

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ПОЧЕЧНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ

Л. В. ЕГШАТЯН¹, Л. Я. РОЖИНСКАЯ²

¹ кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава Российской Федерации;

² доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава Российской Федерации

В статье представлен обзор литературы, обобщающий данные об эффектах медикаментозной терапии на различные показатели почечной остеодистрофии. По данным литературы, для коррекции почечной остеодистрофии используются следующие группы препаратов: препараты, корректирующие гиперфосфатемию (фосфатбиндеры), препараты витамина D, бисфосфонаты и кальцимитетики. Проведены пилотные исследования по оценке эффективности терипаратида и деносумаба на показатели костного метаболизма при хронической болезни почек.

Ключевые слова: почечная остеодистрофия, гемодиализ, севеламер гидрохлорид, карбонат лантана, циналцет, кальцитриол, терипаратид, деносумаб.



ВВЕДЕНИЕ

Почечная остеодистрофия (ПОД) — одно из основных и тяжелых поражений костной ткани, ассоциированное с хронической болезнью почек (ХБП). ПОД характеризуется сложным и многофакторным патогенезом и, в значительной степени, определяет снижение качества жизни и инвалидизацию пациентов с терминальной стадией ХБП. При ХБП встречаются гистологически разные формы ПОД, что диктует необходимость персонализированного подхода в лечении ПОД. В обзорной статье по патологии костной системы у диализных пациентов мы подробно описали различные формы и классификацию ПОД [1].

ПОД развивается при снижении почечной функции (приблизительно при 50%-ом снижении СКФ [2]). Фактически у всех пациентов с прогрессирующей хронической болезнью почек диагностируется ПОД [3,4]. Основные проявления ПОД являются следствием нарушений метаболизма, минерализации и объема кости [5,6]; поэтому, методы лечения должны быть проанализированы относительно влияния на эти параметры и на осложнения ПОД — переломы костей. В настоящее время доступны три терапевтических группы для коррекции ПОД: фосфатбиндеры, препараты витамина D или его аналоги и кальцимитетики. Также появились единичные исследования о влиянии терипаратида на показатели костного обмена при ХБП.

Фосфатбиндеры

Фосфатбиндеры используются в клинической практике в течение последних 30 лет [7,8]. Фосфатбиндеры, содержащие алюминий, использовались в 1970-х 1980-х гг. Они оказались токсичными (могут вызывать нейротоксический эффект, микроцитарную анемию и остеомаляцию), были заменены на препараты, содержащие кальций в 1980-х гг. В начале 1990-х стали использовать фосфатбиндеры, не содержащие кальций и алюминий, так как были выявлены негативные эффекты кальций-содержащих фосфатбиндеров [3,9-11].

Фосфатбиндеры, на основании алюминия

Эффекты препаратов на основании алюминия на метаболизм, минерализацию и объем костной ткани были оценены в трех исследованиях [12]:

1) поперечное-секционное исследование 120 гемодиализных (ГД) пациентов, включая пациентов с и без обра-

шивания кости на алюминий (SBA — степень отложения алюминия в костях по данным костной биопсии);

2) продольное исследование 8 ГД пациентов, у которых наблюдалось прогрессивное накопление алюминия в костях по данным биопсии костей через 11 и 16 мес.

3) продольное проспективное исследование 10 ГД пациентов, получивших дефероксамин в течение 9 — 12 мес. для нивелирования накопления алюминия в костях.

В поперечно-секционном исследовании у пациентов с более высоким SBA выявили более низкий метаболизм и объем кости, также различные степени дефекта минерализации. У 8 пациентов с развитием или увеличением SBA при второй биопсии выявлено подавление метаболизма, снижение объема кости и дефект минерализации. При повторной биопсии у пациентов, которые получали дефероксамин, выявлено уменьшение или отсутствие SBA. Метаболизм и объем кости увеличились, и отклонения минерализации улучшились.

Результаты этих независимых клинических исследований демонстрируют, что SBA связана не только с нарушенной минерализацией, но и с подавленным костным обменом. Удаление алюминия из кости с помощью дефероксамина приводит к улучшению минерализации и увеличению метаболизма кости [12]. Механизмы потери костной массы в значительной степени были связаны с непропорционально большим отрицательным эффектом алюминия на формирование, чем на резорбцию костной ткани. Это объясняет тот факт, что у пациентов с ХБП и SBA наблюдается не только остеомаляция и адинамическая костная болезнь (АКБ), но также снижение костной массы и остеопороз.

Несмотря на отрицательный эффект, в настоящее время не доказано, что кратковременное использование алюминий-содержащих фосфатбиндеров ассоциировано с развитием алюминиевой болезни кости или нейротоксичности. Поэтому при выраженной гиперфосфатемии кратковременное (в течение 4 недель) применение этих препаратов не противопоказано. Однако при назначении алюминий-содержащих фосфатбиндеров следует исключить прием цитрата кальция, так как цитрат повышает абсорбцию алюминия из кишечника [13] и может ускорить развитие острой алюминиевой интоксикации.

* e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

Фосфатбиндеры, на основании кальция

Фосфатбиндеры на основе кальция эффективно снижают уровень фосфора и паратиреоидного гормона (ПТГ), но при этом увеличивают риск гиперкальциемии, внескелетной кальцификации [14] и кальцифилаксии [15], так как 20—30% принятого кальция поступает в кровотоки, также развития АКБ при подавлении уровня ПТГ.

Кроме того, костная ткань при ПОД с низким обменом не способна усваивать кальций [16], что предрасполагает к внескелетной кальцификации. При сравнении ацетата с карбонатом кальция гиперкальциемия встречается реже при лечении ацетатом кальция [17].

Севеламер гидрохлорид и фосфатбиндеры, на основании кальция

Эффекты севеламера на костную ткань были изучены на моделях грызунов.

Mathew и соавт. [18] выявили, что лечение севеламером может увеличить формирование кости и уменьшение выраженности сосудистых кальцификаций на моделях крыс с метаболическим синдромом при ХБП и низким метаболизмом кости. Это ПТГ — независимый эффект.

Katsumata и соавт. [19] выявили, что у крыс с аденин-ассоциированной ХБП и ПОД наблюдается улучшение гистологии костной ткани после лечения севеламером.

Эффекты севеламера и карбоната кальция на костную ткань были сравнены в проспективном, рандомизированном, открытом исследовании в течение 1 года у ГД пациентов [20]. Изменения в метаболизме, структуре и минерализации были оценены при помощи биопсии кости исходно и через 1 год на фоне терапии. Закончили исследование 68 пациентов (на фоне севеламера — 33; кальция — 35). Группы были сопоставимы по демографическим параметрам, исходно низкий метаболизм был у 59% пациентов. Уровни фосфора, кальция и ПТГ были скорректированы в обеих группах, хотя уровень кальция был ниже, а иПТГ выше в группе севеламера. Не было никаких достоверных изменений минерализации кости по сравнению с исходным ни в одной группе. Метаболизм, оцененный частотой активации, был ниже нормального в обеих группах исходно. Не было никаких достоверных изменений параметров метаболизма, за исключением значительного увеличения поверхности формирования кости на фоне терапии севеламера. Расстояние между трабекулами уменьшилось у 7 из 10 пациентов, которые получали севеламер. Уровень костной щелочной фосфатазы повысился значительно от исходного в группе севеламера, но не кальция.

Эти результаты были подтверждены в исследовании Raggi и соавт. [21] при помощи электроннолучевой томографии. Они показали, что у пациентов, получающих севеламер, была большая плотность кости по сравнению с пациентами, которые получали кальций-содержащие препараты. Также при приеме севеламера реже встречалась кальцификация сосудов.

Карбонат лантана и фосфатбиндеры, на основании кальция

Независимые исследования сравнили эффекты фосфатбиндеров, на основании кальция и карбоната лантана (КЛ) на костную ткань [22-25].

D'Naese и соавт. [22] изучили эффекты КЛ по сравнению с карбонатом кальция на ПОД у 98 диализных пациентов в течение 1 года. В группе карбоната кальция выявлено увеличение доли пациентов с низким метаболизмом кости

— АКБ (исходно — 20%, через год — 30%), с высоким метаболизмом — гиперпаратиреоидная ПОД (исходно — 20%, через год — 23%). Дефект минерализации — остеомаляция исходно был у 3% и отсутствовал через 1 год, тогда как умеренно высокий метаболизм с дефектом минерализации (смешанная ПОД) исходно был у 57% и у 44% через 1 год. Напротив, в группе КЛ на фоне терапии выявлено снижение чрезмерно высокого метаболизма с 15% до 9% и низкого — с 36% до 18%. Выявлено увеличение нормального метаболизма с 6% до 15% и отсутствовал дефект минерализации через год лечения. Авторы отметили, что связанная с алюминием токсичность не была выявлена на фоне лечения КЛ.

Hartmut и соавт. [24] провели открытое, рандомизированное, проспективное исследование с оценкой ПОД у диализных пациентов, получающих КЛ и стандартные фосфатбиндеры (98% основанные на кальции). Биопсия костной ткани исходно и через 1 год сделаны у 65, исходно и через 2 года у 57 пациентов. Во время терапии уровни фосфора были сопоставимы в группах, тогда как уровни кальция были выше, и иПТГ ниже при стандартной терапии. Метаболизм кости был низким исходно у 58% и у 35,5% через 1 год, объем кости был низким исходно у 28% и у 9,4% через 2 года в группе КЛ. Никаких существенных изменений в метаболизме и объеме кости не наблюдалось при стандартной терапии. В группе КЛ у 3-х пациентов выявлен дефект минерализации, у одного исходно была остеомаляция, у 2-х других развился через 2 года. Дефекты минерализации не наблюдались в группе стандартной терапии. Как через год, так и через 2 года было выявлено небольшое увеличение концентраций КЛ в костях; то есть, нет устойчивой связи лантана с костной тканью через 1 и 2 года.

В поперечно-секционном исследовании продолжительностью 4—5 лет с включением 11 пациентов оценили накопление КЛ в костях [25]. Оказалось, что концентрация лантана в костях выше по сравнению с пациентами, которые получили препарат до 2-х лет в других исследованиях, однако не было возможности прямого сравнения показателей. Гистология кости выявила отклонения, подобные тому, что бывает в случайной выборке пациентов при долгосрочном диализе. У 4 пациентов был низкий метаболизм, у 7 — высокий, дефекта минерализации не было. Если бы КЛ имел подобно алюминию эффект, то их можно было бы выявить через 4 — 5 лет, поскольку токсичность алюминия выявляется уже через 11 — 16 месяцев терапии [12]. Эти данные свидетельствуют, что терапия лантана в течение 5 лет не связана с отрицательным эффектом на кость.

Препараты витамина D

Выявлено, что пациенты с ПОД имеют дефицит кальцитриола (1,25(OH)₂D) и часто кальцидиола (25(OH)D), однако важность дефицита кальцидиола была недооценена в лечении ПОД [24].

В интерпретации эффектов витамина D на костную ткань нужно отдельно рассматривать кальцидиол и кальцитриол. У пациентов с нормальным уровнем кальцитриола, но низким уровнем кальцидиола выявлены дефекты минерализации кости [26].

В большинстве исследований нет информации о статусе кальцидиола. Предполагалось, что дефицит кальцидиола редко возникает у пациентов с ХБП. Однако было проведено исследование, где показана высокая распространенность дефицита кальцидиола у диализных пациентов

[27]. Несмотря на это, очень часто игнорируется дефицит витамина D и не восполняется.

Ежедневный пероральный прием кальцитриола связан с частыми эпизодами гиперкальцемии и подавлением метаболизма кости при ХБП 3 — 5 ст. Пульс-терапия вызывает частые эпизоды гиперкальцемии или гиперфосфатемии. Нет никаких данных по эффектам парикальцитола или доксакальциферола на кости. Экспериментальные данные, однако, показывают, что эти два аналога и максакальцитол могут влиять на уровень ПТГ, не подавляя метаболизм кости.

Эффекты кальцитриола на костную ткань при ХБП 3 и 4 ст.

Рандомизированное, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффекта кальцитриола на кость проводилось у 16 пациентов с ХБП мягкого и умеренного течения (клиренс креатинина 20 — 59 мл/минуты) [28]. Первая группа (n=8) принимала кальцитриол в дозе 0,25–0,5 мкг, вторая (n=8) — плацебо. Биопсия костей была выполнена исходно и через 12 месяцев на фоне лечения. Из 13 пациентов, закончивших исследование, исходно уровень кальцитриола был снижен у 7, а ПТГ повышен также у 7 пациентов. Высокообменная ПОД была у всех пациентов. Лечение кальцитриолом привело к значительному снижению фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ), уменьшению метаболизма кости; однако у 80% пациентов выявлено «сверхподавление» костного метаболизма, что обусловило переход в АКБ.

Эффект альфакальцидола на ПОД был изучен в двойном слепом, рандомизированном, проспективном, плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в 17 центрах Европы [29]. Были обследованы 176 пациентов с ХБП мягкого и умеренного течения (клиренс креатинина 15 — 50 мл/минуты) без клинических, биохимических и рентгенографических признаков костной патологии. Гистологически доказанная ПОД исходно была у 132 пациентов. Гистологические параметры были одинаковы у 89 пациентов из группы альфакальцидола и у 87 — плацебо. Альфакальцидол был рекомендован в дозе 0,25 — 1,0 мкг в день в течение 2 лет. В группе плацебо на фоне лечения уровни ЩФ и иПТГ увеличились на 13% и 126%, соответственно, в группе альфакальцидола достоверных изменений не было (p<0.01). Эпизоды гиперкальцемии диагностированы у 10 пациентов на фоне альфакальцидола и у 3 в группе плацебо. По данным повторной биопсии в группе альфакальцидола выявлено значительное улучшение костного метаболизма у 42%, но у 22% диагностирована АКБ, а в группе плацебо выявлено только ухудшение показателей костного метаболизма.

Частота АКБ в исследовании Hamdy и соавт. [29] была меньше, чем в исследовании Vakeg и соавт. [28]. Причинами этого несоответствия может быть то, что в исследовании Hamdy метаболизм оценивался качественно, тогда, как в исследовании Vakeg использовалась гистоморфометрия. Другое объяснение может быть в том, что потенциал альфакальцидола меньше, чем у кальцитриола. В исследовании Aepas и соавт. [30] показано, что уровни ПТГ значительно повысились при переходе с кальцитриола на альфакальцидол без изменения доз препарата у пациентов, находящихся на долгосрочном диализе.

Эффекты кальцитриола на костную ткань при ХБП 5 ст.

Эффект кальцитриола в дозе 0,5 — 3,5 мкг в день был оценен у 12 ГД пациентов [31,32]. Биопсия костей была

выполнена исходно и через 6 месяцев терапии. Исходно у всех выявлен высокий метаболизм и дефекты минерализации. ЩФ использовалась как лучший маркер предсказания гиперкальцемии. Когда уровень ЩФ приближался к нормальному диапазону, доза кальцитриола уменьшалась. Лечение кальцитриолом привело к уменьшению метаболизма, резорбции и формирования, также к сокращению остеоида и фиброза. Минерализация и показатели архитектоники кости улучшились.

Эффекты кальцитриола на костную ткань при различных режимах назначения

Ежедневный пероральный прием кальцитриола эффективен в отношении вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и дефектов минерализации, однако частые эпизоды гиперкальцемии препятствует его широкому использованию.

Эффективность перорального пульса терапии (ППТ) по сравнению с внутривенным (в/в) введением препарата была изучена у 44 ГД пациентов [33]. Кальцитриол в/в получали 15, ППТ — 19, и в группе плацебо находились 10 пациентов. Дозы в/в и ППТ кальцитриола были сопоставимы: 1,5 — 4,0 мкг 3 раза в неделю. Уровень ПТГ уменьшился быстрее в группе ППТ по сравнению с группой в/в введения. Эпизоды гиперкальцемии чаще выявлялись при ППТ, тогда как в группе в/в введения у большинства пациентов наблюдались высокие уровни фосфора и фосфорно-кальциевого произведения. Вероятно, что лучший контроль уровня ПТГ в течение 9 месяцев ППТ привел к меньшему выведению фосфора из костей, но повышенной абсорбции кальция из пищеварительного тракта, тогда как более медленное снижение ПТГ при в/в введении, возможно, привело к большему выведению фосфора из костей. У 4-х из 15 пациентов при в/в введении и у 5-ти из 9 пациентов при ППТ наблюдалось улучшение гистологии костей со значительным уменьшением объема остеоида, количества остеобластов и остеокластов, фиброза и метаболизма, оцененного частотой активации. У остальных пациентов отсутствовали или были незначительные изменения (<10%). Никаких существенных изменений не было в группе плацебо. Высокая частота гиперкальцемии приводила к частым прерываниям ППТ. Данные исследования подтверждают, что в/в и ППТ эффективны в лечении ПОД у пациентов с ХБП 5 ст.; однако значимое улучшение наблюдалось только у < 25% пациентов, и необходим строгий контроль за показателями фосфорно-кальциевого обмена.

Goodman и соавт. [34] изучили эффекты интермиттирующей ППТ и интраперитонеального введения кальцитриола на гистологию костей у 14 детей с ХБП 5 ст. при тяжелом (n=11) или умеренном (n=3) течении ВГПТ, доказанного морфологически. Гистологическое улучшение через 1 год выявлено у 12 пациентов. Тяжелая форма ПОД разрешилась у 10 из 11 пациентов. Формирование кости уменьшилось у всех пациентов до нормального (n=6) или ниже нормального (n=6).

Несмотря на то, что уменьшение уровней ПТГ, ЩФ предполагает развитие АКБ, выявлено уменьшение формирования кости у некоторых пациентов, несмотря на постоянно высокие уровни ПТГ. Авторы предложили возможность непосредственного подавления большими дозами кальцитриола остеобластической активности у пациентов с ВГПТ. Однако также возможно, что циркулирующий ПТГ включает фрагмент ПТГ-7-84, который противодействует эффектам ПТГ-1-84 на активность остеобластов [35,36].

Эффекты аналогов витамина D на костную ткань

В исследованиях на крысах с экспериментально вызванной ХБП показано, что парикальцитол снижает уровень ПТГ без «сверхподавления» метаболизма костей [37]. Эффекты максакальцитола были оценены на моделях собак со сниженной почечной функцией [38]. Подверглись нефрэктомии 60 собак, которым дополнительно был назначен фосфат для повышения секреции ПТГ. Спустя 14 недель гиперфосфатной диеты, половина собак получала максакальцитол (3 раза в неделю) в течение 60 недель. Максакальцитол значительно уменьшил уровень ПТГ, однако наблюдались частые эпизоды гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Максакальцитол полностью изменил неправильное формирование кости (остеоид, фиброз), улучшил минерализацию, но на метаболизм повлиял незначительно. Эти результаты свидетельствуют о том, что даже максакальцитол не предотвращает эпизоды гиперкальциемии, гиперфосфатемии. Важен тот факт, что он не подавил метаболизм, следовательно, имеет более низкий риск развития АКБ.

Эффекты кальцимитетиков на костную ткань

Кальцимитетики (Цинакалцет, Мимпара) являются аллостерическими модуляторами кальций-чувствительного рецептора, взаимодействуют с его мембранным сегментом, тем самым повышая чувствительность рецепторов к кальцию, уменьшая синтез и секрецию ПТГ. Препараты себя хорошо порекомендовали в коррекции ВГПТ. Недавно появились данные о влиянии препарата на ПОД.

В двойном слепом, рандомизированном, проспективном, плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффект цинакалцета на гистологию костной ткани и маркеры метаболизма у ГД пациентов с ПОД [39]. В исследование включены пациенты с ВГПТ, которые получали цинакалцет или плацебо с параллельным назначением витамина D и/или фосфатбиндеров. Биопсия кости выполнялась исходно и через 1 год лечения. Исходно высокий метаболизм был у 27 пациентов (16 — цинакалцет; 11 — плацебо), низкий у 2-х (1 — цинакалцет; 1 — плацебо), нормальный у 3-х (2 — цинакалцет; 1 — плацебо). В группе цинакалцета через 1 год лечения у большинства пациентов наблюдалось снижение параметров ремоделирования кости: частота активации, скорость костеобразования, площадь фиброза и площадь остеоидной ткани. АКБ выявлена у 3-х пациентов, у двух из них уровень иПТГ был <100 пг/мл. В группе плацебо параметры ремоделирования у пациента с АКБ нормализовались, снизились у 5 и увеличились у 5 пациентов. Исходно и в конце исследования средние значения параметров минерализации (время задержки минерализации, толщина остеоидной ткани и площадь остеоидной ткани) были нормальными в обеих группах. Изменения гистоморфометрических параметров, уровня костной ЩФ и N-телопептида коррелировали с уровнями ПТГ. Таким образом, сделан вывод, что лечение цинакалцетом снижает ПТГ, улучшает гистологию и уменьшает метаболизм кости у большинства пациентов с ВГПТ.

В многоцентровом, описательном несравнительном исследовании BONAFIDE оценивали гистоморфометрические параметры ремоделирования кости у диализных пациентов с ПОД высоким костным обменом на фоне цинакалцета с или без сопутствующего назначения препаратов витамина D и/или фосфатбиндеров [40,41]. Через

12 месяцев лечения цинакалцетом наблюдалось снижение гормонально-биохимических параметров фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, кальций, фосфор), средней скорости костеобразования (с 963,8 до 475,4 мкм²/мм²/день, $p < 0,0001$). Влияние терапии на маркеры ремоделирования костей было неустойчивым, но в целом указывало на умеренные благоприятные изменения показателей костеобразования и резорбции. Отмечено увеличение уровня костной ЩФ на 7%, снижение остеокальцина на 22%, сывороточного N-телопептида коллагена I типа на 14%, и устойчивой к тартрату кислой фосфатазы на 4%. Также выявлены изменения вторичных гистоморфометрических параметров кости (периметра остеобластов, остеокластов и эрозивной поверхности кости), уменьшение фиброза. АКБ выявлена у 2 пациентов (3%), что было связано с давлением ПТГ.

Мы также оценили влияние цинакалцета на маркеры костного метаболизма у ГД пациентов с ВГПТ [42]. Через 6 месяцев терапии выявили снижение уровня СТх на 23,4% ($p = 0,044$); ОК на 8,1% ($p = 0,209$) относительно их исходного уровня. Наблюдалось повышение уровня ЩФ на 14%, хотя повышение статистически недостоверное ($p = 0,716$).

Эффекты терипаратида на костную ткань

Терипаратид — это N-терминальный фрагмент (1-34 аминокислотные последовательности) паратиреоидного гормона человека, обладающий биологической активностью. Исследования по использованию терипаратида для лечения постменопаузального остеопороза проводились наиболее активно. В доступной нам литературе мы нашли только одно пилотное исследование терипаратида у ГД пациентов.

В открытое проспективное 6-месячное исследование включены 7 ГД пациентов с АКБ, подтвержденной гистологически или с уровнем ПТГ <100 пг/мл (медиана 22 пг/мл), с остеопенией проксимального отдела бедра и/или поясничного отдела позвоночника и с гипо- или нормокальциемией [43]. 6 пациентов были после тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией. Инъекции терипаратида в дозе 20 мкг проводились ежедневно в течение 6 месяцев. Все пациенты получали кальций-содержащие фосфатбиндеры и/или кальцитриол во избежание остеомалации. На фоне терапии выявлено достоверное увеличение минеральной плотности в поясничном отделе ($0,88 \pm 0,08$ против $0,91 \pm 0,09$ г/см²), $p < 0,02$), но не в шейке бедра ($0,66 \pm 0,17$ против $0,71 \pm 0,189$ г/см²), $p = 0,18$). При назначении терипаратида у постменопаузальных женщин необходимо проведение мониторинга гиперкальциемии, особенно в первое время использования. Однако на фоне терапии у ГД пациентов не было эпизодов гиперкальциемии. Серологические маркеры костного обмена (табл. 1), показатели кальцификации коронарных артерий через 6 месяцев достоверно не изменились.

Эффекты бисфосфонатов на костную ткань

Бисфосфонаты (БФ) подавляют резорбцию костной ткани и являются стандартной терапией постменопаузального остеопороза и остеолитического поражения костей. Однако у пациентов с ХБП и ПОД их назначение является дискуссионным. По некоторым авторам [44] БФ могут безопасно использоваться на всех стадиях ХБП, включая диализ и пересадку почки. Их нефротоксичность ассоциирована только со скоростью введения и высокой дозой, чего не наблюдалось при пероральном приеме. У ГД па-

Таблица 1
Показатели пациентов до и через 6 месяцев на фоне терапии терипаратидом

показатель	Исходно медиана (\pm SD)	Через 6 месяцев медиана (\pm SD)	p
кальций мг/дл	8,8 (0,67)	8,68 (0,92)	0,61
фосфор мг/дл	5,52 (0,75)	4,23 (0,98)	0,04
25-(ОН)-D3 нг/мл	22,0 (16,4)	33,0 (13,6)	0,6
1,25-(ОН)2-D3 пг/мл	4,0 (5,0)	15,0 (7,7)	0,18
иПТГ пг/мл	22,0 (38,0)	23,8 (49,1)	0,39
Остеокальцин пг/мл	146,0 (126)	171,0 (225)	0,13
СТХ нг/мл	1,6 (0,88)	1,5 (1,14)	0,31
Костная ЦФ Ед/л	20,0 (31)	20,0 (14)	0,49

циентов рекомендуют введение во время сеанса ГД, и дозу препарата уменьшить на 50% уже при ХБП 4-5 ст. [44].

Назначение БФ рекомендуют некоторые авторы при эпизодах гиперкальцемии, для предотвращения потери минеральной плотности костей после почечной трансплантации, при низкой минеральной плотности костей и/или кальцификации и сосудистой кальцификации на фоне ХБП. Однако на фоне терапии может быть подавление костного метаболизма и развитие АКБ, в связи с чем, при подозрении на низкообменную форму ПОД, обязательна биопсия костной ткани перед началом терапии БФ [44].

Исследования на животных показывают, что БФ положительно влияют на высокообменную (гиперпаратиреоидную) ПОД [45]. Показано, что такие БФ, как клодронат, памидронат и ибандронат можно использовать у диализных пациентов. Пилотные исследования в клинической практике подтвердили положительный эффект препаратов на гиперпаратиреоидную ПОД, наблюдаемый на моделях животных [44].

В открытом проспективном исследовании оценили влияние ибандроната (2 мг 1 раз в месяц в течение 1 года) на ПОД у 11 ГД пациентов [46]. У всех пациентов исходно минеральная плотность поясничного отдела была $<-1,0$ по Т-критерию, а ПТГ в два раза выше верхней границы нормы. На фоне терапии BMD достоверно увеличился с $88,9 \pm 31,7$ мг/мл кальций гидроксиапатита до $93,5 \pm 35,4$ мг/мл ($p=0,032$). Т-критерий повысился с $-3,08 \pm 1,11$ до $-2,78 \pm 1,27$ ($p<0,01$). Средний уровень ПТГ сначала увеличился, далее снизился к концу исследования на 7,99%, но недостоверно. Маркеры костного обмена снизились, уровни кальция и магния остались стабильными в пределах нормальных значений, уровни фосфора были вариабельными в течение всего периода. Доза кальцитриола увеличилась с 1,5 до 1,83 мкг в неделю. Таким образом, у пациентов с ПОД ибандронат повысил BMD и уменьшил костный метаболизм.

Учитывая то, что БФ прочно связываются с костными структурами, длительно задерживаясь в них (10 лет и возможно больше), высвобождаясь с поверхности костного минерала из мест, омывающихся внеклеточной жидкостью, и могут менять скорость ремоделирования костной ткани подавляя резорбцию, они могут вызвать или усилить низкий метаболизм, особенно у пациентов с низким уровнем ПТГ или получающих терапию от ВГПТ.

В исследовании Amerling [47] тринадцать пациентов с ХБП 2-4 ст., с диагнозом остеопения или остеопороз получали БФ. У всех 13 пациентов на фоне терапии была диагностирована АКБ по данным биопсии трабекулярной

костной ткани. Одиннадцать биопсий показали уменьшение губчатой (трабекулярной) кости; 8 — уменьшение поверхности остеоида; 8 — уменьшение толщины остеоида и все 13 — низкую или низко-нормальную остеокальци/остеобласт поверхность. Оценка динамического формирования кости продемонстрировала уменьшенный или отсутствующий маркированный остеоид у всех 13 пациентов. Основанное на этих наблюдениях использование БФ при ХБП не может быть рекомендовано.

Учитывая неоднозначность данных, необходимы большие рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования, прежде чем рекомендовать использование бисфосфонатов широко у пациентов с ХБП, особенно при отсутствии гистологически подтвержденной высокообменной ПОД [45].

Эффекты деносуаба на костную ткань

Деносуаб — полностью человеческое моноклональное антитело (изотип иммуноглобулина IgG), которое подавляет конечное звено каскада взаимодействий (остеокластогенез) путем избирательного подавления связывания лиганда RANK с его рецептором [48]. Деносуаб не выводится почками, следовательно, при ХБП коррекция дозы не требуется [49].

Имеются лишь ограниченные данные по применению деносуаба у пациентов с ХБП. В основном все попытки назначения были приостановлены после однократного введения из-за выраженной гипокальцемии на фоне терапии (синдром «голодных» костей) [50-55].

Sylvie Dusilová Sulková и соавт. [56] представили клинический случай лечения деносуабом у 30-летней ГД пациентки. Пациентка жаловалась на боли в пояснице. ВГПТ хорошо контролировался кальцитриолом (2005—2008 гг.) или парикальцитолом (5–15 мкг/нед с 2008г). По данным денситометрии от 2008 г. Т-критерий поясничного отдела позвоночника -3,9 и бедренной кости -3,6 SD. В 2008—2011гг назначался алендронат без эффекта. Деносуаб (60 мг) впервые рекомендован в 2011 г., параллельно с витамином D и кальцием. После первой инъекции деносуаба исчезла боль в пояснице и больше не беспокоила.

На фоне терапии маркеры костного метаболизма значительно уменьшились. Уменьшение было резким вскоре после начала терапии, но в более поздний период наблюдалась нормализация (табл. 2).

Таблица 2
Маркеры костного метаболизма на фоне терапии деносуабом

	Кальций Ммоль/л	ПТГ Пмоль/л	25(ОН)D Нмоль/л	Остеокальцин Мкг/л	СТх Мкг/л
Рефер. значения	2,15-2,51	1,6-6,9	>75	11-43	0,162-0,436
До 1-ой дозы	2,4	5,5	31,6	154,1	1,6
Через 2 мес.	2,25	30,5	Не опред.	1,9	0,256
До 2-ой дозы	2,45	13,6	30,7	10,5	0,179
До 3-ей дозы	2,68	5,0	113,0	26,3	0,297
До 4-ой дозы	2,63	7,0	60,8	33,9	0,724

Концентрация фосфата не превышала 1,8 ммоль/л. Наблюдалось несколько эпизодов бессимптомной гипокальцемии с увеличением уровня ПТГ, что корректировалось назначением препаратов кальция и/или парикальцитолом.

Внескелетной кальцификации не обнаружено. В 2010 г. по данным УЗИ была выявлена гиперплазия левой околощитовидной железы (0,07 мл), в 2013 г. — наблюдалось уменьшение ее объема (0,03 мл). По денситометрии от 2013 г. наблюдалось улучшение в поясничном отделе позвоночника до -2,8 и в бедренной кости до -2,9 SD.

Авторы, получив положительную динамику на фоне лечения и отсутствие клинически выраженной гипокальцемии, сделали вывод, что гипокальцемия не должна стать причиной, препятствующей назначению деносумаба у диализных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Консервативная терапия костных проявлений ХБП в последние несколько десятилетий главным образом направлена на нормализацию метаболизма костной ткани. Риски сверхподавления костного метаболизма и внескелетной кальцификации стали оцениваться недавно. Фосфатбиндеры, не содержащие кальций, обладают наименьшим риском выраженного подавления костного обмена (Табл. 3), могут улучшить костный баланс и таким образом уменьшить риск внескелетной кальцификации. Препараты витамина D улучшают минерализацию, но уменьшают метаболизм в разной степени. Объем кости уменьшается при использовании фосфатбиндеров на основании алюминия и может увеличиться при использовании фосфатбиндеров без кальция. Бисфосфонаты значительно уменьшают костный метаболизм, иногда до развития АКБ, но увеличивают объем кости. Данные по использованию терипаратида и деносумаба у ГД пациентов скудны и требуют дальнейшего исследования их эффекта при ПОД.

Таблица 3

Эффект препаратов разных групп на ПОД

Препараты	метаболизм	Минерализация	объем
Алюминий-содержащие фосфатбиндеры	↓	↓	↓
Кальций-содержащие фосфатбиндеры	↓	↔	↔
Севеламер гидрохлорид	↗	↔	↑
Карбонат лантана	↑	↔	↑
Кальцитриол, в/в	↓	↑	↗
Кальцитриол, ППТ	↓	↑	
Парикальцитол	?	?	?
Доксеркальциферол	?	?	?
Максакальцитол	↔	↑	↗
Цинакалцет	↓	↔	↔
Бисфосфонаты	↓	↔	↑
Терипаратид	↔	?	↗
Деносумаб	↓	?	↗

Примечания: ↓ — снижение, ↑ — повышение, ↗ — чаще повышение, ↔ — не влияет

SUMMARY

The article presents a literature review summarizing the contemporary data on the effects of drug therapy on various parameters of renal osteodystrophy: phosphate binders, vitamin D preparations, bisphosphonates, denosumab, and calcimimetics. We discuss the results of pilot study of the efficacy of

teriparatide and denosumab on parameters of bone metabolism in patients with chronic kidney disease.

Keywords: renal osteodystrophy, hemodialysis, sevelamer hydrochloride, lanthanum carbonate, cinacalcet, calcitriol, teriparatide, denosumab.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ). Журнал «Остеопороз и остеопатии». №1. С 21—25. 2010.
2. Malluche H, Ritz E, Lange H, et al: Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 9 :355 –362, 1976.
3. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15 :1943 –1951, 2004.
4. Adragao T, Ferreira A, Frazao J, et al: Vascular calcifications and bone turnover in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21:292 , 2006.
5. Malluche HH, Monier-Faugere MC: Renal osteodystrophy: What’s in a name? Presentation of a clinically useful new model to interpret bone histologic findings. *Clin Neph* 65 :235 –242, 2006.
6. Moe S, Druke T, Cunningham J. et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69 :1945 –1953, 2006.
7. Malluche H, Monier-Faugere M: Hyperphosphatemia: Pharmacologic intervention. Yesterday, today, and tomorrow. *Clin Nephrol* 54 :309 –317, 2000.
8. Malluche HH, Monier-Faugere MC: Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 52 :267 –277, 1999.
9. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342 :1478 –1483, 2000.
10. Malluche HH, Monier-Faugere MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 38 :S62 –S67, 1992.
11. Chertow G, Burke S, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 :245 –252, 2002.
12. Faugere M, Arnala I, Ritz E, Malluche HH: Loss of bone resulting from accumulation of aluminum in bone of patients undergoing dialysis. *J Lab Clin Med* 107 :481 –487, 1986.
13. Coburn J, Mischel M., Goodman W: Calcium citrate markedly enhances aluminum absorption from aluminum hydroxide. *Am J Kidney Dis* 17: 708–711, 1991.
14. Hruska, K, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333(3):166-74
15. Zacharias JM, Fontaine B, Fine A. Calcium use increases risk of calciphylaxis: a case-control study. *Perit Dial Int.* 19:248–252, 1999
16. Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 17 (10): 2-5, 2002
17. Conklin, BR, and Bourne HR. Homeostatic signals. Marriage of the flytrap and the serpent. *Nature* 367: 22-22, 1994
18. Mathew S, Lund R, Strebeck F, et al: Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Neph* 18:122 –130, 2007.
19. Katsumata K, Kusano K, Hirata M, et al: Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal

- osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 64 :441–450, 2003.
20. Ferreira A, Frazao J, Faugere M, et al: Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on bone mineralisation and turnover in haemodialysis patients: A one-year randomised, open-label bone biopsy study [Abstract]. *Nephrol Dial Transplant* 21 :293, 2006.
21. Raggi P, James G, Burke SK, et al: Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 20 :764–772, 2005.
22. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al: A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* S73–S78, 2003.
23. Malluche H, Faugere, M-C, Wang G, Finn WF: Lanthanum carbonate and bone: No adverse effects observed after 1 year of treatment in a randomized, comparator-controlled trial [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 15 :271, 2004.
24. Hartmut H. Malluche, Hanna Mawad. Effects of Treatment of Renal Osteodystrophy on Bone Histology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3(3): 157–163. 2008.
25. Malluche H, Faugere, M-C, Wang G: No evidence of osteomalacia in dialysis patients treated with lanthanum carbonate up to 5 years [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 15 :270A, 2004.
26. Malluche H, Goldstein D, Massry S: Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 63 :494–500, 1979.
27. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA: Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease: A single center observational study. *Am J Nephrol* 24: 503–510, 2004.
28. Baker LR, Abrams L, Roe CJ, et al: 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: A prospective double-blind trial. *Kid Int* 35:661–669, 1989
29. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, et al: Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 310: 358–363, 1995.
30. Arenas M, Muray S, Amoedo M, et al: A long-term comparative study of calcitriol versus alphacalcidol in patients with secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephrol* 26: 226–233, 2006
31. Goldstein D, Malluche H, Massry S: Long-term effects of 1,25(OH)2D3 on clinical and biochemical derangements of divalent ions in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 18:42–54, 1980.
32. Malluche H, Goldstein D, Massry S: Effects of 6 months therapy with 1,25 (OH)2D3 on bone disease of dialysis patients. *Contrib Nephrol* 18 :98–104, 1980.
33. Monier-Faugere MC, Malluche HH: Calcitriol pulse therapy in patients with end-stage renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3: 615–619, 1994.
34. Goodman W, Ramirez J, Belin T, et al: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kid Int* 46: 1160–1166, 1994.
35. Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, et al: Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the pth/PTH-related peptide receptor. *Endocr.* 142: 1386–1392, 2001.
36. Langub MC, Monier-Faugere MC, et al: Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1-84) on bone in rats with moderate renal failure. *Endocrinology* 144: 1135–1138, 2003.
37. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y, et al: Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)2D2 in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kid Int* 63: 2020–27, 2003
38. Monier-Faugere M, Geng Z, Friedler R, et al: 22-Oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 55: 821–832, 1999.
39. Malluche H, Monier-Faugere M, Wang G, et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Neph.* 69:269–278, 2008
40. Behets G et al. Poster at ISN Nexus, Copenhagen, Denmark; September 20-23, 2012
41. Spasovski G et al. Poster at ISN Nexus, Copenhagen, Denmark; September 20-23, 2012
42. Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Влияние цинакальцета (мимпары) на почечную остеодистрофию у пациентов, находящихся на программном гемодиализе Остеопороз и остеопатии, №1, стр. 29-33, 2014.
43. Sejka D, Kodras K, Bader T. Treatment of haemodialysis-associated adynamic bone disease with Teriparatide (PTH 1-34): a pilot study. *Kidney Blood Press Res.* 24;33(3):221-226, 2010
44. Torregrosa JV, Ramos AM. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrologia.* 30(3):288-96. 2010.
45. Bergner R. J. Bisphosphonate therapy in renal osteodystrophy-a review. *Neph/* 26(3):450-5. 2013
46. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, et al. *J Nephrol.* Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. 21(4):510-6. 2008
47. Amerling R, Harbord N, Pullman J. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series. *Blood Purif.* 29(3):293-9. Epub 2010.
48. Charopoulos I. et al. *Expert Opin. Drug Saf.* 10(2): 205_217, 2011
49. Block GA, Bone HG, Fang L et al: A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 27: 1471–1479. 2012;
50. McCormick BB, Davis J, Burns KD: Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis;* 60: 626–628. 2012
51. Torregrosa JV: Dramatic increase in parathyroid hormone and hypocalcemia after denosumab in a kidney transplanted patient. *Clin Kidney J;* 6: 122, 2013
52. Ivanov P, Khedr M: Prolonged hypocalcemia following a single dose of 60 ug denosumab in two patients with CKD4/5 on cinacalcet treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Clin Kid J* 2013
53. Ungrasert O, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al: Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emergency Med;* 31: 7561–7562, 2013.
54. Talreja DB: Severe hypocalcemia following a single injection of denosumab in a patient with renal impairment. *J Drug Assessment;* 1: 33–36. 2012
55. Agarwal M, Csongradi E, Koch AC: Severe symptomatic hypocalcemia after denosumab administration in an end-stage renal disease patient on peritoneal dialysis with controlled secondary hyperparathyroidism. *British J Med Medical Research;* 3: 1398–1406. 2013
56. Sylvie Dusilová Sulková, Jiří Horáček, Roman Šafránek. Denosumab associated with bone density increase and clinical improvement in a long-term hemodialysis patient. Case report and review of the literature. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 57(1):30-3. 2014