



Современная медикаментозная терапия вторичного (почечного) гиперпаратиреоза

Д.м.н., проф. О.Н. ВЕТЧИННИКОВА

В статье обобщен опыт использования препаратов D-гормона и кальцимитетиков в терапии гиперпаратиреоза у больных, находящихся на диализе. Рассмотрен механизм действия этих классов препаратов, приведены результаты клинических исследований их эффективности у больных с легким, умеренно тяжелым и тяжелым течением гиперпаратиреоза. Автором предложены эффективные схемы лечения с целью достижения удовлетворительного контроля состояния кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, а также предупреждения прогрессирования и развития тяжелого гиперпаратиреоза на всех этапах заместительной почечной терапии у больных с хроническими заболеваниями почек.

Хорошо известно, что существует тесная связь между хроническими прогрессирующими заболеваниями почек и патологическими изменениями скелета. Имеющиеся данные подтверждают наличие взаимодействия между сопутствующими почечной недоста-

точности нарушениями кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 2006 г. в международной программе «Заболевания почек: улучшение мировых результатов лечения» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) был предло-

жен принципиально новый термин для обозначения установленной взаимосвязи – «хроническая болезнь почек – минерально-костные нарушения (ХБП-МКН)» [1]. Распространенным, имеющим серьезные последствия вариантом течения ХБП-МКН является вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ). Это полиорганное полисистемное заболевание, к патогенетическим факторам которого относятся возникающие при снижении функции почек задержка в организме неорганического фосфата, гипокальциемия, нарушение метаболизма D-гормона (кальцитриола) и аномальный кальциемический ответ кости на действие паратиреоидного гормона (ПТГ) [2]. У диализных больных риск возникновения и/или прогрессирования ГПТ не только сохраняется, но и возрастает пропорционально длительности лечения. Судить о распространенности ГПТ в диализных центрах, в том



Таблица 1. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза и нарушений кальций-фосфорного обмена у диализных больных

Диализный центр	Дата исследования	Число больных	Гиперпаратиреоз, % (KDOQI)			Гиперпаратиреоз, % (KDIGO)			Гиперфосфатемия, %		Гипокальциемия, %	
			Всего	Легкий и среднетяжелый**	Тяжелый***	Всего	Легкий и среднетяжелый**	Тяжелый***	KDOQI	KDIGO	KDOQI	KDIGO
Отделение перитонеального диализа МОНИКИ	2004 г.* (I-II полугодие)	104	52	46	6	-	-	-	87	-	21	-
Отделение гемодиализа МОНИКИ	2011 г.* (I полугодие)	68	57	42	15	21	6	15	60	82	44	69
Отделение перитонеального диализа МОНИКИ	2011 г.* (I полугодие)	100	59	47	12	45	33	12	39	67	43	59
Отделение амбулаторного гемодиализа Московской области	2012 г.* (I полугодие)	71	69	48	21	54	33	21	31	48	6	21

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – «Инициатива качества лечения заболеваний почек».

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes – «Заболевания почек: улучшение мировых результатов лечения».

* Использованы средние значения в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и фосфора за указанный период.

** ПТГ < 1000 пг/мл.

*** ПТГ ≥ 1000 пг/мл.

числе отечественных, довольно сложно. Это связано и с тем, что ведущие в этой области эксперты («Инициатива качества лечения заболеваний почек» (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI и KDIGO)) рекомендуют различные целевые уровни в крови ПТГ, кальция и фосфора, и с тем, что в России повсеместное определение этих биохимических маркеров минерально-костных нарушений затруднено [3–8].

Проведенный нами анализ частоты и тяжести ГПТ, а также частоты нарушений со стороны кальций-фосфорного обмена в популяции больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом в нескольких центрах Московской области, свидетельствует о достаточно высокой распространенности этих состояний – от трети до половины пациентов нуждаются в профилактике развития и лечения ГПТ и сопутствующих

расстройств кальций-фосфорного обмена (табл. 1).

Терапевтическая тактика при вторичном ГПТ заключается в комплексном воздействии на основные патогенетические механизмы заболевания. Важное место в лечебном процессе занимают современные лекарственные средства – препараты D-гормона и кальцимитетики, имеющие различный механизм действия (табл. 2). Далее в статье нами обобщен собственный опыт использования этих классов препаратов в лечении ГПТ у диализных больных.

Препараты D-гормона в лечении ГПТ

К настоящему времени накоплен большой опыт применения препаратов D-гормонов (кальцитриол, его синтетический аналог альфакальцидол) для лечения вторичного ГПТ, свидетельствующий об обратном развитии как

лабораторных, так и костных нарушений на фоне лечения [4, 9–11]. Назначение этих препаратов приводило к снижению в крови уровня ПТГ, стабилизации или росту массы костной ткани. Увеличение параметров костеобразования и минерализации новообразованной костной ткани, уменьшение показателей резорбции, активизация пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников остеобластов подтверждались данными гистоморфометрии и изучения клеточных культур. Лечебный эффект кальцитриола и его синтетических аналогов связан, во-первых, с повышением плотности рецепторов к витамину D, расположенных на поверхности паратирицитов (что восстанавливает чувствительность околощитовидных желез к сывороточному кальцию), а во-вторых, со снижением резистентности костей к действию ПТГ. Подавляя транскрипцию гена ПТГ



Таблица 2. Механизмы лечебного действия активных форм витамина D и цинакалцета

Препарат	Механизм действия
Препараты D-гормона (неселективные)	<ul style="list-style-type: none"> Активация рецепторов витамина D, расположенных на поверхности паратирицитов, клеток кишечника и клеток костей Восполнение дефицита D-гормона
Препараты D-гормона (селективные)	<ul style="list-style-type: none"> Активация рецепторов к витамину D, расположенных на поверхности паратирицитов Восполнение дефицита D-гормона
Цинакалцет	Аллостерическая модуляция кальцийчувствительных рецепторов, расположенных на поверхности паратирицитов

и тем самым замедля избыточную пролиферацию паратиреоидных клеток, кальцитриол и его синтетические аналоги приводят к уменьшению объема гиперплазированных околощитовидных желез [12].

Помимо околощитовидных желез, органами-мишенями активных форм витамина D являются тонкий кишечник, где увеличивается абсорбция потребляемых с пищей кальция и фосфора, и кости, в которых усиливаются резорбтивные процессы. Если небольшое увеличение концентрации кальция в крови у больных с гипокальциемией является патогенетическим действием препа-

ратов, то чрезмерное – побочным. Кроме того, бесконтрольное применение активных форм витамина D может привести к развитию низкообменного заболевания костей – адинамической костной болезни. Тем не менее, несмотря на высокий риск побочных эффектов, активные формы витамина D до недавнего времени широко использовались в лечении почечного ГПТ [3, 9, 13].

Проведенное нами сравнительное клиническое проспективное исследование, включившее 58 пациентов, получающих заместительную терапию перитонеальным диализом, продемонстрировало достаточно высокую эффектив-

ность препаратов D-гормона (кальцитриол, альфакальцидол) в лечении и предупреждении прогрессирования вторичного ГПТ. В основную группу вошли 34 пациента, из них 23 пациента с ГПТ легкого течения и 11 пациентов с ГПТ умеренно тяжелого течения. Группу сравнения составили 24 человека, из них 15 пациентов с ГПТ легкого течения и 9 больных с ГПТ умеренно тяжелого течения. Были проанализированы результаты клинического, лабораторного и инструментального исследований на протяжении 2 лет (табл. 3). К концу наблюдения в группе пациентов, регулярно принимавших препараты D-гормона, уменьшение болевого синдрома было зарегистрировано у 85% пациентов, в группе сравнения – нарастание интенсивности или появление болевого синдрома у 62,5%. Среднее снижение уровня ПТГ через 6 месяцев составило 18%, через 1 год – 35%; среднее снижение активности щелочной фосфатазы – соответственно 8% и 18%. Через 1 год в основной группе число па-

Таблица 3. Динамика интенсивности костно-суставного болевого синдрома, лабораторных показателей и минеральной плотности костной ткани в дистальном отделе предплечья у перитонеальных больных, получавших и не получавших препараты D-гормона

Показатель	До лечения		Через 6 месяцев лечения		Через 12 месяцев лечения		Через 24 месяца лечения	
	ОГ (n = 34)	ГС (n = 24)	ОГ (n = 34)	ГС (n = 24)	ОГ (n = 34)	ГС (n = 24)	ОГ (n = 27)	ГС (n = 19)
Концентрация паратиреоидного гормона, пг/мл	610 ± 176	476 ± 109	487 ± 158	531 ± 148	396 ± 137	723 ± 167	293 ± 107*	970 ± 213*
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1*	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1*	1,0 ± 0,1
Кальций общий (корректированный на сывороточный альбумин), ммоль/л	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1*	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1*	2,1 ± 0,2
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,6 ± 0,2*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	4,4 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,3	5,1 ± 0,2	5,0 ± 0,3	4,8 ± 0,3	5,5 ± 0,3
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л (норма 30–290)	259 ± 41	225 ± 53	229 ± 52	285 ± 68	196 ± 57*	354 ± 61	169 ± 39*	330 ± 47
Болевой синдром, баллы	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,9	1,4 ± 0,7	1,9 ± 0,8	1,0 ± 0,8	2,1 ± 1,0	0,4 ± 0,3*	3,0 ± 0,5*
МПКТ дистального отдела костей предплечья, T-критерий, SD	-1,0 ± 0,9	-1,1 ± 0,4	–	–	-0,8 ± 0,6	-1,4 ± 0,5	-0,6 ± 0,5*	-1,9 ± 0,7*

ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения; МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

* Различия достоверны по отношению к исходным данным (p < 0,05).



циентов с целевым уровнем ПТГ увеличилось на 32,4%, в то время как в группе сравнения – уменьшилось на 37,5%. В основной группе сывороточные концентрации кальция и фосфора демонстрировали однонаправленную тенденцию к повышению, в группе сравнения – такую же для фосфора и противоположно направленную для кальция. Через 1–2 года наблюдения сывороточная концентрация фосфора в основной группе увеличилась на 5–10%, в группе сравнения – на 14–24%, кальций-фосфорное произведение – соответственно на 9–16% и 9–20%. Сравнение результатов динамической денситометрии дистального отдела костей предплечья и рентгенографии кистей подтверждало эффективность препаратов D-гормона в профилактике и лечении ГПТ.

За все время наблюдения гиперкальциемия и гиперфосфатемия, потребовавшие временного уменьшения дозировки или отмены препарата, регистрировались соответственно у 6% и 79% больных через один год лечения и у 11% и 74% больных через 2 года лечения. У 4 больных, длительно принимавших альфакальцидол, данные клинико-рентгено-лабораторного обследования соответствовали адинамической костной болезни. После коррекции дозы препарата (временной отмены и затем назначения в меньшей дозе) у 3 из них (4-й больной отказался отменять прием альфакальцидола) отмечено увеличение плазменной концентрации ПТГ до целевого уровня и активности щелочной фосфатазы. У 1 больного развились деформация, дефигурация и ограничение подвижности правого плечевого сустава. При рентгенографии сустава определялись признаки периартикулярно расположенных депозитов кальция, регрессировавших после отмены карбоната кальция и альфакальцидола.

Таким образом, результаты представленного исследования убедительно демонстрируют, что у диализных больных неселективные

Таблица 4. Динамика показателей костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у гемодиализных больных в процессе лечения парикальцитолом (n = 10)

Показатель	Длительность лечения парикальцитолом, мес.			
	0	1	2	3
Концентрация паратиреоидного гормона, пг/мл	738 ± 255	687 ± 238	651 ± 349	561 ± 448
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	116 ± 62	136 ± 99	127 ± 87	112 ± 71
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,1*
Кальций общий (корректированный на сывороточный альбумин), ммоль/л	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,3
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6 ± 0,3	1,9 ± 0,3*	1,8 ± 0,4*	2,0 ± 0,3*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	3,5 ± 0,6	4,3 ± 1,1*	4,2 ± 1,1*	4,6 ± 1,0*
Магний, ммоль/л	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1

* Различия достоверны по отношению к исходным данным (p < 0,05).

аналоги D-гормона эффективны для профилактики развития, а также лечения и предупреждения прогрессирования легкого и умеренно выраженного ГПТ, не сопровождающегося гиперкальциемией и гиперфосфатемией. Регулярный прием этих препаратов приводит к нормализации кальциевого баланса, снижению и достижению целевого уровня ПТГ в крови, то есть обеспечивает патогенетическое воздействие. На этом фоне улучшается костный метаболизм, минимизируется потеря и происходит увеличение костной минеральной массы. Однако присущие данному классу препаратов побочные эффекты, такие как гиперфосфатемия, встречаются достаточно часто, гиперкальциемия и избыточное подавление функции околотитовидных желез – реже.

Стремление нивелировать нежелательные явления, свойственные препаратам D-гормона, привело к созданию новой группы лекарственных средств, обладающих селективной активацией рецепторов витамина D, расположенных на поверхности главных клеток околотитовидных желез. Доклинические и клинические испытания показали: насколько

ко эти препараты активны в отношении подавления секреции ПТГ, настолько они неактивны в отношении всасывания кальция и фосфора в кишечнике и резорбции их из костей [14]. Среди селективных активаторов рецепторов витамина D наиболее широкое клиническое применение в лечении ГПТ приобрел парикальцитол. Опыт его использования за рубежом составляет 10 лет, за которые препарат доказал свою клиническую и экономическую эффективность. В более ранних зарубежных публикациях и данных недавних отечественных исследований всесторонне представлены все аспекты применения парикальцитола при вторичном ГПТ [15–19].

В России парикальцитол зарегистрирован в 2010 г., опыт его применения накапливается. Было проведено 12-недельное исследование влияния парикальцитола на параметры костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у 10 гемодиализных больных с легким (n = 5), умеренно тяжелым (n = 3) и тяжелым (n = 2) течением ГПТ (табл. 4). Парикальцитол вводился внутривенно в конце каждого сеанса гемодиализа в дозе 5 мкг.



Таблица 5. Динамика показателей костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена в процессе лечения цинакалцетом у диализных больных

Параметр	Длительность лечения цинакалцетом, мес.			
	0 (n=40)	6 (n=35)	12 (n=31)	24 (n=21)
Концентрация паратиреоидного гормона, пг/мл	1294 ± 588	767 ± 419*	475 ± 133*	367 ± 103*
Активность щелочной фосфатазы (общая), Ед/л	209 ± 177	207 ± 185	163 ± 115	91 ± 48*
Кальций (ионизированный), ммоль/л	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1*	1,0 ± 0,1*	1,0 ± 0,1*
Кальций общий (корректированный на сывороточный альбумин), ммоль/л	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2*	2,0 ± 0,2*	2,1 ± 0,2*
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,2*	1,9 ± 0,4*	1,8 ± 0,3*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	4,5 ± 1,3	3,9 ± 1,2*	3,8 ± 0,9*	3,8 ± 0,6*

* Различия достоверны по отношению к исходному уровню (p < 0,05).

Устойчивое (на протяжении 3 месяцев) снижение плазменной концентрации ПТГ с достижением целевого уровня регистрировалось у 6, отсутствие динамики – у 2 и увеличение содержания ПТГ – у 2 больных. Среднее снижение ПТГ к концу срока наблюдения составило 34%, активности щелочной фосфатазы – 3%. Увеличение сывороточной концентрации кальция регистрировалось у всех больных, из них в пределах целевого уровня – у 8; увеличение сывороточной концентрации фосфора выше целевого уровня – у 7 больных. Общий профиль переносимости парикальцитола оказался удовлетворительным. Таким образом, первый опыт применения парикальцитола свидетельствует о перспективности его использования с целью предупреждения прогрессирования и лечения вторичного (почечного) ГПТ у пациентов с целевыми параметрами кальций-фосфорного обмена. В отношении снижения ПТГ препарат не уступает по эффективности неселективным активаторам рецепторов витамина D. Коррекция дозы препарата и/или схемы лечения по результатам мониторинга показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма повысит

устойчивость антигиперпаратиреоидного эффекта препарата.

Цинакалцет в лечении ГПТ

Несколько лет назад в арсенале клиницистов появился новый препарат с принципиально иным антигиперпаратиреоидным механизмом действия – цинакалцет. На сегодняшний день цинакалцет является первым и единственным кальцимиметиком, оказывающим универсальное воздействие на околощитовидные железы. Он вызывает аллостерическую модуляцию кальцийчувствительных рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток, и тем самым снижает порог реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций. Это обеспечивает регуляцию и точный контроль секреции ПТГ, что приводит к подавлению и обратному развитию гиперплазии околощитовидных желез [20–25]. Доклинические и клинические испытания убедительно продемонстрировали способность цинакалцета не только снижать и длительно удерживать в целевом диапазоне уровень ПТГ в крови и одновременно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена, но и улучшать прочность костной ткани и предупреждать развитие сосудистого и сердечного кальциноза [26–28].

Клиническая эффективность цинакалцета в отношении биохимических маркеров ГПТ (легкого – 16, умеренно тяжелого – 5, тяжелого – 21) продемонстрирована в открытом несравнительном исследовании продолжительностью от 3 до 36 месяцев, включавшем 42 больных на заместительной почечной терапии – гемодиализе (n = 30), перитонеальном диализе (n = 10) – и пациентов с функционирующим почечным трансплантатом (n = 2). Альфа-кальцидол (0,5–0,75 мкг/сут) и карбонат кальция (4–7 г/сут) по показаниям назначались исходно или добавлялись в последующем. К концу 6-го месяца приема цинакалцета плазменная концентрация ПТГ снизилась в среднем на 41 ± 22%, достигнув целевого диапазона у 14 больных, причем степень снижения не зависела от исходной, составив от 0 до 75%. Снижение сывороточной концентрации кальция с развитием гипокальциемии регистрировалось у 46%, снижение сывороточной концентрации фосфора – у 54% больных. Таким образом, частота исходной гиперфосфатемии составила 63%, через 6 месяцев – 35%. Степень снижения уровней в крови кальция и фосфора была тем значительнее, чем выше были начальные значения. К концу первого года лечения целевых уровней ПТГ достигли 28 пациентов, к концу второго – все больные (табл. 5). Гипокальциемия сохранялась в среднем у трети больных. Высокая клинко-лабораторная эффективность цинакалцета в поддерживающей дозе 15–45 мг/сут установлена у всех (n = 5) больных с вторичным ГПТ, перенесших паратиреоидэктомию, осложнившуюся персистенцией или рецидивированием процесса. Высокая клинко-лабораторная эффективность цинакалцета также была определена у реципиентов почечного трансплантата, имеющих третичный ГПТ. Достижение целевого уровня биомаркеров ГПТ сопровождалось положительной клинической симптоматикой, выразившейся



Таблица 6. Терапевтическая эффективность препаратов D-гормона и цинакальцета у диализных больных

Параметр	Препараты D-гормона		Парикальцитол	Цинакальцет	
	12 мес.	24 мес.	12 недель	12 мес.	24 мес.
Достижение целевых значений паратиреоидного гормона, %	71	76	60	90	100
Снижение уровня паратиреоидного гормона	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 610 ± 176 пг/мл 12-й мес.: 396 ± 137 пг/мл Снижение на 35% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 610 ± 176 пг/мл 24-й мес.: 293 ± 107 пг/мл Снижение на 52% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 738 ± 255 пг/мл 12-я нед.: 396 ± 137 пг/мл Снижение на 24% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 1294 ± 588 пг/мл 12-й мес.: 475 ± 133 пг/мл Снижение на 63% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 1294 ± 588 пг/мл 24-й мес.: 367 ± 103 пг/мл Снижение на 72%
Изменение фосфатов, кальция сыворотки	<ul style="list-style-type: none"> Гиперфосфатемия – 79% Увеличение кальция до целевых значений – 56% Гиперкальциемия – 6% 	<ul style="list-style-type: none"> Гиперфосфатемия – 74% Увеличение кальция до целевых значений – 52% Гиперкальциемия – 11% 	<ul style="list-style-type: none"> Гиперфосфатемия – 70% Увеличение кальция до целевых значений – 0% Гиперкальциемия – 20% 	<ul style="list-style-type: none"> Гипокальциемия – 42% Гипофосфатемия – 0% 	<ul style="list-style-type: none"> Гипокальциемия – 43% Гипофосфатемия – 0%

в уменьшении интенсивности болевого костно-суставного и мышечного синдромов и повышении двигательной активности, а также в отсутствии отрицательной рентгенологической и денситометрической динамики. При повторной денситометрии костей скелета через год средний прирост минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) составил 8%, в дистальном отделе костей предплечья – 6%, в шейке бедренной кости – 5%. Для сравнения в эти же сроки у пациентов, не получавших лечения цинакальцетом, регистрировалась отрицательная динамика с потерей минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), в дистальном отделе костей предплечья и в шейке бедренной кости, в среднем составившая соответственно 10%, 11% и 10%. Недостаточный эффект в первые месяцы лечения цинакальцетом отмечен нами у 5 пациентов с тяжелым течением ГПТ, из которых 4 пациентам была выполнена паратиреоидэктомия. Один пациент, отказавшийся от хирургического лечения, вновь вернулся к приему цинакальцета. Через 1,5 года у него отмечена нормализация ПТГ, параметров кальций-фосфорного обмена и уменьше-

ние объема исходно увеличенных правых околощитовидных желез. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности цинакальцета для лечения ГПТ у больных ХПН, получающих заместительную почечную терапию. Препарат обеспечивает хороший и длительный контроль целевых уровней в крови ПТГ и фосфора, назначение же синтетических аналогов D-гормона и карбоната кальция практически исключает развитие гипокальциемии. Удовлетворительный ответ на терапию цинакальцетом при незначительных нежелательных явлениях ожидаем при легком и среднетяжелом течении вторичного ГПТ. Прогнозирование и достижение хорошего результата при тяжелых нарушениях костного и кальций-фосфорного метаболизма представляет определенные трудности. Таким пациентам требуется длительное титрование дозы препарата с подбором поддерживающей дозировки и постоянная коррекция нежелательных явлений. К отдельной категории пациентов, демонстрирующих высокую эффективность цинакальцета, относятся пациенты с персистирующим и рецидивирующим ГПТ, у которых выполнение повторной паратиреоидэктомии может ока-

заться невозможным. Наконец, цинакальцет обеспечивает длительное эффективное лечение третичного ГПТ у реципиентов с удовлетворительно функционирующим почечным трансплантатом, что позволяет избежать хирургического вмешательства.

Заключение

Профилактика развития и лечение вторичного ГПТ – непростая задача для специалистов, занимающихся лечением пациентов с ХПН. Несмотря на отработанную стратегию лечения ГПТ – консервативные способы коррекции нарушений кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма и оперативное удаление гиперплазированных околощитовидных желез – эта проблема не теряет актуальности. Исследования последних лет, разработка международных рекомендаций по ведению пациентов с расстройствами кальций-фосфорного и костного обмена (KDIGO/KDIGO), а также связь таких нарушений с высокой сердечно-сосудистой смертностью в популяции страдающих хронической болезнью почек служат тому доказательством [1, 8]. Подтверждением значимости данной проблемы в РФ являются и результаты проведенного анализа частоты и тяжести наруше-



Таблица 7. Показания к назначению активных форм витамина D и цинакалцета

Препарат	Показание
Активные формы витамина D	<ul style="list-style-type: none"> Профилактика развития гиперпаратиреоза (при целевых или ниже целевых уровнях кальция и фосфора в крови) Лечение легкого и умеренно тяжелого гиперпаратиреоза (при целевом уровне фосфора в крови) Проведение комбинированной терапии с цинакалцетом
Цинакалцет	<ul style="list-style-type: none"> Лечение легкого, умеренно тяжелого и тяжелого гиперпаратиреоза Лечение третичного гиперпаратиреоза после успешной трансплантации почки Проведение комбинированной терапии в сочетании с активными формами витамина D

ний кальций-фосфорного обмена и ГПТ в нескольких диализных центрах Подмосквья.

Известно, что у диализных больных функция околотитовидных желез напрямую и косвенно связана с сывороточной концентрацией фосфора, в свою очередь, гиперфосфатемия – достаточно распространенное нарушение. Как показывают наши данные, ее частота достигает 31–60% по критериям KDOQI и 48–82% по критериям KDIGO. При этом отсутствие на данном этапе в России широкого выбора фосфат-связывающих препаратов существенно ограничивает применение этой составляющей комплексной терапии ГПТ. Гиперфосфатемия также лимитирует использование неселективных и селективных препаратов D-гормона при их удовлетворительном антигиперпаратиреотическом эффекте. Опыт показывает, что на фоне лечения активными формами витамина D гиперкальциемия развивается редко, а существенно чаще – гиперфосфатемия (табл. 6).

В условиях часто сопутствующей ГПТ гиперфосфатемии предпочтительнее назначение цинакалцета (табл. 6). Благодаря своему уникальному механизму действия и высокой эффективности при лечении вторичного, третичного, персистирующего и рецидивирующего ГПТ цинакалцет займет ведущее место в схемах лечения данного заболевания. Коррекция гипокальциемии – исходной или возникающей в ходе лечения цинакалцетом – не представляет сложности. Она может быть достигнута назначением или увеличением дозы карбоната кальция,

препаратов D-гормона (неселективных и селективных), а также изменением концентрации кальция в диализирующем растворе. Основными принципами современной медикаментозной терапии ГПТ являются, во-первых, индивидуализация подхода к выбору алгоритма лечения и, во-вторых, использование комбинированной терапии с включением лекарственных препаратов с различным механизмом действия и профилем нежелательных явлений. При планировании схемы лечения ГПТ у конкретного больного следует учитывать следующее: качество и адекватность диализа, уровень в крови маркеров костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена, эффективность и стоимость лекарственных препаратов и др. Несмотря на выраженный антигиперпаратиреотический эффект обоих классов лекарственных средств (активные метаболиты витамина D и кальцимитетики), применение их представителей в виде монотерапии в реальной практике будет все-таки ограниченным (табл. 7). Накопленная к настоящему времени собственная клиническая практика лечения ГПТ у диализных больных и реципиентов почечного трансплантата позволяет прогнозировать более высокую потребность в цинакалцете. Тем не менее современный алгоритм лечения ГПТ в диализной популяции в соответствии с целевыми показателями KDOQI/KDIGO диктует использование комбинации препаратов с различным механизмом действия. Проведение комбинированной терапии оптимально и с точки зрения клини-

ческой, и с точки зрения экономической эффективности, потому что она обеспечит:

- усиление антигиперпаратиреотического эффекта за счет различного лечебного действия препаратов;
- нивелирование нежелательных явлений каждого из препаратов;
- достижение максимального соотношения «эффективность/стоимость».

Последовательность назначения комбинации препаратов может быть разной в зависимости от тяжести ГПТ и расстройств кальций-фосфорного обмена. В отсутствие гиперфосфатемии лечение может начинаться с неселективных или селективных аналогов D-гормона, а при развитии гиперфосфатемии и/или гиперкальциемии дополняться цинакалцетом. Или, наоборот, при исходной не поддающейся коррекции гиперфосфатемии лечение начинают с цинакалцета; в случае развития стойкой гипокальциемии при условии достижения целевого значения фосфора назначают активные формы витамина D (неселективные или селективные). Хочется надеяться, что взвешенный подход к выбору лекарственных средств и акцент на комбинации препаратов с различным механизмом действия позволят удовлетворительно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, предупреждать прогрессирование и развитие тяжелого ГПТ на всех этапах заместительной почечной терапии и тем самым снизить потребность в хирургическом лечении данного заболевания. ☺

Литература
→ С. 71



34. *Macdougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al.* Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 11. P. 2392–2395.
35. *Gross A.W., Lodish H.F.* Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 4. P. 2024–2032.
36. *Sulowicz W., Locatelli F., Ryckenlynck J.-P. et al.* Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 637–646.
37. *Levin N.W., Fishbane S., Zeig S. et al.* Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks or once monthly maintains hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv. 11. Abstract SO023.
38. *Locatelli F., Villa G., de Francisco A.L. et al.* Effect of a continuous erythropoietin receptor activator C.E.R.A. on stable hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis: once monthly administration // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 5. P. 969–979.
39. *Besarab A., Salifu M.O., Lunde N.M. et al.* Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic kidney disease // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 4. P. 626–639.
40. *Spinowitz B., Coyne D.W., Fraticelli F. et al.* C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks via pre-filled syringe (PFS) maintains stable Hb levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 395A. PUB376.
41. *De Francisco A.L., Sulowicz W., Klinder M. et al.* Continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomized, multicenter, multiple-dose, phase II study // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 12. P. 1687–1696.
42. *Feldman H.I., Joffe M., Yang W. et al.* Causal analysis of hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 583A. Abstract SA-PO035.
43. *Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. et al.* C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended administration intervals corrects anemia and maintains stable Hb levels in patients with chronic kidney disease not on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 619. Abstract SA-PO208.
44. *Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. et al.* The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study // *Clin. Nephrol.* 2007. Vol. 67. № 5. P. 306–317.
45. *Canaud B., Braun J., Locatelli F. et al.* Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks maintains stable hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv. 157. Abstract SP425.
46. *Klinder M., Arias M., Vargremezis W. et al.* C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended administration intervals corrects Hb levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 620A. Abstract SA-PO212.
47. *Шило В.Ю.* Мирцера – новая эра в лечении ЭПО-дефицитной анемии // *Нефрология и диализ.* 2008. № 3–4. С. 192–198.
48. *Dean B.B., Dylan M., Gano A. Jr. et al.* Erythropoiesis-stimulating protein therapy and the decline of renal function: a retrospective analysis of patients with chronic kidney disease // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 7. P. 981–987.
49. MIRCERA: Summary of Product Characteristics. Roche Products Ltd., 2007 // emc.medicines.org.uk.
50. *Saueressing U., Sapede C., de Cock E.* Staff time and costs for anemia management with erythropoietic stimulating agents in patients on hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. Suppl. 6. P. vi347–vi348.

О.Н. ВЕТЧИНИКОВА

Современная медикаментозная терапия вторичного (почечного) гиперпаратиреоза

1. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 76. № 113. P. 113–120.
2. *Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.* Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 1999. Vol. 73. P. 14–19.
3. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // *Нефрология и диализ.* 2011. № 3. С. 150–248.
4. *Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П.* Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина Д₃ в популяции больных амбулаторного диализного центра // *Нефрология и диализ.* 2006. № 2. P. 147–151.
5. *Ветчинникова О.Н., Губкина В.А., Ватазин А.В. и др.* Варианты течения ренальной остеопатии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе // *Нефрология и диализ.* 2007. № 4. С. 427–432.
6. *Ермоленко В.М., Родионова С.С., Павлов Е.А. и др.* Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* 2004. № 2. С. 164–169.
7. *Billa V., Zhong A., Bargman J. et al.* High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients // *Perit. Dial. Int.* 2000. Vol. 20. № 3. P. 315–321.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. Suppl. 3. P. 1–201.
9. *Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Koszewski N.J.* Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 10. P. 6–9.
10. *Ritzerfeld M., Klasser M., Mann H.* Альфакальцидол в лечении почечной остеодистрофии // *Остеопороз и остеопатии.* 2003. № 1. С. 35–37.
11. *Schömig M., Ritz E.* Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: Use of vitamin D metabolites // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. Suppl. 5. P. 18–24.
12. *Fukagawa M., Okazaki R., Takano K. et al.* Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323. № 6. P. 421–422.
13. *Hudson J.Q.* Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: focus on clinical consequences and vitamin D therapies // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 9. P. 1584–1593.
14. *Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N. et al.* Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D₂ and 1,25-dihy-



Литература

- droxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. № 6. P. 1283–1288.
15. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация // *Нефрология и диализ.* 2009. № 4. С. 276–292.
 16. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Формы ренальной остеодистрофии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 3. С. 43–52.
 17. Шило В.Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции // *Клиническая нефрология.* 2012. № 2. С. 32–40.
 18. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 1174–1181.
 19. Lindberg J., Martin K.J., Gonzalez E.A. et al. A long-term multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease // *Clin. Nephrol.* 2001. Vol. 56. № 4. P. 315–323.
 20. Волгина Г.В., Балкарова О.В., Штандель В.С., Ловчинский Е.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза // *Лечащий врач.* 2011. № 3. С. 1–4.
 21. Егшатын Л., Рожинская Л.Я., Кузнецов И. и др. Цинакалцет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе // *Врач.* 2011. № 6. С. 66–70.
 22. Молчанова М.С., Петросян Э.К., Панкратенко Т.Е. и др. Опыт применения цинакалцета у детей с хронической болезнью почек V стадии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 4. С. 45–49.
 23. Block G.A., Marin K.J., de Francisco A.L. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 15. P. 1516–1525.
 24. Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. № 3. P. 195–202.
 25. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 3. P. 982–989.
 26. Хорошилов С.Е., Никитин А.В., Очеченко Т.Ю. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета // *Лечащий врач.* 2010. № 1. С. 2–7.
 27. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized double-blind multicenter study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 3. P. 800–807.
 28. Moe S.M., Cunningham J., Bommer J. et al. Long term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 10. P. 2186–2193.
 2. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers // *Transpl. Int.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 371–378.
 3. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р. и др. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоsporина в поздние сроки после аллотрансплантации почки // *Нефрология и диализ.* 2004. Т. 6. № 2. С. 145–154.
 4. Бондарева И.Б., Герасимов В.Б., Дрожжин А.П. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 // *Клиническая фармакокинетика.* 2005. № 1 (2). С. 2–14.
 5. Draft guideline on the investigation of bioequivalence / London: European Medicines Agency, 2008 // www.ema.europa.eu.
 6. Neumann M.E. Sangstat recalls SangCya. New-found study shows biocompatibility problems with Neoral // *Nephrol. News Issues.* 2000. Vol. 14. № 9. P. 54.
 7. Citterio F., Scatà M.C., Borzi M.T. et al. C2 single-point sampling to evaluate cyclosporine exposure in long-term renal transplant recipients // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 7–8. P. 3133–3136.
 8. Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D. et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens // *Lancet.* 1998. Vol. 351. № 9103. P. 623–628.
 9. Pascual M., Curtis J., Delmonico F.L. et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. № 9. P. 1501–1505.
 10. Dunn C.J., Wagstaff A.J., Perry C.M. et al. Cyclosporin: An updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation // *Drugs.* 2001. Vol. 61. № 13. P. 1957–2016.
 11. Kahan B.D. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // *Transplantation.* 1985. Vol. 40. № 5. P. 457–476.
 12. Gaspari F., Anedda M.F., Signorini O. et al. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997. Vol. 8. № 4. P. 647–652.
 13. Wenger M.R. Structure of cyclosporine and its metabolites // *Transplant. Proc.* 1990. Vol. 22. № 3. P. 1104–1108.
 14. Kovarik J.M., Noe A., Wang Y. et al. Differentiation of innovator versus generic cyclosporine via a drug interaction on sirolimus // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. № 5. P. 361–366.

Н.А. ТОМИЛИНА, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ
К проблеме взаимозаменяемости иммунодепрессантов
с узким терапевтическим индексом

1. Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs // *Transpl. Int.* 2011. Vol. 24. № 12. P. 1135–1141.
2. Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective // *Transplantation.* 2012. Vol. 93. № 7. P. 657–665.
3. Segoloni G.P., Stratta P. Immunosoppressori Generici. Considerazioni dalla sin piemonte e valle d'aosta. Consensus statement on generic substitution for immunosuppressants with a narrow therapeutic index // www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=SinSpace&c2=13&c3=1.

С.В. БАДАЕВА, М.В. БАНДУРКО, Е.В. КАЛЬЯНОВА,
Т.Р. ЖИЛИНСКАЯ, Л.В. СИМОНЯН, Н.Д. ФЕДОРОВА,
Н.А. ТОМИЛИНА

К вопросу о безопасности назначения Экорала
у пациентов после аллотрансплантации трупной почки

1. Borel J.F., Feurer C. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocyte agent // *Agents Actions.* 1976. Vol. 6. № 4. P. 468–475.