

ЦИНАКАЛЦЕТ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ветчинникова О.Н.¹, Щербакова Е.О.¹, Полякова Е.Ю.²

¹ Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

² Отдел лучевой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность и безопасность цинакалцета в лечении гиперпаратиреоза (ГПТ) у реципиентов ренального трансплантата. **Материалы и методы.** В течение года 3 пациенткам с удовлетворительно функционирующим почечным трансплантатом (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 44–80 мл/мин) и ГПТ (паратиреоидный гормон – ПТГ 320–348 пг/мл), резистентным к лечению активными формами витамина D и гиперкальциемией (2,6–3,1 ммоль/л), проводилось лечение цинакалцетом (начальная доза – 30 мг/сут, поддерживающая – 60–15 мг/сут) с присоединением через 2–3 мес. альфакальцидола (0,25–0,75 мкг/сут). Исследованы сывороточные концентрации и почечная экскреция кальция и фосфора, ПТГ, функция почечного трансплантата (креатинин крови, СКФ, плазменная концентрация такролимуса), минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в различных отделах скелета (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия). **Результаты.** Через месяц уровень кальция в крови нормализовался, уровень ПТГ снизился в 1,2–3,2 раза. Через год у двух пациенток уровень в крови ПТГ нормализовался, у одной составил 142 пг/мл. Почечная экскреция кальция изменялась неодинаково – у двух пациенток постепенно увеличивалась, не выходя за пределы физиологической нормы, и у одной оставалась стабильной. Общей закономерности в динамике сывороточной концентрации и мочевой экскреции фосфора не отмечено. Функция почечного трансплантата сохранялась стабильной – СКФ 46–76 мл/мин. МПКТ в дистальном отделе костей предплечья, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника у двух пациенток осталась прежней, у одной увеличилась соответственно на 14, 6 и 7%. Нежелательные явления отсутствовали. **Заключение.** Применение цинакалцета перспективно для коррекции ГПТ у реципиентов ренального трансплантата.

Ключевые слова: цинакалцет, гиперпаратиреоз, функционирующий почечный трансплантат.

CINACALCET IN TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM IN RECIPIENTS OF RENAL GRAFT

Vetchinnikova O.N.¹, Shcherbakova E.O.¹, Polyakova E.Y.²

¹ Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Faculty of Postgraduate Medical, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

² Department of Radiology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation

Aim. Evaluate the efficacy and safety of cinacalcet in the treatment of hyperparathyroidism (HPT) in renal transplant recipients. **Materials and methods.** During the year, three patients with satisfactory functioning kidney transplant (glomerular filtration rate – GFR 44–80 ml/min) and HPT (parathyroid hormone – PTH 320–348 pg/ml), resistant to treatment with active forms of vitamin D and hypercalcemia (2,6–3,1 mmol/l) were treated with cinacalcet (initial dose of 30 mg/day, supporting – 60–15 mg/day) with the added in 2–3 months alfacalcidol (0,25–0,75 µg/day). Investigated the serum concentrations and renal excretion of calcium and phosphorus, PTH, renal transplant function (blood creatinine, GFR, plasma concentrations of tacrolimus), bone mineral density (BMD) in different parts of the skeleton (dual energy X-ray absorptiometry). **Results.** A month later, the level of calcium in the blood to normal, PTH levels decreased by 1,2–3,2 times. A year later, in two patients, blood levels of PTH was back to normal, one – up – 142 pg/ml. Renal excretion of calcium varied differently – in two patients increased gradually, without exceeding the physiological norm, and in one – remained stable. General pattern in the dynamics of serum concentration and urinary excretion of phosphorus was not observed. Renal graft function remained stable – GFR 46–76 ml/min. BMD of the distal forearm, femoral neck and lumbar spine in two patients remained the same, in one – increased by 14, 6 and 7%. Adverse events were absent. **Conclusion.** Application of cinacalcet is promising for the correction of HPT in renal transplant recipients.

Key words: cinacalcet, hyperparathyroidism, functioning renal graft.

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – одно из осложнений, часто сопровождающих хроническую болезнь почек (ХБП), обусловленное тесной взаимосвязью между функциями почек, околощитовидных желез (ОЩЖ) и костной системы. Успешная трансплантация почки нивелирует характерные для диализных пациентов расстройства кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. Однако доля пациентов с персистирующим вторичным (по терминологии ряда авторов – третичным) ГПТ остается высокой – от 17 до 50% в течение первого года после пересадки почки. Повышенные предтрансплантационные уровни в крови ПТГ, кальция, фосфора и щелочной фосфатазы (ЩФ), т. е. тяжелый вторичный ГПТ, существенно увеличивают риск персистенции посттрансплантационного ГПТ, особенно при неустойчивой функции почечного трансплантата. Развитию ГПТ после пересадки почки также могут способствовать дефекты метаболизма витамина D, экспрессии витамин-D-чувствительных и кальций-чувствительных рецепторов, проводимая иммуносупрессивная терапия, хотя в отношении этих факторов мнение исследователей не совпадает [1].

ГПТ у реципиентов ренального трансплантата (равно как первичный ГПТ и вторичный ГПТ при ХБП) вызывает в организме полиорганную дисфункцию. Среди серьезных его проявлений – гиперкальциемия, которая регистрируется более чем в 50% случаев в первые три месяца и в 5–10% случаев в течение первого года посттрансплантационного периода. Гиперкальциемия является серьезным фактором риска развития внескелетной кальцификации, ухудшения функции трансплантированной почки и повышенной летальности реципиентов. Другое проявление посттрансплантационного ГПТ – формирование костной патологии, в частности снижение минеральной костной массы, преимущественно в костях с кортикальным типом строения, предрасполагающее к возникновению костных переломов [2]. К последствиям посттрансплантационного ГПТ относятся также расстройства

углеводного, липидного обменов, артериальная гипертензия, кардиомиопатия.

Внедрение в клиническую практику цинакалцета гидрохлорида существенно расширило терапевтические возможности ГПТ. Цинакалцет – препарат из класса кальцимиметиков, являющийся аллостерическим модулятором кальций-чувствительных рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток ОЩЖ. Снижая порог реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций, препарат непосредственно подавляет синтез и секрецию ПТГ, а также гиперплазию ОЩЖ. Клинические наблюдения за диализными пациентами с вторичным ГПТ, в том числе и собственное, убедительно продемонстрировали способность цинакалцета снижать и длительно поддерживать в пределах целевых значений уровень ПТГ в крови, параллельно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена, тем самым предупреждая развитие костной патологии, сосудистой кальцификации и других последствий ГПТ [3–5]. Цинакалцет нашел применение и в лечении первичного ГПТ с целью коррекции гиперкальциемии у пациентов, которым невозможно выполнение хирургического пособия [6]. Накапливаются результаты использования цинакалцета и при ГПТ у реципиентов ренального трансплантата. Несколько зарубежных публикаций сообщают об успешном контроле посттрансплантационного ГПТ с нормализацией кальций-фосфорного обмена и улучшением костного метаболизма (табл. 1).

Приводим первый собственный опыт использования цинакалцета в лечении ГПТ у реципиентов почечного трансплантата.

Под наблюдением находились 3 пациентки, имеющие функционирующий почечный трансплантат. На этапе диализной терапии двое имели тяжелого течения вторичный ГПТ, одна – рецидив вторичного ГПТ после перенесенной субтотальной паратиреоидэктомии. В посттрансплантационном периоде у пациенток сохранялся ГПТ, резистентный к терапии синтетическими аналогами активной формы витамина D и с развитием гиперкальциемии.

Ветчинникова Ольга Николаевна – д. м. н., профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация. *Щербакова Евгения Оттовна* – к. м. н., ассистент той же кафедры. *Полякова Елена Юрьевна* – к. м. н., н. с. отдела лучевой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел. 8 (495) 684-57-91. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru.

Vetchinnikova Olga Nikolaevna – professor of Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation. *Shcherbakova Evgeniya Ottovna* – assistant at the same Chair. *Polyakova Elena Yurjevna* – research fellow department of radiology M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Vetchinnikova Olga Nikolaevna. Address: 129110, Moscow, Shchepkina, 61/2.

Tel. 8 (495) 684-57-91. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru.

Таблица 1

**Результаты применения цинакалцета для лечения ГПТ у больных ХБП
после трансплантации почки**

| Авторы | Число пациентов | Наблюдение | Показание к назначению | Результат (изменение уровня в крови) | | |
|-----------------------|--|------------|---------------------------------|--|----------------------|--|
| | | | | Кальций | ПТГ | Креатинин |
| Serra et al. [7] | 11 | 10 нед. | Гиперкальциемия | Уменьшился на 1,2 мг/дл | Уменьшился на 21% | Не изменился |
| Kruse et al. [8] | 14 | 1 мес. | Гиперкальциемия | Уменьшился на 1,2 мг/дл | Не изменился | Увеличился |
| Srinivas et al. [9] | 11 | 3 мес. | Гиперкальциемия | Уменьшился на 1,6 мг/дл | Не изменился | Не изменился |
| Leca et al. [10] | 10 | 1 мес. | Гиперкальциемия | Уменьшился на 1,4 мг/дл | Уменьшился на 40–50% | Не изменился |
| Szwarc et al. [11] | 9 | 6 мес. | Гиперкальциемия | Уменьшился на 1,2 мг/дл | Уменьшился на 13% | Не изменился |
| El-Amm et al. [12] | 18 | 6 мес. | Гиперкальциемия (11) ГПТ (7) | Уменьшился на 0,8 мг/дл | Уменьшился на 42% | Увеличился без изменения СКФ |
| Apostolou et al. [13] | 7 | 3–18 мес. | Гиперкальциемия | Уменьшился на 1,8 мг/дл | Уменьшился на 57% | Не изменился |
| Falck et al. [14] | 14: 8 – циклоспорин А (CyA) 6 – такролимус (Tac) | 8 дней | Гиперкальциемия | Уменьшился на 0,16 ммоль/л (CyA) Не изменился (Tac) | – | Увеличился (CyA) Не изменился (Tac) |

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) передней поверхности шеи у каждой из них определялось единичное узловое образование; при цитологическом исследовании материала, полученного при тонкоигольной пункционной биопсии, обнаружены гиперплазированные главные клетки ОЦЖ (паратироциты) с наличием в них зернистости (секреторные гранулы с ПТГ).

Демографическая и клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 2.

Пациентки отвечали следующим критериям включения в протокол лечения цинакалцетом:

- наличие гиперкальциемии (сывороточная концентрация общего кальция, скорректированная на сывороточную концентрацию альбумина более 2,5 ммоль/л);
- плазменная концентрация паратиреоидного гормона ПТГ более 70 пг/мл;
- длительность посттрансплантационного периода более 6 месяцев;
- стабильная функция почечного трансплантата;
- стабильная схема иммуносупрессивной терапии.

Начальная доза цинакалцета составила 30 мг/сут, максимальная – 60 мг/сут, минимальная – 15 мг/сут; титрование дозы проводили под контролем плазменной концентрации ПТГ. Через 2–3 мес. от начала приема цинакалцета к лечению добавлен альфакальцидол в дозе 0,25–0,75 мкг/сут. Другие препараты, влияющие на кальций-фосфорный и костный метаболизм (диуретики, бифосфонаты, кальцийсодержащие препараты), пациентки не принимали.

На данный момент длительность наблюдения составляет 12 мес., пациентки продолжают назначенную терапию.

Интактный ПТГ определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов «ELSA-HGH» (Франция) (границы физиологической нормы 11–62 пг/мл), биохимические показатели сыворотки крови и мочи – по стандартным методикам. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева). Плазменная концентрация такролимуса определялась иммуноферментным методом и контролировалась ежемесячно. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в различных отделах скелета исследовалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Лечение цинакалцетом оказалось эффективным у всех трех больных; ни одна из них на протяжении всего срока наблюдения не имела желудочно-кишечных расстройств. Динамика параметров кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и функционального состояния почечного трансплантата на фоне лечения цинакалцетом представлена в табл. 3.

Снижение уровня ПТГ в крови началось с 1-го месяца приема цинакалцета, достигнув целевых значений к 6–8 мес. лечения у 2 пациенток. У первой пациентки через полгода уровень ПТГ в крови составил 34 пг/мл. После снижения дозы цинакалцета до 15 мг/сут отмечено постепенное, в течение 2 мес., нарастание уровня ПТГ до 154 пг/мл. Доза

Таблица 2

Демографическая и клиническая характеристика реципиентов почечного трансплантата

| Показатель | Пациентка 1 | Пациентка 2 | Пациентка 3 |
|---|---|--|--|
| Возраст, лет | 24 | 51 | 40 |
| Длительность диализной терапии, лет | 2,5 | 11 | 7 |
| Длительность вторичного ГПТ в предтрансплантационном периоде, лет | >2,5 | 5 | 4 |
| Длительность посттрансплантационного периода, мес. | 12 | 26 | 9 |
| Схема базисной иммуносупрессивной терапии | Тас + ММФ + П* | Тас + ММФ + П* | Тас + ММФ + П* |
| Креатинин крови, ммоль/л | 0,11 | 0,13 | 0,08 |
| СКФ, мл/мин | 62 | 44 | 80 |
| ПТГ, пг/мл | 320 | 348 | 335 |
| Кальций (общий), ммоль/л | 2,6 | 2,8 | 3,1 |
| УЗИ передней поверхности шеи | Единичный узел 7 × 6 мм в проекции левой нижней ОЩЖ | Единичный узел 7 × 4 мм в проекции левой верхней ОЩЖ | Единичный узел 16 × 10 мм в проекции правой нижней ОЩЖ |
| Длительность приема цинакалцета, мес. | 12 | 12 | 12 |
| Доза цинакалцета, мг/сут | 45 | 45 | 60 |

Примечание. * – Тас – такролимус; ММФ – микофенолата мофетил; П – преднизолон.

цинакалцета возвращена к исходной – 30 мг/сут, уровень ПТГ к концу 1-го года наблюдения составил 81 пг/мл. У второй пациентки при дозе цинакалцета 30 мг/сут регистрировалось плавное снижение уровня в крови ПТГ, однако к концу первого полугодия он составил 142 пг/мл. Увеличение дозы цинакалцета до 60 мг/сут привело к нормализации содержания ПТГ в крови. На данный момент поддерживающая доза препарата у этой пациентки составляет 45 мг/сут. У третьей пациентки снижение сывороточной концентрации ПТГ происходило медленнее, чем у первых двух. К концу 1-го года лечения цинакалцетом в дозе 60 мг/сут (в комбинации с альфакальцидолем в дозе 0,75 мкг/сут) ПТГ достиг 141 пг/мл.

В отличие от ПТГ снижение сывороточной концентрации кальция происходило быстрее – уже к концу 1-го месяца у двух пациенток наступила нормализация данного параметра и у одной развилась гипокальциемия. Через 2 мес. от начала лечения гипокальциемия регистрировалась и у остальных. При этом суточная экскреция кальция с мочой изменялась неодинаково – у двух пациенток постепенно увеличивалась, не выходя за пределы физиологической нормы, и у одной оставалась стабильной на протяжении всего срока наблюдения. Общей закономерности в динамике сывороточной концентрации и мочевой экскреции фосфора не отмечено, хотя у первых двух пациенток в разные сроки наблюдения увеличивалось содержание фосфора в крови на 0,2–0,4 ммоль/л, а у 1-й и 3-й – повышалась мочевая экскреция фосфора. Меньшие значения и колебания мочевой экскреции кальция и фосфора имели место у второй пациентки.

Снижение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) прослеживалось только у одной пациентки,

две других исходно имели нормальную активность данного фермента. Какой-либо закономерности в изменении сывороточной концентрации креатинина и СКФ не отмечено. Также не регистрировалось значимых колебаний плазменной концентрации такролимуса и дозы применяемых препаратов.

При повторной денситометрии через 1 год у 2 пациенток МПКТ в дистальном отделе костей предплечья, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника осталась на прежнем уровне, у одной увеличилась соответственно на 14, 6 и 7% (табл. 4).

КОММЕНТАРИЙ

Наше первое наблюдение свидетельствует о перспективности и безопасности применения цинакалцета для лечения ГПТ у больных ХБП V стадии, перенесших успешную трансплантацию почки, и это в полной мере согласуется с ранее опубликованными данными [7–13].

Главный результат длительного приема цинакалцета – подавление функции ОЩЖ, подтверждаемое снижением плазменной концентрации ПТГ. Обращает внимание, что у одной нашей пациентки уровень ПТГ в крови снижался замедленным темпом, не достигнув к концу первого года лечения целевого уровня. Это может быть связано с небольшой дозой цинакалцета или, возможно, формированием нодулярной гиперплазии ОЩЖ. Группа японских исследователей показала, что при нодулярной гиперплазии ОЩЖ, клиническим эквивалентом которой при УЗИ служит диаметр железы более 1 см (у нашей пациентки 1,6 см), может возникнуть резистентность к проводимой цинакалцетом терапии [15].

Таблица 3

**Динамика состояния костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена
на фоне лечения цинакалцетом**

| Показатель крови | Наблюдение, мес. | Пациентка 1 | Пациентка 2 | Пациентка 3 |
|--|------------------|-------------|-------------|-------------|
| ПТГ, пг/мл | 0 | 320 | 348 | 335 |
| | 1 | 100 | 270 | 270 |
| | 6 | 34 | 147 | 223 |
| | 12 | 81 | 84 | 141 |
| Кальций (общий), ммоль/л | 0 | 2,6 | 2,8 | 3,1 |
| | 1 | 1,9 | 2,2 | 2,3 |
| | 6 | 2,3 | 2,4 | 2,2 |
| | 12 | 2,2 | 2,3 | 2,3 |
| Фосфор, ммоль/л | 0 | 1,1 | 0,9 | 1,0 |
| | 1 | 1,3 | 0,8 | 0,8 |
| | 6 | 1,1 | 1,2 | 0,9 |
| | 12 | 1,0 | 1,0 | 0,7 |
| ЩФ, ед./л (норма 26–115) | 0 | 63 | 144 | 57 |
| | 1 | 56 | 138 | 83 |
| | 6 | 67 | 122 | 60 |
| | 12 | 65 | 67 | 43 |
| Экскреция кальция с мочой, ммоль/сут (норма 2,5–7,5) | 0 | 2,1 | 2,0 | 3,5 |
| | 1 | 2,5 | 1,7 | 3,7 |
| | 6 | 2,2 | 2,0 | 5,8 |
| | 12 | 4,3 | 2,1 | 5,9 |
| Экскреция фосфора с мочой, ммоль/сут (норма 12,9–42,0) | 0 | 20,8 | 9,3 | 32,1 |
| | 1 | 17,9 | 9,5 | 30,9 |
| | 6 | 18,1 | 8,3 | 28,9 |
| | 12 | 18,3 | 12,1 | 22,9 |
| Креатинин крови, ммоль/л | 0 | 0,12 | 0,13 | 0,09 |
| | 1 | 0,09 | 0,12 | 0,09 |
| | 6 | 0,09 | 0,15 | 0,08 |
| | 12 | 0,11 | 0,12 | 0,09 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин | 0 | 56 | 44 | 77 |
| | 1 | 64 | 46 | 82 |
| | 6 | 63 | 40 | 84 |
| | 12 | 65 | 46 | 76 |
| Концентрация такролимуса в крови, нг/мл | 0 | 7,5 | 5,7 | 7,5 |
| | 1 | 10,0 | 6,8 | 6,1 |
| | 6 | 7,0 | 4,5 | 9,6 |
| | 12 | 9,5 | 6,7 | 6,0 |

Таблица 4

Динамика МПКТ в различных отделах скелета на фоне лечения цинакалцетом

| | Дистальный отдел костей предплечья | | Шейка бедренной кости | | Поясничный отдел позвоночника (L ₁ –L ₄) | |
|--|---------------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|--|---------------|
| | 0 | 12 мес. | 0 | 12 мес. | 0 | 12 мес. |
| Пациентка 1 T-score, SD BMD, г/см ² | –0,3 0,561 | –0,3 0,564 | –0,5 0,864 | –0,6 0,873 | –1,7 0,858 | –1,6 0,869 |
| Пациентка 2 T-score, SD BMD, г/см ² | –4,2 0,362 | –4,3 0,353 | –2,8 0,602 | –2,2 0,672 | –3,3 0,713 | –3,2 0,727 |
| Пациентка 3 T-score, SD BMD, г/см ² | –3,5 0,392 | –2,4 0,448 | –1,1 0,813 | –0,6 0,865 | –1,7 0,855 | –1,2 0,914 |

Другой важный итог лечения цинакалцетом – нормализация содержания кальция в крови. По мнению Borchhardt K.A. и соавт. [16], исчезновение гиперкальциемии, сопровождающей посттрансплантационный ГПТ, происходит вследствие уменьшения реабсорбции кальция в петле Генле и увеличения его мочевой экскреции на фоне снижения плазменной концентрации ПТГ, хотя не у всех, в том числе и наших, пациентов обнаруживалась такая взаимосвязь. Очень вероятно, что нормализация сывороточного кальция наступает в результате подавления интенсивности костного метаболизма на фоне снижения секреции ПТГ [7, 12].

У наблюдаемых нами больных не выявлено четкой закономерности в изменении содержания фосфора в крови и суточной моче. Между тем информация о влиянии терапии цинакалцетом на обмен фосфора в посттрансплантационном периоде остается противоречивой. Одни авторы отметили нарастание уровня фосфора в крови, другие не увидели подобной закономерности [2, 7, 8, 13]. Предположительно увеличение сывороточной концентрации фосфора может быть следствием изменения контролируемой ПТГ и фосфотонинподобными субстанциями почечной экскреции, а может быть и других механизмов, в частности функциональным состоянием почек. Скорее всего, снижение СКФ у 2-й пациентки обусловили минимальные колебания суточной экскреции с мочой кальция и фосфора.

Отдельного внимания заслуживает факт стабилизации минеральной костной массы, а у некоторых больных – уменьшение ее дефицита, о чем сообщают также Vergua C. с соавт. [17] и El-Amm J.M. с соавт. [12]. Улучшение костного метаболизма и костной структуры на фоне лечения цинакалцетом, подтвержденное костной цитоморфометрией, убедительно доказано в многоцентровом открытом дескриптивном исследовании BONAFIDE, включавшем диализных больных с вторичным ГПТ. Через 1 год лечения цинакалцетом установлено уменьшение скорости костеобразования, выраженности остеопороза, а также улучшение в целом гистологической картины костной ткани с нормализацией последней в 26% случаев [18]. Близкие данные получены Borchhardt K.A. с соавт. [2], наблюдавших 10 реципиентов почечного трансплантата, которым назначался цинакалцет в связи с посттрансплантационным ГПТ и гиперкальциемией. Улучшение структуры костной ткани, скорее всего, является следствием нормализации уровня ПТГ в крови, влекущей за собой восстановление кальций-фосфорного гомеостаза и костного метаболизма. В то же время предполагается и наличие прямого позитивного воздействия цинакалцета на костный метаболизм [8].

Наши пациентки на протяжении всего срока наблюдения имели стабильную функцию почеч-

ного трансплантата и незначительные колебания плазменной концентрации такролимуса, однако и в этом вопросе сохраняется неясность. Сообщается как об отсутствии изменения содержания креатинина в крови, так и о его повышении (табл. 1). Последнее, по мнению El-Amm J.M. и соавт. [10], является закономерным, связанным с хронической трансплантационной нефропатией процессом, поскольку ежемесячный темп увеличения сывороточной концентрации креатинина оказался одинаков и до начала приема цинакалцета, и на этапе лечения этим препаратом. В то же время установлено изменение фармакокинетики такролимуса – снижение его плазменной концентрации – и накопление одного наиболее нефротоксичного из метаболитов циклоспорина А на фоне приема цинакалцета [14]. По-видимому, проведение контролируемого рандомизированного исследования позволит ответить на сохраняющиеся вопросы.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют отнести цинакалцет к эффективным лекарственным средствам для коррекции ГПТ у реципиентов ренального трансплантата, применение которого будет способствовать улучшению их медико-социальной реабилитации и снижению потребности в хирургическом лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., Maes B., Bammens B., Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1281–1287.
2. Borchhardt K.A., Diarra D., Sulzbacher I., Benesch T., Haas M., Sunder-Plassmann G. Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31: 482–489.
3. Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Полякова Е.Ю. Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования). *Лечащий врач.* 2012; 1: 54–58. Vetchinnikova O.N., Vatazin A.V., Polyakova E.J. Cinacalcet in the treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism (study results of single center). *The attending doctor.* 2012; 1: 54–58 (in rus).
4. Block G.A., Marin K.J., de Francisco A.L. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1516–1525.
5. 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: 982–989.
6. Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S., Guo M.D., Turner S.A., Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 135–141.

7. Serra A.L., Schwarz A.A., Wick F.H., Marti H-P., Wuthrich R.P. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1315–1319.
8. Kruse A.E., Eisenberger U., Frey F.J., Mohaupt M.G. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 1311–1314.
9. Srinivas T.R., Schold J.D., Womer K.L., Kaplan B., Howard R.J., Bucci C.M., Meier-Kriesche H.U. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 323–326.
10. Leca N., Laftavi M., Gundroo A., Kohli R., Min I., Karam J., Sridhar N., Blessios G., Venuto R., Pankewycz O. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am. J. Transplant.* 2006; 10: 2391–2395.
11. Szwarc I., Argiles A., Garrigue V., Delmas S., Chong G., Deleuze S., Mourad G. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2006; 82: 675–680.
12. El-Amm J.M., Doshi M.D., Singh A., Migdal S., Morawski K., Sternbauer D., Cincotta E., West M.S., Losanoff J.E., Gruber S.A. Preliminary experience with cinacalcet use in persistent secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 83 (5): 546–549.
13. Apostolou T., Kollia K., Damianou L., Kaitsioti H., Kotsiev V., Dracopoulos S., Vougas V., Hadjiconstantinou V. Hypercalcemia due to resistant hyperparathyroidism in renal transplant patients treated with the calcimimetic agent cinacalcet. *Transplantation Proceedings.* 2006; 38: 3514–3516.
14. Falck P., Vethe N.T., Asberg A., Midtvedt K., Bergan S., Reubsaet J.L.E. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1048–1053.
15. Okada M., Tominaga Y., Izumi K., Nobata H., Yamamoto T., Hiramitsu T., Tsujita M., Goto N., Nanmoku K., Watarai T., Uchida K. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther. Apher. Dial.* 2011; 15 (Suppl. 1): 33–37.
16. Borchhardt K.A., Heinzl H., Mayerwöger E., Hörl W.H., Haas M., Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation.* 2008; 86: 919–924.
17. Bergua C., Torregrosa J.V., Fuster D., Gutierrez-Dalmau A., Oppenheimer F., Campistol J.M. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008; 86: 413–417.
18. Behets G., Spasovski G., Spiegel D.M., Sterling L., Goodman W.G., Broe M.De., D'Haese P. Bone histomorphometry before and after 12 months of treatment with cinacalcet among dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (HPT). Poster at ISN Nexus, Copenhagen, Denmark; September 20–23, 2012.
19. Chattopadhyay N., Yano S., Tfelt-Hansen J. Mitogenic action of calcium-sensing receptor on rat calvarial osteoblasts. *Endocrinology.* 2004; 145: 3451–3455.

Статья поступила в редакцию 25.10.2013 г.