

## Kalcymimetyki w leczeniu zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek

Zaburzenia mineralno-kostne, obejmujące wtórną nadczynność przytarczyc są częstym następstwem przewlekłej choroby nerek, prowadzącym do poważnych powikłań kostnych i sercowo-naczyniowych. U pacjentów dializowanych standardowa terapia wtórnej nadczynności przytarczyc ma na celu utrzymywanie prawidłowych stężeń fosforanów, wapnia oraz optymalnego stężenia parahormonu w surowicy poprzez: modyfikację diety z ograniczeniem produktów bogato-fosforanowych, stosowanie związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, witaminy D. Aczkolwiek utrzymanie tych parametrów w zalecanych wartościach bywa trudne do osiągnięcia. Wprowadzenie nowej klasy leków: kalcymimetyków, poprawiło istotnie jakość opieki nad tymi pacjentami. W artykule przedstawiono zwięzłe właściwości, mechanizm działania i kliniczne zastosowania przedstawiciela tej grupy leków chlorowodorku cynakalcetu.

(NEFROL. DIAL. POL. 2013, 17, 121-125)

### Calcimimetics in chronic kidney disease - mineral and bone disorder

Mineral and bone disorders, including secondary hyperparathyroidism SHPT are common complication of chronic kidney disease, leading to serious skeletal and cardiovascular consequences. In patients on dialysis, standard therapy of SHPT is aimed at serum phosphate, calcium and parathyroid hormone control, and includes dietary modification, phosphate binders, and vitamin D. However, the achievement of therapeutic goals is often difficult. The introduction of a new class of drugs, calcimimetics, substantially improved care of those patients. In the article the properties, mechanism of action and clinical uses of cinacalcet, a representative member of this group of agents are briefly reviewed.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2013, 17, 121-125)

U chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) dochodzi do istotnych zaburzeń gospodarki mineralnej, co u części z nich prowadzi do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP). Kluczowymi ogniwami patogenetycznymi są tu: nadmierne wydzielanie hormonu fosfatycznego (FGF-23), retencja fosforanów i niedobór aktywnej formy witaminy D (kalcytriolu). Nie wiadomo, co jest czynnikiem pierwotnym, stymulującym kość do wydzielania FGF-23. Najnowsze badania sugerują, że najwcześniej dochodzi do obniżenia stężenia w surowicy białka *klotho*, inna hipoteza mówi o wzroście ładunku filtrowanych fosforanów, przypadającego na nefron, wreszcie nie można wykluczyć obecności „czujnika” reagującego na fosforany wchłaniane w przewodzie pokarmowym [27,40]. Podwyższone stężenia krążącego FGF-23 hamują syntezę kalcytriolu, co prowadzi z jednej strony do spadku tkankowej ekspresji alfa-klotho, ze wzrostem oporności na FGF-23, a z drugiej strony do wzrostu aktywności przytarczyc, oraz zmniejszenia jelitowego wchłaniania wapnia, a z czasem do ujemnego bilansu wapnia w ustroju [32]. Zjawiska te, nasilające się wraz z progresją PChN, stymulują przewlekle przytarczycę, prowadząc do narastania stężenia parahormonu (PTH) w surowicy oraz, w późniejszych stadiach PChN, do przerostu tkanki gruczołów. Jednym z niekorzystnych działań PTH jest zwiększenie uwalniania wapnia i fosforanów z kości, wskutek nasilenia

przemian kostnych z przewagą resorpcji, co prowadzi z jednej strony do rozwoju osteodystrofii nerkowej, a z drugiej strony do postępującej kalcyfikacji tkanek miękkich, a zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego.

Leczenie WNP u osób z zaawansowaną PChN, zwłaszcza u dializowanych, jest trudne. Obejmuje ono utrzymywanie prawidłowych stężeń wapnia i fosforanów oraz tzw. optymalnego stężenia PTH w surowicy poprzez: ograniczenie spożycia fosforanów, podawanie związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym i uzupełnianie niedoboru witaminy D. Ze względu na charakterystyczną dla PChN oporność tkanki kostnej na PTH, przyjmuje się, że jego stężenia powinny być w tej grupie chorych wyższe niż w populacji ogólnej, wg najnowszych zaleceń 2-9 krotnie przewyższające górną granicę normy [24]. Jeśli postępowanie takie nie jest skuteczne, kolejną metodą może być zastosowanie dużych, farmakologicznych dawek aktywnych metabolitów witaminy D, w celu zahamowania aktywności przytarczyc. Stwarza to jednak ryzyko nasilenia zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej i kalcyfikacji naczyń, ponadto u części chorych obecna już wyjściowo hiperfosfatemia lub hiperkalcemia stanowią przeciwwskazanie do podania witaminy D. W takich przypadkach, jedyną skuteczną metodą leczenia pozostawało do niedawna chirurgiczne usunięcie przytarczyc, zwykle polegające na subtotalnej ich resekcji. Jego podstawową

Monika STASZKÓW  
Ewa WOJTASZEK  
Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedra i Klinika Nefrologii,  
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

#### Słowa kluczowe:

- dializoterapia
- zaburzenia mineralno-kostne
- wtórna nadczynność przytarczyc
- kalcymimetyki
- kalcyfikacja naczyń

#### Key words:

- dialysotherapy
- mineral and bone renal disease
- secondary hyperparathyroidism
- calcimimetics
- vascular calcification

---

#### Adres do korespondencji:

Monika Staszków  
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii  
i Chorób Wewnętrznych WUM  
02-097 Warszawa; ul. Banacha 1a;  
tel. 22 – 599-26-58;  
Fax. 599-16-58  
e-mail – mstaszkow@wum.edu.pl

wadą, poza ryzykiem związanym z samym zabiegiem i znieczuleniem, jest istotne ryzyko rozwoju niedoczynności przytarczyc i związanej z nią adynamicznej choroby kości [24]. Sytuacja ta zmieniła się przed kilkoma laty, po odkryciu kalcymimetyków i wprowadzeniu do leczenia jej przedstawiciela - chlorowodoru cynakalcetu [3].

### Chlorowodorek cynakalcetu w leczeniu nadczynności przytarczyc

Chlorowodorek cynakalcetu jest allosterycznym aktywatorem przezbłonowych receptorów dla wapnia (CaSR), uwrażliwiającym je na działanie tego pierwiastka, co oznacza, że są one aktywowane przy niższych stężeniach wapnia niż normalnie [8]. W efekcie, już w ciągu 2-4 godz. dochodzi do zmniejszenia stężenia PTH, poprzez nasilenie jego wewnątrzkomórkowej degradacji oraz do zmniejszenia transkrypcji genu dla tego hormonu. Towarzyszy temu umiarkowane obniżenie stężenia wapnia i fosforanów [3,34]. Działanie leku utrzymuje się krótko, dlatego powinien on być przyjmowany codziennie. Leczenie rozpoczyna się od dawki 30 mg (p. os), a następnie stopniowo ją zwiększa, do 120 - 180 mg, w ciągu

kilku tygodni, by uniknąć zbyt gwałtownego obniżenia stężenia wapnia w surowicy. W czasie leczenia konieczne jest systematyczne monitorowanie stężenia wapnia w surowicy i w przypadku jego nadmiernego obniżenia się - zwiększenie dawki preparatu wapnia i/lub witaminy D lub podwyższenie stężenia wapnia w płynie dializacyjnym. Ryzyko hipokalcemii jest największe w pierwszych tygodniach, zwłaszcza u pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami PTH. W późniejszym etapie hipokalcemia występuje rzadziej i jest zwykle umiarkowana. Lek jest na ogół dobrze tolerowany, najczęstsze objawy uboczne dotyczą przewodu pokarmowego i występują u ok. 5-15% [3,34]. Zwykle 6 miesięcy leczenia pozwala na określenie skuteczności leku, wyjątkiem mogą być chorzy z rozrostem guzkowym przytarczyc.

W Tabeli 1 przedstawiono najważniejsze badania kliniczne przeprowadzone u chorych leczonych chlorowodorkiem cynakalcetu. W większości z nich za skuteczne przyjmowano obniżenie się stężenia PTH poniżej 300 pg/ml, obserwowano je u 40-70% leczonych pacjentów [3,34]. W badaniu Moe i wsp, u 43% chorych stężenie PTH

obniżyło się <300 pg/ml, a w badaniu OPTIMA aż u 71% chorych, w tym także u tych z wyjściowymi wartościami >800 pg/ml [33,35]. Zahamowaniu aktywności przytarczyc towarzyszyło obniżenie stężenia wapnia i fosforanów u blisko połowy badanych, a także istotne zmniejszenie objętości przytarczyc, nawet w przypadkach zaawansowanego ich przerostu [26].

Niezmiernie istotną korzyścią wynikającą ze stosowania chlorowodoru cynakalcetu jest umożliwienie (dzięki obniżeniu stężenia wapnia i fosforanów) włączenia do terapii witaminy D u wielu osób, u których inaczej nie byłoby to możliwe. Po pierwsze wykazano, że skojarzenie chlorowodoru cynakalcetu z małymi dawkami aktywnych metabolitów witaminy D zwiększa skuteczność leczenia WNP i pozwala na osiągnięcie zalecanych przez KDIGO i K/DOQI wartości docelowych [4,17]. Po drugie, chorzy z PChN mają niedobór kalcytriolu i zapewnienie odpowiednich jego stężeń jest bardzo ważne nie tylko ze względu na tkankę kostną i przytarczycę, ale także niezbędne dla funkcjonowania wielu innych układów ustroju. Plejotropowe działanie witaminy D, obejmuje właściwości immunomodulacyjne, antyproliferacyjne

Tabela 1  
Najważniejsze badania kliniczne nad zastosowaniem chlorowodoru cynakalcetu u chorych z PChN w stadium 5D.  
Tyt. Angielski brak

| Autor, rok                 | Typ badania             | Liczba badanych | Okres obserwacji  | Wyniki   |
|----------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|--|
| Block 2004 [3]             | 2 RCT d-blind, placebo  | 741 HD          | 6 mcy             | iPTH ≤250 pg/ml - 43% C vs 5%PI (p<0.001)<br>ΔCaxP - -15,6 vs 0.5 mg2/dl2 (p<0.001)  |
| Moe 2005 [34]              | 3 RCT, d-blind, placebo | 1136 HD         | 6 mcy             | iPTH≤300 pg/ml - 41%C vs 6%PI (p<0.001)<br>CaxP ≤55 mg2/dl2 - 65%C vs 41%PI (p<0.001)  |
| Lindberg 2005 [29]         | RCT, d-blind            | 260 HD i 34DO   | 6 mcy             | iPTH≤300 pg/ml - 46%C vs 9% (p<0.001)<br>CaxP≤55 mg2/dl2 - 65%C vs 45% (p<0.001)<br>HD i DO porównywalnie  |
| Cunningham 2005 [15]       | 4 RCT, d-blind, placebo | 1184 HD         | 3-6 mcy, 1-12 mcy | Poprawa kliniczna: ↓ ryzyka parathyreoidektomii (RR 0.07; 95CI, 0.01-0.55), złamań (0.46; 95%CI, 0.22-0.95) i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (0.61; 95%CI, 0.43-0.86). |
| Sterret 2007 [41]          | RCT d-blind, placebo    | 210 HD          | 12 mcy            | iPTH≤250 pg/ml - 61.6%C vs 9.9%PI (p<0.001)<br>ΔCaxP = -9.9 vs -0.3 mg2/dl2 (p=0.006)  |
| Block 2008 [4]             | Obserwacyjne            | 444 HD          | 4 mce             | ↓ iPTH ≤300 pg/ml u 62%, ↓ CaxP≤55 mg2/dl2u 83%. Oba cele – u 54%  |
| Fishbane 2008 [19] ACHIEVE | RCT                     | 173 HD          | 6 mcy             | iPTH≤300 pg/ml – 44%C vs 23% (p=0.006)<br>CaxP≤55 mg2/dl2 –33%C vs 16% (p=0.009). Oba cele 21% vs 14% (NS)   |
| Malluche 2008 [31]         | RCT                     | 32 HD           | 12 mcy            | Celem iPTH≤200 pg/ml. Leczenie cynakalcetem ↓iPTH i zmniejszyło przemianę kostną oraz cechy włóknienia. U 3 chorych z PTH<100pg/ml -ABD  |
| Messa 2008 [33] OPTIMA     | RCT                     | 552 HD          | 5 mcy             | iPTH≤300 pg/ml – 71%C vs 22% (p<0.001) CaxP≤55 mg2/dl2 77%C vs 58% (p<0.001). Oba cele 59% vs 16% (p<0.001). Optymalny efekt przy iPTH 300-500 pg/ml (śr. dawka 30 mg/d)               |
| Fukagawa 2008 [20]         | RCT d-blind, placebo    | 144 HD          | 3 mce             | iPTH≤250 pg/ml - 51.4%C vs 2.8%PI (p<0.001)<br>CaxP≤55 mg2/dl2 - 78 vs 47.9% (p<0.001). Optymalny efekt przy iPTH <800 pg/ml (śr. dawka 61mg/d).                                       |
| Ureña 2009 [44] ECHO       | Obserwacyjne            | 1865 HD         | 12 mcy            | iPTH 150-300 pg/ml – ↑z 4 do 28%; ↑CaxP ≤55 mg2/dl2 –↑ z 46 do 68%. Oba cele – z 2 do 18%  |
| Block 2010 [5]             | Obserwacyjne            | 5976 HD         | 26 mcy            | Ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn HR 0.74 (0.67-0.83), p<0.0001, z przyczyn sercowo-naczyniowych 0.76(0.66-0.86), p<0.0001  |
| Raggi 2011 [37] ADVANCE    | RCT (C+VitD vs VitD)    | 360 HD          | 12 mcy            | Mediana Δ% CAC: 24% (-22%, 119%) dla C+VitD vs 31% (-9%, 179%) dla vitD (p=0.073).   |
| EVOLVE 2012 [18]           | RCT d-blind, placebo    | 3883 HD         | 64 mce            | Złożony punkt końcowy: zgon, MI, hospitalizacja z powodu CAD, CHD lub PAD- HR 0.93; 95% CI, (0.85 to 1.02), p=0.11.  |

(ochrona przed nowotworami złośliwymi), hamowanie syntezy reniny, stymulacja syntezy insuliny oraz pobudzenie różnicowanie się komórek [16,39]. Tak więc, wydaje się, że stosowanie małych dawek witaminy D w połączeniu z chlorowodorkiem cynakalcezu może okazać się optymalną metodą leczenia chorych z WNP wtórną do PChN.

#### Wpływ chlorowodorku cynakalcezu na metabolizm tkanki kostnej

Dotychczasowe obserwacje sugerują korzystny wpływ chlorowodorku cynakalcezu na metabolizm tkanki kostnej, z zahamowaniem jej resorpcji, bez spowalniania kościotworzenia [31,45]. Opisywano zarówno zmiany w aktywności markerów kostnych, zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD), jak i poprawę parametrów histomorfometrycznych, ze wzrostem mineralizacji i znaczną redukcją włóknienia kości [23,31,45]. Trudno jest obecnie określić, na ile jest to bezpośredni efekt działania tej grupy leków na receptor CaSR zlokalizowany w tkance kostnej, a na ile działanie pośrednie poprzez hamowanie wydzielania PTH przez przytarczycę. U niektórych pacjentów obserwowano objawy zjawiska „głodnych kości”, dotychczas stwierdzanego po usunięciu przytarczyc [28]. W zespole tym, nagle obniżyć się stężenia PTH w surowicy, szczególnie u osób, u których były one wysokie, prowadzi do gwałtownego zahamowania resorpcji kostnej, podczas gdy aktywność osteoblastów utrzymuje się, co powoduje przepływ jonów wapnia, fosforanowych i magnezu do kości.

#### Wpływ na zmniejszenie postępu kalcyfikacji naczyń

Duże nadzieje wiązano z potencjalnym działaniem chlorowodorku cynakalcezu na układ sercowo-naczyniowy. Osoby z zaawansowaną PChN mają znacznie większe ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, a także większą śmiertelność z jej powodu. Jednym z istotnych czynników patogenetycznych tego zjawiska jest kalcyfikacja serca i naczyń, u podłoża której leży transformacja komórek mięśniówki gładkiej

do komórek osteoblasto-podobnych [21]. Stwierdzenie ekspresji CaSR na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń stworzyło uzasadnienie do zbadania czy kalcymimetyki mogą hamować postęp zmian naczyniowych czy nawet je zmniejszać [1]. Badania *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych wydawały się potwierdzać ten efekt [14]. Jednakże, długo oczekiwane dwie międzynarodowe randomizowane próby kliniczne (ADVANCE i EVOLVE) nie przyniosły niestety jednoznacznej odpowiedzi na te pytania [10,18,38].

Badanie ADVANCE miało na celu sprawdzenie czy u chorych hemodializowanych, lepsza kontrola aktywności przytarczyc i homeostazy wapniowo-fosforanowej wskutek dołączenia chlorowodorku cynakalcezu do aktywnych metabolitów witaminy D, przełoży się na efekt kliniczny w postaci redukcji postępu zwapnień naczyniowych [38]. Badaniem objęto 360 chorych, pochodzących z 90 ośrodków w Ameryce Północnej, Europie i Australii, z wtórną nadczynnością przytarczyc (iPTH>300 pg/ml lub 150-300 pg/ml + iloczyn Ca x P >50 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), otrzymujących metabolity witaminy D. Wszyscy badani mieli wyjściowe wartości wskaźnika zwapnień naczyń wieńcowych (CAC- *coronary arterial calcification*) ≥30. Chorzy ci zostali zrandomizowani do dwóch grup: I-grupy leczonej chlorowodorkiem cynakalcezu (30-180 mg/d p. os) i małymi dawkami aktywnych metabolitów D (ekwiwalent 2ug parikalcytolu do dializacji), oraz II-grupy kontrolnej otrzymującej zmienne dawki metabolitów D, tak aby iPTH utrzymywało się < 300 pg/ml. Skuteczność leczenia oceniano pomiarem CAC w tętnicach wieńcowych, aorticie oraz zastawce mitralnej i aortalnej serca za pomocą wielowarstwowej tomografii komputerowej, przed i po zakończeniu 52-tygodniowego okresu obserwacji. Badanie wykazało umiarkowanie mniejszy przyrost wskaźnika CAC w grupie leczonej w sposób skojarzony, różnica ta jednak nie osiągnęła znamienności statystycznej. Istotne różnice na korzyść leczenia skojarzonego dotyczyły jedynie jednego z drugorzędowych punktów końcowych tj. zwapnień na zastawce aorty. W tej sytuacji, autorzy podsumowując bada-

nie stwierdzili, że u chorych z umiarkowaną lub ciężką WNP, dodanie chlorowodorku cynakalcezu do małych dawek metabolitów witaminy D może spowalniać kalcyfikację naczyń i zastawek serca.

W badaniu EVOLVE, którego wyniki opublikowano w ubiegłym roku, 3883 chorych ze stężeniem iPTH ≥300 pg/ml, randomizowano do grup: leczonej chlorowodorkiem cynakalcezu lub otrzymującej placebo, a następnie obserwowano przez 64 miesiące [10,18]. Pierwotnym badaniem punktem końcowym był czas do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: zgonu, zawału serca, hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolności serca lub choroby naczyń obwodowych (złożony punkt końcowy). W założonej *a priori* analizie zgodnej z intencją leczenia (ITT – *intention to treat analysis*) nie udało się wykazać istotnej statystycznie różnicy pod względem występowania przyjętego punktu końcowego; redukcja ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych chlorowodorkiem cynakalcezu wyniosła jedynie 7% [10]. Jednakże po uwzględnieniu wieku i innych zmiennych, wzrosła ona do 12%, dając współczynnik ryzyka dla złożonego punktu końcowego 0.88 (95% CI, 0.79-0.97; P=0.008) i względnego ryzyka dla zgonu 0.86 (95% CI, 0.78-0.96; P=0.006). Różnice stały się jeszcze bardziej wyraźne po zastosowaniu tzw. *lag censoring analysis*, która ograniczyła zebranie danych do okresu 6 miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku (w przeciwieństwie do analizy ITT, która obejmuje wszystkie dane do czasu zaplanowanego zakończenia badania) [18]. Dla złożonego punktu końcowego względne ryzyko jego wystąpienia u osób otrzymujących chlorowoderek cynakalcezu obniżyło się do 0.85; 95% CI, 0.76-0.95; P=0.003, a dla zgonu do 0.83; 95% CI, 0.73-0.96; P=0.009. Ponadto, chlorowoderek cynakalcezu zmniejszał częstość wykonywania paratyreoidektomii (o ponad 50%) oraz rozpoznań ciężkiej, odpornej na leczenie nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych. Hipokalcemia występowała 7-mio krotnie częściej u chorych otrzymujących

#### Tabela II

Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych w PChN stadium 5D [37].

Tyt. ang. brak

U chorych, u których stężenie iPTH w surowicy przekracza 9-krotność górnego zakresu normy lub przy szybko rosnących jego wartościach, należy zastosować jedną z n/w metod leczenia, opartych na podawaniu:

- Aktywnych metabolitów witaminy D;
- Kalcymimetyku, szczególnie u chorych po zabiegu usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, u chorych z gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane;
- Skojarzonego leczenia aktywnym metabolitem D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednej z powyższych metod.

Podczas leczenia należy przestrzegać następujących zasad:

- Przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem iPTH, ale również stężeniem wapnia i fosforanów w surowicy;
- Dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków obniżających stężenie PTH, musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii czy hiperkalcemii;
- Przy wystąpieniu hiperfosfatemii i/lub hiperkalcemii należy zredukować dawkę lub zaprzestać podawania preparatów witaminy D;
- Przy wystąpieniu hipokalcemii, zwłaszcza objawowej, należy zredukować dawkę lub wstrzymać podawanie kalcymimetyku;
- Jeżeli stężenie PTH w surowicy obniży się do poniżej 2-krotności górnej granicy normy, należy zredukować lub zaprzestać podawania aktywnych metabolitów D i/lub kalcymimetyku;
- Jeżeli w takim przypadku pojawia się hiperfosfatemia powinna być ona korygowana wyłącznie za pomocą doustnych bezwapniowych preparatów wiążących fosforany;
- W przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc odpornej na farmakoterapię (skojarzenie aktywnej witaminy D z kalcymimetykiem) i progresji zmian kostnych należy rozważyć paratyreoidektomię.

lek. Podsumowując autorzy podkreślają, że w każdym przypadku leczenia należy rozważyć indywidualny bilans korzyści i działań niepożądanych [18].

Ograniczeniem badania okazała się mniejsza niż przewidywano częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, co spowodowało konieczność przedłużenia okresu obserwacji i związany z tym większy odsetek chorych, którzy wypadli z badania z różnych powodów. Moc badania ograniczyło też przepisywanie chlorowodoru cynakalcetu "poza badaniem" u co 5 chorego z grupy placebo, oraz – nie przewidziana – istotna, roczna różnica wieku pomiędzy obiema badanymi grupami. Dodatkowo, interpretację wyników skomplikowała obecność zawnoszonych zmian sercowo-naczyniowych już w momencie rozpoczęcia badania oraz włączenie do badania chorych z powikłaniami WNP (złamania kości), bądź po zabiegu usunięcia przytarczyc. Utrudniły ją także znaczne różnice etniczne, geograficzne (różny stopień nasłonecznienia) oraz odmienności metabolizmu witaminy D u rasy czarnej, która stanowiła znaczny odsetek chorych z USA.

Na podstawie dotychczasowych badań, włącznie z badaniami ADVANCE i EVOLVE, Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii postanowiła utrzymać dotychczasowe zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych w PChN u chorych dializowanych (patrz Tabela II) [37].

Efekt działania chlorowodoru cynakalcetu na kontrolę niedokrwistości u chorych dializowanych.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzystnym wpływie leczenia chlorowodorkiem cynakalcetu na hematopoezę u chorych dializowanych, opisujące zmniejszenie stopnia niedokrwistości i zapotrzebowania na środki stymulujące erytropoezę (ESA) [2,36]. Mechanizm tego działania wynika prawdopodobnie z korzystnego wpływu chlorowodoru cynakalcetu na tkankę kostną i zmniejszenia włóknienia jam szpikowych.

### **Chlorowodorek cynakalcetu w nadczynności przytarczyc u chorych w okresie przeddializacyjnym i po przeszczepieniu nerki**

**Chorzy w okresie przeddializacyjnym (PChN 3-4-5).** Najczęściej umierają oni z powodu choroby sercowo-naczyniowej, zanim dojdzie u nich do rozwoju schyłkowej mocznicy, wymagającej leczenia nerkozastępczego. Jest to spowodowane znacznie szybszym rozwojem miażdżycy, w porównaniu z populacją ogólną. Jednym z czynników ryzyka choroby naczyń, specyficznych dla tej grupy pacjentów, są zaburzenia gospodarki mineralnej, prowadzące do postępującej kalcyfikacji układu sercowo-naczyniowego [25]. Mają oni zwykle WNP, stąd leczenie za pomocą kalcymimetyków mogłoby przynieść istotne korzyści, w postaci spowolnienia postępu choroby naczyń i kości, zwłaszcza w przypadkach z istotną nadczynnością przytarczyc, oporną na inne leki. Brak jest jednak wystarczających danych klinicznych, aby leczenie to mogło

zostać zaakceptowane w codziennej praktyce klinicznej. Niepokój budzi też duże ryzyko hipokalcemii i wzrost wydalania wapnia z moczem. Do tej pory opublikowano wyniki jedynie dwóch randomizowanych badań klinicznych, oba z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo. W pierwszym z nich, przeprowadzonym u 54 chorych ze stadiem 3 i 4 PChN i iPTH >130 pg/ml, Charytan i wsp., stosowali chlorowodorek cynakalcetu w dawce 30-180 mg/dobę lub placebo, tak aby uzyskać przynajmniej 30% redukcję stężenia iPTH [9]. Było to badanie II fazy. Założony cel osiągnęło 56% chorych w grupie chlorowodoru cynakalcetu (vs 19% w grupie placebo; p=0.006), przy dobrej tolerancji leku. Dodanie kalcymimetyku do standardowej terapii spowodowało spadek stężenia hormonu przytarczyc o 32% (vs wzrost o 6% w grupie placebo; p<0.001), umiarkowany wzrost średniego stężenia fosforanów, przy braku zmian w stężeniach wapnia. Drugie badanie było już badaniem III fazy i objęło 404 chorych w stadium 3-4 PChN, pochodzących z 73 ośrodków w 9 krajach, których obserwowano przez 32 tygodnie [11]. Dołączenie chlorowodoru cynakalcetu do standardowej terapii spowodowało aż 43% spadek stężenia iPTH (vs wzrost o 1% w grupie placebo; p<0.001), jednakże towarzyszyły temu niekorzystne zmiany w obrębie gospodarki wapniowo-fosforanowej. Obserwowano znaczny (>50%) wzrost kalciurii, ze spadkiem stężenia wapnia w surowicy o 9%, oraz zmniejszenie wydalania fosforanów z moczem (o 14%), z 21% wzrostem ich stężenia w surowicy. Zmiany te pociągnęły za sobą konieczność zwiększenia dawek zarówno aktywnych metabolitów witaminy D, jak i związków wapnia i/lub innych preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym.

**Chorzy po przeszczepieniu nerki.** Nadczynność przytarczyc stwierdza się u ok. 50% po roku od czasu przeszczepienia nerki. Często towarzyszy jej hiperkalcemia, co uniemożliwia podawanie aktywnych metabolitów witaminy D. Dotychczasowe badania kliniczne sugerują, że stosowanie chlorowodoru cynakalcetu pozwala na skuteczną i bezpieczną kontrolę czynności przytarczyc, są to jednak badania obserwacyjne, obejmujące niewielkie grupy chorych [12,13,22,30,43]. Podobnie jak u chorych w okresie przeddializacyjnym, istotne obawy budzi ryzyko zwiększenia się kalciurii pod wpływem leku, rozwoju kamicy nerkowej, bądź wapnicy nerki przeszczepionej. Wyniki prac dotyczących wydalania wapnia z moczem u chorych po przeszczepieniu nerki, leczonych chlorowodorkiem cynakalcetu są sprzeczne [6,7,12,13,42,43].

Biorąc pod uwagę wyniki tych doniesień, jak i brak dostatecznych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności kalcymimetyków w okresie przeddializacyjnym, eksperci zarówno z grupy KDIGO, jak i Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii nie zalecają obecnie stosowania chlorowodoru cynakalcetu w obu tych grupach pacjentów [24,37].

### **Piśmiennictwo:**

1. Alam M., Kirton J.P., Wilkinson F.L. et al.: Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells.

Cardiovasc. Res. 2009, 81, 260.

2. Battistella M., Richardson R.M., Bargman J.M. et al.: Improved parathyroid hormone control by cinacalcet is associated with reduction in darbepoetin requirement in patients with end-stage renal disease. Clin. Nephrol. 2011, 76, 99.
3. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L. et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N. Engl. J. Med. 2004, 350, 1516.
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. Block G.A., Zau D., Smits G. et al.: Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. Kidney Int. 2010, 78, 578.
6. Borchhardt K.A., Diarra D., Sulzbacher I. et al.: Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. Am. J. Nephrol. 2010, 31, 482.
7. Borstnar S., Erzen B., Gmeiner Stopar T. et al.: Treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet in kidney transplant recipients. Transplant. Proc. 2010, 42, 4078.
8. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al.: Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 1993, 366, 575.
9. Charytan C., Coburn J.W., Chonchol 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.
10. Chertow G.M., Correa-Rotter R., Block G.A. et al.: Baseline characteristic of subjects enrolled in the evaluation of cinacalcet HCL therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial: Nephrol. Dial. Transplant. 2012, 27, 2872.
11. Chonchol M., Locatelli F., Abboud H.E. et al.: 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.
12. Cohen J.B., Gordon C.E., Balk E.M., Francis J.M.: Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2012, 94, 1041.
13. Copley J.B., Germain M., Stern L. et al.: Evaluation of cinacalcet HCl treatment after kidney transplantation. Transplant. Proc. 2010, 42, 2503.
14. Cozzolino M., Mazzaferro S., Messa P.: New insights into role of calcium sensing receptor activation. J. Nephrol. 2011, 24 (Suppl.), S38.
15. 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.
16. DeLuca M., Plum L.: The many faces of Vitamin D. Arch. Biochem. Biophys. 2012, 523, 1.
17. Drüeke T.B., Ritz E.: Cinacalcet HCl and concurrent low dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009, 4, 234.
18. EVOLVE Trial Investigators: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N. Engl. J. Med. 2012, 367, 2482.
19. Fishbane 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.
20. Fukagawa M., Yumita S., Akizawa T. et al.: Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2008, 23, 328.

21. **Giachelli C.M., Jono S.H., Schioi A. et al.:** Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38 (Suppl. 1), S34.
22. **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.
23. **Ishimura E., Okuno S., Tsuboniwa N. et al.:** Effect of bone mineral density of the radius in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 2011, 76, 259.
24. **KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD).** *Kidney Int.* 2009, 76 (Suppl. 113), 1.
25. **Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al.:** Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 520.
26. **Komaba H., Nakanishi S., Fujimori A. et al.:** 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.
27. **Kuro-OM.:** Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013, E-pub. Jun 18.
28. **Lazar E.S., Stankus N.:** Cinacalcet-induced hungry bone syndrome. *Semin. Dial.* 2007, 20, 83.
29. **Lindberg J.S., Culleton 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.
30. **Lopez V., Toledo R., Sola E. et al.:** Treatment with cinacalcet in 29 kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplant. Proc.* 2009, 41, 2394.
31. **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.
32. **Martin A., David V., Quarles L.D.:** Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol. Rev.* 2012, 92, 131.
33. **Messa P., Macario F., Yaqoob M. et al.:** The OPTIMA Study: assessing a new cinacalcet treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 36.
34. **Moe S.M., Cunningham J., Bomer J. et al.:** Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2186.
35. **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.
36. **Mpio I., Boumendje N., Karaaslan H. et al.:** Secondary hyperparathyroidism and anemia. Effects of a calcimimetic on the control of anemia in chronic hemodialysed patients. *Pilot Study. Nephrol. Ther.* 2011, 7, 229.
37. **Nowicki M., Rutkowski B., Myśliwiec M., Grenda R.:** Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK). [www.nefroedu.pl](http://www.nefroedu.pl)
38. **Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U. et al.:** 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.* 2011, 26, 1327.
39. **Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A. et al.:** The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, 2850.
40. **Shimamura Y., Hamada K., Inoue K. et al.:** Serum levels of soluble secreted a-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012, 16, 722.
41. **Sterrett J.R., Strom J., Stummvoll H.K. et al.:** Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 2007, 68, 10.
42. **Szwarc I., Argiles A., Garrigue V. et al.:** Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006, 82, 675.
43. **Schwarz A., Merkel S., Leitolf H. et al.:** The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 2011, 91, 560.
44. **Ureña 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.
45. **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.