

Двадцать лет применения парикальцитола в нефрологической практике: доказанные преимущества

Г.В. Волгина, д.м.н., проф.¹, Н.А. Михайлова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Галина Владимировна Волгина, volginagv@mail.ru

Для цитирования: Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Двадцать лет применения парикальцитола в нефрологической практике: доказанные преимущества // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № . С.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-

В обзоре представлены накопленные за последние два десятилетия экспериментальные и клинические данные, аргументирующие несколько направлений в предпочтительном использовании селективного активатора рецепторов витамина D парикальцитола в сравнении с другими метаболитами витамина D. Традиционно парикальцитол рассматривается как эффективный ингибитор гиперсекреции паратиреоидного гормона с меньшим кальциемическим эффектом, что подкрепляется результатами большинства проведенных за эти десятилетия исследований. Изначально существующая или развившаяся со временем резистентность вторичного гиперпаратиреоза к неселективным метаболитам витамина D успешно преодолевается переключением на парикальцитол. Вместе с тем за последние годы публикуется все больше работ, в которых выбор в пользу именно этого препарата связан с намерением решить несколько проблем, присущих уремии, одновременно с коррекцией фосфорно-кальциевого обмена: снизить протеинурию, улучшить эритропоэз, нивелировать хроническое воспаление, обеспечить нефропротективное и кардиопротективное влияние. Доказанные преимущества парикальцитола перед неселективными активаторами рецептора витамина D не ограничиваются областью минеральных и костных нарушений при уремии, но также затрагивают многие значимые аспекты хронической болезни почек, оказывающие непосредственное влияние на ее исходы.

Ключевые слова: витамин D, парикальцитол, вторичный гиперпаратиреоз, плейотропный эффект

Дефицит витамина D широко распространен как в общей популяции, так и у пациентов с хронической болезнью почек. Помимо связи витамина D с фосфорно-кальциевым обменом и его влияния на структуру и метаболизм кости в последние два десятилетия появилось множество исследований, показавших ассоциативную связь между дефицитом витамина (гормона) D и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, метаболического синдрома, сахарного диабета, злокачественных опухолей, респираторных и аутоим-

мунных заболеваний, а также общей смертностью [1–6].

Выявленная связь логически предопределена присутствием рецепторов к витамину D (VDR) на клетках практически всех органов и систем (таблица, по данным [7]), стимуляция которых различными метаболитами витамина D значительно влияет на их жизнедеятельность. Высокая аффинность связывания с VDR и, следовательно, максимальное воздействие на клетку обеспечиваются, если в первой и 25-й позициях в молекуле витамина D углерод связан с гидроксильной группой. Поэтому так называемые на-

тивные формы витамина D (холекальциферол и эргокальциферол), а также промежуточные метаболиты естественного и синтетического происхождения (кальцидиол, альфакальцидол и доксеркальциферол) существенно уступают по силе стимуляции VDR активной форме витамина D кальцитриолу и синтетическому метаболиту витамина D парикальцитолю.

Синтезированный в 1985 г. парикальцитол (19-нор-1 α 25(OH)₂D₂) лишен экзцентрического углерода в 19-й позиции А-кольца и имеет боковую цепь, аналогичную эргокальциферолу. Изменения в строении

молекулы парикальцитола приводят к тому, что он селективно связывается только с определенными VDR, причем с разной степенью аффинности. Эта связь мобилизует коактиваторы ядерных рецепторов, отличные от таковых при воздействии неселективных активаторов VDR, что приводит к трансактивации и (или) трансрепрессии различных генов и определяет разницу в физиологических процессах как минерального и костного метаболизма, так и метаболизма клеток других тканей.

Для оценки профиля экспрессии генов в культуре гладкомышечных клеток коронарных артерий человека, подвергшихся инкубации с кальцитриолом и парикальцитолом, использовалась технология микрочипирования ДНК. Большая часть профиля была идентичной, но парикальцитол активировал и инактивировал ряд иных генов по сравнению с кальцитриолом [8]. При оценке транскрипционной регуляции генов, ответственных за транспорт кальция, парикальцитол индуцирует кальбидин D-мРНК в 10 раз слабее, чем кальцитриол, а также он еще менее эффективен как индуктор появления кальциевых транспортных каналов в ткани [9]. Тканевая селективность может быть частично обусловлена различным эффектом парикальцитола и кальцитриола на синтез метаболических ферментов, таких как цитохром P450 (CYP3A4 и CYP24A1). Парикальцитол – единственный зарегистрированный в России селективный активатор VDR. К настоящему времени в экспериментальной и клинической практике накопилось множество данных об уникальных свойствах этого препарата.

Применение парикальцитола в терапии ВГПТ

В лечении минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП), в основном вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и остеопороза, различные активаторы VDR используются уже более 80 лет. Представление о сопряженных с этой патологией негативных эффектах менялось по мере уточнения ее патогенетических аспектов. Помимо неблагоприятных изменений в костной ткани огромное значение для исходов ХБП

Локализация VDR (по данным [7])

Система	Органы, ткани
Желудочно-кишечная	Пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка
Гепатобилиарная	Клетки паренхимы печени
Мочевыделительная	Почки, мочеточники, простата
Сердечно-сосудистая	Миокард, гладкомышечные клетки сосудов
Эндокринная	Гипофиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, надпочечники
Репродуктивная	Яички, яичники, матка, эндометрий, плацента
Иммунная	Тимус, костный мозг, Т-клетки, В-клетки
Дыхательная	Клетки альвеол
Скелетно-мышечная	Остеобласты, остециты, хондроциты, поперечнополосатые миоциты
Эпидермис и его производные	Кожа, молочные железы, волосяные фолликулы
Центральная нервная	Мозговые нейроны
Соединительнотканная	Фибробласты, клетки стромы

имеет внескелетная, прежде всего сосудистая, кальцификация. Ранее было показано, что частым препятствием адекватного подавления гиперсекреции паратиреоидного гормона (ПТТ) являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, сопровождающие применение активаторов VDR и усугубляющие кальцификацию мягких тканей и сосудов.

Создание парикальцитола стало ответом на этот вызов в клинической практике, где требовался препарат активатора VDR с широким терапевтическим воздействием, позволяющим эффективно снижать синтез ПТТ клетками паращитовидных желез (ПЩЖ) и при этом сводить к минимуму возможность повышенной адсорбции кальция и фосфора в кишке. Парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие (то есть большой интервал безопасных доз) именно за счет различной силы влияния на VDR, расположенных на ПЩЖ и энтероцитах.

Для одинакового повышения уровня кальция в сыворотке требуется доза парикальцитола в 10 раз большая, чем доза кальцитриола. Парикальцитол в терапевтических дозах практически не повышает уровень фосфора, в то время как кальцитриол приводит к его достоверному повышению. Парикальцитол одинаково с кальцитриолом понижает уровень ПТТ в дозах, соотносящихся как 1:3 и 1:4, согласно данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы [10].

В рандомизированном двойном слепом активно-контролируемом исследовании с 29 больными ХБП на программном гемодиализе (ПГД), у которых потребление кальция составляло 2 г в сутки, парикальцитол в дозе 6 мкг в сутки приводил к всасыванию кальция на 15% меньше, чем кальцитриол в дозе 2 мкг в сутки [11]. Вследствие разницы в адсорбции кальция назначение кальцитриола вызывало дополнительное накопление до 46 мг элементарного кальция ежедневно в сравнении с больными, принимавшими парикальцитол.

Поскольку нормальное содержание кальция в мягких тканях соответствует примерно 5000 мг, ежедневное превышение потребления этого элемента на 46 мг (если он не включается в кость и не выводится через диализат) за шесть месяцев удвоит экстраскелетный кальций, что неизбежно приведет к кальцификации мягких тканей. Прямые сравнительные исследования парикальцитола и кальцитриола показали, что парикальцитол имеет меньший кальциемический и фосфатемический эффекты даже при превышении дозы кальцитриола в 6–8 раз [12].

Менее выраженное влияние парикальцитола на уровни кальция и фосфора сыворотки в сравнении с кальцитриолом было подтверждено исследованиями в условиях реальной клинической практики. В течение шести месяцев 19 пациентов на ПГД получали внутривенно парикальцитол в связи с ВГПТ в исходной средней дозе 4,21 мкг/диализ (к концу иссле-

дования средняя доза снизилась до 3,1 мкг/диализ). Средний уровень сывороточного кальция исходно равнялся 2,2 ммоль/л, к концу исследования – 2,4 ммоль/л (максимальный уровень не превышал 2,5 ммоль/л). Средний исходный уровень фосфата в сыворотке составлял 1,6 ммоль/л, к концу исследования – 1,7 ммоль/л [13].

В небольшом РКИ ($n=20$) сравнили эффективность перорального приема парикальцитола в дозе 2 мкг три раза в неделю и кальцитриола в дозе 0,5 мкг три раза в неделю у диализных пациентов с ВГПТ. К концу трех месяцев терапии степень снижения ПТГ и число пациентов, достигших целевого интервала ПТГ, не различались по группам. Уровень фосфора не менялся в обеих группах, но уровень кальция возрос на 0,11 ммоль/л через две недели после начала терапии в группе кальцитриола и не менялся в группе парикальцитола [14].

Эффективность парикальцитола в лечении ВГПТ давно не вызывает сомнений [15, 16]. Число исследований, подтверждающих преимущества парикальцитола в сравнении с другими активаторами VDR, неуклонно растет. Например, по данным длительного сравнительного исследования [17], парикальцитол снижал ПТГ на 50% в 1,5 раза быстрее, чем кальцитриол. При этом по двум последовательным измерениям кальция сыворотки гиперкальциемия развивалась почти в два раза реже (18% против 33%, $p=0,008$), а число больных, демонстрировавших стабильный уровень ПТГ до конца наблюдения (12–24 месяца), было больше. В группе парикальцитола все пациенты к концу 18-й недели достигли целевого уровня ПТГ (100–300 пг/мл), а в группе кальцитриола ни один пациент не достиг этого уровня за все время исследования (24 недели).

Отдельная проблема в лечении ВГПТ заключается в неэффективности неселективных активаторов VDR, обнаруживаемой в различные сроки от начала лечения. По данным [18], причинами неудачи стали наблюдавшееся в 20–30% случаев развитие резистентности к активаторам VDR и быстрое нарастание уровня кальция выше 2,55 ммоль/л, которое не позволяло адекватно увеличить дозу активаторов VDR, способную подавить секрецию ПТГ.

Таким образом, неудача терапии определяется в тех случаях, когда прием активатора VDR в течение шести месяцев не приводит к достижению уровня ПТГ ниже 600 пг/мл и (или) когда уровень кальция стойко превышает 2,55 ммоль/л. Предикторами неудачи терапии активаторами VDR считаются, по мнению авторов работы [18], продольный размер ПЩЖ > 9 мм, уровень FGF23 > 10 нг/мл и позднее начало терапии при уровне ПТГ > 600 пг/мл. Для выхода из сложившейся ситуации предлагается переключение пациента с терапии неселективными активаторами VDR на терапию парикальцитолом.

Сегодня существует множество работ, демонстрирующих успешное достижение целевых уровней ПТГ при замене кальцитриола или альфакальцидола на парикальцитол в случае неудачи их применения. В 2001 г. опубликовано одно из первых подобных исследований [19], для участия в котором выбрали 37 пациентов с тяжелым ВГПТ (уровень ПТГ > 600 пг/мл, в среднем 901 пг/мл), у которых предшествующая внутривенная терапия кальцитриолом была неэффективна. У 14 пациентов соотношение доз кальцитриола и парикальцитола при переводе составляло 1:4, у оставшихся 23 – 1:3. Через два месяца у пациентов, получавших дозу парикальцитола, в четыре раза превышающую дозу кальцитриола, средний уровень ПТГ составил 197 пг/мл. У пациентов, лечившихся парикальцитолом в дозе, в три раза превышавшей дозу кальцитриола, средний уровень ПТГ составил 341 пг/мл, таким образом, снижение ПТГ было более плавным. Через 12 месяцев терапии все пациенты достигли целевого интервала ПТГ и удерживали его в течение еще четырех месяцев последующего наблюдения. При этом уровни кальция и фосфора оставались стабильными в течение всего 16-месячного периода исследования [19].

Другое исследование включало 12 пациентов с ХБП стадии 5Д и ВГПТ, которые в течение 12 месяцев получали кальцитриол в дозе 4 мкг/нед. Уровень ПТГ оставался > 300 пг/мл (в среднем 487 пг/мл). Пациенты переведены на парикальцитол в дозе 80 мкг/диализ на 12 месяцев. Через месяц после переключения уровень ПТГ достиг целево-

го диапазона 150–300 пг/мл (в среднем 217 пг/мл). Снизились уровни щелочной фосфатазы и фосфора, незначительно (с 2,3 до 2,4 ммоль/л) повысился уровень кальция [20].

В дальнейшем было показано, что парикальцитол может обеспечить длительный стабильный контроль секреции ПТГ у больных со среднетяжелым и тяжелым ВГПТ, резистентных к лечению кальцитриолом. Авторы исследования [21] рекомендуют при резистентности к кальцитриолу у больных со среднетяжелым и тяжелым ВГПТ переходить на терапию парикальцитолом в дозе 3–4 мкг/диализ при ПТГ > 800 пг/мл и в дозе 1,5–3,0 мкг/диализ при ПТГ 600–800 пг/мл.

Эффективность парикальцитола в лечении ВГПТ на додиализных стадиях и в диализной популяции была подтверждена в большом наблюдательном исследовании клинической практики, проведенном в 90 нефрологических центрах Германии и Австрии в 2003–2008 гг. [22]. В исследовании участвовал 761 пациент (105 с преддиализной ХБП и 569 – на ПГД). Все пациенты ранее получали различные неселективные активаторы VDR, 36% – также цинакальцет, но достичь целевого уровня ПТГ (в соответствии с рекомендациями KDOQI 2003 [23]) у этих пациентов не удавалось.

Всех пациентов перевели на терапию парикальцитолом. В течение 12 месяцев терапии целевого диапазона достигли 33% пациентов с преддиализной ХБП и 36% пациентов на ПГД. При этом эпизоды гиперкальциемии за время наблюдения не превышали 2% от всех контрольных измерений к четвертому месяцу терапии, а затем снижались до 1,1% к 12-му месяцу наблюдения [22].

Как известно, в шкале оценки уровня достоверности доказательств, используемой при формировании клинических рекомендаций по лечению тех или иных патологий, наиболее высокий первый уровень соответствует выводам, сделанным на основе систематических обзоров с применением метаанализа. С этой точки зрения целесообразно рассмотреть опубликованные к настоящему времени метаанализы, суммирующие результаты сравнительных РКИ парикальцитола и других препаратов, используемых в лечении ВГПТ.

В 2019 г. опубликован метаанализ сравнения эффективности парикальцитола и кальцитриола в лечении ВГПТ [24]. Авторы смогли отобрать только шесть из 441 РКИ, причем для анализа 50%-ного снижения уровня ПТГ использовались всего три РКИ, для сравнения влияния на уровень кальция – два РКИ. В результате достоверных различий в эффективности и безопасности препаратов не отмечено.

Заслуживает внимания метаанализ РКИ, сравнивавших парикальцитол и цинакальцет в лечении ВГПТ у пациентов на ПГД [25]. В анализ было включено семь РКИ, суммарное число принимавших парикальцитол – 456 пациентов, цинакальцет – 412. Препараты не уступали друг другу в эффективности снижения уровня ПТГ. Уровень фосфатов сыворотки достоверно не различался в группах. Цинакальцет в большей степени снижал уровень кальция сыворотки. Наиболее представительным стал метаанализ 13 исследований (четыре когортных и девять РКИ), оценивавший эффективность и безопасность парикальцитола в терапии ВГПТ. Общее число пациентов составило 112 695. Парикальцитол продемонстрировал большую эффективность в снижении уровня ПТГ по сравнению с остальными активаторами VDR (кальцитриолом, альфакальцидолом, доксеркальциферолом). Уровень кальция сыворотки с учетом гетерогенности исследований достоверно был ниже в группе парикальцитола. Влияние на общую смертность достоверно существенно ниже в группе парикальцитола [26].

В отношении влияния парикальцитола на морфологию кости не проводилось таких представительных клинических исследований с биопсийным контролем, как РКИ BONOFIDE с цинакальцетом [27], но существуют многочисленные экспериментальные работы с убедительными результатами.

В работе [28] сравнивается влияние на морфологию кости парикальцитола и кальцитриола. Парикальцитол восстанавливает объем кости, поверхность остеобластов и объем остеоида, а также снижает поверхность остеокластов. Кальцитриол увеличивает объем остеоида и поверхность остеобластов только в более высоких

дозах, причем одновременно увеличивается поверхность остеокластов. Остеокласты не имеют VDR, разница в воздействии на них объясняется тем, что парикальцитол в меньшей степени, чем кальцитриол, индуцирует синтез остеопротегерин-лиганда (OPGL или RANKL), запускающего мобилизацию остеокластов и резорбцию кости [29]. Клинические исследования с использованием маркеров обмена кости в сыворотке также подтвердили меньшее резорбтивное действие парикальцитола по сравнению с кальцитриолом и доксеркальциферолом у больных на ПГД [12]. Такое влияние парикальцитола на метаболизм кости способствует снижению сосудистой кальцификации, так как возрастает депозиция кальция и фосфора в ортотропных участках.

Нефропротективное действие парикальцитола

В 2010 г. были опубликованы результаты РКИ VITAL, показавшие достоверное снижение протеинурии (ПУ) у пациентов с диабетической нефропатией на 28% при приеме парикальцитола в дозе 2 мкг в сутки в течение 24 недель. Нежелательные явления в виде гиперкальциемии не наблюдались [30]. Антипротеинурическое действие парикальцитола в дозах 1–2 мкг в сутки в сравнении с плацебо подтверждено во многих РКИ у пациентов с различными гломерулярными заболеваниями [31–34]. В публикациях отмечалась разная степень снижения ПУ (от 17 до 70%), что, возможно, связано с различной продолжительностью терапии. Стойкость снижения также различна: от немедленного возвращения к исходной ПУ до полугодового сохранения достигнутых результатов после отмены препарата. Большинство исследователей обратили внимание на независимое от ингибиторов РААС антипротеинурическое действие парикальцитола. Неожиданные результаты получены в отношении способности парикальцитола снижать не только протеинурию, но и потери белка через перитонеальную мембрану у пациентов на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) [35]. У 23 пациентов на ПАПД назначение парикальцитола в средней дозе 1,3 мкг в сутки потери белка через перитонеальную мембрану сократились с 0,91 до 0,76 г/л, что

позволило уменьшить суточную потерю белка через брюшину с 7,55 до 6,46 г. При этом на 15% повысилась ультрафильтрация (то есть возросли проницаемые свойства брюшины). Одновременно протеинурия снизилась на 22%. Авторы объясняют эти эффекты противовоспалительным и антифибротическим действием парикальцитола.

Возможность усиления антипротеинурического эффекта посредством назначения парикальцитола пациентам, получавшим максимально переносимые дозы ингибиторов РААС, тестировалась в проспективном наблюдательном исследовании [36]. Эта работа включала 48 пациентов со средней скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 38 мл/мин и средней суточной протеинурией 2,44 г, которые получали ингибиторы РААС в малых дозах или не получали их. Всем пациентам увеличили дозы ингибиторов РААС до максимально переносимых (в виде монотерапии одним препаратом или терапии двумя препаратами этой группы). Средний уровень суточной ПУ снизился до 1,23 г, но ни у одного пациента не достиг 0,5 г (конечная точка) за три месяца лечения. Затем к терапии добавили парикальцитол перорально в начальной дозе 1 мкг/сут. Если уровень ПТГ позволял, то доза парикальцитола увеличивалась под его контролем. Общая продолжительность сочетанной терапии ингибиторами РААС и парикальцитолом составила шесть месяцев, наблюдение проводилось еще три месяца после отмены парикальцитола. К концу терапии парикальцитолом средний уровень суточной протеинурии снизился до 0,61 г, а у 37% пациентов был ниже 0,50 г. После отмены парикальцитола уровень протеинурии вернулся к исходным значениям. Таким образом, подтвержден достоверный антипротеинурический эффект парикальцитола [36].

Одним из факторов прогрессии ХБП считается хроническое воспаление в паренхиме почек (инфильтрация иммунными клетками, секретирующими провоспалительные цитокины). Способность парикальцитола подавлять воспалительный процесс в почечной паренхиме исследована *in vivo* и *in vitro* в работе [37]. У 40 пациентов

с 4–5-й стадиями ХБП и ВГПТ и 40 здоровых добровольцев (контроль) изучали показатели фосфорно-кальциевого обмена и маркеры воспаления (NGAL, С-реактивные белки, интерлейкины 1, 6, 17, TNF- α и др.) в крови и в культуре макрофагов, а также степень ПУ до однократного внутривенного введения парикальцитолола в дозе 5 мкг и через 24 часа после. Как *in vivo*, так и *in vitro* обнаружено значительное достоверное снижение провоспалительных цитокинов после введения парикальцитолола. Повышение экскреции кальция на фоне терапии активаторами VDR у пациентов на додиализных стадиях может приводить к кальцификации почечной паренхимы, ускоряя прогрессирование ХБП. Сравнение степени экскреции кальция при терапии кальцитриолом и парикальцитолом показало, что парикальцитол в меньшей степени увеличивает экскрецию кальция у пациентов с 2–4-й стадиями ХБП [38].

В экспериментальном исследовании на животной модели прогрессирующего фиброза почек показано, что монотерапия парикальцитолом и сочетанная терапия парикальцитолом и рамиприолом уменьшают фиброз на 13 и 18% соответственно и пролонгируют выживаемость органа. Напротив, монотерапия кальцитриолом и сочетанная терапия парикальцитолом и рамиприолом не демонстрируют антифибротических свойств [39].

В метаанализе семи РКИ, проведенных в 2008–2014 гг., авторы изучали влияние активаторов VDR (кальцитриолола и парикальцитолола) на такие конечные точки, как протеинурия и сердечно-сосудистые события у пациентов на додиализных стадиях ХБП [40]. Исследователи подтвердили, что активаторы VDR уменьшают частоту сердечно-сосудистых событий и снижают степень протеинурии в сравнении с плацебо, а также сообщили о наличии эпизодов гиперкальциемии в случае применения парикальцитолола, но не кальцитриолола. Такие выводы, на первый взгляд, идут вразрез с многократно подтвержденным меньшим гиперкальциемическим эффектом парикальцитолола по сравнению с кальцитриолом (но не с плацебо), однако при детальном анализе работы выглядят сомнительными.

Из семи РКИ только два относились к сравнению терапии кальцитриолом с плацебо, а пять – к сравнению терапии парикальцитолом с плацебо [40]. Причем суммарное количество пациентов на терапии парикальцитолом было 346, а на терапии кальцитриолом – только 72. Резонно предположить, что суммарный эффект в отношении снижения сердечно-сосудистых событий и протеинурии достигнут за счет парикальцитолола. В то же время дозы парикальцитолола были 1 мкг в сутки ($n=158$) и 2 мкг в сутки ($n=188$), а дозы кальцитриолола у всех 72 пациентов равнялись 0,5 мкг дважды в неделю (то есть 0,14 мкг в сутки). Иными словами, гиперкальциемический эффект применения парикальцитолола и кальцитриолола тестировался при соотношении доз 10:1 и 20:1, что и предопределило результат.

Аминогликозиды широко применяются в лечении тяжелых инфекций, особенно вызванных грамотрицательной флорой. Основные неблагоприятные последствия их применения включают ототоксичность и нефротоксичность. Аккумуляция аминогликозидов в эпителии проксимальных канальцев приводит к генерированию свободных радикалов, оксидативному стрессу, повреждению мембран и в итоге к некрозу клеток [41].

Восстановление почечной функции после аминогликозид-индуцированного острого почечного повреждения происходит медленно, а у пациентов с предшествующей ХБП нередко заканчивается стойким снижением СКФ. Чтобы определить возможность антиоксидантного и нефропротективного эффекта парикальцитолола при использовании аминогликозидов, авторы работы [42] предприняли экспериментальное исследование на крысах с амикацин-индуцированной нефропатией. Крыс разделили на четыре группы: контрольную группу; группу получавших только парикальцитол в дозе 0,4 мкг/кг/диализ; группу получавших только амикацин в дозе 1,2 г/кг/диализ и группу получавших парикальцитол в сочетании с амикацином. В качестве маркеров оксидативного стресса изучали динамику уровней малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и 8-оксо-2'-дезоксигуаназина (преобладающей формы свободноради-

кального повреждения ДНК) в сыворотке. Контролировался клиренс креатинина и проводилось морфологическое исследование ткани почек. Исследование показало достоверное снижение выраженности оксидативного стресса на фоне введения амикацина совместно с парикальцитолом, существенно менее выраженное повреждение канальцев и незначительное снижение клиренса креатинина.

Таким образом, экспериментальные данные могут рассматриваться в качестве предпосылки для дальнейшего клинического исследования парикальцитолола как нефропротектора при терапии аминогликозидами различных инфекций.

Влияние парикальцитолола на сердечно-сосудистую систему

Одним из механизмов, задействованных в повышении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП 3–5-й стадий, является накопление асимметричного диметиларгинина (АДМА) – ингибитора синтазы оксида азота [43, 44]. Снижение уровня NO приводит к усилению вазоконстрикции и утяжелению артериальной гипертензии у пациентов с ХБП, что увеличивает риск смерти [45].

В кросс-секционном наблюдательном исследовании с участием 93 пациентов, находившихся на программном гемодиализе (37 в группе, получавшей парикальцитол, и 56 – в группе без активаторов VDR), изучалось влияние терапии парикальцитолом на уровень АДМА, а также взаимосвязь между этим уровнем и смертностью. Общее время наблюдения составило 36 месяцев. У пациентов, получавших парикальцитол, уровень АДМА достоверно снижался дозозависимым образом и был ниже, чем у не получавших парикальцитол. Это подтверждает снижение эндотелиальной дисфункции у диализных пациентов под воздействием парикальцитолола. В одновариантном анализе АДМА был достоверно связан со смертностью пациентов, но при мультивариантном анализе, включавшем возраст, артериальное давление, наличие диабета, эта достоверность нивелировалась [46].

Экспериментальное исследование влияния парикальцитолола на развитие фиброза миокарда в модели гиперто-

фической кардиомиопатии показало, что изолированное назначение парикальцитоло, как и парикальцитоло в сочетании с лозартаном, достоверно нормализует диастолическую функцию миокарда левого желудочка. На основании изученных маркеров метаболизма миоцитов и развития фиброза, а также морфологического исследования миокарда авторы объяснили такой эффект улучшением функции кардиомиоцитов и замедлением фиброза и ангиогенеза миокарда под воздействием парикальцитоло. Этот эффект потенцировался при сочетании парикальцитоло с лозартаном [47]. В другой экспериментальной работе [48] оценена степень кальцификации сосудов под воздействием парикальцитоло и других активаторов VDR (кальцитриола и доксеркальциферола). Продemonстрировано, что кальцитриол и доксеркальциферол способны усиливать экспрессию RUNX2 – транскрипционного фактора, запускающего процесс активной кальцификации тканей. В отличие от них парикальцитол не вызывает подобных процессов в стенках артериол и не провоцирует их кальцификацию [48].

В РКИ PRIMO [49] не была достигнута первичная конечная точка уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с 3–4-й стадиями ХБП и сохранной фракцией выброса под воздействием парикальцитоло в дозе 2 мкг в сутки в течение 48 недель. Однако в предустановленном вторичном анализе PRIMO [50] достигнута конечная точка по снижению числа сердечно-сосудистых госпитализаций у пациентов, получавших парикальцитол.

Метаанализ пяти РКИ с целью определения влияния активаторов VDR на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с 3–4-й стадиями ХБП предпринят шведскими исследователями [51]. Только в одной работе использован в качестве активатора VDR холекальциферол в дозе 300 000 МЕ в начале исследования и через восемь недель, в остальных применялся парикальцитол в дозах 1 и 2 мкг в сутки. Мерой функционального состояния эндотелия во всех исследованиях служили поток-опосредованное расширение сосудов и скорость пульсовой волны. В двух исследованиях дополнительно

измерялись показатели эхокардиографии и кровотоков микроциркуляторного русла. Результаты метаанализа подтвердили улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии активаторами VDR. Поскольку подавляющее большинство пациентов получали именно парикальцитол, можно сделать вывод, что метаанализ подтвердил его эффективность в отношении терапии эндотелиальной дисфункции у пациентов на диализных стадиях ХБП. Вместе с тем, согласно исследованию [52], следует учитывать динамику уровня фосфата в сыворотке пациента. В приведенной публикации продемонстрировано, что при стабильном уровне фосфора эндотелиальная функция под воздействием парикальцитоло улучшалась на 137%. При этом если уровень фосфора за время терапии парикальцитолом (12 недель) увеличился более чем на 0,13 ммоль/л, положительное влияние полностью нивелировалось.

Влияние парикальцитоло на хроническое воспаление, эритропоз и выживаемость

Процедура гемодиализа провоцирует активацию хронического воспаления, индуцируя синтез цитокинов клетками иммунной системы в ответ на соприкосновение с чужеродными материалами диализных мембран и кровепроводящих магистралей, а также эндотоксинами, попадающими в кровотоки из диализирующего раствора. Повышенные уровни маркеров системного хронического воспаления (С-реактивный белок, ферритин, фибриноген, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и др.) определяются более чем у 65% пациентов на ПГД [53].

В исследовании [54] 19 пациентам, находившимся на лечении программным гемодиализом в течение не менее 12 месяцев и нуждающимся в терапии аналогами витамина D по поводу ВПГТ (но ранее их не получавшим), был назначен парикальцитол в дозах от 2,5 до 5 мкг внутривенно после каждой процедуры гемодиализа. Исходно и через три месяца терапии у пациентов исследовался сывороточный уровень маркеров хронического воспаления и оксидативного стресса: интерлейкины 6 и 18, С-реактивный белок, TNF- α , малоновый диальдегид,

а также показатели антиоксидантной активности сыворотки: супероксиддисмутаза, интерлейкин 10, тиоредоксин. Через три месяца терапии парикальцитолом у пациентов достоверно снизились уровни провоспалительных цитокинов и повысились уровни антиоксидантных маркеров.

Пациенты с ХБП значительно чаще страдают инфекционными заболеваниями, в том числе септического характера, чем лица общей популяции, в связи с целым рядом причин: сниженным иммунным ответом, предшествовавшей иммуносупрессивной терапией, высокой коморбидностью, наличием входных ворот инфекции в виде постоянных центральных катетеров, перитонеальных катетеров при проведении заместительной почечной терапии [55]. Изменения сосудов и миокарда в условиях инфекционного процесса включают дисрегуляцию вазоактивных медиаторов, повышение проницаемости сосудистой стенки, нерегулируемую адгезию молекул к эндотелиальным клеткам, лейкоцитарную инфильтрацию. В миокардиоцитах возникают метаболическая и митохондриальная дисфункция, апоптоз и некроз клеток, хроническое воспаление, что неизбежно повышает риск смерти [56].

Экспериментальные данные *in vitro* (полученные на культуре эндотелиальных клеток, в которых воспаление индуцировали экспозицией с TNF- α) и *in vivo* (полученные на животной модели инфекционного воспаления миокарда) показали, что парикальцитол способен предотвращать индуцированную TNF- α экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, уменьшать транссудацию в микроциркуляторном русле и эндотоксемическое воспаление миокарда. По мнению авторов работы [57], такие данные стимулируют организацию клинических исследований применения парикальцитоло как дополнительного терапевтического агента в лечении септических осложнений.

Проблема резистентности к эритропоэтину (ЭПО) у пациентов с длительно существующей уремией приводит к необходимости повышения доз ЭПО и возрастанию неблагоприятных эффектов такого лечения. Существует

ассоциативная связь между степенью стимуляции VDR (уровнями различных метаболитов витамина D), гемоглобином и месячными дозами ЭПО. Концентрация витамина D в сыворотке, независимо от других факторов, связана с резистентностью к терапии стимуляторами эритропоэза [58]. Успешная терапия цинакальцетом тоже ассоциируется со снижением резистентности к ЭПО [59]. С целью выявления агента, способного наиболее эффективно снижать ЭПО-резистентность, проведено кросс-секционное исследование, в котором приняли участие 196 пациентов с анемией на ПГД без железодефицита, инфекций и госпитализаций по любым причинам в течение последних трех месяцев [60]. В результате только парикальцитол достоверно снижал индекс недостаточной чувствительности к ЭПО как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с кальцитриолом. Интересно, что ни кальцитриол, ни

цинакальцет не приводили к достоверному уменьшению индекса резистентности.

Лучшая выживаемость пациентов на ПГД, получавших терапию ВГПТ с помощью парикальцитола, в сравнении с другими активаторами VDR была отмечена в работах американских исследователей [61, 62] на материале двухлетнего наблюдения 58 058 пациентов. Вышеприведенный метаанализ [26] также подтверждает лучшую выживаемость, обеспечиваемую терапией парикальцитолом.

У трансплантированных пациентов с уровнем ПТГ выше 100 пг/мл, сохранявшимся более года после пересадки почки, назначение парикальцитола приводило к нормализации ПТГ, умеренному росту FGF23, но одновременно к усилению экспрессии гена Клото и уровня белка Клото в периферической крови [63].

С учетом значения уровня белка Клото для выживаемости как трансплантиро-

ванной почки, так и пациента можно предположить, что назначение парикальцитола пациентам с минеральными и костными нарушениями при ХБП в посттрансплантационном периоде способно улучшить исходы трансплантации. Вместе с тем пока не проводились РКИ, в которых бы отслеживалось долгосрочное влияние парикальцитола на подобные конечные точки после трансплантации.

Заключение

В подавляющем большинстве обзорных и рандомизированных исследований парикальцитол демонстрирует превосходство в терапии ВГПТ у пациентов с ХБП, а также в нефро- и кардиопротективном действии, снижении степени воспаления и улучшении эффективности ЭПО-терапии по сравнению с другими активаторами VDR. Это превосходство обеспечивает лучшую выживаемость как органа, так и пациента. 🌐

Литература

1. Grandi N.C., Breitling L.P., Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Prev. Med.* 2010. Vol. 51. № 3–4. P. 228–233.
2. De Boer I.H., Levin G., Robinson-Cohen C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for major clinical disease events in a community-based population of older adults: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 156. № 9. P. 627–634.
3. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence // *Autoimmun. Rev.* 2013. Vol. 12. № 10. P. 976–989.
4. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D. et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 1. CD007470.
5. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D and ill health: a systematic review // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2. № 1. P. 76–89.
6. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A. et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies // *BMJ.* 2014. Vol. 348. P. g1903.
7. Egido J., Martínez-Castelao A., Bover J. et al. The pleiotropic effects of paricalcitol: beyond bone-mineral metabolism // *Nefrologia.* 2016. Vol. 36. № 1. P. 10–18.
8. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 186. № 1. P. 20–28.
9. Nakane M., Ma J., Rose A.E. et al. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. Vol. 103. № 1. P. 84–89.
10. Martin K.J., González E.A., Gellens M.E. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D₂ // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 4. Suppl. 2. P. S61–S66.
11. Lund R., Tian J., Melnick J. et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients // Abstracts of the XLIII Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Glasgow. 2006. July 15–18. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № Suppl. 4. P. iv219–iv220. Abstract SP-607.
12. Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N. et al. Differential effects of acute administration of 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D₂ and 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. № 6. P. 1283–1288.
13. Olaizola I., Caorsi H., Fajardo L. et al. Effectiveness and safety of a 6-month treatment with paricalcitol in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism // *J. Bras. Nefrol.* 2016. Vol. 38. № 3. P. 302–312.
14. Večerić-Haler Ž., Romozi K., Antonič M. et al. Comparison of the pharmacological effects of paricalcitol versus calcitriol on secondary hyperparathyroidism in the dialysis population // *Ther. Apher. Dial.* 2016. Vol. 20. № 3. P. 261–266.
15. Coyne D., Acharya M., Qiu P. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. № 2. P. 263–276.

16. Bover J., Dasilva I., Furlano M. et al. Clinical uses of 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D₂ (Paricalcitol) // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 12. № 2. P. 313–323.
17. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. № 4. P. 1483–1490.
18. Cozzolino M., Covic A., Martinez-Placencia B., Xynos K. Treatment failure of active vitamin D therapy in chronic kidney disease: predictive factors // *Am. J. Nephrol.* 2015. Vol. 42. № 3. P. 228–236.
19. Llach F., Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 38. № 5. Suppl. 5. P. S45–S50.
20. Capuano A., Serio V., Pota A. et al. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients // *J. Nephrol.* 2009. Vol. 22. № 1. P. 59–68.
21. Sterz R., Frye C., Khan S. et al. Paricalcitol treatment in CKD patients with secondary hyperparathyroidism is associated with better health outcomes when compared with no vitamin D receptor (VDR) activator treatment // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. № 4. P. 104. Abstract 292.
22. Obermüller N., Rosenkranz A.R., Müller H.-W. et al. Long-term therapy outcomes when treating chronic kidney disease patients with paricalcitol in German and Austrian clinical practice (TOP study) // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 10. P. 2057.
23. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. № 4. Suppl. 3. P. S1–S201.
24. Zhang T., Ju H., Chen H., Wen W. Comparison of paricalcitol and calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled studies // *Ther. Apher. Dial.* 2019. Vol. 23. № 1. P. 73–79.
25. Xu W., Gong L., Lu J., Tang W. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a meta-analysis // *Exp. Ther. Med.* 2020. Vol. 20. № 4. P. 3237–3243.
26. Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y. et al. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis // *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. Vol. 13. P. 999–1009.
27. Behets G.J., Spasovski G., Sterling L.R. et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2015. Vol. 87. № 4. P. 846–856.
28. Hruska K.A., Teitelbaum S. Renal osteodystrophy // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 3. P. 166–174.
29. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L. et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // *Cell.* 1998. Vol. 93. № 2. P. 165–176.
30. De Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9752. P. 1543–1551.
31. Agarwal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 6. P. 2823–2828.
32. Blanco-García R., Bravo-López J.J., Moreiras-Plaza M. et al. Microalbuminuria, another use for paricalcitol? Our experience in advanced chronic kidney disease // *Nefrologia.* 2012. Vol. 32. № 3. P. 401–402.
33. De Lorenzo A., Salanova L., Bombac A.S. et al. Oral paricalcitol as antiproteinuric agent in chronic kidney disease // *Nefrologia.* 2013. Vol. 33. № 5. P. 709–715.
34. Ekart R., Bevc S., Hojs R., Hojs N. Proteinuria and albuminuria during and after paricalcitol treatment in chronic kidney disease patients // *J. Clin. Pharmacol.* 2016. Vol. 56. № 6. P. 761–768.
35. Coronel F., Cigarran S., Gomis A. et al. Changes in peritoneal membrane permeability and proteinuria in patients on peritoneal dialysis after treatment with paricalcitol – a preliminary study // *Clin. Nephrol.* 2012. Vol. 78. № 2. P. 93–99.
36. De Nicola L., Conte G., Russo D. et al. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 150.
37. Lucisano S., Arena A., Stassi G. et al. Role of paricalcitol in modulating the immune response in patients with renal disease // *Int. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 2015. Article ID 765364.
38. Martinez-Fernandez I., Saracho R. Effects of paricalcitol on urinary calcium in patients with chronic kidney disease stages 2–4 // *Clin. Nephrol.* 2015. Vol. 83. № 4. P. 201–207.
39. Rubel D., Stock J., Ciner A. et al. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. № 5. P. 1012–1019.
40. Li X.-H., Feng L., Yang Z.-H., Liao Y.-H. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: a systematic review and meta-analysis // *Nephrology (Carlton).* 2015. Vol. 20. № 10. P. 706–714.
41. Laurent G., Kishore B.K., Tulkens P.M. Aminoglycoside-induced renal phospholipidosis and nephrotoxicity // *Biochem. Pharmacol.* 1990. Vol. 40. № 11. P. 2383–2392.
42. Bulut G., Basbugan Y., Ari E. et al. Paricalcitol may improve oxidative DNA damage on experimental amikacin-induced nephrotoxicity model // *Ren. Fail.* 2016. Vol. 38. № 5. P. 751–758.
43. Cooke J.P. Asymmetrical dimethylarginine: the Über marker? // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 15. P. 1813–1818.
44. Anderstam B., Katarzski K., Bergström J. Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997. Vol. 8. № 9. P. 1437–1442.
45. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9299. P. 2113–2117.

46. Oliva-Damaso E., Oliva-Damaso N., Rodriguez-Esparragon F. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are lower in hemodialysis patients treated with paricalcitol // *Kidney Int. Rep.* 2016. Vol. 2. № 2. P. 165–171.
47. Meems L.M.G., Cannon M.V., Mahmud H. et al. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012. Vol. 132. № 3–5. P. 282–289.
48. Mizobuchi M., Finch J.L., Martin D.R., Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. № 6. P. 709–715.
49. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial // *JAMA.* 2012. Vol. 307. № 7. P. 674–684.
50. Moe S.M., Thadhani R. What have we learned about chronic kidney disease-mineral bone disorder from the EVOLVE and PRIMO trials? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013. Vol. 22. № 6. P. 651–655.
51. Lundwall K., Jacobson S.H., Jörneskog G., Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis // *BMC Nephrol.* 2018. Vol. 19. № 1. P. 247.
52. Zoccali C., Torino C., Curatola G. et al. Serum phosphate modifies the vascular response to vitamin D receptor activation in chronic kidney disease (CKD) patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 26. № 7. P. 581–589.
53. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 4. P. 1408–1416.
54. Izquierdo M.J., Cavia M., Muñoz P. et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 159.
55. McDonald H.I., Thomas S.L., Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 4. P. e004100.
56. Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. № 6. P. 1599–1608.
57. Lee A.S., Jung Y.J., Thanh T.N. et al. Paricalcitol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial inflammation by regulating the NF- κ B signaling pathway // *Int. J. Mol. Med.* 2016. Vol. 37. № 4. P. 1023–1029.
58. Kiss Z., Ambrus C., Almasi C. et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis // *Nephron Clin. Pract.* 2011. Vol. 117. № 4. P. c373–c378.
59. Fusaro M., D'Angelo A., Naso A. et al. Treatment with calcimimetic (cinacalcet) alters epoetin dosage requirements in dialysis patients: preliminary report // *Ren. Fail.* 2011. Vol. 33. № 7. P. 732–735.
60. Afsar B., Ağca E., Turk S. Comparison of erythropoietin resistance in hemodialysis patients using calcitriol, cinacalcet, or paricalcitol // *J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 55. № 11. P. 1280–1285.
61. Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D.L. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. № 4. P. 771–780.
62. Lee G.H., Benner D., Regidor D.L., Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis // *J. Ren. Nutr.* 2007. Vol. 17. № 1. P. 38–44.
63. Donate-Corraea J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. et al. Effect of paricalcitol on FGF-23 and Klotho in kidney transplant recipients // *Transplantation.* 2016. Vol. 100. № 11. P. 2432–2438.

Twenty Years of Paricalcitol Use in Nephrological Practice: Proven Benefits

G.V. Volgina, PhD, Prof.¹, N.A. Mikhaylova, PhD²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Galina V. Volgina, volginagv@mail.ru

The review presents the accumulated experimental and clinical data over the past two decades, arguing for several directions in the preferred use of the selective vitamin D receptor activator paricalcitol in comparison with other vitamin D metabolites. Traditionally, paricalcitol is considered as the effective inhibitor of parathyroid hormone hypersecretion with a lower calcium effect, which is supported by the results of most studies conducted over these decades. The initially existing or developed over time resistance of secondary hyperparathyroidism to non-selective vitamin D metabolites is successfully overcome by prescribing paricalcitol. At the same time, in recent years, more and more works have been published in which the choice in favor of this particular drug is associated with the intention to solve a number of problems inherent in uremia simultaneously with the correction of phosphorus-calcium metabolism: to reduce proteinuria, improve erythropoiesis, level chronic inflammation, provide nephroprotective and cardioprotective effects. Thus, the proven benefits of paricalcitol over non-selective vitamin D receptor activators are not limited to the area of mineral and bone disorders in uremia, but also affect many significant aspects of chronic kidney disease that have direct impact on its outcomes.

Key words: vitamin D, paricalcitol, secondary hyperparathyroidism, pleiotropic effect