

## Kalcymimetyki – od badań klinicznych do codziennej praktyki

U chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych dializami często rozwija się wtórna nadczynność przytarczyc, która przejawia się zaburzeniem gospodarki wapniowo-fosforanowej i wzrostem stężenia parathormonu (PTH). Stosowane leki wiążące fosforany oraz aktywne preparaty witaminy D często nie są w stanie opanować ciężkiej nadczynności przytarczyc. U takich pacjentów istnieją wskazania do wykonania paratyreoidektomii. Dane z wielu badań klinicznych wskazują, że cynakalcet istotnie obniża stężenie PTH oraz pozwala na utrzymywanie stężenia wapnia i fosforanów w zakresie rekomendowanych wartości. Przedstawiono wyniki badań klinicznych, oraz szereg dalszych obserwacji, w oparciu o stosowane leczenie w codziennej praktyce lekarskiej, wskazujących na korzyści wynikające z leczenia cynakalcetem.

(NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 221-225)

## Calcimimetics – from clinical trials to everyday practice

Patients with chronic kidney disease receiving dialysis often develop secondary hyperparathyroidism, with disturbed calcium and phosphate metabolism and increased level of parathormon (PTH). The conservative treatment, based on oral phosphate binders and active vitamin D, often fail to control severe hyperparathyroidism. In such patients, parathyroidectomy is required. Data from many clinical studies indicate that cinacalcet substantially lowers plasma PTH levels and often maintain serum calcium and phosphate concentrations within ranges recommended by guidelines. The results of clinical trials, and observational studies based on everyday clinical practice, showing benefits resulted from cinacalcet therapy, were presented.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 221-225)

Wtórna nadczynność przytarczyc jest jednym z najczęstszych i poważnych powikłań przewlekłej choroby nerek (PChN). Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za nadmierną produkcję i wydzielanie parathormonu (PTH) u chorych z PChN są hiperfosfatemia, hipokalcemia i niedobór witaminy D<sub>3</sub> [14]. Stopniowe pogarszanie się funkcji nerek prowadzi do wzrostu stężenia fosforanów w surowicy wskutek zmniejszonego ich wydalania przez cewki. Ubytek czynnego mięszu nerkowego powoduje spadek stężenia aktywnych metabolitów witaminy D<sub>3</sub> doprowadzając w następstwie do zmniejszenia wchłaniania wapnia w jelitach [13]. W wyniku tych zaburzeń dochodzi do wzrostu poziomu PTH a następnie proliferacji komórek i hiperplazji przytarczyc, a w następstwie do dalszego zwiększenia produkcji i uwalniania PTH [5]. Sekrecję parathormonu w komórkach przytarczyc reguluje receptor zależny od jonów wapnia [6,55]. Nadmierna sekrecja parathormonu spowodowana rozrostem typu guzkowatego prowadzi do powiększania się przytarczyc [63]. Równocześnie zmniejszeniu ulega liczba receptorów wrażliwych na stężenie wapnia (CaSR) oraz witaminy D (VDR), a tym samym pogarsza się odpowiedź przytarczyc na terapię aktywnymi preparatami witaminy

D [23,32]. Dotychczasowe metody optymalnego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc obejmujące ograniczenia podaży fosforu w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany oraz aktywnych metabolitów witaminy D związane są często z takimi problemami jak: hiperkalcemia, trudna do kontroli hiperfosfatemia, wzrost iloczynu Ca x P, oporna nadczynność przytarczyc lub nadmierna supresja PTH [7, 11,40]. Tego rodzaju leczenie nie zapobiegało w wystarczającym stopniu, szczególnie u chorych przewlekle dializowanych, ciężkim powikłaniem takim jak konieczność paratyreoidektomii, złamania kości, kalcyfikacja tętnic, powikłania sercowo-naczyniowe, konieczność częstych hospitalizacji, znaczne pogorszenie jakości życia a także wzrost śmiertelności.

Wprowadzony do leczenia w ostatnich latach cynakalcet wydaje się znacznie zwiększać nadzieję na bardziej skuteczne leczenie zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek [15,26,49]. Cynacalcet należy do kalcymimetyków – nowej klasy leków działających na receptory wapniowe w przytarczycach. Istotą działania kalcymimetyków jest zwiększenie progu wrażliwości receptorów wapniowych na zewnątrzkomórkowe stężenie zjonizowanego wapnia, co prowadzi do ich aktywacji

Antoni SYDOR<sup>1</sup>

Władysław SUŁOWICZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych i Nefrologii z Ośrodkiem Dializ Szpitala Wojewódzkiego im. Św. Łukasza w Tarnowie  
Ordynator: Dr med. Antoni Sydor

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM w Krakowie  
Kierownik:  
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

**Słowa kluczowe:**

- przewlekła choroba nerek
- wtórna nadczynność przytarczyc
- parathormon
- cynakalcet

**Key words:**

- chronic kidney disease
- secondary hyperparathyroidism
- parathormone
- cinacalcet

*Panu Prof. Stanisławowi Czekałskiemu z wyrazami głębokiego szacunku i poważania dedykujemy niniejszą pracę*

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz  
Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15c  
e-mail: wladsul@mp.pl

nawet przy niskich stężeniach wapnia w surowicy, stwierdzanych najczęściej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [51]. Efektem tego działania jest zmniejszenie wydzielania parathormonu [65]. Pierwsze publikacje dotyczące stosowania kalcymimetyków u pacjentów przewlekłe hemodializowanych pojawiły się w 1998 roku [1]. Jednorazowe podanie badanego preparatu (czynnik NPS R-568) w dawce 40 lub 80 mg/dobę u 7 chorych obniżyło istotnie poziom parathormonu a efekt ten był zależny od dawki. Po podaniu wyższych dawek (120 lub 200 mg) poziom PTH obniżał się o 51% wartości wyjściowej. Nie obserwowano hipokalcemii ani innych działań ubocznych. Autorzy ocenili, że aktywacja receptorów wapniowych komórek przytarczyc przez kalcymimetyk u pacjentów dializowanych z nadczynnością przytarczyc jest bezpiecznym i skutecznym postępowaniem powodującym szybką supresję wydzielania PTH. W innym badaniu przeprowadzonym na 21 chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc (PTH 300 do 1200 pg/ml) leczenie kalcymimetykiem R-568 w dawce 100 mg stosowano u 16 chorych przez 15 dni. Uzyskano szybkie i znaczne obniżenie stężenia PTH u leczonych chorych, natomiast poziom PTH nie zmienił się u pacjentów otrzymujących placebo. Problemem była jednak znaczna hipokalcemia, która rozwinęła się u 7 chorych, spośród których u 5 przerwano leczenie. Badany preparat miał jednak ograniczoną biodostępność oraz zmienną farmakokinetykę co było powodem zaniechania dalszych badań [25].

Bardziej obiecującym kalcymimetykiem drugiej generacji okazał się być AMG 073, który po podaniu doustnym cechował się lepszą biodostępnością oraz bardziej stabilnym profilem farmakokinetycznym niż R-568. *Goodman* i wsp. [26] w 2002 r. opublikowali pierwsze wyniki badań z tym preparatem przeprowadzone u 52 chorych. PTH u tych chorych wynosiło od 250 do 1500 pg/ml. Oceniano wpływ różnych dawek leku (od 5-100 mg) po jednorazowym doustnym podaniu oraz po 8 dniowej terapii. U chorych, którzy otrzymali dawki leku 25, 50, 75, albo 100 mg stężenie PTH obniżyło się od 43-55% w zależności od dawki (przy czym minimalna skuteczna dawka wynosiła 25 mg). Po 8-dniowym leczeniu (25-100 mg) obniżeniu uległy również poziom fosforu i iloczynu Ca x P, oraz w niewielkim stopniu (o 5-10%) stężenie wapnia, ale tylko u chorych otrzymujących większe dawki.

Najważniejsze, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, które wytyczyło istotne zalecenia dotyczące leczenia cynakalcetem u chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc zostało przeprowadzone w 125 ośrodkach w Ameryce Północnej, Europie i Australii [2]. Podstawowym kryterium włączenia do programu było stężenie PTH w surowicy  $\geq 300$  pg/ml. Cynakalcet stosowano u 371 pacjentów przez 26 tygodni. Otrzymywali oni badany preparat doustnie jeden raz dziennie w dawkach wzrastających od 30 mg do 180 mg. Grupa placebo liczyła 370 chorych. Pacjenci otrzymywali ponadto standardowo leki wiążące fosforany, analogi witaminy D albo obydwa leki równocześnie. Dawki cynakalcetu oraz preparaty witaminy D modyfiko-

wano w zależności od stężenia PTH, wapnia i fosforu. Głównym celem końcowym badania było obniżenie iPTH do wartości  $< 250$  pg/ml. Tą wartość PTH osiągnęło 43% chorych otrzymujących cynakalcet, natomiast wartość iloczynu Ca x P obniżyła się u 15%. Leczenie cynakalcetem było dobrze tolerowane przez chorych, u niektórych epizodycznie występowały nudności i wymioty. W badaniu tym, w ciągu 6 miesięcy, nie oceniano wpływu leczenia na zmiany histologiczne w kościach, masę kostną, kalcyfikację naczyń, sztywność tętnic i powikłania sercowo-naczyniowe. Autorzy sugerują jednak możliwość korzystnego wpływu leczenia również na te parametry. Ważnym elementem tych badań było także ustalenie maksymalnej docelowej dawki leku wynoszącej 180 mg/dobę.

Podobne wyniki uzyskali inni badacze, którzy stosowali lek przez 12 i 18 tygodni [27,39,54,61]. Kolejno podejmowane badania z użyciem cynakalcetu prowadzone były przez znaczne wydłużenie czasu leczenia. *Moe* i wsp. podawali preparat u chorych dializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc (PTH  $\geq 300$  pg/ml) przez 100 tygodni, rozpoczynając od dawki 30 mg i stopniowo ją zwiększając aż do dawki 180 mg dziennie [47,48]. W okresie badania pacjenci mogli otrzymywać również preparaty witaminy D oraz leki wiążące fosforany. Dobrą kontrolę stężenia PTH ( $\leq 300$  pg/ml) wykazywało 59 chorych, którzy ukończyli to badanie. Około 60% chorych osiągnęło redukcję PTH o przynajmniej 30% w stosunku do wartości wyjściowej. Stężenie wapnia i fosforu oraz iloczynu Ca x P nie zwiększyło się w trakcie badania. Badani przyjmowanych równocześnie preparatów witaminy D oraz leków wiążących fosforany pozostawały na stałym poziomie. Przeprowadzone badania wykazały skuteczną i trwałą redukcję stężenia PTH przy pomocy cynakalcetu w terapii długoterminowej nie tylko u chorych hemodializowanych ale również leczonych dializą otrzewnową [38]. Ponadto cinakalcet okazał się lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym nawet w dawce maksymalnej 180 mg dziennie [25,48,61]. Obserwowane okresowo nudności i wymioty po zażyciu leku można łagodzić podając cynakalcet z pierwszym posiłkiem po dializie [56].

U pacjentów dializowanych wtórna nadczynność przytarczyc często prowadzi do osteodystrofii nerkowej [28] a pomiędzy stężeniem PTH i gęstością kości istnieje odwrotna korelacja [20]. Obniżenie stężenia PTH może więc wpłynąć korzystnie na mineralizację kości. Pierwsze badanie oceniające wpływ cynakalcetu na gęstość kości zostało opublikowane przez *Lien* i wsp. [37]. Badanie przeprowadzono u 10 chorych hemodializowanych oraz u 4 chorych w 4 stadium przewlekłej choroby nerek. U chorych wykonano badanie gęstości kości metodą densytometryczną przed i po 26 tygodniach leczenia cynakalcetem. Uzyskano obniżenie stężenia PTH zarówno u hemodializowanych (o ok. 50%) jak i u chorych w okresie przeddializacyjnym. Po leczeniu cynakalcetem zwiększyła się gęstość kości udowej w odcinku proksymalnym, nie uległa natomiast zmianie gęstość badanych kręgow łędźwiowych. Stwierdzono ponadto korelację pomiędzy zmianą gęstości kości

udowej a zmianą stężenia PTH. Równocześnie stwierdzono niewielki spadek stężenia wapnia w surowicy. Autorzy tłumaczą ten spadek wpływem cynakalcetu na zmniejszenie uwalniania wapnia z kości udowej przy równoczesnym wzroście gęstości kości, co w większym stopniu dotyczy kości z przewagą części korowej w stosunku do części bełeczkowej. Przykładem takiej struktury kości jest kość udowa w przeciwieństwie do kości kręgosłupa lędźwiowego. Badanie trwało stosunkowo krótko oraz było przeprowadzone na zbyt małej liczbie chorych.

*Malluche* i wsp. opisali zmiany w obrębie kości po rocznym leczeniu cynakalcetem 32 chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc [44]. Stężenie PTH u tych chorych wynosiło  $>300$  pg/ml a cynakalcet podawano 19 chorym w dawkach od 30-180 mg/dobę dobierano indywidualnie tak, aby uzyskać stężenie PTH  $<200$  pg/ml. W grupie placebo było 13 chorych. Biopsje kości wykonywano przed i po roku leczenia. W grupie leczonej cynakalcetem obniżyło się PTH oraz obrót kostny oceniany aktywnością fosfatazy alkalicznej oraz stężeniem N-telopeptydu. Zmiany histomorfometryczne kości korelowały ze stężeniem PTH. Badanie to wykazało znaczącą korelację pomiędzy poprawą wyników stężenia markerów metabolizmu kostnego (PTH, fosfataza alkaliczna, N-telopeptyd) a współczynnikiem obrotu kostnego ocenianego poprzez biopsję tkanki kostnej w trakcie leczenia cynakalcetem. Korzystny wpływ cynakalcetu na wskaźniki metabolizmu kostnego i morfologię kości stwierdzono także w innych badaniach [35,52,59,64,67].

Badania opublikowane przez *Blocka* i wsp. [4] dotyczyły leczenia cynakalcetem i niewielkimi dawkami witaminy D 444 chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w stopniu umiarkowanym i ciężkim. Leczenie skojarzone cynakalcetem i niskimi dawkami witaminy D ułatwiło osiągnięcie celów określonych przez zalecenia KDOQI. Docelowe wartości PTH osiągnęło 62% chorych, docelową wartość iloczynu Ca x P – 83% a oba te cele równocześnie – 54% badanych. Także w innych badaniach zwraca się uwagę na umiejętne kojarzenie cynakalcetu z leczeniem konwencjonalnym [18,42,46,66].

W 2008 roku *Messa* i wsp. [46] opublikowali wyniki badania OPTIMA, którego celem była ocena wyników leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc przy pomocy terapii standardowej lub cynakalcetem + standardowa terapia (witamina D, preparaty wiążące fosforany) i modyfikacji dawek leków tak aby obniżyć stężenie iPTH, P i Ca x P do wartości zalecanych przez K-DQI. Do tego wielośrodkowego, otwartego badania randomizowano chorych z iPTH  $\geq 300$  -  $\leq 800$  pg/ml i Ca  $>8,4$  mg/dl w stosunku 1;2. Do grupy otrzymującej leczenie konwencjonalne włączono 184 chorych a cynakalcetem - 368. Przez pierwsze 16 tygodni dobierano dawkę cynakalcetu i leczenia standardowego w oparciu o opracowany algorytm. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek chorych ze średnim stężeniem iPTH  $< 300$  pg/ml w fazie oceny tj. 17-23 tygodniu. Założone cele osiągnięto w istotnie wyższym odsetku w grupie chorych otrzymujących dodatkowo cynakalcet w porównaniu do pacjentów leczonych konwencjo-

nalnie. Wartości te wynosiły w zakresie iPTH - 71% vs 22%; Ca x P - 77% vs 58%; Ca - 76% vs 33%; P - 63% vs 50% a iPTH i Ca x P - 59% vs 16%. U chorych leczonych wcześniej witaminą D zredukowano jej dawkę o 22%. W badanej grupie, 65% chorych wymagało dawki cynakalcezu poniżej 60 mg/dobę (średnia - 56 mg/dobę). Chorzy z mierne nasiloną nadczynnością przytarczyc (iPTH 300-500 pg/ml) otrzymywali niższe dawki cynakalcezu a założone cele osiągnięto u nich w wyższym odsetku niż w grupie z wyższym iPTH. Było to pierwsze badanie w którym obok cynakalcezu stosowano nielimitowane leczenie konwencjonalne.

Ciekawych danych dostarczyło obserwacyjne badanie ECHO, bez grupy kontrolnej, opublikowane w 2009 r. [66], w którym oceniano 1865 pacjentów o średnim wieku 58 lat, z różnym stopniem zaawansowania wtórnej nadczynności przytarczyc leczonych w 187 ośrodkach w 12 krajach Europy. Zbierano dane z 6 miesięcy przed włączeniem cynakalcezu, w okresie jego włączenia oraz po 12 miesiącach terapii. W okresie leczenia standardowego średnie wartości iPTH wynosiły 721 pg/ml, P - 5,9 mg/dl, Ca - 9,6 mg/dl. W okresie wdrażania terapii cynakalceciem docelowe wartości w zakresie iPTH, P, Ca, Ca x P spełniało odpowiednio u 4%, 39%, 40% i 46% a po 12 miesiącach leczenia wartości te wzrosły do 28%, 48%, 51% i 68%. Średnia wartość iPTH obniżyła się o 50%, Ca x P o 17%, P o 9% a Ca o 6%. Warto podkreślić, że w tym badaniu opartym o codzienną praktykę lekarską średnia dawka cynakalcezu wynosiła 50 mg/dobę i była niższa od stosowanej w wcześniejszych publikowanych randomizowanych badaniach, co wskazuje, że dawki leku nie były restrykcyjnie zwiększane w zależności od wartości iPTH.

Poza leczeniem wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych cynakalceć może znaleźć zastosowanie w innych wskazaniach [10,41,57,62]. Opisano zastosowanie tego leku w zwalczaniu hiperkalcemii u chorych po przeszczepieniu nerki [36,43,57,58], wtórnej nadczynności przytarczyc w okresie przeddializacyjnym [8] oraz w leczeniu kalcyfilaksji [50].

#### **Cynakalceć u chorych**

##### **ze wskazaniami do paratyreoidektomii**

W ostatnich latach znaczna ilość publikacji dotycząca leczenia cynakalceciem pochodzi z Japonii gdzie cena leku jest znacznie niższa niż w USA i Europie [69]. Wyrażane są nadzieje, że dostępność cynakalceciu w istotny sposób obniży odsetek chorych dializowanych z wtórą nadczynnością przytarczyc wymagających chirurgicznej paratyreoidektomii. *Kakuta* i wsp. [31] zastosowali cynakalceć u 61 chorych ze wskazaniami do usunięcia przytarczyc z których 37 miało PTH powyżej 500 pg/ml. W oparciu o 6 miesięczną obserwację wnioskuje, że 80% chorych może uniknąć interwencji chirurgicznej dzięki terapii cynakalceciem.

##### **Cynakalceć u chorych po przedniej paratyreoidektomii**

Nawrót wtórnej nadczynności przytarczyc po paratyreoidektomii u pacjentów hemodializowanych jest względnie częsty. Rozpoznaje się go zwykle u chorych, u któ-

rych pomimo zabiegu wzrasta stężenie PTH do wartości powyżej 300 pg/ml. W przypadku progresji nadczynności odpornej na leczenie konieczne jest niekiedy ponowne wykonanie zabiegu usunięcia przytarczyc. Wydaje się, że cynakalceć stwarza nowe możliwości leczenia u tych chorych. Wykazano to w badaniach przeprowadzonych u 12 chorych z nawrotem nadczynności przytarczyc po zabiegu paratyreoidektomii. Z grupy tej 6 chorych z wysokimi stężeniami PTH było leczonych przez 6 miesięcy cynakalceciem w dawce od 30 do 60 mg dziennie a grupa kontrolna, pozostałych 6 chorych, otrzymywała tylko leczenie konwencjonalne. Grupa objęta leczeniem cynakalceciem obejmowała 4 przypadki przerostu guzowatego i 2 przypadki raka przytarczyc. W grupie kontrolnej natomiast 4 chorych miało przerost guzowaty a 2 przerost uogólniony. Po 6 miesiącach leczenia uzyskano statystycznie znaczącą redukcję PTH, Ca, P i Ca x P tylko u pacjentów leczonych cynakalceciem. W grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie ocenianych parametrów [42]. *Eriguchi* i wsp. [7] opisali przypadek nieoperacyjnej nawrotowej nadczynności przytarczyc, którą skutecznie leczyli cynakalceciem. Wyniki te wskazują, że terapia cynakalceciem stanowi nową możliwość leczenia u chorych z grupy wysokiego ryzyka, z przeciwwskazaniami do zabiegu chirurgicznego.

##### **Cynakalceć u chorych po przeszczepieniu nerki**

Cynakalceć stosowano również u chorych po przeszczepieniu nerki, którzy wykazywali objawy przetrwałej nadczynności przytarczyc. *Serra* i wsp. [58] w grupie 11 chorych z hiperkalcemią w przebiegu przetrwałej po przeszczepieniu nerki nadczynności przytarczyc stosowali u większości (8 chorych) leczenie cynakalceciem w dawkach 30 mg/dobę, średnie stężenie wapnia obniżyło się z 2,73 do 2,44 mmol/l i 2,42 mmol/l po 2 i 12 tyg. leczenia a iPTH odpowiednio o 16% i 21,8%. W dalszych obserwacjach [57] u 12 chorych z hiperkalcemią i wysokim stężeniem PTH, którzy byli leczeni cynakalceciem przez 26 tygodni stwierdzili znaczny spadek stężenia PTH oraz normalizację poziomu wapnia u wszystkich pacjentów. Stężenie fosforu w surowicy zwiększyło się a iloczyn Ca x P pozostał niezmienny. Po odstawieniu leku stwierdzono nawrót hiperkalcemii oraz powrót PTH do wartości przed leczeniem. U takich chorych konieczne jest utrzymanie leczenia cynakalceciem.

W innym badaniu, przez 3 miesiące leczono cynakalceciem, w dawce 30 mg, 14 chorych po przeszczepieniu nerki, uzyskując normalizację stężenia wapnia u 12 chorych, podczas gdy stężenie PTH i fosforu nie uległo znaczącej zmianie [34].

Kolejne obserwacje dotyczące leczenia nadczynności przytarczyc po przeszczepieniu nerki pochodzą z Hiszpanii. *Lopez* i wsp. [43] objęli badaniem prospektywnym 29 chorych, z przetrwałą nadczynnością przytarczyc po przeszczepieniu nerki, którzy rozpoczęli leczenie od 30 mg/dobę cynakalceciu. Po 12 miesiącach uzyskali średni spadek Ca z 11,1 do 9,7 mg/dl a iPTH z 288 do 236 pg/ml przy średniej dawce cynakalceciu 60 mg/dobę (od 30-120 mg). Mimo leczenia

2 chorych wymagało paratyreoidektomii. *Gomez Marques* i wsp. [24] poddali retrospektywnej ocenie 48 chorych z przetrwałą nadczynnością przytarczyc po przeszczepieniu nerki, których leczono cynakalceciem w dawkach w zależności od wskazań od 30-180 mg. Po roku leczenia PTH obniżyło się z 244 do 131 pg/ml a stężenie wapnia z 10,1 do 9,2 mg/dl.

Ważnym problemem u chorych dializowanych przygotowanych do przeszczepu jest wybór terapii wtórnej nadczynności przytarczyc. Optymalnym rozwiązaniem wydaje się wykonanie subtotalnej paratyreoidektomii przed planowanym przeszczepieniem nerki [36]. U pacjentów ze stwierdzoną wtórą nadczynnością przytarczyc po zabiegu przeszczepienia nerki, racjonalnym rozwiązaniem wydaje się odroczenie ewentualnej paratyreoidektomii, ponieważ może nastąpić spontaniczne ustąpienie nadczynności. Natomiast nierozstrzygniętym problemem pozostaje sposób postępowania u chorych, którzy przed przeszczepieniem nerki leczeni byli cynakalceciem bez zabiegu paratyreoidektomii. Aktualnie nie można jednoznacznie wskazać optymalnego sposobu postępowania terapeutycznego i dlatego konieczne są dalsze badania u tych chorych celem oceny potencjalnie korzystnego działania cynakalceciu.

##### **Cynakalceć a regresja przerostu przytarczyc**

Jednym z ważnych zagadnień dotyczących leczenia cynakalceciem jest sugerowana możliwość regresji przerosty przytarczyc [16,21,33]. Rodzi się pytanie czy wraz ze spadkiem stężenia iPTH następuje regresja gruczolu. Chociaż z teoretycznego punktu widzenia jest to możliwe to mało jest informacji klinicznych na temat wpływu leczenia cynakalceciem na wielkość przytarczyc. Regresję przerosty przytarczyc opisywano u pacjentów przewlekle dializowanych po leczeniu dużymi dawkami kalcytriolu [22] chociaż niektórzy badacze nie potwierdzili skuteczności takiego leczenia [53]. Skuteczność tej terapii wydawała się zależeć od rozmiarów przytarczyc a ich graniczna objętość wynosi 0,5 cm<sup>3</sup>. Pacjenci, którzy mieli większe przytarczycy byli oporni na leczenie kalcytriolem w tym również na bezpośrednie wstrzyknięcia leku [16,60].

*Meola* i wsp. opisali wpływ terapii cynakalceciem na wielkość hiperplastycznych przytarczyc [45]. Lek, w dawce 30-120 mg w połączeniu z konwencjonalną terapią, stosowali u 9 chorych przez okres 24-30 miesięcy. Stężenie PTH obniżyło się znacznie (z 1196 ± 381 do 256 ± 160 pg/ml). Przytarczycy z wyjściową objętością <0,5 cm<sup>3</sup> zmniejszyły istotnie objętość z 233 ± 115 do 102 ± 132 mm<sup>3</sup>, natomiast przytarczycy z objętością wyjściową >0,5 cm<sup>3</sup> nie zmniejszyły istotnie średniej objętości (1036 ± 1062 vs 837 ± 1290 mm<sup>3</sup>). Interesującym było to, że w niektórych przypadkach zauważono zwyrodnienie torbielowate oraz spadek przepływu krwi. Badanie to jest pierwszym, które wykazało, że terapia cynakalceciem może powodować regresję rozrostu przytarczyc u pacjentów hemodializowanych z objętością przytarczyc poniżej 0,5 cm<sup>3</sup>. Odstawienie cynakalceciu wiązało się z ponownym wzrostem PTH nawet u tych chorych,

ktorzy mieli wydatną redukcję objętości gruczołu. Ischii i wsp. [29] w grupie 58 chorych leczonych przez 6 miesięcy cynakalcetem wykazali w oparciu o badanie USG istotne zmniejszenie objętości przytarczyc z  $942 \pm 747$  do  $708 \pm 550$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0,005$ ). W obserwowanej grupie u 42 chorych objętość się zmniejszyła a u 16 zwiększyła. Badania te wymagają jednak dalszego potwierdzenia, natomiast mechanizm, w wyniku którego dochodzi do redukcji wielkości przytarczyc pozostaje nadal niejasny. Jedną z możliwości wydaje się być wpływ cynakalcetu na apoptozę komórek głównych hiperplastycznych przytarczyc, co sugerują autorzy badania, w którym oceniano stosunek komórek oksyfilnych do komórek głównych przytarczyc usuniętych u pacjentów hemodializowanych [42]. Nie ma badań wskazujących na możliwość obniżania dawki cynakalcetu wraz z normalizacją objętości gruczołu. Jean i wsp. [30] w badaniu obserwacyjnym u 6 chorych otrzymujących cynakalcet uzyskali spadek iPTH z 1039 do 100 pg/ml po roku leczenia. Zaobserwowali, że po 6 miesiącach od odstawienia leku nadal utrzymywały się niskie stężenia PTH (143 pg/ml).

### Czy leczenie cynakalcetem poprawi rokowanie u chorych dializowanych?

Korzystny wpływ leczenia cynakalcetem na parametry o udowodnionym niekorzystnym oddziaływaniu na chorobowość i śmiertelność chorych dializowanych stwarza nadzieję na poprawę rokowania w tej grupie pacjentów [62]. Istnieją dane wskazujące, że leczenie cynakalcetem istotnie redukuje nie tylko ryzyko paratyreoidektomii ale również prawdopodobieństwo złamań, hospitalizacji i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zmniejsza dolegliwości bólowe w zakresie układu kostno-stawowego i poprawia jakość życia chorych [3, 12, 68]. W zakończonym badaniu ADVANCE w grupie 360 chorych [19], które miało na celu określenie czy w grupie chorych dializowanych leczonych cynakalcetem w porównaniu do leczonych konwencjonalnie jest wolniejsza progresja zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym wykazano, że chorzy otrzymujący ten lek mieli wolniejszy postęp zwapnień, istotnie niższy od grupy kontrolnej gdy stosowano skalę wolumetryczną pomiaru. W trakcie realizacji jest duże międzynarodowe badanie EVOLVE, które ma na celu odpowiedź na pytanie czy leczenie cynakalcetem w stosunku do konwencjonalnej terapii obniża incydenty sercowo-naczyniowe u chorych dializowanych [9].

W 2010 r. Narodowy Fundusz Zdrowia wprowadził refundację leczenia cynakalcetem (Mimpara) zaawansowanej wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych. Pozwoli to na skuteczniejsze, niż dotychczas, leczenie tego powikłania i uchroni wielu chorych przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia przytarczyc. Leczenie to umożliwi również zebranie własnych doświadczeń dotyczących efektów klinicznych wprowadzonej terapii.

### Piśmiennictwo

1. Antonsen J.E., Shiroud D.J., Andress D.L.: A calcimimetic agent acutely suppressed parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. Rapid communication. *Kidney Int.* 1998, 53, 223.
2. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L. et al.: Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 1516.
3. Block G.A., Zaun D., Smits G. et al.: Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010, 78, 578.
4. Block G.A., Zeig S., Sugihara J. et al.: Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 2311.
5. Brown E.M.: Extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing, regulation of parathyroid cell function and role Ca<sup>2+</sup> and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol. Rev.* 1991, 71, 371.
6. Brown E.M., Gamba G., Ricardi D. et al.: Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup> - sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993, 366, 575.
7. Brown A.J.: Vitamin D analogues. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32(Suppl. 2), S25.
8. Charytan C., Coburn J.W., Chondchol M. et al.: Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 46, 58.
9. Chertow G.M., Dupin L.B., Block G.A. et al.: Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 898.
10. Chonchol M., Wuthrich R.P.: Potential future uses of calcimimetics in patients with chronic kidney disease. *NDT plus* 2008, 1(Suppl. 1), i36.
11. Coburn J.W., Salusky I.B., Morris K.C., Goodman W.G.: Oral and parental calcitriol for management of end-stage renal disease. *Contrib. Nephrol.* 1991, 90, 166.
12. Cunningham J., Danese M., Olson K. et al.: Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005, 68, 1793.
13. Delmez J.A., Slatopolsky E.: Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1992, 19, 303.
14. Druke T.B.: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 1141.
15. Druke T.B., Cunningham J., Goodman W.G. et al.: Short-term treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) with the calcimimetic agent AMG 073. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, 12, 764A.
16. Druke T., Martin D., Rodriguez M.: Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1828.
17. Eriguchi R., Umakoshi J., Tominaga Y., Sato Y.: Successful treatment of inoperable recurrent secondary hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *NDT Plus* 2008, 4, 218.
18. Fischbane S., Shapiro W.B., Corry D.B. et al.: Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE Study results. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 1718.
19. Floege J., Raggi P., Block G.A. et al.: Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, 1916.
20. Foldera J., Arnon E., Popovtzer M.M.: Reduced speed of sound in tibia bone of hemodialysed patients: association with PTH level. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 1318.
21. Fukagawa M., Nakamishi S., Kazama J.J.: Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006, 70(Suppl. 102), S3.
22. Fukagawa M., Tokumoto M., Matuo D. et al.: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-puls therapy in patients on long-term dialysis. *N. Engl. J. Med.* 1994, 323, 421.
23. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y. et al.: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 1436.
24. Gomez Marques G., Obrador Mulet A., Vilar Gimeno A. et al.: Treatment with cinacalcet of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2009, 41, 2139.
25. Goodman W.B., Frazao J.M., Goodkin D.A. et al.: A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000, 58, 436.
26. Goodman W.G., Haladik G.A., Turner S.A. et al.: Calcimimetic agent AMG 073 lowers parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1017.
27. Harris R.Z., Pathi D., Marbury T.C. et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at dose up to 200 mg once daily. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 1070.
28. Hruska K.A., Teitelbaum S.L.: Mechanism of disease - renal osteodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 166.
29. Ischii M., Ishimura E., Okuno S. et al.: Decrease of parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin. Pract.* 2010, 115, c195.
30. Jean G., Chazat C., Charra B.: Six cases of successful cinacalcet cessation in hemodialysis patients treated for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2102.
31. Kakuta T., Tanaka R., Kanai G. et al.: Can cinacalcet replace parathyroid intervention in severe secondary hyperparathyroidism? *Therap. Apher. Dial.* 2009, 13(Suppl. 1), S20.
32. Kifor O., Moore F.D., Wang P. et al.: Reduced immunostaining for the extracellular Ca<sup>2+</sup> -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 1598.
33. Komaba H., Fukagawa M.: Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics - fact or illusion? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 707.
34. Kruse A.E., Eisenberg U., Frey F.J. et al.: The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 1311.
35. Kurajoh M., Inaba M., Okuno S. et al.: Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor of bone metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Osteoporosis Int.* 2010, May 7 [Publish ahead of print].
36. Lewin E., Olgaard K.: Parathyroidectomy vs calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 1766.
37. Lien L.H.H., Silva A.L., Whittman D.: Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 1232.
38. Lindberg J.S., Culletton B., Wong G. et al.: Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 800.
39. Lindberg J.S., Moe S.M., Goodman W.G. et al.: Calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone in calcium x phosphate in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003, 63, 248.
40. Locatelli F., Cannata-Andia J.B., Druke T.B. et al.: Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia.

- Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17, 723.
41. **Lomonte C., Antonelli M., Losurdo N. et al.:** Cinacalcet is effective in relapses of secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2056.
  42. **Lomonte C., Vernagione L., Chimienti D. et al.:** Does vitamin D receptor and calcium receptor activation therapy play role in the histopathologic alterations of parathyroid glands in refractory uremic hyperparathyroidism? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 794.
  43. **Lopez V., Toledo R., Sola E. et al.:** Treatment with cinacalcet in 29 kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplant. Proc.* 2009, 41, 2394.
  44. **Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Wang G. et al.:** An assessment of cinacalcet HCL effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 2008, 69, 269.
  45. **Meola M., Petrucci I., Barsotti G.:** Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 982.
  46. **Messa P., Malaro F., Yaqoob M. et al.:** The OPTIMA Study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 36.
  47. **Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W. et al.:** Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005, 67, 760.
  48. **Moe S.M., Cunningham J., Sommer J. et al.:** Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCL. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2186.
  49. **Moe S.M., Sprag S.M., Adler S. et al.:** Two-year treatment with cinacalcet HCl and hemodialysis and peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 572A.
  50. **Mohammed I.A., Sekar V., Bibtana A.J. et al.:** Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'cinacalcet'. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23, 387.
  51. **Nemeth E.F., Steffen M.E., Hammerland L.G. et al.:** Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 4040.
  52. **Peacock M., Bolognese M.A., Borofsky 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.
  53. **Quarles L.D., Yohay D.A., Carroll B.A. et al.:** Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 1994, 45, 1710.
  54. **Quarles L.D., Sherrard D.J., Adler S. et al.:** The calcimimetic AMG 073 as potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 575.
  55. **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.
  56. **Schaefer R.M., Bover J., Dellana F. et al.:** Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis: the SENSOR Study. *Clin. Nephrol.* 2008, 70, 126.
  57. **Serra A.L., Savoca R., Huber A.R. et al.:** Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 577.
  58. **Serra A.L., Schwartz A.A., Wick F.H. et al.:** Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 1315.
  59. **Shigematsu T., Akizawa T., Uchida E. et al.:** Long-term cinacalcet HCl treatment improved bone metabolism in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Nephrol.* 2009, 29, 230.
  60. **Shiizaki K., Hatamura I., Negi S. et al.:** Percutaneous maxicalcetriol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. *Kidney Int.* 2003, 64, 992.
  61. **Sułowicz W.:** Postępy w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc. Rola kalcymimetyków. *Przeg. Lek.* 2006, 63(Suppl. 3), 3.
  62. **Taniguchi M., Hamada S., Takumoto M. et al.:** Does cinacalcet improve the prognosis of dialysis patients. *Therap. Apher. Dial.* 2009, 13(Suppl. 1), S15.
  63. **Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K. et al.:** Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal of renal hyperparathyroidism. *Semin. Surg. Oncol.* 1997, 13, 78.
  64. **Toro Prieto F.J., Bernal Blanco G., Garcia N. et al.:** Calcimimetics and bone mineral density in renal transplant patients with persistent secondary hyperparathyroidism. *Transplant. Proc.* 2009, 41, 2144.
  65. **Torres P.U.:** Clinical experience with cinacalcet HCl. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 9 (Suppl. 5), 27.
  66. **Urena P., Jacobson S.H., Zitt E. et al.:** Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI™ recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice - the ECHO observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 2852.
  67. **Yajima A., Akizawa T., Tsukamoto Y. et al.:** Impact of cinacalcet hydrochloride on bone histology in patients with secondary hyperparathyroidism. *Therap. Apher. Dial.* 2008, 2(Suppl. 3), S38.
  68. **Yano S., Suzuki K., Sumi M. et al.:** Bone metabolism after cinacalcet administration in patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Metab.* 2010, 28, 49.
  69. **Yokoyama K.:** Clinical issues regarding cinacalcet hydrochloride in Japan. *Therap. Apher. Dial.* 2009, 13, (Suppl. 1), S12.