

ХИПОКАЛЦЕМИЈА: УЗРОЦИ, ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ

Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Служба клиничке фармакологије, Клинички центар Крагујевац

HYPOCALCAEMIA: CAUSES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Slobodan Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Department of Clinical Pharmacology, Clinical Center Kragujevac

Примљен/Received: 6.7.2014.

Прихваћен/Accepted: 23.8.2014.

САЖЕТАК

Хипокалцемија представља стање код кога је серумски ниво укупног калцијума испод 2,25 мМ/л. Од укупног калцијума у серуму, 50% је слободно и јонизовано, 40% је везано за протеине плазме и 10% је везано за органске ајоне.

Најчешћи узроци хипокалцемије су јатрогени хипопаратироидизам, дефицит магнезијума, поремећај метаболизма витамина Д и хронична инсуфицијенција бубрега. Код јатрогеног хипопаратироидизма низак серумски ниво јонизованог калцијума је удружен са ниским серумским нивоом паратхормона. При клиничком прегледу могу се запазити Хвостеков знак (грчење мишића усана изазвано куцкањем на фацијални нерв изнад рамуса мандибуле) и Трусоов знак (спазам шаке после надувавања манжетне манометра за мерење крвног притиска 20 милиметара изнад систолног крвог притиска, током 3 до 5 минута).

У допунској дијагностици хипокалцемије треба измерити серумске нивое креатинина, калцијума, магнезијума, 25 хидроксивитамина Д и паратхормона, калијума, натријума, хлорида и бикарбоната.

Када стање пацијента дозвољава јер хипокалцемија није много изражена, она се

може лечити применом оралних препарата калцијума, у дози од 1 до 2 грама елементарног калцијума дневно, најчешће у виду калцијум карбоната. Друга опција је интравенска примена калцијум глуконата или калцијум хлорида, у виду 10%-тних раствора. Парентералне препарате калцијума треба претходно разблажити и примењивати у виду споре интравенске ињекције, која траје најмање 20 минута, како не би дошло до нежељених дејстава на срце.

Уколико примена само калцијума не коригује хипокалцемију, пацијентима треба додати у терапији орални препарат витамина Д. Ако ни то не регулише калцемију, додаје се 0,25 до 1 микрограм 1,25-дихидроксивитамина Д (калцитриола) дневно. Ниво калцијума треба одржавати у доњем делу нормалног опсега.

Кључне речи: хипокалцемија, хипопаратироидизам, препарати калцијума

ABSTRACT

Hypocalcaemia is a state with total calcium serum level below 2.25 mM/l. From the total serum calcium content, 50% is free and ionized, 40% is protein-bound and 10% is bound for organic anions.

The most frequent causes of hypocalcaemia are iatrogenic hypoparathyroidism, magnesium deficit, disorders of vitamin D metabolism and chronic renal failure. Iatrogenic hypoparathyroidism is associated with low serum ionized calcium and low serum parathormone levels. There are two important clinical signs of hypocalcaemia: Chvostek's sign (twitches of upper lip after percussion on facial nerve over mandible) and Trousseau's sign (carpal spasm after increasing pressure in blood pressure cuff placed about the upper arm for 20 millimeters above systolic pressure for 3-5 minutes).

The following lab analyses should be performed when hypocalcaemia is an option: serum levels of creatinine, calcium, magnesium, 25 – hydroxyvitamin, parathormone, potassium, sodium, chloride and bicarbonates.

If hypocalcaemia is mild, it could be treated with oral calcium preparations, usually calcium carbonate, in a dose of 1 to 2 grams of elemental calcium daily. In more severe hypocalcaemia intravenous calcium-gluconate or calcium-chloride should be administered, as 10% solutions. These parenteral preparations of calcium should be diluted prior to the intravenous administration, and the administration should be longer than 20 minutes in order to avoid adverse effects on heart.

If administration of calcium does not correct hypocalcaemia, oral vitamin D should be also prescribed. If this does not regulate calcaemia, from 0.25 to 1 micrograms of 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) daily should be prescribed. Calcium serum levels should be kept within the lower part of normal serum concentration range.

Key Words: hypocalcaemia, hypoparathyroidism, calcium preparations

УВОД

Хипокалцемија представља стање код кога је серумски ниво укупног калцијума испод 2,25 мм/л. Од укупног калцијума у серуму, 50% је слободно и јонизовано, 40% је везано за протеине плазме и 10% је везано за органске анјоне. Хипокалцемија је релативно често стање, посебно код пацијената у болницама, где њих око 18% има овај поремећај¹. Најчешћи узрок хипокалцемије код пацијената у примарној здравственој заштити је дефицит витамина Д, који се на пример може наћи код 49,9% наизглед здравих адолесцената у развијеним земљама каква је Италија².

Ако настане нагло, хипокалцемија се јасно манифестује знацима повећане надражљивости скелетне мускулатуре. Пацијенти код којих хипокалцемија настаје постепено дуго остају без симптома и знакова. Међутим, хипокалцемија делује неповољно на ћелије миокарда и изазива продужетак QT – интервала³, што у једном моменту (када се QT – интервал довољно продужи) може изазвати настанак коморске тахикардије, па и фибрилације комора. Зато је хипокалцемија стање потенцијално опасно по живот, које треба на време открити и лечити без одлагања.

Циљ овог чланка је да лекаре подсети и упозна са узроцима, постављањем дијагнозе и лечењем хипокалцемије, како би могли да ефикасно дијагностикују овај електролитни поремећај и брзо и правилно примене одговарајућу терапију.

УЗРОЦИ ХИПОКАЛЦЕМИЈЕ

Као што је већ речено, код ванболничких пацијената, најчешћи узрок хипокалцемије је дефицит витамина Д. С друге стране, код хоспитализованих пацијената најчешћи узрок је јатрогене природе, тј. секундарни хипопаратиroidизам услед случајног отклањања паратиroidних жлезда приликом тироидектомије⁴. Чак 29% пацијената после тироидектомије има хипокалцемију првог постоперативног дана, док 5,5% пацијената после 6 месеци од операције мора да прима надокнаду калцијума и витамина Д⁵.

Релативно чест узрок хипокалцемије може бити хипомагнезијемична, па увек треба измерити серумски ниво и тог јона. Хипомагнезијемична доводи до смањене секреције паратхормона, и до слабијег одговора бубрежних тубула и кости на паратхормон, што у крајњем доводи до хипокалцемије⁶. Многи лекови који се мешају у метаболизам костију могу довести до хипокалцемије, као што је то случај са бифосфонатима, калцитонином и деносумабом (моноклонско антитело које инхибира активност остеокласта). Хипокалцемију могу изазвати лекови који смањују апсорпцију калцијума и магнезијума (нпр. блокатори протонске пумпе), као и лекови који ометају метаболизам витамина Д (фенитоин, карбамазепин, кетоконазол)⁷. Такође, хипокалцемија је често нежељено дејство лекова који утичу на функцију бубрега: цисплатина, аминокликозида и фуросемида⁸.

Пацијенти са инсуфицијенцијом бубрега или јетре такође могу имати проблема са хи-

покалцемијом, јер се услед ометене хидроксилације витамина Д у тим органима смањено ствара активна форма овог витамина, 1,25 – дихидроксивитамин Д. Најзад, код пацијената у интензивној нези, са обољењима која угрожавају живот, хипокалцемија се често среће, поготово после примене трансфузија цитратне крви или инфузија фосфата.

Када пацијент има хипоалбуминемију, и ниво укупног калцијума у серуму ће бити снижен, јер је око 50% калцијума у серуму везано за албумине. Међутим, такво стање се у неку руку може сматрати „псеудохипокалцемијом“, јер ће ниво јонизованог и слободног калцијума у серуму остати нормалан, па пацијент неће имати симптоме и знаке хипокалцемије.

СИМПТОМИ И ЗНАЦИ

Најчешћи симптоми и знаци хипокалцемије су грчеви мишића (локализовани или генерализовани), парестезије, осећај утрнулости око уста, и у најтежим случајевима епилептички напади. Нешто ређе се јављају поремећаји когниције и личности, ларингоспазам, продужен QT – интервал и инсуфицијенција срца.

На пацијенту са хипокалцемијом се могу уочити два клиничка знака: Хвостеков и Трусоов. Хвостеков знак је позитиван ако перкусијом око 2 центиметра испред ресице ува изазовемо грч горње усне (услед надражаја фацијалног нерва). Трусоов знак се може сматрати позитивним ако после надувавања манжетне апарата за мерење крвног притиска око надлактице под притиском од 20 милиметара живиног стуба изнад систолног (3-5 минута) дође до спазма шаке и прстију исте руке у положају тзв. „акушерске руке“. Трусоов знак је поузданији од Хвостековог, јер је позитиван код 94% особа са хипокалцемијом⁹.

ЛАБОРАТОРИЈСКА ДИЈАГНОСТИКА

Када посумњамо на хипокалцемију, да би је доказали и утврдили њен узрок, потребно је да спроведемо одређене лабораторијске анализе серума пацијента. Анализе се изводе у две фазе: у првој фази тражимо основни сет параметара којим пре свега доказујемо хипокалцемију, а у другој помоћу допунских анализа прецизније утврђујемо узрок. Прва фаза лабораторијских анализа се састоји од мерења нивоа калцијума у серуму (коригован за концентрацију албумина), нивоа магнезијума,

фосфата, натријума, калијума, хлорида, креатинина, рН серума, алкалне фосфатазе, 25 – хидроксивитамина Д, паратхормона и комплетне крвне слике. У другој фази меримо серумски ниво јонизованог калцијума, 24-часовно излучивање калцијума, магнезијума, фосфата и креатинина у урину, серумски ниво 1,25 – дихидроксивитамина Д и присуство мутација гена за рецептор који региструје ниво калцијума, рН, ниво натријума, аминокиселина и полиамина у тубулима бубрега (тзв. калцијум – региструјући рецептор)^{10,11}.

ЛЕЧЕЊЕ АКУТНЕ ХИПОКАЛЦЕМИЈЕ

Када је хипокалцемија настала нагло, називамо је акутном хипокалцемијом, јер су сви симптоми и знаци знатно више изражени него када се хипокалцемија развија постепено. Применићемо препарат калцијума интравенски ако је испуњен бар један од следећих услова: пацијент има јасно изражене симптоме и знаке, ниво укупног калцијума у серуму је нижи од 1,9 mM/l, или је ниво јонизованог калцијума у серуму испод 1 mM/l.

Постоје два препарата калцијума за интравенску примену: калцијум глуконат и калцијум хлорид. Оба препарата се налазе у концентрацији од 10%, и то у ампулама од 10 милилитара. Међутим, пошто је калцијум глуконат знатно већи молекул од калцијум хлорида, у једној 10%-тној ампули калцијум глуконата има само 90 милиграма, тј. 2.25 милимола елементарног калцијума. С друге стране, у једној 10%-тној ампули калцијум-хлорида има 272 милиграма, тј. 6,8 милимола елементарног калцијума. Обично се за корекцију акутне хипокалцемије користе две ампуле калцијум глуконата или једна ампула калцијум-хлорида. Оба препарата се пре примене морају разблажити са 50 до 100 милилитара 5%-тне глукозе. Интравенска примена ових препарата треба да траје најкраће 10 минута, а препоручује се примена дужа од 20 минута. Препарат калцијум глуконата има предност над препаратом калцијум хлорида јер се може применити и преко периферне вене, док калцијум хлорид треба давати само преко централног венског катетера¹². Ако је пацијент на терапији са кардиотоничким гликозидима, обавезан је ЕКГ мониторинг за време и непосредно после интравенске примене калцијума, због могућности изазивања коморских аритмија.

Парентерално примењени калцијум обично успешно коригује хипокалцемију, и његов повољни ефекат траје најмање око 2 сата.

ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНЕ ХИПОКАЛЦЕМИЈЕ

Када пацијент има хроничну хипокалцемију, она се лечи оралном применом калцијума и витамина Д, уз претходну корекцију нивоа магнезијума. Потребна орална доза **елементарног** калцијума је око 1 до 2 грама дневно. Од препарата калцијума за оралну примену најчешће се користи калцијум карбонат (40% тежине чини елементарни калцијум)¹³. Од осталих соли калцијума за лечење хипокалцемије оралним путем се могу користити калцијум-глубионат и калцијум-лактобионат, али у нашој земљи нису доступни. Дневна доза витамина Д (ергокалциферола или холекалциферола) за оралну примену је око 800 интернационалних јединица. Препарати витамина Д за оралну употребу су обично у виду капи за унутрашњу употребу: код нас је на тржишту присутан само холекалциферол. Витамин Д се може надокнађивати и парентерално, у виду једне интрамускуларне ињекције ергокалциферола од 300000 интернационалних јединица прво на три месеца, потом на 6 месеци, све док се после не покаже да се 25 – хидроксивитамин Д у серуму налази у опсегу нормалних концентрација¹⁴.

Посебан случај представља лечење хроничне хипокалцемије узроковане хроничном бубрежном слабошћу. Пре терапије витамином Д треба одредити ниво фосфора у крви, па ако је концентрација фосфора већа од 1,8 mmol/l прво треба помоћу лекова који везују фосфор (калцијумски или некалцијумски) смањити концентрацију фосфора на 1,8 mmol/l или мање. Ако би се витамин Д дао док су вредности фосфора високе, дошло би до великог пораста производа калцијума и фосфора у крви и таложења калцијум фосфата у крвним судовима.

Када је узрок хипокалцемије хипопаратироидизам (нпр. због хируршког одстрањења паратироидеа) поред оралне примене калцијума обично се примењује активни метаболит витамина Д калцитриол (дихидрокси форма). Почетна доза калцитриола је око 0,25 до 0,5 микрограма дневно орално, да би се постепено повећавала све док ниво калцијума у серуму не буде у доњем делу опсега од 2 до 2,12 милимола по литру)¹. Више концентрације калцијума приликом терапије треба избегава-

ти, јер су повезане са хиперкалциуријом и таложењем калцијум-фосфата у меким ткивима.

Поред калцитриола, у лечењу хроничне хипокалцемије оралним путем може се користити и монохидрокси метаболит витамина Д, 1 алфа – хидрокси – холекалциферол, познат под другим називом алфакалцидол. Пошто се хидроксилација витамина Д на позицији 1 нормално обавља у бубрезима, алфакалцидол се користи пре свега када је хипокалцемија изазвана неким обољењем или поремећајем функције бубрега.

ЗАКЉУЧАК

Хипокалцемија је релативно често стање које може имати и фаталне последице уколико се на време не открије и правовремено не лечи. Познавање најчешћих узрока, основне лабораторијске дијагностике и доза парентералних препарата калцијума обезбеђује да се постигне циљ правовремене дијагностике и терапије хипокалцемије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336(7656): 1298-302.
2. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 54.
3. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011; 18(3): 233-45.
4. Edefe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014; 101(4): 307-20.
5. Edefe O, Prasad P, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Incidence and predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl* 2014; 96(3): 219-23.
6. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *J Bone Miner Metab* 2011; 29(6): 752-5.
7. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ* 2013; 346: f2213.
8. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(6): 635-42.
9. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012; 58(2): 158-62.
10. Geibel JP. The calcium-sensing receptor. *J Nephrol* 2010; 23 Suppl 16: S130-5.
11. Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP. Calcium-Sensing Receptor 20 years later. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014 May 28. pii: ajpcell.00139.2014. [Epub ahead of print]

-
12. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4: CD006163.
 13. Сажетак карактеристика лека. Калцијум карбонат Alkaloid, таблете; 1 g,. Агенција за лекове и медицинска средства Србије. 2013. јануар. [cited 2014 Jul 8]. Преузето са: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5297-12-001.pdf>.
 14. Summary of Product Characteristics, Ergocalciferol Injection BP 300, 000U. London, UK: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. 2014. [cited 2014 Jul 8]. Преузето са: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1369375879798.pdf>.