

10.21518/2079-701X-2017-20-151-156

Ж.Е. БЕЛАЯ, д.м.н., профессор, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, д.м.н., профессор
Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА

Обзор литературы посвящен проблеме вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек. Начальные проявления заболевания могут наблюдаться уже при минимальном снижении скорости клубочковой фильтрации и патофизиологически связаны с нарушениями нормального метаболизма витамина D с его превращением в D-гормон. В основе патогенеза ВГПТ лежит депривация D-гормона с запуском патофизиологических механизмов нарушения костного ремоделирования, повышения ФРФ-23, ПТГ, изменениями содержания фосфора и кальция в сыворотке крови, что в последующем приводит к значимым изменениям структуры костной ткани и сердечно-сосудистым осложнениям. Активные метаболиты витамина D и аналоги витамина D (парикальцитол) были разработаны для заместительной терапии активными формами витамина D в условиях дефицита D-гормона. Парикальцитол способен в силу своего химического строения и фармакокинетики в большей степени блокировать синтез паратгормона и в меньшей степени усиливать всасывание кальция и фосфора в кишечнике, что дает ему преимущества перед ранее существовавшими активными метаболитами.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, почечная недостаточность, парикальцитол.

Zh.E. BELAYA, MD, Prof., L.Ya. ROZHINSKAYA, MD, Prof.

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM AND RENAL INSUFFICIENCY. THERAPEUTIC POTENTIAL OF PARICALCITOL

A review of the literature is devoted to the issue of secondary hyperparathyroidism (SHPT) with underlying chronic renal failure. Initial manifestations of the disease can be observed even with a minimal decrease in the rate of glomerular filtration and are pathophysiologically associated with violations of normal metabolism of vitamin D with its conversion into D-hormone.

SHPT pathogenesis is based on the D-hormone deprivation and triggering of pathophysiology mechanisms of bone remodelling, increased FRP-23, PTH, changes in the serum levels of calcium and phosphorus, which may further lead to significant changes in the bone tissue structure and cardiovascular complications.

Active metabolites of vitamin D and vitamin D analogues (Paricalcitol) were developed for the replacement of active forms of vitamin D in conditions of D-hormone deficiency. Due to its chemical structure and pharmacokinetics, Paricalcitol is able to block the synthesis of parathyroid hormone to a greater extent and increase the absorption of calcium and phosphorus in the intestine to a lesser extent, which gives it advantages over pre-existing active metabolites.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, renal failure, Paricalcitol.

Под вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) понимается избыточная секреция паратгормона (ПТГ) в ответ на хроническую гипокальциемию. Наиболее тяжелые формы стойкого вторичного гиперпаратиреоза развиваются у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [1]. Однако заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона), хирургические методы коррекции ожирения и тяжелый дефицит витамина D также вносят свой существенный вклад в структуру причин вторичного гиперпаратиреоза.

При первичном поражении почек развитие ВГПТ начинается уже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации, а именно при 60 мл/мин/1,73 м² запускаются процессы нарушения метаболизма витамина D, обусловленные дефицитом синтеза 1-альфа-гидроксилазы – фермента, необходимого для гидроксирования предшественника D-гормона в положении 1. Ключевыми лабораторными проявлениями ВГПТ является тенденция к гипокальциемии и компенсаторное повышение паратгормона [2].

По данным «Обзора общественного здравоохранения и исследования питания NHANES», среди населения США распространенность терминальной хронической болезни почек (ХБП) с 1992 по 2002 г. увеличилась с 0,6 до 1,1% [3]. Результаты скрининговых исследований свидетельствуют о том, что частота выявления отдельных стадий ХБП примерно сопоставима вне зависимости от страны и популяции и около 10–17% взрослого населения страдает ХБП. При этом диагностирована болезнь лишь у 1% населения. По последним данным, ВГПТ составляет 20–56% всех нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП [4].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Уменьшение массы действующих нефронов при хронической почечной недостаточности (ХПН) ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся реципрокным снижением

ем ионизированного кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ окологлиандных желез. С гиперфосфатемией связывают возникновение резистентности скелета к кальциемическому действию ПТГ, что приводит к нарушению костного обмена и усугубляет гипокальциемию [5]. Кальций-чувствительные рецепторы, представленные в окологлиандных железах (ОЩЖ), количество и чувствительность к внеклеточному кальцию которых при уремии также уменьшаются. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, а также уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ, в результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ.

По данным «Обзора общественного здравоохранения и исследования питания NHANES», среди населения США распространенность терминальной хронической болезни почек с 1992 по 2002 г. увеличилась с 0,6 до 1,1%

Недавно полученные данные указывают, что снижение 1α -гидроксилирования кальцидиола происходит не только по причине атрофии почечной паренхимы, но и из-за резкого увеличения уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), являющегося ключевым регулятором обмена фосфора в организме. Для связи с рецептором и реализации гормонального эффекта ФРФ-23 нуждается в присутствии корцептора, которым является белок Klotho, синтезируемый в норме в почечной ткани [6]. ФРФ-23 синтезируется остеоцитами (клетками костной ткани) и обладает выраженным фосфатурическим действием за счет подавления реабсорбции фосфата в проксимальных почечных канальцах, а также значительно подавляет активацию витамина D, увеличивая активность гидроксилирования в положении 25 и, таким образом, способствует переводу витамина D в неактивную форму [6]. ФРФ-23 рассматривается также как стимулятор секреции ПТГ, что создает новый гормональный каскад, защищающий организм от гиперфосфатемии на ранних стадиях ХБП [7]. На преддиализных стадиях даже значительное увеличение ФРФ-23 не способно предотвращать развитие гиперфосфатемии и формирования ВГПТ [8]. Данные проспективных исследований свидетельствуют, что повышение уровня ФРФ-23 ассоциировано со смертностью пациентов и сосудистой кальцификацией независимо от установленных факторов риска [9]. У пациентов на диализе после паратиреоидэктомии уровень ФРФ-23 медленно снижается, однако не наблюдается нормализация его уровня. Нет также полной нормализации уровня ФРФ-23 после почечной трансплантации, что объясняет случаи гипофосфатемии. Кофактор ФРФ-23 – белок Klotho продуцируется и секретируется клетками проксимальных почечных канальцев и клетками ОЩЖ. В экспериментальном исследовании установлено, что трансмембранная форма белка Klotho является

корцептором для ФРФ-23 и участвует в регуляции обмена фосфора, кальция и витамина D [6]. Экспрессия белка Klotho снижена у больных с ХБП, на основании чего предполагают, что белок Klotho является ренопротективным фактором. Поскольку повышенный уровень сывороточного ФРФ-23 у больных с ХБП предшествует гиперфосфатемии, резистентность к ФРФ-23 может быть одним из наиболее ранних проявлений нарушения метаболизма фосфора при ХБП [7]. Предполагают, что развитие резистентности к ФРФ-23 вызвано снижением почечной экспрессии Klotho. В связи с этим низкий уровень экспрессии Klotho в почках может быть фактором неблагоприятного отдаленного прогноза у диализных больных [9]. Результаты исследований последних лет позволяют считать, что измерение ПТГ может быть малоинформативным для выявления ВГПТ в ранней его стадии и определение уровня ФРФ-23 может оказаться более чувствительным скрининговым тестом для диагностики ВГПТ.

Все вышеуказанные процессы приводят к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, поражению скелета и кальцифилаксии – отложению кальция в интимае сосудов и других органов.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Частота развития ВГПТ прогрессивно растет по мере ухудшения функции почек. Однако в первую очередь нуждаются в оценке уровня кальция, фосфора, альбумина, щелочной фосфатазы и паратгормона пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности. При этом большинство клинических рекомендаций определяет еженедельную оценку уровня кальция и фосфора у пациентов, получающих заместительную почечную терапию. При дефиците альбумина (<4 г/дл) рекомендуется рассчитать скорректированный уровень кальция: концентрация кальция (мг/дл) + (4 – уровень альбумина г/дл). Щелочную фосфатазу рекомендуется исследовать ежемесячно, а паратгормон ежеквартально. Однако при начале терапии (внутривенными аналогами витамина D, цинакальцетом или хирургическим лечением) рекомендуется более частое исследование паратгормона [11]. Терапия нарушений фосфорно-кальциевого обмена в первую очередь должна быть направлена на коррекцию уровня фосфора и кальция. После достижения нормализации уровней фосфора и кальция рекомендуется также стремиться к целевому уровню паратгормона, используя аналоги витамина D (парикальцитол, альфакальцидол, кальцитриол) или цинакальцета гидрохлорид.

ВГПТ крайне негативно влияет на состояние костной ткани. В целом все формы поражения скелета в литературе часто называются термином *ренальная остеодистрофия*. Однако этот термин в большей степени относится к гистологическим изменениям в костной ткани и не отражает нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма. В связи с этим в настоящее

время чаще используется термин *минеральные и костные нарушения* у пациентов с хронической болезнью почек.

Развитие низкотравматичных переломов ассоциировано с повышением инвалидизации и смертности в общей популяции. При этом переломы бедра достоверно чаще случаются у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, по сравнению с общей популяцией, но данные не столь очевидны в отношении переломов тел позвонков [12, 13].

На основании гистоморфометрических исследований были выделены следующие формы почечной остеодистрофии: фиброзный остеит, остеомалация и адинамическая костная модель

Поскольку к действию ПТГ у пациентов на диализе развивается резистентность, для поддержания костного обмена, близкого к нормальному, необходимо в 2–3 раза большее содержание ПТГ по сравнению с нормальными значениями [14, 15]. Только при таких высоких значениях ПТГ удается поддержать костное ремоделирование на таком же уровне, как и у здоровых лиц.

Некоторые маркеры костного ремоделирования (N-концевой пропептид 1-го типа, TRACP 5b, щелочная фосфатаза) отражают скорость костного обмена [16].

Минеральная плотность кости (МПК) обычно несколько снижена у пациентов на диализе по сравнению со здоровой популяцией [18]. Однако основные и специфические изменения удается выявить только при гистологическом исследовании образцов костной ткани. На основании гистоморфометрических исследований были выделены следующие формы почечной остеодистрофии: фиброзный остеит, остеомалация и адинамическая костная модель. Уважаемая профессиональная ассоциация KDIGO предложила использовать новую гистоморфометрическую классификацию – «обменно-минерализационный объем». Однако ввиду отсутствия валидации в клинике новая классификация пока не применяется [19]. ВГПТ длительно протекает бессимптомно, и первые симптоматические проявления, как правило, обусловлены значительным поражением скелета. Для классификации ренальной остеодистрофии по-прежнему чаще используется условное разделение пациентов по клинической картине: *фиброзный остеит* – проявляется болями в костях, при тяжелом гиперпаратиреозе усугубляется анемия, обусловленная фиброзом костного мозга, возникают переломы костей, костные деформации. Характерны высокий уровень ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность щелочной фосфатазы, гиперфосфатемия. *Остеомалация* характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, а при *адинамической* костной болезни процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены.

Максимальной выраженности ВГПТ достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомалации проявляются уже на

начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме алюминия, который попадает туда при приеме содержащих алюминий гелей, некоторых растворов и с неочищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. Алюминиевый генез остеомалации в настоящее время встречается редко.

Спонтанная смена низкого или нормального уровня кальция на гиперкальциемию при ВГПТ указывает на переход ВГПТ в третичный (ТГПТ), при котором повышение ПТГ уже носит не компенсаторный характер, а происходит автономно. При ТГПТ содержание ПТГ в крови превышает нормальное в 10–20 раз. Клинически ТГПТ протекает как выраженная форма ВГПТ. Изредка у пациентов с ВГПТ, имевших гипокальциемию на фоне ХПН, наблюдается гиперкальциемия, возникающая после трансплантации почки. Хорошо функционирующая новая почка нормализует концентрацию фосфора, что приводит к повышению уровня кальция, кроме того, новая почка активно продуцирует кальцитриол. Но несмотря на устранение «почечного фактора», уровень ПТГ остается сильно повышенным.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА ПРИ ВГПТ И ХБП. РОЛЬ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА

В зависимости от сложившейся ситуации можно рассмотреть различные варианты нарушений минерального обмена и костного ремоделирования. Основные схемы действия клинициста при различных нарушениях кальция и фосфора при ВГПТ суммированы в *таблице* [5, 11].

С гиперфосфатемией связывают возникновение резистентности скелета к кальциемическому действию ПТГ, что приводит к нарушению костного обмена и усугубляет гипокальциемию. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальций-чувствительные рецепторы, представленные в околощитовидных железах, количество и чувствительность к внеклеточному кальцию которых при уремии также уменьшаются

Нарушения метаболизма витамина D у пациентов на гемодиализе являются важнейшей причиной развития ВГПТ. Вместе с тем активные метаболиты витамина D – кальцитриол и альфакальцидол способствуют всасыванию кальция и фосфора в кишечнике и, следовательно, периодически вызывают гиперкальциемию и гиперкальциурию. Аналоги витамина D (парикальцитол) разрабатывались таким образом, чтобы подавить секрецию ПТГ с минимальным влиянием на рецепторы к D-гормону в других тканях.

Парикальцитол был разработан путем удаления метиленовой группы из 19-й позиции углеродной цепи (*рис.*).

В ходе клинических исследований внутривенной формы парикальцитола было показано, что подобно

кальцитриолу препарат подавляет синтез матричной РНК пре-про-ПТГ. Однако парикальцитол имеет сниженную активность в отношении абсорбции кальция кишечником и мобилизации кальция из костей по сравнению с кальцитриолом [20]. Исследования у животных показали, что парикальцитол поддерживает эффективное подавление синтеза ПТГ, но уменьшает экспрессию белка транспортера, необходимого для всасывания кальция в кишечнике [21]. В клинических исследованиях было показано, что парентеральный парикальцитол позволяет добиться сходного снижения паратгормона (до 60%) по сравнению с альфакальцидолом и кальцитриолом [22]. Производство кальция и фосфора были ниже при приеме парикальцитол по сравнению с кальцитриолом, даже если парикальцитол принимался в более высоких дозах [23].

В когортном исследовании с участием более 67 000 пациентов, получающих диализ, прием парикальцитол был ассоциирован с более низкой смертностью, и этот эффект не зависел от уровня кальция и фосфора [24].

Рисунок. Химическая структура парикальцитол

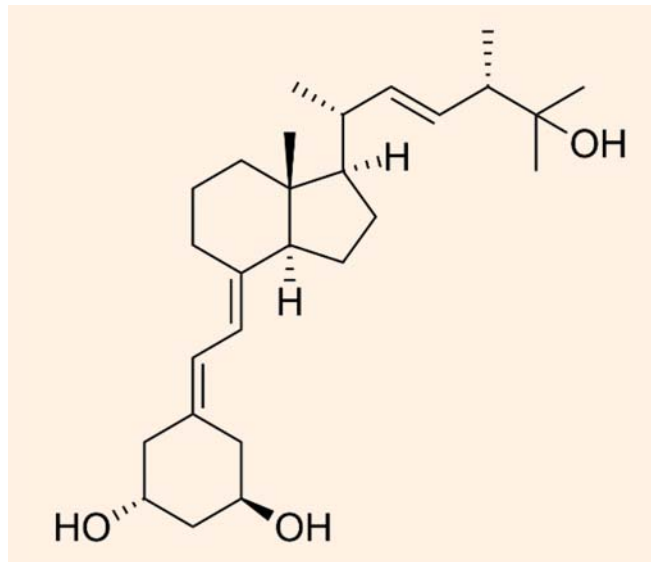


Таблица. Подходы к контролю кальция и фосфора в период ВГПТ

	Фосфор выше желаемого значения (референтного интервала)	Фосфор в рамках желаемого значения	Фосфор ниже желаемого уровня
Независимо от уровня кальция	<ul style="list-style-type: none"> • Адекватный диализ • Советы по диете по уменьшению содержания фосфора 		<ul style="list-style-type: none"> • Убедитесь, что пациент адекватно питается, исключить тяжелый дефицит питания
Высокий уровень кальция в сыворотке крови*	<ul style="list-style-type: none"> • Отменить добавки карбоната кальция • Снизить дозу или отменить активные метаболиты витамина D/аналоги витамина D (парикальцитол) • Назначить фосфатбиндеры: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат • Если уровень паратгормона высокий, инициация или увеличение дозы цинакальцета гидрохлорида 	<ul style="list-style-type: none"> • Отменить добавки карбоната кальция • Снизить дозу или отменить аналоги (парикальцитол)/активные метаболиты витамина D • Если уровень паратгормона высокий, инициация или увеличение дозы цинакальцета гидрохлорида 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу или отменить карбонат кальция, уменьшить дозу или отменить некальций-содержащие фосфатбиндеры (севеломера гидрохлорид, лантана карбонат) • Уменьшить дозу или отменить аналоги витамина D (парикальцитол)/активные метаболиты
Нормальный уровень кальция в сыворотке крови	<ul style="list-style-type: none"> • Прием карбоната кальция с каждой едой или немедленно после нее • Назначить или увеличить дозу некальций-содержащих фосфатбиндеры: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат) • Уменьшить дозу или отменить аналоги (парикальцитол/активных метаболитов витамина D) • Если ПТГ высокий, можно инициировать или увеличить дозу цинакальцета гидрохлорида 		<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу или отменить кальций карбонат, некальций-содержащие фосфат-биндеры • Назначить или увеличить дозу активных метаболитов/аналогов витамина D
Сниженный кальций в сыворотке крови*	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличить дозу или назначить карбонат кальция • Назначить некальций-содержащие фосфатбиндеры: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат • Уменьшить дозу или отменить цинакальцет гидрохлорид 		<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу или отменить кальций-несодержащие фосфатбиндеры: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат • Увеличить дозу активных метаболитов витамина D и/или добавить карбонат кальция между приемами пищи • Уменьшить дозу или отменить цинакальцет

*Высокий и низкий уровень кальция в сыворотке крови может также контролироваться изменением состава диализата. В ряде случаев может потребоваться хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза, если повышенный уровень паратгормона, кальция и фосфора не удается компенсировать медикаментозными методами лечения.

Другое исследование показало, что применение парикальцитола ассоциировалось с меньшей частотой и длительностью госпитализаций по сравнению с кальцитриолом [25].

В клиническом исследовании капсульной формы парикальцитола по сравнению с плацебо было получено как минимум 30%-ное снижение уровня паратгормона у 91% пациентов по сравнению с достижением результата у 13% пациентов, получающих плацебо [26].

Последние исследования эффективности парикальцитола посвящены объяснению его клинических эффектов. Так, рандомизированное контролируемое исследование PENNY (ClinicalTrials.gov, NCT01680198) было посвящено изучению влияния парикальцитола в дозе 2 мкг ежедневно в течение 12 недель на вазодилатацию у 88 пациентов с 3-й и 4-й стадиями ХБП и уровнем паратгормона выше 65 пг/мл. Применение парикальцитола позволило добиться снижения уровня ПТГ на 70% и статистически значимо лучших показателей эндотелий-зависимой вазодилатации в группе лечения [27]. Известно, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (n = 48), осложненным диабетической нефропатией, в рамках рандомизированного исследования было выявлено статистически значимое снижение экскреции альбумина с мочой на 18% (p = 0,03) за 12 недель терапии [28]. У 36 пациентов старше 65 лет без сахарного диабета не было выявлено различий в уровне альбуминурии после 3 месяцев лечения парикальцитолом в дозе 1 или 2 мкг. Доза парикальцитола 2 мкг предупредила снижение микроваскулярной функции эндотелия, оцениваемой ионофорезом ацетилхолина, и улучшила опосредованную вазодилатацию, оцениваемую с помощью ультразвука плечевых артерий [29].

Аналоги витамина D (парикальцитол) разрабатывались таким образом, чтобы подавить секрецию ПТГ с минимальным влиянием на рецепторы к D-гормону в других тканях

Отдельное внимание следует уделить пациентам, перенесшим трансплантацию почки. В этой когорте больных парикальцитол снижал ПТГ и частоту повторного развития ВГПТ, способствовал увеличению экспрессии Клото (в мононуклеарных клетках периферической крови), а также снижал частоту протеинурии, уменьшал потерю МПК и препятствовал снижению скорости клубочковой фильтрации за 6 месяцев терапии [30, 31].

Особенности химического строения и фармакокинетики парикальцитола по сравнению с кальцитриолом, а именно более быстрое снижение ПТГ и меньшее влияние на кальций и фосфор в сыворотке крови, позволили показать экономическое преимущество лечения парикальцитолом перед кальцитриолом. То есть лечение парикальцитолом можно считать экономически оправданным согласно рекомендациям ВОЗ от 2013 г. [32].



ЗЕМПЛАР®
(ПАРИКАЛЬЦИТОЛ) КАПСУЛЫ И ИНЪЕКЦИИ

Земплан® - эффективная монотерапия ВГПТ у пациентов с хронической болезнью почек на диализе

Монотерапия Земпланом - эффективное снижение ПТГ при минимальном влиянии на уровни кальция и фосфора¹

Применение Земплара снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ВГПТ²

Земплан® характеризуется хорошей переносимостью и высоким уровнем приверженности к терапии благодаря минимальной частоте побочных эффектов^{3,4,5}

1. M. Kettler 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) 0: 1-8.
2. Diego Brancaccio, Mario Cozzolino, Giuseppe Cannella et al. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients: Results of the Italian FARD Survey on Treatment and Mortality. *Blood Purif* 2011;32:124-132.
3. N. Mittman et al. "Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study". *Kidney International* (2010) 78 (Suppl 117), S33-S36.
4. M. Burnier "Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis". *Nephrol Dial Transplant* (2014) 0: 1-6.
5. M. Kettler 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) 0: 1-8.

реклама

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
RUZEM170542

abbvie

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз является частым, серьезным осложнением ХБП с развитием нарушений уровня ПТГ и фосфорно-кальциевого обмена и изменений опорно-двигательного аппарата еще задолго до клинических проявлений заболевания. Ранняя коррекция этого осложнения (еще на 3–4-й стадии ХБП), а также коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена на терминальных стадиях ХБП аналогами витамина D, в частности парикальцитолом, позволяют улучшить ключевые клинические и биохимические показатели, а по результатам когортных исследований снизить летальность и уменьшить частоту госпитализаций.

В клинических исследованиях было показано, что парентеральный парикальцитол позволяет добиться сходного снижения паратгормона (до 60%) по сравнению с альфакальцидолом и кальцитриолом

С учетом способности парикальцитолом эффективно снижать ПТГ, не увеличивая в значительной степени всасывания кальция в кишечнике и мобилизации кальция из костной ткани, по совокупности стоимости/эффективности применение парикальцитолом является экономически эффективным.



ЛИТЕРАТУРА

- Егштян Л.В., Рожинская Л.Я. Медикаментозные методы коррекции почечной остеодинтрофии. *Остеопороз и остеопатии*, 2014, 2: 29-35.
- Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, et al. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, 6: 162-169.
- US Renal Data System:USRDS 2004, Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.
- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(1): 1-12.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Diseases. *Ridney inter., Suppl.*, 2013, 3: 1-150.
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Эндокринная функция костной ткани. *Остеопороз и остеопатии*, 2015, 1: 28-37.
- Fucumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a hormone-regulating phosphate metabolism – Unique biological characteristics of FGF-23. *Bone*, 2007, 40(5): 1190-1195.
- Martin A, Quarles LD. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 728: 65-83. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_4.
- Jean G, Terrat JC, Vanel T et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(9): 2792–2796. doi: 10.1093/ndt/gfp191.
- Ильин А.В., Арбузова М.И. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза. *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 2: 27-30.
- Fukagawa M, Yokoyama K, Koira F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2013, 17: 247-288.
- Boudville N, Inderjeeth C, Elder CJ, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol*, 2010, 73: 299-304.
- Fusaro M, D'Angelo A, Scalzo G, et al. Vertebral fractures in dialysis: endocrinological disruption of the bone-kidney axis. *J. Endocrinol Invest*, 2010, 33: 347-352.
- Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2006, 70: 1358–66.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36: 1115–21.
- Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2000, 58: 2200–5.
- Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3–5. *Clin Nephrol*, 2008, 70: 296–30.
- Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 2325–33.
- Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(Suppl 3): S151–15.
- Brandt L, Egljord M, Olgaard K. Pharmacokinetics of 1.25(OH)D3 and 1(OH)D3 and 1(OH)D3 in normal and uraemic men. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 829-842.
- Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E.: Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphorus transport. *J. Lab Clin Med.*, 2002, 139: 279-284.
- Llach and Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(suppl): S45-50.
- Coyne D, Charya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of hyperparathyroidism in stage 3 or 4 CKD. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47: 263-276.
- Teng M, Wolf M, Lowri E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *New Engl J Med*, 2003, 349: 446-456.
- Dobrez D, et al. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19: 1174-1181.
- Coyne, Charya M, Qui P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47: 263-276.
- Zoccali C, Curatola G, Panuccio V, Tripepi R, Pizzini P, Versace M, Bolignano D, Cutrupi S, Politi R, Tripepi G, Ghiadoni L, Thadhani R, Mallamaci F. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension*, 2014 Nov, 64(5): 1005-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03748. Epub 2014 Aug 4.
- Joergensen C, Tarnow L, Goetze JP, Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabet Med*, 2015 Mar, 32(3): 374-81. doi: 10.1111/dme.12606. Epub 2014 Nov 5.
- Lundwall K, Jörneskog G, Jacobson SH, Spaak J. Paricalcitol, Microvascular and Endothelial Function in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Randomized Trial. *Am J Nephrol*, 2015, 42(4): 265-73. doi: 10.1159/000441364. Epub 2015 Oct 24.
- Donate-Correa J, Henríquez-Palop F, Martín-Núñez E, Pérez-Delgado N, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Effect of Paricalcitol on FGF-23 and Klotho in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2016 Nov, 100(11): 2432-2438.
- Trillini M, Cortinovis M, Ruggenenti P, Reyes Loaeza J, Courville K, Ferrer-Siles C, Prandini S, Gaspari F, Cannata A, Villa A, Perna A, Gotti E, Caruso MR, Martinetti D, Remuzzi G, Perico N. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2015 May, 26(5): 1205-14. doi: 10.1681/ASN.2013111185.
- Menezes FG, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective. *J Bras Nefrol*, 2016 Jul-Sep, 38(3): 313-319. doi: 10.5935/0101-2800.20160048.