

Paricalcitol snižuje u pacientů s chronickou renální insuficiencí proteinurii a mohl by mít renoprotektivní účinky

Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:647–662.

Proteinurie je u chronických onemocnění ledvin nejlepším prediktorem progresu chronické renální insuficience a vývoje terminálního selhání ledvin (de Zeeuw, 2008). Látky, které snižují proteinurii (např. inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu či antagonisté angiotensinu), snižují riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin (Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001), zpravidla ale jen o 20–30 %, u většiny pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí se nakonec stejně vyvine terminální selhání ledvin, pokud dříve vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku nezemře obvykle na kardiovaskulární onemocnění.

Vitamin D má zřejmě i renoprotektivní účinek. Snižuje proliferaci T-lymfocytů a produkci TGF β , inhibuje expresi genu pro renin (Li et al., 2002) a zmírňuje poškození podocyty (Kuhlmann et al., 2004).

Cílem komentované randomizované kontrolované studie bylo prokázat antiproteinurický účinek selektivního aktivátoru receptoru pro vitamin D paricalcitolu.

Do studie bylo zařazeno celkem 61 pacientů ve věku 18–85 let s proteinurií (poměr protein/kreatinin v moči > 0,4 g/g vyloučeného kreatininu), glomerulární filtrací odhadovanou na základě rovnice MDRD v rozmezí 15–90 ml/min/1,73 m² a parathormonem v rozmezí 20–250 pg/ml. Pokud byli pacienti léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, byla podávaná dávka dle mínění ošetřujícího lékaře optimalizována a nebyla již pak v průběhu studie měněna. Vybraní pacienti byli randomizováni k šestiměsíční léčbě perorálním paricalcitem (1 μ g/den, s možností zvýšit na 2 μ g denně, jestliže koncentrace PTH přesáhla 200 pg/ml) nebo užívání placeba.

Studii ukončilo 50 osob; ve vstupních charakteristikách nebyl významný rozdíl mezi pacienty léčenými paricalcitem a placebem. Proteinurie klesla u pacientů léčených paricalcitem o 17,6% \pm 47,8 % a statisticky nevýznamně stoupla u pacientů na placebo (+ 2,9 % \pm 19 %; p = 0,04). Alespoň 10% pokles proteinurie byl zaznamenán u 26 % pacientů na placebo a u 57 % pacientů léčených paricalcitem. Celkem 85 % pacientů léčených paricalcitem dostávalo v průběhu studie trvale 1 μ g paricalcitolu denně, u 5,4 % pacientů bylo nutno dávku paricalcitolu zvýšit na 2 μ g pro vzestup PTH nad 200 pg/ml; naproti tomu u 9 % pacientů bylo nutno dávku paricalcitolu snížit na 1 μ g obden pro pokles PTH pod 20 pg/ml. Systolický ani diastolický krevní tlak, počet podávaných antihypertenziv, ani dávka inhibitoru ACE či antagonisty angiotensinu se v průběhu sledování ani u pacientů léčených paricalcitem, ani u pacientů na placebo významně nezměnily. Nežádoucí účinky byly u pacientů léčených paricalcitem stejné jako v placebové skupině; nejčastěji šlo o infekce horních dýchacích cest a bolesti hlavy.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná randomizovaná kontrolovaná studie tedy potvrdila antiproteinurický účinek paricalcitolu, který byl popsán již dříve v rámci retrospektivního hodnocení bezpečnosti paricalcitolu na základě dat získaných ze tří randomizovaných kontrolovaných studií, které srovnávaly vliv perorálního paricalcitolu (průměrná týdenní dávka 9,5 μ g) a placebo na sekundární hyperparatyreózu (Agarwal et al., 2005). Paricalcitol významně snížil proteinurii u 51 % pacientů, zatímco ve skupině léčené placebem došlo k významnému poklesu proteinurie pouze u 25 % nemocných. V rámci těchto studií ale byla proteinurie měřena jen semikvantitativně diagnostickými proužky. Antiproteinurický účinek byl i v této analýze nezávislý na podávání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonistů angiotensinu (užívalo je cca 70 % pacientů). Pokud byly samostatně hodnoceni pacienti, u nichž došlo k významnému poklesu sérové koncentrace PTH o 30 %, byl antiproteinurický účinek dokumentován u 27 z 51 (53 %) pacientů léčených paricalcitem a u žádného ze sedmi pacientů s poklesem PTH na placebo (Agarwal et al., 2005).

S velkým zájmem jsou proto očekávány výsledky studie VITAL (Lambers Heerspink, 2009), která sledovala antiproteinurický účinek paricalcitolu u 281 pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu (poměr albumin/kreatinin v moči v rozmezí 100–3 000 mg/g vyloučeného kreatininu, střední hodnota 612,3 mg/g kreatininu), kteří byli randomizováni k léčbě paricalcitem v dávce 1 μ g nebo 2 μ g nebo placebem a sledování 24 týdnů. Předběžné (dosud nepublikované) výsledky prezentované vloni na kongresu Americké nefrologické společnosti potvrdily antiproteinurický účinek paricalcitolu, který byl závislý na dávce: u pacientů léčených 1 μ g paricalcitolu byl prokázán jen statisticky nevýznamný trend k poklesu proteinurie (o 11 %), pokles proteinurie o 18 % byl ale statisticky významný u pacientů léčených 2 μ g paricalcitolu.

Paricalcitol má tedy nepochybně významný antiproteinurický účinek, který lze prokázat i u pacientů léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotensinu. Tento účinek je závislý na dávce a je zřejmě nezávislý na vlivu na PTH. I když je možné, že k antiproteinurickému účinku přispívá inhibice systému renin-angiotensin, aditivní antiproteinurický účinek paricalcitolu u pacientů již léčených inhibitory ACE či antagonisty angiotensinu svědčí pro význam mechanismů na systému renin-angiotensin nezávislých. V úvahu připadá zejména přímý protektivní účinek paricalcitolu na podocyty; další studium mechanismů antiproteinurického účinku paricalcitolu (a dalších selektivních aktivátorů receptoru pro vitamin D) je jistě nezbytné.

Pokud v současné době probíhající studie PRIMO potvrdí u pacientů s chronickou renální insuficiencí také příznivý vliv paricalcitolu na hypertrofii levé komory, mohl by se paricalcitol stát dalším lékem, který by u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu či antagonisty angiotensinu dále snížil renální i kardiovaskulární riziko. Pozitivní výsledky střednědobých studií s pomocnými intermediárními cílovými parametry (proteinurie, hypertrofie levé komory srdeční) by ale také měly iniciovat velké dlouhodobé prospektivní randomizované kontrolované studie, které by potvrdily vliv paricalcitolu na celkovou i kardiovaskulární mortalitu,

kardiovaskulární morbiditu a riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a vývoje terminálního selhání ledvin.

Literatura

Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823–2828.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

De Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:713–716.

Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526–F533.

Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol*;2009;30:280–286.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238.