

Prevence a léčba sekundární hyperparatyreózy při chronickém onemocnění ledvin

František Švára

Interní odd. Strahov, Všeobecná fakultní nemocnice Praha

Současný pohled na sekundární hyperparatyreózu (SHPT) při chronickém onemocnění ledvin je mnohem širší než v minulosti. Tuto poruchu nyní považujeme za součást multisystémového onemocnění, které v sobě zahrnuje nejen odchylky v laboratorním ukazatelích kostního metabolismu, ale také tvorbu mimokostních (převážně cévních) kalcifikací a abnormality v kostním objemu, mineralizaci a obratu. Tento komplexní pohled na tuto problematiku byl tak důvodem, proč byl ustanoven nový, souhrnný termín, a to „kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin (CKD-BMD, Chronic Kidney Disease – Bone and Mineral Disorder). Na základě velkých mortalitních studií se v současné léčbě této poruchy už nezaměřujeme pouze na supresi hyperparatyreózy. Naším cílem je dosažení a dlouhodobé udržení optimálních hodnot parametrů kostního metabolismu také v oblasti minerálové, zahrnující hodnoty kalcemie a fosfatemie. Konečným cílem je tak snížení výskytu (či alespoň oddálení výskytu) cévních kalcifikací a zprostředkovaně také snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Klíčová slova: sekundární hyperparatyreóza, analoga vitaminu D, kalcimimetika, fosfátové vazače.

Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease

The current approach to secondary hyperparathyroidism (SHPT) in chronic kidney disease is much broader than in the past. The disorder is now considered to be a part of a multisystem disease which implies not only deviations in the laboratory markers of bone metabolism, but also the formation of extraosseous (predominantly vascular) calcifications and abnormalities in bone volume, mineralization and turnover. This comprehensive view of the issue was the reason why a new term has been introduced: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Based on the results of large mortality studies, current treatment for this disorder is no longer aimed only at suppressing hyperparathyroidism. The goal is achievement and long-term maintenance of optimal levels of bone metabolism parameters for minerals, including calcium and phosphate levels. The ultimate goal is to reduce (or at least to delay) the development of vascular calcifications and, thus, reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: secondary hyperparathyroidism, vitamin D analogues, calcimimetics, phosphate binders.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 214–219

Současný pohled na sekundární hyperparatyreózu a renální osteopatii

Přes mnohá technická zlepšení dialyzační léčby, pokroky ve farmakoterapii (např. všeobecnou dostupnost léčby erythropoetinem) i uplatňování nových postupů v diagnostice a léčbě kardiovaskulárních komplikací, nedošlo v 90. letech k podstatnému zlepšení v rozhodujících ukazatelích kvality léčby populace s chronickým onemocněním ledvin.

Morbidita a mortalita nemocných s pokročilou nedostatečností ledvin a zejména dialyzovaných pacientů zůstávala nepřijatelně vysoká.

V této situaci bylo zřejmé, že jedině důsledná identifikace příčin, stanovení léčebných cílů a používání postupů medicíny založené na důkazech (evidence-based medicíně je možností, jak tento stav změnit. To vedlo k tvorbě řady léčebných doporučení, která by takto definované požadavky reflektovaly. Nejčastěji citovaná a v klinické praxi používaná jsou v tomto směru doporučení americká DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative), později přejme-

novaná na K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative), evropská EBPG (European Best Practice Guidelines) a i nově vytvořená iniciativa celosvětová KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcomes).

Paralelním trendem, který byl v určitých situacích i východiskem pro tvorbu těchto doporučení, byl odklon od sledování krátkodobých, spíše laboratorních než klinických cílů a příklon k důležitějším, dlouhodobým a všeobecným ukazatelům morbiditním a mortalitním. Ve světle těchto dlouhodobých sledování, realizovaných na velkých souborech nemocných, se změnil i náš pohled na sekundární hyperparatyreózu a renální osteopatii.

Základní patofyziologické mechanismy, které se uplatňují při rozvoji renální osteopatie a sekundární hyperparatyreózy, samozřejmě zůstávají v platnosti. Jak abnormality v kostní struktuře, tak i zvýšené činnosti příšttných tělísek, jsou důsledkem minerálových a endokrinních abnormalit metabolismu při chronickém selhání ledvin. Současný pohled na tuto problematiku je mnohem komplexnější, tzn. tuto oblast už

nechápeme jako izolované postižení pohybového aparátu, podmíněné hyperfunkcí příšttných tělísek. Renální osteopatii v tomto širším smyslu nyní chápeme jako multisystémové onemocnění, jehož rozvoj je konstantní součástí metabolických změn, spojených s onemocněním ledvin a ledvinnou nedostatečností (1). Na všechny pacienty s významným snížením funkce ledvin (v praxi s clearancí kreatininu pod 1 ml/s) tak pohlížíme (a bioptické studie to dokazují) jako na nemocné s určitou formou a stupněm postižení skeletu, jako na nemocné, které je třeba léčit k zabránění rozvoje pokročilých, terapeuticky těžko řešitelných forem tohoto onemocnění.

Daleko lépe si také uvědomujeme spojitost mezi kostním metabolismem, resp. jeho odchylkami při selhání ledvin, a vysokým počtem kardiovaskulárních komplikací dialyzovaných nemocných. Dlouhodobá sledování jednoznačně prokázala, že cévní kalcifikace, které se v klinickém obraze projevují jako akcelerovaná ateroskleróza, souvisí s odchylkami v kostním metabolismu, zejm. hyperfosfatemii, hyperkalcemií (je-li indukována) a hyperparatyreózou (2).

Tento komplexní pohled na celou problematiku se odrazil i v nové klasifikaci renální osteopatie, navrženém iniciativou KDIGO, která byla publikována v roce 2006 (3). V této terminologii byl nově konstituován termín Chronic Kidney Disease – Bone and Mineral Disorder (CKD-BMD) jako souhrnný termín, který v sobě zahrnuje laboratorní odchylky, příznačné pro poruchu Ca-P metabolismu u chronického selhání ledvin, tak i kostní změny (abnormality v kostním obratu, mineralizaci i objemu) a nakonec také přítomnost cévních nebo jiných kalcifikací. Tato iniciativa také navrhla podrobnější klasifikaci této široce koncipované nozologické jednotky podle toho, byla-li tato diagnóza stanovena na základě laboratorního vyšetření, kostní biopsie, přítomnosti cévních nebo jiných extraoseálních kalcifikací nebo eventuálně kombinací těchto diagnostických znaků. Ne zcela exaktně používaný termín „renální osteodystrofie“ by podle stejných autorů měl být rezervován pro popis čistě kostních změn, diagnostikovaných kostní biopsií.

Cíle léčby CKD-BMD

Konečným cílem pro všechna léčebná opatření v léčbě CKD-BMD je dosažení takových parametrů vnitřního prostředí, zejména kalcium-fosfátového metabolismu, které by umožnily co možná nejfyziologičtější kostní metabolismus, tzn. stav, kdy se kost svojí strukturou a schopností remodelace co nejvíce blíží zdravé tkáni člověka bez onemocnění ledvin. V širším pohledu na problematiku CKD-BMD by pak léčba měla zajistit také co možná nejmenší výskyt mimokostních komplikací a takové výstupní hodnoty ukazatelů Ca-P metabolismu, které by byly spojeny s nejnižší možnou morbiditou a mortalitou, zejména kardiovaskulární. Do tohoto komplexního konceptu zapadá také širší pohled na prevenci a léčbu sekundární hyperparatyreózy (SHPT).

Cílové hodnoty parametrů CKD-BMD

Protože rutinní kontrola kostního metabolismu na základě morfologického vyšetření vzorku kostní tkáně by byla obtížná (kostní biopsie za tímto účelem je sice možná, jedná se ale o invazivní proceduru, která má svoje vymezené indikace), spoléháme se na nepřímé ukazatele kostního metabolismu, zejména na sérové hodnoty kalcia, fosforu, alkalické fosfatázy a parathormonu (iPTH). Zatímco interpretace hodnot kalcia a fosforu je relativně jednoznačná, ukazatele kostního obratu je nutné hodnotit v kontextu jejich senzitivity a specifity. Ty v závislosti na zvolené mezní (cut-off) hodnotě dosahují pro

iPTH 50–90%, a to jak pro hodnoty zvýšené (jako ekvivalent vysokého kostního obratu), tak i pro hodnoty nízké (jako ekvivalent nízkého kostního obratu) (4–6). Osteokalcin a hodnota celkové alkalické fosfatázy mají podobnou senzitivitu a specifitu, o něco výtežnější je v této situaci stanovení kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (7, 8). Přes tyto nedostatky ale zůstává laboratorní stanovení parametrů Ca-P metabolismu klíčovým a de facto jediným možným neinvazivním vyšetřením, které nás vede v preskripci dlouhodobé léčby. Využití zobrazovacích metod je omezené, používá se k verifikaci a eventuálně kvantifikaci přítomnosti cévních kalcifikací a posouzení morfologie příštítých tělísek.

Od své publikace v roce 2003 byla respektovaným diagnostickým a terapeutickým doporučením KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, vydané americkou National Kidney Foundation (9). Stejně jako všechna obdobná doporučení v této oblasti, rozlišují cílové hodnoty pro jednotlivé parametry ve vazbě na hodnotu renální funkce, vyjádřenou jako glomerulární filtrace. V srpnu 2009 pak byla publikována nová klinická doporučení (10), a to celosvětovou iniciativou KDIGO:

KDIGO Guideline for Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Poněkud jiná metodika výběru literatury, která kladla větší důraz na kvalitu, typ provedených studií a naplňování principů medicíny založené na důkazech, vedla k tomu, v KDIGO doporučeních je řada diagnostických a terapeutických oblastí řešena méně konkrétně – protože pro nebyla nalezena dostatečná opora v odborné literatuře. Cílové hodnoty pro celkové kalcium, fosfor a hodnotu intaktního parathromonu (iPTH) jsou srovnány v tabulce 1. Obě doporučení shodně rozlišují nemocné na pacienty s renální nedostatečností (ale bez dialyzační léčby) a na pacienty dialyzované, což je logické

s ohledem na velkou diagnostickou a terapeutickou odlišnost obou skupin.

Léčiva, používaná ke kontrole SHPT

Jak již bylo zmíněno výše, dosažení cílových hodnot iPTH je jen jedním z léčebných cílů při léčbě CKD-BMD. Na rozvoji SHPT se podílí i odchylky v koncentraci kostních minerálů: hypokalcemie a hyperfosfatemie. V širším smyslu by tedy bylo možné do tohoto výčtu zařadit i preparáty, které korigují uvedené odchylky, tzn. kalciová suplementa, a kalciové, resp. nekalciové fosfátové vazače. V užším slova smyslu ale musíme zmínit 2 základní léčebné skupiny, u nichž je snižování patologicky zvýšených koncentrací iPTH primární indikací, obsaženou v SPC. Jedná se o aktivátory receptoru vitamínu D (VDRA) a agonisty kalcium sensing receptoru (kalcimimetika).

Aktivátory receptoru pro vitamin D (VDRA)

Do skupiny VDRA patří jednak kalcitriol a některé jeho prekurzory jako zástupci nativních, přirozeně se v organismu vyskytujících molekul a dále syntetická analoga vitamínu D, vzniklá úpravou základní sterolové molekuly. V ČR je ze skupiny syntetických VDRA dostupný pouze parikalcitol, celosvětově jsou používána další analoga: doxerkalciferol, falekalcitriol a 22-oxakalcitriol.

Kalcitriol je v léčbě renální osteopatie používán dlouhodobě. Jeho indikace můžeme rozdělit na substituční a supresivní (u větší části nemocných se obě indikace překrývají). Při substitučním podávání se snažíme normalizovat deficit endogenního kalcitriolu a dosáhnou normokalcitriolemie.

S rozvojem analytických metod je v současnosti možné běžně stanovit jak kalcitriol, tak i některé jeho prekurzory. Toto vyšetření může být určitým vodítkem pro indikaci substituční

Tabulka 1. Srovnání cílových hodnot pro celkové kalcium, fosfor a iPTH dle klinických doporučení KDOQI a KDIGO

		KDOQI (2003)	KDIGO (2009)
	veličina	cílové hodnoty	cílové hodnoty
predialýza, CHRI stupně 3–4	S-Ca	„normální“	„normální“
	S-P	0,87–1,49 mmol/l	„normální“
	S-iPTH	pro GFR 30–59 ml/min 3,8–7,7 pmol/l pro GFR 15–29 ml/min 7,7–12,1 pmol/l	cílová hodnota není stanovena
dialýza, CHRI stupně 5D	S-Ca	2,1–2,37 mmol/l	„normální“
	S-P	1,13–1,78 mmol/l	„snížení směrem k normálním hodnotám“
	S-iPTH	16,5–33 pmol/l	„2–9 násobek horní hodnoty normálního rozmezí“

léčby u pacientů s chronickou renální insuficiencí, u dialyzovaných nemocných s úplným selháním ledvin je význam tohoto vyšetření menší, deficit kalcitriolu je téměř univerzální (11). V této situaci lze využít stanovení kalcitriolu v séru k ověření adekvátnosti podávané dávky vitaminu D. V supresivní indikaci využíváme schopnost kalcitriolu snižovat produkci parathormonu. Kalcitriol ve vyšších, většinou pulzních, parenterálních dávkách byl také základním lékem renální hyperparatyreózy. Tato léčba měla však svá značná úskalí, a to, že tímto způsobem podávaný kalcitriol výrazně zvyšoval absorpci kalcia a fosforu z GIT s následným nežádoucím vzestupem hodnot kalcia a fosforu. Vzniklá situace podporovala tvorbu extraoseálních kalcifikací, ohrožovala pacienta iatrogenní hyperkalcemií a bránila rozvinutí plného supresivního účinku kalcitriolu na parathormon, resp. hyperplastická příštítná tělíska.

Terapeuticky lze ze skupiny prekurzorů kalcitriolu použít alfa-kalcidol (1-alfa-hydroxycholekaliferol, **Alpha D3®**), který je v játrech velmi rychle transformován (hydroxylován v poloze 25) na kalcitriol, nebo přímo „hotový“ kalcitriol. Ten je v současnosti dostupný pouze v perorální formě (**Rocaltrol®, Osteodol®**), což omezuje jeho použití na pacienty v predialyzačních stádiích renální nedostatečnosti, na případy lehčí SHPT při dialýze nebo tam, kde je indikací substituce deficitu vitaminu D s cílem dosáhnout jeho pozitivního pleiotropního působení bez potřeby suprimovat iPTH produkci.

S cílem zachovat molekule vitaminu D schopnost suprimovat nadbytečnou tvorbu parathormonu a zároveň omezit potencující efekt na vstřebávání kalcia a fosforu z GIT byla vyvíjena analoga vitaminu D. Z této skupiny je v České republice dostupný parikalciol (**Zemplar®**). Parikalciol je chemicky 19-nor-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₂, syntetický analog vitaminu D, u kterého bylo modifikací A-kruhu základní sterolové molekuly a zejména postranního řetězce dosaženo značné selektivity v účinku na cílové tkáně. Zatímco schopnost parikalciolu suprimovat tvorbu parathormonu je ve srovnání s kalcitriolem asi 1/3, jeho schopnost zvyšovat kalcemii a fosfatemii je asi 1/10 (12). Celkově je tak parikalciol 3x selektivnější ke tkáni příštítných tělísek, a to z něj činí mimořádně účinný lék pro případy pokročilé renální hyperparatyreózy. Fakt, že při léčbě parikalciolem nedochází (ve srovnání s kalcitriolem) k výraznějšímu ovlivnění absorpce kalcia a fosforu (a tím ani jejich sérových koncentrací) má dopad nejenom ve vyšší úspěšnosti léčby pokročilé hyperparatyreózy, ale i zprostředkova-

ný efekt na dlouhodobou morbiditu a mortalitu (13). Snižená schopnost indukovat hyperkalcemii a hypofosfatemii ale nijak neomezuje pozitivní pleiotropní účinek na řadu cílových tkání. V tomto směru je studována řada oblastí, kde se podávání parikalciolu projevuje příznivě, jako prokázané je již považováno pozitivní působení ve smyslu snížení progresu (event. i regrese) hypertrofie levé komory srdeční (14) a antiproteinurické působení, projevující se snížením proteinurie u pacientů s diabetickou nefropatií (15). Další důsledky pleiotropního účinku podávání parikalciolu jsou předmětem probíhajících klinických studií. Zemplar® je dlouhodobě dostupný v ČR v intravenózní formě (registrace FDA v roce 1998, uveden na český trh v roce 2005) a nově také ve formě perorální (registrace FDA v roce 2005, uveden na český trh v roce 2010), takže je možné využít jeho terapeutického potenciálu jak u pacientů v predialyzačních stádiích renální nedostatečnosti (preferenční podání je p.o.), tak u pacientů léčených peritoneální dialýzou (p.o.), tak i u nemocných, léčených hemodialýzou (preferenční podání je i.v.).

Kalcimimetika (agonisté kalcium sensing receptoru)

Cinakalcet (**Mimpara®**) je první látkou ze skupiny kalcimimetik, která byla uvedena do klinické praxe. Mechanismem účinku kalcimimetik je přímá nebo nepřímá aktivace kalcium sensing receptoru (CaR). Aktivace CaR se děje buď přímo, vazbou na extracelulární část receptoru (kalcimimetika, resp. agonisté I. typu) nebo nepřímo, vazbou na transmembránovou část receptoru (kalcimimetika, resp. agonisté II. typu). Vazba na transmembránovou část receptoru indukuje konformační změny, které mají za svůj důsledek zvýšení citlivosti na extracelulární koncentraci kalcia (16). Takové buňky pak reagují podobně, jako kdyby byly vystaveny zvýšené kalcemii. Kalcium sensing receptor byl od doby svého objevení (17) v roce 1993 již lokalizován v řadě orgánů (18–19), terapeuticky je ale zatím využívána pouze jeho vysoká exprese na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek.

Rozvoj primární i sekundární hyperparatyreózy (SHPT) je spojen se sníženou citlivostí buněk příštítných tělísek na extracelulární koncentraci kalcia (20). Tento fenomén můžeme dokumentovat posunem tzv. „set-pointu“ při sledování závislosti koncentrace parathormonu (PTH) na kalcemii. Jako „set-point“ je definována taková koncentrace kalcia, která je schopna snížit koncentraci PTH na 50% maximálních hodnoty. Snižování citlivosti buněk příštítných tělísek na kalcium tedy

set-point posouvá doprava (např. v podmínkách hyperparatyreózy), zvyšování citlivosti (např. pod vlivem kalcimimetika) set-point posouvá doleva, resp. vrací na původní hodnoty.

Tento efekt, který je při léčbě cinakalcetem specifický pro interakci s buňkami příštítných tělísek, předurčuje hlavní indikace pro klinické použití cinakalcetu. Účinkem kalcimimetik je snižování sekrece parathormonu ovlivněním citlivosti receptoru pro kalcium na buňkách příštítných tělísek. Paratyreoidní buňka se po vlivu cinakalcetu chová stejně jako by byla vystavena hyperkalcemii – sníží sekreci parathormonu a sníží buněčnou proliferaci (oboje patologicky navozené biochemickými podmínkami při selhání ledvin). Účinek cinakalcetu je tam do značné míry unikátní a dává možnost použít ho (v kombinaci s preparáty vitaminu D nebo v monoterapii) i v případech renální hyperparatyreózy, rezistentní na dosavadní léčbu. Výhodou cinakalcetu je také to, že nezvyšuje hodnoty kalcemie a fosfatemie, naopak obě tyto veličiny (v podmínkách hyperparatyreózy často zvýšené) snižuje (21). Dosud publikované práce ukazují na jeho velmi dobrou efektivitu i snášenlivost (21). Mimo již prokázané efekty na iPTH, sérové kalcium a fosfor je v současnosti předmětem studií dlouhodobý efekt na klinicky definované endpointy, např. vývoj cévních kalcifikací a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Cinakalcet je dostupný v perorální formě.

Preparáty, ovlivňující koncentraci kalcia a fosfátů

Dosažení optimálních hodnot kalcia a fosforu je důležitou součástí léčby CKD-BMD a nepřímo také léčby sekundární hyperparatyreózy. Jak hypokalcemie, tak hyperfosfatemie snižují léčebný efekt VRDA a cinakalcetu a korekce těchto minerálových laboratorních odchylek (pokud jsou přítomny) je prvním krokem ke korekci SHPT. Zatímco dosažení normokalcemie není ve většině případů neřešitelný problém, tak dosažení a dlouhodobé udržení normofosfatemie je v současné době asi nejobtížnější částí léčby CKD-BMD. Při poklesu glomerulární filtrace se fosfor nevyklučuje ledvinami v dostatečné míře, a stejně jako např. dusíkaté metabolity se v těle retinuje. Hyperfosfatemie je ale z pohledu CKD-BMD, rozvoje hyperparatyreózy, tvorby cévních kalcifikací a zprostředkovaně tak i kardiovaskulárních komplikací nežádoucí. Cílem léčby je tedy udržení fosfatemie co nejblíže fyziologických hodnot (0,6–1,6 mmol/l). Za tímto účelem doporučujeme dialyzovaným nemocným dietu s omezeným příjmem fosforu

a snažíme se maximalizovat eliminaci fosforu z krve při vlastní dialyzační proceduře. Protože ani tato opatření u velké části nemocných nestačí k udržení bilance fosforu na takové úrovni, aby se predialyzační hodnoty blížily normofosfatemii, musíme často indikovat použití **fosfátových vazačů**. Tyto látky se podávají současně se stravou (hlavní zdroj fosforu v těle) a jejich funkcí je navázat se na fosfor přijatý potravou v GIT a neumožnit jeho absorpci. Logicky by celková denní dávka vazače a její rozložení měla korespondovat s příjmem fosfátů v jednotlivých jídlech, tzn. větší část by měla být podána současně s obědem a večeří.

Od 70. let minulého století, kdy byly pro svoji chronickou toxicitu z běžné klinické praxe vyřazeny fosfátové vazače na bázi hliníku, této oblasti dominovaly vazače kalciové, zejména kalcium karbonát a kalcium acetát. Tyto preparáty používáme dodnes, ale s vědomím jejich nežádoucích účinků (obstipace) a potenciálních rizik (indukce hyperkalcemie, zejména v kombinaci s vitamínem D, tvorba extraoseálních kalcifikací apod.) již nepoužíváme vysoké dávky, přesahující 1,5 g elementárního kalcia denně. Používání vyšších dávek kalciových vazačů není vhodné mimo jiné také proto, že již několik let je k této léčbě dostupný doplněk, resp. alternativa – nekalciové vazače fosfátů: sevelamer hydrochlorid a lanthanum karbonát.

Sevelamer hydrochlorid (Renagel®) je látka na bázi pryskyřičných hypolipidemik. Jeho funkce je samozřejmě stejná jako u všech ostatních fosfátových vazačů, v GIT se váže na potravou přijatý fosfor a tvoří s ním nevstřebatelný komplex, který je pak po průchodu GIT z těla vyloučen. Jeho schopnost vázat fosfor (vztaheno na jednotku hmotnosti) je sice mírně nižší než u kalciových vazačů, ale hlavní předností sevelameru je fakt, že neobsahuje žádné kalcium a nepodílí se tak na pozitivní kalciové bilanci. V dlouhodobých srovnávacích studiích s kalciovými vazači byl popsán významný rozdíl v kalcifikačním skóre (míra ukládání kalcia do cévních stěn) ve prospěch sevelameru (22).

Dalším preparátem ze skupiny nekalciových fosfátových vazačů je lanthanum karbonát (Fosrenol®). Jeho schopnost vázat se v GIT na fosfor je velmi dobrá, na rozdíl od sevelameru se ale jeho malá část z GIT také absorbuje. Protože ale v podmínkách selhání ledvin není možné jeho vyloučení do moče, dochází tak k jeho mírné, ale nezpochybnitelné akumulaci v játrech a kostech (23). V běžně používaných dávkách nemá tento fenomén žádný klinický ani laboratorní korelát, ale otázka dlouhodobé bezpečnosti tohoto přípravku je stále otevřená.

Současná taktika léčby CKD-BMD

Současné znalosti patofyziologie CKD-BMD naznačují, že k inciálním lab. odchýlkám, které se podílí na rozvoji CKD-BMD (pokles sérového nativního kalcitriolu) může docházet již časně, a to již ve stadiu 3. CHSL dle KDOQI (clearance kreatininu 1–0,5 ml/s). Podávání exogenního vitamínu D nebo jeho syntetického analoga svým pleiotropním působením zlepšuje prognózu nemocných s CHSL přes to, že s podáváním vitamínu D je spojeno riziko vzestupu kalcemie a fosfatemie (24). Použití analog vitamínu D, která mají tkáňovou selektivitu a oslabené mineralotropní působení je z tohoto pohledu jednoznačně benefiční. Léčba vitamínem D, resp. jeho analogem by měla být indikována dlouhodobě u většiny pacientů s chron. selháním ledvin s výjimkou těch, kde je přítomna kontraindikace.

Dosažení (a dlouhodobé udržení) cílových hodnot pro kalcium a fosfor může být u pacientů s onemocněním ledvin obtížné, a to zejména u nemocných s úplným selháním ledvin ve stadiu 5 dle KDOQI klasifikace (GFR pod 0,25 ml/s nebo v dialyzační léčbě). Mimo snahy o maximální eliminaci fosfátů při vlastní dialyzační proceduře a používání dietní restrikce příjmu fosfátů se většina pacientů nevyhne nutnosti použití fosfátových vazačů. V závislosti na efektivitě léčby, complianci nemocného s léčbou a na jiných ovlivňujících faktorech je možné vzájemně kombinovat více fosfátových vazačů.

Při léčbě SHPT u pacientů s onemocněním nebo selháním ledvin se nesnažíme o dosažení normálních hodnot iPTH, deklarovaných pro zdravou populaci s normální funkcí ledvin. Z biotických studií, provedených v minulosti víme, že v podmínkách chronického selhání ledvin je skelet na fyziologický „remodelační“ účinek parathormonu do jisté míry rezistentní. Proto je nutné pro normální kostní metabolismus u dialyzovaných pacientů udržovat sekreci parathormonu na mírně zvýšené úrovni. Také závislost mezi hodnotou PTH a mortalitou je dokumentovaná z několika velkých studií (25–26). Zjednodušeně lze konstatovat, že s výjimkou nejtěžší hyperparatyreózy je vliv hodnot iPTH na mortalitu poměrně malý. Cílová hodnota iPTH podle KDIGO doporučení byla stanovena v širokém rozmezí na 2–9 násobek horní hodnoty fyziologického rozmezí.

Při konzervativní léčbě pokročilé hyperparatyreózy je možné použít jak intermitentní parenterální podávání analog vit. D, tak i p.o. léčbu cinakalcetem. Současná, kombinační léčba oběma preparáty pak přináší ještě další výhody, např. vzájemně se antagonizuje mi-

naralotropní působení obou preparátů. Pro rezistentní a komplikované případy zůstává poslední možností léčba operační, tzn. provedení chirurgické paratyreoidektomie. Lze předpokládat, že s pokroky ve farmakologické léčbě SHPT bude počet indikovaných paratyreoidektomií do budoucna klesat.

Literatura

- Švára F. Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) a new term for a new approach: J Renal Care. 2009; 35(Suppl 1): 3–6.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1731–1740.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Int 2006; 69: 1945–1953.
- Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. Kidney Int 1995; 47: 1434–1442.
- Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, et al. Relationship between intact 1–84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. Am J Kidney Dis 1995; 26:
- Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2294–2302.
- Urena P, Hruby M, Ferreira A, et al. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 506–512.
- Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, et al. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. Am J Kidney Dis 2003; 41: 997–1007.
- National Kidney Foundation. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in CKD Am J Kidney Dis 2003; 42: 1–201.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD WorkGroup. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International 2009; 76(Suppl 113): S1–S130.
- Pitts, TO, Piraino, BH, Mitro, R, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 876.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batile D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2003; 63: 1483–1490.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 2003; 349: 446–456.
- Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. PNAS 2007; 104(43): 16810–16815.
- de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. The Lancet, 376, 9752: 1543–1551.
- Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. Crit Rev Clin Lab Sci 2005; 42: 35–70.

17. Brown EM, Hebert SC. A cloned extracellular Ca (2+) -sensing receptor: molecular mediator of the actions of extracellular Ca2+ on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int* 1996; 49: 1042.
18. Hebert SC, Cheng S, Geibel J. Functions and roles of the extracellular Ca2+-sensing receptor in the gastrointestinal tract. *Cell Calcium* 2004; 35: 239.
19. Kameda Y, Mano H, Yamada Y, et al. Calcium-sensing receptor in mature osteoclasts, which are bone resorbing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 419.
20. Brown EM. Four parameter model of the sigmoidal relationship between PTH release and extracellular in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 572.
21. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, Adler J, Rosansky SJ, Urena-Torres P, Albizem MB, Guo MD, Zani VJ, Goodman WG, and Sprague SM Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl *Nephrol Dial. Transplant.*, 2005; 20(10): 2186–2193.
22. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in haemodialysis patients *Kidney Int* 2002; 62: 245–252.
23. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; (Suppl 85): S73–S78.
24. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA, Thadhani R. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1115–1125.
25. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephro* 2004; 15: 2208–2218.
26. Young EW, Albert JA, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Peira L, Port F. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, *Kidney Int* 2005; 67: 1179–1187.

MUDr. František Švára

*Interní odd. Strahov
Šermířská 5, 169 00 Praha 6
fsvara@atlas.cz*
