

Cinacalcet hydrochlorid – současné léčebné využití

J. LAZAROVÁ

Amgen Czech Republic, Praha

SOUHRN

Lazarová J.: **Cinacalcet hydrochlorid – současné léčebné využití**

Cinacalcet hydrochlorid představuje významný předěl v léčbě primární i sekundární hyperparatyreózy. Uvedený přehled sumarizuje dosavadní poznatky o jeho indikacích a léčebném použití.

Klíčová slova: cinacalcet hydrochlorid, kalciový receptor, parathormon, hyperparatyreóza

SUMMARY

Lazarová J.: **Cinacalcet hydrochloride – current therapeutic use**

Cinacalcet hydrochloride represents a major breakthrough in the treatment of both primary and secondary hyperparathyroidism. This review aims to summarize current knowledge on cinacalcet hydrochloride therapeutic indications and use.

Keywords: cinacalcet hydrochloride, calcium sensing receptor, parathyroid hormone, hyperparathyroidism

Osteologický bulletin 2010;15(4):136–142

Adresa: Mgr. Jarmila Lazarová, Amgen, s. r. o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1, e-mail: jarmilal@amgen.com

Došlo do redakce: 8. 2. 2010

Přijato k tisku: 30. 11. 2010

Úvod

Homeostáza kalcia je v organismu především regulována parathormonem (PTH), kalcitoninem a vitamínem D, které ovlivňují metabolismus vápníku v ledvinách, kostní tkáni i zažívacím traktu. Významnou úlohu v sekreci PTH, a tím i v metabolismu kalcia a kostní tkáně, má calcium-senzing receptor. Jeho léčebné ovlivnění představuje významný předěl v terapii primární i sekundární hyperparatyreózy.

Calcium-senzing receptor

Vývoji léčivé látky cinacalcet předcházela objev E. M. Browna, který v r. 1993 popsal a následně klonoval receptor pro kalcium, tzv. calcium-senzing receptor (CaR) na membráně buněk příštítných tělísek. Objasnili tak mechanismus podílející se na kalciové homeostáze a popsal patofyziologii vzniku primární a sekundární hyperparatyreózy [1].

Receptor pro kalcium je transmembránový receptor, který hraje klíčovou roli v udržování koncentrace extracelulárního ionizovaného kalcia (Ca^{2+}). Jedná se o protein o celkové váze 121 kDa, skládající se ze tří hlavních částí: 1. extracelulární komponenty čítající 612 aminokyselin zahrnující vazebné místo pro ligandy, 2. hydrofóbní transmembránové části (250 aminokyselin) a 3. cytosolární C-terminální komponenty o 250 aminokyselinách [2]. Vyskytuje se zejména na povrchu buněk příštítných tělísek. Zde reguluje syntézu a sekreci PTH a podílí se na proliferaci buněk příštítných tělísek [3] (obr. 1).

Parathormon je klíčovým hormonem regulujícím homeostázu kalcia, jehož sérové hladiny jsou udržovány ve velmi úzkém rozpětí (2,2–2,6 mmol/l). Vzestup sérových hladin kalcia vede ke snížení syntézy a sekrece PTH i proliferaci buněk příštítných tělísek. Naopak nízká hladina sérového

kalcia podněcuje syntézu a sekreci PTH i proliferaci buněk příštítných tělísek. Jak nízké, tak vysoké hladiny sérového kalcia vedou k dalším klinickým konsekvencím, které v určitých případech mohou být až život ohrožující [4].

I jen malé vychýlení kalcémie spouští okamžitou fyziologickou reakci, která má za úkol prostřednictvím sekrece parathormonu normalizovat hladiny sérového kalcia. Calcium-senzing receptor je „centrálním mozkiem“ homeostázy kalcia.

Výskyt CaR není omezen jen na tkáň příštítných tělísek, nachází se i v dalších tkáních [5]. V ledvinách byl lokalizován na buňkách vzestupného raménka Henleovy kličky a ve sběracím kanálku, kde ovlivňuje procesy koncentrace moči. Ve sběracím kanálku stimulace CaR vede k inhibici sekrece vasopresinu a následně zvýšení clearance vody a polyurii.

Receptor pro kalcium se vyskytuje rovněž ve střevě, štítné žláze, mozku, plicích, pankreatu, srdci i stěně artérií. V těchto tkáních se CaR účastní regulace hormonální sekrece (inzulin, gastrin) [3,4].

Nezávisle na roli v příštítných tělískách je CaR zapojen do kostní homeostázy, hraje podstatnou roli v chondrogenézi a v rozvoji růstové zóny kosti. CaR může, nezávisle na hodnotách PTH, působit na renální produkci kalcitriolu, a tím ovlivňovat vstřebávání kalcia z gastrointestinálního traktu [5].

Agonisté calcium-senzing receptoru

Agonisty CaR, kalcimimetika, lze rozdělit do dvou skupin – agonisty typu I a typu II [6]. I. typ představují přímí agonisté, agonisté II. typu jsou alosterické modulátory receptoru.

Agonisté I. typu působí přímo na receptor, na který se vážou. Místem jejich působení je extracelulární část molekuly. Mezi ligandy I. typu můžeme zařadit různé polykationty – jak anorganické bi-trivalentní, např. kalcium, které je nejsilnějším a nejvýznamnějším zástupcem, dále magnezium, stroncium, prvky ze skupiny lanthanoidů [7–9], tak i některé organické látky, např. neomycin, spermin či β -amyloid [10,11].

Mezi agonisty II. typu můžeme zahrnout některé L-aminokyseliny a fenylalkylaminy. Na rozdíl od agonistů I. typu nereagují s extracelulární částí molekuly CaR, nýbrž s jeho intramembranózní částí. Agonisté II. typu nepůsobují přímo aktivací receptoru, ale zvyšují senzitivitu receptoru k sérovému kalcii.

Zatím jediným zástupcem kalcimimetik II. typu, který prošel klinickým výzkumem a je využíván v klinické praxi, je cinacalcet hydrochlorid ze skupiny fenylalkylaminů.

Cinacalcet

Cinacalcet hydrochlorid, kódovým označením AMG 073, byl na český trh uveden pod názvem Mimpara® v červenci roku 2005. Ve Spojených státech je distribuován pod názvem Sensipar®.

Terapeutické indikace cinacalcetu jsou následující:

Léčba sekundární hyperparatyreózy (sHPT) u dialyzovaných pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek,
- s primární hyperparatyreózou (pHPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, jež je však z klinického hlediska nevhodná nebo kontraindikovaná.

Cinacalcet indukuje změnu konformace a funkce CaR. Zvyšuje citlivost receptorů pro kalcium, a tím zlepšuje přenos signálu, který je vyvolán sérovým kalcem. V důsledku toho dochází ke snížení sekrece již vytvořeného parathormonu [12].

Po inhibici sekrece PTH z vezikul do oběhu klesá hladina PTH v krvi a zastavuje se kaskáda nežádoucích důsledků hyperparatyreózy.

Regulátorem sekrece parathormonu je tedy extracelulární koncentrace kalcia. Tato regulace je přímá a zpětnovazebná. Pokud se koncentrace kalcia v séru sníží, sekrece parathormonu stoupá. Naopak při vzestupu kalcémie se za fyziologických okolností sekrece parathormonu snižuje [3,4].

Druhou zásadní cestou ovlivnění aktivity příštítných tělísek je aktivace re-

ceptoru pro vitamín D (VDR). Ta je však dlouhodobým procesem (dny až týdny) a pracuje na úrovni syntézy PTH (aktivní metabolity vitamínu D inhibují transkripci genu pro PTH). Cesta ovlivnění kalciového receptoru (CaR), a tím se sekrece parathormonu počítá na hodiny [3,4].

Úplné biologické odpovědi lze dosáhnout pouze působením na oba receptory.

Léčba sekundární hyperparatyreózy (sHPT)

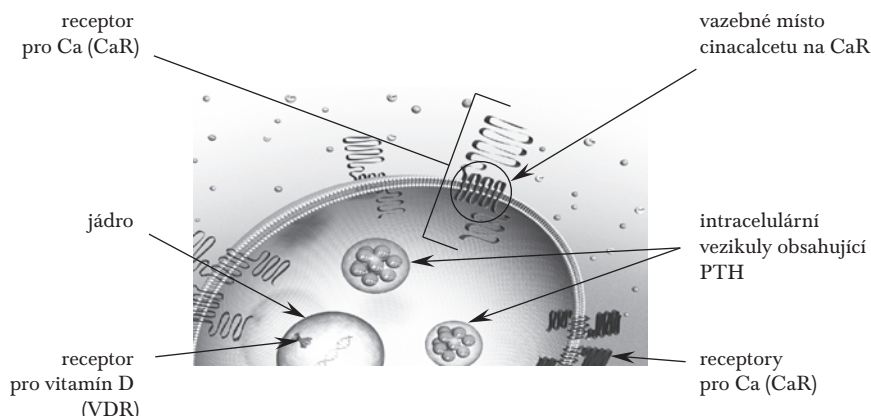
Při poklesu funkce ledvin se snižuje nejen glomerulární filtrace (GF), ale klesají i renální exkreční a metabolické funkce.

Renální exkrece neklesá v závislosti na klesající GF lineárně, je ovlivňována různými kompenzačními ději. Exkrece zůstává zachována delší dobu, bohužel za cenu rozvoje jiného patologického děje. Příkladem může být vylučování fosfátů, jejichž exkrece je až do III. stadia renálního selhání (CKD III; GF < 1 ml/s x 1,73 m²) kompenzována zvýšenou tvorbou PTH [13–15].

Pokud se zaměříme na metabolické funkce související s udržováním kalcémie, při klesající funkci ledvin se snižuje tvorba calcitriolu, ovšem pomaleji než by odpovídalo zániku ledvinového parenchymu a poklesu exkreční funkce ledvin. Na kompenzačním mechanismu se opět podílí PTH,

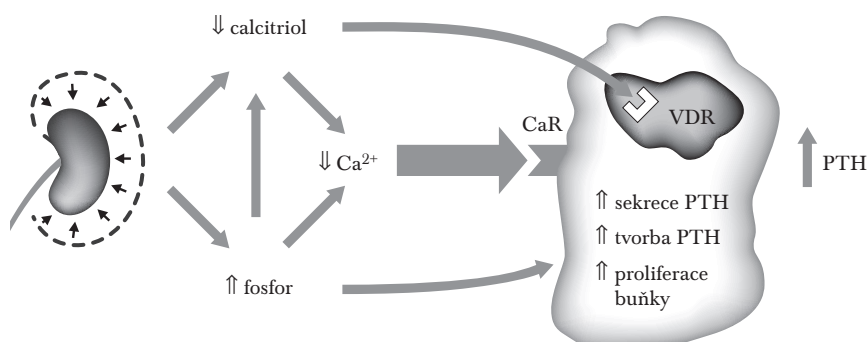
Obr. 1

Schematické znázornění buňky příštítného tělíska (reprodukováno se souhlasem společnosti Amgen)



Obr. 2

Přehled patogeneze sHPT [Slatopolsky E et al. Kidney Int 1999;73:S14–9] (převzato se souhlasem autora a nakladatele)



který stimuluje aktivitu 1- α -hydroxylázy v ledvinách, a tím pokles koncentrace kalcitriolu zpomaluje [13–15] (obr. 2).

Vztah mezi sérovou koncentrací kalcia a PTH je přímý a je ovlivňován třemi způsoby:

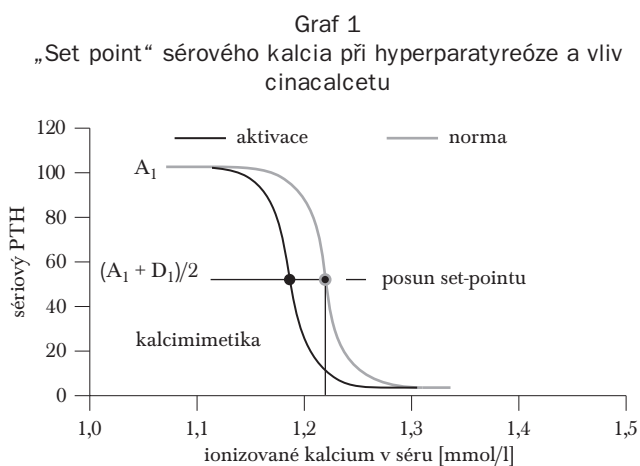
- PTH zvýší v ledvinách zpětnou resorpci kalcia,
- PTH zvyšuje aktivitu renální 1- α -hydroxylázy, a stimuluje tak tvorbu aktivního vitamínu D. Ten pak nepřímou zvyšuje kalcémii nárůstem absorpční frakce kalcia ze střeva.
- PTH (spolu s kalcitriolem) zvyšuje kostní resorpci, čímž umožní uvolňování vápníku z kostního kompartmentu do extracelulární tekutiny.

Ve stadiu terminálního selhání ledvin se 1. a 2. mechanismus nemohou uplatnit a pouze třetí, na ledvinách nezávislý, mechanismus umožní stabilizovat hladinu vápníku v krvi při hypokalcémii. Proto se kostní minerál stává snadným zdrojem vápníku a ten nebývá vždy a se samozřejmostí nahrazován [13–15].

Kost však není jediným zdrojem vápníku pro organismus. Jednak zůstává zachován určitý přívod z trávicího traktu i přes sníženou absorpční funkci střeva, jednak dochází k vyššímu vstřebávání kalcia vlivem léků. Problémem je, že se oslabuje jakákoli renální regulace kalciové homeostázy a kalciová bilance u pacientů s terminálním selháním ledvin bývá náchylná k výkyvům, přičemž v celkovém efektu může být bilance vápníku negativní, neutrální i pozitivní.

Při rozvinuté chorobě můžeme pozorovat, jak v závislosti na narůstající hladině parathormonu dochází k vzestupu kalcémie. Přes počáteční sklon k hypokalcémii je v terminálních stadiích selhání řešena hyperkalcémie. Navíc dochází k nedostatečné syntéze kalcitriolu, což dále vyvolává odpověď v podobě další transkripce genu pro PTH [13,14].

S rozvojem selhání ledvin dochází k rozvoji hyperfosfatémie, neboť fosfor je za fyziologických podmínek vylučován především v proximálních, méně v distálních tubulech nefronu. I zde existuje přímá vazba mezi fosforem a PTH. Při klesajícím vylučování fosforu ledvinami se zpětnovazebně zvyšuje hladina PTH, který působí fosfaturicky. Vzestup fosfatémie, kromě toho, že stimuluje tvorbu PTH, má i další negativní důsledky. Má proliferační efekt na buňky příštítných tělísek a také prodlužuje životnost genového transkriptu pro PTH. Prodloužení jeho životnosti zvyšuje hladiny PTH v séru [15,16].



Jak bylo uvedeno výše, cinacalcet je kalcimimetikum přímo snižující hladinu PTH zvyšováním citlivosti CaR k extracelulárnímu kalciumu. Po podání cinacalcetu je CaR stimulován více, než odpovídá aktuální koncentraci kalcia v krvi [17].

Pokles PTH vede k poklesu kalcémie a dále k poklesu fosfatémie.

Při selhání ledvin je k potlačení sekrece PTH potřeba vyšších koncentrací kalcia. Bod, který na křivce vztahu mezi sérovým kalcie a PTH určuje 50% potlačení sekrece PTH, je označován jako set-point. U pacientů se selháním ledvin dochází k posunu set-pointu doprava, k potlačení sekrece PTH je tedy zapotřebí vyšších hodnot kalcémie [18].

Cinacalcet celou křivku posouvá doleva, v podstatě tedy situaci upravuje – posouvá set-point k fyziologickým hodnotám [19] (graf 1).

Farmakodynamické vlastnosti

Snížení hladiny PTH koreluje se sérovou koncentrací cinacalcetu. Krátce po podání začíná klesat hladina PTH a dosahuje nejnižší hodnoty za přibližně 2 až 6 hodin, což odpovídá maximální sérové koncentraci (C_{max}) cinacalcetu. Poté, když hladina cinacalcetu začne klesat, PTH stoupá až do doby 12 hodin po podání dávky, dále pak přetrvává přibližně konstantní suprese PTH až do konce intervalu mezi podáním jednodenních dávek [20]. Míra poklesu PTH je přímo úměrná dávce cinacalcetu.

Obdobně se po podání cinacalcetu mění i koncentrace kalcia v krvi, ke snížení kalcémie však dochází s časovým zpožděním oproti poklesu PTH. Nejvyššího poklesu je dosaženo přibližně za 8–12 hodin po podání léku.

Doporučené dávkování u pacientů se sekundární HPT je 1x denně. Počáteční dávka je 30 mg, maximální schválená denní dávka je 180 mg. Průměrná dávka v registračních i observačních studiích byla méně než 60 mg, většina pacientů tedy užívala cinacalcet v dávkování 30 nebo 60 mg jednou denně.

Nejčastějšími nežádoucími účinky v kontrolovaných registračních studiích byly nauzea a zvracení, které se vyskytly u 31 %, resp. 27 % pacientů. Tyto nežádoucí účinky byly lehké až středně závažné a u většiny pacientů pouze přechodného charakteru [20].

Farmakokinetické vlastnosti

Po absorpci se koncentrace cinacalcetu snižuje bifázicky s počátečním poločasem přibližně 6 hodin a závěrečným poločasem 30–40 hodin. Ustálený stav koncentrace nastává během 7 dní s minimální akumulací.

Farmakokinetika cinacalcetu se nemění s časem. Distribuční objem je vysoký (přibližně 1 000 litrů) a ukazuje na extenzivní distribuci. Cinacalcet se váže přibližně z 97 % na plazmatické bílkoviny.

Absolutní biologická dostupnost cinacalcetu podaného na lačno je 20–25 %. S jídlem se jeho biologická dostupnost zvyšuje, a to až o 50–80 %. Obsah tuků, popř. alkoholu nemá na biologickou dostupnost vliv. Jinak je tomu u kouření; clearance cinacalcetu u kuřáků je vyšší, a je proto nutno dbát na úpravu dávky při započítání či ukončení návyku.

Cinacalcet je metabolizován cytochromem P-450, zejména enzymy CYP 3A4 a CYP 1A2, a je silným inhibitorem

CYP 2D6. Je proto potřeba dbát opatrnosti při současném podávání cinacalcetu a inhibitorů či induktorů enzymů CYP 3A4 a CYP 1A2 a taktéž kontrolovat léčbu při souběžné terapii, která je metabolizována enzymem CYP 2D6 [20].

Cinacalcet je vylučován močí (80 %) a stolicí (15 %). Farmakokinetika se v závislosti na poruše renálních funkcí nemění, u pacientů se středním a těžkým poškozením jater se prodlužuje plazmatický poločas cinacalcetu [20].

Léčba sekundární hyperparatyreózy (sHPT) – klinické studie

Klinické studie byly navrženy tak, aby cíle splňovaly v dané době platná odborná doporučení a co nejlépe odrážely běžnou klinickou praxi. Probíhaly v letech 2001–2003 v Severní Americe, Evropě a Austrálii. Do studií byli zařazeni dospělí pacienti s terminálním selháním ledvin, podstupující dialýzu.

Na základě klinických studií, které předcházely registraci cinacalcetu, je možno uvést, že cinacalcet snižuje sérovou hladinu intaktního PTH (iPTH) o 35–46 % (v rámci jednotlivých studií) a redukci iPTH o ≥ 30 % je možno sledovat u 62–68 % pacientů, kalcémie klesá o 6–8 % a fosfatémie o 8–9 %. Všechny tyto rozdíly oproti výchozí hodnotě byly statisticky významné – $p < 0,001$ [21–23].

Za zmínku stojí studie, která srovnávala dosahování K/DOQITM cílů (Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives) při léčbě cinacalcetem v porovnání s placebem. Bylo zjištěno, že pomocí cinacalcetu se požadovaných cílových hodnot dosáhlo rychleji a u vyššího procenta pacientů v porovnání s placebem – graf 2 [23]. Podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo snížení iPTH na hodnoty ≤ 300 pg/ml, byl v cinacalcetové skupině 56 %, oproti 10 % v placebové skupině [23].

Rovněž podíl pacientů, kteří dosáhli cílového rozmezí kalcémie (2,10–2,37 mmol/l), byl vyšší ve skupině s aktivní látkou v porovnání s placebem (49 % vs. 24 %), cílových hodnot fosfatémie (1,13–1,78 mmol/l) dosáhlo pomocí cinacalcetu 46 % (33 % v placebové skupině). Všechny tyto rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,001$). Je třeba podotknout, že i v placebové skupině pacienti nadále souběžně užívali další medikaci, jako vitamín D a fosfátové vazáče [23].

U pacientů, kteří dosáhli K/DOQI cíle, byl medián dávky cinacalcetu 30 mg, 79 % těchto pacientů bylo úspěšně léčeno dávkou 30 nebo 60 mg [23].

Stejně jako v předchozích studiích, nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea a zvracení (31 % a 27 %). Příhody však byly lehké až středně závažné a byly přechodného charakteru [23].

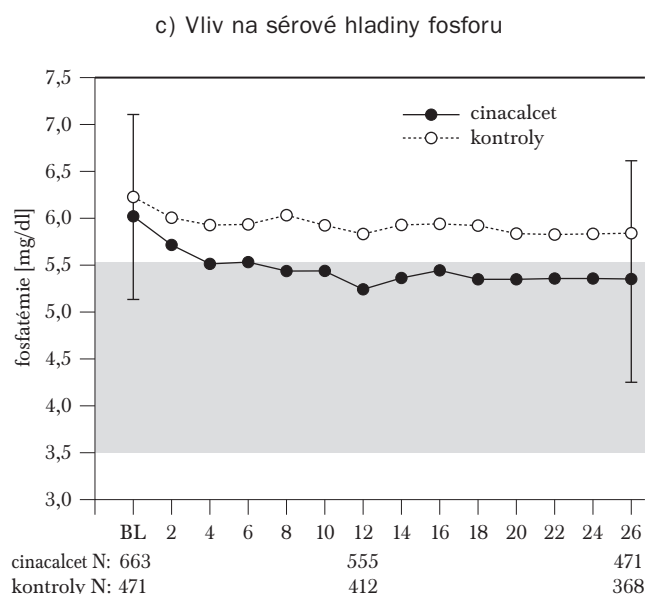
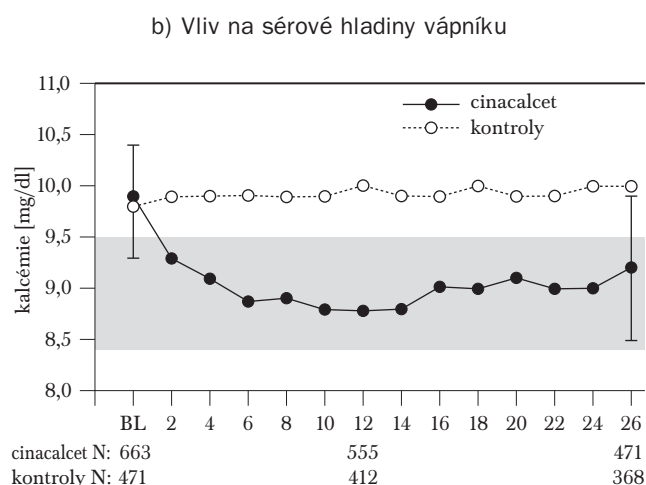
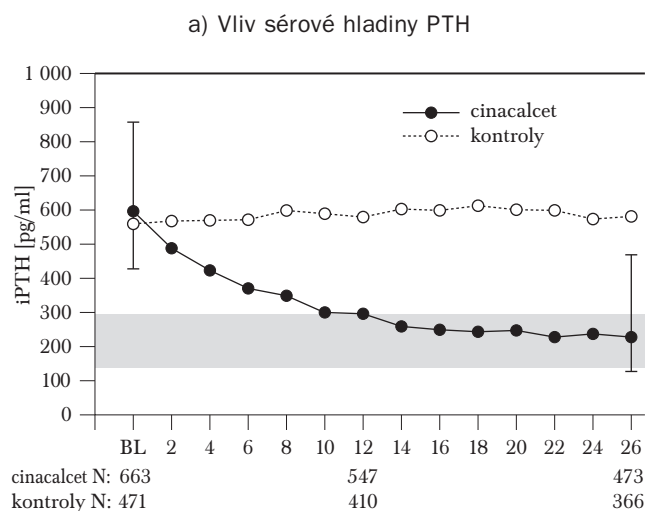
Je samozřejmostí, že proběhly či probíhají klinické studie sledující kardiovaskulární rizika při terapii cinacalcetem.

Studie EVOLVE (Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) je 4letá studie III. fáze, sledující vliv cinacalcetu na výskyt kardiovaskulárních příhod a úmrtí u 3 800 dialyzovaných pacientů [24].

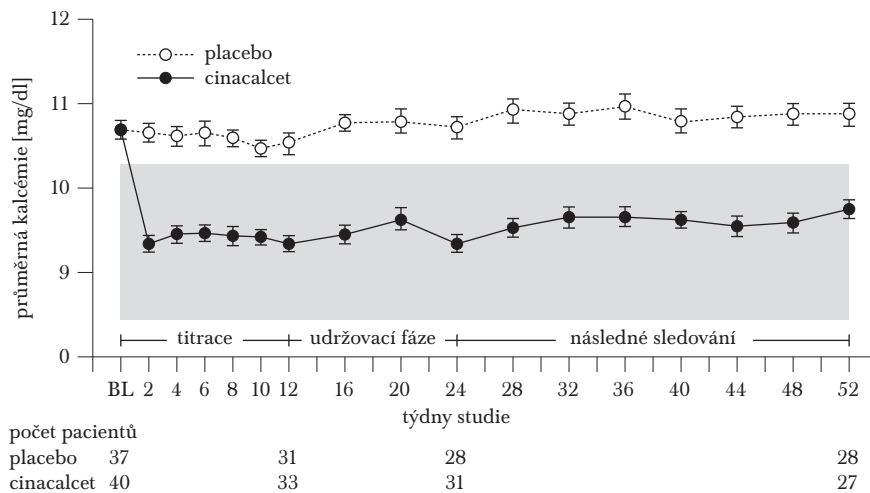
Studie ADVANCE (A Randomised Study to Evaluate the Effects of Cinacalcet Plus Low Dose Vitamin D on Vascular Calcification in Subjects with Chronic Kidney Disease (CKD) Receiving Hemodialysis) je studií IV. fáze sledující efekt cinacalcetu v kombinaci s nízkou dávkou vitamínu D

Graf 2

Vliv cinacalcetu na biochemické parametry dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou [23]



Graf 3
Vliv cinacalcetu na hladiny sérového kalcia u pacientů s primární hyperparatyreózou



na progresi kalcifikací koronárních artérií (CAC). Zařazeno bylo 360 pacientů, studie trvala 1 rok [25]. Studie OPTIMA, fáze III, měla za cíl stanovit nový algoritmus léčby sHPT přípravkem cinacalcet; zařazeno do ní bylo 552 pacientů [27].

Observační studie potvrdily účinnost a bezpečnost cinacalcetu prokázanou v klinických studiích. Z největších je možno jmenovat studii ECHO, kam bylo zařazeno více než 1 000 pacientů a která v letech 2005–2007 probíhala mj. i v České republice [28].

Léčba primární hyperparatyreózy (pHPT)

Cinacalcet je první farmakoterapií schválenou k léčbě primární hyperparatyreózy.

Pro pacienty s pHPT však i nadále první volbou zůstává parathyroidektomie. V případech, kdy radikální řešení není možné, či jej pacient odmítá, popř. selhalo, je cinacalcet možností volby. Další variantou užití cinacalcetu je situace, kdy pacient není klinicky únosný k operaci a je potřeba řešit vysoké hladiny kalcémie [29].

Primární hyperparatyreóza bývá vyvolána jedním ze tří onemocnění příštítných tělísek: nejčastější příčinou je benigní neoplázie, adenom. Vyskytuje se až v 85 % případů pHPT. Většinou se adenom vyvíjí pouze v jednom tělísku, pouze cca ve 2 % se vyskytuje tzv. zdvojený adenom [29].

Přibližně u 15 % případů se setkáváme s hyperplazií všech příštítných tělísek, kdy dochází k nekontrolované proliferaci parenchymálních buněk žlázy, která často souvisí s genetickými defekty.

Nejméně častým nálezem bývá karcinom příštítného tělíska, který je popisován u méně než 1 % pacientů s pHPT.

Poměr incidence pHPT muži : ženy je 1 : 3, ve věku nad 55 let dokonce 1 : 5 [30,31].

Léčba primární hyperparatyreózy (pHPT) – klinické studie

Registraci cinacalcetu v indikaci léčby pHPT předcházela klinický výzkum ve Spojených státech, do kterého byli zařazeni pacienti s primární hyperparatyreózou.

První studie, která trvala 52 týdnů a sledovala 78 pacientů, měla stanoven primární cíl dosažení normokalcémie (2,57 mmol/l) a zároveň snížení kalcémie o $\geq 0,125$ mmol/l ($\approx 0,5$ mg/dl) oproti výchozí hodnotě (graf 3) [32].

Cinacalcet byl podáván 2x denně v dávkách 30–50 mg.

Cíl byl splněn u 73 % pacientů na cinacalcetu oproti 5 % pacientů užívajících placebo. Došlo rovněž k poklesu sérového PTH o 7,6 % ve skupině léčené cinacalcetem, oproti vzestupu o 7,7 % u kontrolní skupiny.

Výsledky ukázaly, že cinacalcet snižuje fosfatémii a mírně též hladiny ALP, s-NTx a u-NTx. Nebyly pozorovány signifikantní změny BMD ve srovnání s neléčenými postmenopauzálními ženami nebo pacienty s pHPT.

Z nežádoucích účinků byly nejčastěji hlášeny bolesti hlavy, nauzea, hypokalcémie a parestézie, byly lehké až středně závažné a byly přechodného charakteru; lék byl všeobecně dobře snášen [32].

Studie byla prodloužena o 4,5 roku. Do pokračovací fáze bylo zařazeno 45 pacientů, všichni byli převedeni na aktivní látku. Cílem bylo prokázat dlouhodobou snášenlivost, bezpečnost a účinnost cinacalcetu v léčbě pHPT [33].

Další studie, která zkoumala účinnost, bezpečnost a farmakokinetický profil cinacalcetu u pacientů s nekontrolovanou pHPT, byla studie Marcocciho [34] u 17 pacientů s pHPT, která probíhala v Evropě, Spojených státech a Kanadě. Studie byla otevřená, zařazení pacienti měli kalcémii vyšší než 3,1 mmol/l. Trvala 136 týdnů (vč. úvodní šestnáctitýdenní titrační fáze) a pacienti byli léčeni cinacalcetem v dávkách od 30 mg 2x denně do 90 mg 4x denně.

Primární cíl – snížení kalcémie o alespoň 0,25 mmol/l na konci titrační fáze byl dosažen u 88 % pacientů. Sekundární cíl – snížení hladiny kalcia pod 2,6 mmol/l byl splněn u 53 % pacientů.

U všech pacientů se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek. Jednalo se nejčastěji o nauzeu (59 %), zvracení (35 %) a parestézie (29 %). Celkově však byl bezpečnostní profil obdobný jako u studií fáze III a cinacalcet byl dobře tolerován [34].

U všech pacientů se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek. Jednalo se nejčastěji o nauzeu (59 %), zvracení (35 %) a parestézie (29 %). Celkově však byl bezpečnostní profil obdobný jako u studií fáze III a cinacalcet byl dobře tolerován [34].

U všech pacientů se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek. Jednalo se nejčastěji o nauzeu (59 %), zvracení (35 %) a parestézie (29 %). Celkově však byl bezpečnostní profil obdobný jako u studií fáze III a cinacalcet byl dobře tolerován [34].

Závěr

Cinacalcet v klinické praxi nabízí účinnou a bezpečnou terapii primární a sekundární hyperparatyreózy. Jako jediný dostupný lék určený k terapii sekundární hyperparatyreózy snižuje současně sérový parathormon, kalcium a fosfor. V léčbě primární hyperparatyreózy byl cinacalcet schválen jako vůbec první konzervativní řešení.

Literatura

1. Brown EM et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–580.
2. Brown EM. Calcium receptor and regulation of parathyroid hormone secretion. *Rev Endocrinol Metab Dis* 2000;1:307–315.
3. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:35–70.

4. Brown EM. The Calcium sensing receptor: Physiology and pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Sub-Cellular Biochemistry* 2007;139–167.
5. Ziyad Al-Aly. The new role of calcimimetics as vasculotropic agents. *Kidney International* 2009;75:9–12.
6. Nemeth EF et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4040–4045.
7. Brown EM et al. A comparison of the effect of divalent and trivalent cations on parathyroid hormone release. 3'5'-cyclic-adenosine monophosphate accumulation, and the levels of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1990;127:1064–1071.
8. Nemeth E, Scarpa A. Rapid mobilization of cellular Ca^{2+} in bovine parathyroid cells by external divalent cations. *J Biol Chem* 1987;262:5188–5196.
9. Shoback DM et al. High calcium and other divalent cations increase inositol triphosphate in bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1988;123:382–389.
10. Quinn SJ et al. The Ca^{2+} -sensing receptor: a target for polyamides. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997;273:C1315–1323.
11. Ye C et al. Amyloid-beta proteins activate Ca^{2+} -permeable channels through calcium-sensing receptors. *J Neurosci Res* 1997;47:547–554.
12. Goodman WG et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:436–445.
13. Slatopolsky E et al. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999; 56 (suppl.73):S14–S19.
14. Dusilová-Sulková S. Renální osteopatie. Praha, Maxdorf, 2007.
15. Silver J. Molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl.5):S2–S7.
16. Ritter CS et al. Reversal of secondary hyperparathyroidism by phosphate restriction restores parathyroid calcium-sensing receptor expression and function. *J Bone Miner Res* 2002;17:2206–2213.
17. Nemeth EF et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetics compound cinacalcet HCL. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627–635.
18. Valle C et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2430–2436.
19. Block GA. The impact of calcimimetics on mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64 (Suppl87): S131–S136.
20. SmPC Cinacalcet, Amgen Inc.
21. De Francisco ALM et al. Oral cinacalcet HCl (AMG 073) for the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: results of a European/Australian Phase 3 study (abstract SA-PO742). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:461A.
22. Block GA et al. Phase 3 study results demonstrate efficacy and safety of the calcimimetic cinacalcet HCl in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (abstract SA-PO743). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:461A.
23. Moe SM et al. Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. *Kidney int* 2005; 67:760–771.
24. Chertow GM et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): Rationale and Design Overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:898–905.
25. Floege J, Raggi P, Block GA, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Chertow GM. ADVANCE Study group. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jun; 25(6):1916–23. Epub 2010 Jan 27.
26. Messa P et al. The OPTIMA Study: Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36–45.
27. Vervloet M et al. Cinacalcet increased KDOQI™ Goal Achievement in „Real – World“ Clinical Practice (ECHO study). *ASN* 2007; Abstract SU-FC098.
28. Sosa JA, Udelsman R. New directions in the treatment of patients with primary hyperparathyroidism. *Curr Probl Surg* 2003;40:812–849.
29. Adami S et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Min Res* 2002;17 (Suppl 2):N18–N23.
30. Bilezikian JP et al. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005;257:6–17.
31. Peacock M et al. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:135–141.
32. Peacock M et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4860–4867.
33. Marcocci C et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2766–2772.