

Nové možnosti farmakologického ovlivnění receptorů pro vitamin D

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc.
Klinika nefrologie, IKEM, Praha

Znalost patofyziologických mechanismů, do kterých léčebně zasahujeme, je předpokladem optimální volby preparátu i jeho dávkovacího a monitorovacího schématu. V dialyzační nefrologii patří k nejkomplicovanějším abnormalitám komplexní porucha fosfokalciového metabolismu, manifestující kostní a současně i kardiovaskulární patologií (CKD-MBD). Je úzce spjata s hyperaktivitou příštítných tělísek v důsledku nízké stimulace receptorů pro kalcium (CaR) i pro aktivní vitamin D (VDR).

Literatura

Alborzi P, Patel NA, Peterson C et al: Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249-255

Andress DL: Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective VDR activation. *Kidney Int* 2006; 69: 33-43

Cardus A, Panizo S, Parisi E et al: Differential effects of vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1509-1519

Cheng S, Coyne D: Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Ther Clin Risk Management* 2006; 2: 297-301

Mizobuchi M, Nakanuta H, Tokumoto M et al: Myocardial effects of VDR activators in renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; Mar 15 (Epub ahead of print)

Sochorová K, Sochorová K, Budínský V, Rozková D et al: Paricalcitol (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂) and calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. *Clin Immunol* 2009; 133: 69-77

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

Wolf M: Active vitamin D and survival. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1442-1443

Receptor pro vitamin D (VDR) je za fyziologických okolností aktivován kalcitriolem (aktivním metabolitem vitaminu D), vznikajícím v ledvinách po předchozí hydroxylaci v játrech. Při snížené či chybějící renální funkci se tvorba kalcitriolu snižuje a aktivace VDR klesá.

Receptor pro vitamin D je přítomen v řadě tkání. Regulace přepisu genetické informace prostřednictvím tohoto receptoru byla dokumentována již u více než 200 genů, ať již v tzv. klasických orgánech (kost, střevo, ledviny) či v mnoha dalších tkáních (mimo jiné imunitní systém, slinivka, mozková tkáň, cévní stěna, myokard, aj). Pro fyziologickou funkci všech těchto orgánů je tedy vitamin D velmi důležitý (Andress 2006).

Vitamin D a paricalcitol

Při farmakologické aplikaci vitaminu D nastává vždy odpověď systémová, tj. není limitovaná jen např. na příštítná tělíška při léčbě sekundární hyperparathyreózy. V praxi je důsledkem riziko hyperkalcémie a hyperfosfatémie při léčbě syntetickým kalcitriolem (zvýšení vstřebávání vápníku a fosforu v zažívacím traktu).

Paricalcitol (19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂) je synteticky vyrobená látka, odvozená od základní molekuly ergokalciferolu (vitamin D₂; vitamin D₃ je cholekalciferol; v praxi však obě tyto formy nativního vitaminu D zvažujeme společně). V injekční formě byl paricalcitol registrován FDA v roce 1998 (přípravek Zemplar inj) pro léčbu sekundární hyperparathyreózy u hemodialyzovaných pacientů. Odlišnost účinku ve srovnání s kalcitriolem vyplývá z podstatně nižšího účinku paricalcitolu v zažívacím traktu.

Přirozená (fyziologická) i farmakologická aktivace VDR vyvolává podstatně širší spektrum odpovědi, než je zásah do metabolismu vápníku a fosforu ve střevě a potlačení tvorby PTH v příštítných tělíškách. Velmi význam-

ná je komplexní role v imunitním systému, kterou lze shrnout jako imunomodulační. Příkladnějším ve studiích in vitro jsou silné imunomodulační účinky paricalcitolu stejné, jako účinky kalcitriolu (Sochorová 2009).

Účinek na srdce a ledviny

Další oblastí, ve které je VDR aktivace velmi důležitá, je kardiovaskulární systém (Mizobuchi 2010, Cardus 2008). Poznatky posledních let ukazují, že tato aktivace je kardioprotektivní. Vysvětlení změny náhledu na vztah vitamin D a cévy/myokard spočívá ve dvou liniích. První je pečlivá kontrola hladin vápníku a fosforu, která je dnes již zcela vžitá. Druhou je odlišný účinek paricalcitolu ve srovnání s kalcitriolem na některé cílové buněčné systémy, které mají vztah k fyziologii srdce a cévní stěny. To znamená, že paricalcitol je nejen méně rizikový (z hlediska zvýšení kalcia a fosforu v organismu), ale současně i selektivní (z hlediska spektra ovlivňovaných genů). Dokumentovaným efektem in vitro a v experimentu je inhibice systému RAS a inhibice některých zánětlivých cytokinů.

Klinické výzkumy v této oblasti jsou však v počátcích a je třeba získat i praktické zkušenosti.

Pilotní data ukazují i na další příznivé účinky, mimo jiné i na účinek renoprotektivní. Stejně jako v kardiovaskulární oblasti je pozorována určitá selektivita pro paricalcitol (Alborzi 2008).

V prestižním časopise *New England Journal of Medicine* byl v roce 2003 publikován článek, srovnávající prognózu dialyzovaných pacientů léčených paricalcitem a kalcitriolem (Teng 2003). Léčba paricalcitem se ukázala výhodnější. Tato retrospektivní, avšak statisticky dobře zpracovaná studie vzbudila velkou pozornost, tím spíše, že později byly ukázány příznivé účinky aktivace VDR v řadě dalších prací, a to i bez ohledu na souběžné koncentrace kalcia a fosforu v krvi (Wolf 2008).

Indikací pro léčbu paricalcitem v injekční podobě je sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin (CKD stadium 5, dialyzační léčba). Injekční (intravenózní) aplikace znamená u hemodialyzovaných pacientů jednoduché podání do dialyzačního krevního setu. Sekundární hyperparathyreóza, která představuje jednu z nejvýznamnějších klinických komplikací pokročilých onemocnění ledvin, však nezačíná s okamžikem vstupu do dialyzačního programu, ale mnohem dříve. Nově registrovaná forma perorální umožní, aby lék byl podán i pacientům, kde takto jednoduchá cesta podání není možná (predialýza) (Cheng 2006).

Klinické zkušenosti s paricalcitem

Klinické zkušenosti s injekčním přípravkem mají dnes u nás prakticky všechna dialyzační pracoviště. Zkušenosti s perorálním podáním je však třeba teprve získat. Lék je schválen pro léčbu sekundární hyperparathyreózy u pacientů s CKD stadia 3-4. Lze zvolit podávání denně či ob den; principem intermitentního podávání je delší inhibice genové transkripce, která přesahuje biologický poločas koncentrací léku v krvi. Není rozhodující, zda je pacient nalačno či po jídle (není tím ovlivněna biologická dostupnost, která je obecně velmi dobrá). Vzhledem k vysoké vazbě na bílkoviny je biologický poločas relativně dlouhý; při chronickém onemocnění ledvin je prodloužen oproti zdravým kontrolám, ale neliší se mezi jednotlivými stadii CKD. Úvodní dávka při zahájení léčby se řídí naměřenou koncentrací PTH. Při koncentraci PTH do 500 pg/ml se podává denně 1 μ g nebo třikrát týdně 2 μ g; při koncentraci PTH nad 500 pg/ml jsou dávky dvojnásobné. K dispozici jsou tobolky s obsahem 1 μ g a 2 μ g. Podle vývoje koncentrace PTH se dávky individuálně upravují; monitorování souběžné koncentrace kalcia a fosforu v krvi je nezbytné.