

EUROPEAN JOURNAL OF
MOLECULAR MEDICINE



European Journal of Molecular medicine

Volume 4, No.5, October 2024

Internet address: <http://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/archive>

E-mail: info@ejournals.id

Published by ejournals PVT LTD

DOI prefix: 10.52325

Issued Bimonthly

Potsdamer Straße 170, 10784 Berlin, Germany

Requirements for the authors.

The manuscript authors must provide reliable results of the work done, as well as an objective judgment on the significance of the study. The data underlying the work should be presented accurately, without errors. The work should contain enough details and bibliographic references for possible reproduction. False or knowingly erroneous statements are perceived as unethical behavior and unacceptable.

Authors should make sure that the original work is submitted and, if other authors' works or claims are used, provide appropriate bibliographic references or citations. Plagiarism can exist in many forms - from representing someone else's work as copyright to copying or paraphrasing significant parts of another's work without attribution, as well as claiming one's rights to the results of another's research. Plagiarism in all forms constitutes unethical acts and is unacceptable. Responsibility for plagiarism is entirely on the shoulders of the authors.

Significant errors in published works. If the author detects significant errors or inaccuracies in the publication, the author must inform the editor of the journal or the publisher about this and interact with them in order to remove the publication as soon as possible or correct errors. If the editor or publisher has received information from a third party that the publication contains significant errors, the author must withdraw the work or correct the errors as soon as possible.

OPEN ACCESS

Copyright © 2024 by Thematics Journals of Applied Sciences

CHIEF EDITOR

Serikuly Zhandos PhD,

Associate Professor, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

EDITORIAL BOARD

Bob Anderson

ImmusanT, *USA*

Marco Bruno

Erasmus Medical Center,
The Netherlands

Antoni Castells

Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Giacomo Caio

University of Ferrara, *Italy*

Michael Farthing

St George's Hospital Medical
School, *UK*

Carmelo Scarpignato

University of Parma,
Italy

Geriatric Medicine

Ian Cameron

The University of Sydney,
Australia

Sutthichai Jitapunkul

Chulalongkorn University,
Thailand

Juulia Jylhävä

Karolinska Institute, *Sweden*

Kenneth Rockwood

Dalhousie University,
Canada

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ
ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК.**

Ш.С.Абдуллаев

sherzod.abdullaev83@gmail.com

Ташкентский Педиатрический Медицинский институт

А. А. Афинова

ayimkhanafinova@gmail.com

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр нефрологии и трансплантации почки
г. Ташкент. Узбекистан

Аннотация: Статья посвящена на обзор исследованию направленных на проблемы лечения ВГПТ у пациентов с ХБП на диализе. ВГПТ является распространенным осложнением у пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. Отсутствие корректного контроля ВГПТ вызывает дисбаланс минерального обмена и может привести к метаболическим изменениям костей, переломам, сердечно-сосудистым заболеваниями и даже смерти.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) - хроническое заболевание, которое характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона вследствие компенсаторной гиперфункции околощитовидных желез, развивающееся при длительной гипокальцемии, дефиците витамина D и или гиперфосфатемии различного генеза.

В основе консервативной терапии ВГПТ у пациентов с ХБП лежит подавление активности околощитовидных желез с помощью воздействия на активаторов рецептора витамина D (VDRA) и кальций-чувствительных рецепторов (КЧР). Однако VDRA обладают кальциемическим и фосфатемическим эффектами, которые ограничивают их применение подгруппой пациентов, в качестве альтернативы были разработаны кальцимиметики, которые взаимодействуют с трансмембранными участками КЧР, повышая чувствительность рецептора к внеклеточному кальцию и усиливая сигнальную трансдукцию, тем самым снижая синтез ПТГ.

Наиболее популярным вмешательством является добавление активного витамина D или введение VDRA или кальцимиметиков. Параллельное введение обоих агентов (VDRA и кальцимиметиков) кажется весьма многообещающим из-за противоположного воздействия на сывороточный кальций и разного механизма действия препаратов. Однако в литературе данные о комбинированной терапии очень ограничены.

Принимая во внимание все эти данные, в этой статье авторами были систематизированы данные из различных литературных источников проводя анализ реальных данных и сравнение эффективности вышеперечисленных терапевтических стратегий, включая комбинированное лечение.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, паратиреоидный гормон, кальцимиметик, активатор рецепторов витамина D (ВДРА), цинакальцет, эвокальцет, этелькальцетид, парикальцидол, кальцитриол, альфакальцидол.

Актуальность

Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, получающие программный гемодиализ, часто страдают от тяжелого осложнения нарушений минерально-костного обмена - вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Согласно рекомендациям KDIGO, распространенность ВГПТ среди пациентов с ХБП III-V стадий составляет 32%, среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, - 34%, а среди пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом, - 18%.

С прогрессированием современной медицины и улучшением качества экстракорпоральных методов очищения крови наблюдается рост количества пациентов с терминальной стадией ХБП и увеличение продолжительности их жизни. Улучшение качества диализа также подразумевает строгий контроль, профилактику и лечение сопутствующих заболеваний, характерных для диализных пациентов, особенно нарушений минерального обмена. Некомпенсированный на начальных этапах ВГПТ способствует развитию и прогрессированию минеральных и костных нарушений, что снижает качество жизни пациентов.

Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) - это сложное расстройство, связанное с хроническим заболеванием почек (ХЗП), которое становится неадаптивным процессом, развивающимся в ответ на снижение функции почек и нарушение гомеостаза фосфата/кальция. Постоянная стимуляция паращитовидных желез в результате сочетания повышенного уровня внеклеточного фосфора (P), пониженного уровня ионизированного кальция в сыворотке и заметно сниженного уровня 1,25-дигидроксивитамина D приводит к увеличению синтеза и высвобождения паратиреоидного гормона (ПТГ) у пациентов на диализе, что вызывает гиперплазию паращитовидных желез. Повышенный уровень P увеличивает фактор роста фибробластов-23 (FGF23), что снижает выработку 1,25-дигидроксивитамина D почками. Это усугубляет дефицит 1,25-дигидроксивитамина D, выступая в качестве дополнительного драйвера ВГПТ. Повышенный уровень ПТГ в сыворотке при гиперплазии паращитовидных желез продолжает стимулировать резорбцию костей, высвобождая кальций и фосфор, что приводит не только к костным и минеральным заболеваниям, но и к кальцификации сосудов, что тесно связано с повышенной заболеваемостью и смертностью. Для предотвращения прогрессирования этих изменений у пациентов с ВГПТ важен контроль уровня ПТГ в сыворотке в пределах соответствующего диапазона.

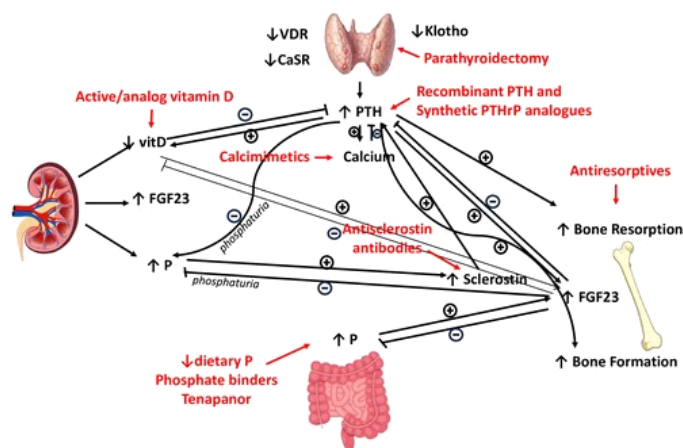


Таблица 1. Целевые значения кальция, фосфора и ПТГ в различных клинических рекомендациях.

Рекомендации	Параметр	Стадия ХБП			
		C3	C4	C5	C5D
KDIGO (2003) [14]	Ca (ммоль/л)				2,1–2,4
	P (ммоль/л)	—	—	—	1,13–1,78
	ПТГ (нг/мл)				150–300
KDIGO (2009) [15]	Ca (ммоль/л)				2,15–2,55
	P (ммоль/л)	—	—	—	0,81–1,45
	ПТГ (нг/мл)				130–585 (в 2–9 раз выше верхней границы нормы)
Национальные рекомендации (2010) [16]	Ca (ммоль/л)	2,1–2,55	2,1–2,55	2,1–2,55	2,1–2,55
	P (ммоль/л)	0,87–1,49	0,87–1,49	0,87–1,49	0,87–1,49
	ПТГ (нг/мл)	35–70	70–110	70–130	130–300
KDIGO (2017) [17]	Ca (ммоль/л)	2,15–2,55 (избегать гиперкальциемии)	2,15–2,55 (избегать гиперкальциемии)	2,15–2,55 (избегать гиперкальциемии)	2,15–2,55 (избегать гиперкальциемии)
	P (ммоль/л)	0,81–1,45	0,81–1,45	0,81–1,45	0,81–1,45
	ПТГ (нг/мл)	—	—	—	—

Существует несколько вариантов лечения, выбор которых зависит от стадии ХБП и типа биохимических отклонений. Первоначальное лечение включает ограничение фосфата в рационе и фосфатсвязывающие вещества. Дефицит 1,25(OH)₂D лечится применением кальцитриола или его аналогов (пролекарство - альфакальцидол или парикальцитол). Другим вариантом являются кальцимитетики, и у некоторых пациентов для достижения терапевтических целей необходимо использовать комбинацию соединений витамина D и кальцимитетика. Если фармакологическое лечение не дает результата, следует рассмотреть возможность паратиреоидэктомии.

В настоящее время используются различные группы препаратов, направленных на коррекцию гипокальциемии, гиперфосфатемии и снижение ПТГ, что в конечном итоге должно предотвратить или замедлить развитие фатальных осложнений. Для этих целей применяются кальцийсодержащие и не содержащие кальций фосфатбиндеры; активные метаболиты витамина D и их аналоги (кальцитриол, альфакальцидол, парикальцитол), которые, как правило, эффективны при легких и умеренно выраженных формах ВГПТ, так как с прогрессированием заболевания и гиперплазией околощитовидных желез возникает резистентность к лечению и усугубляются побочные эффекты терапии. Существенным прорывом в понимании патогенеза и затем в лечении ВГПТ было открытие в 1993 г. EM Brown и соавт. кальций-чувствительных рецепторов (КЧР), локализованных, в том числе, в ОЩЖ, и как следствие - понимание их роли и нарушения их регуляции при ВГПТ, а также разработка эффективных кальцимитетиков для лечения ВГПТ при ХБП.

Доступны несколько VDRA, включая активные (кальцитриол, альфакальцидол) и неактивные (эргокальциферол, кальцифедиол). Контроль уровней iPTH с помощью VDRA связан с улучшением результатов. Однако лечение неселективными VDRA повышает уровни кальция и фосфата за счет увеличения абсорбции кальция и фосфата в кишечнике, а также увеличения мобилизации кальция и фосфата из костей, тем самым потенциально увеличивая риск эктопической сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистой смертности. Следовательно, применение аналогов витамина D рекомендуется ограниченному числу пациентов с нормальным или низким уровнем P и Ca в сыворотке.

Для подавления SHPT без повышения уровня кальция и фосфата был разработан селективный VDRA. Парикальцитол (19-нор-?-25-дигидроксиэргокальциферол)

является синтетическим, селективным по отношению к тканям VDRA с более высоким сродством к паращитовидной железе, чем к кишечнику. По сравнению с плацебо, лечение парикальцитолом эффективно снижает уровень ПТГ у пациентов с ХБП, как в популяции диализа, так и в популяции без диализа. В историческом когортном исследовании пациенты, получавшие парикальцитол во время длительного гемодиализа, по-видимому, имели значительное преимущество в выживании по сравнению с теми, кто получал кальцитриол. Систематические обзоры также подтвердили, что парикальцитол подавляет iPTH у пациентов с ХБП по сравнению с плацебо.

В последнее время было опубликовано все большее количество сравнительных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность активных селективных и неселективных VDRA у пациентов с ХБП. Результаты этих исследований различались, и до сих пор неясно, превосходит ли парикальцитол неселективные VDRA при лечении ВГПТ. В предыдущих систематических обзорах когда-то пытались сравнить известное соединение витамина D с новым соединением витамина D. Но как включенные исследования, так и данные, извлекаемые для метаанализа, были недостаточными на тот момент. В настоящее время для лечения вторичного гиперпаратиреоза предлагаются активные аналоги витамина D. Поэтому мы планировали провести систематический обзор, чтобы сравнить эффективность и безопасность парикальцитолола и активных неселективных VDRA для лечения ВГПТ у пациентов с ХБП.

Кальцимитетики. Цинакальцет гидрохлорид (сенсипар, мимпара)

Первым представителем кальцимитетиков является цинакальцет - мощный аллостерический модулятор КЧР, который увеличивает чувствительность клеток ОЩЖ к внеклеточному кальцию, в результате чего блокируется выброс ПТГ и происходит сдвиг кривой зависимости ПТГ от уровня кальция влево. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность применения цинакальцета при ВГПТ у пациентов на диализе; однако в связи с нежелательными эффектами, такими как тошнота, рвота и диарея, имеются ограничения в применении у некоторых пациентов. Одной из причин развития диспепсических осложнений является замедление опорожнения желудка на фоне терапии, короткий период полувыведения цинакальцета и выраженные изменения его концентрации между введениями. Метаболизм препарата происходит в печени под воздействием ферментов, прежде всего цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2). Диспепсические побочные эффекты приводят к снижению комплаентности пациента, что послужило стимулом к дальнейшему поиску кальцимитетиков с возможностью решения указанных проблем.

Этелкальцетид (парсавиб) - первый внутривенно вводимый кальцимитетический препарат с значительно большим периодом полувыведения в сравнении с цинакальцетом и существенно лучшим профилем переносимости. Агонист КЧР, который приводит к дозозависимому подавлению ПТГ, фосфора и снижению уровня кальция у пациентов с ВГПТ на гемодиализе. Этелкальцетид не взаимодействует с цитохромом P450 и не вызывает побочных эффектов при длительной терапии. Препарат применяется у диализных пациентов. Эффективность этелкальцетида не только в снижении ПТГ, но и также кальция, фосфора и FGF23 была показана в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), а также совсем недавно в исследовании в реальной жизни. Однако доступны ограниченные долгосрочные данные в реальных условиях.

По данным многоцентрового исследования, проведенного в реальных условиях (Доменико Руссо, июнь 2019 г.), выявлено, что этелкальцетид значительно снижает уровень ПТГ у пациентов, находящихся на диализе, в условиях повседневной клинической практики. Снижение уровня ПТГ стало очевидным через несколько недель после начала приема этелкальцетида; более того, уровень ПТГ постепенно снижался в ходе лечения, при этом увеличивался процент пациентов с целевым уровнем ПТГ.

Эвокальцет - аллостерический модулятор кальций-чувствительных рецепторов околочитовидных желез. Новый пероральный кальцимиметик с дозозависимым эффектом снижения уровня ПТГ, незначительным влиянием на опорожнение желудка и отсутствием влияния на изоформы цитохрома 450.

На сегодняшний день в арсенале врачей для лечения ВГПТ на фоне ХБП новый кальцимиметик - эвокальцет, который является аллостерическим модулятором кальций-чувствительных рецепторов околочитовидных желез и эффективно снижает сывороточные уровни ПТГ, кальция и фосфора. Эвокальцет оказывает меньшее влияние на желудочно-кишечный тракт, чем цинакальцет, что свидетельствует в пользу минимизации побочных эффектов препарата. Еще одной особенностью препарата является то, что он не влияет на различные изоформы цитохрома P450. На основании имеющихся данных можно говорить об эффективности и безопасности, а также о возможности эвокальцета стать лучшей альтернативой цинакальцету при переносимости последнего.

Заключение

В заключении, можно отметить, что терапия вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) является сложной и многогранной задачей. Различные подходы к лечению, включая применение активаторов рецепторов витамина D (VDRA) и кальцимиметиков, показали свою эффективность, однако каждый из них имеет свои ограничения и побочные эффекты. Например, VDRA могут повышать уровни кальция и фосфора, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, тогда как кальцимиметики, такие как цинакальцет и этелкальцетид, показали хорошие результаты в снижении уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и улучшении минерального обмена.

Одним из важных аспектов лечения является необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту, так как факторы, такие как стадия ХБП, уровень биохимических отклонений, переносимость препаратов, а также финансовые возможности пациента, играют ключевую роль в выборе оптимальной терапевтической стратегии. К примеру, несмотря на высокую эффективность таких препаратов, как этелкальцетид и эвокальцет, их отсутствие на фармацевтическом рынке Узбекистана усложняет доступность терапии, что создаёт дополнительные сложности для лечения пациентов с ВГПТ.

Важно отметить, что комбинация VDRA и кальцимиметиков является перспективным направлением, так как эти препараты воздействуют на разные механизмы и могут взаимно компенсировать побочные эффекты друг друга. Однако литература, освещающая комбинированную терапию, ограничена, что требует дальнейших исследований для оценки долгосрочной эффективности и безопасности данных подходов.

В конечном счёте, эффективное лечение ВГПТ требует комплексного подхода, включающего регулярный мониторинг уровня ПТГ, корректировку доз препаратов и постоянную оценку риска развития осложнений.

Список использованной литературы:

1.Guideline Update: what's changed and why it matters Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International*. 2017;92:26-36.

2.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2017;Suppl. 7:1-59.

3.Zawierucha J., Malyszko J., Malyszko JS, et al. Three Therapeutic Strategies: Cinacalcet, Paricalcitol, or Both in Secondary Hyperparathyroidism Treatment in Hemodialysed Patients During 1-Year Observational Study - A Comparison. *Front Endocrinol*. 2019;10(40):1-8. doi: 10.3389/fendo.2019.00040.

4.Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эффективность нативных препаратов витамина D и селективного агониста рецепторов витамина D в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(2):12-22.

5.Morosetti M., Jankovic L., Zappal? L., et al. Long-term use of etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis for end-stage renal failure: a real-life retrospective observational study. *Int Urol Nephrol*. 2023;55:1865-1873. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03505-4>.

6.Xu J., Yang Y., Ma L., et al. Cinacalcet plus vitamin D versus vitamin D alone for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol*. 2019;51:2027-2036. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02271-6>.

7.Nagano N., Ishikawa T., Yamaguchi M., et al. Long-term treatment of evocalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a five-year prospective cohort study in 147 Japanese patients. *Ren Replace Ther*. 2024;10:13. <https://doi.org/10.1186/s41100-024-00529-z>.

8.Sun Y., Tian B., Sheng Z., et al. Efficacy and safety of cinacalcet compared with other treatments for secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease or end-stage renal disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:316. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1639-9>.

9.Shigematsu T., Fukagawa M., Yokoyama K., et al. Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:426-436. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1442-5>.

10.Kurokawa Y., Kaida Y., Hazama T., et al. Effect of switching from cinacalcet to etelcalcetide on secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis: an ESCORT trial. *Ren Replace Ther*. 2020;6:64. <https://doi.org/10.1186/s41100-020-00310-y>.

11.Cai P., Tang X., Qin W., et al. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:571-584. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1195-6>.

12.Shigematsu T., Shimazaki R., Fukagawa M., et al. Pharmacodynamics of evocalcet for secondary hyperparathyroidism in Japanese hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23:258-267. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1635-6>.

13.Егшатын Л.В. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом.

Нефрология. 2020;24(6):100-106. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106>.

14. Егшатын Л.В. Новый кальцимитетик эвокальцет для лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек с небольшим влиянием на желудочно-кишечный тракт и изоформы цитохрома P450 in vivo и in vitro. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(3):27-33. <https://doi.org/10.14341/osteo12309>.