Parikalcitol a hypertrofie levé srdeční komory u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – studie PRIMO

Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease. The PRIMO randomized controlled trial. JAMA 2012;307:674–684.

Nedostatek vitaminu D v organismu je spojen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (Wang et al., 2008) a experimentální studie, observační studie a některé malé klinické intervenční studie naznačují, že by aktivace receptoru pro vitamin D mohla snižovat kardiovaskulární morbiditu (Autier et al., 2007).

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají často již od časných stadií v důsledku snížené aktivity renální 1α-hydroxylázy deficit aktivní formy vitaminu D – 1,25-dihydroxyvitaminu D_3 (kalcitriolu). Observační studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ukazují na vztah mezi podáváním vitaminu D a jeho analog (aktivátorů receptoru pro vitamin D) a snížením výskytu kardiovaskulárních příhod (Teng et al., 2003). Mezi možné mechanismy kardioprotektivního účinku vitaminu D patří dle experimentálních studií regrese (nebo prevence další progrese) hypertrofie levé komory, zlepšení diastolické funkce levé komory a snížený výskyt epizod srdečního selhání.

Vliv parikalcitolu na hypertrofii levé komory byl testován ve studii PRIMO (Thadhani et al., 2011). Do studie byli zařazeni pacienti s echokardiograficky potvrzenou hypertrofií levé srdeční komory (tloušťkou mezikomorového septa u mužů 12–18 mm a u žen 11–17 mm) s vyloučenou asymetrickou hypetrofií septa, ejekční frakcí levé komory > 50 % a odhadovou glomerulární filtrací 15–60 ml/min/1,73 m^2. Parathormon (PTH) musel být v rozmezí 50–300 pg/ml, sérové koncentrace kalcia 2–2,5 mmol/l, fosforu < 1,73 mmol/l a albuminu > 30 g/l. U pacientů, kteří užívali inhibitory systému renin-angiotensin (78 %), se minimálně měsíc před zařazením do studie a dále v průběhu studie jejich dávka nesměla měnit. Do studie nemohli být zařazováni pacienti užívající v posledním roce jakoukoli formu vitaminu D, pacienti, u nichž byla vysoká pravděpodobnost zahájení dialýza v nejbližším roce, pacienti s klinicky významnou ischemickou chorobou srdeční, do tří měsíců po cévní mozkové příhodě, pacienti s akutním selháním ledvin a pacienti s krevním tlakem > 180/110 mm Hg.

Pacienti byli léčeni parikalcitolem v dávce 2 μg denně, dávka byla snížena na 1 μg denně, pokud hodnoty kalcia přesáhly 2,25 mmol/l. Primárním sledovaným parametrem byla změna indexu hmotnosti levé komory hodnocená magnetickou rezonancí srdce po 48 týdnech léčby parikalcitolem. Mezi sekundární sledované parametry patřila řada dalších echokardiografických a MR parametrů a výskyt kardiovaskulárních příhod, hospitalizací a mortality a změny srdečních biomarkerů.

Z celkového počtu 811 vyšetřených pacientů bylo do studie zařazeno 227 pacientů, 115 bylo randomizováno k léčbě parikalcitolem a 112 k užívání placeba. Muži tvořili 70 % účastníků studie, průměrný věk zařazených pacientů byl 65 let, 73 % studované populace byli běloši, 95 % pacientů mělo hypertenzi, u většiny pacientů dobře kontrolovanou, průměrný krevní tlak byl 135/75 mm Hg, více než 50 % pacientů byli diabetici, u 30 % pacientů byla příčinou chronického onemocnění ledvin diabetická nefropatie, 54 % pacientů byli kuřáci, průměrný BMI byl 30, průměrná hodnota PTH byla 100 pg/ml, 78 % pacientů bylo léčeno inhibicí systému renin-angiotensin.

Během prvních čtyř týdnů léčby došlo k poklesu PTH o více než 30 % u 86 % pacientů léčených parikalcitolem a u 17 % pacientů užívajících placebo. Sérová koncentrace kalcia vzrostla o 0,08 mmol/l u pacientů léčených parikalcitolem a klesla o 0,06 mmol/l u pacientů na placebu, koncentrace fosforu se zvýšila o 0,08 mmol/l u pacientů na parikalcitolu a o 0,01 mmol/l u pacientů na placebu.

Pokud byli hodnoceni všichni pacienti zařazení do studie, nebyl na konci sledování rozdíl mezi pacienty užívajícími parikalcitol nebo placebo v indexu hmotnosti levé komory. V podskupině s hypertrofií levé komory index hmotnosti levé komory hodnocený pomocí srdečního MR u pacientů léčených parikalcitolem lehce stoupl (o 0,46 g/m^2), zatímco u pacientů na placebu lehce klesl (o 0,23 g/m^2; p = 0,05). Rozdíl v prespecifikovaných MRI a echokardiografických parametrech nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný, u pacientů na parikalcitolu byl trend k vzestupu ejekční frakce a end-diastolického volumu levé komory, v placebové větvi byl trend opačný, rozdíl ale nedosáhl statistické významnosti. Celkový počet hospitalizací se mezi oběma skupinami nelišil, pacienti léčení parikalcitolem ale měli statisticky významně nižší počet hospitalizací pro kardiovaskulární příhody.

Plazmatické koncentrace BNP stouply během sledování v obou skupinách, vzestup byl ale mírnější u pacientů léčených parikalcitolem než u pacientů na placebu (21 % vs. 41 %; p = 0,14), zejména ve skupině pacientů s hypertrofií levé komory (16 % vs. 50 %; p = 0,04). Sérové koncentrace troponinu T byly na začátku studie zvýšeny zhruba u 26 % pacientů v obou větvích, na konci byly ale vyšší významně častěji v parikalcitolové větvi (39 % vs. 27 %; p = 0,01).

U pacientů v parikalcitolové větvi došlo v průběhu studie (na rozdíl od kontrolní skupiny) k poklesu indexu objemu levé síně a změna hladin BNP významně korelovala se změnou indexu objemu levé síně (r = 0,24; p = 0,01 pro všechny pacienty a r = 0,32, p = 0,005 pro pacienty s hypertrofií levé komory).

Nežádoucí účinky se vyskytly srovnatelně často v obou skupinách (77 % na parikalcitolu vs. 81 % na placebu), v parikalcitolové větvi byl ale častější výskyt nežádoucích účinků dávaných do souvislosti s léčbou (21 % vs. 5 %; p ≤ 0,01). Hlavní příčinou tohoto rozdílu byl vyšší výskyt hyperkalcémie u pacientů léčených parikalcitolem (22,6 % vs. 0,9 %; p ≤ 0,001). Počet pacientů, kteří ukončili studii kvůli nežádoucím účinkům, ale nebyl v parikalcitolové větvi statisticky významně vyšší (9,6 % vs. 5,4 %; p = 0,19).

Pacienti randomizovaní k parikalcitolu měli vstupně nevýznamně nižší odhadovanou glomerulární filtraci. V průběhu studie došlo v parikalcitolové větvi k významnějšímu poklesu odhadované glomerulární filtrace než ve větvi placebové (–4,1 ml/min/1,73 m^2 vs. –0,1 ml/min/1,73 m^2; p ≤ 0,001). Tento rozdíl byl přítomen i při odhadu glomerulární filtrace pomocí měření sérových koncentrací cystatinu C (–9,5 ml/min/1,73 m^2 vs. –3,8 ml/min/1,73 m^2), nebyl však statisticky významný (p = 0,06). Více pacientů v parikalcitolové větvi než v placebové větvi zahájilo v průběhu (ke konci) studie hemodialýzu (6 vs. 1; p = 0,12). Během studie nikdo z pacientů nezemřel, jeden pacient v každé větvi zemřel do 30 dnů po skončení studie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Observační data ukazují na vztah mezi deficitem vitaminu D a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, experimentální studie naznačily možné mechanismy, jimiž by aktivace vitaminu D mohla příznivě ovlivnit kardiovaskulární prognózu.

V komentované studii nevedlo roční podávání parikalcitolu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v dávce, která významně suprimovala PTH, ke zmírnění progrese, nebo dokonce k regresi hypertrofie levé srdeční komory. Parikalcitol neovlivnil ani parametry diastolické srdeční funkce. Na druhé straně ale parikalcitol snížil počet hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění a ve srovnání s placebem zmírnil v průběhu sledování vzestup plazmatických koncentrací BNP.

U potkanů s vyřazeným genem pro 1α-hydroxylázu (neschopných syntetizovat kalcitriol) se vyvíjí hypertrofie levé srdeční komory, kterou lze zmírnit podáváním aktivní formy vitaminu D, tj. kalcitriolu (Chen et al., 2011). Parikalcitol, který přímo aktivuje receptor pro vitamin D, by měl tedy být v podobné situaci srovnatelně účinný. Studie zabývající se vlivem aktivátorů receptoru pro vitamin D na kardiovaskulární prognózu u lidí byly zatím poměrně kontroverzní (Anker, 2012). V malé studii u 25 hemodialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou snížil během 15 týdnů kalcitriol statisticky významně index hmotnosti levé komory (Kim et al., 2006). Na druhé straně metaanalýza 76 malých randomizovaných kontrolovaných studií, která zahrnovala 3 667 pacientů s chronickým onemocněním ledvin, neprokázala příznivý vliv podávání různých derivátů vitaminu D na mortalitu (Palmer et al., 2007).

Jaké jsou možné důvody rozdílu mezi experimentálními modely, kde byl parikalcitol účinný a studií PRIMO, kde se jeho účinek na hypertrofii levé komory u pacientů s chronickým onemocněním ledvin nepodařilo prokázat?

Rozdíl pravděpodobně nelze vysvětlit velikostí souboru pacientů vzhledem k tomu, že nebyl zaznamenán ani příznivý trend směrem k redukci hypertrofie levé komory, naopak u pacientů na parikalcitolu byl zaznamenán trend k větší progresi hypertrofie levé komory. Navíc měření indexu hmotnosti levé komory pomocí MR srdce je vysoce citlivé a vyžaduje k prokázání účinku výrazně menší počet zařazených pacientů než měření echokardiografické. Nebyly ani prokázány významné rozdíly v compliance (užívání studijní medikace) pacientů v obou větvích studie. Je také nutno zdůraznit, že pacienti v obou větvích měli velmi dobře kontrolovaný krevní tlak, a že tedy rozdíly nemohly být způsobeny nedostatečnou kontrolou krevního tlaku v jedné (nebo obou) studijní větvi.

Observační studie prokázaly souvislost mezi deficitem vitaminu D a srdečním selháním a v experimentálních studiích vedla aktivace receptoru pro vitamin D ke zlepšení diastolické relaxace a poklesu end-diastolického tlaku i poklesu srdeční exprese mRNA pro natriuretické peptidy a jejich plazmatických koncentrací.

V předem definované analýze zmírnil i ve studii PRIMO parikalcitol ve srovnání s placebem růst plazmatických koncentrací BNP a snížil také výskyt hospitalizací pro kardiovaskulární onemocnění. Menší vzestup BNP zřejmě souvisel se snížením indexu objemu levé síně, který byl prokázán v post-hoc analýze. Aktivátory vitaminu D by tedy do budoucna měly být testovány zejména v subpopulacích pacientů s chronickým onemocněním ledvin a anamnézou srdečního selhání.

Léčba parikalcitolem byla dobře tolerována, hlavním nežádoucím účinkem byla hyperkalcémie. Rozdíly v renální prognóze mezi větví s parikalcitolem a s placebem mohou být částečně způsobeny rozdílem ve vstupní odhadované glomerulární filtraci. V parikalcitolové větvi byl ale prokázán rychlejší pokles odhadované glomerulární filtrace než ve větvi placebové. Parikalcitol pravděpodobně ne zcela jasným mechanismem ovlivňuje metabolismus kreatininu, rozdíl tedy nemusí nutně znamenat rozdíl v glomerulární filtraci, na druhé straně je ale nutno připustit, že trend k rychlejšímu poklesu glomerulární filtrace byl zaznamenán i při odhadu glomerulární filtrace pomocí sérové koncentrace cystatinu C.

Absence příznivého účinku parikalcitolu na hypertrofii levé srdeční komory je ve světle předchozích experimentálních dat i malé, výše zmíněné korejské klinické studie překvapivá. Je možné, že aktivace receptoru pro vitamin D ovlivňuje hypertrofii levé komory jen u některých pacientů, např. pacientů s deficitem vitaminu D (hodnoty vitaminu D nejsou v komentované studii k dispozici), vysokým PTH (v korejské studii u hemodialyzovaných pacientů měli pacienti velmi vysoký parathormon), aktivovaným systémem renin-angiotensin (75 % pacientů ve studii PRIMO užívalo inhibitor systému renin-angiotensin), vliv mohou mít také komorbidity (50 % pacientů ve studii PRIMO byli diabetici). Odpovědi na některé z těchto otázek mohou přinést další sekundární analýzy studie PRIMO.

Literatura

Anker SD, Haehling S. Vitamin D in chronic kidney disease: more questions than answers. JAMA 2012;307:722–723.

Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007;167:1730–1737.

Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. Circulation 2011;124:1838–1847.

Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2007;147:840–853.

Kim HW, ParkCW, ShinYS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. Nephron Clin Pract 2006;102:c21–c29.

Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 2003;349:446–456.

Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, et al. Vitamin D receptor activation and left ventricular hypertrophy in advanced kidney disease. Am J Nephrol 2011;33:139–149.

Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008;117:503–511.