

# Коррекция вторичного гиперпаратиреоза внутривенным введением альфакальцидола у пациентов на программном гемодиализе

А.В. Борисов<sup>1</sup>, А.И. Мордик<sup>1</sup>, Е.В. Борисова<sup>1</sup>, И.П. Ермакова<sup>2</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ЦЭТ «Фесфарм»,

<sup>2</sup> НИИТиО МЗиСР РФ,

<sup>3</sup> ГУ ЭНЦ РАМН, г. Москва

## Correction of secondary hyperparathyroidism with intravenous alfacalcidol in patients on program hemodialysis

A.V. Borisov, A.I. Mordik, E.V. Borisova, I.P. Ermakova, L.Y. Rozhinskaya

*Ключевые слова:* ВГПТ, гемодиализ, альфакальцидол (Этальфа), иПТГ, минеральный обмен, маркеры костного метаболизма.

Исследовано влияние пульс-терапии внутривенным альфакальцидом (Этальфа) у 16 пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), находящихся на лечении программным ГД. Средние дозы Этальфа зависели от выраженности ВГПТ и составили от 3 до 9 мкг в неделю. Лечение состояло из нескольких этапов, включавших в себя внутривенное (в/в) и пероральное (п/о) применение альфакальцидола. Общая продолжительность исследования составила 11 месяцев. Прогрессирование ВГПТ наблюдалось у 2 пациентов (13%), у 14 (87%) достигнуто снижение интактного паратиреоидного гормона (иПТГ). У пациентов с выраженным ВГПТ, ответивших на лечение, иПТГ снизился на 50% ( $M \pm SD$  1185,6  $\pm$  374; 612,2  $\pm$  377 пг/мл), при умеренном ВГПТ иПТГ уменьшился на 63% от исходного (623,27  $\pm$  121; 228,27  $\pm$  123,06 пг/мл). Целевой иПТГ (<300 пг/мл) достигнут у 3 пациентов (19%), у 3 (19%) наблюдалась чрезмерная супрессия парашитовидных желез (иПТГ <150 пг/мл). У всех пациентов, даже у тех, у кого отмечался прогрессирующий рост иПТГ, наблюдалось снижение маркеров как костеобразования (ЩФ и КЩФ), так и резорбции кости ( $\beta$ -кросслап – БКЛ). Терапия альфакальцидом приводила к нормализации маркеров резорбции у 12 (75%) из 16 и маркеров формирования у 13 (81%) пациентов.

Сравнение п/о и в/в терапии Этальфа показало преимущество внутривенного введения препарата из-за возможности применения более высоких доз, необходимых для контроля за паратиреоидной функцией, при меньшем влиянии на показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза.

The effect of intravenous «pulse-therapy» with alfacalcidol (Etalpa) was studied in 16 dialysis SHPT patients. Average doses of Etalpa depended on the severity of SHPT and ranged from 3 to 9 mg per week. The treatment consisted of several stages and included intravenous and oral therapy with alfacalcidol. The total duration of the study was 11 months. Resolution of SHPT was observed in 2 patients (13%), in 14 patients (87%) a decrease in serum iPTH level was achieved. In those patients with severe SHPT who responded to the treatment serum iPTH decreased by 50% (from 1185,6  $\pm$  374 to 612,2  $\pm$  377 pg/ml,  $M \pm SD$ ). In patients with moderate SHPT serum iPTH level decreased by 63% from the baseline of 623,27  $\pm$  121 to 228,27  $\pm$  123,06 pg/ml. A target iPTH level (<300 pg/ml) was achieved in 3 patients (19%), oversuppression of parathyroid hormone production was detected in 3 patients (19%). Normalization of bone formation markers (alkaline phosphatase and bone specific alkaline phosphatase) and of bone resorption marker ( $\beta$ -crosslaps) was observed in all patients including those who had progressive increase of the iPTH level. Treatment with alfacalcidol led to normalization of bone resorption markers in 12 patients (75%) and of bone formation markers in 13 patients (81%).

**Conclusion.** Intravenous alfacalcidol therapy has advantage over oral treatment because it gives the opportunity to use higher doses of alfacalcidol, which may be needed to control parathyroid glands function, with lower risk of violation of calcium-phosphorus metabolism.

### Введение

Проблема лечения ВГПТ у больных с терминальной ХПН остается актуальной из-за высокой его частоты и связанных с ним осложнений. Известно, что

уровень интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) более 600 пг/мл ассоциируется с увеличением смертности у больных с 5-й стадией хронической болезни почек (ХБП) [4]. В последние годы произошли существенные изменения в подходах к терапии

E-mail: avborisov@yandex.ru

ВГПТ и костных нарушений у пациентов на диализе, которые обобщены в рекомендациях K/DOQI [14]. Большое внимание уделяется вопросам профилактики внескелетной кальцификации, связанной с увеличением сывороточной концентрации кальция и фосфора, а также их производства. Установлено, что отклонения каждого из трех показателей минерального метаболизма являются предикторами как кардиоваскулярной, так и общей летальности [3]. Помимо активных метаболитов витамина D<sub>3</sub> появились новые классы фармпрепаратов, влияющих на состояние паратиреоидной функции, такие, как кальцимитетики и аналоги витамина D<sub>2</sub> (парикальцитол), а также фосфат-связывающие вещества, не содержащие кальция и алюминия, – лантанум карбонат, никотинамид и селламер. Традиционная терапия активными метаболитами витамина D<sub>3</sub> и их аналогами может проводиться как пероральными (п/о), так и парентеральными формами препарата. Механизм действия 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и его аналогов основан, прежде всего, на подавлении транскрипции генов, ответственных за синтез ПТГ [16], и блокировании пролиферации паратиреоцитов [18]. Эти эффекты реализуются за счет воздействия на VDR-рецепторы парациотовидных желез. Кроме того, имеется опосредованное подавление секреции ПТГ за счет увеличения сывороточной концентрации кальция. В 1984 г. Slatopolsky и соавт. [17] обнаружили, что в/в пульс-терапия кальцитриолом, назначаемая три раза в неделю, обеспечивая повышенную сывороточную концентрацию 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, оказалась эффективной в подавлении секреции ПТГ у пациентов на ГД, страдающих выраженным ВГПТ, которым до этого планировалось хирургическое лечение. К тому же она не вызывала существенной гиперкальциемии. В 1993 г. были опубликованы экспериментальные данные, показавшие, что более эффективная супрессия функции парациотовидных желез достигается, когда та же самая доза 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> назначается в виде интермиттирующих болюсных инъекций, а не в виде ежедневного приема препарата [15]. G. Cannella и соавт. продемонстрировали, что долгосрочная в/в терапия высокими дозами кальцитриола у гемодиализных пациентов с доказанной высокообменной остеопатией способна улучшать состояние кости и уменьшать функциональную массу парациотовидных желез [7]. Дальнейшие изучения выявили эффективность различных схем терапии в/в активными метаболитами витамина D<sub>3</sub> (как кальцитриолом, так и альфакальцидолом) [5, 11]. По свидетельству L. Dennis [8], долгосрочные исследования на больших популяциях диализных пациентов показали, что парентеральное введение кальцитриола более эффективно для подавления секреции ПТГ, чем пульс-терапия п/о формой препарата. Текущая литература свидетельствует, что парентеральная терапия витамином D связана с меньшим количеством эпизодов гиперкальциемии и гиперфосфатемии и что пациенты, получающие пульс-терапию таблетированным кальцитриолом, требуют большего количества фосфат-связывающих препаратов. Парентеральное введение витамина D приводит к более выраженному и длительному подавлению парациотовидных желез, что в свою очередь уменьшает количество паратиреоидэктомий. На основании этих фактов был сделан вывод о превосходстве

парентеральных аналогов витамина D над пульс-терапией п/о кальцитриолом для долгосрочного контроля гиперпаратиреоза у пациентов на диализе [8]. Однако другие авторы отмечают, что эффективность и частота побочных явлений при п/о и в/в назначении активных метаболитов витамина D примерно одинаковы [12, 13]. Таким образом, остается неоднозначной оценка влияния терапии в/в альфакальцидолом на показатели фосфорно-кальциевого обмена и преимуществ ее в сравнении с п/о назначением препаратов.

Цель исследования – изучить эффективность оральной и внутривенной терапии альфакальцидолом для лечения ВГПТ и вызванных им нарушений обмена кости, а также оценить влияние на состояние фосфорно-кальциевого гомеостаза.

## Материалы и методы

Терапия в/в и п/о альфакальцидолом (препарат Эталфа производства Leo pharmaceutical) проводилась у 16 (9 мужчин и 7 женщин) пациентов с терминальной ХПН на ГД, имеющих ВГПТ. Возраст пациентов составил 35 ± 12 лет. Длительность ГД 37 ± 14 мес. Диализ проводился 3 раза в неделю продолжительностью 255–300 мин. Kt/V 1,5 ± 0,12. Использовались диализаторы с синтетической мембраной Polyflux L фирмы Hospal. Применялся бикарбонатный буфер, концентрация кальция в диализате 1,5 ммоль/л, бикарбоната – 32 ммоль/л.

Препарат Эталфа вводился в конце каждого гемодиализа в/в, после возвращения пациентам крови из диализатора.

1-я группа пациентов (n = 7) имела выраженный ВГПТ (иПТГ 1268 ± 338 пг/мл). Во 2-й группе (n = 9) наблюдалось умеренное повышение иПТГ (604 ± 114 пг/мл). Длительность персистенции ВГПТ до начала исследования была более 1 года. Все пациенты получали предшествующую оральную терапию альфакальцидолом.

У пациентов 1-й группы длительность терапии составила 11 мес. Лечение включало в себя 3 этапа.

1-й этап – после предшествующего месячного периода отмены терапии ВГПТ п/о альфакальцидолом назначались в/в болюсные введения альфакальцидола в дозе 7,18 (min–max 3–9) мкг/нед. в течение 4 мес.

2-й этап – на 4 мес. больные переводились на стандартную п/о терапию альфакальцидолом в дозе 4,13 (min–max 0,75–6) мкг/нед.

3-й этап – повторная в/в пульс-терапия Эталфа в дозе 4,71 (min–max 3–9) мкг/нед. на протяжении 3 месяцев.

Контроль иПТГ, кальция и фосфора сыворотки крови осуществлялся: исходно (ПТГ-0), через 14 дней (ПТГ-1), через 1 мес. (ПТГ-2), через 3 мес. (ПТГ-3), через 4 мес. (ПТГ-4) – окончание в/в терапии, через 8 мес. (ПТГ-8) – окончание п/о терапии, через 11 мес. после повторной в/в терапии (ПТГ-11) – окончание исследования.

Пациенты 2-й группы получали лечение в 2 этапа.

1-й этап – также после предшествующего месячного периода отмены п/о альфакальцидола назначались в/в пульсы альфакальцидола в течение 4 мес. в дозах 4,0 (min–max 3–6) мкг/нед.

2-й этап – на 7 мес. больные переводились на стандартную п/о терапию алфакальцидолом в дозе 3,1 (min–max 0,5–4,5) мкг/нед.

Контроль иПТГ осуществлялся: исходно (ПТГ-0), через 1 мес. (ПТГ-1), через 3 мес. (ПТГ-3), через 4 мес. (ПТГ-4) – окончание в/в терапии, через 8 мес. (ПТГ-8) и 11 мес. (ПТГ-11) – окончание п/о терапии.

Маркеры обмена кости исследовали перед началом лечения, а также через 3, 8 и 11 месяцев.

ПТГ определяли методом иммунохимического анализа по интактной молекуле на автоматическом анализаторе ELECSYS2010 (Германия), формирование кости оценивали путем определения общей (ЩФ) и костной фракции щелочной фосфатазы (КЩФ) электрофоретически на анализаторе SEBIA (Франция). Активность резорбции определяли по уровню С-телопептида коллагена 1-го типа (БКЛ) иммунохимически на анализаторе ELECSYS 2010 (Германия). Концентрация кальция в сыворотке крови измерялась 1 раз в месяц на анализаторе Aerosef компании Abbott. Уровень кальция сыворотки крови корректировали на альбумин и рассчитывали по формуле: общий кальций (ммоль/л) + 0,8 · [4 – сывороточный альбумин (г/дл)] по рекомендациям NKF K/DOQI по метаболизму кости и патологии скелета [14]. Согласно положению 6.1. указанных рекомендаций, сывороточные уровни скорректированного общего кальция следует поддерживать в пределах «нормального» диапазона, используемого в конкретной лаборатории, поэтому за норму мы принимали диапазон 2,23–2,55 ммоль/л, а превышение этого уровня рассматривали как гиперкальциемию.

Концентрация фосфора в сыворотке крови определялась 1 раз в месяц фотометрически, также на анализаторе Aerosef компании Abbott. Учитывая разные референсные значения КЩФ и БКЛ у лиц, различающихся по полу и возрасту, для удобства сравнения использовался показатель T-score, выраженный в кратности отклонений SD от средней величины у здоровых. Статистическая обработка данных была прове-

дена при помощи программы Statistica 6,0 и представляла собой вычисление средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD) и t-критерия Стьюдента. Достоверными считались различия показателей при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Динамика состояния паратиреоидной функции на фоне лечения алфакальцидолом представлена в табл. 1. После 4 мес. болюсного введения Эталфа у пациентов группы 1 снижение иПТГ составило в среднем 24% (с  $1185 \pm 374$  до  $1029 \pm 563$  пг/мл;  $p = 0,055$ ). В течение следующего этапа п/о терапии средний иПТГ увеличился на 13% (до  $1076 \pm 700$  пг/мл;  $p > 0,05$ ). Тем не менее у 4 больных наблюдалось снижение иПТГ в среднем на 91%, а у 3 пациентов – повышение на 61%.

После повторного курса в/в Эталфа в меньшей дозе иПТГ вновь снизился на 23% (до  $1042 \pm 800$  пг/мл;  $p > 0,05$ ). Целевой уровень иПТГ менее 300 пг/мл ни у одного пациента достигнут не был. Снижение иПТГ до легкого ВПТТ (300–450 пг/мл) наблюдалось у 2 больных, до умеренного (450–800 пг/мл) – у 2, тяжелый ВПТТ (более 800 пг/мл) сохранялся у 3 пациентов.

Пятеро из семи пациентов первой группы ответили на лечение достоверным снижением иПТГ начиная с 3-го месяца лечения. Через 11 месяцев снижение иПТГ достигло 50% от исходного ( $1185 \pm 374$ ;  $612 \pm 377$  пг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ).

У 2 пациентов, несмотря на терапию, отмечался рост иПТГ на 44% (с  $1475 \pm 88$  до  $2120 \pm 153$ ;  $p < 0,01$ ), в связи с чем в дальнейшем после окончания исследования им была выполнена паратиреоидэктомия (при оценке результатов были выделены как резистентные к терапии).

У пациентов группы 2 за время в/в лечения алфакальцидолом иПТГ снизился на 45% ( $623 \pm 121$  до  $309 \pm 177$ ;  $p < 0,01$ ). Дальнейший прием п/о алфакальцидола сопровождался уменьшением иПТГ на 19% (до  $228 \pm$

Таблица 1

Динамика иПТГ в ходе исследования

	Исходно	Внутривенная терапия					% сниж./ р ПТГ-0 и ПТГ-4	П/о терапия	В/в (1-я группа) и п/о терапия (2-я группа)		
	ПТГ-0	ПТГ-1 2 нед.	ПТГ-2 1 мес.	ПТГ-3 3 мес.	ПТГ-4 4 мес.	ПТГ-8 8 мес.		% сниж./ р ПТГ-4 и ПТГ-8	ПТГ-11 11 мес.	% сниж./ р ПТГ-0 и ПТГ-11	
1-я группа (общее, n = 7)											
M	1268,3	1409,6	1302,2	1205,7	1029	-24,6	1076,4	+13,3	1042,9	-23	
SD	339	588	577	473	259	$p > 0,05$	357	$p > 0,05$	800	$p > 0,05$	
1-я группа (ответившие на лечение, n = 5)											
M	1185,6	1375,5	1127,8	961,7*	818,5*	-36,4	703,58*	+5,76	612,2*	-50,0	
SD	374,3	653,5	452,6	461,3	502,6	$p < 0,01$	356,7	$p > 0,05$	377,1	$p < 0,01$	
1-я группа (резистентные к терапии, n = 2)											
M	1475	1495	1738	1815,5	1555,5	+9,9	2008,5	+32	2119,5	+44	
SD	87,7	356,4	668,9	569,2	344,4	$p < 0,01$	43,1	$p < 0,01$	153,4	$p < 0,01$	
2-я группа (n = 9)											
M	623,27		463,41*	418,64	309,27*	-45	246,65*		228,27*	-62,6	
SD	121,55		127,98	236,56	177,96	$p < 0,01$	134,85		123,06	$p < 0,01^{\#}$	
Общая динамика (n = 16)											
M	905,46		830,36	762,96	624,19*	-36,13	609,67*		584,66*	-45,29	
SD	403,66		559,74	583,27	529,06	$p < 0,01$	621,82		661,91	$p < 0,01$	

\*  $p < 0,05$  по сравнению с иПТГ-0.

#  $p > 0,05$  в сравнении с ПТГ-8 и ПТГ-11 (2-я группа).

123 пг/мл;  $p > 0,05$ ). Всего же за 11 мес. исследования снижение иПТГ наблюдалось у всех больных второй группы и составило в среднем 63% (с  $623 \pm 121$  до  $228 \pm 123$ ,  $p < 0,01$ ). Оптимальный диапазон иПТГ был достигнут у 3 пациентов, у 3 больных сохранялся легкий ВГПТ (300–450 пг/мл) и у 3 больных имелась чрезмерная супрессия ПЩЖ (иПТГ менее 150 пг/мл).

Таким образом, в ходе исследования снижение иПТГ было достигнуто у 14 (87%) из 16 пациентов. Снижение иПТГ в обеих группах составило 36% (с  $905,5 \pm 403$  до  $624 \pm 529$  пг/мл;  $p < 0,01$ ) за период в/в фазы терапии и 45% за весь период (с  $905,5 \pm 403$  пг/мл до  $584,7 \pm 662$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). П/о фаза лечения в обеих группах характеризовалась недостоверными изменениями в динамике паратгормона, что вероятно связано с применением меньших доз п/о формы Эталфа по сравнению с в/в и относительно небольшой продолжительностью лечения. Необходимость коррекции доз в п/о периоде определялась, прежде всего, усугубляющимися на фоне приема таблетированной формы нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Оптимальный диапазон иПТГ был достигнут у 3 пациентов (19%), у 3 (19%) больных уровень иПТГ стал менее 150 пг/мл, у 5 больных (31%) сохранялся легкий ВГПТ (300–450 пг/мл), у 2 (12%) – умеренный (450–800 пг/мл), а у 3 (19%) – тяжелый ( $>800$  пг/мл).

Концентрация кальция сыворотки в 1-й группе в начале исследования составила  $2,58 \pm 0,12$ ; на фоне в/в введения Эталфа снижалась до  $2,44 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ); на п/о лечении –  $2,48 \pm 0,13$ ; на фоне повторного курса в/в терапии Эталфа –  $2,45 \pm 0,17$  ммоль/л; различия с исходным значением статистически недостоверны. Во 2-й группе концентрация кальция в сыворотке крови в начале исследования была  $2,44 \pm 0,14$ ; на этапе в/в введения Эталфа увеличилась, но недостоверно до  $2,48 \pm 0,24$  ( $p > 0,05$ ); на фоне п/о лечения альфакальцидолом нарастала максимально до  $2,56 \pm 0,2$  ммоль/л к 9-му месяцу и вновь снижалась на фоне уменьшения дозы препарата к 11 мес. до  $2,47 \pm 0,13$  ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). В исследовании L. Brandi, в котором назначались более высокие дозы в/в альфакальцидола (до 12 мкг/нед.), также отмечалось увеличение уровня кальция, однако оно не превышало физиологической концентрации [6].

В первой группе концентрация общего кальция с коррекцией на уровень альбумина выше 2,55 ммоль/л в начале исследования выявлялась у 4 пациентов, за 4 месяца в/в терапии наблюдалось 10 эпизодов гиперкальциемии (35%), при переходе на более низкие дозы п/о терапии в течение 4 мес. количество эпизодов гиперкальциемии уменьшилось и составило 7 (25%), а после повторной в/в терапии (3 мес.) – также 7 (33%).

У пациентов 2-й группы гиперкальциемия в начале исследования наблюдалась у 2 больных, на фоне в/в (4 мес.) наблюдалось 13 эпизодов гиперкальциемии (36%), за 7 мес. п/о терапии – 21 (также 36%).

Уровень фосфора сыворотки в 1-й группе в ходе исследования достоверно менялся только при переходе с в/в на п/о форму препарата. Исходно фосфат сыворотки составлял  $1,8 \pm 0,42$ ; после в/в лечения  $1,51 \pm 0,42$ ; после п/о лечения  $1,96 \pm 0,62$  ( $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим значением);  $1,77 \pm 0,48$  после повторного в/в лечения. Гиперфосфатемия более

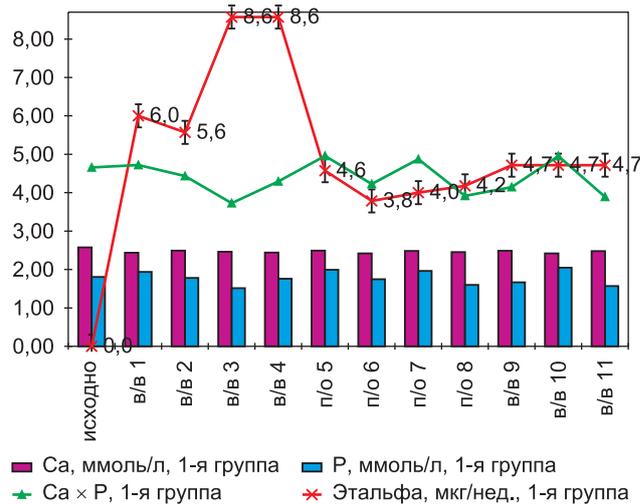


Рис. 1. Состояние минерального обмена в зависимости от дозы и способа введения альфакальцидола у пациентов 1 группы

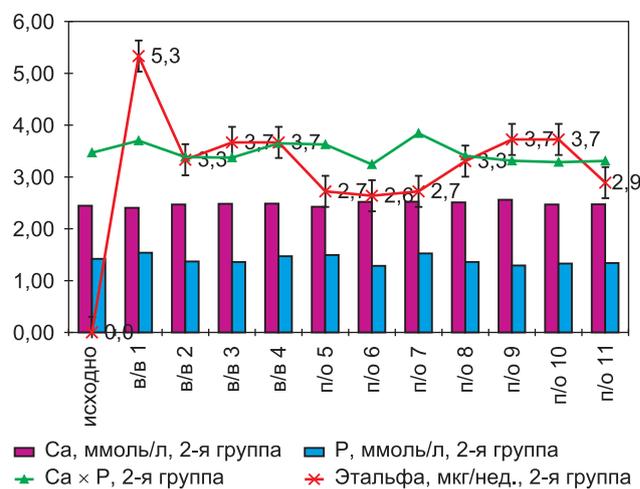


Рис. 2. Состояние минерального обмена в зависимости от дозы и способа введения альфакальцидола у пациентов 2-й группы

1,78 ммоль/л до лечения наблюдалась у 3 пациентов. На этапе в/в терапии отмечено 11 случаев гиперфосфатемии (38,5% за 4 мес.), на п/о этапе (4 мес.) частота ее увеличивалась до 15 (52,5%), повторное 3 мес. в/в введение сопровождалось уменьшением частоты до 10 (35%). Во 2-й группе фосфатемия достоверно не менялась и составила  $1,41 \pm 0,43$  до лечения;  $1,46 \pm 0,28$  после в/в лечения и  $1,32 \pm 0,51$  ммоль/л после п/о терапии. Частота развития гиперфосфатемии во второй группе была меньше (11–33%) и не зависела от способа введения препарата.

Произведение фосфора и кальция в 1-й группе нарастало при переходе на п/о форму препарата, в основном за счет увеличения фосфора, и уменьшалось при снижении дозы п/о препарата. Во 2-й группе  $Ca \times P$  произведение было меньше  $4,4$  ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> (верхняя граница, рекомендованная NKF K/DOQI) и менялось незначительно в ходе исследования. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов обеих групп представлены на рис. 1, 2.

Таким образом, нами получены неоднозначные данные о влиянии п/о и в/в форм альфакальцидола на средние уровни кальция и фосфора. Гиперкальциемия при в/в использовании препарата в нашем исследовании возникала чаще (1-я группа) и была обусловлена, вероятно, более высокими дозами препарата. Гиперфосфатемия при парентеральном пути введения препарата, несмотря на высокие дозы Эталфа, наблюдалась реже, что делало этот способ введения предпочтительным.

Кроме влияния на абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, активные метаболиты могут менять усвоение этих минералов костью. Так, известно, что перемещение фосфора между костью и экстрацеллюлярной жидкостью составляет около 350 мг в день, и оно зависит от сбалансированности процессов костного ремоделирования. При нарушениях минерализации костного матрикса и увеличении резорбции, наблюдающихся в том числе при ВГПТ, происходит дополнительное поступление фосфора из кости [9]. Поэтому поддержание адекватного костного метаболизма (в данном случае лечение фиброзного остеита активными метаболитами витамина D) также может способствовать нормализации фосфорно-кальциевого обмена.

Полученные нами результаты частично согласуются с данными исследования Ayham Haddad и соавт. [10], в котором было показано, что как п/о, так и в/в терапия альфакальцидолом является одинаково эффективной в подавлении секреции ПТГ и аналогично влияет на гиперкальциемию и гиперфосфатемию. Наши данные подтверждаются также публикацией Vacchini и соавт. [2], где показано, что интермиттирующая те-

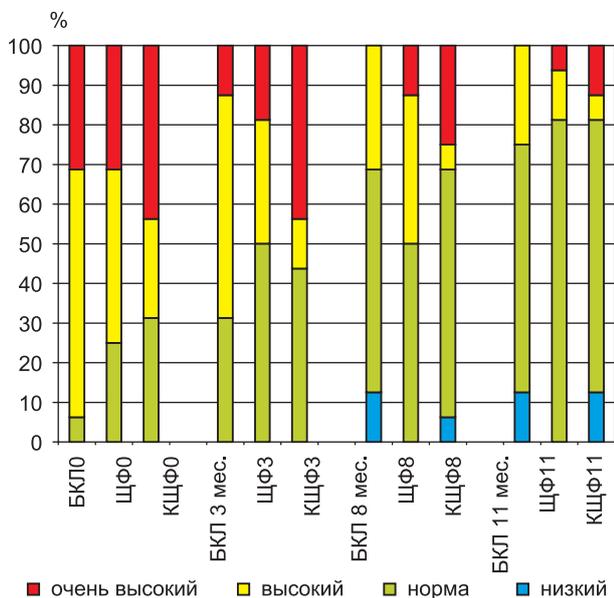
рапия кальцитриолом, независимо от пути введения, эффективна в супрессии паращитовидных желез при умеренном гиперпаратиреозидизме, но несущественно влияет на снижение ПТГ при выраженном ВГПТ.

Исследование биохимических маркеров кости в ходе исследования показало, что использование альфакальцидола способствовало нормализации процессов костного ремоделирования. Особенно выраженной была динамика у больных первой группы, имевших более существенные отклонения биохимических маркеров кости. У всех пациентов, даже при прогрессирующем росте иПТГ, наблюдалось снижение маркеров как костеобразования (ЩФ и КЩФ), так и резорбции кости (БКЛ).

Как опубликовано ранее [1], у 16 пациентов в начале исследования сывороточная концентрация БКЛ более чем в 4 раза превышала оптимальный диапазон ( $8,2 \pm 3,2$  SD). Чрезмерно высокий уровень БКЛ, превышающий возможности измерения данным методом (т. е. более 41 SD), наблюдался у 5 пациентов. У 10 пациентов имелось повышение этого показателя более 11,4 SD, что свидетельствовало о высокой резорбтивной активности остеокластов. Маркеры формирования кости ЩФ и ее костная фракция (КЩФ) были также достоверно повышены. Динамика биохимических маркеров представлена на рис. 3. На фоне лечения альфакальцидолом происходила постепенная нормализация обмена кости. Через 11 мес. лечения отмечена нормализация БКЛ у 10 больных, а у 2 – снижение ниже нормы. У 4 больных БКЛ оставался повышенным. Было получено достоверное снижение ЩФ и КЩФ (в начале исследования  $257 \pm 237$  ед/л и  $5,01 \pm 3,84$  SD, в конце –  $163 \pm 264$  ед/л и  $1,79 \pm 2,91$  SD соответственно;  $p < 0,01$ ). К 11 мес. у 3 пациентов уровень ЩФ и КЩФ оставался высоким. По мнению P. Urena, у пациентов на ГД именно КЩФ лучше отражает изменения костного ремоделирования. Терапия альфакальцидолом в его исследовании приводила к нормализации КЩФ в 80% случаев [19], что при гистологии биоптатов кости соответствовало снижению костного формирования больше, чем остальных гистоморфометрических параметров.

Несмотря на то что уровень иПТГ в конце исследования был ниже 300 пг/мл только у 6 из 16 пациентов (38%), терапия альфакальцидолом приводила к нормализации маркеров резорбции у 12 (75%), а формирования – у 13 (81%) из 16 пациентов. Таким образом, несмотря на отсутствие полной компенсации ВГПТ, терапия активными метаболитами все же приводит к улучшению показателей костного обмена, видимо, не только ПТГ-зависимым механизмом, но и за счет непосредственного влияния витамина D на кость.

**В заключение** следует отметить, что терапия в/в формой препарата удобнее, так как позволяет контролировать регулярность введения и полученную дозу. Пульс-терапия в/в формой препарата на протяжении 3–4 месяцев позволяет добиться достоверного снижения уровня ПТГ у ряда больных, в том числе и при выраженном гиперпаратиреозе. В дальнейшем для контроля функции паращитовидных желез возможно применение более низких доз п/о формы препарата. В нашем исследовании эффект терапии как в/в, так и п/о формами альфакальцидола на секрецию ПТГ



**Рис. 3.** Динамика частоты нарушений костного обмена на фоне терапии альфакальцидолом: *очень высокий обмен кости* – ЩФ > 1000 ед/л (норма 40–150); КЩФ > 4 SD (от –2 до +2 SD); БКЛ > 41 SD ( $8,2 \pm 3,2$  SD); *высокий обмен кости* – ЩФ 150–1000 ед/л (норма 40–150); КЩФ 2–4 SD (от –2 до +2 SD); БКЛ 11,4–41 SD ( $8,2 \pm 3,2$  SD); *нормальный обмен кости* – ЩФ 40–150 ед/л; КЩФ от –2 до +2 SD; БКЛ  $8,2 \pm 3,2$  SD; *низкий обмен кости* – ЩФ < 40 ед/л (норма 40–150); КЩФ < 2 SD (от –2 до +2 SD); БКЛ < 5 SD ( $8,2 \pm 3,2$  SD)

зависел от назначаемой дозы и степени выраженности ВГПТ. Наиболее эффективным было лечение больных с умеренным ВГПТ. Проведенная терапия в большинстве случаев способствовала нормализации метаболизма кости, даже при условии сохраняющегося ВГПТ. При этом эффект проводимого лечения определяется, на наш взгляд, ни столько формой и дозой препарата, сколько длительностью проводимой терапии. Преимуществом назначения в/в формы альфакальцидола по сравнению с таблетированной стала возможность использования более высоких доз препарата из-за меньшего влияния на показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза, что в конечном итоге и позволило обеспечить лучший контроль паратиреоидной функции.

### Литература

1. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П., Никонова Т.Ю., Борисов А.В. Значение биохимических маркеров формирования кости при гемодиализе и после аллотрансплантации трупной почки // Тер. архив. 2006. № 10. С. 73–76.
2. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Di Filippo S, Locatelli F. 'Pulse oral' versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study // *Nephron*. 1997. Vol. 77. P. 267–272.
3. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study // *Am J Kidney Dis*. 1998. Vol. 31. issue 4. P. 607–617.
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis // *J Am Soc Nephrol*. 2004. Vol. 15. P. 2208–2218.
5. Brandt L, Daugaard H, Egsdome C, Tvedegaard E, Kjaerulff Nielsen P, Olgaard K. Intermittent intravenous followed by intermittent oral 1  $\alpha$ (OH) $D_3$  treatment of secondary hyperparathyroidism in uraemia // *J Intern Med*. 1996. Vol. 239 (4). P. 353–360.
6. Brandt L, Daugaard H, Tvedegaard E, Storm T, Olgaard K. Effect of intravenous 1- $\alpha$ -hydroxyvitamin  $D_3$  on secondary hyperparathyroidism in chronic uremic patients on maintenance hemodialysis // *Nephron*. 1989. Vol. 53 (3). P. 194–200.
7. Cannella G, Bonucci E, Rolla D. et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol // *Kidney Int*. 1994. Vol. 46. P. 1124–1132.
8. Dennis L, Andress A. Intravenous versus oral vitamin D therapy in dialysis patients: What is the question? // *Am J Kidney Dis*. 2001. Vol. 38. Iss. 5 (Suppl. 5). P. 41–44.
9. Guillaume J, Charles C, Bernard C. Hyperphosphataemia and related mortality // *NDT*. 2006. Vol. 21. P. 273–280.
10. Haddad A, Abbadi R, Marji A, Akash N. Pulse Intravenous vs pulse oral Alfacalcidol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Dial and Transpl*. 2004. Vol. 33. № 8. P. 492–496.
11. Lind L, Wengle B, Wide L, Wrege U, Ljungball S. Suppression of serum parathyroid hormone levels by intravenous alfacalcidol in uremic patients on maintenance hemodialysis // A pilot study: *Nephron*. 1988. Vol. 48 (4). P. 296–299.
12. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Koszewski NJ. Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease // *NDT*. 2002. Vol. 17. Suppl. 10. P. 6–9.
13. Moallem E, Kilav R, Silver J. et al. RNA-protein binding and post transcriptional regulation of parathyroid gene expression by calcium and phosphate // *J Bone Chem*. 1998. Vol. 9. P. 5253–5259.
14. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis*. 2003. Vol. 42 (Suppl. 3).
15. Reichel H, Szabo A, Uhl J. et al. Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxyvitamin  $D_3$  in experimental renal hyperparathyroidism // *Kidney Int*. 1993. Vol. 44. P. 1259–1265.
16. Silver J, Naveh-Manly T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription *in vivo* in the rat // *J Clin Invest*. 1986. Vol. 78 (5). P. 1296–1301.
17. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients // *J Clin Invest*. 1984. Vol. 74. P. 2136–2143.
18. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25(OH) $_2$  vitamin  $D_3$  inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia // *Kidney Int*. 1989. Vol. 35 (4). P. 1049–1056.
19. Urena P, Bernard-Poenaru O, Coben-Solal M. et al. Plasma bone-specific alkaline phosphatase changes in hemodialysis patients treated by alfacalcidol // *Clin Nephrol*. 2002. Vol. 57. P. 261–273.