

© Коллектив авторов, 2011  
УДК 616.0447-022.015-08

## КРУГЛЫЙ СТОЛ «ОЦЕНКА ТЕКУЩЕЙ ПРАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА. АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИНАКАЛЦЕТА»

## ROUND TABLE «ASSESSMENT OF CURRENT PRACTICES OF TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM. ALGORITHMS OF THE USE OF CINACALCET»

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, лечение, кальцимитетики.

**Key words:** chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, treatment, calcimimetics.

21 октября 2010 г. в Москве в рамках VII Съезда Научного общества нефрологов России состоялся **круглый стол «Оценка текущей практики лечения вГПТ. Алгоритмы применения цинакалцета»** под председательством **Е.М. Шилова и Н.А. Томилиной**. В заседании приняли участие ведущие нефрологи России: профессора Г.В. Волгина (Москва), К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург), В.А. Добронравов (Санкт-Петербург), В.М. Ермоленко (Москва), Л.Я. Рожинская (Москва), А.В. Смирнов (Санкт-Петербург), доктора мед.наук А.М. Андрусев (Москва), Р.Н. Ведерникова (Москва), А.Ю. Земченков (Санкт-Петербург), О.Н. Котенко (Москва), В.Ю. Шило (Москва), Е.В. Шутов (Москва).

Программа круглого стола включала в себя обсуждение вопросов патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (вГПТ) при хронической болезни почек (ХБП), его диагностики и алгоритмов лечения, а также разработку и внедрение национальных рекомендаций по минерально-костным нарушениям при хронической болезни почек.

В своем приветственном выступлении **Н.А. Томилина** озвучила актуальность проблемы и поделилась первым опытом применения цинакалцета для лечения пациентов с вГПТ в Москве. В ходе дискуссии была подчеркнута необходимость четкого определения показаний для назначения кальцимитетиков, строгого соблюдения инструкции по применению препаратов. Особую значимость приобретают требования к тщательному, своевременному и регулярному обследованию пациентов, получающих лечение цинакалцетом.

**В.А. Добронравов** отметил, что морфологическим субстратом прогрессирующего вГПТ является на начальных этапах диффузная гиперпла-

зия с последующей ее трансформацией в нодулярную форму. Снижение контроля за пролиферацией клеток ПЩЖ и продукцией ПТГ ассоциировано, в значительной степени, с параллельным снижением тканевой плотности рецептора кальцитриола (VDR) и Ca-чувствительного рецептора (CaSR). Вероятность эффективного контроля вГПТ значительно выше на ранних стадиях, когда при начальной гиперплазии паращитовидных желез (ПЩЖ) количество тех и других рецепторов – мишеней для двойного фармакологического воздействия – достаточно. Текущая неопределенность в подходах к фармакотерапии вГПТ, во многом, связана с отсутствием понимания как суммарного эффекта, так и сепаратного вклада каждого из этих 2 механизмов в контроль (ПТГ) и изменения ПЩЖ. Ряд имеющихся к настоящему времени экспериментальных данных проливают свет на эту проблему. При нокауте гена VDR (полным отсутствием его экспрессии), несмотря на резкое увеличение кальцитриола крови, развивается типичная клиническая картина вГПТ – увеличение ПТГ, гиперплазия ПЩЖ, снижение Ca, повышение фосфатов, рахит/остеомалация, которая полностью обратима при супплекции Ca. вГПТ также развивается при нокауте 1 $\alpha$ -гидроксилазы (из-за прекращения образования кальцитриола). В этом случае введение 1,25D приводит к полному регрессу симптоматики, однако при этом частичный эффект достигается назначением Ca. Небезынтересны и данные моделей по инактивирующим мутациям CaSR, приводящим к его снижению или отсутствию, и клинически известным как семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (CaSR +/-) и неонатальная гиперкальциемия (CaSR -/-). В этих случаях нормальный, высокий (CaSR +/-) или даже резко

повышенный (CaSR –/–) уровень кальцитриола не препятствует развитию гиперплазии ПЩЖ. Дополнительный нокаут гена PTH в дополнении к нокауту CaSR в эксперименте не препятствует развитию гиперплазии ПЩЖ.

Таким образом, по мнению проф. В.А. Доброврова: **1) активация CaSR дает вклад в профилактику вГПТ в условиях дефицита 1,25D/VDR; 2) в условиях недостаточной активации CaSR или ее полного отсутствия действие кальцитриола на ПЩЖ ограничено или вовсе не проявляется. CaSR-активация, так же как и VDR-активация изменяет транскрипцию гена и синтез ПТГ. Кроме этого, активация CaSR блокирует высвобождение ПТГ из клеток ПЩЖ и снижает их пролиферацию. В свете трансляционной нефрологии эти данные позволяют заключить, что применение кальцимитетиков не должно ограничиваться запущенными случаями вГПТ, неконтролируемого кальцитриолом или D-аналогами. Улучшение результатов профилактики прогрессирования вГПТ в сравнении с тем, которые мы имеем сейчас, может быть достигнуто при достаточно раннем назначении лечения, основанном на синергизме эффектов активации CaSR и VDR.**

**К.Я. Гуревич** отметил необходимость дифференциального подхода к оценке состояния пациентов с вГПТ с целью определения дальнейшей тактики лечения. **Основаниями для медикаментозного вмешательства являются: 1) лабораторные признаки высокообменной остеодистрофии; 2) наличие признаков внекостной кальцификации; 3) высокий риск перелома костей.** Рекомендации KDIGO, в отличие от рекомендаций KDOQI, существенно расширили допустимый интервал ПТГ (до 2–9 верхних границ нормы здорового пациента, т.е. до 130–585 пг/мл), однако при этом подтвердили, что заметное изменение концентрации ПТГ в любом направлении в пределах указанного диапазона позволит начать или изменить режим лечения с целью предупреждения выхода показателей за указанный диапазон концентраций. Таким образом, рекомендации KDIGO в большей степени ориентированы на профилактику возникающих осложнений вГПТ, чем на их лечение.

Рекомендации KDIGO неопределенно перечисляют группы лекарственных препаратов для снижения концентрации ПТГ у больных с ХБП стадии VD и повышенным или повышающимся ПТГ, а именно: кальцитриол или аналоги витамина D, или кальцимитетики, или комбинацию кальцимитетиков и кальцитриола, или аналогов витамина D. Оче-

видно, что начальный выбор препарата для коррекции повышенного уровня ПТГ зависит от концентрации кальция и фосфора и других факторов. В свете вышеизложенного проф. К.Я. Гуревич привел убедительные данные в пользу эффективности кальцимитетиков для поддержания стабильных целевых значений лабораторных показателей – ПТГ, кальция и фосфора (исследования OPTIMA и ECHO), профилактики внекостной кальцификации (исследование ADVANCE), снижения частоты переломов (данные Cunnigham et al.). **Применение цинакалцета обосновано при уровнях ПТГ более 300 пг/мл (а в отдельных случаях, и при ПТГ 150–300 пг/мл в качестве поддерживающей терапии).** В заключение проф. К.Я. Гуревич привел обоснованное мнение в пользу того, что **препараты витамина D показаны, в первую очередь, для коррекции дефицита витамина D, в то время как для коррекции вГПТ показаны кальцимитетики.**

В своем выступлении на тему «Обзор литературы по выживаемости пациентов с вГПТ: кальцимитетики» **В.Ю. Шило** проанализировал доступные в литературе данные по взаимосвязям между уровнем ПТГ и выживаемостью больных на заместительной терапии. В исследованиях, на которые опирались эксперты рекомендаций K/DOQI (2003), рост смертности наблюдался уже при уровне ПТГ более 300 пг/мл. В последующих когортных исследованиях не удавалось четко проследить независимое влияние ПТГ на выживаемость, пока его значения не приближались к 600 пг/мл и выше, что легло в основу недавно опубликованных рекомендаций KDIGO по минеральному метаболизму при ХБП, где рекомендуемый целевой диапазон безопасных значений ПТГ расширен до 2–9 норм. **В.Ю. Шило** обратил внимание присутствующих на недавно опубликованные данные К. Kalantar-Zadeh (2010), которому при помощи анализа эпидемиологических данных более 58 000 пациентов на диализе в модели, учитывающей изменения ПТГ по времени (time-dependent models), **удалось продемонстрировать увеличение смертности у пациентов с ПТГ 300–600 пг/мл по сравнению с референсной группой с ПТГ 150–300 пг/мл, причем этот эффект увеличения смертности в этой «серой» зоне был нарастающим.** Согласно рекомендациям KDIGO для решения вопроса о начале терапии вГПТ важны не столько абсолютные значения ПТГ, сколько тенденция, динамика этого показателя. Соединяя это воедино с анализом Kalantar-Zadeh, он рекомендовал начинать лечение вГПТ не тогда, когда заболевание приобретет тяжелое течение, а с ранних стадий вГПТ, когда

уровень ПТГ еще находится в «серой зоне» 300–600 пг/мл. Переходя к обзору публикаций по влиянию кальцимитетиков на суррогатные маркеры нарушений минерального метаболизма, отдельные конечные точки и выживаемость больных, В.Ю. Шило пояснил, что сегодня имеется достаточно публикаций, позволяющих считать эффективность кальцимитетиков для достижения кратковременных целей (например, для снижения уровня ПТГ, сывороточного кальция и фосфора) доказанной. Сегодня вопрос стоит по-другому, в какой степени воздействуя на суррогатные маркеры вГПТ, мы можем добиться долговременных целей – влияния на конечные точки, выживаемость, смертность. Уже в регистрационных исследованиях 3-й фазы было продемонстрировано положительное влияние цинакальцета на снижение потребности в паратиреоидэктомиях, частоты переломов, снижения госпитализаций от сердечно-сосудистых заболеваний и некоторая тенденция к уменьшению смертности (анализ J. Cunningham, 2006). С позиций доказательной медицины продолжается большое контролируемое, рандомизированное исследование EVOLVE, в котором изучается влияние цинакальцета на выживаемость больных на гемодиализе. Очень важно, что в этом исследовании участвуют и Российские центры.

В заключение В.Ю. Шило подробно остановился на результатах только что опубликованного проспективного когортного исследования G. Block et al. (2010). В когорте из 19 180 пациентов с вГПТ, наблюдаемых на протяжении до 26 мес, примерно 6 000 пациентов получали цинакальцет, при этом обе группы получали в/в активные препараты витамина D. По результатам этого исследования **общая и сердечно-сосудистая выживаемость была достоверно выше в группе, получавшей кальцимитетик**, при этом величина эффекта повышалась в подгруппах с наиболее тяжелым вГПТ. Анализ Block позволяет высказать гипотезу, что **применение цинакальцета у пациентов с вГПТ на диализе приводит к улучшению их выживаемости, причем не только в группе с тяжелым вГПТ (свыше 600 пг/мл), но и при начальных стадиях заболевания, при ПТГ 300–600 пг/мл.**

В.Ю. Шило подчеркнул, что 1) **цинакальцет является препаратом выбора (первой линией терапии) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением вГПТ в сочетании с гиперкальциемией; 2) у больных с кальцифилаксией цинакальцет является первой линией терапии; 3) у больных с начальным вГПТ цинакальцет не является препаратом первой линии**

терапии, **однако может применяться при неуспехе или невозможности применения активных препаратов D**, при этом предпочтительно сочетанное применение кальцимитетика и малой дозы активного D.

**Л.Я. Рожинская** поделилась личным опытом применения цинакальцета в клинической практике. В исследование были включены 25 пациентов с вГПТ на фоне терминальной ХБП, имеющих показания к паратиреоидэктомии. Все пациенты до назначения мимпары лечились альфакальцидолом (АК) в средней дозе 2,0 мкг в неделю без существенного эффекта, 70% продолжали прием АК. Начальная доза мимпары составила 30 мг в сутки, ежемесячно титровалась в зависимости от уровня Са и ПТГ. Длительность наблюдения составила 6 мес. В ходе исследования 3 пациента прекратили прием цинакальцета из-за побочных явлений (тошнота, рвота). У всех 22 пациентов, принимавших мимпару, было отмечено снижение уровня ПТГ > 30%, у 19 (86,4%) пациентов > 50% от исходного уровня. Средняя доза мимпары в течение 6 мес составила  $73 \pm 16,2$  мг/сут. Субъективно уменьшились жалобы пациентов на боль в костях и суставах (у 100% пациентов), мышечную слабость (у 100%), кожный зуд (исчез у 94% пациентов), наличие подкожных уплотнений (у 100%). Достоверно улучшились лабораторные показатели, показатели минеральной плотности костной ткани, было отмечено уменьшение объема ПЩЖ.

С точки зрения проф. Л.Я. Рожинской, показаниями к лечению мимпарой вГПТ у пациентов с ХБП VД в реальной клинической практике являются: 1) неэффективность терапии альфакальцидолом и фосфатбиндерами; 2) невозможность применения адекватных доз указанных препаратов; 3) тенденция к гиперкальциемии (более 2,5 ммоль/л), увеличению СахР произведения (даже при ПТГ 300–500 пг/мл); 4) гиперплазия ПЩЖ; 5) ПТГ более 600 пг/мл при опыте традиционной терапии и более 800 пг/мл при первичной терапии.

В выводах своего выступления проф. Л.Я. Рожинская подчеркнула, что 1) предварительные результаты свидетельствуют об эффективности мимпары в стабилизации проявлений вГПТ у пациентов с ХБП V ст; 2) у части пациентов без выраженной ренальной остеодистрофии возможно отказаться от проведения паратиреоидэктомии в пользу лечения мимпарой; 3) терапия мимпарой является методом выбора у больных с высоким операционным риском, рецидивом вГПТ.

**Г.В. Волгина** поделилась московским опытом применения цинакальцета при вГПТ. Было отмечено

но, что кальцимитетики являются инновационными препаратами и обладают большим потенциалом по улучшению текущей практики в достижении целевых уровней минерального обмена и области благополучия уровня иПТГ. Применение цинакальцета (мимпары) требует выработки стратегии терапии при: 1) достижении целевого уровня ПТГ (поддерживающая, интермиттирующая терапия, применение минимальной дозы – 15 мг); 2) значительном снижении уровня ПТГ (отмена препарата и ее длительность); 3) уточнении причин возникновения синдрома «рикошета» на фоне постоянной дозы препарата, отмене/уменьшении дозы препарата (в связи с развитием нежелательных эффектов, прекращением приема в связи с отсутствием препарата, некомплаентностью пациента)

**Применение цинакальцета (мимпары) позволяет:** 1) достичь адекватной коррекции минерального метаболизма и области благополучия уровней иПТГ у большого количества пациентов; 2) эффективно снижать уровень иПТГ независимо от исходной тяжести ГПТ в комбинации с гибкими дозами витамина D; 3) контролировать тяжелый рецидивный ГПТ.

**Р.Н. Ведерникова** рассказала о первом опыте применения цинакальцета после трансплантации почки. Несмотря на то, что назначение мимпары формально по инструкции к препарату ограничено группой пациентов, получающих диализную терапию, применение у трансплантированных больных может быть необходимо при тяжелой неконтролируемой гиперкальциемии. Р.Н. Ведерникова убедительно обосновала показания к применению и безопасность назначения цинакальцета у этой категории больных.

В заключение круглого стола **главный нефролог МЗ и СР России проф. Е.М. Шилов** вновь отметил актуальность проблемы. ХБП является одной из ведущих причин заболеваемости и утра-

ты трудоспособности. В V стадии заболевание требует заместительной почечной терапии (диализа или трансплантации), потребляющей значительные ресурсы. Ведущим проявлением хронической болезни почек становится так называемые МКН–ХБП (минерально-костные нарушения при хронической болезни почек), развивающиеся, во многом, вследствие гиперпродукции ПТГ. МКН–ХБП приводит к развитию патологии костной ткани, внекостной кальцификации, потребности в паратиреоидэктомии, увеличению смертности, в том числе сердечно-сосудистой.

В Российской Федерации отсутствуют стандарты диагностики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, и их разработка и утверждение должны стать приоритетом. Необходимо внести в медико-экономические стандарты плановое обследование больных с V стадией ХБП.

Современная терапия вторичного гиперпаратиреоза, основывающаяся на диагностированных лабораторных и функциональных нарушениях, должна включать в себя инновационные средства, в том числе препараты группы кальцимитетиков. Существующая доказательная база подтверждает эффективность препаратов этой группы в снижении частоты переломов костей и паратиреоидэктомий, кальцификации магистральных сосудов и клапанов сердца, что, безусловно, снизит сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у этой категории пациентов.

Несомненно, требуется разработка алгоритмов фармакотерапии вторичного гиперпаратиреоза. Было предложено **создать рабочую группу по разработке национального стандарта диагностики и лечения МКН–ХБП под непосредственным руководством проф. Е.М. Шилова**, при участии широкого круга специалистов, работающих в этой области.

Поступила в редакцию 17.01.2011 г.  
Принята в печать 09.02.2011 г.