Stan nadczynności przytarczyc

Streszczenia IV Ogólnopolskiego Sympozjum Chorób Metabolicznych Tkanki Kostnej PTOiTr, Jurata 3-5.09.04

Zbigniew Nowak
Klinika Nefrologii ze Stacją Dializ Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie Kierownik Kliniki prof. dr .med. Zofia Wańkowicz

Stan nadczynności przytarczyc wiąże się z niekorzystnym oddziaływaniem stale podwyższonego stężenia parathormonu na ustrój człowieka. Prowadzi to do wielu istotnych powikłań narządowych między innymi ze strony układu kostnego, pokarmowego, moczowego, nerwowego. Dotychczasowe formy leczenia zachowawczego są mało efektywne i wiążą się z poważnymi działaniami ubocznymi znacznie ograniczającymi możliwość długotrwałego ich stosowania. W ostatnich latach przywiązuje się szczególną uwagę do odległych niekorzystnych następstw hiperkalcemii i hiperfosfatemii.

W toku prowadzonych badań nad zaburzeniami gospodarki kostnej, w tym szczególnie transportu wapnia i parathormonu zwrócono uwagę na możliwość istnienia receptora, którego ligandem był by jon wapnia. Dalsze prace pozwoliły na potwierdzenie tego przypuszczenia i zaowocowały poznaniem budowy i funkcjonowania receptora wapniowego, co zostało opisane przez Browna i współpracowników w 1993 roku. Receptor wapniowy zaliczany jest do receptorów metabotropowych, charakteryzujących się produkcją wtórnego przekaźnika za pośrednictwem białka G. Dlatego klasyfikowany jest jako receptor nadrodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (G protein coupled receptors GPCR). Jest on zbudowany z łańcucha polipeptydowego i składa się z trzech głównych domen strukturalnych. Pierwszej, położonej zewnątrzkomórkowo, aminoterminalnej zaangażowanej w wiązanie ligandu, jakim jest jon wapnia, domena ta może również wiązać inne kationy. Drugiej, przezbłonowej, silnie sfałdowanej i przechodzącej siedmiokrotnie przez błonę komórkową na kształt serpentyny, z powodu takiej budowy receptory te bywają określane również mianem receptorów serpentynowych. Trzeciej wewnątrzkomórkowej – cytoplazmatycznej karboksyterminalnej tworzącej kompleks trzech podjednostek. Fizjologicznym agonistą receptora wapniowego jest wapń zjonizowany. Zmiany poziomu wapnia zjonizowanego działając na receptor wapniowy w zasadniczym stopniu określają wydzielanie PTH. Dzięki obecności bardzo dużej liczby receptorów wapniowych na powierzchni komórek przytarczyc reakcja na wzrost lub spadek stężenia wapnia zjonizowanego we krwi zachodzi w bardzo krótkim czasie (sekundy), nawet pod wpływem minimalnych zmian stężenia tego kationu we krwi i wyraża się zahamowaniem lub pobudzeniem wydzielania parathormonu. Hipokalcemia zwiększa wydzielanie

parathormonu, natomiast hiperkalcemia ma działanie przeciwne. Maksymalne wydzielanie PTH odbywa się w przedziale kalcemii 7,5-8,0mg/dl. Podstawowe spoczynkowe wydzielanie PTH zachodzi przy poziomie wapnia powyżej 11,0mg/dl.

Poza wapniem zjonizowanym istnieje także szereg innych substancji oddziaływujących na receptor wapniowy. Te które aktywują receptor określane są mianem kalcymimetyków, ich działanie jest podobne do fizjologicznego oddziaływania wapnia – prowadzą do zmniejszenia syntezy parathormonu. Wyodrębniono także substancje o działaniu przeciwnym – hamującym aktywność receptora wapniowego, określone są one mianem kalcylityków. Środki te zwiększając syntezę parathormonu mogą się stać przydatnymi w leczeniu osteoporozy.

Wyróżnia się dwie grupy kalcymimetyków różniących się mechanizmami działania. Typ 1 kalcymimetyków będących pełnymi agonistami receptora wapniowego, wpływa na domenę zewnątrzkomórkową receptora i w pełni naśladuje efekt działania wapnia. Są to nieorganiczne lub organiczne polikationy. Typ 2 kalcymimetyków działa na wewnątrzbłonową domenę receptora wapniowego. Związki te będące pochodnymi fenyloalkiloamin są allosterycznymi modulatorami receptorów wapniowych i zwiększają ich wrażliwość na wapń powodując szybkie zmniejszenie wydzielania pararhormonu. Substancje te zostały już poddane badaniom klinicznym. Szereg badań doświadczalnych oraz klinicznych potwierdza przydatność kalcymimetyków w leczeniu metabolicznych chorób kości przebiegających z podwyższonym poziomem parathormonu, hiperkalcemią i hiperfosfatemią. Prace te koncentrują się przede wszystkim na stanach pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc oraz przypadkach raka przytarczyc przebiegającego z hiperkalcemią. Ponadto mogą być przydatne w leczeniu kalcyfilaksji i zwapnień przerzutowych.

Najlepiej poznanymi preparatami są NPS R 568 i AMG 037- cinacalcet. Ten drugi preparat w bieżącym roku został dopuszczony w USA do stosowania w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z niewydolnością nerek oraz u chorych z rakiem przytarczyc. Cinacalcet podawany jest doustnie. Początkowa dawka wynosi 30 mg i w dalszym leczeniu jest modyfikowana w zależności od stanu parametrów gospodarki wapniowo -fosforanowej. Preparat ten metabolizowany jest w wątrobie i wydalany w 80% z moczem. W największych badaniach przeprowadzonych dotychczas u chorych z niewydolnością nerek w trakcie 6 miesięcznego leczenia cinacalcetem uzyskano obniżenie: poziomu parathormonu o średnio 48%-54% poziomu wapnia o średnio 5-7,4%, poziomu fosforanów o średnio 8,6%-12,4% od wartości wyjściowych. (3 badania z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo przeprowadzone u 1126 pacjentów: w tym 665 cinacalcet i 470 placebo) Działania uboczne dotychczas stwierdzane były łagodne i w większości przypadków nie wymagały przerwania leczenia. Jednakże leczenie powyższe musi podlegać ścisłej kontroli laboratoryjnej i klinicznej. Wymagana jest jeszcze ocena odległych następstw tego leczenia.

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się, że kalcymimetyki znacząco wzbogacą arsenał środków leczniczych u chorych z nadczynnością przytarczyc ponieważ dzięki specyficznemu oddziaływaniu na receptor wapniowy szybko i skutecznie obniżają poziom parathormonu, a przy tym pozbawione są niekorzystnych działań ubocznych dotychczas stosowanych metod farmakologicznych.