

# КАЛЬЦИМИМЕТИКИ — НОВЫЙ КЛАСС ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Л. Г. РОСТОМЯН, Л. Я. РОЖИНСКАЯ, Л. М. ЕГШАТЯН

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — академик РАН и РАМН, профессор И. И. Дедов)



Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является частым и серьезным осложнением хронической почечной недостаточности (ХПН) как среди пациентов на гемодиализе или перitoneальном диализе, так на преддиализной стадии ХПН [64, 81].

Вторичный гиперпаратиреоз развивается уже на ранних стадиях ХПН и обнаруживается у значительной части больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 60—90 мл/мин [81]. У многих пациентов ВГПТ удается контролировать стандартной фармакотерапией (фосфорсвязывающие препараты, пероральное или парентеральное введение кальцитриола или альфакальцитидола) и диетическими ограничениями по содержанию фосфора. Однако у части пациентов эти меры не могут замедлить прогрессирование ВГПТ, и, несмотря на достигнутые успехи в консервативном лечении и наличие четко разработанных критериев его назначения и мониторинга [82], остается значительная когорта пациентов, резистентных к указанной терапии и нуждающихся в хирургическом лечении. Паратиреоидэктомия является эффективным методом лечения выраженного автономного ВГПТ, резистентного к медикаментозной терапии. Однако оперативное лечение ВГПТ является инвазивным методом и имеет 3—4% осложнений, и в 6—14% случаев заболевание рецидивирует [36]. Прогрессирование ВГПТ после оперативного вмешательства может быть связано с гиперплазией оставшейся ткани желез либо неудаленных добавочных околощитовидных желез (ОЩЖ). Кроме того, приблизительно у 20% пациентов, которым была произведена тотальная паратиреоидэктомия с аллотрансплантацией кусочков гиперплазированных желез в мышцы плеча или предплечья, развивается возвратный гиперпаратиреоз, связанный с аллотрансплантатом [85].

Одним из показаний к паратиреоидэктомии при ХПН является гиперкальциемия — признак тяжелого или рефрактерного ВГПТ. Когда фосфорно-кальциевое произведение превышает нормальную величину (40 при измерении Са и Р в мг%) и достигает 70 (что наблюдается у 50% пациентов, находящийся на диализе) [9], образуются кристаллы фосфата кальция, которые откладываются в различных органах и тканях (метастатическая кальцификация), в том числе в головном мозге, глазах, деснах, клапанах сердца, миокарде, легких, суставах, кровеносных сосудах, мягких тканях и коже. Эти изменения способствуют гипертрофии миокарда левого желудочка сердца и ишемии, его дисфункции, фатальных аритмий, митральной и аортальной недостаточности [64], что повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [38].

Исследование Ganesh и коллег показало, что относительный риск внезапной смерти был выше у пациентов с уровнем ПТГ >495 пг/мл по сравнению с теми, у кого уровень ПТГ в диапазоне 91—197 пг/мл (RR=1,25; p<0,05). Гиперфосфатемию также ассоциируют с увеличенным риском внезапной сердечно-сосудистой смерти. Пациенты с уровнями фосфора сыворотки >6,5 мг% имели на 41% больший риск коронарной смерти и на 20% больший риск внезапной смерти по сравнению с пациентами с концентрацией фосфора сыворотки между 2,4 и 6,5 мг% [32].

Серьезными костными осложнениями ВГПТ вследствие повышенного костного обмена с преобладанием костной ре-

зорбции являются фиброзный остеит, остеомаляция и остеопороз, приводящие к увеличению переломов костей. При этом поражаются кости с преимущественно кортикальным типом строения. Риск переломов периферических костей, в том числе и фатальных переломов бедренной кости, увеличивается в 4 раза у диализных пациентов.

Традиционная терапия препаратами, связывающими фосфаты, и активными метаболитами витамина D, несмотря на хорошие результаты, в ряде случаев способствует увеличению гиперкальциемии и/или гиперфосфатемии [37]. Так, кальцитриол и альфакальцитидол повышают абсорбцию кальция и фосфора из желудочно-кишечного тракта, тем самым увеличивают пул кальция и фосфора и повышают риск кальцификации сосудов.

Кроме того, в тяжелых и рефрактерных случаях ВГПТ, когда ОЩЖ значительно увеличены и/или имеет место моноклональный характер роста, пациенты могут стать резистентными к терапии витамином D [26, 73, 82]. Это может быть результатом значительного уменьшения количества рецепторов к витамину D (VDR), что препятствует действию витамина D.

Таким образом, традиционные подходы к лечению ВГПТ не всегда оказываются достаточными в связи с патологическими изменениями в ОЩЖ при их гиперплазии и неконтролируемой секреции паратиреоидного гормона (ПТГ).

Следовательно, существует потребность в новых препаратах для лечения ВГПТ, которые позволяют снижать уровень ПТГ без нежелательных эффектов на уровень кальция и фосфора.

Существенную проблему составляет лечение рецидивирующих форм первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), неоперабельного рака ОЩЖ, а также пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению. Эффективность оперативного лечения ПГПТ также ограничена при наличии карциномы ОЩЖ, при которой часто наблюдаются рецидивы заболевания в течение 3 лет после операции, а химиотерапия и лучевая терапия не приводят к хорошим результатам [86].

В настоящее время предложен новый класс препаратов, используемый у указанных выше категорий пациентов для снижения уровня ПТГ и кальция, о которых пойдет речь в данном обзоре.

## Патогенез вторичного гиперпаратиреоза

Как известно, уменьшение массы действующих нефрнов при ХПН ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся реципрокным снижением ионов кальция в крови. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ в ОЩЖ. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальций-чувствительные рецепторы (CaSR), представленные в ОЩЖ, количество и чувствительность которых уменьшаются при ХПН. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность костей скелета к кальциемическому действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Дефицит кальцитриола уменьшает

всасывание кальция в кишечнике, ведет к гипокальциемии и в ряде случаев — к развитию остеомаляции. Гипокальциемия дополнительно стимулирует выработку ПТГ, что способствует усиленной костной резорбции и разрушению кости. Длительная стимуляция ПТГ приводит к гиперплазии ОЩЖ, которая включает в себя клеточную трансформацию ОЩЖ с агрессивным ростом и ограничением экспрессии рецепторов к витамину D и кальцию (CaSR). Эти изменения способствуют повышенной секреции паратгормона — более 400 пг/мл и нарушению гомеостатического контроля уровня кальция, фосфора и витамина D.

С течением времени в гиперплазированных железах появляются клетки, автономно продуцирующие ПТГ, развивается аденоматозная трансформация ОЩЖ, что является сутью третичного ГПТ. Необходимо понимать, что основным диагностическим симптомом третичного ГПТ является гиперкальциемия (при отсутствии передозировки препаратов кальция и витамина D), так как именно гиперкальциемия указывает на отсутствие обратной отрицательной связи в выработке ПТГ ОЩЖ.

При выраженной гиперплазии ОЩЖ с помощью терапии препаратами витамина D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> практически не достигаются целевые значения Ca x P и ПТГ в связи с часто возникающими при увеличении дозы гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что существенно ограничивает их применение при ВГПТ.

#### Кальций-чувствительные рецепторы и их роль

ОЩЖ играют основную роль в поддержании уровня кальция в крови в очень узком диапазоне. Этот процесс происходит путем поминутного выброса ПТГ в кровь в ответ на изменения уровня кальция в крови, что приводит к соответствующей динамике экскреции кальция с мочой, костной резорбции и костеобразования, метаболизма витамина D и абсорбции кальция из кишечника. Эти адаптивные механизмы активируются через имеющийся на поверхности главных клеток ОЩЖ кальций-чувствительный рецептор (CaSR) в ответ на изменение потенциала из клеточных мембран при малейших колебаниях уровня ионизированного кальция в крови [16].

Помимо ионов кальция аффинные свойства к CaSR имеются и у ряда би-, три- и поливалентных катионов *in vitro*, таких как Mg<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Gd<sup>3+</sup>, La [33].

Кроме того, CaSR также чувствителен к бикарбонатам и ионному потенциалу клеток ОЩЖ [27, 102]. Физиологическая роль взаимодействия CaSR с другими ионами неизвестна.

Мутации в CaSR гене приводят при гомозиготности к тяжелому наследственному неонатальному гиперпаратиреозу, а у гетерозигот — к доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

При повышении чувствительности CaSR к кальцию возникают гиперкальциемия и гипокальциурия из-за повышенной секреции ПТГ, не соответствующей имеющемуся уровню кальция сыворотки, и независимого от ПТГ роста реабсорбции Ca<sup>2+</sup> в почечных канальцах [6]. Некоторые мутации CaSR снижают его чувствительность, приводят к аутосомно-доминантной гипокальциемической гиперкальциурии, при которой увеличение экскреции кальция почками [15] часто приводит к их выраженной патологии [19, 77—79].

Бывают фенотипические вариации всех этих патологий, при которых имеются минимальные нарушения в контроле кальциевого баланса, что, однако, совместно с другими факторами может приводить к изменению экскреции кальция и играть роль в образовании кальциевых камней в почках [99].

Кальций-чувствительный рецептор впервые был выделен Brown и др. [17] в 1993 г. из окколощитовидной железы крупного рогатого скота (BoPCAR1), что предоставило ценную информацию о механизмах гомеостаза внеклеточного кальция. До 1993 г. основная роль в поддержании баланса внеклеточного кальция отводилась таким гормонам, как ПТГ, 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитонин. Однако основной механизм, реагирующий на минимальные колебания концентрации внеклеточного кальция, стал понятен только после открытия CaSR [17]. Это первый рецептор, где роль природного лиганда выполняет ион, а не пептидный гормон, гликопротеин или внеклеточное органическое вещество [17, 33]. Он состоит из 1078 аминокислотных остатков, связанных с G-белком [17], встроены в мембранные клеток ОЩЖ и почечных канальцах.

Процессы, поддерживающие концентрацию кальция включают 2 механизма — прямой (путем регулирования выведения кальция и воды) и непрямой (путем модулирования секреции ПТГ) [45].

Повышение концентрации циркулирующих ионов кальция приводит к конформационным изменениям в экстрацеллюлярном домене этого трансмембранных белка с дальнейшим преобразованием его в интрацеллюлярный сигнал, ингибирующий секрецию ПТГ [46] и модулирующий процессы транспорта бивалентных ионов и воды в почечных канальцах [45].

В почках ПТГ, взаимодействуя со своим рецептором, стимулирует накопление цАМФ, увеличивает активность транспорта Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup>, в то время как кальций через CaSR ингибирует активность апикальных K<sup>+</sup> каналов, приводя к уменьшению транспорта Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> [15, 24, 50, 55].

Таким образом, происходит постоянная регуляция концентрации кальция в плазме [21, 44, 62, 65, 74].

Однако значение CaSR в ткани ОЩЖ выходит за рамки своей традиционной роли в качестве модулятора регуляции кальцием секреции ПТГ и включает другие ключевые компоненты функционирования ОЩЖ, аномалии которых часто встречаются при состояниях, характеризующихся повышенной активностью ОЩЖ, таких как гиперпаратиреоз. Эти изменения включают в себя нарушения транскрипции гена ПТГ и синтеза гормона, а также увеличение ОЩЖ в результате ее гиперплазии [36].

Известно, что CaSR — ген, расположенный на 3 хромосоме, при повышении уровня экстрацеллюлярного ионизированного кальция блокирует экспрессию генов гормона ОЩЖ и ключевого фермента его активации. Кальций также влияет на стабильность мРНК препро-ПТГ. На посттранскрипционном уровне выработка ПТГ регулируется *in vivo* кальцием преимущественно путем активации через CaSR пострецепторного С-белка и увеличения концентрации кальция в цитозоле, блокирующего функцию главных клеток [13, 59, 83, 84, 87, 103].

В аденомах ОЩЖ и при их гиперплазии выявляется уменьшение количества как рецепторов витамина D (VDR), так и CaSR в ткани желез [31, 52, 57, 104]. Эти изменения могут участвовать в нарушениях регуляции клеточного цикла главных клеток и их моноклонального роста в паратиреоидной ткани [104].

Уменьшение количества CaSR от 30 до 70% и более было зафиксировано иммуногистохимическими методами как в аденомах окколощитовидных желез у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, так и в гиперплазированной ткани окколощитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне ХПН [52].

При увеличении ОЩЖ заметно возрастает возможность ОЩЖ синтезировать большее количество ПТГ и осуществ-

влять выброс его в общий кровоток в ответ на соответствующие стимулы [36].

### Кальцимиметики

Поскольку CaSR представляет собой потенциальную мишень для терапевтических воздействий на заболевания, при которых рецептор является чрезмерно активным или инактивированным [13, 68, 69, 70], были разработаны некоторые соединения как активирующего воздействия на CaSR (кальцимиметики) [66], так способствующие его инактивации (кальциолитики) [41].

Лиганды, которые имитируют или потенцируют действие внеклеточного кальция на CaSR были названы кальцимиметиками, среди которых выделяют два типа. Кальцимиметики I типа являются агонистами и включают в себя неорганические и органические поликатионы [66]. Они стимулируют CaSR, непосредственно взаимодействуя с его внеклеточным доменом. Кальцимиметики II типа включают в себя L-аминокислоты и фенилалкиламины. Они являются аллостерическими модуляторами CaSR и, как полагают, взаимодействуют с мембранным сегментом CaSR, тем самым повышая чувствительность рецепторов к кальцию [28, 42, 43]. Они вызывают конформационные изменения в рецепторе, тем самым ускоряя процесс передачи сигнала [43, 66]. Этот тип кальцимиметиков представляет собой новый класс терапевтических средств, которые повышают чувствительность CaSR ОЩЖ к внеклеточному кальцию, тем самым препятствуют секреции ПТГ и приводят к быстрому снижению уровня ПТГ. Типичными представителями таких производных фенилалкиламинов являются цинакальцет гидрохлорид (AMG 073) NPS R-568, и NPS R-467 [63, 66, 88].

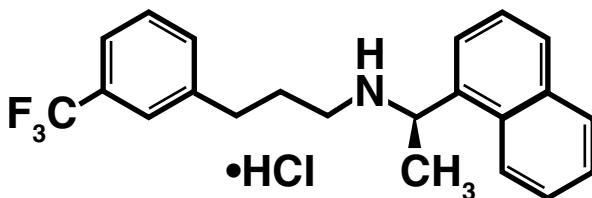
### Цинакальцет гидрохлорид (сенсипар, мимпара)

Эмпирическая формула препарата — C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N·HCl, с молекулярной массой 393,9 г/моль (хлористо-водородная соль) и 357,4 г/моль (свободное основание). Имеет один хиральный центр, имеющий конфигурацию R-абсолют.

R-энантиомер — более мощный энантиомер, он ответственен за фармакодинамическую деятельность. S-энантиомер цинакальцета (SAMG 073) является в 75 раз менее активным [67].

Химическая формула цинакальцета:

N - [1 - (R) - (-) - (1-нафтил) этил] - 3 - [3 - (трифлурометил) фенил] - 1 - аминопропан гидрохлорид.



### Фармакокинетика

После приема препарата внутрь в дозе 25—100 мг концентрация цинакальцета в плазме возрастает, достигая максимума через 2—6 часов после приема. Устанавливается уровень препарата через 7 дней. Для цинакальцета характерен очень высокий объем распределения (около 1000 л), он связан с белками плазмы на 93—97%. Исследование эффекта приема пищи на здоровых добровольцах показало, что Cmax и область под кривой (AUC (0-inf)) были увеличены на 82% и 68% соответственно, когда цинакальцет принимали с пищей с высоким содержанием жира по сравнению с приемом препарата без пищи. Cmax и AUC (0-inf) были

увеличенены на 65 и 50% соответственно, когда цинакальцет принимали с обезжиренной пищей по сравнению с приемом препарата без пищи.

Период полувыведения (T1/2) составляет 30—40 часов. AUC и Cmax цинакальцета увеличиваются пропорционально в зависимости от дозы 30—180 мг — при однократном приеме ежедневно.

Метаболизм препарата происходит в печени под действием ферментов, прежде всего цитохрома P450, CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. Некоторые метаболиты (включая N-дезалкилирование и В-окисление производных) имеют малую активность или вовсе неактивны.

Выведение преимущественно в виде метаболитов осуществляется почками (80% введенной дозы) и кишечником (15%) [105].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Доклинические и клинические исследования с использованием кальцимиметика первого поколения — NPS R-568, показали значительное и быстрое уменьшение ПТГ и Ca × P [10, 39, 18].

В дальнейшем эти результаты были подтверждены в более крупных исследованиях с использованием кальцимиметика второго поколения — цинакальцета HCl (AMG 073, сенсипар, мимпара) [54, 100].

In vitro было показано, что цинакальцет гидрохлорид является мощным аллостерическим модулятором CaSR [48, 98], он увеличивает чувствительность клеток ОЩЖ к внеклеточному кальцию, в результате чего блокируется выброс ПТГ и происходит сдвиг кривой зависимости ПТГ от уровня кальция влево [66, 67]. По экспериментальным данным у крыс с уремией кальцимиметики стимулируют быстрое дозозависимое снижение ПТГ в сыворотке и увеличение уровня кальцитонина в сыворотке [23, 30, 67]. Кальцимиметики по меньшей мере в 10 раз более выраженно влияют на уровень ПТГ, чем кальцитонин [67]. В связи с различиями в механизме действия кальцимиметики быстрее снижают уровень ПТГ, чем препараты витамина D, которые снижают транскрипцию гена ПТГ и тем самым также могут приводить к уменьшению уровня ПТГ путем снижения его синтеза в течение нескольких часов или даже дней [14]. Цинакальцет подавляет секрецию ПТГ в течение нескольких минут до максимально низкого уровня в течение 2 часов у пациентов с ВГПТ [39]. Цинакальцет метаболизируется рядом ферментов CYP450 и при длительном применении приводит к циклическому выбросу ПТГ в кровь [67], что может оказывать анаболическое действие на костную ткань [96]. Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что активация CaSR кальцимиметиками дестабилизирует мРНК-ПТГ через посттрансляционные изменения белка AUF1, связывающегося с мРНК-ПТГ [53].

При длительном приеме цинакальцета уodialизных пациентов был показан их стойкий долгосрочный эффект на уровень ПТГ [25, 60]. Лечение цинакальцетом HCl приводит к значительному снижению уровня ПТГ, а также к значимому уменьшению Ca × P, уровней кальция и фосфора в сыворотке в зависимости от дозы [67].

Эквивалентные дозы кальцимиметиков вызывают аналогичное снижение уровня ПТГ в плазме независимо от тяжести заболевания у dialизных больных с ВГПТ [39, 40]. Процент снижения значения ПТГ в плазме через 1 или 2 часа после приема первой дозы цинакальцета гидрохлорида (AMG 073) не различается у больных, чьи исходные уровни ПТГ в пределах от 300 до более 1800 пг/мл, то есть

*Знаете ли Вы, что каждая третья женщина  
пожилого возраста страдает остеопорозом?*

**ОСТЕОПОРОЗ -  
высокий риск переломов  
костей!**



**Альфа Д<sub>3</sub> - TEVA**  
универсальный препарат  
для профилактики и лечения  
всех форм остеопороза



За дополнительной информацией обращаться в Московское представительство

“ТЕВА Фармацевтические предприятия ЛТД”

117246, Москва, Научный проезд, 8, офис 226

Тел.: 332-33-66, 721-17-39. Факс: 956-28-03.

**TEVA**

при любой степени тяжести заболевания [40]. Даже у лиц с тяжелой стадией болезни, у которых снижена чувствительность CaSR, достигается существенное снижение в плазме уровня ПТГ.

Цинакальцет оказывает подавляющее влияние на пролиферацию клеток ОЩЖ и уменьшает их гиперплазию [58, 94, 95, 97], благотворно влияет на состояние костных структур: уменьшает фиброз и кортикалльную резорбцию кости [94]), а также снижает сердечно-сосудистую заболеваемость при ВГПТ.

Клиническая эффективность применения цинакальцета гидрохлорида у пациентов на диализе (4, 10, 54, 56, 100, 101] и с преддиализной стадией ХПН [20] оценивалась в ряде многоцентровых рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований.

В своей публикации Block et al. [10] объединили результаты двух идентичных рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность цинакальцета в плане значительного снижения уровня ПТГ с сопутствующим уменьшением  $\text{Ca} \times \text{P}$ , кальция и фосфора у диализных больных. У 43% пациентов, получавших цинакальцет, был достигнут уровень ПТГ 250 пг/мл (26,5 pmol/l) и менее, по сравнению с 5% в контрольной группе ( $p<0,001$ ). В целом уровень ПТГ снизился на 43% у пациентов, получавших цинакальцет, и увеличился на 9% в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Аналогичных пропорций пациентов достигло снижение уровня ПТГ (на более 30%) в ходе лечения цинакальцетом вне зависимости от исходной степени тяжести заболевания (определялась по исходному уровню ПТГ) [10]. Кроме того,  $\text{Ca} \times \text{P}$  сыворотки снизилось на 15% в группе, получавшей цинакальцет, и оставалось неизменным в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Уровни сывороточного кальция и фосфора также значительно снизились по сравнению с контрольной группой.

В исследовании, проведенном среди пациентов с ХПН на преддиализной стадии, при приеме цинакальцета гидрохлорида в дозе 30—180 мг в день средний уровень ПТГ также снизился на 30% и более [20].

При проведении метаанализа 8 исследований по эффективности применения цинакальцета у пациентов на гемодиализе (1429 пациентов) подтверждено статистически значимое снижение ПТГ,  $\text{Ca}$ , фосфора и произведения  $\text{Ca} \times \text{P}$  в группе лечения в сравнении с плацебо [92].

Анализ 3 схожих по дизайну плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы по эффективности цинакальцета при ВГПТ (1136 пациентов) показал, что в группе цинакальцета + стандартная терапия ВГПТ 41% пациентов достигли рекомендованных Американской ассоциацией нефрологов (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative (NKF-K/DOQI)) показателей ПТГ и  $\text{Ca} \times \text{P}$  произведения в сравнении с 6% больных в группе плацебо + стандартная терапия (см. таблицу) [93].

#### Достижение NKF-K/DOQI требований

K/DOQI целевые значения	Контроль n=409	Cinacalcet n=547
Исх. iPTH $\leq 300^*$ pg/mL	<1%	<1%
После лечения	10%	56%
Исх. $\text{Ca} \times \text{P} \leq 4,5$ mmol	34%	37%
После лечения	36%	65%
Исх. iPTH $\leq 300^*$ and $\text{Ca} \times \text{P} < 55$	0%	0%
После лечения	6%	41%

В дальнейшем оценка цинакальцета показала значимые его эффекты на клинические исходы при ВГПТ. Так, комбинированный post-hoc анализ данных 4 исследований II и III

фаз (1184 пациента) показал, что цинакальцет в сравнении с плацебо снижает риск паратиреоидэктомии, переломов и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений [93].

При анализе побочных явлений препарата достоверно чаще встречались тошнота и рвота, гипокальциемия выявлена у 5% лиц в группе лечения и у 1% в группе плацебо, причем клинических проявлений гипокальциемии не наблюдалось [93].

Имеются единичные работы об эффективности цинакальцета у пациентов после аллотрансплантации почки с персистирующей гиперкальциемией и повышенным ПТГ при нормальной функции аллотрансплантата [85].

У пациентов с ХПН на диализе рекомендован прием цинакальцета гидрохлорида (сенсипар, мимпара) 1 раз в день в начальной дозе 30 мг во время еды [4]. Уровень кальция и фосфора крови необходимо контролировать 1 раз в 2 недели, а уровень ПТГ — в 4 недели в период установления дозы. Титрацию дозы проводят не чаще 1 раза в 2—4 недели с начальной дозы 30 мг до 60, 90, 120 или 180 мг в день до достижения целевых значений ПТГ. Так как снижение уровня ПТГ начинается через 2—6 часов, забор крови с целью контроля уровня ПТГ необходимо производить через 12 часов после приема препарата. Цинакальцет может использоваться как монотерапия или в комбинации с активными метаболитами витамина D и/или препаратами, связывающими фосфаты для лечения ВГПТ.

Цинакальцет был одобрен в США, Канаде (сенсипар) и Европе для лечения вторичного гиперпаратиреоза [7, 63], а в апреле 2008 г. и в России (под названием мимпара).

#### Предпосылки применения цинакальцета для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

Наряду с хорошо известными костными нарушениями при ВГПТ в настоящее время особое внимание стали уделять патологии сердечно-сосудистой системы у этой категории больных. Давно известно, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний значительно возрастают у диализных больных при наличии у них гиперкальциемии [29, 80]. Висцеральные кальцификаты наблюдаются примерно у 40% больных, подвергшихся диализу, и у 11% больных в преддиализной стадии.

Кальцификация сосудов и уровень ПТГ выше 476 пг/мл независимо связаны с повышенным риском фатальных сердечно-сосудистых событий при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, что объясняется не только связью уровня ПТГ с концентрацией кальция и фосфора в крови, но также, предположительно, отражает прямое отрицательное воздействие ПТГ на сердечную функцию [8, 11, 90] и участие в развитии кардиального фиброза и заболеваний микрососудистого руслы [2, 3].

В 1998 г. Block et al. [9] показали, что смертность прогрессивно увеличивается при превышении преддиализной концентрации фосфата более 6,5 мг/дл. Риск коронарной смерти и риск внезапной смерти по данным Ganesh и соавт. у больных с уровнем фосфора  $> 6,5$  мг/дл больше на 41 и 20% соответственно по сравнению с пациентами с уровнями фосфора сыворотки между 2,4 и 6,5 мг/дл [32]. Последующий анализ показал, что это происходит из-за увеличения коронарной смертности [32]. Совсем недавно было подтверждено, что высокие концентрации фосфатов вызывают не только кальцификацию сосудов [34, 35, 61], но и другие сердечно-сосудистые заболевания [1].

Это важно учитывать, так как медикаментозные способы, снижающие концентрацию РТН, такие как активные метаболиты витамина D и кальций-содержащие препараты,

связывающие фосфаты, вызывают увеличение гиперкальциемии и  $\text{Ca} \times \text{P}$ .

Также известно, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность повышаются и при первичном гиперпаратиреозе [47, 91].

Существенное улучшение результатов лечения нарушений уровней кальция и фосфора у дialisных больных было достигнуто в последнее время при применении кальцимиметиков [10]. Эти препараты, снижая уровень ПТГ, единственными не повышают уровни кальция и фосфора в сыворотке, что значительно снижает сердечно-сосудистые риски у этой категории больных.

В настоящее время не решен вопрос, все ли эффекты кальцимиметиков на риск сердечно-сосудистых заболеваний связаны со снижением ПТГ и кальция или они также имеют прямое воздействие на сосудистую стенку и липидный обмен. В сосудах [72] и жировой ткани [49] также содержатся кальций-чувствительные рецепторы, через которые кальций оказывает модулирующее действие на дилатацию сосудов [72] и подавляет дифференцировку преадипоцитов [49]. Таким образом, кальцимиметики могут оказывать благотворное влияние на факторы риска атерогенеза [71].

Предполагают, что применение кальцимиметиков у дialisных больных позволит снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В настоящее время для подтверждения этой гипотезы проводится многоцентровое международное клиническое исследование.

#### Результаты применения цинакальцета при ПГПТ

Показано, что кальцимиметики увеличивают чувствительность CaSR к кальцию и подавляют тем самым секрецию ПТГ и у лиц с первичным гиперпаратиреозом [88], в том числе у пациентов с карциномой ОЩЖ [22].

Основным методом лечения первичного гиперпаратиреоза считается хирургическое удаление аденомы ОЩЖ. В том случае, когда отсутствуют показания к операции при бессимптомном или малосимптомном ПГПТ, а также когда оперативное лечение невозможно по каким-либо соображениям (например, тяжелые сопутствующие заболевания), возможно медикаментозное лечение. В случаях изолированных умеренно выраженных костных проявлений ПГПТ эффективно лечение бисфосфонатами, которые являются мощными ингибиторами резорбции кости. Доказано, что применение этих препаратов на протяжении нескольких лет повышает минеральную плотность кости, однако использование бисфосфонатов при ПГПТ нецелесообразно при отсутствии костных изменений или наличии висцеральных проявлений.

В качестве возможного консервативного лечения ПГПТ также были предложены кальцимиметики [5]. При их применении происходит быстрое (в течение нескольких минут) и существенное ( $>50\%$ ) снижение уровня циркулирующего ПТГ, которое сопровождается через несколько часов снижением концентрации кальция в сыворотке, особенно при их применении в высоких дозах [88].

Существенное подавление кальцимиметиками продукции ПТГ при ПГПТ [88], а также у РТН-циклин D1 трансгенных мышей (модель первичного гиперпаратиреоза) [51], свидетельствует о том, что в аденомах ОЩЖ, так же как в гиперплазированной ОЩЖ на фоне ХПН, сигнализация через CaSR во многом сохраняется, несмотря на заметное снижение их экспрессии в ткани ОЩЖ при ее подобных изменениях.

У пациентов с ПГПТ уровень ПТГ снижается резко и последовательно после приема уже первой дозы кальци-

миметиков [88], при этом первоначально может отмечаться усиление экскреции кальция с мочой как результат быстрого снижения в сыворотке уровня ПТГ.

В рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании у 78 пациентов с ПГПТ было показано, что у 75% пациентов, получающих цинакальцет в дозе 30, 40 или 50 мг 2 раза в день, наблюдалось снижение уровня кальция в сыворотке на 0,5 мг/дл и более и у 5% в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Концентрация ПТГ, измеренная через 12 часов после приема препарата, снизилась на 8%, в то время как в группе плацебо уровень ПТГ увеличился на 8% ( $p<0,001$ ) [75].

В том же исследовании было показано, что у 87% пациентов уровень кальция сохранялся нормальным при приеме цинакальцета гидрохлорида в течение 3 лет [76].

При ПГПТ рекомендованная начальная доза цинакальцета гидрохлорида составляет 30 мг 2 раза в день [4] с дальнейшей титрацией дозы до нормализации уровня кальция.

При увеличении дозы цинакальцета гидрохлорида с 30 мг 2 раза в день до 90 мг 4 раза в день удавалось добиться эффективного снижения уровня кальция через 16 недель у пациентов с так называемым резистентным ПГПТ, у которых сохраняются персистирующая гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ после паратиреоидэктомии [64].

#### Карциномы ОЩЖ

По данным проведенного многоцентрового исследования, цинакальцет в дозе от 30 мг дважды в день до 90 мг 4 раза в день эффективно снижал уровень кальциемии у пациентов с гиперкальциемией при наличии карциномы ОЩЖ [4, 89], однако ни в одном случае не было достигнуто нормализации уровня кальция, в том числе у пациентов в период от 2 до 4 часов после приема цинакальцета происходит максимальное снижение уровня исходного ПТГ [89].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор демонстрирует центральную роль кальций-чувствительного рецептора в регуляции уровня кальция и в патогенезе ВГПТ. Был предложен новый подход к лечению ВГПТ. Кальцимиметики (мимпара) путем модификации функции кальций-чувствительного рецептора эффективно воздействуют как на секрецию ПТГ, так и на его синтез, а также пролиферацию клеток ОЩЖ, становясь важным компонентом консервативной терапии не только ВГПТ, но и ПГПТ и карциномы ОЩЖ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amann K, Tornig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A, Szabo A, Ritz E: Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 63: 1296—1301, 2003
2. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G: A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 4: 1814—1819, 1994
3. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E: Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia: Evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2043—2048, 1995
4. Amgen Inc. Cinacalcet (Sensipar) US prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.sensipar.com> [Accessed 2004 May 5]
5. Amgen Inc European Comision approves innovative first-in-class treatment for serious complications of chronic kidney disease [online]. Available from URL: <http://www.amgen.com> [Accessed 2004 Nov 1]

6. Attie MF, Gill JR Jr., Stock JL, Spiegel AM, Downs RW Jr., Levine MA, et al. Urinary calcium excretion in familial hypocalciuric hypercalcemia. Persistence of relative hypocalciuria after induction of hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1983;72 (2):667—76.
7. Barman Balfour J A, Scott LJ Cinacalcet Hydrochloride; Drugs 2005;65 (2): 271—281
8. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Magott M, Saglikes Y, Brautbar N: Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 27: 718—725, 1985
9. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607—617, 1998
10. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Herzog G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Druke TB, Goodman WG: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350: 1516—1525, 2004
11. Bogin E, Massry SG, Harary I: Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 67: 1215—1227, 1981
12. Brookman J, Farrow S, Nicholson L, O’Riordan J, and Hendy G. Regulation by calcium of parathyroid hormone mRNA in cultured parathyroid tissue. *J Bone Miner Res* 1: 529—537, 1986.
13. Brown EM (1999). Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *American Journal of Medicine*, 106: 238—253.
14. Brown EM. Mechanisms underlying the regulation of parathyroid hormone secretion in vivo and in vitro. *Curr Opin Nephrol Hypertens* (1993) 2:541—551.
15. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20 (4):303—9.
16. Brown EM. Extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca<sup>2+</sup> and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 1991;71 (2):371—411.
17. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, and Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366: 575—580, 1993.
18. Chin J, Miller SC, Wada M, Nagano N, Nemeth EF & Fox J (2000). Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11: 903—911
19. Chou YH, Pollak MR, Brandi ML, Toss G, Arnqvist H, Atkinson AB, Papapoulos SE, Marx S, Brown EM, and Seidman JG. Mutations in the human Ca<sup>2+</sup>-sensing-receptor gene that cause familial hypocalciuric hypercalcemia. *Am J Hum Genet* 56: 1075—1079, 1995.
20. Coburn JW, Charytan C, Chonchol M, et al Cinacalcet HCl is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism (HPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) not yet receiving dialysis [abstract# SA-P0740]. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 suppl.: 460A
21. Cole DEC, Peltekova VD, Rubin LA, Hawker GA, Vieth R, Liew CC. A 986S polymorphism of the calcium sensing receptor and circulating calcium concentration. *Lancet* 1999; 353:112—15;
22. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM & Marx SJ (1998). Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83: 1083—1088
23. Colloton M, Shatzen E, Miller G, et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* (2005) 67:467—476.
24. Comigrave AD, Poronnik P, Delbridge L, Young JA, and Cook DI. An inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel in human adenomatous parathyroid cells. *Cell Calcium* 14: 517—523, 1993.
25. Cunningham J, Urena P, Reichel H, et al. Long term efficacy of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism (HPT) of end stage renal disease (ESRD): abstract SP210, ERA-EDTA 2005. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20(Suppl 5):V89.
26. Delmez JA, Kelber J, Norwood KY, Giles KS, and Slatopolsky E. A controlled trial of the early treatment of secondary hyperparathyroidism with calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54: 301—308, 2000.
27. Doroszewicz J, Waldegg P, Jeck N, Seyberth H, Waldegg S. pH dependence of extracellular calcium sensing receptor activity determined by a novel technique. *Kidney Int* 2005;67 (1):187—92
28. Edward M. Brown and R. John MacLeod Extracellular Calcium Sensing and Extracellular Calcium Signaling Physiological Reviews, Vol. 81, No. 1, January 2001, pp. 239—297
29. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ: Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 16: 489—495, 2005
30. Fox J, Lowe SH, Conklin RL, Nemeth EF. The calcimimetic NPS R-568 decreases plasma PTH in rats with mild and severe renal or dietary secondary hyperparathyroidism. *Endocrine* (1999) 10:97—103.
31. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, and Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92: 1436—1443, 1993
32. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2131—2138, 2001
33. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, Hung BC, Brown EM, Hebert SC, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995;270 (21):12919—25.
34. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Mori H: Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 38: S34—S37, 2001
35. Giachelli CM: Vascular calcification: In vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 14[Suppl 4]: S300 —S304, 2003
36. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 59: 1187—1201, 2001.
37. Goodman WG. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: rationale for use and results from clinical trials. *Pediatr Nephrol* 2003 dec; 18 (12):1206—10
38. Goodman WG, Goldin G, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Eng G Med* 2000; 342: 1478—83
39. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W & Coburn JW (2000). A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, 58: 436—445
40. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, Barri YM, Cohen RM, and Coburn JW. The

- calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 13: 1017—1024, 2002.
41. Gowen M, Stroup GB, Dodds RA, James IE, Votta BJ, Smith BR, Bhatnagar PK, Lago AM, Callahan JF, DelMar EG, Miller MA, Nemeth EF & Fox J (2000). Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. *Journal of Clinical Investigation*, 105: 1595—1604.
42. Hammerland LG, Garrett JE, Hung BCP, Levinthal C, Nemeth EF. Allosteric activation of the  $\text{Ca}^{2+}$  receptor expressed in *Xenopus laevis* oocytes by NPS 467 or NPS 568. *Mol Pharmacol* 1998;53 (6):1083—8.
43. Hauache OM, Hu J, Ray K, Xie R, Jacobson KA & Spiegel AM (2000). Effects of a calcimimetic compound and naturally activating mutations on the human  $\text{Ca}^{2+}$  receptor and on  $\text{Ca}^{2+}$  receptor/metabotropic glutamate chimeric receptors. *Endocrinology*, 141: 4156—4163.
44. Hauache OM. Extracellular calcium-sensing receptor: Structural and functional features and association with diseases. *Braz J Med Biol Res* 2001;34 (5):577—84.
45. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996;50 (6):2129—39.
46. Hebert SC, Brown EM, Harris HW. Role of the  $\text{Ca}^{(2+)}$ -sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. *J Exp Biol* 1997;200(Pt 2):295—302.
47. Hedback G, Oden A: Increased risk of death from primary hyperparathyroidism—An update. *Eur J Clin Invest* 28: 271—276, 1998.
48. Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 530—538, 2003.
49. Jensen B, Farach-Carson MC, Kenaley E, Akambi KA: High extracellular calcium attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Exp Cell Res* 301: 280—292, 2004.
50. Kanazirska MP, Vassilev PM, Ye CP, Francis JE, and Brown EM. Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels modulated by variations in extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  in dispersed bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 136: 2238—2243, 1995.
51. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Relationship between parathyroid calcium-sensing receptor expression and potency of the calcimimetic, cinacalcet, in suppressing parathyroid hormone secretion in an in vivo murine model of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* (2005) 153:587—594.
52. Kifor O, Moore FD Jr., Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, and Brown EM. Reduced immunostaining for the extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1598—1606, 1996.
53. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with post-translational modification of the trans acting factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* (2006) 17:107—112.
54. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM, Liu W, Blaisdell PW, Brenner RM, Turner SA, and Martin KJ. The calcimimetic AMG073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63: 248—254, 2003.
55. Lopez-Barneo J, and Armstrong CM. Depolarizing response of rat parathyroid cells to divalent cations. *J Gen Physiol* 82: 269—294, 1983.
56. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, et al. Cinacalcet HCl reduces bone turnover and bone marrow fibrosis in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (HPT) [abstract #M016]. 41-st Congress of The European Renal Association and The European Dialysis And Transplant Association; 2004 May 15—18; Lisbon
57. Martin-Salvago M, Villar-Rodriguez JL, Palma-Alvarez A, Beato-Moreno A, and Galera-Davidson H. Decreased expression of calcium receptor in parathyroid tissue in patients with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Endocr Pathol* 14: 61—70, 2003.
58. Martin D, Miller G, Colloton M, Shatzen E, and Lacey D. Cinacalcet HCl decreases parathyroid hyperplasia in a rodent model of chronic renal insufficiency (CRI) (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 14: 462A, 2003.
59. Moallem E, Kilav R, Silver J, and Naveh-Many T. RNA-protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 273: 5253—5259, 1998.
60. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20:2186—2193.
61. Moe SM, Chen NX: Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 95: 560—567, 2004.
62. Muff R, Nemeth EF, Haller-Brem S, and Fischer JA. Regulation of hormone secretion and cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  by extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  in parathyroid cells and C-cells: role of voltage-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$  channels. *Arch Biochem Biophys* 265: 128—135, 1988.
63. Nagano N, Nemeth EF. Functional proteins involved in regulation of intracellular  $\text{Ca}^{(2+)}$  for drug development: The extracellular calcium receptor and an innovative medical approach to control secondary hyperparathyroidism by calcimimetics. *J Pharmacol Sci* 2005;97 (3):355—60.
64. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. 2003.
65. Nemeth EF and Scarpa A. Rapid mobilization of cellular  $\text{Ca}^{2+}$  in bovine parathyroid cells evoked by extracellular divalent cations. Evidence for a cell surface calcium receptor. *J Biol Chem* 262: 5188—5196, 1987.
66. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, and Balandrin MF. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 4040—4045, 1998.
67. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, Colloton M, Karbon W, Scherrer J, Shatzen E, Rishton G, Scully S, Qi M, Harris R, Lacey D, and Martin D. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 308: 627—635, 2004.
68. Nemeth EF, Steffey ME & Fox J (1996). The parathyroid calcium receptor: a novel therapeutic target for treating hyperparathyroidism. *Pediatric Nephrology*, 10: 275—279.
69. Nemeth EF.  $\text{Ca}^{2+}$  receptor-dependent regulation of cellular functions. *News Physiol Sci* 10: 1—5, 1995.
70. Nemeth EF. Calcium receptors as novel drug targets. In: *Principles of Bone Biology* (1st ed.), edited by Bilezikian JP, Raisz LG, and Rodan GA. San Diego, CA: Academic, 1996, p. 1019—1035.
71. Odenwald TRE, Roesch F, Schaefer F, Schmitt CP: The calcimimetic R568 lowers blood pressure, but not total body sodium content, in rats [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 15: 279a, 2004
72. Ohanian J, Gattfield KM, Ward DT, Ohanian V: Evidence for a functional calcium-sensing receptor that modulates myogenic tone in rat subcutaneous small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1756—H1762, 2005.
73. Owda AK, Mousa D, Abdallah AH, Hawas FA, Al-Harbi W, Fedail H, At-Shoail G, Al-Sulaiman MH, and Al-Khader AA. Long-term intravenous calcitriol in secondary hyperparathyroidism [abstract #M017]. 41-st Congress of The European Renal Association and The European Dialysis And Transplant Association; 2004 May 15—18; Lisbon

- ydroidism: the role of technetium-99m-MIBI scintigraphy in predicting the response to treatment. *Ren Fail* 24: 165—173, 2002.
74. Pearce S. Extracellular ‘calcistat’ in health and disease. *Lancet* 1999; 353:83—4.
75. Peacock M, Bilezikian JP, Preston S, et al Cinacalcet HCl maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism [e-pub ahead of print]. *J Clin Endo* 2004 Nov 2
76. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA, et al Long-term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet HCl (AMG 073) [abstract#1060] *J Bone Miner Res* 2003; 18 suppl. 2: S17
77. Pollak MR, Brown EM, Chou YHW, Hebert SC, Marx SJ, Steinman B, Levi T, Seidman CE, and Seidman JG. Mutations of the human Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor gene causing familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75: 1297—1303, 1993.
78. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, McLaine PN, Kifor O, Park J, Hebert SC, Seidman CE, and Seidman JG. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor gene mutation. *Nat Genet* 8: 303—307, 1994.
79. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi ML, Papapoulos SE, Menko FH, Hendy GN, and Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 93: 1108—1112, 1994.
80. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G, et al.: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7[Suppl 2]: 7—35, 1992 1
81. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 162—169.
82. Rodriguez M, Caravaca F, Fernandez E, Borrego MJ, Lorenzo V, Cubero J, Martin-Malo A, Betriu A, Jimenez A, Torres A, and Felsenfeld AJ. Parathyroid function as a determinant of the response to calcitriol treatment in the hemodialysis patient. *Kidney Int* 56: 306—317, 1999.
83. Russell J, Bar A, Sherwood LM, and Hurwitz S. Interaction between calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor messenger ribonucleic acid in avian parathyroids. *Endocrinology* 132: 2639—2644, 1993. 394
84. Russell J, Lettieri DF, and Sherwood LM. Direct regulation by calcium of cytoplasmic messenger ribonucleic acid coding for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *J Clin Invest* 72: 1851—1855, 1983.
85. Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, Delsignore A, Hersberger M, Wüthrich RP. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients: *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22 (2):577—83
86. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (2): 485—93
87. Silver J, Moallem E, Kilav R, Epstein E, Sela A, and Naveh-Many T. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2—5, 1996.
88. Silverberg SJ, Bone HG III, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziedzic G, Kaatz S, Sanguinetti EL, and Bilezikian JP. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 337: 1506—1510, 1997.
89. Silverberg SJ, Fairman C, Bilezikian JP, et al. The effects of cinacalcet HCl (AMG073) on serum alcium levels in patients with parathyroid carcinoma or recurrent primary HPT after PTx [abstract#SA-420] *J Bone Miner Res* 2003; 18 suppl. 2: s171
90. Smogorzewski M, Perna AF, Borum PR, Massry SG: Fatty acid oxidation in the myocardium: Effects of parathyroid hormone and CRF. *Kidney Int* 34: 797—803, 1988 16
91. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Stametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B: Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 106—112, 1997
92. Strippoli GF, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig JC. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis.* 2006 May;47 (5):715—26.]
93. Torres PU. Cinacalcet HCl: a novel treatment for secondary hyperparathyroidism caused by chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2006 Jul;16 (3):253—8.]
94. Wada M, Furuya Y, Kobayashi N, Kobayashi N, Miyata S, Ishii H, and Nagano N. The calcimimetic compound AMG 073 (cinacalcet HCl) ameliorates osteitis fibrosa in rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 14: 48A (abstract SU-FC218), 2003.
95. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, Kobayashi N, Miyata S, Ishii H, and Nagano N. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 100: 2977—2983, 1997.
96. Wada M, Ishii H, Furuya Y, Fox J, Nemeth EF, Nagano N. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats. *Kidney Int* (1998) 53:448—453.
97. Wada M, Nagano N, Furuya Y, Chin J, Nemeth EF, and Fox J. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 57: 50—58, 2000.
98. Wada M, Nagano N, Nemeth EF: The calcium receptor and calcimimetics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8: 429—433, 1999
99. Watts. R. W. E. Idiopathic urinary stone disease: possible polygenic aetiological factors. *QJM* 2005 98 (4):241—246; doi:10.1093/041).
100. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Liu W, Turner SA, and Bushinsky DA. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 1710—1721, 2003.
101. Quarles LD, Spiegel D. M., Qurzi M, et al The effects of 1-year treatment with the calcimimetic AMG073 and bone health in ESRD patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) [abstract # SU-P0510]. *J Am Soc Nefrol* 2002; 13 suppl.:572A
102. Quinn SJ, Kifor O, Trivedi S, Diaz R, Vassilev P, Brown E. Sodium and ionic strength sensing by the calcium receptor. *J Biol Chem* 1998;273 (31):19579—86.
103. Yamamoto M, Igarishi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, and Ogata E. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest* 83: 1053—1056, 1989.
104. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, Maeda S, and Kitazawa R. Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas. *Eur J Endocrinol* 148: 403—411, 2003.
105. Хори Б., Дрюке Т. Взаимосвязь парашитовидных желез и костной ткани в условиях уремии: новое понимание старой проблемы. В книге: «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности». Сборник материалов международного нефрологического симпозиума. 8—9 сентября 1998 г. Москва, Россия, стр. 32—37.