





***Ketosteril*<sup>®</sup> stosowany w terapii przewlekłej  
choroby nerek – analiza problemu  
decyzyjnego**



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>5</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>3. PROBLEM DECYZYJNY</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1.1. Populacja</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1.1.1. Problem zdrowotny</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1.2. Interwencja oceniana</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1.2.1. Wskazania</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1.2.2. Dawkowanie</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1.2.3. Przeciwwskazania</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1.2.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Ketosteril®</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1.2.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Ketosteril®</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1.2.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1.3. Interwencja alternatywna – dieta niskobiałkowa</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1.3.1. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1.4. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>37</b>
<b>3.1.5. Typ badania</b> .....	<b>41</b>
<b>4. ZAŁĄCZNIK 1</b> .....	<b>42</b>
<b>4.1. Podsumowanie</b> .....	<b>42</b>
<b>5. ZAŁĄCZNIK 2</b> .....	<b>44</b>
<b>6. ZAŁĄCZNIK 3</b> .....	<b>46</b>
<b>7. SPIS TABEL</b> .....	<b>49</b>
<b>8. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>50</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Specjalista ds. farmakoekonomiki	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Specjalista ds. farmakoekonomiki	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	ekspert	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	ekspert medyczny w dziedzinie nefrologii	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: wrzesień 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. 12 263 60 38  
email: kontakt@inar.pl

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AHA</b>	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BCAA</b>	aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu (ang. <i>branch chain aminoacids</i> )
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>Cr</b>	kreatynina
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. <i>C reactive protein</i> )
<b>dl</b>	decylitr
<b>EAA</b>	aminokwasy egzogenne, podstawowe (ang. <i>essential amino acids</i> )
<b>EBPG</b>	<i>European Best Practice Guidelines</i>
<b>eGFR</b>	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>EPO</b>	erytropoetyna
<b>ESPEN</b>	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>g</b>	gram
<b>GFR</b>	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>KA</b>	ketoanalogi aminokwasów
<b>K/DOQI</b>	<i>Kidney Diseases Outcome Quality Initiative</i>
<b>kg mc</b>	kilogram masy ciała
<b>KZN</b>	kłębuszkowe zapalenie nerek
<b>l</b>	litr

<b>LPD</b>	dieta niskobiałkowa (ang. <i>Low Protein Diet</i> )
<b>MDRD</b>	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
<b>mg</b>	miligram
<b>min</b>	minuta
<b>ml</b>	mililitr
<b>μmol</b>	mikromol
<b>mmol</b>	milimol
<b>NHANES</b>	Narodowy Sondaż dotyczący Zdrowia i Odżywiania (ang. <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> )
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NKF</b>	Amerykańska Narodowa Fundacja Nefrologiczna (ang. <i>National Kidney Foundation</i> )
<b>nmc</b>	należna masa ciała
<b>nPNA</b>	znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (ang. <i>normalized Protein Nitrogen Appearance</i> )
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PChN</b>	przewlekła choroba nerek
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania
<b>PNN</b>	przewlekła niewydolność nerek
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTH</b>	parathormon
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RRT</b>	terapia nerkozastępcza (ang. <i>renal replacement therapy</i> )
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>Sc<sub>cr</sub></b>	stężenie kreatyniny
<b>SGA</b>	Subiektywna Ocena Stanu Odżywiania (ang. <i>Subjective Global Assessment</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

<b>SNN</b>	schyłkowa niewydolność nerek
<b>UAER</b>	współczynnik wydalania albumin w moczu (ang. <i>Urinary Albumin Excretion Rate</i> )
<b>VLPD</b>	dieta ze znacznie obniżoną podażą białka (ang. <i>Very Low Protein Diet</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )



## 3. PROBLEM DECYZYJNY

### 3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej – preparatu zawierającego ketoanalogi aminokwasów (produkt leczniczy *Ketosteril*<sup>®</sup>) stosowanego w połączeniu ze znacznym ograniczeniem podaży białka w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w przewlekłej chorobie nerek oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparatu ketoanalogów aminokwasów - *Ketosteril*<sup>®</sup>). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

#### 3.1.1. Populacja

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, u których znacznie obniżono podaż białka w pożywieniu (współczynnik filtracji kłębuszkowej – GFR lub klirens kreatyniny  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego *Ketosteril*<sup>®</sup>. Produkt *Ketosteril*<sup>®</sup> w połączeniu z ograniczeniem podaży białka do  $\leq 40$  g na dobę (u dorosłych) jest stosowany w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek; głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR, ang. *glomerular filtration rate*)  $<25$  ml/min [1].

Populację docelową oszacowano uwzględniając kryteria włączenia do programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED], tj.:

- pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny  $<30$  ml/min., nPCR  $\leq 0,6$ g/kg/24 h);
- wiek powyżej 18 r. ż. [2].

#### 3.1.1.1. Problem zdrowotny

## Definicja

Zgodnie z wytycznymi *Kidney Diseases Outcome Quality Initiative* (K/DOQI) przewlekła choroba nerek (PChN) to stan, w którym spełnione jest  $\geq 1$  z następujących kryteriów:

- uszkodzenie nerek utrzymujące się  $\geq 3$  miesiące, definiowane jako strukturalne lub czynnościowe nieprawidłowości nerek, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, co objawia się:
  - nieprawidłowościami morfologicznymi,
- lub
- markerami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowościami w badaniach krwi lub moczu (albuminuria), bądź w badaniach obrazowych,
- współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przez  $\geq 3$  miesiące, z uszkodzeniem nerek lub bez [3, 4, 5, 8].

Przewlekła choroba nerek jest wielobjawowym zespołem chorobowym powstałym w wyniku zmniejszenia ilości czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w mięszu nerek, powodujące progresywne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i stopniowe narastanie zaburzeń funkcji wewnątrzwydzielniczej i wydalniczej nerek [6, 7, 8]. PChN charakteryzuje się uszkodzeniem nerek niezależnie od ich wydolności. PChN dzieli się na 5 stadiów. Początkowe stadia PChN mogą przebiegać bezobjawowo lub z objawami niecharakterystycznymi [9]. Obecnie coraz rzadziej używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN), które odnosi się do stadiów 2-5 PChN. Stadium 5. nazywane jest schyłkową niewydolnością nerek (SNN) lub mocznicą [8].

Zgodnie z wytycznymi NKF: K/DOQI (*National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), schyłkową niewydolność nerek definiuje się jako:

- GFR poniżej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała z towarzyszącymi na ogół objawami mocznicy lub
- konieczność włączenia leczenia nerkozastępczego z powodu powikłań, jakie niesie za sobą zmniejszenie GFR (to kryterium pozwala na rozpoznanie niewydolności nerek u chorych z GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała) [3, 6].

W tabeli poniżej przedstawiono podział przewlekłej choroby nerek w zależności od stopnia jej zaawansowania w oparciu o wytyczne *National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* oraz *National Institute for Health and Clinical Excellence* [3, 5, 8, 10, 11].

**Tabela 1.**  
**Stadia przewlekłej choroby nerek [3, 8, 10]**

Stadium PChN	Charakterystyka wg K/DOQI	Nazwa opisowa	GFR (ml/min)
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	Choroba nerek z prawidłowym GFR (zwykle obecna albuminuria)	≥90
2	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	wczesna PChN	60-89
3	Umiarkowane zmniejszenie GFR	umiarkowana PChN	30-59
4	Duże zmniejszenie GFR	ciężka PChN	15-29
5	Niewydolność nerek**	schyłkowa PChN (mocznica)	<15 lub leczenie dializami

\*wg NHANES III (ang. *National Health and Nutrition Examination Survey*)

\*\*ang. *kidney failure* – schyłkowa niewydolność nerek

W przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi do wielu zaburzeń metabolicznych. Dotyczą one prawie wszystkich układów organizmu, a do najistotniejszych należą:

- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej;
- zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej;
- zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej;
- zaburzenia metabolizmu węglowodanów;
- zaburzenia gospodarki lipidowej;
- niedokrwistość;
- przewlekły stan zapalny [12].

### **Epidemiologia**

Zachorowalność roczna na PChN na świecie wynosi ~150/mln populacji [8]. Zgodnie z szacunkowymi wyleczeniami na całym świecie choroba ta dotyka około 600 mln osób [4]. W USA PChN występuje u ~11% osób dorosłych (~30% >65. r.ż.) [8].

Przewlekła choroba nerek występuje znacznie częściej aniżeli dotąd powszechnie sądzono. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych na całym świecie badań epidemiologicznych należy przyjąć, iż około 10-13% ludzi na świecie znajduje się w jednym ze stadiów tego zespołu chorobowego (szerszy zakres, tj. 6-16%, dotyczy populacji w różnych krajach) [4, 13, 14, 15, 16]. Natomiast u pacjentów zaliczanych do grup ryzyka częstość występowania schorzenia dotyczy 30–50% [17].

Częstość występowania poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek w populacji dorosłych w USA z ekstrapolacją na liczbę chorych w Polsce [8] przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2.**  
**Stadia przewlekłej choroby nerek wg K/DOQI i częstość ich występowania w populacji dorosłych w USA z ekstrapolacją na liczbę chorych w Polsce [8]**

Stadium PChN	Częstość występowania w USA (%)	Oczekiwana liczba chorych w Polsce (mln)
1	3,32	1,27
2	3,0	1,16
3	4,32	1,66
4	0,2	0,077
5	0,15	0,058
<b>razem</b>	<b>11</b>	<b>4,24</b>

Według ekstrapolacji badania NHANES III dla populacji polskiej dokonanej przez B. Rutkowskiego, w Polsce prawdopodobnie żyje obecnie 4,24 mln chorych z przewlekłą chorobą nerek (11% populacji), w tym 1,27 mln w stadium 1. PChN; 1,16 mln w stadium 2.; 1,66 mln w stadium 3.; 77 tys. w stadium 4. oraz 58 tys. w stadium 5. PChN (wymagających dializoterapii lub przeszczepu nerki) [6, 8].

Zapadalność na IV i V fazę przewlekłej choroby nerek w populacji dorosłych wynosi 125 osób/mln/rok, natomiast chorobowość w populacji dorosłych kształtuje się na poziomie ponad 625 osób/mln/rok [2].

Częstość występowania PChN w Polsce określono na 18,4% w populacji dorosłych (na podstawie badań programu PoINef (2004-2007) [18].

Obecność albuminurii jako wskaźnika uszkodzenia nerek w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w różnych subpopulacjach w badaniu PoINef wystąpiła z częstością przedstawioną poniżej:

- Cała populacja badana – 11,9%;
- Osoby < 65 r. życia – 11,7% (kobiety – 10,6%; mężczyźni – 15,5%);
- Osoby ≥ 65 r. życia – 17,5% (kobiety – 14,1%; mężczyźni – 22,4%);
- Osoby z czynnikami ryzyka – 21,4% (kobiety – 20%; mężczyźni – 23,2%) [13].

### ***Etiologia i patogeneza***

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast wystąpienie przewlekłej niewydolności nerek (PNN) wynika ze zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków (*glomerulosclerosis*), zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek [8].

Wśród przyczyn wystąpienia PChN wyróżnia się:

- nefropatię cukrzycową;
- nefropatię nadciśnieniową;

- kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN);
- cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, np. odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- wielotorbielowate zwyrodnienie nerek;
- ostrą niewydolność nerek;
- nefropatię niedokrwienną;
- nefropatię zaporową;
- układowe choroby tkanki łącznej, m.in. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, układowe zapalenia naczyń;
- sarkoidozę;
- skrobiawicę;
- szpiczaka plazmocytowego;
- zespół hemolityczno-mocznicowy;
- zespół Alporta;
- martwicę kory nerek;
- nefropatię HIV [8, 11].

Większość chorób nerek, w tym PChN może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, ale następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek [8].

Przeciętnie uznaje się, że najczęstszymi na świecie przyczynami przewlekłej choroby nerek są:

- nefropatia cukrzycowa do 35%;
- nefropatia nadciśnieniowa - 25%;
- przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek - 10%;
- przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek - 10%;
- nefropatia analgetyczna - około 5%;
- zwyrodnienie torbielowate nerek - około 5% [19].

W Polsce natomiast za najczęstsze przyczyny wystąpienia przewlekłej choroby nerek wskazuje się:

- pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek (26,4%);
- nefropatię cukrzycową (19,2%);
- cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%);
- nefropatię nadciśnieniową (8,9%);

- wielotorbielowatość nerek (8,9%);
- inne i nieznane przyczyny (9,13%) [6, 17].

W ostatnich latach nastąpił znaczny wzrost przypadków PChN jako konsekwencji cukrzycy. W latach 90. cukrzyca w Polsce była czwartą co do częstości przyczyną PChN. Obecnie jest na drugim miejscu. W USA cukrzyca jest główną przyczyną PChN [6].

W poniższej tabeli zestawiono najistotniejsze czynniki progresji przewlekłej niewydolności nerek.

**Tabela 3.**  
**Czynniki wpływające na progresję PChN [6, 20]**

Czynniki modyfikowalne	Czynniki niemodyfikowalne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palenie tytoniu</li> </ul> </li> <li>• Czynniki nefrotoksyczne</li> <li>• Zakażenia dróg moczowych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne zakażenia</li> <li>• Hipowolemia</li> <li>• Hiperkatabolizm</li> <li>• Hiperglikemia</li> <li>• Hiperkalcemia</li> </ul> </li> <li>• Zastój w drogach moczowych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta</li> <li>• Białkomocz</li> <li>• Dyslipidemia</li> <li>• Niedokrwistość</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynniki genetyczne                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Płeć</li> <li>• Wiek</li> </ul> </li> <li>• Rodzaj choroby pierwotnej</li> </ul>

Częstość występowania chorób nerek i chorób układu moczowego wzrasta 2-3 razy, a niekiedy nawet 5-krotnie u pacjentów w wieku podeszłym. Dotyczy to głównie mężczyzn, co potwierdza tezę, iż płeć męska obarczona jest większym ryzykiem wystąpienia PChN [4].

### **Rozpoznanie, objawy kliniczne oraz monitorowanie leczenia**

W tabeli poniżej zestawiono etapy rozpoznawania schorzeń układu moczowego, ze szczególnym uwzględnieniem algorytmu postępowania diagnostycznego w sytuacji podejrzenia wystąpienia przewlekłej choroby nerek.

**Tabela 4.**  
**Etapy diagnostyki schorzeń układu moczowego [17]**

Etap	Podział czynników/rodzaj diagnostyki	Czynniki/badania
<b>I: Ustalenie czynników ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek</b>	<b>Czynniki usposabiające – zwiększają podatność na uszkodzenie nerek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• starszy wiek*</li> <li>• wywiad rodzinny w kierunku PChN*</li> <li>• wywiad rodzinny w kierunku choroby układu sercowo-naczyniowego*</li> <li>• zmniejszona masa nerek</li> <li>• niska masa urodzeniowa</li> </ul>

Etap	Podział czynników/rodzaj diagnostyki	Czynniki/badania
<b>(PChN)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• mniejszości rasowe lub etniczne</li> <li>• niski status społeczny</li> </ul>
	<p><b>Czynniki inicjujące – bezpośrednio zapoczątkowują uszkodzenie nerek</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca*</li> <li>• wysokie ciśnienie tętnicze*</li> <li>• choroby autoimmunologiczne</li> <li>• zakażenia układu moczowego</li> <li>• kamica moczowa</li> <li>• niedrożność dolnych dróg moczowych</li> <li>• nefrotoksyczne leki</li> <li>• choroby dziedziczne</li> </ul>
	<p><b>Czynniki sprzyjające postępowi PChN – pogarszają bądź przyspieszają pogorszenie funkcji nerek</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• duży białkomocz</li> <li>• wysokie nadciśnienie tętnicze</li> <li>• zła kontrola glikemii w cukrzycy</li> <li>• dyslipidemia</li> <li>• palenie tytoniu</li> </ul>
<b>II: Badania przesiewowe istotne dla rozpoznania PChN</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie ogólne moczu (albuminuria)</li> <li>• określenie funkcji nerek (eGFR)</li> <li>• badanie ultrasonograficzne</li> </ul>
<b>III: Rozpoznanie podstawowego schorzenia</b>	<p><b>Określenie podstawowych objawów i/lub zespołów objawów (np. bóle w okolicy lędźwiowej, zespół uropatii zaporowej)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie przedmiotowe i podmiotowe</li> </ul>
	<p><b>Określenie stanu czynności nerek i nasilenia zaburzeń humoralnych</b></p>	-
	<p><b>Diagnostyka szczegółowa (w zależności od rodzaju schorzenia)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania obrazowe</li> <li>• badania immunologiczne</li> <li>• badania bakteriologiczne</li> <li>• badania morfologiczne</li> </ul>

\*Pacjenci z tych grup ryzyka powinni bezwzględnie podlegać badaniom przesiewowym przynajmniej raz w roku

Postępowanie diagnostyczne w przewlekłej chorobie nerek obejmuje:

- rozpoznanie i ocenę zaawansowania;
- ustalenie:
  - przyczyny,
  - obecności czynników przyspieszających postęp choroby, zwłaszcza podlegających modyfikacji,
  - obecności powikłań,
  - obecności chorób współistniejących,
  - obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: tradycyjnych (nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość) i nietradycyjnych, charakterystycznych dla PChN (albuminuria, niedokrwistość, zaburzenia gospodarki

mineralnej, stres oksydacyjny, zapalenie, niedożywienie, zaburzenia wodno-elektrolitowe) [8].

W związku z tym, iż przewlekła choroba nerek może przebiegać przez wiele lat bezobjawowo, należy wykonywać odpowiednie badania przesiewowe u osób obciążonych podwyższonym ryzykiem, w szczególności u chorych na cukrzycę (badania przesiewowe w kierunku nefropatii cukrzycowej) lub chorobę sercowo-naczyniową [8]. Zgodnie ze stanowiskiem *American Heart Association (AHA)* u wszystkich dorosłych osób z chorobą sercowo-naczyniową należy oszacować wartość GFR za pomocą wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*) – wyznaczyć tzw. szacunkowy GFR (eGFR), i zmierzyć wydalanie albuminy z moczem. Badania te należy przeprowadzać raz w roku [8, 21]. Przesiewowe badania obrazowe, zwykle USG, należy wykonywać u osób obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek, np. obecnością torbieli [8].

Przewlekłą chorobę nerek rozpoznaje się, gdy przez  $\geq 3$  miesiące utrzymuje się uszkodzenie nerek w postaci strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych: obrazowych, krwi lub moczu albo wartość współczynnika filtracji kłębuszkowej utrzymuje się na poziomie  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , bez względu na obecność lub brak uszkodzenia nerek potwierdzonego badaniami diagnostycznymi [6, 8].

Przewlekła choroba nerek przez wiele lat może rozwijać się skrycie nie wywołując żadnych objawów a u niektórych pacjentów może zostać rozpoznana przypadkowo w trakcie badań wykonanych z innych przyczyn. Typowe objawy kliniczne dla poszczególnych stadiów PChN przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5.**  
**Stadia PChN i typowe objawy kliniczne [9]**

Stadia PChN	Objawy kliniczne
<b>Stadium 1. eGFR większe niż <math>90 \text{ ml/min/1,73m}^2</math>, uszkodzenie nerek z prawidłową lub zwiększoną filtracją kłębuszkową</b>	Wiele objawów klinicznych w stadium 1 zależy od choroby pierwotnej (cukrzyca, zapalenia kłębuszków nerkowych, nadciśnienia i innych). Typowym objawem dla tej fazy może być mikroalbuminuria i nadciśnienie oraz nadmierna filtracja w kłębuszkach nerkowych, co jest wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia nerek. Pacjenci w tym stadium powinni być zdiagnozowani i leczeni zachowawczo. Należy usunąć wszelkie czynniki ryzyka postępu choroby nerek. Nie obowiązują żadne ograniczenia dietetyczne. Stadium 1 nie ma odpowiednika w klasyfikacji przewlekłej niewydolności nerek, choć kilka elementów odpowiada okresowi I - utajonej PNN.
<b>Stadium 2. eGFR <math>89-60 \text{ ml/min/1,73m}^2</math>, uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej</b>	W tym stadium mówimy o zmniejszeniu rezerwy nerkowej, polegającej m.in. na gorszym tolerowaniu diety wysokobiałkowej i utracie zdolności kanalików do zagęszczania moczu i zakwaszania moczu. Mogą pojawić się pierwsze oznaki zatrzymywania w ustroju mocznika, kreatyniny, fosforanów i nadczynności przytarczyc. U części pacjentów może pojawić się niedokrwistość. Stadium 2 odpowiada typowym objawom I okresu PNN, tj. niewydolności utajonej.
<b>Stadium 3. eGFR <math>59-30 \text{ ml/min/1,73m}^2</math>, umiarkowane zmniejszenie filtracji kłębuszkowej</b>	U pacjentów w tym stadium PChN występuje wielomocz spowodowany utratą zdolności nerek do zagęszczania moczu i częste oddawanie moczu w nocy. Ciężar właściwy moczu jest zawsze niski, pragnienie – wyraźnie większe. Stężenia mocznika i kreatyniny są podwyższone (kreatyniny nawet do $350 \mu\text{mol/l}$ (ok. $4 \text{ mg/dl}$ )). Pojawia się niedokrwistość, chorzy są słabsi, łatwo się męczą, pojawiają się pierwsze dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego: gorszy apetyt, zaburzenia łyknięcia, nudności. Stadium



Stadia PChN	Objawy kliniczne
	3 odpowiada wyrównanej PNN. Pacjenci powinni być objęci poradnictwem dietetycznym, gdyż właściwa dieta jest w stanie zmniejszyć katabolizm białka, tworzenie mocznika i może ograniczyć objawy toksemii mocznicowej. W tym stadium większość pacjentów powinna już znajdować się pod opieką specjalistycznej poradni nefrologicznej.
<p><b>Stadium 4. eGFR 29-15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, duże zmniejszenie filtracji kłębuszkowej</b></p>	<p>U chorych w tym stadium występują nasilone objawy związane z niewyrównaną niewydolnością nerek (okres III). Stężenia kreatyniny zbliżają się do 450 μmol/l (5 mg/dl), 80% pacjentów ma nadciśnienie, wielu z nich - znaczną niedokrwistość. Wielu chorych skarży się na dolegliwości kostne związane z osteodystrofią nerkową, związaną z wtórną nadczynnością przytarczyc. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej może pogłębiać współistniejąca kwasica metaboliczna. Nasilone objawy ze strony przewodu pokarmowego: brak łaknienia, nudności, wymioty mogą prowadzić do niedożywienia. Większość chorych powinna przestrzegać obowiązujących zaleceń dietetycznych, zredukować sól w diecie, ograniczyć podaż białka, zażywać leki wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym. Mnogość niezbędnych w leczeniu zachowawczym leków może być dodatkowym czynnikiem zaburzającym stan odżywienia. Tak naprawdę, stadium 4 PChN przypomina również sytuację, w której znajdują się dializowani chorzy. Ich wyniki bowiem są bardzo zbliżone, a leczenie uzupełniające dializoterapię – podobne. Chorych w stadium 4 nie obowiązuje tylko restrykcja płynowa - o ile ich resztkowa diureza jest jeszcze wystarczająco duża. Chorzy z cukrzycą powinni rozpoczynać dializoterapię w stadium 4.</p>
<p><b>Stadium 5. eGFR poniżej 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ciężka niewydolność nerek, mocznica, schyłkowa niewydolność nerek</b></p>	<p>W tym stadium choroby objawów można spodziewać się ze strony wszystkich narządów i układów. Stan zdrowia pacjentów kwalifikuje ich do pilnego rozpoczęcia dializoterapii. 30% chorych wykazuje zaburzenia w odżywianiu. U wielu może współistnieć niewydolność układu krążenia, jako następstwo przewlekłej niedokrwistości i nadciśnienia. Część pacjentów może mieć objawy typowe dla zespołu MIA - ang. <i>malnutrition - inflammation - atherosclerosis</i> (niedożywienie - zapalenie - miażdżycy), co dodatkowo pogarsza ich rokowanie. Rozwijające się u tych chorych niedożywienie białkowo-kaloryczne jest istotnym czynnikiem, który lekarze muszą wziąć pod uwagę podejmując decyzję o rozpoczęciu dializoterapii zwłaszcza w tych przypadkach, gdy leczenie żywieniowe w okresie przeddializacyjnym okazało się nieskuteczne.</p>

Przewlekła choroba nerek może w powolny sposób rozwijać się jako następstwo przebytych chorób nerek uszkadzających kłębuszki nerkowe lub kanaliki, zatruc, chorób metabolicznych, wad i zakażeń układu moczowego oraz wiele lat trwającej kamicy nerkowej. Organizm uruchamia mechanizmy przystosowawcze do narastającego zatrucia, lecz gdy są one niewystarczające – dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek, manifestującej się z reguły: osłabieniem, wyniszczeniem, brakiem apetytu, niedokrwistością, nadciśnieniem, zakwaszeniem organizmu (kwasicą metaboliczną), bólami kostnymi i skłonnością do patologicznych złamań kości, skłonnością do krwawień, a w skrajnych postaciach – śpiączką mocznicową. Bardzo charakterystycznym objawem jest typowa, słodko-mdława woń z ust chorych. Ponadto mogą się oni skarżyć na uporczywy świąd skóry i poranne wymioty. Rezerwa wysiłkowa pacjentów jest wyraźnie obniżona. Większość chorych ma objawy niewydolności krążenia związanej z nadciśnieniem, niedokrwistością i przerostem mięśnia lewej komory serca, ale także z zaawansowanym stwardnieniem naczyń krwionośnych [9].

Rozpoznanie PChN w najwcześniejszym, I stadium, z prawidłową bądź podwyższoną funkcją filtracyjną nerek można ustalić dopiero po stwierdzeniu zmian w badaniach laboratoryjnych i/lub obrazowych świadczących o uszkodzeniu nerek. Wśród łatwych do uchwycenia wskaźników

uszkodzenia nerek jest albuminuria, czyli zwiększone wydalanie albumin w moczu (*urinary albumin excretion rate* – UAER) [7, 11].

W tabeli poniżej przedstawiono wartości graniczne albuminurii, stanowiące kryterium diagnostyczne PChN.

**Tabela 6.**  
**Wartości graniczne albuminurii [7]**

Stopień zaawansowania albuminurii		Wartość
Prawidłowe dobowe wydalanie albumin z moczem		<30 mg/24 h.
Albuminuria w moczu dobowym		30-300 mg/24 h.
Albuminuria w moczu zbieranym w określonym czasie		20-200 µg/min
Albuminuria w pojedynczej porcji moczu		>20 mg/dl
Albuminuria w pojedynczej porcji moczu w odniesieniu do stężenia kreatyniny w tej porcji moczu	kobiety	3,5-35 mg/1 mmol
	mężczyźni	2,5-25 mg/1 mmol

Do określenia współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR) coraz powszechniej stosuje się specjalnie opracowane wzory *MDRD* (*Modification of Diet in Renal Disease*) lub *Cockrofta-Gaulta* dla dorosłych i *Schwartz* lub *Couna han-Barratta* dla dzieci. W Polsce zgodnie z ustaleniami zespołu *Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii* oraz *Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego* zaleca się stosowanie skróconego wzoru *MDRD* [3, 4, 21, 22].

Wzór *MDRD*:

$$eGFR = 186,3 \times S_{Cr}^{-1,154} \times W^{-0,203} \times 0,742^* \times 1,21^{**}$$

gdzie:

$S_{Cr}$  – stężenie kreatyniny w mg/dl,

W – wiek w latach,

\* współczynnik dla kobiet,

\*\* współczynnik dla rasy czarnej.

Wzór *Cockrofta-Gaulta*:

$$\text{Klirens kreatyniny} = \frac{(140 - W) \times M \times 0,85^*}{72 \times S_{Cr}}$$

gdzie:

W – wiek w latach,

M – masa ciała w kg,

$S_{Cr}$  – stężenie kreatyniny w mg/dl,

\*współczynnik dla kobiet.

Jeżeli stężenie kreatyniny przekracza 3 mg (265  $\mu\text{mol/l}$ , co odpowiada klirensowi kreatyniny ok. 25 ml/min), skierowanie chorego na leczenie specjalistyczne jest absolutnie konieczne. Zalecenia te odpowiadają wskazaniom sformułowanym przez zespół ekspertów europejskich (*European Best Practice Guidelines*) [20].

Zakres i częstość badań kontrolnych, jak również miejsce ich wykonania (opieka podstawowa albo specjalistyczna) zależą od stadium zaawansowania PChN i od choroby podstawowej. Zalecaną częstość oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy przedstawiono poniżej:

- raz w roku – stadium 1.-2. oraz stadium 3. stabilne (ubytek GFR  $<2\text{ml/min/1,73m}^2/\text{rok}$ );
- co 6 miesięcy – stadium 3. postępujące (ubytek GFR  $>2\text{ ml/min/1,73m}^2/\text{rok}$ ) oraz stadium 4. stabilne;
- co 3 miesiące – stadium 4. postępujące;
- co 1-3 miesięcy – stadium 5. [8, 10].

W sytuacji obniżenia poziomu GFR  $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ , należy oznaczyć stężenie hemoglobiny, wapnia, fosforu, wodorowęglanów i parathormonu (PTH). Jeśli wyniki są prawidłowe, to następne oznaczenia wykonuje się raz w roku. Wynik nieprawidłowy wskazuje na obecność powikłania (niedokrwistość, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, nadczynność przytarczyc) i częstość kolejnych oznaczeń zależy od wdrożenia leczenia [8].

W czasie leczenia PChN częstokroć dochodzi do wystąpienia niedożywienia. Stan odżywienia w czasie stosowania diety niskobiałkowej powinno się zatem kontrolować co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące [9, 38].

Prawidłowy stan odżywienia pacjenta można ocenić także na podstawie: wzrostu, wagi ciała, procentu niedoboru wagi ciała do wzrostu – a w niektórych przypadkach – do wieku, grubości fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia, na brzuchu i pod łopatką. Dobrym wykładnikiem antropometrycznym stanu odżywienia jest ocena masy mięśniowej, której prostym pomiarem jest obwód ramienia. Adekwatnym wykładnikiem stanu odżywienia jest ocena całkowitej wody ustroju oraz procentowa zawartość tkanki tłuszczowej na podstawie pomiaru bioimpedancji elektrycznej ciała lub wyniki modelowania kinetycznego dializy. Stan odżywienia można ponadto ocenić na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi. Najważniejszymi kryteriami oceny są:

- stężenie białka całkowitego, a szczególnie stężenie albuminy we krwi, które u chorych z przewlekłą chorobą nerek są najbardziej stabilnym, biochemicznym wykładnikiem stanu odżywienia;
- stężenie transferyny (białka wiążącego żelazo w surowicy);
- oznaczenie albuminy;
- stężenie dopełniacza (białka uczestniczącego w reakcjach odpornościowych organizmu);
- zachowanie się stężeń poszczególnych aminokwasów (cząsteczek budulcowych białek) [9, 38].

W tabeli poniżej przedstawiono elementy szczegółowej oceny stanu odżywienia.

**Tabela 7.**  
**Elementy szczegółowej oceny stanu odżywienia [9]**

Elementy oceny stanu odżywienia	Opis
<b>Składniki odżywcze</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• analiza dobowej podaży lub/i dobowego spożycia składników odżywczych: białka, węglowodanów, tłuszczów, kalorii, składników mineralnych, witamin, płynów</li></ul>
<b>Badania antropometryczne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ocena wzrostu, tempa wzrastania (dzieci) ciężaru ciała, % niedoboru ciężaru ciała dla wieku, stosunku ciężaru ciała do wzrostu (wskaźnik masy ciała – BMI), grubości fałdu nad mięśniami trójgłowym ramienia i pod łopatką (wielkość rzeczywista i % wartości standardowej)</li></ul>
<b>Badania laboratoryjne krwi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ocena stężenie białka całkowitego, albumin, transferyny;</li><li>• stężenia w osoczu krwi mocznika i kreatyniny;</li><li>• stężenia sodu, potasu, chlorków, wodorowęglanów, wapnia, fosforu nieorganicznego, magnezu;</li><li>• stężenia glukozy (na czczo), triglicerydów, cholesterolu i lipoprotein o dużej gęstości.</li></ul>
<b>Inne badania</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• obliczenie klirensu endogennej kreatyniny i mocznika lub szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) na podstawie osoczkowego stężenia kreatyniny, mocznika i/lub cystatyny C, zmierzenie objętości wydalonego w okresie doby moczu;</li><li>• badania radiologiczne układu kostnego (wiek kostny, cechy osteoporozy)</li></ul>

Do oceny stanu odżywienia można posłużyć się także *subiektywną globalną skalą oceny (SGA, ang. Subjective Global Assessment)* (patrz Załącznik 2). Składa się ona z kilku parametrów, uwzględniających między innymi:

- zmiany masy ciała w ostatnich 6 miesiącach;
- sposób przyjmowania pokarmów i nawyki żywieniowe;
- aktywność ruchową pacjenta;
- objawy zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego;
- występowanie innych chorób i ich związek z niedożywieniem [9, 23, 24].

Na podstawie wytycznych *European Best Practice Guidelines (EBPG)* oraz *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI Guidelines 2000)* sformułowano zalecenia dotyczące oceny stanu odżywienia oraz postępowania w przypadku niedożywienia [25]. Ocena stanu odżywienia obejmuje:

- wywiad żywieniowy (zalecaną metodą jest 3-dniowy kalendarz dietetyczny, możliwe jest również zbieranie 24-godzinny wywiadu);
- 7-punktową Subiektywną Ocenę Stanu Odżywienia (SGA, ang. *Subjective Global Assessment*);
- badania antropometryczne (masa ciała, wskaźnik masy ciała - BMI, ang. *body mass index*, obwód ramienia, grubość fałdu skórny lub skład ciała mierzony metodą bioimpedancji);

- znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (nPNA, ang. *normalized Protein Nitrogen Appearance*);
- stężenie albuminy i prealbuminy w surowicy;
- stężenie cholesterolu w surowicy;
- stężenie białka C reaktywnego (CRP, ang. *C reactive protein*) w surowicy [25].

Rekomendowane wartości wskaźników stanu odżywienia dla chorych z przewlekłą chorobą nerek wynoszą:

- BMI > 23,0;
- nPNA > 1,0 g/kg idealnej masy ciała/dobę;
- stężenie albuminy w surowicy > 40,0 g/l;
- stężenie prealbuminy w surowicy > 0,3 g/l [25].

Wśród parametrów laboratoryjnych monitorowanych w czasie leczenia zachowawczego, mającego na celu hamowanie progresji PChN, zalicza się:

- współczynnik filtracji kłębuszkowej;
- elektrolity w osoczu, w tym stężenie potasu w surowicy, sodu i wodorowęglanów we krwi oraz fosforu i wapnia we krwi;
- pełna morfologia krwi;
- białka osocza;
- albumina we krwi;
- dobowy białkomocz;
- 24-godziny mocznik w moczu, sód i kreatynina w moczu [26].

### **Rokowanie**

Naturalny przebieg PChN charakteryzuje się postępującą progresją upośledzenia czynności nerek. Identyfikacja czynników nasilających postęp PChN i skuteczne im przeciwdziałanie umożliwiają znaczne zwolnienie postępu choroby i opóźnienie, nawet o kilka lat, wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej kosztownego leczenia nerkozastępczego, a równocześnie przyczyniają się do zwalczania czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [27].

Rokowanie zależy od postępu choroby pierwotnej (przyczyny uszkodzenia nerek), występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz od wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienia progresji PChN. Główną przyczyną zgonów chorych z przewlekłą chorobą nerek są powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia [8].

Niezależenie od aktywności podstawowej choroby nerek następujące czynniki nasilają progresję PChN:

- współistniejąca cukrzyca, zwłaszcza niezadowalająco wyrównana metabolicznie;
- nadciśnienie tętnicze;
- białkomocz, zwłaszcza większy niż 1 g/dobę, a szczególnie utrzymujący się białkomocz nerczycowy (ponad 3,5 g dobę);
- dieta bogatobiałkowa;
- odwodnienie, hipokaliemia i hiperkalcemia;
- hiperfosfatemia, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej;
- niedokrwistość;
- przewlekłe stany zapalne, w tym zakażenie układu moczowego oraz ostre zakażenia bakteryjne i wirusowe;
- stosowanie leków nefrotoksycznych i innych leków bez dostosowania dawki do stopnia upośledzenia czynności nerek (np. amino glikozydów, leków przeciwbólowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych);
- utrudnienie odpływu moczu z dróg moczowych lub odpływ pęcherzowo-moczowodowy;
- dyslipidemia;
- otyłość;
- palenie tytoniu [28].

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na to, iż, przewlekłe choroby nerek, przebiegające ze zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej, są istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Powikłania sercowo-naczyniowe odpowiadają za 50-60% zgonów wśród pacjentów w stadium IV-V PChN. U podłoża tych powikłań leży przede wszystkim miażdżycy, która u chorych z PChN występuje około 30-krotnie częściej, a śmiertelność z powodu jej powikłań jest kilkadziesiąt razy wyższa niż w populacji ogólnej. Przewlekły, subkliniczny stan zapalny, objawiający się m.in. podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi, występuje u ponad 40% pacjentów hemodializowanych. Zwiększone ryzyko wystąpienia miażdżycy w tej grupie chorych wynika z nakładania się na tzw. tradycyjne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy specyficznych czynników, które dodatkowo nasilają zmiany miażdżycowe w przebiegu PChN [30].

Mimo rozwoju metod diagnostycznych i terapeutycznych obecnie rokowanie dla pacjentów z PChN jest złe: u 40% z nich rozwinie się mocznica w ciągu 6 miesięcy od zgłoszenia się do nefrologa [6]. Jeśli pacjent we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek znajdzie się pod opieką specjalistycznej poradni nefrologicznej, stosuje się do zaleceń lekarskich i dietetycznych oraz prowadzi odpowiedni tryb życia, to okres leczenia zachowawczego i dializoterapii może trwać wiele lat. Wczesne objęcie leczeniem specjalistycznym każdego chorego z przewlekłą chorobą nerek może wyraźnie poprawić stan jego zdrowia, pozwoli uniknąć powikłań ze strony innych

narządów, zwłaszcza układu krążenia i w wielu przypadkach umożliwi odroczenie decyzji o leczeniu nerkozastępczym, w tym dializoterapii [9].

Towarzyszące PChN niedożywienie, wiąże się z częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych, zwiększoną liczbą hospitalizacji, gorszą jakością życia oraz z gorszym rokowaniem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [25, 38]. Niedożywienie zwiększa zachorowalność i śmiertelność zarówno u pacjentów z PChN leczonych zachowawczo, jak i u pacjentów przewlekłe dializowanych [38].

Od momentu wkroczenia w fazę IV przewlekłej choroby nerek do rozpoczęcia leczenia dializami (hemodializami lub dializami otrzewnowymi) mija 3-7 lat (przeciętnie 5 lat). Wdrożenie leczenia niewydolności nerek dietą uzupełnianą ketoanalogami aminokwasów spowalnia progresję choroby, co pozwala odroczyć leczenie dializami lub przeszczepieniem nerki o 2-3 lata [2].

W tabeli poniżej zestawiono międzynarodowe zalecenia dotyczące czasu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT) [31, 32].

**Tabela 8.**  
**Rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) [31, 32]**

Wytyczne, rok	Opis
<b>The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) 1997</b>	Ocena normalizowanego klirensu mocznika oraz szacowanej podaży białek obliczanej na podstawie mocznika wydalanego z moczem (nPNA, <i>normalized protein nitrogen appearance</i> ).  Rozpoczęcie RRT, gdy nerkowy Kt/V obniży się do 2,0 tygodniowo (wartość ta odpowiada klirensowi kreatyniny ok. 10,5 ml/min). Niższa wartość Kt/V nie jest wskazaniem do rozpoczęcia dializy, jeśli nPNA wynosi >0,8 g/kg/dobę. Zdecydowanym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego jest niezamierzony spadek masy ciała lub wystąpienie objawów mocznicy.
<b>European Best Practice Guidelines 2002</b>	Aby ocenić wskazania do rozpoczęcia dializy, współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) powinno się oszacować na podstawie uśrednionego klirensu kreatyniny i mocznika. Gdy obniży się on poniżej 15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , stan kliniczny pacjenta powinno się oceniać co miesiąc. Dializę należy rozpocząć, jeśli występują objawy mocznicy, przewodnienie, niekontrolowane nadciśnienie lub cechy niedożywienia i zanim eGFR obniży się do 6 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . Aby to osiągnąć, rozpoczęcie dializy należy rozważyć, gdy eGFR wynosi 8–10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .
<b>National Kidney Foundation (NKF) 2006</b>	W 5. stadium przewlekłej choroby nerek (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) należy rozpocząć RRT. U pacjentów we wcześniejszych stadiach zaawansowania można rozpocząć dializę, jeśli występują objawy związane z pogarszającą się funkcją nerek oraz z chorobami współistniejącymi.
<b>Canadian Society of Nephrology 2008</b>	Pacjenci z eGFR <20 ml/min mogą wymagać dializy przy współwystępowaniu objawów mocznicy, przewodnienia, powikłań metabolicznych czy niedożywienia

Kt/V - wskaźnik dializy opisujący frakcjonowany klirens objętości dystrybucji. Jest to ułamek objętości (V) oczyszczony klirenssem (K) w określonym czasie (t), gdzie; K to klirens dializatora dla mocznika we krwi w l/h, t to długość sesji dializacyjnej w godzinach, a V to objętość dystrybucji mocznika w litrach. Wzór do obliczania przepisanej dawki dializy przedstawia się następująco:  $K \times t / V$  [29].

### 3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna

Celem leczenia przewlekłej choroby nerek jest opóźnienie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (hemodializy, dializy otrzewnowej) oraz przeprowadzenia przeszczepu nerki przy jednoczesnym utrzymywaniu akceptowalnego stanu zdrowia pacjenta [26]. Postępowanie terapeutyczne ma zatem na celu spowolnienie progresji choroby. W dążeniu do hamowania postępu PChN oraz zapobiegania powikłaniom, głównymi czynnościami są:

- ścisła kontrola glikemii u chorych na cukrzycę I i II typu;
- kontrola ciśnienia tętniczego krwi (zalecane docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z PChN i białkomoczem  $<1,0$  g/dobę wynoszą  $<130/80$  mmHg, a z większym białkomoczem  $<125/75$  mmHg) – stosowanie schematu leczenia hipotensyjnego, w skład którego wchodzi preparaty blokujące układ renina-angiotensyna (inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB));
- maksymalna redukcja białkomoczu (wskazane jest dążenie do zmniejszenia białkomoczu do wartości poniżej 1 g/dobę z optymalnym celem leczenia, jakim jest uzyskanie wartości poniżej 0,3 g/dobę);
- osiągnięcie i utrzymanie zadowalającego stanu odżywienia poprzez zapobieganie rozwojowi niedożywienia białkowo-kalorycznego (pełnowartościowa dieta z ograniczeniem białka. Dieta ta powinna dostarczać energii w zakresie 30–35 kcal/kg masy ciała/dobę przy ograniczeniu podaży tłuszczów wysokonienasyconych. Podaż pełnowartościowego białka w 2. stadium PChN powinna mieścić się w granicach 1,0–0,8 g/kg należnej masy ciała. W 3. i 4. Stadium PChN podaż białka należy ograniczyć do 0,8 g/kg należnej masy ciała, zwracając uwagę na zmniejszenie ilości produktów białkowych o wysokiej zawartości fosforanów). Poziom albuminy we krwi powinien wynosić 35 g albuminy/l krwi;
- zapobieganie i leczenie hiperlipidemii (pożądane stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego ( $<4,8$  mmol/l, tj.  $<185$  mg/dl), cholesterolu LDL ( $<3,0$  mmol/l, tj.  $<115$  mg/dl), cholesterolu HDL ( $>1,2$  mmol/l, tj.  $>46$  mg/dl) i triglicerydów ( $<1,7$  mmol/l, tj.  $<150$  mg/dl) wiążą się z małym ryzykiem rozwoju miażdżycy i nie wpływają na upośledzenie czynności nerek;
- przeciwdziałanie i leczenie otyłości (pożądane wartości wskaźnika masy ciała (BMI) mieszczą się w granicach 20–25 kg/m<sup>2</sup>, a zadowalające nie powinny przekraczać 27 kg/m<sup>2</sup>);
- utrzymywanie odpowiedniego bilansu wodno-elektrolitowego i przeciwdziałanie kwasicy (równowagi kwasowo-zasadowej - wodorowęglany w osoczu 23 - 27 mmol/l);
- utrzymywanie stężenia potasu w surowicy  $\leq 5,5$  mmol/l;
- przeciwdziałanie zaburzeniom gospodarki wapniowo-fosforanowej, co zapobiega rozwojowi zwapnień w naczyniach i tkankach miękkich, w tym również w nerkach u chorych z PChN (stężenie fosforanu nieorganicznego w surowicy u chorych z PChN



powinno utrzymywać się poniżej 1,3 mmol/l, stężenia wapnia całkowitego w zakresie 2,1–2,6 mmol/l (8,5–10,5 mg/dl), wartości produktu wapniowo-fosforanowego poniżej 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (<54,5 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), a stężenia nieuszkodzonego PTH (iPTH) w zakresie 100–200 pg/ml);

- wczesne rozpoznawanie i leczenie niedokrwistości (zaleca się zarówno w okresie przeddializacyjnym, jak i w czasie leczenia nerkozastępczego utrzymanie stężeń hemoglobiny (Hb) w granicach 10–12 g/dl, zapewnienie odpowiednich parametrów gospodarki żelazem przez uzupełnienie jego niedoborów i wdrożenie leczenia erytropoetyną (EPO) podawaną podskórnie po wyrównaniu niedoborów żelaza i z odpowiednią suplementacją w trakcie leczenia);
- rozpoznanie i skuteczne leczenie stanów zapalnych, w tym ognisk przewlekłego zakażenia oraz ostrych zakażeń wirusowych (szczegółowe badanie kliniczne umożliwia identyfikację stanów zapalnych, a podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy stanowi przydatny wskaźnik istniejącego stanu zapalnego. Stężenia CRP w surowicy powinny być niższe niż 5 mg/dl. Stężenie CRP w surowicy >10 mg/dl nakazuje energiczne poszukiwanie i leczenie stanu zapalnego);
- unikanie stosowania leków nefrotoksycznych i dostosowanie dawek innych leków do stopnia upośledzenia czynności nerek; zapobiega dodatkowemu upośledzeniu GFR u chorych z PChN;
- zapewnienie swobodnego odpływu moczu z dróg moczowych zapobiega wystąpieniu nefropatii obstrukcyjnej, nasilającej niewydolność nerek i zwiększającej prawdopodobieństwo nawrotów zakażeń układu moczowego;
- rozpoznawanie i leczenie powikłań sercowo-naczyniowych oraz towarzyszących chorób układu sercowo-naczyniowego
- zaprzestanie palenia tytoniu [6, 8, 26, 27, 33].

Leczenie przewlekłej choroby nerek zależy od stopnia jej zaawansowania. Przy mniejszym uszkodzeniu nerek stosuje się odpowiednio dobrane leczenie zachowawcze dietetyczno-farmakologiczne, natomiast mocznica wymaga zastosowania tzw. leczenia nerkozastępczego. Leczenie zachowawcze zapobiega dalszemu postępowi choroby oraz zmniejsza dolegliwości. Rodzaj leczenia jest uzależniony od pierwotnej przyczyny przewlekłej choroby nerek oraz występowania chorób towarzyszących [19].

Jednym ze sposobów hamowania progresji chorób nerek jest leczenie dietetyczne [34].

Stosowanie diety leczniczej w PChN ma na celu, m.in.:

- dostarczenie odpowiedniej ilości energii dostosowanej do aktywności fizycznej, co ma pomóc w pozbyciu się nadwagi lub otyłości oraz utrzymaniu optymalnej, stałej masy ciała;
- dostarczenie właściwych proporcji składników odżywczych zabezpieczających przed rozwojem niedożywienia białkowo-kalorycznego;

- ograniczenie ilości końcowych produktów przemiany materii toksycznych dla organizmu, takich jak mocznik, kreatynina, kwas moczowy;
- zapobieganie zmianom miażdżycowym;
- zwolnienie postępu upośledzenia czynności nerek;
- zapewnienie pacjentowi poczucia swobody przez uwzględnienie jego upodobań kulinarnych;
- poprawę jakości życia [34].

Zaleca się, wprowadzenie diety ubogobiałkowej, która działa ochronnie na funkcję nerek oraz przyczynia się do obniżenia stężenia toksyn mocznicowych. Wielkość podaży białka ma decydujące znaczenie dla zjawiska hiperfiltracji zachowanych nefronów, i w związku z tym ograniczenie podaży białka wpływa na ograniczenie szybkości postępu niszczenia mięszu nerkowego [9, 35].

Zgodnie z zaleceniami *Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii* dotyczącymi postępowania zachowawczego u chorych z przewlekłą chorobą nerek, podaż pełnowartościowego białka w okresie utajonej PChN podaż białka powinna mieścić się w zakresie 1,0–0,8 g/kg należnej masy ciała/dobę, czyli tak jak u osoby zdrowej [9, 25, 35, 36]. W okresie wyrównanej i niewyrównanej niewydolności nerek podaż białka powinna być ograniczona do 0,8 g/kg należnej masy ciała, ze szczególnym zwróceniem uwagi na ograniczenie tych produktów białkowych, które zawierają duże ilości fosforanów. W przypadku gdy współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR wynosi < 25 ml/min, można zalecać ograniczenie spożycia białka do 0,6–0,75 g/kg/dobę. Aktualne uzgodnienia specjalistów nie zalecają stosowania diety z większym ograniczeniem ilości białka niż 0,6 g/kg/dobę. W szczególnych sytuacjach można zdecydować o dodatkowym podawaniu keto analogów aminokwasów [9, 25, 36].

Leczenie żywieniowe zapewnia chorym odpowiednie ilości energii i składników odżywczych, co ogranicza ilość tworzonych toksycznych produktów przemiany materii, znosi niedożywienie a w wielu przypadkach – spowalnia postęp niewydolności nerek poprawia stan odżywienia [9]. W tabeli poniżej porównano zalecane przez *European Society fo Clinical Nutrition and Metabolism* oraz *National Kidney Foundation*, spożycie białka w zależności od poziomu GFR.

**Tabela 9.**  
**Rekomendowana podaż białka u dorosłych z przeddializacyjną PChN (g/kg/dobę) [37]**

Wartość GFR	ESPEN	NKF
25-70 ml/min	0,55-0,60	-
<25 ml/min	0,55-0,60 lub 0,28 + EAA + KA lub 0,3-0,4 g + KA	0,60 lub 0,75

ESPEN -*European Society fo Clinical Nutrition and Metabolism*; NKF - *National Kidney Foundation*;  
EAA -*Essential aminoacids*; KA - ketoanalogi aminokwasów

Zgodnie z wytycznymi *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF DOQI) oraz rekomendacją *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) zaleca się wprowadzenie diety o zawartości białka nie większej niż 0,8–1,0 g/kg/dobę, a wraz ze spadkiem współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR,

ang. *glomerular filtration rate*) <25 ml/min rekomenduje się dietę niskobiałkową zawierającą 0,6 g, a nawet 0,4 g/kg/dobę [38].

W celu zachowania pożądanej masy ciała oraz by zapobiec katabolizmowi białek u osób chorych koniecznie należy zapewnić odpowiednią wartość energetyczną diety. Rekomendowane spożycie kalorii to 35 kcal/kg należnej masy ciała/dobę (dla osób po 60. rż. — 30–35 kcal/kg/dobę) [25, 36]. Udział tłuszczu w pokryciu dziennego zapotrzebowania energetycznego powinien wynosić 30%, podobnie jak u osób zdrowych. W przygotowaniu diety powinny być wykorzystywane węglowodany złożone, natomiast cukry proste nie powinny dostarczać więcej niż 10% ogólnej ilości kalorii. Kolejnym ważnym zadaniem diety dla osób z przewlekłą chorobą nerek jest zapewnienie odpowiedniej podaży witamin i składników mineralnych. Jeżeli jest to niemożliwe, konieczna staje się ich suplementacja. Zawartość kluczowych w PChN pierwiastków w diecie w czasie leczenia zachowawczego powinna wynosić:

- fosfor – ograniczenie do 800–1000 mg/dobę (większe ograniczanie ilości fosforu w diecie nie jest zalecane, ponieważ może prowadzić do rozwoju niedożywienia białkowego – pokarmy białkowe zawierają dużo fosforanów);
- wapń – 2 g dziennie (spożycie łącznie z suplementacją preparatów wapnia);
- potas – 2000–2700 mg/dobę (50–70 mmol/dobę); 1500–2000 mg wg *ESPEN Guidelines* - u części pacjentów dializowanych nie obowiązuje ograniczenie potasu w diecie, a u niektórych, szczególnie w grupie dializowanych otrzewnowo, istnieje nawet konieczność suplementacji tego jonu;
- sód – 1800–2500 mg/dobę (80–11 mmol/dobę) - 5–6 g soli kuchennej;
- żelazo – spożycie: 8 mg dla mężczyzn, 12 mg dla kobiet (dodatkowa suplementacja doustna lub dożylna);
- magnez – spożycie 200–300 mg/d.;
- cynk – spożycie 10–15 mg dla mężczyzn, 8–12 mg dla kobiet (nie suplementować; w przypadku objawów niedoboru można rozważyć 3–6-miesięczną suplementację 50 mg cynku /d.);
- selen – spożycie 55 mg (nie suplementować) [25, 36, 37].

W 3. i 4. stadium PChN, gdy mimo przestrzegania zalecanej diety stężenie albumin w surowicy obniży się do 3,9 g/dl lub poniżej, uzasadnione jest zastosowanie ketoanalogów aminokwasów, przy jednoczesnym zapewnieniu comiesięcznej kontroli wszystkich parametrów oceniających przebieg leczenia PChN [27]. Istnieje wiele doniesień o skuteczności stosowania diety ubogobiałkowej zawierającej dodatek ketoanalogów aminokwasów tzw. ketodiety. Zalety ketodiety wynikają z łącznego działania zmniejszonego ładunku białek i ich katabolitów oraz modyfikacji szlaków metabolicznych aminokwasów, co objawia się przede wszystkim zahamowaniem tworzenia mocznika [33].

Metabolizm białek jest zaburzony w zaawansowanych stadiach PChN, jak również w okresie leczenia za pomocą dializy. Charakterystycznym zaburzeniem obserwowanym u tych chorych jest

akumulacja niepodstawowych aminokwasów (NEAA) oraz prawidłowe lub obniżone stężenie AA niezbędnych (EAA). W konsekwencji stosunek EAA do NEAA (E/NEAA) jest obniżony. Uważa się, że odpowiedni stosunek E/NEAA jest kluczem do prawidłowej syntezy białek [39].

Dieta z ograniczeniem białka uzupełniona ketoanalogami aminokwasów stanowi tylko jeden z istotnych elementów zintegrowanego systemu leczenia zachowawczego stosowanego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W skład tej terapii wchodzi także leki z grupy inhibitorów konwertazy i/lub leki blokujące receptor angiotensyny, erytropoetyna oraz niewapniowe preparaty wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym [9].

Ketoanalogii (ketokwasy) są mieszaniną niezbędnych aminokwasów, którą opracowano według wzorca diety jajeczno – ziemniaczanej, posiadającej zestaw białkowy o szczególnie wysokiej wartości biologicznej. Stosuje się je głównie w leczeniu zachowawczym pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka. Ketokwasy mogą być także stosowane jako suplement diety pacjentów leczonych przy pomocy dializoterapii, szczególnie chorych wykazujących cechy niedożywienia. Stosowanie ketokwasów poprawia bilans azotowy, obniża poziom mocznika i kreatyniny, wpływa korzystnie na metabolizm węglowodanów i lipidów oraz gospodarkę wapniowo-fosforanową. Pomimo stosowania diet ze skrajnie niską zawartością białka (0,3-0,4 g/kg/dobę) w leczeniu ketoanalogami stan odżywienia chorych jest na ogół dobry [9]. Doustne stosowanie ketoanalogów aminokwasów pozwala na wykorzystanie zasobów azotu pozabiałkowego, nagromadzonych w nadmiarze u osób z przewlekłą chorobą nerek, do produkcji niezbędnych aminokwasów. Doprowadza to do obniżenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi. Przewlekłe ograniczenie spożycia białek może być skuteczne i bezpieczne u pacjentów tylko wówczas, kiedy przyjmują do posiłków ketoanalogii. Bardzo ważne jest zapewnienie odpowiedniej podaży energii z pożywieniem oraz wykonywanie zleconych przez lekarza badań, aby nie dopuścić do rozwoju niedożywienia lub pogłębiania się niewydolności nerek. Okresowe wykonywanie badań umożliwi dokonywanie niezbędnych modyfikacji leczenia dietetycznego. Uzyskane w trakcie tego leczenia obniżenie stężeń mocznika, kreatyniny i innych toksyn mocznicowych pozwala na opóźnienie konieczności wprowadzenia dializoterapii [9].

Ogólne zalecenia dotyczące spożycia energii i substancji odżywczych u pacjentów leczonych ketoanalogami przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Zalecenia dotyczące spożycia energii i substancji odżywczych u pacjentów leczonych ketoanalogami [9]**

Składnik pokarmowy	Zalecana podaż
<b>Białko</b>	<0,6 g/kg/dobę (optymalnie 0,3-0,4 g/kg/dobę)
<b>Węglowodany</b>	55-65 % energii, <10 % cukry proste
<b>Tłuszcze</b>	30% energii
<b>Energia</b>	minimum 30 kcal/kg/dobę
<b>Żelazo, witaminy</b>	niezbędna suplementacja

Składnik pokarmowy	Zalecana podaż
<b>Fosforany</b>	<5-7 mg/kg/dobę (500-800 mg/dobę)
<b>Sól</b>	<100 mmol/dobę (<5,8 g NaCl) u osób z nadciśnieniem tętniczym

Zastosowanie diety o ograniczonej zawartości białka, jak wspomniano powyżej, wiąże się z obniżeniem stężeń fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkaliemii oraz spowalnianiem progresji PChN. Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. i 5. choroby zastosowanie diety z ograniczeniem białka do 0,4–0,6 g/kg należnej masy ciała (nmc.)/dobę, a nawet o niższej zawartości białka, z suplementacją ketoanalogami aminokwasów (VLPD+KA (ang. *very low protein diet supplemented with ketoanalogues*) pozwala na zwolnienie rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (SNN) i opóźnienie wprowadzenia leczenia nerkozastępczego (RRT) o kilka do kilkunastu miesięcy [38]. Wyniki kilkumiesięcznych badań przeprowadzonych w Polsce wskazują, że ograniczenie podaży białka do < 40 g/dobę (w przybliżeniu 0,4 g/kg/dobę) i stosowanie ketoanalogów aminokwasów (VLPD+KA) powoduje podwyższenie stężenia albumin w surowicy i korzystnie wpływa na GFR. U chorych stosujących VLPD+KA przez 3 lata można opóźnić wprowadzenie RRT nawet o 15 miesięcy przy braku rozwoju niedożywienia, w odniesieniu do pacjentów stosujących konwencjonalną dietę niskobiałkową. Badania prowadzone w latach 80-tych i 90-tych XX wieku na modelach doświadczalnych, jak również próby kliniczne potwierdzają skuteczność diety niskobiałkowej w hamowaniu progresji PChN, prowadząc do wydłużenia czasu do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek nawet o 40% [33, 38].

Zastosowanie diet niskobiałkowych lub ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg/d) może jednak wiązać się z ryzykiem pojawienia się niedożywienia białkowo-kalorycznego, które notuje się u 25-40% pacjentów z PChN leczonych zachowawczo [38].

Wśród pacjentów z niepowikłaną PChN (tj. brak katabolizmu wywołanego chorobą lub kwasicy metabolicznej), diety z minimalną zawartością białka (0,6 g białka/kg należnej masy ciała/dzień) lub diety ze znacznie ograniczoną zawartością białka zawierającej 0,3 g białka/kg/dzień (VLPD), głównie białka roślinnego uzupełnione mieszaniną aminokwasów egzogennych (EAA) oraz ich wolnymi od azotu analogami (ketokwasy) powodują utrzymanie równowagi azotowej oraz utrzymanie normalnego stężenia białka i beztłuszczowej masy ciała [40].

Częstość występowania niedożywienia u chorych hemodializowanych określa się na 10–70%, a u chorych leczonych dializą otrzewnową na 18–51%. W najnowszych polskich badaniach stwierdzono występowanie umiarkowanego niedożywienia białkowo-kalorycznego u 34%, a znacznego niedożywienia u 5,8% pacjentów dializowanych [38].

W związku z ryzykiem wystąpienia niedożywienia oraz obecnymi zaburzeniami metabolicznymi u pacjentów z PChN (stadia 3.–5.) w postaci niedoboru egzogennych aminokwasów oraz aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA, ang. *branch chain amino acids*), zaleca się stosowanie VLPD wraz z ketoanalogami aminokwasów lub aminokwasami. W Polsce takim preparatem jest Ketosteril®. Stosowanie diety ze znaczenie ograniczoną podażą białka możliwe jest

tylko wraz z podaniem ketoanalogów. Zalecana dawka ketoanalogów wynosi 100 mg/kg nmc./dobę [38].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie ketodietą należy zakończyć, jeżeli pacjent nie utrzymuje diety z ograniczeniem białka 0,4–0,6 g/kg/dobę, co można stwierdzić nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii. Leczenie należy również przerwać po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego [38].

Głównymi korzyściami klinicznymi diety ze znacznie ograniczoną podażą białka, uzupełnionej aminokwasami egzogennymi/ketoanalogami aminokwasów są:

- złagodzenie objawów mocznicy;
- obniżenie stężenia mocznika;
- poprawa gospodarki wapniowo-fosforowej;
- poprawa wrażliwości insulinowej oraz profilu tłuszczów w organizmie;
- zmniejszenie kwasicy metabolicznej;
- dobry stan odżywienia chorych mimo ograniczenia podaży białka, prewencja niedożywienia;
- poprawa jakości życia [35, 41].

Dodatkową korzyścią zastosowania ketoanalogów aminokwasów wydaje się być niewywoływanie przez nie hiperfiltracji kłębuszkowej, związanej z udziałem glukagonu, insuliny i hormonu wzrostu, obserwowanej po podaniu aminokwasów. Ketoanalogi aminokwasów mogą stanowić środek wyrównujący straty białka, związane z białkomoczem, dializą otrzewnową lub hemodializą. Ketoanalogi aminokwasów poprawiają zaburzony metabolizm węglowodanów, doprowadzając do zmniejszenia oporności tkanek na insulinę i zwiększając dostępność węglowodanów dla przemian wewnątrzkomórkowych. W zakresie gospodarki lipidowej stosowanie ketoanalogów aminokwasów obniża hipertriacylglicerolemię mocznicową, co najprawdopodobniej jest związane z ich wpływem na zmniejszenie stężenia insuliny oraz stężenia glikokortykosteroidów, a także toksyn mocznicowych (np. metyloguanidyny) odpowiedzialnych za hiperlipidemię. Ketoanalogi aminokwasów wydają się mieć również bezpośredni wpływ na przytarczycę, będąc inhibitorem wydzielania PTH [35]. Rozważa się też inhibicję proteaz przez ketoanalogi aminokwasów, co może obniżyć wewnątrzkomórkowe stężenie fosforanów i w efekcie zmniejszać wydzielanie PTH. Korzystny wpływ zarówno na gospodarkę wapniowo-fosforanową, jak i na cały metabolizm, osiąga się między innymi dzięki ułatwieniu przez ketoanalogi aminokwasów kontroli kwasicy [35].

### 3.1.2. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi preparat *Ketosteril*® zawierający substytuty 5 aminokwasów egzogennych (ketokwasy, ketoanalogi aminokwasów) oraz 5 aminokwasów egzogennych [1]. Stosowanie diety ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,4 g/kg/d) uzupełnianej keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (preparat *Ketosteril*®) (VLPD+KA, ang. *very low protein diet + ketoanalogues*) wiąże się ze zmniejszeniem podaży azotu przy jednoczesnym uniknięciu niedożywienia, obniżeniem stężenia fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkalemii oraz spowalnianiem progresji przewlekłej choroby nerek [1, 2, 38].

Skład jakościowy i ilościowy preparatu *Ketosteril*® przedstawiono w tabeli poniżej [1].

**Tabela 11.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu *Ketosteril*® [1]**

Składnik	Zawartość jednej tabletki
Sól wapniowa kwasu (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianowego ( $\alpha$ -ketoanalog DL-izoleucyny)	67 mg
Sól wapniowa kwasu 4-metylo-2-oksowalerianowego ( $\alpha$ -ketoanalog leucyny)	101 mg
Sól wapniowa kwasu 2-okso-3-fenylpropionowego ( $\alpha$ -ketoanalog fenyloalaniny)	68 mg
Sól wapniowa kwasu 3-metylo-2-oksomasłowego ( $\alpha$ -ketoanalog waliny)	86 mg
Sól wapniowa kwasu (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomasłowego ( $\alpha$ -hydroksyanalog DL-metioniny)	59 mg
L-lizyny octan (=L-lizyna)	105 mg
L-treonina	53 mg
L-tryptofan	23 mg
L-histydyna	38 mg
L-tyrozyna	30 mg
Całkowita zawartość azotu w tabletkce	36 mg
Zawartość wapnia w tabletkce	1,25 mmol = 50 mg

Innymi preparatami zawierającymi ketoanalogi aminokwasów, niedostępnymi w Polsce, które stosowane były w badaniach klinicznych są: *Alfa kappa*®, *Cetolog*®, ketoanalogi *Ross Laboratories* i *Ketoperlen*®. Skład wymienionych preparatów zamieszczono w Załącznik 3.

### 3.1.2.1. Wskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, *Ketosteril*® wskazany jest w połączeniu z ograniczeniem podaży białka w pożywieniu do  $\leq 40$  g na dobę (u dorosłych) w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek; głównie u pacjentów z filtracją kłębuszkową (GFR)  $< 25$  ml/min [1].

### 3.1.2.2. Dawkowanie

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej: 4 do 8 tabletek połykanych w całości trzy razy dziennie w czasie posiłków (dla pacjentów dorosłych o masie ciała 70 kg). *Ketosteril*® stosuje się, dopóki współczynnik filtracji kłębuszkowej utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min, i jednocześnie pacjent przestrzega ograniczeń podaży białka w ilości  $\leq 40$  g/dobę (u dorosłych) [1].

### 3.1.2.3. Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu *Ketosteril*® jest przeciwwskazane u pacjentów z hiperkalcemią, zaburzonym metabolizmem aminokwasów oraz z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu [1].

### 3.1.2.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego *Ketosteril*®

Należy systematycznie kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi. Należy zapewnić wystarczającą ilość spożywanych kalorii.

Nie ma danych odnośnie stosowania produktu leczniczego u dzieci. W przypadku dziedzicznej fenyloketonurii należy uwzględnić zawartość fenyloalaniny w produkcie *Ketosteril*®.

Należy kontrolować stężenie fosforanów w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego z wodorotlenkiem glinu.

### 3.1.2.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych zawierających wapń może powodować lub nasilać podwyższenie stężenia wapnia w surowicy krwi.

Aby uniknąć zaburzeń wchłaniania substancji czynnych, nie należy przyjmować jednocześnie leków, które tworzą trudno rozpuszczalne związki z wapniem (np. tetracykliny, chinoliny, jak również produkty zawierające żelazo, fluor lub estramustynę). Należy zachować co najmniej 2h odstępu pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego *Ketosteril* i któregośkolwiek z ww. leków.

Wrażliwość na glikozydy nasercowe i związane z tym ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca wzrasta, jeśli produkt leczniczy *Ketosteril*® powoduje wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi.



### 3.1.2.6. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego *Ketosteril*®

Lek zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej *Ketosteril*®. Podmiotem odpowiedzialnym za produkcję leku jest *Fresenius Kabi Deutschland GmbH*.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego *Ketosteril*®.

**Tabela 12.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat *Ketosteril*® [1]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Ketosteril
Postać farmaceutyczna	tabletki
Wygląd tabletek	Podłużne, żółte tabletki powlekane
Zawartość opakowania	Blistry PVC/PVDC/Alu – 5 blistrów po 20 sztuk (100 sztuk) w tekturowym pudełku
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenia nr: 5686, R/3385
Kod ATC	V06DD

27 stycznia 1994 roku firma *Fresenius Kabi Deutschland* otrzymała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu *Ketosteril*®. Ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano 13 grudnia 2007 roku [1].

### 3.1.2.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – *Ketosteril*®, biorąc pod uwagę zarówno nazwę „ketoanalogi”, jak i nazwę handlową preparatu.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [70], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [71], *The All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [72], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [73], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [74], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [75], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [76] i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [77].

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę odnalezionej polskiej rekomendacji refundacyjnej dla preparatu *Ketosteril*®.

**Tabela 13.**  
**Polska rekomendacja refundacyjna dla preparatu Ketosteril® [70]**

Źródło	Kraj	Postać choroby	Rekomendacja	Uwagi
<b>AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [70]</b>	Polska/5 stycznia 2009	Substytut aminokwasów egzogennych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek	Pozytywna*	Rekomendacja tymczasowa w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego. W trakcie leczenia konieczna jest kontrola przestrzegania rygorystycznej diety ubogobiałkowej i innych zaleceń lekarskich, co jest możliwe jedynie u pacjentów objętych terapeutycznym programem zdrowotnym NFZ. Brak dostatecznie przekonujących dowodów na opóźnienie leczenia nerkozastępczego u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

\*Pozytywna rekomendacja tymczasowa (na okres 2 lat) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego. Negatywna rekomendacja w ramach Listy Leków Refundowanych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dotyczącą analizowanego preparatu Ketosteril® stosowanego jako substytut aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w Polsce.

### 3.1.2.8. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o dane udostępnione przez producenta preparatu Ketosteril® Firmę Fresenius Kabi [90] oraz informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [78], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [71], nowozelandzkiego PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) [79], australijskiego PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) [80], Szwedzkiego TLV (ang. Dental and Pharmaceutical Benefits Board) [82], Danish Medicines Agency (Dania) [83], College voor zorgverzekeringen - CVZ (Holandia) [81], Medical Product Database (Kela; Finlandia) [84], Open Drug Database (niemiecka część Szwajcarii) [85], Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (Belgia) [86], włoskiej Agenzia Italiana del Farmac [87], Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania) [88] oraz kanadyjskiej Health Canada [89].

W żadnym z wyżej wymienionych źródeł nie odnaleziono decyzji refundacyjnych odnośnie preparatu Ketosteril®.

Na podstawie danych udostępnionych przez Firmę Zlecającą [REDACTED]

### 3.1.3. Interwencja alternatywna – dieta niskobiałkowa

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [65], odnośnie oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej

interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Następstwem przewlekłej choroby nerek oraz chorób współistniejących prowadzących do PChN są niedobory pokarmowe a przede wszystkim białkowe, pogłębiane przez nerkową utratę białka [35]. Odpowiednio skomponowana dieta, uwzględniająca stadium choroby, wyniki badań biochemicznych oraz choroby towarzyszące stanowi ważny element zapobiegania i leczenia zaburzeń metabolicznych w PChN. Zasadniczym celem leczenia dietetycznego jest uzyskanie i utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia, spowolnienie/zahamowanie rozwoju uszkodzenia nerek i zapobieganie zaburzeniom metabolicznym występującym w przebiegu PChN (hiperkaliemii, hiperfosfatemii, hipokalcemii) [16, 34].

Dieta niskobiałkowa (LPD, ang. *low protein diet*) jest jedną z podstawowych metod nefarmakologicznego hamowania progresji PChN. W 5. stadium choroby dieta ta zapobiega nadmiernemu powstawaniu toksyn mocznicowych [16, 34]. Dodatkową korzyścią płynącą ze stosowania diety niskobiałkowej jest jednocześnie zmniejszenie spożycia fosforu i sodu, zawartych w pokarmach wysokobiałkowych. Zgodnie z zaleceniami NKF podaż białka w diecie należy modyfikować w zależności od stopnia uszkodzenia nerek określonego na podstawie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego. U chorych z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niewymagających leczenia nerkozastępczego podaż białka powinna wynosić 0,6 g/kg mc./dobę. Jeśli pacjent nie jest w stanie stosować takiej diety lub występuje deficyt kaloryczny, który może prowadzić do niedożywienia, podaż białka należy zwiększyć do 0,75 g/kg mc./dobę. Trzeba podkreślić, że przynajmniej 50% spożywanego białka powinno stanowić białko pełnowartościowe, zawierające wszystkie niezbędne aminokwasy [9, 16, 34].

W okresie leczenia zachowawczego w przewlekłej chorobie nerek zaleca się dietę o umiarkowanej zawartości białka 0,8–1,0 g/kg należnej masy ciała/d. W przypadku jeśli współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) wynosi <25 ml/min, można zalecać ograniczenie spożycia białka do 0,6–0,75 g/kg/d [25].

Zbyt drastyczne obniżenie zawartości białka w diecie może prowadzić do rozwoju niedożywienia ze wszystkimi negatywnymi następstwami tego stanu. Konieczne jest zatem utrzymywanie właściwej proporcji w doborze diety, a dobową ilość białka nie powinna być mniejsza niż 0,6-0,8 g/kg wagi ciała [9].

Należy pamiętać, że dieta z ograniczeniem białka stanowi tylko jeden z istotnych elementów zintegrowanego systemu leczenia zachowawczego stosowanego u pacjentów z niewydolnością nerek [9]. Jednakże odpowiednio wcześnie rozpoczęte leczenie zachowawcze z zastosowaniem diety z ograniczoną zawartością białka może pozwolić na zwolnienie postępu niewydolności nerek i odsunięcie konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej nawet o sześć do ośmiu lat [9].

Stanowiska ekspertów, tj. prof. Stanisława Czekałskiego z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu (byłego krajowego konsultanta w dziedzinie nefrologii),

prof. Michała Myśliwca z Kliniki Nefrologii i Transplantologii AM w Białymstoku (byłego prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego) oraz prof. Bolesława Rutkowskiego z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych AM w Gdańsku (krajowy koordynator Programu Poprawy i Rozwoju Dializoterapii) jednoznacznie wskazują na to, iż stosowanie ketodiety znacząco redukuje zatrucie organizmu zalegającymi toksynami przemiany białkowej, zapobiega niedożywieniu i hamuje postęp zmian chorobowych w nerkach, kościach i sercu. Wdrożone we wczesnych stadiach choroby i prawidłowo prowadzone leczenie zachowawcze z suplementacją ketoanalogami może przez około 2-3 lata uchronić pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nerek przed leczeniem nerkozastępczym [42].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat polskich i zagranicznych standardów leczenia zachowawczego zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek, po uwzględnieniu wytycznych AOTM oraz dostępnych badań klinicznych, dieta niskobiałkowa jest adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji.

### **3.1.3.1. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [61] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

W 2004 r. leczenie zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek z zastosowaniem ketoanalogów w postaci preparatu *Ketosteril*<sup>®</sup> znajdowało się w katalogu świadczeń refundowanych ze środków budżetowych płatnika publicznego. Z katalogu przewidzianego na rok 2005 procedurę tę wycofano całkowicie, tłumacząc to posunięcie niewielką liczbą danych klinicznych, świadczących o bezpośrednim wpływie diety niskobiałkowej z dodatkiem ketoanalogów na długość życia chorych lub na przedłużenie okresu nie wymagającego dializy u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek [42, 43, 44].

Dane z „*Informatora o lekach*” zamieszczonego na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 27.08.2012 r. [78]), *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [64] oraz *Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* [63] wskazują, że obecnie nie ma w Polsce preparatu ketoanalogów aminokwasów, który byłby objęty refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego. Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem ketoanalogów aminokwasów jest *Ketosteril*<sup>®</sup> [38, 42]. Technologia opcjonalna w postaci postępowania terapeutycznego opartego o dietę niskobiałkową nie jest finansowana ze środków publicznych.

### 3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [65] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami tradycyjne metody oceny skuteczności diety ubogiej w białka obejmują pomiary równowagi azotowej i białka surowicy oraz szacunki zmiany beztłuszczowej masy ciała [40]. Na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu ocenia się poziom dziennego wydalania azotu z moczem. Wartość taka sumowana jest do ilości pozamoczowego wydalonego azotu ( $0,031 \times$  masa ciała) w celu oszacowania całkowitej ilości wydalonego azotu. Ocena zmian w metabolizmie białka wymaga także przeprowadzania seryjnych pomiarów antropometrycznych czy poziomu albuminy w surowicy [40].

W badaniach klinicznych w celu oceny funkcji nerek, najczęściej dokonuje się pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy i/lub współczynnika filtracji kłębuszkowej GFR [41, 45].

Ze względu na fakt, iż część analizowanych w niniejszym raporcie punktów końcowych (eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy) są surogatami, przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań potwierdzających ich związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

Współzależność między przesączaniem kłębuszkowym, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i wiekiem przeanalizowano i wykazano w kilku badaniach, w tym w badaniu NHANES [46]. Powikłania związane ze zmniejszeniem wartości GFR, które pociągają za sobą zwiększone ryzyko innych następstw i zgonu wymuszają wprowadzenie leczenia nerkozastępczego [48]. Obecnie stosowane zalecenia dotyczące kwalifikacji do leczenia dializami są oparte na wartości eGFR. Początkowo przyjmowano wartość eGFR  $>10$  ml/min, natomiast obecnie przyjmuje się wartość  $<15$  ml/min dla chorych z PChN bez cukrzycy i  $<20$  ml/min dla pacjentów z cukrzycową chorobą nerek [49]. Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *Brunori 2007*, progmem do rozpoczęcia dializy jest spadek GFR poniżej  $10$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> (czyli  $9-14$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> klirensu kreatyniny). Próg ten może być obniżony do minimalnej wartości  $6$  ml/min jeśli u pacjenta stan odżywienia oceniono na dobry, nadciśnienie jest kontrolowane i brak klinicznych objawów

mocznicy. Widoczny jest zatem związek GFR i klirensu kreatyniny z twardym punktem końcowym istotnym z punktu widzenia pacjenta [47].

Wielkość GFR u chorych w stadium 5. PChN stanowi zaledwie jeden z wielu parametrów wpływających na decyzję o chwili włączenia chorego do dializoterapii. W związku z tym zaleca się uwzględniać również takie czynniki, jak stan odżywienia, nasilenie niedokrwistości oraz występowanie mocznicowych powikłań w płucach, sercu i naczyniach krwionośnych, w przewodzie pokarmowym, w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym, układzie endokrynnym i w przemianie materii [50].

Oznaczanie stężenia mocznika w surowicy jako parametru określającego czynność nerek (przesączanie kłębuszkowe) jest bardziej zawodne niż oznaczanie kreatyninemii, ponieważ zależy ono bardziej od diety, a ponadto mocznik nie tylko przesącza się w kłębuszku, ale również jest wydzielany przez cewki nerkowe. Znajomość wyników badania stężenia mocznika w surowicy jest natomiast niezmiernie przydatna u chorych ze znacznie upośledzoną czynnością nerek (stadium IV-V PChN) [8]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego, popartą odnalezionymi danymi literaturowymi, stężenie mocznika jest wskaźnikiem toksemii mocznicowej i śmiertelności. Zatem związek tego parametru z twardymi punktami końcowymi jest niezaprzeczalny [51, 52].

Wyniki badania *Smith 2006* potwierdziły, iż stężenie mocznika w surowicy, stężenie kreatyniny w surowicy, oraz Mayo eGFR w sposób liniowy związane są ze śmiertelnością. Ryzyko zgonu u pacjentów po przebytych zawale serca wzrasta znacząco w sytuacji podniesienia wartości tych parametrów do:  $>17$  mg/dl ( $>6,1$  mmol/l) (stężenia mocznika w surowicy),  $>1,0$  mg/dl ( $>88,4$   $\mu$ mol/l) (stężenie kreatyniny w surowicy) oraz obniżenia do  $<100$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Mayo eGFR) oraz u pacjentów z niewydolnością serca, gdy:  $>16$  mg/dl ( $>5,7$  mmol/l) (stężenia mocznika w surowicy),  $>1,1$  mg/dl ( $>97,2$   $\mu$ mol/l) (stężenie kreatyniny w surowicy) oraz  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Mayo eGFR). Mayo eGFR szacowano według następującego wzoru:  $\exp \{[(1,911_5.249)/Sc_r] - (2.114/Sc_r^2) - (0.00686\_Wiek) - [0.205 \text{ (jeśli kobieta)}]\}$  [51].

W badaniu *Kirtane 2005* wraz ze wzrostem stężenia mocznika w surowicy krwi notowano większą śmiertelność: 20 - 25 mg/dl (HR 1,9 [1,3 - 2,6]),  $\geq 25$  mg/dl (HR 3,2 [2,2 to 4,7]) [52].

Stężenie kreatyniny w surowicy zależy od masy mięśni (która u chorych jest przeważnie mała), podaży pokarmów mięsnych (którą sami chorzy ograniczają), zdolności wątroby do przekształcania kreatyny w kreatyninę (która jest często upośledzona) oraz od występowania we krwi metabolitów ingerujących w metody oznaczania stężenia kreatyniny (najczęściej je zaniżają) [50].

Oznaczanie poziomu kreatyniny w surowicy przydatne jest w ocenie stopnia pogorszenia się czynności wydalniczej nerek. Kreatyninemia występuje w momencie, kiedy nieczynna jest około połowa mięszu nerkowego. Ważne jest jednoczesne monitorowanie poziomu klirensu kreatyniny lub szacowanie eGFR, szczególnie u osób starszych, z małą masą mięśniową lub wyniszczonych, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest niewysokie, natomiast czynność wydalnicza może być znacznie upośledzona [8]. Stężenie kreatyniny w surowicy  $>1,5$  mg/dl (u kobiet  $>1,2$  mg/dl) zawsze świadczy o uszkodzeniu nerek [48].

Dodatkowo wśród pacjentów przeddializacyjnych, w IV-V stadium PChN istotne jest przeprowadzanie oceny stanu odżywienia. Najkrótszym okresem, w którym oceniamy efekt

interwencji żywieniowej jest czas 3 miesięcy [9, 38]. Ocena stanu odżywienia w czasie stosowania diety niskobiałkowej powinno się kontrolować co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące, weryfikując efekt stosowania zwiększonej podaży energii i składników pokarmowych oraz szkolenia żywieniowego [38]. Leczenie KA wymaga comiesięcznej kontroli klinicznej i biochemicznej [35].

Obszerwacje kliniczne wskazują na wyższą śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca u pacjentów, u których fosfatemia przekracza 6,5 mg/dl, a iloczyn Ca x P jest większy niż 72 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Względne ryzyko zgonu chorych z fosfatemią > 6,5 mg/dl wynosi 1,27, a w grupie pacjentów z fosfatemią w zakresie 7,9-16,9 mg/dl wzrasta do 1,39 [53]. Celem leczenia jest utrzymywanie stężeń fosforu w surowicy w granicach 4,5 - 6,0 mg/dl (1,45 - 1,94 mmol/l), a wapnia w pobliżu górnej granicy normy, tak, aby iloczyn stężeń wapnia i fosforu (Ca x P) nie przekroczył 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) [54].

Normy pozostałych ocenianych parametrów metabolicznych i biochemicznych zestawiono poniżej:

- stężenie wodorowęglanów (HCO<sub>3</sub>): krew tętnicza: 22-26 mmol/l; krew żylna: 24-28 mmol/l (określane w osoczu krwi wysyczonej w temperaturze 37 st. C mieszaną gazową o pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg, wzbogaconą w tlen dla pełnego wysycenia hemoglobina [55];
- stężenie wapnia we krwi: 2,25-2,75 mmol/l (9-11 mg/dl) [8]. Hipokalcemia to zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy <2,25 mmol/l (<9 mg/dl). Hiperkalcemia to zwiększenie stężenia wapnia w surowicy >2,75 mmol/l (>11 mg/dl) [8];
- stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy: 0,9 - 1,6 mmol/l. Hipofosfatemia oznacza obniżenie stężenia fosforanów nieorganicznych w surowicy do poziomu poniżej 0,9 mmol/l [8], natomiast hiperfosfatemię diagnozuje się w sytuacji zwiększenia stężenia fosforanów nieorganicznych w surowicy >1,6 mmol/l [8];
- stężenia potasu w surowicy: 3,8-5,5 mmol/l. Hipokaliemia to zmniejszenie stężenia potasu w surowicy <3,8 mmol/l, natomiast hiperkaliemię diagnozuje się w sytuacji zwiększenia stężenia potasu w surowicy >5,5 mmol/l [8];
- albuminy w osoczu: 35-50 g/l (3,5-5,0 g/dl) [56];
- fosfataza zasadowa (ALP): 20-70 U/l [57];
- stężenie transferyny w surowicy (białko nośnikowe żelaza w surowicy krwi): 25-50 μmol/l (200-400 mg/dl) [58];

- stężenie triglicerydów we krwi: <1,7 mmol/l (150 mg/dl) [8];
- stężenie cholesterolu w surowicy: hipercholesterolemia oznacza zwiększone stężenie cholesterolu (LDL) w osoczu ( $\geq 3,0$  mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego ( $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl) [8];
- stężenie RBP (białko wiążące retinol): 3-6 mg/dl [59].

████████████████████ wybrano następujące punkty końcowe, które oceniono w analizie skuteczności i bezpieczeństwa łącznie:

- progresja niewydolności nerek, na którą składają się:
  - ████████████████████
  - potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT);
  - czas „przeżycia” nerki;
  - eGFR/klirens kreatyniny;
  - stężenie kreatyniny w surowicy ( $S_{Cr}$ );
  - stężenie mocznika w surowicy ( $S_{Ur}$ );
- zgony;
- zaburzenia metaboliczne:
  - stężenie wodorowęglanów w surowicy;
  - stężenie wapnia w surowicy;
  - stężenie fosforu w surowicy;
  - iloczyn stężeń Ca x P w surowicy;
  - fosfataza zasadowa;
  - stężenie potasu;
- wskaźniki antropometryczne:
  - wskaźnik masy ciała (BMI);
  - masa ciała;
  - grubość fałdu tricepsu (TSF);
  - obwód środkowej części/mięśni ramienia (MAMC, AMC);
  - masa tkanki tłuszczowej;
  - beztłuszczowa masa ciała;
- wskaźniki biochemiczne:
  - stężenie albumin w surowicy;
  - stężenie transferyny w surowicy;



- stężenie cholesterolu w surowicy;
- stężenie triglicerydów;
- stężenie RBP (białka wiążącego retinol);
- prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA – subiektywnej globalnej skali oceny);
- *compliance* (ocena dyscypliny terapeutycznej):
  - pacjenci stosujący się do zalecanej diety;
  - spożycie białka;
  - podaż energii;
- utrata pacjentów z badania;
- działania niepożądane.

Do istotnych klinicznie punktów końcowych należą: zgony, powikłania sercowo-naczyniowe oraz parametry związane z progresją niewydolności nerek. Jeśli chodzi o sam wynik danego parametru to zależy od parametru i od stadium choroby, więc trudno jest wyznaczyć jakąś określoną wartość graniczną. W przypadku eGFR spadek o 20-30% można uznać za istotny klinicznie, ale zależy to również od wyjściowego GFR [60].

Decyzję o uznaniu zgonów oraz parametrów związanych z progresją PChN za główne punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, [redacted] oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

### 3.1.5. Typ badania

Do analizy głównej włączono badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

## 4. ZAŁĄCZNIK 1

### 4.1. Podsumowanie

Tabela 14.  
Podsumowanie - schemat PICOS

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci w IV. i V. stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, u których ograniczono podaż białka w pożywieniu (eGFR <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
<b>Interwencja</b>	Preparat <i>Ketosteril</i> ® stosowany z dietą ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3-0,4 g/kg/d; VLPD+KA, ang. <i>very low protein diet + ketoanalogues</i> )
<b>Komparatory</b>	▪ Dieta niskobiałkowa (LPD, ang. <i>low protein diet</i> ), podaż białka 0,6-0,65 g/kg/d
<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ progresja niewydolności nerek, na którą składają się:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ [REDAKTOWANE]</li><li>▪ potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT);</li><li>▪ czas „przeżycia” nerki;</li><li>▪ eGFR/klirens kreatyniny;</li><li>▪ stężenie kreatyniny w surowicy (<math>S_{Cr}</math>);</li><li>▪ stężenie mocznika w surowicy (<math>S_{Ur}</math>);</li></ul></li><li>➤ zgony;</li><li>➤ zaburzenia metaboliczne:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ stężenie wodorowęglanów w surowicy;</li><li>▪ stężenie wapnia w surowicy;</li><li>▪ stężenie fosforu w surowicy;</li><li>▪ iloczyn stężeń Ca x P w surowicy;</li><li>▪ fosfataza zasadowa;</li><li>▪ stężenie potasu;</li></ul></li><li>➤ wskaźniki antropometryczne:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ wskaźnik masy ciała (BMI);</li><li>▪ masa ciała;</li><li>▪ grubość fałdu tricepsu (TSF);</li><li>▪ obwód środkowej części/mięśni ramienia (MAMC, AMC);</li><li>▪ masa tkanki tłuszczowej;</li><li>▪ beztłuszczowa masa ciała;</li></ul></li><li>➤ wskaźniki biochemiczne:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ stężenie albumin w surowicy;</li><li>▪ stężenie transferyny w surowicy;</li><li>▪ stężenie cholesterolu w surowicy;</li><li>▪ stężenie triglicerydów;</li><li>▪ stężenie RBP (białka wiążącego retinol);</li></ul></li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA – subiektywnej globalnej skali oceny);</li><li>➤ <i>compliance</i> (ocena dyscypliny terapeutycznej):<ul style="list-style-type: none"><li>▪ pacjenci stosujący się do zalecanej diety;</li><li>▪ spożycie białka;</li><li>▪ podaż energii;</li></ul></li><li>➤ utrata pacjentów z badania;</li><li>➤ działania niepożądane.</li></ul>
<b>Typ badania</b>	Do analizy głównej włączono badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną

## 5. ZAŁĄCZNIK 2

### Subiektywna Globalna Ocena Stanu Odżywienia (SGA, ang. *Subjective Global Assessment*) [23, 24]

#### I. Wywiad

1. Zmiana masy ciała

utrata masy w ostatnich 6 miesiącach ..... (kg) ..... (%)

zmiana masy ciała w ostatnich 2 tygodniach

zwiększenie     bez zmian     zmniejszenie

2. Zmiany w przyjmowaniu pokarmów:

bez zmian     zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)

Rodzaj diety:

zbliżona do optymalnej dieta płynna

dieta płynna kompletna

dieta płynna hipokaloryczna

głodzenie

3. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się ponad 2 tygodnie)

bez objawów     nudności     wymioty     biegunka     jadłowstręt

4. Wydolność fizyczna

bez zaburzeń (np. pełna wydolność)     zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)

rodzaj:  zdolność do pracy bliska optymalnej

zdolność do ruchu chodzi

obłożnie chory

5. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:

Diagnoza pierwotna (wymienić) .....

Zapotrzebowanie metaboliczne (stres):

brak stresu     mały stres     umiarkowany stres     duży stres

#### II. Badania fizykalne (należy określić stopień zaawansowania: 0 – w normie, 1 – lekki, 2 – umiarkowany, 3 – ciężki)

utrata podskórnej tkanki tłuszczowej (nad mięśniami trójgłowym ramienia i na klatce piersiowej)

zanik mięśni (czworogłowy uda, naramienny)

obrzęk kostek

obrzęk nad kością krzyżową

wodobrzusze

III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA):

prawidłowy stan odżywienia (A)

podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia (B)

ciężkie niedożywienie (C)

## 6. ZAŁĄCZNIK 3

**Tabela 15.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu Alfa kappa® [66]**

Składnik	Zawartość jednej tabletki
Calcium ketoisoleucine	67 mg
Calcium ketoleucine	101 mg
Calcium phenylpyruvate	68 mg
Calcium ketovaline	86 mg
Calcium hydroxymethionine	59 mg
L-lysine monoacetate	105 mg
L-threonine	53 mg
L-histidine	38 mg
L-tyrosine	30 mg

**Tabela 16.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu Cetolog® [67]**

Składnik	Zawartość jednej tabletki
ketoisoleucine	76 mg
ketoleucine	97 mg
ketovaline	68 mg
hydroxymethionine	26 mg
L-lysine	129 mg
L-threonine	75 mg
L-histidine	26 mg
L-tyrosine	152 mg
L-ornithine	118 mg
calcium	3,4 mg

**Tabela 17.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu ketoanalogi Ross Laboratories [68]**

Składnik	Zawartość preparatu	
	W 1 g KA	W 1 g EAA
L-isoleucine	-	93,6 mg
L-leucine	-	120,9 mg
L-valine	-	87,5 mg
L-methionine	-	15,8 mg
L-lysine R,S- $\alpha$ -keto-B-methylvalerate/ L-lysine acetate	234,1 mg	148,6 mg
L-threonine	50,5 mg	41,3 mg
L-histidine $\alpha$ -ketoisocaproate	69,1 mg	31,3 mg
L-tyrosine	175,4 mg	148,6 mg
L-tryptophane	3,0 mg	2,7 mg
L-ornithine $\alpha$ -ketoisovalerate	225,3 mg	-
L-ornithine $\alpha$ -ketoisocaproate	222,2 mg	-
L-ornithine monohydrochloride	-	253,5 mg
Calcium D,L- $\alpha$ -hydroxy- $\gamma$ -methylthiobutyrate	20,5 mg	-

**Tabela 18.**  
**Skład jakościowy i dawki dobowe preparatu Ketoperlen® [69]**

Składnik	Dawki w ciągu doby
<b>Ketoanalogi aminokwasów:</b> CO-valine-Ca CO-leucine-Ca CO-isoleucine-Ca CO-phenylalanine-Ca OH-methionine-Ca	13,98 g
<b>Aminokwasy:</b> L-threonine L-tryptophane L-lysine L-histidine	2,16 g

Składnik	Dawki w ciągu doby
<b>Węglowodany:</b> ksylitol sorbitol sacharoza skrobia	38,4 g
<b>Inne, w tym woda</b>	3,06 g
<b>Azot dostarczony z aminokwasami</b>	388,2 mg



## 7. SPIS TABEL

Tabela 1. Stadia przewlekłej choroby nerek [3, 8, 10].....	11
Tabela 2. Stadia przewlekłej choroby nerek wg K/DOQI i częstość ich występowania w populacji dorosłych w USA z ekstrapolacją na liczbę chorych w Polsce [8].....	12
Tabela 3. Czynniki wpływające na progresję PChN [6, 20] .....	14
Tabela 4. Etapy diagnostyki schorzeń układu moczowego [17] .....	14
Tabela 5. Stadia PChN i typowe objawy kliniczne [9] .....	16
Tabela 6. Wartości graniczne albuminurii [7] .....	18
Tabela 7. Elementy szczegółowej oceny stanu odżywienia [9] .....	20
Tabela 8. Rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego (RRT) [31, 32].....	23
Tabela 9. Rekomendowana podaż białka u dorosłych z przeddializacyjną PChN (g/kg/dobę) [37]..	26
Tabela 10. Zalecenia dotyczące spożycia energii i substancji odżywczych u pacjentów leczonych ketoanalogami [9] .....	28
Tabela 11. Skład jakościowy i ilościowy preparatu Ketosteril® [1] .....	31
Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Ketosteril® [1] .....	33
Tabela 13. Polska rekomendacja refundacyjna dla preparatu Ketosteril® [70] .....	34
Tabela 14. Podsumowanie - schemat PICOS.....	42
Tabela 15. Skład jakościowy i ilościowy preparatu Alfa kappa® [66] .....	46
Tabela 16. Skład jakościowy i ilościowy preparatu Cetolog® [67].....	46
Tabela 17. Skład jakościowy i ilościowy preparatu ketoanalogi Ross Laboratories [68] .....	47
Tabela 18. Skład jakościowy i dawki dobowe preparatu Ketoperlen® [69] .....	47



20. Franek E, Zasady kierowania chorych z przewlekłą niewydolnością nerek na leczenie specjalistyczne, Gdańsk : Medical Press, 2003, s.10-20.
21. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease : A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, *Circulation*. 2003;108:2154-2169.
22. Grybasa R, Cholewa M, Upośledzona filtracja kłębuszkowa jako marker przewlekłej choroby nerek u chorych na nadciśnienie tętnicze, *Pol. Merk. Lek.*, 2008, XXIV, 144, 487.
23. Detsky AS, Mclaughlin JR, Baker JP, What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status?, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 11:8-13, 1987.
24. Załącznik nr 9 do Zarządzenia nr 40/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.
25. Rutkowski B, Małgorzewicz S, Łysiak-Szydłowska W z Grupą Ekspertów, Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, *Forum Nefrologiczne*, 2010, tom 3, nr 2, 138–142.
26. Shojaei-Brosseau T, Laurence M, Treatment strategies to slow the progression of chronic renal failure in adults - Clinical practice guidelines, September 2004.
27. Idasiak-Piechocka I, Czekalski S, Hamowanie rozwoju niewydolności nerek, *Przewodnik Lekarza* 2007; 1: 27-34.
28. Czekalski S, Oko A, Pawlaczyk K, Idasiak-Piechocka I, Przewlekła niewydolność nerek (część II) – aktualne metody hamowania progresji, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2004, CXI, 1 (1).
29. Grajek ZW, Matulewicz-Gilewicz J, Małyszko JS, Małyszko J, Ocena adekwatności dializ mierzonej wskaźnikiem Kt/V u chorych dializowanych z wykorzystaniem dostępu naczyniowego w postaci przetoki tętniczko-żylnego typu teleskopowego, *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13, 143-147.
30. Steciwko [http://swiatowydziennerek.pl/index.php?option=com\\_content&task=view&id=81&Itemid=88](http://swiatowydziennerek.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=81&Itemid=88).
31. Warzocha A, Liberek T, Rutkowski B, Kiedy rozpocząć leczenie dializą? *Forum Nefrologiczne*, 2010, tom 3, nr 2, 90–94.
32. *European Best Practice Guidelines Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 (Suppl 7): 7–15.
33. Gajewska D, Edukacja żywieniowa jako element terapii w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek, *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Lublin Polonia, Vol. LIX, Suppl, XIV, 116, Sectio D*, 2004.
34. Pałubicka K, Kaczkan M, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Edukacja żywieniowa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie leczenia zachowawczego, *Forum Nefrologiczne* 2011, tom 4, nr 4, 306–312.
35. Kara-Perz H, Kosicka T, Wysocka E, Torliński L, Wpływ leczenia dietetycznego na postęp przewlekłej niewydolności nerek, *Nowiny Lekarskie* 2003, 72, 3, 234-238.
36. Włodarek D, Lange E, Żywnienie w przewlekłej niewydolności nerek w okresie leczenia zachowawczego, *Problemy Lekarskie* 2006; 45, 3: 265–266.
37. Cano N.J.M., Aparicio M., Brunori G., ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure, *Clinical Nutrition* 28 (2009) 401–414.

38. Czekalski S, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, *Forum Nefrologiczne*, 2011, tom 4, nr 2, 183–188.
39. Małgorzewicz S, Stan odżywienia a wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle leczonych za pomocą hemodializy oraz dializy otrzewnowej, *Annales Academiae Medicae Gedanensis* tom XXXX, 2010, supplement 9 [http://pbc.gda.pl/Content/5800/malgorzewicz\\_sylwia\\_habilitacja.pdf](http://pbc.gda.pl/Content/5800/malgorzewicz_sylwia_habilitacja.pdf)
40. Mitch WE, Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease, *Kidney International*, Vol. 67, Supplement 94 (2005), pp. S133–S135.
41. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al., Keto acid therapy In predialysis chronic kidney disease patients: final consensus, *Journal of Renal Nutrition*, vol 22, no 2S, 2012; 22-24.
42. <http://pulsmedycyny.pl/2578970,57794,pogorszenie-rokowan-dla-pacjentow-z-przewlekla-niewydolnoscia-nerek>
43. <http://wiadomosci.wp.pl/kat,1342,title,NFZ-nie-interesuja-chorzy-z-niewydolnoscia-nerek,wid,5922124,wiadomosc.html?ticaid=1f0ff>,
44. <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ4.nsf/main/06FEF3BB>
45. Liberati A, Meta-analysis: the case of low protein diet in chronic renal insufficiency, *Journal of nephrology*, vol.6, no.1, 48-50.
46. Małyszko J, Przewlekła niewydolność nerek — problem tylko nefrologów? *Choroby Serca i Naczyń* 2005, tom 2, nr 2, 78–83.
47. Brunori G, Battista FV, Parrinello G et al., Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study, *American Journal of Kidney Diseases*, vol 49, no 5, 2007: 569-580.
48. Kozłowska-Trusewicz D, Przewlekła niewydolność nerek – rola określania filtracji kłębkowej GFR we wczesnej diagnostyce, *Rocznik Medyczny*, 2007, t. XIV, v. 1.
49. Hyla-Klekot L, Franciszek Kokot F, Klinger M, Rutkowski B, Durlik M, *Nefrologia - postępy w 2008 roku Medycyna Praktyczna* 2009/03,  
[http://ptwack.org.pl/index.php?aid=43181&\\_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A](http://ptwack.org.pl/index.php?aid=43181&_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A).
50. Kokot F, Hyla-Klekot L, *Nefrologia - postępy* 2010, *Medycyna Praktyczna* 2011/05.
51. Smith G, Shlipak M, Havranek E et al, Serum Urea Nitrogen, Creatinine, and Estimators of Renal Function - Mortality in Older Patients With Cardiovascular Disease, *Arch Intern Med*. 2006;166:1134-1142.
52. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS et al, Serum Blood Urea Nitrogen as an Independent Marker of Subsequent Mortality Among Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal to Mildly Reduced Glomerular Filtration Rates, *Journal of the American College of Cardiology*, 2005;45:1781–6.
53. Tałałaj M, Marcinowska-Suchowierska E, Patogeneza i leczenie zmian kostnych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 6, s. 394-406  
<http://www.pnmedycznych.pl/spnm.php?ktory=326>
54. Czupryniak A, Nowicki M, Współczesne sposoby zapobiegania i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, *Prace poglądowe/reviews, Endokrynologia Polska / Polish Journal of Endocrinology* Tom/Volume 54; Numer/Number 2/2003,

- [http://www.ptendo.org.pl/arch/03\\_2\\_r.pdf](http://www.ptendo.org.pl/arch/03_2_r.pdf)
55. [http://zdrowie.wieszjak.pl/niezbednik/wyniki-badan/268520,Gazometria.html#Aktualne\\_stezenie\\_wodoroweglanow\\_HCO3](http://zdrowie.wieszjak.pl/niezbednik/wyniki-badan/268520,Gazometria.html#Aktualne_stezenie_wodoroweglanow_HCO3)
56. <http://zdrowie.wieszjak.pl/niezbednik/wyniki-badan/268506,Biochemia.html>
57. [http://zdrowie.wieszjak.pl/niezbednik/wyniki-badan/268506,Biochemia.html#Fosfataza\\_zasadowa\\_ALP](http://zdrowie.wieszjak.pl/niezbednik/wyniki-badan/268506,Biochemia.html#Fosfataza_zasadowa_ALP)
58. <http://laboratoria.net/pl/arttykul/12931.html>
59. Kuczyński AW, Prealbumina i białko wiążące retinol jako markery podaży białka w diecie ciężarnych Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, tom 4, zeszyt 3, 154-156, 2011  
[http://www.ptmp.pl/png/png4z3\\_2011/PNG43-6-Kuczynski.pdf](http://www.ptmp.pl/png/png4z3_2011/PNG43-6-Kuczynski.pdf)
60. Opinia eksperta klinicznego ██████████
61. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
62. Informator o lekach Ministerstwa Zdrowia <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start>
63. Załącznik nr 1h do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ, Załącznik do Zarządzenia nr 24/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 kwietnia 2012 r.
64. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r, Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r.,  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=30664>.
65. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
66. Di Iorio B, Minutolo R, De Nicola L, Bellizzi V et al., Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure, *Kidney International*, Vol. 64 (2003), pp. 1822–1828.
67. Bernhard J, Beaufriere B, Laville M, Fouque D, Adaptive Response to a Low-Protein Diet in Predialysis Chronic Renal Failure Patients, *J Am Soc Nephrol* 12: 1249–1254, 2001.
68. Masud T, Young VR, Chapman T, Maroni BJ, Adaptive responses to very low protein diets: The first comparison of ketoacids to essential amino acids, *Kidney International*, Vol. 45 (1994), pp. /182–1192.
69. Böhles H, Harms D, Heid H, Schmid D, Fekl W, Treatment of argininosuccinic aciduria with ketoanalogues of essentials aminoacids, *The American Journal of Clinical Nutrition* 31,1978,1808-1811.
70. <http://www.aotm.gov.pl>
71. <http://www.nice.org.uk>
72. <http://www.nelm.nhs.uk/en>
73. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
74. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>.
75. <http://www.health.gov.au>

76. <http://www.cadth.ca>
77. <http://www.has-sante.fr>
78. <http://www.bil.aptek.pl>
79. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
80. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
81. <http://www.medicijnkosten.nl/>
82. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
83. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
84. [http://asiointi.kela.fi/laaekys\\_app/LaaekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laaekys_app/LaaekysApplication?kieli=en)
85. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
86. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
87. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
88. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
89. [http://recherche-search.gc.ca/s\\_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S\\_08D4T.1ct57n=form](http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form)
90. Dane odnośnie refundacji preparatu *Ketosteril*<sup>®</sup> udostępnione przez producenta firmę *Fresenius Kabi Polska*.