

Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения

Обзор литературы. Часть I

**А.В. Шабунин^{1,2}, Е.В. Шутов^{1,2}, Д.Д. Долидзе^{1,2}, Е.В. Захарова^{1,2,3}, Д.В. Слепухова²,
С.Д. Кованцев¹, С.А. Большаков¹**

¹ ГБУЗ “Городская клиническая больница имени С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы, 125284 Москва, 2й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация

³ Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Шабунин А.В., Шутов Е.В., Долидзе Д.Д. и соавт. Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения (обзор литературы). Часть I. Нефрология и диализ. 2023. 25(2):222-231. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-222-231

Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment

Literature review. Part I

**A.V. Shabunin^{1,2}, E.V. Shutov^{1,2}, D.D. Dolidze^{1,2}, E.V. Zakharova^{1,2,3}, D.V. Slepukhova²,
S.D. Covantsev¹, S.A. Bolshakov¹**

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital Department of Health of the City of Moscow, 5, 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284 Russian Federation

² FGBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 123995, Russian Federation

³ Chair of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Shabunin A.V., Shutov E.V., Dolidze D.D. et al. Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part I. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(2):222-231. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-222-231

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, вторичный гиперпаратиреоз, патогенез, фосфат-связывающие препараты, витамин D, кальцимиметики, паратгормон, околотитовидные железы

Резюме

В представленном обзоре литературы освещены современные представления о патогенезе и актуальные вопросы медикаментозного лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек. Факторами развития и прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза считают наличие гипокальциемии, гиперфосфатемии и низкий уровень кальцитриола. На первых этапах лечения вторичного гиперпаратиреоза используется консервативный подход, который направлен на коррекцию каждого из этих факторов. В обзоре обобщен опыт использования фосфат-связывающих препаратов.

Адрес для переписки: Слепухова Диана Витальевна
e-mail: dia.slepukhova@yandex.ru

Corresponding author: Diana Vitalievna Slepukhova
e-mail: dia.slepukhova@yandex.ru

вающих препаратов, витамина D и его аналогов и кальцимитетиков у данной категории больных. Рассмотрены механизмы действия этих препаратов и представлены схемы лечения для достижения удовлетворительного контроля минерально-костного обмена и снижения рисков развития и прогрессирования тяжелого гиперпаратиреоза.

Abstract

This review summarizes the current understanding of pathogenesis and the most important issues of pharmacological therapy of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. Key factors of secondary hyperparathyroidism progression include hypocalcemia, hyperphosphatemia, and low levels of calcitriol. The first line treatment of secondary hyperparathyroidism is the use of a conservative approach, aimed at the correction of each of these factors. The review summarizes the experience of phosphate binders, vitamin D analogs, and calcimimetics usage in this category of patients. The mechanisms of action of these drugs are discussed, as well as treatment regimens aimed at achieving satisfactory control of mineral and bone metabolism and the risk of progression of severe hyperparathyroidism reduction.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, secondary hyperparathyroidism, pathogenesis, phosphate binders, vitamin D, calcimimetics, ПТГ, parathyroid gland

Эпидемиология вторичного гиперпаратиреоза

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – это частое осложнение хронической болезни почек (ХБП): по данным ряда авторов, он выявляется у более половины пациентов с ХБП 3 и 4 стадий [1-3], и у 90% пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тХПН) [4]. Судить о распространенности ВГПТ сложнее, в основном это обусловлено тем, что ведущие мировые эксперты рекомендуют для больных с ХБП различные целевые уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и фосфора [5, 6]. По некоторым данным, распространенность выраженного ВГПТ при тХПН колеблется в широких пределах – от 6 до 40% [7, 8]. О.Н. Ветчинникова, сравнив анализ частоты и тяжести ВГПТ в популяции больных, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ПГД) и перитонеальным диализом в нескольких центрах Московской области в различные годы, выявила повышение уровня ПТГ выше 1000 пг/мл в 6-21% случаев [2]. Б.Т. Бикбов и Н.А. Томилина, по данным Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества за 1998-2013 гг., сообщают о повышении уровня ПТГ более 600 пг/мл у 28,6% пациентов, получающих лечение ПГД [9].

Патогенез и клиническая картина

ВГПТ характеризуется гиперплазией клеток околотитовидной железы (ОЦЖ) и повышенной скоростью синтеза и секреции ПТГ. Классически три основных фактора, присутствующих при ХБП, считаются ответственными за возникновение и прогрессирование ВГПТ: гипокальциемия, гиперфосфатемия и низкий уровень кальцитриола (1,25D₃). ОЦЖ играют центральную роль в минеральном гомеостазе. В нормальных условиях небольшие колебания уровня кальция в сыворотке обнаруживаются

кальций-чувствительными рецепторами (CaSR), расположенными на поверхности клеток ОЦЖ, которые реагируют секрецией соответствующих уровней ПТГ. ПТГ стимулирует резорбцию кости, высвобождая ионы кальция и фосфора во внеклеточное пространство. На почечном уровне ПТГ стимулирует синтез 1,25D₃, что, в свою очередь, способствует всасыванию кальция и фосфора в кишечнике. ПТГ, повышая канальцевую реабсорбцию, снижает почечную экскрецию кальция. Эти механизмы в основном направлены на поддержание нормальной концентрации кальция.

В последнее время, ключевую роль в поддержании уровня фосфора отводят фактору роста фибробластов 23 (FGF-23). Исследования показывают, что FGF-23 повышается на уже ранних стадиях ХБП – еще до повышения уровня ПТГ [10]. Повышение уровня фосфора стимулирует остециты и остеобласты к синтезу FGF-23. Он, в свою очередь, повышает экскрецию фосфата за счет связывания с ко-рецептором Klotho, активируя рецепторы FGF-1 и FGF-3, приводя к снижению экспрессии ко-транспортеров NaPi2a и NaPi2c, что, в конечном итоге, и увеличивает экскрецию фосфата. ПТГ напрямую снижает реабсорбцию фосфатов посредством аналогичных механизмов. FGF-23 и ПТГ могут поддерживать баланс фосфатов до тех пор, пока скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не снизится до уровня, соответствующего ХБП С4 стадии. После этого ни ПТГ, ни FGF-23 уже не способны полностью поддерживать баланс фосфатов, и возникает гиперфосфатемия.

Функция ОЦЖ ингибируется высокими уровнями кальция, 1,25D₃ и FGF-23. Изменения уровня этих веществ приводит к возникновению и прогрессированию ВГПТ. Синтез 1,25-(ОН)₂-витамина D (кальцитриола) в почках снижается из-за ингибирующего действия повышенного уровня FGF-23 и фосфата на 1-альфа-гидроксилазу [11]. Дефицит кальцитриола снижает абсорбцию кальция в кишечнике

и снижает уровень рецепторов к витамину D (VDR) в тканях, что приводит к резистентности к кальцитриол-опосредованной регуляции секреции ПТГ. Одновременное снижение экспрессии CaSR в клетках ОЩЖ стимулирует секрецию ПТГ [12, 13]. Кроме того, повышенный уровень фосфора в сыворотке увеличивает секрецию ПТГ за счет механизмов, включающих прямое воздействие на CaSR [14]. Все эти факторы в комплексе приводят к развитию ВГПТ. По мере развития гиперплазии ОЩЖ снижается экспрессия FGFR околощитовидных желез и рецепторов Klotho, которые предотвращают любой ингибирующий эффект FGF-23 [15]. Использование генетических подходов показало, что существует взаимодействие между белком Klotho и CaSR, и что Klotho играет ключевую роль в подавлении синтеза ПТГ и пролиферации ОЩЖ [16].

Повышенный уровень ПТГ активирует остеобласты и остеокласты через активатор рецептора ядерного фактора-каппа В (RANK-L) и сигнальный путь остеопротегерина, что приводит к увеличению ремоделирования кости, снижению прочности и повышенной хрупкости костной структуры и способствует увеличению риска переломов и изменению сосудистого метаболизма, а также вызывает кальцификацию сосудов и клапанов сердца [17-19]. Дополнительные факторы и механизмы, в том числе ингибирование канонического сигнального пути Wnt/B-катенина и накопление уремических токси-

нов, таких как индоксил-сульфат, также были предложены в качестве факторов, которые могут играть роль в нарушениях нормальной регуляции обмена костной ткани, что в свою очередь приводит к почечной остео дистрофии и кальцификации сосудов [20, 21].

Прогрессирование от диффузной к узловой гиперплазии ОЩЖ (третичный гиперпаратиреоз) характеризуется прогрессирующим снижением экспрессии их рецепторов, на этом этапе ОЩЖ невосприимчивы к действию своих естественных ингибиторов. Патогенез развития вторичного гиперпаратиреоза представлен на рисунке 1.

Основными клиническими проявлениями ВГПТ являются системное поражение скелета, развитие почечной остео дистрофии, кальцификация сосудистого русла и кальцификасия. Пациенты предъявляют жалобы на кожный зуд, быструю утомляемость, прогрессирующую слабость, повышенную раздражительность, склонность к депрессии, боли в костях, суставах и животе [22].

Одними из наиболее тяжелых последствий нескорректированного ВГПТ являются прогрессирующая эктопическая кальцификация (клапанов сердца, артерий), ишемические некрозы мягких тканей, вызванные кальцификацией сосудов, и почечная остео дистрофия. Риск перелома костей у пациентов, находящихся на длительном диализе, существенно выше, чем в общей популяции. Частота переломов шейки

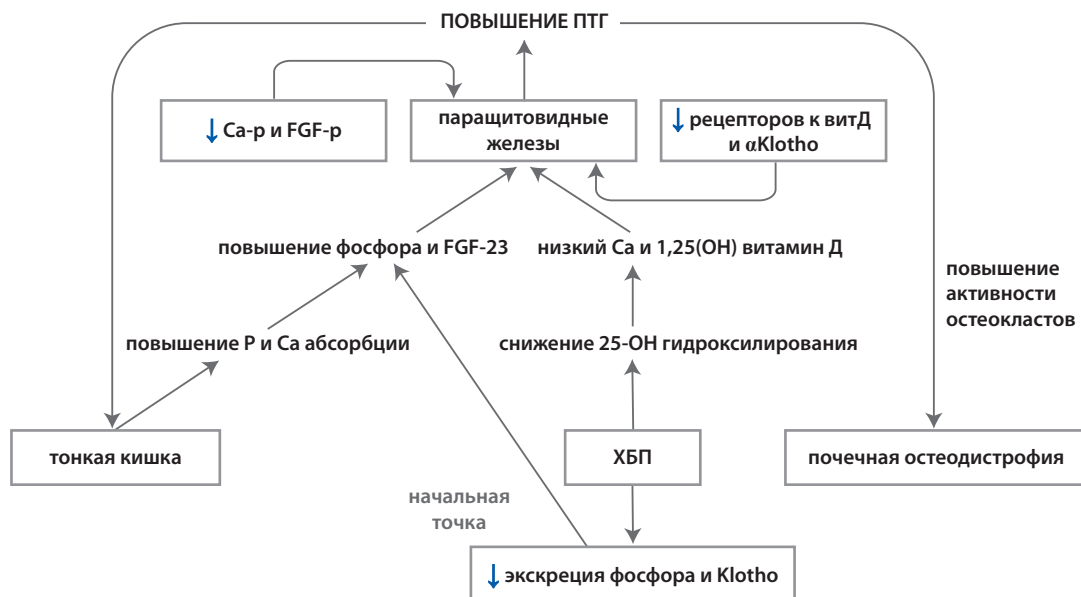


Рис. 1. Патофизиология ВГПТ

Ca-p: кальциевые рецепторы; ХБП – хроническая болезнь почек; FGF-23: фактор роста фибробластов-23; FGF-p: рецепторы фактора роста фибробластов-23; P: фосфор; ПТГ: паратиреоидный гормон

Fig. 1. Pathophysiology of SHPT

Ca-p: calcium receptors; CKD – chronic kidney disease; FGF-23: fibroblast growth factor-23; FGF-β: fibroblast growth factor receptor-23; P: phosphorus; PTH: parathyroid hormone

бедря среди диализных больных моложе 45 лет более чем в 85 раз выше, чем у здоровых лиц того же возраста [23]. Распространенность кальцификации сосудистого русла при тХПН чрезвычайно высока [24]. Гиперфосфатемия является наиболее важной причиной кальцификации сосудов [25]. Высокий уровень фосфора вызывает остеогенную трансдифференцировку гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к их кальцификации [26]. Чрезмерное повышение ПТГ усугубляет гиперфосфатемия, наблюдаемую при ХБП.

Медикаментозное лечение больных с вторичным гиперпаратиреозом

Вторичный гиперпаратиреоз и нарушения костно-минерального обмена могут развиваться уже на ранних стадиях ХБП. Консервативное лечение включает коррекцию гиперфосфатемии, применение витамина D и его аналогов, и использование кальцимитетиков.

Диетическая коррекция гиперфосфатемии и фосфат-связывающие препараты

В арсенале средств для лечения гиперфосфатемии сегодня применяются диетическая коррекция, направленная на ограничение поступления фосфатов, изменение режима диализной терапии и фармакотерапия, включающая назначение фосфат-связывающих препаратов (ФСП).

Целевой уровень фосфора в сыворотке крови должен быть в диапазоне 3,5-5,5 мг/дл для минимизации рисков заболеваемости и смертности [27]. Однако по разным оценкам, до 74% пациентов с тХПН не соблюдают рекомендации врача по приему ФСП [28, 29]. Проблема недостаточной комплаентности к лечению обусловлена множеством причин: 1) факторы, связанные с приемом лекарств, такие как большое количество таблеток, сложные графики приема препаратов, неблагоприятные побочные эффекты и финансовое бремя [30]; 2) специфические для пациента факторы, такие как ограниченные знания о важности приема ФСП [30, 31]; 3) периодические госпитализации, нарушающие привычный прием лекарственных средств, и сопутствующие заболевания, такие как диабет и гипертония, осложняющие лечение и увеличивающие общую нагрузку медикаментами [31]; 4) факторы, связанные с поставщиком препарата (своевременное лицензирование и поставки, образовательная поддержка).

Высокое потребление фосфора с продуктами, имеющими повышенное соотношение фосфора к белку, связано с увеличением смертности при тХПН [30]. Вместе с тем диета с низким содержанием фосфора сама по себе недостаточна для контроля уровня фосфора в сыворотке крови и не приводит к улучшению выживаемости [32]. Ограничение со-

держания фосфора в рационе труднодостижимо, поскольку сложно поддерживать адекватное потребление белка, необходимое пациентам с тХПН, чтобы предотвратить недоедание, и одновременно ограничить потребление фосфора. Что еще более важно, многие обработанные пищевые продукты содержат значительное количество неорганических фосфатных добавок, которые часто не идентифицируются на этикетках и остаются неизвестными для потребителей [30]. При тХПН идеальное суточное потребление фосфора составляет 700 мг/день; тогда как обычное потребление составляет в среднем 1000-2000 мг/день [33]; при этом всасывается примерно 60% потребленного с пищей фосфора [34], что приводит к значительному ежедневному избытку последнего. Приверженность к диете с низким содержанием фосфора отмечается всего у 43% пациентов [35], и на нее также оказывает влияние ряд факторов: 1) специфические для диеты факторы, такие как выбор меню, социальные аспекты, принятие диеты друзьями и семьей [35]; 2) специфические для пациента факторы, такие как депрессия; 3) нечастые контакты с диетологами и противоречивые рекомендации по диете, получаемые от разных специалистов здравоохранения [36].

Традиционный ПГД в режиме три процедуры в неделю удаляет фосфор в диапазоне 1800-3600 мг в неделю и, таким образом, не обеспечивает достаточного клиренса суточного количества потребленного фосфора для поддержания нейтрального баланса [37]. Это связано с кинетикой удаления фосфора во время процедуры гемодиализа, его уровень, после первоначального падения в течение первых 2 часов, впоследствии остается неизменным, а после процедуры повышается до 40% [38]. Кроме того, ситуация нередко осложняется неадекватным соблюдением диализного режима и, по оценкам, до 35% пациентов полностью пропускают процедуры, тогда как еще 32% сокращают время процедур [39]. Причины несоблюдения предписанной дозы диализа включают факторы, связанные с лечением и пациентом [40]. Факторы, связанные с плохой приверженностью к диализному лечению, включают более молодой возраст [40, 41] и психосоциальные аспекты, такие как негативно воспринимаемое влияние заболевания почек на повседневную жизнь и отсутствие желания контролировать будущее здоровье. Не соблюдение предписанного режима диализа способствует значительной заболеваемости и повышению риска смертности – отчасти из-за неконтролируемых минерально-костных нарушений [42].

Учитывая вышеизложенное, трудно переоценить значение применения ФСП для контроля за уровнем фосфора у больных с ХБП. При этом выбор оптимального препарата для коррекции гиперфосфатемии сегодня является одним из наиболее важных аспектов ведения больных на поздних стадиях ХБП. Несмотря на то, что стимулом к инициации терапии

и параметром титрования этих препаратов является концентрация фосфатов в сыворотке крови, главной целью лечения должно быть существенное снижение абсолютного риска наступления клинических событий. Имеется несколько ключевых моментов, которые представляются наиболее важными в выборе оптимального ФСП. В обновленных в 2017 году Клинических практических рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по диагностике, оценке, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при ХБП указано, что следует ограничить применение кальций-содержащих ФСП у всех больных ХБП [43]. Однако выбор конкретного препарата затруднен, поскольку практически все доступные в настоящее ФСП вызывают снижение концентрации фосфатов в сыворотке крови [44]. Поэтому необходимо учитывать специфичные для пациентов факторы, влияющие на эффективность терапии: фосфат-связывающую способность препаратов, лекарственную нагрузку, изменения активности при различных значениях рН в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), лекарственные взаимодействия с другими препаратами, побочные эффекты и т.д. Практически все ФСП в той или иной степени обладают побочными эффектами, и наиболее часто это побочные эффекты со стороны ЖКТ. Однако как показало исследование Vodil Jahren Hjema's и др. [45], разъяснение больным негативного влияния гиперфосфатемии на исходы лечения помогает повысить приверженность к терапии ФСП несмотря на побочные эффекты.

Фосфат-связывающая способность определяется количеством фосфатов (в миллиграммах), связывающихся 1 граммом действующего вещества. По показателю фосфат-связывающей способности препараты располагаются в следующей последовательности: самой высокой способностью связывания фосфатов обладает комплекс оксигидроксида железа III, далее следуют лантана карбонат, кальция ацетат и аллиамина гидрохлорид (севеламер). С учетом международных рекомендаций мы рассмотрим ФСП, не содержащие кальций, то есть ФСП на основе аллиамина гидрохлорида, лантана и железа (цитрат трехвалентного железа и комплекс оксигидроксида железа) [46].

Севеламер представляет собой анионообменную смолу, которая обменивает хлорид-ионы на фосфат-ионы, тогда как лантан связывает фосфат через трехвалентный катион. Оба препарата вызывают желудочно-кишечные расстройства, такие как вздутие живота, диарея и запор. По сравнению с севеламером, лантан требует назначения меньшего количества таблеток (9 таблеток против 3 таблеток в сутки соответственно), однако он пока не доступен к применению в России. Таблетки севеламера сравнительно велики по размеру и, учитывая прием большого их количества, требуют потребления и большого количества воды, что ведет к гипергидратации.

Появившиеся в последние годы ФСП на основе железа включают цитрат трехвалентного железа (не доступен в России), и комплекс оксигидроксида железа (III). Цитрат трехвалентного железа частично абсорбируется, и поэтому идеально подходит для лечения гиперфосфатемии у пациентов с дефицитом железа; тем не менее, содержание цитрата увеличивает вероятность абсорбции алюминия и возможной алюминиевой токсичности [47]. Долгосрочное применение комплекса оксигидроксида железа является безопасным с точки зрения накопления железа вследствие его низкой абсорбции, при этом в реальной практике сопровождается снижением потребности в противоанемических препаратах (препаратов железа и эритропоэз-стимулирующих средств) [47]. Кроме того, он обладает дополнительным преимуществом – эффективно применение малого количества таблеток (3 т/сутки) [47]. В условиях высокой коморбидности и связанной с этим потребностью в приеме большого количества препаратов, повышение лекарственной нагрузки при назначении ФСП отрицательно влияет на приверженность к лечению. В связи с этим, более предпочтительными для коррекции гиперфосфатемии следует считать препараты, обеспечивающие снижение лекарственной нагрузки и повышающие приверженность пациентов к терапии. Высокая фосфат-связывающая способность комплекса оксигидроксида железа (III), обеспечивающая снижение лекарственной нагрузки, способствует приверженности пациентов к назначенной терапии и повышению эффективности лечения в реальной практике. Опубликованные недавно результаты сравнительного ретроспективного исследования эффективности комплекса оксигидроксида железа по сравнению с севеламером при лечении гиперфосфатемии у пациентов диализных центров США демонстрируют двукратное увеличение числа пациентов, достигших целевых уровней сывороточного фосфора в группе, получавшей комплекс оксигидроксида железа [48]. Аналогичные результаты получены и в ходе долгосрочного обсервационного проспективного многоцентрового Европейского исследования VERIFIE: при переводе больных на лечение комплексом оксигидроксида железа с других ФСП (севеламер, лантана карбонат и кальция ацетат) доля пациентов, через 18 месяцев терапии достигших целевых уровней сывороточного фосфора, увеличилась с 29,8% до 62,3% при существенном снижении лекарственной нагрузки (средняя суточная доза препарата составила 2,3 таблетки) [49].

Витамин D и его аналоги

Почти 75% пациентов на диализе получают агонисты рецептора витамина D (VDR) для лечения ВГПТ. Коммерчески доступный синтетический кальцитриол (1 α ,25-дигидроксивитамин D3) является эффективным средством лечения ВГПТ, но, наряду

с увеличением мобилизации кальция в костную ткань, часто приводит к гиперкальциемии и гиперфосфатемии из-за увеличения кишечной абсорбции кальция и фосфора [50-52]. Частое возникновение гиперкальциемии и гиперфосфатемии ограничивают продолжение приема и/или повышение дозы кальцитриола. Аналоги витамина D, такие как парикальцитол (19-нор-1 α ,25-дигидроксивитамин D2) и доксеркальциферол (1 α -гидроксивитамин D2), также эффективно снижают уровень интактного ПТГ, но у них менее выражены кальциемические и фосфатемические побочные эффекты [53-55]. Однако даже применение этих препаратов может быть ограничено гиперкальциемией [56].

Большие надежды возлагают сейчас на новый пероральный селективный аналог витамина D – DP001 (2-метилен-19-нор-(20S)-1 α ,25-дигидроксивитамин D3), также известный как 2MD, с высокой селективностью в отношении костей и ОЩЖ [57]. Он связывается с рецепторами витамина D и ингибирует синтез и секрецию ПТГ. DP001 более безопасен, чем существующие аналоги активного витамина D, поскольку быстро и широко распределяется в тканях-мишенях и имеет длительный период полувыведения [58], поэтому, вероятно, в будущем он будет иметь более широкое применение.

Кальцимиметики

Кальцимиметики – препараты, воздействующие на кальциевые рецепторы клеток ОЩЖ, ингибируя секрецию ПТГ. Препарат цинакальцет эффективно снижает содержание кальция и ПТГ в крови при ВГПТ [65]. Цинакальцет действует как кальцимиметик за счет модулятора аллостерических рецепторов, связанных с G-белком, для активации кальций-чувствительного рецептора. Вследствие этого он повышает чувствительность рецепторов к внеклеточному кальцию, что способствует подавлению ПТГ при низком уровне кальция. Длительное применение цинакальцета уменьшает общий объем ОЩЖ [59] и снижает скорость ремоделирования костной ткани у пациентов с тХПН и ВГПТ, находящихся на ПГД [60]. Кроме того, цинакальцет снижает риск смерти из-за сердечно-сосудистых осложнений [61] и переломов костей [62] при ВГПТ. У ряда пациентов прием цинакальцета приводит к гипокальциемии [63]. Недавние исследования показали, что комбинированное применение цинакальцета и витамина D значительно снижает риск гипокальциемии и гипер-

фосфатемии без усиления побочных эффектов, что является благоприятным вариантом для лечения ВГПТ [64]. Полиморфизмы кальций-чувствительных рецепторов [65] или наличие конкрементов в желчном пузыре [66] могут влиять на эффективность цинакальцета. Основными побочными эффектами цинакальцета являются тошнота и рвота [67].

Этелкальцетид – синтетический пептид, единственный кальцимиметик для лечения ВГПТ с внутривенным способом введения. Он постоянно и эффективно снижает уровни ПТГ, кальция и фосфора [68]. Этелкальцетид может замедлять прогрессирование ВГПТ за счет снижения уровня FGF-23 [69]. Когда FGF-23 повышен, индуцируется пролиферация клеток ОЩЖ и ускоряется секреция ПТГ, что приводит к рефрактерному ВГПТ [70]. Внутривенное введение позволяет снизить побочные реакции со стороны ЖКТ. Таким образом, препарат безопасен и хорошо переносится, что улучшает соблюдение пациентами режима лечения [71]. Поскольку этелкальцетид аналогичен цинакальцету по механизму действия, то с точки зрения безопасности и эффективности, при плохом соблюдении пациентом режима лечения, рекомендуется использовать этелкальцетид внутривенно три раза в неделю вместо ежедневного перорального приема цинакальцета. Однако и этелкальцетид может вызывать побочные эффекты, наиболее частым из которых является гипокальциемия [72].

Учитывая указанные недостатки цинакальцета и этелкальцетида, был исследован и выведен на рынок пероральный модулятор кальций-чувствительных рецепторов нового поколения эвокальцет [73]. Он не уступает цинакальцету в ингибировании ПТГ, а также предотвращает гиперплазию ОЩЖ [74]. Он имеет меньше побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом [73] и поэтому является перспективным препаратом при лечении ВГПТ.

Заключение

Рассмотренные методы медикаментозной коррекции ВГПТ и минерально-костных нарушений, при всех своих ограничениях могут с успехом использоваться у большинства пациентов. Однако в ряде случаев, в особенности при развитии третичного гиперпаратиреоза, медикаментозная терапия оказывается неэффективной. Лечение гиперпаратиреоза в больных с тХПН требует мультидисциплинарного подхода, методы хирургического лечения будут рассмотрены во второй части обзора.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Алексей Васильевич Шабунин – разработка концепции и дизайна проводимого исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи. Евгений Викторович Шутов – сбор и обработка материала, написание исходного варианта текста, редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи. Давид Джонович Долидзе – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста статьи. Елена Викторовна Захарова – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи. Диана Витальевна Слепухова – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. Сергей Дмитриевич Кованцев – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. Степан Алексеевич Большаков – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста.

Author's contribution:

Alexey V. Shabunin – development of the concept and design of the study, editing the text, approval of the final version of the article. Evgeny V. Shutov – collecting and processing of the material, writing the original version of the text, editing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article. David D. Dolidze – concept and design of the study, final editing of the text of the article. Elena V. Zakharova – collecting and processing of the material, writing and editing of the text, responsibility for the integrity of all parts of the article. Diana V. Slepukhova – collecting and processing of the material, writing and editing of the text. Serghei D. Covantsev – collecting and processing of the material, writing and editing of the text. Stepan A. Bolshakov – collecting and processing of the material, writing and editing of the text.

Информация об авторах:

Алексей Васильевич Шабунин – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; заведующий кафедрой хирургии РМАНПО; e-mail: glavbotk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Евгений Викторович Шутов – д-р мед. наук, профессор, руководитель Межклубного нефрологического центра, ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа РМАНПО; e-mail: shutov_e_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

Давид Джонович Долидзе – д-р мед. наук, профессор, заведующий научно-клиническим отделом ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; профессор кафедры хирургии РМАНПО; e-mail: ddolidzed@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0517-8540>

Елена Викторовна Захарова – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением №24 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; доцент кафедры нефрологии и гемодиализа РМАНПО; доцент кафедры нефрологии ФГДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; e-mail: helena.zakharova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

Диана Витальевна Слепухова – аспирант кафедры хирургии РМАНПО; e-mail: dia.slepuhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8121-6713>

Сергей Дмитриевич Кованцев – научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; e-mail: kovantsev.s.d@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>

Степан Алексеевич Большаков – младший научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; e-mail: bolshakoff123@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>

Author's information:

Dr Alexey V. Shabunin, e-mail: glavbotk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>

Dr Evgeny V. Shutov, e-mail: shutov_e_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

Dr David D. Dolidze, e-mail: ddolidzed@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0517-8540>

Dr Elena V. Zakharova, e-mail: helena.zakharova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

Dr Diana V. Slepukhova, e-mail: dia.slepuhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8121-6713>

Dr Serghei D. Covantsev, e-mail: kovantsev.s.d@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>

Dr Stepan A Bolshakov, e-mail: bolshakoff123@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>

Список литературы

1. National Kidney Foundation K/DOQI/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003. 42(4 Suppl 3): S1–S201. PMID: 14520607. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00905-3
2. *Ветчинникова О.Н.* Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. Журнал Урология и нефрология. 2013. (2):26–39.
Vetchinnikova O.N. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Effective pharmacotherapy. *Journal of Urology and Nephrology.* 2013. (2):26–39.
3. *Bureo J.C., Arévalo J.C., Antón J. et al.* Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine. *Endocrinol Nutr.* 2015. 62:300–305. doi: 10.1016/j.endonu.2015.05.006
4. *Levin A., Bakris G.L., Molitch M.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007. 71:31–38. doi: 10.1038/sj.ki.5002009
5. *Ramos A.M., Albalade M., Vázquez S. et al.* Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients. *Kidney Int Suppl.* 2008. (suppl): S88–S93. doi: 10.1038/ki.2008.543
6. Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS) practice monitor. Arbor Research Collective for Health. <https://www.dopps.org/DPM>.
7. *Neves K.R., Gracioli F.G., dos Reis L.M. et al.* Vascular calcification: Contribution of parathyroid hormone in renal fail-

ure. *Kidney Int.* 71: 1262-1270, 2007. doi: 10.1038/sj.ki.5002241

8. *Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. et al.* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004. 15:2208-2218, doi: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2

9. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 г. *Нефрология и диализ.* 2016. 18(2):98-164.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. The composition of patients and indicators of the quality of treatment on replacement therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013. *Nephrology and dialysis.* 2016. 18(2):98-164.

10. *Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M.*: Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011. 6: 913-921. doi: 10.2215/CJN.06040710

11. *Martin A., David V., Quarles L.D.* Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012. 92(1):131-55. doi: 10.1152/physrev.00002.2011

12. *Gogusev J., Duchambon P., Hory B. et al.* Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1997. 51(1):328-36. doi: 10.1038/ki.1997.41. PMID: 8995751

13. *Rodriguez M., Nemeth E., Martin D.* The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005. 288(2):F253-64. doi: 10.1152/ajprenal.00302.2004.

14. *Canalejo R., Canalejo A., Martinez-Moreno J.M. et al.* FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol.* 2010. 21(7):1125-35. doi: 10.1681/ASN.2009040427

15. *Fan Y., Liu W., Bi R. et al.* Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018. 115(16):E3749-E3758. doi: 10.1073/pnas.1717754115

16. *Centeno P.P., Herberger A., Mun H.-C. et al.* Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat. Commun.* 2019. 10:4693. doi: 10.1038/s41467-019-12399-9

17. *Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.* Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl.* 1999. 73:S14-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.07304.x.

18. *Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.* Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001. 37 (1 Suppl 2):S54-7. doi: 10.1053/ajkd.2001.20740

19. *Martin K.J., Floege J., Ketteler M.* Bone and Mineral Disorders in Chronic Kidney Disease. In: Feehally J, editor. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 6th ed. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2019.

20. *Asci G., Ok E., Savas R. et al.* The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl.* 2011. 26:1010-1015. doi: 10.1093/ndt/gfq491

21. *Fang Y., Ginsberg C., Seifert M. et al.* CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol.* 2014. 25:1760-1773.

doi: 10.1681/ASN.2013080818

22. *Pasioka J.L., Parsons L.L.* A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2000. 128(4):531-9. doi: 10.1067/msy.2000.108117

23. *Rodriguez-Ortiz M.E., Pendón-Ruiz de Mier M.V., Rodríguez M.* Parathyroidectomy in dialysis patients: Indications, methods, and consequences. *Semin Dial.* 2019. 32(5):444-451. doi: 10.1111/sdi.12772

24. *Kraus M.A., Kalra P.A., Hunter J. et al.* The prevalence of vascular calcification in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: a cross-sectional observational study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015. 6:84-96. doi: 10.1177/2040622315578654

25. *Giachelli C.M.* The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009. 75:890-897. doi: 10.1038/ki.2008.644

26. *Jono S., McKee M.D., Murray C.E. et al.* Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000. 87:E10- E17. doi: 10.1161/01.res.87.7.e10

27. *Isakova T., Nickolas T.L., Denburg M. et al.* KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Am J Kidney Dis.* 2017. 70(6):737-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019

28. *Schmid H., Hartmann B., Schiffel H.* Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res.* 2009. 14(5):185-190. doi: 10.1186/2047-783x-14-5-185

29. *Karamanidou C., Clatworthy J., Weinman J. et al.* A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2008. 9:2. doi: 10.1186/1471-2369-9-2

30. *Covic A., Rastogi A.* Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC Nephrol.* 2013. 14:153. doi: 10.1186/1471-2369-14-153

31. *Ghimire S., Castelino R.L., Lionfas N.M. et al.* Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015. 10(12):e0144119. doi: 10.1371/journal.pone.0144119

32. *Lynch K.E., Lynch R., Curhan G.C., Brunelli S.M.* Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011. 6(3):620-9. doi: 10.2215/CJN.04620510

33. *Kalantar-Zadeh K.* Patient education for phosphorus management in chronic kidney disease. *Patient Prefer Adherence.* 2013. 7:379-90. doi: 10.2147/PPA.S43486

34. *Waheed A.A., Pedraza F., Lenç O., Isakova T.* Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and opportunities. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(12):2961-8. doi: 10.1093/ndt/gft244

35. *Lambert K., Mullan J., Mansfield K.* An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017. 18(1):318. doi: 10.1186/s12882-017-0734-z

36. *Chan Y.M., Zalilah M.S., Hui S.Z.* Determinants of compliance behaviours among patients undergoing hemodialysis

- in Malaysia. PLoS One. 2012. 7(8):e41362. doi: 10.1371/journal.pone.0041362
37. Hou S.H., Zhao J., Ellman C.F. et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis.* 1991. 18(2):217-24. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80882-1
38. Milazi M., Bonner A., Douglas C. Effectiveness of educational or behavioral interventions on adherence to phosphate control in adults receiving hemodialysis: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep.* 2017. 15(4):971-1010. doi: 10.11124/JBISRIR-2017-003360
39. Denhaerynck K., Manhaeve D., Dobbels F. et al. Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. *Am J Crit Care.* 2007. 16(3):222-235
40. Tobme F., Mor M.K., Pena-Polanco J. et al. Predictors and outcomes of non-adherence in patients receiving maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2017. 49(8):1471-1479. doi: 10.1007/s11255-017-1600-4
41. Kutner N.G., Zhang R., McClellan W.M., Cole S.A. Psychosocial predictors of non-compliance in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002. 17(1):93-99. doi: 10.1093/ndt/17.1.93. PMID: 11773470
42. O'Brien M.E. Compliance behavior and long-term maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1990. 15(3):209-214. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80764-5
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017. (7):159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
44. Tonelli M., Pannu N., Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med.* 2010. 362:1312-1324. doi: 10.1056/NEJMra0912522. PMID: 20375408
45. Hjemås B. J., Bøvre K., Mathiesen L. Interventional study to improve adherence to phosphate binder treatment in dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2019. 20(1):178. doi: 10.1186/s12882-019-1334-x
46. Locatelli F., Del Vecchio L., Violo L., Pontoriero G. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf.* 2014. 13(5):551-561. doi: 10.1517/14740338.2014.907791
47. Covic A., Floege Jü., Ketteler M., Sprague St. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferic oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. (0):1-9. doi: 10.1093/ndt/gfw242
48. Coyne D.W., Ficociello L.H., Parameswaran V. et al. Real-world effectiveness of sucroferic oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data. *Clin Nephrol.* 2017. 88(8):59-67. doi: 10.5414/CN109021
49. Fouque D., Boletis I., Francisco A. et al. Real-world safety and effectiveness of sucroferic oxyhydroxide in dialysis patients: an interim analysis of the VERIFIE study. *Nephrol Dial Transplant.* (33 suppl.1) i:242. 2018. doi:10.1093/ndt/gfy104.FP593
50. Mittman N., Desiraju B., Meyer K.B. et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int Suppl.* 2010. 117:S33-S36. doi: 10.1038/ki.2010.191
51. Ong L.M., Narayanan P., Gob H.K. et al. Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton).* 2013. 18(3):194-200. doi: 10.1111/nep.12029
52. Quarles L.D., Yobay D.A., Carroll B.A. et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 1994. 45(6):1710-1721. doi: 10.1038/ki.1994.223
53. Martin K.J., Gonzalez E.A. Vitamin D analogs: actions and role in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Nephrol.* 2004. 24(5):456-459. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.013
54. Brown A.J., Slatopolsky E. Drug insight: vitamin D analogs in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007. 3(2):134-144. doi: 10.1038/ncpendmet0394
55. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003. 63(4):1483-1490. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00878.x
56. Tonbul H.Z., Solak Y., Atalay H. et al. Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study. *Ren Fail.* 2012. 34(3):297-303. doi: 10.3109/0886022X.2011.647298
57. Zella J.B., Plum L.A., Plowchalk D.R. et al. Novel, selective vitamin D analog suppresses parathyroid hormone in uremic animals and postmenopausal women. *Am J Nephrol.* 2014. 39(6):476-483. doi: 10.1159/000362846
58. Pandey R., Zella J.B., Zhu J.G. et al. Pharmacokinetics of a new oral vitamin D receptor activator (2-Methylene-19-Nor-(20S)-1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3)) in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Drugs R D.* 2017. 17(4):597-605. doi: 10.1007/s40268-017-0210-z
59. Okuno S., Inaba M., Ishimura E. et al. Effects of long-term cinacalcet administration on parathyroid gland in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron.* 2019. 142(2):106-113. doi: 10.1159/000496808
60. Bebet 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. 87:846-856. doi: 10.1038/ki.2014.349
61. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012. 367:2482-2494. doi: 10.1056/NEJMoa1205624
62. Moe S.M., Abdalla S., Chertow G.M. et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26:1466-1475. doi: 10.1681/ASN.2014040414
63. Lonie K.S., Erhard C., Wheeler D.C. et al. Cinacalcet-induced hypocalcemia in a cohort of European haemodialysis patients: Predictors, therapeutic approaches and outcomes. *J Nephrol.* 2020. 33(4):803-16. doi: 10.1007/s40620-019-00686-z
64. Xu J., Yang Y., Ma L. et al. Cinacalcet plus vitamin D

versus vitamin d alone for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol*. 2019. 51(11):2027-36. doi: 10.1007/s11255-019-02271-6

65. *Ngamkam J., Vadcharavivad S., Areepium N., et al.* The impact of CASR A990G polymorphism in response to cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep* 2021. 11(1):18006. doi: 10.1038/s41598-021-97587-8

66. *Otsuka K., Ohno Y., Oshima J.* Gallstones were associated with the gastrointestinal adverse events of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2018. 40(1):38-42. doi: 10.1080/0886022x.2017.1419971

67. *Fukagawa M., Shimazaki R., Akizawa T.* Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2018. 94(4):818-25. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.013

68. *Harada K., Fujioka A., Konno M. et al.* Pharmacology of parsabiv® (etelcalcetide, ONO-5163/AMG 416), a novel allosteric modulator of the calcium-sensing receptor, for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Eur J Pharmacol*. 2019. 842:139-45. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.10.021

69. *Yu L., Tomlinson J.E., Alexander S.T. et al.* Etelcalcetide, a novel calcimimetic, prevents vascular calcification in a rat model of renal insufficiency with secondary hyperparathyroidism. *Calcif*

Tissue Int. 2017. 101(6):641-53. doi: 10.1007/s00223-017-0319-7

70. *Chen X.J., Chen X., Wu W.J. et al.* Effects of FGF-23-mediated ERK/MAPK signaling pathway on parathyroid hormone secretion of parathyroid cells in rats with secondary hyperparathyroidism. *J Cell Physiol*. 2018. 233(9):7092-102. doi: 10.1002/jcp.26525

71. *Fukagawa M., Yokoyama K., Shigematsu T. et al.* A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. 32(10):1723-30. doi: 10.1093/ndt/gfw408

72. *Massimetti C., Tondo M., Feriozzi S.* [Long-term efficacy and safety of etelcalcetide in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism]. *G Ital Nefrol*. 2020. 37(5):1397. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.p1397

73. *Fukagawa M., Shimazaki R., Akizawa T.* Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2018. 94(4):818-25. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.013

74. *Sakai M., Tokunaga S., Kawai M. et al.* Evocalcet prevents ectopic calcification and parathyroid hyperplasia in rats with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One*. 2020. 15(4): e0232428. doi: 10.1371/journal.pone.0232428

Дата получения статьи: 05.04.2023

Дата принятия к печати: 15.05.2023

Submitted: 05.04.2023

Accepted: 15.05.2023