

LÉČBA SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY V PRAXI

MUDr. František Švára

Interní oddělení Strahov, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Současný pohled na poruchu metabolismu kalcia a fosforu při chronickém selhání ledvin je mnohem širší než v minulosti. Tuto poruchu nyní považujeme za multisystémové onemocnění, jehož nejdůležitější součástí jsou, mimo vlastních změn kostních, také související biochemické odchylky v laboratorních ukazatelích kostního metabolismu a přítomnost cévních nebo jiných mimokostních kalcifikací. Tento komplexní pohled na tuto problematiku byl také důvodem, proč byl ustanoven nový, souhrnný termín, a to „kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease – Bone and Mineral Disorder). Na základě výsledků velkých mortalitních studií se v současné léčbě této poruchy už nezaměřujeme na supresi hyperparatyreózy. Naším cílem je dosažení a dlouhodobé udržení optimálních hodnot parametrů kostního metabolismu také v oblasti minerálové, zahrnující zejména hodnoty kalcémie a fosfatémie. Konečným cílem je tak snížení (či alespoň oddálení) výskytu cévních kalcifikací a snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

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

THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PRACTICE

The current opinion on the disorder of calcium metabolism and phosphorus in chronic renal failure is much wider than in the past. The disorder is considered to be multisystemic disease, which most important components besides bone changes itself are associated biochemical deviations in laboratory markers of bone metabolism and presence of vascular and other nonskeletal calcifications. The complex view on the problem resulted in a new term – Bone and mineral disorder in chronic renal disease. Based on results of large mortality studies current treatment does not focus on suppression of hyperparathyroidism. Our goal is to reach and maintain in the long-term optimal values of bone metabolism parameters in the area of mineral balance, mainly values of calcium and phosphates. The ultimate goal is decrease of prevalence (or at least a delay) of vascular calcifications and decrease of cardiovascular morbidity and mortality.

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

Interní Med. 2007; 1: 32–35

Problematika poruch kalcio-fosfátového (Ca-P) metabolismu, renální hyperparatyreózy a kostních změn při chronickém selhání ledvin je jednou z oblastí moderní nefrologie, ve které došlo v posledních letech k nebyvalému rozvoji. Tento vývoj nastal zejména v oblasti našeho chápání patofyziologie choroby, ale i v oblasti diagnostiky, léčby a také terminologie.

Tradiční pohled na tuto komplikaci chronického selhání ledvin považoval rozvoj sekundární hyperparatyreózy a renální osteodystrofie za následek poruchy endokrinní a exkreční funkce ledvin, kdy při rozvoji renální insuficience dochází ke snižování sérových koncentrací aktivního vitaminu D – kalcitriolu. Následkem snížených hladin kalcitriolu je pak snížené vstřebávání kalcia ve střevě a hypokalcémie. Jako důsledek snižování glomerulární filtrace pak dochází ke sníženému vylučování fosfátu a hyperfosfatémii. Všechny tyto změny vedou ke zvyšování tvorby parathormonu a kostním změnám, typickým pro sekundární hyperparatyreózu – fibrózní osteodystrofii. Při omezených možnostech neinvazivní diagnostiky byla tato diagnóza často stanovena až na základě histologického vyšetření vzorku kostní tkáně – kostní biopsie. Stejně tak i náš pohled na tuto komplikaci zůstával omezen na postižení skeletu, resp. pohybového aparátu s tím, že u nejpokročilejších stavů bylo známo též postižení mimokostní, a to zejména cévní, periartikulární a orgánové kalcifika-

ce. Hlavním léčebným cílem byla suprese hyperparatyreózy, a to buď cestou konzervativní (většinou kombinací podávání vitaminu D a látek snižujících hodnotu fosfátů v séru tzv. fosfátových vazačů), nebo chirurgickou – provedením paratyreoidektomie.

Současný pohled na renální osteopatii a sekundární hyperparatyreózu

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 evidence-based léčebných postupů je možností, jak tento stav změnit. To vedlo k tvorbě řady léčebných doporučení. Nejčastěji citovaná jsou v tomto směru doporučení americká DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative), později přejmenovaná na K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative), evropská EBPG (European Best Practice

Guidelines) a podobné cíle si klade 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, léčebně-specifických cílů a příklon k důležitějším, dlouhodobým a všeobecným ukazatelům morbidity a mortality. Ve světle těchto dlouhodobých sledování, realizovaných na velkých souborech nemocných, se změnil i náš pohled na renální osteopatii.

Základní patofyziologické mechanismy, které se uplatňují při rozvoji renální osteodystrofie a sekundární hyperparatyreózy samozřejmě zůstávají v platnosti. Současný pohled na tuto problematiku je mnohem komplexnější, tzn. tuto oblast už nechápeme jako izolované postižení pohybového aparátu, podmíněné hyperfunkcí příštinných tělísek. Renální osteodystrofii v tomto širším smyslu nyní chápeme jako multisystémové onemocnění, jehož rozvoj je konstantní součástí metabolických změn, spojených s onemocněním ledvin a ledvinou nedostatečností. 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 renální osteopatie, 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, souvisejí s odchylkami v kostním metabolismu, zejm. hyperfosfatémií, hyperkalcémií (je-li indukována) a hyperparatyreózou (5).

Tento komplexní pohled na celou problematiku se odrazil i v návrhu nové klasifikace renální osteopatie, předloženém iniciativou KDIGO, který byla publikován před několika měsíci (7). V této terminologii byl nově konstituován termín Chronic Kidney Disease – Bone and Mineral Disorder (CKD-BMD) jako souhrnný termín, který v sobě zahrnuje jak 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 široce koncipované nozologické jednotky podle toho, byla-li tato diagnóza stanovena na základě laboratorního vyšetření, kostní biopsie, přítomnosti cévních nebo jiných extraoseálních kalcifikací nebo event. 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 renální osteopatie

Konečným cílem pro všechna léčebná opatření v léčbě renální osteodystrofie je dosažení takových parametrů vnitřního prostředí, zejm. kalcium-fosfatového 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 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. Protože 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.

Vývoj hypokalcémie je konstantním průvodním jevem rozvoje chronické renální nedostatečnosti. Hlavní příčinou tohoto jevu je nedostatečná střevní absorpce kalcia při snížené tvorbě aktivní formy vita-

minu D – kalcitriolu. Ten musí být pro svou správnou funkci 2x hydroxylován (v poloze 1 a 25), přičemž hydroxylace v poloze 1 probíhá za normálních okolností v ledvinách. Při rozvoji renální insuficience nedochází jen k poruše exkreční funkce ledvin, ale i ke snižování schopnosti ledvin hydroxylovat prekursor aktivního vitamínu D. Tato souvislost mezi endokrinní a exkreční funkcí ledvin sice nemusí být u konkrétního nemocného v těsné korelaci, u pokročilých stádií renální insuficience nacházíme ale téměř vždy snížené sérové hodnoty nativního kalcitriolu.

K normalizaci sérových hodnot kalcia používáme některý z preparátů vitamínu D, nejčastěji „hotový“ kalcitriol nebo některý z tzv. analogů vitamínu D, a/nebo preparáty kalcia, které zvýší jeho přívod do GIT, kde může být vstřebáno. S ohledem na známé riziko extraoseálních, zejména cévních kalcifikací u dialyzovaných nemocných se ale snažíme predialyzační hodnoty kalcémie udržet v dolní polovině fyziologického rozmezí, mezi 2,1 a 2,4 mmol/l (8). Toto „cílové rozmezí“ pro kalcémií bylo m.j. odvozeno od výsledků velkých observačních studií, které prokázaly, že závislost rizika úmrtí na hodnotě kalcémie má přibližně lineární průběh, kdy při hodnotách dlouhodobé kalcémie na dolní hranici fyziologického rozmezí je riziko úmrtí nejmenší a poté plynule stoupá (4). Tato závislost je dokumentována na grafu 1.

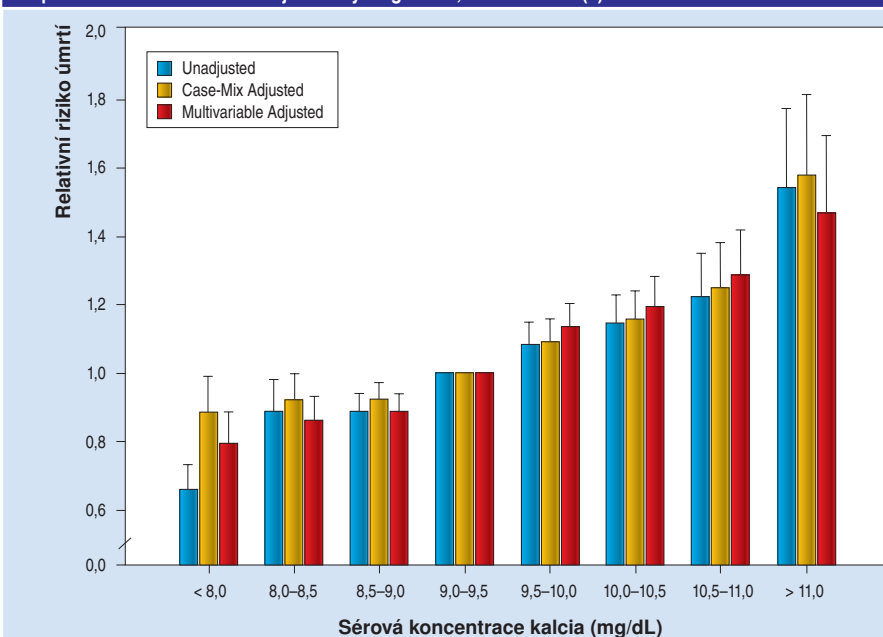
Ovlivňování (hyper)fosfatémie je v současné době asi nejobtížnější částí léčby renální osteopatie. Při poklesu glomerulární filtrace se fosfor nevylučuje ledvinami v dostatečné míře a stejně jako např. dusíkaté metabolity se v těle retinuje. Hyperfosfatémie je ale z pohledu renální osteopatie, rozvoje hyperparatyreózy, tvorby cévních kalcifikací a zprostředkovaně i kardiovaskulárních komplikací nežádoucí. Cílem léčby je

tak udržet fosfatémií na přijatelných, ideálně fyziologických hodnotách do 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 hemoeliminaci proceduře. Protože ani tato opatření u velké části nemocných nestačí k udržení bilance fosforu na takové úrovni, aby predialyzační hodnoty fosfatémie byly akceptovatelné (do 1,8 mmol/l), musíme často indikovat použití fosfátových vazáčů. 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. Také u fosforu byla jednoznačně prokázána souvislost mezi sérovými hodnotami a mortalitou. Tato závislost (graf 2) má ale jiný charakter než u kalcia. Křivka má typický „J“ tvar, tzn. vyšší riziko mortality je spojeno nejen s vysokými, ale také nízkými, subnormálními hodnotami fosforu v séru (tento fenomén je jednoznačným lab. korelátem proteinové malnutrice, která je dalším, velmi silným rizikovým faktorem KV i celkové mortality u dialyzované populace). Nicméně u hodnot vyšších než fyziologických stoupá riziko mortality velmi výrazně (4).

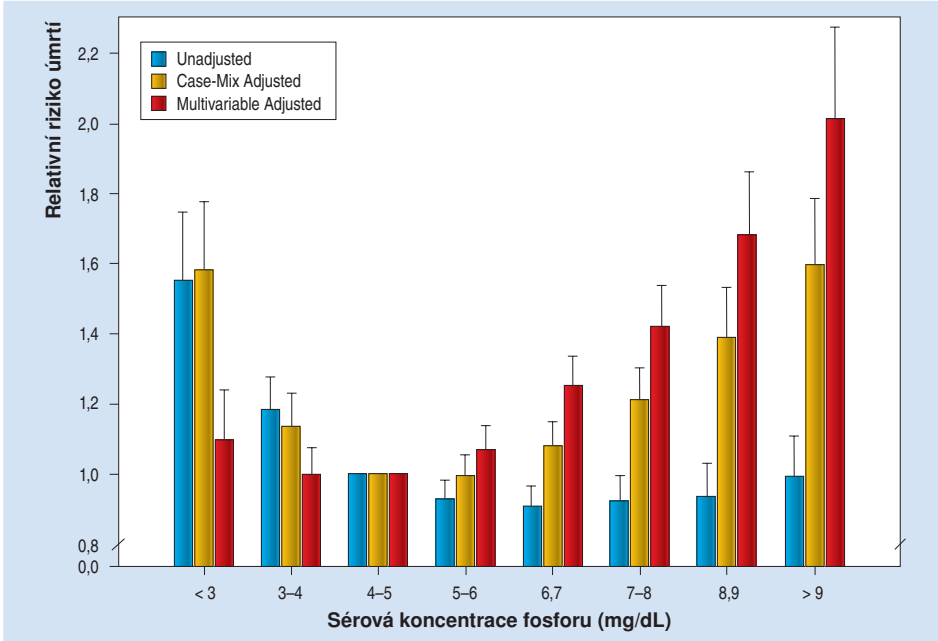
Třetí cílovou sledovanou veličinou je sekrece parathormonu jakožto ukazatele kostního obratu. Z biotických studií provedených v minulosti víme, že v podmínkách chronického selhání ledvin je skelet na fyziologický „remodelační“ účinek parathormonu do jisté míry rezistentní. Pro normální kostní metabolismus u dialyzovaných pacientů je proto nutné udržovat sekreci parathormonu na mírně zvýšené úrovni, v hodnotách asi 3–5x vyšších, než je jeho normální hodnota pro osoby s funkčními ledvinami. Také závislost mezi hodnotou PTH a mortalitou je dokumentovaná z několika velkých studií (1, 13). Zjednodušeně

Graf 1. Vztah rizika úmrtí a predialyzační hodnoty kalcia.

Přepočet hodnot kalcia na SI jednotky: $\text{mg/dl} \cdot 0,25 = \text{mmol/l}$. (1)



Graf 2. Vztah rizika úmrtí a predialyzační hodnoty fosforu. Přepočet hodnot fosforu na SI jednotky: $\text{mg/dl} \cdot 0,323 = \text{mmol/l}$. (1)



Ize konstatovat, že s výjimkou nejtěžší hyperparatyreózy je vliv PTH na mortalitu poměrně malý (graf 3). Rozvoj renální insuficience a zejména terminální selhání ledvin nastoluje podmínky pro zvyšování sekrece parathormonu nad tuto cílovou hodnotu (3–5x nad normálním rozmezím): hypokalcémie, hyperfosfatémie, snížená tvorba kalcitriolu. Léčebně používáme zejména prostředky pro jeho supresi, především vitamin D a jeho analoga a kalcimimetika.

Nové fosfátové vazače

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 hyperkalcémie, zejména v kombinaci s vitaminem 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 – sevelemer.

Sevelemer 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, tvoří s ním nevstřebatelný komplex a ten je pak po průchodu GIT z těla vyloučen. Jeho schopnost vázat fosfor (vztaženo na jednotku hmotnosti) je sice mírně nižší než u kalciových vazačů, ale hlavní předností sevelemeru 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 cévní stěny) ve prospěch sevelemeru (4).

Protože doporučení pro cílovou hodnotu fosforu v séru u dialyzovaných jsou stále přísnější, je velmi obtížné takových hodnot dosáhnout za použití jednoho preparátu. Jak kalciové vazače, tak i sevelemer mají svá omezení (indukce hyperkalcémie, obstipace, GIT intolerance, metabolická acidóza), a tak je možné (a v řadě situací i výhodné) použít ke korekci hyperfosfatémie (mimo režimových opatření zmíněných výše) také kombinaci obou vazačů v nižších dávkách.

Slibným preparátem z této skupiny může do budoucna být i lanthan karbonát (Fosrenol®). Jedná

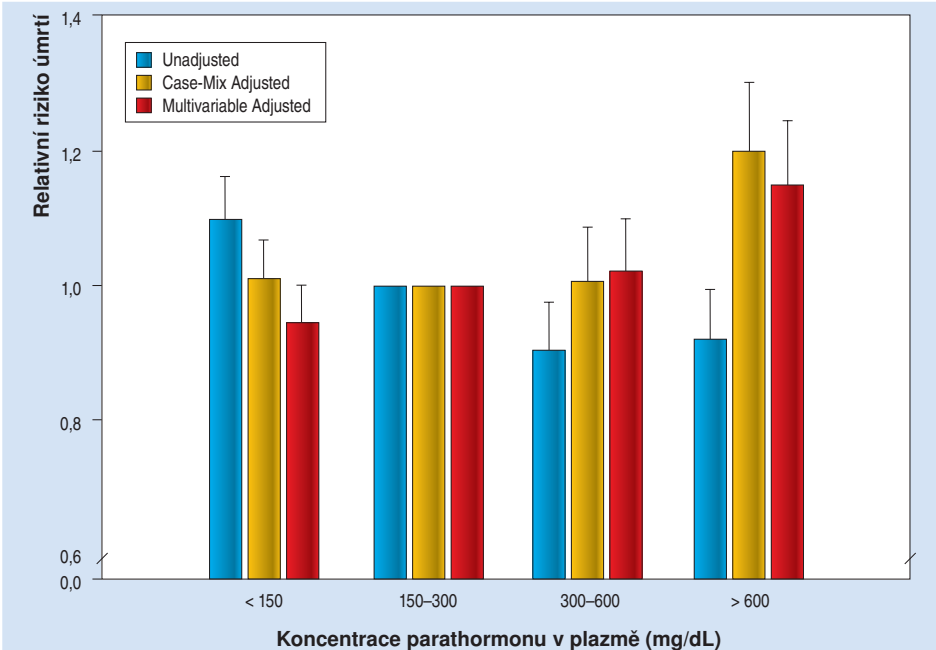
se o nový fosfátový vazač, několik měsíců dostupný i v ČR. Jeho schopnost vázat se v GIT na fosfor je velmi dobrá, na rozdíl od sevelemeru se ale jeho malá část z GIT také absorbuje a jeho vylučování žlučí není dostatečné k vyloučení celého vstřebaného množství. Dochází tak k jeho mírné, ale nezpochybnitelné akumulaci v játrech a kostech (3). V běžně používaných dávkách nemá tento fenomén žádný klinický ani laboratorní korelát, ale otázka dlouhodobé bezpečnosti tohoto přípravku je stále otevřená.

Vitamin D a jeho analoga

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 dosáhnout normokalcitriolémie. V supresivní indikaci využíváme schopnosti kalcitriolu snižovat produkci a sekreci parathormonu. Kalcitriol ve vyšších, většinou pulzních parenterálních dávkách byl také základním lékem renální hyperparatyreózy. Tato léčba měla však svá značná úskalí. Takto podávaný kalcitriol ale výrazně zvyšoval absorpci kalcia a fosforu z GIT s následným vzestupem hodnot Ca, P a Ca x P součinu. Tato situace podporovala tvorbu extraoseálních kalcifikací, ohrožovala pacienta iatrogenní hyperkalcémií a bránila rozvinutí plného supresivního účinku kalcitriolu na parathormon, resp. hyperplastická příštítná tělíska.

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

Graf 3. Vztah rizika úmrtí a predialyzační hodnoty parathormonu. (1)



parikalcitol (Zemlar®). Parikalcitol je chemicky 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂, syntetický analog vitamínu 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 kalcémii a fosfatémii je asi 1/10 (10). Celkově je tak parikalcitol 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 zprostředkovaný efekt na dlouhodobou morbiditu a mortalitu (11).

Kalcimimetika

Kalcimimetika reprezentují v léčbě renální osteopatie zcela novou lékovou skupinu, která v současnosti obsahuje jediného zástupce – cinacalcet hydrochlorid (Mimpara®, Sensipar®). Účinkem kalcimimetik je snižování sekrece parathormonu ovlivněním citlivosti receptoru pro kalcium na buňkách příštítných tělísek. Cinacalcet se váže na membránovou část tohoto receptoru a zvyšuje citlivost receptoru na extracelulární kalcium (2). Parathyreoideální buňka se poté chová stejně, jako by byla vystavena hyperkalcémii – sníží sekreci parathormonu a sníží buněčnou proliferaci (obojí patologicky navozené biochemickými podmínkami při selhání ledvin). Účinek cinacalcetu je tím do značné míry unikátní a dává možnost použít ho (v kombinaci s preparáty vitamínu D nebo v monoterapii) i v případech renální hyperparatyreózy, rezistentní na dosavadní léčbu. Výhodou cinacalcetu je také to, že nezvyšuje hodnoty kalcémie a fosfatémie, naopak obě tyto veličiny (v podmínkách hyperparatyreózy většinou zvýšené) snižuje. Zatímco parikalcitol byl v ČR registrován po několika letech používání v USA, a bylo tudíž možné se při jeho uvedení na trh opřít o rozsáhlá literární data, cinacalcet je celosvětově nový preparát a jeho pozice v léčebných algoritmech bude ještě předmětem dalšího sledování. Dosud publikované práce ukazují na jeho velmi dobrou efektivitu i snášenlivost (6), při příznivém (snižujícím) mineralotropním efektu na hodnoty Ca a P v séru lze předpokládat i příznivé ovlivnění morbidit a mortality, byť tato data ještě nebyla publikována.

Postavení chirurgické paratyreoidektomie

Chirurgické odstranění hyperfunkčních příštítných tělísek má v léčbě pokročilé hyperparatyreózy

stále své pevné místo. Abychom předešli pooperační hypoparatyreóze, v praxi se výkon provádí jako chirurgická extirpace příštítných tělísek s autotransplantací části jednoho (morfoloicky nejméně změněného) tělíska do svalu na předloktí nebo krku. Tak, jak se mění skladba dialyzované populace (více pacientů nad 65 let, více diabetiků), tak ubývá i pacientů s typickou „vysokoobratovou“ kostní chorobou, která je podmíněna renální hyperparatyreózou. Tím se zmenšuje i počet pacientů indikovaných k chirurgickému řešení. Jako typická indikace k operačnímu řešení tak zůstává těžká sekundární hyperparatyreóza, spojená s rozvinutými extraoseálními kalcifikacemi, s výrazně morfoloicky zvětšenými nebo ektopickými příštítnými tělisky (kde je šance na úspěch konzervativní terapie malý), nebo operační řešení syndromu kalcifylaxe (12).

Současná taktika léčby CKD-BMD

Současné znalosti patofyziologie CKD-BMD naznačují, že k iniciálním laboratorním odchylkám, které se podílejí 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 a korekce tohoto endogenního deficitu svým pleiotropním působením zlepšuje prognózu nemocných s CHSL přesto, že s podáváním vitamínu D je spojeno riziko vzestupu kalcémie a fosfatémie (12). Použití analog vitamínu D, která mají tkáňovou selektivitu a oslabené mineralotropní působení, je z tohoto pohledu jednoznačně benefiční. Léčba vitamínem D resp. jeho analogy by měla být indikována dlouhodobě u většiny pacientů s chronickým selháním ledvin s výjimkou těch, kde je přítomna kontraindikace.

Literatura

- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–2218.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco AML, et al. The calcimimetic cinacalcet hydrochloride (AMG 073) for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516–1525.
- 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.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245–252.
- 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 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.
- 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.
- 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.
- Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H, Coles GA, Davies F, Woodhead JS: Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1995; 130: 643–648.
- 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.
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Thadhani R. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Apr 2005; 16: 1115–1125.
- 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.

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 – u dialyzovaných (stadium 5 onemocnění ledvin dle KDOQI klasifikace, clearance kreatininu pod 0,25 ml/s nebo dialyzační léčba). Mimo snahy o maximální eliminaci fosfátů při vlastní dialyzační proceduře a používání dietní restrikce příjmu fosfátů se většina pacientů nevyhne nutnosti použití fosfátových vazáčů. V závislosti na efektivitě léčby, complianci nemocného s léčbou a na jiných ovlivňujících faktorech, je možné použít více fosfátových vazáčů vzájemně kombinovat.

Při konzervativní léčbě pokročilé hyperparatyreózy je možné použít jak intermitentní parenterální podávání analog vitamínu D, tak i p.o. léčbu cinacalcetem. Současná kombináční léčba oběma preparáty pak přináší ještě další výhody, např. vzájemně se antagonisticky mineralotropní působení obou preparátů. Pro rezistentní a komplikované případy zůstává poslední možností léčba operační.

Výrazné rozšíření léčebných možností otvírá v léčbě CKD-BMD zcela nové perspektivy, kdy vzájemnou kombinací několika preparátů dokážeme efektivně léčit stavy dosud těžko léčitelné anebo léčitelné jen za pomoci vysokých dávek jednoho preparátu a častých nežádoucích účinků. Další výzkum, a to zejména v oblasti mechanismů tvorby mimokostních kalcifikací, do budoucna pravděpodobně ještě dále pomůže zlepšit výsledky této léčby v oblasti dlouhodobého přežívání nemocných a jejich komplikací.

MUDr. František Švára
Interní odd. Strahov, VFN Praha
Šermířská 5, 169 00 Praha 6
email: fsvara@atlas.cz