

© М.Кеттелер, К.Дж.Мартин, М.Вольф, М.Амдаль, М.Коццолино, Д.Голдсмит, А.Шарма, С.Маркс, С.Хан, 2012
УДК 616.447:616.61-008.64-085.38]-08.356

*М. Кеттелер¹, К.Дж. Мартин², М. Вольф³, М. Амдаль⁴, М. Коццолино⁵,
Д. Голдсмит⁶, А. Шарма⁷, С. Маркс⁴, С. Хан⁴*

ПАРИКАЛЬЦИТОЛ В СРАВНЕНИИ С ЦИНАКАЛЬЦЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С НИЗКИМИ ДОЗАМИ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMPACT SHPT

*M. Ketteler, K.J. Martin, M. Volf, M. Amdahl, M. Cozzolino, D. Goldsmith,
A. Sharma, S. Marks, S. Khan*

PARICALCITOL COMPARED TO CINACALCET WITH LOW-DOSE VITAMIN D THERAPY FOR THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS RECEIVING HAEMODIALYSIS: RESULTS OF THE IMPACT SHPT RESEARCH

¹Отделение нефрологии, Klinikum Coburg, Кобург, Германия, ²факультет внутренних болезней, отделение нефрологии, Университет Сент-Луиса, Сент-Луис, Миссури, США, ³медицинский факультет Miller Университета Майами, Майами, Флорида, США, ⁴Компания «Abbott Laboratories», Abbott Park, Иллинойс, США, ⁵факультет терапии, хирургии и стоматологии, Университет Милана, отделение болезней почек, Больница San Paolo, Милан, Италия, ⁶отделение болезней почек и трансплантации, Больница Guy, Лондон, Великобритания, ⁷Тихоокеанский институт исследования почки, Меридин, Бойсе, Айдахо, США

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Оптимальная методика лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) в настоящее время не определена. В исследовании IMPACT SHPT (Идентификационный код на сайте ClinicalTrials.gov: NCT00977080) сравнивали 2 схемы лечения ВГПТ, направленные на контроль уровня интактного паратгормона (иПТГ) у пациентов на диализе: 1) терапия на основе парикальцитола с титрованием дозы и добавлением цинакальцета (только в случае развития гиперкальциемии); 2) терапия на основе комбинации цинакальцета и низких доз витамина D. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В этом 28-недельном многоцентровом открытом исследовании 4 фазы участников рандомизировали в группу лечения парикальцитолом либо цинакальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D. Рандомизация и анализ были стратифицированы в зависимости от способа введения парикальцитола (внутривенно или внутрь). Первичной конечной точкой по эффективности определена доля пациентов, у которых был достигнут средний уровень иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28 нед. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 272 участников рандомизированного исследования 268 получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В первичный анализ был включён 101 пациент из группы внутривенного введения и 110 больных из группы перорального приема с одним и более значений на 21–28-й неделях. При внутривенном введении первичная конечная точка была достигнута у 57,7% участников группы парикальцитола по сравнению с 32,7% пациентов группы цинакальцета ($p=0,016$). В группе перорального приёма соответствующие доли пациентов составили 54,4% при лечении парикальцитолом и 43,4% на фоне терапии цинакальцетом ($p=0,260$). Различия в частоте достижения иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28 нед целевого со стратификационной поправкой на исследование (тест Cochran-Mantel-Haenszel) подтвердили общее преимущество парикальцитола (56,0%) перед цинакальцетом (38,2%; $p = 0,010$). Гиперкальциемия возникла у 4 (7,7%) и (0%) пациентов, получающих парикальцитол в/в и внутрь соответственно. При лечении цинакальцетом гипокальциемия отмечена у 46,9 и 54,7% участников «внутривенной» и «пероральной» групп соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Парикальцитол по сравнению с цинакальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D обеспечивал лучший контроль иПТГ, при сохранении низкой частоты гиперкальциемии.

Ключевые слова: цинакальцета гидрохлорид; парикальцитол; вторичный гиперпаратиреоз; болезнь почек; гемодиализ.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Optimal treatment for secondary hyperparathyroidism (SHPT) is not defined nowadays. The IMPACT SHPT (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00977080) research compared 2 treatment regimens of SHPT for intact parathyroid hormone (iPTH) level control in patients receiving haemodialysis: 1) therapy based on dose-titrated paricalcitol with cinacalcet (only for hypercalcaemia); 2) therapy based on coombination of cinacalcet with low-dose vitamin D. **PATIENTS AND METHODS.** In this 28-week, multicentre, open-label Phase 4 study, participants were randomly selected to receive paricalcitol or cinacalcet with low-dose vitamin D. Randomization and analysis were stratified by paricalcitol injection method [intravenous (IV) or oral]. The primary efficacy end point was the proportion of subjects who achieved medium iPTH level of 150-300 pg/mL during Weeks

Markus Ketteler Отделение нефрологии, Klinikum Coburg, Кобург, Германия. E-mail: markus.ketteler@klinikum-coburg.de

21–28. **RESULTS.** Of 272 subjects of randomized research, 268 received one or more dose of study drug. 101 patients from group with IV injection and 110 from group of oral administration with one or more values during Weeks 21–28 were included in the primary analysis. In IV injection, 57.7% of subjects in the paricalcitol group versus 32.7% in the cinacalcet group ($P = 0.016$) achieved the primary end point. In the oral administration group, the corresponding proportions of subjects were 54.4% for paricalcitol treatment and 43.4% for cinacalcet therapy ($P = 0.260$). Cochran-Mantel-Haenszel test, controlling for stratum, revealed overall superiority of paricalcitol (56.0%) over cinacalcet (38.2%; $P = 0.010$) in achieving iPTH 150–300 pg/mL during Weeks 21–28. Hypercalcaemia occurred in 4 (7.7%) and 0 (0%) of paricalcitol-treated subjects in the IV and oral administration, respectively. Hypocalcaemia occurred in 46.9% and 54.7% of cinacalcet-treated subjects in the IV and oral administration, respectively. **CONCLUSION.** Paricalcitol versus cinacalcet with low-dose vitamin D provided superior control of iPTH, with low incidence of hypercalcaemia.

Key words: cinacalcet hydrochloride, paricalcitol, secondary hyperparathyroidism, kidney disease, haemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), осложнение хронической болезни почек (ХБП), характеризуется повышением уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови, что может привести к осложнениям со стороны скелетной и сердечно-сосудистой систем [1–3]. Неконтролируемый ВГПТ ассоциирован с повышением смертности как на поздних [4–6], так и на ранних стадиях ХБП [7].

Дефицит кальцитриола (1,25-гидрокси витамина D), обусловленный нарушением функций почек (основным фактором патогенеза и патофизиологии ВГПТ [8]), ассоциирован с ухудшением исходов при гемодиализе [9]. Лечение активаторами рецепторов витамина D (ВДР), в том числе, кальцитриолом или селективным активатором ВДР парикальцитолом [4, 10–12], увеличивают выживаемость пациентов с ХБП на гемодиализе [13–16]. Данные эпидемиологических исследований также подтверждают, что причины увеличения выживаемости на фоне терапии активаторами ВДР не исчерпываются контролем уровня иПТГ и кальциево-фосфорного обмена [10, 11, 13]. В последнее время активаторы ВДР, в том числе парикальцитол [17], стали наиболее часто используемыми препаратами у пациентов с ВГПТ во время гемодиализа. Возможным осложнением заместительной терапии витамином D, особенно при использовании его в высоких дозах, является повышение риска гиперкальциемии. Однако применение парикальцитолола, который оказывает незначительное влияние на абсорбцию кальция по сравнению с неселективными активаторами ВДР [18], ассоциировано с низким риском гиперкальциемии [19, 20] и значительно большей выживаемостью при гемодиализе, чем кальцитриол [12]. В то же время, для подтверждения этих данных необходимы рандомизированные проспективные исследования. В ряде ретроспективных исследований было подтверждено, что более высокие дозы, скорректированные в зависимости от иПТГ и до-

полнительных факторов риска, могут максимально увеличить выживаемость, связанную с парикальцитолом [11, 21]. Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования.

Альтернативным подходом в лечении ВГПТ во время гемодиализа является применение цинакальцета [17], аллостерического модулятора кальций-чувствительных рецепторов, которые контролируют секрецию ПТГ. Продемонстрировано, что цинакальцет обеспечивает снижение уровня ПТГ и улучшает кальциево-фосфорный обмен у пациентов с неконтролируемым ВГПТ на гемодиализе [22]. Результаты крупного обсервационного исследования у пациентов на гемодиализе, отвечающих на лечение цинакальцетом, показали, что терапия этим препаратом ассоциирована со значительным уменьшением общей и сердечно-сосудистой смертности [23]. Результаты двух недавних клинических исследований также свидетельствуют о том, что комбинированная терапия цинакальцетом и низкими дозами витамина D может обеспечивать эффективный контроль иПТГ у пациентов с ВГПТ во время гемодиализа и при этом уменьшить риск гиперкальциемии [24, 25].

В ранее проведенном исследовании оценивали возможность достижения целевых значений минеральной плотности кости при монотерапии витамином D с гибким дозированием в сравнении с применением последнего вместе с цинакальцетом. Целевыми считали значения, рекомендованные в 2003 г. Национальным фондом почек Инициативы качества исходов болезней почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) для пациентов с ВГПТ во время гемодиализа. Существенных различий в первичной конечной точке между двумя видами лечения выявлено не было [25]. Однако прямого сравнения эффективности терапии, основанной на парикальцитололе и цинакальцете, в обеспечении оптимального лечения ВГПТ у данной группы пациентов не проводилось. Исследование IMPACT SHPT – Улучшенный контроль иПТГ при лечении парикальцитолом в сравнении с цина-

кальцетом в сочетании с низкими дозами витамина D у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом во время гемодиализа (Improved Management of iPTH with Paricalcitol-centered Therapy versus Cinacalcet Therapy with Low-dose Vitamin D in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism) – международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Целью данного исследования было определить, превосходит ли титрование дозы парикальцитола с добавлением цинакальцета (только при гиперкальциемии) комбинированную терапию цинакальцетом с низкими дозами витамина D у пациентов с ВГПТ на гемодиализе [26]. Ниже представлены основные результаты исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и участники исследования

Исследование IMPACT SHPT – многоцентровое рандомизированное открытое исследование 4-й фазы продолжительностью 28 нед. (идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT00977080). Дизайн исследования, критерии включения и исключения и исходная характеристика участников описаны ранее [26]. Рандомизацию и анализ стратифицировали в зависимости способа применения парикальцитола [внутривенно (в/в) в американских и российских центрах (страта в/в введения), внутрь во всех остальных центрах (страта перорального введения)], как было описано ранее [26]. Способ введения парикальцитола (в/в или внутрь) основан на региональных различиях в клинической практике применения активаторов ВДР. В общих чертах пациенты с ВГПТ, находящиеся на гемодиализе, проходили скрининг и при соблюдении всех критериев включения и исключения были включены в 4-недельный отмывочный период, во время которого отменяли назначенную ранее терапию активаторами ВДР и цинакальцетом. После этого выполняли повторную оценку участников, подходящих пациентов рандомизировали в группы парикальцитола или цинакальцета в сочетании с низкими дозами витамина D. Участники группы парикальцитола получали препарат в/в либо внутрь в зависимости от страты, при увеличении сывороточного уровня кальция $\geq 10,5$ мг/дл (2,61 ммоль/л) в двух последовательных анализах крови при повышенном иПТГ добавляли цинакальцет. В группе цинакальцета пациенты получали препарат в сочетании с в/в введением доксеркальциферола 1,0 мкг три раза в неделю (в американских центрах) или в сочетании с пероральным приёмом альфакальцидола 0,25 мкг/сут (в центрах

вне США). Первичной конечной точкой по эффективности была доля участников в каждой лечебной группе, у которых был достигнут средний уровень иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28 нед. лечения (период оценки). Во вторичном анализе определяли долю пациентов, у которых уровень иПТГ снизился на ≥ 30 или $\geq 50\%$ от исходного (вторичный анализ эффективности), и число пациентов, у которых возникла гипокальциемия [средний уровень кальция $< 8,4$ мг/дл (2,09 ммоль/л)] или гиперкальциемия [средний уровень кальция $> 10,5$ мг/дл (2,61 ммоль/л) в течение 21–28 нед. лечения. Кроме того, для оценки различий в эффектах лечения парикальцитолом и цинакальцетом измеряли активность костно-специфической щелочной фосфатазы (КЩФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Международное исследование проводили в 89 центрах 12 стран в соответствии с протоколом, рекомендациями Международной конференции по гармонизации, соответствующими нормативно-правовыми актами и рекомендациями, касающимися проведения клинического исследования, а также этическими принципами, определёнными Хельсинской декларацией. Протокол был утверждён экспертным советом учреждения или независимым этическим комитетом в каждом исследовательском центре. До начала процедур исследования все участники подписывали информированное согласие.

Статистические методы и методы анализа

Все виды анализа эффективности и безопасности были выполнены в популяции, сформированной в соответствии с назначенным лечением, т.е. в популяции всех рандомизированных пациентов, которые получили одну и более дозу исследуемого препарата. Весь анализ был выполнен отдельно для страт в/в и перорального введения. Для оценки эффектов лечения использовали двустороннюю значимость, равную 0,05. В первичный и вторичный анализ эффективности и анализ гипер- и гипокальциемии вошли только пациенты с одним и более подходящим измерением во время периода оценки. Доли пациентов сравнивали при помощи точного теста Fisher. Для оценки различий лечебных групп по числу участников, у которых удалось достичь средних значений иПТГ 150–300 пг/мл на 21–28-й неделях, использовали тест Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте. Изменения показателей от исходных значений до последнего наблюдения в различных лечебных группах оценивали в ковариационном анализе. Изменения активности ЩФ и КЩФ анализировали при помощи знаково-рангового критерия Wilcoxon. Нежела-

тельные явления оценивали в дескриптивном анализе; различия между группами определяли в точном тесте Fisher.

Использовали такие аналитические методы, как хемилюминесцентный анализ в системе IMMULITE® (Siemens, Дирфилд, Иллинойс) с линейным диапазоном значений уровня иПТГ 3–2500 пг/мл, ферментативный гидролиз р-нитрофенил фосфата (Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) для ЩФ и иммунный захват КЩФ селективными высокоаффинными антителами (набор для ИФА КЩФ Microvue™; Quidel Corporation, Сан-Диего, Калифорния).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

Из 746 пациентов, прошедших скрининг, 168 человек не подошли для участия в исследовании. 306 больных не соответствовали критериям отбора после завершения периода вымывания (рис. 1) по описанным ранее причинам [26].

Из 272 рандомизированных пациентов 268 полу-

чили одну дозу исследуемого препарата и более и были включены в intent-to-treat анализ. Среди этих участников у 101 в страте в/в введения и у 110 в страте приёма внутрь было получено два и более значения иПТГ в течение периода оценки (21–28-я недели), таким образом, они были включены в первичный анализ эффективности (см. рис. 1). В стратегиях в/в и перорального введения самая низкая частота отмены терапии зафиксирована во в/в страте в группе парикальцитола (19,4%), а самая высокая – во в/в страте в группе цинакальцета (31,3%). В основном это было обусловлено развитием нежелательных в группе перорального приёма парикальцитола (38,9%), чем при приёме цинакальцета (12,9%; $p < 0,05$). В обеих стратегиях доли пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией были выше в группе парикальцитола, чем в группе цинакальцета, включая статистически значимые различия в частоте гипертрофии миокарда левого желудочка в страте в/в введения (табл. 1). Также были выявлены различия исходных уровней артериального давления и некоторых лабора-

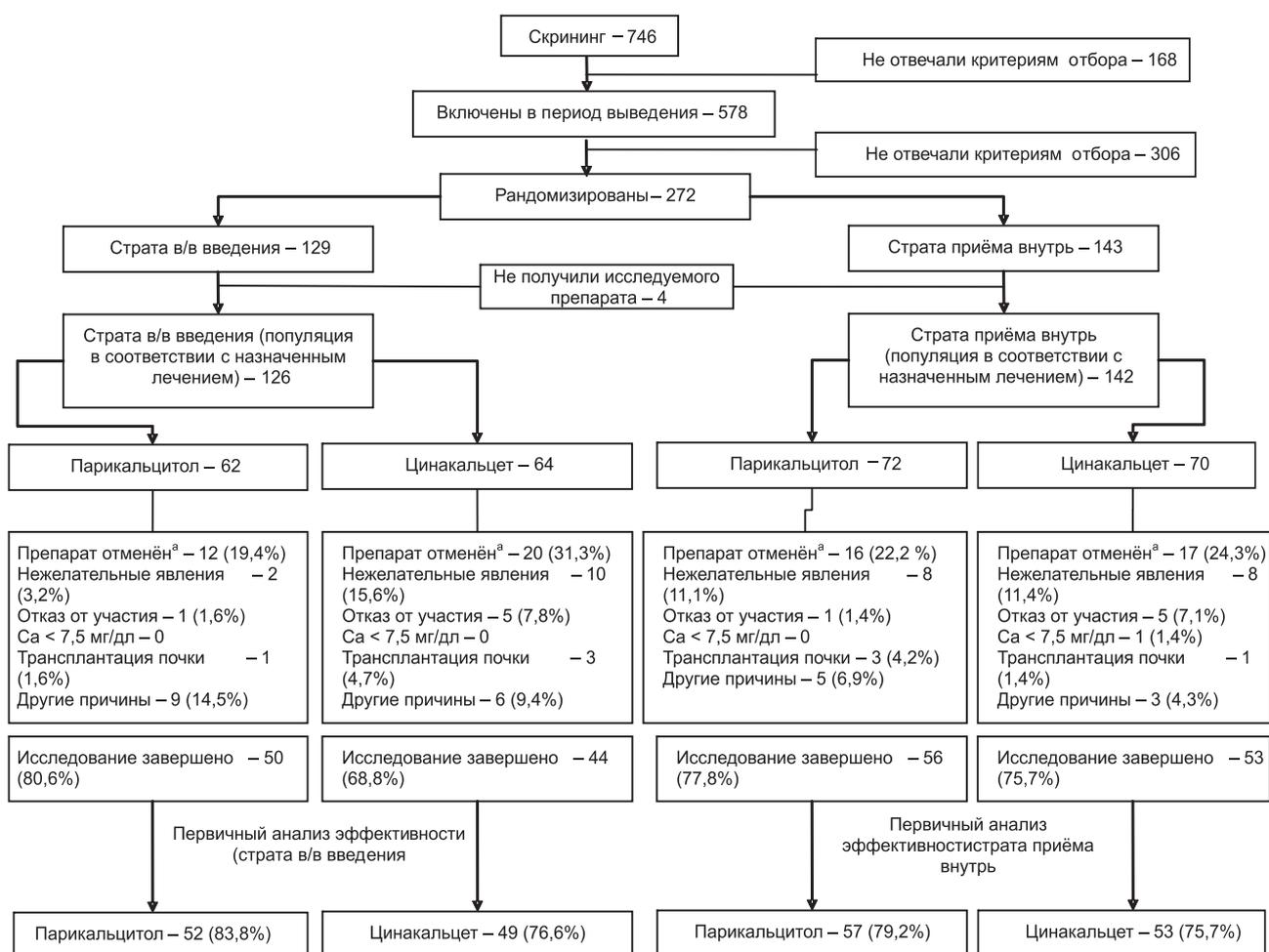


Рис. 1. Дизайн исследования. а – некоторые пациенты по различным причинам были исключены из исследования.

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в зависимости от страты, лечебной группы и сопутствующей терапии

Характеристики	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол (n = 62)	Цинакальцет (n = 64)	Парикальцитол (n = 72)	Цинакальцет (n = 70)
Возраст, годы, среднее±SD	61,2 ± 12,7	59,9 ± 12,0	65,7 ± 13,5	65,1 ± 12,5
Мужчины, n (%)	38 (61,3)	38 (59,4)	49 (68,1)	43 (61,4)
Сахарный диабет, n (%)				
I типа	6 (9,7)	1 (1,6) ^b	1 (1,4)	2 (2,9)
II типа	37 (59,7)	34 (53,1)	28 (38,9) ^b	9 (12,9) ^b
Сердечно-сосудистое заболевание, n (%):				
стенокардия	8 (12,9)	2(3,1)	11 (15,3)	7 (10,0)
инфаркт миокарда	12 (19,4)	8 (12,5)	10 (13,9)	8 (11,4)
ишемическая болезнь сердца	25 (40,3)	19 (29,7)	11 (15,3)	6 (8,6)
гипертрофия левого желудочка	12 (19,4) ^b	4 (6,3) ^b	7 (9,7)	6 (8,6)
Длительность диализа, года, среднее±SD	4,0 ± 3,6 ^c	4,1 ± 4,5 ^c	3,8 ± 3,4	4,0 ± 3,0
Артериальное давление, среднее±SD:				
систолическое, мм рт.ст.	140,8 ± 25,3	148,6 ± 24,4	138,3 ± 20,0	134,6 ± 21,9
диастолическое, мм рт.ст.	72,1 ± 12,4 ^b	77,4 ± 13,7 ^b	70,5 ± 13,0	73,3 ± 14,4
Сопутствующая терапия, n (%):				
ингибиторы АПФ	24 (38,7)	22 (34,4)	15 (20,8)	14 (20,0)
блокаторы рецепторов ангиотензина II	11 (17,7)	12 (18,8)	12 (16,7)	11 (15,7)
бета-блокаторы	44 (71,0)	39 (60,9)	30 (41,7)	26 (37,1)
блокаторы кальциевых каналов	30 (48,4)	29 (45,3)	22 (30,6)	24 (34,3)
диуретики	17 (27,4)	13 (20,3)	17 (23,6)	24 (34,3)
средства, стимулирующие эритропоэз	50 (80,6)	47 (73,4)	54 (75,0)	58 (82,9)
Одновременный приём препаратов, связывающих фосфат, n (%):				
содержащие кальций	27 (43,5)	44 (68,8)	34 (47,2)	44 (62,9)
не содержащие кальций	40 (64,5)	43 (67,2)	52 (72,2)	38 (54,3)
Лабораторные показатели, среднее±SD:				
иПТГ сыворотки, пг/мл	526,3 ± 153,1	521,1 ± 149,2	494,8 ± 170,3	509,5 ± 138,5
корректированный кальций, мг/дл	9,0 ± 0,6	9,0 ± 0,7	9,0 ± 0,6	9,0 ± 0,7
фосфор, мг/дл	4,9 ± 1,1	4,9 ± 1,1	4,9 ± 1,1	4,4 ± 1,1
ЩФ, МЕ/л	111,2 ± 649,4	123,8 ± 51,2	100,1 ± 38,5	105,7 ± 45,3
КЩФ, МЕ/л	36,6 ± 15,8	41,3 ± 25,4	40,8 ± 20,2	47,6 ± 32,5
25-гидрокс витамин D, нг/мл	22,1 ± 13,3	23,2 ± 10,9	15,6 ± 8,8	17,1 ± 8,9
креатинин, мг/дл	8,2 ± 2,4	8,6 ± 2,5	8,9 ± 2,6	8,4 ± 2,6
альбумин, г/дл	4,0 ± 0,3	4,0 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,3

торных показателей между стратами и лечебными группами (см. табл. 1).

Дозы исследуемых препаратов

В целом средние дозы парикальцитола и цинакальцета в исследовании были выше в страте в/в введения, чем в страте перорального приёма. В среднем у пациентов, получавших парикальцитол внутрь, на протяжении исследования нежела-

тельных явлений (3,2% в группе парикальцитола и 15,6% в группе цинакальцета, p = 0,030; см. рис. 1)

Возраст, пол, продолжительность диализа в группах и стратах были одинаковыми (см. табл. 1). Среди сопутствующих состояний сахарный диабет I типа чаще встречался в группе в/в введения парикальцитола (9,7%), чем в соответствующей группе цинакальцета (1,6%), однако эти раз-

личия не были статистически значимыми. Частота сахарного диабета II типа была значимо выше в группе перорального приёма парикальцитола (38,9%), чем при приёме цинакальцета (12,9%; $p < 0,05$). В обеих стратах доли пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией были выше в группе парикальцитола, чем в группе цинакальцета, включая статистически значимые различия в частоте гипертрофии миокарда левого желудочка в страте в/в введения (см. табл. 1). Также были выявлены различия исходных уровней артериального давления и некоторых лабораторных показателей между стратами и лечебными группами (см. табл. 1).

Дозы исследуемых препаратов

В целом средние дозы парикальцитола и цинакальцета в исследовании были выше в страте в/в введения, чем в страте перорального приёма. В среднем у пациентов, получавших парикальцитол внутрь, на протяжении исследования дозу препарата снижали, таким образом, доза в течение периода оценки (среднее \pm SD) составила $3,5 \pm 3,5$ мкг (21–28-я недели). В свою очередь, дозы парикальцитола при в/в введении составляли $5,5 \pm 3,7$ мкг. Средние дозы цинакальцета в течение периода оценки были выше во в/в страте ($61,6 \pm 44,8$ мг), чем в пероральной ($31,8 \pm 28,7$ мг).

Контроль иПТГ

Средние значения иПТГ в зависимости от страты и группы лечения на протяжении исследования представлены на рис. 2.

Первичный анализ эффективности показал, что в страте в/в введения доля пациентов с иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28-й недель была статистически значимо больше при использовании парикальцитола (57,7%), чем при терапии цинакальцетом (32,7%, $p = 0,016$; рис. 3а).

В страте приёма внутрь доля пациентов, у которых была достигнута первичная конечная точ-

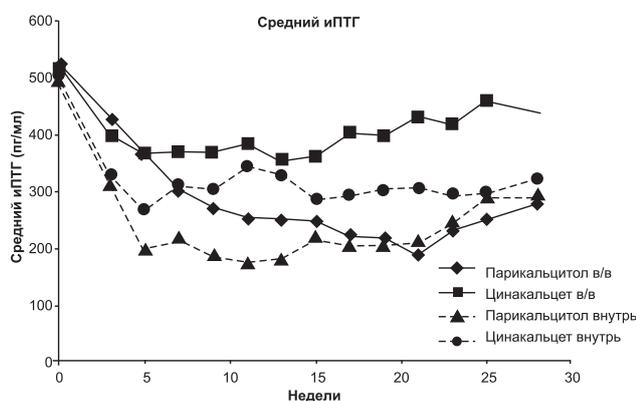


Рис. 2. Средние значения иПТГ во время лечения в зависимости от страт (в/в и перорального введения) и лечебных групп.

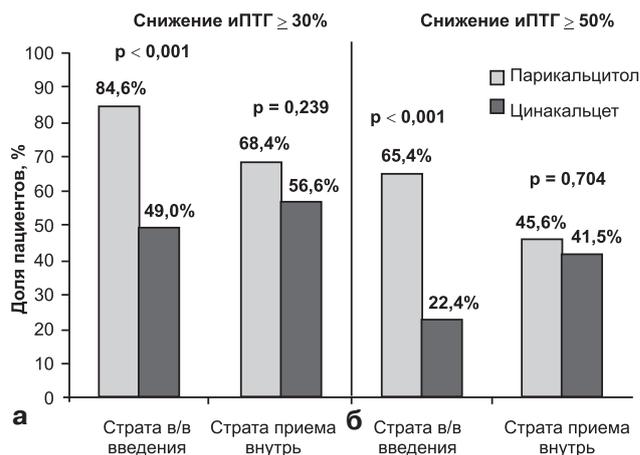


Рис. 3. Доли участников, у которых на 21–28-й неделях исследования средние значения иПТГ составляли от 150 до 300 пг/мл в каждой страте (а) и в целом, на основании анализа Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте (б).

ка, также была выше в группе парикальцитола (54,4%), чем в группе цинакальцета (43,4%), однако эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,260$) (см. рис. 3а). В анализе первичной конечной точки по методу Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте продемонстрировано, что доля участников группы парикальцитола, у которых был достигнут уровень иПТГ 150–300 пг/мл в течение 21–28-й недель, была значимо больше (56,0%), чем соответствующая доля пациентов группы цинакальцета (38,2%; $p = 0,010$; рис. 3б). В страте в/в введения средние значения иПТГ на 21–28 неделях снизились на $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$ ($p < 0,001$; рис. 4) у статистически значимо большей части больных группы парикальцитола, чем в группе цинакальцета.

В страте в/в введения среднее снижение иПТГ от исходного до последнего наблюдения в течение периода оценки составило 244,2 пг/мл при лечении парикальцитолом и только – 78,4 пг/мл при использовании цинакальцета (табл. 2).

В течение периода исследования 10 пациентов группы парикальцитола (по 5 в каждой страте) получали цинакальцет по поводу гиперкальциемии; только у восьми из них (три в страте в/в введения и три в страте приёма внутрь) был завершён период оценки, и они вошли в первичный анализ. Для определения возможного искажения результатов первичного анализа при одновременном применении цинакальцета в группе парикальцитола мы провели анализ чувствительности, из которого вышеупомянутые восемь участников были исключены. Результаты анализа чувствительности соответствовали исходному анализу без коррекции. Доля пациентов, у которых была достигнута первичная

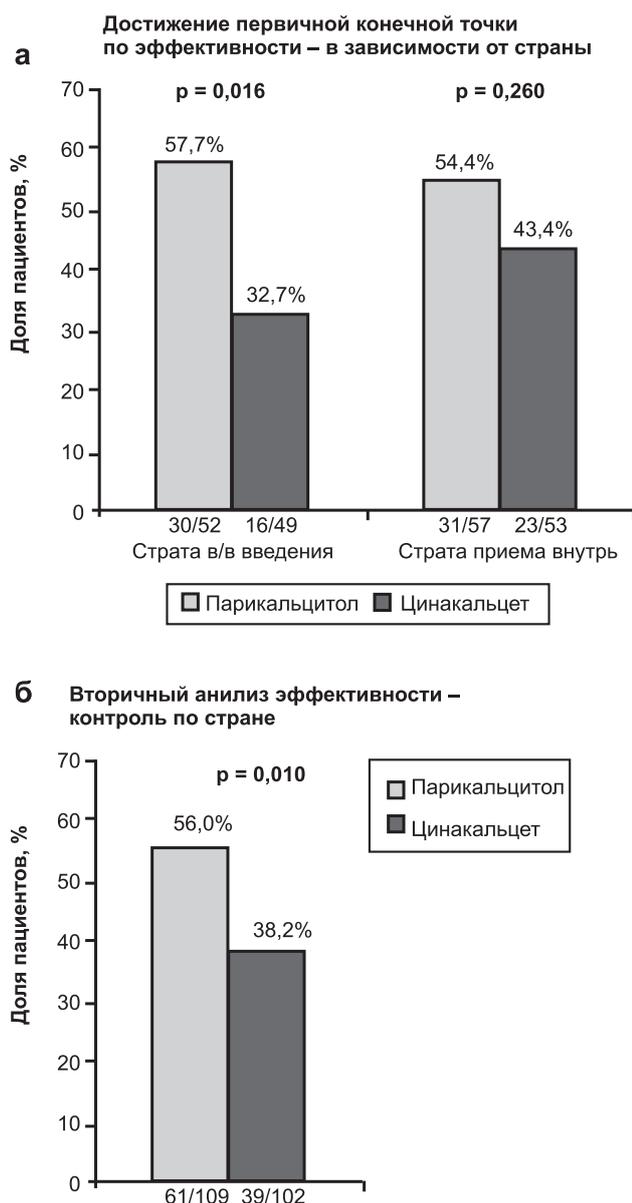


Рис. 4. Доли пациентов, достигших снижения иПТГ на величину ≥ 30 и $\geq 50\%$ по сравнению с исходной величиной к 21–28-й неделям.

конечная точка в страте в/в введения, была статистически значимо выше при лечении парикальцитолом (59,2%) по сравнению с группой цинакальцета (32,7%, $p = 0,015$). При этом в страте перорального введения первичная конечная точка достигнута у 53,8 и 43,4% участников группы парикальцитолола и цинакальцета соответственно ($p = 0,331$). Более того, в анализе чувствительности тест Cochran-Mantel-Haenszel с контролем по страте также показал, что при лечении парикальцитолом первичной конечной точки удавалось достичь у статистически значимо большей части больных (56,4%), чем при терапии цинакальцетом (38,2%; $p = 0,010$).

Применение фосфат-связывающих препаратов
Применение фосфат-связывающих препаратов

в обеих лечебных группах и в обеих стратах в ходе исследования возросло (табл. 3).

В целом, в группе парикальцитолола процент пациентов, которые получали препараты, связывающие фосфат, увеличился с 59,7% в начале исследования до 88% к 28-й неделе. Во в/в страте в группе цинакальцета соответствующий процент участников возрос с 71,9 до 93,3%, при в/в введении парикальцитолола – с 66,7 до 87%, при приёме цинакальцета внутрь – с 60 до 88,2%. У участников, у которых было завершено 28 нед. исследования, в обеих стратах применение Са-содержащих фосфат-биндеров было чаще в группе цинакальцета, чем в группе парикальцитолола. Применение не содержащих Са фосфат-биндеров у участников, завершивших 28 недель исследования, в обеих стратах было больше при лечении парикальцитололом, чем при терапии цинакальцетом (см. табл. 3).

Гипер- и гипокальциемия

Применение парикальцитолола в обеих стратах сопровождалось повышением уровня кальция по сравнению с исходными значениями, в то время как в группе цинакальцета содержание кальция снижалось (см. табл. 2). В период оценки гипокальциемия возникла только у двух пациентов, которым был назначен парикальцитол (оба участника страты перорального введения). В противоположность этому среди больных, получавших цинакальцет, у 46,9% участников в/в страты и у 54,7% участников пероральной страты возникла гипокальциемия (рис. 5).

В группе парикальцитолола в течение периода оценки гиперкальциемия возникла только у четырёх (7,7%) больных, получавших препарат в/в. Ни у одного больного группы перорального приёма парикальцитолола гиперкальциемии не было (см. рис. 5).

Показатели минерализации и обмена костной ткани

В обеих стратах активность ЩФ и КЩФ снижалась при использовании парикальцитолола и возрастала при лечении цинакальцетом (см. табл. 2). Значимые изменения ЩФ и КЩФ по сравнению с исходным уровнем наблюдались только в обеих лечебных группах страты в/в введения и при приёме парикальцитолола внутрь ($p < 0,001$). Различия влияния парикальцитолола и цинакальцета на ЩФ и КЩФ были статистически значимыми в обеих стратах.

Нежелательные явления

Частота большинства нежелательных явлений, в том числе серьёзных, в группах парикальцитолола и цинакальцета статистически значимо не различалась. Однако в страте в/в введения при использовании парикальцитолола статистически значимо реже возникали нежелательные явления, требую-

Таблица 2

Изменение маркёров минерализации кости от исходного уровня до последнего наблюдения в зависимости от страты и лечебной группы

Изменения от исходного до последнего измерения, среднее \pm SD	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол	Цинакальцет	Парикальцитол	Цинакальцет
иПТГ сыворотки (пг/мл)	$n = 60$, 244,2 ^a \pm 36,4	$n = 60$, 78,4 \pm 36,4	$n = 70$, 216,3 \pm 24,5	$n=70$, 150,3 \pm 24,5
ЩФ (МЕ/л) ^b	$n = 50$, 19,1 ^a \pm 6,6	$n = 51$, 30,5 \pm 6,5	$n = 53$, 15,7 ^a \pm 5,1	$n=64$, 5,4 \pm 4,6
КЩФ (МЕ/л) ^b	$n = 50$, 9,3 ^a \pm 3,6	$n = 50$, 21,2 \pm 3,6	$n = 54$, 13,9 ^a \pm 2,6	$n=61$, 2,5 \pm 2,5
Корректированные значения кальция (мг/дл)	$n = 60$, 0,5 ^a \pm 0,1	$n = 61$, 0,7 \pm 0,1	$n = 70$, 0,3 ^a \pm 0,16	$n=70$, 0,7 \pm 0,1
Фосфор (мг/дл)	$n = 60$, 0,2 \pm 0,2	$n = 60$, 0,2 \pm 0,2	$n = 70$, 0,7 ^a \pm 0,2	$n=70$, 0,2 \pm 0,2
Корректированные значения препаратов кальция-фосфора (мг ² /дл ²)	$n = 60$, 4,1 ^a \pm 1,6	$n = 60$, 5,0 \pm 1,6	$n = 70$, 7,9 ^a \pm 1,6	$n=70$, 1,8 \pm 1,6

Примечание. ^a $p < 0,05$ по сравнению с группой цинакальцета в страте. ^bИзменения рассчитаны по методу наименьших квадратов по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3

Применение препаратов, связывающих фосфаты

Число участников, n/N (%)	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол	Цинакальцет	Парикальцитол	Цинакальцет
Применение всех препаратов, связывающих фосфаты (содержащих и не содержащих кальций)				
Исходно	37/62 (59,7)	46/64 (71,9)	48/72 (66,7)	42/70 (60,0)
15-я неделя	45/53 (84,9)	50/53 (94,3)	51/60 (85,0)	52/59 (88,1)
28-я неделя	44/50 (88,0)	42/45 (93,3)	47/54 (87,0)	45/51 (88,2)
Применение препаратов, связывающих фосфаты, у участников, у которых было завершено 28 нед. исследования				
Содержащие кальций препараты				
Исходно	13/50 (26,0)	20/45 (44,4)	15/54 (27,8)	11/51 (21,6)
15-я неделя	17/50 (34,0)	31/45 (68,9)	20/54 (37,0)	32/51 (62,7)
28-я неделя	18/50 (36,0)	32/45 (71,1)	22/54 (40,7)	31/51 (60,8)
Не содержащие кальций препараты				
Исходно	18/50 (36,0)	18/45 (40,0)	25/54 (46,3)	19/51 (37,3)
15-я неделя	29/50 (58,0)	23/45 (51,1)	36/54 (66,7)	26/51 (51,0)
28-я неделя	30/50 (60,0)	22/45 (48,9)	37/54 (68,5)	25/51 (49,0)

щие прекращения терапии (по сравнению с группой цинакальцета, см. табл. 4).

При лечении цинакальцетом наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными или вероятно связанными с исследуемым препаратом, были гипокальциемия (14,1 и 25,7% в стратах в/в и перорального введения), тошнота (7,8 и 5,7% соответственно) и рвота (6,3 и 2,9% соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями, по меньшей мере, вероятно связанными с парикальцитолом, в стратах в/в и перорального введения были гиперкальциемия (8,1 и 16,7% соответственно) и гиперфосфатемия (0 и 5,6% соответственно). Однако нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы были более характерны для группы парикальцитолола, чем для группы цинакальцета (см. табл. 4).

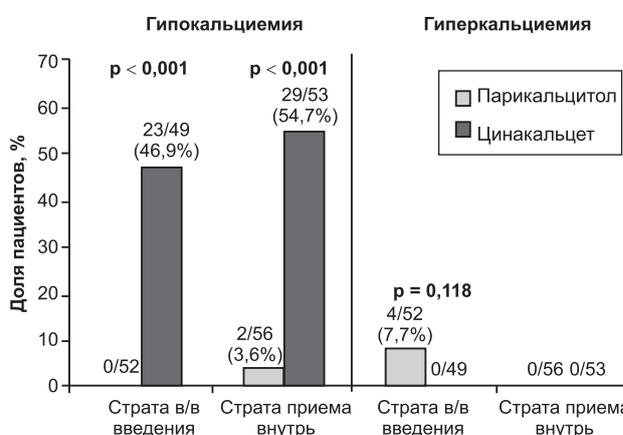


Рис. 5. Доли пациентов с гипокальциемией [средний уровень кальция < 8,4 мг/дл (2,09 ммоль/л)] и гиперкальциемией [средний уровень кальция > 10,5 мг/дл (2,63 ммоль/л)] в течение периода оценки.

Обзор нежелательных явлений (НЯ), возникших во время лечения^a

Пациенты, n (%)	Страта в/в введения		Страта приёма внутрь	
	Парикальцитол (62 чел.)	Цинакальцет (64 чел.)	Парикальцитол (72 чел.)	Цинакальцет (70 чел.)
Все НЯ	50 (80,6)	54 (84,6)	60 (83,3)	54 (77,1)
Все НЯ, по меньшей мере, вероятно связанные	8 (12,9)	17 (26,6)	24 (33,3)	27 (38,6)
Все тяжёлые НЯ	11 (17,7)	15 (23,4)	14 (19,4)	8 (11,4)
Все серьёзные НЯ	22 (35,5)	28 (43,8)	22 (30,6)	15 (21,4)
Все НЯ, потребовавшие прекращения лечения	2 (3,2)	10 (15,6) ^b	8 (11,1)	8 (11,4)
Все НЯ, потребовавшие отмены исследуемого препарата	17 (27,4)	17 (26,6)	16 (22,2)	18 (25,7)
Большие сердечно-сосудистые явления	6 (9,7) ^d	2 (3,1)	6 (8,3)	1 (1,4)
Смерть	1 (1,6)	0	3 (4,2)	0
НЯ, возникшие во время лечения и потребовавшие его отмены (возникшие у >3% участников)				
Тошнота	0	2 (3,1)	0	3 (4,3)
Рвота	0	2 (3,1)	0	1 (1,4)
НЯ, возникшие во время лечения и возможно или вероятно с ним связанные (возникшие у >3% участников)				
Все НЯ	8 (12,9)	17 (26,6)	24 (33,3)	27 (38,6)
Запор	0	2 (2,9)	0	2 (2,9)
Тошнота	0	5 (7,8)	0	4 (5,7)
Рвота	0	4 (6,3)	2 (2,8)	2 (2,9)
Гиперкальциемия	5(8,1)	0 ^b	12 (16,7)	1 (1,4) ^c
Гиперфосфатемия	0	0	4 (5,6)	1 (1,4)
Гипокальциемия	0	9 (14,1) ^b	0	18 (25,7) ^c
Мышечный спазм	0	2 (3,1)	0	1 (1,4)

Примечание. ^aНЯ указаны в соответствии с терминами предпочтительного употребления MedDRA 14.0. ^bp < 0,05 по сравнению с в/в введением парикальцитола. ^cp < 0,05 по сравнению с пероральным приёмом парикальцитола. ^dУ одного участника возникло такое нежелательное явление, как окклюзия артериовенозного диализного шунта, но не коронарного шунта и не шунта сонной артерии.

Умерли четыре пациента, во всех случаях причины смерти расценены как не связанные с лечением. Один участник группы в/в введения парикальцитола погиб от остановки сердца. Другие три смерти произошли в группе перорального приёма парикальцитола и были обусловлены инфарктом миокарда (n = 1), респираторной инфекцией (n = 1) и пневмонией/инсультом (n = 1). Эти исходы были не связаны с гиперкальциемией (диапазон: 9,3–10,6 мг/дл).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что парикальцитол (с добавлением цинакальцета в случае гиперкальциемии) более эффективен в достижении целевых значений иПТГ, рекомендованных KDOQI, чем сочетание цинакальцета и низких доз витамина D. Терапия на основе в/в введения парикальцитола была статистически значимо более эффективной в достижении целевого уровня иПТГ, чем терапия на основе цинакальцета. Различия в доле участников, у которых были достигнуты целевые значения иПТГ, при приёме внутрь парикальцитола и цинакальцета были в пользу парикальцитола, однако являлись статистически не значимыми. Предопределённый ана-

лиз Cochran-Mantel-Haenszel общей популяции первичного анализа с контролем по страте продемонстрировал общие преимущества парикальцитола по сравнению с цинакальцетом в достижении целевых уровней иПТГ. Эти результаты остались неизменными при исключении из анализа участников группы парикальцитола, которые получали цинакальцет. Таким образом, влияние парикальцитола на снижение иПТГ не зависело от сопутствующего применения цинакальцета.

Сходным образом вторичный анализ выявил статистически значимо более высокую часть пациентов, у которых было достигнуто снижение иПТГ $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$ от исходного уровня при в/в введении парикальцитола по сравнению с цинакальцетом. При пероральном приёме препаратов снижение иПТГ также наблюдалось у большей части пациентов группы парикальцитола, чем в группе цинакальцета. Отсутствие статистических различий в эффектах лечения парикальцитолом и цинакальцетом в страте перорального приёма препаратов может быть обусловлено, например, различиями в исходных характеристиках участников между стратами. Дозы перорального парикальцитола в течение периода оценки были значительно ниже, чем дозы препарата при его в/в введении.

Терапия на основе парикальцитола была более эффективной в достижении оптимального контроля кальция, чем лечение цинакальцетом и низкими дозами витамина D, значения иПТГ сохранялись на целевом уровне. Хотя лечение на основе цинакальцета эффективнее предотвращает гиперкальциемию, более чем у половины участников группы цинакальцета в течение периода оценки возникла гипокальциемия. Напротив, гиперкальциемия, самый частый побочный эффект активаторов ВДР, развивалась только у 7,7% пациентов, которым в/в вводили парикальцитол. Среди больных, принимавших препарат внутрь, случаев гиперкальциемии не было. Эти данные соответствуют результатам предшествующих рандомизированных контролируемых исследований с в/в и пероральным введением парикальцитола у находящихся на гемодиализе пациентов, где было продемонстрировано снижение иПТГ в отсутствие значимого повышения риска гиперкальциемии при использовании препарата в определённой дозе [19, 20].

Ранее в контролируемом рандомизированном исследовании было выявлено повышение риска гипокальциемии на фоне терапии цинакальцетом: цинакальцет в сочетании с низкими дозами витамина D снижал уровень кальция и приводил к увеличению частоты гипокальциемии у больных с ВГПТ на гемодиализе на 7% [25]. В клинической практике для лечения гипокальциемии, вызванной цинакальцетом, врач может увеличить поступление кальция путём повышения его потребления с пищей, при помощи назначения препаратов, связывающих фосфат и содержащих кальций, или путём постепенной коррекции кальция в диализате. Все эти методы увеличивают кальциевую нагрузку.

Основным осложнением роста уровня иПТГ у пациентов с ХБП является почечная остеодистрофия, которая развивается в результате увеличения активности остеокластов и повышения резорбции кости [3, 27, 28]. ЩФ и КЩФ являются важными биомаркерами обновления костной ткани при метаболическом поражении кости, ассоциированном с ХБП [3]. Повышение КЩФ сопряжено с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП [29]. Рост ЩФ связан с увеличением общей смертности у пациентов на гемодиализе [30]. В нашей работе, как и в предшествующих исследованиях [20], продемонстрировано, что парикальцитол снижает активность ЩФ и КЩФ. В отличие от этого, при лечении цинакальцетом активность ЩФ и КЩФ возрастала в обеих стратах.

Более высокая частота больших сердечно-сосудистых явлений в группе парикальцитола по

сравнению с группами цинакальцета (в том числе две смерти от сердечно-сосудистых причин), вероятно, обусловлена большей частотой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у участников этой группы. Ни одна из смертей во время лечения не была расценена как возможно или вероятно связанная с проводимой терапией.

Данное исследование было первым международным исследованием, в котором выполнено прямое сравнение терапии цинакальцетом с пероральным или в/в введением активатора ВДР парикальцитола в лечении ВГПТ. Исследование имеет ряд ограничений. В этом международном открытом исследовании для оценки различий зарегистрированных доз парикальцитола использовали стратифицированный дизайн. Кроме того, на интерпретацию результатов могли повлиять ранняя отмена и использование алгоритма с фиксированными дозами на основании биохимических критериев. Поскольку в соответствии с дизайном исследования уровень иПТГ при рандомизации должен был составлять 300–800 пг/мл, результаты могут быть применимы только для пациентов с таким содержанием иПТГ. Эффективность оценивали только при четырёх визитах во время периода оценки, и использование в качестве показателей эффективности биохимических маркеров минерализации кости и обмена, а не исходов, не позволяют провести полную оценку профиля пользы и рисков лечения. Необходимы дополнительные исследования исходов терапии костной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования IMPACT SHPT свидетельствуют о том, что в сравнении с комбинированным лечением цинакальцетом и низкими дозами витамина D, терапия на основе парикальцитола в сочетании с цинакальцетом или без него обеспечивает более эффективное снижение иПТГ до целевого уровня с минимальным влиянием на содержание кальция при ВГПТ во время гемодиализа. Необходимы более длительные исследования для оценки исходов различных видов лечения ВГПТ.

Благодарности. Финансирование. *Исследование IMPACT SHPT финансировала компания «Abbott Laboratories Inc». Помощь в написании и редактировании при поддержке компании «Abbott Laboratories Inc.», предоставлена Roland Tacke, PhD, Marsha Hall и Colleen Hedge из Научного Объединения, Ньютаун, Пенсильвания, США.*

Конфликт интересов. *Исследование IMPACT SHPT финансировала компания «Abbott». Выступление и консультации М.К. оплачены компаниями «Abbott»,*

«Amgen», «Fresenius Medical Care», «Genzyme», «Medice» и «Shire», компании «Abbott» и «Amgen» обеспечивали финансирование научной деятельности М.К. К.М. был консультантом компаний «Abbott», «Cytochroma», «Kai» и «Shire» и докладчиком для «Abbott» и «Genzyme». Компании «Abbott», «Amgen», «Shire», «Genzyme» и «Roche» выплачивали гонорар М.С. D.G. был докладчиком и консультантом компаний «Abbott», «Amgen», «Novartis», «Genzyme», «Fresenius Medical Care» и «Shire». А.С. был консультантом «Amgen», «Genzyme» и «Abbott», докладчиком «Amgen» и «Genzyme» и получил финансирование научных разработок от компании «Amgen». М.В. был консультантом или получал гонорар от «Abbott Laboratories», «Amgen», «Ardelyx», «Baxter», «Cytochroma», «Genzyme», «Lutipold», «Mitsubishi» и «Shire». S.K., M.A. и S.M. являются сотрудниками «Abbott» и могут быть владельцами ценных бумаг или средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-F264
- Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 397-411
- Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 875-885
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-780
- Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1938-1947
- Floege J, Kim J, Ireland E et al. ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948-1955
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE et al. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1296-1302
- Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-38. Erratum in: *Kidney Int* 2009; 75: 1237
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-1013
- Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1529-1539
- Kalantar-Zadeh K, Miller JE, Kovesdy CP et al. Impact of race on hyperparathyroidism, mineral disarrays, administered vitamin D mimetic, and survival in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2724-2734. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2011; 26: 439
- Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456
- Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1355-1363
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-1125
- Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74: 1070-1078
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-1865
- Sensipar® (Cinacalcet) Tablets [Prescribing Information]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc., 2010. http://pi.amgen.com/united_states/sensipar/sensipar_pi_hcp_english.pdf (7 July 2010, date last accessed)
- Lund RJ, Andress DL, Amdahl M et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 165-170
- Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M et al. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1427-1432
- Ross EA, Tian J, Abboud H et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 97-106
- Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy CP et al. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1769-1776
- Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-1525
- Block GA, Zaun D, Smits G et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578-589
- Block GA, Zeig S, Sugihara J et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2311-2318
- Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1718-1725
- Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M et al. Paricalcitol- versus cinacalcet-centered therapy for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; doi:10.1093/ndt/gfr531
- Jacome-Galarza CE, Lee SK, Lorenzo JA et al. Parathyroid hormone regulates the distribution and osteoclastogenic potential of hematopoietic progenitors in the bone marrow. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1207-1216
- Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl* 2010; 117: S10-S21
- Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR et al. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1850-1858
- Kovesdy CP, Ureche V, Lu JL et al. Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3003-3011

Поступила в редакцию 25.04.2012 г.
Принята в печать 11.10.2012 г.