

Kalcimimetika – perspektivní přípravky pro léčbu hyperparatyreózy

Š. KUTÍLEK, M. BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Kutílek Š., Bayer M.: **Kalcimimetika – perspektivní přípravky pro léčbu hyperparatyreózy.**

Sekrece parathormonu (PTH) je závislá na extracelulární koncentraci kalciových iontů prostřednictvím receptoru pro kalcium (calcium sensing receptor – CaSR). U hyperparatyreózy (HPT) dochází k nadměrné sekreci PTH a k poklesu exprese CaSR, což vede ke snížení počtu CaSR na povrchu buněk. Důsledkem je pokles citlivosti cílových orgánů vůči Ca^{2+} . Kalcimimetika jsou nově vyvinuté přípravky, které umožňují modulovat citlivost buněk příštinných tělísek. Jedná se o malé molekuly, které aktivují CaSR a tím inhibují sekreci PTH. Existují 2 třídy kalcimimetik: typ I – agonisté CaSR, zahrnující polyvalentní kationty, a typ II – alosterické aktivátory. Kalcimimetika snižují sekreci PTH u primární i sekundární HPT a byly již úspěšně použity v klinických studiích.

Klíčová slova: parathormon – hyperparatyreóza – kalcimimetika

SUMMARY

Kutílek Š., Bayer M.: **Calcimimetics – perspective agents in the treatment of hyperparathyroidism.**

Extracellular calcium ion concentration is the major determinant of parathyroid hormone (PTH) secretion from parathyroid cells. This mechanism is regulated through a 120 kDa calcium sensing receptor (CaSR). In hyperparathyroidism (HPT), excessive PTH is secreted and calcium sensitivity of the cells is reduced due to decreased expression of CaSR. Modulation of the sensitivity of parathyroid cells to calcium is possible through the use of calcimimetics. Calcimimetics are small organic molecules that activate CaSR and thus inhibit PTH secretion. Two mechanistically distinct classes of calcimimetics have been identified: type I which are full agonists of the CaSR and include polyvalent cations, and type II which are positive allosteric activators. Calcimimetics are capable of decreasing PTH secretion in primary and secondary HPT. Clinical trials with calcimimetics have been already successfully performed.

Keywords: parathyroid hormone – hyperparathyroidism – calcimimetics

Osteologický bulletin 2003;8(1):14–17

Adresa: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha, Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2

Došlo do redakce: 18. 2. 2003

Úvod

Kostní metabolismus je regulován endokrinně, autokrinně a parakrinně. Na endokrinní regulaci se podílejí zejména parathormon, kalcitonin, vitamin D, hormony štítné žlázy a sexageny. Za autokrinní a parakrinní regulaci jsou zodpovědné růstové faktory. Parathormon (PTH) je produkován v buňkách příštinných tělísek. Hlavními cílovými orgány PTH jsou kost a ledvina. Mezi základní účinky PTH patří rychlá mobilizace vápníku a fosfátu z kostí a dlouhodobá akcelerace kostní resorpce, zvýšení renální tubulární reabsorpce vápníku, snížení renální tubulární reabsorpce fosfátu a stimulace renální syntézy kalcitriolu. Sekrece PTH je závislá na extracelulární koncentraci kalciových iontů a je zprostředkována receptorem pro kalcium (calcium sensing receptor – CaR, CaSR), který byl objeven v roce 1993 [1–3]. CaSR je protein o 120 kDa, který se nachází na povrchu buněk řady orgánů (příštinná tělíska, štítná žláza, ledvinné tubuly, oční čočka, kost, pankreas, keratinocyty, sliznice zažívacího traktu, slinné žlázy, placenta) [2,3]. CaSR patří mezi receptory spřažené s G-proteiny [2–5]. Gen pro CaSR byl lokalizován na dlouhém raménku 3. chromozómu – 3q13.3–q21 [6]. Při vzestupu extracelulární koncentrace Ca^{2+} dochází prostřednictvím CaSR k poklesu sekrece PTH a naopak při poklesu Ca^{2+} stoupá sekrece PTH a zvyšuje se proliferace buněk příštinných tělísek [1]. CaSR ovlivňuje rovněž

sekreci kalcitoninu, ale podstatně méně než sekreci PTH [5]. CaSR je schopen také reagovat na ionty hliníku, hořčíku či gadolinia, na L-aminokyseliny a na aminoglykosidová antibiotika neomycin a gentamycin [3–5].

Objev CaSR a jeho mutací přispěl k pochopení etiopatogeneze několika vzácných chorobných stavů [6]. Při inaktivačních mutacích CaSR nereaguje receptor na zvýšené koncentrace Ca^{2+} a sekrece PTH tudíž není inhibována. Inaktivační mutace CaSR vedou u heterozygotů k rozvoji familiární hypokalcemické hyperkalcémie (FHH) [1,6,7] a u homozygotů k těžké novorozenecké hyperparatyreóze (SNHPT) [1,6,8]. U aktivačních mutací CaSR naopak receptor reaguje na fyziologické koncentrace Ca^{2+} poklesem sekrece PTH. Jako klinické projevy aktivačních mutací CaSR byly popsány autozomálně dominantní hypokalcémie [7] a idiopatická hyperkalciurie s nefrolitiázou [9].

Při chorobných stavech s nadměrnou sekrecí PTH (primární či sekundární hyperparatyreóza) dochází k postupnému poklesu exprese CaSR, což vede ke snížení počtu CaSR na povrchu buněk [1,10–12]. Důsledkem je pokles citlivosti cílových orgánů vůči Ca^{2+} a s tím spojená nadměrná sekrece PTH a následná proliferace buněk příštinných tělísek při normálních či dokonce zvýšených extracelulárních koncentracích Ca^{2+} [1,10–13]. Pacientům s chronickou renální insuficiencí a sekundární hyperparatyreózou jsou

léčebně podávány vysoké dávky vitamínu D a kalcia, společně s vazací fosfátů. Nežádoucím účinkem této léčby bývá zvýšení kalcémie a součinu Ca x P se vznikem extraskelálních kalcifikací [12].

S objevem CaSR souvisí úspěšná snaha o vývoj přípravků, které by byly schopny ovlivnit CaSR a tím i sekreci PTH. Látky, které modulují činnost CaSR, se dělí na kalcimimetika a kalcilytika [12–16].

Kalcimimetika

Kalcimimetika jsou molekuly, které aktivují CaSR a tím inhibují sekreci PTH [12–14,16,17]. Existují 2 odlišné typy kalcimimetik: typ I – agonisté CaSR, zahrnující polyvalentní kationty kalcia, hořčíku, hliníku, gadolinia a aminoglykosidová antibiotika [3], a typ II – alosterické aktivátory. Kalcimimetika II. typu se dělí na kalcimimetika I. a II. generace. Kalcimimetika II. typu zvyšují citlivost CaSR k iontům vápníku a mohou inhibovat sekreci PTH pouze v přítomnosti Ca^{2+} . Slovy Schomiga a Ritze: „kalcimimetika podvádějí příštítná tělíska, tak že tato se chovají, jako by se nacházela v hyperkalcémickém prostředí“ („they cheat the parathyroid gland, so that the parathyroid acts as if it were in a hypercalcaemic environment“) [18].

Kalcimimetika II. typu a I. generace jsou reprezentována fenylalkylaminy NPS R-568 a NPS R-467 [12–19]. Největší zkušenosti jsou s NPS R-568. V preklinických studiích vedlo podání NPS R-568 krysám k snížené sekreci PTH, zvýšené sekreci kalcitoninu a k následné hypokalcémii [20]. Vliv NPS R-568 na útlum sekrece PTH je podstatně významnější (cca 40krát) než vliv tohoto přípravku na zvýšení sekrece kalcitoninu [20]. U krys se sekundární hyperparatyreózou dietního (strava s omezením kalcia) či renálního původu (chronická renální insuficience) došlo po podání NPS R-568 k poklesu sekrece PTH a nerozvinula se hyperplasie příštítných tělísek [21–24]. U krys s chronickou renální insuficíencí vedlo podávání NPS R-568 k nárůstu tloušťky kostních trámců a vzestupu denzity kostního minerálu [25] a u nefrektomovaných krys zastavila aplikace NPS R-568 progresi osteitis fibrosa [26]. U ovariectomovaných krys vedlo podávání NPS R-568 k poklesu kostní resorpce [27].

S kalcimimetikem NPS R-568 byly provedeny klinické studie I. a II. fáze [28–31].

Dvaceti postmenopauzálním ženám s mírnou primární hyperparatyreózou bylo jednorázově podáno placebo ($n = 10$) nebo NPS R-568 ($n = 10$) v několika vzestupných dávkách od 4 až po 160 mg. K poklesu sérové koncentrace PTH došlo v závislosti na podané dávce kalcimimetika, od dávek 20 mg a více. Pokles kalcémie byl pozorován pouze po podání dávky 160 mg [32].

U 18 zdravých postmenopauzálních žen vedlo podání NPS R-568 ($n = 9$) v několika vzestupných dávkách od 10 mg až po 400 mg k poklesu sérové koncentrace PTH, opět v závislosti na podané dávce kalcimimetika. Maximální efekt byl dosažen po dávkách v rozmezí 80–160 mg. Podání placebo ($n = 9$) nevedlo k obdobnému efektu [33].

Sedmi dospělým pacientům s chronickou renální insuficíencí a sekundární hyperparatyreózou byl NPS R-568 podáván perorálně, vždy před začátkem dialýzy a o 24 hodin později. Koncentrace PTH poklesla do 2 hodin od podání kalcimimetika. Po dávkách 40 a 80 mg se hladina PTH vrátila k výchozím hodnotám do 48 hodin, zatímco po dávkách 120 a 200 mg zůstávala i po 48 hodinách na 50 % výchozí hodnoty. Plazmatická koncentrace kalcitoninu stoupla po všech dávkách NPS R-568, maximální koncentrace dosáhla 4–6 hodin po podání a k výchozím hodnotám se vrátila do 48 hodin [34].

V další studii u 21 dospělých dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou bylo podáváno placebo ($n = 6$) nebo NPS R-568 v denní dávce 100 mg ($n = 15$) po dobu 15 dní. K signifi-

kantnímu poklesu koncentrace PTH došlo v rozmezí 1–4 hodin po prvním podání NPS R-568 a tyto hodnoty zůstaly snížené po celou dobu studie. Byl pozorován rovněž pokles kalcémie. Podávání placebo nevedlo k obdobnému efektu [35].

Existuje zajímavá kazuistika 78letého pacienta s paratyroidálním karcinomem a primární hyperparatyreózou, který byl úspěšně léčen po dobu 600 dnů kalcimimetikem NPS R-568 v denních dávkách 200–600 mg. U tohoto pacienta došlo k poklesu sérové koncentrace PTH a kalcémie na přijatelnou úroveň a nebyly nutné žádné další terapeutické intervence [36].

Kalcimimetika I. generace již nejsou dále vyvíjena a studována, neboť jako účinnější přípravky se jeví kalcimimetika II. generace [31,37]. Představitelem kalcimimetik II. typu a II. generace je AMG 073. Ve srovnání s NPS R-568 má AMG 073 lepší biologickou dostupnost [31].

Z výsledků dosavadních klinických hodnocení u pacientů s primární a sekundární hyperparatyreózou je patrný výrazný vliv AMG 073 na sekreci PTH [38–42] a snížení součinu Ca x P [41–42]. Výsledky dosavadních klinických studií s AMG 073 jsou sumarizovány v *tabulce 1*.

V placebem kontrolované studii u 22 dospělých pacientů s primární hyperparatyreózou (placebo, $n = 6$; AMG 073, $n = 16$) vedlo 15-denní podávání 30, 40 a 50 mg AMG 073 2krát denně k signifikantnímu poklesu sérové koncentrace PTH o 45 %. Pokles byl detekován již 2–4 hodiny po podání první dávky AMG 073 [38].

V další studii, u 10 dospělých pacientů s primární hyperparatyreózou, byl šesti subjektům podáván AMG 073 v dávce 2 x 65 mg denně po dobu 4 týdnů a 4 pacienti dostávali po stejné dlouhou dobu placebo. Podávání AMG 073 vedlo k setrvalému poklesu koncentrace PTH a k normalizaci kalcémie. Pokles hodnot PTH byl patrný 2–4 hodiny po prvním podání kalcimimetika. Podávání placebo nevedlo k obdobným efektům [39].

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 78 dospělých pacientů s primární hyperparatyreózou, dostávalo 39 subjektů AMG 073 v dávce 30 až 50 mg dvakrát denně a 39 pacientům bylo podáváno placebo. Úhrnná doba podávání byla 24 týdnů. Dávka AMG 073 byla titrována (na 40 mg 2krát denně) za účelem dosažení hodnot kalcémie $< 2,6$ mmol/l. U 88 % pacientů, kteří dostávali AMG 073, se podařilo v průběhu studie udržet hodnoty kalcémie pod 2,6 mmol/l. K poklesu koncentrace PTH na 50 % původní hodnoty došlo 2–4 hodiny po podání AMG 073 a ještě 12 hodin po podání byly hladiny PTH významně nižší ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo. V hodnotách kalcie se obě skupiny nelišily. AMG 073 byl v celém průběhu studie dobře snášen [40].

V placebem kontrolované, randomizované studii u 52 dospělých dialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficíencí a sekundární hyperparatyreózou byl AMG 073 podán v jedné denní dávce 5–100 mg. Významný pokles PTH byl zjištěn 2–4 hodiny po dávce 25 mg a více. Koncentrace PTH pod úrovní výchozích hodnot přetrvávaly u pacientů léčených 25, 50 a 100 mg AMG 073. Dávky 75 a 100 mg AMG 073 vedly k mírnému poklesu kalcémie (o 0,25 mmol/l), jejíž nejnižší hodnoty byly pozorovány 8–12 hodin po podání přípravku. Návrat k původním hodnotám kalcémie byl pozorován do 48 hodin po podání AMG 073 [41]. V druhé části studie byl pacientům podáván 1krát denně AMG 073 (v dávkách 10, 25, 50 mg), nebo placebo po dobu 8 dnů [41]. Nejvýznamnější pokles koncentrace PTH byl zaznamenán 2 hodiny po podání 25 a 50 mg AMG 073. Hodnoty PTH zůstávaly pod úrovní výchozích hodnot po dobu 24 hodin. K poklesu kalcémie došlo po podávání 25 a 50 mg AMG 073. Ve srovnání s placebem došlo po 8 dnech léčby AMG 073 k významnému poklesu hodnot fosfátémie a součinu Ca x P. AMG 073 byl dobře snášen, mezi nežádoucími příhodami se vyskytly nauzea, zvracení, bolesti hlavy. U žádného z pacientů se neobjevily klinické projevy hypokalcémie [41].

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii u 78 dospělých dialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí a sekundární hyperparatyreózou byl podáván AMG 073 ($n = 39$) nebo placebo ($n = 39$) po dobu 18ti týdnů [42]. Vlastní studie byla rozdělena do dvou etap: na první, tzv. titrační, trvající 12 týdnů, a druhou, udržovací, která trvala 6 týdnů. AMG 073 byl podáván v počáteční dávce 20 mg 1krát denně. Tato dávka byla každé 3 týdny zvyšována na 30, 40 nebo 50 mg 1krát denně nebo snížena o 10 mg, dokud nebylo dosaženo více než 30% poklesu hladiny PTH oproti výchozí hodnotě, při současných hodnotách kalcémie alespoň 2 mmol/l. V udržovací etapě studie dostávali pacienti již konstantní denní dávku AMG 073. Pacienti souběžně užívali vitamin D a vazače fosfátů. Sérové koncentrace PTH, vápníku, fosforu a součinu Ca x P byly vyšetřovány 1krát týdně, vždy před podáním přípravku. Studii předčasně ukončilo celkem 11 pacientů (šest užívajících AMG 073 a pět užívajících placebo). U pacientů užívajících AMG 073 došlo v udržovací etapě studie k významným poklesům koncentrace PTH ($p < 0,001$), kalcémie ($p < 0,001$), fosfatémie ($p < 0,003$) a součinu Ca x P ($p < 0,001$) [42]. AMG 073 byl dobře snášen, nežádoucí příhody zahrnovaly nauzeu (21 % u AMG 073 oproti 31 % u pla-

ceba) a dušnost (18 % u AMG oproti 13 % u placebo). U 3 pacientů léčených AMG se objevila tranzitorní, asymptomatická hypokalcémie (pod 1,8 mmol/l). Zásadním zjištěním je vedle poklesu hladin PTH zejména pokles součinu Ca x P, což výrazně snižuje riziko extraskelálních kalcifikací [42].

V literatuře byla též diskutována možnost použití kalcimimetik v léčbě primární hyperparatyreózy vyvolané adenomem či karcinomem [43,44]. Na základě minimálních zkušeností s takovýmto postupem však existují zatím oprávněné pochybnosti, zda je medikamentózní léčba v této indikaci schopna nahradit léčbu chirurgickou [43–45].

Kalcilytika

Kalcilytika jsou antagonisté CaSR, které inhibují CaSR a tím stimulují sekreci PTH. Jediným zástupcem kalcilytik je zatím NPS 2143 [15].

V experimentu na krysách bylo prokázáno, že NPS 2143 zvyšuje sérovou koncentraci PTH [15]. V současné době probíhá klinické hodnocení I. fáze [37]. Kalcilytika jsou považována za možnou budoucí alternativu v léčbě postmenopauzální osteoporózy, neboť

Tabulka 1
Klinické studie s AMG 073

Studie	Uspořádání studie	Počet subjektů/Dg	Dávkování	Délka podávání	Závěr	Publikace
Calcimimetic AMG 073 normalizes total serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism.	Placebem kontrolovaná	22 primární hyperparatyreóza	30mg ($n = 5$), 40mg ($n = 6$), 50mg ($n = 5$) mg; placebo ($n = 6$), 2x denně	15 dní	Pokles S-PTH o 45% 2–4 hodiny po podání AMG 073	Shoback et al. J Bone Miner Res 2000;15:Suppl 1:S210. (38)
An evaluation of the calcimimetic AMG 073 in patients with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism.	Prospektivní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	10 primární hyperparatyreóza	65 mg ($n = 6$) 2x denně; placebo ($n = 4$)	28 dní medikace + 7dní observace	Pokles S-PTH a S-Ca po AMG 073; návrat S-Ca k pův. hodnotám do 7 dnů po ukončení AMG 073	Shoback et al. J Bone Miner Res 2001;16:Suppl 1:S303. (39)
The calcimimetic AMG 073 reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism.	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	78 primární hyperparatyreóza	30–50 mg 2x denně ($n = 39$); placebo ($n = 39$)	24 týdnů	Pokles S-PTH a S-Ca po AMG 073	Peacock, et al. J Bone Miner Res 2001;16:Suppl 1:S163. (40)
The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	52 sekundární hyperparatyreóza	5–100 mg 1x denně ($n = 26$); placebo ($n = 26$)	8 dní medikace + 8 dní observace	Pokles S-PTH (po 25–100mg AMG 073) a S-Ca (po > 50 mg AMG 073); pokles CaxP po AMG 073	Goodman, et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:1017–1024. (41)
The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism.	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	78 sekundární hyperparatyreóza	20–50 mg 1x denně ($n = 39$); placebo ($n = 39$)	18 týdnů (12 týdnů etapa titrační a 6 týdnů udržovací)	Pokles S-PTH, Ca, P a CaxP po AMG 073	Lindberg, et al. Kidney Int 2003; 63:248–254. (42)

S-PTH = sérová koncentrace PTH; S-Ca = sérová koncentrace vápníku; S-P = sérová koncentrace fosforu

se předpokládá osteoformační účinek v důsledku pravidelného, opakovaného a mírného zvýšení sekrece PTH [27,37,46].

Závěr

Modulátory CaSR představují velice perspektivní skupinu léčebných přípravků pro terapii metabolických onemocnění skeletu. Vzhledem k současnému stupni vývoje lze předpokládat, že kalcimimetikum AMG 073 (cinacalcet) bude již v blízké budoucnosti registrováno pro léčbu sekundární hyperparatyreózy [47].

Literatura

- Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:24–29.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–580.
- Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001;81:239–297.
- Conigrave AD, Franks AH, Brown EM et al. L-Amino acid sensing by the calcium-sensing receptor: a general mechanism for coupling protein and calcium metabolism? *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1072–1080.
- Kifor O, Kifor I, Brown E. Signal transduction in the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:397–402.
- Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Acta* 1998;1448:166–170.
- D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L et al. Identification and functional characterization of novel calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1309–1318.
- Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: Special expressions and special managements. *J Bone Miner Res* 2002;17:37–43.
- Curley AJ, Harding B, Bowl MR et al. An activating calcium sensing receptor mutation associated with normocalcemic (idiopathic) hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 1:127:1008
- Akizawa T, Fukagawa M. Modulation of parathyroid cell function by calcium ion in health and uremia. *Am J Med Sci* 1999;317:358–362.
- Silver J. Molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:Suppl 5:2–7.
- Drueke TB. The place of calcium and calcimimetics in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;16:Suppl 6:15–17.
- Goodman WF. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:204–207.
- Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4040–4045.
- Nemeth EF, Delmar EG, Heaton WL et al. Calcilytic compounds: potent and selective Ca^{2+} receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *Pharmacol Exp Ther* 2001;299:323–331.
- Nemeth EF. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. *Curr Pharm Des* 2002;8:2077–2087.
- Miedlich S, Gama L, Breitweiser GE. Calcium sensing receptor activation by a calcimimetic suggests a link between cooperativity and intracellular calcium oscillations. *J Biol Chem* 2002;277:49691–49699.
- Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 3. Potential perspectives – calcimimetics. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:Suppl 5:30–31.
- Zhang Z, Jiang Y, Quinn SJ et al. L-phenylalanine and NPS R-467 synergistically potentiate the function of the extracellular calcium-sensing receptor through distinct sites. *J Biol Chem* 2002;277:33734–33741.
- Fox J, Lowe SH, Conklin RL et al. Calcimimetic compound NPS R-568 stimulates calcitonin secretion but selectively targets parathyroid gland Ca^{2+} receptor in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:480–486.
- Fox J, Lowe SH, Conklin RL, Nemeth EF. The calcimimetic NPS R-568 decreases plasma PTH in rats with mild and severe renal or dietary secondary hyperparathyroidism. *Endocrine* 1999;10:97–103.
- Chin J, Miller SC, Wada M et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:903–911.
- Wada M, Nagano N, Furuya Y et al. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;57:50–58.
- Wada M, Furuya Y, Sakiyama J et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 1997;100:2977–2983.
- Ishii H, Wada M, Furuya Y et al. Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 2000;26:175–182.
- Wada M, Ishii H, Furuya Y et al. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats. *Kidney Int* 1998;53:448–453.
- Miller MA, Fox J. Daily transient decreases in plasma parathyroid hormone levels induced by the calcimimetic NPS R-568 slows the rate of bone loss but does not increase bone mass in ovariectomized mice. *Bone* 2000;27:511–519.
- Cohen A, Silverberg SJ. Calcimimetics: therapeutic potential in hyperparathyroidism. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:734–739.
- Antonucci DM, Shoback D. Calcimimetics in the treatment of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:141–145.
- Brancaccio D, Cozzolino M, Gorio A et al. Bone disease in uremic patients: advances in PTH suppression. *J Nephrol* 2002;15:86–93.
- Goodman WG, Turner SA. Future role of calcimimetics in end-stage disease. *Adv Ren Replace Ther* 2002;9:200–208.
- Silverberg SJ, Bone HG 3rd, Marriot TB et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997;337:1506–1510.
- Lalonde RL, Gaudreault J, Karhu DA et al. Mixed-effects modeling of the pharmacodynamic response to the calcimimetic agent R-568. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:40–49.
- Antonsen JE, Sherrard DJ, Address DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. Rapid communication. *Kidney Int* 1998;53:223–227.
- Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:436–445.
- Collins MT, Skarutis MC, Bilezikian JP et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1080–1083.
- Nemeth EF. How to control parathyroid hormone secretion. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 1:58(State-of-art lecture).
- Shoback DM, Bilezikian J, Binder TA et al. Calcimimetic AMG 073 normalizes total serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2000;15:Suppl 1:210.
- Shoback DM, Firek AF, Mims RB et al. An evaluation of the calcimimetic AMG 073 in patients with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:Suppl 1:303.
- Peacock M, Shoback DM, Greth WE et al. The calcimimetic AMG 073 reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:Suppl 1:163.
- Goodman WG, Hladik GA, Turner SA et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017–1024.
- Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248–254.
- Frazao JM, Martins P, Coburn JW. The calcimimetic agents: perspectives for treatment. *Kidney Int Suppl* 2002;80:149–154.
- Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:347–354.
- Weigel RJ. Nonoperative management of hyperparathyroidism: present and future. *Curr Opin Oncol* 2001;13:33–38.
- Neer RM, Araud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
- Cinacalcet: AMG 073, Calcimimetics – Amgen/NPS Pharmaceuticals. *Drugs RD* 2003;4:39–41.