

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ на тему:

«Консервативная терапия гиперпаратиреоза»

Выполнила: Ординатор 1 года обучения, Ачигеечева М.В.

Красноярск, 2019

Гиперпаратиреоз - эндокринный синдром, связанный с повышенной секрецией ПТГ, который часто протекает бессимптомно и специфическим биохимическим признаком которого служит повышенный уровень в сыворотке крови кальция и пониженный уровень фосфата. Выделяют *первичный гиперпаратиреоз*, связанный с автономной секрецией ПТГ паращитовидными железами (опухоль паращитовидной железы, первичная гиперплазия паращитовидных желёз); *вторичный* - физиологическая гиперпродукция ПТГ в ответ на сниженный уровень кальция в крови; *третичный гиперпаратиреоз* - гиперплазия паращитовидных желёз, развившаяся вследствие длительного вторичного гиперпаратиреоза (обычно при ХПН, синдроме мальабсорбции или гиповитаминозе D).

Цель лечения гиперпаратиреоза - нормализация уровня ПТГ и показателей фосфорно-кальциевого обмена, ликвидация симптомов гиперпаратиреоза, предотвращение прогрессирования костно-висцеральных нарушений.

Показанием к госпитализации в стационар является необходимость проведения *хирургического лечения (паратиреоидэктомии)*, которое *считается единственным средством достижения стойкой ремиссии ПГПТ* и третичного гиперпаратиреоза. Все остальные диагностические и лечебные мероприятия могут проводиться в амбулаторном режиме.

Консервативная тактика ведения больного без оперативного вмешательства рекомендована в случае умеренных проявлений гиперпаратиреоза (нормокальциемическая и мягкая форма) без поражения органов-мишеней. У большинства таких больных заболевание не прогрессирует многие годы, но за ними необходимо регулярное наблюдение. В случае прогрессирования болезни показано хирургическое лечение.

Медикаментозное лечение проводят только в тех случаях, когда хирургическое лечение по той или иной причине невозможно.

Наблюдение за больными на медикаментозной терапии.

Показатель	
Сывороточный кальций	3 мес
Креатинин сыворотки крови, СКФ	6 мес
ПТГ	6 мес
Кальций в моче	6 мес
МПК	12 мес
Рентгенологическое исследование	при подозрении на перелом
УЗИ почек	12 мес
ЭГДС	12 мес

1.Агонисты кальций-чувствительного рецептора.

Цинакалцет (Мимпара) - назначают по 30 мг 2 раза в день.

- Снижает концентрацию кальция в крови, но не в моче.
- Повышает чувствительность кальций-чувствительных рецепторов, что приводит к снижению секреции ПТГ.
- Препарат лицензирован также для лечения:
 - 1) Первичного гиперпаратиреоза у больных, у которых хирургическое вмешательство противопоказано или клинически нецелесообразно, либо в тех случаях, когда по результатам обследования источник гиперпродукции ПТГ установить невозможно;
 - 2) Тяжёлого вторичного гиперпаратиреоза у больных, находящихся на диализе;
 - 3) Паратиреоидной карциномы.

Кальцимиметики нормализуют и поддерживают нормальные показатели уровней кальция приблизительно у 80% пациентов с ПГПТ. Нормализация уровня ПТГ менее очевидна, наибольшее снижение уровня ПТГ отмечается спустя 2-4 часа после приема цинакальцета.

Начальная доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2–4 нед. до достижения целевого уровня кальция. Максимальная доза препарата — 90 мг х 4 р./сут. Препарат принимается перорально во время приема пищи или сразу после него. Доза препарата титруется под контролем уровней общего и ионизированного кальция, экскреции кальция и фосфора с мочой.

2. Бисфосфонаты.

Механизм действия: бисфосфонаты действуют как специфические ингибиторы опосредованной остеокластами костной резорбции- понижают активность остеокластов, тормозят резорбцию костной ткани.

Восстанавливает положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости. Увеличивают минеральную плотность костей, способствуют формированию костной ткани с нормальной гистологической структурой.

Ограничения: СКФ менее 30 мл/мин/1,73м2.

Бисфосфонаты эффективно снижают маркеры в снижении маркеров костного метаболизма, повышают МПК в различных отделах скелета. В 2004 году в двойном слепом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, посвященном применению алендроната у пациентов с ПГПТ, максимальный прирост МПК отмечался в поясничном отделе позвоночника, в меньшей степени - в проксимальном отделе бедра и в шейке бедра, отсутствие достоверного прироста в дистальной трети лучевой кости.

Алендроновая кислота

Внутрь натошак по 70 мг 1 раз в неделю, 3-5 лет (макс. до 10 лет)

Ибандроновая кислота

Внутривенно, 3 мг 1 раз в 3 мес. 3-5 лет

Золедроновая кислота

Внутривенно капельно, 5 мг 1 раз в 12 мес. до 6 лет

Из клинического опыта известно, что все антирезорбтивные препараты при ПГПТ в меньшей степени подавляют маркеры костной резорбции. Данный эффект заканчивается раньше, чем прописано в механизме действия лекарственного препарата. При возможности определения маркеров костной резорбции рекомендуется их определение 1 раз в 6 месяцев. В случае его повышения до исходных значений или при повышении уровня кальция, допускается более раннее применение бисфосфонатов (золедроновая кислота 1 раз в 9 мес./ибандроновая кислота 1 раз в 2 мес.).

Противопоказания:

Пероральные бисфосфонаты противопоказаны больным с нарушением моторной функции пищевода или другими патологическими состояниями, которые нарушают прохождение препарата по пищеводу (например, стриктуры или ахалазия).

Поскольку бисфосфонаты потенциально могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие скелета у плода, их не назначают беременным или кормящим грудью. Бисфосфонаты избегают назначать женщинам детородного возраста, так как ассимилированные в костях бисфосфонаты очень медленно выводятся из организма и есть опасность, что в случае беременности они могут навредить плоду даже через несколько лет после прекращения лечения бисфосфонатами.

Пероральные бисфосфонаты нужно с осторожностью назначать больным, у которых скорость клубочковой фильтрации находится в пределах 30-45 мл/мин, если скорость менее 30 мл/мин - они противопоказаны, а лечение золедроновой кислотой не назначают, если скорость клубочковой фильтрации ниже 35 мл/мин.

Побочные эффекты бисфосфонатов:

- Желудочно-кишечные:
 - неприятные ощущения в верхней части живота;
 - провоцируют эзофагит;
 - могут вызывать рак пищевода.
- Костно-мышечные:
 - боль в мышцах и костях;
 - остеонекроз нижней челюсти;
 - атипичный перелом бедра.
- Другие:
 - фибрилляция предсердий;
 - токсическое поражение почек

Приём пероральных препаратов чаще всего сопровождается желудочно-кишечными нарушениями, иногда возникает артралгия, а нарушения со стороны глаз (иридоциклит, увеит, склерит) развиваются очень редко. Введение внутривенных препаратов сопровождается острофазной реакцией (в первые 48-72 ч после введения), которая проявляется так называемым гриппоподобным состоянием и лечится симптоматически (парацетамол, ибупрофен). Эта реакция обычно развивается только после первого введения. На фоне лечения золедроновой кислотой возможно кратковременное обратимое ухудшение функций почек.

Бисфосфонаты могут подавлять поступление кальция из костей в кровь, поэтому в начале лечения возможно снижение концентрации кальция в крови. У больных с гиповитаминозом D, нарушением функций почек или гипопаратиреозом снижение содержания кальция, индуцируемое бисфосфонатами, может приводить к тяжёлой гипокальциемии.

Остеонекроз нижней челюсти был описан главным образом у больных, получающих противораковую терапию, включая бисфосфонаты. Многие из этих пациентов получали химиотерапию и глюкокортикоиды. У большинства это состояние развивалось на фоне стоматологического вмешательства, например после удаления зуба. У многих локально происходило инфекционное поражение, в частности остеомиелит. Для предотвращения этого осложнения необходим особо тщательный контроль состояния зубов у пациентов группы риска (рак, химиотерапия, глюкокортикоиды, плохая гигиена ротовой полости и др.). На фоне лечения бисфосфонатами этим больным не следует проводить хирургические вмешательства в области ротовой полости без экстренной необходимости. Если остеонекроз нижней челюсти уже развился, то хирургическое стоматологическое вмешательство может ухудшить состояние. В настоящее время нет данных, которые бы доказывали, что отмена бисфосфонатов у пациентов с остеонекрозом нижней челюсти улучшает исход необходимого хирургического вмешательства в ротовой полости.

Атипичный подмышечковый перелом или перелом диафиза бедренной кости происходит на фоне длительного лечения бисфосфонатами, хотя и редко. Переломы часто двусторонние, в связи с чем при атипичном переломе одного бедра обязательно нужно сделать снимок и другого. Больным, получающим бисфосфонаты длительно, необходимо советовать сразу же обращаться к лечащему врачу в случае возникновения любой боли в бедре или паху. При появлении этих симптомов больному безотлагательно делают рентгеновский снимок бедренной кости.

3. Деносумаб.

Механизм действия: представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL— активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов

и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Информация о влиянии Деносумаба на прирост МПК у пациентов с первичным гиперпаратиреозом представлена недостаточно. В настоящее время завершена 4 фаза двойного слепого рандомизированного исследования под руководством John P. Bilezikian. В исследование было включено 52 женщины в постменопаузальном периоде с верифицированным диагнозом ПГПТ. Критериями включения стали показатели общего кальция 2,5-2,9 ммоль/л, показатели МПК в пределах -1.5 and -2.5 в независимости от отдела. Показатели МПК оценивались через 12 и 24 месяца от начала лечения (результаты не опубликованы, регистрация на <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01558115>).

Применение деносумаба эффективно при выраженной гиперкальциемии в случае рака с метастатическим поражением костной ткани или кальций продуцирующих опухолях.

Деносумаб 60 мг п/к 1 раз в 6 мес. до 9 лет

Побочные эффекты

Побочные эффекты возникают редко и обычно выражены слабо. Описаны мышечные боли, боли в конечностях, ишиас, запор, сыпь, экзема, катаракта, боли в горле, склонность к инфекциям (последнее, вероятно, является следствием того, что RANK и RANKL участвуют в регуляции функций В- и Т-лимфоцитов). Так же, как и на фоне других антирезорбтивных препаратов, очень редко, но развивается остеонекроз нижней челюсти и происходят атипичные переломы бедра.

Консервативное лечение гиперкальциемии.

Препарат	Функции	Предостережения
Физиологический раствор 300 - 500 мл/ч (2-6 л/сут, ежедневно 1-3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза.	Увеличивает фильтрацию и выделение Ca^{++} Понижает Ca^{++} на 0,25 - 0,75 ммоль/л	Избегать гипергидратации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.
Фуросемид 10 - 40 мг по	Ингибирует реабсорбцию кальция	Гипокалиемия, обезвоживание, если внутрисосудистый объем

необходимости (диурез не менее 200 - 300 мл/ч)	в дистальных канальцах	не восстановлен
Деносумаб 60 мг п/к	Моноклональное человеческое антитело к RANKL, антирезорбтивный эффект Возможность применения при ХПН	Гипокальциемия, воспаление подкожно-жировой клетчатки
Бисфосфонаты: Золедроновая кислота однократно в/в капельно -15 минут.	Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости	Нефротоксичны противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73м ² , снижают Са ⁺⁺ , снижают РО ₄ . Максимальные эффекты - в течение 72 часов
Кальцимиметики -цинакальцет НС1 30 - 180 мг/сут внутри ежедневно	Агонист кальций- чувствительного рецептора возможность применения при ХПН	
Кальцитонин 4-8 Ед/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 24 часов	Ингибирует костную резорбцию, повышает выделение кальция	Возможны рвота, судороги. Быстрое повыше- ние Са ⁺⁺ в течение 2-6 часов после отмены, эффект ускользания

Вторичный гиперпаратиреоз требует проведения консервативных мероприятий для устранения причины гиперпродукции ПТГ.

Вторичный гиперпаратиреоз на фоне алиментарной недостаточности или дефицита витамина D и кальция компенсируется приемом препаратов нативной формы витамина D (колекальциферол):

- 7 000 МЕ (14 капель) внутрь в день в течение 8 нед;
- 50 000 МЕ внутрь в неделю (в 1-2 приема) в течение 8 нед;
- 150-200 000 МЕ (1 флакон) внутрь 1 раз в мес.

Контроль уровня *ПТГ* и *кальция сыворотки крови и мочи* через 1 мес.

Прием препаратов витамина D должен сопровождаться потреблением достаточного количества кальция (1000-1500 мг/сут) с продуктами питания (молочные продукты, бобовые, рыба, сардины, орехи, кунжут, зеленые овощи и т.п.) либо в виде медикаментозных средств. Оценка достаточной обеспеченности проводится 1 раз в 2-4 нед по уровню кальция в сыворотке крови и моче.

Для лечения гиперпаратиреоза, развившегося в результате нарушения метаболизма витамина D (при тяжелой гипокальциемии, нарушенном всасывании, остеомалации, ХБП, как и при ХПН у детей, проведении противосудорожной терапии у больных с ХБП, при проксимальной миопатии), применяют активные метаболиты витамина D:

- альфакальцидол внутрь 1-3 мкг 2 раза в сутки длительно, или кальцитриол внутрь 1-1,5 мкг 2 раза в сутки длительно, или колекальциферол 200 000 МЕ (5 мг) 1 раз в 2 нед длительно.

Терапия проводится либо в постоянном, либо в интермитирующем режиме под контролем содержания *кальция, фосфора сыворотки крови* и динамики *СКФ* 1 раз в 2 нед при подборе дозы.

При лечении вторичного и третичного гиперпаратиреоза при ХБП усилия направлены на поддержание кальций-фосфорного соотношения крови на уровне не более 4,5 и ПТГ в пределах целевых значений. Согласно последним клиническим рекомендациям (KDIGO CKD-MBD Work Group, 2009), ориентировочными для уровня ПТГ на преддиализных стадиях ХБП являются целевые значения, изложенные в таблице.

Стадия ХБП	СКФ	Целевой уровень ПТГ
ХБП 1-2	Более 60 мл/мин/1,73 м ²	35-70 пг/мл (3,85-7,7 пмоль/л)
ХБП 3	30-59 мл/мин/1,73 м ²	70-110 пг/мл (7,7-12,1 пмоль/л)
ХБП 4	15-29 мл/мин/1,73 м ²	70-130 пг/мл (7,7-14,4 пмоль/л)
ХБП 5	Менее 15. Диализ	130-300 пг/мл (14,4-30,0 пмоль/л)

При сохранении более высокого уровня ПТГ и прогрессировании гиперпаратиреоза после коррекции модифицируемых факторов у

преддиализных пациентов следует начинать терапию кальцитриолом (остеотриол, рокальтрол, силкис) или активаторами рецепторов витамина D (парикальцитол).

Оптимальным уровнем ПТГ при ХБП 5D-стадии является 130-300 пг/мл, или 14,4-33,0 пмоль/л. На фоне диализа допустимо поддерживать уровень ПТГ в диапазоне от двух до девяти верхних значений нормы (130-600 пг/мл, или 14,4- 66,0 пмоль/л). Следует помнить о необходимости поддерживать целевой уровень ПТГ пациентов на диализе для предотвращения развития низкообменной и высокообменной патологии костной ткани. Каждое существенное увеличение или уменьшение уровня ПТГ должно являться поводом для коррекции терапии.

При тяжелом вторичном гиперпаратиреозе (ПТГ более 600 нг/мл) более эффективно внутривенное введение активных метаболитов. Дозы подбирают индивидуально и контроль биохимического анализа крови проводят 1 раз в месяц, ПТГ - 1 раз в 6 мес. Применяют:

- альфакальцидол внутрь 1-4 мкг/нед длительно (ежедневно, через день или 1 раз в неделю), или кальцитриол внутривенно 2-4 мкг 2 раза в неделю 2-4 мес. Далее внутрь 0,75-4 мкг/нед ежедневно, через день или 1 раз в неделю.

Парикальцитол (земплар) - синтетический аналог биологически активного витамина D (кальцитриола). Парикальцитол оказывает биологическое действие путем взаимодействия с рецепторами витамина D, что приводит к селективной активации ответа, опосредуемого этим витамином. Рекомендуемая начальная доза парикальцитола составляет 0,04-0,1 мкг/кг (2,8-7 мкг). Ее вводят в виде болюса от 1 раза в неделю (5 мкг), не чаще, чем через день во время диализа.

Одной из важных задач лечения вторичного гиперпаратиреоза служит профилактика и лечение гиперфосфатемии. Диетотерапия с ограничением потребления фосфорсодержащих продуктов (молочные продукты, бобовые, соевые и другие белковые продукты, овощные смеси, яйца, печень, лососевые рыбы, сардины, тунец, кукурузный хлеб, ячмень, вафли, хлеб с отрубями, шоколад, орехи, кофе, пиво, кола) - действенный инструмент снижения гиперфосфатемии.

В качестве фосфат-биндеров используются кальцийсодержащие и бескальциевые препараты.

Используют возможность связывания фосфора приемом кальция карбоната в больших дозах: внутрь во время или после еды, запивая стаканом воды, от 500 до 2500 мг 2-3 раза в сутки. Возможно применение комбинированных препаратов кальция и колекальциферола внутрь. Например: 1250 мг кальция карбоната + 400 МЕ колекальциферола 2 раза в сутки длительно, постепенно увеличивая дозу до 4000- 6000 мг/сут каждые 2-4 нед под контролем кальция и фосфора сыворотки крови.

Для связывания фосфора на уровне пищеварительного тракта возможно применение некальциевого препарата **севеламера** (полимера аллиламина гидрохлорида), не всасывающегося в ЖКТ и не вызывающего гиперкальциемии. Кроме того, севеламер (ренагель) снижает уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. С осторожностью следует применять севеламер при воспалительных заболеваниях кишечника, нарушениях моторики ЖКТ (в том числе запор), при хирургических операциях на ЖКТ (в анамнезе).

При выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других средств возможно кратковременное (не более 1 мес) применение антацидов.

Кальцимитетики - аллостерические модуляторы кальций-чувствительного рецептора (CaSR), повышают чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию. В России зарегистрирован оригинальный препарат цинакалцет (мимпара), Amgen, США. Цинакалцет способствует нормализации уровня ПТГ и кальция как при вторичном (на фоне ХПН), так и при первичном гиперпаратиреозе.

При этом применение цинакалцетар у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на диализной стадии может повышать риск гипокальциемии и гипер-фосфатемии, что делает его целесообразность сомнительной.

Применяют цинакалцетр 30-180 мг ежедневно длительно.

Рекомендуемая начальная доза цинакалцетар 30 мг 1 раз/сут.

Титрование дозы следует проводить каждые 2-4 нед до максимальной дозы 180 мг 1 раз/сут. Исследование уровня ПТГ следует проводить через 1-4 нед после начала терапии или коррекции дозы. При приеме поддерживающей дозы мониторинг концентрации ПТГ должен проводиться раз в 1-3 мес. Во время титрования дозы необходимо часто проводить мониторинг концентрации кальция в сыворотке крови, в том числе через 1 нед после начала терапии или коррекции дозы. Если концентрация кальция в сыворотке

крови снижается ниже нормального диапазона, необходимо корректировать сопутствующую терапию препаратами активных метаболитов витамина D и кальция.

На фоне применения кальцимиметиков могут наблюдаться следующие побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, головокружение, миалгии, гипокальциемия, реакции гиперчувствительности.

Таким образом, согласно последним клиническим рекомендациям (KDIGO CKD-MBD Work Group, 2009), при ведении пациентов с гиперпаратиреозом на фоне ХБП требуется соблюдать следующие правила: терапия проводится препаратами кальцитриола и активаторов витамина D, кальцимиметиками или их комбинацией с ориентиром на показатели СахР и активность костного метаболизма. Терапия гиперпаратиреоза не должна нарушать равновесие фосфорно-кальциевого обмена и выбор фосфат-биндеров (кальцийсодержащих и бескальциевых) должен определяться конкретной ситуацией. При гиперкальциемии следует уменьшать дозу препаратов витамина D и активаторов его рецептора, а при гипокальциемии - дозу кальцимиметиков. При снижении уровня ПТГ ниже 150 пг/мл следует уменьшать дозу кальцитриола, активаторов рецептора витамина D и /или кальцимиметиков.

Литература:

1. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1112 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5083-3. (электронное издание).
2. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D / А. В. Древаль. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4317-0.
3. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 832 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4496-2.
4. Клинические рекомендации: первичный гиперпаратиреоз 2016г.
5. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис?. д-ра мед. наук. - М., 2011. - С. 253.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Рецензия профессора, ДМН кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология» Ачигеечевой Марии Владимировны по теме:
«Консервативная терапия гиперпаратиреоза»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология»:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка:положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

