

ความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุ และกระดูกในโรคไตเรื้อรัง

สินธุ์วิสุทธิ์ สุทธิชัย¹, พัชรภรณ์ สุชชาดา^{1*}

หน่วยวิจัยการบริบาลทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 65000

Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease

Sinthwisuth Sutheechai¹, Patcharaporn Sudchada^{1*}

¹Pharmaceutical care Research Unit (PRU), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000

ความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุ และกระดูก (mineral and bone disorder) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หากไม่ได้รับการเฝ้าระวังและดูแลรักษา ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของแร่ธาตุและกระดูกอาจนำไปสู่ความพิการและเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ในที่สุด หลักการป้องกันและรักษาคือการควบคุมระดับฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือดรวมทั้งระดับของฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยอาศัยการรักษาด้วยการใช้ยาจับฟอสเฟต (phosphate binders) วิตามินดีและ/หรือ calcimimetics ร่วมกับการรักษาอื่นๆ บทความนี้มุ่งเน้นการนำเสนอการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุ และกระดูก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

Mineral and bone disorder is a common complication found in chronic kidney disease patients. If left untreated, the abnormalities of mineral and bone metabolism may lead to morbidity and mortality. Well-controlled levels of phosphate and parathyroid hormone by applying phosphate binders, vitamin D, and/or calcimimetics in combination with non-pharmacotherapy are key elements to prevent this complication. This article provides review of the literature of management of mineral and bone disorder in chronic kidney disease for medical professionals.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2555; 27(4): 415-23 • Srinagarind Med J 2012; 27(4): 415-23

บทนำ

Chronic kidney disease-related mineral bone disorders (CKD-MBD) เป็นความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของแร่ธาตุและกระดูกที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ประกอบด้วยความผิดปกติของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone) แคลเซียม (calcium) ฟอสเฟต (phosphate) วิตามินดี (vitamin D) ผลคูณของแคลเซียมและฟอสเฟต (Ca x P) กระบวนการสร้างและการสลายกระดูก (bone turnover) รวมทั้งการมีเกลือแคลเซียมสะสม (calcifications) ในเนื้อเยื่อ เส้นเลือดหรืออวัยวะต่างๆ นำไป

สู่การเจ็บป่วยพิการและเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

พยาธิสรีรวิทยา

ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ควบคุมสมดุลของระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด โดยการไปออกฤทธิ์ยังอวัยวะเป้าหมายที่สำคัญ 2 ชนิดคือ ไตและกระดูก^{1,2} (ตารางที่ 1) เมื่อเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และ/หรือภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) จะส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ จนกระทั่งระดับแคลเซียมในเลือดมากพอจะส่งผลยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์

*Corresponding Author: Patcharaporn Sudchada, Pharmaceutical care Research Unit (PRU), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000 Tel: +66 55 961-830, +66 86680-0199 Fax: +66 55 963-731 E-mail: psudchada@gmail.com

แบบย้อนกลับ (negative-feedback) โดยการเข้าจับ calcium-sensing receptor ของต่อมพาราไทรอยด์^{1, 3, 4}

เนื่องจากฟอสเฟตในเลือดถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก เมื่อไตทำงานบกพร่องทำให้ฟอสเฟตในเลือดถูกกำจัดน้อยลง ส่งผลให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะดังกล่าวมีผลยับยั้งการสังเคราะห์ calcitriol ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำตามมา (secondary hypocalcemia)² ส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์^{1, 3} ระดับฟอสเฟตและฮอร์โมนพาราไทรอยด์มักสัมพันธ์กับระยะของโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากฮอร์โมนพาราไทรอยด์มีผลเพิ่มการขับฟอสเฟตของไตได้อย่างจำกัดในภาวะที่ไตทำงานบกพร่อง และการเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือดจากการดึงแคลเซียมออกจากกระดูก ทำให้ได้ฟอสเฟตเข้ามาในกระแสเลือดร่วมด้วย^{1, 3, 4}

ไตทำหน้าที่สังเคราะห์ calcitriol ซึ่งเป็นวิตามินดีรูปมีฤทธิ์ (active form) จาก 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) ในภาวะที่ไตทำงานบกพร่อง และ/หรือภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงมีผลให้การสังเคราะห์ calcitriol ลดลง^{1, 3-5} calcitriol

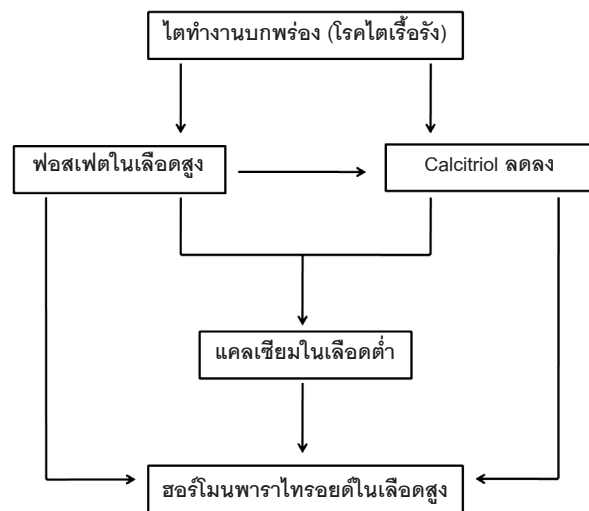
มีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้¹ ช่วยในการเสริมสร้างกระดูกและมีผลต่อการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่กระดูก⁶ Calcitriol ที่ลดลงส่งผลให้ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูง (hyperparathyroidism) ทวีความรุนแรงมากยิ่งขึ้น³ (รูปที่ 1)

ต่อมพาราไทรอยด์ปรับตัวต่อการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในขนาดสูงอย่างต่อเนื่อง ด้วยการมีขนาดเพิ่มมากขึ้น (parathyroid hyperplasia) ในขณะที่ปริมาณของตัวรับวิตามินดีและ calcium-sensing receptor ลดลง ทำให้เกิดการดื้อ (resistance) ต่อแคลเซียมและวิตามินดี ส่งผลให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงอย่างรวดเร็ว^{3, 5}

ภาวะต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นนี้ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูกที่เรียกว่า renal osteodystrophy และยังคงส่งผลกระทบต่อระบบอื่นๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะการสะสมของเกลือแคลเซียมในระบบหัวใจและหลอดเลือดและอวัยวะที่สำคัญของร่างกายซึ่งนำไปสู่ความพิการและเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ในที่สุด

ตารางที่ 1 ผลของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ออวัยวะเป้าหมาย^{3, 4}

อวัยวะเป้าหมาย	การตอบสนองต่อพาราไทรอยด์ฮอร์โมน
ไต	<ul style="list-style-type: none"> ลดการดูดกลับฟอสเฟตที่ท่อไต เพิ่มการดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไต
กระดูก	<ul style="list-style-type: none"> กระตุ้นการสร้าง calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) เพิ่มการดึงแคลเซียมออกจากกระดูก (mobilization of bone calcium) เพิ่มการสร้าง fibroblast growth factor-23 (FGF-23)



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงในโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ CKD-MBD^{3,4}

ระบบ	อาการและอาการแสดง
กระดูกและข้อ	ปวดกระดูก กระดูกหัก กระดูกผิดรูป เส้นเอ็นฉีกขาด ภาวะกระดูกอ่อน (osteomalacia), osteitisfibrosa, adynamic bone disease (ABD), osteosclerosis, โรคกระดูกพรุน (osteoporosis), calcific periarthritis
กล้ามเนื้อ	ปวดกล้ามเนื้อและความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (myopathy)
การหายใจ	ปอดทำงานบกพร่อง, ปอดมีพังพืด (pulmonary fibrosis) และความดันในหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension)
หัวใจและหลอดเลือด	กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาโต ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะและ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

ตารางที่ 3 ความถี่ในการประเมินความผิดปกติทางชีวเคมีสำหรับ CKD-MBD^{4,8}

ระยะของโรคไตเรื้อรัง	แคลเซียม, ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์	25-Hydroxyvitamin D*
ระยะที่ 3	ทุก 6-12 เดือน**	เมื่อฮอร์โมนพาราไทรอยด์ สูงกว่าเป้าหมาย
ระยะที่ 4	แคลเซียมและฟอสเฟต : ทุก 3-6 เดือน ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ : ทุก 6-12 เดือน	
ระยะที่ 5	แคลเซียมและฟอสเฟต : ทุก 1-3 เดือน ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ : ทุก 3-6 เดือน	ไม่ต้องตรวจวัด

*KDIGO แนะนำการตรวจวัด 25-hydroxyvitamin D เป็นทางเลือก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5

**KDIGO แนะนำให้พิจารณาระยะเวลาการตรวจวัดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากค่าที่ตรวจวัดได้ และอัตราความก้าวหน้าของโรคไตเรื้อรัง (CKD progression)

หมายเหตุ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 KDIGO แนะนำการตรวจติดตามระดับ total alkaline phosphatase (ALP) อย่างน้อย ทุก 12 เดือนร่วมด้วย

อาการและอาการแสดง

โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการจนกระทั่งอวัยวะถูกทำลายเป็นระยะเวลานานจนเกิดความบกพร่องมาก อาจเกิดอาการปวดข้อ ข้อยึด หรือกระดูกหักได้ นอกจากนี้ อาจพบการสะสมของเกลือแคลเซียมที่ระบบหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งอวัยวะต่างๆ ได้⁷ (ตารางที่ 2)

โดยทั่วไปเมื่อผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงเกิดขึ้น การรักษาอาจมีประสิทธิภาพไม่เพียงพอในการช่วยฟื้นคืนอาการของผู้ป่วยให้กลับเป็นปกติได้ ดังนั้นการเฝ้าระวังและการป้องกันการดำเนินไปของโรคจึงถือเป็นหัวใจหลักของการดูแลผู้ป่วย³

การตรวจติดตาม

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) และ The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) แนะนำให้ตรวจติดตามความผิดปกติทางชีวเคมีเป็นระยะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 โดย

ความถี่ของการติดตามขึ้นอยู่กับระยะของโรคไตเรื้อรังและความผิดปกติที่ตรวจพบ^{4,8,9} (ตารางที่ 3)

การวินิจฉัย

การตรวจชิ้นเนื้อเยื่อกระดูกเป็นวิธีการมาตรฐานในการวินิจฉัย renal osteodystrophy^{3,4} แต่เนื่องจากเป็นวิธีการที่ต้องนำเครื่องมือเข้าไปในร่างกายของผู้ป่วยและต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญโดยเฉพาะจึงแนะนำให้ทำเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความจำเป็นเท่านั้น เช่น เกิดการหักของกระดูกโดยไม่ทราบสาเหตุหรือในกรณีที่สงสัยการเกิด aluminum bone disease^{4,8} ดังนั้นโดยทั่วไปการวินิจฉัยและการติดตามผลการรักษาจึงอาศัยการตรวจติดตามและประเมินค่าทางชีวเคมีต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของกระดูกและแร่ธาตุเป็นหลัก⁷ สำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหรือสงสัยโรคกระดูกพรุนอาจเลือกใช้การตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูกในการวินิจฉัย^{4,8} นอกจากนี้อาจมีการตรวจวัดการสะสมของเกลือแคลเซียมในระบบหัวใจและหลอดเลือด

ร่วมด้วย ซึ่งโดยทั่วไปนิยมใช้วิธี electron-beam computed tomography (EBCT)³

เป้าหมายการรักษา

เป้าหมายโดยทั่วไปของการดูแลรักษา CKD-MBD คือ การควบคุมค่าซีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับ เมตาบอลิซึมของกระดูก และแร่ธาตุให้เป็นปกติ^{3,4,8} เป้าหมายของค่าซีวเคมีที่แนะนำ โดย K/DOQI และ KDIGO โดยส่วนใหญ่มีความคล้ายคลึงกัน (ตารางที่ 4)^{4,8} ควรรักษาระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงกว่าช่วงปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อลดความเสี่ยงของ adynamic bone disease จากการลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากเกินไป นอกจากนี้ควรตรวจติดตามระดับอะลูมินัมในเลือดอย่างน้อยทุก 1 ปี เพื่อเป็นการเฝ้าระวังการเกิดพิษจากอะลูมินัม โดยมีเป้าหมายของระดับอะลูมินัมในเลือดน้อยกว่า 20 กรัม/ลิตร⁴

การรักษา

การรักษา CKD-MBD ในระยะแรกของความผิดปกติ จะเริ่มด้วยการรักษาโดยการไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) โดยการจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหาร หากไม่สามารถควบคุมภาวะดังกล่าวได้ ต้องเริ่มการรักษาโดยการให้ยา (pharmacotherapy) ร่วมด้วย โดยยาที่เป็นกลุ่มแรกที่ควรเลือกใช้คือ ยาจับฟอสเฟต และหากควบคุมระดับฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ไม่ได้ อาจจำเป็นต้องเพิ่มการรักษาด้วยวิตามินดี และ/หรือ calcimimetics

การจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหาร

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดหรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าเป้าหมายซึ่งมักพบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 เป็นต้นไป ควรจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหารให้อยู่ในช่วง 800-1,000 มก./วัน หรือปริมาณน้อยที่สุดที่เพียงพอ

พื่อต่อความต้องการของร่างกาย⁴ ตัวอย่างของอาหารที่มีฟอสเฟตสูง ได้แก่ เนื้อสัตว์ ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากนม ถั่วเมล็ดแห้งและน้ำอัดลม เป็นต้น³

เนื่องจากอาหารที่มีปริมาณฟอสเฟตต่ำมีข้อจำกัดด้านรสชาติ (poor palatability) และสร้างความไม่สะดวก (inconvenience) ให้กับผู้ป่วย และอาจก่อให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ได้ การจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหารผู้ป่วยควรอยู่ในความดูแลของแพทย์และโภชนากรอย่างใกล้ชิดและควรได้รับการติดตามระดับฟอสเฟตในเลือดทุก 1 เดือน⁴

ยาจับฟอสเฟต (Phosphate binders)

ยาจับฟอสเฟตออกฤทธิ์จับกับฟอสเฟตในอาหารเกิดเป็นสารประกอบที่ไม่ถูกดูดซึมและถูกขับออกทางอุจจาระ ดังนั้นจึงควรบริโภคนยาจับฟอสเฟตก่อนอาหาร 10-15 นาทีหรือร่วมกับมื้ออาหารเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกับฟอสเฟตในอาหาร⁴ โดยขนาดยาควรปรับเปลี่ยนตามปริมาณฟอสเฟตและมื้ออาหาร^{5,10}

เมื่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีระดับฟอสเฟตหรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูง และการจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหาร ไม่สามารถควบคุม ระดับฟอสเฟตหรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดได้ตามเป้าหมาย ควรเริ่มการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟต⁴ สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยทั่วไป แม้ K/DOQI แนะนำยาจับฟอสเฟตกลุ่มแคลเซียมเป็นอันดับแรก แต่ KDIGO ไม่ได้แนะนำยาจับฟอสเฟตกลุ่มใดเป็นพิเศษ^{4,8} ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 การเลือกให้ยาจับฟอสเฟตควรพิจารณาจากปัจจัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ เช่น โรคร่วม การรักษาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย และอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นต้น^{4,8} ยาจับฟอสเฟตที่มีในปัจจุบัน (ตารางที่ 5) หากการใช้ยาเดี่ยวไม่ประสบผลสำเร็จอาจพิจารณาใช้ยาสองชนิดร่วมกัน

ตารางที่ 4 เป้าหมายของการตรวจติดตามและรักษา CKD-MBD^{4,8,9}

ค่าซีวเคมี	โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3	โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4	โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5
แคลเซียมในเลือด (มก./ดล.)*	ช่วงปกติ (8.6-10.3)	ช่วงปกติ (8.6-10.3)	ช่วงปกติ (8.6-10.3)**
ฟอสเฟตในเลือด (มก./ดล.)	ช่วงปกติ (2.7-4.6)	ช่วงปกติ (2.7-4.6)	ใกล้เคียงกับช่วงปกติ (3.5-5.5)
Ca x P (มก. ² /ดล. ²)***	<55	<55	<55
ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (พก./ดล.)****	35-70	70-110	150-300

* Corrected calcium = Measure calcium + 0.8(4-albumin)

** K/DOQI แนะนำระดับแคลเซียมในเลือด 8.5-9.5 มก./ดล.

*** KDIGO ไม่แนะนำการใช้ Ca x P เป็นเป้าหมายของการรักษาเนื่องจากการใช้ระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด

**** ผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ฟอกเลือด KDIGO แนะนำให้รักษาระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ให้อยู่ในช่วงปกติ ส่วนผู้ป่วยที่ฟอกเลือดแนะนำให้รักษาระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในช่วง 2-9 เท่าของค่าสูงสุดของช่วงปกติ (upper limit of normal) หรือประมาณ 130-600 พก./ดล.

ตารางที่ 5 ขนาดและวิธีการบริหารยาจับฟอสเฟต^{3,4}

รายการ	ขนาดเริ่มต้น	การปรับขนาด*	หมายเหตุ
แคลเซียมคาร์บอเนต (elemental calcium ร้อยละ 40)	500-1000 มก. elemental calcium พร้อมมื้ออาหาร วันละ 3 ครั้ง	± 500 มก. (elemental calcium 200 มก.) ต่อมื้ออาหาร	1. ราคาถูก 2. อาการไม่พึงประสงค์ : ภาวะแคลเซียม ในเลือดสูง, ท้องผูก
แคลเซียมอะซิเตต (elemental calcium ร้อยละ 25)	Sevelamer HCl Sevelamer carbonate	± 667 มก. (elemental calcium 168 มก.) ต่อมื้ออาหาร	3. จำกัดปริมาณ elemental calcium ไม่เกิน 1500 มก./วัน
	800-1600 มก. พร้อมมื้ออาหาร วันละ 3 ครั้ง	± 800 มก. ต่อมื้ออาหาร	1. ราคาสูง 2. มีผลลด LDL cholesterol 3. รูปเกลือ hydrochloride อาจทำให้เกิด ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis)
Lanthanum carbonate	750-1500 มก./วัน รับประทาน พร้อมมื้ออาหาร	±750 มก./วัน	1. อนุมัติให้ใช้สำหรับผู้ป่วยฟอสเฟต
อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์	300-600 มก. (15-30 มล.) วันละ 3 ครั้ง พร้อมมื้ออาหาร	-	1. ควรจำกัดการใช้ติดต่อกันไม่เกิน 4 สัปดาห์ 2. อาการไม่พึงประสงค์ : ท้องผูก, คลื่นไส้/ อาเจียน

* ปรับขนาดทุก 2-4 สัปดาห์โดยพิจารณาจากระดับฟอสเฟตในเลือด

แคลเซียม

แคลเซียมเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและราคาถูก เนื่องจากแคลเซียมส่วนหนึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มักพบภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ แต่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ระดับฟอสเฟตในเลือดสูงกว่า 7 มก./ดล. Ca x P มากกว่า 63 มก.^{2/ดล.}²⁶ และในผู้ป่วยฟอสเฟตที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 10.2 มก./ดล. หรือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์น้อยกว่า 150 พกค./มล. จากการตรวจติดตามสองครั้งติดต่อกันหรือผู้ที่มีการสะสมของเกลือแคลเซียมที่เส้นเลือดหรือเนื้อเยื่ออ่อนเป็นจำนวนมาก^{4,8}

แคลเซียมที่นิยมใช้ได้แก่ แคลเซียมคาร์บอเนต (calcium carbonate) และแคลเซียมอะซิเตต (calcium acetate) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ท้องผูก และภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โดยแคลเซียมทั้งสองชนิดก่อให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงไม่แตกต่างกัน^{3,5,11} แคลเซียมมีผลลดการดูดซึมของยาอื่นหลายชนิด เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่มควิโนโลน (quinolone antibiotics) เป็นต้น³ ในกรณีที่ต้องให้ร่วมกัน ควรบริหารยาอื่นก่อน แคลเซียมอย่างน้อย 1 ชั่วโมง หรือหลังแคลเซียมอย่างน้อย 3 ชั่วโมง^{3,12}

Sevelamer

Sevelamer (nonabsorbable, nonelemental hydrogel phosphate-binder) เป็นยาจับฟอสเฟตที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบจึงไม่ก่อให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง แต่ยังคง

คงเป็นที่ถกเถียงกันว่ายาสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเกลือแคลเซียมสะสมในระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ เหนือกว่ายาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบหรือไม่^{3,4,11,13,14} โดยทั่วไปนิยมใช้ sevelamer ร่วมกับยาจับฟอสเฟตกลุ่มอื่นเนื่องจากยาก่อนข้างจับกับฟอสเฟตได้น้อย (relatively low affinity for phosphate)^{10,13} อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องผูกและท้องร่วง³

อาจพิจารณาให้ sevelamer ในผู้ป่วยฟอสเฟตที่มีเกลือแคลเซียมสะสมที่หลอดเลือดและเนื้อเยื่ออ่อนอย่างรุนแรง ผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำหรือมีระดับแคลเซียมในเลือดสูง^{4,9} นอกจากผลลดระดับฟอสเฟตในเลือดแล้ว sevelamer ยังมีผลลดระดับ LDL และเพิ่มระดับ HDL cholesterol ได้อีกด้วย^{3,5,13}

Lanthanum carbonate

Lanthanum มีข้อบ่งใช้เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการฟอสเฟตเท่านั้น³ และเป็นยาจับฟอสเฟตที่ไม่มีส่วนประกอบของแคลเซียมเช่นเดียวกับ sevelamer แต่ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับผลต่อการเกิดการสะสมของเกลือแคลเซียมในระบบหัวใจและหลอดเลือด³ ด้วยมีความสามารถในการจับกับฟอสเฟตได้สูง (high binding capacity) และดูดซึมได้น้อยมากในระบบทางเดินอาหาร^{3,13} อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน (โดยเฉพาะเมื่อบริหารในขณะท้องว่าง)¹⁵ ปวดกล้ามเนื้อและบวมตามแขนขา (peripheral edema)⁵

อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์

อะลูมิเนียมมีความสามารถในการจับกับฟอสเฟตได้สูง แต่อาจสะสมจนเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ภาวะโลหิตจางรุนแรงมากขึ้น³ และเกิดโรคกระดูกอ่อน (osteomalacia)⁶ จึงแนะนำให้ใช้ในระยะสั้น (ไม่เกิน 4 สัปดาห์) ในผู้ป่วยที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงกว่า 7.0 มก./ดล.⁴ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ ท้องผูก¹⁰ ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยอะลูมิเนียมควรตรวจวัดระดับอะลูมิเนียมในเลือดอย่างน้อยทุก 3 เดือน⁴

วิตามินดี

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 หลังจากควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดได้ตามเป้าหมาย แต่ยังคงมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าเป้าหมายและมีระดับ 25-OHD ไม่เกิน 30 นก./มล แสดงว่าไตของผู้ป่วยยังสามารถเปลี่ยนวิตามินดี 2 เป็น active vitamin D ได้ ดังนั้นควรเริ่มการรักษาด้วยวิตามินดี 2 (ergocalciferol) แต่ในรายที่ตรวจพบระดับ 25-OHD ตั้งแต่ 30 นก./มล. ขึ้นไป แสดงว่าไตของผู้ป่วยไม่สามารถเปลี่ยน วิตามินดี 2 เป็น active vitamin D ได้ จึงแนะนำให้การรักษาด้วย active vitamin D sterol ชนิดรับประทาน ซึ่งได้แก่ calcitriol alfacalcidol และ doxercalciferol นอกจากนี้ ควรมีการตรวจติดตามระดับ 25-OHD ทุก 1 ปี และ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ทุก 3-12 เดือน ขึ้นกับระยะของโรคไตเรื้อรัง (ตารางที่ 3) ขนาดและการบริหารวิตามินดี 2 (ตารางที่ 6) และ active vitamin D sterol (ตารางที่ 7 และ 8)^{4,8}

วิตามินดีมีผลเพิ่มระดับฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือด ก่อนเริ่มการรักษาควรควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดให้น้อยกว่า 9.5 มก./ดล. และ 4.6 มก./ดล. ตามลำดับ และตรวจติดตามระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดอย่างน้อยทุก 3 เดือน (กรณีรักษาด้วย active vitamin D sterol ควรติดตามทุก 1 เดือนในช่วง 3 เดือนแรก) ในผู้ที่ได้รับ

การรักษาด้วย active vitamin D sterol ควรตรวจติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทุก 3 เดือนร่วมด้วย⁴

กรณีการรักษาด้วย ergocalciferol หากพบระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 10.2 มก./ดล. ควรหยุดการรักษา แต่หากระดับฟอสเฟตในเลือดสูงกว่าเป้าหมาย ให้เพิ่มขนาดยาจับฟอสเฟตเป็นลำดับแรก หากยังไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดได้ ควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วย ergocalciferol เช่นเดียวกัน⁴

หลังการรักษาด้วย ergocalciferol ควรชดเชยในระยะยาวด้วยวิตามินรวม (multivitamins) ที่มีส่วนประกอบของวิตามินดี และตรวจติดตามระดับ 25-OHD ทุก 1 ปี ร่วมกับการตรวจติดตามระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดทุก 3 เดือน⁴

กรณีการรักษาด้วย active vitamin D sterol เมื่อระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 9.5 มก./ดล. หรือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่าเป้าหมาย ให้หยุดยาจนกระทั่งระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 9.5 มก./ดล. หรือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าเป้าหมายอีกครั้ง จึงพิจารณาให้ยาอีกครั้งในขนาดที่ลดลงจากเดิมร้อยละ 50 ส่วนในกรณีที่มีระดับฟอสเฟตสูงกว่าเป้าหมาย ให้หยุดยาและเพิ่มความเข้มข้นของการใช้ยาจับฟอสเฟตจนกระทั่งระดับฟอสเฟตในเลือดอยู่ในเป้าหมาย จึงให้ยาอีกครั้งในขนาดเดิม⁴ ขนาดยาเริ่มต้นและการบริหาร active vitamin D sterol (ตารางที่ 7)

สำหรับผู้ป่วยฟอกเลือดเมื่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าเป้าหมาย ให้การรักษาด้วย active vitamin D sterol ในรูปแบบรับประทานหรือยาฉีด^{4,8} ขนาดยาและการบริหาร (ตารางที่ 7 และ 8) เมื่อพิจารณาความเสี่ยงของการเกิดภาวะแคลเซียมและ/หรือฟอสเฟตในเลือดสูง อาจพิจารณาเลือกใช้ paricalcitol เป็นลำดับแรก และ doxercalciferol เป็นลำดับรอง ส่วน alfacalcidol และ calcitriol มีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ไม่แตกต่างกัน^{1,4,16,17}

ตารางที่ 6 ขนาดและการบริหาร Ergocalciferol⁴

ระดับ 25-OHD	ขนาดยา	หมายเหตุ
น้อยกว่า 5 นก./มล	PO : 50,000 IU/สัปดาห์นาน 12 สัปดาห์ ตามด้วย 50,000 IU/เดือนนาน 3 เดือน IM : 500,000 IU ครั้งเดียว	PO : วัดระดับ 25-ODH หลัง 6 เดือน IM : วัดระดับ 25-ODH ที่ 6 เดือน
5-15 นก./มล.	PO : 50,000 IU/สัปดาห์นาน 4 สัปดาห์ ตามด้วย 50,000 IU/เดือนนาน 5 เดือน	วัดระดับ 25-ODH หลัง 6 เดือน
16-30 นก./มล.	PO : 50,000 IU/เดือนนาน 6 เดือน	-

ตัวย่อ 25-ODH : 25-hydroxyvitamin D, PO : per oral, IM : intramuscular

ตารางที่ 7 ขนาดยาเริ่มต้นและวิธีการบริหาร active vitamin D sterol ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 และผู้ป่วยฟอกเลือดทางช่องหน้าท้อง⁴

ชื่อยา	ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4	ผู้ป่วยฟอกเลือดทางช่องหน้าท้อง
Calcitriol	PO : 0.25 มคก./วัน	PO: 0.25 มคก./วัน หรือ 0.5-1.0 มคก. 2-3 ครั้ง/สัปดาห์
Doxercalciferol	PO: 2.5 มคก. 3 ครั้ง/สัปดาห์	PO: 2.5-5.0 มก. 2-3 ครั้ง/สัปดาห์
Alfacalcidol	PO : 0.25 มคก./วัน	-

ตารางที่ 8 ขนาดยาเริ่มต้นและวิธีการบริหาร active vitamin D sterol ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁴

ชื่อยา	ขนาดยา (ต่อการฟอกเลือดหนึ่งครั้ง)		
	PTH 300-600 พคก./มล.	PTH 600-1000 พคก./มล.	PTH >1000 พคก./มล.
Calcitriol	IV: 0.5-1.5 มคก.	IV: 1.0-3.0 มคก.	IV: 3.0-5.0 มคก.
	PO : 0.5-1.5 มคก.	PO : 1.0-4.0 มคก.	PO : 5.0-1.5 มคก.
Paricalcitol	IV: 2.5-5.0 มคก.	IV: 6.0-10.0 มคก.	IV: 10.0-15.0 มคก.
	IV: 2.0 มคก.	IV: 2.0-4.0 มคก.	IV: 4.0-8.0 มคก.
Doxercalciferol	PO : 5.0 มคก.	PO : 5.0-10.0 มคก.	PO : 10.0-20.0 มคก.

ตัวย่อ PTH : parathyroid hormone, IV : intravenous, PO : per oral

ตารางที่ 9 การปรับขนาด active vitamin D sterol ในผู้ป่วยฟอกเลือด⁴

ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน	เดือนแรก	เดือนต่อไป
>300 พคก./มล.	เพิ่มขนาดร้อยละ 25-50	เพิ่มขนาดร้อยละ 10-25 (กรณีหยุดยา ให้เริ่มยาในขนาดร้อยละ 75 ของขนาดเดิมเป็นระยะเวลา 3 เดือน)
200-300 พคก./มล.	ให้ยาในขนาดเดิม 3 เป็นระยะเวลาเดือน	ให้ยาในขนาดเดิม 3 เป็นระยะเวลาเดือน
150-200 พคก./มล.	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 เป็นระยะเวลา 2 เดือน	ลดขนาดยาลงร้อยละ 25-50 เป็นระยะเวลา 2 เดือน (กรณีหยุดยา ให้เริ่มยาในขนาดเดิม)
<150 พคก./มล.	หยุดยาเป็นระยะเวลา 1 เดือน	หยุดยาเป็นระยะเวลา 3 เดือน

ก่อนเริ่มการรักษาและในระหว่างการรักษาผู้ป่วยควรมีระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 9.5 มก./ดล. และมีระดับฟอสเฟตในเลือดรวมทั้ง Ca x P อยู่ในเป้าหมาย หากพบระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 9.5 มก./ดล. ให้ลดขนาดแคลเซียมที่ใช้เป็นยาจับฟอสเฟต โดยเปลี่ยนหรือใช้ร่วมกับยาจับฟอสเฟตที่ไม่มีส่วนประกอบของแคลเซียม สำหรับกรณีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงกว่าเป้าหมาย ให้เพิ่มขนาดยาจับฟอสเฟตร่วมกับการลดขนาด active vitamin D sterol ลงร้อยละ 25-50 ควรหยุดการรักษาชั่วคราวหากพบระดับแคลเซียมหรือฟอสเฟตในเลือดสูงกว่า 10.2 และ 6.0 มก./ดล. ตามลำดับ จนกระทั่งระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดน้อยกว่า 9.5 และ 5.5 มก./ดล. ตามลำดับจึงให้ยา

อีกครั้งโดยพิจารณาขนาดการรักษาตามระดับของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (ตารางที่ 9)

สำหรับการติดตามประสิทธิภาพแนะนำให้ตรวจติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทุก 1 เดือน เพื่อปรับขนาดยาตามระดับของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (ตารางที่ 9) เมื่อระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในเป้าหมายแนะนำให้ตรวจติดตามทุก 3 เดือน⁴

Calcimimetics

Calcimimetics มีฤทธิ์กระตุ้นและเพิ่มความไวของ calcium-sensing receptor ในการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์^{1, 3, 18} ใช้แทนหรือร่วมกับการรักษาด้วยวิตามินดีในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงในผู้ป่วย

ไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด (dialysis)^{3,6} ยากลุ่มนี้ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อการเกิดเกลือแคลเซียมสะสมในระบบหัวใจและหลอดเลือด³

Cinacalcet hydrochloride (Sensipar[®]) เป็นยาตัวเดียวในกลุ่มนี้ที่มีในปัจจุบัน ขนาดยาเริ่มต้น 30 มก./วัน รับประทานพร้อมหรือหลังอาหารเพื่อเพิ่มปริมาณการดูดซึม ปรับเพิ่มขนาดยาตามการตอบสนองทุก 2-4 สัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุด 180 มก./วัน) จนกระทั่งระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในเป้าหมาย^{1,3} หากระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำกว่า 150 พกค./ดล. ควรปรับลดหรือหยุดยา เนื่องจากอาจก่อให้เกิด adynamic bone disease ได้¹ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ และอาเจียน (เกิดขึ้นชั่วคราวและไม่รุนแรง) นอกจากนี้ยาอาจก่อให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ จึงไม่ควรเริ่มยาในผู้ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 8.4 มก./ดล. และควรตรวจวัดระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดภายใน 1 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาหรือปรับขนาดยาและติดตามต่อไปทุก 1 เดือน ในระหว่างการรักษาหากระดับแคลเซียมในเลือดน้อยกว่า 8.4 มก./ดล. อาจให้แคลเซียมชนิดชดเชย เพิ่มขนาดของแคลเซียมที่ใช้เป็นยาจับฟอสเฟต และ/หรือเพิ่มขนาดของวิตามินดี³ เนื่องจากยาอาจมีผลลด seizure threshold จึงควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคลมชัก^{1, 5, 18} และไม่แนะนำการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและฟอสเฟตในเลือดสูงได้^{3, 19}

การฟอกเลือด

การฟอกเลือดมีผลกำจัดฟอสเฟตออกจากร่างกายได้ประมาณ 2000-2500 มก./สัปดาห์⁴ โดยขึ้นอยู่กับวิธีการและระยะเวลาฟอกเลือดรวมทั้งความเข้มข้นของฟอสเฟตและแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือด อาจพิจารณาเพิ่มระยะเวลาและ/หรือความถี่ในการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดได้ตามเป้าหมายจากการจำกัดปริมาณฟอสเฟตจากอาหารร่วมกับการใช้ยาจับฟอสเฟต⁴

การตัดต่อมพาราไทรอยด์ (Parathyroidectomy)

ผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงกว่า 800 พกค./มล. ร่วมกับภาวะแคลเซียมและ/หรือฟอสเฟตในเลือดสูงที่มีข้อจำกัดหรือไม่ตอบสนองการรักษาด้วยยา อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยตัดต่อมพาราไทรอยด์⁴

การรักษาภาวะเลือดเป็นกรด

ภาวะเลือดเป็นกรดอาจส่งผลให้เกิดการสูญเสียแคลเซียมของกระดูก, ลดการสร้างกระดูกและเพิ่มการสลายโปรตีนของร่างกาย^{4, 5, 20} K/DOQI แนะนำเป้าหมาย total CO

ในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเท่ากับหรือมากกว่า 22 mEq/L⁴ ผู้ป่วยที่มีระดับ total CO₂ ในเลือดต่ำกว่าเป้าหมาย อาจพิจารณา sodium bicarbonate ในขนาดเริ่มต้น 20-30 มิลลิโมลต่อวัน (sodium bicarbonate 650 mg ประกอบด้วย bicarbonate 7.6 มิลลิโมล)³ แล้วปรับขนาดยาตามการตอบสนองของผู้ป่วย²¹

สรุป

Chronic kidney disease-related mineral bone disorders (CKD-MBD) ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ส่งผลเพิ่มความเจ็บป่วยพิการ รวมทั้งอัตราการตาย การเฝ้าระวังและควบคุมค่าทางชีวเคมีที่สำคัญ ประกอบด้วย ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถือเป็นหัวใจสำคัญในการจัดการกับภาวะดังกล่าว เนื่องจากผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการในระยะแรก แต่สามารถตรวจพบได้จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และเมื่อเกิดอาการขึ้น มักควบคุมหรือแก้ไขได้ยาก การเลือกใช้อย่างเหมาะสมและการตรวจติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัย ถือเป็นบทบาทที่สำคัญของบุคลากรทางการแพทย์ ในการดูแลผู้ป่วย CKD-MBD เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Friedman Peter A. Agents Affecting Mineral Ion Homeostasis and Bone Turnover. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12nd ed. New York: McGraw-Hill, 2010:2101-62.
2. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. J Am Board Fam Med 2009; 22:574-81.
3. Hudson JQ. Chronic Kidney Disease: Management of Complications. In: Talbert RT, DiPiro JT, Matzke GR, Posey LM, Wells BG, Yee GC, editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2011:787-816.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42:S1-201.
5. Schonder KS. Chronic and end-stage kidney disease. In: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT, editors. Pharmacotherapy Principles & Practice. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2010:687-733.

6. Lascano ME, Schreiber MJ, Nurko S. Chronic kidney disease. In: Carey WD, Lang DM, Hobbs R, Tomecki KJ, Skugor M, Sekeres MA, et al., editors. *Current Clinical Medicine*. 2nd ed. Philadelphia : Saunders, 2009:853-6.
7. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:875-85. .
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113:S1-130.
9. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010; 55:773-99.
10. Bradley R. Renal bone disease. In: Ashley C, Morlidge C, editors. *Introduction to Renal Therapeutics*. London: Pharmaceutical Press, 2008:57-74.
11. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010; 362:1312-24.
12. Gold Standard, Inc. Calcium carbonate. *Clinical Pharmacology* [database online]. Available from: <http://www.clinicalpharmacology.com>. [Accessed Jan, 10, 2012].
13. Biggar P, Ketteler M. Sevelamer carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in patients with kidney failure (CKD III-V). *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:2739-50.
14. Bleyer AJ. Phosphate binder usage in kidney failure patients. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:941-7.
15. Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:319-28.
16. Qazi RA, Martin KJ. Vitamin D in kidney disease: pathophysiology and the utility of treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:355-63.
17. Barreto FC, Oliveira RAd, Oliveira RB, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:2627-40.
18. Francisco ALd. CinacalcetHCl: a novel therapeutic for hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:441-52.
19. Martin KJ, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Missouri: Elsevier, 2010:969-84.
20. Bargman JM, Skorecki K. Chronic kidney disease. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders*. New York: McGraw-Hill, 2010:113-29.
21. Watnick S, Morrison G. Chronic kidney disease In: McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 50th ed. New York: McGraw-Hill, 2011:878-86.

