

Место парикальцитола в профилактике и лечении гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки

Обзор литературы

О.Н. Ветчинникова*

Хирургическое отделение трансплантации почки, кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Paricalcitol role in prevention and treatment of hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation

Review

O.N. Vetchinnikova*

Surgical Department of Kidney Transplantation, chair of Transplantology Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, трансплантация почки, парикальцитол

Резюме

Актуальность: гиперпаратиреоз (ГПТ) встречается у трети-половины пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), перенесших трансплантацию почки, и оказывает неблагоприятное воздействие на течение посттрансплантационного периода, повышая риск потери почечного трансплантата, возникновения костных переломов, сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов.

Цель исследования: обзор факторов риска развития ГПТ у пациентов с ХБП после трансплантации почки и эффективности и безопасности применения парикальцитола для его профилактики и лечения.

Материалы и методы: обзор литературы проведен с использованием поисковой системы PubMed в электронных базах данных Medline, Embase, Cochrane Library, материалов конференций и поискового портала Международного регистра клинических испытаний по июнь 2020 г.

Результаты: существенными факторами риска персистенции и развития de novo ГПТ после трансплантации почки является наличие вторичного ГПТ в дооперационном периоде и снижение функции почечного трансплантата при развитии хронической трансплантационной нефропатии. Парикальцитол продемонстрировал эффективную и безопасную коррекцию вторичного ГПТ в предтрансплантационном периоде – у пациентов с ХБП 3-4 ст. и на этапе диализной терапии, обеспечивая надежное снижение ПТГ крови без значительного изменения сывороточных концентраций кальция и фосфора. Серия небольших наблюдательных исследований и проспективное рандомизированное открытое исследование Amer H. et al. из клиники Мэйо (США), выполненные у пациентов после трансплантации почки с ГПТ, показали высокую эффективность парикальци-

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ветчинникова

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Olga N. Vetchinnikova

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

тола в плане подавления избыточной функции околощитовидных желез, синтеза и секреции ПТГ, хорошую переносимость и безопасность в плане развития гиперкальциемии, гиперфосфатемии и функции почечного трансплантата.

Заключение: парикальцитол является надежным средством, предупреждающим персистенцию ГПТ у пациентов после трансплантации почки, а также для коррекции вторичного ГПТ у пациентов с функцией почечного трансплантата, соответствующей ХБП 3-4 ст. Необходимы дальнейшие исследования с более длительным сроком наблюдения для оценки спектра дополнительных (плейотропных) эффектов парикальцитола на организм и функцию трансплантированной почки.

Abstract

Background: hyperparathyroidism (HPT) occurs in one-third to half of patients with chronic kidney disease (CKD) who have undergone kidney transplantation and have an adverse effect on the transplant period, increasing the risk of kidney transplant loss, bone fractures, cardiovascular events and deaths.

Objectives: this review analyzes of risk factors for the development of HPT in patients with CKD after kidney transplantation and the efficacy and safety of paricalcitol for its prevention and treatment.

Search methods: a literature review was conducted using the PubMed search engine in the electronic databases Medline, Embase, Cochrane Library, conference proceedings, the International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal and ClinicalTrials.gov. for June 2020.

Results: the most important risk factors for persistence and de novo development of HPT after kidney transplantation are the presence of secondary HPT in the preoperative period and a decrease in renal transplant function in the development of chronic transplant nephropathy. Paricalcitol demonstrated an effective and safe correction of HPT in the pre-transplant period – in patients with CKD G3-G4 and dialysis patients, providing a reliable reduction in blood PTH without a significant change in serum concentrations of calcium and phosphorus. A series of small observational studies and a prospective, randomized, open-label study of Amer N. et al. from Mayo Clinic (USA) in patients after kidney transplantation with HPT showed high efficacy of paricalcitol in suppressing the parathyroid glands and good tolerance and safety in terms of the development of hypercalcemia, hyperphosphatemia and renal transplant function.

Conclusions: paricalcitol is a reliable means of preventing the persistence of HPT in patients after kidney transplantation and for correction of secondary HPT in patients with a renal transplant function corresponding to CKD G3-G4. Further studies with a longer follow-up period are needed to evaluate the spectrum of additional (pleiotropic) effects of paricalcitol on the body and the function of the transplanted kidney.

Key words: hyperparathyroidism, chronic kidney disease, kidney transplantation, paricalcitol

Введение

Трансплантация почки является наилучшим методом заместительной почечной терапии у больных с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, обеспечивая им высокий уровень медицинской и социальной реабилитации. Отечественные и зарубежные публикации последних лет свидетельствуют об устойчивом росте числа трансплантаций почки и о высокой одно-пятилетней выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов [1-3]. Вместе с тем, несмотря на высокое качество жизни, обеспеченное функционирующим почечным трансплантатом, у реципиентов продолжают сохраняться некоторые «старые» свойственные ХБП проблемы, а также появляются новые, связанные с оперативным вмешательством, иммунным конфликтом, проведением иммуносупрессивной терапии, функцией пересаженной почки.

Одним из таких часто встречаемых осложнений ХБП является вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ), предпосылки для возникновения которого появляются уже при скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) менее 60 мл/мин. Снижение функции почек запускает цепь сложных изменений со стороны гормонального гомеостаза, к основным представителям которого относятся активная форма витамина D (кальцитриол, 1,25 (ОН)₂D), паратиреоидный гормон (ПТГ), фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23), а также минерального обмена и костного метаболизма. Итогом этих сдвигов является формирование вторичного ГПТ, закономерного осложнения ХБП. Поначалу «ответная реакция» околощитовидных желез (ОЩЖ), выражающаяся в повышении синтеза и секреции ПТГ, является адаптивной, затем при дальнейшей утрате функции почек она приобретает «характер» неадекватной адаптации с клеточной пролиферацией и гиперплазией ОЩЖ – диффузной, диффузно-узловой, узловой [4, 5]. ГПТ при ХБП впервые был описан в 1934 г. [6, 7].

К моменту трансплантации почки до половины всех пациентов имеют различной степени тяжести ГПТ и увеличение (гиперплазию) ОЩЖ, гиперфосфатемию, низкий сывороточный уровень кальцитриола и высокий – ФРФ23. Успешная трансплантация почки нивелирует многие сложные эндокринно-ме-

табolicеские нарушения, в том числе ГПТ, однако этот процесс нормализации происходит медленно и не у всех пациентов [8-10]. Обращает внимание, что информация о ГПТ после трансплантации почки представлена исключительно в зарубежных публикациях. Несмотря на ежегодно увеличивающееся число трансплантаций почки в России, отечественные исследования, анализирующие частоту, факторы риска развития ГПТ, эффективность тех или иных профилактических и лечебных мероприятий, единичны.

Функция околощитовидных желез после трансплантации почки

Спонтанное разрешение ГПТ при удовлетворительной функции трансплантированной почки наблюдается почти у 60% пациентов на протяжении первых одного-двух лет [8, 11]. Ранний послеоперационный период вызывает существенные изменения со стороны гормональной активности ОЩЖ и синтеза других гормонов – ФРФ23 и кальцитриола, принимающих участие в минеральном и костном метаболизме. Но, если содержание в крови ФРФ23 и кальцитриола меняется достаточно быстро параллельно функции почечного трансплантата, то динамика ПТГ имеет свои особенности [10, 12, 13]. В первые месяцы наблюдается быстрое почти наполовину его снижение вследствие уменьшения функциональной массы ОЩЖ. В последующем процесс инволюции ОЩЖ замедляется, поскольку паратиреоциты имеют большую продолжительность жизни, ежегодно обновляется приблизительно всего 5% клеток [9, 11]. При удовлетворительной функции почечного трансплантата ПТГ крови стабилизируется через один-два года после операции, однако его оптимальный уровень остается до сих пор неизвестным [11, 14-16]. Предполагается, что после трансплантации почки аномальный кальциемический ответ кости на действие ПТГ полностью не исчезает, поэтому несколько повышенный уровень ПТГ при нормальной функции почечного трансплантата может сохранить необходимую активность обмена костной ткани. Lou I. и соавт. [11] проанализировали динамику сывороточного ПТГ на протяжении двух лет у 1609 пациентов, перенесших первичную трансплантацию почки с 1 января 2004 по 30 июня 2012 гг., и показали, что только у 30,3% из них его уровень нормализовался (менее 72 пг/мл – верхний предел для локальной лаборатории) к концу первого года и еще 26,6% – к концу второго года, т.е. через два года после операции 56,9% пациентов имели сывороточный ПТГ в референсном диапазоне. Perrin P. и соавт. [17] указали на 58% реципиентов с хорошей функцией трансплантата, которые имели нормальный уровень ПТГ крови (<65 пг/мл) через пять лет после трансплантации почки. По результатам наших исследований лишь единичные реципиенты,

в том числе в группе с хорошо функционирующей почкой с длительностью посттрансплантационного периода от одного до шести лет, имели плазменную концентрацию ПТГ в пределах целевых значений, обозначенных в национальных клинических рекомендациях [18-20].

Факторы риска персистенции/развития гиперпаратиреоза после трансплантации почки

Анализ разнообразных факторов риска развития посттрансплантационного ГПТ продолжается на протяжении многих лет. Рассматриваются длительность и модальность предшествующей диализной терапии, наличие вторичного ГПТ перед операцией, функция почечного трансплантата и другие, при этом в отношении одних уже получены убедительные доказательства, в отношении других – мнения разнятся. Следует отметить, у всех специалистов, не вызывает сомнения, что существенным фактором риска персистенции ГПТ после трансплантации почки является наличие вторичного ГПТ в дооперационном периоде, особенно в случае формирования диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ с признаками автономизации узлов [11, 15, 19, 21, 22]. В частности, Garcia V. и коллеги [15] проанализировали сывороточный уровень ПТГ у реципиентов на протяжении двух лет после трансплантации почки в зависимости от его уровня на этапе диализной терапии (1 группа ПТГ <150 пг/мл, 2 группа ПТГ 150-300 пг/мл и 3 группа ПТГ >300 пг/мл) и показали, что наибольшее значение ПТГ регистрировалось у пациентов 3-й группы, эти же пациенты чаще нуждались в лечении ГПТ после трансплантации почки. Такого же мнения об определяющем значении предтрансплантационного ГПТ на долгосрочную функцию ОЩЖ после операции придерживаются и австралийские ученые [22]. Убедительные данные в отношении влияния дооперационного сывороточного уровня ПТГ на частоту посттрансплантационного ГПТ получены Perrin P. и соавт. [23], которые проанализировали две группы пациентов с различной тактикой коррекции ГПТ до трансплантации почки. В первой группе трансплантация почки выполнялась в период с 2004 по 2006 гг., во второй – в период с 2009 по 2011 гг. Пациентам второй группы чаще, чем пациентам первой группы, назначали цинакальцет и нативный витамин D (соответственно 34% против 4% и 39% против 11%, $p < 0,01$), сывороточный уровень ПТГ перед трансплантацией составил соответственно 238 (122-450) нг/л и 334 (151-641) нг/л. Через три месяца после трансплантации почки частота ГПТ (ПТГ >130 нг/л) в первой группе составила 48,2%, во второй – 29,4% ($p = 0,001$), к концу первого года – 41,3% и 26,2% ($p = 0,001$), сывороточная концентрация ПТГ соответственно 123 (75-224) и 101 (63-142) нг/л ($p = 0,006$), 117 (71-181)

и 91 (57-136) нг/л ($p=0,006$). Авторы заключили, что изменение терапевтической тактики, направленной на поддержание целевого уровня ПТГ, рекомендованного К/DOQI [24], приводит к снижению частоты ГПТ после трансплантации почки. Косвенным доказательством взаимосвязи ГПТ до и после трансплантации почки служит не только сам предоперационный уровень сывороточного ПТГ, но и другие признаки тяжелого или неадекватно компенсированного ГПТ. В частности, реципиенты почечного трансплантата, имеющие ГПТ, на этапе диализной терапии чаще получали лечение цинакальцетом [15, 25]. Предоперационная гиперфосфатемия повышала риск персистенции ГПТ через год после трансплантации почки в 4,2 раза ($p=0,04$) [26].

Снижение функции почечного трансплантата, равно как и прогрессирование ХБП, является еще одной причиной, вызывающей повышение ПТГ в крови. Обратная корреляционная зависимость между сывороточным ПТГ и рСКФ установлена в серии исследований [15, 18, 19, 21, 27]. Отсроченная функция почечного трансплантата, определяемая как необходимость проведения диализа в течение недели после операции, также оказалась предиктором повышенной функции ОЩЖ в посттрансплантационном периоде – её частота оказалась в два раза выше у пациентов с ГПТ ($p<0,001$) [11]. Между тем четкое понимание того, какой сывороточный уровень ПТГ является адаптивным ответом на снижение почечной функции, а какой уровень ПТГ требует проведение профилактических и терапевтических мероприятий на сегодняшний день отсутствует.

В отношении влияния длительности предшествующей диализной терапии на персистенцию ГПТ после трансплантации почки данные исследователей не совпадают: одни установили подобную связь, другие её не обнаружили [11, 17, 19, 22, 25]. В качестве еще одного фактора, стимулирующего функцию ОЩЖ у реципиентов почечного трансплантата, рассматривается часто регистрируемый у них недостаток/дефицит витамина D, обусловленный несколькими причинами такими, как недостаточная медикаментозная/пищевая коррекция витамина D до и после трансплантации почки, увеличение катаболизма витамина D, индуцированное иммуносупрессивной терапией или повышенным уровнем ФРФ23, ограниченная солнечная инсоляция [10]. Timalina S. и соавт. [28], определив распространенность гиповитаминоза D у непальских пациентов на первом году и в отдаленные сроки посттрансплантационного периода, установили значительную отрицательную корреляцию между сывороточным содержанием кальцидиола и ПТГ ($p=0,001$). Похожие результаты получены и для латинской популяции [26]. В свою очередь снижение уровня витамина D (кальцитриол) может быть следствием гипомagneмнии, поскольку большинство ферментов, участвующих

в метаболизме витамина D, требуют магния [29]. Снижение сывороточной концентрации магния, связанное с торможением его канальцевой реабсорбции под влиянием ингибиторов кальцинейрина, чаще встречается в раннем послеоперационном периоде, но возможно и в отдаленные сроки [30]. В то же время некоторые исследователи не обнаружили взаимосвязи между сывороточными концентрациями кальцидиола и ПТГ, однако следует помнить, что сывороточный уровень кальцидиола не отражает содержания в крови его активной формы – D-гормона (кальцитриола), а является лишь оптимальным индикатором обеспеченности организма витамином D [12, 17-19].

Допустимо, что в некоторых случаях определенная роль в развитии посттрансплантационного ГПТ отводится гормону адипоцитов – лептину. Известно, ожирение связано с изменением сывороточных концентраций гормонов, участвующих в регуляции кальций-фосфорного обмена – ПТГ, ФРФ23 и кальцитриола. Результаты исследования этих гормонов, а также лептина у женщин, перенесших бариатрическую операцию, позволили Grethen E. и соавт. [31, 32] заключить, что диагностируемый при ожирении ГПТ, не связан с дефицитом витамина D и функцией почек, а напрямую связан с избыточным синтезом лептина. Именно лептин, по мнению авторов, является главным стимулом повышенной секреции ПТГ при ожирении. У реципиентов почечного трансплантата, имеющих ПТГ >130 нг/л, индекс массы тела действительно оказался выше и составил $25,9 \pm 4,4$ кг/м² (избыточный вес) против $23,9 \pm 4,1$ кг/м² (нормальный вес) у пациентов с ПТГ ≤ 130 нг/л ($p=0,004$) [17]. В исследовании Lou I. и соавт. [11] частота ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²) среди 915 реципиентов с нормальным уровнем ПТГ составила 26,1%, а среди 694 реципиентов с ГПТ – 42,4% ($p<0,001$). Результаты нашего исследования по установлению факторов, влияющих на развитие ГПТ у реципиентов почечного трансплантата, во многом совпали с зарубежными публикациями (табл. 1); не установлено ассоциации между повышенной функцией ОЩЖ и такими факторами риска, как недостаточность/дефицит витамина D, гипомagneмния, избыточная масса тела [19].

Анализ факторов риска персистенции/развития ГПТ у пациентов, перенесших успешную трансплантацию почки, свидетельствует о сложном генезе данного заболевания. Представляется возможным выделить несколько вариантов развития посттрансплантационного ГПТ: функциональный ГПТ, обусловленный недостаточностью/дефицитом витамина D или магния в организме, возможно, гиперлептинемией; вторичный ГПТ, связанный с исходно субоптимальной или с последующим снижением функции почечного трансплантата и развивающийся по тем же механизмам, что и при ХБП;

Таблица 1 | Table 1

Влияние различных факторов на развитие ГПТ у пациентов после трансплантации почки [19]
Impact of various factors on the development of hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation [19]

Фактор	Частота в группе с ГПТ (n=47)	Частота в группе без ГПТ (n=50)	ОР	95% ДИ	p
Длительность диализной терапии > 18 мес	31 (66%)	19 (38%)	1,736	1,169-2,659	0,0082
ПТГ > 585 пг/мл	33 (70%)	12 (24%)	2,926	1,785-5,046	<0,0001
Повторная трансплантация почки	8 (17%)	1 (2%)	8,511	1,467-51,52	0,0137
Отсроченная функция почечного трансплантата	23 (49%)	10 (20%)	1,567	1,584-9,868	0,0049
рСКФ < 60 мл/мин	34 (72%)	18 (36%)	2,009	1,362-3,089	0,0005

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

третичный ГПТ, вследствие диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ с признаками автономизации узлов до операции или в результате прогрессирования вторичного ГПТ после операции.

Распространенность гиперпаратиреоза после трансплантации почки

По данным нескольких источников распространенность ГПТ у реципиентов почечного трансплантата варьирует в значительной степени в зависимости от используемого диагностического порога сывороточного ПТГ, варианта развития заболевания, длительности посттрансплантационного периода. В качестве диагностического уровня для ГПТ некоторые авторы используют референсный интервал сывороточного содержания ПТГ для локальной лаборатории, другие – увеличенный в 1,5-2,5 раза верхний предел референсного диапазона [11, 17, 33, 34]. По мнению бразильских исследователей сывороточный ПТГ, равный 150 пг/мл через 6 мес после трансплантации почки, с высокой долей вероятности прогнозирует наличие ГПТ через 1 год (специфичность = 92,1%) [35].

Частота ГПТ максимальна в первый год после трансплантации почки – 40-50% и более, в последующие годы она меньше [8, 11, 17, 21, 26, 33-35]. В частности Lou I. и соавт. [11] диагностировали ГПТ у 43,1% реципиентов через два года после трансплантации почки. Долгосрочное наблюдение показало, что повышенный уровень ПТГ (>10 пмоль/л или >95 пг/мл) через год после операции имели 47,6% из 1000 реципиентов почечного трансплантата, через два – 51,1%, через три – 43,4%, через четыре – 39,3% [33]. Американское проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, включившее 246 реципиентов, показало, что в первый год после операции более 80% из них имели выходящий за референсные значения уровень ПТГ, 40% – более 130 пг/мл (удвоенная верхняя граница референсного диапазона, принимаемая некоторыми авторами для диагностики посттрансплантационного ГПТ) [34]. Созвучные данные приводит и другое небольшое по объему исследование – из 143 реципиентов, подвергшихся комплексному послеоперационному

обследованию, у 48,2%, 41,3% и 34,1% определялся ПТГ >130 пг/мл соответственно через 3, 12 и 60 мес после трансплантации почки [17]. В недавно опубликованном исследовании, проанализировавшем 176 реципиентов на протяжении десятилетнего периода после трансплантации почки, сообщается о 9,2% и 10,7% частоте стойкого ГПТ (ПТГ в 2,5 раза выше верхнего предела нормального диапазона) соответственно через 5 и 10 лет [21]. Коллектив немецких исследователей, наблюдавший 72 реципиента с функционирующим почечным трансплантатом более 25 лет, сообщил, что 60% из них имели ГПТ, преимущественно вторичный по своему происхождению [27]. Согласно нашим данным, у пациентов с продолжительностью посттрансплантационного периода от одного до шести лет при диагностическом пороге сывороточного ПТГ в 130 пг/мл распространенность ГПТ составила 48,5% с тенденцией к нарастанию частоты по мере увеличения срока после операции [19].

Влияние гиперпаратиреоза на течение посттрансплантационного периода

Влияние ГПТ на течение посттрансплантационного периода оценено в нескольких крупных исследованиях (табл. 2).

Анализ 522 пациентов из норвежского регистра, получивших первую трансплантацию почки в период 2001-2008 гг. и имевших удовлетворительную функцию почечного трансплантата, определенную по СКФ, как более 60 мл/мин, при медиане наблюдения в 3,9 лет показал, что измеренный через 10 недель после операции сывороточным ПТГ >137 пг/мл связан с неблагоприятным клиническим исходом, включающим сердечно-сосудистые события, потерю трансплантата или смертность от всех причин [36]. Неблагоприятное влияние посттрансплантационного ГПТ на выживаемость почечного трансплантата было подтверждено и в другом крупном исследовании – 911 пациентов, перенесших трансплантацию почки с 2005 по 2014 гг. и средней длительностью наблюдения 47 мес [35]. Реципиенты с ГПТ имели существенно меньшую выживаемость почечного трансплантата даже после корректировки

Таблица 2 | Table 2

Влияние ГПТ на течение посттрансплантационного периода [17, 35-37]
 Effect of HPT on post-transplant period [17, 35-37]

Клинический исход	ОР	95% ДИ	p
Потеря почечного трансплантата [35]	1,99	1,004-3,971	0,049
Потеря почечного трансплантата [37]	1,85	1,41-2,42	<0,001
Летальность от всех причин [37]	1,46	1,12-1,92	0,006
Сердечно-сосудистые события + потеря трансплантата + смертность от всех причин [36]	2,6	1,10-6,16	0,03
Костные переломы [17]	7,46	2,18-25,51	0,001

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

на возраст пациента, возраст и тип донора, перенесенные острое отторжение и паратиреоидэктомия, а также рСКФ через 1 год после трансплантации почки. Еще одно крупное исследование, включившее 1840 реципиентов в среднем через 5,1 г. после операции, показало, что ПТГ крови >65 пг/мл увеличивал риск общей летальности и риск потери трансплантата соответственно на 46% и 85% [37]. Пациенты, которые нормализовали уровень ПТГ крови к концу первого года имели лучшую медианную выживаемость почечного трансплантата, чем пациенты, развившие ГПТ (7,33 против 5,13 лет); пятилетняя выживаемость почечного трансплантата составила соответственно 88% и 84% ($p=0,012$) [11]. Perrin P. и соавт. [17] проанализировали частоту костных переломов у реципиентов на протяжении пяти лет после трансплантации почки и показали, что именно персистирующий ГПТ (ПТГ >130 пг/мл через три месяца после операции) является независимым фактором их развития. Сывороточный ПТГ явился также важнейшим фактором риска прогрессирования коронарной кальцификации, наблюдаемой у 12,2% реципиентов почечного трансплантата на протяжении двух лет [38].

Таким образом, очевидно, что персистирующий или вновь возникший в послеоперационном периоде ГПТ оказывает неблагоприятное влияние на качество и продолжительность жизни реципиентов и почечного трансплантата.

Профилактика гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки

Существование недостаточно компенсированного вторичного или третичного ГПТ на этапе консервативной и диализной терапии ХБП является важнейшей причиной его появления у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Из сказанного следует что, правильное ведение ГПТ до операции послужит основой профилактики за счет минимизации его персистенции в посттрансплантационном периоде. Согласно вышедшим в 2017 г. обновлениям клинических рекомендаций Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) по минерально-костным нарушениям при ХБП, ранее принятых, витамин D

и его аналоги показаны для коррекции и торможения прогрессирования тяжелого ГПТ у пациентов с ХБП 3-5 ст. Они же, а также кальцимитетики являются препаратами первой линии для лечения ГПТ у диализной популяции больных [39, 40].

В конце прошлого столетия появился первый препарат третьего поколения аналогов витамина D – парикальцитол (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂), позднее переведенный в группу антипаратиреоидных лекарственных средств. Препарат зарегистрирован в 1998 г. в США, в 2006-2007 гг. в странах Европы, в 2010 г. в России, сначала внутривенная, затем капсульная форма. На сегодняшний день парикальцитол является единственным синтетическим селективным агонистом рецепторов витамина D. Его появление было продиктовано клинической необходимостью расширения «терапевтического окна» классических форм витамина D и минимизации развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Селективность парикальцитола проявляется в тканевой избирательности ОЩЖ, позволяющей более интенсивно ингибировать синтез и секрецию ПТГ с меньшим его влиянием на кишечник.

В действительности, последующая серия спланированных и проведенных исследований подтвердила – у пациентов с ХБП 3-5-5(А) стадиями парикальцитол эффективно подавляет функцию ОЩЖ, длительно поддерживая ПТГ в целевом диапазоне, имеет минимальное гиперкальциемическое и гиперфосфатемическое действие, а также обладает благоприятными плейотропными эффектами [41-45]. Спустя несколько лет был опубликован мета-анализ рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность парикальцитола по отношению к плацебо при лечении вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 2-5, включая диализ-зависимую, стадиями [46]. В поисковых базах MEDLINE, Embase и Кокрановская библиотека авторы обнаружили 255 статей, в конечный анализ включили всего 9 с участием 832 пациентов. Мета-анализ показал, по сравнению с плацебо парикальцитол достоверно снижает сывороточный ПТГ на 30% и более ($p<0,001$) и не оказывает влияния на сывороточный кальций ($p=0,12$). В нескольких исследованиях регистрировалась противоположная

динамика со стороны костно-специфической щелочной фосфатазы: повышение в группе плацебо и снижение в группе парикальцитола; последнее убеждает в достижении устойчивого контроля за ГПТ и улучшении течения свойственной для него высокообменной костной болезни. Наряду с эффективным подавлением функции ОПЖ, авторы также отметили у пациентов с диализ-независимой ХБП, леченных парикальцитолом, снижение протеинурии ($p < 0,001$). Лечение парикальцитолом переносилось без повышенного риска неблагоприятных событий. Высокая эффективность и безопасность внутривенного введения парикальцитола для коррекции вторичного ГПТ задокументирована в крупном проспективном наблюдательном исследовании, включившем 1313 пациентов, находящихся на диализной терапии. Через полгода от начала лечения парикальцитолом у 63% пациентов сывороточный уровень ПТГ снизился на 30% и более, а у 36% пациентов это снижение составило 60% и более. При этом содержание кальция и фосфора в крови оставалось стабильным; регистрировалось уменьшение активности щелочной фосфатазы плазмы (медиана 83 ед/л, против 98 ед/л, $p < 0,0001$) [47].

В прошлом году опубликован первый крупный комплексный мета-анализ для оценки эффективности и безопасности парикальцитола в лечении ГПТ в сравнении с другими активаторами рецепторов витамина D у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом [48]. Два исследователя независимо друг от друга просмотрели 1032 статьи в базах данных PubMed, Embase и Web of Science и для окончательного анализа отобрали всего 13: 4 высококачественных когортных исследования и 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общим участием 112695 пациентов. В большинстве исследований (10) проведен сравнительный анализ между парикальцитолом и кальцитриолом, в единичных – парикальцитолом с альфакальцидолом, доксакальциферолом, максакальцитолом и цинакальцетом. Согласно данному мета-анализу, парикальцитол по сравнению с другими агонистами рецепторов витамина D эффективно снижает сывороточный ПТГ ($p = 0,004$), не оказывает существенного влияния на сывороточный уровень кальция и фосфора (соответственно $p = 0,078$ и $p = 0,727$) и имеет сопоставимый профиль безопасности ($p = 0,674$).

В этом году опубликован еще один систематический обзор и мета-анализ, сравнивший эффективность и безопасность парикальцитола с другими агонистами витамин D рецепторов в коррекции ГПТ у пациентов, получающих лечение гемодиализом [49]. Он включил 15 исследований (110544 пациента): 11 РКИ, 9 из которых вошли в предыдущий мета-анализ, и 4 когортных исследования, также вошедших в предыдущий мета-анализ. При объединенном анализе, включившем все исследования, получены такие же результаты, что и в прошлогоднем мета-ана-

лизе: парикальцитол превосходил неселективными агонистами витамин D рецепторов в отношении снижения сывороточного ПТГ ($p = 0,004$) и оказывал сходное влияние на содержание кальция и фосфора крови (соответственно $p = 0,05$ и $p = 0,63$). Раздельный же анализ РКИ и когортных исследований не выявил групповых различий между сывороточным содержанием ПТГ и представил противоречивые результаты для уровня кальция и фосфора в крови. Настоящее исследование, как и предыдущее, не установило существенных различий в частоте возникновения гиперкальциемии, гиперфосфатемии и нежелательных явлений между группами пациентов, принимавших парикальцитол и принимавших другие препараты витамина D. В целом, мнение авторов обоих мета-анализов совпадает: парикальцитол эффективен и безопасен для коррекции ГПТ у пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом.

Таким образом, проведенные на протяжении многих лет исследования указывают на высокую активность парикальцитола в плане подавления функции ОПЖ у пациентов с ГПТ на додиализном и диализном этапах ХБП. Широкое внедрение препарата в реальную клиническую практику и включение его в схемы коррекции вторичного ГПТ повысит уровень медицинской реабилитации пациентов с ХБП, планируемых на трансплантацию почки, и тем самым будет обеспечивать профилактику ГПТ после операции.

Витамин D и его аналоги в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки

Лечение посттрансплантационного ГПТ представляет собой трудную задачу. Не существует единого мнения о тактике ведения реципиентов почечного трансплантата с ГПТ, в силу существования нескольких вариантов его развития и отсутствия больших рандомизированных клинических исследований, посвященных этой проблеме. Функциональный ГПТ требует коррекции содержания в организме витамина D или магния, нормализации массы тела. Третичный ГПТ, протекающий со стойкой гиперкальциемией в течение более 12 мес после трансплантации почки при неэффективности медикаментозной терапии, является показанием к хирургическому лечению [50]. Намного сложнее складывается ситуация у реципиентов почечного трансплантата при развитии вторичного ГПТ. С одной стороны, гиперсекреция ПТГ является важным адаптивным ответом на снижение почечной функции и направлена на поддержание равновесного минерального и костного обмена, с другой – неправильно подобранная терапия опасна как прогрессированием ГПТ, так и развитием гипопаратиреоза. Основная задача, стоящая перед нефрологом, курирующим пациентов после трансплантации почки

с вторичным ГПТ, сводится к достижению сывороточного уровня ПТГ, соответствующего функции почечного трансплантата, и нормальному содержанию в крови тесно связанных с функцией ОЩЖ кальция, фосфора, витамина D. В настоящее время в единственную группу лекарственных средств, рекомендуемую для лечения вторичного ГПТ у реципиентов почечного трансплантата, включены витамин D и его аналоги [20, 39, 40]. Кальцимитетики зарегистрированы только для лечения ГПТ у диализной категории пациентов, допускается временное их назначение в посттрансплантационном периоде (вне инструкции по медицинскому применению – off-label) с целью коррекции гиперкальциемии при третичном ГПТ.

По результатам ранее проведенных исследований терапевтическая эффективность нативного препарата витамина D остается спорной, а терапия неселективными агонистами витамин D рецепторов у реципиентов почечного трансплантата также, как и у пациентов с додиализной и диализной ХБП, чревата возникновением гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии [51, 52]. Перечисленные нарушения со стороны кальций-фосфорного обмена в долгосрочной перспективе ускоряют развитие сосудистой кальцификации, повышают риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и способствуют прогрессированию почечной дисфункции [53]. Появление парикальцитола – препарата с преимущественным воздействием на витамин D рецепторы ОЩЖ, открыло новые возможности в лечении вторичного ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Выше было показано, что субоптимальная функции почечного трансплантата сразу после операции или её снижение в отдаленном периоде представляет собой важнейший фактор стимуляции функции ОЩЖ, приводящей к развитию посттрансплантационного (вторичного) ГПТ по тем же механизмам, что и при ХБП. Существование определенной степени сходства между хронической трансплантационной нефропатией и ХБП, а также доказанная высокая эффективность и безопасность парикальцитола для коррекции ГПТ при ХБП 3-4 ст. позволили экстраполировать эти результаты на пациентов, перенесших трансплантацию почки, многие из которых имеют рСКФ < 60 мл/мин. К сожалению, исследований, посвященных вопросу применения парикальцитола при ГПТ у пациентов после трансплантации почки, недостаточно, опубликовано около двадцати работ. Подобный отечественный опыт отсутствует, поскольку до этого года ГПТ у реципиентов почечного трансплантата в показании к применению препарата не значился. В конце января с.г. в инструкцию по медицинскому применению парикальцитола внесено дополнение «для лечения ГПТ у пациентов после трансплантации почки с ХБП 3-4 ст.». В связи с этим представляется интересным обобщить накопленный к сегод-

нящему дню опыт применения парикальцитола для лечения ГПТ у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Эффективность и безопасность парикальцитола в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки

Влияние парикальцитола на лабораторные параметры ГПТ

Первые небольшие по числу включенных в них реципиентов почечного трансплантата наблюдательные исследования засвидетельствовали эффективность и безопасность парикальцитола для коррекции ГПТ в данной популяции [54-58]. Реципиентам со стабильно сниженной функцией почки (рСКФ < 60 мл/мин), ГПТ (ПТГ > 65 пг/мл) и отсутствием отклонений со стороны сывороточных концентраций кальция и фосфора назначали парикальцитол в дозе 0,5-1 мкг/сут от нескольких месяцев до полутора-двух лет; доза препарата титровалась в зависимости от уровней кальция и фосфора в крови. К концу срока наблюдения все авторы зарегистрировали снижение ПТГ крови от 10% до 49%, его уровень был значимо ниже, чем у пациентов, не принимавших парикальцитол или принимавших кальцитриол; каких-либо нежелательных явлений не отмечалось. Крупное проспективное рандомизированное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности пероральной формы парикальцитола для снижения частоты развития ГПТ у пациентов в первый год после трансплантации почки было проведено Amer H. и коллегами [59] в клинике Мэйо (США). Наблюдались 100 реципиентов, из которых 51 (основная группа) получали пероральную форму парикальцитола в дозе 1-2 мкг/сут, назначаемого на третий день после операции трансплантации почки. Уже через месяц от начала исследования у пациентов основной и контрольной групп регистрировалось достоверное различие между уровнем ПТГ в крови, которые сохранялись на протяжении всего года, к концу наблюдения медиана составила 42 и 85 пг/мл, соответственно ($p=0,0004$). Частота ГПТ, определяемого как потребность в паратиреоидэктомии в течение срока наблюдения или ПТГ > 65 пг/мл, в основной группе составила 29%, в контрольной – 63% ($p=0,0005$). Снижение относительного риска развития ГПТ составило 54%, а снижение абсолютного риска – 34%. Анализ безопасности парикальцитола выявил отсутствие нежелательных и серьезных нежелательных явлений.

Несколько исследований, опубликованных позже, представляли однотипные данные по эффективности и безопасности кратко- и долгосрочной терапии посттрансплантационного ГПТ с использо-

ванием парикальцитола [60-64]. Так, одноцентровое, проспективное рандомизированное перекрестное открытое исследование, выполненное группой итальянских исследователей, показало снижение сывороточного ПТГ к концу шестимесячного лечения парикальцитолом с 115,6 (94,8-152,0) пг/мл до 63,3 (52,0-79,7) пг/мл ($p < 0,001$), в контрольной группе динамики ПТГ не наблюдалось [60]. Аналогичная двухгодичная динамика ПТГ описана Borrego Utiel F. и соавт. [61] у 69 реципиентов, получавших парикальцитол по поводу ГПТ в отдаленном посттрансплантационном периоде, а также в других публикациях [62-64]. Все авторы подчеркивают хорошую переносимость лечения и отсутствие существенных изменений со стороны кальция и фосфора крови и кальциурии. Прирост сывороточного кальция на протяжении лечения не превышал 0,1 ммоль/л, (в отдельных наблюдениях это было достоверно значимым), а его усредненное значение находилось в референсном диапазоне. В частности, в исследовании Amer H. и соавт. [59] сывороточное содержание кальция через год в основной группе составило $9,9 \pm 0,5$ мг/дл ($2,5 \pm 0,1$ ммоль/л), в контрольной группе – $9,7 \pm 0,5$ мг/дл ($2,4 \pm 0,1$ ммоль/л) ($p < 0,001$); авторы регистрировали единичные эпизоды слабой степени гиперкальциемии, которые легко устранялись коррекцией дозы препарата. Похожая ситуация имела место и в отношении фосфора крови – его динамика при лечении от трех месяцев до двух лет была минимальной. Оригинальное исследование с использованием специального теста, проведенное Ussif A. и соавт. [65], не обнаружило склонности реципиентов к процессу внекостной кальцификации, что подтверждает отсутствие индуцированной парикальцитолом грубых нарушений концентрации кальция и фосфора в крови. Анализ кальциурии и фосфатурии в процессе лечения парикальцитолом выполнен в нескольких исследованиях [54, 59, 61, 62]. Amer H. и коллеги [59] сообщили о нарастании суточной мочевой экскреции кальция в основной группе, она была существенно выше, чем в контрольной группе, на протяжении всего года лечения, но не превышала 250 мг/сут (референсный диапазон 100-300 мг/сут). Perez V. с соавт. [54] и Borrego Utiel F. с соавт. [61], наблюдавшие пациентов на протяжении 3-х и 24-х месяцев соответственно, не обнаружили изменения в уровне суточной кальциурии. В ретроспективном исследовании Žilinská Z. и соавт. [62] представлена исходная и через год наблюдения концентрация кальция в моче (соответственно $2,7 \pm 2,4$ ммоль/л и $4,3 \pm 4,1$ ммоль/л, $p = 0,002$) без указания суточной экскреции электролита. Поэтому неизвестно, насколько увеличилась абсолютная кальциурия и превысила ли она физиологический уровень. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость очень тщательного динамического наблюдения за реципиентами почечного трансплантата, получающих лечение препаратами

витамина D по поводу ГПТ. Суточная мочевая экскреция фосфора не менялась при трехмесячном и годовом приеме парикальцитола, но снизилась на втором году наблюдения [54, 61].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о схожести благоприятного эффекта парикальцитола на течение ГПТ у реципиентов почечного трансплантата и пациентов с ХБП 3-4 ст. [42]. Как правило, и те и другие пациенты имели аналогичные исходные сывороточные параметры ПТГ, кальция, фосфора и аналогичную временную динамику этих параметров на фоне лечения парикальцитолом. Таким образом, представленный анализ свидетельствует, что селективный активатор витамина D рецепторов – парикальцитол эффективен и безопасен для предупреждения развития и коррекции ГПТ у реципиентов после трансплантации почки.

Влияние парикальцитола на костный метаболизм

Особый интерес представляет влияние терапии парикальцитолом на костный метаболизм и посттрансплантационный остеопороз. ГПТ после трансплантации почки является ведущей причиной потери минеральной массы в костях с кортикальным строением (шейка бедра, лучевая кость) и, как указывалось выше, независимым фактором риска развития костных переломов [Perrin P., 2013]. В серии проведенных исследований, как правило, отмечалась устойчивая положительная динамика биохимических параметров костного метаболизма, прежде всего сывороточной активности общей или костноспецифической щелочной фосфатазы [57, 59-61]. По данным Perez V. и соавт. [57] через 12 мес лечения парикальцитолом снижение щелочной фосфатазы крови составило в среднем 11,1% ($p < 0,021$), в контрольной группе она осталась на исходном уровне. По данным Borrego Utiel F. и соавт. [61] к концу первого года лечения щелочная фосфатаза крови составила 81 ± 39 МЕ/л, против 92 ± 50 МЕ/л перед назначением парикальцитола ($p < 0,001$). Кроме того, Trillini M. и соавт. [60] регистрировали уменьшение концентрации остеокальцина в крови, а также отношение деоксипиридолина к креатинину в моче, что отражает подавление процесса чрезмерной резорбции кости, характерной для ГПТ. Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии скелета демонстрировали нарастание минеральной костной массы либо только в шейке бедра, либо и в шейке бедра и в поясничных позвонках (L₂-L₄) [57, 59, 60]. Однако, если в исследовании Amer H. и соавт. [59] различие в доле пациентов с остеопенией в этих отделах к концу лечения отсутствовало, то Žilinská Z. и соавт. [62] сообщили о снижении остеопении в поясничных позвонках (L₃-L₄) через 12 мес приема парикальцитола с 38,6% до 14,8%

($p < 0,01$) и остеопороза с 40,9% до 30,7% ($p = 0,16$). Представленные данные обнадеживают отдаленные результаты у пациентов после трансплантации почки – уменьшение развития/прогрессирования остеопороза и повышенного риска патологических костных переломов, сопутствующих ГПТ [17].

Влияние парикальцитола на функцию почечного трансплантата

Важным фрагментом выполненных исследований явилось изучение функции почечного трансплантата в процессе терапии парикальцитолом. Большинство авторов не установили каких-либо отклонений со стороны креатинина крови и СКФ как в ближайшие три-шесть месяцев, так и через один-полтора года [54, 57-59, 62-64]. Убедительные данные представлены Amer H. и соавт. [59], определявшими СКФ по клиренсу нерадиоактивного йоталамата и расчетным методом: оба показателя были идентичными для пациентов, принимавших и не принимавших парикальцитол. Более того, в этом же исследовании через год наблюдения у пациентов контрольной группы по данным биопсии почечного трансплантата чаще встречался умеренный и тяжелый интерстициальный фиброз ($ci > 2$) и большее число воспалений, чем в группе парикальцитола (соответственно 10,5% против 0%, $p = 0,04$ и 24% против 11%, $p = 0,13$). Уникальное одноцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование, которое в целом подтвердило отсутствие негативного влияния терапии парикальцитолом (в течение 44 недель, 2 мкг/сут, назначаемого через 8 недель после операции) на функциональное состояние почечного трансплантата, провели Pihlström H.K. и соавт. [64]. Авторы оценили СКФ по клиренсу йогексола, а также профиль экспрессии генов, ответственных за развитие воспалительных и фиброзных процессов, и динамику гистологических характеристик по результатам биопсии трансплантата, выполненной до и после курса лечения. Авторы не зафиксировали групповых различий и разницы по сравнению с исходными результатами ни для СКФ, ни для уровня экспрессии генов, ни для гистологических данных трансплантата. В последнем случае доля пациентов с умеренным и тяжелым интерстициальным фиброзом ($ci \geq 2$) была одинаковой. Исходя из этого, Pihlström H.K. и соавт. [64] призывают с осторожностью интерпретировать полученную в исследовании Amer H. и соавт. [59] информацию, указывая на то, что морфология почечного трансплантата, помимо приема парикальцитола, зависима от многих других факторов. Oblak M. и соавт. [66] указали на снижение рСКФ у реципиентов через 6 мес приема парикальцитола с 52 ± 20 мл/мин до 48 ± 19 мл/мин ($p = 0,035$) и, в то же время, отсутствие изменения в показателе клиренса креатинина 54 ± 24 мл/мин и 53 ± 23 мл/мин ($p = 0,563$). В двух наблюдениях длительностью от 6

до 24 мес у принимавших парикальцитол реципиентов регистрировалось небольшое увеличение сывороточного креатинина, снижение клиренса креатинина и рСКФ [60, 61]. Такие же изменения отмечены в прошлых исследованиях у пациентов с ХБП, при этом влияние агонистов витамин D рецепторов на клиренс инулина – «золотого стандарта» оценки СКФ – не установлено. Полученный результат объясняют снижением канальцевой секреции креатинина и/или повышением его продукции [43, 67, 68]. Следует допустить связь снижения почечной функции с гиперкальциемией/гиперкальциурией. Pihlström H.K. и соавт. [64] обнаружили очаговое отложение кальция в трансплантате по результатам биопсии через год лечения парикальцитолом у четырех реципиентов с легкой гиперкальциемией; подобные «находки» у реципиентов контрольной группы не обнаруживались.

Важнейшим критерием функционального состояния почек, в том числе и почечного трансплантата, а также важнейшим фактором прогрессирования почечной дисфункции является протеинурия. К моменту проведения исследований по эффективности и безопасности парикальцитола при ГПТ после трансплантации почки об антипротеинурическом эффекте подобной терапии у пациентов с ХБП 3-4 ст. диабетического и недиабетического происхождения было уже известно [43-46]. Логично, что многие клиницисты оценили суточную экскрецию белка и альбумина при назначении парикальцитола реципиентам почечного трансплантата и получили различные результаты независимо от длительности наблюдения – от отсутствия динамики до снижения в два раза [54, 57-60, 62, 63]. Определенный интерес представляет исследование Oblak M. и соавт. [66]. Оно явилось первым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, которое оценило влияние парикальцитола (2 мкг/сут) на экскрецию белка с мочой в достаточно большой когорте реципиентов почечного трансплантата (всего 168 человек, из них 85 – в контрольной группе и 83 – в основной группе) на протяжении 24 недель. К концу наблюдения авторы зарегистрировали снижение отношения белка к креатинину в моче на 39% ($p < 0,001$), суточной протеинурии в среднем на 35% ($p < 0,001$) и отношения альбумина к креатинину в моче в среднем на 47% ($p < 0,001$). В контрольной группе подобные изменения не определялись. Опираясь на экспериментальные и ранее проведенные клинические исследования, авторы связали антипротеинурический эффект парикальцитола с его влиянием на подоциты, подавлением активности ренин-ангиотензиновой системы, противовоспалительным и антифибротическим действием, а также как дополнение к антипротеинурическому эффекту принимаемых реципиентами препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [69-72]. Связь антипротеинурического эффекта

парикальцитол со снижением систолического артериального давления, которое зафиксировали авторы, менее вероятна, с воздействием на функцию иммунной системы реципиента требует дальнейшего уточнения [73]. В то же время, в ранее упомянутом одноцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании, выполненном группой норвежских специалистов, не установлено существенного различия в показателях отношения альбумина к креатинину в моче и суточной экскреции альбумина между основной и контрольной группами, а также между этими показателями перед началом лечения и после его завершения [64].

Таким образом, анализ СКФ, динамики суточной экскреции белка в совокупности с пока единичными гистологическими данными указывает на отсутствие негативного влияния парикальцитол на функциональное состояние почечного трансплантата. Такое заключение вместе с заключением ряда исследователей о высокой эффективности препарата в плане подавления повышенной функции ОЩЖ, синтеза и секреции ПТГ, хорошей переносимости и безопасности лечения расширяет перспективы его использования в реальной клинической практике при вторичном ГПТ теперь и у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Сообщается также об успешном назначении парикальцитол в комбинации с цинакальцетом, хотя его применение после трансплантации почки не зарегистрировано, для предупреждения цинакальцет-ассоциированной гипокальциемии у реципиента почечного трансплантата с кальцинирующей уремической артериолопатией (кальцифилаксией) [74].

Сравнение эффективности и безопасности парикальцитол и кальцифедиол

Представленный обзор свидетельствует о большом количестве исследований, посвященных применению парикальцитол для лечения ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Может быть поэтому не проводилось сравнительных анализов эффективности и безопасности парикальцитол с другими лекарственными средствами витамина D, за исключением небольшой пилотной презентации на 24-ом Международном Конгрессе трансплантационного общества (TTS 2012) [56]. Первое такое исследование выполнено группой испанских ученых [75]. Это было 6-месячное многоцентровое в параллельных группах (всего 93 реципиента) открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование, поставившее своей целью сравнить эффективность назначаемых в раннем посттрансплантационном периоде парикальцитол (в начальной дозе 1 мкг/сут 46 пациентам) и кальцифедиола* (в начальной дозе 20 мкг/сут 47 пациентам) для кон-

троля ПТГ пациентам, имевшим его до операции (ПТГ 250-600 пг/мл за сутки до трансплантации почки). Первичной конечной точкой была выбрана доля пациентов с сывороточным ПТГ >110 пг/мл к концу наблюдения, вторичной – динамика параметров минерально-костного обмена, функции и результатов биопсии трансплантата.

Авторы установили, что первичная конечная точка имела место у 19,6% пациентов, принимавших парикальцитол, и у 36,2% – принимавших кальцифедиол ($p=0,07$), но у первых чаще определялся ПТГ <70 пг/мл (соответственно 63,4% против 37,2%, $p=0,03$). В обеих группах регистрировалась однотипная положительная динамика со стороны биохимических маркеров костного обмена (щелочная фосфатаза, С-терминальный телопептид, остеокальцин) без межгруппового различия, минеральная плотность кости в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника не изменилась, рСКФ и альбуминурия оставались стабильными, частота интерстициального фиброза и канальцевой атрофии по результатам биопсии трансплантата также не достигала статистической значимости (в группе парикальцитол 48%, в группе кальцифедиола 23,8%; $p=0,09$). Переносимость лечения обоими препаратами была удовлетворительной, в обеих группах наблюдалось одинаково значимое увеличение сывороточного кальция и снижение фосфора, которые находились в референсном диапазоне, эпизоды гиперкальциемии были единичными. Тем не менее, ссылаясь на значительное снижение ПТГ и опасность развития динамической болезни скелета у пациентов, принимавших парикальцитол, авторы исследования высказали настороженность в плане его широкого использования при ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Однако, как показали другие авторы, присущий парикальцитолу супрессивный эффект на функцию ОЩЖ является дозозависимым и хорошо контролируется при правильно спланированном динамическом наблюдении за реципиентами [59, 60]. К тому же, думается, несмотря на убедительные результаты исследования Amer H. и соавт. [59], раннее назначение парикальцитол реципиентам почечного трансплантата, даже при наличии у них ГПТ до операции, не всегда целесообразно. Необходим очень взвешенный и индивидуальный подход к лечению посттрансплантационного (вторичного) ГПТ, помня о том, что функция ОЩЖ восстанавливается на протяжении нескольких месяцев после трансплантации почки, она зависит от функции почечного трансплантата и целевые значения ПТГ для реципиентов остаются пока неизвестными.

Дополнительные эффекты парикальцитол

Вызывает интерес небольшое пилотное исследование, оценившее влияние парикальцитол временно на сывороточный ПТГ, ФРФ23, уровень

* Кальцифедиол или кальцидиол (25-гидроксивитамин D, 25 (ОН) D) в настоящее время в России как лекарственный препарат не зарегистрирован

экспрессии гена Клото и сывороточное содержание Клото у реципиентов почечного трансплантата, получавших и не получавших парикальцитол [76]. Авторы показали, что трехмесячный прием парикальцитола приводил к удовлетворительной коррекции ГПТ (снижение ПТГ с 177,9 до 129,7 пг/мл, $p < 0,0001$) и повышению ФРФ23 (с 62,8 до 75,4 ед/мл, $p < 0,01$) без динамики сывороточных кальция и фосфора. Параллельно регистрировалась тенденция к увеличению экспрессии Клото и сывороточного уровня Клото (с 546 до 601 пг/мл, $p = 0,067$). Авторы подчеркивают, что клиническое значение полученных результатов пока неизвестно, и будут ли они иметь защитный эффект, учитывая многообразные негативные последствия дефицита Клото, покажут будущие исследования.

Серия экспериментальных исследований и успешное на протяжении многих лет применение парикальцитола в реальной клинической практике для коррекции ГПТ у пациентов с ХБП 3-4 ст. анонсировало, помимо классического воздействия на минеральный обмен, ряд дополнительных (плейотропных) эффектов препарата – модуляцию функции иммунной системы, окислительного стресса и воспаления, которые были обнаружены и у реципиентов почечного трансплантата [44, 77-79]. В одном из первых исследований Gonzalez E. и соавт. [58] ретроспективный анализ терапевтической эффективности парикальцитола выявил снижение сывороточного уровня суррогатного воспалительного маркера – С-реактивного белка. Через несколько лет поисковое исследование, включившее всего 31 реципиента с ГПТ и продолжающееся 3 мес, установило наряду со снижением сывороточного ПТГ параллельное снижение сывороточных концентраций интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа соответственно на 29% и 9,5% ($p < 0,05$), а также снижение уровней экспрессии генов в мононуклеарных клетках периферической крови, кодирующих эти цитокины, соответственно на 14,1% и 34,1% ($p < 0,001$) [80]. Следующее крупное исследование по изучению влияния парикальцитола на активность ренин-альдостероновой системы и активность интерлейкина-6 и трансформирующего фактора некроза опухоли-бета проведено Oblak M., и соавт. [66, 81]. Авторы в течение 24 недель наблюдали 168 реципиентов почечного трансплантата, из которых 83 – получали парикальцитол в дозе 2 мкг/мл и 85 – плацебо. К концу наблюдения установлено, что активность ренина плазмы и альдостерон крови не претерпели изменений в обеих группах, а сывороточные концентрации интерлейкина-6 и трансформирующего фактора некроза опухоли-бета снизились соответственно на 29% (от 2,53 до 2,02 нг/мл) и 12% (от 8,011 до 6,935 нг/мл) в группе парикальцитола и увеличились на 23% (от 2,07 до 2,54 нг/мл) и 21% (от 7,418 до 8,992 нг/мл) в группе плацебо ($p < 0,001$). По мнению авторского коллектива полученные результаты

снижения провоспалительных и профибротических биомаркеров обусловлены приемом парикальцитола. Однако небольшой объем и небольшая продолжительность исследования, а также определение лишь нескольких биомаркеров ограничивают формулировку определенных выводов в отношении ренопротективного действия парикальцитола и его влияния на отдаленные результаты трансплантации почки. Для реципиентов почечного трансплантата клиническое значение этих эффектов, равно как и ранее установленные изменения в системе Клото-ФРФ23, остается неизвестным. Необходимо подчеркнуть, что эффективность и безопасность парикальцитола для лечения посттрансплантационного ГПТ, а не наличие плейотропных эффектов будет определять применение препарата в реальной клинической практике. Проведение же новых проспективных испытаний с длительным периодом наблюдения позволит всесторонне оценить спектр дополнительного воздействия парикальцитола на организм, клиническое значение этого воздействия и его влияние на выживаемость почечного трансплантата и выживаемость реципиентов.

Заключение

ГПТ – распространенная патология, встречающаяся у трети-половины пациентов с ХБП, перенесших трансплантацию почки. Посттрансплантационный ГПТ имеет сложное происхождение. По варианту развития выделяют функциональный ГПТ, вторичный ГПТ, обусловленный субоптимальной функцией почечного трансплантата, и третичный ГПТ, возникающий при наличии узловой гиперплазии ОЩЖ до операции. ГПТ у пациентов после трансплантации почки имеет неблагоприятные последствия, повышая риск потери почечного трансплантата, возникновения костных переломов, сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов.

Для достижения удовлетворительной медико-социальной реабилитации реципиентов почечного трансплантата важен надежный контроль посттрансплантационного ГПТ. Профилактика ГПТ у пациентов после трансплантации почки включает правильную коррекцию заболевания до операции. Селективный активатор витамина D рецепторов – парикальцитол – показал высокую эффективность и безопасность в лечении ГПТ у пациентов с ХБП на гемодиализном этапе и получающих диализную терапию. Включение парикальцитола в алгоритмы коррекции ГПТ у пациентов, ожидающих трансплантацию почки, будет способствовать профилактике развития заболевания после операции.

Внесение дополнения в инструкцию по медицинскому применению парикальцитола позволит использовать препарат для коррекции посттрансплантационного (вторичного) ГПТ у пациентов с функцией почечного трансплантата, соответ-

ствующей ХБП 3-4 ст. Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует – парикальцитол эффективно подавляет избыточную функцию ОПЖ, хорошо переносится и безопасен в плане развития гипекальциемии, гиперфосфатемии и функции почечного трансплантата, обладает оптимальным соотношением эффективность/стоимость. Его внедрение в реальную клиническую практику существенно расширяет возможности коррекции вторичного ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Парикальцитол показан реципиентам с ХБП (3Т) – ХБП (4Т) при диагностике у них вторичного ГПТ; его следует назначать пациентам, получавшим активную форму витамина D или его аналоги в случае недостаточной эффективности, возникновения побочных явлений или непереносимости. Следует помнить, что долгосрочная терапия парикальцитолом требует динамического наблюдения за пациентом. Необходимо: 1. тщательный мониторинг уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови; 2. регулярное определение суточной мочевой экскреции кальция; 3. коррекция дозы парикальцитолом при необходимости.

В перспективе требуется проведение новых исследований и накопление опыта применения парикальцитолом в реальной клинической практике для коррекции ГПТ у пациентов после трансплантации почки.

Автор не имеет конфликтов интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. Готье С.В., Хамяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2020; 22 (2): 8-34. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
2. Gantier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2020; 22 (2): 8-34. (In Russ., English abstract) DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
3. Андрусев А.М., Томиллина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ 2020; 22 (1 приложение): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1 suppl-1-71.
4. Andrushev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2014-2018. Russian National Renal replacement therapy registry report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". Nefrologiya i dializ. Russian Journal of Nephrology and Dialysis 2020; 22 (1 suppl): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1 suppl-1-71. [In Russ., English abstract].
5. Wang J.H., Skeans M.A., Israni A.K. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. Adv Chronic Kidney Dis. 2016; 23(5): 281-286. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.07.001.
6. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 913-921. DOI: 10.2215/CJN.06040710.
7. Jamal S.A., Miller P.D. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health 2013; 16 (1): 64-68. DOI: 101016/j.jocd.2012.11.012.
8. Pappenheimer A.M., Wilens S.L. Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. Am J pathol 1934; 11 (1): 73-91.
9. Albright F., Baird P.C., Cope O., Cockrill J.R. Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. Am J Med Sci 1934; 187: 49-65.
10. Garcia-Padilla P.K., Quijano J.E., Navarro K., Gonzalez C.G. Behavior of bone mineral metabolism in renal posttransplantation patients with severe hyperparathyroidism. Transplant Proc. 2020; 7 (19): 31733-31736. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.055.
11. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. Semin Nephrol 2013; 33: 191-203. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.019.
12. Cianciolo G., Galassi A., Capelli I. et al. Vitamin D in kidney transplant recipients: mechanisms and therapy. Am J Nephrol 2016; 43: 397-407. DOI: 10.1159/000446863
13. Lou I., Foley D., Odorico S.K. et al. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism. Ann Surg 2015; 262 (4): 653-659. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001431.
14. Mehrotra S., Sharma R.K., Patel M.R. Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, FGF23 and graft function after renal transplantation. Indian J Nephrology 2019; 29: 242-247.
15. Prasad N., Jaiswal A., Agarwal V. et al. FGF23 is associated with early post-transplant hypophosphataemia and normalizes faster than iPTH in living donor renal transplant recipients: A longitudinal follow-up study. Clin Kidney J 2016; 9 (5): 669-676. DOI: 10.1093/ckj/sfw065.
16. Kawarazaki H., Shibagaki Y., Fukumoto S. et al. Natural History of Mineral and Bone Disorders After Living-Donor Kidney Transplantation: A One-Year Prospective Observational Study. Ther Apher Dial 2011; 15(5): 481-487. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00932.x
17. Garcia V., Sanchez-Agosta V., Agüera L. M. et al. Influence of pre-kidney transplant secondary hyperparathyroidism on later evolution after renal transplantation. Transplantation 2018; 102: S535
18. Bouqueneau A., Salam S., Delanaye P. et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 1282-1296.
19. Perrin P., Caillard S., Javier R.M. et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. Am J Transplant. 2013; 13: 2653-2663. DOI: 10.1111/ajt.12425.
20. Ветчинникова О.Н., Шестеро Е.В., Егорова Е.А. Минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата. Нефрология 2016; 20 (6): 49-56.

Vetchinnikova O.N., Shestero E.V., Egorova E.A. Mineral and Bone Disorder in Renal Transplant Recipients. *Nefrologiya* 2016; 20 (6): 49-56. [In Russ, English abstract].

19. *Ветчинникова О.Н., Иванова М.Ю.* Распространенность и факторы риска гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки: опыт одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 22 (2): 63-71. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71.

Vetchinnikova O.N., Ivanova M.Yu. Prevalence and risk factors of post-kidney transplant hyperparathyroidism: a single-center study. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2020; 22 (2): 63-71. (In Russ, English abstract) DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71.

20. *Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред.: Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской.* – М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2016: 687-709.

Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii / Pod red.: E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj. – М.: GEOTAR-Media; 2016: 687-709. (In Russ)]

21. *Alagoz S., Trabulus S.* Long-term evaluation of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2019; 51 (7): 2330-2333. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.181.

22. *Amin T., Coates T.P., Barbara J. et al.* Prevalence of hypercalcaemia in a renal transplant population: A single center study. *Int J Nephrology* 2016; 7126290, 5 pages. DOI: 10.1155/2016/7126290

23. *Perrin P., Kiener C., Javier R-M. et al.* Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders, and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation* 2017; 101: 1897-1905. DOI: 10.1097/TP.0000000000001449

24. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 3): S1-S202.

25. *Nakai K., Fujii H., Ishimura T. et al.* Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2017; 49, Issue 1: 53-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.10.011

26. *Balcázar-Hernández L., Vargas-Ortega G., González-Virila B. et al.* Biochemical characteristics of bone mineral metabolism before and throughout the first year after kidney transplantation, persistent hyperparathyroidism, and risk factors in a Latin Population. *Int J Endocrinol.* 2020. DOI: 10.1007/s00268-019-05124-6.

27. *Kettler B., Scheffner I., Bräsen J.H. et al.* Kidney graft survival of >25 years: a single center report including associated graft biopsy results. *Transplant International* 2019; 7: 9 p. DOI: 10.1111/tri.13469

28. *Timalcina S., Sigdel M.R., Baniya S., Subede S.* Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross sectional study. *BMC Nephrol.* 2018; 22; 19 (1): 290-295. DOI: 10.1186/s12882-018-1088-x.

29. *Uwitonze A.M., Razzaque M.S.* Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc* 2018; 118: 181-189.

30. *Pochineni V., Rondon-Berrios H.* Electrolyte and acid-base disorders in renal transplant recipients. *Front Med* 2018; 5: 261. DOI: 10.3389/fmed.201800261

31. *Grethen E., McClintock R., Gupta C.E. et al.* Vitamin

D and hyperparathyroidism in obesity *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1320-1326.

32. *Grethen E., Hill K.M., Jones R. et al.* Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1655-1662. DOI: 10.1210/jc.2011-2280

33. *Muirhead N., Zaltman J.S., Gill J.S. et al.* Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant.* 2014; 28 (2): 161-165. DOI: 10.1111/ctr.12291.

34. *Wolf M., Weir M.R., Kopyt N. et al.* A prospective Cohort Study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100 (1): 184-193 DOI: 10.1097/TP.0000000000000823

35. *Araujo M.J.C.L.N., Ramalho J.A.M., Elias R.M. et al.* Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery* 2018; 163: 1144-1150. DOI: 10.1016/j.surg.2017.12.010

36. *Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T. et al.* Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant* 2014; 28: 479-486. DOI: 10.1111/ctr.12341

37. *Pihlström H., Dable D.O., Mjoen G. et al.* Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2015; 99 (2): 351-359. DOI: 10.1097/tp.0000000000000583.

38. *Mazzafferro S., Pasquali M., Taggi F. et al.* Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 685-690.

39. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; 113: S1-S130. DOI: 10.1038/ki.2009.188

40. 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* 2017; 7(1): 1-59.

41. *Abboud H., Coyne D., Smolenski O. et al.* Comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. *Am J Nephrol* 2006; 26: 105-114. DOI: 10.1159/000092033

42. *Coyne D., Acharya M., Qiu P. 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

43. *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.

44. *Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al.* Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249-255. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113159

45. *Fishbane S., Chittineni H., Packman M. et al.* Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria:

a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647-652.

46. Cheng J., Zhang W., Zhang X. *et al.* Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 391-400. DOI: 10.2215/CJN.03000311

47. Biggar P., Kovarik J., Klausner-Braun R. *et al.* Paricalcitol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a German-Austrian single-arm open-label prospective noninterventional observational study. *Nephron Clin Pract* 2014; 126 (1): 39-50.

48. Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y. *et al.* Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy* 2019; 13: 999-1009. DOI: 10.2147/DDDT.S176257

49. 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 metaanalysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2020; 15 (5): e0233705. DOI: 10.1371/journal.pone.0233705

50. Tang J.A., Friedman J., Hwang M.S. *et al.* Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngology* 2017; DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.06.009

51. Wissing K.M., Broeders N., Moreno-Reyes R. *et al.* A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005; 79 (1): 108-115.

52. Sabin G., Yasar N.S., Sirmagul B. *et al.* The effect of low-dose cholecalciferol and calcium treatment on posttransplant bone loss in renal transplant patients: a prospective study. *Ren Fail* 2008; 30 (10): 992-999.

53. D'Marco L., Bellasi A., Mazzafferro S., Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J Transplant* 2015; 24; 5(4): 222-230. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.222

54. Perez V., Sanchez A., Bayes B. *et al.* Effect of paricalcitol on the urinary peptidome of kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 2924-2927. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.07.077

55. Valga E.F., De la Flor J.C., Calvo M. *et al.* Effects of paricalcitol in calcium-phosphorus metabolism, renal function and proteinuria in kidney transplantation. *Transplantation (Suppl)* 2012; 94 (10S): 889.

56. Oviden C., Leon L., Tavera M. *et al.* Oral paricalcitol versus oral calcitriol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *Transplantation (Suppl)* 2012; 94 (10S): 898.

57. Pérez V., Sánchez-Escudero A., Lauzurica R. *et al.* Magnetic bead-based proteomic technology to study paricalcitol effect in kidney transplant recipients. *Eur J Pharmacol* 2013; 709 (1-3): 72-79. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.03.040.

58. Gonzalez E., Rojas-Rivera J., Polanco N. *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.

59. Amer H., Griffin M.D., Stegall M.D., *et al.* Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant*. 2013;

13: 1576-1585. DOI: 10.1002/ajt.12227

60. Trillini M., Cortinovis M., Ruggenti P. *et al.* Paricalcitol for Secondary Hyperparathyroidism in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1205-1214. DOI: 10.1681/ASN.2013111185

61. Borrego Utiel F.J., Bravo Soto J.A., Merino Pérez M.J. *et al.* Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 2015; 35 (4): 363-373. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.06.018

62. Žilinská Z., Dedinská I., Brežna J., Laca L. Effect of paricalcitol on bone density after kidney transplantation. Analysis of 2 transplant centers. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2017; 11 (6): 461-466.

63. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. *et al.* Anti-inflammatory profile of paricalcitol in kidney transplant recipients. *Nefrologia*. 2017; 37 (6): 622-629. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.028.

64. Pihlström H.K., Gatti F., Hammarström C. *et al.* Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transpl Int*. 2017; 30 (8): 827-840. DOI: 10.1111/tri.12973.

65. Ussif A., Pihlström H., Pasch A. *et al.* Paricalcitol supplementation during the first year after kidney transplantation does not affect calcification propensity score. *BMC Nephrol*. 2018; 19 (1): 212-216. DOI: 10.1186/s12882-018-1000-8.

66. Oblak M., Mlinšek G., Kandus A. *et al.* Paricalcitol versus placebo for reduction of proteinuria in kidney transplant recipients: a double-blind, randomized controlled trial. *Transplant International* 2018; DOI: 10.1111/tri.13323

67. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., *et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 674-684.

68. Agarwal R., Hynson J.E., Hecht T.J. *et al.* Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2011; 80: 1073-1079.

69. Larsen T., Mose F.H., Bech J.N., Pedersen E.B. Effect of paricalcitol on renin and albuminuria in non-diabetic stage III-IV chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2013; 14: 163-173.

70. Kuhlmann A., Haas C.S., Gross M.L. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotal nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F526-F533.

71. Zhang Y., Kong J., Deb D.K. *et al.* Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 966-973. DOI: 10.1681/ASN.2009080872.

72. Mizobuchi M., Morrissey J., Finch J.L. *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. DOI: 10.1681/ASN.2006091028.

73. Beveridge L.A., Struthers A.D., Khan F. *et al.* Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 745-754. DOI: 10.1001/jamain-

ternmed.2015.0237.

74. Welte T., Arnold F., Technau-Hafsi K. et al. Successful management of calciphylaxis in a kidney transplant patient: Case report. *Transplantation Direct* 2016; 2: e70. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000582.

75. Cruzado J.M., Lauzurica R., Pascual J. et al. Paricalcitol versus calcifediol for treating hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 122-132. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.08.016

76. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. et al. Effect of paricalcitol on FGF-23 and Klotho in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2016; 100 (11): 2432-2438. DOI: 10.1097/TP.0000000000001339

77. Kim C.S., Joo S.Y., Lee K.E. et al. Paricalcitol attenuates 4-hydroxy-2-hexenal-induced inflammation and epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells. *PLoS ONE* 2013; 17: e63186.

78. Navarro-González J.F., Donate-Correa J., Méndez M.L. et al. Anti-inflammatory profile of paricalcitol in hemodialysis patients: a prospective, open-label, pilot study. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 421-426.

79. Izquierdo M.J., Cavia M., Muñiz P. et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2012; 13: 159.

80. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. et al. Anti-inflammatory profile of paricalcitol in kidney transplant recipients. *Nefrología* 2017; 37 (6): 622-629. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.028.

81. Oblak M., Mlinšek G., Kandus A. et al. Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol.* 2017; 88 (Suppl 1): S119-S125. DOI: 10.5414/CNP88FX26.

Дата получения статьи: 19.06.2020

Дата принятия к печати: 03.08.2020

Submitted: 19.06.2020

Accepted: 03.08.2020