

tomu odpovídala koncentrace kreatininu 6,69 mg% (591 μmol/l) a 6,95 mg% (615 μmol/l). Hypertenze byla dobře kompenzována v obou skupinách (a to i bez použití inhibitorů ACE i bez blokátorů AT₁). Suplementace železa byla cílena k dosažení saturace transferinu ≥ 20 % a u absolutní většiny byla dosažena perorálně (s výjimkou dvou pacientů, kde pro gastrointestinální intoleranci bylo železo aplikováno intravenózně). Celkem bylo hospitalizováno 10 osob (6 vs. 4), skupiny se nelišily v nemocnosti.

Relativní riziko zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru či riziko úmrtí bylo ve skupině časné léčby 0,42, což představuje statistickou významnost $p = 0,012$. Při standardizaci ke vstupní koncentraci kreatininu je rozdíl dokonce ještě větší (relativní riziko 0,37; $p = 0,004$).

Ostatní sledované parametry (například věk, pohlaví, proteinurie aj.) na tento parametr neměly vliv.

Je tedy zřejmé, že ve sledované základní skupině 88 osob se na stupni progresse renálního onemocnění výrazně uplatnil faktor korekce anémie: pacienti, kteří byli léčeni po celou dobu sledování, měli výrazně pomalejší postup zániku funkce ledvin. Toto zjištění je klinicky mimořádně významné. Bylo provedeno však jen u necelé stovky pacientů, byť podle validního protokolu a s dostatečně dlouhou dobou sledování. Pokud by tento nálezný potvrzily i další studie, je dokladem „inappropriate underuse of a beneficial treatment“, tj. klinicky závažného pomíjení aplikace prospěšné léčby.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková Dusilová, DrSc.

Dosud bylo zaznamenáno, že včasná léčba anémie (resp. zahájení aplikace rekombinantního erythropoetinu) koriguje velmi úspěšně samotnou anémii prakticky u všech pacientů. Kromě laboratorního zlepšení byla popsána zlepšení celé řady fyziologických funkcí a nepotvrdily se obavy, že se při léčbě erythropoetinem renální funkce mohou zhoršit. V pilotní studii bylo ukázáno, byť v krátkodobějším sledování, že progresse ledvin může být zpomalena (Kuriyama, 1997).

Jaké jsou fyziologické změny, které působí uvedené zpomalení progresse? Přesně objasněny nebyly. Z experimentálních prací však uveďme například Carliniho (1999) a Akimota (2000), kteří ukázali, že erythropoetin in vitro ochraňuje endoteliální buňky a buňky hladké svaloviny cév před apoptózou. Apoptóza hraje klíčovou roli v progresi tubulární atrofie při chronických nefropatiích a je zvyšována oxidačním stresem. Ten je vyšší v podmínkách hypoxémie neboli při anémii. To může znamenat, že korekce anémie, která zvýší dodávku kyslíku, sníží nepřímo i oxidační stres a jeho důsledky, tím lze očekávat snížení morfologického poškození.

Je vhodné pro úplnost zmínit, že protokol studie vyžadoval vysazení inhibitorů ACE i blokátorů AT₁ receptorů pro angiotensin II. Tyto látky jsou považovány za velmi důležité při konzervativní terapii renálního postižení. Protože dřívější nálezy uváděly možnost „rezistence“ na erythropoetin

(byť jen částečné) při současné léčbě těmito preparáty, bylo jejich užívání při sestavování protokolu považováno za možný interferující faktor. V současné době se tyto látky při léčbě anémie rekombinantním erythropoetinem nevysazují a nepovažují se za faktor snižující efektivitu erythropoetinu. Protože však žádný z pacientů tato „nefroprotektivní“ antihypertenziva neužíval, zůstává otázkou, zda „nefroprotektivita“ může být s příznivým účinkem erythropoetinu aditivní, či zda jsou na sobě nezávislé.

Pokud by korekce anémie rekombinantním erythropoetinem zpomalila progresi renálního postižení a tím oddálila dialyzační léčení, je kromě medicínského prospěchu dosažena i ekonomická úspora: léčba erythropoetinem není levná, ale v daném dávkovacím schématu (přibližně 50 U/kg/týden, tj. 3 500 U/týden) je podstatně levnější než metody náhrady funkce ledvin.

Nález má tedy obrovský klinický význam a zasluhuje pozornost. Léčba erythropoetinem by měla být součástí komplexní péče o pacienta s chronickým onemocněním ledvin.

Literatura

Akimoto T, Kusano E, Inaba T, et al. Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *Kidney Int* 2000;58:269–282.

Carlini GR, Alonzo EJ, Dominguez J, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* 1999;55:546–553.

Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non-diabetic patients. *Nephron* 1997;77:177–185.

Nové horizonty v terapii hyperparathyreózy: kalcimimetika

Block A, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–1525.

Studie předkládá výsledky sledování léčby pokročilé hyperparathyreózy kalcimimetikem označovaným dříve jako AMG 073, nazývaným cinacalcet. Již dřívější zkušenosti ukázaly výrazné snížení PTH při současné bezpečnosti z hlediska rozvoje hyperkalcémie a hyperfosfatémie (Goodman, 2002). Předkládaná práce hodnotí dlouhodobé užívání preparátu z hlediska účinnosti i bezpečnosti. Jejím primárním cílem bylo srovnání počtu pacientů, kteří dosáhnou cílovou hodnotu PTH při léčbě cinacalcetem ve srovnání s placebem.

Sledování byli dialyzovaní pacienti ve třech světadílech (Severní Amerika – USA; Evropa; Austrálie) v celkem 63 hemodialyzačních centrech. Celkem jich bylo vyšetřeno před zahájením studie 1 270, z nich 741 splňovalo poměrně přísná vstupní kritéria a byli randomizováni do jedné ze dvou skupin: léčba cinacalcetem vs. placebo. Randomizace proběhla v poměru 1 : 1 a zohledňovala zastoupení extrémně vysokých koncentrací parathormonu v séru (do 20 % pacientů s PTH nad 800 pg/ml v obou

skupinách) a rovněž dbala na srovnatelnost hodnot fosforu a vápníku při vstupu do studie. Studie trvala 26 týdnů (12 týdnů určených pro titraci dávky, 14 týdnů další sledování k ověření účinnosti). Byla dvojité zaslepená a hlavním kritériem indukujícím zařazení byla akcentovaná sekundární hyperparathyreóza.



Iničiální dāvkování bylo 30 mg cinacalcetu jedenkrát denně per os. Postupně (v pŕedepsaných intervalech čtyř týdnů) bylo možno dāvku upravovat, dle změn koncentrace PTH. Cílovým rozmezím bylo 100–250 pg/ml. Dāvky mohly dosáhnout až 180 mg.

Pacienti mohli souběžně užívat analoga či metabolity vitamínu D a/nebo vazače fosforu v GIT a podle výsledku fosfatémie či kalcémie byly dāvky a volba léků upravovány.

Průměrný věk byl 54 let (léčená skupina) vs. 55 let (kontrolní skupina) a délka dialyzačního léčení dosahovala 72 měsíců; rovněž další charakteristiky obou skupin na počátku sledování byly bez rozdílů. Kalcitriol parenterálně byl pŕedepisován 8 % (resp. 10 %) pacientů, perorální kalcitriol užívalo 24 % (25 %), parikalciol (analog kalcitriolu, preparát Zemlar) byl podáván 14 % (15 %). Kalciové vazače užívalo pŕibližně 40 % sledovaných osob obou skupin, sevelamer v monoterapii pŕibližně 25 % a něco málo nad 10 % užívalo kombinaci Ca vazačů a sevelameru. Celkem více než 90 % pacientů obou skupin užívalo vazače fosforu v gastrointestinálním traktu.

Primární cíl (pokles hodnot PTH pod požadovanou horní mez 250 pg/ml) byl dosažen u 43 % pacientů léčených cinacalcetem v porovnání s pouze 5 % pacientů léčených placebem (pŕitom léčba placebem neznamenalala „neléčení“, neboť byla podávána obvyklá léčba pokročilé hyperparathyreózy – tj. vazače fosfátu a/nebo aktivní vitamín D či jeho analoga).

Pokles koncentrace PTH pŕedstavoval v terapeuticky intervenované skupině 43 % (ve srovnání se zvýšením o 9 % u skupiny kontrolní). Koncentrace sérového kalcia se snížila, byly zaznamenány i epizody hypokalcémie, klinicky nezávažné, snadno řešitelné snížením dávky cinacalcetu či zvýšením suplementace Ca.

Významným nálezem byl pokles fosfokalciového součinu, a to o 15 %. To dokládá, že cinacalcet je dosud jediným lékem užívaným k potlačení nadměrné aktivity pŕišitých tělísek při selhání ledvin, který nezvyšuje koncentraci kalcia ani fosforu.

Nežádoucí účinky se vyskytly v pŕůběhu studie téměř u všech nemocných, a to v obou skupinách. Nebyly však závažné. Patří k nim zejména nausea a zvracení, tyto obtíže se vyskytly častěji u pacientů léčených cinacalcetem.

Dāvky vitamínu D byly při terapii cinacalcetem ponechány pŕibližně u poloviny pacientů beze změny, u části byly zvýšeny a u části sníženy. V praktickém dopadu to znamená, že vitamín D není při terapii cinacalcetem kontraindikován, resp. může pŕedstavovat vhodný doplněk. Pokud totiž při terapii cinacalcetem klesne kalcémie, může vitamín D pŕedstavovat doplňující způsob léčby (pokrytí saturace VDR), a to dokonce bez rizika zvýšení kalcémie (Szczech, 2004). Dosavadní způsoby léčby pokročilé kostní nemoci (hyperparathyreózy) při selhání ledvin tedy nejsou s terapií cinacalcetem v rozporu a lze je užívat v kombinaci.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková Dusilová, DrSc.

V léčbě sekundární hyperparathyreózy dostáváme v podobě kalcimimetika cinacalcetu (výrobce firma Amgen, registrován v USA pod názvem Sensipar, v Evropě jako Mimpara) další možnost, tentokrát zcela jinou a pravděpodobně pŕedstavující zcela nový směr.

Místem zásahu léku do procesu (nadměrně) sekrece parathormonu je ovlivnění receptoru pro kalcium (calcium sensing receptor, CaR). Jedná se o povrchový buněčný receptor, jehož pŕostřednictvím ovlivňuje koncentrace extracelulárního kalcia sekreci parathormonu. Produkce parathormonu, resp. činnost pŕišitých tělísek však podléhá dalším regulačním zásahům – k těm nejdůležitějším patří sekrece PTH vázaná na aktivitu vitamínu D. Po vazbě kalcitriolu na jaderný receptor v buňkách pŕišitých tělísek (VDR) je inhibována genová transkripce, tj. tvorba mRNA pro preproparathormon. Stabilitu tohoto transkriptu ovlivňuje koncentrace extracelulárního kalcia i fosforu. Za podmínek hypokalcémie (a hyperfosfatémie) je stabilita vyšší, tj. je vyšší tvorba a sekrece PTH.

Vitamín D i extracelulární kalcium (a fosfor) ovlivňují činnost pŕišitých tělísek společně, avšak nikoli shodným způsobem. Zatímco kalcitriol zasahuje do genomické odpovědi, kalcémie a fosfatémie ovlivňují posttranslační část procesu tvorby a sekrece PTH.

Receptory pro vitamín D i pro CaR jsou zásadně odlišné, avšak mají jednu charakteristiku shodnou: při hyperplazii pŕišitých tělísek se jejich denzita snižuje („down-regulace“), a proto pokročilá (nodulární) hyperplazie jen obtížně odpovídá na konzervativní léčbu. Navíc tato (farmakologická) léčba dosud postihovala pouze receptor pro vitamín D, ovlivnit CaR farmakologie nedovedla. A pŕávě v tom je cinacalcet zcela zásadní novinkou.

Literatura

Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017–1024.

Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:253–264.

Szczech LA: The impact of calcimimetic agent on the use of different classes of phosphate binders: results of recent clinical trials. *Kidney Int* 2004;66(Suppl 90):46–48.