

Selektywni agoniści receptora dla witaminy D w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Wtórna nadczynność przytarczyc należy do obrazu przewlekłej choroby nerek i prowadzi do poważnych następstw w postaci: ciężkiej choroby kości, postępującej kalcyfikacji układu sercowo-naczyniowego i innych tkanek oraz zwiększonego ryzyka zgonu. Ze względu na istotny udział niedoboru aktywnej postaci witaminy D w patogenezie tego powikłania, a także na kluczową jej rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych w ustroju, optymalną metodą leczenia wydaje się stosowanie kalcytriolu lub jego prekursora, alfa-kalcydolu. Jednakże terapia ta jest obciążona dużym ryzykiem hiperkalcemii i hiperfosfatemii. Wprowadzenie nowej klasy leków - selektywnych agonistów receptora dla witaminy D (VDR - vitamin D receptor) pozwoliło na skuteczne i szybkie zahamowanie aktywności przytarczyc, przy znacznie mniejszym działaniu hiperkalcemizującym i hiperfosfatemizującym. W pracy omówiono pokrótce korzyści ze stosowania selektywnego agonisty VDR - parikalcytolu, jego zastosowanie kliniczne i wyniki dotychczasowych badań klinicznych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 175-177)

Selective vitamin D receptor agonists in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease

Secondary hyperparathyroidism is a common feature of chronic kidney disease, with serious clinical complications such as severe bone disease, progressive cardiovascular and other tissues calcifications and increased mortality. Taking into account that vitamin D synthesis is an important pathogenic factor in this disorder and that the emerging evidence suggests that it plays a crucial role in modulating many physiological processes, calcitriol and its analogs seem to be the optimal therapeutic option. However this treatment is frequently limited by serum calcium and phosphate increases. Selective vitamin D receptor (VDR) agonists are a new class of vitamin D analogs which effectively and rapidly suppress serum PTH, with fewer episodes of hypercalcemia and hyperphosphatemia. In this article the advantages, clinical use and the main studies of selective VDR agonist - paricalcitol, are discussed.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 175-177)

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN), zwłaszcza u chorych w schyłkowym jej stadium i dializowanych, stanowi duże wyzwanie dla nefrologa. Podstawową rolę patogenetyczną odgrywa tu niedobór aktywnej postaci witaminy D - kalcytriolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), spowodowany zarówno hamowaniem obecnej w cewkach nerkowych 1α -hydroksylazy przez narastające stężenia hormonu fosfatycznego (FGF-23) i fosforu w surowicy, jak i stopniowym zmniejszaniem się czynnego miększu nerek. Wysokie stężenia parathormonu (PTH), FGF-23, hiperfosfatemia i niskie stężenia kalcytriolu prowadzą do postępujących i sprzężonych ze sobą: utraty masy kostnej, przerostu i rozrostu guzkowego gruczołów przytarczyc, z ich autonomizacją, choroby sercowo-naczyniowej, oraz zaburzeń immunologicznych. Są one również uznawane za istotne czynniki ryzyka zgonu w tej grupie chorych [1, 24].

Kalcytriol jest agonistą jądrowego receptora dla witaminy D (VDR - *vitamin D receptor*). Po połączeniu się z nim i przyłączeniu dodatkowo receptora retinoidowego, tworzy kompleks transkrypcyjny, który przemieszcza się w głąb jądra i wiąże z tzw. elementami zależnymi od witaminy D (*vitamin D responsive elements*) promotorów genów docelowych, regulując ich transkrypcję [5].

Badania obserwacyjne sugerują korzystny wpływ leczenia kalcytriolem lub jego prekursorem - alfa-kalcydolem na przeżycie chorych przewlekłe dializowanych [7, 14, 20], jednakże brak jest tego dowodów, pochodzących z badań randomizowanych. Pewne wątpliwości wnosi tu ostatnia analiza danych pochodzących z wieloletniego obserwacyjnego badania DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*), obejmującego ok. 38 tysięcy pacjentów z 12 krajów na świecie [21]. Wykazała ona, że lepsze przeżycie chorych otrzymujących aktywne metabolity witaminy D spowodowa-

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Paweł KULICKI

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med.
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- wtórna nadczynność przytarczyc
- przewlekła choroba nerek
- witamina D
- selektywni agoniści receptora dla witaminy D
- parikalcytol

Key words:

- secondary hyperparathyroidism
- chronic kidney disease
- vitamin D
- selective vitamin D receptor agonists
- paricalcitol

Adres do korespondencji:

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM
02-097 Warszawa; ul. Banacha 1a
tel. 22 - 599-26-58; Fax.599-16-58
e-mail - jrowinska@gmail.com

ne jest różnymi czynnikami zakłócającymi (m.in. leczeni byli młodsi, mieli mniej chorób). Należy jednak podkreślić, że zdecydowana większość chorych przyjmowała alfakalcydol i kalcytriol doustnie, a spośród dożylnych preparatów w 67% przypadków stosowano kalcytriol. W tej sytuacji nie można wykluczyć, że korzyści ze stosowania aktywnych metabolitów witaminy D, były w dużym stopniu znoszone przez ich działania niepożądane, w postaci hiperfosfatemii, hiperkalcemii i nadmiernego stłumienia aktywności przytarczyc, ze znacznym zwolnieniem przemian kostnych i kalcyfikacją układu sercowo-naczyniowego oraz innych tkanek.

Pewnym rozwiązaniem tego problemu okazało się zsyntetyzowanie selektywnych agonistów VDR. Niewielka modyfikacja łańcucha bocznego 1,25(OH)₂D₂ (parikalcytol - 19-nor-1α-,25(OH)₂D₂) lub 1,25(OH)₂D₃ (maksakalcytol) pozwoliła na zachowanie wysokiego powinowactwa do VDR w przytarczycach, przy zmniejszonym wpływie na VDR w jelitach i tkance kostnej (ze zmniejszeniem aktywności osteolitycznej), a także krótszym okresie półtrwania w surowicy, dzięki słabszemu łączeniu się z białkami. Zsyntetyzowany też został prekursor selektywnego agonisty VDR - dokserkalcyferol, który wymaga 25-hydroksylacji w wątrobie. Parikalcytol jest pierwszym selektywnym agonistą VDR dopuszczonym do stosowania u hemodializowanych; może być on podawany dożylnie 3 x razy w tygodniu po hemodializie lub codziennie doustnie. Od dwóch lat parikalcytol jest dostępny także w Polsce, obecnie w formie dożylniej.

Wprowadzenie selektywnych agonistów VDR znacznie poszerzyło możliwości leczenia. Liczne badania eksperymentalne oraz kliniczne wykazywały ich mniejsze działanie kalcemizujące i fosfatemizujące w stosunku do kalcytriolu [10, 11, 13, 15, 17, 18]. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, *Sprague* i wsp. wykazali, że chorzy leczeni parikalcytolem szybciej osiągnęli docelowe wartości stężeń PTH, z istotnie mniejszym efektem hiperkalcemizującym w postaci redukcji epizodów hiperkalcemii (18 vs 33% dla kalcytriolu; p<0.01) [18]. Wyniki te potwierdzili też *Mittman* i wsp. w prospektywnym badaniu ze skrzyżowaniem grup, którzy u leczonych parikalcytolem, obok niższych stężeń wapnia i fosforu, obserwowali również niższe stężenia PTH i aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy [12].

Bardzo interesującym badaniem, które obudziło duże nadzieje była opublikowana blisko 10 lat temu w *New England Journal of Medicine* retrospektywna analiza przeprowadzona przez *Tenga* i wsp. [19]. Autorzy ci porównywali 3-letnie przeżycie chorych hemodializowanych leczonych parikalcytolem i kalcytriolem i stwierdzili istotnie mniejszą śmiertelność w grupie lezonej parikalcytolem. Co ciekawe, różnica ta była niezależna od stężeń wapnia, fosforu i PTH w surowicy. Sugerowało to obecność innego mechanizmu działania tego leku. W podsumowaniu Autorzy napisali: „*Biorąc pod uwagę fakt, że biologiczne działanie witaminy D wykracza istotnie poza przytarczycę i gospodarkę mineralną, uważamy, że te nietradycyjne efekty działania aktywnych metabolitów witaminy D powinny stać się celem przy-*

Tabela I
Selektywni agonści VDR i ich prekursorzy.
Selective VDR agonists and their precursors.

Agonści VDR	Nieselektywni	Kalcytriol (1,25(OH) ₂ D ₃)
	Selektywni	Parikalcytol (19-nor-1α-,25(OH) ₂ D ₂) Maksakalcytol (22-oxa-1α(OH) ₂ D ₂)
Prohormony dla agonistów VDR (wymagają 25-hydroksylacji w wątrobie)	Nieselektywni	Alfakalcydol (1α(OH)D ₃)
	Selektywni	Dokserkalcyferol (1α(OH)D ₂)

szłych badań, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych” [19]. Te sugestie okazały się niezwykle trafne.

W ciągu ostatniej dekady mówiono bardzo dużo o plejotropowym działaniu aktywnej postaci witaminy D i jej zasadniczej roli w patogenezie licznych chorób, dotyczących niemal wszystkich układów. Jest to możliwe dzięki powszechnemu występowaniu VDR. Wiadomo już, że poza przytarczycami, jelitami i tkanką kostną, znajdują się one w wielu tkankach i w różnych rodzajach komórek, a działanie kalcytriolu ma w nich charakter auto- lub parakryny. Okazało się też, że VDR reguluje różne procesy fizjologiczne: m.in.: zmniejsza proliferację komórek, zwiększa ich różnicowanie się i działa anty-mutagennie (efekt przeciwnowotworowy), reguluje odpowiedź immunologiczną, hamuje procesy zapalne, wpływa na układ endokryny (m.in. stymuluje syntezę insuliny przez wyspy trzustkowe, hamuje wydzielanie reniny w nerkach), na metabolizm lipidów, działa ochronnie na układ sercowo-naczyniowy (kardiomiocyty, komórki mięśniówki gładkiej naczyń i śródbłonna naczyniowego, na tkankę nerwową (stymulując czynnik wzrostu nerwów NGF) [8, 9, 23]. Liczne badania, zarówno eksperymentalne jak i populacyjne potwierdziły związek niedoboru witaminy D z rozwojem różnych chorób: cukrzycy, choroby sercowo-naczyniowej (nadciśnienia tętniczego, choroby naczyń wieńcowych, zmian w aorcie, niewydolności serca, chorób o podłożu autoimmunologicznym, nowotworów, stwardnienia rozsianego, astmy, niedoborów immunologicznych i związanych z nimi zakażeń [8, 9, 23]. Stwierdzono również istotną zależność pomiędzy niedoborem witaminy D a ryzykiem zgonu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z PChN hemodializowanych [2, 25].

Te badania i coraz lepsze zrozumienie rozległej roli witaminy D w prawidłowym funkcjonowaniu ustroju rzucają zupełnie nowe światło na zaburzenia ze strony wielu układów z jakimi spotykamy się u chorych z PChN, a także na możliwości ich leczenia. Oznacza to, że korzyści wynikające ze stosowania selektywnych agonistów VDR, mogą u nich daleko wykraczać poza zaburzenia mineralne i kostne. W tym aspekcie należy też pewnie spojrzeć na wspomniane już badanie *Tenga* [19]. Lepsze przeżycie opisywanych przez niego chorych może wynikać z plejotropowego działania parikalcytolu na inne układy, przede wszystkim ochronnego działania na układ sercowo-naczyniowy, wskutek hamowania syntezy reniny ze zmniejszeniem aktywności układu RAA, wpływ na czynność śródbłonna naczyniowego, zmniejszenie przerostu lewej

komory serca, przy braku niekorzystnego efektu w postaci kalcyfikacji naczyń [3, 4].

Badania *in vitro* i eksperymentalne są zachęcające, konieczne jest teraz przeprowadzenie rozległych randomizowanych badań interwencyjnych potwierdzających tę hipotezę z zastosowaniem selektywnych agonistów VDR. Bardzo istotna wydaje się tu ocena wpływu na kalcyfikację układu sercowo-naczyniowego i jej skutki. Zakończone w tym roku badanie PRIMO, przeprowadzone u chorych w III/IV stadium PChN, w którym nie udało się wykazać korzystnego wpływu stosowania parikalcytolu na mięsień serca, jedynie potwierdza potrzebę dalszego prowadzenia tego typu badań [22]. Nie było też do tej pory badań randomizowanych, oceniających wpływ poszczególnych analogów na śmiertelność chorych z PChN. Istotne jest ustalenie odpowiedniego dawkowania selektywnych agonistów VDR i optymalnej drogi ich podawania. Prace retrospektywne sugerują, że dla uzyskania korzyści w postaci dłuższego przeżycia może być konieczne zastosowanie większych dawek [16].

Parikalcytol i cynakalcet

Opublikowana w tym roku pierwsza analiza wieloośrodkowego randomizowanego badania IMPACT wykazała przewagę podawanego *iv* parikalcytolu nad cynakalcetem, podawanym łącznie z małymi dawkami witaminy D, w hamowaniu aktywności przytarczyc i podobną skuteczność, gdy parikalcytol stosowano doustnie [6]. Wyniki te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach. Konieczne jest też sprecyzowanie grup chorych, które odniosłyby z takiego leczenia najwięcej korzyści.

Posiadanie obu tych leków w swoim armamentarium może stworzyć dużo możliwości terapeutycznych. Ze względu na odmienny punkt uchwytu i mechanizmy działania, a także niektóre przeciwstawne objawy niepożądane (hiper vs hipokalcemia, podwyższanie i obniżanie stężenia fosforu) najciekawszą z nich wydaje się skojarzone leczenie cynakalcetem i parikalcytolem. Mogłoby to pozwolić na zwiększenie skuteczności leczenia, przy jednoczesnym istotnym zmniejszeniu objawów ubocznych i dawek obu leków.

Piśmiennictwo

1. **Andress D.L.,** Vitamin D in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* 2006, 69, 33.
2. **Drechsler C., Pilz S., Obermayer-Pietsch B. et al.:** Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur. Heart J.* 2010, 31, 2253.
3. **Freundlich M., Quiroz Y., Zhang Z. et al.:** Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kid-

- ney by paricalcitol. *Kidney Int.* 2008, 74, 1394.
4. **Karavalakis E., Eräranta A., Vehmas T.I. et al.:** Paricalcitol treatment and arterial tone in experimental renal insufficiency. *Nephron Exp. Nephrol.* 2008, 109, e84.
 5. **Kato S.:** The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J. Biochem.* 2000, 127, 717.
 6. **Ketteler M., Martin K.J., Wolf M. et al.:** 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, e-pub March 2.
 7. **Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K.:** Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008, 73, 1355.
 8. **Lappe J.M.:** The role of vitamin D in human health: a paradigm shift. *J. Evid-Bas. Compl. Alt. Med.* 2001, 16, 58.
 9. **Lee P.:** Vitamin D Metabolism and deficiency in critical illness. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 25, 769.
 10. **Lopez I., Mendoza F.J., AguileraTejero E. et al.:** The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2008, 73, 300.
 11. **Martin K.J., Gonzales E.A., Gellens M. et al.:** 19-nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 1427.
 12. **Mittman B., Desiraju K.B., Meyer J. et al.:** Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int.* 2010 (Suppl 117), S33.
 13. **Mizobuchi M., Finch J.L., Martin D.R. et al.:** Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007, 72, 709.
 14. **Naves-Díaz M., Alvarez-Hernández D., Passlick-Deetjen J. et al.:** Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008, 74, 1070.
 15. **Ross E.A., Tian J., Abboud H. et al.:** Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am. J. Nephrol.* 2008, 28, 97.
 16. **Shinaberger C.S., Kopple J.D., Kovesdy C.P. et al.:** Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 1769.
 17. **Slatopolsky E., Cozzolino M., Finch J.L. et al.:** Differential effects of 19-nor-1,25(OH)₂D₂ and 1 alpha-hydroxyvitamin D₂ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int.* 2002, 62, 1277.
 18. **Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. et al.:** Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003, 63, 1483.
 19. **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.
 20. **Tentori F., Hunt W.C., Stidley C.A. et al.:** Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006, 70, 1858.
 21. **Tentori F., Albert J.M., Young E.W. et al.:** The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 963.
 22. **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.
 23. **Verstuyf A., Carmeliet G., Bouillon R. et al.:** Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010, 78, 140.
 24. **Wolf M., Shah A., Gutierrez O. et al.:** Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007, 72, 1004.
 25. **Zittermann A., Gummert J.F., Bergermann J.:** Vitamin D deficiency and mortality. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Car.* 2009, 12, 634.