

Kalcimimetika – nové možnosti léčby hyperparathyreózy

S. DUSILOVÁ–SULKOVÁ

Koordinační středisko transplantací a ÚKBLD Praha

SOUHRN

Dusilová–Sulková S.: **Kalcimimetika – nové možnosti léčby hyperparathyreózy**

Jednou z komplikací, která provází selhání ledvin, je sekundární hyperparathyreóza. Vzniká v důsledku chybějící eliminační funkce ledvin (retence fosforu) a nedostatečné tvorby kalcitriolu (aktivního metabolitu vitamínu D) v ledvinách. Tyto dva hlavní patogenetické mechanismy se uplatňují ve vzájemných vazbách s řadou dalších přispívajících faktorů.

Aktivita činnosti příštítných tělísek je regulována mechanismy, které se uplatňují prostřednictvím dvou receptorů: jaderný receptor pro vitamin D (VDR) a receptor pro kalcium (CaR, „calcium sensing receptor“), který je lokalizován na buněčném povrchu. Při selhání ledvin jsou regulující mechanismy porušeny (chybí kalcitriol, je posunuta citlivost CaR vůči extracelulární koncentraci kalcia; stimulačně na tvorbu a sekreci PTH působí i hyperfosfatémie).

Dosavadní terapeutické postupy v konzervativní léčbě sekundární hyperparathyreózy spočívaly v ovlivnění VDR (aktivní metabolity a analoga vitamínu D). Nově je možné též farmakologicky ovlivnit receptor pro kalcium. Tímto přípravkem je kalcimimetikum 2. generace, cinacalcet HCl (v Evropě Mimpara®; v USA Sensipar®; výrobce firma Amgen).

Podstatou působení cinacalcetu je zvýšení citlivosti CaR na extracelulární koncentraci kalcia. Tímto způsobem se sníží zejména sekrece parathormonu z buněk příštítných tělísek do krve. Je však snížena i tvorba PTH a v dlouhodobém efektu se snižuje i průvodní patologická proliferace tkáně příštítných tělísek.

Hlavní indikací kalcimimetika cinacalcetu je pokročilá sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin (dialyzovaní pacienti), další indikací je hyperkalcémie při karcinomu příštítných tělísek.

Na rozdíl od ostatních terapeutických přístupů, dosud používaných v terapii hyperparathyreózy (aktivní metabolity vitamínu D či jeho analoga) cinacalcet nezvyšuje kalcémii ani fosfatémii, neboť nezvyšuje vstřebávání vápníku ani fosforu v zažívacím traktu. Možným vedlejším účinkem je hypokalcémie. Její výskyt se snížil, pokud je odpovídajícím způsobem suplementován vápník (s případnými malými dávkami aktivního vitamínu D či jeho analog). Lék se užívá perorálně, jedenkrát denně, v dávkách většinou 30–60 mg. V závislosti na tíži onemocnění (posuzováno podle koncentrací PTH a vápníku v krvi) lze podat 90 mg i více (do 180 mg/denně). Léčba je dlouhodobá. Cinacalcet lze používat v kombinaci s ostatními přípravky určenými k prevenci a léčbě hyperfunkce příštítných tělísek (vazače fosforu, metabolity či analoga aktivního vitamínu D).

Klíčová slova: cinacalcet – receptory pro kalcium – příštítná těliska – hyperparathyreóza – onemocnění ledvin.

SUMMARY

Dusilová–Sulková S.: **Calcimimetics – new options in the treatment of hyperparathyroidism**

Secondary hyperparathyroidism is one of the accompanying features of chronic renal failure. Secondary hyperparathyroidism occurs due to impaired kidney function (phosphate retention) and decreased renal production of calcitriol. These two principal mechanisms are closely interrelated together with other contributing factors. The parathyroid activity is regulated by mechanisms involving two receptors: nuclear vitamin D receptor (VDR) and calcium sensing receptor (CaR), which is localised on the cellular surface. During end-stage renal disease these mechanisms are impaired: calcitriol deficiency, impaired sensitivity of CaR to calcium, increase in parathyroid hormone (PTH) production and secretion due to hyperphosphatemia. Therapeutic approaches in the conservative management of secondary hyperparathyroidism targeted VDR by means of active metabolites and analogues of vitamin D. Most recently, the CaR can be modulated by 2nd generation calcimimetic cinacalcet (Mimpara – EU; Sensipar – USA; produced by Amgen). Cinacalcet increases the sensitivity of CaR to extracellular calcium concentration. This leads to suppressed secretion of PTH. In addition, the production of PTH is decreased together with involution of parathyroid hyperplasia. The main indications of cinacalcet therapy is secondary hyperparathyroidism in end-stage kidney failure (patients on dialysis) and hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma. In contrast to other therapeutic procedures used in the management of hyperparathyroidism in chronic renal failure, such as the application of vitamin D metabolites or analogues, cinacalcet doesn't increase the serum concentrations of neither calcium or phosphate, as this drug doesn't lead to higher gastrointestinal absorption of calcium or phosphorus. Scarcely, hypocalcemia might occur as an adverse reaction to cinacalcet therapy. The incidence of hypocalcemia can be minimalised with vitamin D supplementation. Cinacalcet should be used orally, once-a-day in doses of 30–60 mg. 90 to 180 mg/day can be taken exceptionally, this with regard to the clinical state of the patient. Cinacalcet can be used in combination with other drugs affecting the calcium and phosphate metabolism (phosphate binders, vitamin D analogues or metabolites).

Key words: cinacalcet – calcium receptors – parathyroid glands – hyperparathyroidism – kidney disease.

Osteologický bulletin 2005;10(4):80–86

Adresa: Prof. MUDr. Sylvie Dusilová–Sulková, DrSc., Koordinační středisko transplantací a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2

Došlo do redakce: 6. 12. 2005

Poznámky k fyziologii a patofyziologii funkce příštítných tělísek a jejich regulací

Hyperparathyreóza (nepřiměřeně vysoká činnost příštítných tělísek) nastává buď primárně nebo sekundárně. Podstatou primární hyperparathyreózy je adenom či hyperplazie příštítných tělísek produkující nekontrolovaně parathormon (PTH), výjimečně karcin-

om. Onemocnění se laboratorně manifestuje mimo jiné hyperkalcémií.

Podstatou sekundární hyperparathyreózy je dlouhodobá stimulace příštítných tělísek hypokalcémií i jinými podněty, které mohou tvorbu PTH zvyšovat (hyperfosfatémie, nedostatek aktivního vitamínu D) [1–6]. Nejčastější původní příčinou sekundární hyperpa-

rathyreózy je snížení a selhání funkce ledvin (chronické onemocnění ledvin stadia 3–5). Koncentrace kalcia v krvi je obvykle v referenčním rozmezí. Každá normokalcémie u selhání ledvin je suspektní z hyperparathyreózy, pokud ovšem není způsobena suplementací kalcia či kalciovými vazacími fosforu v zaživacím traktu.

Aktivita příštítných tělísek je regulována dvěma základními mechanismy: přímým ovlivněním receptoru pro vitamin D (VDR) či ovlivněním receptoru pro kalcium (CaR). Obě fyziologické cesty jsou spolu těsně propojeny, to znamená, že mechanismy, které ovlivňují primárně kteroukoliv z nich, mají určitý vliv vždy na obě cesty, nikoliv jen na jednu.

Koncentrace PTH v krvi je závislá nejen na produkci PTH, ale též na tom, kolik vytvořeného PTH se aktuálně uvolní do oběhu (sekrece z intracelulárního poolu). Celkové vytvořené množství se zvyšuje s množstvím buněk, které PTH produkují (hyperplazie příštítných tělísek). Všechny tyto tři faktory (tvorba, sekrece, hyperplazie) jsou při selhání ledvin patofyziologicky zasaženy [4–6].

Tvorba PTH je zvýšená. Při nedostatku aktivního vitaminu D (jehož produkce v ledvinách se při chronickém renálním selhání výrazně snižuje) je transkripce genu pro PTH vysoká a vytváří se velké množství mRNA pro pre-pro-parathormon. Na tvorbě PTH se však podílí i koncentrace kalcia a fosforu. Při hypokalcémii a při hyperfosfatémii se významně zvyšuje stabilita této mRNA, tj. jedná se o posttranslační mechanismus zvýšení tvorby PTH [4].

Sekrece PTH je primárně dána hladinou extracelulárního kalcia, respektive ovlivněním CaR. CaR je senzorem extracelulární koncentrace kalcia. Extracelulární koncentrace kalcia je hlavním faktorem, který reguluje sekreci PTH uvolňováním vytvořeného PTH z intracelulárních granulí. Tato regulace, tj. vztah mezi sekrecí PTH a koncentrací vápníku v krvi (resp. jeho ionizované frakce) je přímá a zpětnovazebná [6]. Pokud se koncentrace kalcia v séru snižuje, sekrece PTH stoupá. Naopak, při vzestupu kalcémie se za fyziologických okolností sekrece PTH snižuje. Sekrece PTH je proměnlivá v průběhu několika minut [6].

Při selhání ledvin je však k potlačení sekrece PTH zapotřebí vyšší koncentrace kalcia, jinými slovy „set-point“, neboli koncentrace kalcia potřebná k potlačení sekrece PTH o 50 % se posunuje na křivce vztahu mezi kalcie a PTH doprava. Z toho vyplývá, že při hyperparathyreóze, která provází selhání ledvin, nezajistí normokalcémie a často ani hyperkalcémie pokles sekrece PTH [3–5].

Proliferace příštítných tělísek při sekundární hyperplazii nastává v důsledku chronické stimulace jejich aktivity kterýmkoliv z mechanismů (deficit vitaminu D, hypokalcémie, hyperfosfatémie). Hyperplazie příštítných tělísek při selhání ledvin je zprvu difuzní. V dlouhodobém trvání se mění na nodulární. Základní vlastností modulární hyperplazie je snížené množství (densita) VDR i CaR. Z toho plyne, že čím pokročilejší hyperplazie, tím hůře je možné tvorbu i sekreci PTH snížit. Hyperplastická tělíska mohou mít objem i více než 1 ml a platí, že konzervativní léčba takto pokročilých stavů je velmi obtížná [4,5].

Velmi podstatnou úlohu má kontrola koncentrace fosforu v krvi. Hyperfosfatémie přispívá ke snížení produkce kalcitriolu, zvyšuje sama o sobě sekreci PTH, přispívá i k hyperplazii tělísek a výrazně snižuje terapeutický potenciál aktivního vitaminu D [1,5].

Porucha fosfokalciového metabolismu neznamena jen kostní nemoc. Dnes je zcela zřejmé, že je jedním z hlavních kardiiovaskulárních rizik pro pacienty s poruchou funkce ledvin. Renální osteopatie se nově nazývá kostní a cévní renální nemoc [1,5]. Vztah mezi kostním metabolismem a cévním a kardiálním postižením je mimo rámec tohoto sdělení.

Receptor pro kalcium (CaR, „calcium sensing receptor“)

Tento receptor je znám poměrně krátce. Popsal jej Brown v roce 1993, současně byl receptor klonován, což umožnilo detailní studie jeho fyziologického a patofyziologického významu [7].

CaR je glykoprotein, proteinová část obsahuje 1 078 aminokyselin. V organismu se CaR nachází zejména na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek, byl identifikován též v dalších orgánech (štítná žláza, prekursor osteoblastů, tubulární ledvinné buňky a další). Význam v těchto tkáních je však pravděpodobně druhořadý ve srovnání s významem CaR v příštítných tělískách. Receptor má tři části: extracelulární, transmembranózní a intracelulární. Transmembranózní část několikrát protíná buněčný povrch [7,8].

Hlavním fyziologickým regulátorem aktivity CaR je extracelulární koncentrace kalcia. K méně významným regulujícím faktorům patří například koncentrace magnézie a dalších kationtů v séru. Ovlivnění CaR může být vysvětlením dlouho známé skutečnosti, že hypermagnezémie snižuje hladinu PTH [7–9].

Po aktivaci receptoru nastává složitá posloupnost intracelulárních pochodů. Konečným výsledkem je potlačení sekrece parathormonu z intracelulárních vesikul do oběhu, tj. nastává pokles PTH v séru. Pokles PTH nastává i v důsledku poklesu produkce PTH (syntéza mRNA pro pre-pro-PTH). Syntéza PTH je však řízena hlavně stavem aktivity VDR [7–11].

Receptor CaR může být funkčně změněn genovou mutací. Příkladem je vzácně se vyskytující tzv. familiární hyperkalcemická hypokalcémie, charakterizovaná zvýšenou koncentrací PTH v séru, hyperkalcémií a hypokalcérií [9,10,12]. V heterozygotní formě je benigním, obvykle asymptomatickým stavem, který nevyžaduje terapii. Velmi vzácná homozygotní forma se projevuje těžkou hyperparathyreózou vzniklou záhy po narození [9,10].

Dosavadní terapeutické možnosti v léčbě hyperparathyreózy

Principem a cílem léčby hyperparathyreózy je ovlivnění VDR a CaR a nastolení fyziologické rovnováhy v procesu tvorby a sekrece PTH. K ovlivnění VDR se používají synteticky připravené aktivní metabolity či analogy vitaminu D.

Terapeuticky lze působit na VDR syntetickým aktivním vitamínem D3 (kalcitriol; perorálně přípravek Rocaltrol®, firma Roche; parenterálně přípravek Calcijex®, firma Abbott). Po vazbě na VDR nastává velmi složitá biologická posloupnost dějů, jejímž konečným efektem v případě příštítných tělísek je inhibice genové transkripce pro PTH, neboli snížení tvorby PTH [13].

Perorální forma kalcitriolu je určena hlavně pro kontinuální (každodenní) suplementaci, tedy doplňuje chybějící hladiny vitaminu D respektive hormonu kalcitriolu v organismu. Parenterální forma má primární cíl potlačit aktivitu příštítných tělísek přímým mechanismem, tj. účinkem na jaderné VDR receptory v tělískách [13]. Parenterálně se kalcitriol podává intermitentně, například 3x týdně po dialýze. V této indikaci (suprese příštítných tělísek) je kalcitriol postupně nahrazován analogy (například parikalcitol, preparát Zemplar firmy Abbott). Podstatou rozdílu mezi terapeutickým použitím analogu a metabolitu vitaminu D je vliv na vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě. Analoga nezvyšují vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě nebo alespoň ve srovnání s kalcitriolem je tento účinek výrazně nižší [13–16].

Terapeutické ovlivnění VDR je známo řadu let (kalcitriol v parenterální podobě od roku 1984; parikalcitol od roku 1998).

Možnost farmakoterapeutického ovlivnění druhého z receptorů příštítných tělísek CaR je zcela nová – cinacalcet je v rutinní klinické praxi v Evropě od léta roku 2005.

Nedostatek vitaminu D, hypokalcémie a hyperfosfatémie jsou konstantní průvodní jevy při selhání ledvin [3,5,17,18]. Tyto tři odchylky fosfokalciové homeostázy jsou hlavními faktory v patogeneze rozvoje sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin a jejich korekce je základním požadavkem v terapii a prevenci kostního postižení.

Podáváme-li vitamin D – jeho aktivní formu – syntetický metabolit kalcitriol, nevyhneme se riziku souběžného zvýšení kalcémie a i fosfatémie. Hyperkalcémie a hyperfosfatémie jsou limitující faktory léčby kalcitriolem, i když tato léčba účinně snižuje právě

tvorbu PTH, tedy pro sekreci PTH ze sekrečních granulí je k dispozici jeho celkově menší množství [15].

Zásah do tvorby PTH prostřednictvím cesty jaderného VDR však představuje jen jednu část komplexního mechanismu činnosti příštinných tělísek, CaR je při tomto způsobu léčby neovlivněn.

Vývoj terapeutických možností a postupů přinesl do klinické praxe účinné postupy, avšak dosud zcela chyběla jakákoliv možnost stimulovat CaR jinak než zvýšením kalcémie. Vysoké koncentrace kalcia však samy o sobě jsou rizikovým faktorem kardiovaskulárního postižení a extraoseálních kalcifikací [19,20] a navíc, terapie aktivním vitaminem D koncentraci kalcia dále zvyšuje [13]. A právě kalcimimetika svým principem účinku umožňují vyhnout se vysoké koncentraci kalcia a dosáhnout úpravy hyperparathyreózy cestou CaR [11].

Kalcimimetika – princip účinku, farmakokinetika a farmakodynamika

Lze rozlišit dva typy kalcimimetik (I a II. typ) [9,21]:

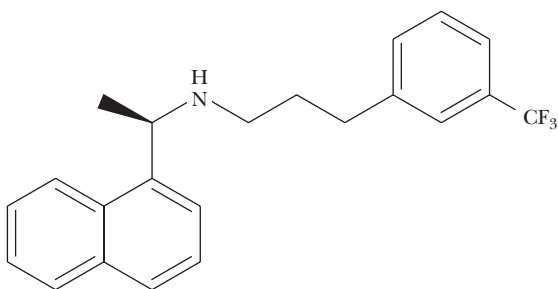
Kalcimimetika I. typu působí přímo na receptor, na který se navazují. Místem působení je extracelulární část molekuly. Fyziologickým a nejvýznamnějším kalcimimetikem I. typu je extracelulární kalcium [9,22].

Kalcimimetika II. typu reagují s transmembranózní částí receptoru. Nenastává vlastní aktivace receptoru, ale zvyšuje se citlivost na extracelulární koncentraci kalcia. Ve farmakoterapii se využívá tento typ kalcimimetik. Konečným efektem aktivace či modulace CaR je snížení sekrece již vytvořeného PTH, a to v časovém odstupu několika málo hodin po podání [9,21,23,24].

Jak vyplývá z principů fyziologické regulace činnosti příštinných tělísek, koncentrace PTH v odpovědi na akutní podnět (změnu kalcémie) je řízena CaR, zatímco VDR ovlivňuje dlouhodobý průběh. Biologická odpověď, která je řízena oběma receptory je však vzájemně propojena [5,6,15,16,18]

Obrázek 1 znázorňuje chemický strukturní vzorec cinacalcetu. Empirický molekulový vzorec cinacalcetu HCl je $C_{22}H_{22}F_3N.HCl$

Obr. 1
Strukturní vzorec cinacalcetu



a patří mezi fenylalkylaminy. Jde o kalcimimetikum II. typu, tj. nepůsobí přímo jako aktivátor receptoru, ale mění jeho citlivost na fyziologické podněty (extracelulární koncentraci kalcia). Molekulová hmotnost je 393,9 g/mol (hydrochloridová sůl) a 357,4 g/mol (baze, tj. vlastní sloučenina).

Chemický název je: N-(1-(R) – (-) – (1-naphtyl)ethyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-aminopropan hydrochlorid. Svým mechanismem účinku je cinacalcet HCl unikátním přípravkem, ovlivnění CaR dosud nebylo farmakoterapeuticky možné.

Jak uvedeno již výše, hlavním mechanismem působení kalcimimetik je zvýšení citlivosti CaR na povrchu buněk příštinných tělísek vůči extracelulární koncentraci kalcia (*obrázek 2*).

Preparát moduluje citlivost CaR pro extracelulární kalcium [21]. To znamená, že výsledná stimulace receptoru je vyšší, než by odpovídalo dané aktuální koncentraci kalcia v krvi. Po podání cinacalcetu nastává pokles koncentrace parathormonu v krvi během několika málo hodin.

Další účinky navazují – patří k nim zejména pokles koncentrace kalcia v krvi a dále pokles koncentrace fosforu. Dalším efektem je zvýšení koncentrace kalcitoninu v důsledku efektu na buňky štítné žlázy produkující tento hormon, patřící mezi regulátory koncentrace kalcia v krvi [21,23].

Cinacalcet HCl coby lipofilní sloučenina je po perorálním podání rychle absorbován v zažívacím traktu. Naláčno se vstřebá přibližně 25 % podané látky. Absorbované množství se výrazně zvyšuje, je-li preparát podán s jídlem či bezprostředně po jídle, zvýšení absorpce představuje až 50–80 %. Praktické doporučení tedy je podávat cinacalcet s jídlem či bezprostředně po něm.

Cinacalcet je z 97 % vázán na bílkoviny. Vazba není ovlivněna případným jaterním či ledvinovým onemocněním. Metabolizuje se přes jaterní enzymatický cytochromový systém P450 (nelze vyloučit některé možné lékové interakce). Vylučuje se ve formě inaktivních metabolitů zejména ledvinami.

Poločas léku má dvě fáze, první trvá přibližně 6 hodin, druhá fáze (tzv. terminální poločas) trvá až 30–40 hodin, proto je možné podání v jedné denní dávce.

Distribuční objem je 1 000 litrů. Lék tedy velmi dobře proniká do všech tkání, tj. do hlubokých kompartmentů organismu (vysoký distribuční objem je vlastností vysoce lipofilních látek).

Farmakokinetika cinacalcetu HCl se nemění při snížené funkci ledvin ani při jejich selhání, postižení ledvin tedy nevyžaduje žádnou modifikaci dávky. Při závažném hepatálním onemocnění se zvyšuje „plocha pod křivkou“ (AUC), avšak vzhledem k tomu, že doporučené dávkování začíná od malých dávek a zvyšuje se individuálně dle odpovědi, řídíme se u pacientů s onemocněním jater laboratorními a klinickými ukazateli stavu fosfokalciového metabolismu stejně jako u ostatních léčených osob.

Celkově lze farmakodynamické vlastnosti, tj. účinek léku shrnout následovně:

- krátce po podání se snižuje koncentrace PTH v krvi,
- následně se snižuje koncentrace kalcia v séru,

Tabulka 1

Vliv jednotlivých přípravků používaných v terapii poruchy kostního a minerálového metabolismu při selhání ledvin

Terapeutický cíl	Látka/lék	S-P	S-Ca	S-Ca _x P	S-PTH
PTH	vitamin D	↑	↑	↑	↓
S-P	kalciové vazače fosforu	↓	↑	↓	↓
S-P	nekalciové vazače fosforu	↓	→	↓	→
PTH	cinacalcet	↓	↓	↓	↓

S-Ca – koncentrace vápníku v séru

S-P – koncentrace fosforu v séru

S-PTH – koncentrace PTH v séru

- zvyšuje se též hladina kalcitoninu.

Stupeň poklesu koncentrace PTH v krvi je proporciální podané dávce preparátu. K poklesu sekrece PTH dochází bez ohledu na tíži hyperfunkce, tj. bez vztahu k iniciální koncentraci PTH v krvi [21,24].

Pokles koncentrace PTH v krvi nastává již po podání první dávky. Protože maximální koncentrace léku v krvi je dosažena za 2–6 hodin po podání, je i koncentrace PTH v krvi nejvyšší v návaznosti na podání léku. Přibližně v odstupu 12 hodin se opět zvyšuje, avšak většinou zůstává v dalším období snížena pod výchozí koncentraci [25,26].

Mechanismus poklesu kalcémie při terapii cinacalcetem není zcela jasný, předpokládá se, že se jedná o důsledek sníženého uvolňování kalcia ze skeletu v důsledku snížených koncentrací PTH. Nelze vyloučit ani přímý vliv cinacalcetu na kostní buňky, neboť receptor CaR byl nalezen v prekursorech osteoblastů [27]. Je pravděpodobná i souvislost s indukcí produkce kalcitoninu, který fyziologicky působí ukládání kalcia do skeletu [23–26].

Přibližně po 7 dnech léčby je pozorován stabilní pokles koncentrací PTH v krvi v odstupu 24 hodin od podání poslední dávky. To umožňuje, aby byl cinacalcet podáván chronicky a využíván k dlouhodobé terapii hyperparathyreózy [25,26].

Dosud nejvíce zkušeností (více než 1 000 léčených osob) bylo získáno v léčbě pokročilých sekundární hyperparathyreózy provázející selhání ledvin – u pacientů v dialyzačním programu (hemodialýza i peritoneální dialýza) [25,26,28].

Jsou popsány i zkušenosti s léčbou akcentované sekundární hyperparathyreózy v situacích bez selhání ledvin, a to po transplantaci ledviny i v predialyzačním období.

Po transplantaci ledviny se někdy setkáváme s „odbouranou“ vysokou aktivitou předtransplantačně rozvinuté, avšak klinicky méně manifestní hyperparathyreózy. V těchto stavech cinacalcet aktivitu příštítných tělísek příznivě ovlivní [29].

Je popsán jeho příznivý efekt i při primární hyperparathyreóze a i při karcinomech příštítných tělísek u pacientů kde nebylo možné chirurgické řešení [30,31].

Cinacalcet tak představuje vysoce účinný přístup k terapii pokročilých hyperparathyreóz nejrůznější etiologie, a to i těch, kde dosud byla jedinou volbou parathyreoidektomie [24–26,30,31].

I když receptory CaR jsou přítomny ve více tkáních a orgánech (ledviny, kost, a další), terapeutické využití zaměřené na tyto orgány či tkáně není známo. Cinacalcet pravděpodobně nepůsobí na receptory na ledvinách, resp. tento mechanismus nemá při selhání ledvin uplatnění [9,21].

Pro posuzování farmakodynamických vlastností a při interpretaci změn koncentrací

PTH a kalcémie, tj. při posuzování efektu cinacalcetu je třeba vzít úvahu čas, kdy je proveden odběr krve na stanovení parathormonu a dalších parametrů fosfokalciového metabolismu. Zatímco maximum snížení hladin PTH je popisováno po 2–4 hodinách po podání, odběr se obvykle provádí před hemodialýzou, tj. až 20–24 hodin po předchozí dávce, kdy již maximum efektu předchozího podání vymizelo a přetrvává jen „zbytková“ hladina léku v krvi. Proto skutečná průměrná koncentrace PTH v čase je při léčbě cinacalcetem vždy nižší, než aktuálně měřená [32].

Biologický účinek cinacalcetu je širší než samotné snížení sekrece PTH. Bylo prokázáno, že CaR má výraznou roli v regulaci buněčné proliferace a diferenciaci. Přinejmenším v experimentu bylo ukázáno, že cinacalcet zabráňuje rozvoji hyperplazie příštítných tělísek [9,33]. Očekává se, že se tento efekt potvrdí i v klinickém pozorování, k tomu jsou však třeba dlouhodobá sledování.

Biologický význam CaR v jiných orgánech a tkáních je poměrně málo prozkoumán a kalcimimetika zde nemají cílené terapeutické využití. K popsáním efektům kalcimimetik však patří vzestup hladiny kalcitoninu v krvi (ovlivnění aktivity parafolikulárních buněk štítné žlázy). V ledvinách se po podání kalcimimetik může zvyšovat kalcieurie a snižovat fosfaturie, výsledný stav je však dán kombinací aktivity CaR a působení parathormonu. Je předmětem sledování, zda snížení fosfaturie nepovede ke zvýšení koncentrace fosforu při podávání kalcimimetik pacientům s renálním poškozením stadia 3 a 4 chronického ledvinového selhání [7–10].

Shrnutí klinických zkušeností

První klinické zkušenosti s kalcimimetiky byly prezentovány v roce 1998 [23,34], a sice s kalcimimetikem 1. generace, preparátem R568. Tento preparát sice snížil sekreci PTH, ale jeho biologická dostupnost

byla nízká a farmakokinetické vlastnosti velmi variabilní a nakonec byl jeho další vývoj ukončen.

Od preparátu R568 byl odvozen další přípravek, kalcimimetikum 2. generace (původní označení AMG 073). Farmakokinetika tohoto preparátu je stabilní, biologická dostupnost vyšší a též stabilní. Přípravek AMG 073 je cinacalcet HCl [25,32].

Během tří rozsáhlých prospektivních placebo kontrolovaných studií (fáze III. klinické zkoušky) byla podrobně hodnocena dlouhodobá efektivita a bezpečnost [24,28,35]. Do sledování bylo zařazeno celkem 1 136 osob ze 182 center Severní Ameriky, Evropy a Austrálie. Data byla sumárně analyzována i z pohledu dosažitelnosti doporučených cílových koncentrací kalcia, fosforu a PTH dle K/DOQI [36].

Protokol uvedených tří studií byl velmi podobný. Po randomizaci bylo celkem 665 osob léčeno cinacalcetem, 471 osob bylo kontrolováno placebem. Výchozí koncentrace PTH byla dle protokolu u všech osob vstupujících do studie vyšší než 300 pg/ml. Randomizace byla provedena tak, aby respektovala rozdělení podle tíže hyperparathyreózy do tří skupin (koncentrace mezi 300 a 500 pg/ml, mezi 500–800 pg/ml a nad 800 pg/ml) a rovněž dle výchozí hodnoty fosfokalciového součinu do dvou skupin (koncentrace Ca v séru násobena koncentrací fosforu v séru), hranici představovala hodnota tohoto součinu 5,65 mmol²/l². V prvních 12–16 týdnech studie byla hledána optimální dávka cinacalcetu („dose-titration“ fáze), v následujícím období (10 nebo 14 týdnů) byl sledován dlouhodobý efekt nastavené léčby.

Všichni pacienti pokračovali během klinické zkoušky s cinacalcetem ve své původní terapii (metabolity vitamínu D, vazáče fosforu v zažívacím traktu) v nezměněné dávce, respektive s uzpůsobením dle aktuálních hodnot laboratorních ukazatelů. Při zahájení sledování užívaly vitamin D v některé z jeho aktivních forem celkem dvě třetiny

Obr. 2
Regulace tvorby a sekrece PTH receptory VDR a CaR



pacientů obou větví (cinacalcet versus placebo) a vazače fosfátů v zažívacím traktu byly předepisovány více než 90 % pacientů. Při výrazné hypokalcémii bylo možné zvýšit dávky aktivního vitamínu D. Naopak, při nadměrné supresi PTH či při hyperfosfatémii (P v séru vyšší než 2,1 mmol/l před hemodialýzou či zvýšení fosfokalciového produktu nad 5,65) protokol připouštěl jejich vysazení.

Na počátku sledování byl cinacalcet podáván jedenkrát denně, 30 mg/den. V případě potřeby byla dávka postupně zvyšována (v intervalech 3–4 týdny). Podle protokolu se dávky cinacalcetu zvyšovaly, pokud byla při sledování koncentrace PTH vyšší než 200 pg/ml a nesměla být současně hypokalcémie (koncentrace kalcia v krvi byla alespoň 1,95 mmol/l). Nejvyšší povolená dávka cinacalcetu byla 180 mg/den. Při poklesu PTH pod 100 pg/ml a/nebo při opakované hypokalcémii byl lék vysazen.

Velká většina pacientů dosáhla cílového efektu (pokles PTH pod 200 pg/ml) při dávce 30–60 mg/d (median dávky byl 30 mg/d). Proto se dávka 30 až 60 mg cinacalcetu HCl denně považuje za standardní dávku v léčbě hyperparathyreózy provázející selhání ledvin.

Vzhledem k tomu, že cinacalcet nezvyšuje vstřebávání vápníku ani fosforu v zažívacím traktu, je při jeho léčbě snáze udržena koncentrace fosforu a kalcia v krvi. Tato se dokonce oproti výchozím hodnotám může snížit, tedy lék nevystavuje organismus negativním dopadům akumulace kalcia a fosforu. V tom spočívá hlavní terapeutický potenciál a hlavní odlišení od ostatních postupů [25, 26, 28, 36].

Indikace

Preparát je určen pro léčbu sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin a karcinomu příštítných tělísek.

Při sekundární hyperparathyreóze je cílem léčby ovlivnit aktivitu příštítných tělísek. Cinacalcet HCl se podává jedenkrát denně. Doporučuje se začínat s nižšími dávkami a postupně je titrovat. Iničiální doporučená dávka je 30 mg jedenkrát denně. Dle odpovědi se zvyšuje, maximální denní dávka je 180 mg, ve velké většině případů stačí dávky nižší. Léčba může být dlouhodobá, v závislosti na klinickém a laboratorním nálezů.

Lék lze s velkou výhodou užít u akcentovaných případů hyperparathyreózy nereagujících na stávající terapii („refrakterní hyperPTH“) nebo při kontraindikaci konvenční terapie metabolity či analogy vitamínu D z důvodu hyperkalcémie a/nebo hyperfosfatémie. Pro pokročilé případy je kombinace konvenční terapie a cinacalcetu výhodná. Lék lze však použít i jako preparát první volby.

V terapii karcinomu příštítných tělísek je cílem upravit hyperkalcémii. Lék se podává i vícekrát denně, jednotlivé dávky jsou prakticky shodné s léčbou sekundární hyperparathyreózy [30, 31].

K dalším situacím, kdy se lék může příznivě uplatnit, avšak zatím zůstává indikace ve fázi klinických zkoušek, je hyperparathyreóza při chronické onemocnění ledvin stadia 3 a 4 (klasifikace dle K/DOQI), hyperparathyreóza s hyperkalcémií po transplantaci ledviny a primární hyperparathyreóza [29, 30, 36].

Cinacalcet HCl je registrován pro léčbu primární hyperparathyreózy a pro léčbu sekundární hyperparathyreózy pacientů se selháním ledvin, léčených hemodialýzou či peritoneální dialýzou. Objevují se zprávy o jeho použití v léčbě sekundární hyperparathyreózy při snížení renálních funkcí (pacienti s poškozenou funkcí ledvin dosud nevyžadující dialýzu) a léčbě hyperparathyreózy po transplantaci ledvin [29, 37].

Intervaly, ve kterých se dávka titruje, by měly být 3–4 týdny, jak ověřily klinické studie. Snížení či zvýšení dávek je o 30 mg/den. U většiny pacientů je vyhovující dlouhodobá dávka 30–60 mg/den, u části pacientů to je 90 mg na den (po určité období), výjimečně lze zvyšovat až na 180 mg/den, též po určité období při současných laboratorních a klinických kontrolách [24–26].

Při léčbě hyperkalcémie při primární hyperparathyreóze je pod-

le dosavadních zkušeností lék podáván dvakrát denně, výjimečně i vícekrát denně (až čtyřikrát denně). Iničiální dávka je 2 x 30 mg denně, lze ji zvýšit na 60 příp. na 90 mg, podávanou dvakrát i vícekrát denně [30]. Cílem medikamentózní terapie primární hyperparathyreózy není potlačení aktivity příštítných tělísek, ale úprava hyperkalcémie u těch pacientů, kde nelze provést chirurgické vynehtání adenomu [30].

Léčba hyperparathyreózy je dlouhodobá, neboť onemocnění je ve své podstatě chronické. Průběžně je však potřeba stav stále sledovat a dávky upravovat podle koncentrací PTH a dalších laboratorních parametrů (zejména kalcémie). Zvláštní pozornost je třeba věnovat sérové aktivitě alkalické fosfatázy. Podle vlastních zkušeností při zvýšené aktivitě alkalické fosfatázy snáze nastává hypokalcémie a stav je důvodem k doplnění terapie o metabolity/analogu vitamínu D.

Pokud je pokles PTH rychlý a/nebo hypokalcémie závažná, je možné nebo dokonce nutné léčbu přerušit a navrátit se k ní podle vývoje laboratorních parametrů.

Nežádoucí účinky, kontraindikace, lékové interakce a předávkování

Při léčbě cinacalcetem se mohou vyskytnout hypokalcémie, nauzea, zvracení, dyspepsie, ojediněle průjem a myalgie. Koncentraci kalcémie monitorujeme a průběžně upravujeme. Myalgie může souviset s hypokalcémií, zvláštní pozornost je nutné věnovat též deficitu vitamínu D. Gastrointestinální obtíže jsou obvykle nezávažné, výjimečně jsou důvodem k ukončení terapie [38].

Kontraindikací je hypokalcémie a kostní nemoc se sníženým kostním obrátem (hypoparathyreóza; adynamická kostní nemoc). Tyto kontraindikace rozpoznáme snadno dle základní laboratoře (sérové koncentrace Ca, PTH).

Lék je metabolizován komplexem jaterních enzymů CYP 450 a nelze tedy vyloučit lékové interakce. Při souběžném podávání ketokonazolu se hladina cinacalcetu zvyšuje. Opačný trend lze předpokládat při souběžné terapii rifampicinem. Kuřáci mohou mít eliminaci cinacalcetu zvýšenou. Některé léky (metoprolol) mohou vyžadovat úpravu dávkování.

Cinacalcet neovlivňuje účinnost warfarinu. Podávání vazačů fosfátů v zažívacím traktu neovlivňuje farmakokinetiku cinacalcetu [38].

Při předávkování kontrolujeme kalcémii a upravujeme ji aktuálně dle hodnot, s registrací aktuálních koncentrací acidobazické rovnováhy, dechové a pulsové frekvence, krevního tlaku a registrace EKG. Parenterálně se kalcium musí podávat přísně intravenózně. Vzhledem k vysoce lipofilní charakteristice není lék vylučován hemoliminačními metodami [38].

Léčba hyperparathyreózy v praxi – zařazení cinacalcetu do současné palety léčiv a léčebných postupů

Protože optimální léčba hyperparathyreózy má za cíl kontrolu aktivity příštítných tělísek cestou obou receptorů (VDR i CaR), nejsou jednotlivé příslušné preparáty protichůdné, ale naopak. Cinacalcet lze podávat v kombinaci se všemi dosud známými léky užívanými v praktické terapii renální osteopatie, je však otázkou, zda je to vždy nutné.

Výhodné se jeví doplnění o kalciové preparáty a vitamin D, avšak je třeba sledovat celkovou kalciovou bilanci. Nekalciové vazače fosforu v zažívacím traktu je někdy možno podávat ve snížených dávkách, protože cinacalcet nezvyšuje absorpci fosforu ze zažívacího traktu [39, 40].

Uvádí se, že cinacalcet snižuje fosfatémii. Zde je potřeba uvést, že mechanismus poklesu fosfatémie je zcela rozdílný. Zatímco vazače snižují celkovou nálož fosforu, která do organismu přichází, účinek cinacalcetu je dán přesunem z krve pravděpodobně do kos-

ti. Nejnovějším doporučeným trendem je podávání cinacalcetu společně s malými suplementačními dávkami aktivního vitamínu/metabolitu vitamínu D [33,36].

Jak uvedeno, léčba musí být dlouhodobá. Kontroly kalcémie jsou nezbytné po celou dobu léčby. Hladinu kalcia v krvi lze upravovat volbou optimální dávky kalcia suplementačně per os, či podáváním kalciových preparátů vážících fosfor v zažívacím traktu při současném potřebě korekce hyperfosfatémie. Často je vhodné podat i aktivní vitamin D k nasycení receptoru pro vitamin D v gastrointestinálním traktu i v příštítných tělískách. Pokud totiž stav zásob nebo aktuální potřebu vitamínu D nebereme v úvahu, nejenže se riziko hypokalcémie zvýší, ale sníží se i účinnost cinacalcetu na aktivitu příštítných tělísek: při chybění vitamínu D se nepokryje vitamin D a stoupá tvorba parathormonu. Tato skutečnost někdy v praxi uniká pozornosti [41,42].

Terapie sekundární hyperparathyreózy má za cíl potlačit tvorbu a sekreci parathormonu a v optimálním případě zamezit rozvoji hyperplazie, respektive v pokročilejších stádiích zastavit její progresi či dokonce zmenšit velikost příštítných tělísek. Je zřejmé, že léčba musí být dlouhodobá, vedená odborně správně, monitorovaná z hlediska účinnosti i možných rizik.

V léčbě a prevenci sekundární hyperparathyreózy je nutno zajistit kontrolu hladiny fosfatémie, tedy snížit koncentraci fosforu. Úprava fosfatémie patří k základním požadavkům, byť fosfor na příštítná tělíska nepůsobí přímo [39–44].

Nedílnou součástí léčby, kromě vhodně zvolené farmakoterapie, je dostatečně účinná dialýza (eliminace fosforu) a dieta s omezením fosforu (vynechání mléka, mléčných výrobků, sýrů, ryb).

I při dodržení dietních doporučení a adekvátní dialýze je u většiny pacientů zapotřebí podávat vazače fosforu v zažívacím traktu. Běžným vazačem je kalcium karbonát, není vhodný u pacientů s kalcifikacemi (cévy, jiné lokalizace) a u pacientů se sníženým kostním obrátem (adynamická forma renální osteopatie). Stále více se uplatňují vazače nekalciové [39,40,43].

S léčbou sekundární hyperparathyreózy metabolity a analogy vitamínu D jsou rozsáhlé zkušenosti [13,42,45]. Hlavním nežádoucím účinkem je hyperkalcémie a hyperfosfatémie. Tyto látky totiž zvyšují souběžně vstřebávání vápníku v zažívacím traktu a do určité míry zvyšují i gastrointestinální resorpci fosforu. Analoga vitamínu D mají tento hyperkalcemizující a hyperfosfatemizující efekt nižší [13,14].

Kalcimimetika představují nový postup, do současné palety léčiv a terapeutických postupů tedy přinášejí zcela nový prvek.

Léčba sekundární hyperparathyreózy je monitorována laboratorními hodnotami vápníku, fosforu a PTH, cílové koncentrace a jejich rozmezí je dnes konsensuálně přijato v rámci K/DOQI iniciativy [46].

Jak uvedeno, v současnosti nejsou žádné léky schopné ovlivnit přímo sekreci PTH bez ovlivnění sérové kalcémie. Nekalciové vazače fosforu upravují fosfatémii bez rizika hyperkalcémie, ale nepůsobí samy o sobě snížení PTH. Kalcimimetika jsou v tomto smyslu jediným terapeutickým postupem, kdy souběžně nastává pokles PTH i pokles fosfatémie a kalcémie, a též hodnot fosfokalciového součinu [47]. *Tabulka 1* srovnává vliv jednotlivých přípravků používaných v terapii poruchy kostního a minerálního metabolismu při selhání ledvin, je patrný unikátní efekt kalcimimetika.

Závěr

Kalcimimetika zcela výrazně obohacují arzenál prostředků ke zvládnutí hyperparathyreózy pacientů se selháním ledvin, stále však platí, že nejúčinnějším způsobem je včasná prevence, tedy důraz na korekci poruchy fosfokalciového metabolismu již v iniciační fázi poklesu funkce ledvin. Nutnost parathyreoidektomie jako způsobu řešení jinak nezládnutelné hyperparathyreózy pravděpo-

dobně po zavedení kalcimimetik dále poklesne, nelze zatím úplně vyloučit, že v některých situacích ji bude nutno indikovat [48].

Literatura

- Amann K, Gross ML, London G, et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–87.
- Dusso A, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl.2):13–24.
- Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *JBM* 2002;17:2094–2115.
- Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl.5):2–7.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999;56(Suppl.73):14–19.
- Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl.3):3–8.
- Brown EM, Gamba G, Richardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–80.
- Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. *J Biol Chem* 2002;277:30337–50 (www.jbc.org).
- Drueke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl.5):20–26.
- Goodman WG. Calcium-sensing receptors. *Semin Nephrol* 2004;24:17–24.
- Ott SM. Calcimimetics – new drugs with the potential to control hyperparathyroidism. Editorial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1080–82.
- 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:F253–F264.
- Slatopolsky E, Brown AJ. Vitamin D analogs for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif* 2002;20:109–12.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483–90.
- Sulková S. Hemodialýza. Maxdorf, Praha 2000:693.
- Sulková S, Fořtová M, Válek A. Renální kostní choroba. *Vnitřní Lék* 2003;49:403–08.
- Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB, et al. Management of disturbances of calcium and phosphorus metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723–31.
- Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:155–74.
- Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16:140–47.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–17.
- Nemeth EF, Newton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627–35.
- Kos Ch, Karaplis AC, Peng JB, et al. The calcium sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 2003;111:1021–28.
- Fox J, Lowe SH, Conklin RL, et al. Calcimimetic compound NPS R 568 stimulates calcitonin secretion but selectively targets parathyroid gland Ca^{2+} receptor in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:480–86.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1520–29.
- Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:436–45.
- 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;13:1017–24.
- Yamaguchi T, Chattopadhyay N, Ifor O, et al. Expression of extracellular calcium-sensing receptor in human osteoblastic MG-63 cell line. *Am J Physiol* 2001;280:382–93.
- Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575–83.
- Serra A, Schwarz AA, Wick FH, et al. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; v tisku.
- Shoback D, Bilezikian JP, Turner SA, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol* 2003;88:5644–49.
- Collins JT, Skarulis MC, Bilezikian JP, et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1083–88.

32. Goodman WG. Calcimimetic agents for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Nephrol* 2004;24:460–63.
33. Drueke TB. Calcimimetics versus vitamin D. What are their relative roles? *Blood Purif* 2004;22:38–43.
34. Antonsen JE, Sherrard DJ, Andress DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. *Rapid communication. Kidney Int* 1998;53:223–27.
35. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248–54.
36. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI(tm) bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67:760–61.
37. Charytan Ch, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005, v tisku.
38. SPC Mimpara Reg. č. EU/1/04/292/001– EU/1/04/292/011
39. D'Haese P, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effect of lanthanum carbonate (Fosrenol (r)) on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63(Suppl.85):73–78.
40. Henderson J, Altmann P: Sevelamer. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c53–c58.
41. Brown AJ. Vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl.2):25–39.
42. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25 dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;83:1349–55.
43. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245–52.
44. Ritter CS, Martin DR, Lu Y, et al. Reversal of secondary hyperparathyroidism by phosphate restriction restores parathyroid calcium-sensing receptor expression and function. *J Bone Miner Res* 2002;17:2206–13.
45. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable Vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–25.
46. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl.3):1–202.
47. Block, GA. The impact of calcimimetics on mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64:131–36.
48. Jofré R, Gómez JML, Menarguez J, et al. Parathyroidectomy: whom and when. *Kidney Int* 2003;63(Suppl. 85):97–100.