

Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴,
Ж.А. Муркамилова², Ф.А. Юсупов⁵

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, ²ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, ³НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, ⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, ⁵Ошский государственный университет, Ош

Для корреспонденции:
И.Т. Муркамилов.
Кафедра факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, 720020, Ахунбаева 92.
murkamilov.i@mail.ru

Для цитирования:
Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(4):85-90 [Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Treatment of mineral-bone disorders in chronic kidney disease. Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):85-90 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-85-90.

Минерально-костные нарушения (МКН) при хронической болезни почек (ХБП) характеризуются гиперфосфатемией, дефицитом витамина Д, гиперпродукцией фактора роста фибробластов-23, а также вторичным гиперпаратиреозом. Проявления МКН-ХБП включают в себя также резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию. Клиническим следствием эктопической кальцификации артерий являются сердечно-сосудистые события и повышение смертности. Начальным и необходимым этапом лечения МКН-ХБП считают диету. У пациентов с почечной недостаточностью и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий, адинамической болезни костей и/или постоянно низкого уровня паратиреоидного гормона сыворотки коррекция гиперфосфатемии чаще всего проводится с помощью сеВЕЛАМЕРА. Кальцимитетики (цинакальцет и эвокальцет) используются у гемодиализных пациентов при неэффективности терапии витамином Д.

Ключевые слова. Хроническая болезнь почек, минерально-костные нарушения, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, витамин Д, почечная недостаточность, гемодиализ, сеВЕЛАМЕР, цинакальцет, эвокальцет.

На протяжении последних двух десятилетий накоплено достаточно данных о распространенности, факторах риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), которую считают “пандемией” XXI века. Течение и прогноз ХБП во многом зависят от своевременного выявления и устранения факторов, которые способствуют ускорению нефросклероза и развитию сердечно-сосудистых осложнений [1]. У пациентов с ХБП и почечной недостаточностью, т.е. снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м², начинает повышаться уровень фосфора в крови [2]. Для предотвращения развития гиперфосфатемии остеоциты

секретируют фактор роста фибробластов 23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23), который связывается с FGF-рецептором 1-го типа (FGF-R1) и активирует его. FGF-R1 функционирует совместно с трансмембранным белком Klotho в почечных канальцах как рецепторный комплекс Klotho-FGF [3]. Взаимодействие между FGF-23, Klotho и FGF-R1 блокирует образование фермента α_1 -гидроксилазы в почках (снижается образование кальцитриола) и уменьшает экспрессию натрий-фосфорных котранспортеров 2-го типа, обеспечивающих реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах почек. Это препятствует развитию гиперфосфатемии на начальных стадиях ХБП [4-6]. Однако при снижении СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м² этот компенсаторный механизм теряет способность поддерживать должный уровень фосфора в крови, так как почки не могут обеспечивать адекватное выведение фосфора с мочой, что приводит к гиперфосфатемии [7,8]. Для нормализации уровня фосфора в крови FGF-23 продолжает блокировать α_1 -гидроксилазу, что обеспечивает стойкое снижение уровня кальцитриола [9]. Кроме того, снижение продукции кальцитриола вызывают и другие факторы, такие как нарушение функции почечных канальцев (место образования активной формы витамина Д), повышение в крови уровня уремических токсинов, развитие метаболического ацидоза, недостаточное поступление предшественников кальцитриола с пищей [8]. Снижение уровня витамина Д способствует развитию гипокальциемии. Гипокальциемия, уменьшение концентрации кальцитриола и гиперфосфатемия приводят к стойкому повышению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) в результате активации клеток окоштитовидных желез (ОШЖ) [8,9]. Конечным этапом указанных патологических процессов является гиперплазия ОШЖ, которая сопровождается повышенной выработкой ПТГ и, соответ-

ственно, развитием вторичного гиперпаратиреоза на фоне ХБП [10]. В итоге, происходит активация процессов резорбции костной ткани вследствие повышения уровня ПТГ в крови, нарушаются процессы костного ремоделирования и снижается минеральная плотность костной ткани. Серьезным проявлением вторичного гиперпаратиреоза является кальцификация мягких тканей и сосудов. В ранее опубликованных исследованиях было установлено, что по мере повышения уровня ПТГ у пациентов с ХБП отмечается повышение уровня кальция и фосфора в крови, а также индекса кальцификации коронарных артерий и ригидности сосудов, что приводит к увеличению риска атеросклеротических и атеротромботических событий [4,5].

В 2006 году по инициативе KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) было введено понятие МКН-ХБП. В основе этой патологии лежит системное нарушение минерального и костного обмена, которое проявляется одним или комбинацией следующих отклонений [11]:

- изменение концентрации в крови ПТГ, кальция, фосфора и витамина Д;
- нарушение обновления и минерализации костной ткани;
- развитие кальциноза сосудов или других мягких тканей.

О.Н. Ветчинникова (2017 г.) подчеркивает, что МКН-ХБП представляет собой многофакторное и прогрессирующее заболевание, распространенным и тяжелым вариантом течения которого является вторичный гиперпаратиреоз [7]. Важно помнить, что у пациентов с ХБП, не получающих лечение программным гемодиализом, часто наблюдаются недостаточность витамина Д и вторичный гиперпаратиреоз, которые связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), переломов, прогрессирования почечной недостаточности и смерти [12-14].

Распространенность и факторы риска вторичного гиперпаратиреоза

По данным KDIGO, распространенность вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов с ХБП 3–5 стадий составляет 32%, а среди лиц, находящихся на программном гемодиализе и перитонеальном диализе, — 34% и 18%, соответственно [15]. В нескольких диализных центрах Московской области частота вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов, получавших почечную заместительную терапию (ПЗТ) гемодиализом и перитонеальным диализом, составила 6–21% [7]. Е.А. Королева и соавторы выявили вторичный гиперпаратиреоз у 67% из 90 больных, находившихся на программном гемодиализе [16]. При этом кальцификация сосудистой стенки и сердечных клапанов отмечалась у пациентов с высоким уровнем ПТГ (более 400 пг/мл) и не зависела от концентрации кальция крови. Высокая частота вторичного гиперпаратиреоза частично отражала длительность (более 5 лет) ПЗТ. Сходная частота вторичного гиперпаратиреоза среди диализных пациен-

тов (70,8%) была отмечена и в другом исследовании, в котором средняя продолжительность пребывания пациентов на программном гемодиализе равнялась $6,1 \pm 0,6$ лет [17]. Связь между ПЗТ и увеличением риска вторичного гиперпаратиреоза установлена и в других исследованиях [18].

A.S. Pala и соавторы изучали связь дефицита 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)Д) и 1,25-дигидроксивитамина Д ($1,25(\text{ОН})_2\text{Д}$) с вторичным гиперпаратиреозом у 113 пациентов с ХБП, в том числе 3 стадии у 85 и 4 стадии у 28 [19]. Низкий уровень 25(ОН)Д был выявлен у 89,4% пациентов с ХБП 3 стадии и у 89,3% — 4 стадии. Концентрация ПТГ была несколько выше у пациентов с низким уровнем 25(ОН)Д ($p=0,057$). Уровень $1,25(\text{ОН})_2\text{Д}$ был ниже 54,53 пг/мл у 28 (24,7%) больных. В этой группе отмечено также достоверно увеличение концентрации ПТГ ($p=0,048$) [19]. Частота вторичного гиперпаратиреоза составила 57,5%.

Имеются данные о том, что примерно 50% населения земного шара страдает недостатком витамина Д [20]. Как уже отмечалось, пациентам с ХБП весьма свойственен дефицит витамина Д, что определяет высокий риск развития вторичного гиперпаратиреоза [14]. Дефицит витамина Д одновременно приводит к появлению гипокальциемии, которая также стимулирует гиперпродукцию ПТГ [21] и способствует развитию гиперплазии и аденомы ОЩЖ [22]. В свою очередь, гиперплазированная ткань ОЩЖ мало чувствительна к регулируемому влиянию кальция и витамина Д. Считается, что количество кальциевых рецепторов в узлах ОЩЖ уменьшается почти на 60% [22]. M. Bermudez-Lopez и соавторы проанализировали данные 2445 пациентов с ХБП, 950 из которых были с 3-й стадией, 807 — с 4-5 стадиями и 688 — на программном гемодиализе [23]. Вторичный гиперпаратиреоз был выявлен у 1693 (76,9%) пациентов, в том числе у 433 (45,6%) из 950 больных ХБП 3 стадии, 625 (77,4%) из 807 больных ХБП 4-5 стадий и 635 (92,3%) из 688 пациентов, получавших лечение программным гемодиализом [23]. У пациентов с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий была выше, чем у больных без гиперпаратиреоза (относительный риск [ОР] 1,61; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,07-2,43). В этом исследовании гиперфосфатемия ассоциировалась с увеличением риска прогрессирования ХБП (ОР 6,13; 95% ДИ 1,48-25,3) и смерти (ОР 1,64; 95% ДИ 1,20-2,23) [23]. В китайском исследовании частота гиперфосфатемии у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом, достигла 64,4%, а распространенность вторичного гиперпаратиреоза — 48,8% [24]. Данные о высокой частоте гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП продемонстрированы и в других крупных исследованиях [25]. При ХБП вторичный гиперпаратиреоз и гиперфосфатемия являются независимыми предикторами прогрессирования нарушения функции почек, а также развития сердечно-сосудистых событий [23].

Лечение МКН-ХБП

Немедикаментозные способы устранения гиперфосфатемии предполагают соблюдение гипофосфатной диеты. При снижении СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м² содержание фосфора в суточном рационе не должно превышать 800-1000 мг [8,10,22]. К продуктам, содержащим большое количество фосфора, относятся молоко и молочные продукты, все виды сыров, йогурты, пудинги, сливки, заварной и сливочный кремы, мороженое, соя, фасоль, соевые продукты, сухой горох, чечевица, овощные смеси, белковые продукты (яйца, печень, лососевые рыбы, сардины, тунец), шоколад, орехи и т.д. [8,10,26]. Диета обычно эффективна на начальных этапах развития почечной недостаточности [8,10], однако при прогрессировании ХБП ее эффективность снижается, что требует назначения фосфат-связывающих препаратов в сочетании с ограничением потребления фосфора с пищей менее 1 г/сут [26]. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают концентрацию фосфора в сыворотке и могут использоваться для начальной терапии [27]. В обычной клинической практике чаще всего применяются наиболее доступные фосфат-связывающие препараты, такие как кальция карбонат и кальция ацетат, хотя длительный прием препаратов, содержащих кальций, может вызывать гиперкальциемию. При приеме кальция карбоната гиперкальциемия встречается в 3,5 раза чаще, чем при использовании кальция ацетата [28]. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция не следует назначать пациентам с гиперкальциемией [27]. В таких случаях рекомендуют фосфат-связывающие препараты, не содержащие кальций [28]. В рекомендациях KDIGO 2017 г. отмечено, что пациентам с ХБП С3а–С5Д стадий рекомендуется ограничение применения фосфат-связывающих препаратов на основе кальция или снижение их доз и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина Д, так как лечение кальцийсодержащими препаратами способствует прогрессированию кальцификации сосудов [29]. В клиническом исследовании у пациентов, находившихся на программном гемодиализе, повышение уровня кальция в крови на каждые 0,25 ммоль/л выше нормы сопровождалось увеличением риска смерти на 20% [30]. Фосфат-связывающие препараты, не содержащие кальций, такие как севеламер, не вызывают гиперкальциемию [29]. Применение севеламера для коррекции гиперфосфатемии оправдано у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, у лиц с постоянной или рецидивирующей гиперкальциемией на фоне терапии препаратами кальция и витамина Д, уровнем ПТГ ниже целевых значений, кальцинозом сосудов или мягких тканей и адинамической костной болезнью [31]. В редких случаях севеламер может вызывать желудочно-кишечные расстройства, такие как тошноту, рвоту и диарею [32], однако он не увеличивает уровень кальция в крови и риск развития кальцификации мягких тканей и сосудов, а также сердечно-сосудистых осложнений [9].

Еще одним не содержащим кальций препаратом, связывающим фосфаты в желудочно-кишечном тракте и применяющимся для лечения гиперфосфатемии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, является комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (сукроферрик оксигидроксид). М. Ketteler и соавт. в рандомизированном исследовании 3 фазы сравнивали эффективность сукроферрик оксигидроксида 1,0–3,0 г/сут (n=710) и севеламера 2,4–14,4 г/сут (n=349) у 1059 больных с гиперфосфатемией, находящихся на программном гемодиализе [33]. По эффективности два препарата существенно не отличались друг от друга. В целом фосфат-связывающая терапия в течение 1 года привела к значительному (на 30%) и стойкому снижению сывороточного уровня фосфора (p<0,001) и снижению концентрации FGF-23 на 64% (p<0,001). Содержание интактного ПТГ значительно снизилось через 24 недели (p<0,001), но к 52-й неделе практически вернулось к исходному значению. При этом содержание кальция не изменилось. Таким образом, лечение сукроферрик оксигидроксилом или севеламером в течение года значительно снижало сывороточную концентрацию FGF-23 у пациентов, получавших терапию гемодиализом. Тенденция к повышению уровней маркеров костеобразования свидетельствовала о положительном влиянии указанных лекарственных средств на метаболизм костной ткани.

Высокие концентрации FGF-23 при ХБП тесно связаны с повышенным риском ССЗ и смертности [34]. Увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) является суррогатным маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. А.В. Krijger и соавторы изучали влияние севеламера на концентрации фосфата, FGF-23 и СПВ [35]. В исследовании были включены 24 пациента с ХБП 3 стадии и нормофосфатемией, которые в течение 8 недель получали севеламер в фиксированной дозе 2,4 г два раза в сутки в сочетании с обычной диетой. Авторы не обнаружили значительного снижения СПВ (p=0,12) на фоне лечения севеламером, однако у пациентов с менее выраженной кальцификацией сосудов (более низкий индекс Каурпила) после лечения наблюдалось статистически значимое снижение СПВ с поправкой на среднее артериальное давление (p=0,02). Отсутствие позитивного эффекта севеламера на ригидность сосудов в этом исследовании, возможно, объясняется небольшим объемом выборки и коротким сроком лечения. Предполагается также, что положительное влияние севеламера на сосуды проявляется в присутствии гиперфосфатемии. Имеются данные о том, что севеламер снижает уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, концентрацию мочевой кислоты и обладает противовоспалительным действием [9]. К тому же, севеламер не повышает уровень кальция в крови и, соответственно, не ускоряет прогрессирование кальцификации мягких тканей и сосудов. Это свидетельствует о том, что использование

севеламера у пациентов с ХБП не может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

Т.М. Demerdash и соавт. в многоцентровом проспективном исследовании, проводившемся в 16 гемодиализных отделениях у 201 взрослого пациента, оценивали эффективность приема цинакальцета три раза в неделю [36]. Через 6 месяцев терапии цинакальцетом отмечалось достоверное снижение уровня ПТГ (987 ± 594 против 1079 ± 528 пг/мл; $p=0,006$) и активности щелочной фосфатазы крови (171 ± 142 против 190 ± 152 Ед/л; $p=0,028$). Авторы сделали вывод, что по сравнению с режимом ежедневного приема цинакальцета дозирование три раза в неделю после сеанса гемодиализа обеспечивает более эффективный контроль лабораторных показателей МКН-ХБП [36].

В 2019 году Р. Petrou опубликовал результаты систематического обзора фармакоэкономических исследований по использованию не содержащих кальций фосфат-связывающих препаратов — севеламера и лантана — у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и гиперфосфатемией [37]. Результаты исследования показали, что применение не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов может быть затратно-эффективным, особенно у пациентов с большей ожидаемой продолжительностью жизни [37]. Снижение синтеза активной формы витамина Д (кальцитриола) является частью патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при ХБП. Стоит отметить, что данные о лечении вторичного гиперпаратиреоза с использованием модификации диеты, фосфат-связывающих веществ, витамина Д и кальцимитетиков в рамках рандомизированных контролируемых исследований в литературе представлены недостаточно, хотя и обсуждаются такие вопросы, как возможность коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП [38]. Так, в обзоре Г.В. Волгиной и соавт., посвященном кальцимитетикам в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, обобщены механизмы развития МКН-ХБП [39]. По мнению исследователей, этелкальцетид может применяться в лечении диализ-зависимых пациентов с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, гиперкальциемией или гиперфосфатемией, получающих активные метаболиты витамина Д. Если при лечении программным гемодиализом сохраняется вторичный гиперпаратиреоз, резистентный к терапии витамином Д, отмечается выраженная кальцификация сосудов и мягких тканей и не представляется возможным использование аналогов витамина Д, рекомендуется применение кальцимитетиков [29]. К препаратам этой группы относятся цинакальцет, эвокальцет и этелкальцетид, которые повышают чувствительность рецепторов клеток ОЩЖ [9]. Этелкальцетид вызывает более выраженное снижение кальция, чем цинакальцет и эвокальцет [40]. Важно отметить, что использование этелкальцетида может ограничиваться из-за риска гипокальциемии и удлинения интервала QT у пациентов, исходно имеющих низкий уровень кальция и нарушения внутрисердечной

проводимости. Между тем, в упомянутом исследовании подчеркнуто, что этелкальцетид обладает эффективностью в качестве препарата для снижения уровня ПТГ [39]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований кальцимитетических агентов показал, что этелкальцетид вызывает более выраженное снижение уровней ПТГ по сравнению с другими препаратами этой группы [40]. Так, вероятность достижения целевого уровня ПТГ при применении этелкальцетида была выше, чем при лечении эвокальцетом (отношение шансов [ОШ] 4,93; 95% ДИ 1,33-18,20) и цинакальцетом (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,19-6,67). У пациентов с терминальной почечной недостаточностью кальцимитетики эффективно снижают уровень ПТГ, предотвращают прогрессирование гиперплазии ОЩЖ и, самое главное, улучшают прочность костной ткани и предупреждают развитие сосудистого кальциноза [9]. В российских рекомендациях отмечено, что цинакальцет снижает уровни ПТГ, кальция, фосфатов, произведение $Ca \cdot P$ и активность щелочной фосфатазы у пациентов с ХБП на программном гемодиализе, однако эффективность его зависит от выраженности гиперпаратиреоза [27]. К настоящему времени проведено значительное количество исследований, доказывающих эффективность цинакальцета в отношении снижения уровней ПТГ, кальция и фосфора, а также FGF-23 [41,42]. Показано, что цинакальцет снижает уровень ПТГ и улучшает кальций-фосфорный гомеостаз у пациентов с неконтролируемым вторичным гиперпаратиреозом, получающих лечение программным гемодиализом [43]. В экспериментальных исследованиях изучалось влияние эвокальцета на эктопическую кальцификацию и гиперплазию ОЩЖ [44]. Установлено, что эвокальцет предотвращал кальцификацию аорты, сердца и почек, а также уменьшал размеры клеток ОЩЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что эвокальцет может замедлить эктопическую кальцификацию и подавить гиперплазию ОЩЖ при вторичном гиперпаратиреозе. Кальцимитетики у пациентов с ХБП на фоне гиперкальциемии, вторичного гиперпаратиреоза и отсутствия выраженного снижения фосфора в крови служат препаратами выбора [9,45-48]. Основным побочным действием препаратов данной группы является гипокальциемия, которая легко корректируется при снижении дозы кальцимитетиков или при добавлении к ним активных метаболитов витамина Д в низких дозах [9].

Заключение

Гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз представляют собой серьезные осложнения ХБП, требующие постоянной настороженности врача, регулярного обследования пациентов с оценкой клинико-лабораторных данных, проведения вторичных профилактических и лечебных мероприятий с использованием современных средств предупреждения развития и торможения прогрессирования данного заболевания. Коррекция МКН-ХБП на стадии почечной недостаточности с использованием севеламера и кальцимитетиков являет-

ся патогенетически обоснованным рациональным подходом терапии.

Конфликт интересов: нет.

- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д., и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Клиническая нефрология 2014;2:4-29 [Moiseev VS, Mukhin NA, Kobalava ZhD, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. Clinical nephrology 2014;2:4-29 (In Russ.)].
- Wahl P, Wolf M. FGF23 in chronic kidney disease. Endocrine FGFs and Klothos. Springer, New York, NY 2012;107-125.
- Vervoelet MG, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 and Klotho in chronic kidney disease. Kidney Intern Suppl 2011;1:4:130-5.
- 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):520-8.
- 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):3262-7.
- Милованова Л.Ю., Милованова С.Ю., Крюкова Д.В., и др. Значение сывороточных уровней белка Клото (KLOTНО) и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) как ранних диагностических маркеров хронического почечного повреждения. Сеченовский вестник 2014;2:78-83 [Milovanova LYu, Milovanova SYu, Kryukova DV, et al. The importance of whey protein levels of klotho and fibroblast growth of factor-23 (FGF-23) as early diagnostic markers of chronic kidney damage. Sechenov Medical Journal 2014;2:78-83 (In Russ.)].
- Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия 2013;44:26-39 [Vetchinnikova ON. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Effective Pharmacotherapy 2013;44:26-39 (In Russ.)].
- Ермоленко В.М., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., и др. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Научное общество нефрологов России, 2015. [Ermolenko VM, Vetchinnikova ON, Volgina GV, et al. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Scientific Society of Nephrologists of Russia, 2015 (in Russ.)].
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Особенности коррекции минеральных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;10(II):107-114 [Demidova TYu, Lobanova KG. Correction of mineral metabolism disturbances in patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. RMJ. Medical Review 2019;10(II):107-114 (In Russ.)].
- Волгина Г., Штандель В., Балкарова О., Ловчинский Е. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции. Врач 2012;7:19-23 [Volgina G, Shtandel V, Balkarova O, Lovchinskij E. Hyperphosphatemia in chronic kidney disease: a modern strategy for correction. Vrach 2012;7:19-23 (in Russ.)].
- Moë S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Intern 2006;69(11):1945-53.
- Kalantar-Zadeh K, Hollenbeck CS, Arguello R, et al. The cost-effectiveness of extended-release calcifediol versus paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 CKD. J Med Econ 2020;23:3:308-315.
- Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary hyperparathyroidism. StatPearls Publishing, 2020.
- Goldsmith D. Control of secondary hyperparathyroidism (SPHT) by older and newer vitamin D compounds. Parathyroid Glands in Chronic Kidney Disease. Springer 2020;151-154.
- KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009;113:1-130.
- Королева Е.А., Бондарь И.А., Тов Н.Л. Сердечно-сосудистые и костные проявления гиперпаратиреоза у больных, получающих терапию программным гемодиализом. Журнал Медицина и образование в Сибири 2013;6:55-65 [Koroleva EA, Bondar IA, Tov NL. Cardiovascular and osteal implications of hyperparathyroidism at patients receiving the program hemodialysis. Zhurnal Meditsina i obrazovanie v Sibiri 2013;6:55-65 (in Russ.)].
- Юдицкая О.Д., Иванова Е.А., Стяжкина С.Н. Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией заболевания почек. Международный студенческий научный вестник 2018;1:26 [Yuditskaya OD, Ivanova EA, Styazhkina SN. Clinical manifestations of secondary hyperparathyroidism in patients with terminal stage of kidney disease. International Student Scientific Bulletin 2018;1:26 (in Russ.)].
- Фосфорно-кальциевый обмен и почки: руководство для врачей. под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина 2000;62-75. [Phosphorus-calcium metabolism and kidneys: a guide for doctors. ed. I.E. Tareeva. M.: Medicine 2000; 62-75 (in Russ.)].
- Pala AS, Kaya E, Alag z S, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with stage 3/4 chronic kidney disease and its relation to secondary hyperparathyroidism. Turkish J Nephrol 2019;28:132-7.
- Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(19):1980-1.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:913-21.
- Иванов Д.Д. Минеральный обмен при хронической болезни почек. Почки 2012;2:58-65 [Ivanov DD. Mineral metabolism in chronic kidney disease. Kidneys 2012;2:58-65 (in Russ.)].
- Bermudez-Lopez M, Forne Izquierdo C, Cambray S, et al. Independent effects of secondary hyperparathyroidism on chronic kidney disease progression and cardiovascular events in the nefrona cohort. NDT 2020;35:Suppl 3C P0878.
- Zhou QG, Jiang JP, Wu SJ, et al. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units. Chin Med J 2012;125:3434-9.
- Wang J, Bieber BA, Hou FF, et al. Mineral and bone disorder and management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Chin Med J 2019;132:23:2775-82.
- Корниенко В.А., Утин А.С. Основные пути коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронических заболеваниях почек. Лекарственный вестник 2011;4(44):15-20 [Kornienko V. A., Utin A. S. The main ways of correction of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney diseases. Lekarstvennyj vestnik 2011; 4 (44):15-20 (in Russ.)].
- Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек Российское диализное общество (май 2010 г.). Нефрология и диализ 2011;13(1):33-51 [National recommendations on CKD-MBD. Russian Dialysis Society (May 2010). Nephrology Dialysis 2011;13(1):33-51 (in Russ.)].
- Ефремова О.А., Маликова А.А., Камышникова Л.А., Болховитина О.А. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2015;22(219):12-7 [Efremova OA, Malikova AA, Kamyshnikova LA, Bolkhovitina OA. Current aspects of the diagnosis and treatment of hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy 2015;22(219):12-7 (In Russ.)].
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD MBD). Kidney Intern Suppl 2017;7:1-59.
- 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. Amer J Kidney Dis 1998;31(4):607-17.
- Hruska KA, Williams MJ, Sugatani T. Chronic kidney disease - mineral and bone disorders. Chronic Renal Disease. Academic Press, 2020;551-69.
- Zeidan JH, Simmelink A, Saboori S, et al. Lower gastrointestinal bleeding due to sevelamer-induced colitis: 2019. Amer J Gastroenterol 2019;114:2019 ACG Annual Meeting Abstracts.C. S1129-S1130.
- Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, et al. Effects of sucroferic oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease – mineral bone disorder parameters in dialysis patients. NDT 2019;34(7):1163-70.
- Law JP, Price AM, Pickup L, et al. Clinical potential of targeting fibroblast growth factor 23 and Klotho in the treatment of uremic cardiomyopathy. J Amer Heart Assoc 2020;9:7.C.e016041.
- Krijger ABD, van Ittersum FJ, Hoekstra T, et al. Short-term effects of sevelamer-carbonate on fibroblast growth factor 23 and pulse wave velocity in patients with normophosphataemic chronic kidney disease Stage 3. Clin Kidney J 2019;12:5:678-85.
- Demerdash TM, Abdelsalam M, Assem M, et al. Daily versus post-dialysis administration of calcimimetics for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients: an interventional, multi-centre study. Afr J Nephrol 2020;23(1):81-84.
- Petrou P. A systematic review of the economic evaluations of non-calcium-containing phosphate binders, sevelamer and Lanthanum, in end-stage renal disease patients with hyperphosphatemia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2019;19(3):287-98.
- Galassi A, Ciceri P, Fasulo E, et al. Management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A focus on the elderly. Drugs Aging 2019;12:5:678-85.
- Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Этелкальцетид в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на программном гемодиализе: обзор клинических данных и место в терапии. Клиническая нефрология 2020;2:74-83 [Volgina GV, Mikhailova NA. Ethelcalcetide in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review of clinical data and a place in therapy. Clinical Nephrology 2020;2:74-83 (in Russ.)].
- Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. Am J Kidney Dis 2020;76(3):321-30.
- Moë SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQIM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. Kidney Int 2005;67(2):760-71.
- 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):269-78.
- Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K, et al. Effect of cinacalcet and vitamin D analogs on fibroblast growth factor-23 during the treatment of secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(6):1021-30.
- Mogil MT, Skachko T, Dobrindt EM, et al. Surgery for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet: A single-center experience. Scand J Surg 2020; January 6. <https://doi.org/10.1177/1457496919897004>
- Iles JN, Ariceta G, Dehmel B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. Pediatr Nephrol 2019;34(3):475-86.
- Routray SB, Patra CN, Raju R, et al. Lyophilized SLN of cinacalcet HCl: BBD enabled optimization, characterization and pharmacokinetic study. Drug Dev Ind Pharm 2020;46(7):1080-91.
- Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Луценко А.С. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. Остеопороз и остеопатии 2017;20(1):26-33 [Rozhinskaya LY, Belaya ZhE, Lutsenko AS. Novel treatment options for secondary hyperparathy-

roidism in end-stage kidney disease patients on hemodialysis therapy. *Osteoporosis and Osteopathy* 2017;20(1):26-33 (in Russ.).

48. Мокрышева Н.Г., Маганева И.С. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио и нефропротекции. *Медицинский совет* 2018;(4):60-5 [Mokrysheva NG, Maganeva IS. Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2018;4:60-5 (in Russ.)].

Treatment of mineral-bone disorders in chronic kidney disease

I.T. Murkamilov^{1,2}, K.A. Aitbaev³, V.V. Fomin⁴, Zh.A. Murkamilova², F.A. Yusupov⁵

¹Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, ²Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, ³Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, ⁴Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ⁵Osh State University, Osh

Mineral-bone disorders (MBD) in chronic kidney disease (CKD) manifest by hyperphosphatemia, vitamin D deficiency, overproduction of fibroblast growth factor-23, and secondary hyperparathyroidism. CKD-MBD also results in bone resorp-

tion and ectopic calcification that is associated with an increased risk of cardiovascular events and mortality. Diet is the initial and obligatory approach to treatment for CKD-MBD. Sevelamer is frequently used for correction of hyperphosphatemia in patients with renal failure who present with calcification of arteries, adynamic bone disease and/or stably low serum parathyroid hormone levels. Calcimimetics, that is, cinacalcet and evocalcet, are widely used in hemodialysis patients who do not respond to treatment with vitamin D.

Keywords. *Chronic kidney disease, mineral-bone disorders, hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, vitamin D, renal failure, hemodialysis, sevelamer, cynacalcet, evocalcet.*

Correspondence to: I.T. Murkamilov. Department of Faculty Therapy, Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Akhunbaev 92, Bishkek, 720020. murkamilov.i@mail.ru.

To cite: Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Treatment of mineral-bone disorders in chronic kidney disease. *Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):85-90 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-85-90.