

Prva škola dijalize
Bihać, 12-14.05.2006.

Problemi u liječenju SHPT

Avdić Emir

Centar za hemodijalizu
KCU Sarajevo



Klinička slika renalne osteodistrofije (ROD)

Varira u širokom rasponu, od stanja gotovo bez simptoma do onih koja su praćena različitim intenzivnim tegobama vezanim za koštano-mišićni sistem.

Klinički simptomi i znaci su brojni i veoma različitog intenziteta.

Postoji određena razlika u vrsti i izraženosti simptoma ovisno o tipu renalne osteodistrofije.

I pored toga, ne može se isključivo na osnovu kliničke slike i simptomatologije zaključiti o vrsti i obimu histoloških promjena na kostima.

Kliničke manifestacije i dijagnoza SHPT

- Dijagnozu SHPT kao uzroka ROD treba postaviti na osnovu objektivnih laboratorijskih parametara , prije nego na osnovu subjektivnih informacija.
- U diferencijalnoj dijagnostici je potrebno razmotriti- solitarne adenome, multiplu endokrinu neoplaziju (MEN) i adenome paratireoidee.
- Subjektivni simptomi su rijetko izraženi sve dok bolest značajno ne uznapreduje.

Koštano mišićni simptomi i znaci

Premda rijetki, simptomi i znaci SHPT su:

1. bolovi u kostima i zglobovima,
2. mišićna slabost,
3. pruritus
4. kalcifikacije u krvnim sudovima i mekim tkivima, te rijetko
5. kalcifilaksa.

Bol u kostima i/ili mišićima

Može da se javi u bolesnika sa HBI bez obzira o kojem se tipu renalne osteodistrofije radi (sekundarni hiperparatireoidizam ili osteomalacija).

Bol je obično nejasan, varijabilnog intenziteta, duboko lociran u predjelu krsta, kukova, nogu ili koljena.

Može da progredira tako da u potpunosti onemogućava bolesnika.

Fizikalni nalaz je često odsutan, a radiološkim pretragama kod pacijenata sa izraženim tegobama mogu se naći frakture rebara, karlice ili vrata femura i spontani kolaps kičmenih pršljenova.

Osteitis fibrosa cystica



- ◆ **Mišićna slabost** karakteristično zahvata proksimalne mišiće donjih ekstremiteta i bolesnici prvo zapažaju otežano penjanje uz stepenice ili otežano ustajanje iz sjedećeg položaja, a kasnije i teškoće pri hodanju (pojava «patkastog» hoda.
- ◆ Pretpostavlja se da vitamin D ima ulogu u pojavi ove miopatije, jer se slične manifestacije zapažaju i kod deficita vitamina D usljed drugih uzroka.

- ◆ Zapaženo je značajno poboljšanje mišićne snage nakon davanja **1,25(OH)2D3**, kao i oporavak ultrastrukturnih abnormalnosti poslije tretmana sa 25(OH)D.

Pruritus

- ◆ Je čest simptom u bolesnika sa uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom. On se popravlja i nestaje poslije započinjanja adekvatne dijalize, ali može perzistirati kod nekih bolesnika.

Pruritus je veoma čest kod uremičara sa izraženim sekundarnim hiperparatireoidizmom, a može se poboljšati i iščeznuti poslije subtotalne paratireoidektomije.

Mehanizam nastanka pruritusa nije savim poznat, ali se dovodi u vezu sa porastom kalcija u plazmi pri visokoj koncentraciji Ca u dijalizatu, infuzijama Ca soli ili predoziranju vitamina D.

Kalcifikati u mekim tkivima su znak izraženog SHPT.

Patogenetski su rezultat uvećanih vrijednosti produkta **CaxP**.

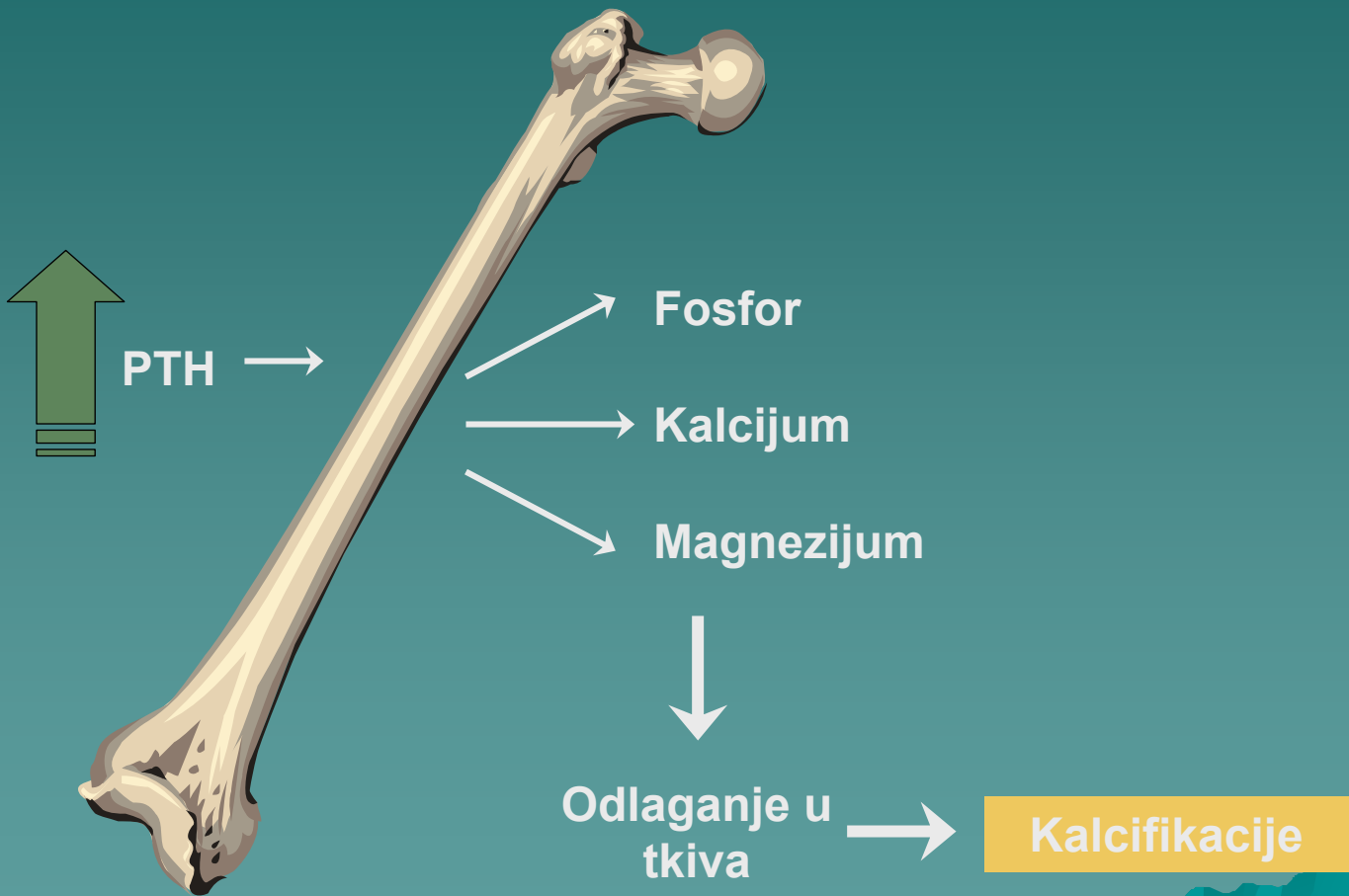
Razlikujemo *visceralne* i *nevisceralne* kalcifikacije.

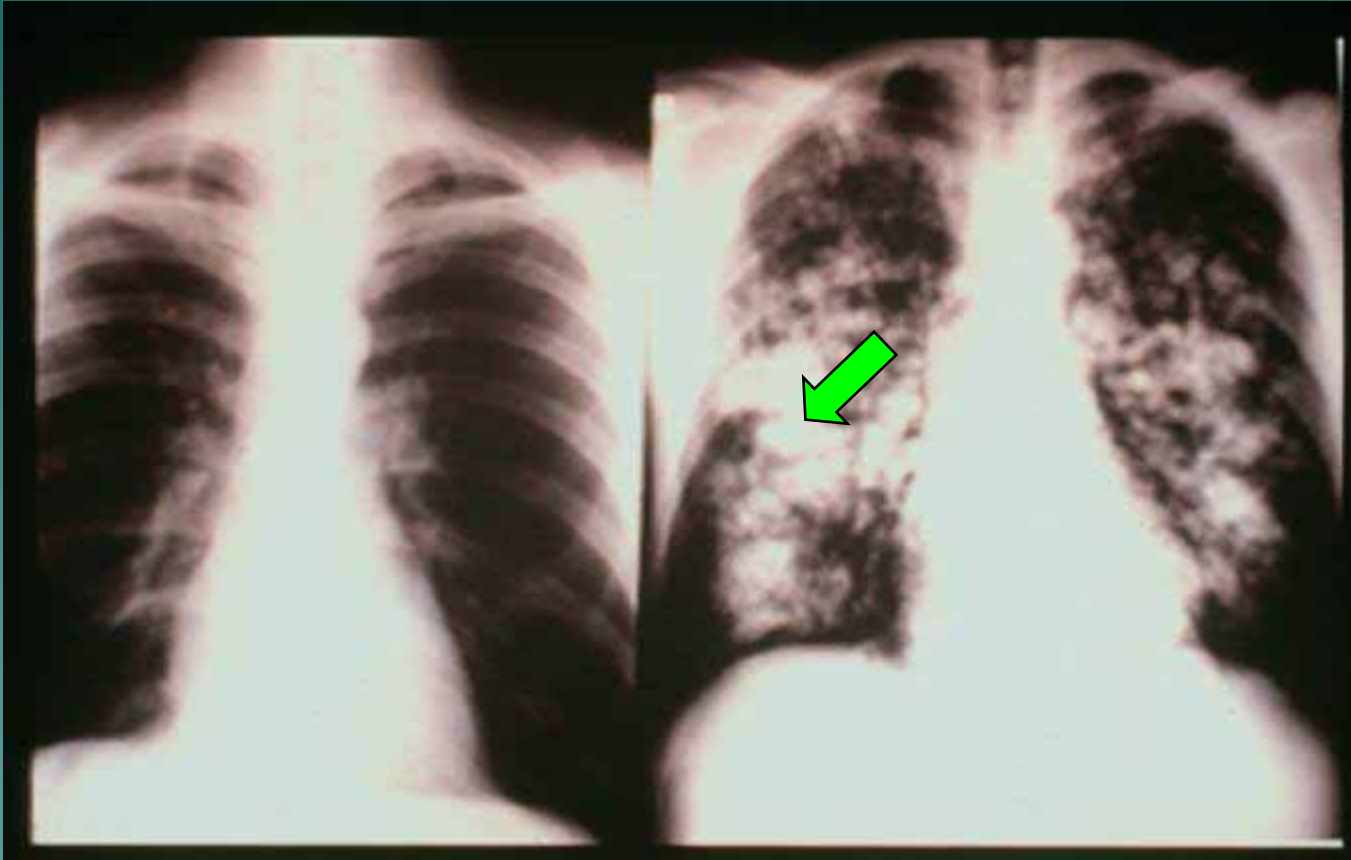
U visceralne ubrajamo difuzne kalcifikacije srca i pluća te srčanih zalistaka i bubrega.

Plućne kalcifikacije mogu uzrokovati respiratornu insuficijenciju, a kardijalne poremećaje ritma i zastoju srčani insuficijenciju.

Nevisceralne kalcifikacije su one u koži, arterijske, periartikularne, u spojnici i očnoj leći.

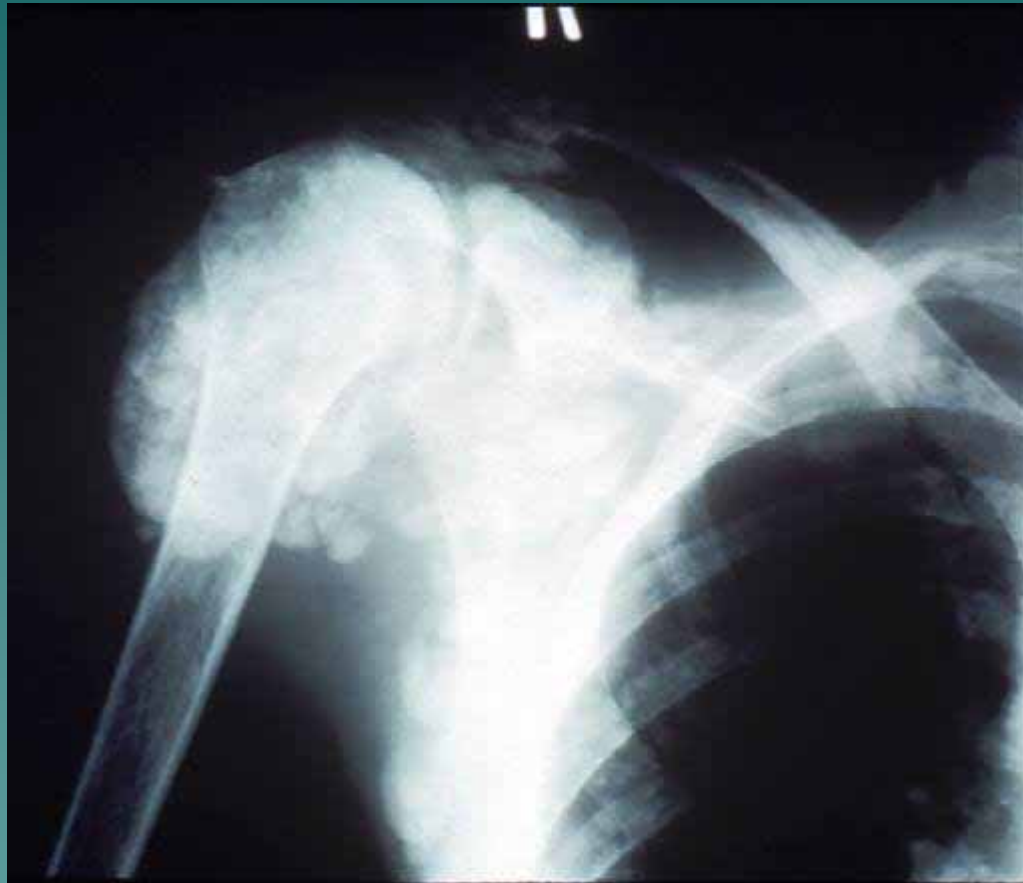
Vaskularne kalcifikacije najčešće zahvataju mediju zdjeličnih, femoralnih i digitalnih arterija i vidljive su na rendgenogramu.





Normalna pluća

Kalcificirana pluća







Kalcifilaksa ili kalcificirajuća uremijska arteriolopatija

Je rijedak sindrom koji se karakteriše perifernom ishemičnom nekrozom i vaskularnim kalcifikacijama u mediji srednjih i malih arterija, odnosno arteriola.

Sindrom se karakteriše prvo bolnim, ljubičastim promjenama na koži, koje kasnije ulceriraju.

Najčešće su zahvaćeni prsti, zglobovi, mišići bedara i butina. Lezije teško zarastaju.

Zapaženo da se poslije paratireoidektomije ove promjene zaližeće. Restrikcija fosfora može prevenirati, ali ne dovodi do izlječenja ovih lezija.



Objektivni laboratorijski parametri

SU:

1. *hipo- i hiperkalcemija*
2. *Vrijednosti iPTH > 200 pg/ml (DOQI > 300 pg/ml)*
3. *Povišena alkalna fosfataza (AP), posebno koštana alkalna fosfataza (bAP).*

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma

Osnovni ciljevi liječenja SHPT u HBI je

PREVENCIJA

različitih tipova RDO

- 1. održavanjem homeostaze kalcija, fosfata i vitamina D i*
- 2. minimiziranjem vaskularnih i mekotkivnih kalcifikacija.*

Sadašnje terapijske opcije su :

1. *restrikcija fosfata u ishrani*
2. *vitamin D i analozi vitamina D*
3. *vezivači fosfata*
4. *kalcimimetici*

RESTRIKCIJA FOSFATA

Dijetalni režim kod pacijenata sa HBI varira ovisno o stadiju HBI, i to su uglavnom varijacije u unošenju fosfora, bjelančevina i kalija.

U ranijim stadijima HBI ne preporučuje se restrikcija fosfora (**na 800-1000 mg/dan**) sve dok vrijednosti fosfora u serumu ne porastu iznad **1,49 mmol/L** ili vrijednosti PTH ne prelaze ciljne vrijednosti za taj stadij, ali se zato preporučuje restrikcija bjelančevina na **0,6-0,75 g/kg/dan** da bi se očuvala bubrežna funkcija.

Kako HBI napreduje do TRI fosfor u ishrani se smanjuje na 800-1000 mg/dan, ako su njegove vrijednosti veće od 1,69 mmol/L i ako je PTH > 300 pg/ml.

Međutim, unošenje bjelančevina je slobodnije (1,2-1,3 g/kg/dan) da bi se spriječila malnutricija (niske vrijednosti bjelančevina su prediktor mortaliteta dijalizne populacije).

Treba naglasiti da većina bjelančevina sadrži visok nivo fosfata.

Registrirani dijetetičar je najbolje rješenje u liječenju složenih nutritivskih potreba pacijenata sa HBI.

Veoma je važna i saradnja (compliance) pacijenata u pogledu različitih restrikcija u **ishrani-dijeti**.

Analozni D vitamina i implikacije liječenja vitaminom D u SHPT

Kalcitriol, paricalcitol i doxercalciferol su tri komercijalno dostupna analoga vitamina D.

Analozni vitamina D djeluju na sličan način vezujući se za vitamin D receptore (VDR) u ciljnim organima - primarno u bubrezima, ali također i u kostima, crijevima, plućima, koži, CNS-u, KVS-u i imunom sistemu.

Kalcitriol (Rocaltrol®) je hormon koji ima direktne i indirektne učinke na sniženje vrijednosti PTH u plazmi pacijenata sa HBI. Od 70-ih godina se koristi u oralnom obliku, a od kasnih 80-ih u intravenskom obliku.

Povećana apsorpcija Ca i P u crijevima i mobilizacija Ca iz kosti ograničava upotrebu kalcitriola u kontroli sekrecije PTH.

Kalcitriol ima utjecaja u patogenezi vaskularnih kalcifikacija i to na 2 različita načina: prvo, zbog hiperkalcemije i hiperfosfatemije koje dovode do povećanja produkta ***CaxP*** i drugo, nastajanjem adinamske bolesti kostiju zbog prekomjerne supresije parathormona.

Paricalcitol (Zemplar®) je za trećinu moćniji od kalcitriola, ali su potrebne veće doze paricalcitola za supresiju PTH u poređenju sa kalcitriolom.

Hiperkalcemija i hiperfosfatemija su klinički nešto manje izražene kod primjene paricalcitola nego kod kalcitriola; međutim, i ovdje se javljaju ako se koriste veće doze i kod prekomjerne supresije PTH.

Doxercalciferol (Hectorol®).

Kao i kod primjene paricalcitol, manje su izraženi hiperkalcemični i hiperfosfatemični učinci u odnosu na kalcitriol.

Analizi vitamina D se mogu uspješno koristiti u liječenju SHPT.

1. Hiperkalcemija i hiperfosfatemija su limitirajući faktori, kao i

2. prekomjerna supresija PTH i sljedstveno

3. adinamska koštana bolest .

Hiperkalcemija ima toksične učinke na CNS (npr. glavobolja, delirij) i ostale sisteme (mučnina, povraćanje, slabost, bolovi u stomaku, poliurija, konstipacija i bolovi u kostima).

Hiperfosfatemija-problemi

Kako slabi bubrežna funkcija, tako se smanjuje i eliminacija fosfata iz hrane-dijete.

Hiperfosfatemija u HBI se liječi:

- 1.dijetom sa manje fosfata,***
- 2.dijalizom,***
- 3.kontrolom SHPT i***
- 4.vezivačima fosfata.***

Veoma teško je postići suradnju pacijenta (compliance) u redukciji fosfata u ishrani-dijeti.

U studijama je nađeno da je compliance < 35%.

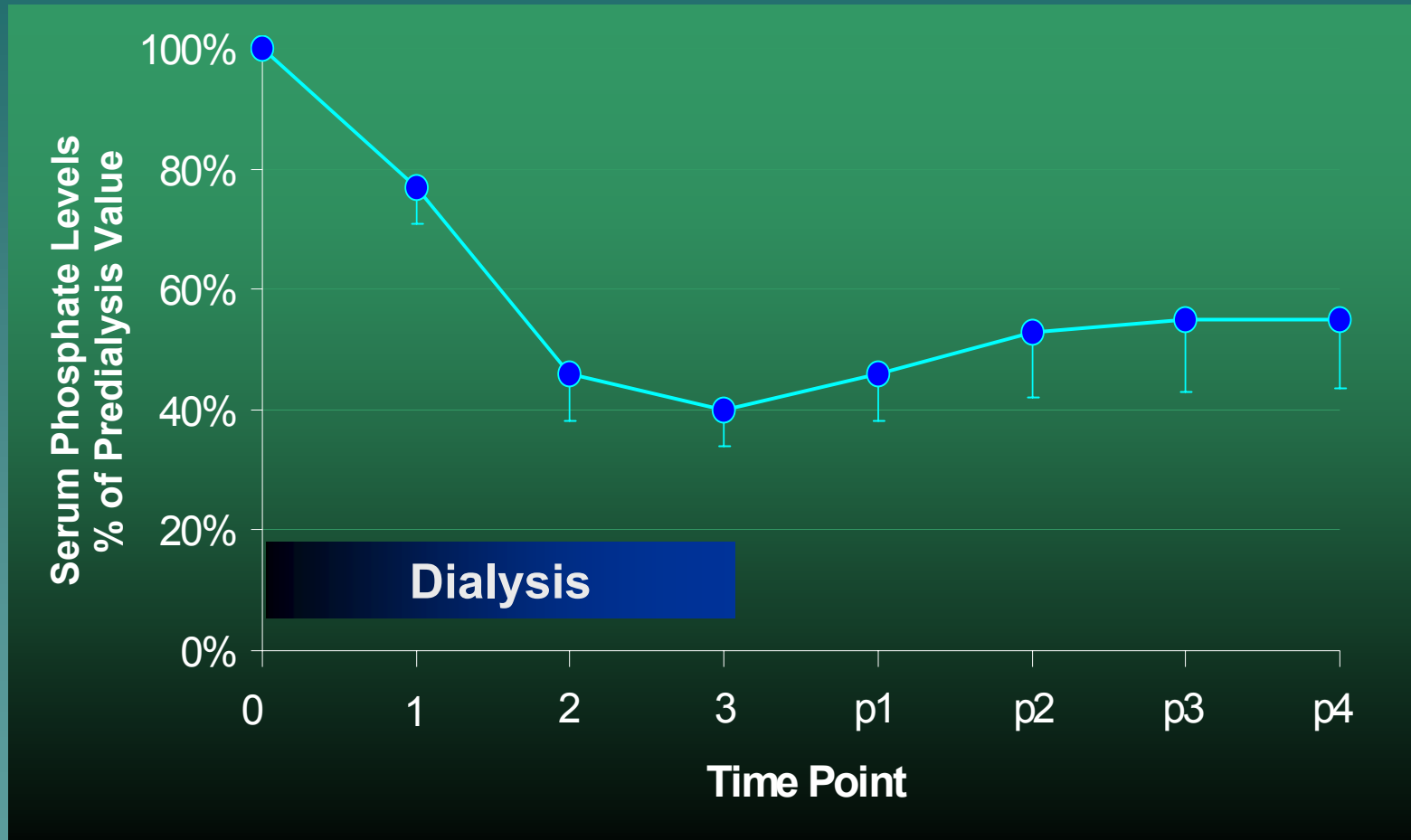
Standardnom HD i PD se ne može adekvatno odstraniti P.



I don't care what day it is.
Four hours is four hours.

Copyright © Jazz Communications Ltd 2004. All rights reserved
www.globaldialysis.com/cartoons.asp

Ograničenja dijalize



Ograničenja dijalize

Kinetičke studije su pokazale da se fosfor mnogo efikasnije uklanja u prvoj polovini dijaliznog tretmana, kada su njegove serumske vrijednosti najveće.¹

Stupanj uklanjanja fosfora značajno opada u drugoj polovini dijaliznog tretmana; nadalje, dolazi do rebounda fosfora u serumu u prva 3-4 sata nakon dijalize.²

Smanjen klirens fosfora tokom druge polovine dijalize je rezultat sporijeg izlaska fosfora iz unutarćelijskog u vanćelijski prostor.³ Hemodijalizom se otklanja približno 30mmol (900 mg) fosfora 3x sedmično.⁴

Zbog toga, nije iznenađujuće da skoro 95% dijaliznih bolesnika treba uzimati vezivače fosfata.

1. Mucsi I, et al. *Kidney Int.* 1998;53:1399-1404.
2. Haas T, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;(suppl 2):108-113.
3. Winchester JF, et al. *Kidney Int.* 1993;43(suppl 41):S174-S178.
4. Block GA, et al. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:1226-1237.

Određeno smanjenje fosfata se može postići:

- 1. cjelonoćnim ili***
- 2. svakodnevnim HD
(6x2h sedmično)***

Analozi vitamina D uzrokuju povećanu apsorpciju fosfata u crijevima.

I pored toga, postoji potreba za uzimanjem vezivača fosfata zbog adekvatne kontrole P i prevencije mortaliteta i morbiditeta udruženog sa hiperfosfatemijom.

Za adekvatnu upotrebu vezivača fosfata potrebno je razmotriti pacijentovu tolerabilnost, komplijansu, hipo- i hiperkalcemiju, kao i produkt Ca \times P.

Vezivači fosfata imaju veliki efekat ako je unos fosfora manji od 1g/dan, dok se njihova efikasnost smanjuje unošenjem > 2,0g fosfora/dan.

Uzimaju se **10-15** minuta prije ili tokom svakog obroka da bi se fosfor u crijevima vezao na odgovarajući način.

Veživači fosfata

Idealan veživač fosfata bi bio onaj koji :

- 1. učinkovito veže fosfate,*
- 2. ima nizak stepen sistemske apsorpcije,*
- 3. dobru dugotrajnu sigurnost/tolerabilnost,*
- 4. ne dovodi do hiperkalcemije i*
- 5. dostupan je većini pacijenata.*

**TAKAV VEŽIVAČ JOŠ UVIJEK NE
POSTOJI!!!**

Na raspolaganju su:

- 1. aluminijski,*
- 2. kalcijski,*
- 3. magnezijски vezivači,*
- 4. katjonski polimeri i*
- 5. lantan.*

Do danas, niti sa jednim od ovih vezivača pojedinačno se ne može postići dovoljna kontrola fosfora i to zbog nuspojava, komplikacije ili cijene.

Aluminij hidroksid

Zbog moguće toksičnosti na **CNS** (dijalizna encefalopatija-demencija), anemije rezistentne na eritropoetin i osteomalacije ovaj ranije najpotentniji vezivač ima u ovom trenutku ograničenu upotrebu.

Kalcijev karbonat i kalcijev acetat

I dalje su u širokoj upotrebi.

Limitirajući faktori su:

1. prekomjerman unos kalcija,
2. kalcifikacije mekih tkiva,
3. hiperkalcemija (Zbog toga preporuka da ukupna količina elementarnog kalcija u vezivačima ne prelazi 1,5 g/dnevno).
4. prekomjerna supresija PTH

Sevelamer HCl (Renagel®). U upotrebi od 1998.g. To je sintetski neapsorbirajući katjonski polimer koji ne posjeduje toksična svojstva kao metali, Mg ili Ca.

U poređenju sa kalcijskim vezivačima omogućava istovjetno vezivanje fosfata.

Nema hiperkalcemijskih učinaka.

Upotrebom sevelamera dokazan je smanjen broj hospitalizacija i smanjen rizik od svih uzroka mortaliteta kod pacijenata sa TRI starijih od 65 godina.

Hiperhloremijska acidoza se pripisuje sevelameru. Novi oblik SEVELAMER KARBONAT ima manje acidotične učinke.

Veoma je skup u odnosu na kalcijske i Al-vezivače.

Može se koristiti kao monoterapija (ako su Ca-vezivači kontraindicirani) ili u kombinaciji sa Ca-vezivačima.

Lantan karbonat (Fosrenol®)

Nedavno odobren vezivač fosfata.

Slično Al-vezivačima izveden iz elementarnog metala.

Kod upotrebe SVIH vrsta vezivača fosfata izvješteno je o gastrointestinalnim (GI) simptomima kao što su :

- 1.mučnina,*
- 2.nadutost,*
- 3.konstipacija.*

Da bi se održavala adekvatna kontrola fosfata u SHPT potrebno je na odgovarajući način kontrolisati vrijednosti Ca, P i PTH, kao i savjetovati i educirati pacijente.

Kalcimimetici

◆ **Cinacalcet** (Sensipar® , Mimpara®)

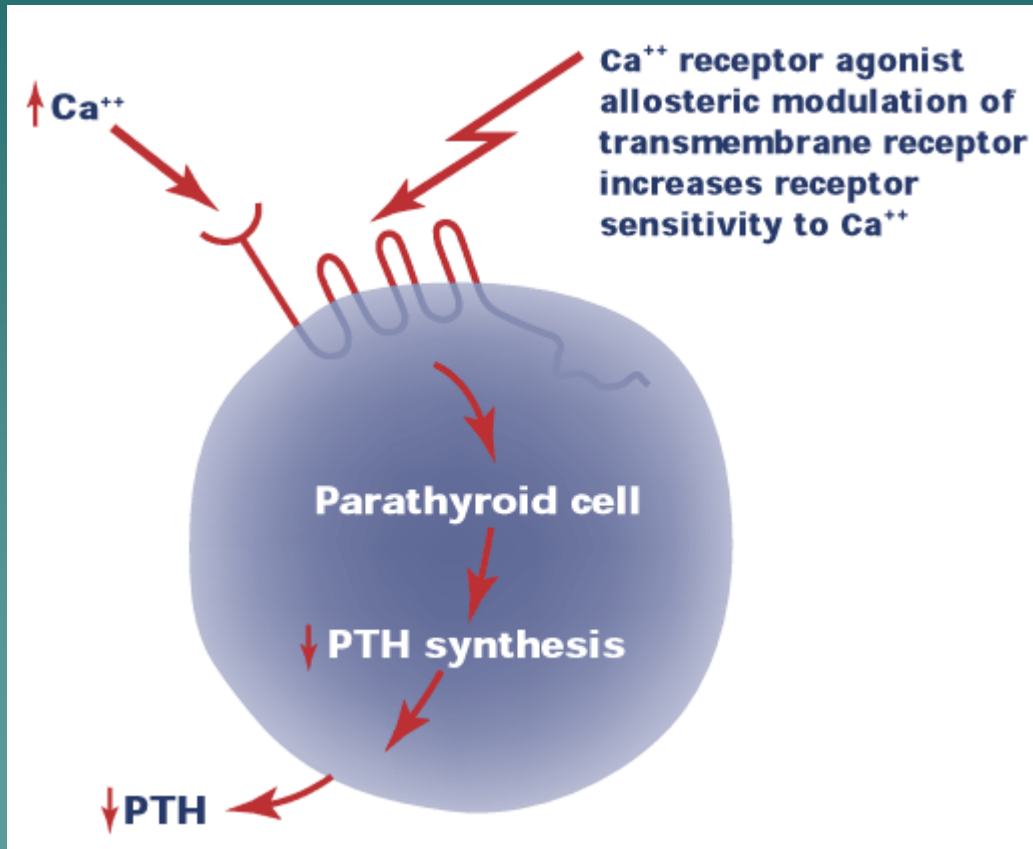
Uvođenjem cinacalceta 2004.g. ponuđen je novi terapijski pristup veoma složenom i problematičnom liječenju SHPT.

Cinacalcet-mehanizam djelovanja

Povišene vrijednosti Ca u serumu podstiču kalcij senzitivne receptore (CaS-R) da inhibiraju sekreciju PTH.

Cinacalcet modificira CaS-R povećavajući njihovu senzitivnost na vanćelijski kalcij. Kao rezultat toga, potrebne su niže vrijednosti serumskog kalcija za inhibiciju oslobađanja parathormona.

Cinacalcet-mehanizam djelovanja



Vršna (peak) supresija PTH se dešava veoma brzo, 2-6 sati nakon uzimanja Cinacalceta, dok se steady-state održava 7 dana.

Na sličan farmakokinetički način dolazi i do smanjenja vrijednosti serumskog kalcija. Nadalje, dolazi do smanjenja iPTH, Ca, P i CaxP.

Ovakva biohemijska dešavanja su u potpunoj suprotnosti sa onima koji se dešavaju prilikom uzimanja analoga vitamina D, kada su potrebne sedmice za supresiju parathormona uz moguću hiperkalcemiju, hiperfosfatemiju i porast produkta Ca_xP.

Mučnina i povraćanje su najčešće nuspojave.

Zbog mogućnosti pojave simptoma hipokalcemije (Ca se smanjuje do 10%), potrebno je pratiti pacijenta.

Prije odobravanja cinacalceta, postizanje i održavanje kliničkih markera SHPT unutar ciljnih vrijednosti je bilo minimalno.

Paratireoidektomija

Kod pacijenata sa SHPT izvode se uglavnom 3 vrste hirurških zahvata na paratireoideama:

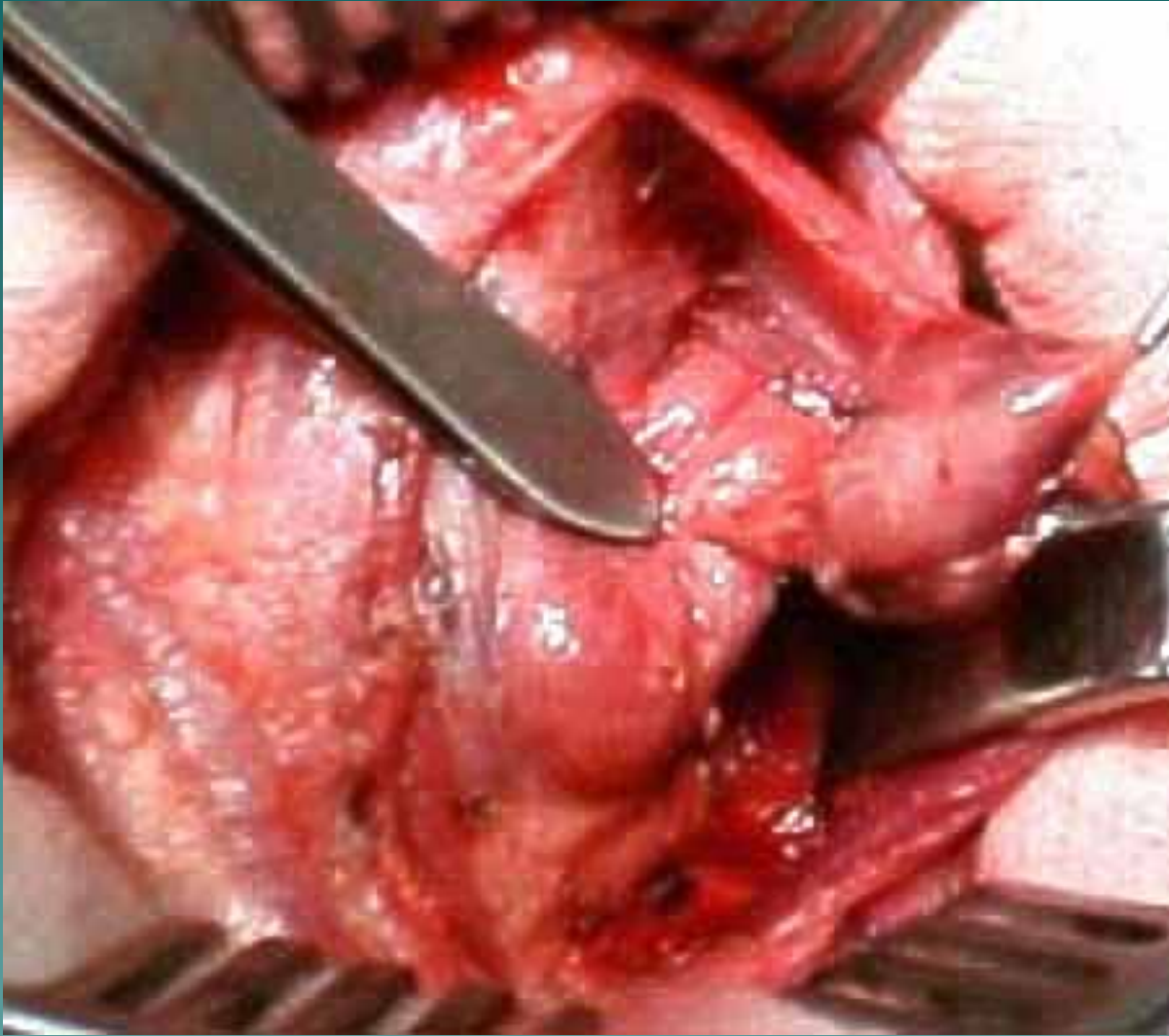
- 1. subtotalna paratireoidektomija***
- 2. totalna paratireoidektomija sa autotransplantacijom***
- 3. totalna paratireoidektomija bez autotransplantacije***

1. Bez obzira koji je metod izabran, najvažniji prognostički faktor je iskustvo hirurga koji izvodi operativni zahvat.

2. Treba disecirati sve 4 paratireoidne žlijezde.

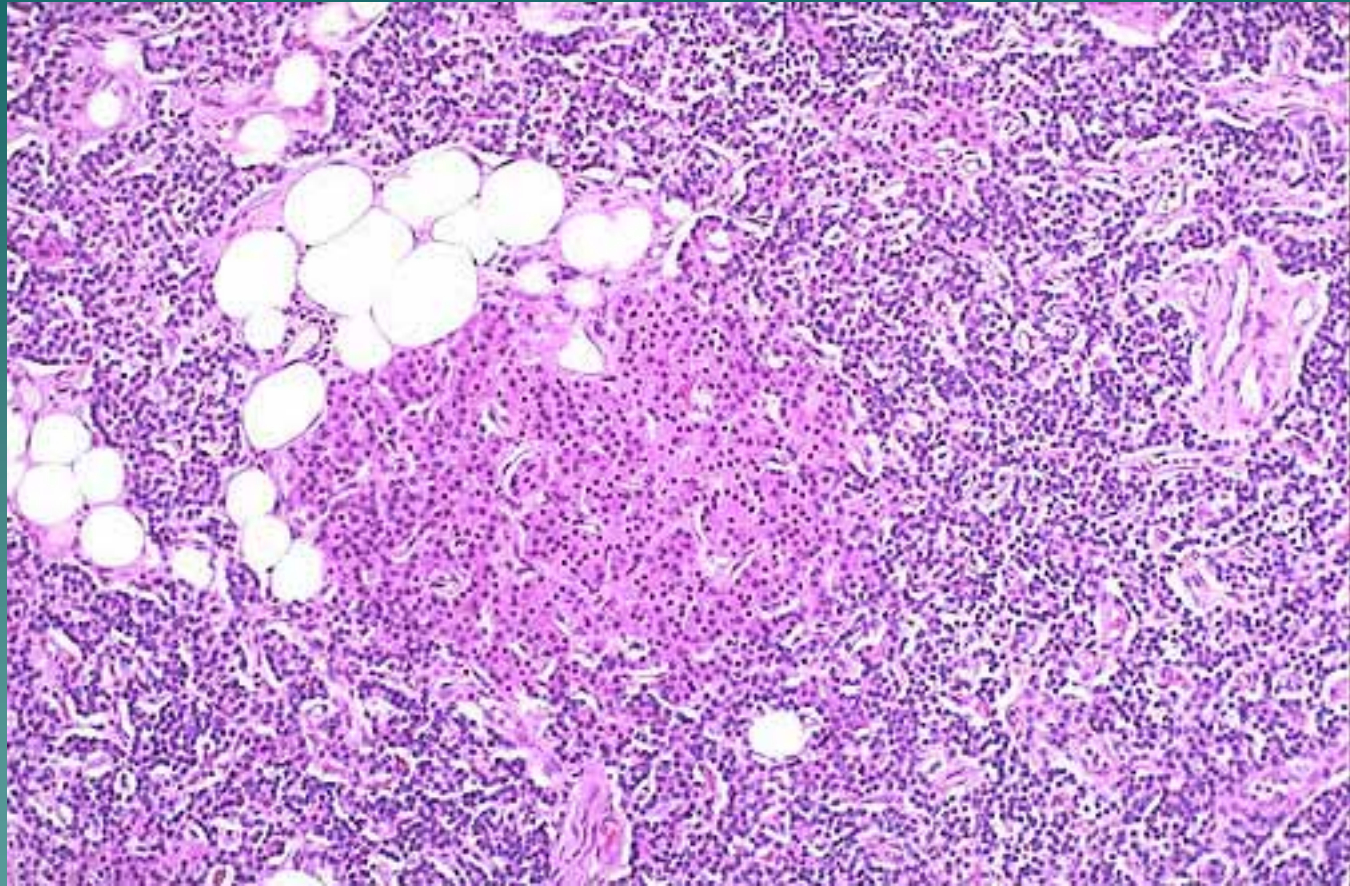
3. Potrebno je izvesti i transcervikalnu timektomiju i ekstirpaciju retrotiroidnog i paraezofagealnog masnog tkiva da bi se uklonile prekobrojne paratireoidne žlijezde.

Također se preporučuje krioprezervacija difuzno hiperplastičnog paratireoidnog tkiva zbog eventualne reimplantacije u slučaju postoperativog hipoparatireoidizma.









Kada uraditi paratireoidektomiju?

- ◆ DOQI vodič preporučuje paratireoidektomiju samo kod pacijenata koji imaju teški perzistentni hiperparatireoidizam ($iPTH > 800$ pg/ml) udružen sa hiperkalcemijom i/ili hiperfosfatemijom i koji je refraktoran na medikamentozno liječenje.
- ◆ Paratireoidektomiju treba razmotriti kod pacijenata kod kojih je potrebna koronarna angioplastika.
- ◆ Terapiju cinacalcetom treba razmotriti kao alternativu paratireoidektomiji.

**HVALA
NA
PAŽNJI**

