διαταραχών οστικής μεταβολικής νόσου των ασθενών με ΧΝΝ και αυτές είναι:

- Μείωση κατακράτησης φωσφορικών σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ
- Καθυστέρηση ανάπτυξης ΥΠΘ
- Έλεγχος αγγειακών ασβεστώσεων
- Έλεγχος οστικού μεταβολισμού
- Μείωση θνητότητα

### **Συμπερασματικά.**

Οι θεραπευτικοί μας στόχοι θα πρέπει να είναι

**Φώσφορος ορού** Φυσιολογικά όρια

**Ασβέστιο** Φυσιολογικά όρια

**Οι ασβεστώσεις** αποτελούν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Συστηματική ανίχνευση αυτών με απλές ακτινογραφίες. Περιορισμός και μείωση ασβεστούχων σκευασμάτων επί παρουσίας τους.

**Παραθορμόνη.** Αξιολογούμε και τους άλλους βιοχημικούς παράγοντες (ασβέστιο, φώσφορος, αλκαλική φωσφατάση, 25 (OH) βιταμίνη D) και διορθώνουμε. Επί σημαντικών αλλαγών (αξιολογώντας την τάση στον χρόνο αυτών των αλλαγών) χορηγούμε την κατάλληλη αγωγή ή τροποποιούμε την πολιτική μας. Σε ασθενείς σε κάθαρση, επάρκεια κάθαρσης (στόχοι ΚΤ/V)

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. KDIGO Clinical Practice for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. AJKD 2003;42, suppl 3.
2. KDIGO Clinical Practice for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. AJKD 2006;46;suppl 1.
3. Kidney International,2009;76:Suppl113. KDIGO Clinical Guideliness for the diagnosis, evaluation,prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) .
4. <http://www.kidney-international.org>

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

| <b>KDIGO 2009</b>       |   |  |  |   |
|-------------------------|---|--|--|---|
|                         | <b>KDOQI 2003</b>   | <b>Στάδιο 3-5</b>  | <b>Στάδιο 5D</b>                                       | <b>Σχόλια</b>   |
| <b>Ασβέστιο ορού</b>    | <b>8,4-10,2mg/dl</b> , Στάδια 3-4<br><b>8,4-9,5mg/dl</b> , Στάδιο 5/5D  | Παραμονή στα φυσιολογικά όρια (2D)   | Παραμονή στα φυσιολογικά όρια (2D)                     | Σε ασθενείς με υπερασβασταιμία, η Καλσιτριόλη ή άλλη χορηγούμενη βιταμίνη D μειώνεται ή διακόπτεται. Σε υποασβασταιμία, τα καλσιμμητικά μειώνονται ή διακόπτονται |
| <b>Φωσφόρος ορού</b>    | <b>2,7-4,6mg/dl</b> Στάδια 3-4<br><b>3,5-5,5mg/dl</b> , Στάδιο 5/5D   | Παραμονή στα φυσιολογικά όρια (2D)   | Μείωση των επιπέδων φωσφόρου στα φυσιολογικά όρια (2C) | Σε ασθενείς με υπερφωσφαταιμία, η καλσιτριόλη ή άλλη χορηγούμενη βιταμίνη D μειώνεται ή διακόπτεται   |
| <b>Επίπεδα iPTHορού</b> | Τα ιδανικά επίπεδα δεν είναι γνωστά (2C) για εκείνους με > των ανώτερων φυσιολογικών ορίων αξιολογείται πρώτα ο αυξημένος φωσφόρος, το χαμηλό ασβέστιο και η ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Εάν η PTH προοδευτικά αυξάνει > των ανώτερων φυσιολογικών ορίων για προσδιορισμό, απαιτείται θεραπεία με καλσιτριόλη ή ανάλογα βιταμίνης D | Διατήρηση στα επίπεδα του 2-9 φορές από τα φυσιολογικά όρια (2C). Σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων και προς τις δυο κατευθύνσεις εντός των ορίων θα πρέπει να αρχίζει ή να τροποποιείται η αγωγή ώστε να εμποδίζεται η διακύμανση των επιπέδων έξω από τα ανωτέρω όρια |  |   |

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

| <b>KDIGO 2009</b>                 |  |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
|                                   | <b>Στάδιο 3</b>  | <b>Στάδιο 4</b>  | <b>Στάδιο 5</b>  | <b>Στάδιο 5D</b>                                       |
| <b>Ασβέστιο και φωσφόρου ορού</b> | Κάθε 6-12 μήνες  | Κάθε 3-6 μήνες   | Κάθε 1-3 μήνες   | Κάθε 1-3 μήνες   |
| <b>PTH ορού</b>                   | Βασίζονται στα αρχικά επίπεδα και στην εξέλιξη της ΧΝΝ | Κάθε 6-12 μήνες  | Κάθε 3-6 μήνες   | Κάθε 3-6 μήνες   |
|                                   | Κάθε 12 μήνες  | Κάθε 3 μήνες   | Δεν προσδιορίζεται ειδικά                              | Κάθε 3 μήνες   |
| <b>Αλκαλική φωσφατάση</b>         | Δεν προσδιορίζεται                                     | Κάθε 12 μήνες ή συχνότερα σε περίπτωση αύξησης της PTH | Κάθε 12 μήνες ή συχνότερα σε περίπτωση αύξησης της PTH | Κάθε 12 μήνες ή συχνότερα σε περίπτωση αύξησης της PTH |