

© А.В.Смирнов, М.М.Волков, В.А.Добронравов, 2009
УДК 612.51+612.392.4]-056.5:616.61-036.12

А.В. Смирнов^{1,2}, М.М. Волков¹, В.А. Добронравов^{1,2}

ЗНАЧИМОСТЬ ЦИНАКАЛЬЦЕТА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

A.V. Smirnov, M.M. Volkov, V.A. Dobronravov

THE SIGNIFICANCE OF CINACALCET IN CORRECTION OF PHOSPHORUS- CALCIUM DISBALANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является частым проявлением хронической болезни почек (ХБП) и приводит не только к остеодистрофии, увеличивающей риск переломов, но и к внескелетным проявлениям, включающим сосудистую кальцификацию, гипертензию, анемию, кожный зуд и сексуальные расстройства. Эпидемиологические данные указывают на связь высоких значений паратгормона (ПТГ), кальция (Са) и фосфата (Р) крови с повышенной смертностью пациентов. Традиционная терапия ВГПТ у пациентов на заместительной почечной терапии витамином D и фосфат-связывающими препаратами подавляет секрецию паратгормона (ПТГ), но при этом вызывает гиперкальциемию и гиперфосфатемию, способствующих развитию эктопической кальцификации и повышению летальности. Поэтому в 2004 г. в клиническую практику для коррекции ВГПТ был введен новый класс препаратов – кальцимиметиков (КМ), единственным представителем которых на сегодняшний день является цинакальцет (ЦК) (Mimpara, Sensipar). ЦК повышает порог реагирования кальций-чувствительных рецепторов паращитовидных желез на кальций крови – наиболее сильный ингибитор секреции ПТГ, что приводит к снижению уровня в крови этого гормона, уменьшению резорбции Са и Р из костей и падению их концентраций в крови. В ряде исследований было показано, что КМ способны вызывать регрессию гиперплазии ПЩЖ, снижая риск выполнения паратиреоидэктомии. Получены доказательства, что ЦК уменьшает тяжесть уремической остеодистрофии и частоты переломов. Благодаря снижению уровней ПТГ, Са и Р крови, а также прямому действию на сосуды ЦК тормозит развитие сосудистого кальциноза. В экспериментальных исследованиях показано, что ЦК уменьшает выраженности артериальной гипертензии, вероятно, вследствие прямого вазодилатирующего эффекта, а также подавления секреции ренина. В конечном итоге применение ЦК снижает частоту госпитализаций по поводу кардиоваскулярной патологии. В настоящее время проводится исследование влияния терапии ЦК на выживаемость пациентов. Препарат надежно контролирует ВГПТ у пациентов после трансплантации почки и позволяет избежать выполнения паратиреоидэктомии. В опытах на животных с применением кальцимиметиков получены данные об эффективном снижении выраженности протеинурии и замедлении прогрессирования снижения скорости клубочковой фильтрации, что обосновывает применение ЦК на ранних стадиях ХБП, но эти данные требуют клинического подтверждения. Увеличивается доказательная база эффективности комбинации ЦК и малых доз ВД у пациентов на заместительной почечной терапии (принимая во внимание позитивные кардио- и нефропротективные эффекты последнего).

Ключевые слова: кальцимиметики, цинакальцет, хроническая болезнь почек, остеодистрофия, кальцификация сосудов, трансплантация.

ABSTRACT

Secondary hyperparathyreosis (SHPT) is a common sign of chronic kidney disease (CKD) and leads not only to osteodystrophy, which increases the risk of fractures, but also to extraskeletal signs, which include vessel calcification, hypertension, anemia, skin erythema, and sexual dysfunction. Epidemiologic data show the connection between high blood levels of parathormone (PTH), calcium (Ca) and phosphate (P) with higher mortality of the patients. Traditional therapy SHPT in patients on renal replacement therapy vitamin D (VD) and phosphate-binders suppresses secretion of parathormone, but also leads to hypercalcemia and hyperphosphatemia, which therefore leads to ectopic calcification and higher mortality. Therefore in 2004 a new class of medication – calcimimetics (CM), the only representative of which nowadays is cinacalcet (CC) (Mimpara, Sensipar) – was introduced. CC increases the threshold of the reaction of calcium-sensitive receptors of parathyroid gland on blood calcium – the most strong inhibitor of PTH secretion, which leads to decrease of this hormone in blood, decreased resorption of Ca and P out of bones and leads to their decrease in blood concentrations. In various investigations was shown that CM can provoke regression of hyperplasia PTH, decreasing the risk of parathyroidectomy. The evidence that CC decreases the severity of uremic osteodystrophy and the frequency of fractures was obtained. Because of the decrease in levels of PTH, blood Ca and P, and also direct action on blood vessels, CC slows down vessel calcinosis. In experimental investigations was shown that CC decreases the severity of arterial hyper pressure, probably because of the direct vasodilatation effect, and also suppression of the rennin secretion. At the endpoint

the use of CC decreases the frequency of hospitalizations for the cause of cardiovascular pathology. Nowadays the investigation on the influence of CC on patient survival takes place. The medicine has a good control of SHPT in patients after renal transplantation and allows to avoid parathyroidectomy. In animal experiments with the use of calcimimetics the data on effective decrease of proteinuria and slow progression of the decrease of the glomerular filtration speed were received, which supports the use of CC on the early stages of CKD, but this data needs more clinical evidence. The increasing amount of proven data base of the effective combination CC and low doses of VD in patients on the renal replacement therapy (keeping in mind positive cardiac and nephroprotective effects of the later ones).

Key words: calcimimetics, cinacalcet, chronic kidney disease, osteodystrophy, vessel calcification, transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена оказывают существенное влияние на выживаемость пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), поэтому коррекция этих нарушений имеет большое значение. У больных, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), риск смерти возрастает при высоких значениях сывороточного фосфата (Р), произведения кальций фосфор ($\text{Ca} \times \text{P}$), паратгормона (ПТГ) [1,2], фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [3] и низком уровне витамина D (ВД)[4]. Терапия активными формами витамина ВД, корригирующая дефицит этого гормона, приводит к улучшению выживаемости пациентов, получающих хронический гемодиализ [5, 6] и больных с ХБП 3-5 стадий, не находящихся на ЗПТ [7, 4].

Значимость нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП состоит не столько в формировании костных изменений (уремической остеодинтрофии), сколько в акселерации прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, особенно кальцификации сосудов, негативно влияющей на выживаемость пациентов [8, 9]. Принимая во внимание эти факты, организация KDIGO в 2005 году заменила термин «уремическая остеодинтрофия» новым – «нарушения минерального и костного обмена при хронической болезни почек» (НМКО-ХБП)(Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders), включающим помимо костных изменений также сосудистую кальцификацию. Эта новая форма патологии определяется как системное нарушение минерального и костного метаболизма, обусловленного ХБП, проявляющегося одним или комбинацией из следующих изменений: биохимические признаки нарушения метаболизма Са, Р, ПТГ или ВД; изменение скорости обмена, минерализации, объема, линейного роста или прочности костей; наличие кальцификации сосудов или других мягких тканей.

Сосудистая кальцификация (СК) часто встречается у пациентов с ХБП и представлена двумя основными формами: кальцинозом интимы сосудов в комбинации с атеросклеротическими изменениями и кальцификацией меди сосудов (вариантом артериосклероза). Последний вариант харак-

теризуется отсутствием накопления липидов и воспалительных клеток в сосудистой стенке и обусловлен фенотипической трансформацией гладкомышечных клеток в остеобластоподобные клетки [10]. Оба типа кальцификации присутствуют при ХБП, хотя кальциноз меди, вероятно, превалирует у этих пациентов [11, 12]. Еще один более редкий вариант СК при ХБП – кальцифилаксия – представляет собой быстро прогрессирующую кальцификацию мелких сосудов [13, 14], сопровождающуюся некротическими изменениями тканей. Хотя механизмы СК при ХБП многофакторные и до конца еще не ясны, в их генезе существенную роль играет ВГПТ. Это патологическое состояние также имеет значение в генезе артериальной гипертензии, анемии, кожного зуда и сексуальных расстройств у пациентов с ХБП [15, 16, 17].

Нарушения минерального обмена отмечаются уже на ранних стадиях ХБП [18], причем раньше всего снижается концентрация активной формы витамина D – $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (кальцитриол – КТ) и несколько позже повышается уровень ПТГ крови. Развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), который характеризуется повышением синтеза и секреции ПТГ паращитовидными железами (ПЩЖ) и имеет многофакторный генез (рис.1).

Сложность патогенеза ВГПТ хорошо известна. При падении уровня СКФ развивается гиперфосфатемия, связанная со снижением экскреции Р почками, снижается синтез кальцитриола (КТ) в проксимальных почечных канальцах, повышается уровень недавно открытого гормона – фактора роста фибробластов 23 (FGF23) синтезируемого остеоцитами. Для реализации эффектов ФРФ23 на органы необходим белок klotho [19, 20, 21], представляющий собой β -глюкозидазу, которая присоединяется к рецептору FGF23 и С-терминалу этого гормона, тем самым конвертируя канонические рецепторы FGF23 в специфические [22]. Белок klotho является трансмембранным протеином, который помимо других эффектов обеспечивает в определенной мере чувствительность организма к инсулину и замедляет процесс старения в опытах на животных¹. Так, наблюдения за мышами, лишенными гена этого белка, показали, что живот-

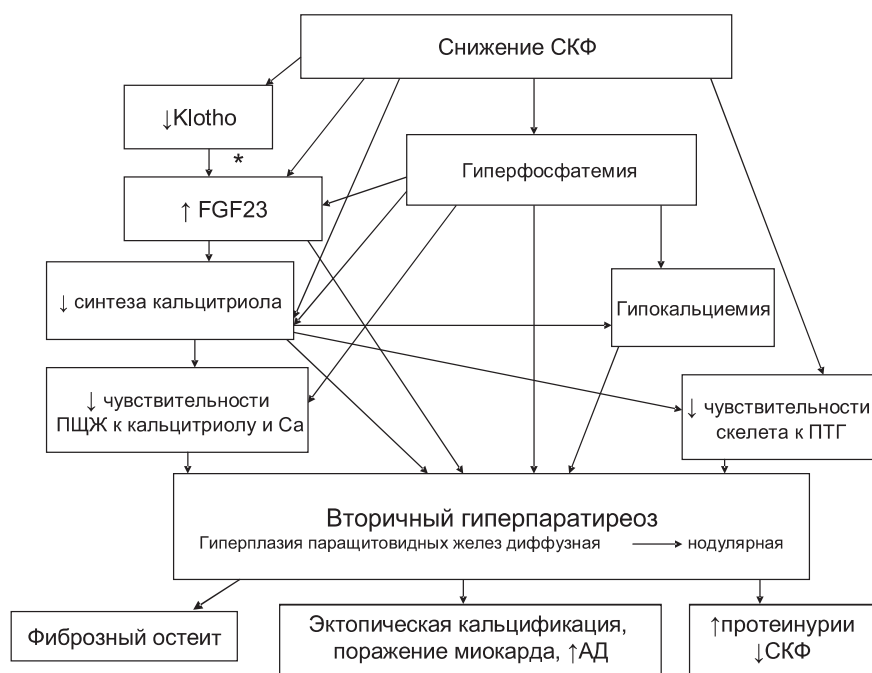


Рис.1. Патогенетические механизмы развития вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, FGF23 – фактор роста фибробластов 23. * Низкий уровень белка klotho блокирует активацию рецепторов FGF23, что по механизму обратной связи стимулирует синтез последнего.

ные-мутанты демонстрируют нормальное развитие лишь до третьей-четвертой недели жизни, после чего начинают быстро стареть: у них развивается остеопороз, эмфизема легких, появляются склеротические изменения сосудов. Напротив, трансгенные мыши, отличающиеся чрезмерной экспрессией этого гена, жили на 20-30% дольше обычных животных. Белок klotho блокирует внутриклеточные химические сигналы, которые передаются посредством инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Опыты на мышах показали, что уровень инсулина в крови трансгенных мышей был гораздо выше, чем у грызунов из контрольной группы, а у мышей, лишенных гена белка klotho, напротив, значительно ниже нормального уровня. Установлено, что экспрессия матричной РНК klotho снижена в почечной паренхиме пациентов с ХБП, что обуславливает развитие резистентности органов-мишеней к FGF23, а далее по механизму обратной связи приводит к еще большему повышению уровня последнего [24]. FGF23 оказывает фосфатурический эффект, стимулирует секрецию ПТГ и подавляет образование КТ, являясь прямым антагонистом последнего [25, 26, 27, 20, 21]. Снижение экскреции Р и уровня КТ при ХБП ведут к гипокальциемии, которая стимулирует повышение ПТГ в сыворотке

[28], способствуют развитию гиперплазии ПЩЖ. В гиперплазированных ПЩЖ снижается порог реагирования кальций-чувствительных рецепторов (КЧР) к кальцию сыворотки крови и чувствительность рецепторов витамина D (РВД) к КТ [28, 29, 30, 31]. Эти факторы также способствуют развитию ВГПТ (рис.1). Длительная стимуляция ПЩЖ вызывает развитие их диффузной, а затем и нодулярной гиперплазии, значительно затрудняющей медикаментозную коррекцию ВГПТ, так как клетки паращитовидных желез теряют РВД и КЧР и становятся резистентными к ингибирующему влиянию высоких концентраций кальция и КТ крови.

Повышение экскреции Р с мочой обусловлено также увеличением концентраций в крови

ПТГ и FGF23 [33, 18, 34, 35, 36], что наблюдается у пациентов уже на ранних стадиях ХБП, несмотря на нормофосфатемию [32, 33, 18]. Кроме стимуляции экскреции Р, FGF23 тормозит 1 α -гидроксилазную активность почек, приводя к снижению синтеза КТ и его уровня в сыворотке крови [37]. Это вызывает уменьшение всасывания Са в кишечнике, гипокальциурию и умеренную гипокальциемию, наблюдаемую у нелеченых пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [38, 39, 40]. Недостаточное всасывание Са стимулирует адаптивный ответ ПЩЖ, направленный на поддержание уровня ионизированного Са сыворотки [41]. Таким образом, trade-off теория, предложенная Bricker с соавт. в 1972 году [42], согласно которой ВГПТ является платой за предотвращение гиперфосфатемии и гипокальциемии, до сих пор в целом остается верной [43].

Высокий уровень Р ассоциирован с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью как пациентов с ХБП 5д ст., так и больных, не получающих ЗПТ [44, 45, 46]. В недавнем проспективном когортном исследовании PREPARE, выполненном в Нидерландах, было показано, что высокий уровень Р сыворотки является независимым фактором риска быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации и повышения летальности пациентов, не находящихся на гемодиализе [46]. Исследования с мышами, у которых отсутствовал ген klotho (нокаутными животными), так-

¹ Ген klotho был открыт Kuro-o еще в 1997 году [23]. Свое название он получил в честь одной из трех древнегреческих мойр – богинь судьбы (Лахесис назначает жизненный жребий, Клото прядет нить жизни, а Атропос обрезает жизненную нить).

же обнаружили связь гиперфосфатемии с летальностью и морбидностью. Как известно, *klotho* превращает канонические рецепторы FGF23 в специфические для этого гормона. Применение у этих *klotho*-нокаутных животных диеты с повышенным содержанием фосфата приводило к развитию гиперфосфатемии и кардиоваскулярной кальцификации сходной с таковой у диализных пациентов [47]. При исключении фосфата из диеты эти животные развивались нормально, что подтверждает роль P в повышении кардиоваскулярной летальности у пациентов с ранними стадиями ХБП [48].

ВГПТ вызывает развитие гиперпаратиреоидной остеодистрофии или фиброзного остеоита, способствует ускорению кальцификации сердечных клапанов [49] и сосудов [50], что в конечном итоге снижает выживаемость пациентов, находящихся на ЗПТ [51, 52, 53, 54]. Помимо индуцирования кальцификации сосудов и клапанов [55, 56, 49], ПТГ оказывает негативное влияние на миокард. Так, есть сведения о прямой связи между уровнем этого гормона и выраженностью гипертрофии левого желудочка [57, 58, 59]. Кроме того, повышенные значения ПТГ ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ) как у пациентов с ХБП, находящихся на ЗПТ [60], так и у больных с первичным гиперпаратиреозом [61, 62, 63]. Снижение уровня ПТГ после паратиреоидэктомии способствует уменьшению выраженности АГ как при вторичном [64, 65], так и при первичном гиперпаратиреозе [63]. Все эти изменения могут вносить свой вклад в прогрессирование дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Так при ВГПТ было обнаружено снижение систолической и диастолической функций ЛЖ по данным тканевого доплерографического исследования [66, 67] и улучшение систолической функции миокарда ЛЖ (по фракции выброса) после паратиреоидэктомии [68, 69].

Учитывая приведенные данные, становится очевидной необходимость строго контролировать показатели фосфорно-кальциевого обмена в пределах целевых значений, рекомендованных экспертами KDOQI в 2003 году [70].

Традиционная терапия вторичного гиперпаратиреоза и ее недостатки

Традиционно для коррекции ВГПТ применяется терапия кальцитриолом или другими активными формами витамина D в сочетании с фосфат-связывающими препаратами. Эта терапия хотя и подавляет секрецию ПТГ и пролиферацию клеток ПЩЖ [71], однако вызывает увеличение всасывания Ca и P в кишечнике [72, 73], приводящее к развитию или утяжелению течения СК [9, 74, 75].

Кроме того, данная терапия ВГПТ зачастую не позволяет достичь рекомендованных KDOQI целевых значений фосфорно-кальциевого баланса, так как коррекция ВГПТ часто сопровождается гиперфосфатемией, гиперкальциемией и повышением произведения $Ca \times P$, вынуждая либо снижать дозы ВД, либо его полностью отменять. Недостаточная коррекция ВГПТ приводит к развитию сначала диффузной, а затем и нодулярной гиперплазии ПЩЖ [76], вынуждая прибегать к сложной операции, требующей высокой квалификации хирурга – субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии с относительно высоким послеоперационным риском развития рецидива гиперпаратиреоза, а также гипопаратиреоза.

Применение новых дериватов активной формы ВД (парикальцитола, доксеркальциферола), вызывающих менее значительное по сравнению с КТ повышение в сыворотке крови Ca и P, использование не содержащих кальций фосфат-связывающих препаратов (гидрохлорида и карбоната севеламера, карбоната лантанума), диализирующих растворов с относительно низким содержанием Ca (1,25 ммоль/л) также не обеспечивают коррекцию уровня ПТГ крови при сохранении остальных показателей Ca-P обмена в пределах рекомендованных значений. В ряде исследований было показано, что даже активные формы ВД с меньшим кальциемическим эффектом индуцируют СК [77, 78].

Кальцимиметики – новый класс препаратов для коррекции вторичного гиперпаратиреоза при ХБП

Для преодоления недостатков традиционных методов коррекции ВГПТ в 2004 г. в клиническую практику был внедрен новый класс препаратов – кальцимиметики (КМ), единственным представителем которых в настоящее время является цинакальцет (ЦК) интернациональной фирмы AMGEN. История изучения КМ началась с клонирования и описания характеристик Ca-чувствительных рецепторов (КЧР) ПЩЖ быков [79]. В настоящее время известно, что КМ аллостерически модулируют связанные с G-протеином КЧР ПЩЖ [80], повышая их чувствительность к ионизированному Ca крови. Активизация этих рецепторов вызывает каскад превращений, что приводит в конечном итоге к снижению секреции ПТГ [28, 81].

Так, КЧР после активации ионизированным Ca крови соединяются с фосфолипазой C посредством G-протеина (вероятно, Gq или G11) и затем опосредованно с фосфолипазой A2 (PLA2), которая в дальнейшем действует на мембранные фосфолипиды и приводит к освобождению арахидоновой кисло-

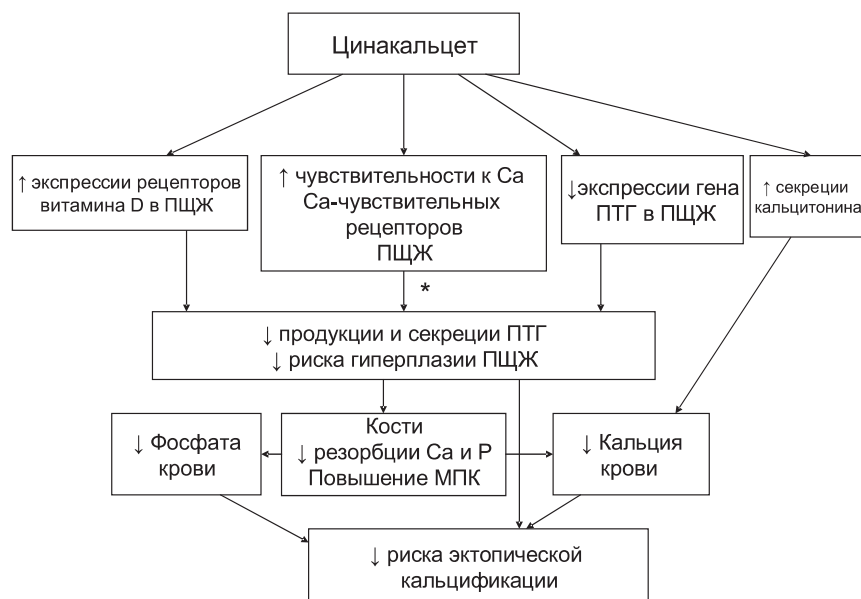


Рис. 2. Эффекты цинакальцета у пациентов с ХБП 5 ст. на заместительной почечной терапии. Примечание. ПТГ – паратгормон, ПЩЖ – паращитовидные железы, МПК – минеральная плотность костей, Са – кальций, Р – фосфат. * – клеточные эффекты ЦК описаны в тексте.

ты, которая, в свою очередь, превращается в лейкотриеновые метаболиты, ингибирующие секрецию ПТГ [82]. Кроме того, другой путь снижения секреции ПТГ реализуется с участием митоген-активируемой протеин-киназы [82]. При этом активация КЧР приводит к Gq/G11-опосредованной активации фосфатидилинозитола, который, в свою очередь, мобилизует внутриклеточный кальций, ведущий к ингибированию секреции ПТГ. Фосфатидилинозитол также активирует протеинкиназу С, приводящую к протеинкиназа С-опосредованной активации митоген-активированного протеинкиназного пути. КЧР активируют этот путь через pertussis-токсин-чувствительный G-протеин. Это приводит к активации тирозин-киназа-зависимого процесса, включающего *gas*- и *raf*-зависимые пути. Активированная митоген-активируемая протеинкиназа фосфорилирует и активирует фосфолипазу А₂, приводя к высвобождению свободной арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота метаболизируется в активные медиаторы, которые затем снижают секрецию ПТГ [82].

КМ также участвуют в снижении уровня сывороточного ПТГ путем снижения экспрессии гена ПТГ (83 Levi). Кроме того, как показали недавние исследования, КМ снижают ПТГ непрямым путем, повышая экспрессию рецепторов витамина D на ПЩЖ [84]. В результате суммации различных механизмов действия даже незначительное увеличение концентрации ионизированного Са плазмы вызывает резкое снижение секреции ПТГ.

КЧР присутствуют не только в клетках ПЩЖ,

но и во многих органах, включая почки, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт [85, 86, 87]. Активация КЧР толстого восходящего канальца нефрона приводит к существенному снижению парацеллюлярного транспорта дивалентных ионов Са и Mg и повышению их экскреции.

Механизм действия ЦК у пациентов с ХБП, получающих ЗПТ, представлен на рис. 2.

КМ повышают чувствительность КЧР клеток ПЩЖ к Са сыворотки крови, что приводит к снижению продукции ПТГ и уменьшает риск развития гиперплазии ПЩЖ. Снижение уровня ПТГ уменьшает скорость ремоделирования костей и резорбцию их Са и Р, вызывая не только уменьшение выраженности гипер-

паратиреоидной остеодистрофии, но и снижение уровней Са и Р крови.

По данным многих исследований, в том числе рандомизированных, выполненных с двойным слепым контролем, было убедительно доказано, что в группах пациентов, получавших ЦК, по сравнению с контролем значительно снижались уровни ПТГ [88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97], Са [88, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 97], Р [94, 96, 97], произведения Са × Р сыворотки крови [90, 94, 97].

Механизмы, лежащие в основе снижения Са и Р крови, не вполне ясны [98]. В отсутствии остаточной функции почек у пациентов, находящихся на ЗПТ, изменения минерального обмена между внеклеточной жидкостью и обменным пулом скелета представляются наиболее вероятными. Вместе с тем, в исследованиях на крысах, подвергнутых паратиреоидэктомии и тиреоидэктомии, было четко показано, что КМ NPS-568 индуцирует гипокальциемию не только за счет подавления секреции ПТГ, но также вследствие стимуляции секреции гормона кальцитонина С-клетками щитовидных желез [99]. Кальцитонин, как известно, подавляет абсорбцию Са в кишечнике, резорбцию Са из костей и реабсорбцию в почечных канальцах, что в конечном итоге ведет к снижению концентрации Са в сыворотке крови. Это двойное действие КМ может объяснить различия кинетики сывороточного Са после паратиреоидэктомии и после назначения ЦК. Кроме того, наличие функционирующих КЧР скелета также может играть роль [98].

Применение ЦК по сравнению с традиционной

терапией позволяет чаще достигать рекомендованных K/DOQI целевых значений Ca, P, ПТГ и Ca × P при ХБП 5д [100,101]. Недавние исследования показали, что ЦК может эффективно поддерживать сниженный уровень ПТГ до 3-х лет без повышения концентраций Ca и P крови и без снижения эффективности препарата [93]. Терапию КМ можно рассматривать как альтернативу паратиреоидэктомии у больных с тяжелым ВГПТ. Ее применение даже называют обратимой химической паратиреоидэктомией. Биохимические параметры минерального метаболизма после паратиреоидэктомии и терапии ЦК имеют сходные изменения [102, 103]. Более частое развитие вторичного гипопаратиреоза после паратиреоидэктомии по сравнению с терапией КМ можно считать преимуществом последних.

Кальцимиметики вызывают регрессию гиперплазии парашитовидных желез

Хорошо известно, что увеличение паратиреоидных желез за счет пролиферации клеток (гиперплазии) является важным фактором, определяющим гиперсекрецию ПТГ [41, 104]. Хроническая стимуляция ПЩЖ при ВГПТ приводит к развитию сначала диффузной, а в дальнейшем нодулярной гиперплазии [105]. В последнем случае гиперплазия сочетается с образованием узелков, состоящих из клеток с моноклональным ростом, возможно, обусловленным генетическим дефектом [106]. Эти клетки в значительной мере теряют КЧР, рецепторы витамина D и становятся резистентными к обычной терапии, что приводит к необходимости для коррекции ВГПТ выполнять паратиреоидэктомию [106]. Внедрение КМ в клиническую практику потребовало разрешения важного вопроса: влияет ли терапия этим препаратом на размеры ПЩЖ и если да, то в какой степени [107]. В опытах на крысах с ХБП было показано, что назначение КМ R-568 животным с 5/6 нефрэктомией предупреждало избыточную пролиферацию паратиреоидных клеток и гиперплазию ПЩЖ [108]. При использовании той же экспериментальной модели было убедительно показано, что терапия цинакальцетом препятствовала развитию гиперплазии ПЩЖ, оцениваемой как по их массе, так и по количеству пролиферирующих клеток с наличием ядерного антигена, определяемого иммунохимическим методом [109], и даже вызывала обратное развитие этого процесса [21]. Интересные данные получили Mizobuchi с соавт. [110], обнаружившие, что высокие дозы КМ R-568 ускоряют апоптоз паратиреоидных клеток *in vitro*, полученных от уремических крыс. Клинические исследования для подтверждения этих эффектов крайне необходимы, но

затруднены из-за отсутствия точного и надежного метода измерения размеров ПЩЖ [41].

В настоящее время имеется лишь одна клиническая работа М. Meola с соавт. [111], показавшая эффект ЦК на гиперплазированные ПЩЖ у 9 пациентов, находящихся на гемодиализе. Больным назначили 30-120 мг ЦК как добавление к стандартной терапии в течение 24-30 месяцев, что привело к значительному снижению уровня ПТГ сыворотки с 1196 ± 381 до 256 ± 160 пг/мл. По данным сонографии высокого разрешения ПЩЖ с исходным размером $<500 \text{ мм}^2$ значительно уменьшились (с 233 ± 115 до $102 \pm 132 \text{ мм}^2$), однако размер ПЩЖ с исходным объемом $>500 \text{ мм}^2$ на фоне терапии ЦК не изменился. Осталось неясным, было ли связано снижение объема ПЩЖ с уменьшением числа клеток или только с уменьшением их объема. Интересно, что в некоторых ПЩЖ на фоне терапии ЦК наблюдались кистозная дегенерация и снижение кровотока, возможно связанные с апоптозом клеток. Это первое исследование, показавшее, что ЦК может индуцировать регрессию гиперплазии ПЩЖ объемом не более $0,5 \text{ см}^2$ [112]. Также описан и другой случай регрессии ПЩЖ на фоне лечения ЦК [113]. В некоторых работах было обнаружено уменьшение гиперплазии ПЩЖ не за счет уменьшения количества клеток, а вследствие снижения их объема [114]. Кроме того, КМ при уремии увеличивают экспрессию рецепторов ВД и КЧР [115, 84], что может повышать ингибирующий эффект КТ на секрецию ПТГ, приводя к редукции ПЩЖ.

В работе, основанной на ретроспективном анализе 4-х рандомизированных, с двойным слепым контролем исследований, включавших более 1100 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, было обнаружено, что терапия ЦК снижала частоту паратиреоидэктомий по сравнению с контрольной группой, получавшей обычную терапию (фосфат-байндеры и/или витамин D) [116]. Данная проблема требует дальнейшего изучения с использованием проспективных, контролируемых, рандомизированных исследований.

Влияние кальцимиметиков на состояние костей

Эпидемиологические исследования убедительно доказали повышенный риск переломов костей у гемодиализных пациентов [117, 118]. Это обусловлено двумя основными механизмами: снижением прочности костей вследствие уремической остеодистрофии и повышением вероятности падения пациентов [119]. Уремическая остеодистрофия включает в себя ряд гистологически отличных

патологий, подразделяемых на высокообменные (фиброзный остеит, легкая гиперпаратиреоидная остеопатия и смешанный вариант остеодистрофии) и низкообменные (остеомалация и адинамическая болезнь костей). Использование биохимических маркеров для определения варианта остеодистрофии оказалось недостаточным, поэтому исследование костных биоптатов с использованием двойных тетрациклиновых меток до сих пор является «золотым стандартом» для оценки состояния костей. У пациентов с ВГПТ в типичном случае развивается фиброзный остеит.

Применение КМ эффективно снижает повышенный уровень ПТГ, приводя к уменьшению скорости ремоделирования костей и повышению их минеральной плотности. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что применение КМ NPS R-568 у крыс с уремией вызывало снижение уровня ПТГ, обратное развитие фиброзного остеита по данным гистологии и восстановление прочности кортикальной кости [120].

В рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании было показано, что в результате терапии цинакальцетом в течение 26 недель у пациентов отмечалось повышение минеральной плотности (МПК) проксимального отдела бедра по сравнению с группой больных, получавших плацебо [121]. По данным тех же авторов МПК проксимального отдела бедра после лечения ЦК возрастала, в то время как в группе, получавшей традиционную терапию, снижалась, причем как у пациентов, находящихся на гемодиализе, так и с ХБП 2-4 стадий [121]. Такая дифференцированность влияния ЦК на разные отделы скелета обусловлена тем, что ВГПТ вызывает снижение минеральной плотности в основном периферического скелета, представленного главным образом корковой костью (предплечье и проксимальный отдел бедренной кости) и мало влияет на губчатые кости осевого скелета (позвонки) [122]. В опытах на 5/6 нефрэктомизированных крысах было показано, что назначение ЦК за счет снижения уровня ПТГ сыворотки крови вызывало снижение экспрессии м-РНК остеобластических маркеров (остеокальцина, остеопонтина, Runx2), отражающих скорость костного ремоделирования [123]. Механизм влияния КМ на кости был изучен в работе Н.Н. Malluche и соавт. [124]. В рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании эти авторы обнаружили, что терапия ЦК значительно улучшала костную гистологию у пациентов с ВГПТ, выражающуюся в снижении количества остеокластов, уменьшении глубины эрозий, снижении скорости ремоделирования

костей. Благоприятное влияние ЦК на МПК находит выражение в снижении частоты патологических переломов [116], но эти данные требуют подтверждения рандомизированными исследованиями. В настоящее время проводится клиническое исследование BONAFIDE, которое должно дать ответ на вопрос, оказывает ли ЦК благоприятный эффект на гистологические изменения костей у пациентов с ХБП 5д стадии, находящихся на гемодиализе с доказанной гиперпаратиреоидной болезнью костей.

Известно, что фиброзный остеит занимал доминирующее положение в структуре уремической остеодистрофии у пациентов в 1980-е годы, но в дальнейшем стала значительно чаще встречаться адинамическая болезнь костей [125], составляющая от 5 до 61% остеодистрофий [126, 127, 128]. Сахарный диабет, применение ВД и высоких доз Са-содержащих фосфат-связывающих препаратов считаются важными факторами в патогенезе этой патологии [129, 130, 131]. Клиническая значимость этой формы остеодистрофии противоречива. В ряде исследований была обнаружена ее связь с повышенным риском переломов костей и ускоренной сердечно-сосудистой кальцификацией [132, 133, 134]. Исследования на животных показали, что ЦК может позитивно влиять и на эту патологию. Так, у крыс с низкообменной остеопатией, напоминающей остеомалацию, несмотря на наличие легкого ВГПТ, применение КМ NPS R-568 оказывало эффект, напоминающий анаболический: препарат замедлял потерю костной ткани, но не повышал ее у овариэктомизированных крыс с нормальным уровнем ПТГ. Этот позитивный эффект вызывали ежедневные интермиттирующие снижения уровня ПТГ, связанные с применением КМ. Предполагается, что такие флуктуации уровня ПТГ крови позволяют преодолеть феномен снижения чувствительности рецепторов костей к ПТГ, вызванный длительным воздействием этого гормона [135].

Влияние КМ на сосудистую кальцификацию

ВГПТ приводит к повышению сердечно-сосудистой смертности [51]. Это связано в значительной мере с прогрессированием СК. Так, в опытах на крысах было показано, что при повышенной скорости обмена в костях, обусловленном ВГПТ, отмечалась более значительная кальцификация среднего слоя артерий [136]. G. Coen с соавт. [137] обнаружили, что у пациентов на гемодиализе с высоким уровнем ПТГ по данным мультиспиральной компьютерной томографии была больше выражена кальцификация коронарных сосудов. У пациентов со значениями ПТГ ниже оптимальных

(менее 150 пг/мл) и соответственно низким костным обменом (адинамической болезнью костей) выраженность кальцификации также была несколько выше, чем в группе с оптимальным уровнем ПТГ, но значительно ниже, чем у пациентов с высоким ПТГ [137]. Связь ВГПТ с повышенным риском эктопической кальцификации подтверждают также данные исследования на 5/6 нефрэктомизированных мышах, инфузия ПТГ которым после выполненной паратиреоидэктомии вызывала тяжелую кальцификацию аорты и у части животных – коронарных артерий, причем независимо от повышения уровней Са и Р крови [138].

Применение ЦК у пациентов на ЗПТ эффективно снижает уровень не только ПТГ, но также Са и Р крови. Последнее, как было показано выше, обусловлено торможением скорости ремоделирования костей и резорбции из них Са и Р, а также стимуляцией секреции кальцитонина, снижающего как всасывания Са в кишечнике, так и резорбцию Са из костей. Это позволяет ожидать уменьшение риска развития и прогрессирования эктопической кальцификации при использовании КМ. Действительно, в экспериментальных исследованиях на крысах с ВГПТ, вызванным 5/6 нефрэктомией, было продемонстрировано, что назначение препарата предотвращало кальцификацию меди аорты [139]. Напротив, терапия кальцитриолом в высоких дозах приводила к ее кальцинозу. Тот же эффект наблюдается и при терапии КМ вместе с КТ. Негативное влияние последнего можно объяснить увеличением концентраций Са и Р в крови вследствие повышения их всасывания в кишечнике. В другом исследовании с использованием той же модели животных было продемонстрировано предотвращение кальциноза аорты и сердца у крыс, получавших КМ [123]. У этих животных не наблюдалась экспрессия м-РНК таких остеобластических маркеров, указывающих на кальцификацию, как остеокальцин, остеокальцин, Runx2 в отличие от нефрэктомизированных контрольных животных. Таким образом, вызванное цинакальцетом снижение уровней Р и Са × Р сыворотки может быть значимым фактором в торможении прогрессирования кальцификации.

В другом исследовании I. Lopez и соавт. [140] изучили влияние КТ, парикальцитола (одной из активных форм ВД) и кальцимитика AMG641 на развитие кальциноза мягких тканей крыс с уремией и ВГПТ. Применение всех препаратов приводило к снижению уровня ПТГ, но использование КТ или парикальцитола вызывало эктопическую кальцификацию мягких тканей и аорты крыс, в то время как назначение комбинации одного из этих пре-

паратов с КМ уменьшало выраженность кальциноза, а применение одного КМ предотвращало развитие этого процесса. Выживание крыс при назначении КТ значительно снижалось, но оно улучшалось при комбинации этого препарата с КМ. В работе было продемонстрировано, что КМ обеспечивает оптимальный контроль ВГПТ, предотвращают развитие кальцификации (в отличие от препаратов ВД) и улучшают выживаемость животных.

M. Rodrigutz и соавт. 2008 [141], как и предыдущие исследователи, изучили развитие СК у уремических крыс с ВГПТ, получавших разные формы ВД (КТ или парикальцитол), КМ или комбинацию этих препаратов. Применение КТ приводило к развитию значительной эктопической кальцификации, повышению содержания Са и Р крови и высокой летальности. Напротив, лечение КМ обеспечивало лучший контроль ПТГ, не вызывало кальциноза и улучшало выживаемость животных. При добавлении КМ к КТ кальцификация не развивалась, выживаемость улучшалась. При назначении парикальцитола кальцификация и смертность крыс оказались меньшими по сравнению с КТ, но более значительными по сравнению с КМ. Механизм торможения СК при терапии КМ авторы объясняли обеспечением контроля уровня ПТГ без повышения Са × Р сыворотки. Действительно, есть данные, что после терапии КМ уровень Са плазмы оставался пониженным в течение 24 часов [142].

Обнаружение КЧР в сосудистой стенке [140, 143, 144] указывало на возможность прямого влияния КМ на тонус сосудов и на развитие их кальцификации за счет изменения баланса между факторами, способствующими и тормозящими СК в пользу последних. Получены предварительные лабораторные данные, свидетельствующие о повышении экспрессии матриксного Gla-протеина (MGP) сосудистой стенкой у получавших КМ субтотально нефрэктомизированных крыс с ВГПТ [142]. Известно, что MGP подавляет внеклеточную кальцификацию, действуя местно [145]. У мышей с генетически обусловленным отсутствием MGP развивается спонтанная кальцификация хрящей и меди крупных артерий [146].

Интересные данные получены в исследовании N. Koleganova и соавт. [147], посвященном изучению влияния применения КМ R-568 и некальциемических доз КТ в течение 12 недель на структуру сосудов у субтотально нефрэктомизированных крыс. Стенка аорты оказалась толще у нефрэктомизированных крыс по сравнению с ложнооперированными, но у крыс, получавших КМ, ее толщина

была меньше. Напротив, назначение КТ увеличивало толщину стенки и отложение в ней Са, причем как у ложнооперированных, так и у крыс с уреимией. Кальцификация аорты, оцениваемая при окраске по фон Косу и выраженная в баллах, количество пролиферирующих клеток в интима и меди были значительно выше в группе животных с уреимией, получавших КТ. Авторы показали, что использование КМ, как и активной формы ВД, одинаково снижало уровень ПТГ крови, но оказывало противоположное влияние на сосудистую стенку. Как было сказано выше, КЧР присутствуют не только в ПЩЖ, но и во многих тканях и органах. Экспрессия КЧР была выше в интима аорты как у ложнооперированных, так и у получавших КМ крыс по сравнению с контрольными животными или получавшими КТ. Экспрессия РВД была повышена в группе, получавшей как КТ, так и КМ. Исследование показало, что у крыс с уреимией КТ усиливал, а КМ предотвращал развитие кальциноза меди аорты, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток [147]. В работе были раскрыты некоторые механизмы влияния КМ на сосудистую стенку и развитие кальциноза. Авторами были получены данные о повышенной экспрессии *cbfa-1* в аорте крыс, получавших КТ, ключевого фактора транскрипции, связанного с дифференциацией гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные [148]. Известно, что явное повышение *cbfa-1* и остеокальцина наблюдается в аорте крыс с уреимией и связано с ее кальцификацией [149]. Известно, что такие протеины, присутствующие в костной ткани, как *MGP*, *остеопротегерин* и *остеокальцин* защищают сосудистую стенку от кальцификации [150, 151, 152]. В экспериментальных исследованиях N. Koleganova и соавт. [147] обнаружили снижение экспрессии этих протеинов у крыс с субтотальной нефрэктомией. По данным авторов применение КТ у этих животных приводило к снижению содержания *MGP* в аорте, что соответствует данным других исследователей, использующих ту же экспериментальную модель [153]. Экспрессия этого белка восстанавливалась при назначении КМ, что позволяет считать, что защитные механизмы от кальцификации опосредуются через КЧР. Имеются сведения, что экспрессия натрий-зависимого котранспортера фосфата (*Pit-1*) повышена у животных с уреимией [154]. N. Koleganova и соавт. [147] показали падение уровня этого вещества при назначении КМ. У животных, получавших КТ, снижалась повышенная экспрессия *остеопонтина* в аорте, что сочеталось с более выраженной кальцификацией. При назначе-

нии КМ у экспериментальных животных с уреимией не наблюдалось остеобластической трансдифференциации гладкомышечных клеток сосудов, а также наличия способствующих кальцинозу костного морфогенного протеина *BMP-2* и *Pit-1*. Хотя по данным отдельных исследователей экспрессия КЧР в артериях пациентов с терминальной ХПН была снижена по сравнению со здоровыми лицами [143], в экспериментальной модели N. Koleganova и соавт. [147] подобных изменений обнаружено не было. Экспрессия сосудистых КЧР повышалась под влиянием КМ у крыс как с уреимией, так и без нее, что ранее было показано в отношении ПЩЖ [115]. Подводя итог результатам исследования Koleganova и соавт. [147] можно сделать вывод, что механизмы торможения кальциноза при назначении КМ не ограничиваются снижением в сыворотке уровней Са и Р, а реализуются также посредством прямого влияния препарата на сосудистую стенку, приводящего к ингибированию механизмов кальцификации на молекулярном уровне.

Чрезвычайно важным является вопрос о возможности регрессирования кальциноза. В нескольких клинических исследованиях было описано обратное развитие кальцифилаксии у нескольких пациентов с ХБП после терапии тиосульфатом натрия [155, 156, 157, 158, 159, 160]. Есть данные о рассасывании мелких кальцинатов у пациентов на фоне проведения гемодиализа с пониженным содержанием Са в диализате [161]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при отсутствии явных минеральных нарушений у крыс с нормальной почечной функцией вызванная кальцитролом кальцификация регрессирует в относительно короткое время после отмены препарата [77]. По данным недавно проведенного исследования терапия КМ способствовала рассасыванию кальцинатов мягких тканей у диализных пациентов [162]. Менее вероятной представляется возможность обратного развития кальциноза меди сосудов, организованного по костному типу и обусловленного фенотипической трансформацией гладкомышечных клеток в остеобласт-подобные клетки. Таким образом, немногочисленные данные подтверждают возможность обратного развития кальциноза и возможный эффект КМ, однако необходимы дальнейшие исследования.

Влияние КМ на уровень артериального давления и липидный состав крови

Гипертензия и дислипидемия часто присутствуют у пациентов с ХБП и повышают риск развития кардиоваскулярной патологии. Как уже было от-

мечено, КЧР присутствуют во многих органах, включая почки, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт [85, 86, 87]. Стимуляция этих рецепторов может оказывать разнообразные плейотропные эффекты помимо основного — влияния на минеральный обмен. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что подкожные артерии крыс экспрессируют функционально активные КЧР, способные участвовать в изменении сосудистого тонуса и тем самым влиять на периферическое сосудистое сопротивление [163]. В одной из работ было показано, что инкубация с цинакальцетом юктагломерулярных клеток мышей приводила к дозозависимому снижению выделения ренина за счет подавления активности цАМФ [164]. Недавно было доказано, что высокие значения ренина являются факторами риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и ХБП [165]. Показано также, что стимуляции КЧР эндотелиальных клеток кальцимиметиками вызывает изменение тонуса сосудов, приводит к ослаблению аорты у крыс [166]. КЧР рецепторы также были обнаружены в эндотелиальных клетках аорты человека, причем их стимуляция вызывает повышение продукции оксида азота. Были получены данные, что стимуляция КЧР агонистом этих рецепторов спермином повышает продукцию эндотелиоцитами NO, вызывающего вазодилатацию [167]. Присутствие КЧР в сосудах позволяет предполагать их роль в регуляции АД [86]. Это подтверждают данные экспериментальных исследований на субтотально нефрэктомированных крысах: применение кальцимиметика R-568 после начального транзиторного подъема АД оказывало существенный и длительный гипотензивный эффект [168].

Лежащие в основе этих изменений патофизиологические механизмы не до конца ясны. КМ могут уменьшать общее периферическое сопротивление либо прямо, воздействуя на КЧР, или косвенно, путем изменения уровня ионизированного Са. Кроме того, снижение АД может быть обусловлено подавлением секреции ПТГ и снижением его уровня в крови [168, 61, 169]. Вместе с тем не проводилось клинических исследований, посвященных влиянию терапии ЦК на уровень АД, а в выполненных работах этой связи не было обнаружено [90, 91, 170]. Следовательно, необходимо дальнейшее исследование этой проблемы.

Представляется вероятным влияние КМ на липидный обмен. Есть данные, что при ВГПТ развивается дислипидемия, характеризующаяся снижением активности липопротеидлипазы (приводящей к развитию гиперлипидемии) [171] и подавлением активности печеночной липазы [172], при-

чем эти изменения метаболизма липазы корректируются как паратиреоидэктомией [171, 173], так и блокадой кальциевых каналов [172]. Последнее указывает на значимость изменения цитозольной концентрации Са. Данные экспериментального исследования о коррекции нарушенного метаболизма богатых триглицеридами частиц при назначении инсулина указывают, что эффект ПТГ, по крайней мере частично, связан с ингибированием секреции инсулина или влиянием на его периферическое действие [173].

С учетом приведенных данных можно полагать, что КМ потенциально могут оказывать кардиопротективные эффекты. Это косвенно подтверждают данные о снижении частоты госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистой патологией на фоне терапии ЦК [116]. В настоящее время проводится многоцентровое исследование EVOLVE, которое, вероятно, докажет позитивный эффект КМ на выживаемость пациентов [174].

Нефропротективные эффекты кальцимиметиков

ПТГ является уремическим токсином и пермиссивным фактором в развитии АГ, сердечного фиброза, микроваскулярного поражения, дислипидемии. Эти факты были подтверждены данными Н. Ogata и соавт. [175], обнаружившими в опытах с субтотально нефрэктомированными мышами, что у животных, как получавших кальцимиметик R-568, так и подвергнутых паратиреоидэктомии оказались ниже уровни сывороточного креатинина, липопротеидов низкой плотности, экскреции с мочой альбумина, АД. Структурные изменения у этих животных со стороны почек (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные изменения) и со стороны сердца (интерстициальный фиброз, плотность капилляров, толщина стенок артериол) были менее выражены. Таким образом, терапия кальцимиметиками ВГПТ, как и паратиреоидэктомия, замедляли прогрессирование ХБП, корректировали факторы риска сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования сердца [175]. В экспериментальных исследованиях было показано, что негативный эффект ВГПТ на течение нефропатии может быть обусловлен гемодинамическими изменениями [176] и ускоренным развитием нефрокальциноза. Последний играет важную роль в прогрессировании нефропатии. Гипотеза о преципитации-кальцификации свидетельствует о том, что избыточная абсорбция Р в оставшихся нефронах вызывает осаждение и отложение микрокристаллов фосфата Са в просвете канальца, перитубулярном пространстве, капиллярах и интерстиции и является

причинным фактором прогрессирования снижения почечной функции при ХБП [177, 178]. Подавление продукции ПТГ кальцимитиками может привести к снижению тубулярной концентрации Р ниже критического порога и предотвратить преципитацию. Так, было показано, что у крыс, получавших фуросемид, применение КМ NPS R-467 предотвращало развитие ВГПТ и уменьшало нефрокальциноз [179].

В экспериментальных работах было показано, что после субтотальной нефрэктомии у крыс отмечалась значительная альбуминурия [180], которая снижалась при назначении животным как КТ, так и КМ, что подтверждает клинические данные других исследователей [181]. Эти наблюдения в дальнейшем были подтверждены экспериментами, показавшими, что у крыс с уремией как КТ, так и КМ в равной степени снижают ПТГ и одинаково эффективны в уменьшении выраженности альбуминурии, объема клубочков и подоцитов, степени слияния отростков подоцитов, уменьшении толщины базальной мембраны клубочков [182]. Все эти данные позволяют полагать, что влияние КМ на почки связано с их эффектом снижения уровня ПТГ.

Необходимы дальнейшие исследования возможности КМ в торможении нефрокальциноза и прогрессирования ХБП.

Терапия цинакальцетом в сочетании с малыми дозами витамина D у пациентов на ЗПТ

ЦК предназначен для лечения ВГПТ у пациентов на заместительной почечной терапии. Он может быть использован совместно с фосфат-связывающими препаратами и/или витамином D. Его начальная доза составляет 30 мг однократно в день, которая титруется каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг 1 раз в день с целью достижения оптимального уровня ПТГ (150-300 пг/мл). Препарат противопоказан при концентрации кальция крови ниже 2,1 ммоль/л. Наиболее частые побочные эффекты – тошнота и рвота – обычно слабо или умеренно выражены и преходящи.

Важным фактором развития ВГПТ при ХБП является дефицит ВД. Показано, что D-гормон оказывает кардио- и нефропротективные эффекты, подробно описанные нами в предыдущих публикациях [183, 184], и по данным ряда обсервационных исследований благоприятно влияет на выживаемость пациентов при ХБП на гемодиализе [5, 6], и больных с ХБП, не находящихся на ЗПТ [7, 4].

Поэтому для коррекции ВГПТ представляется патофизиологически обоснованной комбинация ЦК с малыми дозами ВД. Лечение ВД преследует 2 цели: коррекцию дефицита ВД, часто наблюдаемого

при ХБП [185] и лечение ВГПТ [186, 187]. Лечение ВД до внедрения КМ являлось основным методом терапии ВГПТ [70]. Существенным недостатком данной терапии является повышение кишечной абсорбции Са и Р и мобилизации Са из костей [188], зачастую вызывающее повышение в сыворотке крови Са [189, 190, 191, 192], Р [192] и произведения Са × Р [191, 192]. Таким образом, снижение ПТГ достигается ценой роста произведения Са × Р крови [193], что повышает риск кардиоваскулярной кальцификации и смертности [9, 194]. Кроме того, избыточное снижение ПТГ крови при чрезмерной терапии ВД может вести к развитию адинамической болезни костей [195], также повышающей вероятность прогрессирования эктопической кальцификации. Однако это справедливо лишь в отношении высоких доз ВД. Использование умеренных и низких доз ВД восполняет дефицит этого важного гормона и, напротив, тормозит прогрессирование кальциноза [196, 183]. Наличие негативных гиперкальциемического и гиперфосфатемического эффектов КТ привело к появлению новых форм ВД, таких как парикальцитол, с меньшим кальциемическим эффектом [197], продемонстрированном в опытах на крысах [198], но в клинических испытаниях уменьшение кальциемического эффекта оказалось незначительным [199]. Так, было показано, что у пациентов на гемодиализе лечение парикальцитолом по сравнению с плацебо значительно повышало концентрации Са и Р сыворотки крови [199]. Следует отметить, что добавление ЦК к обычной терапии для коррекции ВГПТ позволяло чаще достигать целевых показателей Са × Р в сочетании с нормализацией уровня ПТГ [95]. Были разработаны алгоритмы назначения КМ в сочетании с ВД [200], но потребуется время для оценки их клинической эффективности.

В настоящее время проводятся 2 исследования, имеющих целью доказать эффективность и безопасность комбинации ЦК с малыми дозами ВД: открытое исследование терапии цинакальцетом для достижения целевых значений показателей минерального обмена, рекомендованных KDOQITM (Cinacalcet Open-Label Study to Reach KDOQITM Levels; CONTROL) [95] и открытое рандомизированное исследование эффективности терапии цинакальцетом для улучшения достижения целевых значений показателей фосфорно-кальциевого обмена, рекомендованных KDOQITM, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (An Open-Label, Randomized Study Using Cinacalcet to Improve Achievement of KDOQITM Targets in Patients With End-Stage Renal Disease; OPTIMA) [201, 202, 203, 204].

В открытое исследование CONTROL были включены 72 пациента, находящихся на хроническом гемодиализе в США с оптимальным уровнем биоактивного ПТГ (в пределах 80–160 пг/мл), но с неконтролируемым производением $\text{Ca} \times \text{P}$ ($>55 \text{ мг}^2/\text{л}^2$) [95]. В начале исследования все пациенты получали средние или высокие дозы ВД внутривенно (парикальцитола, доксеркальциферола или КТ, эквивалентные дозе парикальцитола $14,1 \pm 7,8 \text{ мкг/нед}$) в сочетании с фосфат-связывающими препаратами. Затем дозы ВД были снижены в 1-й день терапии до 2 мкг и в дальнейшем их можно было изменять только при условии поддержания уровня Ca , P , $\text{Ca} \times \text{P}$ и ПТГ на оптимальных значениях. В течение 8 недель проводился подбор дозы ЦК, которая могла варьировать от 30 до 180 мг/день. В результате, несмотря на снижение дозы ВД, удалось поддержать оптимальные значения уровня ПТГ крови. При этом значительно увеличилась доля пациентов с целевым уровнем производства $\text{Ca} \times \text{P}$ (до 72% по сравнению с 21% до начала терапии ЦК). Больше число пациентов достигли одновременного контроля ПТГ и $\text{Ca} \times \text{P}$ (47% против 17%).

Исследование OPTIMA – 23-недельное, рандомизированное, контролируемое, многоцентровое, открытое исследование, включающее 552 диализных пациентов в Европе [201, 202, 203, 204]. В группе, получавшей обычную терапию (ВД и фосфатбайндеры), подбирали дозы препаратов с целью максимального достижения целевых уровней показателей минерального обмена. В другой группе, включавшей в 2 раза больше пациентов, к обычной терапии добавляли ЦК и титровали его дозу для оптимизации уровня ПТГ (150–300 пг/мл). В результате в группе, лечившейся кальцимиметиками в сочетании с обычной терапией, значительно большее количество пациентов достигли целевых значений интактного ПТГ (71% по сравнению с 21%) и при этом на 24% удалось снизить дозу ВД. Таким образом, исследования CONTROL и OPTIMA показали клиническую ценность комбинации ЦК с небольшими дозами ВД, позволяющую восполнить дефицит ВД и контролировать ВГПТ. По сравнению с обычной терапией большее число пациентов достигли рекомендованных KDOQITM целевых уровней ПТГ, Ca , P , $\text{Ca} \times \text{P}$ сыворотки крови, как по отдельности, так и в комбинации. Кроме того, в исследовании OPTIMA удалось добиться улучшения контроля ПТГ в сочетании с $\text{Ca} \times \text{P}$ у пациентов как с умеренным (уровень ПТГ крови 300–500 пг/мл), так и с тяжелым (ПТГ 500–800 пг/мл) ВГПТ. Учитывая потенциальный риск эктопической кальцификации и адинамической болезни кос-

тей при терапии ВД, снижение его доз при улучшении целевых показателей KDOQITM можно считать значительным позитивным достижением. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния комбинированной терапии на смертность, сердечно-сосудистый кальциноз и другие исходы.

Применение кальцимиметиков у пациентов после трансплантации почки

После трансплантации почки ВГПТ обычно регрессирует у большинства пациентов [205, 206, 207]. При этом уровень ПТГ претерпевает двухфазное изменение: быстрое снижение (приблизительно на 50%) в течение первых 3–6 месяцев вследствие уменьшения функционирующей массы ПЩЖ [206] с последующим более медленным его снижением [208]. Длительный период жизни клеток ПЩЖ (около 20 лет) с периодом обновления их примерно 5% в год объясняет очень медленную инволюцию ПЩЖ после трансплантации [104]. В результате повышенный уровень ПТГ наблюдается более чем у 25% пациентов через 1 год после успешной трансплантации почки [208, 209]. Имеется много доказательств, что персистирующий гиперпаратиреоз обуславливает развитие посттрансплантационной гиперкальциемии, гиперфосфатемии и, весьма вероятно, остеодистрофии [210, 211, 212]. Кроме того, недавние исследования указывают, что ВГПТ может иметь значение в патогенезе нефрокальциноза и хронической нефропатии трансплантата [213].

Данные нескольких небольших исследований показывают, что ЦК является эффективным средством коррекции гиперкальциемии при вторичном персистирующем гиперпаратиреозе у пациентов после трансплантации почки [214, 215, 216, 217, 218, 219, 220]. Препарат эффективно снижает уровень не только ПТГ, но и Ca крови [216]. Наиболее вероятным механизмом этого эффекта представляется снижение резорбции из костей Ca и P . Кальциурический эффект препарата, обнаруженный некоторыми исследователями [221] обусловлен снижением канальцевой реабсорбции Ca как вследствие падения уровня ПТГ и прямого эффект КМ на КЧР в почках. Вероятно, этот эффект играет менее значительную роль в снижении уровня Ca крови, так как повышенная кальциурия наблюдается не у всех пациентов или животных после терапии КМ [214, 222]. Прекращение терапии КМ ведет к возвращению уровней Ca крови и ПТГ к исходному уровню у большинства пациентов с трансплантационной почкой [215, 217]. Недавно были получены важные данные, что назначение КМ



Рис. 3. Влияние ЦК на показатели фосфорно-кальциевого баланса у пациентов с ХБП 3-4 стадий. Примечание: ПЩЖ – паращитовидные железы, КТ – кальцитриол, ПТГ – паратгормон, Са – кальций, Р – фосфат.

у этих пациентов повышает минеральную плотность костей [223].

Терапия ЦК хорошо переносится, хотя у некоторых пациентов, особенно получавших циклоспорин, наблюдалось некоторое снижение СКФ после начала терапии цинакальцетом [224] с быстрым ее восстановлением после отмены препарата [215], что свидетельствует скорее в пользу гемодинамических, а не структурных нарушений. Следует отметить, что повышение уровня креатинина крови наблюдалось и после паратиреоидэктомии у пациентов с трансплантированной почкой [64, 225]. Важно отметить, что в долгосрочной перспективе паратиреоидэктомия не оказывала негативного эффекта на состояние трансплантата [226]. Не было отмечено клинически значимых взаимодействий ЦК со стандартной иммуносупрессивной терапией [214, 224, 227]. Для оценки влияния КМ в этой когорте пациентов на выживаемость и такие промежуточные точки, как минеральная плотность ко-

стей, сердечно-сосудистая кальцификация и нефрокальциноз необходимы дальнейшие исследования с хорошим дизайном. Подводя итог, можно сделать вывод, что ЦК у пациентов после трансплантации почки позволяет хорошо контролировать ВГПТ и тем самым избежать выполнения паратиреоидэктомии.

Использование кальцимиметиков при ХБП 3-4 стадии

В рекомендации NKF-K/DOQI констатируется, что ранняя коррекция ВГПТ у пациентов с ХБП, не находящихся на ЗПТ, может улучшить отдаленный прогноз и уменьшить тяжесть заболевания

[70]. Существенную роль в достижении этой цели может играть терапия ЦК. Однако этот препарат предназначен для коррекции ВГПТ при ХБП 5 стадии у пациентов, находящихся на ЗПТ. Следует отметить, что конечные эффекты ЦК на фосфорно-кальциевый обмен у пациентов с ХБП 3-4 стадий будут отличаться от таковых у больных, находящихся на ЗПТ, у которых отсутствует функция почек. При терапии ЦК пациентов с ранними стадиями ХБП эффективно снижается уровень ПТГ, но в отличие от больных с терминальной почечной недостаточностью концентрации Са и Р крови определяются не столько влиянием препарата на костный метаболизм (снижение резорбции Са и Р), сколько воздействием на гормональную регуляцию почками этих ионов. Вызывая снижение уровня ПТГ, препарат приводит к росту уровня Р крови за счет увеличения его реабсорбции в почечных канальцах, снижению уровней КТ и Са крови вследствие падения уровней ПТГ и КТ (рис. 3). Поэтому конечные результаты влияния на Са-Р обмен будут различаться (таблица) [98]: у пациентов с ранними стадиями ХБП в отличие от ХБП 5 ст. будет повышаться уровень Р крови.

По данным одного рандомизированного, контролируемого исследования добавление ЦК к обычной терапии приводило к более значительному снижению уровня ПТГ, соответствующему таковому у пациентов, получающих гемодиализ при сохранении нормальных значений Са и Р крови [228]. Суточная фосфатурия при этом снижалась, в то время как сывороточная концентрация Р повыша-

Таблица
Влияние терапии ЦК на некоторые показатели фосфорно-кальциевого баланса у пациентов с разными стадиями ХБП

Показатели	ХБП 5д	ХБП 3-5 ст.
Са крови	↓	↓
Р крови	↓	↑
ПТГ	↓	↓
Костная фракция щелочной фосфатазы	↓	↑
Экскреция Р	—	↓

Примечание. ПТГ – паратгормон, Са – кальций, Р – фосфат.

лась у пациентов, получавших ЦК. Последнее объясняется снижением уровня ПТГ с уменьшением его фосфатурического эффекта, что существенно отличается от эффекта ЦК у пациентов, находящихся на ЗПТ, у которых уровень Р крови снижается (рис. 3).

В другом многоцентровом, рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании, включающем 404 пациента с ХБП, не находящихся на ЗПТ [229], авторы показали, что терапия ЦК в течение 32 недель эффективно снижала ПТГ, хотя и приводила к частому, бессимптомному падению уровня Са и повышению концентрации Р крови. К сожалению, в работе не были оценены влияние терапии на развитие сосудистой кальцификации, гистологические параметры костной ткани, выживаемость и другие клинические исходы, не было выполнено сравнение результатов с традиционной терапией ВД и фосфат-связывающими препаратами. Складывается впечатление, что применение ЦК в додиализном периоде вполне оправданно, так как препарат значительно снижает уровень ПТГ, а возможные гипокальциемия и гиперфосфатемия могут быть легко скорректированы применением фосфат-связывающих Са-содержащих фосфат-байндеров и применением препаратов ВД.

В заключение можно сказать, что использование КМ у пациентов с ранними стадиями ХБП эффективно подавляет ВГПТ, что по данным экспериментальных исследований замедляет прогрессирование нефропатии. Сопутствующие терапии КМ изменения (гипокальциемия, гиперфосфатемия) могут быть легко скорректированы.

Влияние терапии кальцимитиками на исходы и выживаемость пациентов

В настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, оценивающие эффект сочетания КМ со стандартной терапией на сердечно-сосудистую летальность у пациентов с ВГПТ. В ретроспективном анализе 4-х рандомизированных плацебо-контролируемых работ со сходным дизайном, включавшим 1184 пациента на ЗПТ с неконтролируемым ВГПТ (уровень ПТГ ≥ 300 пг/мл) было показано, что при добавлении к стандартной терапии ВГПТ цинакальцета у пациентов снижался риск выполнения паратиреоидэктомии, риск переломов костей, госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии, отмечалось улучшение качества жизни [116]. Но данное исследование не выявило влияния терапии ЦК на выживаемость пациентов. Важно отметить, что это был ретроспективный анализ 4-х различных исследований с относительно корот-

ким периодом наблюдения и ограниченным набором конечных точек, не предназначенный для определения отдаленных исходов.

В настоящее время проводится 2 больших исследования с целью оценки влияния терапии ЦК на развитие сердечно-сосудистых исходов и на выживаемость пациентов. Рандомизированное, с двойным слепым контролем, плацебо-контролем исследование EVOLVE включает 3883 пациента с ВГПТ, находящихся на гемодиализе в 422 центрах Земного шара. Предполагаемая длительность работы составит 4 года [174]. Другое рандомизированное, открытое исследование ADVANCE предназначено для определения эффекта ЦК в комбинации с низкими дозами ВД на прогрессирование кальциноза коронарных артерий у 330 пациентов с ХБП.

Заключение

1. У пациентов с ХБП 5д стадии, находящихся на гемодиализе, цинакальцет эффективно корректирует вторичный гиперпаратиреоз, позволяя значительно чаще по сравнению с традиционной терапией достигать целевых показателей минерального обмена, вызывает регресс диффузной гиперплазии паращитовидных желез и снижает риск паратиреоидэктомии.

2. Терапия цинакальцетом уменьшает морфологические изменения костей у больных с гиперпаратиреоидной остеодистрофией, повышает их минеральную плотность и снижает частоту переломов.

3. Кардиопротективный эффект цинакальцета по результатам экспериментальных исследований связан с предотвращением развития и торможением прогрессирования сосудистой кальцификации, уменьшением выраженности артериальной гипертензии. Он достигается за счет снижения уровней Са и Р крови, прямого влияния ЦК на сосуды и улучшения показателей липидного обмена.

4. Нефропротективный эффект ЦК состоит в уменьшении выраженности протеинурии, торможении прогрессирования нефрокальциноза и ХБП по данным экспериментальных исследований.

5. Препарат эффективно контролирует гиперкальциемический гиперпаратиреоз у пациентов с ХБП 5 стадии после трансплантации почек и позволяет избежать выполнения паратиреоидэктомии.

6. Сочетание ЦК с малыми дозами ВД не снижает эффективности подавления ВГПТ, но позволяет избежать неблагоприятных эффектов ВД (гиперкальциемии и гиперфосфатемии), а также реализовать его позитивные кардио- и нефропротективные эффекты.

7. Применение ЦК при ХПБ 3-4 стадий представляется целесообразным при условии тщательного контроля за уровнями Са и Р крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 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* 1998; 31(4):607-617
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW et al. 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* 2001;12(10):2131-2138
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-592
- Negri AL. Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialysed and dialysed patients with CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):341-344
- Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349(5):446-456
- Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1):179-184
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168(4):397-403
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-942
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478-1483
- Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz* 2001;26(4):245-251
- Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 2:101-104
- London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51(6): 1678-1695
- Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa* 2004;33(4):183-189
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-1021
- Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997;30(5):606-620
- Cunningham J. Are parathyroidectomies still appropriate in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000; 13(5): 275-278
- Hruska KA, Saab G, Mathew S, Lund R. Renal osteodystrophy, phosphate homeostasis, and vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20(4):309-315
- 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
- Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev* 2008 Oct 31 [Epub ahead of print]
- Torres PU, Prie D, Beck L et al. Klotho gene, phosphocalcic metabolism, and survival in dialysis. *J Ren Nutr* 2009;19(1):50-56
- Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5(1):24-33
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444(7120):770-774
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390(6655):45-51
- Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(4):1015-1020
- Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007;20(4):302-308
- Fukagawa M, Kazama JJ. FGF23: its role in renal bone disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21(12):1802-1806
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-592
- 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(2): F253-264
- Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92(3):1436-1443
- Kifor O, Moore FD Jr, Wang P et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca2+-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(4):1598-1606
- Gogusev J, Duchambon P, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51(1):328-336
- Craver L, Marco MP, Martinez I et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5—achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1171-1176
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2205-2215
- Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:341-359
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1637-1647
- Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;44(2):250-256
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):429-435
- Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969;124(3):302-311
- Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int* 1973;3(4):264-272
- Popovtzer MM, Schainuck LI, Massry SG, Kleeman CR. Divalent ion excretion in chronic kidney disease: relation to degree of renal insufficiency. *Clin Sci* 1970;38(3):297-307
- Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008; 74(3):276-288
- Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the «trade-off hypothesis». *N Engl J Med* 1972; 286(20):1093-1099
- Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973;4(2):141-145
- Kohlhagen J, Kelly J. Prevalence of vascular risk factors and vascular disease in predialysis chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2003;8(6):274-279
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):520-528

46. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2909-2916
47. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(4):437-441
48. Morishita K, Shirai A, Kubota M et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 2001;131(12):3182-3188
49. Волков ММ, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ. Факторы, связанные с кальцинацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2007;11(3):57-63
50. 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(5): 397-411
51. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-2218
52. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(11):1296-1302
53. Covic A, Kothawala P, Bernal M et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Nov 11. [Epub ahead of print]
54. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519-530
55. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 2):51-62
56. Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(9):1927-1936.
57. Nasri H, Baradaran A. Close Association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004;16(2): 3-8
58. Lemmila S, Saha H, Virtanen V et al. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;18(5):404-410
59. Wanic-Kossowska M, Lehmann P, Czekalski S. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2003;109(4):365-373
60. Kostic S, Veljkovic S, Cekic S et al. The effect of parathormone on arterial blood pressure in patients on hemodialysis. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124 [Suppl 1]:115-116
61. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005;23(9):1639-1644
62. Letizia C, Ferrari P, Cotesta D et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBp) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens* 2005;19(11): 901-906
63. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg* 1996; 162(3):171-176
64. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8):1714-1720
65. Pajda M, Matug A, Widlak M et al. Influence of parathyroidectomy on blood pressure and function of the transplanted kidney in patients with tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant* 2006;11(1):11-15
66. Iqbal A, Jorde R, Lunde P et al. Left ventricular dysfunction in subjects with mild secondary hyperparathyroidism detected with pulsed wave Doppler echocardiography. *Cardiology* 2006;105(1):1-8.
67. Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ. Дисфункции миокарда, оцениваемые методом тканевой доплерографии и фосфорно-кальциевый баланс у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2008; 12(3):18-23
68. Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S et al. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(2):138-141
69. Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S et al. Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21(1-3):63-66
70. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* (2003) 42:S1-S201
71. Fukagawa M, Okazaki R, Takano K et al. Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1990;323(6):421-422
72. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int* 1992; 42(5): 1191-1198
73. Tan AU Jr, Levine BS, Mazess RB et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1 alpha-hydroxy-vitamin D2 in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51(1):317-323
74. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-252
75. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004;17(2):205-215
76. Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S et al. Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2006;10(2):198-204
77. Bas A, Lopez I, Perez J et al. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006;21(3):484-490
78. Niederhoffer N, Bobryshev YV, Lartaud-Idjouadiene I et al. Aortic calcification produced by vitamin D3 plus nicotine. *J Vasc Res* 1997;34(5):386-398
79. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366(6455):575-580
80. DrukeTB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V20-26
81. Nagano N, Nemeth EF. Functional proteins involved in regulation of intracellular 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):355-360
82. DrukeTB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V20-V26
83. 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 Posttranslational Modification of the Trans Acting Factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 107-112
84. Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(5): F1390-1395
85. Huang C, Miller RT. Regulation of renal ion transport by the calcium-sensing receptor: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(5):437-443

86. Smajilovic S, Tfelt-Hansen J. Calcium acts as a first messenger through the calcium-sensing receptor in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007;75(3):457-467
87. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42(1):35-70
88. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1017-1024
89. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5644-5649
90. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):575-583
91. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-1525
92. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):135-141
93. Moe SM, Cunningham J, Bommer J et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2186-2193
94. Lindberg JS, Culleton B, Wong G et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):800-807
95. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):305-312
96. Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):328-335
97. Messa P, Macario F, Yaqoob M et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45
98. Evenepoel P. Calcimimetics in chronic kidney disease: evidence, opportunities and challenges. *Kidney Int* 2008; 74(3): 265-275
99. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006;109(3):339-365
100. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67(2):760-771
101. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT et al. Implementation of 'K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease' after the introduction of cinacalcet in a population of patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1639-1644
102. Coen G, Calabria S, Bellinghieri G et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure: short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron* 2001;88(2):149-155
103. Saunders RN, Karoo R, Metcalfe MS, Nicholson ML. Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J* 2005;81(954):255-258
104. Parfitt AM. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 1982;8(2):92-112
105. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006;(102):S3-7
106. Tominaga Y, Tanaka Y et al. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997;13:78-86
107. Druke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(7):1828-1839
108. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J et al. 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* 1997;100(12):2977-2983
109. Colloton M, Shatzen E, Miller G et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;67(2):467-476
110. Mizobuchi M, Ogata H, Hatamura I et al. Activation of calcium-sensing receptor accelerates apoptosis in hyperplastic parathyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362(1):11-16
111. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):982-989
112. Komaba H, Fukagawa M. Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics—fact or illusion? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):707-709
113. Terawaki H, Nakano H, Takeguchi F et al. Regression of parathyroid gland swelling by treatment with cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):328-335
114. Chin J, Miller SC, Wada M et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(5):903-911
115. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(10):2579-2587
116. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68(4):1793-1800
117. Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70(7):1358-1366
118. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58(1):396-399
119. Jadoul M. Towards the prevention of bone fractures in dialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3377-3380
120. Wada M, Ishii H, Furuya Y et al. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats. *Kidney Int* 1998; 53(2): 448-453
121. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1232-1237
122. Добронравов ВА, Волков ММ, Мнускина ММ и др. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2006; 10(4):31-36
123. Kawata T, Nagano N, Obi M et al. Cinacalcet suppresses calcification of the aorta and heart in uremic rats. *Kidney Int* 2008;74(10):1229-1231
124. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2008;69(4):269-278
125. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43(2):436-442
126. Mucci I, Hercz G. Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. *Am J Med Sci* 1999;317(6):405-409

127. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(6):1065-1072
128. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1159-1166
129. Pei Y, Hercz G, Greenwood C et al. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis. *J Bone Miner Res* 1995;10(1):149-156
130. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;26(4):622-631
131. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S62-67
132. London GM, Marty C, Marchais SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1943-1951
133. Danese MD, Kim J, Doan QV et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):149-156
134. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6):1115-1121
135. Ishii H, Wada M, Furuya Y et al. Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 2000;26(2):175-182
136. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006;70(9):1577-1583
137. Coen G, Manni M, Mantella D et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(11):3262-3267
138. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007;71(12):1262-1270
139. Henley C, Colloton M, Cattley RC et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1370-1377
140. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(3):300-307
141. Rodriguez M, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ et al. Effects of calcimimetics on extraskeletal calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74(Suppl 111):S50-S54
142. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):795-804
143. Molostov G, James S, Fletcher S et al. Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(3):F946-955
144. Wonneberger K, Scofield MA, Wangemann P. Evidence for a calcium-sensing receptor in the vascular smooth muscle cells of the spiral modiolary artery. *J Membr Biol* 2000;175(3):203-212
145. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol* 2004;165(5):625-630
146. Luo G, Ducy P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386(6620):78-81
147. Koleganova N, Piecha G, Ritz E et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009;75(1):60-71
148. Jono S, McKee MD, Murry CE et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;29(87):E10-17
149. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007;72(6):709-715
150. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005;67(6):2295-2304
151. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004;95(11):1046-1057
152. Demer LL, Tintut Y. Pitting phosphate transport inhibitors against vascular calcification. *Circ Res* 2006; 98(7):857-859
153. Tamura K, Suzuki Y, Matsushita M et al. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model. *Eur J Pharmacol* 2007;558(1-3):159-166
154. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006;98(7):905-912
155. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriolopathy (calciophylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):151-154
156. Ciccone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciophylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1104-1108
157. Meissner M, Bauer R, Beier C et al. Sodium thiosulfate as a promising therapeutic option to treat calciophylaxis. *Dermatology* 2006;212(4):373-376
158. Brucculeri M, Cheigh J, Bauer G, Serur D. Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciophylaxis. *Semin Dial* 2005;18(5):431-434
159. Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciophylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1260-1262
160. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciophylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7):1999-2004
161. Гавриленков ПВ. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. Дисс. ...канд. мед. наук. – СПб, 2002
162. Zerbi S, Ruggiero P, Pedrini LA. Massive soft tissue calcifications and cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1121-1122
163. Ohanian J, Gatfield 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* 2005;288(4):H1756-1762
164. Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Garvin JL et al. Expression and function of the calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells. *Hypertension* 2007;50(4):737-743
165. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G et al. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(5):971-981
166. Smajilovic S, Sheykhzade M, Holmegard HN et al. Calcimimetic, AMG 073, induces relaxation on isolated rat aorta. *Vascul Pharmacol* 2007;47(4):222-228
167. Ziegelstein RC, Xiong Y, He C, Hu Q. Expression of a functional extracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342(1):153-163
168. Odenwald T, Nakagawa K, Hadtstein C et al. Acute blood pressure effects and chronic hypotensive action of calcimimetics in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):655-662
169. Nyirenda MJ, Padfield PL. Parathyroid hormone and hypertension. *J Hypertens* 2005;23(9):1633-1634
170. Lindberg JS. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy

- in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (95):S33-S36
171. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990;37(3):854-858
 172. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996;97(10):2167-2173
 173. Roullet JB, Lacour B, Yvert JP, Druke T. Correction by insulin of disturbed TG-rich LP metabolism in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol* 1986;250(4 Pt 1):E373-376
 174. Chertow GM, Pupim LB, Block GA et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5):898-905
 175. Ogata H, Ritz E, Odoni G et al. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):959-967
 176. Massfelder T, Parekh N, Endlich K et al. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1996;118(8):1995-2000
 177. Lau K. Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int* 1989; 36(5): 918-937
 178. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004;8(2):75-88
 179. Pattaragarn A, Fox J, Alon US. Effect of the calcimimetic NPS R-467 on furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat. *Kidney Int* 2004;65(5):1684-1689
 180. Schwarz U, Amann K, Orth SR et al. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53(6):1696-1705
 181. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(6):2823-2828
 182. Piecha G, Kokeny G, Nakagawa K et al. Calcimimetic R-568 or calcitriol: equally beneficial on progression of renal damage in subtotally nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(4):F748-57
 183. Смирнов АВ, Волков MM, Добронравов ВА. Карди-опротективные эффекты D-гормона: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009;13(1):
 184. Смирнов АВ, Волков MM. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(4):20-27
 185. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(3):1019-1027
 186. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M et al. 19-Nor-1- α -25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(8):1427-1432
 187. Berl T, Berns AS, Hufer WE et al. 1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. *Ann Intern Med* 1978;88(6):774-780
 188. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277(2 Pt 2):F157-175
 189. Khajehdehi P, Taheri S. Effect of oral calcitriol pulse therapy on the lipid, calcium, and glucose homeostasis of hemodialysis-patients: its safety in a combination with oral calcium carbonate. *J Ren Nutr* 2003;13(2):78-83
 190. Koshikawa S, Akizawa T, Kurokawa K et al. Clinical effect of intravenous calcitriol administration on secondary hyperparathyroidism. A double-blind study among 4 doses. *Nephron* 2002;90(4):413-423
 191. Moe SM, Zekonis M, Harezlak J et al. A placebo-controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):792-802
 192. Akizawa T, Ohashi Y, Akiba T et al. Dose-response study of 22-oxacalcitriol in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2004;8(6):480-491
 193. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59(3):1187-1201
 194. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701
 195. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Koszewski NJ. Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17 (suppl 10):6-9
 196. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C et al. 25-Hydroxyvitamin D₃, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 611-618
 197. Martin KJ, Gonzalez EA. Vitamin D analogues for the management of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5 Suppl 5):S34-40
 198. Takahashi F, Finch JL, Denda M et al. A new analog of 1,25-(OH)₂D₃, 19-NOR-1,25-(OH)₂D₂, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(1):105-112
 199. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483-1490
 200. Cunningham J. Achieving therapeutic targets in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V9-14
 201. Gonzalez M, Hutchison A, Girndt M et al. Secondary hyperparathyroidism (HPT) in patients receiving peritoneal dialysis (PD) can be effectively managed with cinacalcet (Mimpara/Sensipar). [Abstract SP359]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15–18 July 2006, Glasgow, UK
 202. Messa P, Villa G, Braun J et al. The OPTIMA study: lower doses of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) are required to achieve KDOQI secondary hyperparathyroidism (HPT) targets in patients with less severe disease. [Abstract and Presentation MP324]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15–18 July 2006, Glasgow, UK
 203. Wilkie M, Salvadori M, De Meester J et al. The OPTIMA study: optimising the dose of vitamin D (vit D) in the presence of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) to obtain maximum clinical benefit. [Abstract SP358]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15–18 July 2006, Glasgow, UK
 204. Locatelli F, Macario F, Brink H et al. The OPTIMA study: efficacy of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) treatment algorithm to treat dialysis patients with elevated PTH and calcium-phosphorus product (Ca x P). [Abstract SP357]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15–18 July 2006, Glasgow, UK
 205. Messa P, Sindici C, Cannella G et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54(5):1704-1713
 206. Bonarek H, Merville P, Bonarek M et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999;56(2):642-649
 207. Evenepoel P, Naesens M, Claes K et al. Tertiary 'hyperphosphatonism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(5):1193-200
 208. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1281-1287
 209. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(2):436-442
 210. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(2):97-104
 211. Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75(3):315-325
 212. Sperschneider H, Stein G. Bone disease after

renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(5):874-877

213. Gwinner W, Suppa S, Mengel M et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5(8):1934-1941

214. Serra AL, Savoca R, Huber AR et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):577-583

215. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2362-2365

216. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):323-326

217. Leca N, Laftavi M, Gundroo A et al. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2391-2395

218. El-Amm JM, Doshi MD, Singh A et al. Preliminary experience with cinacalcet use in persistent secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83(5):546-549

219. Szwarc I, Argiles A, Garrigue V et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006; 82(5):675-680

220. Bergua C, Torregrosa JV, Cofan F, Oppenheimer F. Cinacalcet for the treatment of hypercalcemia in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2007;39(7):2254-2255

221. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E et al. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86(7):919-924

222. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20(4):303-309

223. Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D et al. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008;86(3):413-417

224. Falck P, Vethe NT, Asberg A et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):1048-1053

225. Schwarz A, Rustien G, Merkel S et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):584-591

226. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1730-1737

227. Thervet E, Legendre C, Beaune P, Anglicheau D. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics* 2005;6(1):37-47

228. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(1):58-67

229. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Cinacalcet HCl in Participants With CKD Not Receiving Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2008 Dec 23. [Epub ahead of print]

Поступила в редакцию 21.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.