

Лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек: расширяя возможности терапии

Обсуждению оптимальных медикаментозных методов лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) был посвящен сателлитный симпозиум, состоявшийся 12 марта 2022 г. в рамках Научно-практической конференции «Здоровые почки для всех – расширить знания и умения для улучшения качества помощи». Как отметила во вступительном слове председатель симпозиума, д.м.н., профессор кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Галина Владимировна ВОЛГИНА, несмотря на огромное количество публикаций, посвященных минерально-костным нарушениям и их последствиям у больных ХБП, эта сложная клиническая задача еще далека от окончательного решения. В последние десятилетия появились актуальные подходы к лечению ВГПТ, однако вопрос о режимах терапии и их рациональном использовании остается предметом дискуссии.

Вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с хронической болезнью почек третьей-четвертой стадий. Почему важно начать лечение вовремя

По словам Татьяны Витальевны БОНДАРЕНКО, заведующей нефрологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», главного внештатного специалиста-нефролога Северо-Восточного административного округа г. Москвы, текущее десятилетие остается периодом тихой пандемии хронической болезни почек (ХБП), которой страдают 10% населения. Это обусловлено и тем, что распространенность основных причин развития ХБП, например артериальной гипертензии, сахарного диабета второго типа (СД 2), не имеет тенденции к снижению, а их лечение не всегда поддается контролю. Свою лепту в усугубление проблемы хронической болезни почек вносит пандемия COVID-19, поскольку коронавирусная инфекция может приводить к раз-

витию ХБП *de novo* за счет прямого цитопатического действия коронавируса или через острое почечное повреждение, в том числе у пациентов с цитокиновым штормом.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является одним из самых распространенных осложнений хронической болезни почек. Стоит упомянуть, что каждый второй пациент с хронической болезнью почек третьей – пятой стадий имеет нарушение минерально-костного обмена в виде ВГПТ.

Нарушение функции почек приводит к снижению синтеза активного витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриола) (витамина D), что вызывает каскад патологических процессов¹. По оценкам исследователей, действие активного витамина D не ограничивается только контролем фос-

форно-кальциевого обмена, он также влияет на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление.

В исследовании Н. Gorritzet и соавт. (2013) было продемонстрировано, что уже на третьей-четвертой стадиях ХБП по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уровень витамина D в крови снижается, а уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) повышается². В ретроспективном когортном исследовании Johnson и соавт. (2006) было установлено, что высокий уровень ПТГ связан с более ранним началом диализа и увеличением смертности пациентов на третьей-четвертой стадиях ХБП.

Пониженный уровень кальцитриола приводит к снижению активации рецепторов витамина D, расположенных практически во всех тканях и органах, вклю-

¹ Калинин С.Ю., Писарова Е.А., Гусакова Д.А. и др. Витамин D и мочекаменная болезнь. Consilium Medicum. 2012; 14 (12): 97–102.

² Gorritz H.L., et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3–5 chronic kidney disease not on dialysis results of the OBSERCE study. Nefrologia. 2013; 33 (1): 46–60.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

чая кишечник, почки, кости, иммунные клетки, кожу, сердце, головной мозг, и это вызывает многообразные функциональные морфологические нарушения. Не случайно вторичный гиперпаратиреоз ассоциируется не только с остеодистрофией, но и с внекостными проявлениями³. Помимо негативных изменений в костной ткани, огромное значение для исходов ХБП имеет внескелетная кальцификация сосудов и структур сердца. Поэтому ранняя коррекция вторичного гиперпаратиреоза активными метаболитами витамина D значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – основную причину смертности у пациентов с хронической болезнью почек⁴. Именно раннее начало коррекции уровня интактного паратгормона (иПТГ) при ВГПТ способствует достоверному снижению потребности в амбулаторном лечении и частоты госпитализации при последующем переходе пациентов на программный гемодиализ.

Диагностика ВГПТ предусматривает оценку лабораторных показателей уровней иПТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция, альбумина, фосфора в крови, креатинина и кальцитриола. Кроме того, используются инструментальные методы оценки состояния костной системы (рентгенография, остеоденситометрия, топическая диагностика щитовидной железы). Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по

коррекции уровня паратиреоидного гормона у пациентов с третьей-четвертой стадиями ХБП, у взрослых пациентов с ХБП стадий 3а–5, не находящихся на диализе, предлагается не использовать рутинно кальцитриол и аналоги витамина D. Разумно резервировать использование кальцитриола и аналогов витамина D для больных ХБП четвертой-пятой стадий с тяжелым и прогрессирующим гиперпаратиреозом.

В то же время в исследованиях показано, что эффективность нативных витаминов D в коррекции ВГПТ снижается по мере прогрессирования хронической болезни почек⁵.

В новых российских рекомендациях Ассоциации нефрологов по хронической болезни почек (2021) старт терапии предусмотрен при уровне ПТГ выше 130 пг/мл. При этом необходимо проверять уровень 25-ОН витамина D. В случае его дефицита показано назначение колекальциферола. Если уровень 25-ОН витамина D в норме, назначается базовая терапия парикальцитолом, альфакальцидолом или кальцитриолом при отсутствии противопоказаний. Развитие гиперкальциемии требует снижения дозы препаратов или прекращения их применения.

Парикальцитол превосходит альфакальцидол и кальцитриол как в терапии ВГПТ, так и в плейотропных эффектах. Установлено, что парикальцитол быстрее, чем альфакальцидол и кальцитриол, снижает уровень ПТГ и оказывает мини-

мальное влияние на уровень кальция и фосфора в крови. Парикальцитол значительно снижает протеинурию (более чем на 70% по сравнению с альфакальцидолом), может способствовать уменьшению воспаления у пациентов с ХБП и ВГПТ на гемодиализе, повышает уровень гемоглобина в крови у больных ХБП и ВГПТ с анемией, оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Оценивая эволюцию активаторов рецепторов витамина D (ВДРА), используемых для терапии ВГПТ, следует отметить, что частым препятствием снижения ПТГ являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, сопровождающие применение неселективных активаторов рецепторов витамина D и усугубляющие кальцификацию мягких тканей и сосудов. В то время как парикальцитол – селективный активатор рецепторов витамина D – быстрее, чем неселективные ВДРА, снижает уровень ПТГ и при этом минимально влияет на уровни кальция и фосфора в крови⁶.

В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) (n = 29) было показано, что терапия парикальцитолом диализных пациентов с ВГПТ при ХБП позволяет быстрее достигать снижения уровня ПТГ по сравнению с терапией альфакальцидолом за сопоставимое количество времени (на 39% против 25%)⁷.

Преимущество парикальцитолом по сравнению с другими активаторами рецепторов витамина D было продемонстрировано в ря-

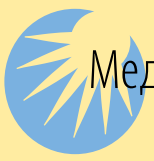
³ Михайлова Н.А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы. Лечащий врач. 2011; 2: 82–88.

⁴ Милованова Л.Ю., Добросмыслов И.А., Милованов Ю.С. Опыт применения активных метаболитов витамина D при нарушении фосфорно-кальциевого обмена у больных с додиализными стадиями хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2014; 86 (6): 52–56.

⁵ Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эффективность нативных препаратов витамина D и селективного агониста рецепторов витамина D в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. Обзор литературы и собственное наблюдение в реальной клинической практике. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (2): 12–22.

⁶ Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Двадцать лет применения парикальцитолом в нефрологической практике: доказанные преимущества. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (3): 48–56.

⁷ Froehing J., et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20: PUB476.



де исследований. В длительном сравнительном исследовании 31 пациенту с ВГПТ на гемодиализе со стойким повышением уровня ПТГ ≥ 600 пг/мл на фоне терапии альфакальцидолом (6 месяцев) был назначен прием парикальцитол (100–300 пг/мл) три раза в неделю после процедуры гемодиализа⁸. Парикальцитол способствовал снижению уровня ПТГ у пациентов, не отвечающих на терапию альфакальцидолом, не повышая при этом уровней кальция и фосфора в течение всего периода наблюдения (18 недель). В экспериментальном исследовании оценивали степень кальцификации сосудов под воздействием парикальцитол, кальцитриол и доксеркалькальциферола⁹. Продемонстрировано, что кальцитриол и доксеркалькальциферол значительно увеличивали уровни кальция, фосфора и выработку кальция внутри стенки аорты, в то время как парикальцитол не оказывал влияния на эти показатели. На основании полученных данных был сделан вывод, что терапия парикальцитолом, в отличие от кальцитриола и доксеркалькальциферола, не увеличивает сосудистую кальцификацию. В проспективном исследовании было показано, что применение парикальцитол способствовало снижению частоты госпитализаций и снижению риска развития неблагоприятных исходов по сравнению с использованием кальцитриола¹⁰. РКИ VITAL продемонстрировало способность терапии парикальцитолом снижать уровень альбуминурии у пациентов с СД 2¹¹. Снижение альбуминурии ассоциировано с понижением арте-

риального давления и повышением СКФ, что, в свою очередь, отсрочивает время начала диализа и улучшает выживаемость, предположительно за счет супрессии ренина. В исследовании прием парикальцитол в дозе 2 мкг/сут в течение 24 недель способствовал достоверному снижению уровня протеинурии у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании Л.Ю. Миловановой и соавт. (2014) было доказано, что парикальцитол снижает протеинурию при лечении ВГПТ у пациентов с хронической болезнью почек более чем на 70% по сравнению с альфакальцидолом⁴.

Другое проспективное рандомизированное исследование было посвящено оценке влияния активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у 90 пациентов с ХБП стадий 3б–4 и повышенным уровнем ПТГ¹². Пациенты были рандомизированы на группу терапии препаратом Земплар (парикальцитол) 1 мкг/сут ($n=47$) и группу терапии альфакальцидолом 0,25 мкг/сут ($n=43$). Длительность исследования составила один год.

Доказано, что белок Клото является гуморальным фактором с кардио- и нефропротективным действием. Все пациенты, получавшие терапию препаратом Земплар, имели достоверно меньший уровень ПТГ ($p=0,032$) и больший уровень белка Клото ($p=0,037$) на момент окончания исследования по сравнению с пациентами, получавшими лечение альфакальцидолом.

Все показатели у пациентов в группе парикальцитол (СКФ, АД, фосфор/кальций, ПТГ, Клото) значительно улучшились по

сравнению с пациентами группы альфакальцидола. Таким образом, парикальцитол может рассматриваться как кардиопротектор с минимальным влиянием на кальцификацию сосудов по сравнению с альфакальцидолом.

На основании полученных данных авторы исследования сделали выводы о том, что использование селективных активаторов рецепторов витамина D связано как с более высокой частотой достижения целевых уровней ПТГ в сыворотке, так и с более высокими уровнями белка Клото, чем использование неселективных активаторов рецепторов витамина D. Продолжительная терапия селективными активаторами рецепторов витамина D в адекватных дозах может помочь защитить сердечно-сосудистую систему от кальцификации путем влияния на уровень белка Клото.

В заключение Т.В. Бондаренко сформулировала следующие выводы:

- ранняя коррекция ВГПТ позволяет снизить риск прогрессирования ХБП и уменьшить риск ССЗ;
- эффективность нативных витаминов D для коррекции ВГПТ снижается по мере прогрессирования ХБП;
- парикальцитол – селективный активатор рецепторов витамина D – эффективнее в достижении целевых показателей ПТГ по сравнению с неселективными ВДРА, с минимальным воздействием на уровни кальция и фосфора;
- классические и плейотропные эффекты парикальцитол могут способствовать замедлению прогрессирования ХБП и снижению рисков развития ССЗ.

⁸ Filiopoulos V., et al. BANTAO Journal. 2007; 5 (2): 70–73.

⁹ Mizobuchi M., Finch J.L., Martin D.R., Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. Kidney Int. 2007; 72: 709–715.

¹⁰ Dobrez D.G., et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2004; 19 (5): 1174–1181.

¹¹ De Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M., et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet. 2010; 376 (9752): 1543–1551.

¹² Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю. Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с ХБП: проспективное рандомизированное исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 679–684.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

Выбор первой линии антипаратиреотидной терапии у пациентов с ХБП на диализе – на что следует обратить внимание

По мнению к.м.н., главного врача ООО «Компания «ФЕСФАРМ» Анны Вячеславовны ПУШКИНОЙ, клинические рекомендации по ХБП 2021 г., одобренные Минздравом России, являются системой координат для врачей-нефрологов. В них указано, что всем пациентам с ХБП стадий С3–С5Д рекомендуется проведение необходимых лабораторных исследований частых системных осложнений дисфункции почек, связанных с повышенным риском неблагоприятных исходов и снижения качества жизни.

Как уже отмечалось, минимальный объем лабораторной диагностики системных осложнений ХБП включает: исследование уровня неорганического фосфора, общего кальция и ПТГ в крови, определение активности ЩФ, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови.

Пациентам с ХБП стадий С3–С5Д рекомендуется проводить инструментальную диагностику кальцификации периферических артерий и аорты для выявления и оценки связанных с ней рисков и выбора терапии. Эхокардиография выполняется для выявления и оценки кальцификации клапанов структур сердца. Пациентам с ХБП стадий С1–С5Д и прогрессирующим гиперпаратиреозом показано ультразвуковое исследование паращитовидных желез, а для пациентов с минеральными нарушениями или факторами риска развития остеопороза – определение минеральной плотности костной ткани методом рентгеноденситометрии для оценки риска переломов и коррекции терапии. Согласно рекомендациям, лечение пациентов с ХБП стадий

С1–С5Д должно быть одновременно направлено на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекция), коррекцию ее осложнений, предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция) с целью улучшения исходов болезни.

В основе развития МНК-ХБП лежит фосфат-центрическая модель. Согласно ей, повышение фосфора за счет уменьшения массы действующих нефронов вызывает продукцию FGF-23 в остеоцитах. FGF-23 негативно влияет на синтез активных форм витамина D, способствуя развитию гипокальциемии. Низкий уровень кальция и высокий уровень фосфора, в свою очередь, негативно действуют на ткань паращитовидной железы, стимулируя выработку ПТГ.

Именно поэтому пациентам с ХБП стадий С3–С5Д и гиперфосфатемией рекомендуется проводить лечение, стремясь к достижению целевого уровня фосфора. Для предупреждения увеличения содержания фосфора в организме необходимо уменьшать потребление продуктов, содержащих фосфор в виде пищевых добавок, с высокой биодоступностью фосфора или с высоким естественным содержанием фосфора, в пользу продуктов с белково-фосфорным коэффициентом ниже 12. В связи с этим врачи-нефроло-

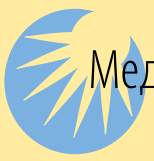
ги должны обучать пациентов с ХБП стадии С3–С5Д необходимым знаниям и навыкам по питанию для предупреждения и лечения гиперфосфатемии.

Согласно клиническим рекомендациям (2021), целью лечения пациентов с ХБП стадии С5Д считается достижение целевых концентраций иПТГ, находящихся в интервале двух-четырехкратного превышения верхней границы нормы (130–260 пг/мл).

У пациентов с ХБП стадий С3–С5Д и признаками ВГПТ рекомендуется корректировать недостаточность или дефицит 25-ОН витамина D в крови назначением колекальциферола или эргокальциферола до начала лечения препаратами, относящимися к активаторам рецепторов витамина D (альфа-кальцитриол, кальцитриол, парикальцитол), с целью снижения или контроля иПТГ, а также снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Как известно, частым препятствием адекватного подавления гиперсекреции ПТГ являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, сопровождающие применение активаторов рецепторов к витамину D.

Расширить терапевтическое воздействие позволило создание парикальцитолола (19-нор-1α, 25(OH)₂D₂). Изменения в строении молекулы парикальцитолола привели к тому, что он селективно связывается только с определенными рецепторами к витамину D, причем с разной степенью аффинности. Эта связь мобилизует коакти-

Именно за счет различной силы влияния на рецепторы к витамину D, расположенные на паращитовидных железах и энтероцитах, парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие с минимальной адсорбцией кальция и фосфора в кишечнике



ваторы ядерных рецепторов, отличные от таковых при воздействии неселективных ВДРА, что приводит к трансактивации/трансрегуляции различных генов и определяет разницу в физиологических процессах минерального и костного метаболизма.

Именно за счет различной силы влияния на рецепторы к витамину D, расположенные на паращитовидных железах и энтероцитах, парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие с минимальной адсорбцией кальция и фосфора в кишечнике.

По данным долгосрочного сравнительного исследования с участием 263 пациентов на гемодиализе с ВГПТ, парикальцитол способствовал снижению уровня ПТГ на 50% в 1,5 раза быстрее, чем кальцитриол¹³.

Для того чтобы проиллюстрировать эффективность применения парикальцитола у больных ХБП на диализе с ВГПТ в рутинной практике, А.В. Пушкина представила три клинических случая.

Клинический случай 1. Пациентка 1979 г.р. С 2015 г. страдает выраженной артериальной гипертензией, но назначенные врачом гипотензивные препараты принимала нерегулярно. В 2016 г. была госпитализирована в стационар, где ей был поставлен диагноз «острое почечное повреждение», а также выявлена гипоплазия правой почки. С 2016 г. находилась под наблюдением нефролога, принимала назначенные специалистом препараты – Кетостерил, Мальтофер, амлодипин.

В июле 2020 г. пациентка поступила в стационар с коронавирусной пневмонией. По данным лабораторного исследования, протеинурия (3 г/л),

анемия (Hb – 96 г/л), креатинин – 756 мкмоль/л, мочевина – 24 ммоль/л, альбумин – 31 г/л, ионизированный кальций – 0,72 ммоль/л. Проведенное в августе 2020 г. лабораторное исследование показало: ПТГ – 803 пг/мл, альбумин – 37,7 г/л, кальций – 1,89 ммоль/л, фосфор – 0,96 ммоль/л, ЩФ – 92,9 ЕД/л.

Пациентке была назначена терапия альфакальцитолом в начальной дозе 1,5 мкг/нед., которая через два месяца была увеличена до 3 мкг/нед., а в мае 2021 г. – до 4,5 мкг/нед. Однако подобный терапевтический подход не позволил добиться стойкого снижения уровня ПТГ. По данным проведенного в мае 2021 г. лабораторного исследования, ПТГ – 1106 пг/мл, альбумин – 41,2 г/л, кальций – 1,87 ммоль/л, фосфор – 1,4 ммоль/л, ЩФ – 158 ЕД/л.

В июле 2021 г. пациентка была переведена на лечение парикальцитолом внутривенно в дозе 10 мкг/нед. Организм ответил на терапию выраженным снижением уровня ПТГ (более чем на 60%) в течение месяца, который уже в августе 2021 г. составил 399,6 пг/мл при уровне альбумина 39,8 г/л, кальция – 2,07 ммоль/л, фосфора – 1,25 ммоль/л, ЩФ – 125 ЕД/л. В связи с этим доза парикальцитола была поначалу снижена до 7,5 мкг/нед., а после уменьшения уровня ПТГ до 358,3 пг/мл – до 5 мкг/нед. По данным проведенного в феврале 2021 г. лабораторного исследования, ПТГ – 492 пг/мл, альбумин – 40,2 г/л, кальций – 2,19 ммоль/л, фосфор – 1,49 ммоль/л, ЩФ – 73 ЕД/л. Пациентка продолжила лечение парикальцитолом в дозе 10 мкг/нед. внутривенно.

«Таким образом, использование альфакальцитола практически в течение года не дало того эффекта, на который мы

рассчитывали, а перевод на парикальцитол позволил снизить уровень паратгормона», – уточнила докладчик.

Клинический случай 2. Пациент М. 1967 г.р. В 2010 г. был выявлен СД 2 и назначена инсулинотерапия. В 2016 г. выполнено протезирование правого тазобедренного сустава. В январе 2019 г. госпитализирован в стационар с желудочно-кишечным кровотечением. По данным лабораторного исследования, Hb – 40 г/л, общий белок – 57 г/л, креатинин – 1331 мкмоль/л, мочевина – 58 ммоль/л, кальций – 2,04 ммоль/л, ПТГ – 2032 пг/мл, ЩФ – 1452 ЕД/л.

После выписки из стационара в феврале 2019 г. проходил лечение гемодиализом амбулаторно. По данным лабораторного исследования, ПТГ – 1396 пг/мл, альбумин – 34,3 г/л, кальций – 1,89 ммоль/л, фосфор – 1,24 ммоль/л, ЩФ – 454 ЕД/л. Пациенту была назначена терапия альфакальцитолом в дозе 3 мкг/нед., которая оказалась неэффективной и не способствовала снижению уровня ПТГ.

В июне 2019 г. пациент был переведен на терапию парикальцитолом в дозе 15 мкг/нед. внутривенно, а с сентября 2019 г. – на терапию парикальцитолом в дозе 20 мкг/нед., что позволило снизить уровень ПТГ более чем в два раза. Проведенное в ноябре 2019 г. лабораторное исследование показало: ПТГ – 590 пг/мл, альбумин – 33 г/л, кальций – 2,25 ммоль/л, фосфор – 1,1 ммоль/л, ЩФ – 285 ЕД/л.

В мае 2020 г. ввиду дальнейшего снижения уровня ПТГ вплоть до 56,7 пг/мл было принято решение отменить терапию препаратом, что, по мнению А.В. Пушкиной, оказалось преждевременным, поскольку в течение последующих трех

¹³ Sprague S.M., Llach F., Amdahl M., et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63 (4): 1483–1490.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

месяцев уровень ПТГ вырос до 1094 пг/мл при альбумине 35 г/л, кальции – 1,96 ммоль/л, фосфоре – 1,32 ммоль/л, ЩФ – 225 ЕД/л.

В июле 2020 г. пациент стал получать терапию парикальцитолом в дозе 15 мкг/нед. внутривенно, однако снижение уровня ПТГ до 104,1 пг/мл к ноябрю 2020 г. потребовало коррекции терапии в виде снижения дозы препарата до 5 мкг/нед. Проведенное в январе 2021 г. лабораторное исследование показало: ПТГ – 690 пг/мл, альбумин – 37,9 г/л, кальций – 2,08 ммоль/л, фосфор – 1,47 ммоль/л, ЩФ – 362, 9 ЕД/л. В течение 11 месяцев, вплоть до декабря 2021 г., лечение парикальцитолом осуществлялось в дозе 10–15 мкг/нед.

С декабря 2021 г. пациент получает лечение парикальцитолом в дозе 5 мкг/нед. внутривенно, и такая терапевтическая тактика позволяет стабильно удерживать все показатели в пределах нормальных значений. По данным проведенного в январе 2022 г. лабораторного исследования, ПТГ – 162 пг/мл, альбумин – 38 г/л, кальций – 2,17 ммоль/л, фосфор – 1,44 ммоль/л, ЩФ – 103,4 ЕД/л. Установлено, что эндотелийзависимая вазодилатация определяет тонус коронарных и периферических артерий. Пациенты с ХБП, как правило, имеют выраженные нарушения функции сосудистого эндотелия, которые прогрессируют по мере снижения функции почек. Активация рецепторов витамина D может вызывать положительное действие на сердечно-сосудистую систему у больных ХБП. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что парикальцитол обеспечивает прирост эндотелиальной вазодилатации у значительно

Результаты исследования продемонстрировали преимущество применения парикальцитолом по сравнению с альфакальцитолом практически по всем оцениваемым показателям

большого процента больных ХБП третьей-четвертой стадий в сравнении с плацебо – 64 против 34,5%¹⁴.

Доказано, что активаторы рецепторов к витамину D положительно влияют на выживаемость больных ХБП с ВГПТ. Многоцентровое исследование D. Brancaccio и соавт. (2011) продемонстрировало лучшую выживаемость пациентов, получавших терапию ВГПТ парикальцитолом, в сравнении с терапией кальцитриолом или без ВДРА¹⁵.

В другом исследовании было показано преимущество применения парикальцитолом по сравнению с кальцитриолом в снижении частоты госпитализаций больных на гемодиализе¹⁰.

В собственном исследовании сравнивали эффективность назначения парикальцитолом для лечения ВГПТ. В исследование были включены 28 пациентов с плохо контролируемым ВГПТ, которые были равнозначно разделены на группы терапии альфакальцитолом (n = 14) и парикальцитолом (n = 14). На момент включения в исследование средний уровень ПТГ достигал 1000 пг/мл. Длительность исследования составила 12 месяцев.

Результаты исследования продемонстрировали преимущество применения парикальцитолом по сравнению с альфакальцитолом практически по всем оцениваемым показателям. По данным исследования, уровень ПТГ в группе парикальцитолом в среднем снизился до 591 против 826 пг/мл в группе альфакальцитолом, каль-

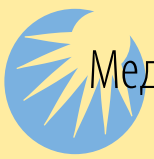
ция – с 2,38 до 2,24 ммоль/л, в то время как в группе альфакальцитолом уровень кальция повысился с 2,25 до 2,34 ммоль/л. Незначительное повышение уровня фосфора отмечалось в обеих группах: в группе парикальцитолом уровень фосфора повысился с 1,78 до 1,9 ммоль/л, в группе альфакальцитолом – с 1,87 до 1,92 ммоль/л.

Существенным отличием стало значимое повышение уровня гемоглобина в группе парикальцитолом, который вырос с 107 до 117 г/л, а в группе альфакальцитолом – с 106 до 107 г/л. В группе парикальцитолом отмечалось и более выраженное снижение дозы эритропоэтина (ЭПО) – с 5143 до 3287 ЕД, в то время как в группе альфакальцитолом доза ЭПО в среднем снизилась с 6714 до 5964 ЕД.

В клинических рекомендациях 2021 г. указано, что пациентам с ХБП стадии С5Д и гиперкальциемией необходимо проводить лечение, направленное на достижение нормального уровня общего кальция в крови, для снижения рисков смерти, неблагоприятных клинических последствий перегрузки этим катионом. У пациентов на диализе с ВГПТ и стойкой гиперкальциемией рекомендуется отказываться от применения препаратов, содержащих существенное количество кальция, снижать дозу или прекращать прием активаторов рецепторов к витамину D, назначать цинакальцет или этелкальцетид в отсутствие противопоказаний к их применению.

¹⁴ Zoccali C., et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. Hypertension. 2014; 64: 1005–1011.

¹⁵ Brancaccio D., et al. Blood Pur. 2011; 32: 124–132.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

Для снижения риска неблагоприятных клинических последствий у пациентов с ХБП стадий С3–С5Д и гипокальциемией ее коррекцию рекомендуется проводить при наличии клинических симптомов, связанных со снижением уровня кальция в крови.

В обновленных клинических рекомендациях (2021) прописано, что пациентам с ХБП стадии С5Д с персистирующим уровнем иПТГ выше 600 пг/мл на фоне антипаратиреодной терапии в сочетании с любыми стойкими клиническими проявлениями в виде гиперкальциемии, кальцифилаксии, гиперфосфатемии, фиброзного остейта, внескелетной кальцификации необходимо выполнять паратиреоидэктомию (ПТЭ).

По мнению А.В. Пушкиной, ПТЭ не всегда позволяет успешно решать проблему повышенного уровня ПТГ, что может потребовать применения терапевтических медикаментозных стратегий.

Клинический случай 3. Пациент М. 1966 г.р. с хроническим гломерулонефритом. С 1989 г. находился на заместительной почечной терапии, в 1991 г. ему была выполнена аутотрансплантация почки (АТПП). Получил HCV-инфекцию. В 2000 г. (после дисфункции трансплантата) вернулся на гемодиализ. В 2003 г. у пациента произошел патологический перелом левой плечевой кости при минимальном воздействии на кость. На тот момент уровень ПТГ составлял 1000 пг/мл. Поскольку пациент категорически отказался от проведения ПТЭ, ему было назначено лечение альфакальцитолом. Однако на фоне приема альфакальцитолола он отмечал плохое самочувствие, боли в печени, костях, что стало причиной его отказа от препарата.

По данным проведенных в апреле 2013 г. лабораторных исследований, ПТГ – 2243 пг/мл, альбумин –

Представленные данные РКИ и опыт клинической практики демонстрируют превосходство селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитолу в терапии ВГПТ у больных ХБП по сравнению с другими активаторами ВДР

35 г/л, кальций – 1,93 ммоль/л, фосфор – 1,06 ммоль/л, ЩФ – 1207 ЕД/л. Пациенту была назначена терапия парикальцитолом в дозе 15 мкг/нед. внутривенно с последующим повышением дозы до 30 мкг/нед. или понижением до 10 мкг/нед., вплоть до отмены, в зависимости от уровня ПТГ. Так, например, в мае 2020 г. снижение уровня ПТГ до 113 пг/мл при уровне кальция 2,24 ммоль/л, фосфора – 1,13 ммоль/л позволило сделать двухмесячный перерыв в медикаментозном лечении с последующим возобновлением применения парикальцитолола в дозе 10 мкг/нед.

В настоящее время пациент М. получает терапию парикальцитолом в дозе 5 мкг/нед., что позволяет удерживать показатели в пределах нормальных значений. По данным проведенного в январе 2022 г. лабораторного исследования, ПТГ – 207 пг/мл, альбумин – 40 г/л, кальций – 2,19 ммоль/л, фосфор – 1,2 ммоль/л, ЩФ – 101 ЕД/л.

В завершение выступления А.В. Пушкина констатировала:

- поскольку, согласно рекомендациям 2021 г., целью лечения является не только коррекция осложнений, но и улучшение исходов, следует как можно более широко использовать плеiotропные эффекты назначаемых препаратов;
- клинический вариант применения активаторов рецепторов к витамину D – это высокий уровень ПТГ, низкий или нормальный уровень кальция, низкий или нормальный уровень фосфора;
- селективные активаторы рецепторов к витамину D предпочтительнее, поскольку они демон-

стрируют более эффективное снижение уровня ПТГ, меньшее увеличение уровней кальция, фосфора по сравнению с неселективными ВДРА;

- применение селективных рецепторов к витамину D предпочтительнее в силу имеющихся у них плеiotропных эффектов, особенно у пациентов с кардиоваскулярными проблемами, СД 2, у молодых пациентов, отказывающихся от АТПП;
- применение селективных рецепторов к витамину D предпочтительнее, поскольку они демонстрируют снижение частоты госпитализаций и летальных исходов.

Заключение

Состоявшаяся после выступлений экспертов дискуссия показала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итоги, профессор Г.В. Волгина отметила, что ВГПТ является характерным осложнением ХБП, а также одной из причин инвалидизации и смерти больных на гемодиализе. Представленные данные РКИ и опыт клинической практики демонстрируют превосходство селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитолу в терапии ВГПТ у больных ХБП по сравнению с другими активаторами ВДР. Это превосходство, во многом обусловленное наличием у парикальцитолола плеiotропных эффектов, обеспечивает лучшую выживаемость и качество жизни пациентов и позволяет снижать частоту паратиреоидэктомий. 🌐