

هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه در نارسائی مزمن کلیوی

دکتر حسین حمزهای

گروه فارماکولوژی، زهرشناسی، دانشکده داروسازی

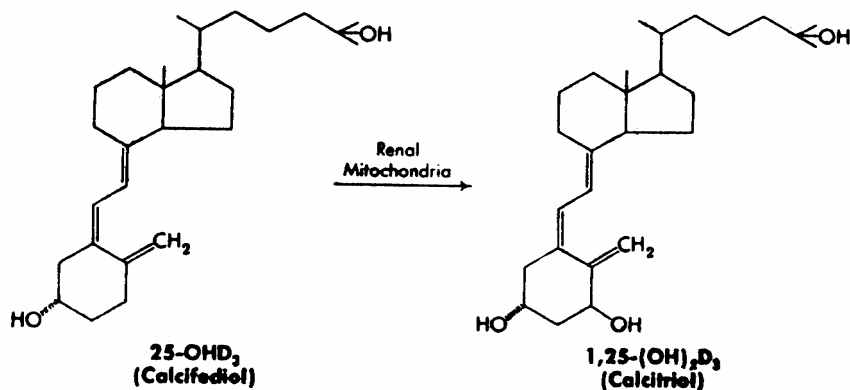
دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه:

در اغلب بیماران مبتلا به نارسائی مزمن کلیه‌ها (C.R.F)، در پی از بین رفتن درصد زیادی از نفرون‌های کلیوی و افت سریع فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۵۰٪ عوارض این نارسائی بصورت‌های مختلف رخ می‌نماید. از مهمترین عوارض مزبور بوجود آمدن هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و نقصان تولید دی‌هیدروکسی ویتامین D₃ یا «کلسی‌تریول» است. اصلی‌ترین علت و نقطه آغاز این فرآیند احتباس فسفات در اثر افت میزان فیلتراسیون گلومرولی است. در حیوانات تجربی این ارتباط بخوبی به اثبات رسیده است زیرا با جلوگیری از جذب فسفات و کاهش میزان آن در پلاسما هیپرپاراتیروئیدیسم دیده نمی‌شود (هورمون PT مهمترین عامل دفع فسفات از طریق کلیه‌هاست). [۱]

قبلاً فرض براین بود که مقادیر زیاد فسفات (بر اثر احتباس) از طریق اتصال به کلسیم موجود در خون و در نتیجه کاهش غلظت آن در پلاسما موجب تحریک ترشح PTH می‌شود. ولی یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که افزایش جزئی در غلظت فسفات خون، مشابه آنچه که در نارسایی خفیف و یا متوسط کلیه‌ها دیده می‌شود، (غلظت کراتینین پلاسما کمتر از ۰mg/dl) غلظت کلسیم یونیزه را تا آن حد کاهش نمی‌دهد تا موجب تحریک ترشح PTH گردد. بنابراین بنظر می‌رسد که

بالا بودن فسفات غذا باعث کاهش تولید کلسی‌تریول می‌گردد. بنابراین در نارسائی مزمن کلیه‌ها (C.R.F.) احتباس فسفات باعث افت در تولید «کلسی‌تریول» شده و نتیجتاً باعث کاهش جذب کلسیم و فسفر از روده‌ها می‌شود. پس در حالت کلی کاهش در تولید کلسی‌تریول می‌تواند از دو طریق به هیپرپاراتیروئیدسم منجر گردد. ۱- از طریق کاهش غلظت کلسیم بر اثر کم شدن جذب از راه روده‌ها.



۲- از طریق حذف شدن اثر مهار طبیعی کلسی‌تریول روی غده پاراتیروئید (عامل مهم تر). اهمیت مورد دوم در انسان با کاهش قابل ملاحظه در ترشح PTH بدنبال تجویز داخل وریدی و یا داخل صفاقی «کلسی‌تریول» در بیماران دیالیزی روشن شده است. حوادث و اتفاقات مذکور، یعنی بالا رفتن میزان فسفات پلاسما، پائین بودن غلظت کلسیم، مقادیر زیاد PTH و تولید کم «کلسی‌تریول»، منجر به وضعیتی می‌شود که تحت عنوان «استئودیسטרופی کلیوی» یکی از علل اساسی بدحالی و عدم توانایی جسمانی بیماران کلیوی است. لذا لازم به توضیح نیست که مقابله با این حالات پاتولوژیک در مراحل اولیه بروزشان در

مکانیسم‌های دیگری دخالت داشته باشند و اکنون مشخص شده است که مهمترین آنها کاهش تولید «کلسی‌تریول» بر اثر از بین رفتن بافت عملکردی

■ کلسی‌تریول شکل انتخابی ویتامین D در جلوگیری از هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه و استئودیسטרופی کلیوی است.

کلیه‌هاست اصولاً سنتز «کلسی‌تریول» در میتوکندری سلولهای لوله‌های پروکسیمال کلیه‌ها و از طریق ۱- هیدروکسیلاسیون ۲۵- هیدروکسی ویتامین D₃ انجام می‌گیرد.

در مرحله بعدی کلسی‌تریول ترشح شده در روده‌ها موجب افزایش جذب کلسیم و فسفر، و در استخوان‌ها همراه با PTH موجب ابقای ساختار طبیعی آنها می‌شود. [۲]

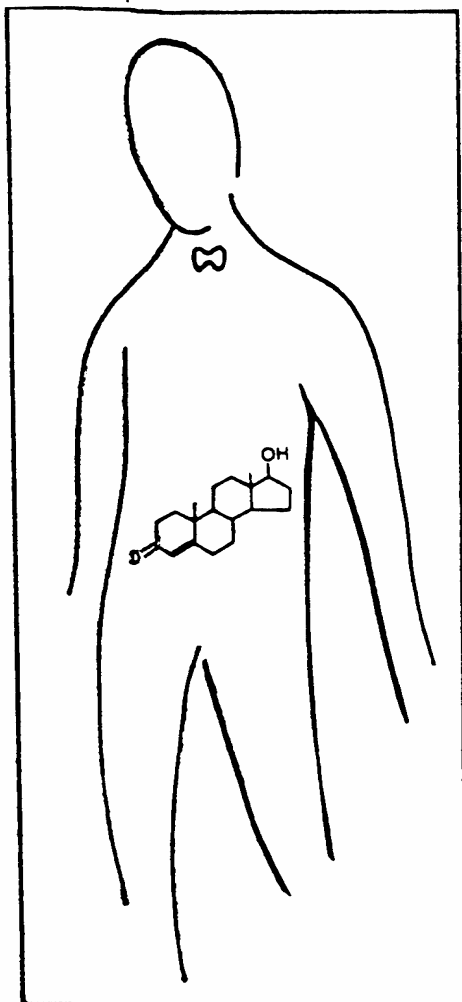
محرکین اصلی فیزیولوژیک در تولید کلسی‌تریول، PTH و افت غلظت فسفات پلاسماست. بطوریکه در افراد عادی محدودیت در فسفات رژیم غذایی باعث افزایش تولید، و برعکس

بیماران مبتلا به C.R.F چقدر اهمیت دارد. [۱]

قسمت اول: مقابله با هیپرفسفاتمی

در بیماران مبتلا به C.R.F این کار معمولاً از دو راه انجام می‌گیرد: ۱- محدود ساختن تغذیه با مواد خوراکی غنی از فسفات (لبنیات، گوشت و بعضی میوه‌ها)، ۲- تجویز داروهایی که بتوانند مانع از جذب فسفات موجود در رژیم غذایی شوند: داروهای متصل شونده با فسفات یا "Phosphate Binders".

هیدروکسید آلومینیوم $Al(OH)_3$ با دوزهای زیاد (۳ گرم یا بیشتر) جزء اولین داروهایی است که به این منظور همراه هر وعده غذا مصرف می‌شود و در ترکیب با فسفات موجود در غذا از طریق تشکیل دادن فسفات آلومینیوم نامحلول در آب از جذب آن جلوگیری می‌کند. ژل هیدروکسید آلومینیوم تا مدت‌ها تنها داروی مورد مصرف برای جلوگیری از هیپرفسفاتمی در بیماران مبتلا به C.R.F بوده ولی بروز ناراحتیهای گوارشی از جمله یبوست و از همه مهمتر عوارض خطرناکی مثل تجمع آلومینیوم در استخوانها (همراه با تغییر شکل ساختار مولکولی و در نهایت شکستگی‌های خودبخودی) و در بافت مغز است که منجر به انسفالوپاتی و در نهایت dementia و حملات تشنجی می‌شود. "Aluminium induced dementia"، کاربرد دراز مدت این دارو را زیر سؤال می‌برد. یبوست ناشی از آلومینیوم را می‌توان با تجویز توام $Al(OH)_3$ با داروهای ملین از بین برد ولی عوارض استخوانی و عصبی آن مستلزم قطع دارو و در موارد حادث‌تر تجویز «دفروکسامین» است که می‌تواند آلومینیوم را از ذخایر خود جابجا نماید. در اینحالت آلومینیوم بصورت شلات با «دفروکسامین» هم از



طریق همودیالیز و هم دیالیز صفاقی قابلیت دفع شدن پیدا می‌کند. [۱]

از طرف دیگر کاربرد «دفروکسامین» نیاز به مهارت، دقت و تجربه فراوان دارد زیرا مصرف دراز مدت این دارو نیز عوارض جانبی متعدد و خطرناک از قبیل واکنش‌های آلرژیک (خارش، تاول زدن، قرمزی پوست، آنافیلاکسی)، ناراحتی‌های گوارشی، تب، انقباض در دناک عضلات پاتوآکی‌کاردی قلبی دارد. [۳]

با در نظر گرفتن مسائل فوق تلاش‌های گسترده‌ای برای جایگزینی دارویی با مشخصات بهتر، با $Al(OH)_3$ صورت گرفته و می‌گیرد که در حال حاضر کربنات کلسیم $CaCO_3$ بهترین نتایج را بدست داده است و همچنان موضوع تحقیق در اکثر مراکز نفرولوژی دنیا می‌باشد. این دارو در مقادیر ۲ تا ۱۶ گرم در روز همراه غذا بعنوان متصل شونده به فسفات مصرف می‌شود. [۱]، [۴] و [۵]

با وجود اینکه مصرف کربنات کلسیم بعنوان Phosphate Binder جهت ممانعت از هیپر فسفاتمی در بیماران مبتلا به C.R.F خفیف تا متوسط (غلظت کراتینین سرم کمتر از 0.5mg/dl ، یعنی مرحله قبل از شروع دیالیز) همراه با عارضه محسوسی نیست [۶]، [۷] ولی تجویز آن در بیماران دیالیزی مخصوصاً به‌مراه آنالوگ‌های ویتامین D_3 (کلسی‌تریول، آلفا کلسیدول و ۱-آلفا هیدروکسی ویتامین D_3) بعضی اوقات موجب بروز هیپرکالسمی و خطر کالسیفیکاسیون متاستاتیک (حاصل ضرب غلظت کلسیم و فسفات سرم بیشتر از 60mg/dl) می‌شود. [۸]، [۹]، [۱۰]، [۱۱] و [۱۲].

برای مقابله با این عارضه و خطرات احتمالی آن

محققین مختلف راه‌حل‌های متعددی را پیشنهاد کرده‌اند که از میان آن می‌توان به کاهش تدریجی مقدار کلسیم استاندارد در محلول دیالیز صفاقی از $1/75$ میلی‌مول به $1/45$ و سپس حتی به 1 میلی‌مول، [۹] و یا تجویز «کلسی‌تریول» در ساعت ۱۱ شب [۸] و یا اینکه استفاده از فرآورده‌های enteric coated کربنات کلسیم [۱۱] اشاره کرد. مزیت دیگر کربنات کلسیم به هیدروکسید آلومینیوم عدم تداخل کربنات کلسیم در جذب روی (Zn) از روده‌هاست. [۱۳]

قسمت دوم: تجویز کلسی‌تریول

کلسی‌تریول شکل انتخابی ویتامین D در جلوگیری از هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و استئودیسτροφی کلیوی است. این دارو علاوه بر اینکه فعال‌ترین شکل ویتامین D است دارای نیمه عمر کوتاهی می‌باشد که به‌نگام بروز هیپرکالسمی یک مزیت محسوب می‌شود. دوز خوراکی کلسی‌تریول معمولاً $0.5-0.25$ میکروگرم در روز است ولی تجویز داخل وریدی آن بعد از انجام همودیالیز یا داخل صفاقی (در دیالیز صفاقی) بیشترین تاثیر را در کاهش ترشح PTH دارد. نتایج حاصله از یک بررسی نشان داده است که مصرف خوراکی کلسی‌تریول با دوز 5 میکروگرم دوبار در هفته اثر مشابهی با تجویز داخل وریدی دارد. [۱۴]

■ نتایج حاصله از یک بررسی نشان داده

است که مصرف خوراکی کلسی‌تریول با دوز 5 میکروگرم دوبار در هفته، اثر مشابهی با تجویز داخل وریدی دارد.

- 6- Iseki, K.Osato, S.Onoyama, K.Fujishima, M.Role of caleium Supplementation in patients with mild renal failure. *Contrib. Nephrol.* 90: 155-160, 1991.
- 7- Mariniere, P. Djeraol, M.Boudailliez, B.El-Esper, N.Boitte, F.Westeel, F.F. Compagnon, M. Brazier, M. Achard, J.M.Fournier, A. Controle of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. *Nephron.* 60(1): 6-11, 1992.
- 8- Schaefer, K.Umlauf, E. Von-Herrath, D. Reduced risk of hypercalcemia for hemodialysis patients by administering calcitriol at nigh. *Am. J. Kidney. Dis.* 19(5): 460-464, 1992.
- 9- Cunningham, J.Beer, J. Coldwell, R.D. Noonan, K.Sawyer, N. Makin, H.L. Dialysate calcium reduction in CAPD patients treated with CaCO_3 and alfacalcidol. *Nephrol. Dial. Transplant.* 7: 63-68, 1992.
- 10- Pirano, B. Bernardini, J.Johnston, J.R. Perlmutter, J.A. Martis, L. Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5 meq/l calcium dialysate. *Clin. Nephrol.* 37: 48-51, 1992.
- 11- IHel, T.H. Schafer, C. Schmitt, H. Gladziwa, U.Sieberth, H.C. CaCO_3 as a phosphate binder in dialysis patients. *Klin. Wochenschr.* 69(2): 59-67, 1991.
- 12- Davenport, A. Goel, S. Mackenzie, J.C. Audit of the use of CaCO_3 as a phosphate binder in 100 patients treated with CAPD. *Nephrol. Dial Transplant.* 7(7): 11-27, 1992.
- 13- Hwang. S.J.Lai, Y.H. Chen, H.C. Tsai, J.H. Comparison of the effects of CaCO_3 and Calcium Acetate on Zinc tolerance test in hemodialysis patients. *Am. J.Kidney Dis.* 19: 57-60, 1992.
- 14- Martin, K.J. Ballal, H.S.Domoto, D.T. Blalock, S. Weindel, M. Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on CAPD. *Am. J.Kidney Dis.* 19(6): 540-545, 1992.

در حال حاضر مشخص شده است که درمان در مراحل نارسایی متوسط کلیه‌ها با «کلسی‌تریول» می‌تواند ایجاد شدن هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و ناراحتیهای استخوانی ناشی از آن را مانع شده و یا به تاخیر بیندازد. در این صورت نرمالیزه کردن غلظت فسفات پلاسما (با استفاده از ترکیبات متصل شونده به فسفات) قبل از شروع درمان با کلسی‌تریول ضرورت اساسی دارد. زیرا همانطور که قبلاً ذکر گردید این هورمون جذب روده‌ای کلسیم و فسفات را با هم افزایش می‌دهد و باعث افزایش غلظت آنها در خون می‌شود. اگر این اثر با هیپر فسفاتیسمی درمان نشده قبلی روی هم اضافه شوند خطر کالسیفیکاسیون متاستاتیک پیش خواهد آمد. [۱]

مآخذ:

- 1- Rose, B.D.Black, R.M. *Manual of Clinical Problems in Nephrology, First ed., A Little, Brown - Spiral Manual, Boston/toronto, PP. 362-367, 1988.*
- 2- Haynes, R.C. In: *The pharmacological Basis of therapeutics. Gilman, A.G. 8th ed. Maxwell - Macmillan international Editions. NewYork, PP. 1503-1515, 1991.*
- 3- Klaassen, C.D. In: *The pharmacological Basis of therapeutics. Gilman, A.G. 8 the ed. Maxwell - Macmillan international Editions. NewYork, PP. 1611-1612, 1991.*
- 4- Jespersen, B.Jensen, J.D. Nielsen, H.K. Comparison of CaCO_3 and Al(OH)_3 as phosphate binders on biochemical bone markers, PTH and bone mineral content in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 6(2): 98-104, 1991.
- 5- Wiiske, J. Bjorck, S.Delin, K. Serum Concentration of calcitriol and PTH in hemo-dialysis patients on treatment with CaCO_3 . *Scand. J. Urol. Nephrol.* 26(1): 51-54, 1992.