

Wstępna propozycja dotycząca dodatkowych środków ograniczających ryzyko dla „Sevemed 800 mg, tabletki powlekane”

Informacje dla pracowników służby zdrowia

Niniejszy materiał edukacyjny zawiera istotne informacje dla pracowników służby zdrowia dotyczące:

- 1 potencjalnego ryzyka zapalenia otrzewnej i zapobiegania mu u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej,
- 2 powikłań występujących w miejscu wytworzenia przetoki tętniczo-żylnnej i zapobiegania im u pacjentów poddawanych hemodializie,
- 3 zwiększonego ryzyka niedoboru witamin u pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek przyjmujących węglan sewelameru.

1 Potencjalne ryzyko wystąpienia zapalenia otrzewnej i zapobieganie mu u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej

Niniejszy materiał edukacyjny zawiera przydatne informacje dotyczące czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu zapalenia otrzewnej oraz zapobiegania mu u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. Nie należy traktować go jako substytutu charakterystyki produktu leczniczego - węglanu sewelameru.

Charakterystyka produktu leczniczego dla węglanu sewelameru zawiera następujące informacje na temat zapalenia otrzewnej: *„U pacjentów poddawanych dializie występuje pewne ryzyko infekcji charakterystyczne dla tej metody leczniczej. Zapalenie otrzewnej jest powikłaniem występującym u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z zastosowaniem chlorowodoru sewelameru więcej przypadków zapalenia otrzewnej miało miejsce w grupie przyjmującej sewelamer niż w grupie kontrolnej. Należy dokładnie monitorować pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, aby zapewnić właściwe stosowanie odpowiedniej techniki aseptycznej oraz wczesne wykrywanie i leczenie wszelkich oznak i symptomów związanych z zapaleniem otrzewnej.”*

Informacje przedstawione poniżej zostały opracowane na podstawie wytycznych i zaleceń Międzynarodowego Towarzystwa Dializy Otrzewnowej (International Society for Peritoneal Dialysis - ISPD) ⁽¹⁻³⁾. Więcej informacji można znaleźć we wspomnianych wytycznych i zaleceniach lub wytycznych obowiązujących lokalnie.

Zapalenie otrzewnej u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej

Jednym z najczęstszych powikłań towarzyszących dializie otrzewnowej jest zapalenie otrzewnej. Jest to główna przyczyna, dla której pacjenci rezygnują z dalszego stosowania dializy otrzewnowej. Choroba ta polega na zapaleniu jamy otrzewnowej. Należy jak najszybciej rozpocząć leczenie antybiotykami, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji, takich jak nawrót choroby, usunięcie cewnika, poddanie stałej dializie czy śmierci.

Objawy zapalenia otrzewnej u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej

U pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej i chorych na zapalenie otrzewnej zazwyczaj występuje mętny płyn i bóle brzucha. Jednakże zapalenie otrzewnej należy zawsze brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów na dializie otrzewnowej skarżących się na bóle brzucha, nawet jeżeli drenowany płyn jest przezroczysty. Pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, u których występują bóle brzucha i przezroczysty płyn, należy także zbadać pod kątem innych schorzeń mogących dawać ww. objawy, takich jak zaparcie, kolka nerkowa i żółciowa, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki i poważne przypadki perforacji jelit. Choć pacjenci z zapaleniem otrzewnej zazwyczaj skarżą się na ostre bóle, to w niektórych przypadkach występują epizody z bólem mniejszym lub w ogóle go pozbawione.

Przyczyny zapalenia otrzewnej u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej

Zapalenie otrzewnej u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej może być mieć następujące przyczyny:

- Zakażenie przez dotyk
 - a. zakażenie w czasie podłączenia,
 - b. zakażenie z drenów,
 - c. nieszczelność w drenach lub w cewniku,
 - d. brak wieczka na końcu drenu lub niedokładne zamknięcie wycieku za pomocą zacisku,
 - e. wady urządzeń.
- Przyczyny związane z cewnikiem
 - a. biofilm w wewnętrznej części cewnika (zapalenie otrzewnej z nawrotami),
 - b. infekcje na wyjściu i w tunelu.
- Fora jelitowa
 - a. zapalenie uchyłków,
 - b. zapalenie pęcherzyka żółciowego,
 - c. choroba niedokrwienna jelita,
 - d. zapalenie okrężnicy,
 - e. perforacja żołądka lub jelita,
 - f. kolonoskopia, zwłaszcza z wycięciem polipa,
 - g. zaparcie z migracją przezścienną patogenów do otrzewnej.
- Bakteriemia (często *Streptococcus* lub *Staphylococcus*)
 - a. przejściowa, po zabiegach dentystycznych,
 - b. zakażenie sprzętu wewnątrznaczyniowego.
- Źródła ginekologiczne
 - a. wyciek otrzewnowo-pochwowy,
 - b. poród,
 - c. wziernikowanie macicy.

Czynniki ryzyka sprzyjające zapaleniu otrzewnej u pacjentów poddawanych dializie otrzewnej

Potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka to hypoalbuminemia, niedobór witaminy D, depresja, metoda łączenia drenów i worków, błędy w technice, hipokaliemia, przedłużająca się kuracja antybiotykowa, zabiegi medyczne, zaparcie, kolonizacja i infekcja wyjścia oraz kontakt ze zwierzętami domowymi.

Zapobieganie zapaleniu otrzewnej u pacjentów poddawanych dializie otrzewnej

- Środki zapobiegawcze przy zakładaniu cewnika
 - a. podawanie antybiotyków w celach profilaktycznych w momencie wprowadzenia cewnika.
- Szkolenie
 - a. Pielęgniarki/personel odpowiedzialny za stosowanie dializy otrzewnej powinien zostać przeszkolony zgodnie z wytycznymi/zaleceniami ISPD.
 - b. Każdy program szkoleniowy z zakresu dializy otrzewnej powinien być oparty na ww. wytycznych i zaleceniach w celu przygotowania osoby prowadzącej szkolenie i zastosowania odpowiedniego programu.
- Metody łączenia drenów i worków
 - a. Należy stosować metody typu „płukanie przed napełnieniem”.
- dbałość o miejsce wyprowadzenia cewnika,
 - a. antybiotyki stosowane miejscowo w miejscu wyprowadzenia cewnika, donosowo lub w obu tych miejscach na raz.
- Zapobieganie infekcjom pochodzenia jelitowego
 - a. unikanie zaparć i biegunki,
 - b. unikanie (i leczenie) hipokaliemii,
 - c. stosowanie dożylną profilaktyki antybiotykowej u pacjentów poddawanych inwazyjnym zabiegom żołądkowo-jelitowym,
- zapobieganie infekcjom bakteryjnym ,
 - a. profilaktyczne stosowanie amoksycyliny przed zabiegami dentystycznymi,
- Profilaktyka dla źródeł ginekologicznych
 - a. Brak zaleceń.
- Zapobieganie infekcjom grzybiczym
 - a. Rozważyć profilaktykę chorób grzybiczych podczas kuracji antybiotykowej.
- Wymiana cewnika do dializy otrzewnej w przypadku nawrotów zapalenia otrzewnej.

2 Powikłania występujące w miejscu wytworzenia przetoki tętniczo-żylną i zapobieganie im u pacjentów poddawanych hemodializie

Niniejszy materiał edukacyjny zawiera przydatne informacje dotyczące czynników ryzyka wystąpienia powikłań w miejscu wytworzenia przetoki tętniczo-żylną u pacjentów poddawanych hemodializie oraz stosowanych względem nich środków zapobiegawczych.

Hemodializa

Hemodializa polega na usuwaniu pewnych substancji z krwi przy wykorzystaniu różnicy w prędkości ich dyfuzji przez błonę półprzepuszczalną. Zachodzą tu dwa różne procesy fizyczne, tj. dyfuzja i ultrafiltracja ⁽⁴⁾.

Cele krótkoterminowe hemodializy to przywrócenie równowagi między elektrolitami i płynami oraz usunięcie toksyn. Cele długoterminowe u pacjentów z niewydolnością nerek to optymalizacja poziomu funkcjonowania i wygody pacjenta, normalizacja ciśnienia krwi, zapobieganie mocznicy i jej powikłaniom oraz przedłużenie życia ⁽⁵⁾.

Czym jest przetoka tętniczo-żylna?

Hemodializę zazwyczaj wykonuje się przez wytworzoną chirurgicznie przetokę tętniczo-żylną, tj. połączenie pomiędzy tętnicą i żyłą, które zapewnia dostęp naczyniowy dla celów hemodializy ^(4;5). Wytworzenie przetoki tętniczo-żylny stwarza warunki zwiększające przepływ krwi przez układ żylny ⁽⁶⁾.

Podczas zabiegu chirurgicznego tętnica promieniowa, ramienna lub udowa zostaje połączona z sąsiadującą żyłą w ten sposób, że żyła jest zespolona z tętnicą metodą „koniec do boku”. Jeżeli żyła nie nadaje się do wykonania przetoki, stosuje się tzw. „wstawkę” ze sztucznego tworzywa. W przypadku pacjentów ze słabymi żyłami można także zastosować autoprzeszczep z żyły odpiszczelowej. Nowowytworzona przetoka tętniczo-żylna „dojrzewa” i może być używana po 3-6 miesiącach; dlatego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najlepiej jest wytworzyć przetokę przynajmniej 6 miesięcy przed przewidywaną koniecznością zastosowania dializy ⁽⁵⁾.

Jeżeli przetoka tętniczo-żylna nie została jeszcze wytworzona, nie jest gotowa do użycia lub nie można jej wytworzyć, dializę można przeprowadzać wykorzystując jako dostęp naczyniowy cewnik założony do żyły centralnej. Przetoka tętniczo-żylna wytworzona chirurgicznie jest lepsza od centralnego cewnika żylnego, ponieważ jest trwalsza i rzadziej wdają się przez nią infekcje, jednak nawet ona nie jest wolna od powikłań (patrz poniżej) ⁽⁵⁾.

Jakie powikłania towarzyszą zastosowaniu przetoki tętniczo-żylny?

Oto najważniejsze powikłania towarzyszące zastosowaniu przetok tętniczo-żylnych u pacjentów poddawanych hemodializie ⁽⁶⁾:

- Problemy chirurgiczne – powikłania chirurgiczne można zdefiniować jako powikłania, do których dochodzi podczas interwencji, spowodowane różnicami pomiędzy średnicą światła tętnic i żył, zwężeniem zespolenia, uszkodzeniem błony wewnętrznej naczynia/mięśniówki lub przemieszczeniem przydanki i pozostawionego naczynia obocznego ⁽⁶⁾
- Obrzęk limfatyczny
- Zakażenia – chociaż infekcje przetok zdarzają się rzadko, to jeśli już wystąpią, mogą doprowadzić do śmierci z powodu osłabionej odporności pacjentów przewlekle dializowanych. W rzadkich przypadkach zakażenia miejsca dostępu przez przetokę tętniczo-żylną wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej i wycięcia zakażonej tkanki. Infekcje przetok tętniczo-żylnych zdarzają się częściej w miejscu kaniulacji. Należy wówczas odstąpić czasowo od zakładania cewnika w tym miejscu i pozwolić ręce odpocząć. W każdym przypadku zakażenia przetoki tętniczo-żylny należy zastosować

terapię antybiotykową. Zakażenia pierwotnych przetok tętniczo-żylnych należy leczyć przez łączny okres sześciu tygodni, podobnie jak podostre bakteryjne zapalenie wsierdza⁽⁷⁾.

- Tętniak – tętniak polega na patologicznym powiększeniu ścian naczyń krwionośnego. Tętniaki rzekome są to krwiaki zlokalizowane poza ścianką naczyń, powstałe w wyniku wycieku z tętnicy, najczęściej spowodowanego urazem jatrogennym (np. kilkukrotnym nakłuwaniem igłą). Interwencja chirurgiczna jest zalecana, gdy istnieje ryzyko perforacji i owrzodzenia, jeżeli występuje krwawienie, lub gdy miejsce do wykonania nakłucia jest ograniczone z powodu rozmiarów tętniaka⁽⁶⁾.
- Zwężenie (stenoza) – w przetoce może dojść do zwężenia z powodu niedokrwienia lub urazu spowodowanego kolejnymi kaniulacjami i powstającymi w konsekwencji zwłóknieniami. Zwężenia w przetoce powstają zazwyczaj w miejscu zagięcia naczyń po interwencji chirurgicznej (w tym także przy zespoleniu tętnicy) lub w obszarze nakłuwania żyły⁽⁷⁾. Zwężenia bezobjawowe, lecz istotne z punktu widzenia hemodynamiki, są zazwyczaj wykrywane w ramach systematycznego monitorowania i programów kontroli. Wykrywanie takich zwężeń jest ważne, aby zapobiec rozwinięciu się funkcjonalnie znaczącej stenozy, obecnie definiowanej jako zwężenie o ponad 50% normalnej średnicy naczyń, któremu towarzyszą nieprawidłowości hemodynamiczne lub kliniczne⁽⁷⁾. Kliniczne podejrzenie zwężenia potwierdza się na podstawie obecności kilku czynników: obniżonej skuteczności dializy, problemów z nakłuciem, takich jak zbyt długie krwawienie po nakłuciu przetoki tętniczo-żylniej, bólu w okolicy przetoki lub podwyższonego ciśnienia żylnego⁽⁶⁾.
- Zakrzepica – formowanie się, rozwój lub obecność nieruchomej skrzepliny wzdłuż ściany naczyń krwionośnego¹ jest główną przyczyną, dla której przetoka tętniczo-żylna przestaje funkcjonować⁽⁶⁾. Zazwyczaj dochodzi do niej w pobliżu zwężenia, w obszarze zespolenia lub w żyłę przetoki. Ryzyko zakrzepicy wzrasta wraz ze stopniem zwężenia⁽⁶⁾.
- Zastoinowa niewydolność serca - częstość występowania zastoinowej niewydolności serca jest bardzo wysoka u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek przed rozpoczęciem leczenia dializami. Oprócz zwykłych czynników ryzyka (wiek, płeć żeńska, otyłość i zastoinowa niewydolność serca lub choroba wieńcowa w wywiadzie), wytworzenie funkcjonującej przetoki tętniczo-żylniej wyraźnie zwiększa ryzyko zastoinowej niewydolności serca, zwłaszcza w przypadku przetoki bliższej, tj. znajdującej się w górnej części ramienia, niż w przypadku przetoki dalszej, znajdującej się bliżej przegubu. Zależność ta może być spowodowana przez kilka czynników: zwiększony sercowy powrót żylny, przyspieszona akcja serca i kurczliwość oraz zwiększone ciśnienie napełniania, skutkujące zwiększoną pojemnością minutową serca, zwiększoną objętością plazmy i zmniejszonym oporem obwodowym⁽⁸⁾. Jednakże zastoinowa niewydolność serca nie przekłada się na zwiększoną śmiertelność pacjentów w okresie przeddializacyjnym⁽⁸⁾.
- Zespół podkradania – zespół niedokrwienności na tle hipoperfuzji dystalnej, popularnie zwany niedokrwieniem ręki lub syndromem podkradania, występuje zazwyczaj u starszych kobiet z cukrzycą i, jeżeli nie zostanie zdiagnozowany i leczony, może być przyczyną poważnych powikłań, z utratą tkanki lub kończyny włącznie. Istnieją trzy osobne etiologie: (1) ograniczenie dopływu krwi do ręki spowodowane okluzyjną chorobą tętnic, umiejscowioną proksymalnie lub dystalnie względem zespolenia przetoki tętniczo-żylniej, (2) nadmierny przepływ krwi przez kanał przetoki tętniczo-żylniej (podkradanie prawdziwe), oraz (3) brak adaptacji naczyniowej (tętniczej) lub rezerwy w przepływie naczyniami obocznymi (tj. miażdżycy naczyń) umożliwiających kompensację zwiększonego napływu krwi z zespolenia tętniczo-żylnego. Te trzy przyczyny podkradania mogą występować osobno lub jednocześnie. Rozpoznanie zespołu

podkradania opiera się na zebraniu dokładnego wywiadu i badaniu lekarskim, potwierdzonych badaniami takimi jak arteriogram, badanie USG duplex Doppler z uwzględnieniem ciśnienia w naczyniach palców i analizy kształtów fali tętna. Leczenie zespołu podkradania w łagodnych przypadkach polega na obserwowaniu ewolucji objawów. W przypadku zwężenia tętniczego stosuje się angioplastykę balonową. Istnieją przynajmniej trzy procedury naprawcze pozwalające na przeciwdziałanie patofizjologii podkradania. Ostateczna strategia leczenia zależy od nasilenia objawów, zaawansowania chorób towarzyszących oraz możliwego technicznego wsparcia i umiejętności zespołu opiekującego się dializowanym pacjentem ⁽⁹⁾.

- Neuropatia niedokrwienna – monomeliczna neuropatia niedokrwienna jest najczęściej obserwowana u starszych pacjentów ze stwierdzoną cukrzycą i przetoką tętniczo-żylną w okolicy łokcia/górnej części ramienia. Ostre przypadki neuropatii z ogólnym bólem mięśni, osłabieniem i ucieplonymi dłońmi z wyczuwalnym pulsem pojawiają się w pierwszych godzinach po utworzeniu przetoki tętniczo-żylniej. Monomeliczną neuropatię niedokrwienną rozpoznaje się na podstawie diagnozy klinicznej; wymagane jest natychmiastowe zamknięcie przetoki tętniczo-żylniej ⁽⁷⁾.

Jak można zapobiegać powikłaniom związanym z przetoką tętniczo-żylną?

Profilaktyczne monitorowanie przetok pod kątem możliwości wystąpienia istotnego hemodynamicznego zwężenia połączony z korektą stenozy anatomicznej może poprawić wskaźniki drożności i zmniejszyć częstość występowania zakrzepicy ⁽⁷⁾. W związku z tym zaleca się ⁽⁷⁾

- prowadzenie zorganizowanego nadzoru/monitoringu z regularną oceną parametrów klinicznych dostępu tętniczo-żylnego i adekwatności HD;
- gromadzenie i przechowywanie danych z ocen klinicznych i pomiarów adekwatności HD oraz zapewnienie dostępu do tych danych całemu personelowi.

Monitoring – przynajmniej raz w miesiącu odpowiednio wykwalifikowana osoba powinna przeprowadzać badanie fizykalne w celu wykrycia dysfunkcji w przetokach ⁽⁷⁾.

Nadzór – nie wykluczające się wzajemnie techniki, które mogą być stosowane w monitorowaniu stenozy w przetokach tętniczo-żylnych, to m.in.:

- bezpośrednie pomiary przepływu,
- stwierdzenie podczas badania uporczywej opuchlizny ramion, obecność żył obocznych, długotrwałe krwawienie po wyjęciu igły lub zmieniony puls bądź drżenie w żyłę odprowadzającej krew z przetoki;
- badanie ultradźwiękowe duplex;
- recyrkulacja z zastosowaniem metody rozcieńczania bez użycia mocznika;
- ciśnienia statyczne, bezpośrednie lub oznaczane metodą pośrednią

Kiedy należy skierować pacjenta do oceny (diagnozy) i leczenia ⁽⁷⁾:

- nie należy podejmować decyzji na podstawie jednej nieprawidłowej wartości; przy dostępnych technikach prewencyjna analiza trendów badanych parametrów umożliwia dokładniejsze wykrywanie dysfunkcji niż opieranie się na pojedynczych wartościach;

- uporczywe nieprawidłowości w którymkolwiek z monitorowanych lub nadzorowanych parametrów stanowią podstawę do niezwłocznego skierowania na obrazowanie dostępu;
- wskaźnik przepływu krwi w przetokach mniejszy niż 400 - 500 mL/min;
- wskaźnik ciśnienia statycznego segmentu żylnego (faktyczne ciśnienie w miejscu pomiaru podzielone przez średnie ciśnienie tętnicze krwi) w przetokach powyżej 0,5.

Ponadto, powikłaniom przetoki tętniczo-żylny można zapobiegać lepiej, gdy pacjentom wyjaśni się główne zasady dbania o dostęp naczyniowy i poinformuje się ich, kiedy należy zgłosić się do lekarza ⁽⁷⁾.

3 Informacje nt. zwiększonego ryzyka niedoboru witamin u pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek przyjmujących węglan sewelameru

Niniejszy materiał edukacyjny zawiera przydatne informacje nt. zwiększonego ryzyka niedoboru witamin u pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek, stosujących farmakoterapię z zastosowaniem węglanu sewelameru. Więcej informacji nt. niedoboru witamin można znaleźć w charakterystyce produktu - węglanu sewelameru. Prosimy o dokładne zapoznanie się z nią przed rozpoczęciem zlecenia pacjentom węglanu sewelameru.

Co to jest przewlekła choroba nerek?

Przewlekła choroba nerek polega na długotrwałym, postępującym pogarszaniu się czynności nerek. Objawy rozwijają się powoli; zaliczamy do nich anoreksję, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, moczenie nocne, znużenie, zmęczenie, świąd, zmniejszenie sprawności umysłowej, drżenie i skurcze mięśni, retencję wody, niedożywienie, neuropatie obwodowe i drgawki. Rozpoznanie stawia się na podstawie badań laboratoryjnych wydolności nerek, czasem uzupełnianych biopsją nerki ⁽¹⁰⁾.

Leczenie przewlekłej choroby nerek obejmuje ⁽¹⁰⁾:

- kontrolę zaburzeń leżących u podstaw choroby,
- ewentualne ograniczenie białka, fosforanów i potasu w diecie,
- suplementację witaminy D,
- leczenie niedokrwistości i niewydolności serca,
- odpowiednie dostosowanie dawek wszystkich leków,
- dializę w przypadku wyraźnie zmniejszonego wskaźnika przesączania kłębuszkowego, objawów mocznicy, a czasem także hyperkaliemii i niewydolności serca,
- utrzymywanie NaHCO₃ na poziomie >20.

Niedobór witamin

W krajach rozwiniętych główną przyczyną niedoboru witamin jest niski status ekonomiczny, modne diety odchudzające, narkotyki, alkohol oraz przedłużające się i niewłaściwie suplementowane odżywianie pozajelitowe. Łagodne formy niedoboru witamin występują często u osób wrażliwych

oraz starszych przebywających w zakładach opiekuńczych, z niedoborem energii pochodzącej z białka. W krajach rozwijających się niedobór może być spowodowany brakiem dostępu do żywności. Do niedoboru witamin rozpuszczalnych w wodzie (za wyjątkiem witaminy B12) może dojść po kilku tygodniach lub miesiącach niedożywienia. Do niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz witaminy B12 dochodzi po okresie dłuższym niż rok, ponieważ organizm magazynuje je we względnie dużych ilościach. Przyjmowanie witamin w ilościach zapobiegających klasycznym chorobom wynikającym z niedoboru witamin (takim jak szkorbut czy beri-beri) może nie zapewnić optymalnego stanu zdrowia. Kwestia ta jest źródłem sporów i obszarem intensywnych badań⁽¹¹⁾.

Niedobór witaminy D, szczególnie istotny dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (patrz poniżej), może wynikać z kilku czynników⁽¹²⁾:

- niedostatecznej ekspozycji na bezpośrednie działanie promieni słonecznych lub przyjmowania witaminy D w niedostatecznych ilościach,
- zmniejszonego wchłaniania,
- wadliwej przemiany materii (np. spowodowanej przez przewlekłą chorobę nerek),
- oporności na działanie witaminy D.

Niedobór witaminy D powoduje hipokalcemię stymulującą wytwarzanie hormonu przytarczyc, co prowadzi do nadczynności tego narządu. Nadczynność przytarczyc zwiększa wchłanianie, mobilizację wapnia z kości i zatrzymywanie go przez nerki, lecz zwiększa wydalanie fosforanów. W rezultacie poziom wapnia w surowicy może pozostawać w normie, lecz z powodu hipofosfatemii osłabiona jest mineralizacja kości⁽¹²⁾.

Niedobór witamin u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – skutki kliniczne

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek zazwyczaj są na diecie niskobiałkowej. Umiarkowane ograniczenie konsumpcji białka jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez większość pacjentów. W wyniku ograniczenia katabolizmu białek i wytwarzania mocznika dochodzi do zmniejszenia nasilenia wielu objawów mocznicowych. Aby pokryć zapotrzebowanie na energię i zapobiec ketozie, podaje się odpowiednie ilości węglowodanów i tłuszczów⁽¹⁰⁾. Ze względu na ograniczenia wynikające z diety organizm może nie otrzymywać wystarczających ilości witamin, więc pacjenci powinni dodatkowo przyjmować preparaty multiwitaminowe zawierające witaminy rozpuszczalne w wodzie. Zasadniczo nie ma potrzeby podawania witaminy A i E. Stosownie do stężenia parathormonu (PTH) należy podawać witaminę D w formie 1,25-dihydroksywitaminy D (kalcytriolu) lub jej analogów. Dawka zależy od stadium przewlekłej choroby nerek, stężenia hormonu przytarczyc i fosforanów⁽¹⁰⁾. W rzeczywistości, wraz z zaawansowaniem przewlekłej choroby nerek dochodzi do stopniowego pogarszania homeostazy mineralnej, czemu towarzyszy zachwianie stężeń fosforu i wapnia w surowicy i tkankach oraz zmiany w poziomie hormonów, w tym hormonu przytarczyc, 25-hydroksywitaminy D (25(OH)₂D), kalcytriolu i innych metabolitów witaminy D, czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23) i hormonu wzrostu. Począwszy od 3. stadium przewlekłej choroby nerek zmniejszeniu ulega ich zdolność do prawidłowego wydalania fosforanów, co prowadzi do hiperfosfatemii, podwyższenia poziomu hormonu przytarczyc oraz obniżenia poziomu kalcytriolu, którym towarzyszy podwyższenie stężenia poziomu FGF-23. Konwersja 25(OH)₂D do kalcytriolu jest upośledzona, co ogranicza wchłanianie wapnia w jelitach i prowadzi do zwiększenia poziomu hormonu przytarczyc. Nerki nie są w stanie prawidłowo reagować na PTH, który w normalnych warunkach stymuluje fosfaturię i reabsorpcję wapnia, ani na FGF-23, który także zwiększa wydalanie fosforanów. Ponadto istnieją dowody na obniżenie aktywności receptora witaminy D na poziomie tkanek i na oporność tkanek na działanie hormonu przytarczyc. Leczenie zasadniczo koncentruje się

na usuwaniu nieprawidłowości biochemicznych i hormonalnych w celu ograniczenia ich konsekwencji klinicznych⁽¹³⁾.

Węglan sewelameru a niedobór witamin

Sosowanie węglanu sewelameru jest jedną z opcji terapeutycznych kontroli hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej, a także opanowania hiperfosfatemii u niedializowanych dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze stężeniem fosforanów w surowicy na poziomie >1,78 mmol/l⁽¹⁴⁾.

Węglan sewelameru jest nieulegającym wchłanianiu usieciowanym polimerem wiążącym fosforany, pozbawionym metalu i wapnia. Zawiera liczne aminy oddzielone od szkieletu polimeru jednym atomem węgla, które ulegają protonacji w żołądku. Te uprotonowane aminy wiążą w jelicie jony z ładunkiem ujemnym, takie jak fosforany zawarte w żywności. Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym i zmniejszenie wchłaniania węglan sewelameru obniża stężenie fosforu w surowicy⁽¹⁴⁾.

Ponieważ węglan sewelameru wiąże kwasy żółciowe, nie wyklucza się, że może wiązać witaminy rozpuszczalne w tłuszczach zawarte w przyjętym pożywieniu, redukując w ten sposób ich wchłanianie⁽¹⁴⁾.

Zapobieganie niedoborom witamin u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przyjmujących węglan sewelameru

Węglan sewelameru powinien być stosowany w ramach kompleksowego podejścia terapeutycznego, które może obejmować suplementację wapnia, 1,25-dihydroksywitami D3 lub jednego z jej analogów w celu zapobiegania rozwojowi choroby kości na tle nerkowym⁽¹⁴⁾. U pacjentów, którzy nie przyjmują suplementów witaminowych, lecz stosują węglan sewelameru, należy regularnie badać poziom witamin A, D, E i K. W razie potrzeby zaleca się suplementację witamin. Zaleca się, by niedializowani pacjenci z przewlekłą chorobą nerek otrzymywali suplementy witaminy D (około 400 j.m. natywnej witaminy D dziennie), która może być zawarta w preparacie multiwitaminowym, przyjmowanym niezależnie od przepisanej dawki węglanu sewelameru. U pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej zaleca się dodatkowe monitorowanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i kwasu foliowego, ponieważ w ramach badania klinicznego nie mierzono u nich poziomów witamin A, D, E i K.

Zalecenia dotyczące terapii witaminowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Istnieją duże rozbieżności opinii co do stosowania witamin u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a zaleceń popartych dowodami jest niewiele. Zasadniczo, dawkę suplementu witaminowego należy dostosować tak, by osiągnąć prawidłowe funkcjonowanie organizmu⁽¹⁵⁾.

Witaminy rozpuszczalne w wodzie

Stężenie witamin rozpuszczalnych w wodzie u pacjentów, którzy nie przyjmują suplementów może być zbyt niskie, co może przekładać się na zwiększoną śmiertelność, jakkolwiek uzyskanie niezbitych dowodów na ten temat wymaga przeprowadzenia dalszych badań⁽¹⁵⁾. Odniesienie danych dotyczących pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek i chorych dializowanych wymaga jednak

indywidualnej analizy, gdyż dializa wpływa na metaboliczną gospodarkę witaminową. Należy unikać stosowania u pacjentów suplementów w wysokich stężeniach, ponieważ prawidłowy mechanizm usuwania nadmiaru witamin rozpuszczalnych w wodzie jest u nich zaburzony ⁽¹⁵⁾.

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

Witamina A – pacjenci z przewlekłą chorobą nerek mają zazwyczaj wysokie stężenia witaminy A z powodu zaburzeń prawidłowego katabolizmu nerkowego tej witaminy ⁽¹⁵⁾.

Witamina D – zgodnie z aktualnymi wytycznymi na wczesnym etapie przewlekłej choroby nerek należy oszacować zaburzenia metabolizmu kości i minerałów, dokonując pomiaru hormonu przytarczyc (intact PTH), a w przypadku jego podwyższenia, określając poziom witaminy D (pomiar 25(OH)D). Jeżeli stężenia 25(OH)D są poniżej 30 ng/mL, zaleca się podjęcie kroków w celu przywrócenia ich do normy za pomocą preparatów zawierających witaminę D2 lub D3. Jeżeli nie pomoże to w kontroli stanu nadczynności przytarczyc, należy rozważyć terapię z zastosowaniem steroli aktywnej witaminy D. Ponadto należy rozważyć ograniczenie – o ile to możliwe – fosforanów przyjmowanych wraz z pożywieniem. Dobrym rozwiązaniem na tym etapie może być zalecenie przyjmowania substancji wiążących fosforany. Wraz z postępem choroby nerek prawdopodobnie potrzebne będą aktywne metabolity witaminy D, które pomagają kontrolować nadczynność przytarczyc ⁽¹⁶⁾.

Witamina E – pomimo wyników wcześniejszych badań, suplementy witaminy E nie okazały się szczególnie skuteczne w zapobieganiu chorobom serca w ogólnej populacji ani u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ⁽¹⁵⁾. Jednak wykazano, że długotrwałe stosowanie błon dializacyjnych pokrytych witaminą E u pacjentów poddawanych dializie przekłada się na wyższe poziomy hemoglobiny, co jest związane ze stopniową redukcją zapotrzebowania na erytropoetynę ^(15;17).

Witamina K – coraz więcej badań wskazuje, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek występuje wyraźny niedobór witaminy K ^(18;19). W badaniu przewlekłej choroby nerek u szczurów stwierdzono, że witamina K odgrywa istotną rolę w hamowaniu zwapnienia naczyń ^(19;20). Konieczne są dalsze badania kliniczne, by stwierdzić, czy zwiększona podaż witaminy K chroni także przed zwapnieniem naczyń u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ⁽¹⁹⁾.

Podsumowując, pokrycie zapotrzebowania na witaminy zależy od wielu zmiennych. Indywidualne podejście do każdego pacjenta z przewlekłą chorobą nerek gwarantuje optymalne zaopatrzenie organizmu w witaminy ⁽¹⁵⁾.

Bibliografia

- (1) Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010;30(4):393-423.
- (2) NfN Richtlijn. Peritoneale dialyse gerelateerde infecties: preventie, diagnostiek en behandeling. 2012. <http://www.nefro.nl/home/richtlijnen/richtlijnen/pd-gerelateerde->

infecties-preventie-diagnostiek-en-behandeling-
2012?objectSynopsis=NYEejTw7JyN9kuOSMchyZg

- (3) Piraino B, Bernardini J, Brown E, Figueiredo A, Johnson DW, Lye WC, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011;31(6):614-30.
- (4) Dorland W. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 30th ed. W.B. Saunders Company, Elsevier 2003.
- (5) Merck Manual Professional. Hemodialysis (Intermittent Hemodialysis) (ostatnia zmiana: listopad 2012 r.).
http://www.merckmanuals.com/professional/genitourinary_disorders/renal_replacement_therapy/hemodialysis.html.
- (6) Stolic R. Most important chronic complications of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Med Princ Pract* 2013;22(3):220-8.
- (7) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access - Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48:S1-S322.
- (8) Martinez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, Garcia-Pino G, Cerezo-Arias I, Hernandez-Gallego R, Caravaca F. Congestive heart failure in patients with advanced chronic kidney disease: association with pre-emptive vascular access placement. *Nefrologia* 2012;32(2):206-12.
- (9) Malik J, Tuka V, Kasalova Z, Chytilova E, Slavikova M, Clagett P, et al. Understanding the dialysis access steal syndrome. A review of the etiologies, diagnosis, prevention and treatment strategies. *J Vasc Access* 2008;9(3):155-66.
- (10) Merck Manual Professional. Chronic Kidney Disease (ostatnia zmiana: kwiecień 2013 r.).
http://www.merckmanuals.com/professional/genitourinary_disorders/chronic_kidney_disease/chronic_kidney_disease.html.
- (11) Merck Manual Professional. Overview of Vitamins . 2013.
http://www.merckmanuals.com/professional/nutritional_disorders/vitamin_deficiency_dependency_and_toxicity/overview_of_vitamins.html.
- (12) Merck Manual Professional. Vitamin D . 2013.
http://www.merckmanuals.com/professional/nutritional_disorders/vitamin_deficiency_dependency_and_toxicity/vitamin_d.html.
- (13) KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 76 [Supplement 113], S1-S130. 2009.
- (14) Genzyme Europe B.V. Renvela: EPAR - Product Information. 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000993/WC500052610.pdf
- (15) Handelman GJ, Levin NW. Guidelines for vitamin supplements in chronic kidney disease patients: what is the evidence? *J Ren Nutr* 2011;21(1):117-9.

- (16) Dusso A, Gonzalez EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):647-55.
- (17) Cruz DN, De CM, Garzotto F, Brendolan A, Nalesso D, Corradi V, et al. Effect of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia in patients with chronic kidney disease: an Italian multicenter study. *Int J Artif Organs* 2008;31(6):545-52.
- (18) Holden RM, Morton AR, Garland JS, Pavlov A, Day AG, Booth SL. Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(4):590-7.
- (19) Schurgers LJ. Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(5):782-4.
- (20) McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(5):835-44.