

# PARATIREOIDNA OLUJA & LEČENJE HIPERKALCEMIJE

*Sandra Pekić*

---

**S a ž e t a k:** Paratireoidna oluja kod bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom (pHPT) opisivana je kao hiperparatireoidna kriza, paratireoidna intoksikacija ili akutni hiperparatireoidizam. Svi ovi nazivi nedvosmisleno ukazuju na težinu i urgentnost lečenja ovog stanja. Simptomi i znaci ovog sindroma nisu samo posledica hiperkalcemije već i toksičnih efekata paratireoidnog hormona (PTH). Mortalitet kod nelečenih bolesnika sa paratireoidnom olujom iznosi 100%. Kombinovanim medikamentno-hirurškim pristupom mortalitet je i dalje visok i iznosi oko 40%. Prikazujemo slučaj bolesnika sa paratireoidnom olujom nakon recidivantnih pankreatitisa (sa pseudocistama) i hirurške eksploracije vrata koja nije identifikovala paratireoidni adenom. Nivo kalcijuma je na prijemu bio 5,5mmol/l i nivo PTH preko 1000pg/ml. Primenom intenzivne rehidratacije, uz furosemid, kortikosteroide i infuziju bisfosfonata postignut je dobar terapijski odgovor (Ca 3,5mmol/l). Uprkos tome, bolesnik umire sa kliničkom slikom respiratornog distres sidroma (ARDS) i srčanog zastoja.

**K l j u č n e r e č i:** paratireoidna oluja, hiperkalcemija, bisfosfonati.

**A b s t r a c t:** Parathyroid storm in patients with primary hyperparathyroidism has previously been described as hyperparathyroid crisis, parathyroid intoxication or acute hyperparathyroidism. Whatever the nomenclature, all emphasize the severity and urgency of this disease entity. The symptoms and signs of the syndrome are not only due to the hypercalcemia, but also to the toxic effects of the parathyroid hormone (PTH). The mortality rate in untreated cases of parathyroid storm is essentially 100%. With combined medical-surgical treatment, it is still reported to be as high as 40%. We presented the case of the patient with parathyroid storm, presented with severe hypercalcemia (5.5mmol/l) after recurrent pancreatitis and surgical exploration of the neck which was unable to identify the parathyroid adenoma. The serum level of PTH was greater than 1000pg/ml. Initially good responsiveness (Ca 3.5mmol/l) to a saline infusion, steroids, furosemide and bisphosphonate administration was noted. Unfortunately, patient died with the clinical presentation of respiratory distress syndrome (ARDS) and cardiac arrest.

**K e y w o r d s:** parathyroid storm, hypercalcemia, bisphosphonates.

---

Centar za Neuroendokrinologiju  
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
dr Subotića 13,  
11000 Beograd  
tel: 011 3616317  
fax: 011 685357  
e-mail: [ljubo@eunet.yu](mailto:ljubo@eunet.yu)

## ***Uvod***

Paratireodna oluja kod bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom (pHPT) opisivana je kao hiperparatireoidna kriza, paratireoidna intoksikacija ili akutni hiperparatireoidizam. Svi ovi nazivi nedvosmisleno ukazuju na težinu i urgentnost lečenja ovog stanja. Simptomi i znaci ovog sindroma nisu samo posledica hiperkalcemije već i toksičnih efekata paratireoidnog hormona (PTH). Mortalitet kod nelečenih bolesnika sa paratireoidnom olujom iznosi 100%. Kombinovanim medikamentno-hirurškim pristupom mortalitet je i dalje visok i iznosi oko 40%.

Hiperkalcemijska kriza predstavlja stanje dekompenzacije hiperkalcemije, koja može da traje duži vremenski period ili da bude akutne prirode. Kompenzovana hiperkalcemija je posledica maligniteta u 70% slučajeva, pHPT u 20% slučajeva, dok ostala ređa stanja čine preostalih 10%. U najvećem broju slučajeva hiperkalcemije postignuto je novo stanje ravnoteže koje održava koncentraciju kalcijuma relativno konstantnom u plazmi. U slučaju da je stepen hipekalcemije takav da remeti bubrežnu funkciju direktno ili kao posledicu dehidratacije, dolazi do poremećaja ekskrecije kalcijuma i koncentracija kalcijuma u plazmi raste. Dolazi do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije sa posledičnim porastom nivoa kalcijuma. Ovaj začarani krug označen kao *dekompenzovana hiperkalcemija* brzo dovodi do cirkulatornog kolapsa ukoliko se urgentno ne leči. Najveći broj slučajeva dekompenzovane hiperkalcemije, odnosno hiperkalcemijske krize posledica je pHPT, te je oboljenje označeno kao paratireotoksična kriza. Radi se o retkoj, ali potencijalno fatalnoj komplikaciji pHPT. Sledeći prikaz slučaja ilustrovaće ovo stanje.

## ***Prikaz slučaja***

- Muškarac, 42 godine, hiperkalcemijska kriza razlog prijema u Institut;
- Bilateralna kalkuloza bubrega (od 27 gž, rađena ekstrakorporalna litotropsija);
- Od pre godinu dana 4 ataka akutnog pankreatitisa. Prvi put urađena holecistektomija zbog kalkuloze holeciste za koju se smatralo da je uzrok akutnog pankreatitis. Kasniji recidivi konzervativno lečeni, uz razvoj pseudocisti pankreasa;
- Pri preposlednjem ataku akutnog pankreatitisa nađena hiperkalcemija (3,2mmol/l) i dijagnostikovan pHPT;
- Simptomii: unazad mesec dana gubitak u telesnoj težini od 10 kg, malaksalost, subfebrilnost, difuzni bolovi u kostima, polidipsija, mučnina, gubitak apetita i povraćanje;
- Laboratorija: Ca 3,2mmol/l, P 0,82mmol/l, PTH 1095pg/ml, ALP 268U/l;
- EHO vrata: uvećanje donje PT žlezde;
- Operisan, rađena detaljna eksploracija visceralnog prostora vrata i nađene su 4 PT žlezde normalne veličine i lokalizacije. Ekstirpirane obe donje PT žlezde, dijamera do 8mm, uz uredan PH nalaz;

- Postoperativno PTH i Ca i dalje povišeni (826pg/ml i 3,38mmol/l);
- Zakazana sestaMIBi scintigrafija (detekcija ektopične PTH sekrecije);
- Novi recidiv akutnog pankreatitisa i nakon konzervativnog lečenja razvoj hiper-kalcemijiske krize (prijem u Institut);
- Objektivni nalaz: astenične konstitucije, dehidriran, febrilan;
- Laboratorija: Ca 5,53 mmol/l, K 3,2mmol/l, urea 16,8 mcmol/l, kreatinin 215 mcmol/l, SE 76/h, Le 13,7x10<sup>9</sup>/l, ALP 625U/l, amilaza 121U/l;
- Diureza zadovoljavajuća, EKG bez promena;
- Hitno započeta terapija za hiperkalcemičnu krizu (intenzivna rehidratacija fizio-loškim rastvorom uz primenu diuretika - furosemid, pamidronat 90mg u infuziji, metil-prednizolon, supstitucija kalijuma i antibiotik);
- Nakon nekoliko sati dolazi do pada koncentracije Ca na 3,6mmol/l;
- Akutni respiratori distres sindrom (ARDS) i srčani zastoj. Pacijent zatečen bez pulsa i pritiska, na EKG-u asistolija;
- Uprkos sprovedenim merama reanimacije pacijent je egzitirao;
- Autopsija: ektopični adenom paratiredoide 4cm iza manunbrijuma sternuma, opsežne kalcifikacije unutrašnjih organa (pluća, srce, bubreg, pankreas) i elementi ARDS-a (hjaline membrane).

Ovaj slučaj ilustruje lošu prognozu hiperparatiroidne krize kod bolesnika sa prisutnim oštećenjem organa (pluća, srce) usled dugotrajne hiperkalcemije.

### ***Lečenje hiperkalcemije***

Izuvez u slučajevima familijarne hipokalciurične hiperkalcemije, hiperkalcemija je uvek rizik za bolesnika, čak i kod asimptomatskog pHPT. Dozvoljeno je praćenje bolesnika (bez operacije), međutim samo održavanje adekvatne diureze i sprečavanje dodatnih faktora rizika (imobilizacija) nije moguće uvek postići. Ukoliko postoji hiperkalcemija, neophodno je bolesnika upozoriti na adekvatan unos tečnosti siromašnih kalcijumom. Bolesnici treba da budu upoznati sa simptomima hiperkalcemijskog sindroma i da u slučaju da se oni pojave, odmah odrede nivo kalcijuma u krvi.

Rizik pojave značajnih simptoma hiperkalcemije je mali ukoliko je nivo kalcijuma u plazmi ispod 3 mmol/l. Sa porastom nivoa kalcijuma verovatnije je da će se pojaviti simptomi hiperkalcemije i akutne metaboličke posledice koje zahtevaju urgentno lečenje.

### ***Stabilna asimptomatska hiperkalcemija***

Kod ovih bolesnika, uglavnom sa pHPT, ima dovoljno vremena da se sproveđe dijagnostika uzroka hiperkalcemije pre započinjanja lečenja.

## *Ozbiljna simptomatska hiperkalcemija*

U mnogim slučajevima značajne simptomatske hiperkalcemije lečenje mora odmah da se započe pre nego što se postavi definitivna dijagnoza uzroka hiperkalcemije. Najvažniji aspekt lečenja je brza **rehidratacija fiziološkim rastvorom** kako bi se obnovio ekstracelularni volumen i sprečio rizik nastanka dekompenzovane hiperkalcemije. Ukoliko je kalcemija značajna (preko 2,8 mmol/l), unos tečnosti treba da se poveća na oko 3 l/d, da bi diureza bila oko 2-2,5 l/d. Sugerije se korišćenje **furosemida** u cilju povećanja bubrežnog klirensa kalcijuma, uz obavezno praćenje nivoa kalijuma i kalcijuma u krvi (*Tabela 1*). Nema dokaza za dugotrajnu efikasnost furosemida jer diuretici povećavaju rizik nastanka dehidratacije, pe se furosemid daje bolesnicima sa retencijom tečnosti tokom dehidratacije.

Hiperkalcemija koja prati neoplazme često je hroničnog toka. Stoga se preporučuje primena bisfosfonata i redukcija unosa kalcijuma i vitamina D putem hrane.

Ukoliko se nivo kalcijuma u krvi poveća preko 3 mmol/l, nije dovoljan peroralni unos tečnosti. Mučnina i povraćanje tada počinju, te se uvodi intravenska nadoknada tečnosti uz supstituciju kalijumom. Diureza se forsira furosemidom. Niže doze furosemida stimulišu natriurezu koju prati kalciureza. Direktni kalciurični efekat furosemida postiže se većim dozama od 100 mg/h.

<b>APSOLUTNE</b>	Visok nivo kalcijuma u plazmi Prethodna dekompenzovana hiperkalcemija Poremećaj bubrežne funkcije Renalna kalkuloza Nefrokalcinoza Visoka eksrecija kalcijuma urinom (preko 10 mmol/d) Smanjena koštana gustina
<b>RELATIVNE</b>	Otežano praćenje bolesnika Mlađe osobe (ispod 50 gž) Ulkusna bolest Psihijatrijske komplikacije Želja bolesnika

## *Bisfosfonati*

**Bisfosfonati**, analozi pirofosfata veoma su moćni inhibitori osteoklastne aktivnosti. Poslednjih 30 godina pokazali su svoju terapijsku efikasnost (smanjenje koštanih promena i umanjenje bola) u lečenju osteolitičkih promena, naročito kod

multipnog mijeloma, u lečenju osteolitičkih i osteoblastnih metastaza kod kancera dojke, kao i u kontroli bola kod osteoblastnih metastaza kancera prostate. To su danas najmoćniji koštani antiresorptivni agensi. Bisfosfonati imaju veliki afinitet za hidroksiapatit, indukuju apoptozu osteoklasta, inhibiraju rađanje novih osteoklasta (osteoklastogenezu) i umanjuju funkcionalnost postojećih osteoklasta tako što blokiraju tirozin fosfatazu. Bisfosfonati deluju i direktno antitumorski tako što sprečavaju adheziju tumorskih ćelija na koštani matriks, sprečavaju tumorsku invaziju koštanog tkiva i indukuju apoptozu tumorskih ćelija.

Od 1970-tih godina do danas su iz osnovnog bisfosfonata etidronata izvedeni brojni bisfosfonati čija se potentnost povećavala modifikacijama osnovnog molekula i dodavanjem azota (amino-bisfosfonati) i sporednih lanaca (imidazola). Bisfosfonati se slabo oralno absorbiju pa se zato najčešće primenjuju parenteralno. Postižu visoku koncentraciju u kostima gde se zadržavaju dok se kost ne resorbuje. Sa primenom bisfosfonata se rano počinje, posebno u slučajevima humoralne hiperkalcemije u malignitetu. Dostupni preparati su kladronat, pamidronat, ibandronat i zolendronična kiselina. Prednost potentnijih bisfosfonata je potreba za manjom dozom, što znači skraćivanje vremena trajanja infuzije.

**Pamidronat** se primenjuje 90 mg i.v. u 4h infuziji. **Ibandronat** se daje u dozi od 2-4 mg u i.v. infuziji (doza od 3 mg se može dati kao bolus i.v.injekcija). Bisfosfonat najnovije generacije koji je do sada najpotentniji je **zolendronična kiselina**. Zolendronična kiselina sadrži u bočnom lancu imidazolski prsten zahvaljujući kom je postignuta velika potentnost ovog bisfosfonata (850 puta potentniji od pamidronata). Lek se vezuje za kost i potom sporo oslobađa nazad u cirkulaciju. Zbog velike potentnosti moguće je malim dozama blokirati koštanu resorpciju a vremenski interval između dve infuzije može biti više meseci. Ovo se razlikuje od infuzija pamidronata i ibandronata koje se ponavljaju na svakih mesec dana. Zolendronična kiselina se aplikuje u dozi od 4 mg (ekvivalentna dozi od 90 mg pamidronata) putem spore intravenske infuzije tokom 15 minuta. Infuzija se ponavlja svakih 3-4 nedelje.

Kod lečenja hiperkalcemije u malignitetu najpre je potrebna dobra rehidracija, provera bubrežne funkcije, a tek potom primena bisfosfonata (ako je kreatinin u serumu ispod 400 mmol/L). Nije preporučena primena bisfosfonata kod bolesnika kod kojih postoji težak stepen bubrežne insuficijencije. Tolerabilnost ovih lekova je dobra. Neželjeni efekti leka su blagi i obuhvataju: povisenu temperaturu, mijalgije, bolove u skeletu, glavobolju, dijareju ili opstipaciju.

### ***Hirurško lečenje pHPT - paratireoidektomija***

U stanjima paratireoidne krize preporučuje se hitna paratireoidektomija, jer medikamentni tretman nekada nije u stanju da kontroliše tešku hiperkalcemiju. Resekcija

paratireoidnog tumora dovodi do brzog oporavka bolesnika. Ukoliko paratireoidni tumor nije prisutan u vratu ili nije dostupan putem cervicalne incizije, pri inicijalnoj operaciji indikovana je i eksploracija mediastinuma (1).

Paratireoidektomija je jedini efikasan način lečenja bolesnika sa pHPT i simptomima hiperkalcemije, kao i za one koji imaju nivo kalcijuma preko 3 mmol/l čak i bez simptoma i znakova, jer postoji opasnost od razvoja hiperkalcemijске krize posebno kod starih osoba tokom interkurentnih bolesti udruženih sa dehidratacijom ili diuretskom terapijom (2). Najveći broj lekara savetuje paratireoidektomiju i kod asimptomatskih bolesnika ispod 50 godina života čak i kad je hiperkalcemija blaga, jer postoji verovatnoća da će bolest sporo progredirati sledećih 20-30 godina (*Tabela 2*). Hiperparatireoidizam uglavnom ostaje stabilan kod najvećeg broja asimptomatskih bolesnika, te postoji tendencija prihvatanja konzervativnog pristupa kod sredovečnih ili starijih bolesnika sa nivoom kalcijuma u serumu između 2,6 i 3,0 mmol/l. Kod ovih bolesnika potrebno je pratiti nivo kalcijuma i bubrežnu funkciju svakih 6 meseci i meriti koštanu gustinu svake 2 godine. Ipak, kod oko četvrtine bolesnika bolest pregredira, što nije moguce predvideti. Kod svih bolesnika paratireoidektomija dovodi do značajnog povećanja koštane gustine lumbalne kičme i vrata femura, sa smanjenjem rizika od pojave frakturna.

Postoje i drugi razlozi za operativno lečenje čak i bolesnika sa blagom hiperkalcemijom. Hiperparatireoidno stanje ima negativan uticaj na kardiovaskularni sistem (3). Hiperkalcemija je povezana sa hipertenzijom, hipertrofijom leve komore i aritmijama, kao i sa kalcifikacijama miokarda, srčanih valvula i koronarnih arterija. PTH ima direktni pozitivan hronotropni i inotropni efekat na srce i povezan je sa razvojem hipertrofije leve komore. Kod bolesnika sa pHPT povećan je mortalitet od kardiovaskularnih oboljenja (3, 4, 5). Takođe, kod bolesnika sa hiperkalcemijom opisan je razvoj ARDS-a i akutne progresivne respiratorne insuficijencije. Kod ovih bolesnika pokazane su opsežne metastatske kalcifikacije unutar alveolarnih septa i dufuzno oštećenje alveola sa nastankom hijalinih membrana (6).

Zbog svega napred navedenog, konzervativni pristup lečenju pHPT ostaje za bolesnike odmaklog životnog doba sa kontraindikacijama za operaciju.

**TABELA 2. Indikacije za operativno lečenje pHPT (10)**

**TABELA 1. Simptomatsko lečenje hiperkalcemije (9)**

Tip	Mera/lek	Doza	Specifična indikacija	Mehanizam delovanja	Neželjeni efekti, komplikacije	
Diuretski	Pijenje tečnosti siromašnih Ca Intravenska infuzija 0.9% NaCl	2-3 l/d 4-6 (10) l/d	Uvek	Povećanje kalcirije (putem natriueze)	Nema	
Furosemid		20-40 (do500) mg/d 100 mg/d (24h)	Uvek u stanjima retencije tečnosti Isto	Povećanje diureze i kalcirije Direktna stimulacija kalcirije	Hipokalemija, hipomagnezijemija Isto	
Antiresorptivni	Bisfosfonati	Klodronat Pamidronat Ibandronat Zolendronična kiselina Kalcitonin Mitramicin, uglavnom zamjenjen bisfosfonatima	300 mg iv tokom 6-8h (2-6 dana) 400-3200 mg per os (dani, nedelje) 15-90 mg iv (4-6h) 2-6 mg iv (2h) 4 mg iv (15 min) 200-500 IU/d 25 µg/kg iv/d (3-4 dana)	Uvek (posebno u HHM) Isto Isto Isto Isto Uvek (dodatajni lek) Posebno u HHM i paratiroidinom karcinomu	Inhibicija osteolize Inhibicija osteolize Inhibicija osteolize Inhibicija osteolize Inhibicija osteolize Dijaliza Ca iz cirkulacije	Renalna insuficijencija (brza primena) Gastrointestinalni simptomi Isto, reakcija nalik na groznicu Nema Reakcija nalik na groznicu Mučnina, povraćanje, tanifilaks Trombocitopenija, leukopenija, oštećenje jetre i bubrega U vezi sa dijalizom
Ekstraktivni	Hemodializa	Dijalizat bez Ca	Hiperkalcemiska kriza i renalna insuficijencija	Redukcija unosa i apsorpcije Ca	Nema	
Antiapsorptivni (sporodelujući)	Dijeta bez Ca i vitamina D Prednizon	< 100 mg Ca/d 40-100 mg/d	Uvek Intoksikacija vitaminom D, sarkoidoza (retko HHM)	Smanjenje apsorpcije Ca, povećanje kalcirije	Jatrogeni Kuštingov sindrom	

## **Druge terapijske mogućnosti**

Kod bolesnika koji ne odreaguju na bisfosfonate, u terapiju se uvodi **kalcitonin**. Daje se u velikim dozama (do 400 IU) na 6 sati im. Ova terapija ima dosta neželjenih efekata (mučnina i flaševi).

Neki slučajevi rezistentne hiperkalcemije reaguju na primenu **glukokortikoida** u visokim dozama (prednizolon 40 mg/d). Glukokortikoidi imaju efekat smanjenja kalcijuma u krvi putem redukcije apsorpcije kalcijuma. Indikovani su samo u retkim stanjima hiperkalcemije uzrokovane intoksikacijom vitaminom D ili njegovim analozima, kao i u lečenju nekih hemoblastoza (mijelom) gde imaju "citostatski" efekat.

PTH-1 receptor posreduje patofiziološke efekte PTH u stanjima pHPT i PTH-related peptide (PTHRP) u humoralnoj hiperkalcemiji u malignitetu. Stoga bi **antagonista PTH-1 receptora** mogao imati terapijski značaj u ovim patološkim stanjima. N-terminalni kraj PTH i PTHRP je važan u prenosu signala na nivou PTH1 receptora. Stoga su antagonisti PTH1 receptora razvijani modifikacijom N-terminalnog kraja PTH i PTHRP. Međutim, tako dobijeni ligandi PTH1 receptora imaju *in vivo* parcijalno agonističko delovanje. Nedavno je identifikovan novi selektivni antagonista PTH1 receptora, tuberoinfundibularni peptid TIP (7-39). Ovaj sintetski molekul nastao je modifikacijom endogenog liganda PTH2 receptora, TIP39, inicijalno izolovanog iz hipotalamus. Delecija 6 aminokiselina iz N-terminalnog dela TIP39 smanjuje afinitet vezivanja za PTH2 receptor i povećava afinitet vezivanja za PTH1 receptor. TIP(7-39) se sa velikim afinitetom vezuje za PTH1 receptor, ali ne dovodi do stimulacije cAMP, niti do porasta koncentracije intracelularnog kalcijuma, te predstavlja kompetitivnog antagonistu delovanja PTH, bez agonističkog delovanja (7).

Alternativnu strategiju lečenja hiperkalcemije predstavlja neutralizacija faktora diferencijacije osteoklasta (osteoprotegerin ligand) **osteoprotegerinom**. Međutim, ovaj antiresorptivni pristup ne antagonizuje renalne efekte PTH1 receptora.

**Kalcimetici** su nedavno predloženi kao potencijalni terapijski pristup u lečenju HPT (8). To su mali organski molekuli koji deluju kao alosterični aktivatori-agonisti kalcijum-sensing receptora (CaSR). U paratireoidnoj ćeliji kalcimetici snižavaju prag aktivacije receptora putem ekstracelularnih jona kalcijuma (povećavaju senzitivnost CaSR na kalcijum) i smanjuju sekreciju PTH i koncentraciju kalcijuma u krvi. Stoga, kalcimetici predstavljaju nov medikamentni neoperativni pristup u kontroli hipersekrecije PTH, bilo primarno ili sekundarno usled hronične bubrežne insuficijencije. Ovi agensi takođe inhibiraju proliferaciju paratireoidnih ćelija i sprečavaju progresiju hiperplazije PT žlezdi u sekundarnom HPT. Kalcimetici R-568 i novije generacije AMG 073 ispitivani su u kliničkim studijama čiji rezultati pokazuju da se nivo PTH redukuje kod bolesnika sa HPT.

## **Zaključak**

Hiperkalcemija je stanje koje vitalno ugrožava bolesnika, zahteva specijalno brz pristup (poboljšanje unitar nekoliko sati) i lečenje u visoko specijalizovanim jedinicama. U sadašnje vreme se ređe javlja, uglavnom u slučajevima dekompenzacije pHPT.

Unutar 12 do 24 sata dva problema treba rešiti. S jedne strane, potrebno je sprovesti kratak i brz dijagnostički program u cilju isključenja neoplazije kao razloga za hiperkalcemiju. S druge strane, istovremeno se sprovodi terapija sa ciljem sniženja koncentracije kalcijuma u serumu.

Prvo pitanje na koje treba da se odgovori je: da li je diureza moguća i dovoljna? Ukoliko jeste, započinje se intravenska primena rastvora soli, forsiranje diureza furosemidom i primena potentnog bisfosfonata.

Ukoliko je diureza ograničena i ne obećava značajan terapijski efekat unutar nekoliko sati, hemodializa je lečenje izbora. Tečnost za dijalizu mora biti ili bez kalcijuma ili sa niskim sadržajem kalcijuma.

Lekovi koji su kontraindikovani u stanjima hiperkalcemije su digitalis i hidrochlortiazidi. Digitalis može da dovede do zastoja srca ukoliko se primeni tokom hiperkalcemije, dok tiazidi smanjuju kalciuriju i doprinose povećanju hiperkalcemije.

Intravenski bisfosfonati mogu da se daju kad se bolesnik rehidririra. Zolendronična kiselina je danas najpotentniji bisfosfonat koji snažno inhibira osteoklastnu resorpciju kostiju za veoma dug vremenski period. Zolendronična kiselina se pokazala kao veoma efikasan i dobro tolerisan lek u lečenju hiperkalcemije izazvane malignitetom i lečenju osteolitičkih i osteoblastnih metastaza kancera.

U stanjima pHPT nakon stabilizacije stanja bolesnika pristupa se eksploraciji vrata od strane iskusnog endokrinog hirurga.

U toku je razvoj novih molekula (antagonisti PTH1 receptora, osteoprotegerin i kalcimimetici) sa potencijalnim medikamentnim neoperativnim pristupom lečenju hiperkalcemije.

## **Literatura**

1. Gorbuz AT, Peetz ME: Giant mediastinal parathyroid cyst: an unusual cause of hypercalcemic crisis-case report and review of the literature. *Surgery*. 120; 795-800, 1996.
2. Toft AD. Surgery for primary hyperparathyroidism-sooner rather than later. *The Lancet*, 355: 1478-1479, 2000.
3. Silverberg SH: Editorial: Cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85; 3513-3514, 2000.
4. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B: Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 82; 106-112, 1997.

5. Garcia De La Torre N, Wass JA, Turner HE: Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocr Relat Cancer* 10; 309-322, 2003.
6. Wymenga An., van der Werf TS, van der Graaf WT, Tulleken JE, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ: Lessons form an unusual case: malignancy associated hypercalcemia, pancreatitis and respiratory failure due to ARDS. *Neth J Med* 54; 27-30, 1999.
7. Hoare SRJ and Usdin TB: Tuberoinfundibular peptide (7-39) (TIP(7-39)), a novel, selective, high-affinity antagonist for the parathyroid hormone-1 receptor with no detectable agonist activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 295; 761-770, 2000.
8. Cohen A and Silverberg SJ: Calcimimetics: therapeutic potential in hyperparathyroidism. *Curr Opin Pharmacol.* 2; 734-739, 2002.
9. Ziegler R: Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 12; S3-9, 2001.
10. Selby P: Hypercalcemia. *Clinical Medicine*. 3; 19-22, 2003.