

Αντιμετώπιση των διαταραχών του ασβεστίου

Καμμένος Αθανάσιος

Νεφρολόγος

Νεφρολογικό Τμήμα Α.
Μπίλλης ΓΝΑ Ευαγγελισμός

Φυσιολογική σημασία του ασβεστίου

- Ρύθμιση ενζυμικών αντιδράσεων (πήξη, ορμονική έκκριση, μεταβολισμός)
- Ηλεκτρική δραστηριότητα συσταλών κυττάρων
(συστολή σκελετικών μυών / μυοκαρδίου)
- Αντανακλαστικές λειτουργίες περιφερικού και ΚΝΣ
- Δομικό συστατικό (οστά)

Κλινικές εκδηλώσεις διαταραχών ασβεστίου

Συνάρτηση:

- Του βαθμού της διαταραχής και
- Του ρυθμού εγκατάστασής της

Υπερασβεστιαμία

Ολικό Ca 10,5-12mg/dl:
Ήπια υπερασβεστιαμία



Ολικό Ca 12-14mg/dl:
Μέτρια υπερασβεστιαμία



Ολικό Ca >14mg/dl:
Σοβαρή υπερασβεστιαμία

Εγκατάσταση σε <
48 ώρες: Οξεία



Εγκατάσταση σε ≥
48 ώρες: Χρόνια

Αντιμετώπιση υπερασβεσταιμίας

- Άμεση, επιθετική θεραπεία
 - Βαριές κλινικές εκδηλώσεις (ΚΝΣ)
 - $\text{Ca} > 14 \text{ mg/dl}$ ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας
 - Ταχεία αύξηση Ca
- Μη επείγουσα θεραπεία
 - Ασυμπτωματική χρόνια μέτρια ή ήπια υπερασβεσταιμία

Αντιμετώπιση βαρειάς υπερασβεστιαμίας

Ταυτόχρονη χορήγηση

- Φυσιολογικού ορού
 - 200 - 300 ml/h μέχρις αποκατάστασης της υπογκαιμίας
 - Διατήρηση διούρησης 100 - 150 ml/h
- Καλσιτονίνης
 - 4 - 8 IU/kgΣΒ/12ωρο
- Διφωσφονικών*
 - Παμιδρονάτη: 60 - 80 mg/άπαξ ΕΦ
 - Έγχυση σε 2 ώρες
 - Ζολεδρονάτη: 4 mg/άπαξ ΕΦ
 - Έγχυση σε 15 λεπτά

	Έναρξη δράσης	Διάρκεια δράσης	Αποτελεσματικότητα
Φυσιολογικός ορός	Με την αποκατάσταση της υπογκαιμίας	Κατά τη χορήγηση	Δεν επαναφέρει το Ca στο φυσιολογικό
Καλσιτονίνη	4 – 6 ώρες	48 ώρες*	↓Ca 1 - 2 mg/dl
Διφωσφονικά	48 – 72 ώρες	1 – 3 εβδομ.	Φυσιολογικό Ca σε 4 – 7 ημέρες στο 60 – 90% των ασθενών

*αντοχή

Φουροσεμίδα

Annals of Internal Medicine

REVIEW

Narrative Review: Furosemide for Hypercalcemia: An Unproven yet Common Practice

Susan B. LeGrand, MD; Dona Leskuski, DO; and Ivan Zama, MD

Although primary hyperparathyroidism is the most common cause of hypercalcemia, cancer is the most common cause requiring inpatient intervention. An estimated 10% to 20% of all patients with cancer have hypercalcemia at some point in their disease trajectory, particularly in advanced disease. Aggressive saline hydration and varying doses of furosemide continue to be the standard of care for emergency management. However, a review of the evidence for the use of furosemide in the medical management of hypercalce-

mia yields only case reports published before the introduction of bisphosphonates, in contrast to multiple randomized, controlled trials supporting the use of bisphosphonates. The use of furosemide in the management of hypercalcemia should no longer be recommended.

Ann Intern Med. 2008;149:259-263.
For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

Emergency Guidance

Open Access

J Walsh et al.

Acute hypercalcaemia
emergency guidance

G9-G11

5:G9

SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY
ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE



Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients

Jennifer Walsh¹, Neil Gittoes², Peter Selby³ and the Society for Endocrinology Clinical Committee⁴

¹The Mellanby Centre for Bone Research, The Medical School, The University of Sheffield, Sheffield, UK

²Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Hospitals Birmingham & University of Birmingham, Birmingham Health Partners, Birmingham, UK

³Department of Medicine, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

⁴The Society for Endocrinology, 22 Apex Court, Woodlands, Bradley Stoke, Bristol, UK

Correspondence
should be addressed
to J Walsh
Email
j.walsh@sheffield.ac.uk

Υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με κακοήθεια (Αρ. ασθενών 275)

Φάρμακα	Δοσολογία	Ασθενείς με ανταπόκριση (%)		Ασθενείς με υποτροπή
		Ημέρα		Μέσος χρόνος (ημέρες)
		4 ^η	10 ^η	
Παμιδρονάτη	90 mg	33,3	69,7	17
Ζολεδρονάτη	4 mg	45,3*	88,4*	30*
Ζολεδρονάτη	8 mg	55,6	86,7	40*

*p <0.05 κλινικά ασήμαντες διαφορές

Semin Oncology 2002, 29:12

Ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών

- Γαστρεντερικές διαταραχές
 - Διαβρωτική οισοφαγίτιδα
- Οξεία συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση
- Οφθαλμικές διαταραχές
- Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
 - Νεφρωσικό σύνδρομο
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
 - Βαριά υποφωσφαταιμία : 50% ασθενών
 - Υπασβεστιαμία : ασυνήθης
- Άλλες επιπλοκές
 - Οστεονέκρωση γνάθου
 - Ωτοτοξικότητα
 - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
 - Σύνδρομο λύσης όγκων

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Παράγοντες

- Φάρμακο
 - ▶ Ζολεδρονάτη, παμιδρονάτη, ιβανδρονάτη
- Δόση, διάρκεια έγχυσης, προηγηθείσα θεραπεία
- Ηλικία, πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας
- Νεφρική λειτουργία

Επίπτωση

- Συνιστώμενος χρόνος έγχυσης / δόση : 9 - 10%

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Πρόγνωση

- Συνήθως αντιστρεπτή
- Αιμοκάθαρση : 38%
- ΧΝΝ

Παράγοντες

- Καλή πρόγνωση
 - Ήπια έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- Χειρότερη πρόγνωση
 - Προϋπάρχουσα έκπτωση νεφρικής λειτουργίας συνοδευόμενη από νεφρωσικό σύνδρομο

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Ιστολογική εικόνα

Τυπική οξείας σωληναριακής νέκρωσης με εξάλειψη του κροσσώτου επιθηλίου των σωληναριακών κυττάρων

Παθογένεια

Διαταραχή του από το ATP εξαρτώμενου μεταβολισμού

- Βλάβη όμοια με αυτή που τα διφωσφονικά προκαλούν στους οστεοκλάστες

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Αντιμετώπιση

- Διακοπή φαρμάκου, υποστηρικτική θεραπεία

Πρόληψη

- Ενυδάτωση, προσδιορισμός νεφρικής λειτουργίας πριν την χορήγηση, αποφυγή άλλων νεφροτοξικών παραγόντων
- Μη επαναχορήγηση
 - Αύξηση κρεατινίνης στο διπλάσιο ή κατά 0.5mg/dl και 1 mg/dl εάν η βασική τιμή είναι $< 1,4 \text{ mg/dl}$ ή $\geq 1.4 \text{ mg\%}$ αντίστοιχα

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Πρόληψη

- Ζολεδρονάτη
 - Κάθαρση κρεατινίνης : >60ml/min
 - Καμία μείωση δόσης
 - Κάθαρση κρεατινίνης : 30 - 60ml/min
 - 30 - 39 mL/min : 3 mg
 - 40 - 49 mL/min : 3,3 mg
 - 50 - 60 mL/min : 3,5 mg
- Παμιδρονάτη
 - Κρεατινίνη ορού : < 3 mg/dl
 - Καμία αλλαγή στη δόση, τη διάρκεια έγχυσης και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης
 - Αιμοκαθαιρόμενοι
 - Ασφαλής χορήγηση για βραχεία θεραπεία

Νεφρωσικό σύνδρομο

Μόνο με παμιδρονάτη

- Αριθμός ασθενών : 20
- Νόσος : Πολλ. μυέλωμα
- Χρόνος εκδήλωσης : 4 - 40 μήνες
- Ιστολογική βλάβη
 - Συρρικνωτική FSGS : 10 ασθενείς
 - FSGS : 4 ασθενείς
 - MCD : 3 ασθενείς
- Πρόγνωση : ποικίλλει
- Επαναχορήγηση : μετά την ύφεση,
μεγαλύτερη διάρκεια έγχυσης

Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας

Άλλα φάρμακα

- Γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζολόνη 10-30mg)
- Ενδείξεις: Υπερβιταμίνωση D
(Πρόσληψη vit D ή/και Ca, ↑ ενδογενής παραγωγή)

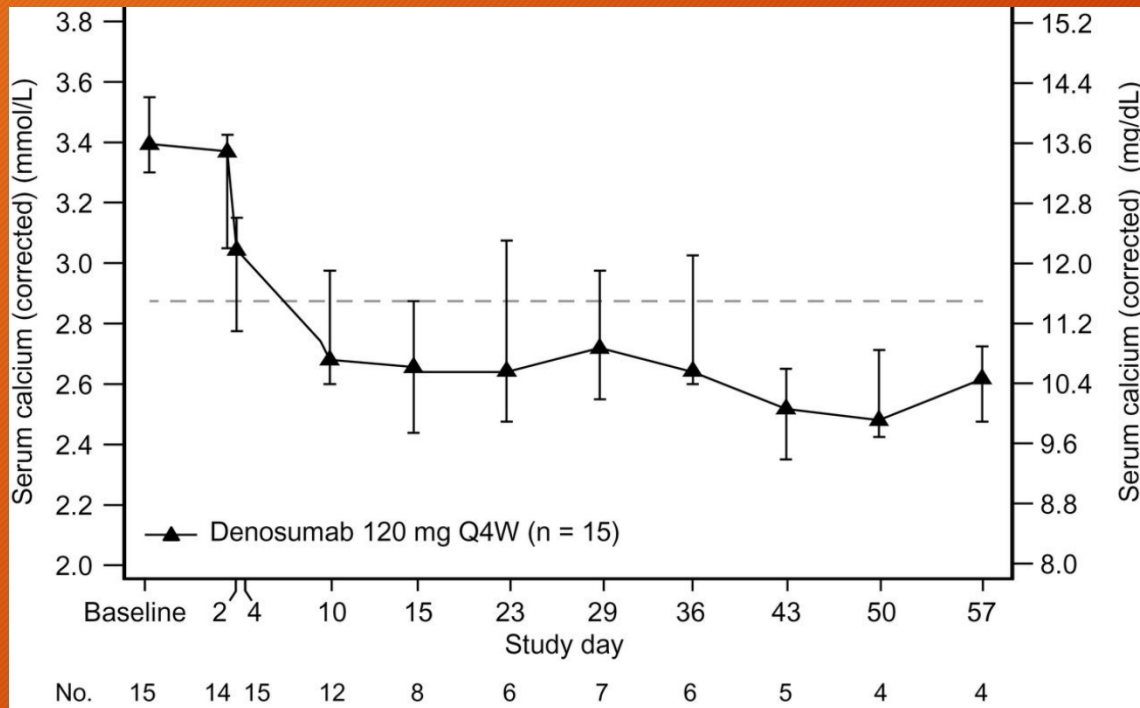
Χρόνος δράσης: 2 - 4 ημέρες

Εναλλακτικά κετοконаζόλη

Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας

Άλλα φάρμακα

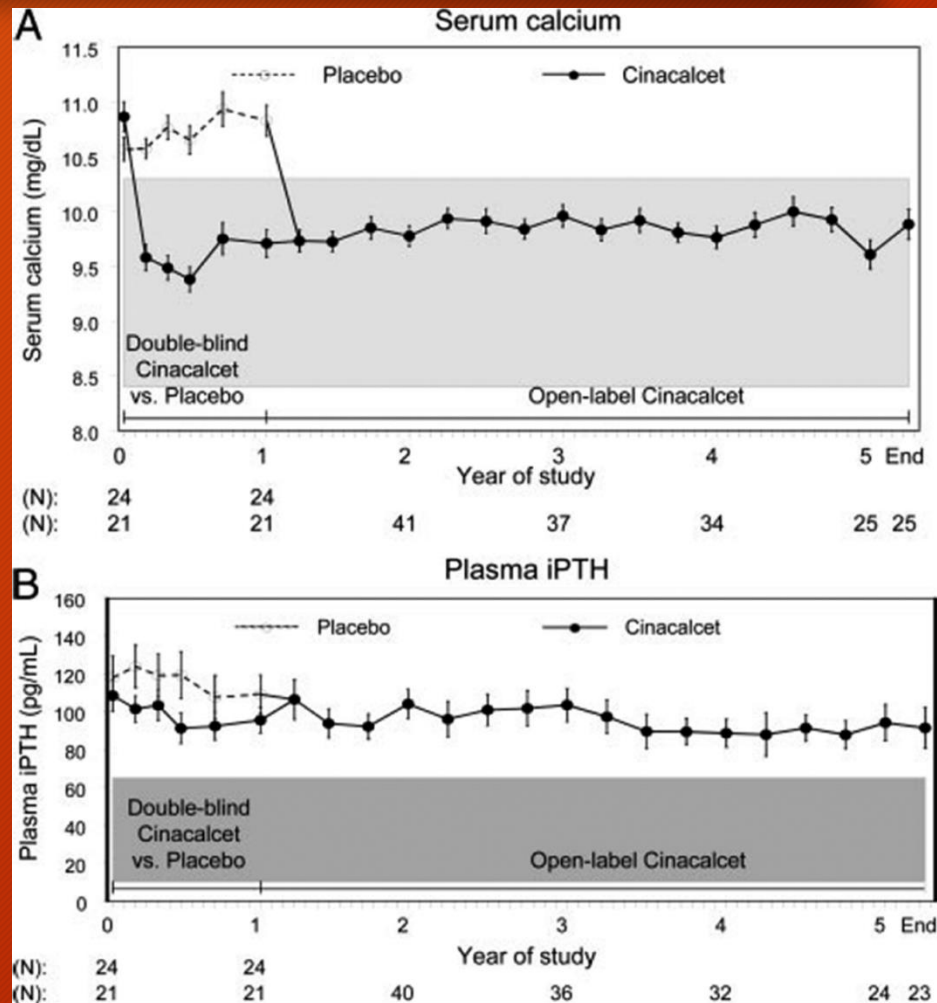
- Denosumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL)
- Ενδείξεις: Υπερασβεστιαμία των κακοηθειών



JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 105, Issue 18, 29 August 2013, Pages 1417–1420, <https://doi.org/10.1093/jnci/djt225>

Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας

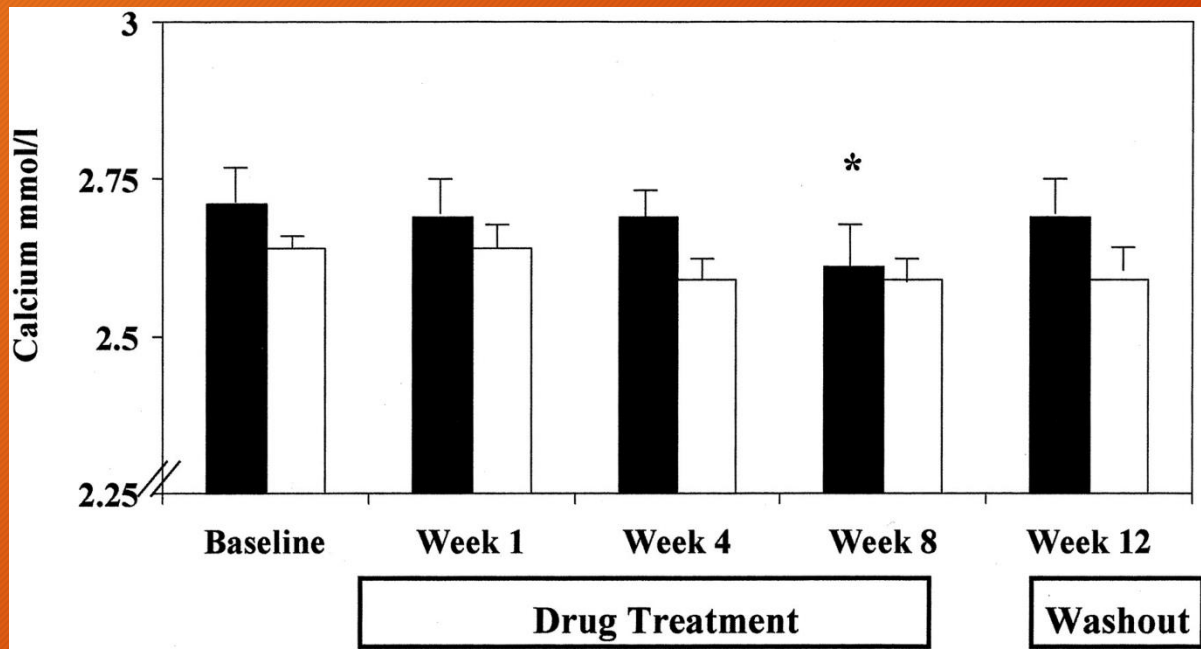
- Cinacalcet (ασβεστιομητικό)
- Ενδείξεις: Υπερασβεστιαμία σε ανεγχείρητο πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό



Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας

Άλλα φάρμακα

- Raloxifene (αγωνιστής υποδοχέα οιστρογόνων)
- Ενδείξεις: Υπερασβεστιαμία σε ανεγχείρητο πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό



n=18

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 88, Issue 3, 01 March 2003, Pages 1174–1178, <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020667>

Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας

Άλλα φάρμακα

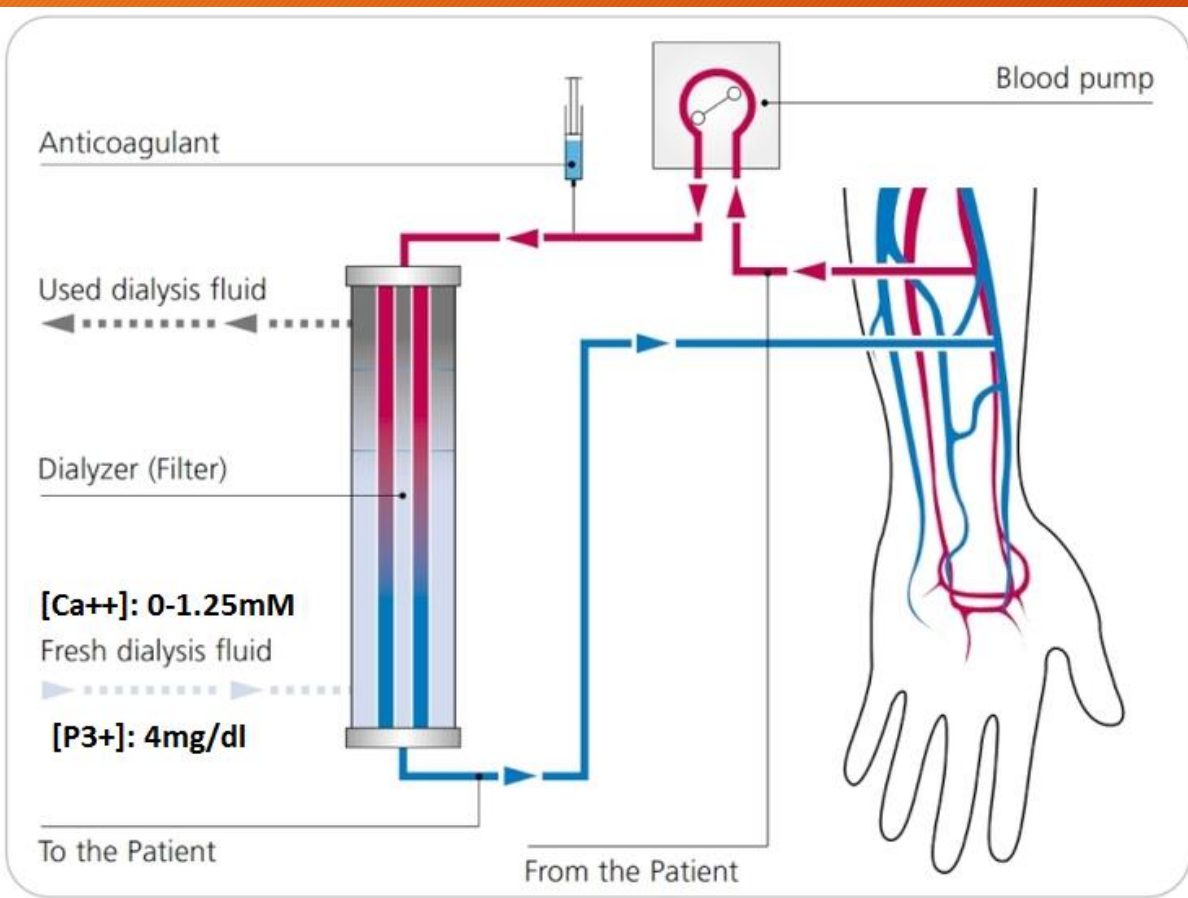
- Νιτρικό γάλλιο
 - Ενδείξεις: Υπερασβεστιαμία των κακοηθειών
Θερ. ισχύς μεγαλύτερη της παμιδρονάτης
(Ca < 10,5 mg/dl στο 70% των ασθενών σε 14 ημέρες)
 - Μειονεκτήματα: Νεφροτοξικότητα / Ανάγκη για συνεχή έγχυση για 5 ημέρες
- Μιθραμυκίνη
 - Πολύ περιορισμένη χρήση
 - Ηπατο/Νεφροτοξικότητα

Αντιμετώπιση υπερασβεσταιμίας

Αιμοκάθαρση

- Αποτυχία όλων των άλλων μέσων
- Πολύ βαριά υπερασβεσταιμία
 - $\text{Ca} > 18\text{mg/dl}$
 - Βαριές νευρολογικές/καρδιολογικές εκδηλώσεις
 - Σοβαρή νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια

Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας



Αιμοκάθαρση με διάλυμα $[Ca^{++}]$ 0 ή 1.25mM
Αν δεν συνυπάρχει νεφρική νόσος $[P^{3+}]$ 4mg/dl

Τελική $[Ca^{++}]$ ορού mmol/l*: $1,4(Kt/V) - 0.29$

*Δ/μα $[Ca^{++}]$: 0

Koo WS et al Nephron 1996

Αντιμετώπιση υπερασβεστιαμίας

Ασυμπτωματική χρόνια μέτρια ή ήπια υπερασβεστιαμία

- Δεν απαιτείται ειδική θεραπεία
- Επαρκής ενυδάτωση (2L/ημέρα)
- Αποφυγή επιβαρυντικών παραγόντων
 - Θειαζιδικά διουρητικά, λίθιο
 - Υπογκαιμία, κατάκλιση
 - Υψηλή διαιτητική πρόσληψη Ca
- Αιτιολογική θεραπεία

Υπερασβεσταιμική παραθυρεοειδική κρίση

- Ασθενείς με γνωστό υπερπαραθυρεοειδισμό
 - Ασβέστιο > 15 mg/dl
 - Βαρύτερες κλινικές εκδηλώσεις
 - ΚΝΣ
- PTH: είκοσι φορές υψηλότερη του ανώτερου φυσιολογικού
- Συνήθως συνοδεύεται από:
 - Οστική νόσο, νεφρολιθίαση, κοιλιακά άλγη, ναυτία, εμέτους, παγκρεατίτιδα
- Σπάνια αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου

Υπασβεσταιμία

Μείωση του ολικού Ca < 8,5mg/dl ή του Ca⁺⁺ < 1,05 mmol/l (4,6mg/dl)

Διορθωμένο ασβέστιο = Μετρούμενο ασβέστιο + [0.8 x (4-Αλβουμίνη ορού)]

Κλινικές εκδηλώσεις υπασβεστιαμίας

	ΟΞΕΙΕΣ	
Νευρομυϊκός ερεθισμός	Καρδιακές	Άλλες
Παραισθησίες (περιστοματικά / περιφέρεια)	Παράταση QT	Αγγειοοίδημα
Κράμπες	Υπόταση	
Chvostek / Trousseau	Καρδιακή ανεπάρκεια	
Βρογχόσπασμος / Λαρυγγόσπασμος	Αρρυθμίες	
Σπασμοί		

Κλινικές εκδηλώσεις υπασβεστιαμίας

	ΧΡΟΝΙΕΣ	
Έκτοπη ασβεστοποίηση	Εξωπυραμидικές εκδηλώσεις	Παρκινσονισμός
Άνοια	Καταρράκτης	Διαταραχές οδόντων
Ξηροδερμία		

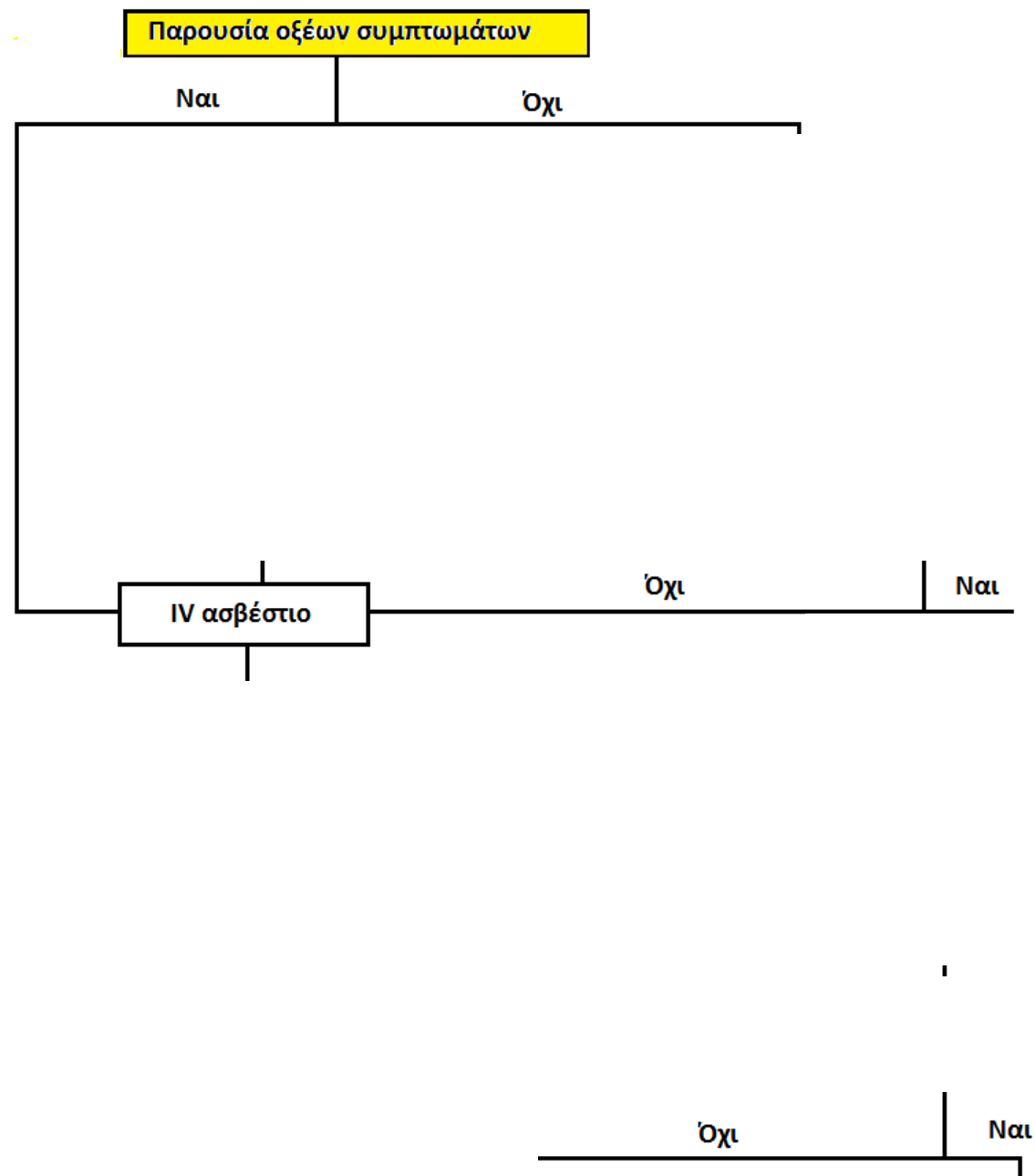
Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Ανεξάρτητα από την αιτία η θεραπεία της υπερασβεστιαμίας συνίσταται στην χορήγηση Vit D και Ca

Η ύπαρξη σοβαρών συμπτωμάτων απαιτεί ενδοφλέβια χορήγηση

Επίπεδα Ca χαμηλότερα από 7,5mg/dl πρέπει πάντα να διορθώνονται αρχικά με ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου

Θεραπεία υπασβεσταιμίας



Θεραπεία υπασβεστιαμίας

- Χορήγηση IV 1amp GluCa 10% σε 100ml N/S 0,9% ή D/W 5% σε τουλάχιστον 10 λεπτά
- 1amp GluCa 92mg στοιχειακού Ca $\neq$ 1amp Cl₂Ca 272mg στοιχειακού Ca
- Εώς εξαφάνιση συμπτωμάτων
- ΠΡΟΣΟΧΗ
Αν εξαγγειωθεί το Ca προκαλεί ιστική νέκρωση



Θεραπεία υπασβεστιαϊσμού

- Χορήγηση IV 11amp GluCa 10% σε 1000ml N/S 0,9% ή D/W 5% με ροή 250-300ml/hr

Θα οδηγήσει σε αύξηση [Ca] κατά 2-3mg/dl σε 4-6 ώρες
Διακοπή όταν [Ca] στα κατώτερα φυσιολογικά

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

- Δόση συντήρησης: 0,5-1,5 mg στοιχειακού Ca / Kg / ώρα
- 11amp GluCa σε 1lt N/S ή D/W με ~50ml/hr
- Ανάγκη για υποκατάσταση VitD παράλληλα

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Vit D

- Εργοκαλσιφερόλη (Vit D₂) :
 - Έναρξη δράσης σε αρκετές εβδομάδες
 - Ανάγκη για υδροξυλίωση
 - Μεγάλος χρόνος ημιζωής
 - Δεν κυκλοφορεί

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Vit D

- Αλφακαλσιδόλη / Καλσιδιόλη ($1\alpha\text{-OHD}_3$ / $25(\text{OH})\text{D}_3$) :
 - Έναρξη δράσης σε ώρες
 - Ανάγκη για υδροξυλίωση μόνο από ήπαρ ή νεφρό
 - Μικρός χρόνος ημιζωής
 - Δεν κυκλοφορεί η καλσιδιόλη
 - IV σκεύασμα αλφακαλσιδόλης

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Vit D

- Καλσιτριόλη ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) :
 - Έναρξη δράσης σε ώρες
 - ΔΕΝ χρειάζεται υδροξυλίωση
 - Μικρός χρόνος ημιζωής
 - Δεν κυκλοφορεί

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Vit D

- Παρικαλσιτόλη:
 - Συνθετικός ενεργός μεταβολίτης της Vit D
 - ΔΕΝ χρειάζεται υδροξυλίωση
 - Ένδειξη ΜΟΝΟ στην νεφρική οστική νόσο

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Ασβέστιο

- Ανθρακικό (40% στοιχειακό Ca)
- Χλωριούχο, Κιτρικό, Γαλακτικό, Γλυκονικό, Φωσφορικό, Οξικό

1,5 - 2 gr σε 3-4 δόσεις

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Ειδικές περιπτώσεις

- Hungry bone syndrome (Μετά παραθυρεοειδεκτομή)
Λόγω της απουσίας PTH ανεπαρκής 1α υδροξυλίωση ακόμα και με φυσιολογικούς νεφρούς
- Ραβδομυόλυση / Σύνδρομο λύσης όγκου
Η αύξηση του Ca x P και η συγχορηγούμενη αλκαλοποίηση οδηγεί σε εξωαγγειακή καθίζηση του Ca
Εσκεσημασμένη μείωση Ca^{++} συνεπάγεται τετανία
Θεραπεία μόνο επί συμπτωμάτων

Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Ειδικές περιπτώσεις

- Μεταβολική οξέωση

Πρώτα διόρθωση της υπασβεστιαμίας και μετά της οξέωσης

ΠΟΤΕ συγχορήγηση Ca και HCO_3



Θεραπεία υπασβεστιαμίας

Ειδικές περιπτώσεις

- Μαζικές μεταγγίσεις

Τα κιτρικά μεταβολίζονται σε HCO_3 και δεσμεύουν το Ca

Ανάγκη για 1 amp Glu Ca για κάθε 4 ασκούς αίματος

Θεραπεία υπασβεστιαίας

Ειδικές περιπτώσεις

- CKD Mineral Bone Disease

Ανάγκη για πολύπλευρη αντιμετώπιση της νόσου

Ευχαριστώ για την προσοχή σας