

© Д.Дупланчич, М.Цезарич, Н.К.Поляк, М.Радман, В.Ковачич, Ж.Радич, В.Рогозич, 2014
УДК [616.1+616.61]-08.857.061.2

*Д. Дупланчич¹, М. Цезарич², Н.К. Поляк³, М. Радман⁴, В. Ковачич⁵,
Ж. Радич⁵, В. Рогозич⁶*

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО АКТИВАТОРА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D ПАРИКАЛЬЦИТОЛА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ И КАРДИОРЕНАЛЬНУЮ ПРОТЕКЦИЮ

*D. Duplancic, M. Cesarik, N.K. Poljak, M. Radman, V. Kovacic, J. Radic,
V. Rogosic*

THE INFLUENCE OF SELECTIVE VITAMIN D RECEPTOR ACTIVATOR PARICALCITOL ON CARDIOVASCULAR SYSTEM AND CARDIORENAL PROTECTION

¹ Отделение кардиологии медицинского факультета Университета Сплита, Хорватия; ² отделение неврологии Округного госпиталя Пожега, Хорватия; ³ отделение оториноларингологии, ⁴ отделение эндокринологии, ⁵ отделение нефрологии, ⁶ отделение офтальмологии медицинского факультета Университета Сплита, Хорватия

РЕФЕРАТ

Широкое распределение рецепторов витамина D в организме человека обуславливает плеiotропные эффекты активации рецепторов витамина D. В свете новых исследований мы обсуждаем вероятные положительные эффекты селективного активатора рецепторов витамина D, парикальцитола, на сердечно-сосудистую систему у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и у пациентов с хронической болезнью почек. Парикальцитол вероятно мог бы принести дополнительные клинические преимущества по сравнению со стандартным лечением хронической почечной и сердечной недостаточности, особенно при наличии кардиоренального синдрома.

Ключевые слова: дефицит витамина D, сердечно-сосудистая система, альбуминурия, воспаление.

ABSTRACT

The ubiquitous distribution of vitamin D receptors in the human body is responsible for the pleiotropic effects of vitamin D-receptor activation. We discuss the possible beneficial effects of a selective activator of vitamin D receptor, paricalcitol, on the cardiovascular system in chronic heart failure patients and chronic kidney patients, in light of new trials. Paricalcitol should provide additional clinical benefits over the standard treatment for chronic kidney and heart failure, especially in cases of cardiorenal syndrome.

Key words: vitamin D deficiency, cardiovascular system, albuminuria, inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D играет важную роль в физиологических процессах и, прежде всего, вовлечен в гомеостаз кальция и фосфора, и метаболизм костной ткани [1]. Активная форма витамина D, или 1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол), связывается со своим рецептором витамина D (ВДР), разновидностью ядерных рецепторов и активирует ВДР для взаимодействия с ретиноидным X-рецептором (РХР) для образования ВДР /РХР/ кофакторного комплекса, который связывается с витамин D-чувствительными элементами в промоторной области генов-мишеней.

В связи с повсеместным распространением ВДР в организме человека (включая кишечник, почки, кости, паращитовидные железы, клетки иммунной системы, гладкие мышцы и миокард), его активация оказывает плеiotропные действия [2]. В частности, помимо своего классического действия на опорно-двигательную систему, витамин D оказывает эффект на сердечно-сосудистую систему, вовлечен в процессы системного воспаления, оксидативного стресса и иммунной регуляции [3]. Витамин D оказывает также множественные эффекты на иммунную систему, в том числе противовоспалительный эффект [4].

Во многих эпидемиологических исследованиях недостаточность витамина D была определена как фактор риска для заболеваний, традиционно не ассоциированных с метаболизмом витамина D и

Vedran Kovacic Department of Nephrology, University Hospital Split and School of Medicine in Split, Soltanska 1, 21000 Split, Croatia. Tel. +385 2155 7203, E-mail: vedkovac@inet.hr

минеральным обменом, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония и сахарный диабет [5]. В мета-анализе обсервационных исследований самая высокая концентрация 25(OH) витамина D в сыворотке была ассоциирована с уменьшением кардиометаболических расстройств на 43% по сравнению с более низкими концентрациями. Согласно выводам мета-анализа, более высокие уровни витамина D в популяции людей среднего и пожилого возраста ассоциировались с существенным снижением сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета типа 2, и метаболического синдрома [6]. Также отмечена ассоциация концентрации 25(OH) витамина D с уровнем артериального давления, где каждое последующее увеличение концентрации 25(OH) витамина D на 10 нмоль/л коррелировало с уменьшением систолического артериального давления примерно на 0,2 мм рт. ст. [7]. Есть данные об обратной зависимости между уровнем витамина D и висцеральным ожирением [8].

Механизмы воздействия витамина D на сердечно-сосудистую систему.

Механизмы наблюдаемых взаимосвязей остаются неясными. Одним из предполагаемых механизмов является более высокая распространенность факторов риска атеросклероза при состояниях, ассоциированных с недостаточностью витамина D, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия.

Кроме того, могут иметь значение некоторые прямые эффекты витамина D на сердечно-сосудистую систему. В частности, эти эффекты, помимо влияния на минеральный и костный метаболизм, могут быть следствием широкого распространения ВДР в клетках сердечно-сосудистой системы (в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и эндотелиоцитах) [9]. Было показано прямое влияние связывания витамина D с ВДР на работу сердечно-сосудистой системы. Предлагается несколько механизмов в модели защитных эффектов витамина D на сердечно-сосудистую систему. Среди них влияние витамина D на воспаление, эндотелиальную дисфункцию, клеточную пролиферацию и дифференцировку, эластичность сосудистой стенки, а также эффекты, относящиеся к паратгормону (ПТГ) и ренин-ангиотензиновой системе. Последние два процесса участвуют в инициации и развитии эндотелиального повреждения и атеросклероза [10, 11]. Существует убедительное доказательство влияния агонизма ВДР на подавление цитокинов, участвующих в процессе кальцификации и образовании атеромы [12, 13] и белков, вовлеченных в кальцификацию артерий [14], а также на предотвращение тромбоза [15].

Данные, полученные в экспериментальных моделях, также предполагают прямое влияние витамина D на структуру сердца и сосудов. У нокаутных по ВДР мышей обнаруживают гипертрофию и фиброз миокарда, а также увеличение массы сердца [16]. Был также показан защитный эффект агонистов ВДР в отношении гипертрофии миокарда и сердечного фиброза, возможно за счет уменьшения оксидативного стресса [17]. В некоторых экспериментальных моделях терапия витамином D также уменьшает повреждение, вызванное оксидативным стрессом [18]. Витамин D *in vitro* уменьшает образование интерлейкина-6 (IL-6) и активность NF-κB, а также предотвращает ингибирование продукции эндотелиальной NO-синтазы конечными продуктами гликозилирования [18].

Интервенционные исследования влияния заместительной терапии витамином D на сердечно-сосудистую систему.

Несмотря на обсервационные и эпидемиологические данные, из результатов интервенционных исследований не вполне ясно, как витамин D влияет на сердечно-сосудистый риск. В исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» («Women's Health Initiative») [19] не выявлено эффекта комбинации кальция с низкими дозами (10 мкг/день) витамина D на коронарный или cerebro-васкулярный риск у 36282 женщин в постменопаузе в течение 7 лет наблюдения [19]. В исследовании Zittermann и соавт. [20] у субъектов с избыточной массой тела с выраженным дефицитом витамина D (<30 нмоль/л) после получения витамина D в суточной дозе 83 мкг в течение 1 года наблюдалось значительное улучшение показателей, являющихся маркерами риска (триглицеридов и фактора некроза опухоли-α). Не так давно Elamin и соавт. [21] провели систематический обзор и мета-анализ для подтверждения влияния витамина D на факторы риска сердечно-сосудистых событий. Авторы обобщили данные рандомизированных исследований применения витамина D (в интервенционном режиме), однако не смогли продемонстрировать существенное влияние витамина D на частоту смерти, инсульта, инфаркта миокарда, на липидные фракции, артериальное давление или на уровень глюкозы в крови. Необходимо отметить, что анализировались результаты рандомизированных исследований, в которые включались участники без тяжелого дефицита витамина D. В то же время, в предыдущем мета-анализе [22] рандомизированных контролируемых исследований было показано, что прием витамина D ассоциируется с уменьшением общей смертности.

Витамин D и хроническая болезнь почек.

Кросс-секционные исследования показали обратную зависимость между уровнем витамина D и сердечно-сосудистыми заболеваниями как в общей популяции [23], так и среди больных с ХБП [24]. Кроме того, существует более высокая распространенность дефицита витамина D в популяции ХБП [25]. При почечной недостаточности наблюдается нарушение минерального гомеостаза с изменением концентрации фосфора, кальция, ПТГ, 25-гидроксивитамина D, 1,25-дигидроксивитамина D и фактора роста фибробластов-23. Почки не в состоянии выделять фосфор, что приводит к гиперфосфатемии и затем к повышению ПТГ и снижению в сыворотке крови уровня 1,25-дигидроксивитамина D [26]. Эти расстройства называются костно-минеральными нарушениями при хронической болезни почек (МКН ХБП) и являются сложным клиническим синдромом, включающим нарушения минерального обмена, патологию костей и изменения сердечно-сосудистой системы (кальцификация сосудов и клапанов сердца) [27].

Более низкие уровни 1,25 (ОН)₂ витамина D также ассоциируются с усилением коронарного кальциноза [28], предполагая независимую от уровня ПТГ связь между уровнем витамином D и выживаемостью.

Teng и соавт. [29] в ретроспективном когортном исследовании, проведенном у 51,037 пациентов на хроническом гемодиализе, показали, что группа пациентов, получавших витамин D, имела статистически значимо лучшую двухлетнюю выживаемость по сравнению с пациентами, не получавших витамин D.

Селективная активация рецептора витамина D.

Из-за нарушения у пациентов с ХБП процесса 1-альфа гидроксирования в почках для лечения вторичного гиперпаратиреоза традиционно используется 1,25-дигидроксиергокальциферол (кальцитриол) [30]. Вторичный гиперпаратиреоз является основным клиническим признаком МКН ХБП и характеризуется аномально повышенной концентрацией в сыворотке крови ПТГ и изменением сывороточной концентрации кальция, фосфора и витамина D. Это может приводить к ряду клинических осложнений, таких как переломы костей и кальцификация сосудов. Сосудистая кальцификация и следующее за ней увеличение жесткости артерий может приводить к повышению пульсового давления, гипертрофии левого желудочка [31], аритмии и, в конце концов, к смерти. Действительно, кальцификация артерий коррелирует с сердечно-сосудистой смертностью, гипертрофией левого желудочка и наличием ишемической болез-

ни сердца [32]. Атеросклеротическое поражение сосудов и сердца является наиболее распространенной причиной смерти в популяции диализных больных [33]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности колеблется между 40 и 50% [34, 35].

Витамин D часто назначают пациентам с ХБП для уменьшения степени поражения костей и нарушений минерального обмена, хотя это лечение имеет ограничения, связанные с повышением уровня кальция и фосфора в сыворотке крови. Основное действие витамина D при лечении МКН ХБП состоит в подавлении повышенной продукции ПТГ в главных клетках паращитовидных желез и в контроле вторичного гиперпаратиреоза. Витамин D может снизить уровень ПТГ и предотвратить поражение костей. Синтетический 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) более избирательно связывается с ВДР по сравнению с витамином D или 25-гидроксивитамин D. У больных с ХБП кальцитриол эффективно подавляет продукцию ПТГ и улучшает гистологические изменения костей [36]. Терапевтическое использование кальцитриола в основном направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике с целью защиты костей от остеопороза и на контроль функции паращитовидных желез.

Поскольку витамин D может способствовать повышению уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, необходимо учитывать возможные побочные эффекты препаратов витамина D. Показано, что гиперфосфатемия и гиперкальциемия способствуют кальцификации сосудистой стенки, миокарда и сердечных клапанов. Нежелательные эффекты витамина D, такие как увеличение кальция и фосфата, могут способствовать развитию кальцификации сосудов. Кальцификация сосудов и меди артериол является основным патофизиологическим аспектом сердечно-сосудистых заболеваний в популяции пациентов с ХБП. Кальцификация сосудов в настоящее время рассматривается как активно регулируемый процесс, аналогичный процессу формирования кости, сопровождающийся изменением фенотипа гладкомышечных клеток сосудов с образованием остеобласто-подобных клеток, которые продуцируют протеины, регулирующие процесс кальцификации [37]. Vas и соавт. [38] показали, что высокие дозы кальцитриола, вводимые крысам с уремией, приводили к кальцификации аорты; эти изменения подвергались частичному регрессу через несколько недель после отмены кальцитриола. Этот процесс кальцификации сосудов коррелировал не только с уровнем

витамина D. В действительности, у животных избыток витамина D не вызывает кальцификации, при условии контроля за уровнем фосфата сыворотки крови, и, по всей видимости, именно фосфор играет ключевую роль в прогрессировании сосудистой кальцификации при назначении витамина D [39]. Предполагается, что современные аналоги витамина D должны в меньшей степени влиять на содержание кальция крови, чем кальцитриол [40].

К настоящему времени для лечения вторичного гиперпаратиреоза разработано несколько новых аналогов витамина D со сниженным риском гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Третье поколение аналогов витамина D включает в себя группу соединений на основе 1- и 25-гидроксилированного витамина D со структурной модификацией (19-ног-1,25-дигидроксивитамин D₂ или парикальцитол), с меньшим гиперкальциемическим и гиперфосфатемическим эффектами по сравнению с кальцитриолом [41]. Аналоги витамина D воздействуют на ядерные ВДР иначе, чем кальцитриол, и реализуют своё действие через иные чувствительные элементы в структуре генов-мишеней. В экспериментальных работах продемонстрировано, что при схожих сывороточных концентрациях кальция и фосфата парикальцитол вызывает менее выраженную кальцификацию сосудов по сравнению с кальцитриолом, что предполагает иной его эффект на клеточном уровне [42]. Такие новые аналоги витамина D из-за уникальных свойств ядерных ВДР названы селективными активаторами ВДР. Термин «селективный» означает, что молекула действует в основном на парацистовидные железы и в меньшей степени на клетки кишечника и костей, вызывая меньшие концентрации сывороточного кальция и фосфора. Есть данные о том, что такие селективные активаторы ВДР оказывают также противовоспалительное и антитромботическое действие, и могут подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, активность ренин-ангиотензиновой системы, кальцификацию сосудов и их жесткость, а также способствуют регрессии гипертрофии левого желудочка [43].

Парикальцитол и кардиоренальная защита.

Парикальцитол относится к третьему поколению аналогов витамина D и является селективным активатором ВДР, используемым для лечения вторичного гиперпаратиреоза [44]. По сравнению с кальцитриолом парикальцитол снижает уровень ПТГ со значительно меньшим количеством эпизодов гиперкальциемии у пациентов на гемодиализе [45]. Снижение эпизодов гиперкальциемии у пациентов, получающих парикальцитол, по сравнению с пациентами, получающими кальцитриол, можно

объяснить уменьшением стимуляции белков-транспортеров кальция в кишечнике [46]. У крыс с уремией, получающих диету с высоким содержанием фосфора, кальцитриол повышает всасывание кальция в кишечнике вследствие того, что кальцитриол способствует экспрессии кальбиндина, в то время как парикальцитол такого эффекта не имеет [47]. Кроме того, имеются данные о более низкой степени абсорбции кальция и фосфора у больных, получающих парикальцитол, по сравнению с кальцитриолом [48, 49].

Парикальцитол также непосредственно влияет на процесс сосудистой кальцификации при ХБП. Было показано, что активация ВДР тормозит кальцификацию сосудов, являющуюся основной чертой поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП, либо посредством подавления индукторов кальцификации, таких как коллаген I типа, костный сиалопротеин, интерлейкин-1β и фактор некроза опухоли-α, либо через активацию супрессоров кальцификации – матриксного Gla-белка, остеопонтина и остеокальцина [50]. Li и соавт. [51] продемонстрировали прямую защиту от кальцификации сосудов посредством парикальцитола и обнаружили, что парикальцитол может воздействовать на белки, участвующие в кальцификации гладкомышечных клеток, в том числе костный морфогенетический белок -2 (BMP-2), фактор некроза опухоли-α, и остеопонтин. Остеопонтин способен напрямую регулировать процесс кальцификации сосудов и, как было установлено, вовлечен в ингибиторный эффект парикальцитола на кальцификацию гладкомышечных клеток. Прямое воздействие парикальцитола на ВДР, расположенные на гладкомышечных клетках сосудов, может быть объяснено различными эффектами парикальцитола на гены-мишени, участвующие в патогенезе кальцификации, не связанными с ранее предложенными механизмами, такими как модуляция воспалительной реакции или гиперфосфатемический и гиперкальциемический эффекты.

По всей видимости, парикальцитол обладает несколькими механизмами действия, поскольку активация ВДР вмешивается в патогенетические пути, ассоциированные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (подавление транскрипции ренина, антипролиферативные и антифибротические эффекты) [52]. Существуют данные в пользу возможной роли селективной активации ВДР в предотвращении развития атеросклероза при ХБП. Активация ВДР также оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, подавляя активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Существует свидетельство обратной зависимости между уровнем витамина

D и активностью ренина плазмы [53]. Обнаружено, что парикальцитол снижает уровень мРНК ангиотензиногена, ренина, рецепторов ренина и сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в модели хронической почечной недостаточности у крыс [54].

В модели гентамицин-индуцированного повреждения почек у крыс парикальцитол предотвращал повышение экспрессии воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин- 1β , γ -интерферон), NF- κ B, фосфорилированной внеклеточно регулируемой киназы 1/2 (ERK1/2) и молекул адгезии (MCP-1, ICAM-1, VCAM-1), что привело к обратному развитию TGF- β 1-индуцированного эпителиально-мезенхимального перехода и аккумуляции внеклеточного матрикса [55]. Парикальцитол обладает значительной иммуномодулирующей активностью за счет активации ВДР, основанной на подавлении дендритных клеток, играющих важную роль в патогенезе атеросклероза [56]. Антиоксидантные свойства парикальцитол были продемонстрированы в экспериментальной модели контрастной нефропатии в виде снижения в группе парикальцитол уровня малондиальдегида в сыворотке и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой в почке [57]. Об антифибротическом эффекте парикальцитол в эксперименте на животных сообщается в работе Meems и соавт. [58]: парикальцитол уменьшал фиброз миокарда и способствовал сохранению диастолической функции левого желудочка в условиях перегрузки давлением, что ассоциировалось с уменьшением выраженности фиброза. Другое похожее исследование выявило протективный эффект эналаприла и парикальцитол, каждого в отдельности или в комбинации, на повреждение сердца при оксидативном стрессе у крыс с уреимией [59]. Парикальцитол предотвращал индуцированное цисплатиной повреждение почки, подавляя факторы фиброза, апоптоза и пролиферации в экспериментальной модели; парикальцитол снижал экспрессию TGF- β 1, активацию сигнальных путей Smad и митоген-активированной протеинкиназы, p53-индуцированный апоптоз и p27 (kip1) [60]. Кроме того, сочетание эналаприла и парикальцитол уменьшало выраженность гломерулосклероза, протеинурию и воспаление, оцениваемое по уровню моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) у крыс с уреимией за счет подавления TGF- β 1 и Smad2 [61]. Сочетание парикальцитол с эналаприлом оказывало дополнительное протективное действие при исследовании уровня маркеров воспалительного и оксидативного повреждения аорты у мышей с атеросклерозом [62]. Kong и соавт. [63] провели интересное исследование, в котором протестировали эффект

лозартана, парикальцитол, доксеркальциферола, комбинации лозартана и парикальцитол и комбинации лозартана и доксеркальциферола на развитие гипертрофии левого желудочка у крыс со спонтанной гипертензией. Данные эхокардиографии показали снижение толщины стенки левого желудочка на 65–80% в группе монотерапии лозартаном, парикальцитолом или доксеркальциферолом и почти полное предотвращение гипертрофии левого желудочка в группах с комбинированной терапией. Экспрессия ренина в почках и сердце была значительно повышена у животных, получающих лозартан, и практически нормализовывалась при комбинированной терапии. Эти данные показывают, что аналоги витамина D обладают выраженным антигипертрофическим свойством, частично за счет подавления ренина в почках и сердце. Парикальцитол также замедляет прогрессирование гипертрофии левого желудочка, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза и повышение плотности артериальных сосудов миокарда у крыс с уреимией путем активации ВДР [64]. Fraga и соавт. [65] продемонстрировали, что парикальцитол предотвращает снижение экспрессии ВДР в миокарде. Поскольку ВДР экспрессированы в кардиомиоцитах, эффект парикальцитол может иметь клиническое значение при уреимической кардиомиопатии, являющейся частым осложнением у пациентов с ХБП и характеризующейся кардиальным фиброзом, гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией. Wu-Wong и соавт. [66] показали, что в модели ХБП на крысах активация ВДР парикальцитолом улучшала эндотелиальную функцию, оцениваемую по эндотелий-зависимой вазорелаксации, причем этот эффект был не связан с подавлением ПТГ.

Поскольку сосудистая кальцификация тесно связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью у больных с ХБП, представляют интерес возможные эффекты витамина D на уровень кальция и фосфора, а следовательно, на процесс кальцификации сосудов. Mizobuchi и соавт. [67] показали, что парикальцитол, в отличие от кальцитриола и доксеркальциферола, не оказывает влияния на содержание в сыворотке фосфатов и кальция, а также на содержание кальция в аорте у крыс с уреимией. Более высокие дозы парикальцитол также не давали подобный эффект, при этом снижение уровня доксеркальциферола также не увеличивало фосфорно-кальциевый продукт, но сопровождалось увеличением содержания кальция в аорте. Это предполагает существование независимых, опосредованных парикальцитолом, механизмов защиты от сосудистой кальцификации. Cardus и соавт. [68] оценивали эффекты кальцитриола и

парикальцитола на кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов в экспериментальной модели терминальной почечной недостаточности и пришли к выводу, что кальцитриол, но не парикальцитол, усиливал кальцификацию гладкомышечных клеток сосудов независимо от уровней кальция и фосфата.

Помимо этих экспериментальных данных, обсервационные исследования пациентов, находящихся на гемодиализе, демонстрируют улучшение сердечно-сосудистой и общей выживаемости среди получающих терапию селективными агонистами ВДР. Селективный активатор ВДР парикальцитол ассоциировался с лучшей выживаемостью, чем неселективные ВДР активаторы, в частности, кальцитриол. Действительно, одно обсервационное исследование продемонстрировало лучшую 36-месячную выживаемость пациентов на диализе, получавших парикальцитол, по сравнению с кальцитриолом [69]. Возможным объяснением различных эффектов парикальцитола и кальцитриола на выживаемость является их влияние на минеральный обмен. Кальцитриол, вероятно, вызывает большую абсорбцию кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте, чем парикальцитол, что может быть причиной более значительной сосудистой кальцификации и смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов, получающих кальцитриол. Другое обсервационное исследование 7731 пациента на гемодиализе также продемонстрировало лучшую выживаемость у пациентов, получающих доксеркальциферол и парикальцитол по сравнению с получающими кальцитриол [70]. Недавнее обсервационное исследование [71] также показало, что прием парикальцитола ассоциировался с улучшением двухлетней выживаемости у диализных больных, даже с низким уровнем интактного паратгормона (iPTH). Таким образом, различные эффекты парикальцитола и кальцитриола на выживаемость не связаны только лишь с различными эффектами на минеральный обмен или уровень ПТГ, а могут быть связаны с дополнительными плейотропными эффектами парикальцитола.

Парикальцитол в клинических исследованиях.

Помимо экспериментальных моделей на животных и небольших исследований с участием людей, имеются лишь несколько рандомизированных клинических исследований, которые могли бы прояснить влияние селективной активации ВДР на сердечно-сосудистую систему у пациентов с хронической почечной и/или сердечной недостаточностью. По всей видимости, парикальцитол блокирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и, возможно, влияет на протеинурию через подавление β -катенин-опосредованной транскрипции генов и предотвра-

щение дисфункции подоцитов [72]. В небольшом исследовании диабетической и недиабетической нефропатии парикальцитол уменьшал протеинурию преимущественно у пациентов с диабетической нефропатией [73]. В другом исследовании на примере 220 больных с ХБП продемонстрировано, что снижение протеинурии при лечении парикальцитолом не зависит от одновременного приема каких-либо препаратов с целью блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [74].

В рандомизированном клиническом исследовании «ВИТамин D и Омега-3» (VITAL) [75] парикальцитол оказал дополнительное действие снижения альбуминурии у пациентов с диабетической нефропатией. Включенные в исследование пациенты (281 человек) получали лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина. Антипротеинурический эффект был более выражен при более высоком потреблении натрия. Этот защитный в отношении почек эффект, по всей видимости, связан с подавлением транскрипции ренина, наряду с антифибротическим и антипролиферативным действием, и, возможно, с более низким уровнем артериального давления в группе парикальцитола. Описанный антипротеинурический эффект коррелировал с приемом парикальцитола и исчезал после его отмены. Поскольку альбуминурия является суррогатной конечной точкой, необходимы дальнейшие клинические исследования для установления возможных эффектов селективной активации ВДР на маркеры жестких конечных точек при ХБП.

Несмотря на значительное количество данных об ассоциации витамина D со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в рандомизированном контролируемом исследовании PRIMO (Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity) [76] у 227 пациентов с ХБП и гипертрофией левого желудочка от легкой до умеренной выраженности и сохранной фракцией выброса не удалось продемонстрировать эффект 48-недельной терапии парикальцитолом на индекс массы левого желудочка или степень диастолической дисфункции по данным доплерографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противовоспалительные и антиоксидантные свойства парикальцитола могут оказывать влияние на клинические исходы и приводить к улучшению сердечно-сосудистых и воспалительных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у пациентов с ХБП и пациентов с уремией на заместительной почечной терапии. Влияние се-

лективной активации ВДР на сердечно-сосудистую систему, воспаление и оксидативный стресс до конца не изучено. Хотя в одном исследовании [76] и изучалось влияние парикальцитола на функцию сердца, участниками этого исследования были больные с ХБП, не получавшие заместительной почечной терапии, несмотря на то, что уремиическая кардиомиопатия является наиболее распространенным осложнением среди пациентов на гемодиализе.

Будущие исследования следует ориентировать на изучение влияния пероральной или внутрисосудистой терапии парикальцитолом на функции миокарда, функцию эндотелия (поток-опосредованная дилатация), сосудистую морфологию (образование бляшек и толщина комплекса интима-медиа), а также на маркеры воспаления и оксидативного стресса у пациентов с хронической почечной и сердечной недостаточностью. Парикальцитол должен обеспечить дополнительные кардиопротективный и нефропротективный эффекты со значительной клинической выгодой у пациентов с хронической почечной недостаточностью и хронической сердечной недостаточностью, особенно при сочетанной дисфункции сердца и почек, что является частой клинической ситуацией и на данный момент общепризнано как кардиоренальный синдром. Парикальцитол возможно окажет значительный клинический эффект, превосходящий стандартные способы лечения кардиоренального синдрома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Webb RA. Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17–25
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8–28
- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. *Altern Med Rev* 2005;10:94–111
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–1591
- Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:414–422
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225–236
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007;20:713–719
- Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG, et al. Vitamin D, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1076–1083
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):S1689–S1696
- Mitsuhashi T, Morris RC Jr, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991;87:1889–1895
- Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:7–12
- Panichi V, De Pietro S, Andreini B, et al. Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int* 1998;54:1463–1469
- Bellows CG, Reimers SM, Heersche JN. Expression of mRNAs for type-I collagen, bone sialoprotein, osteocalcin, and osteopontin at different stages of osteoblastic differentiation and their regulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Cell Tissue Res* 1999;297:249–259
- Drissi H, Pouliot A, Koolloos C, et al. 1,25-(OH)₂-vitamin D3 suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter. *Exp Cell Res* 2002;274:323–333
- Aihara K, Azuma H, Akaike M, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004;279:35798–35802
- Simpson RU, Hershey SH, Nibelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:521–524
- Meems LM, van der Harst P, van Gilst WH, de Boer RA. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets* 2011;12:29–41
- Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:1059–1064
- Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846–854
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1321–1327
- Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931–1942
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730–1737
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340–1349
- Inaguma D, Nagaya H, Hara K, et al. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with predialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:126–131
- Baker LR, Abrams L, Roe CJ, et al. 1,25(OH)₂D₃ administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial. *Kidney Int* 1989; 35:661–669
- Moe SM, Drüeke TB, Block GA, et al. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;113:S1–S130
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945–1953
- Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755–1760
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125
- Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F, et al. Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1595–1599
- Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H, et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:760–767
- London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003;9 Suppl 4: S305–S309
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112–S119
- [No authors listed]. VI. Causes of death in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999;34(2 Suppl 1):S87–S94
- [No authors listed]. V. Patient mortality and survival in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999;34(2 Suppl 1):S74–S86
- Goodman WG, Coburn JW. The use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in early renal failure. *Annu Rev Med* 1992;43:227–237

37. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of multifaceted disease. *Circulation* 2008;117:2938–2948
38. Bas A, Lopez I, Perez J, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006;21:484–490
39. Stubbs JR, Liu S, Tang W, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2116–2124
40. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:429–436
41. Brown AJ, Finch J, Takahashi F, Slatopolsky E. Calcemic activity of 19-Nor-1,25(OH)(2)D(2) decreases with duration of treatment. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2088–2094
42. Mizobuchi M, Ogata H, Koiba F, Kinugasa E, Akizawa T. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone* 2009;45 Suppl 1:S26–S29
43. Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 2007;67:1999–2012
44. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:391–400
45. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483–1490
46. Brown JA, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002;139:279–284
47. Nakane M, Ma J, Rose AE, et al. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:84–89
48. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S51–S56
49. Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. A new analog of 1,25-(OH)2D3, 19-NOR-1,25-(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997;30:105–112
50. Rodríguez M, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Muñoz-Castañeda JR, Almaden Y. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:261–268
51. Li X, Speer MY, Yang H, Bergen J, Giachelli CM. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:321–326
52. Sanchez-Niño MD, Bozic M, Córdoba-Lanús E, et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:647–657
53. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986;105:649–654
54. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008;74:1394–1402
55. Park JW, Bae EH, Kim IJ, et al. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:301–313
56. Sochorová K, Budinský V, Rozková D, et al. Paricalcitol (19-nor-1, 25-dihydroxyvitamin D2) and calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. *Clin Immunol* 2009;133:69–77
57. Ari E, Kedrah AE, Alahdab Y, et al. Antioxidant and renoprotective effects of paricalcitol on experimental contrast-induced nephropathy model. *Br J Radiol* 2012;85:1038–1043
58. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, et al. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132:282–289
59. Husain K, Ferder L, Mizobuchi M, Finch J, Slatopolsky E. Combination therapy with paricalcitol and enalapril ameliorates cardiac oxidative injury in uremic rats. *Am J Nephrol* 2009;29:465–472
60. Park JW, Cho JW, Joo SY, et al. Paricalcitol prevents cisplatin-induced renal injury by suppressing apoptosis and proliferation. *Eur J Pharmacol* 2012;683:301–309
61. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1796–1806
62. Husain K, Suarez E, Isidro A, Ferder L. Effects of paricalcitol and enalapril on atherosclerotic injury in mouse aortas. *Am J Nephrol* 2010;32:296–304
63. Kong J, Kim GH, Wei M, et al. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol* 2010;177:622–631
64. Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, et al. Myocardial effects of VDR activators in renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:188–192
65. Fraga C, Blanco M, Vigo E, et al. Autogenesis of the vitamin D receptor in the rat heart. *Histochem Cell Biol* 2002;117:547–550
66. Wu-Wong JR, Noonan W, Nakane M, et al. Vitamin D receptor activation mitigates the impact of uremia on endothelial function in the 5/6 nephrectomized rats. *Int J Endocrinol Epub February 10, 2010*
67. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007;72:709–715
68. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007;22:860–866
69. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *Engl J Med* 31, 2003;349:446–456
70. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70:1858–1865
71. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH <= 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(9):3588–3594
72. He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/? – catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:90–103
73. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P. The role of paricalcitol on proteinuria. *J Ren Care* 2011;37:80–84
74. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823–2828
75. 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;376:1543–1551
76. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674–684

Статья переведена на русский язык и публикуется из журнала *Clinical Interventions in Aging* 2013;8:149–156 doi: 10.2147/CIA.S38349 с разрешения авторов и согласно условиям лицензионного соглашения «Creative Commons attribution-noncommercial license».

Перевод: Лепик К.В.
Редакция перевода: Трофименко И.И.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.01.2014 г.
Принята в печать: 25.03.2014 г.