

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

الجمهورية العربية السورية

ادارة الخدمات الطبية

مشفى تشرين العسكري

تاريخ الإصدار :كانون الثاني ٢٠٠٧

يعاد تقييمه في :كانون الأول ٢٠٠٩

المرشد العلاجي حول استخدام

السينالكالسيت (cinacalcet) لمعالجة:

فرط نشاط جارات الدرق الثانوي

في مرضى الداء الكلوي الانتهائي

و المعالجين بالتحال .

المصدر : NICE

ترجمة :الدكتور أسامة الياسين

إشراف :الدكتور علي شاهين

أعد كمشروع تخرج لنيل شهادة اختصاص في

الداخلية العامة. ٢٠٠٧/٨/٣٠ م

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

المحتويات:

- ١- التعليمات الناظمة
- ٢- المتطلبات والممارسة السريرية
- ٣- التقنية
- ٤- الدليل والتفسير

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

١- التعليمات الناظمة :

١.١- لا ينصح بالسينالكالسيت كمعالجة روتينية لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي الانتهائي والموضوعين على علاج صيانة بالتحال.

٢.١- ينصح بالسينالكالسيت لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي المعند على العلاج في مرضى القصور الكلوي الانتهائي (متضمنا هؤلأمع (calciphylaxis) فقط هؤلأء:

- الذين لديهم مستويات غير مسيطر عليها من هرمون جارات الدرق ، والذي (يعرف بأكثر من [800pg/ml] [85pmol/l]) هذه المستويات معندة على المعالجة التقليدية ، ومستويات كلس مصلي طبيعي أو مرتفع بعد التعديل نسبة لمستوى الألبومين.
- وفي المرضى الذين يكون لديهم استئصال جارات الدرق مضاد استطباب ، حيث خطر الجراحة يفوق الفوائد من استئصال جارات الدرق .

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

١.٣- يجب أن تراقب الاستجابة للعلاج بشكل منتظم ويجب أن تستمر
المعالجة فقط في حال انخفاض المستوى البلاسمي لهرمون جارات
الدرق ٣٠% أو أكثر خلال أربع أشهر من العلاج متضمنة رفع الجرعة
بشكل مناسب .

٢-المتطلبات و الممارسة السريرية:

٢.١- تنتج الغدد جارات الدرق الهرمون الدريقي (PTH) الذي ينظم
مستويات الكلس في الدم . الإنتاج الزائد لهذا الهرمون يدعى فرط نشاط
جارات الدرق . عندما يحدث هذا بسبب حالات أخرى ، فإنه يدعى فرط
نشاط جارات الدرق الثانوي .

فرط نشاط جارات الدرق الثانوي اختلاط شائع للقصور الكلوي . كل
المرضى تقريبا الذين لديهم داء كلوي بالمرحلة الانتهائية يكون
لديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي .

دراستين في المملكة المتحدة قدرتا معدل الحدوث السنوي للداء الكلوي
الانتهائي ب ١٣٢-١٤٨ بالمليون من عموم الناس .
نسبة عالية من المرضى مع داء كلوي انتهائي موضوعين على التحال .
بشكل تقريبي نسبة ١٠٠ شخص لكل مليون يبدؤون التحال سنويا .

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

٢. ٢- إن تطور فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في المرضى الذين لديهم قصور كلوي أمر معقد . يحدث كنتيجة قصور في الوظيفة الإفرازية للكلية (نقص إفراز الفوسفات وضعف عودة امتصاص الكلس) وفشل في عمل الوظيفة الغذائية الصماوية للكلية (نقص في الهيدروكسلة للشكل غير الفعال للفيتامين د إلى الشكل الفعال ، [١-٢٥ دي هيدروكسي فيتامين د]) .

ينقص إفراز الفوسفات في المرحلة المبكرة من القصور الكلوي . و بشكل أولي لا يقود هذا إلى مستويات عالية من الفوسفات في الدم (فرط فوسفاتية) ، بسبب زيادة إفراز الـ PTH الذي يحرض الكلية على إفراز الفوسفات بشكل أكبر . و عندما يترقى القصور الكلوي إلى مرحلة معتدلة ، تقل قدرة الكلية على طرح كمية أكبر من الفوسفات استجابة لزيادة إفراز الـ PTH . عندئذ تبدأ مستويات الفوسفات بالارتفاع .

فرط فوسفات الدم يكبح عملية الهيدروكسلة الكلوية لـ (calcidiol) غير الفعال (٢٥ هيدروكسي فيتامين د) إلى (calcitriol) . تقود المستويات المنخفضة من (calcitriol) إلى نقص الامتصاص المعوي للكالسيوم مؤدية على التوالي إلى نقص كلس الدم .

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمراحل النهائية والموضوعين على التحال

نقص كلس الدم مع نقص مستويات (calcitriol) وفرط فوسفات
الدم . ينبهان تصنيع وإفراز الPTH بشكل مستقل . وبسبب هذا
التحريض المستمر تصبح الغدد جارات الدرق ضخمة و تبدأ العمل
بشكل ذاتي ، وتواصل إفراز هرمون ال-PTH حتى بعد تصحيح كلس
الدم. هذه الحالة يشار إليها كفرط نشاط جارات الدرق معند و أحيانا
تدعى فرط نشاط جارات درق الثالثي . تصبح مستويات الPTH
مرتفعة بشدة وهذه تسبب تحرر الكالسيوم و الفوسفات من العظام .
وتفاقم فرط الفوسفات و ممكن أن يحدث فرط كلس الدم .
٣.٢- يترافق فرط نشاط جارات الدرق الثانوي مع اختلالات سريرية.
متضمنة العظام والأنسجة الأخرى .

يوجد الداء العظمي (حثل العظم الكلوي) في ٧٠% من الناس الذين
بدؤوا بالتحال . إنه داء عديد العوامل ولكن فرط نشاط جارات الدرق
الثانوي هو المساهم الأهم لتطوره . يتجلى الحثل العظمي الكلوي بألم
عظمي وتشوه عظمي وكسور مرضية . ويكون السبب الرئيسي للعجز
في الناس الذين لديهم داء كلوي انتهائي.

الدراسة المجراة في U.S.A. المتضمنة ٤٠,٥٣٨ من المرضى
الموضوعين على التحال ، وجدت أن تركيز الفوسفور المصلي كان

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

متعلقا بشكل إحصائي بمعدل الاستشفاء بسبب الكسور . زمن التحال
كان أيضا مترافق بشكل قوي مع الاستشفاء من أجل الكسور .

٢. ٤- لدى مرضى الداء الكلوي خطر أعلى للداء القلبي الوعائي مع
زيادة بمعدل الوفيات بالمقارنة مع السكان العاديين . وهذا نتيجة عدة
عوامل . ولكن الاضطراب في استتباب الكلس والفوسفات يبدو أنه
يساهم بذلك .

فرط فوسفات الدم وارتفاع الجداء الكلسي الفوسفاتي (P*Ca)
؛جداء المستويات المصلية للكلس والفوسفور (تترافق مع تكلسات
قلبية وعائية تصيب الأبهر والسباتي والشرايين الإكليلية والدسامات
القلبية والعضلة القلبية .

٢. ٥- يمكن أن تحدث التكلسات أيضا في الأنسجة الرخوة متضمنة
الرئتين والملتحمة والأنسجة حول المفصالية و الثديين .

الاعتلال الوعائي اليوريميائي التكلسي (calciophylaxis) . يكون نادر
ولكنه الاختلاط الخطير الممكن أن يحدث لدى الناس مع داء كلوي
انتهائي . يبدو كعقيدات جلدية حمراء إلى أرجوانية مؤلمة (وحيدة أو
متعددة) ، وغالبا ما تترقى بسرعة كبيرة إلى تقرح وتنخر وخبج في
الجلد والأنسجة الرخوة تحت الجلد .

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

في الخزعة نشاهد تكلسات شريانية في النسيج الشحمي تحت الجلد والأدمة . نسبة الوفيات عالية بين ٤٥% إلى ٦٥% سجلت في الناس مع هذه الاختلاطات .

٦.٢- هدف المعالجة في فرط نشاط جارات الدرق الثانوي هو تنظيم مستويات الفوسفات و ال (PTH) و الكالسيوم تتضمن المعالجة التقليدية تعديل الحمية لإنقاص المدخول من الفوسفات ، واستخدام خالبات الفوسفات و ستيرولات الفيتامين د الجاهزة (calcitriol ، alfacalcidol) أو مشابه الفيتامين د التركيبي (paricalcitol) وتعديل نظام التحال .

في فرط نشاط جارات الدرق الشديد ، يمكن أن نحتاج للاستئصال الجراحي التام أو تحت التام لجارات الدرق .

٧.٢- إنقاص مستويات الفوسفات في الغذاء مع المحافظة على مدخول غذائي كافي يكون صعب ، لأن العديد من مصادر البروتين غنية بالفوسفات أيضا . خالبات الفوسفات ممكن أن تؤخذ مع الوجبات لإنقاص امتصاص الفوسفات من الأنبوب الهضمي . في الماضي كان هيدروكسيد الألمنيوم شائع الاستخدام كخالب للفوسفات ، ولكن القلق

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمراحل
النهائية والموضوعين على التحال

حول سمية الألمنيوم في الناس الموضوعين على التحال يعني ألا
يستخدم بشكل واسع من أجل هذا الهدف .

أسيئات الكالسيوم و كربونات الكالسيوم أشيع استخداما كخالبات
للفوسفور ولكن أملاح الكالسيوم مضاد استتباب في فرط كلس الدم .
السيفيلامير عامل خالب للفوسفات غير حاوي على الكلس .

٨.٢- استعملت مركبات الفيتامين د - و التي لا تحتاج إلى الهدركسلة
الكلوية لتفعيلها - في علاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في
مرضى الداء الكلوي الانتهائي . على أية حال الجرعة القادرة على كبح
افراز ال-PTH ممكن أن تقود إلى فرط كلس الدم وتناقص تدريجي في
عمل الكلية . مركبات الفيتامين د مضاد استتباب في فرط كلس الدم .
وإن خطر التكلس الوعائي يزداد بزيادة الامتصاص المعوي للكالسيوم
والفوسفات .

٩.٢- يمكن أن تتحسن تصفية الفوسفات بتكثيف نظام التحال . وصفة
التحال الأكثر شيوعا هي ٤ ساعات ثلاث مرات بالأسبوع . التحال
البطيء المطول (أكثر من ٨ ساعات أو حتى طول الليل) أو زيادة عدد
مرات التحال (يوميا) تزيد من سحب الفوسفات . إن هذا الخيار قد

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

يكون مناسب فقط لبعض المرضى الموضوعين على التحال المنزلي
وذلك بسبب محدودية توفر تسهيلات التحال .

٢.١٠ - استئصال جارات الدرق الجراحي ممكن أن يكون تام أو تحت تام
أو تام مع إعادة غرس بعض الأنسجة من جارات الدرق في مكان ما
كالذراع . المخاطر حول العمل الجراحي أكبر في المرضى مع داء كلوي
منها في الناس مع وظيفة كلوية طبيعية و هناك خطر إضافي هو أن
بقايا النسيج جار الدرق سوف يصيبه فرط تنسج ويتطلب إعادة
الجراحة .

٣-التقنيّة :

٣.١ - السيناكالسيت (mimpara:amgen ltd) هو عامل محاكي
كلسي الذي يزيد حساسية المستقبلات الحساسة للكلس لمستويات
الكلس المشرد خارج الخلوي . وبذلك يثبط تحرير ال- PTH . وهو
مرخص لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى القصور
الكلوي الانتهائي الموضوعين على معالجة صيانة بالتحال . ويمكن أن
يستعمل كجزء من نظام المعالجة المشتمل على خالبات الفوسفات و /أو
(sterols) ستيرولات الفيتامين د ، كما هو مناسب .

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

يبدأ باستخدامه بجرعة ٣٠ ملغ يوميا ، و تعدل الجرعة كل ٢ إلى ٤
أسابيع حتى نصل لجرعة أعظمية ١٨٠ ملغ يوميا حتى نحقق المستوى
الهدفى من ال- PTH بين :

١٥،٩ إلى ٣١،٨ Pmol/l (١٥٠-٣٠٠ Pg/ml) .

٢.٣- لأن السينالكالسيت يخفض الكلس ، فإنه مضاد استطباب عندما
يكون مستوى الكلس المصلي أقل من الحدود الدنيا للطبيعي .
أشيع التأثيرات غير المرغوبه المسجلة في التجارب السريرية كانت
الغثيان و الإقياء . كانت خفيفة إلى معتدلة في الحالات الطبيعية ،
وعابرة في معظم الحالات .

٣.٣- تتراوح تكلفة المعالجة بالسينالكالسيت بين (١٦٤٦) إلى
(٩١١٠) جنيه استرليني في السنة الواحدة معتمدة على الجرعة
الموصوفة (المصدر BNF طبعة ٥١) .

الدليل والتفسير:

هيئة التقييم تأخذ الدليل من عدد من المصادر .

١.٤- الفعالية السريرية

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمراحل النهائية والموضوعين على التحال

٤.١.١- بالمراجعة المنهجية التي أجريت من قبل مجموعة التقييم تم
تحديد سبعة تقارير مطبوعة عن دراسات مضبوطة و معشة
(للسيناكالسيت) مقابل الدواء الغفل عند المرضى الذين لديهم فرط
نشاط جارات درق ثانوي في بمراحله النهائية و الموضوعين على
التحال . معظم هذه المطبوعات ذكرت واحدة أو أكثر من هذه الدراسات
المضبوطة المعشة الأربعة والممولة من قبل مصنعي السينالكالسيت.؟؟؟
بالرغم من أنه تم تحديد أيضا ثلاث دراسات مضبوطة معشة ولكن
بحجم أصغر. بالإضافة لذلك تقدم المصنعون بمعلومات عن دراسة غير
منشورة متعلقة بتجارب محكمة معشة مصممة لتقييم المستوى الأفضل
للفيتامين د المرافق و خالبات الفوسفات في المرضى المتلقين للرعاية
النموذجية مع أو بدون السينالكالسيت .

كل الدراسات كانت مصممة لتقييم النتائج المخبرية النهائية بشكل
رئيسي (أعني التبدلات في PTH البلاسمي و مستوى الكلس المصلي
ومستوى الفوسفور المصلي و Ca^*P) . دراسة صغيرة (N=14)
أيضا ذكرت على الكثافة العظمية .

سبع دراسات محكمة معشة أخذت فترة ٢٦ أسبوع أو أقل ، مع طور
تعديل الجرعة بين ١٢-١٦ أسبوع وتقييم طور الفعالية بين ٦-١٤

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

أسبوع . الدراسة المتبقية كانت ٥٢ أسبوع ، مع ٢٤ أسبوع فترة تعديل
الجرعة تتبع ب٢٨ أسبوع لتقييم الفعالية .

٢.١.٤- لقد لوحظ التحسن في المستويات الوسطية للPTH و
الكالسيوم والفوسفور و الجداء الكلسي الفوسفوري Ca*P بشكل مهم
احصائيا أكبر في مجموعة السيناكالسيت في معظم هذه الدراسات التي
اعتمدت هذه النتائج النهائية . بشكل عام المرضى الموضوعين على
السيناكالسيت كان عندهم نقص في القيم القاعدية لكل هذه المستويات
الأربعة ، وفي مجموعة المرضى المعالجين بالدواء الغفل لوحظ تزايد في
المشعرات الأربعة أو في بعض الحالات نقصا ولكن بمقدار أقل. على أية
حال في الدراستين التين سجلنا التبدلات في مستويات الفوسفور
المصلية (ن=٧١، ن=٤٨) الاختلافات في التبدلات بين المجموعات لم
تكن هامة احصائيا ، والأصغر من هاتين الدراستين فيها المرضى
المتلقين للدواء الغفل لديهم نقص أكبر في الفوسفور مقارنة مع
المتلقين للسيناكالسيت. على أية حال ، هاتين الدراستين لم تكونا
مصممتين أو بالقوة الكافية لتكشف الاختلاف المهم سريريا في مستوى
الفوسفور المصلي .

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمراحل النهائية والموضوعين على التحال

٤.١.٣- التحليل المشترك لأكثر ثلاث دراسات عشوائية (ن=١١٣٦)
أبدت أن المستوى الهدي لجزيء ال PTH الكاملة كانت تم الوصول
إليها في ٤٠% من المرضى الذين تناولوا السينالكالسيت بالمقارنة مع
٥% من المرضى الذين تناولوا الدواء الغفل ($P < 0,001$). في هذه
الدراسات مستوى جزيء ال PTH الكامل الهدي كان قد عرف بأنه أقل
من (٢٦ Pmol/l) أو أقل من (٢٥٠ Pg/ml) . شوهدت نتائج مشابهة
في دراستين أخريين ، عايرت هذه النقطة النهائية، وفي هاتين الدراستين
فإن نسبة المرضى بمستويات جزيء PTH كامل هدي تم الوصول إليه
في ٥٣% مقابل ٦% من مجموعة الغفل (ن=٤٨، الأهمية إحصائية لم
تذكر) و ٤٤% مقابل ٢٠% (ن=٧١ ، $P=0,029$) في المرضى
المتلقين للسينالكالسيت بالمقارنة مع الدواء الغفل على التوالي .

٤.١.٤- لقد لوحظ عند المرضى المعالجين بالسينالكالسيت نقص على
الأقل ٣٠% في مستويات ال PTH الكامل الوسطية مقارنة مع أولئك
المرضى المعالجين بالمعالجة التقليدية وحدها في كل الدراسات
المضبوطة المعشاة التي درست هذه النتيجة و هذه النتائج كانت مهمة
إحصائيا بشكل ملحوظ . في التحليل المشترك لهذه الدراسات الثلاث
الأكثر ٦٢% من المرضى الذين عولجوا بالسينالكالسيت أبدوا نقصا

التعليمات الناظمة لاستخدام السيالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

٣٠% مقابل ١١% من مجموعة الدواء الغفل ($P=0,029$) هذه النقطة
النهائية كانت سجلت في دراستين أخريين ، اللتين أيضا فضلنا
السيالكالسيت على الرعاية التقليدية ، في هذه الدراسات نسبة المرضى
مع نقص على الأقل ٣٠% في مستويات PTH الكامل الوسطي كانت
٣٨% مقابل ٨% ($P=0,001, ٧٨=ن$) و ٥٣% مقابل ٢٣%
($P=0,009, ٧١=ن$) من أجل المرضى المتلقين للسيالكالسيت مع
الدواء الغفل على التوالي .

٥.١.٤- التحليل المتعلق البعدي للبيانات المشتركة للدراسات
الأربعة المضبوطة المعشاة التي صممت لبحث التبدلات في
الواسمات الكيماوية . ($ن=١١٨٤$) قيمت تأثيرات السيالكالسيت
بالمقارنة مع الدواء الغفل على النتائج السريرية (الكسور)
للاستشفاء من أجل الأمراض القلبية الوعائية و كل أسباب
الاستشفاء و استئصال جارات الدرق والوفيات . لا اختلافات
إحصائية هامة مشاهدة بشكل عام في الوفيات أو كل أسباب
الاستشفاء .

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

على أية حال لوحظ الاختلاف الهام إحصائيا في الكسور
(الخطر النسبي [RR] ٠,٤٦، ٩٥% مجال الثقة [CL ٩٥%]
(٠,٢٢-٠,٩٥)

الاستشفاء من أجل الأمراض القلبية الوعائية (RR ٠,٦١، ٩٥%
٠,٤٣-٠,٨٦ CL) استئصال جارات الدرق (RR ٠,٠٧، ٩٥%
CL ٠,٠١-٠,٠٥٥) معتمدة للمتابعة من ٦ إلى ١٢ شهر .

٤.١.٦- التحليل نفسه سجل البيانات الموحدة لنوعية الحياة المتعلقة
بالصحة المعتمدة على المسح الصحي sf-36 . سمعت لجنة الدراسة من
المرضى الخبراء أن الألم العظمي قد يتسبب في درجة مهمة من العجز
وبالتالي فإن إنقاص الألم العظمي كان نتيجة مهمة للمعالجة.

٤.١.٧- أجرت مجموعة الدراسة تحليلا فرعيا لمستويات جزيئة PTH
الكامل القاعدي و Ca*P المصل وكلس المصل القاعدية وفو سفور
المصل القاعدي ومدة التحال لتتبع نقاط الدراسة الانتهاية الكيماوية
ومع ذلك لم تشير معظم هذه التحاليل إلى أي فرق مهم بين الزمر
الفرعية .

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

لاحظت مجموعة التقييم أن بعض النتائج أوحى أن السينالكالسيت ممكن أن يكون أكثر فعالية في المرض الأقل ترقيا . ولكنهم كانوا حذرين حول تفسير هذه الموجودات

٤.١.٨- ذكرت الهيئة المصنعة نتائج دراسة على الدواء بعد التسويق غير مطبوعة (ن = ٥٥٢) والتي شملت مشاركين تم وضعهم بشكل عشوائي لتناول المعالجة التقليدية مع أو بدون السينالكالسيت . لقد كانت النتيجة النهائية الرئيسية للمعالجة هو نسبة المرضى لمستوى جزيئ PTH ($31,8\text{pmo}\backslash\text{L}$) ($300\text{pg}\backslash\text{mL}$) أو أقل . خلال سبع أسابيع من طور الفاعلية متبوعة بطور ستة عشر أسبوعا معايرة تدريجية لجرعة الدواء. بشكل مخالف للدراسات السابقة ، بإجراء تعديلات لجرعات من ستيرولات الفيتامين D وخالبات الفوسفات بشكل منسجم مع مخطط المعالجة (في دراسات أخرى معشاة لقد تم وضع هذه الجرعات بشكل ثابت لإنقاص احتمال تأثيرها على نتائج المعالجة) .

لقد تم الوصول إلى النتيجة النهائية الرئيسية عند ٧١% من المرضى في مجموعة السينالكالسيت بالمقارنة مع ٢٢% من المرضى المتلقين

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

للمعالجة التقليدية لوحدها ($p < 0,001$) على الرغم من أن نسبة
المرضى الآخذين لاستيرولات الفيتامين D ازدادت في كلا المجموعتين
(٦٦% الى ٨١% في مجموعة المعالجة التقليدية؛ ٦٨% الى ٧٣%
في مجموعة السيناكالسيت).

الجرعة النسبية الوسطية لستيرولات الفيتامين D أنقصت ٢٢% في
مجموعة السيناكالسيت ، حيث أن ٣% زيادة حدثت في مجموعة
الرعاية التقليدية . نسبة المرضى الآخذين لخالبات الفوسفات الحاوية
على الكالسيوم أو تعويض الكالسيوم بقيت ثابتة طيلة فترة الدراسة في
مجموعة الرعاية التقليدية وازدادت هذه النسبة في مجموعة المرضى
الآخذين للسيناكالسيت .

٢.٤ - موازنة التكلفة مع الفائدة

(cost- effectiveness) .

١.٢.٤ - في المراجعة المنهجية من قبل مجموعة التي لم يتم
تحديد أي دراسات مطبوعة هامة حول الفعالية والتكلفة .
الفعالية الاقتصادية وتحليل منفصل للفعالية والتكلفة تم تقديمها
من قبل الشركة المصنعة للسيناكالسيت ، ومجموعة التقييم لهذا

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

البروتوكول طورت نموذجها الخاص حول الفعالية الاقتصادية .
في كلا النموذجين كان هناك تحليل للتكلفة والاستخدام مقارنة
فيها السينالكالسيت اضافة للمعالجة التقليدية (استخدام فيتامين
د مع خالبات الفوسفور مع المعالجة التقليدية) فقط عند
المرضى مع فرط نشاط جارات الدرق الثانوي (PTH
731.6pmo\L) الخاضعين للتحال . لقد تبني كلا التحليلين
وجهة نظر NHS ، و بشكل عام استعملت أنماط تكلفه مشابهة
واستخدمت ميزانيات مماثلة ومع ذلك لقد كان هناك تباينات بين
النموذجين حول الفعالية المفترضة

٣.٤ - اعتبارات الدليل:

١.٣.٤- راجعت الهيئة البيانات المتاحة حول الفعالية السريرية و
التكلفة للسينالكالسيت، آخذة بعين الاعتبار الدليل حول الأهمية المعمولة
على فائدة السينالكالسيت عند المرضى مع فرط نشاط جارات درق
ثانوي في القصور الكلوي .

٢.٣.٤- لاحظت الهيئة أن التجارب السريرية للسينالكالسيت أبدت فعالية
في انقاص مستويات الـ PTH والواسمات الكيميائية الأخرى ، مشتملة
على مستوى الكلس و الفوسفور . مع الاعتراف بأنه قد تم ملاحظة

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمراحل النهائية والموضوعين على التحال

تراجع في التأثيرات السريرية المؤذية المترافقة مع ارتفاع مستويات الـ PTH ، مثل الكسور العظمية والاستشفاء القلبي الوعائي، وذلك في التحليل البعدي حول السلامة والملاحظ في عدة تجارب سريرية ومع ذلك لقد لوحظ أن هذه الدراسات السريرية لم تصمم لإظهار الفوائد السريرية للمعالجة من ناحية انقاص التأثيرات الجانبية ، وكذلك لاحظت بأن هناك فقدان في المعلومات المتوفرة حول الفائدة البعيدة المدى للسيناكالسيت . كانت الهيئة مدركة بأن هناك دليل من دراسات المراقبة يوصي بأن هناك ترافق بين مستويات الـ PTH و الكلس والفوسفور والنتائج السريرية المؤذية . وكذلك لاحظت بأن هناك حالة من عدم اليقين حول مدى فعالية إنقاص خطر النتائج السريرية المؤذية السابقة وذلك بإصلاح مستويات الـ PTH والكالسيوم و الفوسفور (بشكل خاص إنقاص مستويات الـ PTH) . وكذلك لاحظت الهيئة أيضا أن هناك عوامل عديدة أخرى تخص مرضى لقصور الكلوي الانتهائي والأسباب المستبطنة له التي تساهم في زيادة مستوى الحوادث المؤذية الخطيرة للمرضى الموضوعين على التحال ويضاف هذا إلى عدم الثقة بتنبؤ الفوائد السريرية المتوقعة من تغير مستوى هذه الواسمات المخبرية .

٤.٣.٣- بالإضافة إلى الخطر الممكن للحوادث المؤذية الرئيسية التي تترافق مع ارتفاع مستويات الـ PTH ، لاحظت الهيئة من رأي

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

الاختصاصيين السريريين وخبرة المرضى أن الاضطرابات الكيميائية
الحيوية المرافقة مع فرط نشاط جارات الدرق الثانوي

تسبب الأعراض مثل الحكة والألم والضعف العضلي والتي تسيء إلى
نوعية الحياة وتؤدي إلى اضطراب النوم والنشاطات اليومية. على أية
حال أصغى الهيئة إلى أنه بالرغم من أن السينالكالسيت استطاع أن
يساعد في انقاص شدة هذه الأعراض إلا أنه لم يعوض عن الحاجة
لتحديد الحمية واستعمال الأدوية الأخرى مثل خالبات الفوسفات و
ستيرولات الفيتامين د .

٤.٣.٤- مع ذلك الاعتراف يوجد غموض حول استعمال الواسمات
البديلة، قبلت الهيئة المقاربة المأخوذة من مجموعة التقييم مستعملة
مستويات الـ PTH كمؤشر لخطر التأثيرات المؤذية في تحليلها
المتوازن للفعالية والتكلفة . و استنادا إلى التحليل المتوازن للفعالية
والتكلفة المقدمة ، استنتجت الهيئة بأنه من غير المحتمل أن يكون
السينالكالسيت يمكن استخدامه بشكل فعال وفقا لميزانية الـ NHS وذلك
في معالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور
الكلوي الانتهائي .

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

٤.٣.٥- ناقشت الهيئة فيما إذا كان السيناكالسيت من الممكن أن يستعمل بشكل أكثر فعالية بتطبيق قانون الإيقاف (stopping rules) إذا كانت الاستجابة للمعالجة غير كافية . بشكل خاص لقد أخذت الهيئة بعين الاعتبار وبشكل حذر الاستخدام الأفضل للفعال للسيناكالسيت .

لقد لاحظت الهيئة بأن هذه الاستراتيجيات للمعالجة المقترحة استندت على مجالات واسعة لمستويات ال- PTH . وبذلك فإن الهيئة لم تكن مقتنعة بأن هذه الاستراتيجيات العلاجية عملية بشكل سريري ولم تعتبرها كنظام مقبول لزيادة الفعالية السريرية والفائدة من السيناكالسيت .

٤.٣.٦- علمت الهيئة من الاختصاصيين السريريين أن هناك مجموعة فرعية من الناس لديهم فرط نشاط جارات الدرق معند ، لأجلهم يكون السيناكالسيت بديل عن استئصال جارات الدرق الجراحي . لاحظت الهيئة أنه لا يوجد دليل في دراسات معشاة على فعالية السيناكالسيت في المرضى مع فرط نشاط جارات درق معند ، ولكنها أخذت بعين الاعتبار الخبرة السريرية موجودة لهذه المجموعة الفرعية من المرضى . لاحظت الهيئة أن استئصال جارات الدرق الجراحي كان خيار علاجي

التعليمات الناظمة لاستخدام السينالكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

لبعض المرضى مع داء معند ، ولكن لا يوجد دليل حول الفائدة السريرية
للسينالكالسيت بالمقارنة مع استئصال جارات الدرق الجراحي .

استنتجت الهيئة أن السينالكالسيت لا يوصى به كعلاج بديل لاستئصال
جارات الدرق.

٧.٣.٤- تم حث الهيئة من قبل خبراء المرضى و الاختصاصيين
السريريين بأن المرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات الدرق معند مع
مستويات مرتفعة من الـ PTH من الممكن أن يعيشوا نوعية سيئة من
الحياة مقارنة مع هؤلاء ذوي الضبط الجيد لمستويات

الـ PTH . بالإضافة لذلك لقد فهموا بأن معدل الوفيات والإنذار النهائي
في مجموعة المرضى هذه أسوأ بشكل هام ، وخاصة في المرضى مع
(calciphylaxis) . علاوة على ذلك سمعت الهيئة اختصاصي الرعاية
الصحية والمرضى أن هناك بعض الناس الذين لديهم فرط نشاط جارات
درق معند والذين تكون لديهم مخاطر استئصال جارات الدرق الجراحي
عالية جداً، لدرجة أنه يستبعد كخيار علاجي لديهم . الأخصائيين
السريريين دونوا بعض النجاح مع السينالكالسيت في هذه المجموعة
الفرعية من المرضى .

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية والموضوعين على التحال

٤.٣.٨- في هذه المجموعة الفرعية من المرضى المذكورة في الفقرة السابقة يمكن أن يكون السيناكالسيت مفيدا سريريا من ناحية التكلفة وفق ميزانية ال NHS . على أية حال اعتبر الهيئة أنه اذا لم يكن السيناكالسيت يؤدي إلى استجابة كافية في هذه الحالات فإن المعالجة يجب أن توقف. لهذه الأهداف ، اقترح الهيئة أن الاستجابة الكافية للمعالجة بالسيناكالسيت ينبغي أن تحدد ب ٣٠ % أو أكثر نقص في التركيز البلازمي ال PTH بعد ٤ أشهر من المعالجة متضمنا التدرج بالجرعات بشكل مناسب . هذا التعريف للاستجابة الكافية يعتمد على التقارير السريرية في الدراسات المعشاة للسيناكالسيت .

التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال

ترجمة

الدكتور أسامة الياسين

إشرافه

الدكتور علي شاهين.

انتهى

**التعليمات الناظمة لاستخدام السيناكالسيت لمعالجة
فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي بالمرحلة
النهائية والموضوعين على التحال**