

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.0447-022.015-08

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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