

## Место парикальцитола в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек

А.К. Еремкина<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0001-6667-062X, a.lipatenkova@gmail.com

Н.Г. Мокрышева, ORCID: 0000-0002-9717-9742, parathyroid.enc.@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

### Резюме

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП) – системная патология костно-минерального гомеостаза, проявляющаяся одним из следующих признаков или их комбинацией: отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена – развитием вторичного гиперпаратиреоза; дефектами обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или ее прочности; сосудистой или тканевой кальцификацией. Расстройства метаболизма витамина D в виде снижения уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D (кальцитриола) и повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) происходят на самых ранних этапах развития ХБП. Вторичный гиперпаратиреоз ассоциирован с высокой заболеваемостью и смертностью пациентов с ХБП 3–5Д-стадиями. Длительно декомпенсированное течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с нарушением функции почек приводит к необратимым изменениям в различных системах организма, резистентности к консервативным методам терапии и необходимости хирургического вмешательства. В виду снижения ренальной продукции кальцитриола особую роль в коррекции ВГПТ выполняют активаторы витамин-D-чувствительного рецептора. Они положительно влияют на снижение уровня иПТГ, костный обмен. Также представлены данные о плейотропных эффектах препаратов, имеющих решающее значение для профилактики фиброза почек и внескелетной кальцификации. В настоящем обзоре основное внимание уделено участию витамина D в патогенезе минеральных и костных нарушений и роли парикальцитола в их коррекции. Эффективность парикальцитола у пациентов с различными стадиями ХБП оценивалась в большом количестве наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, результаты которых были суммированы в ряде метаанализов.

**Ключевые слова:** минеральные нарушения, костные нарушения, хроническая болезнь почек, витамин D, вторичный гиперпаратиреоз, кальцификация, парикальцитол

**Для цитирования:** Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Место парикальцитола в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. *Медицинский совет*. 2021;(4):190–198. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-190-198.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Paricalcitol in management of chronic kidney disease–mineral and bone disorder

Anna K. Eremkina<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0001-6667-062X, a.lipatenkova@gmail.com

Natalya G. Mokrysheva, ORCID: 0000-0002-9717-9742, parathyroid.enc.@gmail.com

Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

### Abstract

Mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD) is a systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following: abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D metabolism (secondary hyperparathyroidism); abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength; or vascular or other soft tissue calcification. Decreasing 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol) and rising parathyroid hormone (PTH) levels occur on early stages of CKD. Secondary hyperparathyroidism contributes to the high morbidity and mortality noted in this population. Long-term decompensation of secondary hyperparathyroidism in patients with impaired renal function leads to irreversible changes in multiple organ systems, resistance to conservative treatment and the requirement for surgical intervention. Suppress of renal CYP27B1 and the calcitriol deficiency play a major role in the development of mineral and bone disorders in CKD, thus VDR activators are widely used for management of secondary hyperparathyroidism. These medications are effective in suppression of PTH and demonstrate the positive effects on bone metabolism. There is evidence of pleiotropic effects of VDR activators that are crucial for the prevention of renal fibrosis and extraskeletal calcification. This review focuses on the involvement of vitamin D in the pathogenesis of mineral and bone disorders and the role of paricalcitol in their correction. The efficacy of paricalcitol in patients with various stages of CKD has been evaluated in a large number of observational and randomized clinical trials, the comparative effectiveness of paricalcitol therapy has been summarized in several metaanalyses.

**Keywords:** mineral disorders, bone disorders, chronic kidney disease, vitamin D, secondary hyperparathyroidism, calcification, paricalcitol

**For citation:** Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. Paricalcitol in management of chronic kidney disease–mineral and bone disorder. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):190–198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-190-198.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) – системная патология костно-минерального гомеостаза, проявляющаяся одним из следующих признаков или их комбинацией: отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена – развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ); дефектами обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или ее прочности; сосудистой или тканевой кальцификацией [1]. Расстройства метаболизма витамина D, снижение уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (кальцитриола) и повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) происходят на самых ранних этапах развития ХБП. Уровни кальцитриола ниже референсных значений определяются в 13% случаев при наличии расчетной СКФ  $> 80$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> и в 60% случаев – при рСКФ  $< 30$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>. Гиперпаратиреоз (иПТГ  $> 65$  пг/мл) диагностируется у 12% пациентов с СКФ  $> 80$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, в то время как показатели кальция и фосфора сохраняются в нормальном диапазоне до того момента, как СКФ не становится менее  $40$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> [2]. ВГПТ ассоциирован с высокой заболеваемостью и смертностью пациентов с ХБП 3–5д-стадиями. Длительно декомпенсированное течение ВГПТ у пациентов с ХБП приводит к необратимым изменениям в различных системах организма, резистентности к консервативным методам терапии и необходимости хирургического вмешательства [1]. В настоящем обзоре основное внимание уделено участию витамина D в патогенезе МКН-ХБП и роли парикальцитиола в коррекции данных нарушений.

## МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Витамин D<sub>3</sub> образуется под воздействием ультрафиолетового света (УФ) из 7-дегидрохолестерина в коже. У растений синтез витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол) из провитамина D<sub>2</sub> (эргостерол) происходит сходным образом также в результате попадания УФ [2]. Человек способен усваивать как D<sub>2</sub>, так и D<sub>3</sub> (однако витамин D<sub>2</sub> характеризуется меньшей биологической активностью), но синтезировать только витамин D<sub>3</sub>. Витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> вместе известны общим названием витамин D и являются биологически инертными. Далее, витамин D из кожи или с пищей попадает в кровоток, в основном посредством витамин-D-связывающего белка (VDBP), в меньшей степени в соединении с альбумином и липопротеином, и транспортируется в печень. В печени под воздействием мембранного фермента цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) витамин D<sub>3</sub> путем гидроксилирования превращается в первый активный метаболит –  $25(\text{OH})\text{D}$  (кальцидиол) [3]. Период полувыведения кальцидиола составляет около 18–21 дня. Определение  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови лучше всего отражает статус витамина D, поскольку гидроксилаза печени не регулируется отрицательной обратной связью и, таким образом, производство кальцидиола в основном зависит от исходного субстрата [4].

В клетках проксимальных канальцев почек кальцидиол проходит второй этап гидроксилирования под действием фермента P450  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1), образуя  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (кальцитриол). Уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сыворотке крови также контролируется ферментом цитохрома P450 – 24-гидроксилазой (CYP24A1), который трансформирует кальцитриол в биологически неактивные метаболиты, растворимые в воде, – 24,25-дигидроксивитамин D и кальцитроевую кислоту [3, 5]. CYP27B1 в почках находится под жестким регуляторным контролем, таким образом, поддерживаются физиологические уровни кальцитриола в кровотоке (активируемые ПТГ и подавляемые фактором роста фибробластов 23 (FGF23), самим кальцитриолом, кальцием и фосфором) [5]. Производство  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в почках в значительной степени определяет уровни циркулирующего кальцитриола и его эндокринную роль в минеральном обмене. Период полураспада кальцитриола составляет около 4–6 ч [6].

Как и стероидные гормоны, кальцитриол оказывает свое действие через ядерный рецептор витамина D (VDR), который, в свою очередь, образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR). Образование комплекса  $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}/\text{RXR}$  обуславливает взаимодействие VDR с витамин-D-регуляторными элементами промоторов целевых генов, регулируя транскрипцию и биосинтез соответствующих белков. VDR, который присутствует почти во всех тканях и клетках человеческого тела, способен активировать около 3% генома человека [7]. Кальцитриол – главный активатор VDR, тем не менее кальцидиол также может активировать рецептор, хотя в 100 раз с меньшей активностью, чем  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [6].

Основная эндокринная функция кальцитриола состоит в том, чтобы поддерживать оптимальный гомеостаз кальция.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  способствует абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах, поддерживает необходимые уровни

кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани и предотвращения гипокальциемии. Витамин D необходим для обеспечения нормальных процессов костного ремоделирования, работы остеобластов и остеокластов. Кроме того,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  оказывает множество «некальциемических» или плейотропных эффектов. Это реализуется за счет экстраренальной продукции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , которая происходит в моноцитах, макрофагах, кератиноцитах, клетках легких, плаценты, молочной железы, желудочно-кишечного тракта и др. В этих условиях кальцитриол регулирует множество клеточных процессов, влияя на рост и дифференцировку нормальных и злокачественных клеток, врожденную иммунную функцию, сердечно-сосудистую систему и т. д. [4]. Экстраренальная продукция кальцитриола не оказывает значимого влияния на концентрацию витамина в сыворотке крови и в меньшей степени зависит от гомеостатических регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, таких как ПТГ и сывороточный кальций. Внепочечная экспрессия CYP27B1 регулируется специфическими местными факторами, получая обратную связь от локально экспрессируемых CYP27B1, CYP24A1 и кальцидиола [8].

## РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Снижение количества действующих нефронов при ХБП приводит к развитию каскада патологических реакций, включая нарушение метаболизма витамина D, гипокальциемию, уменьшение фосфатурии и развитие гиперфосфатемии, изменение чувствительности и функции как кальций-чувствительного рецептора (CaSR), так и VDR околотитовидных желез (ОЩЖ). Эти процессы способствуют увеличению синтеза ПТГ и при отсутствии адекватного лечения – развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), нарастанию уровня фосфора, FGF-23 [9,10].

Нарушение метаболизма витамина D играет важную роль в развитии ВГПТ. Во-первых, в популяции пациентов с ХБП широко распространен дефицит витамина D, что, как правило, обусловлено комбинацией патологических факторов: снижением конверсии 7-дегидрохолестерина в 9,10-секостерол (превитамины D<sub>3</sub>) вследствие уремии, алиментарной недостаточностью, ограниченным пребыванием на солнце и потерей кальцидиола с мочой при сопутствующей протеинурии [9]. Во-вторых, синтез кальцитриола постепенно снижается по мере прогрессирования ХБП, нарушение ренальной продукции 1,25(OH)<sub>2</sub>D ассоциировано со снижением активности CYP27B1 на фоне уменьшения почечной массы, с потерей гликопротеина мегалина, необходимого для захвата кальцидиола эпителиоцитами проксимальных канальцев, а также непосредственно низким уровнем 25(OH)D [11]. При дефиците 1,25(OH)<sub>2</sub>D не происходит должной активации VDR на апикальной мембране энтероцитов и в клетках дистальных канальцев почки, и, как следствие, не запускается экспрессия генов, участвующих в трансцеллюлярном транспорте кальция, снижается его абсорбция, что способствует прогрессированию гипокальциемии. При гипокальциемии и дефиците 1,25(OH)<sub>2</sub>D теряется супрессивный эффект иПТГ, развивается резистентность скелета к действию гормона. Впоследствии данные нарушения неизбежно приводят к повышенной секреции ПТГ и развитию ВГПТ [10].

Кроме того, к важным регуляторным факторам относятся FGF23, уровни которого начинают нарастать еще до повышения иПТГ. FGF-23 синтезируется остеоцитами в ответ на гиперфосфатемию и проявляет свою биологическую активность, взаимодействуя с родственными рецепторами (FGFR) при участии ко-фактора – белка Klotho (экспрессируется во многих тканях, но особенно в больших количествах в дистальных и проксимальных канальцах почек, эпителиальных клетках ОЩЖ). На начальных этапах ХБП за счет компенсаторного увеличения FGF-23 уровень фосфора сыворотки крови длительное время остается в пределах референсных значений, хотя гиперфосфатемия может проявляться уже начиная с ХБП С3-4. Увеличение FGF-23 непосредственно приводит к подавлению CYP27B1 и усугублению дефицита кальцитриола [12].

По мере того как уровень кальцитриола постепенно снижается, отрицательная обратная связь, которую он

обычно оказывает на ОЩЖ, становится неэффективной, что еще больше способствует прогрессированию ВГПТ. При длительной декомпенсации ВГПТ развивается диффузная поликлональная гиперплазия ОЩЖ [10]. Последняя может дополнительно подвергаться моноклональной узловатой трансформации, что обусловлено сниженной экспрессией и потерей CaSR и VDR, в результате чего ОЩЖ плохо реагирует на терапию кальцимитиками или препаратами витамина D. Последствиями некомпенсированного течения ВГПТ являются нарушения костного метаболизма и внескелетная кальцификация, неизбежно повышающие риски смертности для пациентов [1].

## ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ВИТАМИНА D

Коррекция МКН-ХБП прежде всего направлена на предотвращение прогрессирования ВГПТ и профилактику ассоциированных с ним осложнений. Выбор оптимальной лечебной тактики при ВГПТ напрямую зависит от основных показателей минерального обмена, к которым относятся сывороточный кальций, фосфор, иПТГ, фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) и 25(OH) витамин D. При этом назначение терапии, титрация дозы препаратов, оценка эффективности и побочных эффектов должна основываться не на одномоментных результатах, а на определении данных лабораторных показателей в динамике. К основным целям лечения ВГПТ относятся: профилактика или коррекция гиперфосфатемии, нормализация кальциемии, достижение целевых показателей ПТГ и целевого уровня 25(OH) витамина D [1].

Среди препаратов витамина D можно выделить нативные и активные формы (неселективные и селективные активаторы VDR, *табл.*). В связи с тем что для синтеза кальцитриола необходим фермент CYP27B1, уровень которого значительно снижается по мере прогрессирования ХБП, в качестве основных препаратов для лечения пациентов с ВГПТ при снижении фильтрационной функции почек рекомендуется использовать именно активные формы витамина D. Прямые эффекты препаратов витамина D осуществляются за счет связывания с VDR на поверхности клеток ОЩЖ, не прямое влияние реализуется за счет связывания с рецепторами в ЖКТ и костной ткани. Имеются данные о том, что активные метаболиты витамина D могут напрямую влиять на CaSR. С одной стороны, применение активных форм витамина D у пациентов с ХБП 5Д и ВГПТ положительно влияет на снижение уровня иПТГ, уменьшает потребность в паратиреоидэктомии и улучшает морфологию костной ткани. С другой стороны, терапия данными препаратами значимо повышает риски гиперкальциемии и гиперфосфатемии, представляющие собой основные предикторы неблагоприятных кардиоваскулярных событий при ХБП. Нецелесообразность применения этих препаратов при отсутствии гипокальциемии на ранних стадиях ХБП объясняется избыточным подавлением синтеза и секреции иПТГ, что пагубно влия-

ет на процессы костного ремоделирования. Эксперты KDIGO предлагают максимально отсрочить применение активных метаболитов/аналогов витамина D у пациентов с ХБП С3А-5. И назначать их пациентам с ХБП С4–5-стадии с выраженной гипокальциемией и прогрессирующими ВГПТ [1].

Всем пациентам независимо от стадии ХБП показано назначение нативных форм витамина D с целью достижения и поддержания оптимальных уровней 25(OH)D и, следовательно, профилактики или коррекции ВГПТ. Терапия ВГПТ с использованием нативных препаратов витамина D наиболее эффективна на ранних этапах развития ХБП по сравнению с преддиализной и диализной стадиями. Достаточный уровень 25(OH)D необходим не только для реализации классических эффектов витамина D на минерализацию костной ткани и активность паратиреоцитов, но и его плейотропного действия. Дефицит/недостаточность витамина D связан с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, снижением антиатерогенных факторов эндотелиальных клеток, что дополнительно увеличивает риски прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В последней версии клинических практических рекомендаций KDIGO от 2017 г. обозначена необходимость исходного определения уровня 25(OH)D всем пациентам со стадиями ХБП С3–С5Д, и дальнейшего восполнения дефицита/недостаточности витамина D по принципам, утвержденным для общей популяции [1].

● **Таблица.** Препараты витамина D, используемые в рамках терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек

● **Table.** Vitamin D supplements used as part of the treatment regimen of mineral and bone disorders in chronic kidney disease

Группа	Международное непатентованное название	Химическая структура
Нативные препараты витамина D	Колекальциферол Эргокальциферол*	(витамин D3) (витамин D2)
Неселективные препараты витамина D	Кальцифедол* Кальцитриол Альфакальцидол Доксеркальциферол*	25(OH)D3 1 $\alpha$ ,25(OH)2D3 1 $\alpha$ (OH)D3 1 $\alpha$ (OH)D2
Селективные препараты витамина D	Парикальцитол Максакальцитол*	19-нор-1 $\alpha$ ,25(OH)D2 22-оха-1,25(OH)2 D3

\* - Препараты, не зарегистрированные на территории РФ.

## ПАРИКАЛЬЦИТОЛ – СЕЛЕКТИВНЫЙ АКТИВАТОР VDR

Парикальцитол, или 19-нор-1 $\alpha$ , 25-дигидроксивитамин D2 (торговое название Земплар, вл. ЭббВи Лтд, Великобритания) является синтетическим аналогом 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>, полученным путем отщепления метиленовой группы от 19-й позиции углеводородной цепи. Подобное химическое строение ассоциировано с селективной активацией VDR в ОЩЖ и значимо меньшей – в кишечнике [14]. У крыс парикальцитол дозозависимо

подавлял секрецию ПТГ и препятствовал гиперплазии ОЩЖ, в меньшей степени стимулировал абсорбцию кальция в кишечнике и был в 10 раз менее активен в отношении мобилизации кальция и фосфора из скелета, чем кальцитриол [15]. Кроме того, *in vitro* парикальцитол демонстрировал положительное влияние на костное ремоделирование. В отличие от кальцитриола, парикальцитол в меньшей степени индуцирует синтез цитокина RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$  ligand) остеобластами, запускающего мобилизацию остеокластов и резорбцию костной ткани [16]. Подобный эффект прослеживался и в клинических исследованиях с участием пациентов на гемодиализе [17].

В 1998 г. препарат был одобрен FDA для парентерального введения при лечении ВГПТ. В 2005 г. пероральная форма была зарегистрирована для терапии пациентов с ХБП на додиализных стадиях [18]. Внутривенные инъекции парикальцитола используются только у пациентов на гемодиализе. Капсульная форма может назначаться как при ХБПС3-5, так и у пациентов с ХБП5Д. Согласно инструкции по применению парикальцитола, стартовая доза препарата в капсулах или в виде инъекций определяется исходным уровнем ПТГ, при расчете применяются специальные формулы. При разных режимах дозирования профиль терапевтического действия препарата схож. Максимальная безопасная доза в клинических исследованиях составила 32 мкг.

Выведение парикальцитола главным образом происходит двухфазно за счет гепатобилиарной экскреции. Быстрое снижение наблюдается в течение двух часов после в/в болюсного введения, однако в последующем концентрация снижается линейно со средним периодом полувыведения около 15 ч. Данные исследований *in vitro* подтверждают, что парикальцитол метаболизируется многочисленными печеночными и внепеченочными ферментами, включая CYP24. Только 5,7% внутривенной дозы препарата выводится в неизменном виде у здоровых добровольцев. У пациентов после процедуры гемодиализа клиренс парикальцитола составил 0,58–0,91 л/ч, а конечный период полувыведения – 11–32 ч. Таким образом, было показано, что клиренс не зависит от гемодиализа. Однако у больных хроническими заболеваниями почек 5-й стадии выявили снижение клиренса и увеличение периода полувыведения по сравнению со здоровыми людьми [19].

## ПАРИКАЛЬЦИТОЛ В ТЕРАПИИ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХБП5Д

Эффективность парикальцитола в отношении коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП 5Д- стадией оценивалась в большом количестве наблюдательных (КИ) и рандомизированных клинических исследований (РКИ), результаты которых были суммированы в ряде метаанализов. Y. Liu et al. (13 исследований, n = 112 695 пациентов) продемонстрировали преимущество парикальцитола в сравнении с другими активными формами витамина D в снижении уровня иПТГ (стандартизированная разность

средних (СРС) = -0,53, 95% ДИ: -0,90, -0,17;  $p = 0,004$ ). При этом, что касается влияния на уровни кальция и фосфора, статистически значимых различий получено не было ( $p = 0,078$  и  $p = 0,727$  соответственно). Тем не менее в группе парикальцитола отмечались более высокие значения  $\text{Ca}^{*P}$ -произведения, хотя выявленные различия имели невысокий уровень статистической значимости ( $p = 0,031$ ). Группы были сопоставимы по частоте нежелательных явлений (отношение рисков (ОР) = 1,02, 95% ДИ: 0,93, 1,12;  $p = 0,674$ ) [19]. Необходимо отметить, что в данном метаанализе были объединены и проанализированы данные как рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и когортных исследований (КИ), что могло привести к возникновению систематической ошибки. В другом метаанализе X. Geng et al. ( $n = 110\ 544$ ) оценка эффективности парикальцитола проводилась в отдельных подгруппах: 10 РКИ и 4 ретроспективных КИ. Согласно полученным данным парикальцитол также продемонстрировал лучшие результаты в коррекции уровня иПТГ (СРС = -0,53, ДИ 95%: -0,89-- -0,16;  $p = 0,004$ ) [20]. Что касается влияния на концентрации кальция в сыворотке крови, то были получены противоречивые результаты. В подгруппе РКИ кальциемия была статистически значимо выше в группе парикальцитола по сравнению с другими активаторами VDR (СРС = 2,14 (ДИ 95%: 0,90–3,38;  $p = 0,0007$ ), в то время как в КИ эффекты были обратными – фиксировались значимо более низкие уровни кальция крови (СРС = -0,85, ДИ 95%: -1,34-- -0,35;  $p = 0,0008$ ). И хотя данные РКИ считаются более надежными, ретроспективные работы имели гораздо больший размер выборки ( $n = 75\ 151$ ), что не позволяет игнорировать полученные результаты. Анализ данных КИ выявил, что повышение уровня фосфора крови в сравнении с исходными показателями было значимо меньше в группе парикальцитола, но в подгруппе РКИ достоверных различий не определялось. Частота развития нежелательных явлений была одинаковой для различных препаратов витамина D, что согласуется с результатами Y. Liu et al. [21]. С другой стороны, результаты метанализа Y. Xie et al. от 2017 г. (8 РКИ,  $n = 759$ ) не выявили значимых различий в процентном соотношении диализных пациентов, достигших целевых уровней иПТГ, в группе парикальцитола и других активаторов VDR (ОР = 1,01 ДИ 95%: 0,87–1,18;  $p = 0,85$ ). Не было различий в частоте гиперкальциемии (ОР = 0,95; 95% ДИ 0,74–1,21;  $p = 0,65$ ) и гиперфосфатемии (ОР = 0,94; 95% ДИ 0,77–1,16;  $p = 0,58$ ) [22].

В литературе имеются данные о преимуществах парикальцитола в отношении общей выживаемости пациентов с ХБП 5Д. D.G. Dobrez et al. выявили, что пациенты, получавшие парикальцитол, имели более низкие риски госпитализации по любой причине (на 14% ниже; ОУ = 0,863;  $P < 0,0001$ ), для них были характерны меньшее количество госпитализаций в год (ОУ = -0,642;  $P < 0,001$ ) и меньшие сроки пребывания в стационаре (отношение угроз (ОУ) = -6,84;  $P < 0,001$ ), чем в группе больных, получавших кальцитриол [23]. В крупном когортном исследовании с участием более чем 67 тыс. больных было показано, что терапия парикальцитолом по сравне-

нию с кальцитриолом ассоциировалась с более значимым снижением смертности среди гемодиализных пациентов. Разница в выживаемости достигала статистической значимости через 12 мес. лечения и продолжала увеличиваться с течением времени ( $p < 0,001$ ) [24]. Анализ ретроспективных данных в другой работе показал, что выживаемость среди пациентов, получавших в/в формы витамина D (кальцитриол или парикальцитол) была на 20% выше, чем у тех, кто совсем не получал активаторы рецептора VDR (ОУ = 0,80; 95% ДИ: 0,76–0,83). Общая выживаемость через 2 года терапии составила 75,6% в группе в/в форм витамина D против 58,7% в группе без терапии ( $p < 0,001$ , лог-ранг тест) [25]. Преимущества парикальцитола перед другими активными препаратами витамина D в отношении общей выживаемости также были продемонстрированы в метаанализе X. Geng et al. (ОУ = 0,86, 95% ДИ: 0,80–0,92;  $p < 0,001$ ) и снижения уровня иПТГ (СРС = -0,53, 95% ДИ: -0,90- (-0,17);  $p = 0,004$ ) [21]. F. Tentori et al. провели сравнительную оценку 3 активаторов VDR: парикальцитола ( $n = 2087$ ), доксеркальциферола ( $n = 2432$ ) или кальцитриола ( $n = 3212$ ) [26]. У пациентов, получавших парикальцитол, уровень смертности был аналогичен таковому у пациентов, получавших доксеркальциферол, но ниже, чем в группе кальцитриола. В конце 37-недельного периода наблюдения смертность (количество смертей/100 пациенто-лет) составила 15,3 (95% ДИ: 13,6–16,9) в группе парикальцитола; 15,4 (95% ДИ: 13,6–17,1) в группе доксеркальциферола и 19,6 (95% ДИ: 18,2, 21,1) в группе кальцитриола. Таким образом, статистически значимой разницы для парикальцитола и доксеркальциферола получено не было (ОУ варьируется от 0,99 до 1,06) [26].

### ПАРИКАЛЬЦИТОЛ В ТЕРАПИИ ПАТОГЕНЕЗЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ НА ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ

Основные цели лечения пациентов с ХБП 3–5-й стадиями направлены на максимально возможное отдаление перехода на заместительную терапию диализом. Активные формы витамина D широко используются для профилактики и лечения ВГПТ у пациентов с ХБП на додиализных стадиях. Тем не менее их назначение может осложняться развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и гиперфосфатемии, ассоциированными с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и внескелетной кальцификации [1]. Большая селективность парикальцитола в отношении VDR в ОЩЖ [14], чем в кишечнике и костях, предполагает возможность минимизировать риск гиперкальциемии и гиперфосфатемии в сочетании с положительным эффектом на уровень иПТГ у пациентов с претерминальными стадиями ХБП, что и стало предметом анализа в ряде исследований.

В рандомизированном плацебо-контролируемом испытании пероральной формы парикальцитола было продемонстрировано эффективное снижение уровня

иПТГ минимум на 30% от исходных значений в 91% случаев (*vs* 13% в группе плацебо,  $p < 0,001$ ). Достоверных различий по частоте гиперкальциемии, гиперфосфатемии и повышенных значениях  $\text{Ca}^*\text{P}$ -произведения между группами получено не было. Точно также не было обнаружено различий в степени экскреции кальция и фосфора с мочой или ухудшении почечной функции [27]. Позднее Coyne et al. провели сравнительную оценку эффективности парикальцитола и кальцитриола в коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП 3–4-й стадиями. Согласно полученным результатам снижение уровня иПТГ на 40% от исходных показателей наблюдалась более чем у половины пациентов (60%) на 8-й неделе терапии, в то время как в группе кальцитриола подобный результат был достигнут на 12-й неделе. Изменения в сывороточных концентрациях кальция и фосфора были сопоставимы в обеих группах (не более чем на 0,5 мг/дл для каждого показателя), что, вероятно, могло быть связано с небольшими начальными дозировками препаратов (1 мкг парикальцитола и 0,25 мкг кальцитриола) [28].

Парикальцитол способен оказывать противовоспалительное и антитромботическое действие, подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, таким образом, препятствовать прогрессированию ХБП и внескелетной кальцификации. В экспериментальных работах было показано, что препарат способен тормозить отложение фосфатов кальция как посредством подавления индукторов кальцификации (коллагена I типа, костного сиалопротеина, интерлейкина 1-го типа, фактора некроза опухоли), так и активации ее ингибиторов (матриксного Gla-протеина, остеопонтина и др.) [29]. В первичной культуре гладкомышечных клеток аорты человека активаторы VDR (парикальцитол и кальцитриол) препятствовали атеротромбозу путем регулирования ингибитора активатора плазминогена-1, тромбоспондина-1 и тромбомодулина, что может быть потенциально значимо для профилактики кальцификации у пациентов с ХБП [30].

В настоящее время не получено доказательств в отношении прямых эффектов парикальцитола на структурно-функциональные характеристики миокарда. В двух крупных РКИ PRIMO и OPERA у пациентов с ХБП 3–4-й стадии отмечалось значимое снижение уровня иПТГ, однако одновременно с этим повышались и риски гиперкальциемии [31, 32]. В двойном слепом исследовании PRIMO ( $n = 277$ ) парикальцитол назначался пациентам с ХБП 3–4-й стадии в дозе 2 мкг/день с последующим уменьшением дозы до 1 мкг в случае повышения уровня кальция в сыворотке более 2,75 ммоль/л. Исходные уровни ПТГ были примерно в 1,5 раза выше верхней границы нормы. Согласно полученным результатам терапия парикальцитолом в течение 48 нед. наблюдения не сопровождалась уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка и не влияла на диастолическую функцию сердца, таким образом, первичные конечные точки достигнуты не были. Частота эпизодов гиперкальциемии была значимо выше в группе парикальцитола по сравнению с контролем (20,9 *vs* 0,9%) [30]. По данным OPERA,

гиперкальциемия более 2,55 ммоль/л наблюдалась у 43,3% пациентов, получавших парикальцитол в дозе 1 мкг в сутки, и только у 3,3% пациентов, получавших плацебо. Различий в показателях систолической и диастолической функции, фракции выброса и массы миокарда левого желудочка между группами выявлено не было [32]. Тем не менее в обоих РКИ отмечалось сокращение количества госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получавших парикальцитол [31, 32]. Данные результаты относились к вторичным конечным точкам и требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

В литературе представлены данные о том, что назначение активаторов VDR, включая парикальцитол, может оказывать благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую заболеваемость в когорте больных с ХБП даже при отсутствии прямых эффектов на миокард. В метаанализе X.H. Li et al. суммарно вошло 7 РКИ ( $n = 731$ ). По сравнению с плацебо в группе пациентов с ХБП, получавших терапию селективными активаторами VDR, сообщалось о достоверном снижении частоты сердечно-сосудистой заболеваемости (ОР 0,27, 95%ДИ: 0,13–0,59) и протеинурии как мощного фактора прогрессирования почечной недостаточности (ОР 1,9 (95% ДИ 1,34–2,71)). На фоне терапии парикальцитолом повышалась вероятность гиперкальциемии (ОР 7,85; 95%ДИ: 2,92–21,10), чего не было выявлено в группе кальцитриола [33]. Метаанализ 9 клинических исследований ( $n = 832$ ) Cheng et al. подтвердил положительный эффект парикальцитола в снижении протеинурии ( $p = 0,001$ ) без риска развития побочных эффектов [34].

Отдельно можно выделить проблему диабетической нефропатии, характеризующуюся развитием гломерулосклероза, воспалительной инфильтрацией, атрофией канальцев и интерстициальным фиброзом, неизбежно приводящим к терминальному нарушению функции почек и ассоциированную с большей частотой фатальных сердечно-сосудистых событий. Активация РААС – важный фактор риска прогрессирования диабетической нефропатии. Имеются данные о снижении экспрессии мРНК ангиотензиногена, ренина, рецепторов ренина и сосудистого эндотелиального фактора роста у крыс с ХБП под действием парикальцитола [21]. Кроме того, данный препарат может подавлять конечные продукты гликозилирования у пациентов с СД, воздействуя на сигнал AGE/RAGE. В экспериментальных моделях на мышах с интерстициальной обструктивной нефропатией (вследствие односторонней перевязки мочеточника) парикальцитол подавлял интерстициальное воспаление и синтез/отложение компонентов межклеточного матрикса (коллагена и фибронектина), а также ингибировал эпителиально-мезенхимальный переход, играющий важную роль в формировании фиброза почек, способствовал восстановлению количества активных VDR [35].

Исследование VITAL показало, что терапия парикальцитолом в течение 24 нед. в дозе 2 мкг в сутки снижает альбуминурию у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ХБП. Необходимо отметить, что за все время наблюдения

дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина, обладающих нефропротективными свойствами, оставались без изменений. Терапия парикальцитолом в сравнении с группой плацебо приводила к достоверному снижению альбуминурии на 16% от исходных значений (с 62 до 51 мг/ммоль) [36]. Что касается когорты пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и нефропатией (n = 48), после 12 нед. лечения парикальцитолом было отмечено статистически значимое снижение экскреции альбумина с мочой на 18% (p = 0,03), расчетной СКФ – на 5 (p < 0,001), а измеренной СКФ – на 1,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p = 0,2) [37].

## ПАРИКАЛЬЦИТОЛ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Успешная трансплантация почки в той или иной степени нивелирует эндокринные и метаболические нарушения, вызванные ХБП. Однако в течение первых лет после операции в подавляющем проценте случаев гиперпаратиреоз сохраняется. У реципиентов с удовлетворительной функцией транспланта иПТГ возвращается к референсным значениям, принятым для общей популяции (в отсутствие других вторичных причин его повышения). При этом у пациентов со сниженной функцией пересаженной почки гиперпаратиреоз может носить персистирующий характер [38].

Стойкое повышение уровня иПТГ в послеоперационном периоде оказывает существенное влияние как на качество, так и на сроки выживания почечных трансплантатов. Уровень иПТГ более 140 пг/мл через 2,5–3 мес. после трансплантации ассоциирован с прогрессированием внескелетной кальцификации и развитием сердечно-сосудистых осложнений, потерей трансплантата, увеличением риска общей смертности. Кроме того, персистирующий гиперпаратиреоз – существенный фактор риска потери костной массы и повышенного риска перелома [39].

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус) – одни из наиболее часто используемых иммуносупрессивных препаратов при трансплантациях почек, печени, поджелудочной железы и тонкого кишечника. Они блокируют в Т-лимфоцитах процесс транскрипции, ответственный за продукцию цитокинов, вследствие чего происходит селективное подавление пролиферации и активации Т-лимфоцитов. Токсичность ингибиторов кальциневрина может быть причиной нарушения функции хронической трансплантата. На экспериментальной модели было показано, что парикальцитол ослабляет циклоспорин-индуцированную нефропатию, подавляет интерстициальное воспаление, препятствует фиброзу клеток эпителиальных канальцев [40].

Протеинурия негативно влияет на выживаемость донорской почки и составляет по результатам исследований до 45% в данной когорте больных. В ряде работ изучалось влияние парикальцитолом на протеинурию у пациентов после трансплантации, однако результаты остаются неоднозначными. M. Trillini et al. продемонстрировали, что использование парикальцитолом среди реципиентов почечного аллотрансплантата с персистирую-

щим ВГПТ (участники перенесли трансплантацию за 5 лет до включения в исследование) приводит как к значимому снижению уровня иПТГ сыворотки крови, так и суточной протеинурии при сроке наблюдения в течение 6 мес. (p < 0,05) [41]. Аналогичные результаты были получены в другой работе с сопоставимой выборкой пациентов с ВГПТ (трансплантация в среднем за 6 лет до участия в исследовании). Число пациентов, достигших снижения протеинурии  $\geq 50\%$ , постепенно увеличивалось с 10,3% (6/58 пациентов) на 3-м мес. терапии до 44,8% (26/58) при последнем визите через год. Исходные показатели составили  $1,1 \pm 0,7$  г/сут против  $0,7 \pm 0,7$  г /сут через 12 мес. лечения (p < 0,05) [42]. В обоих представленных исследованиях был продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности препарата. С другой стороны, H.K. Pihlström et al. в своем рандомизированном клиническом исследовании не смогли подтвердить полученные результаты (суммарно включено 77 реципиентов, группа парикальцитолом – 37 человек). Терапия парикальцитолом сопровождалась значимым снижением уровня иПТГ (p = 0,01), при этом достоверных изменений в степени альбуминурии (p = 0,76), сосудистых параметрах (скорости пульсовой волны на периферических артериях (p = 0,98), эндотелиальной дисфункции (p = 0,33)) или СКФ (p = 0,57) получено не было. Кроме того, лечение парикальцитолом не влияло на экспрессию генов в аллотрансплантате, сопряженных с прогрессированием фиброза и интерстициального воспаления [43]. Сходные данные получены H. Amer et al. Авторы изучали влияние парикальцитолом на протеинурию у пациентов, недавно перенесших трансплантацию, и не обнаружили стойкого антипротеинурического эффекта [44]. Вероятно, расхождения в результатах исследований могут быть ассоциированы с различным временем включения пациентов после перенесенной трансплантации и длительностью персистирующего ВГПТ. Кроме того, исходный уровень протеинурии в целом был ниже у реципиентов трансплантата *de novo*.

Цитокины играют одну из ключевых ролей в выживаемости трансплантированной почки. Их избыточная продукция развивается в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение ткани, что напрямую подтверждается экспрессией мРНК в клетках почечных клубочков и канальцев таких медиаторов воспаления, как интерфероны (ИНФγ), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β1), интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-10) и др. [45]. Имеются данные, подтверждающие значимые ассоциации между наличием трансформирующего фактора роста бета (TGF-β1) в ткани трансплантата и плазме с отторжением донорской почки [46]. В РКИ M. Oblak et al. суммарно было включено 168 пациентов с соотношением общий белок/креатинин в моче  $\geq 20$  мг/ммоль, 83 из которых вошли в группу парикальцитолом, а остальные – плацебо. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, клиническим характеристикам, основным показателям РААС. В группе парикальцитолом было продемонстрировано достоверное снижение как уровня IL-6 ((-29%) в группе препарата против (+23%) в группе плацебо, p < 0,001), так и TGF-β1 ((-12%) в про-

тив (+21%) соответственно,  $p < 0,001$ ). Также было зафиксировано значительное снижение показателей систолического АД к 8-й нед. терапии ( $p = 0,023$  по сравнению с плацебо [47]). Выявленные положительные эффекты на выработку провоспалительных маркеров и артериальное давление на фоне приема парикальцитола могут быть рассмотрены как дополнительные нефропротективные свойства препарата, особенно актуальные в отношении сохранения почечного трансплантата. Требуется дальнейшее исследование по данной проблеме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование ХБП неизбежно приводит к развиту ВГПТ, ассоциированного с высокой заболеваемостью и смертностью у данных пациентов. Витамин D является важным регулятором метаболизма кальция и фосфора в организме, кроме того, он оказывает многочисленные плейотропные эффекты на сердечно-

сосудистую, центральную, нервную, иммунную системы, почечную функцию. В виду снижения ренальной продукции кальцитриола особую роль в коррекции ВГПТ выполняют активаторы VDR. Они положительно влияют на снижение уровня иПТГ, костный обмен. Также представлены данные о плейотропных эффектах препаратов, имеющих решающее значение для профилактики фиброза почек и внескелетной кальцификации. Крупные наблюдательные исследования демонстрируют преимущества терапии активными препаратами витамина D при терминальных стадиях ХБП в виде снижения смертности, однако полученные результаты пока не были подтверждены в РКИ. Применение парикальцитола в ключе его потенциальных ангио- и нефропротективных свойств представляется перспективным, однако требует дальнейших рандомизированных исследований.



Поступила / Received 15.02.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021  
Принята в печать / Accepted 05.03.2021

## Список литературы / References

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CD-MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- Pike J.W., Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):815–843. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.
- Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
- Пигарова Е.А., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
- Zittermann A., Ernst J.B., Birschmann I., Dittrich M. Effect of vitamin D or activated vitamin D on circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin Chem.* 2015;61(12):1484–1494. doi: 10.1373/clinchem.2015.244913.
- Hausler M.R., Hausler C., Jurutka P., Thompson P., Hsieh J.-C., Remus L. et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154(S):S57–S73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9379138/>
- Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann NY Acad Sci.* 2016;1376(1):29–52. doi: 10.1111/nyas.13219.
- Nigwekar S.U., Tamez H., Thadhani R.I. Vitamin D and chronic kidney disease – mineral bone disease (CKD-MBD). *BoneKey Rep.* 2014;3:498. doi: 10.1038/bonekey.2013.232.
- Portillo M.R., Rodriguez-Ortiz M.E. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):79–95. doi: 10.1007/s11154-017-9421-4.
- Chesney R.W. Interactions of vitamin D and the proximal tubule. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):7–14. doi: 10.1007/s00467-015-3050-5.
- Nitta K., Nagano N., Tsuchiya K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(1–2):1–10. doi: 10.1159/000365787.
- Franca Gois P.H., Wolley M., Ranganathan D., Seguro A.C. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: Recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1773. doi: 10.3390/ijerph15081773.
- Brandt L., Egffjord M., Olgaard K. Pharmacokinetics of 1,25(OH)2D3 and 1 $\alpha$ (OH)D3 in normal and uremic men. *Nephrol Dialysis Transpl.* 2002;17(5):829–842. doi: 10.1093/ndt/17.5.829.
- Brown A.J., 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(5):279–284. doi: 10.1067/mlc.2002.122819.
- Slatopolsky E., Cozzolino M., Lu Y., Finch J., Dusso A., Staniforth M. et al. Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)2D2 in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003;63(6):2020–2027. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00029.x.
- Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N., Giles K., Norwood K., Slatopolsky E. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1283–1288. doi: 10.1053/ajkd.2002.36899.
- Negrea L. Active vitamin D in chronic kidney disease: getting right back where we started from? *Kidney Dis (Basel).* 2019;5(2):59–68. doi: 10.1159/000495138.
- Robinson D.M., Scott L.J. Paricalcitol: a review of its use in the management of secondary hyperparathyroidism. *Drugs.* 2005;65(4):559–576. doi: 10.2165/00003495-200565040-00008.
- Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y., Wu M.-Y., Sun Y.-Y., Ma F.-Z. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:999–1009. doi: 10.2147/DDDT.S176257.
- Geng X., Shi E., Wang S., Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233705. doi: 10.1371/journal.pone.0233705.
- Xie Y., Su P., Sun Y., Zhang H., Zhao R., Li L. et al. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):1–9. doi: 10.1186/s12882-017-0691-6.
- Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M., Marx S.E., Melnick J.Z., Sprague S.M. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1174–1178. doi: 10.1093/ndt/gfh123.
- Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Eng J Med.* 2003;349(5):446–456. doi: 10.1056/NEJMoa022536.
- Teng M., Wolf M., Ofsthun M.N., Lazarus J.M., Hernán M.A., Camargo C.A., Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1115–1125. doi: 10.1681/ASN.2004070573.
- Coyne D.W., Goldberg S., Faber M., Ghossein C., Sprague S.M. A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3–4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(9):1620–1626. doi: 10.2215/CJN.10661013.
- Tentori F., Hunt W., Stidley C., Rohrscheib M., Bedrick E., Meyer K. et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006;70(10):1858–1865. doi: 10.1038/sj.ki.5001868.
- Coyne D., Acharya M., Qiu P., Abboud H., Battie D., Rosansky S. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism



- in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(2):263–276. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.10.007.
28. Мокрышева Н., Маганева И. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции. *Медицинский совет.* 2018(4):60–65. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-60-65. Mokrysheva N.G., Maganeva I.S. Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018(4):60–65. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-60-65.
  29. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2007;44(1):11–18. doi: 10.1159/000097812.
  30. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., Chang Y., Wenger J., Tamez H. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(7):674–684. doi: 10.1001/jama.2012.120.
  31. Wang AY-M., Fang F., Chan J., Wen Y.-Y., Qing S., Chan IH-S. et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD – the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):175–186. doi: 10.1681/ASN.2013010103.
  32. Li X.H., Feng L., Yang Z.H., Liao Y.H. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(10):706–714. doi: 10.1111/nep.12505.
  33. 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(3):391–400. doi: 10.2215/CJN.03000311.
  34. Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3382–3393. doi: 10.1681/ASN.2006050520.
  35. De Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M., Audhya P., Coyne D., Garimella T. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9752):1543–1551. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.
  36. Joergensen C., Tarnow L., Goetze J., Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabetic Med.* 2015;32(3):374–381. doi: 10.1111/dme.12606.
  37. Santos R.D., Rossi A., Coyne D., Maw T.T. Management of post-transplant hyperparathyroidism and bone disease. *Drugs.* 2019;79(5):501–513. doi: 10.1007/s40265-019-01074-4.
  38. Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T., Hartmann A., Gøransson L.G. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant.* 2014;28(4):479–486. doi: 10.1111/ctr.12341.
  39. Park J.W., Bae E.H., Kim I.J., Ma S.K., Choi C., Lee J., Kim S.W. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int.* 2010;77(12):1076–1085. doi: 10.1038/ki.2010.69.
  40. Trillini M., Cortinovis M., Ruggenenti P., Loaeza J.R., Courville K., Ferrer-Siles C. et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(5):1205–1214. doi: 10.1681/ASN.2013111185.
  41. Gonzalez E., Rojas-Rivera J., Polanco N., Morales E., Morales J.M., Egido J. et al. Effects of oral paricalcitol on secondary hyperparathyroidism and proteinuria of kidney transplant patients. *Transplantation.* 2013;95(7):e49–e52. doi: 10.1097/TP.0b013e3182855565.
  42. Pihlstrøm H.K., Gatti F., Hammarström C., Eide I.A., Kasprzycka M., Wang J. et al. Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transplant Int.* 2017;30(8):827–840. doi: 10.1111/tri.12973.
  43. Amer H., Griffin M., Stegall M., Cosio F., Park W., Kremers W. et al. Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1576–1585. doi: 10.1111/ajt.12227.
  44. Kaminska D., Tyran B., Mazanowska O., Rabczynski J., Szyber P., Patrzalek D. et al. Cytokine gene expression in kidney allograft biopsies after donor brain death and ischemia-reperfusion injury using in situ reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Transplantation.* 2007;84(9):1118–1124. doi: 10.1097/01.tp.0000287190.86654.74.
  45. Del Prete D., Ceol M., Anglani F., Vianello D., Tiralongo E., Valente M. et al. Early activation of fibrogenesis in transplanted kidneys: a study on serial renal biopsies. *Exp Mol Pathol.* 2009;87(2):141–145. doi: 10.1016/j.yexmp.2009.07.004.
  46. Oblak M., Mlinšek G., Kandus A., Buturović-Ponikvar J., Arnol M. Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol.* 2017 Supplement 1;88(13):119–125. doi: 10.5414/CNP88FX26.
  47. Levin A., Bakris G., Molitch M., Smulders M., Tian J., Williams L., Andress D.L. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney int.* 2007;71(1):31–38. doi: 10.1038/sj.ki.5002009.

### Информация об авторах:

**Еремкина Анна Константиновна**, к.м.н., заведующая отделением патологии околощитовидных желез, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; SPIN-код: 8848-2660; a.lipatenkova@gmail.com  
**Мокрышева Наталья Георгиевна**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; SPIN-код: 5624-3875; parathyroid.enc.@gmail.com

### Information about the authors:

**Anna K. Eremkina**, Cand. Sci. (Med.), Head of Parathyroid Gland Pathology Department, Endocrinology Research Centre, 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; a.lipatenkova@gmail.com  
**Natalya G. Mokrysheva**, Corresponding Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Endocrinology Research Centre, 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; parathyroid.enc.@gmail.com