

Magdalena Dembowska, Andrzej Więcek, Grzegorz Piecha

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Powikłania sercowo-naczyniowe jako następstwo wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Cardiovascular complications as a consequence of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease

ABSTRACT

Almost half of deaths in patients with chronic kidney disease (CKD) are caused by cardiovascular complications. The risk of death and cardiovascular events increases already at estimated glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73 m². In patients with CKD stage 2–4 there is a greater probability of death (from cardiovascular causes) than of progression to end-stage renal disease. Mortality risk for hemodialysed patients with CKD is approximately 500 times higher in younger patients (age 30) to approximately 4 times (age 80) higher compared to patients without a kidney disease. Calcium-phosphate disorders (hypocalcemia, hyperphosphatemia, low active vitamin D level) develop in patients with CKD and are associated with a decrease in serum concentrations of *Klotho* and fi-

broblast growth factor 23 as well as development of secondary hyperparathyroidism. Hyperparathyroidism participates in the pathogenesis of cardiovascular complications in patients with CKD such as: atherosclerosis, arterial calcification, hypertension, cardiac arrhythmias, ischemic heart disease, left ventricular hypertrophy and heart failure. A successful treatment of hyperparathyroidism has been thought to reduce the cardiovascular risk in CKD patients. However the recently published results of the EVOLVE trial, did not confirm reduction of cardiovascular risk in CKD patients treated for hyperparathyroidism with a calcimimetic.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 4, 223–230

Key words: coronary artery disease, vascular calcification, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, hemodialysis, parathormon, EVOLVE

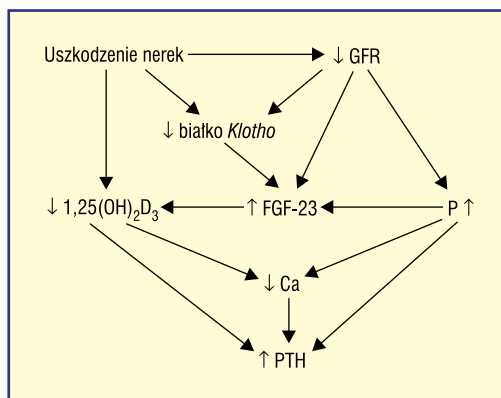
WPROWADZENIE

W warunkach fizjologicznych prawidłowe stężenia wapnia i fosforanów w surowicy zależą od ich wchłaniania z przewodu pokarmowego, wydalania przez nerki oraz mobilizacji i deponowania w układzie kostnym. Za regulację tych procesów odpowiedzialne są

parathormon (PTH), aktywna postać witaminy D, oraz — o czym wiadomo od niedawna — czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*), który pełni funkcję fosfatoniny, a także białko *Klotho*. Wzajemne zależności między tymi czynnikami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) przedstawiono na rycinie 1.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek
Katedra i Klinika Nefrologii,
Endokrynologii
i Chorób Przemiany Materii SUM
ul. Francuska 20/24,
40–027 Katowice
tel. 32 255 26 95
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

▶▶ Dotąd nie jest znany mechanizm, który powoduje, że już w początkowych stadiach CKD dochodzi do obniżenia stężenia białka Klotho w surowicy jeszcze przed wzrostem stężenia FGF-23 ◀◀



Rycina 1. Patogeneza nadczynności przytarczyc: ↑ — zwiększenie; ↓ — obniżenie; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; 1,25(OH)₂D₃ — 1alfa,25-dihydroksywitamina D₃/aktywna postać witaminy D; FGF-23 (*fibroblast growth factor*) — czynnik wzrostu fibroblastów 23; P — fosforany; Ca — wapń; PTH — parathormon

▶▶ Efekty działania FGF-23 obejmują: nasilenie wydalania fosforanów z moczem, zmniejszenie ich wchłaniania z przewodu pokarmowego, zmniejszenie wydzielania PTH i w efekcie obniżenie stężenia fosforanów w surowicy ◀◀

Parathormon to hormon przytarczyc, którego wydzielanie jest zwiększane przez hipokalcemię, a hamowane przez hiperkalcemię (mechanizm sprzężenia zwrotnego). Oprócz kalcemii wytwarzanie i wydzielanie PTH regulują 1,25(OH)₂D₃, prawidłowa czynność receptora wapniowego (CaSR, *calcium sensing receptor*) i receptora dla PTH, stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy, a także FGF-23 [1]. Działanie PTH prowadzi do wzrostu stężenia wapnia w surowicy poprzez nasilenie jego resorpcji w układzie kostnym (działanie osteolityczne), zwiększenie wchłaniania w jelicie cienkim (częściowo pośrednio przez wpływ na biosyntezę aktywnej witaminy D) oraz zwiększenie reabsorpcji wapnia w kanalikach dystalnych nerek. Pod wpływem aktywnej postaci witaminy D dochodzi również do zwiększonego wchłaniania fosforanów w jelicie, a w kościach do ich wzmożonej mobilizacji. Jednocześnie PTH powoduje zahamowanie reabsorpcji fosforanów w kanalikach proksymalnych, zwiększając tym samym ich wydalanie z moczem (działanie fosfaturyczne), co zapobiega hiperfosfatemii u osób z prawidłową czynnością wydalniczą nerek.

Do niedawna sądzono, że za utrzymanie prawidłowej fosfatemii odpowiadają tylko PTH oraz aktywna postać witaminy D, ale w ostatnich latach wykryto nowe białko, FGF-23, wytwarzane przez osteocyty i osteoblasty [1, 2]. Efekty działania FGF-23 obejmują: nasilenie wydalania fosforanów z moczem, zmniejszenie ich wchłaniania z przewodu pokarmowego, zmniejszenie wydzielania PTH i w efekcie obniżenie stężenia fosforanów w surowicy [3].

Zaburzona czynność wydalnicza nerek prowadzi do hipokalcemii i hiperfosfatemii.

Hipokalcemia u chorych na CKD jest spowodowana przez kilka czynników: hiperfosfatemię, upośledzone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego spowodowane niedoborem 1,25(OH)₂D₃. Dawniej uważano, że hipokalcemia jest głównym czynnikiem stymulującym wydzielanie PTH, prowadzącym do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc (SHPT, *secondary hyperparathyroidism*) [4]. W ostatnich latach podkreśla się rolę zmniejszonego wydalania fosforu i wzrostu stężenia FGF-23 w surowicy wraz ze spadkiem przesączania kłębuszkowego — czynniki te prowadzą do rozwoju nadczynności przytarczyc przy (jeszcze) prawidłowej kalcemii. Prawidłowe działanie FGF-23 jest możliwe dzięki istnieniu receptorów (receptor FGF) zlokalizowanych na powierzchni komórek docelowych, które wiążą specyficznie FGF-23 tylko w obecności kofaktora, którym jest białko Klotho [5, 6]. Dotąd nie jest znany mechanizm, który powoduje, że już w początkowych stadiach CKD dochodzi do obniżenia stężenia białka Klotho w surowicy jeszcze przed wzrostem stężenia FGF-23. W przebiegu CKD dochodzi do zmniejszenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) i jednocześnie do ograniczenia syntezy aktywnej postaci witaminy D — 1,25(OH)₂D₃. Upośledzeniu ulega także wydalanie fosforanów, co stymuluje wytwarzanie FGF-23, a rozwijająca się z czasem hiperfosfatemia obniża stężenie wapnia w surowicy, dodatkowo stymulując zwiększenie wytwarzania i wydzielania parathormonu przez przytarczycę, co w konsekwencji prowadzi do ich przerostu (ryc. 1) [1].

PATOFIZJOLOGIA ZMIAN NACZYNIOWYCH W CKD

Hiperfosfatemia, nadmierne wydzielanie PTH, niedobór aktywnej postaci witaminy D i wysokie stężenie FGF-23 w surowicy przyczyniają się do odkładania się soli wapnia w ścianie naczyń [7]. Zwapnienie jest procesem komórkowym ściśle regulowanym przez inhibitory i aktywatory odpowiedzialne za mineralizację. Zaburzenie równowagi czynników regulujących ten proces inicjuje rozwój kalcyfikacji, która w obrębie tętnic prowadzi do ich stwardnienia — dotyczy to głównie dużych tętnic (aorta, tętnica szyjna) [8]. Proces ten obejmuje przebudowę ścian naczyń, utratę ich elastyczności i rozwój nieprawidłowego unaczynienia w ścianie naczyń [8].

▶▶ Zaburzenie równowagi czynników regulujących ten proces inicjuje rozwój kalcyfikacji, która w obrębie tętnic prowadzi do ich stwardnienia — dotyczy to głównie dużych tętnic ◀◀

W populacji ogólnej dochodzi głównie do przebudowy w obrębie błony wewnętrznej ściany naczyniowej spowodowanej miażdżycą. Proces ten wiąże się głównie z wiekiem i tradycyjnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca, hiperlipidemia, otyłość i płeć męska. U chorych z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek oprócz zmian miażdżycowych w obrębie naczyń dochodzi do zwapnienia błony środkowej, co wiąże się z nietradycyjnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: wysokie stężenie homocysteiny, lipoproteiny (a), nieprawidłowy metabolizm wapnia i fosforu, stres oksydacyjny, stan zapalny, nieprawidłowe stężenie fibrynogenu, niedożywienie i niedokrwistość (tab. 1) [9].

Zwapnienie błony środkowej tętnic prowadzi do zwiększenia sztywności ściany naczyń, nie powodując istotnego zmniejszenia ich światła [10]. Zjawisko to występuje u chorych z CKD (zwłaszcza dializowanych) [10, 11], w cukrzycy, u osób starszych i jest nazywane stwardnieniem typu Mückeberga (*arteriosclerosis*). U chorych na CKD stwardnienie Mückeberga obserwuje się w każdym wieku — również u osób bez typowych czynników ryzyka miażdżycy, natomiast ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej [12]. Z kolei miażdżycy naczyń dotyczy błona wewnętrzna (*atherosclerosis*) i jej konsekwencją może być nagłe zamknięcie światła naczynia. Występuje najczęściej w chorobie układu sercowo-naczyniowego, a czynnikami pobudzającymi są między innymi lipidy, makrofagi i stan zapalny [10, 12].

U chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo obserwuje się umiarkowane lub ciężkie zwapnienia naczyniowe w łuku aorty oceniane w badaniu RTG klatki piersiowej już w momencie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc są związane z wyższym ryzykiem dalszej progresji zwapnień naczyniowych [11].

Głównym czynnikiem wysokiej chorobowości sercowo-naczyniowej i śmiertelności u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) jest uszkodzenie dużych tętnic. Zwiększona sztywność tętnic i większa grubość warstwy środkowej błony wewnętrznej wpływają na wzrost prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) i podwyższenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) [12]. Wykazano,

Tabela. 1. Tradycyjne i nietradycyjne czynniki ryzyka zwapnień naczyń i chorób układu sercowo-naczyniowego (na podstawie [9])

Tradycyjne czynniki ryzyka zwapnień naczyń i chorób układu sercowo-naczyniowego	Nietradycyjne czynniki ryzyka zwapnień naczyń i chorób układu sercowo-naczyniowego
Wiek	Obniżenie klirensu kreatyniny
Płeć męska	Albuminuria
Cukrzyca	Anemia
Nadciśnienie tętnicze	Stan zapalny
Palenie tytoniu	Stres oksydacyjny
Dyslipidemia	Zaburzenia gospodarki mineralnej
Wywiad rodzinny	Hiperfosfatemia
Otyłość	Zaburzenia metabolizmu witaminy D
	Wtórna nadczynność przytarczyc
	Podwyższone stężenie FGF-23
	Aktywacja układu współczulnego
	Czynniki osteogenezy
	Dializoterapia

FGF-23 (*fibroblast growth factor 23*) — czynnik wzrostu fibroblastów 23

że u chorych na ESRD zwiększona jest sztywność aorty, szacowana za pomocą pomiaru aortalnej PWV. Stanowi ona niezależny czynnik ryzyka zgonu [13]. Sztywność tętnic narasta z wiekiem, a najbardziej oczywistymi tego konsekwencjami są podwyższone SBP i niskie rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*), co powoduje zwiększenie obciążenia następczego lewej komory i równoczesne zmniejszenie przepływu przez naczynia wieńcowe. Następstwem tych zmian są przerost lewej komory serca, pogorszenie przepływu w naczyniach wieńcowych i przeciążenie ścian serca [13].

Braun i wsp. [14] porównali chorych leczonych nerkozastępczo z grupą chorych niewymagających leczenia nerkozastępczego, u których udokumentowano lub podejrzewano chorobę wieńcową (każdego poddano koronarografii). Na podstawie wyników badania metodą tomografii komputerowej stwierdzono, że zwapnienia w obrębie naczyń wieńcowych są 2,5–5-krotnie bardziej rozległe u osób dializowanych niż u niedializowanych. U chorych dializowanych wykazano także zwiększoną częstość występowania zwapnień na zastawce mitralnej (59%) i aortalnej (55%) w odniesieniu do chorych niedializowanych z udokumentowaną chorobą niedokrwinną serca oraz że u chorych dializowanych z nadciśnieniem tętniczym stężenie wapnia w surowicy było wyższe niż u chorych dializowanych bez nadciśnienia tętniczego [14].

▶▶ Głównym czynnikiem wysokiej chorobowości sercowo-naczyniowej i śmiertelności u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek jest uszkodzenie dużych tętnic ◀◀

►► Podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych jest również obserwowane u chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc bez współistniejącej choroby nerek◀◀

RYZIKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH NA PIERWOTNĄ NADCZYNNOŚĆ PRYTARCZCZĄ

Podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych jest również obserwowane u chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc (PHPT, *primary hyperparathyroidism*) bez współistniejącej choroby nerek. Sugeruje to, że SHPT jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych niezależnym od zaburzenia czynności wydalniczej nerek. Patomechanizmów prowadzących do wzrostu tego ryzyka jeszcze do końca nie wyjaśniono. Marini i wsp. [15] badali zmiany przepływu wieńcowego techniką bramkowanej tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (G-SPECT, *gated single-photon emission computed tomography*) i wykazali, że rezerwa wieńcowa jest zmniejszona u chorych na PHPT. Zauważono, że chorych z krótkim wywiadem tej choroby (do 28 miesięcy) cechuje większa rezerwa wieńcowa niż pacjentów z dłuższym przebiegiem schorzenia [15]. Ponadto rezerwa wieńcowa u chorych z PHPT z towarzyszącym co najwyżej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobna do rezerwy wieńcowej u chorych bez nadczynności przytarczyc, ale obciążonych wieloma czynnikami ryzyka [15].

Wciąż jest dyskutowany związek między PHPT a wzrostem śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie potwierdzono zwiększonej śmiertelności u chorych na PHPT, ale zauważono częstsze występowanie przerostu lewej komory u tych chorych [16].

W badaniu przeprowadzonym przez Piovesan i wsp. [16] oceniano występowanie przerostu lewej komory u chorych z PHPT. Na podstawie przeprowadzonego badania (ocena wskaźnika masy lewej komory serca przed operacją usunięcia przytarczyc i 6 miesięcy po niej) stwierdzono zmniejszenie się wskaźnika masy lewej komory serca po usunięciu przytarczyc (tab. 2).

Z kolei Schlüter i wsp. [17] wykazali, że wysokie stężenie PTH w surowicy powoduje przerost kardiomiocytów *in vitro*. Receptory dla PTH oraz peptydu spokrewnionego z PTH (PTHrP, *PTH-related peptide*) są obecne zarówno w sercu, jak i w mięśniówce gładkiej naczyń [18]. Parathormon w warunkach fizjologicznych działa naczyniorozszerzająco poprzez aktywowanie receptora dla PTH/PTHrP i zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia 3',5'-cyklicznego monofosforanu adenozyliny (cAMP, *3',5'-cyclic adenosine monophospha-*

Tabela 2. Przerost lewej komory serca u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc (PHPT, *primary hyperparathyroidism*) (na podstawie [16])

Parametr	Chorzy z PHPT	Grupa kontrolna
PTH [pg/ml]	161 ± 73*	45 ± 11
Kreatynina [μmol/l]	88 ± 26	80 ± 18
SBP [mm Hg]	149 ± 20	147 ± 18
DBP [mm Hg]	85 ± 9	85 ± 9
NT	21/43 (48%)	21/43 (48%)
Wskaźnik masy lewej komory serca [g/m ²]	136 ± 24*	114 ± 15
Wskaźnik masy lewej komory serca u chorych z NT [g/m ²]	162 ± 32*	136 ± 29
Wskaźnik masy lewej komory serca u chorych bez NT [g/m ²]	119 ± 21*	92 ± 15

*p < 0,001; PTH — parathormon; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NT — nadciśnienie tętnicze

te), co powoduje zmniejszenie dokomórkowego napływu wapnia [18]. Do przerostu kardiomiocytów dochodzi w wyniku bezpośredniego działania PTH na aktywację kaskady kinazy C w mięśniu sercowym. Parathormon wpływa na ograniczenie zużycia tlenu przez kardiomiocyty poprzez zwiększone stężenie wapnia, produkcję kinazy kreatyninowej, adenosynotriofosforanu (ATP), adenosynodifosforanu (ADP) i adenosynomonofosforanu (AMP) [19].

W badaniach doświadczalnych dowiedziono, że gęstość naczyń włosowatych zmniejsza się wraz z przerostem lewej komory serca u szczurów po subtotalnej nefrektomii [20]. Obserwacje te potwierdzono w badaniach na ludzkich sercach dializowanych chorych [21]. Amann i wsp. [22] w badaniach doświadczalnych na szczurach wykazali, że paratyreidektomia zapobiega rozwojowi zmian histologicznych w sercu obserwowanych w modelu CKD, natomiast podanie egzogennej PTH powoduje powstanie podobnych zmian jak w CKD.

Koleganova i wsp. [23] wykazali, że 1,25(OH)₂D₃ wraz z obniżeniem stężenia PTH zapobiega zwłóknieniu i redukcji gęstości naczyń włosowatych serca w doświadczalnym modelu CKD. W innym badaniu ci sami autorzy zaobserwowali podobny wpływ obniżenia stężenia PTH na przebudowę serca w wyniku leczenia kalcymimetykiem R-568 u szczurów poddanych subtotalnej nefrektomii [24]. Stwierdzono, że kalcetriol nie wpływa na ciśnienie tętnicze ani na stężenie angiotensyny II w surowicy u szczurów po subtotalnej nefrek-

tomii. Leczenie kalcytriolem spowodowało natomiast zmniejszenie albuminurii i wpłynęło na zmniejszenie gęstości kapilar oraz rozbudowę śródmiaższu bez istotnego wpływu na ciśnienie tętnicze i masę serca. Obniżenie stężenia PTH w wyniku podawania kalcytriolu [23] lub R-568 [24] powoduje zmniejszenie ekspresji czynnika profibrotycznego — transformującego czynnika wzrostu β_1 (TGF- β_1 , *transforming growth factor β_1*) i zapobiega nagromadzeniu kolagenu I i III.

Block i wsp. [25] wykazali w analizie wieloczynnikowej, że stężenie fosforu przekraczające 2,1 mmol/l, jak również wysokie stężenie PTH są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu u dializowanych chorych na ESRD. Co więcej, ryzyko związane z hiperfosfatemią było niezależne od stężenia PTH w surowicy.

Analizując grupę 7970 hemodializowanych chorych, Floege i wsp. [26] wykazali zależność między śmiertelnością a stężeniem PTH, wapnia i fosforu w surowicy w europejskiej populacji chorych hemodializowanych. Zarówno badani, u których stężenie PTH w surowicy było wysokie, tj. ponad 600 pg/ml, jak i niskie, tj. poniżej 75 pg/ml, charakteryzowali się zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu z grupą chorych ze stężeniem PTH w zakresie 75–600 pg/ml. Zwiększoną śmiertelność u tych chorych obserwowano także w przypadkach niskiego i wysokiego stężenia fosforanów w surowicy oraz w grupie chorych, u których stężenie wapnia w surowicy przekraczało 2,75 mmol/l.

WPŁYW LECZENIA NADCZYNNOCI PRZYTARCZYC NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

U chorych na PHPT obserwuje się większą sztywność dużych tętnic niż u osób z grupy kontrolnej dobranych według wieku, płci i wartości ciśnienia tętniczego. Natomiast po usunięciu przytarczyc u tych chorych doszło do obniżenia stężeń wapnia i PTH, jak również zmniejszenia sztywności aorty 4 tygodnie po paratyreidektomii [27].

Wysokie stężenie PTH w surowicy u chorych długotrwale hemodializowanych może uczestniczyć w patogenezie przerostu mięśnia sercowego i nadciśnienia tętniczego. Hara i wsp. [28] wykazali u hemodializowanych chorych z SHPT zmniejszenie masy mięśnia sercowego oraz poprawę czynności skurczowej serca po paratyreidektomii. W badaniach klinicznych u chorych hemodializowanych wykazano, że

częściowa korekcja SHPT w wyniku leczenia kalcytriolem powoduje regresję przerostu lewej komory serca [29].

Zwapnienie tętnic wieńcowych zaobserwowano już u chorych na CKD we wczesnych stadiach, niewymagających jeszcze leczenia nerkozastępczego [30]. W badaniu INDEPENDENT oceniano wpływ stosowania sewelameru lub węglanu wapnia na częstość występowania zwapnienia tętnic wieńcowych u chorych na CKD, u których nie rozpoczęto jeszcze leczenia nerkozastępczego. W badaniu tym wykazano istotne zmniejszenie śmiertelności u chorych na CKD, którzy otrzymywali sewelamer, w porównaniu z chorymi, u których stosowano węglan wapnia [30].

W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu ADVANCE porównywano progresję zwapnień w naczyniach wieńcowych i zastawkach serca u hemodializowanych chorych z SHPT leczonych cynakalcetem i parykalcytolem w małych dawkach lub jedynie konwencjonalną dawką parykalcytolu. Stwierdzono wolniejszą progresję zwapnień naczyń i zastawek serca u chorych z CKD i SHPT, u których jednocześnie stosowano cynakalcet i małą dawkę aktywnej postaci witaminy D_3 , niż w grupie leczonej samą witaminą D_3 [31].

Cynakalcet stosowano również u chorych po przeszczepieniu nerki w leczeniu nadczynności przytarczyc. W krótkoterminowym badaniu z udziałem takich chorych oceniano wpływ cynakalcetu na wydalanie wapnia, magnezu, sodu i na ciśnienie tętnicze [32]. U tych chorych zauważono obniżone stężenie PTH w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną (która nie otrzymywała cynakalcetu) oraz zwiększone wydalanie z moczem wapnia, magnezu, a w mniejszym stopniu — również sodu. U chorych po przeszczepieniu nerki obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych cynakalcetem wykazano obniżenie ciśnienia tętniczego [32].

W badaniach doświadczalnych u szczurów po subtotalnej nefrektomii (model CKD) leczonych kalcymimetykiem R-568 zaobserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego [33]. Do obniżenia ciśnienia tętniczego w wyniku podawania R-568 może dochodzić pośrednio w wyniku obniżenia wartości immunoreaktywnego parathormonu (iPTH, *intact* PTH). Jednak CaSR są obecne w wielu tkankach, w tym także w komórkach śródbłonna aorty, więc zmniejszenie oporu tętnic obwodowych przez bezpośredni wpływ na aktywację CaSR lub pośredni wpływ przez obniżenie stężenia wapnia

►►W tej sytuacji podstawowym wskazaniem do stosowania cynakalcetu pozostaje leczenie powikłań kostno-mineralnych u chorych z SHPT w przebiegu CKD, a nie zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym tak często występującym u tych chorych◄◄

zjonizowanego może również tłumaczyć wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego [33]. Nie jest wykluczone bezpośrednie działanie na komórki mięśni gładkich w mechanizmie niezależnym od CaSR, ponieważ obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano również po podaniu enancjomeru S-568, który nie aktywuje CaSR i nie wpływa na stężenia PTH [33].

Lopez i wsp. [34] w modelu doświadczalnym CKD z SHPT badali wpływ leczenia kalcymimetykiem R-568 lub terapii skojarzonej (kalcymimetyk z kalcytriolem) na rozwój zwapnień naczyniowych. Wykazali, że leczenie kalcytriolem powoduje znaczącą intensyfikację zwapnień naczyniowych u szczurów, natomiast w przypadku stosowania R-568 nie obserwowano nasilenia rozwoju zwapnień. Gdy stosowano leczenie skojarzone R-568 i kalcytriolem, stwierdzono znaczną redukcję zwapnień naczyniowych w porównaniu z grupą, w której podawano sam kalcytriol. W modelu zwierzęcym wykazano istotne zwiększenie śmiertelności u szczurów leczonych tylko kalcytriolem (80%) w porównaniu ze szczurami leczonymi samym R-568 (0%) oraz szczurami leczonymi R-568 i kalcytriolem (40%).

W badaniu IMPACT SHPT porównywano skuteczność parykalcytolu oraz cynakalcetu w połączeniu z małą dawką aktywnej witaminy D w obniżaniu stężenia iPTH w surowicy u hemodializowanych chorych z SHPT. Stwierdzono, że parykalcytol — w porównaniu z kombinacją cynakalcetu i małych dawek witaminy D₃ — zapewnia lepszą redukcję iPTH oraz obniżenie stężenia wapnia u hemodializowanych chorych z SHPT [4]. W dużym badaniu obserwacyjnym wykazano, że u chorych hemodializowanych leczenie cynakalcetem wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności [35]. Podobne wyniki uzyskali Chertow i wsp. [36] u hemodializowanych chorych z SHPT leczonych cynakalcetem. Stosowanie kalcymimetyków powoduje obniżenie stężenia PTH, nie niosąc ryzyka wystąpienia hiperkalcemii. Można więc przypuszczać, że u osób z postępującą chorobą nerek kalcymimetyki mogą mieć korzystniejszy wpływ na obniżenie ryzyka wystąpienia zwapnień naczyniowych niż aktywna postać witaminy D₃.

Henley i wsp. [37], badając szczury po subtotalnej nefrektomii leczone kalcytriolem, dowiedli istotnego wpływu na zwapnienia naczyniowe w porównaniu z grupą zwierząt leczonych cynakalcetem. Zarówno leczenie cynakalcetem, jak i kalcytriolem obniżało stężenie PTH w surowicy, ale tylko leczenie

cynakalcetem nie zwiększało ryzyka wystąpienia hiperkalcemii, wzrostu iloczynu stężeń wapnia i fosforu (Ca × P) oraz progresji zwapnień naczyniowych.

W trwającym 12 miesięcy prospektywnym badaniu obserwacyjnym u chorych z CKD poddawanych dializie i z SHPT oceniono wpływ cynakalcetu na sztywność tętnic poprzez ocenę PWV. Wykazano, że po 12 miesiącach leczenia cynakalcetem PWV w aorcie znacząco się zmniejszyła, a dodatkowo także stwierdzono tendencję do zmniejszania się wskaźnika masy lewej komory. Zauważono, że w trakcie badania stężenia fosfatazy alkalicznej i PTH były niższe, zaś stężenia wapnia i fosforu oraz ciśnienie tętnicze pozostawały stabilne [38].

W badaniu EVOLVE [39], którego wyniki ostatnio opublikowano, oceniano wpływ leczenia cynakalcetem u dializowanych chorych z SHPT (średnie wyjściowe stężenie PTH w surowicy 693 pg/ml) na obniżenie ryzyka wystąpienia zgonu lub powikłań sercowo-naczyniowych. W tym prospektywnym randomizowanym badaniu, przeprowadzonym z udziałem 3883 hemodializowanych chorych z SHPT, losowo podawano cynakalcet lub placebo. Dodatkowo wszyscy pacjenci otrzymywali leki wiążące fosforany, preparaty witaminy D lub oba. Obserwację prowadzono przez 64 miesiące. Następnie oceniano następujące pierwotne punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, incydenty sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem (hospitalizacja z powodu zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca i zaburzeń naczyń obwodowych) oraz wtórne punkty końcowe, które dodatkowo obejmowały udar mózgu, złamanie kości i paratyreoidektomię. Wszystkie punkty końcowe były porównywalne w obu grupach. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupą otrzymującą cynakalcet a grupą kontrolną. W wynikach stwierdzono, że cynakalcet nie wpłynął znacząco na obniżenie ryzyka zgonu lub powikłań sercowo-naczyniowych u dializowanych pacjentów z SHPT [39]. Należy jednak podkreślić, że chorzy leczeni cynakalcetem wymagali znamiennie mniejszej liczby zabiegów paratyreoidektomii. W tej sytuacji podstawowym wskazaniem do stosowania cynakalcetu pozostaje leczenie powikłań kostno-mineralnych u chorych z SHPT w przebiegu CKD, a nie zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym tak często występującym u tych chorych. Konieczne są jednak dalsze badania w wybranych populacjach chorych z SHPT z uwzględnieniem wieku, stężenia PTH w su-

rowicy, obecności złamań kości, stopnia przebudowy mineralnej kości, równoczesnego stosowania aktywnych metabolitów witaminy D itp. W celu zmniejszenia częstości objawów niepożądanych takiego leczenia najwłaściwszą drogą podawania tego leku w przyszłych badaniach klinicznych powinna być jednak droga dożylna. Dopiero wówczas będzie można ustalić właściwe miejsce cynakalcetu w przyszłych międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia chorych na CKD.

PODSUMOWANIE

U chorych na CKD najczęstszą przyczyną zgonu są powikłania sercowo-naczyniowe, stanowiąc u dializowanych chorych 41,6% przypadków zgonów w populacji europejskiej [40]. U chorych na CKD w 2.–4. stadium niewymagających leczenia nerkozastępczego częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych jest wielokrotnie większa niż u osób bez choroby nerek. Wtórna nadczynność przytarczyc

wpływa na przerost lewej komory serca (występuje u 75% chorych długotrwale dializowanych) [1, 41] oraz zwapnienia w obrębie tętnic. Powoduje to zwiększenie ich sztywności i przyczynia się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od zaburzenia czynności wydalniczej nerek. Zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego obserwuje się również u chorych na PHPT z prawidłową czynnością wydalniczą nerek, co podkreśla rolę PTH w nasileniu tego ryzyka. Dotychczasowe wyniki badań klinicznych i doświadczalnych jednoznacznie wykazały, że zarówno leczenie PHPT, jak i SHPT powoduje zmniejszenie nasilenia czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Ostatnio opublikowane wyniki dużego badania klinicznego EVOLVE nie potwierdziły jednak jednoznacznie korzystnego wpływu obniżenia stężenia PTH w surowicy u chorych z SHPT [39]. Wydaje się, że celem może być przeprowadzenie dalszych badań w wybranych grupach chorych, w których cynakalcet byłby podawany dożylnie.

STRESZCZENIE

Powikłania sercowo-naczyniowe są przyczyną prawie połowy zgonów pacjentów przewlekłą chorobą nerek (CKD). U osób z tą chorobą prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta już przy obniżeniu przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min/1,73 m². Ryzyko zgonu dializowanego chorego jest wielokrotnie wyższe niż u osób z prawidłową czynnością wydalniczą nerek. Już we wczesnych okresach CKD dochodzi do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej (hipokalcemia, hiperfosfatemia, niedobór aktywnych metabolitów witaminy D), które są poprzedzone obniżeniem stężenia białka *Klotho* oraz wzrostem stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 w surowicy. Wszystkie wymienione zaburzenia przyczyniają się do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc, która jest jednym

z czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na CKD, prowadząc do przyspieszonego rozwoju miażdżycy, powstawania zwapnień w obrębie naczyń, rozwoju nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, choroby niedokrwiennej serca, przerostu lewej komory i niewydolności serca. Dotychczas uważano, że leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc obniża ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Ostatnio opublikowane wyniki dużego badania klinicznego EVOLVE nie potwierdziły jednak jednoznacznie obniżenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w wyniku leczenia kalcymimetykiem nadczynności przytarczyc u chorych na CKD.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 4, 223–230

Słowa kluczowe: choroba wieńcowa, zwapnienia naczyń, wtórna nadczynność przytarczyc, przewlekła choroba nerek, hemodializa, parathormon, EVOLVE

1. Saliba W., El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J. Am. Board Fam. Med.* 2009; 22: 574–581.
2. Ben-Dov I.Z., Galitzer H., Lavi-Moshayoff V. i wsp. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 4003–4008.
3. Łukaszewicz J., Mikołajczak G., Lorenc R. *Klotho* — a new regulator of mineral homeostasis. *Endokrynol. Pol.* 2009; 60: 104–109.
4. 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; 27: 3270–3278.

5. Fliser D., Seiler S., Heine G.H., Ketteler M. Measurement of serum soluble *Klotho* levels in CKD 5D patients: useful tool or dispensable biomarker? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1702–1703.
6. Izquierdo M.C., Perez-Gomez M.V., Sanchez-Niño M.D. i wsp. *Klotho*, phosphate and inflammation/ageing in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (supl. 4): iv6–iv10.

Piśmiennictwo

7. Di Iorio B., Di Micco L., Torraca S. i wsp. Acute effects of very-low-protein diet on fgf23 levels: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 581–587.
8. Sarnak M.J. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 11–17.
9. Kendrick J., Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 826–834.
10. Giachelli C.M. Vascular calcification mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 5: 2959–2964.
11. Noordzij M., Cranenburg E.M., Engelsman L.F. i wsp.; NECOSAD Study Group. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1662–1669.
12. London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. i wsp. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1731–1740.
13. Blacher J., Guérin A.P., Pannier B. i wsp. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
14. Braun J., Oldendorf M., Moshage W. i wsp. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 394–401.
15. Marini C., Giusti M., Armonino R. i wsp. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 2256–2263.
16. Piovesan A., Molineri N., Casasso F. i wsp. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1999; 50: 321–328.
17. Schlüter K.D., Piper H.M. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: H1739–H1746.
18. Yang M.C., Kuo J.S., Pang P.K. Mechanisms of the vascular action of parathyroid hormone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 840–844.
19. Baczynski R., Massry S.G., Kohan R. i wsp. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int.* 1985; 27: 718–725.
20. Amann K., Neuss R., Ritz E. i wsp. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 409–417.
21. Amann K., Breitbach M., Ritz E. i wsp. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1018–1022.
22. Amann K., Ritz E., Wiest G. i wsp. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 4: 1814–1819.
23. Koleganova N., Piecha G., Ritz E. i wsp. Calcitriol ameliorates capillary deficit and fibrosis of the heart in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 778–787.
24. Koleganova N., Piecha G., Ritz E. i wsp. Interstitial fibrosis and microvascular disease of the heart in uremia: amelioration by a calcimimetic. *Lab. Invest.* 2009; 89: 520–530.
25. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W. i wsp. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 607–617.
26. Floege J., Kim J., Ireland E. i wsp. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1948–1955.
27. Schillaci G., Pucci G., Pirro M. i wsp. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. *Atherosclerosis* 2011; 218: 96–101.
28. Hara S., Ubara Y., Arizono K. i wsp. Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients. *Miner. Electrolyte Metab.* 1995; 21: 72–76.
29. Park C.W., Oh Y.S., Shin Y.S. i wsp. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 73–81.
30. Di Iorio B., Bellasi A., Russo D.; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 487–493.
31. Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U. i wsp.; ADVANCE Study Group. 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: 1327–1339.
32. Zitt E., Woess E., Mayer G. i wsp. Effect of cinacalcet on renal electrolyte handling and systemic arterial blood pressure in kidney transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Transplantation* 2011; 92: 883–889.
33. Nakagawa K., Parekh N., Koleganova N. i wsp. Acute cardiovascular effects of the calcimimetic R-568 and its enantiomer S-568 in rats. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 1385–1389.
34. Lopez I., Aguilera Tejero E., Mendoza F.J. i wsp. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 795–804.
35. Block G.A., Zau D., Smits G. i wsp. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010; 78: 578–589.
36. Chertow G.M., Pupim L.B., Block G.A. i wsp. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 898–905.
37. Henley C., Colloton M., Cattley C. i wsp. 1–25 dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1370–1377.
38. Bonet J., Bayés B., Fernández-Crespo P. i wsp. Cinacalcet may reduce arterial stiffness in patients with chronic renal disease and secondary hyperparathyroidism — results of a small-scale, prospective, observational study. *Clin. Nephrol.* 2011; 75: 181–187.
39. EVOLVE Trial Investigators; Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. i wsp. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2482–2494.
40. de Francisco A.L., Kim J., Anker S.D. i wsp. An epidemiological study of hemodialysis patients based on the European Fresenius Medical Care hemodialysis network: results of the ARO study. *Nephron Clin. Pract.* 2011; 118: c143–c154.
41. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: S112–S119.