

گایدلاین برخورد با اختلالات کلسیم، فسفر و هیپرپاراتیروئیدیسم در بیماران دیالیزی

مهسا ترابی جهرمی

مقدمه:

اختلالات متابولیسم مینرال و استخوان از پیامدهای شایع بیماری مزمن کلیه محسوب می شود. این اختلالات را مجموعاً CKD_MBD (chronic kidney disease _ mineral bone disease) می نامند. در گذشته این اختلالات را تحت عنوان استئودیسستروپی کلیوی می نامیدند اما در سال ۲۰۰۶، KDIGO توصیه کرد که اصطلاح renal osteodystrophy صرفاً جهت تعریف پاتولوژی استخوان در بیماری CKD بکار رود و به جای آن از اصطلاح جدید CKD-MBD استفاده شود.

CDK-MBD تحت عنوان یک اختلال سیستمیک در متابولیسم مینرال و استخوان تعریف می شود که از بیماری مزمن کلیوی (CKD) ناشی می شود و تظاهراتش به صورت یک یا ترکیبی از اختلالات زیر هست:

- *اختلال در متابولیسم کلسیم، فسفر، پاراتورمون (PTH) یا ویتامین D
- *اختلال در بازگردش (Turn-over) استخوانی، مینرالیزاسیون، رشد خطی حجم یا قدرت
- *کلسیفیکاسیون خارج اسکلتی

احتباس فسفات و هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه اختلالات بیوشیمیایی اصلی در CKD را تشکیل می دهند هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در مراحل اولیه CKD شروع شده و با افت GFR (به ویژه $eGFR < 60 \text{ cc/min/sq}$) شیوعش افزایش می یابد. اختلالات اصلی که در پاتوژنز هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه نقش دارند شامل:

- احتباس فسفات
- کاهش غلظت کلسیم یونیزه
- کاهش غلظت ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D (کلسی تریول)
- افزایش غلظت فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۳ (FGF23)
- کاهش بیان گیرنده های ویتامین D (VDRs)، گیرنده های حسگر کلسیم (CaSRs) گیرنده های فاکتور رشد فیبروبلاستی و Klotho در غدد پاراتیروئید.

با شروع CKD و کاهش نفرون های دارای عملکرد، سنتز و ترشح هورمون FGF23 توسط استئوسیت ها افزایش می یابد. این هورمون از طریق اتصال به کمپلکس Klotho-FGF23 receptor در سلول های توبولار کلیه، باعث کاهش بیان و فعالیت کوترانسپورتر Na^+ -phosphate (در پروگزیمال توبول) شده و بدین ترتیب باز جذب فسفات در توبول پروگزیمال کاهش می یابد (به عبارتی فسفاچوری افزایش می یابد) تا بدین وسیله از phosphate overload جلوگیری شود.

از طرفی افزایش سطح FGF23 باعث مهار آنزیم 1α هیدروکسیلاز در کلیه شده که این آنزیم برای تبدیل $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ به $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ (کلسی تریول) که همان فرم فعال ویتامین D هست) لازم می باشد.

پس افزایش در سطح FGF23 از یک طرف و کاهش بافت کلیه دارای عملکرد (Functioning renal mass) از طرف دیگر منجر به کاهش سنتز کلسی تریول در بیماران CKD می شود:

(کلسی تریول با افزایش جذب کلسیم و فسفر از روده، افزایش باز جذب کلسیم در کلیه ها و مهار سنتز PTH در mineral balance نقش دارد).

با پیشرفت در نارسایی کلیه، کاهش در سطح کلسی تریول و هیپرفسفاتمی رخ می دهد که هر دو منجر به هیپوکلسیمی می شوند. همه این اختلالات مستقیماً و با مکانیسم های مختلفی باعث افزایش ترشح PTH می گردند. با افزایش PTH، باز جذب فسفات از پروگزیمال توبول در حد قابل توجهی کاهش می یابد تا با این افزایش فسفاچوری، غلظت فسفر پلاسما به حد نرمال برگردد. از طرفی هیپرپاراتیروئیدیسم ایجاد شده با افزایش Turn over استخوانی از یک طرف و افزایش سنتز کلسی تریول (از طریق افزایش فعالیت α هیدروکسیلاز) از طرف دیگر در جهت اصلاح هیپوکلسمی عمل می کند. بنابراین افزایش اولیه در ترشح PTH در بیماران CKD، متناسب و یک مکانیزم جبرانی مفید هست چرا که در جهت نرمال کردن سطح فسفر و کلسیم عمل می کند اما ادامه ترشح PTH منجر به ادامه آزاد سازی فسفات از استخوان شده و عملاً هیپرفسفاتمی را بدتر می کند.

انواع بیماری های استخوانی در CKD

۱- (OFC) Osteitis Fibrosa Cystica

این فرم از CKD-MBD زمانی رخ می دهد که PTH به طور پیوسته بالا باشد. به عبارتی این اختلال با Turn over بالای استخوانی ناشی از هیپرپاراتیروئیدسم مشخص می شود. در این حالت formation و resorption استخوان به علت افزایش تعداد و فعالیت استئوبلاست ها و استئوکلاست ها تسریع شده و همینطور افزایش فیروز مغز استخوان رخ می دهد. شدت OFC متناسب با شدت و مدت زمان بالا بودن PTH می باشد. مهمترین علامت کلینیکی بیمار در انواع شدید OFC، درد و ناراحتی استخوان و مفاصل هست. کلسیفیکاسیون متاستاتیک در نواحی پره آرتیکولار ممکن است منجر به التهاب حاد مفصل یا درد و Stiffness مفصل شود. تظاهرات رادیولوژیک در انواع خفیف osteitis fibrosa دیده نمی شود اما در موارد شدید، x-ray دست بهتر از سایر مکان ها تغییرات هیپرپاراتیروئیدسم را نشان می دهد که این تغییرات شامل bone resorption در ناحیه subperiosteal هست که بهتر از هر جایی در سمت رادیال فالنکس دوم و سوم دیده می شود در موارد شدید آروزیون تافت دیستال فالنکس هم ممکن است دیده شود و حتی باعث بلانت شدن نوک انگشت می گردد. شواهد bone resorption ممکنه در هر بخش دیگر سیستم اسکلتی رخ دهد مثلا در skull ظاهر salt & pepper به جمجمه می دهد همین طور در استخوان های بلند مثل تروکانتر کوچک فمور هم دیده می شود. در OFC، تشکیل استخوان (bone formation) هم تسریع شده که ممکن است در عکس رادیولوژی به شکل استئواسکلروز دیده شود و در اسکن استخوانی با Tc نشاندار شده به صورت نواحی افزایش جذب دیده می شود.

۲- Adynamic bone disease

این بیماری که با باز گردش پائین استخوانی مشخص میشود، احتمالا شایعترین CKD-MBD در بیماران دیالیزی هست. در این اختلال کاهش تعداد استئوبلاست و استئوکلاست و کاهش یا نبود bone formation دیده میشود ضخامت استئوئید نرمال هست یا کاهش یافته و این یک راه افتراق از استئومالاسی هست. نقش اتیولوژیک اصلی در این بیماری سطوح دائما پایین PTH هست (به عبارتی ساپرنش بیش از حد غده پاراتیروئید). افراد مستعد به این اختلال شامل افراد مسن، خانم ها، بیماران دیابتی، بیماران با نژاد قفقازی، سرکوب بیش از حد PTH با مکمل های ویتامین D یا فسفات بایندهای حاوی کلسیم، استفاده از محلول دیالیز با غلظت کلسیم بالا یعنی بیشتر از 3meq/lit (مثلا در دیالیز صفاقی). آلومینیوم در حال حاضر یک علت نادر برای بیماری استخوان آدینامیک محسوب می شود. در ابتدا فکر می کردند که این بیماری بی علامت است و نیاز به درمان ندارد اما امروزه معلوم شده که بیماری استخوان آدینامیک با شیوع بالاتر شکستگی استخوان (در مقایسه با OFC) همراه هست. کلسیفیکاسیون بافت نرم و عروق هم در این بیماری دیده می شود. یافته های آزمایشگاهی که در تشخیص این بیماری کمک کننده اند شامل: $iPTH < 100 \text{pg/ml}$ ، سطوح پایین آلکالین فسفاتاز و گاه افزایش خفیف در سطح کلسیم یونی که احتمالا علتش ناتوانی استخوان در بافرینگ کلسیم سرم هست.

۳- استئومالاسی

همانند بیماری استخوان آدینامیک، استئومالاسی هم بیماری ای با low bone Turn over هست. تفاوت ایندو وجود مقادیر زیاد استئوئیدهای غیر مینرالیزه در استئومالاسی است. در بیماران دیالیزی این ضایعه اولین بار در ارتباط با توکسیسیته آلومینیوم دیده شد که در این حالت تجمع آلومینیوم در استخوان جلوی مینرالیزاسیون استخوانی را می گیرد و ترشح PTH را ساپرس می کند. اما امروزه با توجه به این که از فسفات بایندهای حاوی آلومینیوم به ندرت استفاده می شود و محلول های دیالیزی هم فاقد آلومینیوم هستند شیوع استئومالاسی به این علت کاهش یافته است. ندرتا استئومالاسی به دلیل iron overload هم دیده می شود.

۴- استئوپروز

این اختلال با کاهش توده استخوانی که منجر به کاهش استحکام استخوان و افزایش ریسک شکستگی می شود همراه هست. از آنجائی که سن بیماران در هنگام شروع دیالیز در حال افزایش هست خیلی از این بیماران از همان ابتدا استئوپروز را دارند. مشکل اینجاست که هیچ کدام از درمان های استئوپروز در جمعیت عادی از جمله بیس فسفونات ها ، استروژن، تری پارتوئید و ویتامین D، safety و efficacy تایید شده ای در بیماران دیالیزی ندارند و مصرفشان باید با احتیاط صورت بگیرد.

۵- استودستروفی یورمیک مخلوط: (mixed uremic osteodystrophy)

این اختلال ترکیبی از موارد فوق هست یعنی مینرالیزاسیون اینورمال در کنار باز گردش استخوانی بالا یا پائین.

سطوح توصیه شده برای Ca، iPTH و P در بیماران دیالیزی یا بیماران با $eGFR < 15 \text{cc/min/1.73m}^2$ طبق گایدلاین ها:

طبق گایدلاین KDOQI 2003

محدوده هدف قابل قبول برای iPTH طبق گایدلاین KDOQI 2003: 150-300pg/ml هست
سطح سرمی $\text{corrected total Ca}^1$ بین 8.4-9.5mg/ml نگه داشته شود.
طبق این گایدلاین سطح فسفر در این بیماران باید بین 3.5-5.5mg/dl نگه داشته شود.
هم چنین $\text{Ca} \times \text{P Product}$ زیر $55 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ نگه داشته شود.

طبق گایدلاین KDIGO 2009

iPTH در محدوده ۹-۲ برابری upper limit نرمال (که تقریباً معادل 150-600pg/ml هست) حفظ شود.
سطح سرمی corrected Ca در محدوده نرمال نگه داشته شود ($10/2-8/4 \text{mg/dl}$)
سطح فسفر سرم تا محدوده نرمال پائین آورده شود.
به جای استفاده از $\text{Ca} \times \text{P product}$ از مقادیر جداگانه Ca و فسفر استفاده شود.

علت وسیع تر شدن محدوده iPTH در گایدلاین جدید KDIGO این هست که محدوده باریک هدف که قبلاً توسط KDOQI ارائه شده بود (یعنی ۳۰۰-۱۵۰ iPTH) می تواند در برخی از بیماران منجر به سرکوب بیش از حد Turnover استخوانی شده و ریسک بیماری استخوان آدینامیک را افزایش دهد. بخصوص در جمعیت های خاص مثل آمریکایی های آفریقایی تبار، ساپرس کردن iPTH به سطوح هدف KDOQI با احتمال بالای ابتلا به adynamic bone disease همراه هست. اما از طرفی نگرانی هایی هم در رابطه با این گایدلاین وجود دارد چرا که اجازه دادن به iPTH تا حد ۹ برابر سطح بالایی خود، می تواند منجر به هیپرپاراتیروئیدیسم پیشرونده شود. به علاوه در گایدلاین KDIGO پیشنهاد شده که در بیماران دیالیزی سطوح بالای فسفر باید به محدوده نرمال برگردانده شود ولی یک Target level به این منظور پیشنهاد نشده است.

با در نظر گرفتن همه این ملاحظات گروه up to date پیشنهاد می کند که همچنان از همان گایدلاین قدیمی KDOQI استفاده شود. جهت approach درمانی مناسب به CKD-MBD در ابتدا باید سطح سرمی Ca، Albumin، VID، $25(\text{OH})$ ، iPTH، Phosphorus اندازه گیری می شود.

همن طور که قبلاً هم اشاره شد هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در CKD به دلایل مختلفی از جمله هیپرفسفاتمی، کاهش غلظت کلسیم یونیزه، سطوح پایین فرم فعال ویتامین D (کلسی تریول یا $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) رخ می دهد بر همین اساس، اصل درمان هیپرپاراتیروئیدیسم در این بیماران (که طبق قرارداد با سطوح $\text{iPTH} > 300$ مشخص می شود) شامل:

• استفاده از فسفات بایندها (حاوی کلسیم یا فاقد کلسیم)

• استفاده از آنالوگ های ویتامین D

¹ Corrected total Ca یعنی به ازای هر 1gr/dl افزایش یا کاهش در سطح آلبومین پلاسما از عدد قراردادی 4gr/dl، سطح Ca توتال 8mg/dl افزایش یا کاهش می یابد.

• استفاده از مقلدهای کلسیم

قدم اول در درمان هیپوپارای ثانویه، درمان هیپرفسفاتی بدن ایجاد هیپرکلسمی هست که برای این منظور اقدامات لازم عبارتند از:

۱. محدود کردن فسفر رژیم غذایی:

اولین اقدام در جهت کنترل فسفر سرم در بیماران advanced CKD و بیماران دیالیزی محدود کردن فسفر غذا به حد 800-1200 mg/day هست. برای این منظور غذاهای غنی از فسفر مثل فراورده های لبنی، گوشت، آجیل، نوشابه، حبوبات باید محدود و یا حتی قطع شوند.

البته از آنجائی که عمده ترین منبع فسفر غذایی، پروتئین به ویژه پروتئین های حیوانی هست و با توجه به این که درصد قابل توجهی از بیماران دیالیزی از سوء تغذیه رنج می برند محدود کردن protein intake به منظور کنترل سطح فسفر کار معقولانه ای نیست. البته باید بیماران را تشویق کرد تا از مصرف فسفات های غذایی غیر ضروری مثل نوشابه و آجیل و ... پرهیز کنند.

۲. برداشت فسفر با دیالیز

طی هر جلسه همودیالیز صرفنظر از سطح فسفر پره دیالیز، حدود 800mg فسفر برداشته می شود. دیالیزهای high flux، دیالیزهایی با Surface area وسیع تر و همین طور استفاده از همودیالیزتراسیون با افزایش برداشت فسفر در هر جلسه دیالیز همراه هست. مهمترین عاملی که بر برداشت فسفر توسط همودیالیز اثر می گذارد زمان کلی دیالیز در هفته هست. در کل یک بیمار دیالیزی بدون استفاده از فسفات بایندها به طور متوسط نیاز به ۴۸-۲۴ ساعت دیالیز در هفته دارد تا سطح فسفر سرمش زیر 4.5mg/dl بماند. در بیماران دیالیز صفاقی با ۴ تعویض ۲ لیتری روزانه، به طور متوسط 300mg فسفر در روز با دیالیز برداشته می شود که به مراتب کمتر از میزان فسفر جذب شده روزانه توسط غذا هست در نتیجه اکثر بیماران دیالیز صفاقی هم برای کنترل سطح فسفر نیاز به استفاده از فسفات بایندها دارند.

۳. فسفات بایندها

این ترکیبات در کنار محدود کردن فسفر رژیم غذایی نقش مهمی در کنترل فسفر در بیماران دیالیزی ایفا می کنند. تقریباً ۹۰٪ بیماران دیالیزی علی رغم رعایت رژیم غذایی و دیالیز کافی، نیاز به استفاده از فسفات بایندها جهت کنترل فسفر خون دارند. فسفات بایندها در روده به فسفر موجود در غذا متصل شده و یک کمپلکس نامحلول و غیر قابل جذب را تشکیل می دهند و بدین ترتیب از جذب فسفر غذا جلوگیری می کنند آنها را به دو گروه عمده تقسیم بندی می کنند:

فسفات بایندهای حاوی کلسیم مثل کلسیم کربنات، کلسیم استات

فسفات بایندهای فاقد کلسیم مثل سولامر، لانتانوم، منیزیم کربنات

فسفات بایندهای حاوی کلسیم:

از این نوع فسفات بایندها به علت ارزان و موثر بودن، بیشتر در شروع درمان هیپرفسفاتی استفاده می شود به ویژه زمانی که ماکمل کلسیم هم مورد نیاز باشد آنها ایده ال هستند. طبق قرار داد چنانچه $Ca < 9.5mg/dl$ initial corrected serum باشد از فسفات بایندهای حاوی کلسیم استفاده می کنیم.

دوزهای معادل برای فسفات بایندهای مختلف را در مقایسه با توان فسفات بایندهای کربنات کلسیم می سنجند (phosphate binding equivalent dose: PBED) این کار امکان مقایسه دوزهای مختلف را در بیمارانی که چندین فسفات بایندها همزمان دریافت می کنند فراهم می سازد.

بیمارانی که عملکرد باقیمانده کلیوی شان ناچیز است و طبق برنامه روتین ۳ بار در هفته دیالیز می شوند، متوسط PBED شان حدود ۶ گرم در روز هست به عبارتی این بیماران روزانه حدود ۶ گرم کربنات کلسیم جهت کنترل فسفر خونشان نیاز دارند در صورتی که عملکرد باقیمانده کلیوی بهتر باشد دوز مورد نیاز کلسیم کربنات کمتر هست (حدود ۵-۴ گرم در روز) همین طور این دوز در زنان در مقایسه با مردان کمتر است چرا که زنان در مقایسه با مردان کمتر غذاهای حاوی فسفر مثل گوشت مصرف می کنند.

در مقایسه کلسیم استات و کلسیم کربنات، اگر چه کلسیم استات از نظر اتصال به فسفر به اندازه کلسیم کربنات موثر هست ولی میزان کلسیم موجود در ساختار کلسیم استات از کلسیم کربنات کمتر هست. (۲۵٪) وزن کلسیم استات را کلسیم تشکیل داده در حالی که در کلسیم کربنات ۴۰٪ وزنش را کلسیم تشکیل داده) در نتیجه اگر یک بیمار همودیلیزی انوریک را بخواهیم با 6gr کلسیم کربنات در روز درمان کنیم در واقع روزانه $6 \times 0.4 = 2.4 \text{gr}$ کلسیم المنتال از این طریق به او می‌رسانیم که این میزان به مراتب بیشتر از ماکسیمم کلسیم المنتال توصیه شده در روز توسط گایدلاین‌های KDIGO و KDOQI هست. طبق این گایدلاین‌ها دریافت کلسیم المنتال از طریق فسفات‌بایندرهاى حاوی کلسیم نباید بیشتر از ۱/۵ گرم در روز باشد.

در صورت استفاده از همین میزان کلسیم استات، روزانه $6 \times 0.25 = 1.5 \text{gr}$ کلسیم المنتال دریافت می‌شود که upper limit میزان مجاز برای دریافت کلسیم المنتال در روز هست (چه از طریق غذا چه از طریق فسفات‌بایندرها) یک استراتژی دیگر ترکیب کردن کلسیم و منیزیم جهت اتصال به فسفر غذا می‌باشد. در آمریکا Magnebind که مخلوطی از کلسیم و منیزیم هست به عنوان مکمل غذایی فروخته می‌شود و osvaren (ترکیب منیزیم کربنات و کلسیم استات) بعنوان فسفات‌بایندر، FDA approval دارد. مصرف روزانه 6gr PBED از osvaren فقط با ۰/۵ گرم کلسیم المنتال همراه هست. علاوه بر اینکه میزان کلسیم جذب شده توسط این ترکیبات پایین می‌آید، آنها حداقل ۲ فایده دیگر هم دارند. اول این که منیزیم خاصیت anticalcification دارد و در نتیجه ممکن است کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران دیالیزی را کند کند، دوم این که دیده شده بیماران دیالیزی که سطح Mg بالاتری دارند مورتالیتی پایین تری دارند.

همان طور که گفته شد ۴۰٪ وزن کلسیم کربنات، المنتال کلسیم هست و مصرف بیش از 1.5gr/day المنتال کلسیم بیمار را مستعد هیپرکلسمی می‌کند در نتیجه کنترل فسفر با کربنات کلسیم به تنهایی معمولاً غیر ممکن هست مگر این که از target تعیین شده برای مصرف کلسیم تجاوز کنیم. یک دوز معقول برای شروع کلسیم کربنات ۲-۱ قرص (که هر قرص حاوی 500mg کلسیم المنتال هست) با غذا هست. با توجه به این که تجزیه این دارو در محیط اسیدی بهتر صورت می‌گیرد مصرف همزمانش با داروهای چون PPI باعث کاهش اثرش می‌گردد.

درمورد کلسیم استات ۲۵٪ وزنش از المنتال کلسیم ساخته شد قرص هایش 667mg می‌باشد که 169mg المنتال کلسیم دارد. دوز توصیه شده برای شروع این داروها ۲ قرص با هر وعده غذایی می‌باشد که هر ۲-۳ هفته تیتراسیون دوز جهت کنترل هیپرفسفاتیسم صورت می‌گیرد تا به ماکسیمم المنتال کلسیم دریافتی ۱/۵ گرم در روز برسیم.

این دو دارو از نظر قدرت کنترل هیپرفسفاتیسم با هم مشابهند ولی با توجه به این که کلسیم استات، load کمتر کلسیم المنتال دارد به کلسیم کربنات ترجیح داده می‌شود. عوارض جانبی هر دو شامل هیپرکلسمی، یبوست، تهوع و استفراغ است.

فسفات‌بایندرهاى فاقد کلسیم

۱. سولامر هیدروکلراید (Renagel):

یک فسفات‌بایندر فاقد کلسیم و آلومینیوم هست که در روده از طریق تعویض یونی و اتصال به هیدروژن به فسفر غذا وصل می‌شود و از جذبش جلوگیری می‌کند. یک ترکیب جدیدتر از این دارو به نام سولامر کربنات (Renvela) هم ساخته شده که مکانیسمش شبیه Renagel هست. هر دو به صورت قرص‌های ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرمی موجودند که بادوز 800-1600mg سه بار در روز به همراه غذا شروع می‌شوند. گاهی برای کنترل فسفر تا 13gr از این دارو مورد نیاز هست. توصیه می‌شود که سایر داروها یک ساعت قبل یا سه ساعت بعد از سولامر داده شوند. نبود کلسیم در ترکیب این دارو آن را برای بیمار مستعد به هیپرکلسمی یا آنهایی که از نظر مکملهای کلسیم محدودیت دارند مناسب می‌کند. از فواید دیگرش این است که سولامر از طریق اتصال به اسید صفراوی توانایی کاهش LDL را دارد.

عارضه جانبی اصلی سولامر تهوع، استفراغ، دیس پپسی و یبوست هست گاهی ممکن است منجر به هیپوکلسیمی هم بشود که باید با مکمل‌های کلسیم درمان شود. به علاوه Renagel می‌تواند متابولیک اسیدوز خفیفی هم ایجاد کند که این عارضه با Renvela به دلیل وجود کربنات در ساختارش دیده نمی‌شود.

۲. لانتانوم کربنات (Fosrenol)

یک کاتیون تری والان هست که یک فسفات بایندر غیر کلسیمی غیر آلومینیومی محسوب می شود. در قرص های جویدنی ۲۵۰، ۵۰۰، ۷۵۰ و ۱۰۰۰ میلی گرمی موجود هست. یک دوز معقول برای شروع، ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز هست که در صورت لزوم می توان دوزش را بالا برد ولی نباید بالاتر از 1250mg سه بار در روز برسد. میزان خیلی کمی از لانتانوم جذب می شود ولی تاکنون شواهدی از تجمع توکسیک یا عوارض جانبی آن روی متابولسیم استخوان گزارش نشده است. عارضه جانبی اصلی آن شبیه سایر فسفات بایندهاست و شامل عارضه GI می باشد.

۳. آلومینیوم کربنات و آلومینیوم هیدروکساید:

این دو جزء فسفات بایندهای اولیه ای بودند که تا اواسط دهه ۱۹۸۰ برای درمان هیپرفسفاتمی بکار می رفتند اما مشکلی که وجود داشت تجمع آلومینیوم در حد توکسیک با این داروها بود که منجر به عوارض هماتولوژیک، نورولوژیک و استخوانی می شود به همین دلیل این فسفات بایندها نباید به طور مزمین مصرف شوند. مصرف این داروها با سیترات (محلول شولز، میوه ها و آب میوه ها و ...) باعث تقویت جذب آلومینیوم و نورو توکسیستی حاد آلومینیوم می شود.

سایر فسفات بایندها مثل سوکرو فریک اکسی هیدروکسید (Velphoro) یک فسفات بایندر حاوی آهن هست که کلسیم یا آلومینیوم ندارد و در حال گذراندن فاز ۳ کلینیکال تریال برای approval به عنوان فسفات بایندر است.

یک فسفات بایندر iron based دیگر هم وجود دارد بنام فریک سیترات که در ژاپن و آمریکا approve شده، مصرف کنندگان این دارو بهبود قابل توجهی در iron panel خود دارند و نیاز به درمان با آهن وریدی و ESA در آنها کمتر است. در نتیجه این دارو در بیماران هیپرفسفاتمیک با کمبود ذخایر آهن انتخاب مناسبی می باشد.

جهت کنترل هیپرفسفاتمی و رسیدن به target مورد نظر که $P < 5.5 \text{mg/dl}$ هست می توان از ترکیب فسفات بایندهای مختلف استفاده کرد که این کار هم از نظر هزینه ای می تواند به نفع باشد و هم دوز توتال کلسیم المنتال که به بیمار می رسد با درمان ترکیبی فسفات بایندهای کلسیمی و غیر کلسیمی کاهش یافته و ریسک هیپرکلسمی کاهش می یابد.

همان طور که گفته شد قدم اول در درمان هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه، درمان هیپرفسفاتمی (بدون ایجاد هیپرکلسمی) است. چنانچه بعد از اصلاح هیپرفسفاتمی، PTH در محدوده قابل قبول قرار گرفت هیچ درمان اضافه تری لازم نیست، منتهی چنانچه iPTH همچنان بالای 300pg/ml بود قدم بعدی استفاده از آنالوگ ویتامین D یا مقلد کلسیم جهت درمان بیشتر هیپرپاراتیروئیدیسم می باشد تصمیم گیری در مورد استفاده از هر کدام از این گروه های دارویی بستگی به سطح کلسیم و فسفر که در حین مصرف فسفات بایندها اندازه گیری می شود دارد. چنانچه سطح کلسیم و فسفر هر دو در سطح بالایی محدود هدف باشد پیشنهاد می شود که از مقلد کلسیم (سیناکلست) استفاده شود چرا که سیناکلست هم سطح کلسیم و هم سطح فسفر را پائین می آورد در حالی که کلسی تریول و سایر آنالوگ های ویتامین D ممکن است هم سطح کلسیم و هم سطح فسفر را بالا ببرند. در این رابطه بعدا توضیح بیشتری داده می شود فعلا:

مروری بر آنالوگ های مختلف ویتامین D

۱. کلسی تریول:

که همان $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ است یک فرم طبیعی از ویتامین D فعال هست که در دو فرم خوراکی (Rocaltrole) و وریدی (Calcijex) وجود دارد در مورد روش و نحوه مصرف (خوراکی یا وریدی)، دوز و فرکانسی آن (پالس های متناوب یا دوزهای پایین تر روزانه) و زمان شروع کلسی تریول در بیماران CKD اختلاف نظر وجود دارد.

مشخص نیست که درمان oral بهتر است یا وریدی، تریال های اولیه پیشنهاد دادند که IV پالس متناوب کلسی تریول هم موثر تر از پالس خوراکی است و هم بهتر تحمل می شود اما در مطالعات بعدی دیده شد که پالس های متناوب IV و oral به یک اندازه موثرند. چیزی که مسلم هست این است که هر دو روش IV و oral از نظر PTH suppression و عوارض جانبی در یک حد هستند همین طور پالس oral و daily oral هم در ساپرس کردن PTH به یک اندازه موثرند دوز این دارو 1-2mg وریدی بعد از هر جلسه دیالیز یا ۲-۳ بار در هفته به صورت خوراکی با همین دوز می باشد.

۲. پاری کلسیتول (Zemlar): آنالوگ نسل دوم ویتامین D هست که به علت فواید بالقوه در افزایش بقا و توانایی ساپرنش PTH با افزایش کمتر در سطح کلسیم و فسفر به کلسی تریول ترجیح داده می شود. دوز شروع پاری کلسیتول را از طریق تقسیم کردن PTH بر عدد ۱۲۰ بدست می آورند که این مقدار به ازای هر جلسه دیالیز به صورت IV داده می شود. برای بیماران دیالیز صفاقی فرم خوراکی هم وجود دارد. در کل یک دوز ۲µg سه بار در هفته یا ۱µg روزانه برای شروع در مواردی که $iPTH \leq 500 \text{ pg/ml}$ باشد کافیت. در مواردی که $iPTH > 500 \text{ pg/ml}$ باشد دوز اولیه را به صورت ۲µg روزانه یا ۴µg سه بار در هفته (بعد از هر جلسه دیالیز) می توان تجویز کرد.

۳. (Hectorol): Doxercalciferol یا $1\alpha(OH)D_2$ یک پره هورمون ویتامین D هست که در کبد ۲۵ هیدروکسیله شده و به فرم فعال $1,25(OH)_2D_2$ متابولیزه می شود.

دوز ابتدایی آن ۲.۵-۵µgr وریدی یا خوراکی با هر جلسه دیالیز هست. تنظیم دوز آنالوگ های ویتامین D با توجه به سطح PTH بعدی و سطح Ca و P مشخص می شود، PTH در ابتدا به صورت ماهانه چک می شود تا زمانی که سطحش کنترل شده و به محدوده هدف که ۱۵۰-۳۰۰pg/ml هست برسد و بعدا هر سه ماه یکبار (و حتی در صورت stable بودن با فواصل بیشتر) چک می شود.

پیشنهاد می کنیم که کلسی تریول یا سایر آنالوگ های ویتامین D به بیمارانی که علی رغم دریافت فسفات بایندر ایده آل و کنترل هیپرفسفاتمی همچنان $iPTH > 300 \text{ pg/ml}$ داشته و سطح کلسیم و فسفرشان در زمان دریافت این فسفات بایندها به صورت $correctedCa < 9.5 \text{ mg/dl}$ و $P < 5.5 \text{ mg/dl}$ هست شروع شود.

از آنجائی که این داروها می توانند سطح کلسیم و فسفر را بالا برده و زمینه را برای متاستاتیک کلسیفیکاسیون و وسکولار کلسیفیکاسیون فراهم کنند، توصیه می شود که در صورت $Corrected Ca > 9.5 \text{ mg/dl}$ یا $P > 5.5 \text{ mg/dl}$ یا $Ca \times P > 55$ این داروها شروع نشوند. چنانچه در حین مصرف آنالوگ های ویتامین D و طی Follow up، سطح پلاسمایی کلسیم اصلاح شده در upper nl range باشد (corrected Ca: 9.5-10.2mg/dl) دوز کلسی تریول یا سایر آنالوگ ها ۵۰-۳۰٪ کاهش داده می شود. در صورت هیپرکلسمی بارز یعنی $Corrected Ca > 10.2 \text{ mg/dl}$ دارو را قطع می کنیم. بعد از بهبود هیپرکلسمی می توان کلسی تریول یا سایر آنالوگ ها را با نصف دوز قبلی شروع کرد یا این که درمان با سیناکلست را شروع یا افزایش داد.

ماکسیمم دوز قابل تحمل برای کلسی تریول ۷-۸µg/wk هست ولی با توجه به عوارض احتمالی هیپرکلسمی و هیپرفسفاتمی در این دوز و با توجه به دسترس بودن سیناکلست معقولانه نیست که بیشتر از دوزهای فیزیولوژیک از آنالوگ های ویتامین D استفاده کرد. دوز فیزیولوژیک برای کلسی تریول ۰.۵µg به ازای هر جلسه دیالیز، برای پاری کلسی تول ۲µg به ازای هر جلسه دیالیز و برای دوکسی کلسی فرول ۱µg به ازای هر جلسه دیالیز هست.

میزان دوز مورد نیاز کلسی تریول یا سایر آنالوگ های ویتامین D در مراحل اولیه شروع درمان خیلی بیشتر هست چرا که در مراحل اولیه تظاهرات استخوانی PTH بالا، خیلی بارزتر هست. با ترمیم و بهبود بیماری استخوانی و کاهش سطح PTH نیاز به کلسی تریول هم کاهش می یابد.

در مواردی که سطح iPTH سرم طی follow up پایین بیاید ($iPTH < 150 \text{ pg/ml}$) باید کلسی تریول یا سایر آنالوگ های ویتامین D را قطع یا دوزش را کم کرد. چرا که این سطح از PTH با بیماری استخوان آدینامیک ارتباط دارد. در بیمارانی که سطح $iPTH: 120-300$ دارند می توان از مارکهای غیر تهاجمی مثل bone specific Alk pho و استئوکلسین برای تخمین Turn – over استخوانی استفاده کرد. اگر چه قابل اعتماد بودن این مارکها در بیماران CKD هنوز ثابت نشده است.

مقاومت به کلسی تریول

نیمی از بیماران با هیپرپاراتیروئیدسم شدید با کلسی تریول ترابی هیچ تغییری در سطح iPTH شان دیده نمیشود یا در حد کمی iPTH پایین می آید. دلایل این مقاومت ندول های بزرگ و دارای عملکرد پاراتیروئید، تغییر در حساسیت سلولهای پاراتیروئید به کلسیم و محدودیت در تجویز دوزهای بالای ویتامین D می باشد.

هر چه سایز غدد پاراتیروئید بزرگتر باشد احتمال داشتن مناطقی از هیپرپلازی نودولار در این غدد بیشتر هست. در این ندول های بزرگ رسپتورهای کلسی تریول کاهش قابل ملاحظه یافته و این منجر به مقاومت به کلسی تریول می شود. دلیل دیگر مقاومت هم ممکن است expansion و توسعه مونوکلونال و خودکار سلول های ترشح کننده پاراتورمون باشد. بیماران که هیپرپاراتیروئیدیسیم شدید و مقاومت به کلسی تریول دارند ممکن است نیاز به پاراتیروئیدکتومی داشته باشند یک option دیگر استفاده از مقلد کلسیم در این هنگام می باشد.

مقلدهای کلسیم (calcimimetic agents)

ترکیباتی هستند که با اتصال به Ca sensing receptor (Ca SR) موجود در غدد پاراتیروئید حساسیت و پاسخدهی آنها را به کلسیم یونیزه افزایش داده و در نتیجه بطور رقابتی باعث ساپرنش PTH، کاهش قابل توجه در کلسیم و کاهش سطح فسفر (در حد جزئی) می شوند. Ca SR رسپتور اصلی تنظیم کننده ترشح PTH توسط غده پاراتیروئید می باشد. سیناکلست (Sensipar) تنها مقدار کلسیم موجود در حال حاضر هست. اضافه کردن سیناکلست به رژیم های درمانی حال حاضر توانسته درصد بیمارانی که قادرند به اهداف درمانی KDOQI برسند را افزایش دهد و میزان نیاز به پاراتیروئیدکتومی با این دارو کاهش یافته. همین طور در مطالعات دیده شده که سیناکلست با کاهش ریسک شکستگی و بستری شدن ناشی از بیماریهای کاردیووسکولار همراه بوده است. البته در کلینیکال تریال EVOLVE سیناکلست نتوانست ریسک مرگ یا حوادث کاردیووسکولار ماژور را در بیماران دیالیزی کاهش دهد.

اندیکاسیون درمان با سیناکلست:

در بیماران دیالیزی که علی رغم مصرف فسفات بایندها $iPTH > 300 \text{ pg/ml}$ دارند می توان از آنالوگ های ویتامین D یا مقلد کلسیم جهت ساپرنش iPTH استفاده کرد. در مواردی که سطح کلسیم و فسفر در سطوح بالای محدوده هدف باشد مقلد کلسیم بر ویتامین D ارجح است. چرا که برخلاف ویتامین D باعث افزایش سطح کلسیم و فسفر نمی شود و هیپرفسفاتی کانتر اندیکاسیون مصرفش نیست.

در مجموع چنانچه بیمار دیالیزی با $iPTH > 300 \text{ pg/ml}$ ، سطح $Ca > 8.4 \text{ mg/dl}$ corrected serum داشته باشد، می توان سیناکلست را شروع کرد. دوز ابتدائی شروع، صرفنظر از سطح iPTH ۳۰ میلی گرم روزانه هست و تدریجا (هر ۴ هفته) می توان در صورت لزوم دوز را به ۶۰، ۹۰ و یا ۱۸۰ میلی گرم در روز رساند تا به iPTH هدف برسیم. سطح کلسیم و فسفر را باید طی یک هفته از شروع درمان یا تغییر در dose سیناکلست چک کرد و چنانچه سطح کلسیم اصلاح شده به زیر مقادیر نرمال (8.4 mg/dl) افتاده باشد اقدامات درمانی مناسب شامل دادن مکمل های کلسیم، شروع یا افزایش دوز فسفات بایندهای حاوی کلسیم، شروع یا افزایش دوز آنالوگهای ویتامین D، افزایش در سطح کلسیم مایع دیالیز به حد $3-3.5 \text{ meq/lit}$ یا قطع موقت درمان با سیناکلست و شروع مجدد پس از اصلاح هیپوکلسمی آن هم با کمترین دوز موثر می باشد.

تنظیم دوز سیناکلست بر اساس سطح کلسیم در آزمایشات follow up:

اگر سطح کلسیم اصلاح شده در بیماری که در حال مصرف سیناکلست هست بین $7.5-8.4 \text{ mg/dl}$ باشد یا بیمار دچار علائم هیپوکلسمی شده باشد از شروع یا افزایش دوز فسفات بایندهای حاوی کلسیم یا آنالوگ های ویتامین D استفاده می کنیم. اگر سطح کلسیم اصلاح شده در حین مصرف سیناکلست کمتر از 7.5 mg/dl باشد یا علائم هیپوکلسیمی بیمار علی رغم درمان های ذکر شده باقی بماند سیناکلست را تا زمانی که $Ca \geq 8 \text{ mg/dl}$ نشده باشد یا علائم هیپوکلسمی برطرف نشود قطع کرده و برای شروع مجدد با دوزهای پائین تر شروع می کنیم. چنانچه سطح $iPTH \leq 150 \text{ pg/ml}$ شد دوز سیناکلست و یا ویتامین D را کم و یا حتی قطع می کنیم.

حداکثر دوز قابل قبول سیناکلست برای درمان هیپروپاراتیروئیدسم ثانویه، 180mg در روز هست. این دارو به صورت قرص های ۳۰، ۶۰ و ۹۰ میلی گرمی موجود هست. جذبش با غذای چرب افزایش می یابد. قرصها را نباید نصف کرد. بیشترین میزان ساپرنش PTH حدود ۴-۲ ساعت بعد از هر دوز رخ می دهد (در حد ۸۰-۶۰ افت دیده می شود) و در $\frac{2}{3}$ بیماران ۵۰-۳۰ کاهش در سطح PTH در طول ۲۴ ساعت دیده می شود. سطح iPTH سرم را باید ۲۴-۱۲ ساعت بعد از هر دوز چک کرد.

کانترا اندایکاسیون مصرف سیناکلست:

هیپوکلسیمی کانتراندایکاسیون اصلی مصرف سیناکلست هست و در صورتی که $Ca < 8.4mg / dl$ *corrected* باشد حق شروع سیناکلست را نداریم.

در بیماران CKD که هنوز روی دیالیز نیستند و هیپروپاراتیروئیدسم ثانویه دارند *safety* و *efficacy* طولانی مدت سیناکلست ثابت نشده و در این گروه، سیناکلست را تجویز نمی کنیم.

در حاملگی جزء *category C* قرار می گیرد و از جفت رد می شود، مطالعه کامل و جامعی در مورد مصرف سیناکلست در حاملگی صورت نگرفته و تنها در صورتی داده می شود که فوایدش بیش از ریسک های بالقوه آن باشد.

در شیردهی تجویز آن توصیه نمی شود چرا که در شیر ترشح می شود.

در کودکان هم بی خطر بودن و مفید بودنش ثابت نشده و مصرفش توصیه نمی شود.

مصرف سیناکلست در بیمارانی که تاریخچه تشنج دارند باید با احتیاط صورت بگیرد و سطح کلسیم سرم به طور دقیق مانیتور شود.

در بیمارانی که نارسایی کبدی دارند سطح سیناکلست بین ۲/۴-۴/۲ برابر افزایش می یابد.

عوارض جانبی اصلی سیناکلست شامل تهوع، استفراغ (۳۰٪ موارد) راش پوستی و اسهال، هست. که اکثر این عوارض گوارشی با گذشت زمان و با مصرف دارو با غذا کاهش یافته یا کاملاً بر طرف می شوند.

پاراتیروئیدکتومی

تقریباً ۱۰٪ بیماران ESRD با هیپروپاراتیروئیدسم علی رغم همه راهکارهای درمانی گفته شده نیاز به پاراتیروئیدکتومی پیدا می کنند. این میزان در بیماران جوان تر، خانم ها، غیر دیابتی ها، بیماران دیالیز صفاقی و آنهایی که برای مدت طولانی تری روی دیالیز بوده اند بیشتر است.

اندیکاسیون های انجام پاراتیروئیدکتومی

پیشنهاد می شود که پاراتیروئیدکتومی برای بیماران انتخاب شده ESRD که *osteitis fibrosa* شدید علامتدار و پیشرونده دارند (شامل درد اسکلتی و یا شکستگی) و علی رغم درمان های مناسب و کافی با فسفات بایندها، آنالوگ های ویتامین D و مقلد کلسیم همچنان علامت دار هستند انجام شود.

هم چنین در بیماران ESRD ی که علی رغم درمان های مناسب دارویی هیپروپاراتیروئیدسم پایدار و شدید دارند (که اکثر نفرولوژیست ها در صورت $sustained\ iPTH > 1000\ pg / ml$ بیمار را برای پاراتیروئیدکتومی ارجاع می دهند) جراحی راهکار مناسبی است به ویژه اگر بیمار یکی از علایم زیر را هم داشته باشد:

هیپرکلسیمی پایدار، خارش کنترل نشده و شدید، کلسیفیکاسیون پایدار و شدید بافت نرم علی رغم تلاش در جهت کنترل سطح فسفر، کلسی فیلاکسی (نکروز پوستی وسیع)، آرتریت، پری آرتریت و پارگی خود به خودی تاندون.

البته قبل از ارجاع بیمار برای پاراتیروئیدکتومی باید مسمومیت با آلومینیوم و بیماری استخوان آدینامیک غیر مرتبط با آلومینیوم رد شده باشد. چرا که دیده شده تجمع آلومینیوم روی سطح مینرالیزه استخوان بعد از پاراتیروئید کتومی افزایش قابل توجهی می یابد و همین طور پاراتیروئیدکتومی باعث بدتر شدن علائم بیماری استخوان آدینامیک (*nonaluminum related*) می شود. چنانچه بیمار تاریخچه مصرفی فسفات بایندهای آلومینیومی را بدهد قبل از ارجاع برای پاراتیروئید کتومی باید Bx استخوان صورت بگیرد تا تجمع قابل توجه آلومینیوم رد شود.

مکمل های ویتامین D (کوله کلسیفرول و ارگوکلسیفرول)

ویتامین D شامل ویتامین D₂ (ارگوکلسیفرول) و ویتامین D₃ (کوله کلسیفرول) می باشد. هر دو از طریق غذا وارد بدن می شوند، علاوه بر آن کوله کلسیفرول در پوست نیز تحت تاثیر UV light از ۷-۲۵-دهیدروکلسترول ساخته می شود و سپس در کبد تحت تاثیر ۲۵ هیدروکسیلاز به ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول (Calcidiol 25(OH)D₃) تبدیل می شود که منعکس کننده ذخایر ویتامین D در بدن است.

در بیماران دیالیزی به طور شایعی سطح 25(OH)D₃ پایین است به دلایل متعدد از جمله exposure ناکافی با نورخورشید، محدود کردن غذاهای حاوی ویتامین D مثل ترکیبات لبنی به جهت کنترل هیپرفسفاتی و هم چنین شیوع بالای lactose intolerance به ویژه در سیاهپوستان.

همان طور که گفته شد ذخایر ویتامین D را با اندازه گیری سطح 25(OH)D₃ در خون می سنجند و سطوح کمتر از 30ng/ml را به عنوان کمبود ویتامین D در نظر می گیرند. اگر چه 25(OH)D₃ فرم فعال ویتامین D نیست و برای ساخته شدن فرم فعال باید تحت تاثیر 1 α هیدروکسیلاز در کلیه و برخی بافت های دیگر مجددا هیدروکسیله شده و به 1,25(OH)₂D₃ (کلسی تریول) تبدیل شود اما دیده شده که 25(OH)D₃ اثرات استخوانی مجزایی از کلسی تریول دارد و همین طور شواهدی (ولو محدود) وجود دارد که سطح پائین ویتامین D در بیماران دیالیزی با افزایش مورتالیتی همراه هست به همین دلیل پیشنهاد می شود که در همه بیماران CKD با Stage ۳-۵ که هنوز درمان دیالیز برای آنها شروع نشده و سطح iPTH بالا دارند، 25(OH)D₃ چک شده و چنانچه کمبود Calcidiol داشته باشند (25(OH) D < 30ng/ml) درمان جایگزینی با مکمل های ویتامین D صورت بگیرد ولی طبق گایدلاین KDIGO 2012، مکمل ویتامین D نباید به طور روتین در جهت ساپرس کردن iPTH بدون وجود کمبود در سطح آن داده شود.

درمان ایده ال در موارد کمبود 25(OH)D₃ دادن پیش ساز خنثی آن که همان کوله کلسیفرول (که یک استرول حیوانی) است با دوز 800-2000IU/day می باشد. در آمریکا کوله کلسیفرول عمدتاً به صورت مکمل غذایی وجود دارد ولی برای درمان کمبود ویتامین D FDA approval ندارد و به جای آن از ارگوکلسیفرول استفاده میشود. ارگوکلسیفرول (ویتامین D₂) یک استرول گیاهی است که همانند کوله کلسیفرول در کبد به 25(OH)D₂ هیدروکسیله شده و سپس در کلیه به 1,25(OH)₂D₂ تبدیل میشود. ارگوکلسیفرول هم می توان به صورت روزانه یا به صورت هفتگی / ماهانه تجویز کرد.

عموما توصیه می شود که در سطح 25(OH)VitD < 15ng / ml (چه D₂ و چه D₃)، ویتامین D تجویزی (چه در قالب کوله کلسیفرول و چه ارگوکلسیفرول) به صورت ۵۰/۰۰۰ واحد هفتگی برای ۲-۳ ماه استفاده شود و در مواردی که سطح 25(OH)D₃ بین 15-30ng/ml هست ۵۰/۰۰۰ واحد ماهانه برای ۶ ماه مصرف شود.

بیماران چاق عموماً به دوزهای بالاتر یا طولانی تری از دارو نیاز دارند که علتش طبیعت محلول در چربی دارو است. بعد از شروع این درمان باید سطح کلسیم و فسفر هر سه ماه و سطح 25(OH)D₃ سالانه اندازه گیری شود. چنانچه حین درمان، سطح سرمی Corrected Ca > 10.2mg/dl شد درمان با مکمل ویتامین D باید قطع شود.

Daugirdas. J.T, Blake.P.G, 2015. Handbook of Dialysis.5th edition. Wolters Kluwer.

Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in dialysis patients (Up todate).

Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease (Up todate).

Indications for parathyroidectomy in end stage renal disease (Up todate).

Overview of chronic kidney disease and mineral bone disease (Up todate).

Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in adult predialysis patients with chronic kidney disease (Up todate).