



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Michał Nowicki, Kazimierz Ciechanowski, Magdalena Durlik, Jolanta Małyško, Przemysław Rutkowski,
Tomasz Stompór, Andrzej Więcek, Bolesław Rutkowski

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Spojrzenie na zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów leczonych hemodializami po badaniu IMPACT-SHPT

A view on calcium-phosphate disturbances in hemodialysis patients after IMPACT-SHPT Study

ABSTRACT

Increased parathyroid hormone secretion by parathyroid gland cells observed in most patients with chronic kidney disease has been linked to increased cardiovascular mortality and morbidity. Current treatment strategies in secondary hyperparathyroidism include administration of calcimimetics, vitamin D or its analogs, or a combination of calcimimetic with vitamin D, and the treatment of associated mineral disturbances. So far only a few studies have compared these complementary strategies. That was an aim of a recently published IMPACT-SHPT study that included hemodialysis patients with PTH serum concentration of 300–800 pg/mL without severe abnormalities of serum calcium and phosphate. During 28-week of active treatment it was shown that a regimen based on the administration of paricalcitol combined with

cinacalcet hydrochloride only in case of hypercalcemia more often led to an achievement of target PTH of 150–300 pg/mL than a regimen based on cinacalcet with flexible vitamin D adjusted to calcemia and serum PTH concentration. The rate of hypercalcemia in paricalcitol-treated patients was low. In contrast serum calcium < 8.4 mg/dL was more frequently observed in patients who received cinacalcet however it was rarely clinically relevant. The study showed that an effective control of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients with moderate secondary hyperparathyroidism can be achieved with the treatment based on paricalcitol with the addition of cinacalcet only in case of hypercalcemia.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 2, 179–185

Key words: end-stage kidney disease, hemodialysis, secondary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, vitamin D, paricalcitol

WSTĘP

Wraz z utratą filtracji kłębuszkowej u zdecydowanej większości chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) dochodzi do stopniowego zwiększania się wydzielania parathormonu przez komórki przytarczyc [1]. Jest to jedno z najwcześniejszych zaburzeń endokrynych występujących w PChN. Proces ten, tj. wtórna nadczynność przytarczyc, charakteryzuje się, w razie braku leczenia, postępującym rozro-

stem przytarczyc początkowo o charakterze poliklonalnym, a wraz z powiększaniem się ognisk rozrostu guzkowego w tych gruczołach także monoklonalnym [1]. Patogeneza wtórnej nadczynności przytarczyc obejmuje zaburzenia gospodarki mineralnej, takie jak hipokalcemia i hiperfosfatemia oraz niedobór 1,25-dihydroksycholekalcyferolu zwiększający się w miarę utraty czynnej masy nerkowej [2]. Innym, nie do końca poznanym, czynnikiem patogenetycznym w rozwoju wtórnej nadczynności przy-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Transplantologii Nerek Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22
90–153 Łódź
faks: (42) 678 36 32
e-mail: nefro@wp.pl

▶▶ Syntetyczne analogi witaminy D są coraz częściej stosowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z PChN, zwłaszcza w schyłkowym okresie tej choroby ◀◀

tarczyc może być fosfatonina — czynnik wzrostu fibroblastów — 23 (FGF-23) wydzielany przez osteocyty [3]. Wskutek rozrostu przytarczyc dochodzi też do równoległego zmniejszenia działania czynników regulujących wydzielanie PTH w warunkach fizjologicznych, w tym przede wszystkim do zmniejszenia ekspresji receptorów witaminy D [1].

Nadmierne wydzielanie parathormonu ma wiele następstw, gdyż hormon ten jest uważany za toksynę mocznicową działającą niekorzystnie na gospodarkę mineralną i metabolizm kostny oraz na wiele układów i narządów, w tym na serce i układ naczyniowy [4]. W efekcie chorzy ze zwiększonym wydzielaniem PTH cechują się zwiększoną śmiertelnością i chorobowością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ponieważ niedobór witaminy D w organizmie cechujący chorych z PChN, począwszy od wczesnych stadiów tej choroby aż do jej schyłkowego okresu, wiąże się z większą śmiertelnością chorych, dlatego od dawna próbuje się mu zapobiegać, a w razie uzyskania jego potwierdzenia na podstawie badań biochemicznych także go korygować [5]. Niestety wraz z postępem niewydolności wydalinczej nerek zmniejsza się zdolność do konwersji 25-hydroksywitaminy D do 1,25-dihydroksywitaminy D (kalcytriolu) stanowiącego jej postać aktywną wytwarzaną głównie w nerkach [1]. Z tego powodu chorzy z zaawansowaną niewydolnością nerek pomimo niskich stężeń endogennej witaminy D (ocenianej na podstawie stężenia 25-hydroksywitaminy D) nie odpowiadają, tak jak osoby z prawidłową filtracją kłębuszkową, na podawanie nieaktywnych postaci witaminy D (np. ergokalcyferolu czy cholekalcyferolu) spadkiem stężenia PTH [1]. Leczenie preparatami witaminy D musi być więc w tym przypadku prowadzone za pomocą aktywnych postaci witaminy D w postaci kalcytriolu, 1-alfakalcydolu lub selektywnych aktywatorów receptora witaminy D, takich jak parykalcytol [6, 7]. Podawanie leków z tej grupy wiąże się z poprawą przeżycia chorych hemodializowanych [6, 8]. Ten korzystny efekt wydaje się przynajmniej w części niezależny od zmian stężeń wapnia i fosforu w surowicy oraz zmniejszenia wydzielania PTH, gdyż witaminie D przypisuje się własności plejotropowe, w tym ochronne na czynność serca, tętnic i nerek [7]. Uważa się także, że pomimo zwiększenia stężenia wapnia i fosforu w surowicy, do którego dochodzi przy podawaniu witaminy D, a które może w konsekwencji sprzyjać powstawaniu i postępowi zwapnień w naczyniach i zastaw-

kach serca, witamina D może w rzeczywistości mieć działania ochronne na układ naczyniowy, w tym zdolność do hamowania kalcyfikacji [9].

W przypadku aktywatorów receptora dla witaminy D o wybiórczym mechanizmie działania, takich jak parykalcytol czy dokserkalcyferol, istotne znaczenie kliniczne może mieć mniejsza odpowiedź hiperkalcemiczna występująca po podawaniu tych leków w porównaniu z naturalnymi metabolitami witaminy D [9]. Z tego powodu syntetyczne analogi witaminy D są coraz częściej stosowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z PChN, zwłaszcza w schyłkowym okresie tej choroby (hemodializowani i dializowani otrzewnowo). Retrospektywne analizy i badania obserwacyjne kohortowe wskazują na zmniejszoną śmiertelność chorych leczonych tymi preparatami (zwłaszcza parikalcytolem) w porównaniu z kalcytriolem, jednak przyczyna tych różnic nie została w pełni wyjaśniona i wydaje się, że do tego potrzebne będą badania kontrolowane z randomizacją [6–9].

Innym uznanym obecnie sposobem leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych jest podawanie leków z grupy kalcymimetyków działających wybiórczo hamująco na wydzielanie PTH dzięki zdolności do pobudzania receptora wapniowego na komórkach przytarczyc [1]. W przypadku kalcymimetyków (chlorowodorku cynakalcetu), podobnie jak w przypadku różnych generacji preparatów witaminy D, dotychczas nie wiadomo, czy zmniejszeniu wydzielania parathormonu będą towarzyszyły spadek liczby incydentów sercowo-naczyniowych i większa przeżywalność chorych dializowanych, gdyż wyników takich badań niestety do tej pory nie opublikowano [10].

Wszystkie te przesłanki stanowiły najważniejszy powód zaplanowania badań porównawczych, w których zamierzano ocenić skuteczność różnych strategii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc, tj. opartych na podawaniu syntetycznego aktywatora receptora witaminy D i na podawaniu kalcymimetyku [11, 12]. W badaniach tych każdy z tych leków w określonych sytuacjach można było kojarzyć tak, aby uzyskać maksymalne dopasowanie strategii terapeutycznej do zaburzeń biochemicznych cechujących danego chorego [11, 12]. Mimo że witamina D może być podawana chorym w każdym okresie PChN, u których występuje nadmierne wydzielanie parathormonu, to chlorowodorek cynakalcetu jest podawany tylko chorym w okresie schyłkowej niewydolności leczonych za pomocą

dializoterapii i dlatego takie porównawcze badania są z założenia ograniczone do tylko tego okresu PChN [13].

Badaniem, które zaplanowano w taki sposób, jest badanie IMPACT-SHPT, którego wyniki opublikowano w marcu 2012 roku i które zostało opisane w dalszej części tego artykułu [12, 14].

PROJEKT BADANIA IMPACT-SHPT

Założenia i projekt badania były przedmiotem publikacji z 2011 roku, w której opisano też grupę chorych zakwalifikowanych do badania [12]. Zainteresowanych Czytelników autorzy niniejszego artykułu proszą o zapoznanie się z tą publikacją, gdyż poniżej mogli podać, ze względu na charakter tej publikacji, tylko wybrane elementy protokołu badania.

Badanie IMPACT-SHPT było badaniem wieloośrodkowym, otwartym, z randomizacją mającym na celu porównanie skuteczności terapii opartej na parykalcytolu z terapią opartą na podawaniu cynakalcetu. Skuteczność oceniano na podstawie odsetka chorych, którzy uzyskają docelowe stężenie PTH w surowicy zgodne z zaleceniami *Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* z 2003 roku [15]. Należy zaznaczyć, że w czasie, kiedy projektowano badanie, nie były jeszcze dostępne globalne zalecenia *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, które opublikowano dopiero w 2009 roku, a które rozszerzyły docelowy zakres stężeń PTH w surowicy [16]. Kolejną istotną cechą badania było dostosowanie protokołu podawania parykalcytolu do lokalnych praktyk leczenia preparatami witaminy D i w konsekwencji w części krajów, w których prowadzono badanie (w Stanach Zjednoczonych i w Rosji), lek ten był podawany dożylnie, a w pozostałych doustnie.

Pierwotnym wskaźnikiem oceny skuteczności leczenia był procent chorych, u których wskutek leczenia udało się uzyskać w 21–28. tygodniu badania stężenia PTH w surowicy w zakresie 150–300 pg/ml. Wtórny wskaźnikiem oceny było z kolei porównanie proporcji chorych w każdej z podgrup, w których uzyskano zmniejszenie stężenia PTH w zakresie 30–50% w porównaniu z wartością wyjściową oraz proporcją chorych ze stężeniem wapnia całkowitego w surowicy < 8,4 mg/dl (2,09 mmol/l) lub > 10,5 mg/dl (2,61 mmol/l) w okresie 21–28. tygodnia leczenia (tzw. okres oceny). Oprócz tych parametrów skuteczności analizowano też szczegółowo działania niepożądane

każdego z preparatów, w tym szczególnie w zakresie kalcemii.

Badanie składało się z wizyty kwalifikacyjnej, 4-tygodniowego okresu „wash-out”, w czasie którego nie podawano żadnego preparatu witaminy D czy cynakalcetu (jeśli były wcześniej stosowane), randomizacji chorych, którzy spełniali wyznaczone kryteria, oraz okresu leczenia, który trwał 28 tygodni. Ocenę punktów końcowych prowadzono w ostatnich 7 tygodniach terapii.

W grupie chorych, u których leczenie oparte było na parykalcytolu, podawano dodatkowo cynakalcet tylko, jeżeli stężenie wapnia w surowicy przekraczało 10,5 mg/dl. Dawka parykalcytolu wynosiła początkowo przy podawaniu dożylnym 0,07 µg/kg masy ciała, a przy podawaniu doustnym była dobierana według wzoru stężenie PTH/60, a następnie mogła być zmieniana w zależności od uzyskiwanego efektu leczenia (stężenia PTH w surowicy) i kalcemii.

Chorzy otrzymujący leczenie oparte na cynakalcecie otrzymywali ten lek w dawce zależnej od stężenia PTH w surowicy i kalcemii oraz dodatkowo dożylnie dokserkalcyferol 1 µg 3 razy w tygodniu (tylko w Stanach Zjednoczonych) lub doustnie alfacalcydol (0,25 µg/d.) we wszystkich innych krajach. Oznaczenia biochemiczne podstawowych wskaźników gospodarki mineralnej prowadzono co 2 tygodnie aż do zakończenia badania.

Wybrane kryteria kwalifikacji do leczenia oraz dyskwalifikujące chorych z udziału w badaniu podano w tabeli 1 [12].

Do udziału w badaniu zakwalifikowano ostatecznie 272 chorych, spośród 746, których poddano badaniom przesiewowym. Średni czas dializoterapii przed kwalifikacją wynosił 3,7 roku. Większość chorych miała też inne istotne klinicznie choroby, w tym 90,4% z nich miało nadciśnienie tętnicze, 40,4% cukrzycę typu 2, 17,3% zastoinową niewydolność serca i 75% różne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i choroby tego układu.

Średnia dawka parykalcytolu i cynakalcetu była większa u chorych otrzymujących pierwszy z tych leków dożylnie niż u chorych przyjmujących go drogą doustną. Przy doustnie podawanym parykalcytolu dawki stopniowo zmniejszano podczas badania i w okresie oceny skuteczności dawka wynosiła 3,5 µg. Średnia dawka parykalcytolu podawanego dożylnie wyniosła 5,3 µg. Średnia dawka cynakalcetu wyniosła 61,6 i 31,8 mg/dobę odpowiednio u chorych otrzymujących parykalcetol dożylnie i doustnie.

▶▶ Badanie IMPACT-SHPT było badaniem mającym na celu porównanie skuteczności terapii opartej na parykalcytolu z terapią opartą na podawaniu cynakalcetu. Skuteczność oceniano na podstawie odsetka chorych, którzy uzyskują docelowe stężenie PTH w surowicy zgodne z zaleceniami KDOQI z 2003 roku ◀◀

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do badania IMPACT-SHPT (okres przesiewowy i przydział pacjentów do grup) oraz dyskwalifikujące z udziału w badaniu

Kryteria kwalifikacji — okres przesiewowy: ≥18 lat; PChN stadium 5D, hemodializy 3 × tydz. od co najmniej 3 miesięcy Stężenie iPTH w przedziale 130–700 pg/ml Fosfataza alkaliczna ≥ 40 jm./l Wapń ≤ 10,0 mg/dl (2,49 mmol/l) Iloczyn Ca x P ≤ 75 mg ² /dl ² (ramię dożylnie) lub ≤ 70 mg ² /dl ² (ramię doustne)
Kryteria kwalifikacji — randomizacja: Stężenie iPTH w przedziale 300–800 pg/ml Wapń 8,4–10,0 mg/dl (2,09–2,49 mmol/l) Fosfor ≤ 6,5 mg/dl (2,09 mmol/l)
Kryteria wykluczające: Reakcja alergiczna lub nadwrażliwość na jakikolwiek badany lek Przewidywane zapotrzebowanie dobowe > 2 g wapnia elementarnego dziennie Przebyta paratyreoidektomia Przewlekłe choroby przewodu pokarmowego Istotne klinicznie choroby wątroby lub stosowanie leków wpływających na cytochrom P450 3A lub P450 2D6

Proporcja chorych, którzy przy dożylnym podawaniu parykalcytolu uzyskali docelowe stężenie PTH w surowicy, definiowane jako zakres 150–300 pg/ml, wyniosła w okresie oceny leczenia (21–28. tydzień podawania leków) 57,7% w porównaniu z 32,7% (czyli na korzyść schematu leczenia opartego na parykalcytolu w porównaniu ze schematem, w którym leczenie oparto na cynakalcie). Różnica ta była znamienna statystycznie ($p = 0,016$) [14]. W przypadku parykalcytolu podawanego doustnie obserwowano także, że większy odsetek chorych osiągnął docelowe stężenie PTH przy leczeniu opartym na parykalcytolu w porównaniu z leczeniem opierającym się na cynakalcie (54,4% v. 43,4%), ale nie wykazano znamienności statystycznej ($p = 0,26$). Na podstawie analizy statystycznej metodą Cochran-Mantel-Haenszela, pozwalającej ocenić wspólnie efekt przy obu sposobach podawania parykalcytolu (*p.o.* i *i.v.*), wykazano, że różnica pomiędzy obydwoema schematami leczenia była znamienna statystycznie (56 v. 38,2% odpowiednio dla schematu opartego na parykalcytolu i cynakalcie; $p = 0,01$).

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego znamiennej więcej chorych wśród otrzymujących parykalcytol dożylnie osiągnęło zmniejszenie stężenia PTH w surowicy o 30–50% w stosunku do wyjściowego w porównaniu ze schematem leczenia opartego na cynakalcie. Odpowiednio także średni spadek stężenia PTH w surowicy był większy u chorych otrzymujących parykalcytol (*i.v.*) niż cynakalcet (–244,2 pg/ml v. –78,4 pg/ml).

W obu grupach zwiększyło się użycie leków wiążących fosfor w przewodzie pokar-

mowym (w krajach, w których parykalcytol podawano dożylnie z 59,7% do 80% w schemacie leczenia opartym na parykalcytolu oraz z 71,9% do 93,3% w grupie otrzymującej cynakalcet). Podobne zależności obserwowano przy doustnym podawaniu parykalcytolu. W końcowym tygodniu badania użycie preparatów wiążących fosfor zawierających wapń było większe u chorych otrzymujących cynakalcet w porównaniu z chorymi otrzymującymi parykalcytol.

Zgodnie z oczekiwaniem leczenie oparte na parykalcytolu było związane ze zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy, a leczenie oparte na cynakalcie z jego zmniejszeniem. Co jednak ciekawe w okresie oceny skuteczności leczenia tylko 2 chorych leczonych parykalcytolem (doustnie) wykazywało hiperkalcemię (> 10,5 mg/dl). U chorych leczonych zgodnie ze schematem opartym na cynakalcie 46,9% w grupie otrzymującej parykalcytol dożylnie i 54,7% w grupie otrzymującej ten ostatni lek doustnie miało hipokalcemię (< 8,4 mg/dl).

Ogólna częstość działań niepożądanych była podobna przy obu schematach leczenia. Większość działań niepożądanych była najpewniej związana ze zmianami stężenia wapnia w surowicy (hipo- lub hiperkalcemią). Tylko 4 chorych zmarło w trakcie leczenia z powodów niezwiązanych z hiperkalcemią.

KOMENTARZ DO WYNIKÓW BADANIA IMPACT-SHPT

Badanie IMPACT-SHPT jest badaniem ważnym dla naszej codziennej praktyki przede wszystkim z uwagi na to, że dokonano w nim

bezpośredniego porównania dwóch strategii leczenia opartych na lekach, które są stosowane w tym samym wskazaniu klinicznym, jakim jest wtórna nadczynność przytarczyc u chorych dializowanych, ale których mechanizm działania różni się znacznie [14]. Stosowanie witaminy D w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc jest podstawą leczenia już od wielu lat, podczas gdy doświadczenia w stosowaniu cynakalcetu są znacznie krótsze [1]. Kompleksową ocenę efektów stosowania witaminy D utrudnia też możliwość stosowania różnych jej preparatów, w tym również nowych generacji syntetycznych jej analogów aktywujących w bardziej wybiórczy sposób receptor (VDR) na komórkach przytarczyc [7]. Taka modyfikacja cząsteczki witaminy D ogranicza prawdopodobnie ryzyko hiperkalcemii spowodowanych zwiększonym wchłanianiem wapnia w przewodzie pokarmowym obserwowanym przy podawaniu natywnej witaminy D. Hiperkalcemia z kolei może ograniczyć potencjalne działanie ochronne na układ naczyniowy, jakie przypisuje się witaminie D, a jakie zachodzi najpewniej niezależnie od wpływu tego czynnika na gospodarkę mineralną [9]. Takimi właśnie różnicami można tłumaczyć wyniki kilku dużych, chociaż jedynie retrospektywnych i obserwacyjnych badań, których wyniki wskazywały na dłuższe przeżycie chorych leczonych nowej generacji analogami witaminy D w porównaniu z kalcytriolem, czyli naturalnie występującym w naszym organizmie hormonem stanowiącym aktywną postać witaminy D [6–9].

Od kiedy do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc wprowadzono chlorowodorek cynakalcetu, z lekiem tym wiązano duże nadzieje, głównie z powodu tego, że był to pierwszy dostępny lek, który nie tylko pozwalał na zmniejszenie wydzielania PTH, ale także wtórnie o kilka-kilkanaście procent zmniejszał stężenie fosforu i wapnia w surowicy [18]. Dawało to nadzieję na osiągnięcie większej liczby „celów” leczenia zaburzeń gospodarki mineralnej wytyczonych przez najpierw zalecenia KDOQI [15], a potem KDIGO [16]. To z kolei, przyjmując kompleksową definicję zaburzeń określanych mianem PChN-PMK [przewlekła choroba nerek-powikłania mineralne i kostne (ang. CKD-MBD)], mogłoby prowadzić do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego i zmniejszenia śmiertelności wśród chorych. Do tej pory nie ma jednak na to wystarczających dowodów z powodu braku dużych, kontrolowanych badań z randomizacją, które pierwotnie były ukierunkowane na tak zwane „twarde” punkty końco-

we, a więc incydenty naczyniowe i sercowe oraz śmiertelność. Wyniki jedyne badania spełniające takie kryteria (EVOLVE, *Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events*) wkrótce powinny być dostępne i z uwagi na spodziewaną wysoką jakość dowodów są one bardzo wyczekiwane przez nefrologów [10]. Dopóki jednak takich badań nie ma, można się opierać jedynie na tak zwanych zastępczych punktach końcowych (surogatach) [17, 18]. Punkty końcowe przyjęte w badaniu IMPACT-SHPT są surogatami i o tych ograniczeniach należy pamiętać, próbując przenosić jego wyniki na grunt naszej codziennej praktyki. Dalszym ograniczeniem badania jest dość niewielka liczba chorych i zróżnicowany charakter metod leczenia (różne drogi podawania parykalcytolu i różne preparaty witaminy D dodawanej do schematu leczenia opartego na cynakalcecie). Nie jest do końca też zrozumiałe, dlaczego różnica w efektach leczenia (odsetku chorych osiągających docelowe stężenie PTH) była większa w przypadku chorych otrzymujących parykalcytol dożylnie w porównaniu z doustnym podawaniem tego leku). Wydaje się, że mogło to być spowodowane problemami ze stosowaniem się chorych do zaleceń, gdyż pozajelitowe podanie leku jest z założenia nadzorowane, a w przypadku leków doustnych takiej kontroli nad chorym nie ma [19]. Potwierdza to, wobec powszechnego według niektórych badań niestosowania się chorych dializowanych do zaleceń lekarskich, przewagę sposobów leczenia opartych na preparatach podawanych pozajelitowo w porównaniu z lekami doustnymi [19]. Należy też zauważyć, że o ile w przypadku na przykład parykalcytolu są dostępne preparaty podawane zarówno doustnie, jak i dożylnie, to w przypadku wielu innych leków (w tym cynakalcetu) takiej możliwości wyboru drogi podawania nie ma. W wielu krajach systemy refundacyjne uwzględniają sposób podawania leków i z tego zresztą wynika to, że w Stanach Zjednoczonych zdecydowana większość leków jest podawana u chorych dializowanych drogą dożylną (co zresztą uwzględniono, planując badanie IMPACT-SHPT). W komentarzu do tego badania nie sposób też nie odnieść się do występowania pod wpływem podawanych leków zmian w zakresie stężeń wapnia w surowicy. Przy podawaniu parykalcytolu zwraca uwagę niewielka częstość hiperkalcemii, co może potwierdzać mniejszy wpływ tego syntetycznego aktywatora receptora dla witaminy D na wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym i tym samym na jego stężenie w surowicy. W przypadku po-

▶▶Hiperkalcemia może ograniczyć potencjalne działanie ochronne na układ naczyniowy, jakie przypisuje się witaminie D, a jakie zachodzi najpewniej niezależnie od wpływu tego czynnika na gospodarkę mineralną◀◀

▶▶Wydaje się też, że incydentów hipokalcemii (podobnie jak hiperkalcemii) można uniknąć w odpowiedni sposób, dostosowując dawki preparatów witaminy D przy skojarzonym jej podawaniu z cynakalcetem◀◀

▶▶ **Badanie IMPACT-SHPT** pokazuje, że strategia leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych, oparte na aktywatorach receptora dla witaminy D, stanowiących nowe syntetyczne analogi witaminy D, stanowią skuteczny sposób leczenia tego zaburzenia◀◀

dawania cynakalcetu dość często obserwowano z kolei zmniejszanie się stężenia wapnia w surowicy, przy czym hipokalcemię definiowano jako stężenie wapnia w surowicy ($< 8,4$ mg/dl) nawet przy braku objawów klinicznych, co było definicją dość liberalną, gdyż analiza występowania działań niepożądanych pokazała, że objawy kliniczne, które mogą się wiązać z hipokalcemią (czyli istotne klinicznie), występowały rzadko. Wydaje się też, że incydentów hipokalcemii (podobnie jak hiperkalcemii) można uniknąć w odpowiedni sposób, dostosowując dawki preparatów witaminy D przy skojarzonym jej podawaniu z cynakalcetem. Pomimo tych wszystkich uwag i ograniczeń wynikających z przyjętego protokołu badania i dawkowania leków niewątpliwie ważnym osiągnięciem autorów tego badania jest potwierdzenie skuteczności parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych i wykazanie przy dawkowaniu dożylnym jego istotnie większej skuteczności w zmniejszaniu stężenia PTH. Szkoda jednak, że do badania nie kwalifikowano chorych z bardziej zaawansowaną nadczynnością przytarczyc (dopuszczalne stężenie PTH przy randomizacji wynosiło 300–800 pg/ml), gdyż tacy chorzy nie są rzadko spotykani w naszej populacji i sta-

nowią duży problem leczniczy przy dostępnych obecnie sposobach leczenia i ograniczeniach w refundacji [1]. Do badania nie kwalifikowano też chorych ze stężeniem fosforu w surowicy $> 6,5$ mg/dl, czyli takich, jakich również nierzadko spotykamy w naszej codziennej praktyce i którzy są wyjątkowo trudni do leczenia z uwagi na częste niestosowanie się do zaleceń leczniczych i dietetycznych [20]. Takie ograniczenie w kwalifikacji do badania, będące zresztą częstą praktyką przy planowaniu innych badań wieloośrodkowych, powoduje, że grupa badana nie stanowi pełnej reprezentacji naszej rzeczywistej populacji chorych i tym samym ogranicza to przenoszenie wyników badań do codziennej praktyki leczniczej [21].

Badanie IMPACT-SHPT pokazuje, że strategia leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych, oparte na aktywatorach receptora dla witaminy D, stanowiących nowe syntetyczne analogi witaminy D, stanowią skuteczny sposób leczenia tego zaburzenia. Dopiero jednak przyszłe badania ukierunkowane na chorobowość i śmiertelność pokażą, czy efekty biochemiczne da się przełożyć na kliniczne i co najważniejsze, czy poddane w tych badaniach ocenie leczenie pozwoli wydłużyć życie naszych chorych.

STRESZCZENIE

Zwiększone wydzielanie parathormonu przez komórki przytarczyc obserwowane u większości chorych z przewlekłą chorobą nerek jest związane ze zwiększoną śmiertelnością sercowo-naczyniową. Współczesne strategie leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek obejmują podawanie kalcymimetyków, witaminy D lub jej analogów bądź stosowanie tych leków w skojarzeniu oraz leczenie towarzyszących zaburzeń mineralnych. Do tej pory w nielicznych badaniach dokonano bezpośrednich porównań tych uzupełniających się strategii leczniczych. Porównanie takie było celem badania IMPACT-SHPT, którym objęto chorych przewlekle hemodializowanych ze stężeniem PTH w zakresie 300–800 pg/ml i bez istotnych klinicznie zaburzeń kalcemii i fosfatemii. W czasie 28 tygodni aktywnego leczenia wykazano, że strategia leczenia oparta na podawaniu parykalcytolu z uzupełniającym leczeniem cynakalcetem tylko w przypadku hiperkal-

cemii prowadziła częściej do uzyskania stężenia PTH w docelowym zakresie 150–300 pg/ml w porównaniu ze schematem leczenia opartego na chlorowodorku cynakalcetu z niewielką dawką witaminy D indywidualnie dobieraną na podstawie kalcemii i stężenia PTH. Częstość hiperkalcemii była niewielka u chorych leczonych parikalcytolem. Podawanie cynakalcetu było częściej związane z występowaniem stężenia wapnia w surowicy $< 8,4$ mg/dl, rzadko jednak to zaburzenie było istotne klinicznie. W badaniu tym wykazano, że skuteczną kontrolę wydzielania parathormonu u hemodializowanych chorych ze średnio zaawansowaną nadczynnością przytarczyc można uzyskać poprzez stosowanie leczenia opartego na podawaniu parykalcytolu uzupełnianego o podawanie cynakalcetu jedynie doraźnie w razie hiperkalcemii.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 2, 179–185

Słowa kluczowe: schyłkowa niewydolność nerek, hemodializoterapia, wtórna nadczynność przytarczyc, parathormon, witamina D, parykalcytol

1. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 913–921.
2. Brancaccio D., Cozzolino M. CKD-MBD: an endless story. *J. Nephrol.* 2011; 24 (supl. 18): S42–S48.
3. Cozzolino M., Galassi A., Apetrii M., Covic A. What would we like to know, and what do we not know about fibroblast growth factor 23? *J. Nephrol.* 2011; 24: 696–706.
4. Rodriguez M., Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial.* 2009; 22: 363–368.
5. Li Y.C. Vitamin D: roles in renal and cardiovascular protection. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21: 72–79.
6. Anker S.D., von Haehling S. Vitamin D in chronic kidney disease: more questions than answers. *JAMA* 2012; 307: 722–723.
7. Al-Badr W., Martin K.J. Vitamin D and kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1555–1560.
8. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 446–456.
9. Drüeke T.B., Massy Z.A. Role of vitamin D in vascular calcification: bad guy or good guy? *Nephrol. Dial. Transplant* 2012; 27: 1704–1707.
10. Chertow G.M., Correa-Rotter R., Block G.A. i wsp. Baseline characteristics of subjects enrolled in the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012 May 2. [Epub ahead of print].
11. Fishbane S., Shapiro W.B., Corry D.B. i wsp. 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: 1718–1725.
12. Ketteler M., Martin K.J., Cozzolino M. i wsp. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1942–1949.
13. Shahapuni I., Monge M., Oprisiu R. i wsp. Drug Insight: renal indications of calcimimetics. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2: 316–325.
14. Ketteler M., Martin K.J., Wolf M. i wsp. 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 Mar 19. [Epub ahead of print].
15. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42 (supl. 3): S1.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2009; 113: S1–130.
17. Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W. i wsp. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005; 67: 760–771.
18. Cunningham J., Sherrard D.J., McCary L.C., Olson K.A., Turner S.A., Martin K.J. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005; 67: 760–771.
19. Curtin R.B., Svarstad B.L., Keller T.H. Hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *ANNA J.* 1999; 26: 307–316.
20. Schmid H., Hartmann B., Schiffli H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur. J. Med. Res.* 2009; 14: 185–190.
21. Rothwell P.M. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005; 365: 82–93.