

Kalcimimetika v léčbě kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD): současný stav poznatků, nové informace a výhledy do budoucna

S. DUSILOVÁ SULKOVÁ

Hemodialyzační středisko, Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Dusilová Sulková S.: **Kalcimimetika v léčbě kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD): současný stav poznatků, nové informace a výhledy do budoucna**

Kalcimimetika (cinacalcet hydrochlorid) modulují citlivost receptoru pro kalcium (CaR, calcium sensing receptor). Tento efekt znamená nejen potlačení sekrece parathormonu, ale i inhibice aktivity i růstu příštítných tělísek. Od roku 2004 (u nás o něco málo později) je cinacalcet dostupný pro léčbu sekundární hyperparatyreózy u pacientů se selháním ledvin.

Sekundární hyperparatyreóza je sjednocujícím momentem komplexní poruchy minerálového a kostního metabolismu (CKD-MBD, chronic kidney disease – mineral and bone disorder).

Text je zaměřen na účinek kalcimimetik na jednotlivé komponenty CKD-MBD (laboratorní, kostní a cévní). Jsou k dispozici velké a dlouhodobé studie, včetně sdělení z reálné klinické praxe, která dokumentují velmi dobrou účinnost v léčbě sekundární hyperparatyreózy (SHPT). Příznivě je ovlivněna i hyperfosfatémie, která selhání ledvin provází. Účinek na kost je pravděpodobný a v nejbližší době očekáváme výstupy studie, která hodnotila kostní histomorfometrii před a po jednom roce léčby. Cinacalcet může zpomalovat cévní kalcifikace dialyzovaných pacientů, i když stále neznáme postupy, jak cévní stěnu dialyzovaných pacientů před kalcifikacemi plně ochránit.

Cinacalcet dosud nemá schválenou indikaci pro SHPT v predialýze ani po transplantaci. I v těchto oblastech však jsou k dispozici data kontrolovaných studií. U transplantovaných pacientů může být výhodou současné snížení PTH a kalcémie a zároveň zvýšení fosfatémie (resp. úprava hypofosfatémie), zkušenosti jsou zatím omezené.

V budoucnu lze očekávat vývoj zaměřený na ovlivnění CaR i v jiných orgánech, nejen v příštítných tělískách. Již se objevily první zprávy o vývoji třetí generace kalcimimetik, která mají potencovaný efekt v jiných tkáních a orgánech. Terapeutické ovlivnění CaR by tak mohlo být příslibem pro další oblasti.

Klíčová slova: sekundární hyperparatyreóza, cinacalcet, calcium-sensing receptor, kalcifikace, kalciurie

SUMMARY

Dusilová Sulková S.: **Calcimimetics in the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current knowledge, new information and future prospects**

Calcimimetics (cinacalcet hydrochloride) modulate the calcium-sensing receptor (CaR). The effect means not only suppression of parathormone secretion but also inhibition of parathyroid activity and growth. Since 2004 (a bit later in the Czech Republic), cinacalcet has been available for the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with kidney failure.

Secondary hyperparathyroidism is a unifying moment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD).

The article is concerned with the effect of calcimimetics on individual CKD-MBD components (laboratory, bone and vascular). Large and long-term studies are available, including those from the actual clinical practice, documenting very good effectiveness in the treatment of SHPT. They also have beneficial effects on hyperphosphatemia accompanying kidney failure. The effect on bones is likely; in the nearest future, results of a study assessing histomorphometry prior to and after one year of treatment should be published. Cinacalcet may slow the process of vascular calcification in dialysis patients. However, it is still unknown how to provide dialysis patients with full protection against vascular wall calcifications.

As of now, cinacalcet has not been approved for the use in SHPT either prior to dialysis or after transplantation. Yet in these areas, data from controlled studies are available. Transplanted patients may benefit from concurrent decrease of PTH and calcium levels and increase of phosphate levels (hypophosphatemia treatment) but so far, the experiences have been limited.

In the future, CaR is likely to be modulated in other organs, not only in the parathyroids. First reports have appeared on the development of third-generation calcimimetics with potentiated effects in other tissues and organs. Thus, therapeutic modulation of CaR may be promising for other areas as well.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, cinacalcet, calcium-sensing receptor, calcification, calciuria

Osteologický bulletin 2012;17(4):150–159

Adresa: Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., Hemodialyzační středisko, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: sulkovas@volny.cz

Došlo do redakce: 9. 12. 2012

Přijato k tisku: 7. 1. 2013

Úvod

V roce 2004 byl institucí FDA (Food and Drug Administration) v USA registrován cinacalcet hydrochlorid pro léčbu sekundární hyperparatyreózy (SHPT) u pacientů s terminálním selháním ledvin, léčených dialýzou. O rok později byl přípravek dostupný i u nás. Registraci předcházely rozsáhlé multicentrické mezinárodní placebem kontrolované prospektivní klinické studie, sledující účinnost a bezpečnost léčby SHPT. Charakteristickým laboratorním obrazem byl pokles sérových koncentrací PTH a kalcia, který nastal záhy po zahájení léčby a přetrvával (byť s určitými fluktuacemi) v průběhu léčby řadu měsíců. Kromě toho bylo konstantně pozorováno i určité zlepšení hyperfosfatémie.

První práce o léčbě SHPT u dialyzovaných pacientů s cinacalcetem byly publikovány v NEJM i v dalších prestižních časopisech [1,2,3]. Záhy poté se lék rozšířil do rutinní klinické praxe a v současné době již rutinně patří do komplexu léčby pokročilé SHPT při selhání ledvin.

Krátce poté (v roce 2006) se v rámci mezinárodní expertní nefrologické aktivity KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) definuje termín CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder) [4]. Podnětem pro tuto novou definici byla změna v chápání renální kostní choroby, která nastala poté, co se opakovaně a pevně prokázala souvislost mezi kostními, resp. minerálními změnami a kardiovaskulárními komplikacemi, které podmiňují vysokou kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných pacientů [5,6].

Termín CKD-MBD vyjadřuje vzájemný vztah mezi kostní nemocí (renální osteopatií v užším slova smyslu) a cévními změnami (kalcifikacemi a jejich klinickými důsledky). Definice rozlišuje tři komponenty – laboratorní, kostní a cévní. **Laboratorní** komponenta je vodítkem pro běžnou diagnostiku i volbu a monitorování terapie SHPT a samotné CKD-MBD. K základním sledovaným laboratorním parametřům patří sérové koncentrace kalcia, fosfátů, PTH a vitamínu D. **Kostní** komponenta se opírá o histomorfometrické změny a značí renální osteopatii v užším slova smyslu. **Cévní** komponenta znamená nález cévních kalcifikací. Ty jsou u onemocnění ledvin a zejména u selhání ledvin velmi časté. Intenzita kalciových depozit je až řádově vyšší ve srovnání s běžnou populací [7]. Zásadní roli v patogenezi laboratorních i orgánových změn v kontextu CKD-MBD má sekundární hyperparatyreóza (SHPT) spojená se selháním ledvin (obrázek 1).

Příčiny sekundární hyperparatyreózy při CKD jsou poměrně dobře popsány (retence fosfátů, chybění hydroxylace vitamínu D v ledvinách). V dlouhodobém průběhu SHPT jde nejen o hyperfunkci příštítných tělísek (nadměrná tvorba i sekrece parathormonu), ale mění se i velikost a hmotnost tkáně (hyperplazie buněk, zvětšení tělísek až na 20–50ti násobek). Porucha nastává i na úrovni obou receptorů, receptoru pro kalcium i receptoru pro vitamín D (VDR) (přehledně například [8,9]).

Do zavedení kalcimimetik byly léčebné možnosti SHPT omezené na kontrolu fosfatémie (což u pacientů se selháním ledvin, a tedy chybějící možností mezidialyzační eliminace, je dlouhodobě často nemožné bez rizika malnutrice) a na

podávání VDR aktivátorů (různé přípravky v různých schématech) [10].

Kalcimimetika přinesla do léčby SHPT při selhání ledvin kvalitativně zcela novou možnost. Tou je ovlivnění receptoru pro kalcium (CaR, calcium sensing receptor). Cinacalcet Hcl je kalcimimetikum II. generace, tedy nepůsobí mechanismem vazby na receptor, ale moduluje (zvyšuje) citlivost CaR na extracelulární koncentraci kalcia. Svým mechanismem účinku i svým vlivem na sérovou koncentraci kalcia a fosforu se zcela odlišuje od účinku VDR aktivátorů. Efekt kalcimimetik není s účinkem VDR aktivace kompetitivní, ale je naopak komplementární – cinacalcet a VDR aktivátory se navzájem v cílovém efektu (úprava SHPT) potencují [11].

Cílem textu je shrnout aktuální poznatky, včetně závěrů vybraných klinických studií z posledních let, a uvést i možné další směry využití kalcimimetik. Článek je zaměřen především na jednotlivé komponenty CKD-MBD u dialyzovaných pacientů. Je zmíněna i SHPT u pacientů v „prediálýze“ a užití cinacalcetu u hyperparatyreózy pacientů po úspěšné transplantaci ledviny. Další indikace kalcimimetik ani problematika léčby primární hyperparatyreózy nejsou do textu zahrnuty.

Calcium-sensing receptor (CaR) a základní charakteristika kalcimimetik

Receptor pro kalcium (calcium-sensing receptor, CaR) byl klonován a popsán v roce 1993 ve tkáni bovinních příštítných tělísek [12].

Jde o povrchový buněčný receptor o relativní molekulové hmotnosti 121 kilodaltonů. Patří mezi receptory asociované s proteinem G. Má tři části – intracelulární, transmembránovou a extracelulární. Hlavní a nejvíce studovanou (avšak zdaleka ne jedinou) tkání exprimující CaR jsou příštítná tělíska (PT). Fyziologická role CaR v PT je dobře známa – zprostředkovává zpětnovazebný vztah mezi koncentracemi ionizovaného kalcia a parathormonu v séru, přitom úlohou této regulační smyčky se zpětnou vazbou je udržet stabilní extracelulární koncentraci kalcia.

Receptor pro kalcium registruje i nepatrné výchylky kalcémie. Krátkodobá hypokalcémie stimuluje okamžitou sekreci PTH z buněk do cirkulace. Z dlouhodobého hlediska se aktivace CaR účastní i regulace tvorby parathormonu a chronická chybějící stimulace CaR (protrahovaná hypokalcémie) má výrazný proliferativní potenciál, tj. indukuje hyperplazii příštítných tělísek.

Sérové koncentrace ionizovaného kalcia jsou sice nejvýznamnějším, avšak nikoliv jediným faktorem, který ovlivňuje CaR. K regulátorům CaR aktivity patří i magnezium a další dvojmocné ionty, dále i ionty trojmocné a další látky, avšak intenzita této interakce je mnohem slabší [13,14].

Z hlediska mechanismu působení na CaR lze rozlišit dva typy kalcimimetik [14]. Kalcimimetika I. typu se navazují přímo na extracelulární část receptoru CaR a působí jako aktivátory receptoru. Fyziologickým a současně nejdůležitějším kalcimimetikem I. typu je extracelulární ionizované kalcium. Kalcimimetika II. typu reagují nikoliv s extracelu-

lární, ale s transmembránovou částí receptoru. Nepůsobí proto přímou aktivací CaR, ale zvyšují jeho citlivost na extracelulární koncentraci kalcia.

Jak již bylo uvedeno, cinacalcet hydrochlorid je kalcimimetikum II. typu, tj. je alosterickým modulátorem aktivity CaR (zvyšuje citlivost CaR na extracelulární koncentraci kalcia). Po podání kalcimimetika je sekrece příštítných tělísek tlumena, aniž by se koncentrace kalcia v krvi zvýšila.

Cinacalcet hydrochlorid je dosud výhradně perorální lék. Schválenou indikací je sekundární hyperparatyreóza při chronickém selhání ledvin, dále hyperkalcémie při karcinomu příštítných tělísek a vybrané případy primární hyperparatyreózy. Zaměření dalšího textu je prakticky výhradně vztaženo k sekundární hyperparatyreóze nefrologických pacientů.

V léčbě SHPT se lék podává jedenkrát denně. Gastrointestinální absorpce je významně vyšší (o 60 až 80 %) při současném podání jídla – je tedy doporučováno lék podat zásadně s jídlem či těsně po jídle. Na lačno se vstřebá jen 25 % podané dávky, tedy časový vztah mezi aplikací léku a požitím stravy je velmi významný. Cinacalcet hydrochlorid je lipofilní, je silně vázán na bílkoviny (není rozpustný ve vodě, není tedy v krvi volný, ale vázaný). Vazba na proteiny plazmy je až 95–97 %. Distribuční objem je velký (až 1 000 litrů).

Maximální efekt nastává za 2–4 hodiny po podání, kdy se snižuje koncentrace PTH v séru, a to až o desítky procent, následně se významně snižuje i koncentrace kalcia. Pokles nastává již po první dávce, a stejně tak i po všech dávkách dalších. Po dosažení svého minima se koncentrace PTH i kalcia v krvi opět zvyšují, avšak až k výchozím hodnotám se nevracejí. Pokles PTH i pokles kalcémie jsou závislé na dávce, avšak rozdíl v účinku je menší než rozdíl v dávce.

Vztah mezi koncentrací ionizovaného kalcia a parathormonu je sigmoideální, ve střední oblasti koncentrací kalcia

nastává i s malou změnou kalcémie velká změna koncentrace PTH. Při selhání ledvin je křivka celkově posunuta doleva, neboli pro pokles parathormonu je potřeba výrazně vyšší koncentrace než za fyziologického stavu (tzv. set-point se posunuje) [8]. Cinacalcet posunuje křivku zpět doleva, neboli redukuje set-point. To znamená, že pro snížení sekrece PTH, a tedy pro snížení koncentrace PTH v krvi postačí významně nižší koncentrace kalcia [15].

Z praktického hlediska je velmi důležité zkontrolovat časový vztah mezi podáním léku a odběrem krve k posouzení účinku léku. Pokud se odběr krve provede krátce po podání, nebo v tu dobu, kdy je efekt maximální, je laboratorní úprava hyperparatyreózy jen zdánlivá. V praxi našich dialyzačních pracovišť se již vžilo, že odběr krve je prováděn nejméně 12 hodin po podání cinacalcetu.

Při užívání kalcimimetika je potřeba zkontrolovat možné lékové interakce. Cinacalcet je částečně metabolizován enzymem CYP3A4. Současné podávání 200 mg ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4 dvakrát denně, vyvolalo přibližně dvojnásobné zvýšení hladiny cinacalcetu. Jestliže pacient užívající kalcimimetikum zahájí nebo ukončí léčbu silným inhibitorem (např. ketokonazol, itrakonazol, telithromycin, vorikonazol, ritonavir) nebo induktorem (např. rifampicin) tohoto enzymu, může být zapotřebí dávkování kalcimimetika upravit.

Dostupnost kalcimimetik není ovlivněna renální funkcí, věkem ani pohlavím. Látka nepřechází přes dialyzační membránu a vlastní dialyzační procedura (hemodialýza ani peritoneální dialýza) nijak koncentraci kalcimimetika v krvi neovlivňuje.

Je zajímavé, že mechanismus poklesu kalcémie při terapii cinacalcetem není dosud zcela jasný. Předpokládá se, že se jedná o důsledek sníženého uvolňování kalcia ze skeletu v důsledku snížených koncentrací PTH. Nelze vyloučit ani přímý vliv cinacalcetu na kostní buňky, neboť receptor CaR byl nalezen v kostních buňkách, v osteoblastech i osteoklastech [16]. Je pravděpodobná i souvislost s indukcí produkce kalcitoninu, který fyziologicky působí ukládání kalcia do skeletu. Je možný i efekt v zažívacím traktu [17].

Pro úplnost je ještě vhodné zmínit nežádoucí účinky. Vyskytují se mezi 5–10 % léčených pacientů a jsou zejména gastrointestinální (nauzea, zvracení).

Kalcimimetika v léčbě SHPT u dialyzovaných pacientů – ovlivnění laboratorní komponenty CKD-MBD

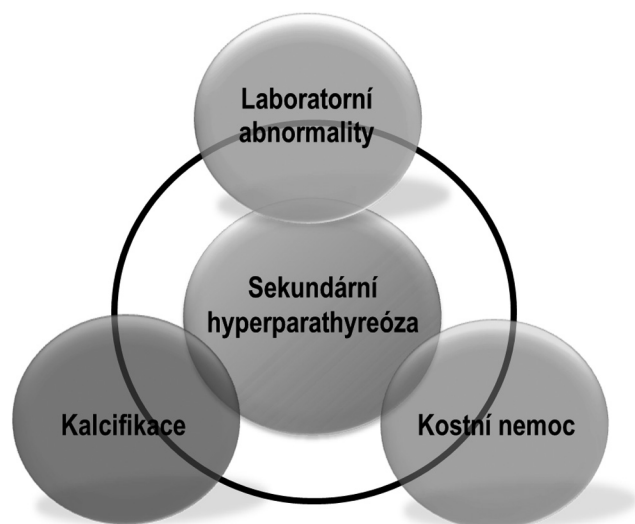
Zkušenosti s kalcimimetiky u dialyzovaných pacientů jsou v současné době již velmi rozsáhlé. Stejně jako v registračních studiích [1,2,3] se v běžné praxi posuzuje účinnost cinacalcetu v léčbě SHPT podle sérových koncentrací parathormonu a současně se rutinně sleduje i kalcémie a fosfatémie, tedy sledujeme pouze laboratorní komponentu CKD-MBD.

Z mnoha různě rozsáhlých publikovaných sledování je uvedeno několik nedávno publikovaných rozsáhlých národních studií s praktickým zaměřením.

Právě z hlediska každodenní klinické praxe je zajímavá velká, byť retrospektivní, španělská multicentrická studie nazvaná REHISET. Vyhodnotila dlouhodobou účinnost

Obrázek 1

Role sekundární hyperparathyreózy v kontextu CKD-MBD



a bezpečnost léčby kalcimimetiky SHPT u 428 pacientů (průměrný věk 60 let, 18 % diabetiků, medián délky dialyzačního léčení 57,6 měsíců) [18]. Všichni pacienti měli při zahájení podávání kalcimimetika těžkou hyperparatyreózu, a to i přes dosavadní léčbu. Počáteční průměrná koncentrace PTH při zahájení podávání kalcimimetika byla 941 pg/ml (51 % pacientů mělo PTH vyšší než 800 pg/ml, a to i přes konvenční léčbu VDR aktivátory a vazači fosfátů v zažívacím traktu). Byly sledovány i známé nežádoucí účinky – nauzea se vyskytla přibližně v 5 % a dyspepsie rovněž přibližně v 5 %. Koncentrace PTH se při dlouhodobém podávání cinacalcetu snížila na přibližně 415 pg/ml (o 56 % vstupní hodnoty). Tři čtvrtiny pacientů dosáhly více než 30% poklesu PTH oproti vstupním koncentracím a u téměř poloviny se koncentrace PTH snížila pod 300 pg/ml. Střední (obvyklá) dávka cinacalcetu byla poměrně nízká, pohybovala se mezi 30 a 60 miligramy.

V období léčby kalcimimetiky byla paratyroidektomie indikována jen u 5 % pacientů a jako non-respondéry označili autoři celkem 12 % pacientů (nutnost paratyroidektomie a/nebo setrvalé snížení PTH o méně než 30 %).

Obdobně i další studie potvrdily, že vřazení kalcimimetik do terapie SHPT podstatně zlepšuje výsledky léčby [19,20].

Některé práce se snaží porovnat dva fixní léčebné postupy, opírající se výhradně o VDR aktivátory, či naopak o kalcimimetika, doplněná jen malými dávkami VDR aktivátorů.

Multicentrická evropská studie ECHO srovnávala účinnost cinacalcetu u dialyzovaných pacientů s rekurující či perzistující hyperparatyreózou po předchozí paratyroidektomii (PTX) s pacienty se SHPT bez předchozí paratyroidektomie. U pacientů s předchozí PTX (N = 153) poklesla koncentrace PTH z původních 856 pg/ml (medián) na 303 pg/ml po 12 měsících léčby, tj. o 60 %, fosfatémie se snížila o 15 % a kalcémie o 5 %. U druhé skupiny pacientů se koncentrace PTH snížila o 50 % (ze 717 na 335 pg/ml), fosfatémie o 9 % a kalcémie o 6 %. Autoři této observační práce uzavírají, že cinacalcet je bezpečnou a účinnou součástí léčby hyperparatyreózy a zvažují, že by tato léčba mohla snížit nutnost paratyroidektomií [19].

Názor, že je výhodné vřadit kalcimimetikum do léčby časně a nečekat až na pokročilou fázi SHPT, se opírá o klíčovou roli CaR v patogenezi SHPT [21].

Zajímavý a klinicky užitečný je pohled na časový aspekt podání kalcimimetik – podání těsně před dialýzou [22]. Zjednodušeně – po hemodialýze s koncentrací kalcia 1,25 mmol/l nastává (krátkodobý?) vzestup koncentrace PTH. Pokud však podáme kalcimimetikum těsně před hemodialýzou, vzestup PTH nenastane, neboť časový průběh hemodialýzy se shoduje s průběhem maximálního farmakodynamického účinku kalcimimetika. Současně nenastane ani hypokalcémie vlivem kalcimimetika, neboť stále probíhá difuze kalcia z dialyzačního roztoku. Podle našeho názoru je překvapivé, že tento „letter to editor“ nebyl dále rozvinut v klinické širší pozorování.

Další klinicky užitečný dopad může mít studie SENSOR, která srovnává podávání kalcimimetika s jídlem během hemodialýzy oproti podávání s prvním jídlem po skončení dialýzy. V každém rameni této otevřené studie u dialyzovaných pacientů se SHPT (PTH nad 300 pg/ml) bylo více než

300 osob. Pokles PTH pod 30 % výchozí hodnoty byl srovnatelný (více než 50 % osob v obou ramenech). Gastrointestinální tolerance byla poněkud lepší při podání mimo dobu dialýzy, celkově se však nauzea vyskytla ojediněle (do 3 %) [23].

Kalcimimetika a kost

Zatímco laboratorní efekt u kalcimimetik je jednoznačný, skutečný vliv na kostní metabolismus není přesně popsán a dosud není prokázáno, že by příznivý laboratorní efekt měl skutečně i dopad na úpravu abnormalit samotné kostní tkáně.

Kostní buňky jsou vybaveny receptorem pro kalcium, avšak funkční význam CaR v kostech byl dlouho nejednoznačný [16]. Poslední zprávy poukazují na přítomnost CaR v osteoblastech, v prekursorech osteoklastů a přinejmenším v některých zralých osteoklastech. V linii osteoblastů má CaR mitogenní účinek a podporuje i jejich zrání a účastní se kostní tvorby a mineralizace. Naopak vysoká kalcémie (cestou aktivace CaR) tlumí aktivitu osteoklastů a vede k jejich apoptóze. To vše dává teoretický předpoklad pro to, že léčba kalcimimetiky by mohla být pro vlastní kostní tkáň příznivá, a to nikoliv zprostředkovaně, ale přímo.

Znalosti o kostní morfologii při léčbě kalcimimetiky však stále ještě nemáme. V současné době probíhá finální analýza dat studie BONAFIDE. Jde o roční sledování dialyzovaných pacientů (hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných) s histomorfometricky prokázanou fibrózní osteodystrofií v důsledku hyperparatyreózy. Kontrolní kostní histomorfometrie byla vyšetřena po jednom roce léčby kalcimimetiky podle definovaného schématu dávek i doprovodných léčiv (doplnění VDR aktivátorů bylo možné). Jde o poměrně velkou multicentrickou nadnárodní studii (s účastí dvou center z České republiky) a publikace výsledků je očekávána v roce 2013.

Pro úplnost zmíníme dosavadní výsledky velmi malých studií. Jedna z nich se týká 10 pacientů s funkční transplantovanou ledvinou a perzistující SHPT s hyperkalcémií [24]. Prospektivně byl sledován kostní obrat, histomorfometrie a kostní denzita před a po 18 až 24 měsících léčby cinacalcetem. Pokles vysokého kostního obratu nastal u 7 pacientů, u dvou se naopak zvýšil, u jednoho zůstal beze změny. Počet kostních trámčů mírně klesl, ale jejich objem i tloušťka zůstaly zachovány. Kostní denzita v oblasti femuru se zvýšila u 7 pacientů. Nebyla zaznamenána žádná fraktura kostí a funkce štěpu zůstala stabilní. Léčba kalcimimetikem tedy v tomto případě měla nejen laboratorní, ale i morfologicky příznivý projev.

Další práce je japonských autorů [25]. Jde o čtyři jednotlivé dlouhodobě hemodialyzované pacienty (délka dialyzačního léčení před zahájením podávání kalcimimetik byla u všech více než 84 měsíců, všichni měli velmi pokročilou hyperparatyreózu). Biopsie byla provedena před a po 1 roce podávání kalcimimetik. Objem fibrotizované kostní tkáně klesl až na nulové hodnoty, stejně tak i objem nemineralizovaného osteoidu.

Ve formě abstraktu, a poté jako součást přehledné práce byly publikovány ještě zkušenosti u 32 hemodialyzovaných

pacientů (19 léčeno cinacalcetem, 13 kontrolováno placebem) [26]. Kontrolní kostní histomorfometrické vyšetření bylo provedeno po jednom roce léčby. Byla použita klasifikace TMV, doporučená v definici kostní komponenty CKD-MBD [4]. Dávky cinacalcetu se pohybovaly mezi 30 až 180 mg/denně tak, aby původní vysoká koncentrace PTH klesla a současně aby se udržela trvale nad 200 pg/ml. Po léčbě bylo dokumentováno zřetelné snížení původně vysokého kostního obrátu ($T - \text{turnover}$). Úprava tohoto histomorfometrického dynamického ukazatele korelovala s poklesem PTH v krvi. Mineralizace kosti ($M - \text{mineralization}$) ani kostní objem ($V - \text{volume}$) se nezměnily.

Dosavadní data podporují možnost, že kalcimimetika ovlivňují nejen laboratorní složku CKD-MBD, ale i přímo kostní tkáň. Publikovány však dosud byly jen izolované zkušenosti či pilotní data. Ta pouze upozorňují, že efekt kalcimimetik na kost je třeba dále studovat.

Kalcimimetika a cévní stěna

Cévní kalcifikace jsou velmi závažným problémem u CKD a zejména u pacientů v konečné fázi renálního selhání (end-stage renal disease – ESRD), neboť představují prognosticky nepříznivé kardiovaskulární riziko [4,6].

Receptor pro kalcium byl prokázán i v buňkách cévní stěny (buňky hladké cévní svaloviny, endoteliální buňky). Experimentální data svědčí pro možnou přímou aktivní roli v ochraně cévní stěny před kalcifikací. Kromě toho lze usuzovat i na roli nepřímou, plynoucí z úpravy sekundární hyperparatyreózy (přehledně [27,28]).

Prospektivní studie ADVANCE (A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low dose vitamin D on vascular calcification in subjects with chronic kidney disease receiving haemodialysis) ověřovala, zda kalcimimetika zmírňují cévní komponentu CKD-MBD, tedy kalcifikace cévní stěny [29].

Celkem 360 dialyzovaných pacientů se SHPT (průměrný věk 61,5 let; 43 % žen, střední délka dialyzačního léčení 36,7 měsíců) bylo randomizováno do dvou skupin, které se lišily léčbou hyperparatyreózy. V jedné skupině byly podávány výhradně VDR aktivátory bez kalcimimetik. Ve druhé byl základem léčby cinacalcet, s možným doplněním VDR aktivátoru v malých dávkách (týdně 6 ug parikalcitolu či jiného VDR aktivátoru v ekvivalentní dávce).

Dávkování kalcimimetik i VDR aktivátoru bylo vedeno protokolem. Jako vazače fosfátů v zažívacím traktu byly podávány výhradně kalciové preparáty.

Na vstupu a po jednom roce sledování bylo vyšetřeno metodou počítačové tomografie (CT) kalcifikační skóre. Podmínkou zařazení bylo skóre vyšší než 30 Agatstonových jednotek, konkrétní charakteristika (ve 37 % bylo v rozmezí 30–399, ve 26 % v rozmezí 400–999 a 37 % pacientů mělo skóre vyšší než 1 000) potvrdila vysokou kalcifikační záť dialyzovaných pacientů.

Primárním cílem bylo určit, zda procentuální změna kalcifikačního skóre vyjádřeného v Agatstonových jednotkách je mezi skupinami odlišná [29,30].

Výsledky ukázaly progresi kalcifikací, a to v obou sledovaných skupinách (zvýšení Agatstonova skóre o 24 % při léčbě kalcimimetiky; nárůst o 31 % při léčbě výhradně VDR

aktivátory). Rozdíl mezi oběma rameny nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,07$). Pokud se však změna kalcifikačního skóre posuzovala jinou metodou (volumetrické kalcifikační skóre), byla statistická významnost rozdílu dosažena [31]. Ve studii však u části pacientů nebyl dodržen protokol – dávky VDR aktivátorů přidané ke kalcimimetiku byly vyšší než povolené. Ve snaze porovnat obě původně zamýšlené léčebné strategie, byla provedena dodatečná post-hoc analýza, kde byli zavzati jen ti pacienti, u kterých byl protokol dodržen [31]. Tato dodatečná analýza ukázala progresi kalcifikací i u pacientů léčených cinacalcetem a malými dávkami VDRA, avšak nárůst byl 17,8 %, tedy podstatně méně než při podávání VDR aktivátorů bez kalcimimetik ($p < 0,02$). Z dat studie ADVANCE vyplývá, že kalcifikace cév jsou u dialyzovaných pacientů skutečně závažné a ve své podstatě progresivní, progresi je zřejmě mírnější při kombinaci kalcimimetika a malé dávky VDR aktivátoru. Je však třeba poznamenat, že všichni pacienti měli kalciové vazače (podaná dávka elementárního kalcia během jednoho roku kolem 300 g). Nelze vyloučit, že nálezy by byly jiné, pokud by vazače fosfátů v zažívacím traktu byly nekalciové. Do budoucna bude určitě potřeba oddělit strategie snižující PTH od strategií ovlivňujících bilanci kalcia.

Shrnutí efektu kalcimimetik na jednotlivé komponenty CKD-MBD

Z hlediska tří komponent CKD-MBD u dialyzovaných pacientů je evidentní a jednoznačné, že kalcimimetika snižují koncentrace PTH, což ostatně je jejich požadovaným účinkem (indikace v léčbě SHPT). Souběžně snižují kalcémii (nutno monitorovat) a nezvyšují či dokonce mírně snižují fosfatémii. Efekt na cévní stěnu je dosud pouze experimentální – předpoklad, že zmírňují progresi kalcifikací, se potvrdil až v post-hoc analýze randomizované studie; regrese kalcifikací v daném schématu léčby nenastala. Efekt na kostní tkáň je velmi málo prozkoumán. Z hlediska terapie kostní komponenty CKD-MBD jsou očekávána data již uskutečněné studie, připravované k publikaci. Nesoulad mezi znalostmi o účinku cinacalcetu na laboratorní komponentu a na strukturu cílových orgánů v rámci definice CKD-MBD tedy stále trvá.

Pro úplnost ještě zmíníme efekt kalcimimetik na tkáň příštinných tělísek. Suprese sekrece PTH vlivem kalcimimetik je jednoznačná. Jak je to však s regresí hyperplazie? Je známo, že CaR má v patogenezi hyperplazie důležitou roli [8].

Hypoteticky by tedy kalcimimetika mohla zastavit další růst příštinných tělísek a možná i vést k jejich regresi [32]. V poslední době bylo několikrát popsáno, že při léčbě kalcimimetiky nastává určitá regrese velikosti příštinných tělísek, dokumentovaná dostatečně citlivým sonografickým vyšetřením [33,34]. Data jsou však na malých souborech pacientů.

Kalcimimetika u sekundární hyperparatyreózy po transplantaci ledviny

Sekundární hyperparatyreóza je přítomna u více než tří čtvrtin pacientů přicházejících k transplantaci. Často trvá

řadu let. Po úspěšné transplantaci ledviny (TxL) se SHPT může vyvíjet tříměr způsobem [35,36,37]. Může se postupně upravit, či může dlouhodobě přetrvávat a konečně u některých pacientů může progredovat. Souběžně však je klinický a laboratorní obraz hyperparatyreózy po transplantaci a i její vývoj v čase modifikován nejen úspěšností obnovy renální funkce po transplantaci, ale i stavem zásob vitamínu D v organismu, předchozí léčbou SHPT, délkou trvání a intenzitou SHPT před TxL a dalšími okolnostmi (včetně kortikoterapie a léčby imunosupresivy – zejména kalcineurinovými inhibitory po TxL).

Úprava hyperfunkce příštítných tělísek nastává tehdy, pokud dobře funkční ledvina zajistí hydroxylaci vitamínu D na kalcitriol a vyloučení fosforu a tyto fyziologické okolnosti jsou schopny hyperparatyreózu utlumit.

Perzistující hyperparatyreóza po úspěšné transplantaci ukazuje, že hyperparatyreóza je zřejmě podmíněna hyperplazií příštítných tělísek, která přetrvává i při úpravě původních patogenetických podnětů.

Vzácně však může nastat i **prudké zhoršení** hyperparatyreózy po úspěšné TxL. Po obnovení renální funkce již totiž není přítomna tzv. „rezistence skeletu na účinek parathormonu“, spojená se selháním ledvin, která vlastně kost do určité míry před účinkem parathormonu chrání. Tato akcentovaná hyperparatyreóza po TxL je charakterizována výraznou a trvající hyperkalcémií a hypofosfatémií a vysokou koncentrací PTH (avšak koncentrace PTH mohou být nižší, než v období před transplantací).

Perzistující hyperparatyreóza je po transplantaci ledviny častá. Pro ilustraci – ve velké analýze více než 1 000 transplantovaných pacientů přetrvávala vysoká koncentrace PTH (více než 2,5 násobek horního referenčního rozmezí) po dobu čtyři a více let přibližně u 17 % osob [38]. Kromě toho, že je SHPT po TxL častá, je dokumentováno, že je riziková v několika aspektech. Podstatně zhoršuje kostní metabolismus a strukturu a spolu s kortikoidy se významně podílí na poklesu kostní denzity a riziku fraktur. Kromě nepříznivého vlivu může SHPT podle některých zpráv přispívat k dysfunkci štěpu, nefrokalcinóze a cévním kalcifikacím [39].

Jaká je role kalcimimetik v léčbě SHPT po transplantaci? Především je nutno uvést, že cinacalcet nemá schválenou indikaci pro léčbu SHPT u transplantovaných pacientů. Přesto se však někdy užívá, jde však o indikaci „off-label“.

Publikace se zaměřují jednak na určení specifických změn kinetiky a dynamiky kalcimimetika u transplantovaných pacientů (včetně možných interakcí s imunosupresivou a včetně sledování nejen sérových, ale i močových koncentrací kalcia a fosfátů) a dále na vlastní efekt na sekundární hyperparatyreózu po TxL.

Byla sledována farmakokinetika a farmakodynamika cinacalcetu u 10 pacientů s perzistující SHPT po TxL [40]. Cinacalcet byl podáván jedenkrát denně v dávce 30 mg dva týdny, poté v dávce 60 mg opět dva týdny. Sledována byla i fosfaturie a kalcieurie. Clearance cinacalcetu po perorálním podání byla přibližně 130 litrů/hod. po dávce 30 mg/den a přibližně 93 litrů po dávce 60 mg. Frakční exkrece kalcia se zvýšila během osmi hodin z 0,85 % na 1,53 % (efekt dávky 30 mg) a na 1,92 % (dávka 60 mg), funkce štěpu se nezměnila.

Farmakokinetika i farmakodynamika cinacalcetu vykazovala velmi silnou interindividuální variabilitu – velké odchylky mezi jednotlivými studovanými osobami. Rozdíly mezi minimální a maximální hodnotou AUC i maximální koncentrací léku v krvi byly mezi jednotlivými pacienty až pětinašobné. Efekt byl závislý na dávce, avšak nikoliv proporcionálně. Zvýšení dávky z 30 na 60 mg vedlo k nárůstu AUC o 30 % (tj. na 1,3 násobek). Pokles koncentrace PTH po podání léku dosáhl maxima za 3 hodiny a dosahoval 60 % původní koncentrace PTH při 30 mg dávce a 68 % při 60 mg dávce. Pokles PTH se tedy zvyšuje s podanou dávkou, avšak jen částečně, dvojnásobná dávka neznámá dvojnásobný efekt. Autoři uzavírají, že nastává efektivní pokles koncentrací PTH i kalcia v krvi, avšak nastává i přechodná hyperkalcieurie, která potencionálně může zvýšit riziko nefrokalcinózy [40].

Byla studována interakce kalcimimetik a imunosupresivní léčby. Cinacalcet snížil plochu pod křivkou (area under curve – AUC) takrolimu o 14 %, zatímco farmakokinetické ukazatele cyklosporinu A (CyA) a mykofenolátu nebyly ovlivněny. Dalším důležitým zjištěním byl vzestup metabolitu CyA nazvaného AM19. Tento metabolit je dlouho považován za neurotoxický. Je totiž známá nefrotoxicita cyklosporinu A, proto je kladen velký důraz na monitorování terapeutických hladin v transplantologii. Je zvažováno, že zvýšení AM19 může být spojeno s pozorovaným zhoršením funkce štěpu u pacientů léčených souběžně CyA a cinacalcetem, avšak data jsou jen pilotní [41].

Laboratorní charakteristika sekundární hyperparatyreózy po transplantaci je zcela odlišná ve srovnání s nálezem při selhání ledvin. Sérová koncentrace kalcia je zvýšená až vysoká, koncentrace PTH je zvýšená, i když méně než před transplantací. Zejména důležitá je změna koncentrace fosfátů v séru. Pro období před transplantací (tedy pro dialyzační léčbu) je typická hyperfosfatémie, zatímco pro hyperparatyreózu po transplantaci je naopak příznačná hypofosfatémie. Pro ilustraci – 85 % transplantovaných pacientů zaznamenalo fosfatémiu nižší než 0,8 mmol/l a 37 % dokonce nižší než 0,5 mmol/l [42]. V pozadí těchto laboratorních abnormalit stojí nejen vlastní fosfaturický účinek parathormonu v ledvinách, ale i zřejmě fosfaturicky působící FGF-23 [42,43].

Z vlastností kalcimimetik lze usuzovat, že uvedený laboratorní komplex může být příznivě ovlivněn ve všech třech ukazatelích (koncentrace PTH, kalcémie a fosfatémie). Pokles kalcémie i pokles sérové koncentrace PTH je při podání kalcimimetik obvyklý bez ohledu na funkci ledvin. Lze odvodit, že po snížení koncentrace PTH v krvi nastane zvýšení koncentrace fosfátů v séru [42,44,45]. Zatímco při chronických nemocech ledvin bychom se tohoto účinku obávali (neboť pacienti i při hyperparatyreóze nemají hypofosfatémiu, a naopak mají zřetelné riziko hyperfosfatémie), u transplantovaných pacientů je úprava hypofosfatémie prospěšná. Jak však bylo již uvedeno, stále jde o indikaci „off-label“.

První zpráva o účinku cinacalcetu na SHPT po transplantaci ledviny byla publikována již v roce 2005 [46]. Poté následovaly další. Nedávno byl publikován jejich přehled [45]. Jde celkem o 15 prací (z nich 5 retrospektivních), s délkou

trvání od 1,5 do 18 měsíců. Maximální počet sledovaných osob byl 51, jde tedy vesměs o malá pozorování. Maximální podávaná dávka cinacalcetu byla 30–60 mg, ve třech studiích však až 120–180 mg. Pokles kalcémie byl zaznamenán vždy. Fosfatémie se zvýšila ve třinácti sledováních, ve dvou zůstala nezměněna. Procentuální zvýšení se pohybovalo mezi 6–28 % vstupních koncentrací. Pokles PTH byl rovněž pravidlem, koncentrace klesly o 13–57 %. Jen některé práce sledovaly změny močového vylučování kalcia a fosforu. Dvě zaznamenaly vzestup a dvě naopak pokles kalcie. Tři ze čtyř zaznamenaly očekávaný pokles fosfaturie. Čtyři práce zaznamenaly zvýšení a dvě zaznamenaly snížení koncentrace kreatininu v séru. Autoři uzavírají, že cinacalcet může představovat efektivní léčebný postup u perzistující SHPT po transplantaci ledviny – kromě poklesu sérových koncentrací se upraví i hyperkalcémie a hypofosfatémie [45]. Je však třeba mít stále na paměti změny vylučování kalcia a fosfátů do moče a z toho plynoucí určité hypotetické riziko nefrokalcinózy a snížení funkce štěpu. Proto před schválením indikace musí ještě proběhnout kontrolované rozsáhlé studie, dosavadní malá pozorování nestačí.

Nyní byla publikována další metaanalýza již celkem 21 prospektivních a retrospektivních studií uskutečněných v období 2004–2012 (leden) u transplantovaných pacientů se SHPT. Byly analyzovány laboratorní změny, tj. změny koncentrace kalcia, fosfátů, parathormonu a kreatininu v séru. Celkový počet pacientů byl 411 (tedy osmkrát více, než v předchozí metaanalýze), doba sledování 3–24 měsíců. Koncentrace kalcia podle očekávání poklesla, střední pokles byl o 0,28 mmol/l, fosfatémie se zvýšila o 0,15 mmol/l a koncentrace PTH klesla o 102 pg/ml. Sérová koncentrace kreatininu se nezměnila. I tyto příznivé výsledky je však třeba interpretovat s vědomím, že se stále jedná o malý počet sledovaných osob a že studie byly vesměs nekontrolované a nezaslepené [47].

Kalcimimetika v prediálýze

Termín prediálýza není exaktně definovaný, avšak přesto je často používán. V běžné komunikaci nefrologů je tímto termínem míněno období, ve kterém je pacient s pokročilým chronickým onemocněním ledvin již připravován na dialýzu, na náhradu funkce ledvin, ale dialyzován či transplantován není, neboť pokles funkce to dosud nevyžaduje. Obvykle je funkce snížena již pod jednu čtvrtinu fyziologické funkce – pacient dosáhl stadia CKD4. V tomto období jsou již evidentně přítomny doprovodné metabolické komplikace chronického onemocnění ledvin, včetně poruchy metabolismu kalcia, fosfátů a vitamínu D. Většina pacientů v prediálýze má sekundární hyperparatyreózu, což vyplývá z poklesu vylučovací i endokrinní renální aktivity.

Kalcimimetika nemají schválenou indikaci pro léčbu hyperparatyreózy při CKD u pacientů dosud nedialyzovaných. Ale i u těchto pacientů proběhly placebem kontrolované studie, a jsou tak k dispozici nejen odvozené teoretické předpoklady, ale i reálné klinické výstupy [48,49].

V průběhu 18 týdnů sledování se při podávání placeba koncentrace PTH prakticky neměnila (nárůst o 6 %), zatímco při léčbě cinacalcetem se již po jednom týdnu významně

snížila, a toto snížení přetrvávalo po celou dobu léčby, dosahovalo průměrně 32 %. Více než polovina léčených osob dosáhla primárního cíle, kterým bylo snížení vstupní koncentrace PTH o 30 a více procent [48].

Ve dvojité zaslepené randomizované studii trvající 32 týdnů, zahrnující celkem 404 osob s CKD stadia 3–4 se u kontrolní skupiny koncentrace PTH nezměnila, zatímco při léčbě kalcimimetiky klesla o 43 %. Souběžně klesla kalcémie o 9 % a fosfatémie se zvýšila o 21 %. [49]. Autoři uzavírají, že i v prediálýze kalcimimetikum účinně snižuje koncentraci PTH, avšak současně snižuje kalcémii a zvyšuje fosfatémii.

Na tyto práce navázaly literární diskuze, které uváděly určité argumenty pro i proti užití kalcimimetik v prediálýze [50]. U těchto pacientů je ještě funkční renální tkáň, proto na rozdíl od dialyzovaných pacientů je třeba zvažovat efekt cinacalcetu i v ledvinách. Tento renální efekt spočívá ve zvýšení kalcie a snížení fosfaturie. Důsledkem je pokles koncentrace kalcia v krvi a naopak vzestup fosfatémie. Oba tyto účinky jsou považovány za negativní – pacienti v prediálýze se sekundární hyperparatyreózou nemají hypofosfatémii a každé zvýšení fosfatémie je nežádoucí.

Argumenty „pro“ lze zjednodušeně shrnout následovně: stimulace příštítných tělísek v prediálýze vede nejen k hyperfunkci, ale i k proliferaci aktivitě a k hyperplazii tělísek. Pokud hyperplazie vznikne, je trvalá, neboť apoptóza buněk příštítných tělísek je extrémně pomalá. Stimulem pro mitotickou aktivitu, a tedy pro hyperplazii, je i malý pokles kalcémie, respektive chybějící stimulace CaR. Pokud by tedy kalcimimetika byla použita ve včasných fázích hyperparatyreózy, lze očekávat menší riziko hyperplazie. Tento benefit převyší případné riziko hypokalcémie, protože tu lze snadno detekovat a korigovat pomocí VDR aktivátorů a suplementací kalcia [51]. Argumenty „proti“ se opírají právě o riziko hypokalcémie, o zvýšení fosfatémie a dále i možnosti zhoršení renální funkce [52].

Kalcimimetika a „tvrdá data“ – mortalita, morbidita a kvalita života

První sdělení, které dokumentovalo klinický a nikoliv jen laboratorní efekt kalcimimetik, bylo publikováno již v roce 2005, neboli krátce po dokončení registračních klinických studií [53]. Při sumárním zhodnocení čtyř randomizovaných kontrolovaných studií bylo dokumentováno zlepšení kvality života (funkční zdatnost v příslušných komponentách nástroje SF-36), včetně zmírnění bolestí. Dokonce bylo pozorováno snížení rizika fraktur, a to o přibližně polovinu. Počet hospitalizací z kardiovaskulárních příčin byl nižší přibližně o 40 % v porovnání s placebem kontrolovanou skupinou. Velmi výrazný (více než 10ti násobný), avšak nepřekvapivý, byl rozdíl v četnosti indikací paratyreoidektomie, kdy kalcimimetika umožnila konzervativní léčbu bez PTX.

V roce 2010 byla publikována observační studie, která vyhodnotila prospektivně zaznamenávaná data u téměř 20 tisíc dialyzovaných pacientů, léčených injekčními VDR aktivátory. Z nich necelých 6 000 pacientů bylo léčeno i kalcimimetiky. Délka sledování byla až 26 měsíců, data

byla zaznamenávána od roku 2004. V základním statistickém modelu i po adjustaci na řadu modifikujících faktorů byla kardiovaskulární prognóza pacientů léčených souběžně kalcimimetiky příznivější. Celková mortalita byla při léčbě kalcimimetiky o 27 % nižší (RR 0,73, 95% interval spolehlivosti 0,68–0,78; $p < 0,0001$) než u pacientů léčených výhradně VDR aktivátory [54]. Práce však nemá kontrolovaný design, a není z ní tedy možné odvodit průkazné závěry, přispívá však k poznatkům o klinickém (nejen laboratorním) efektu kalcimimetik.

Na podzim roku 2012 byla publikována dlouho očekávaná studie EVOLVE [55]. Celkem 3 883 hemodialyzovaných pacientů se SHPT (medián PTH 693 pg/ml) bylo léčeno kalcimimetiky či placebem, spolu s dalšími léky, včetně VDR aktivátorů a vazačů fosfátů. Délka sledování byla až 64 měsíců, a to proto, že byla navržena jako „event-driven“, neboli byla předem stanovena nikoliv doba sledování, ale počet sledovaných událostí. Cílem bylo ověřit předpoklad, že kardiovaskulární komplikace (jako primární složený cíl) jsou méně časté při léčbě kalcimimetiky. K tomuto posouzení bylo nutno dosáhnout primárního složeného cíle u 1 882 pacientů. Původní předpoklad sám o sobě potvrzen nebyl, avšak studie je v současné době předmětem doplňujících analýz, mimo jiné proto, že v primárním cíli, a tím i v primární analýze, nebyl zohledněn věk pacientů, a též proto, že i v placebem kontrolované větvi byla nakonec nezanedbatelná část pacientů léčena kalcimimetiky. Po adjustaci na věk je výsledek příznivější pro rameno léčené kalcimimetiky. Na definitivní závěry této studie je tedy ještě brzy.

Poznámky ke specifickým situacím

Jen velmi málo zkušeností bylo popsáno s cinacalcetem v léčbě SHPT u dialyzovaných dětí. Příznivá úprava SHPT nastala s dávkou 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti, tedy přibližně s poloviční dávkou ve srovnání s dospělými pacienty [56].

U pacientů léčených peritoneální dialýzou se postupuje stejným způsobem, jako u léčených hemodialýzou [57].

Specifickou situací je využití kalcimimetik v léčbě kalcifylaxe. Jde o velmi obávanou, byť naštěstí vzácnou komplikaci, která se vyskytuje obvykle, avšak nikoliv výhradně, u dialyzovaných pacientů s hyperparatyreózou a hyperfosfatémií. Ve své podstatě se jedná o nekrózu tkáně podkoží, často velkého rozsahu. Ischémie či nekróza nastává po uzávěru přírodních i odvodných cév zejména na úrovni mikrocirkulace, tento uzávěr je podmíněn kalcifikací stěny spolu s intravaskulární trombózou. Nekrotická oblast se obvykle záhy infikuje, hrozí sepse. V léčbě je absolutním požadavkem radikálně upravit fosfokalciový metabolismus a hyperparatyreózu. V několika pracích je dokumentováno, že v komplexu léčebných postupů se pozitivně uplatňují kalcimimetika [58,59].

Výhledy do budoucna

Kalcimimetika jsou zavedenou součástí komplexní léčby SHPT při selhání ledvin. Pro léčbu SHPT u pacientů s jinými stadii CKD (CKD3–4; transplantovaní pacienti) cinacalcet dosud registraci nemá, nadále jde o indikaci „off-label“ [60]. Probíhají další kontrolované studie u transplantovaných pacientů se SHPT, které navazují na předchozí jednotlivé zkušenosti. Pokud se potvrdí nejen jejich účinnost, ale i bezpečnost zejména ve vztahu k funkci transplantované ledviny, lze očekávat schválení. Naopak pro CKD3–4 se schválení cinacalcetu neočekává a úvahy se posouvají směrem k vývoji nových molekul s efektem na CaR (viz níže).

Dále lze očekávat výstupy, které porovnávají různé léčebné strategie s vřazením kalcimimetik ve snaze najít optimální léčebnou kombinaci či dávkovací schéma [19,21,61,62,63]. Vzhledem k velmi pestrému obrazu i průběhu SHPT při selhání ledvin je však otázkou, zda-li se podaří najít jednotný postup [64]. Velké diskuze, včetně doplňujících analýz a stanovisek k nim jsou očekávány pro výstupy studie EVOLVE [55].

Dalším krokem je vývoj parenterálně (intravenózně) podávaného kalcimimetika. V současné době jsou v přípravě klinické zkoušky u hemodialyzovaných pacientů. Receptor pro kalcium, na který kalcimimetika působí, není omezen na příštítná tělíska, ale je exprimován v řadě tkání. K nejvýznamnějším zřejmě patří kost a ledviny, ale ve výzkumu je i efekt v zažívacím traktu a v pankreatu a v dalších systémech [17]. Nové či podrobnější poznatky lze očekávat v oblasti vlivu kalcimimetik na cévní stěnu ve smyslu zmírnění periferní rezistence na tkáň ledvin, kdy byla popsána stabilizace podocytů a ochrana glomerulů před toxickým poškozením v experimentu. Rovněž je zvažována role kalcimimetik v zažívacím traktu a v kostní dřeni [13,14,65,66,67].

Kalcimimetika, která by oddělila účinek na příštítná tělíska od hypokalcemizujícího efektu by pravděpodobně umožnila léčbu pacientů v časnějších fázích CKD [68]. Již byla vyvinuta molekula kalcimimetika III. generace. V experimentu u 5/6 nefrektomovaných krys nastalo efektivní snížení PTH, bez ovlivnění sekrece kalcitoninu a bez hypokalcémie.

Vývoj poznatků o kalcimimeticích a jejich terapeutickém využití tedy stále pokračuje a rýsuje se nejen rozšíření využití stávajícího přípravku, ale i vývoj nové aplikační formy a nové generace molekuly s efektem na CaR.

Dedikace grantu: IGA MZ CR č. NT/11355-4.

Literatura

1. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi M, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCarty LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–1525.
2. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCarty LC, Liu W, Turner SA, Bushinsky DA. The calcimimetic AMG073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575–583.
3. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM, Liu W, Blaisdell PW, Brenner RM, Turner SA, Martin KJ. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. A randomized, double-blind multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:800–807.

4. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Moe S, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
5. Amann K, Gross ML, London G, Ritz E. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–2087.
6. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
7. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394–401.
8. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288:F253–F264.
9. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913–921.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl.3): S1–S202.
11. Drueke TB. Calcimimetics versus vitamin D. What are their relative roles? *Blood Purif* 2004;22:38–43.
12. Brown EM, Gamba G, Richardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–580.
13. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Pharmacol* 2010; 80:297–307.
14. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006;109:339–365.
15. Valle C, Rodriguez M, Santamaria R, Almaden Y, Rodriguez ME, Canadillas S, Martin-Malo A, Aljama P. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2430–2436.
16. Theman TA, Collins MT. The role of the calcium-sensing receptor in bone biology and pathophysiology. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10:289–301.
17. Al-Aly Z. The new role of calcimimetics as vasculotropic agents. *Kidney Int* 2009;75:9–12.
18. Bover J, Perez R, Molina M, Beavides B, Ariza F, Miguel JL, Tornero F, Torregrossa JV. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c109–c121.
19. Zitt E, Rix M, Urena-Torres P, Fougere D, Jacobson SH, Petavy F, Dehmel B, Ryba M. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1956–1961.
20. Akizawa T, Kido R, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Fukuhara S, Kurokawa K. Decreases in PTH in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2280–2288.
21. Wetmore JB, Quarles DL. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nature Clin Practice Nephrology* 2009;5:24–32.
22. Date T, Kawashita Y, Matsuzaki M, Kobayashi H, Nagano N. The administration of cinacalcet hydrochloride just before a haemodialysis session suppresses the transient rise in intact parathyroid hormone induced by a low calcium dialysate: when should cinacalcet hydrochloride be administered? Letter to editor. *NDT Plus* 2008;6:463–471.
23. Schaefer RM, Bover J, Dellana F, Sanz D, Asensio C, Sanchez-Gonzalez MC, Gross P, Zani V, Carter D, Jehle PM. Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis: the SENSOR study. *Clin Nephrol* 2008;70:126–134.
24. Borchardt KA, Diarra D, Sulzbacher I, Benesch T, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2010;31:482–489.
25. Yajima A, Akizawa T, Tsukamoto Y, Kurihara S, Ito A. Impact of cinacalcet hydrochloride on bone histology in patients with secondary hyperparathyroidism. *Therap Apheresis and Dialysis* 2008; 12 (Suppl.1):S38–S45.
26. Malluche HH, Mawad H, Monieur-Faugere MC. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S157–S163.
27. Regidor MJA. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009; 71:207–213.
28. Urena-Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82:19–25.
29. Floege J, Raggi P, Block GA, Urena-Torres P, Sciky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Chertow G. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1916–1923.
30. Raggi P, Chertow GM, Urena-Torres P, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26:1327–1339.
31. Urena-Torres P, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Petavy F, Reiner M, Raggi P. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; doi: 10.1093/ndt/gfs356.
32. Drueke TB, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1828–1839.
33. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, Nishioka M, Hasegawa H, Kurosawa T, Fukagawa M. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2305–2314.
34. Ichii M, Ishimura E, Okuno S, Chou H, Kato Y, Tsuboniwa N, Nagasue K, Maekawa K, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c195–c202.
35. Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1300–1313.
36. Sprague SM, Belozeroff V, Danese M, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients – a review. *Am J Nephrol* 2008;28:246–253.
37. Ambrus C, Molnar MZ, Czira ME, Rosivall L, Kiss I, Rempert A, Szathmari M, Musci I. Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:1029–1038.
38. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–1287.
39. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hov L, Kreipe HH, Haller H, Schwarz A. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:1934–1941.
40. Serra AL, Braun SC, Starke A, Savoca R, Harsberger M, Russmann S, Corti N, Wüthrich RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinacalcet in patients with hyperparathyroidism after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:803–810.
41. Falck P, Vethe NT, Asberg A, Midtvedt K, Bergan S, Reubsaet JL, Holdaas H. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 1048–1053.
42. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SA, Juppner H, Wolf M. Post-transplant hypophosphatemia: tertiary hyperphosphatoninism? *Kidney Int* 2006;70:1486–1494.
43. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, Martin PY, Rizzoli R. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol* 2011;164:839–847.
44. Serra AL, Wüthrich C, Wüthrich RP. Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1151–1157.
45. Morales E, Gutierrez E, Andres A. Treatment with calcimimetics in kidney transplantation. *Transplantation Reviews* 2010;24:79–88.
46. Serra A, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wüthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1315–1319.
47. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012;94:1041–1048.
48. Charytan Ch, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, Klassen PS, McCarty LC, Pichette V. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:58–67.
49. Chonchol M, Locatelli F, Abboud JE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, Kaplan M, Roger SD, Sarkar S, Albizem MB, Mix TC, Kubo Y, Block GA. A randomized, double blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197–207.
50. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL. Should cinacalcet be used in patients who are not on dialysis? *Nat Rev Nephrol* 2009;5(6):307–308.
51. de Francisco ALM, Pinera C, Palomar R. Cinacalcet should be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Nature Clin Pract Nephrol* 2008;4:266–267.
52. Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Nature Clin Pract Nephrol* 2008;4:264–265.

53. Cunningham J, Danesh M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793–1800.
54. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brilhart S, Nieman K, Liu J, St Peter WL. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;78: 578–589.
55. The EVOLVE Trial Investigators: The effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; doi:10.1056/NEJMoal205624.
56. Muscheites J, Wigger M, Drueckler E, Fisher DC, Kundt G, Haffner D. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1823–1829.
57. Messa P, Castelnovo C, Scalapogno A. Calcimimetics in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2012;178:143–149.
58. Mohammed IA, Sekar V, Bultana AJ, Mitra S, Hutchison AJ. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 387–389.
59. Scola N, Gackler D, Stucker M, Kreuter A. Complete clearance of calciphylaxis following combined treatment with cinacalcet and sodium thiosulphate. *J Germ Soc Dermatol* 2011;9:1030–1031.
60. Švára F. Potenciální nové a méně časté indikace cinacalcetu. *Osteol Bulletin* 2010;15:144–147.
61. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Marx S, Khan S. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27: 3270–3278.
62. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, Brink H, Maduell F, Graf H, Frazão JM, Bos WJ, Torregrosa V, Saha H, Reichel H, Wilkie M, Zani VJ, Molemans B, Carter D, Locatelli F. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36–45.
63. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, Ling X, Goodman WG, Turner S, Charytan C. Cinacalcet HCl with low dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients versus vitamin D alone – the ACHIEVE study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 1718–1725.
64. Evenepoel P. Calcimimetics in chronic kidney disease: evidence, opportunities and challenges. *Kidney Int* 2008;74:265–275.
65. Zitt E, Woess E, Mayer G, Lhotta K. Effect of cinacalcet on renal electrolyte handling and systemic arterial blood pressure in kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 2011; doi:10.1097/TP. ObO13822d87e8.
66. Gattone 2nd VH, Chen NX, Sinderson RM, Seifert RM, Duan M, Martin D et al. Calcimimetics inhibit late stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1527–1532.
67. Oh J, Beckmann J, Bloch J, Hettgen V, Mueller J, Li L, Hoemme M, Gross ML, Penzel R, Mundel P, Schaefer F, Schmitt CP. Stimulation of the calcium-sensing receptor stabilizes the podocyte cytoskeleton, improves cell survival, and reduces toxin-induced glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2011; doi:10.1038/ki2011.105.
68. Henley C 3rd, Yang Y, Davis J, Lu JY, Morony S, Fan W, Florio M, Sun B, Shatzner E, Pretorius JK, Richards WG, St Jean DJ Jr, Fotsch C, Reagan JD. Discovery of a calcimimetic with differential effects on parathyroid hormone and calcitonin secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:681–691.