

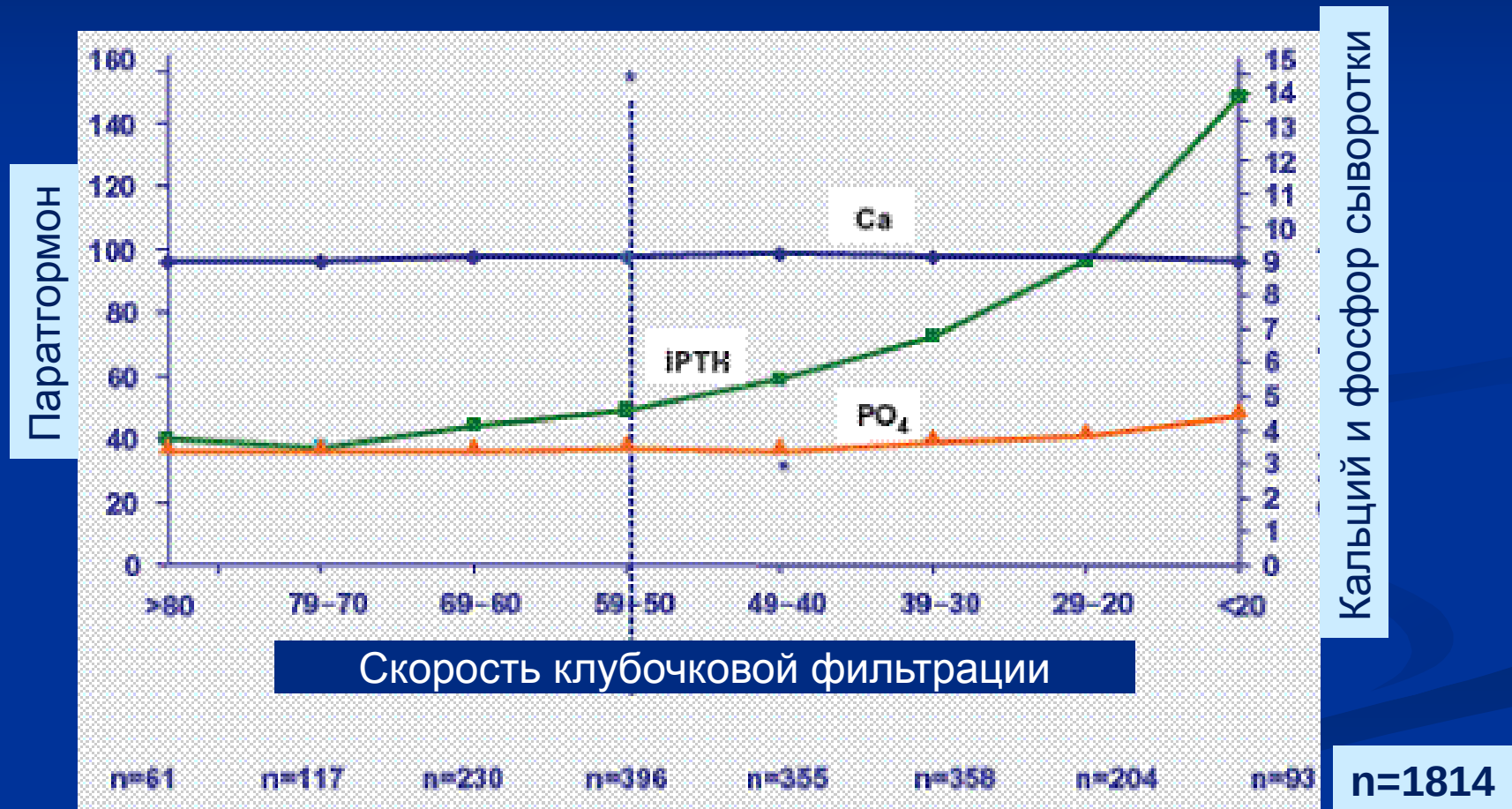
Стратегия терапии МХН-ХБП: что, кому, когда?

Dr. Valeriy Shilo,
Department for Nephrology
Moscow State University for Medicine and Dentistry
B. Braun Avitum Russland Clinics



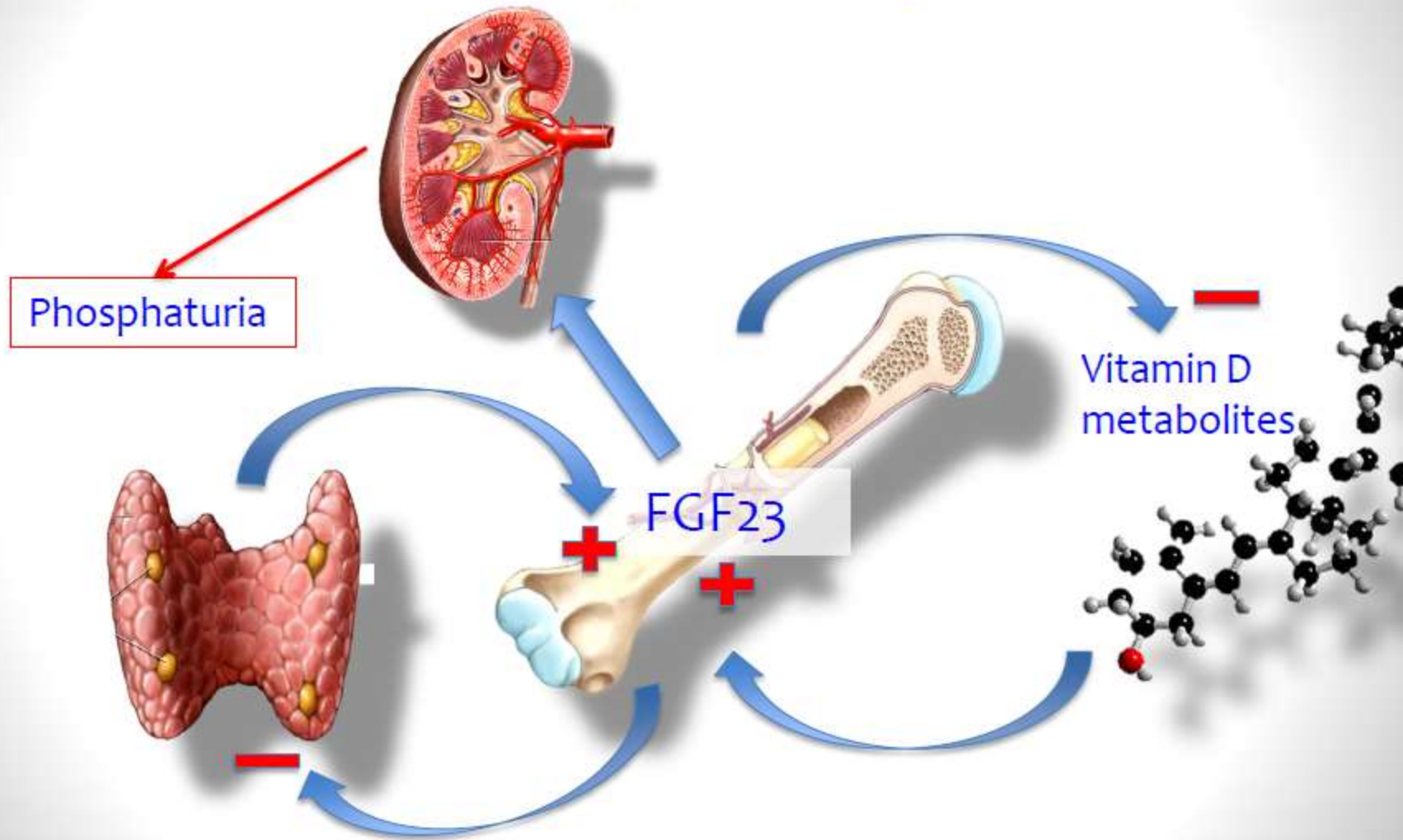
Ценой увеличения ПТГ обеспечивается постоянство Ca , PO_4 , кальцитриола и гемопоэтических стволовых клеток

«Необходимая адаптация, сбивающая с пути» Hruska, Semin Dial 2007

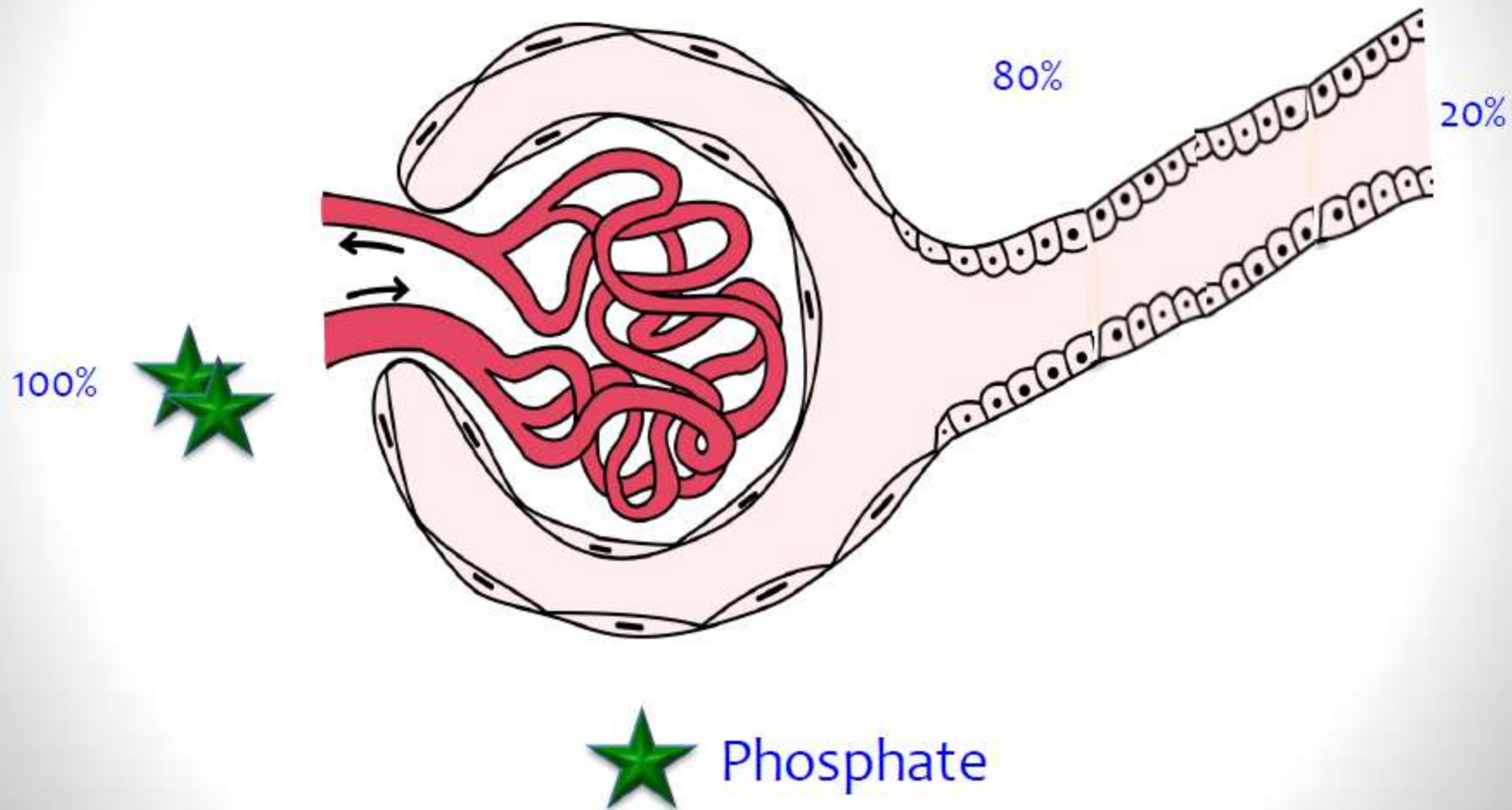


Fibroblast Growth Factor 23

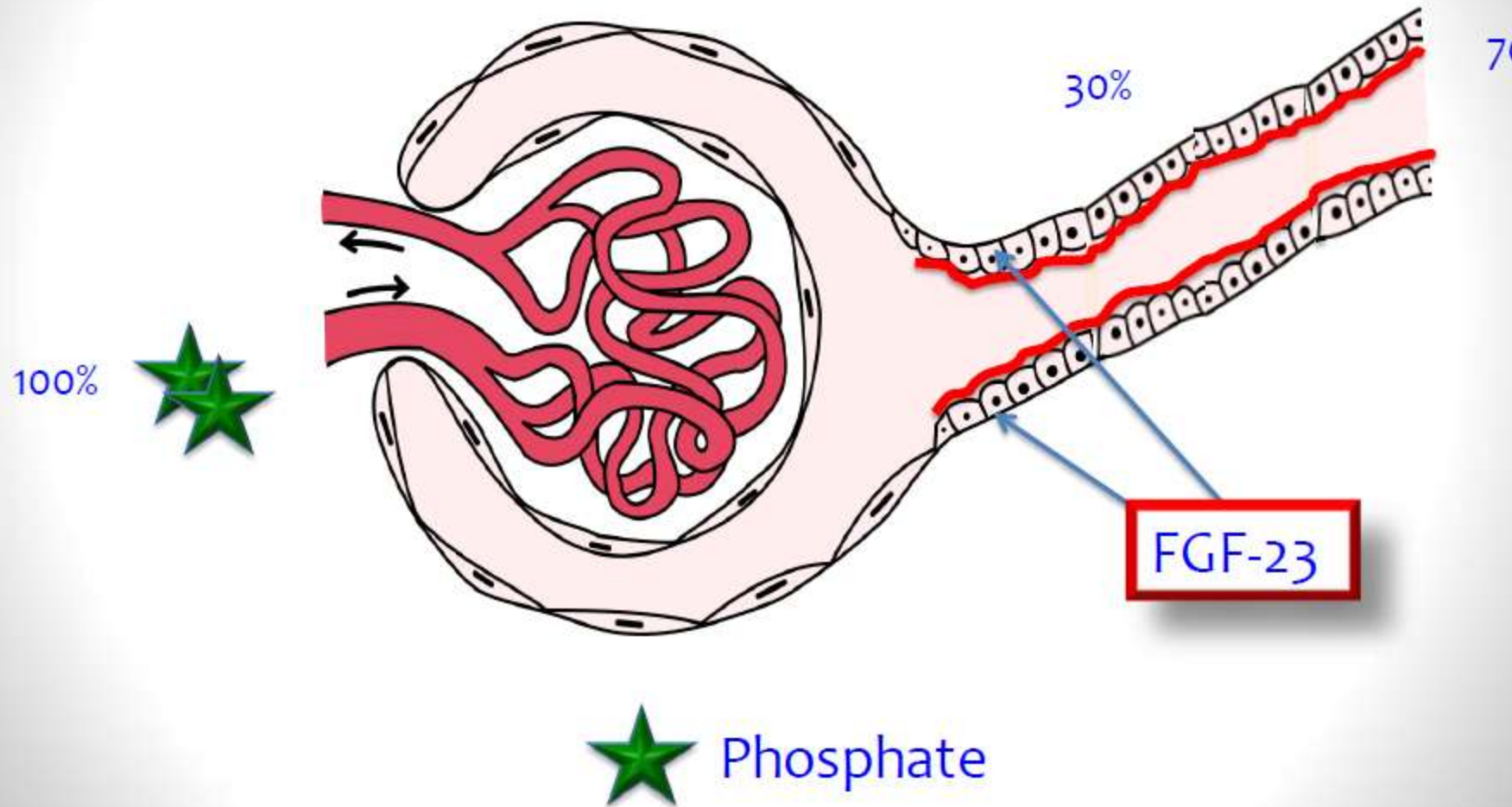
a bone derived phosphate lowering hormone



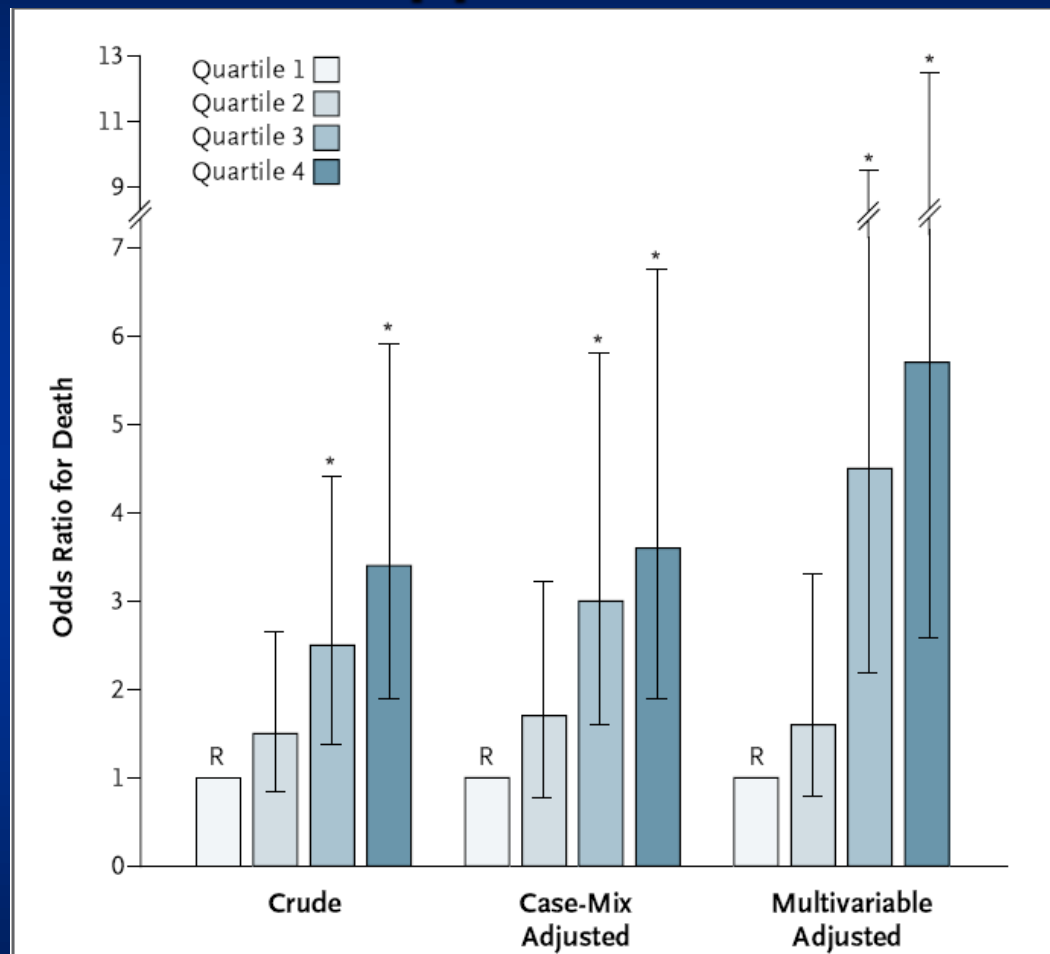
Tubular phosphate reabsorption



Increased FePi by FGF23



FGF 23 и смертность пациентов на диализе



N Engl J Med. 2008 Aug 7;359(6):584-92.

Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis.

Gutiérrez et al

Klotho Gene Over-Expression

NEWS OF THE WEEK

PHYSIOLOGY

Boosting Gene Extends Mouse Life Span

A protein named after the Greek goddess who spins life's thread has joined the short list of ways to extend a mouse's natural life span. Whereas lab mice can live about 2 years, mice engineered to overproduce this protein, called Klotho, have celebrated third birthdays, Makoto Kuro-o of the University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas and his colleagues report online in this week's *Science Express* (www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1112766). The mutant rodents represent a rare case of a single gene substantially influencing life span in mammals.



Rare milestone. These mice, which overexpress the gene for Klotho, have celebrated their third birthdays.

into the blood and may act like a hormone. Males making extra Klotho lived up to 30% longer than normal males, and the mutant females survived 20% longer than normal counterparts. As with lab animals coaxed to have lengthy life spans, the altered rodents had fertility problems. They produced about half the expected number of offspring.

Males appeared more affected by Klotho than females did. Their blood, unlike that of females, contained more insulin than normal mice. This suggested that the male mutants were somewhat resistant to insulin—a symptom, in extreme

Daughter of Zeus and Themis
combs , spins the thread of life

Science 26 August 2005, Vol 309

B

**Secondary
hyperparathyroidism**



**Phosphate
toxicity**

**Excess
FGF23**

**Vitamin D
deficiency**

**Cardiac
hypertrophy**



**Vitamin D
deficiency**

Klotho ↓

**Activated renin
angiotensin system**



**Vascular
calcification**

**Phosphate
toxicity**

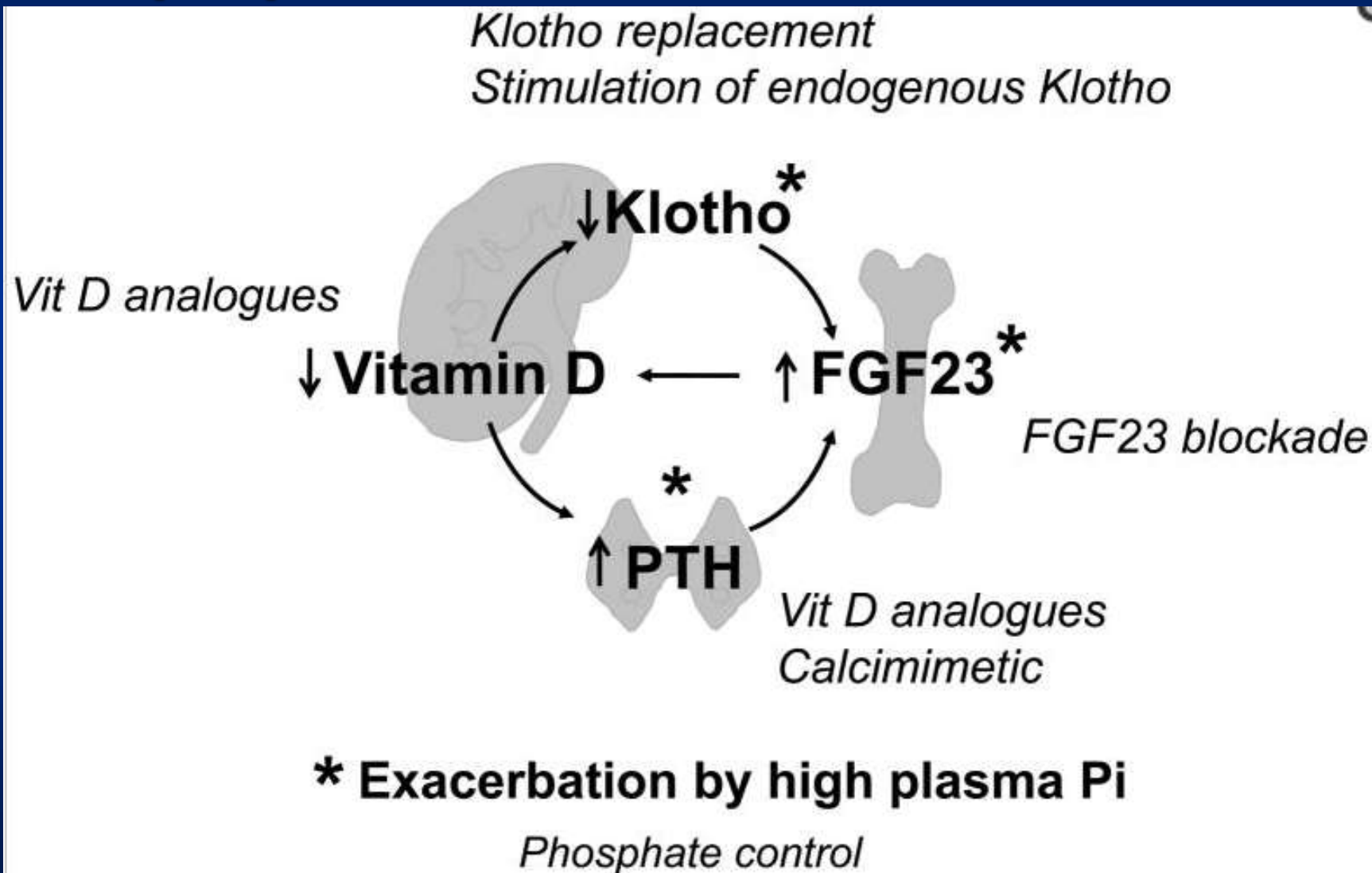
**Excess
FGF23**

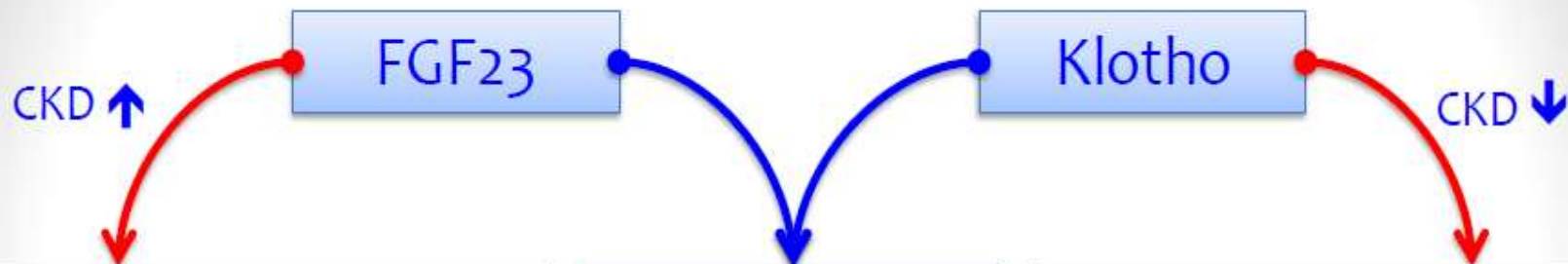


**Progression
of CKD**

Mechanisms and pathophysiological influences of Klotho deficiency in CKD

Порочный круг ХБП-МКН, прогрессивно снижающий Клото





Klotho-independent effect:

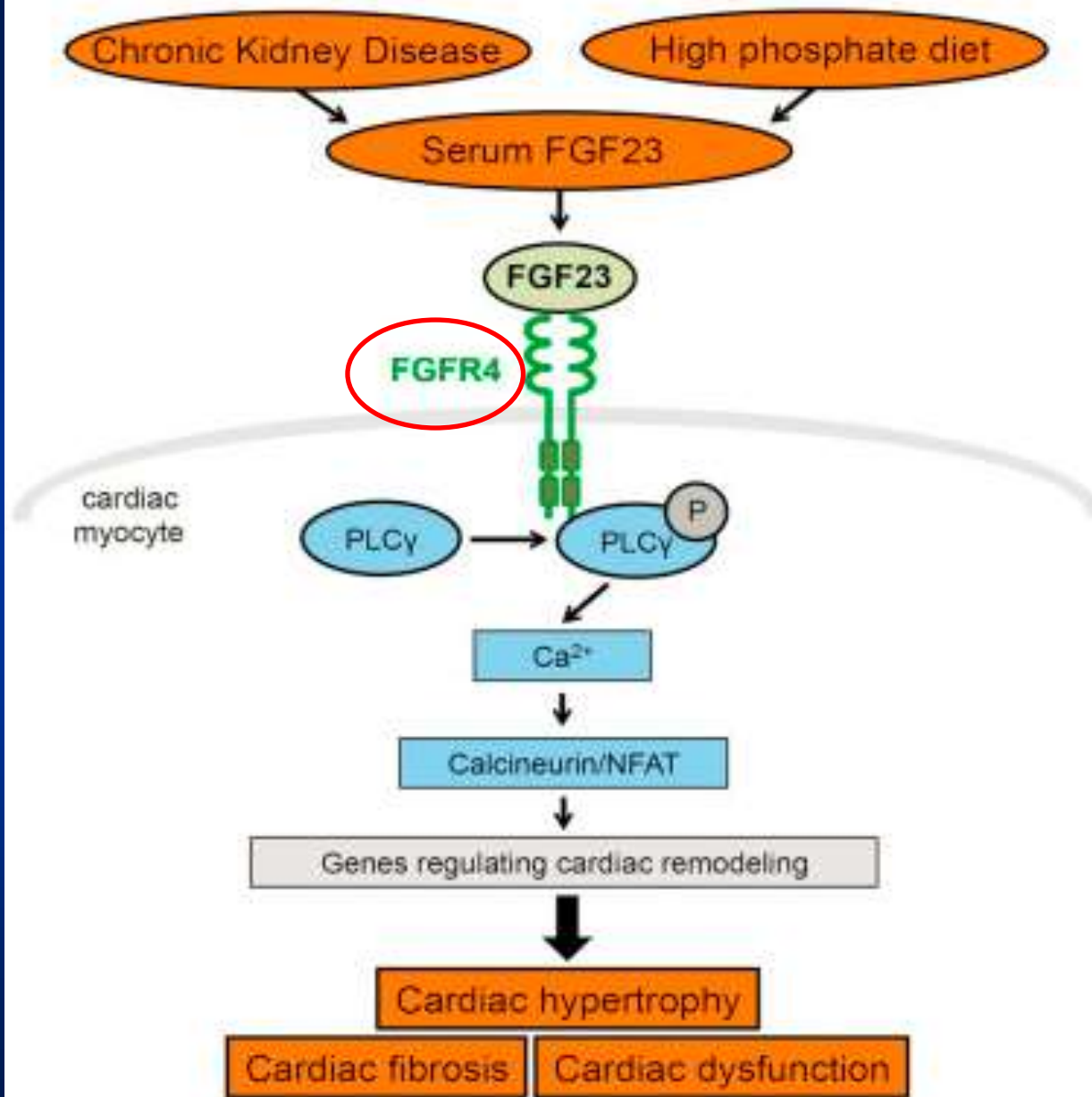
- Left ventricular hypertrophy
- Parathyroid gland?

Kidney
Parathyroid gland
Arterial wall?

PTH and Pi ↓

FGF23-independent effect:

- Antioxidant
- Vasoprotective
- Anticalcifying
- Phosphaturia





NIH Public Access

Author Manuscript

J Am Coll Cardiol. Author manuscript; available in PMC 2015 June 10.

Published in final edited form as:

J Am Coll Cardiol. 2014 June 10; 63(22): 2421–2428. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.026.

Fibroblast Growth Factor-23, Cardiovascular Prognosis, and Benefit of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Stable Ischemic Heart Disease

Jacob A. Udell, MD, MPH^{*}, David A. Morrow, MD, MPH[†], Petr Jarolim, MD, PhD[‡], Sarah Sloan, MS[†], Elaine B. Hoffman, PhD[†], Thomas F. O'Donnell, MD[§], Amit N. Vora, MD, MPH^{||}, Torbjørn Omland, MD, PhD, MPH^{||}, Scott D. Solomon, MD[#], Marc A. Pfeffer, MD, PhD[#], Eugene Braunwald, MD[†], and Marc S. Sabatine, MD, MPH[†]

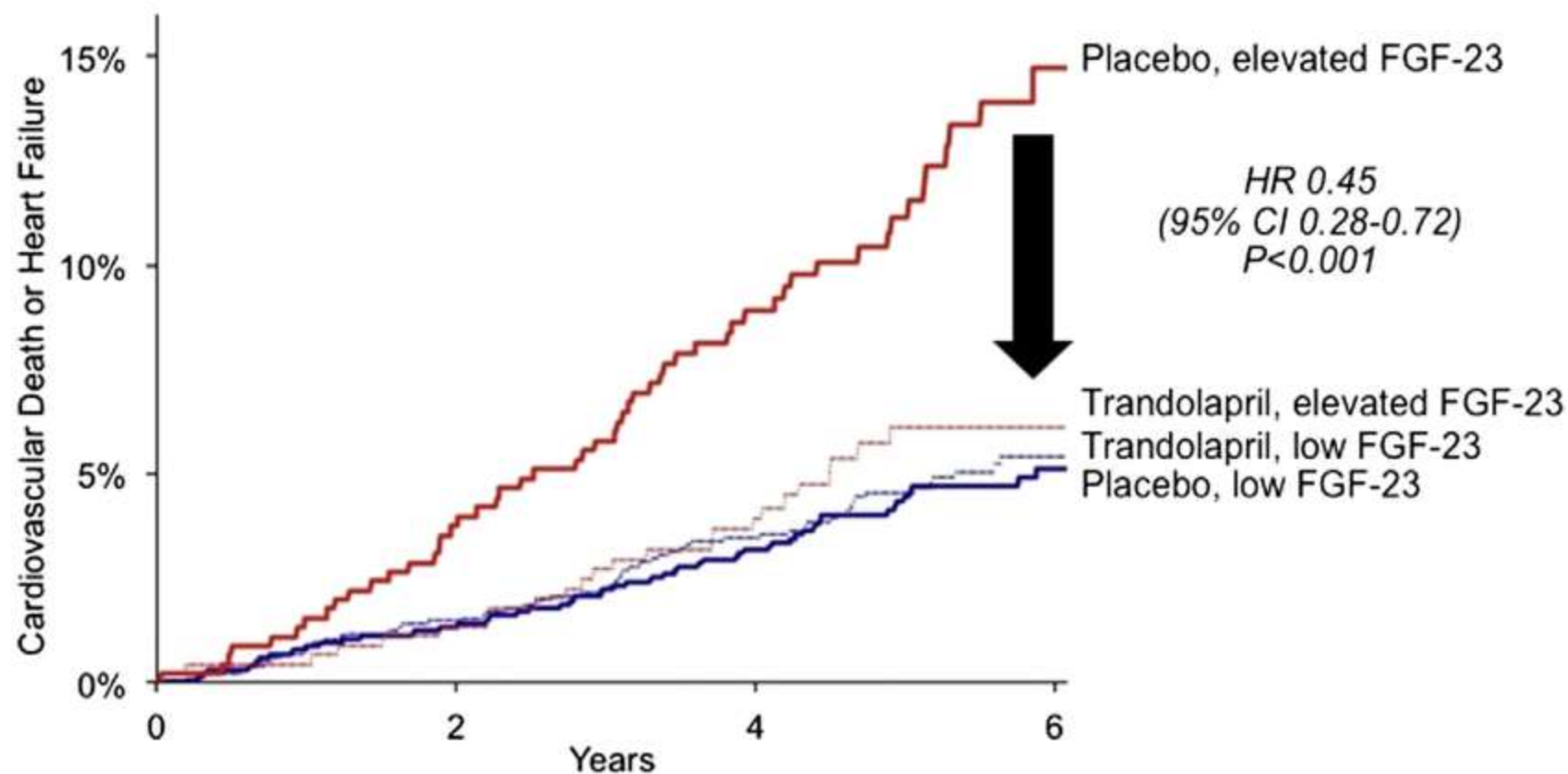


Figure 3. Cumulative Incidence Curves for the Composite of Cardiovascular Death or Heart Failure in Patients Categorized by FGF-23 Level and Treatment With Trandolapril

Red lines indicate patients with high FGF-23 levels (>70.20 RU/ml): the **solid line** indicates patients treated with placebo ($n = 455$); and the **dashed line** indicates patients treated with trandolapril ($n = 451$). **Blue lines** indicate patients with low FGF-23 levels (≤ 70.20 RU/ml): the **solid line** indicates patients treated with placebo ($n = 1,360$); and the **dashed line** indicates patients treated with trandolapril ($n = 1,361$). CI = confidence interval; FGF = fibroblast growth factor; HR = hazard ratio.

Clinical Research

Association of Fibroblast Growth Factor-23 Levels and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Chronic Systolic Heart Failure

Peter Wohlfahrt, MD, PhD^{*},[†], Vojtech Melenovsky, MD, PhD^{*}, Martin Kotrc, MD^{*}, Jan Benes, MD, PhD^{*}, Antonin Jabor, MD, PhD[‡],[§], Janka Franeckova, MD, PhD[‡],[§], Sophia Lemaire, MS^{||}, Josef Kautzner, MD, PhD^{*}, Petr Jarolim, MD, PhD^{||},  

[+ Show more](#)

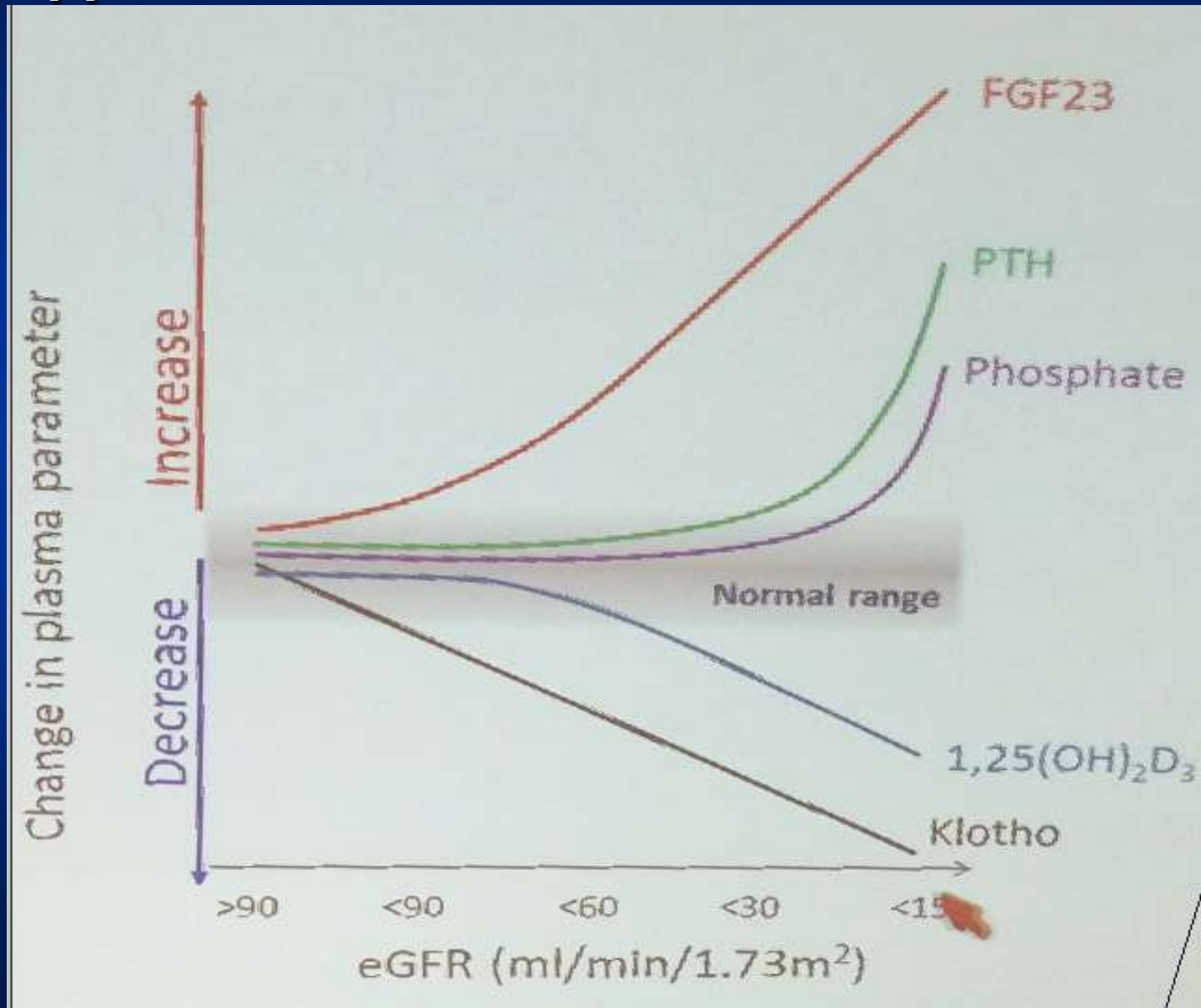
Conclusions

In systolic HF, elevated FGF-23 is an independent predictor of adverse events, particularly in patients with preserved renal function. The association of FGF-23 with adverse events likely reflects early alterations of renal hemodynamics and renin-angiotensin system activation. Increased FGF-23 may identify a subset of HF patients benefiting from ACEi therapy.

заключение по кардиоваскулярным эффектам FGF-23

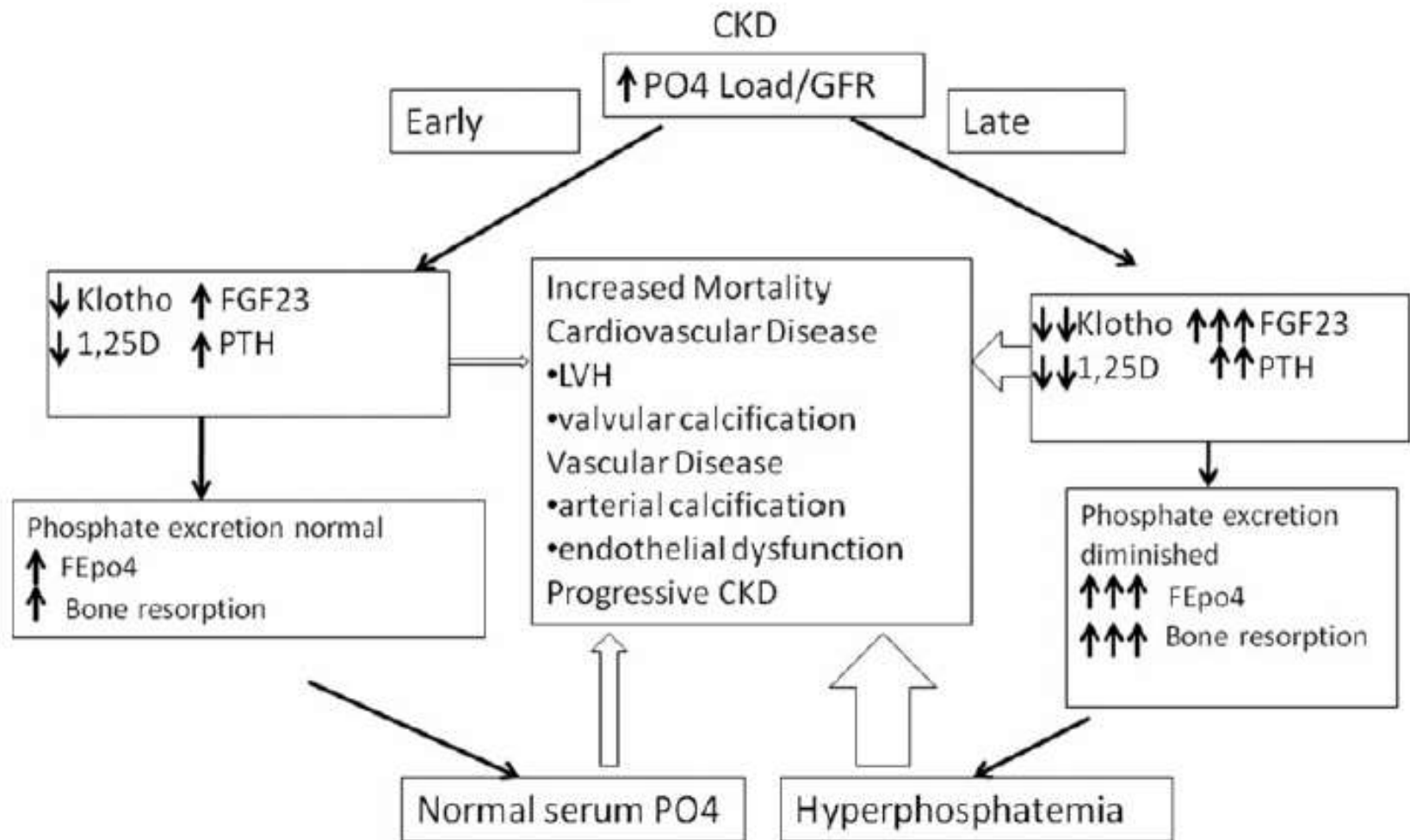
- FGF-23 в сыворотке повышается на ранних стадиях ХБП и его уровень экспоненциально растет по мере снижения функции почек
- FGF-23 ассоциирован с увеличением кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, особенно при сердечной недостаточности
- FGF-23 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов через механизм активации FGFR4
- FGF-23 вероятно имеет механизмы воздействия на РААС, что усиливает его негативные эффекты на сердечно-сосудистую систему

FGF-23, фосфаты, кальцитриол, ПТГ – когда начинать лечение МХН-ХБП?



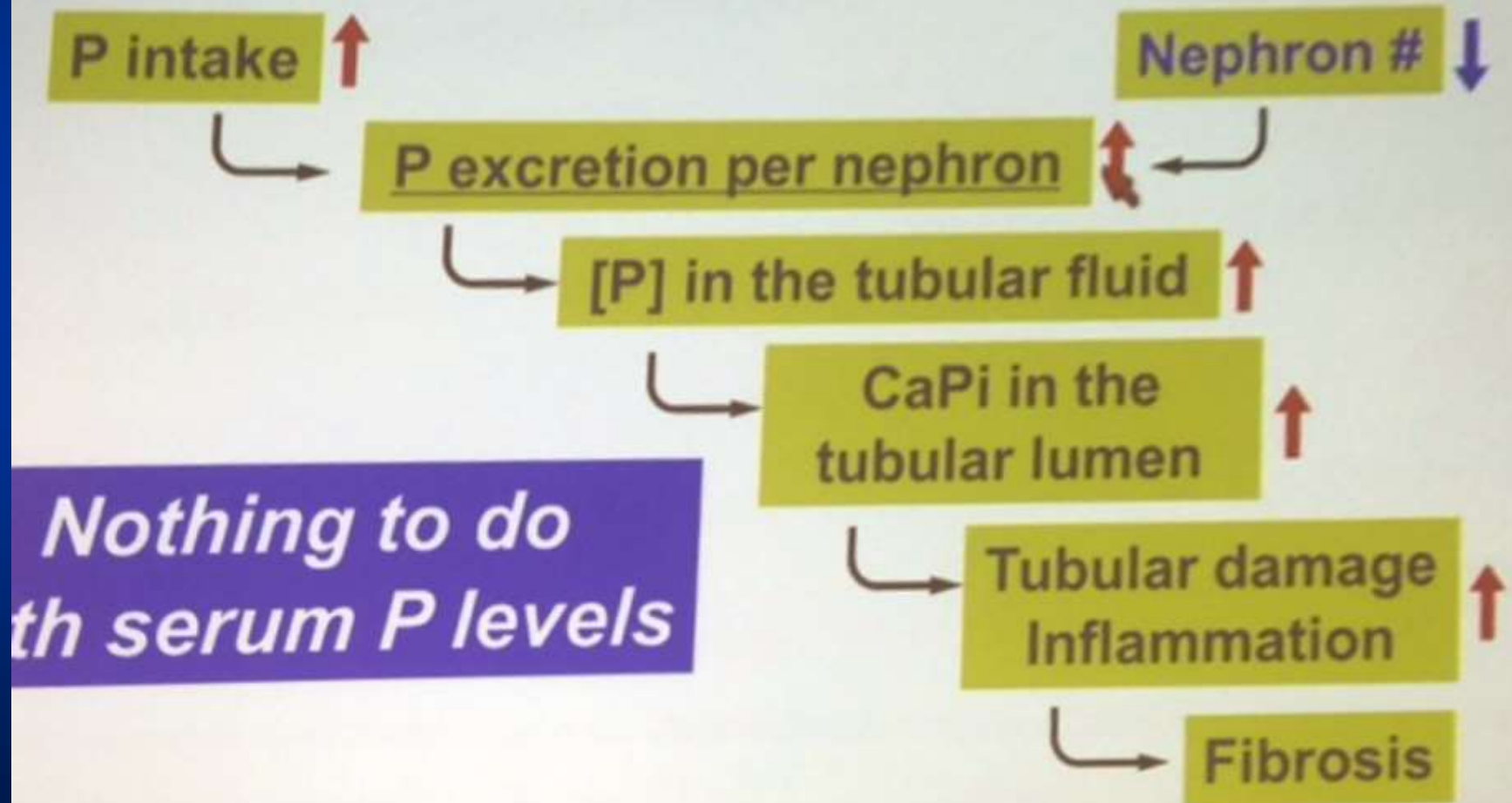
Обновление гипотезы

Trade-off Hypothesis Revisited



Механизм возникновения фиброза при P_i нагрузке

Mechanism of renal fibrosis induced by dietary P load



Выводы из теоретических исследований

- Почки – важнейший источник сывороточного Клото
- Фосфорная нагрузка увеличивает выработку FGF-23
- FGF-23 запускает спираль снижения экспрессии Клото и увеличивает фосфорную нагрузку в нефроне
- Увеличение экскреции P_i в нефроне ведет к преципитации CaP_i и образованию микрокристаллов
- Частицы CaP_i могут повреждать клетки канальцев и вызывать интерстициальный фиброз
- Терапевтические интервенции должны быть направлены на FGF-23 и Клото не дожидаясь гиперфосфатемии

Спектр ренальной остеодистрофии

Адинамическая болезнь

Остеомаляция

Норма

Легкая

Фиброзный
остеит

Смешанная РОД

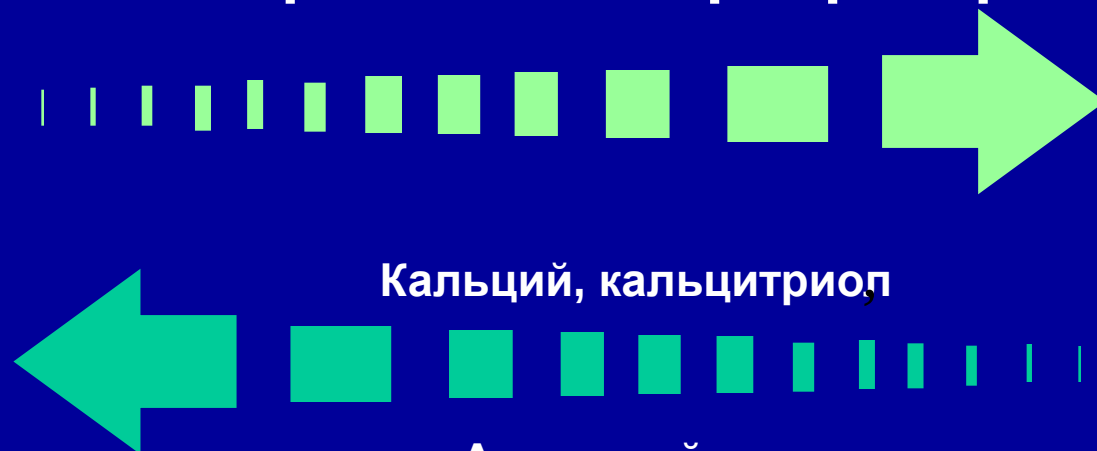
Вторичный гиперпаратиреоз

Низкий
оборот

Высокий
оборот

Кальций, кальцитриол

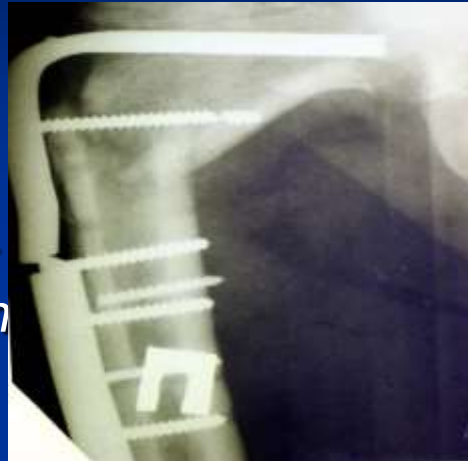
Алюминий



Клинические последствия

■ СИМПТОМЫ:

- Переломы - риск выше, чем ОП в 4,4 раза *Rix et al. Kidney Int* 2000, 58: 396
- Боли в костях

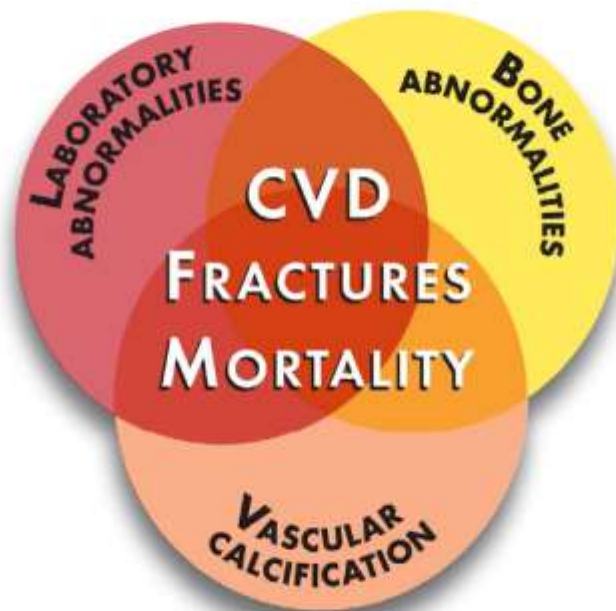


- ## ■ Внекостная кальцификация – кальциноз сердца и сосудов



Коррекция МКН при ХБП

CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



CKD-MBD

Moe et al. *Kidney Int.* 2006

Нормализация
ПТГ
фосфора,
кальция и
других
маркеров
минерально-
костного
обмена

Рекомендации по лечению ХБП-МКН

1

- **Контроль уровня Р**

- Ограничение потребления с пищей
- Фосфат-связывающие препараты (ФСП)
- Адекватный диализ

2

- **Контроль уровня Са**

- Контроль потребления с пищей
- Са-содержащие/не содержащие Са ФСП
- Заместительная терапия витамином D
- Адекватный диализ (Са в диализате - 1,5 -1,25 ммоль/л)

3

- **Контроль уровня ПТГ в целевом диапазоне**

- Альфакальцидол/Парикальцитол
- Цинакальцет при ГПТ
- Комбинация препаратов витамина D и цинакальцета
- Паратиреоидэктомия

Фосфат-связывающие препараты

Са-содержащие

Кальция
карбонат,
ацетат,
цитрат,
кетоглуторат,
глюконат

Металл-содержащие

Гидроокись
алюминия
Лантана
карбонат
(**Фосренол**)
Магния
карбонат/цитр
Железа цитрат

Не содержащие Са и металлы

Севеламера
гидрохлорид
(**Ренагель**)
Севеламера
карбонат
(**Ренвела**)
МСI-196

Комбинированные

Магния/кальция
карбонат
Са ацетат/ Магния
карбонат
(**OsvaRen**)

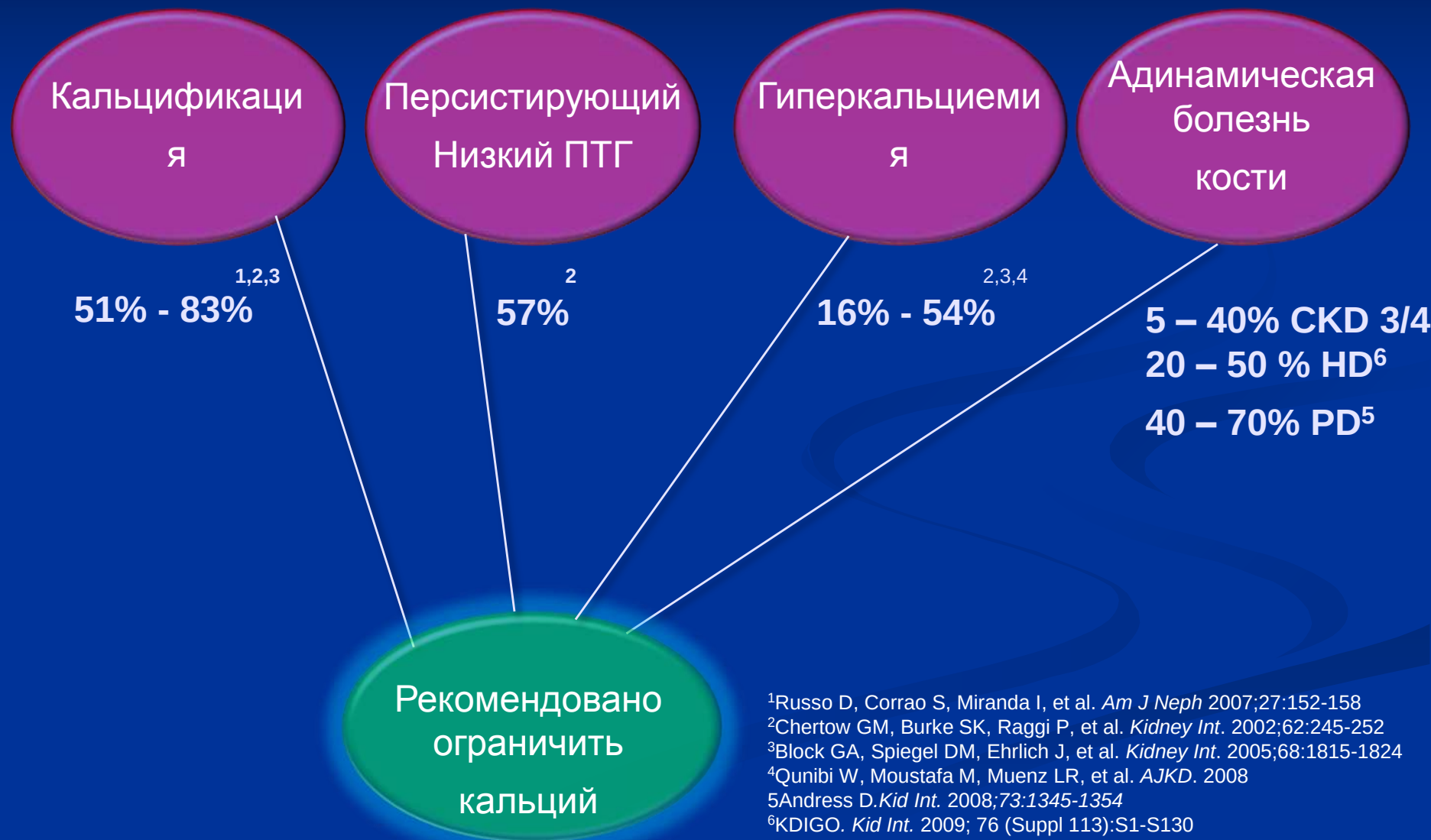
Прочие

Жевательная
резинка
(Хитозан)
Ниацин
Никотинамид

При выборе ФСП целесообразно принимать во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений МКН, возраст, сопутствующие заболевания, проводимую терапию, профиль побочных эффектов и др.

Терапия ФСП требует индивидуального подхода!.

Ограничения по кальцию в рекомендациях KDIGO



Effects of Phosphate Binders in Moderate CKD

Geoffrey A. Block,^{*} David C. Wheeler,[†] Martha S. Persky,^{*} Bryan Kestenbaum,[‡] Markus Ketteler,[§] David M. Spiegel,^{||} Matthew A. Allison,[¶] John Asplin,^{**} Gerard Smits,^{*} Andrew N. Hoofnagle,[‡] Laura Kooienga,^{*} Ravi Thadhani,^{††} Michael Mannstadt,^{††} Myles Wolf,^{‡‡} and Glenn M. Chertow^{§§}

^{*}Denver Nephrology, Denver, Colorado; [†]Centre for Nephrology, Royal Free Campus, University College London Medical School, London, United Kingdom; [‡]University of Washington, Seattle, Washington; [§]Nephrologische Klinik, Klinikum Coburg, Coburg, Germany; ^{||}University of Colorado, Denver, Colorado; [¶]University of California, San Diego, California; ^{**}Litholink Corp, Chicago, Illinois; ^{††}Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^{‡‡}University of Miami, Miami, Florida; and ^{§§}Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California

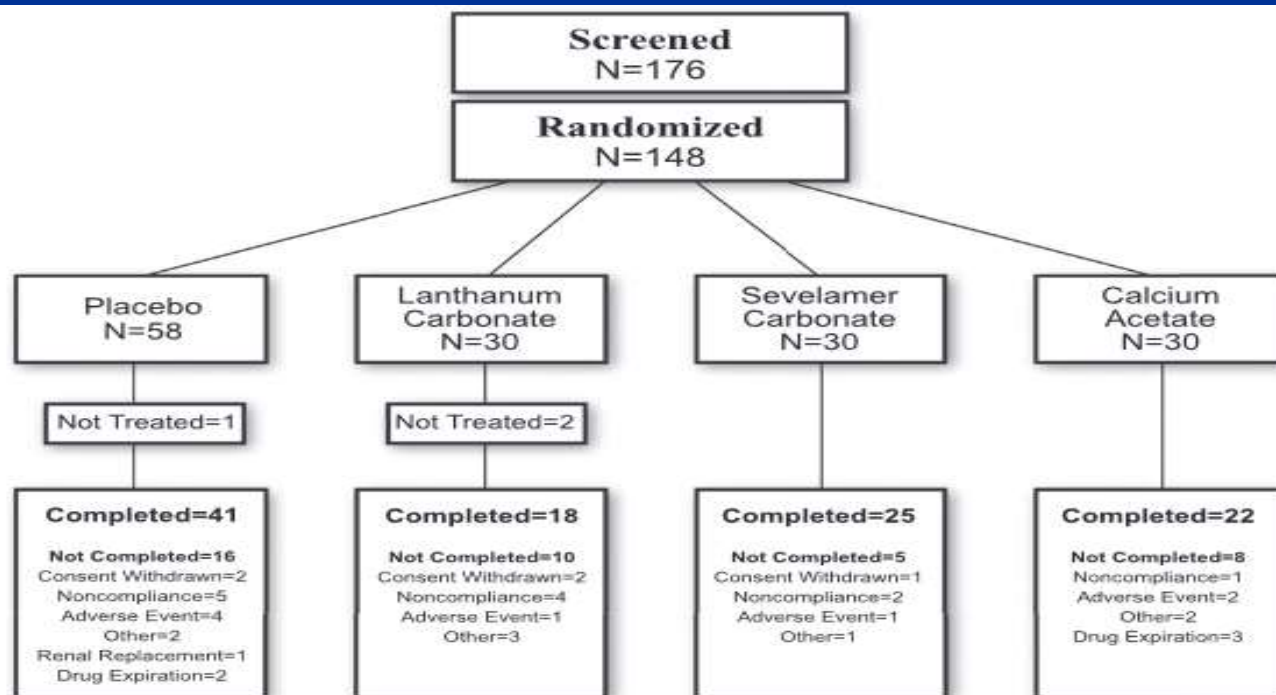
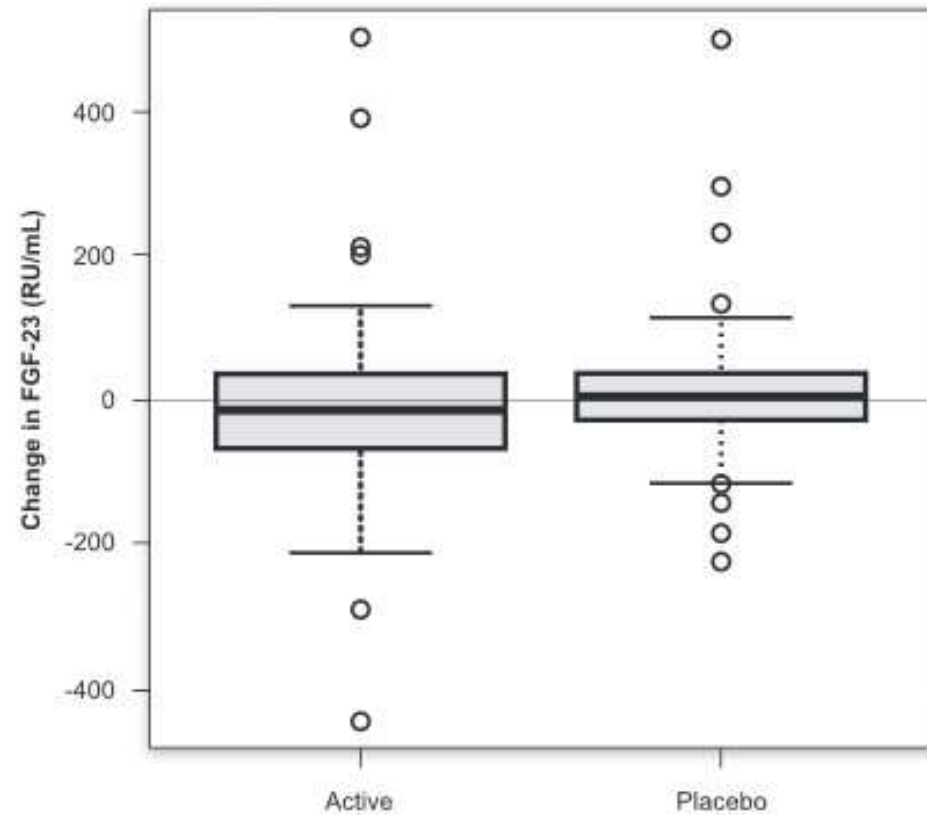
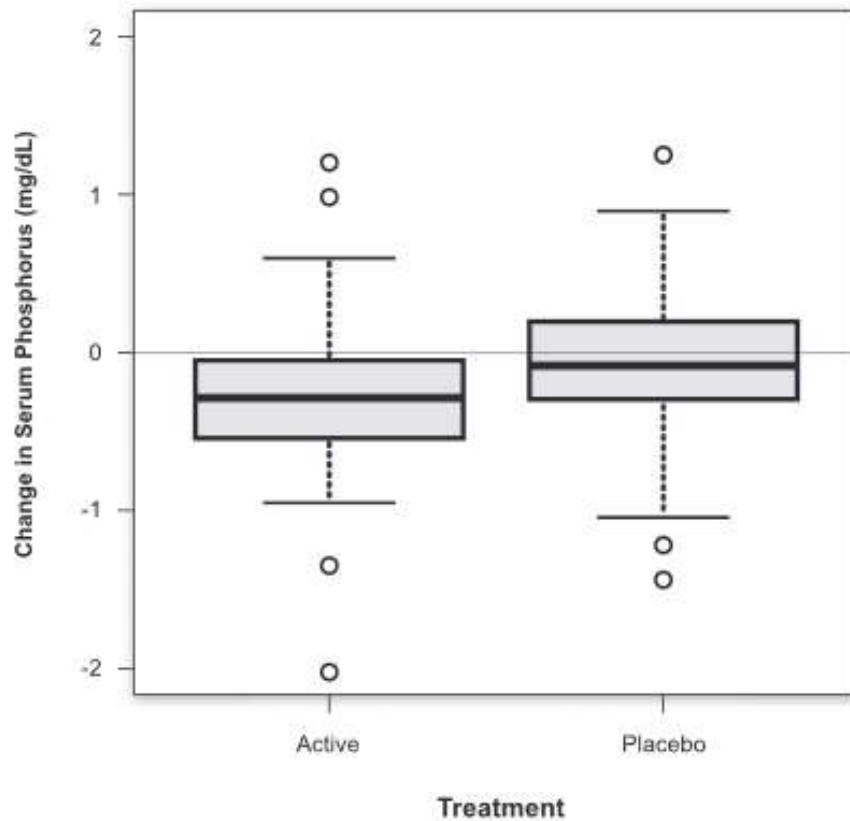


Figure 1. Patient flow chart.

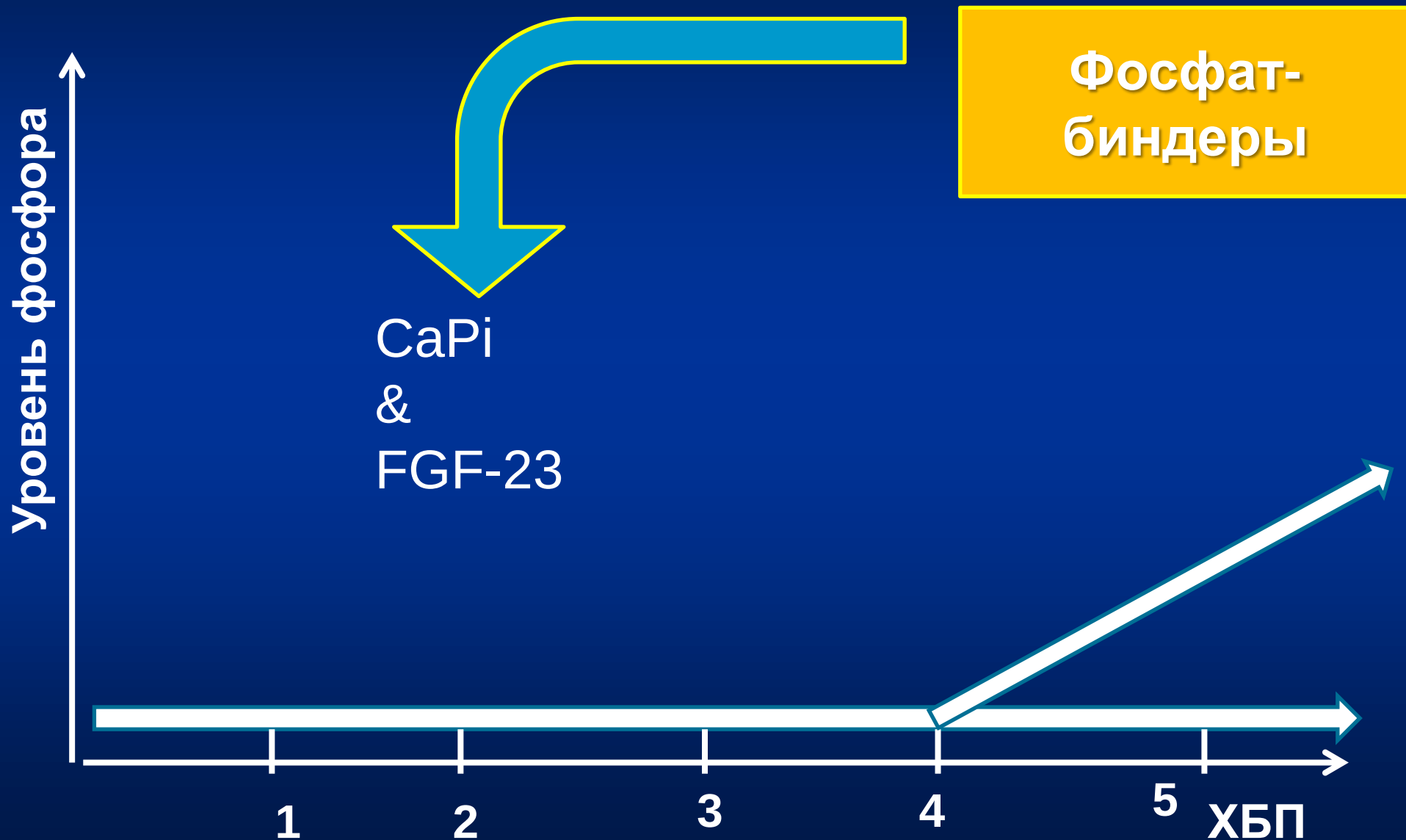
Результаты PNT: 80% комплайнс, 9 мес терапии...снижение РО4 с 4,2 до 3,9 мг/дл



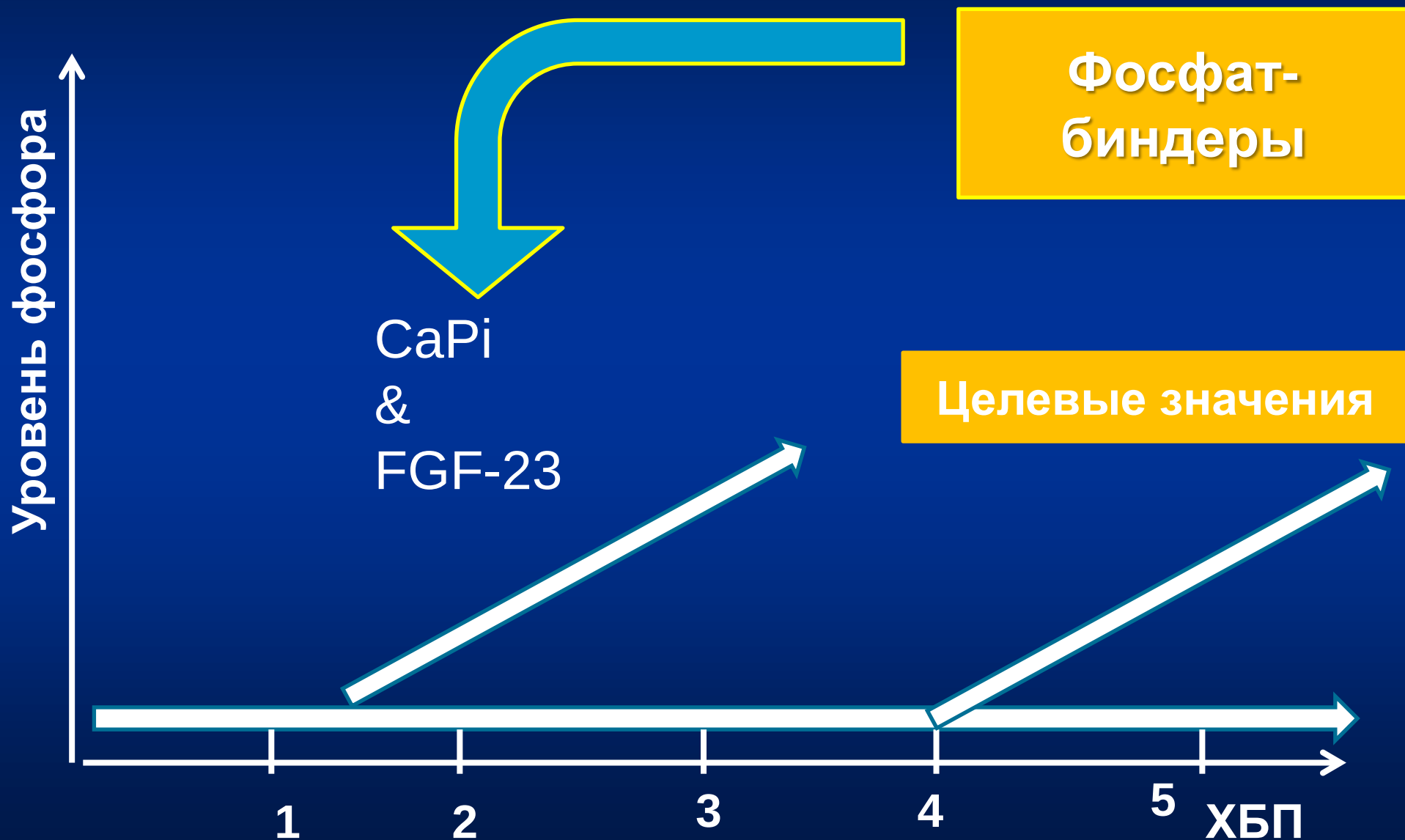
Легко ли достичь результат?

- Вызовы: демография, социально-экономический статус, симптомы, этиология ХБП, врач, диетолог
- Физиологические механизмы противодействуют снижению фосфатов
- Низкая комплаентность к приему фосфат биндеров (50%) и соблюдению диеты (20%)
- Образование пациента позволяет повысить мотивацию и самоконтроль

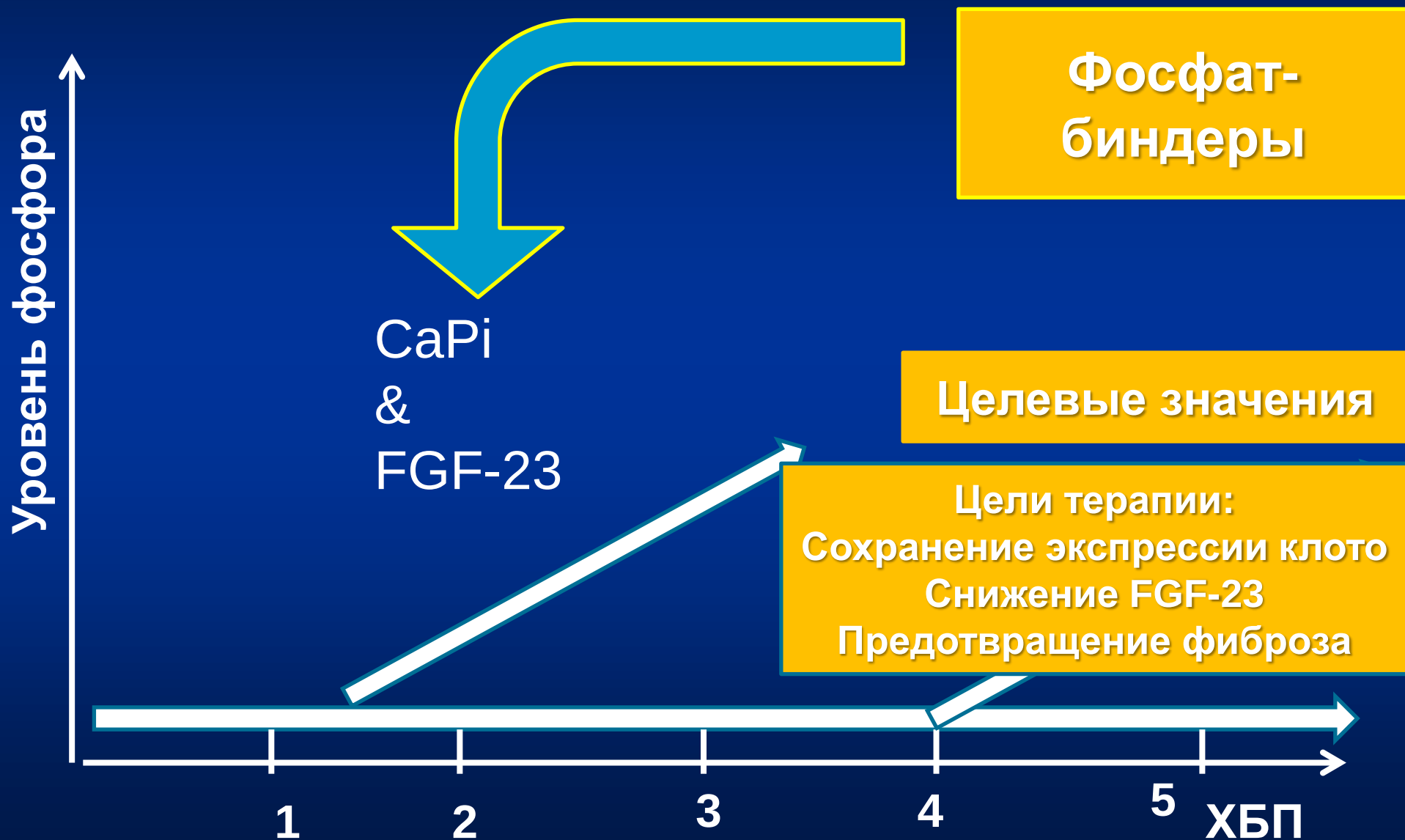
Новая парадигма?



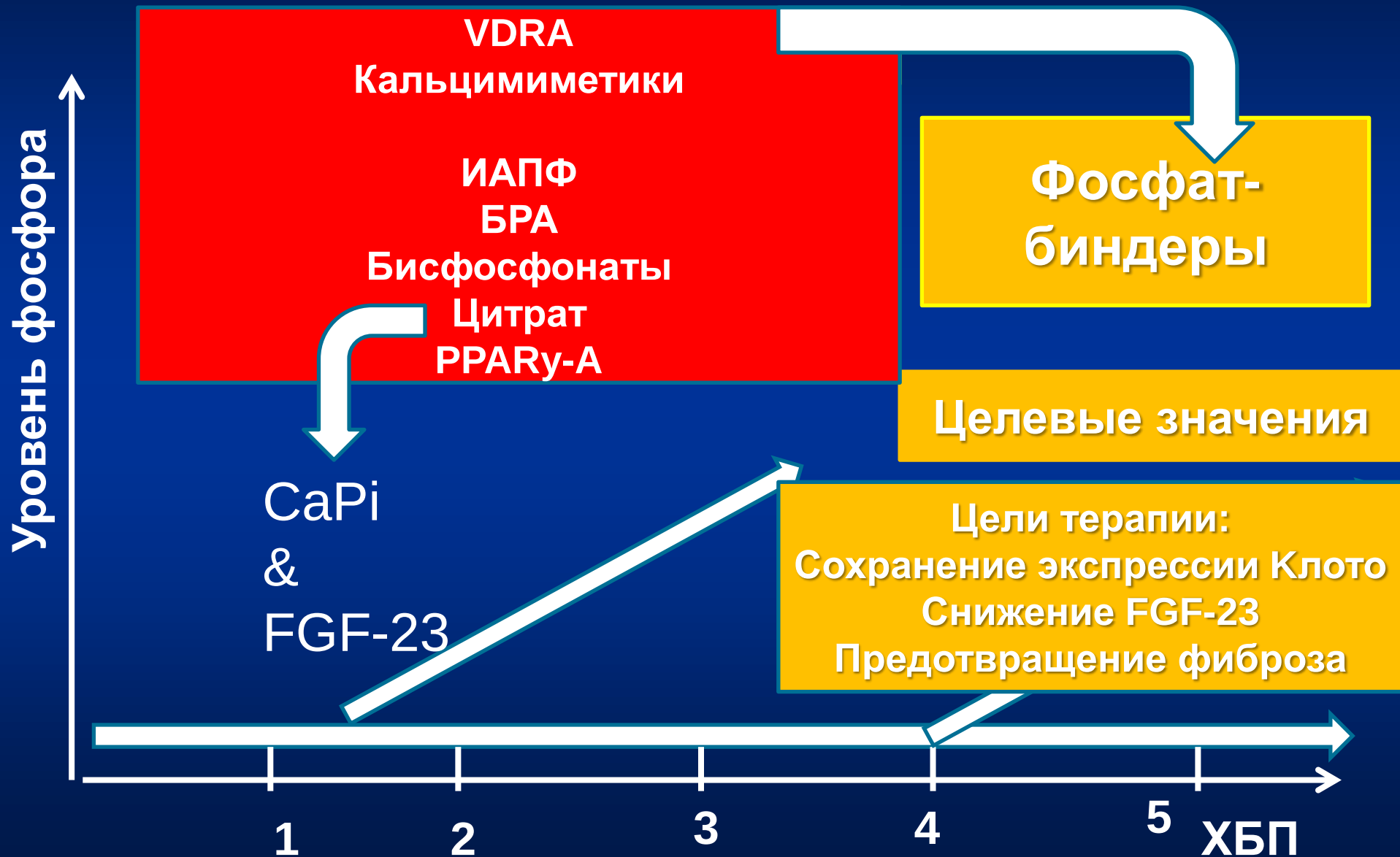
Новая парадигма коррекции ХБП-МКН



Новая парадигма коррекции ХБП-МКН



Новая парадигма коррекции ХБП-МКН



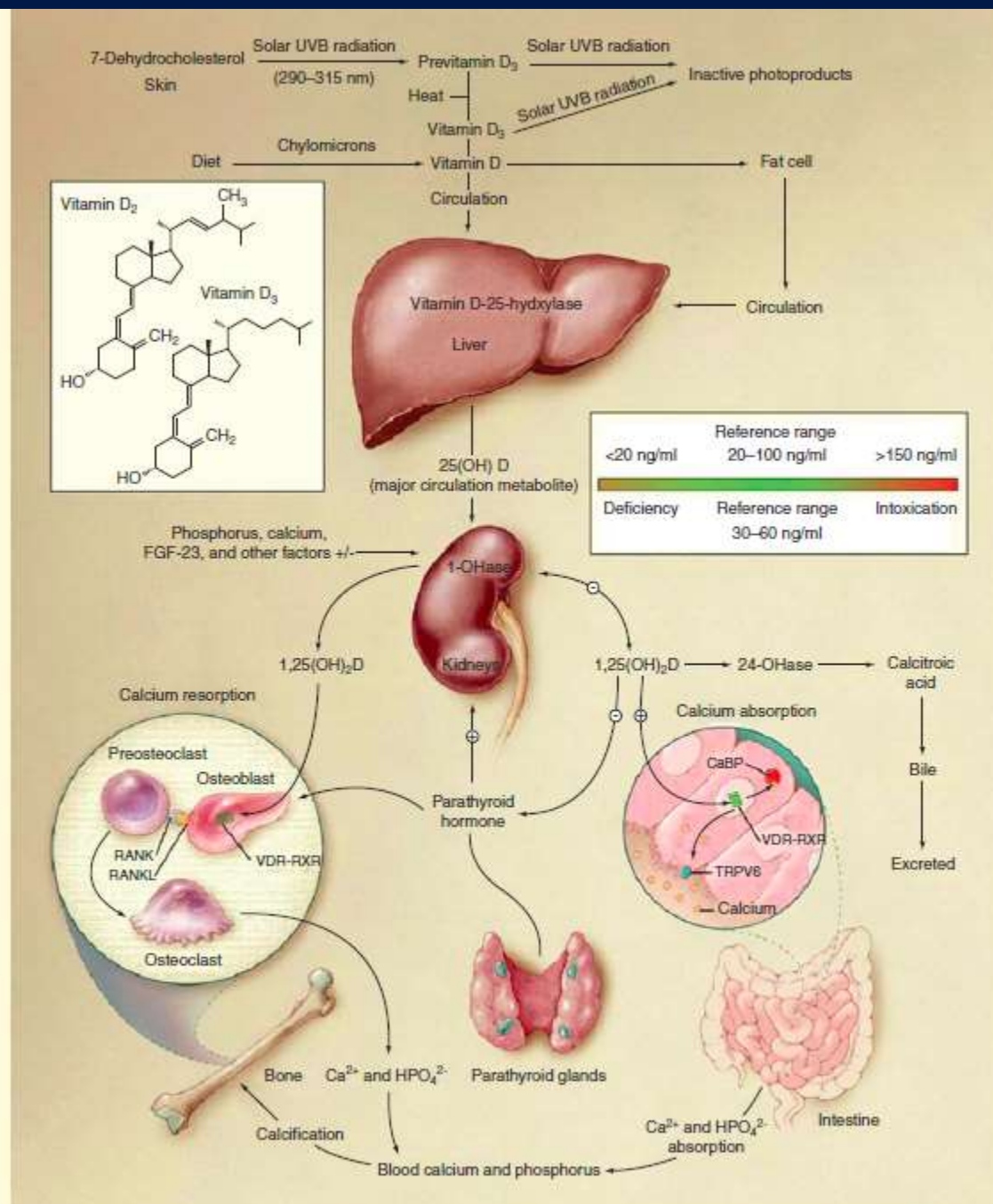


Figure 1. Vitamin D pathway – sources, synthesis, metabolism and effects. Reproduced with permission from [12] © Massachusetts Medical Society (2007).

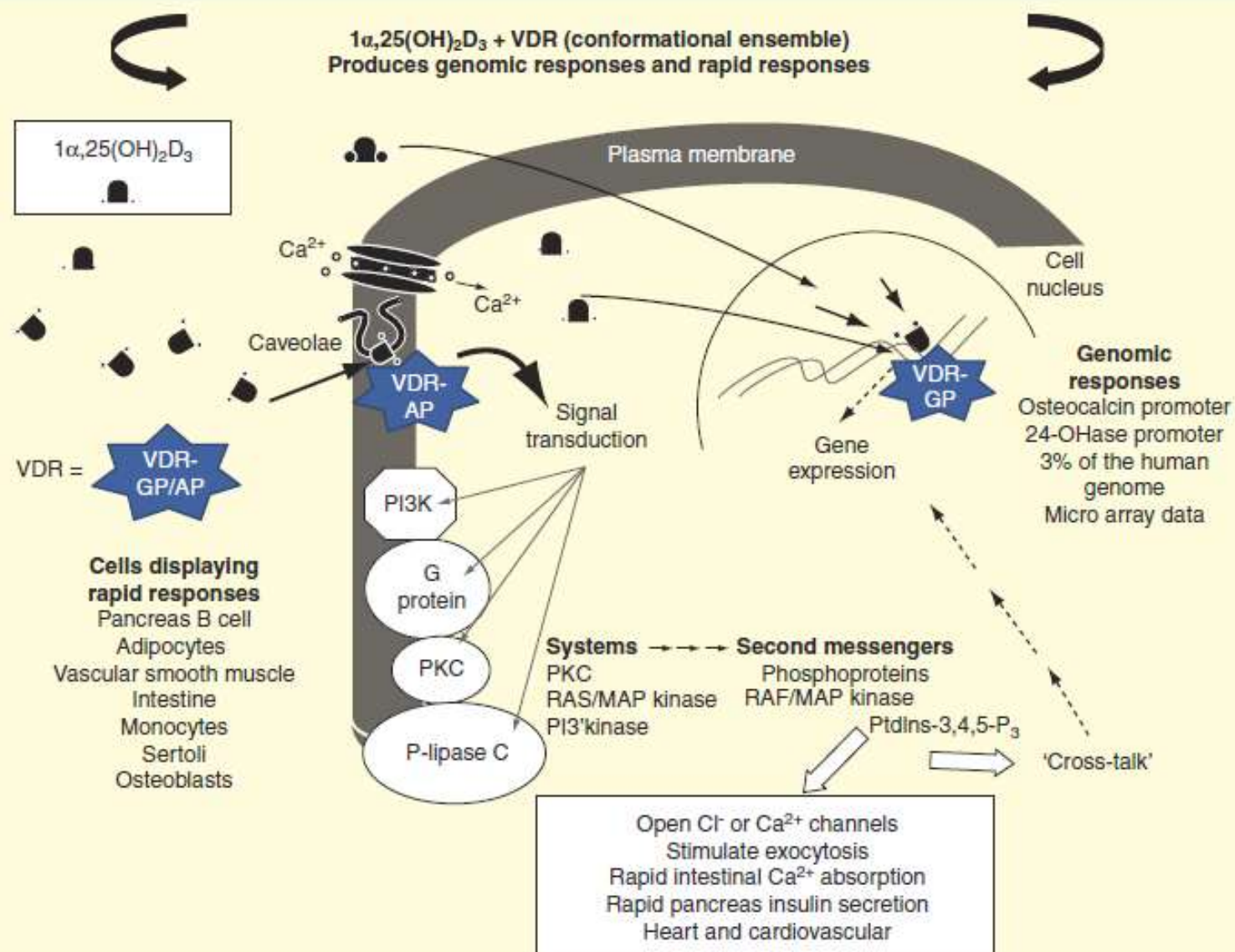


Figure 2. Genomic and rapid nongenomic pathway of 1,25(OH) $_2$ D.

VDR: Vitamin D receptor.

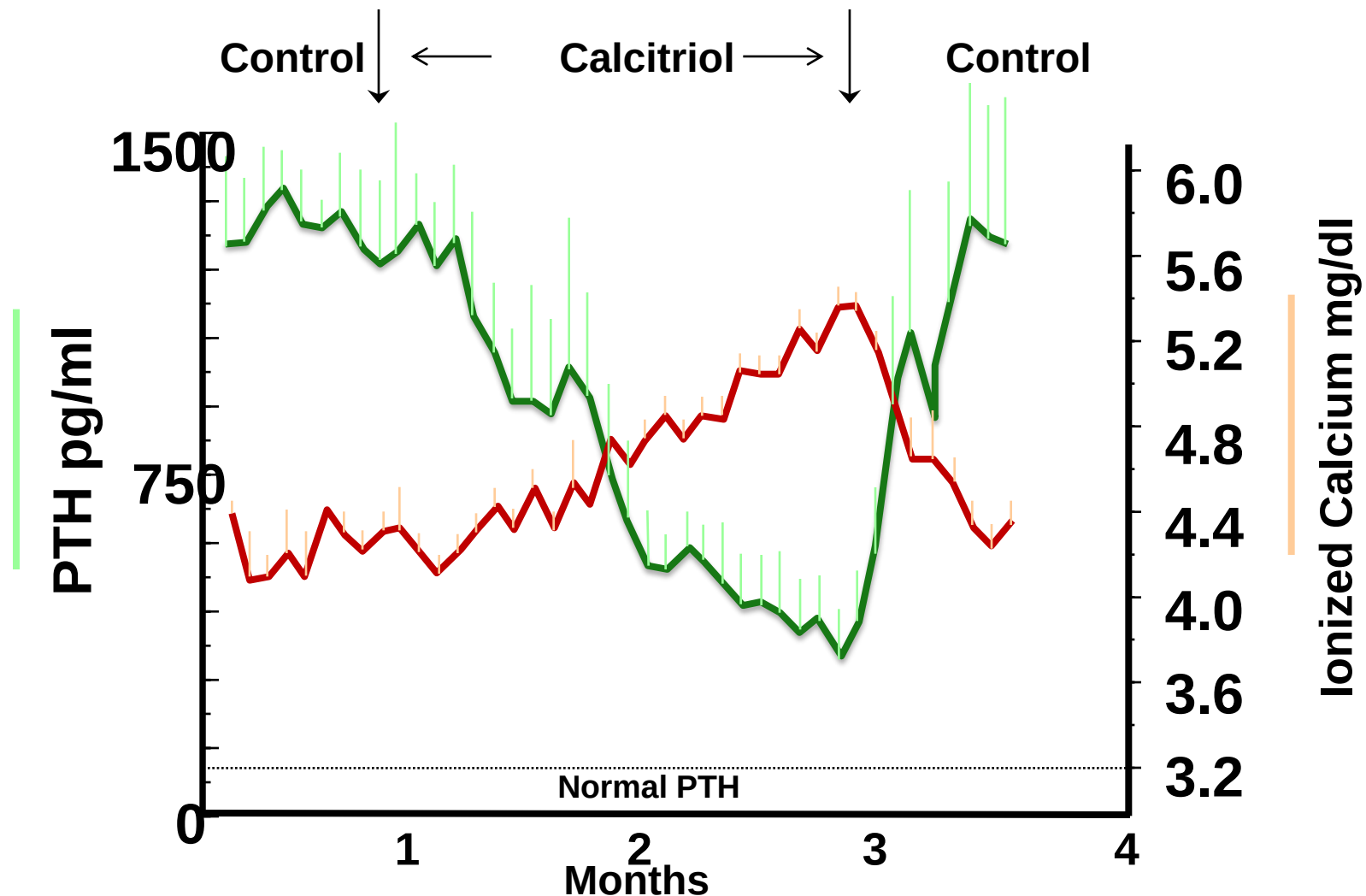
Reproduced with permission from [16] © Elsevier (2011).

Table 1. Medical conditions susceptible to hypovitaminosis D.

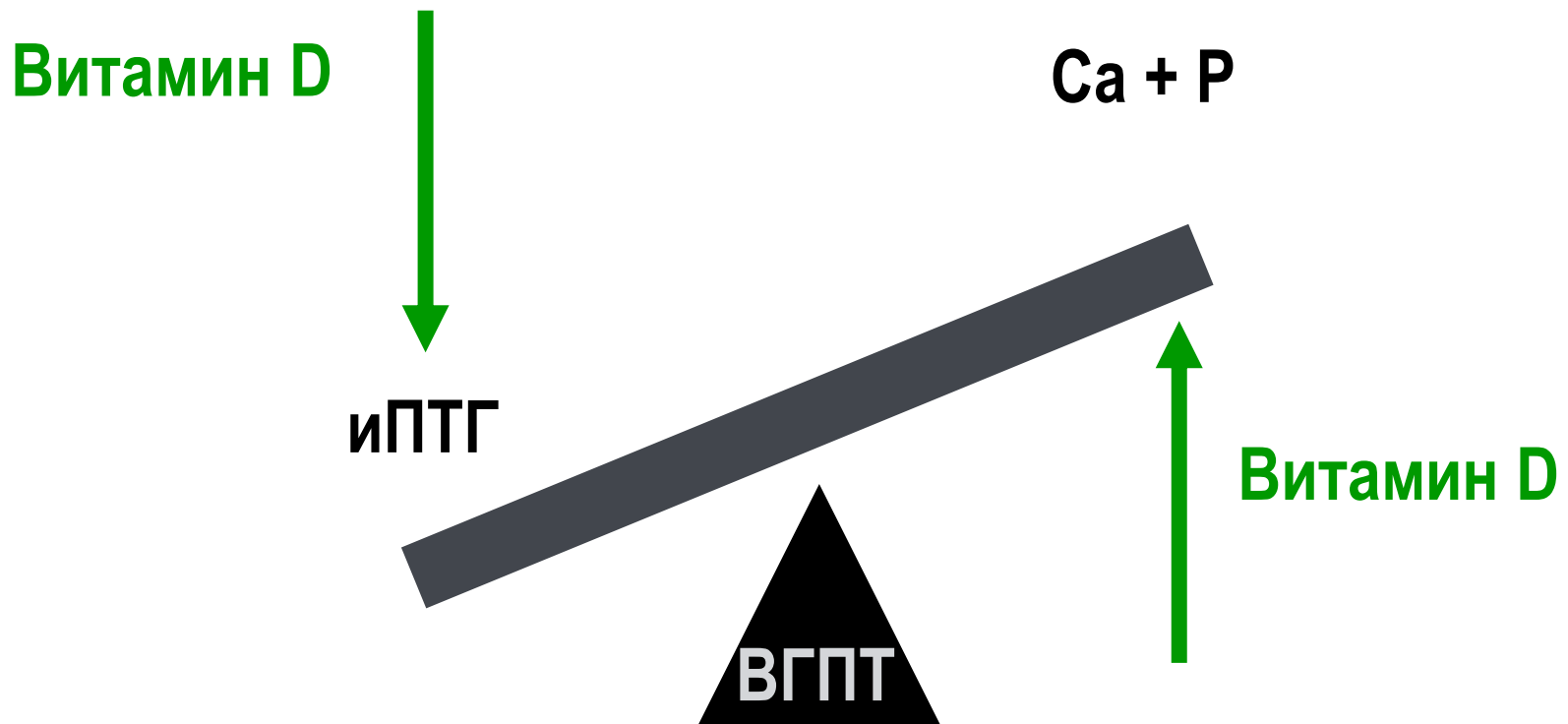
<i>Medical conditions</i>	<i>Medications</i>
Osteoporosis	Glucocorticoids
Osteomalacia	Antiseizure medications
Rickets	AIDS medications
Chronic kidney disease	Antifungals
Liver failure	Cholestyramine
Hyperparathyroidism	
Malabsorption syndromes	<i>Demographics</i>
Inflammatory bowel disease	African-Americans
Crohn's disease	Hispanics
Cystic fibrosis	Obese individuals
Bariatric surgery	Older adults with history of falls
Radiation enteritis	Pregnant and lactating women
Granuloma-forming disorders	
Tuberculosis	
Sarcoidosis	
Histoplasmosis	
Berylliosis	
Coccidiomycosis	
Lymphoma (certain kinds)	
Data taken from [6].	

Expert Rev.
Endocrinol.
Metab. 9(4),
327–344 (2014)

Эффект в/в кальцитриола на ПТГ и ионизированный кальций



Двойное действие неселективных активаторов VDR на биохимические параметры при ВГПТ



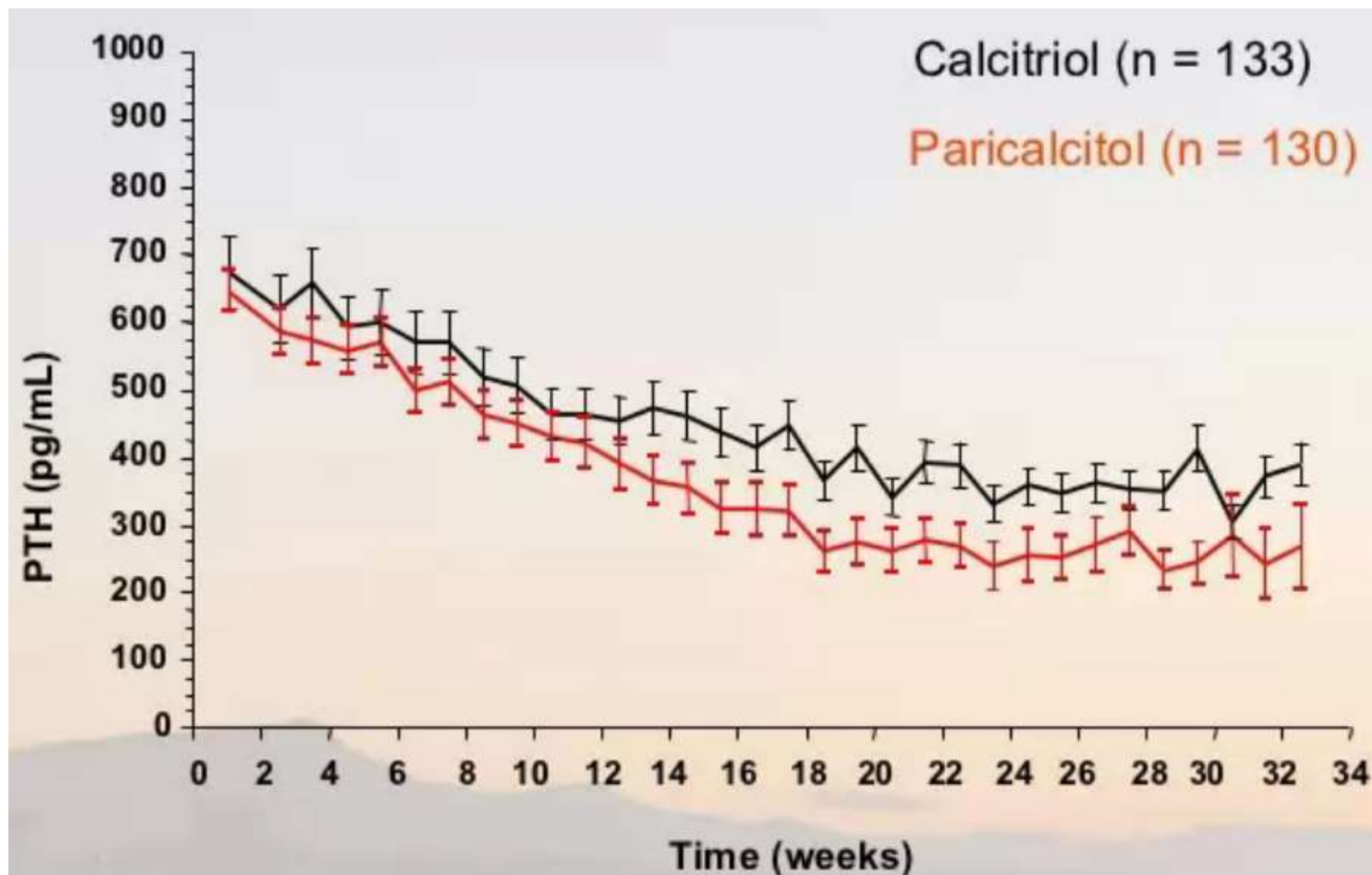
Предпосылки для появления идеального аналога D

Сохранить или даже усилить супрессивное действие на продукцию ПТГ,

**В то же время минимизировать
неблагоприятные эффекты
гиперкальциемии и гиперфосфатемии**

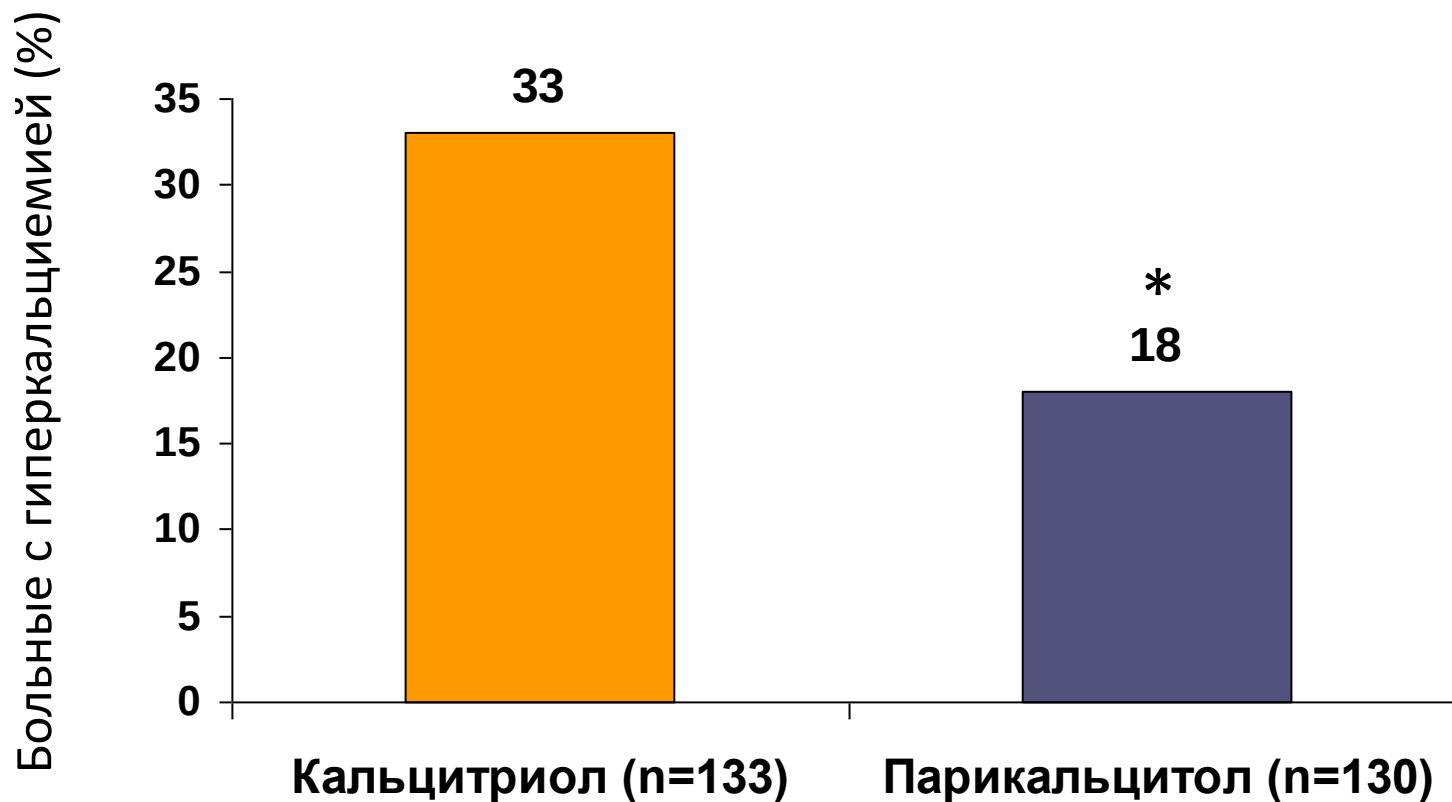


Сравнительный анализ контроля уровня иПТГ при лечении парикальцитолом или кальцитриолом



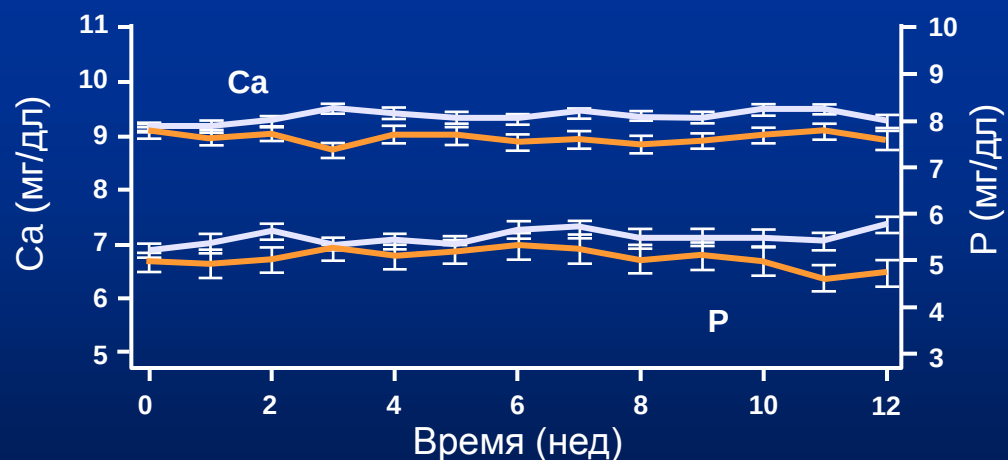
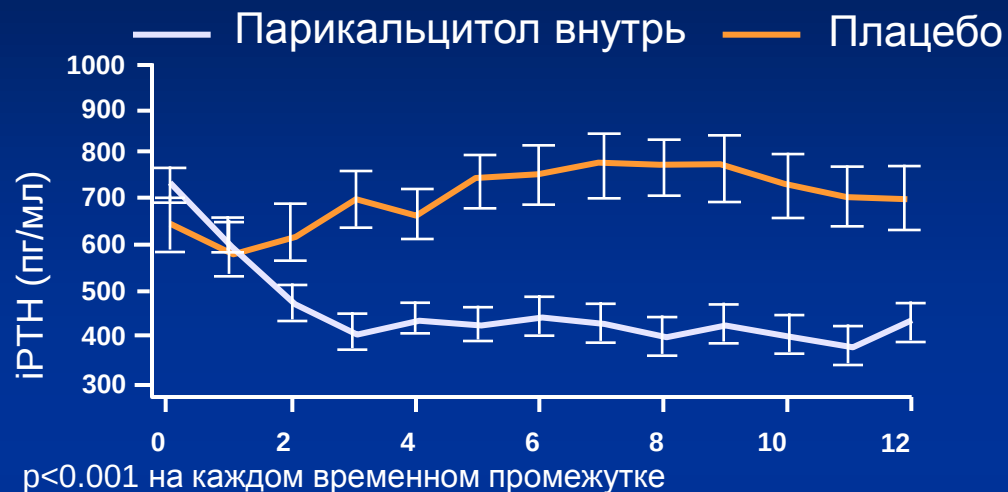
¹ Sprague SM. et al., Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism, *Kidney Int*, 2003;63:1483–90.

Влияние кальцитриола и парикальцитола на развитие гиперкальциемии у больных на ГД

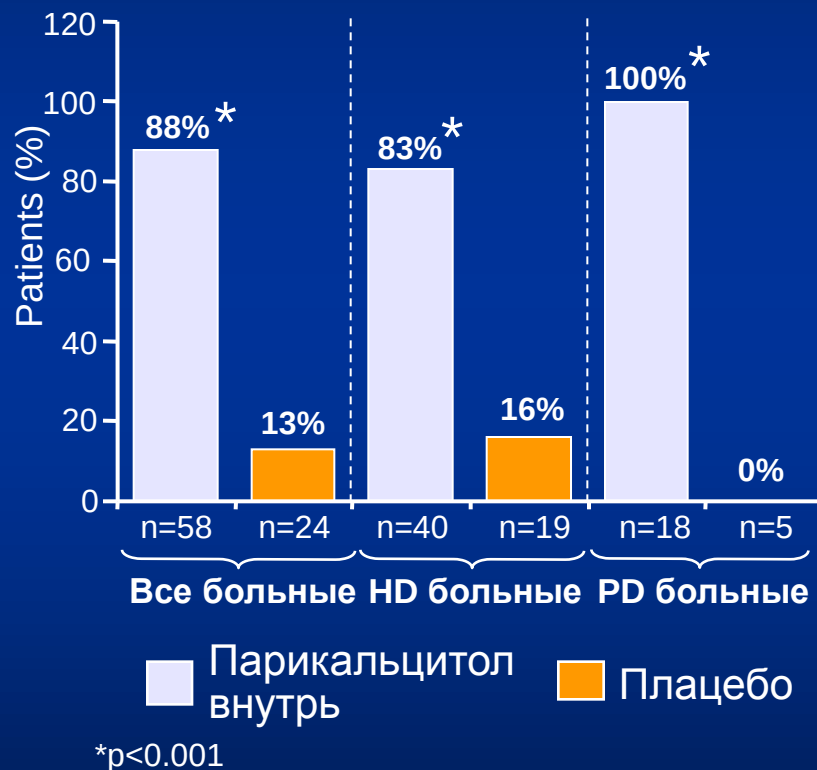


*p=0.008 for patients with hypercalcemia for at least 2 consecutive blood draws and/or a Ca×P product >75 mg/dL on at least 1 of 4 consecutive blood draws

Парикальцитол – создан специально для лечения ВГПТ- эффективно снижает паратгормон, не повышая уровень кальция и фосфора



Процент больных, достигших двух последовательных снижений iPTH $\geq 30\%$ от исходного



Мета-анализ: эффективность и безопасность парикальцитола в лечении вторичного гиперпаратиреоза и протеинурии при ХБП

Research Article

Meta-Analysis: The Efficacy and Safety of Paricalcitol for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism and Proteinuria in Chronic Kidney Disease

Tianzhao Han,¹ Gong Rong,¹ Dayong Quan,¹ Ying Shu,¹ Zhu Liang,¹ Ninglan She,¹ Manli Liu,¹ Bing Yang,¹ Gong Cheng,¹ Yongman Lv,² and Leonard Stern³

¹ The Department of Nephrology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Chongqing Medical University, Chengdu 610031, China

² Department of Nephrology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

³ Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center, 622 West 168th Street, PH 4-124, New York, NY 10032, USA

Цель мета-анализа - оценка безопасности и эффективности парикальцитола в лечении ВГПТ и протеинурии на додиализной стадии ХБП

В мета-анализ включено

9 рандомизированных контролируемых исследований (1113 пациентов, из которых 20 участников было исключено). 58,2% пациентов имели диабетическую, 20,6% - недиабетическую ХБП.

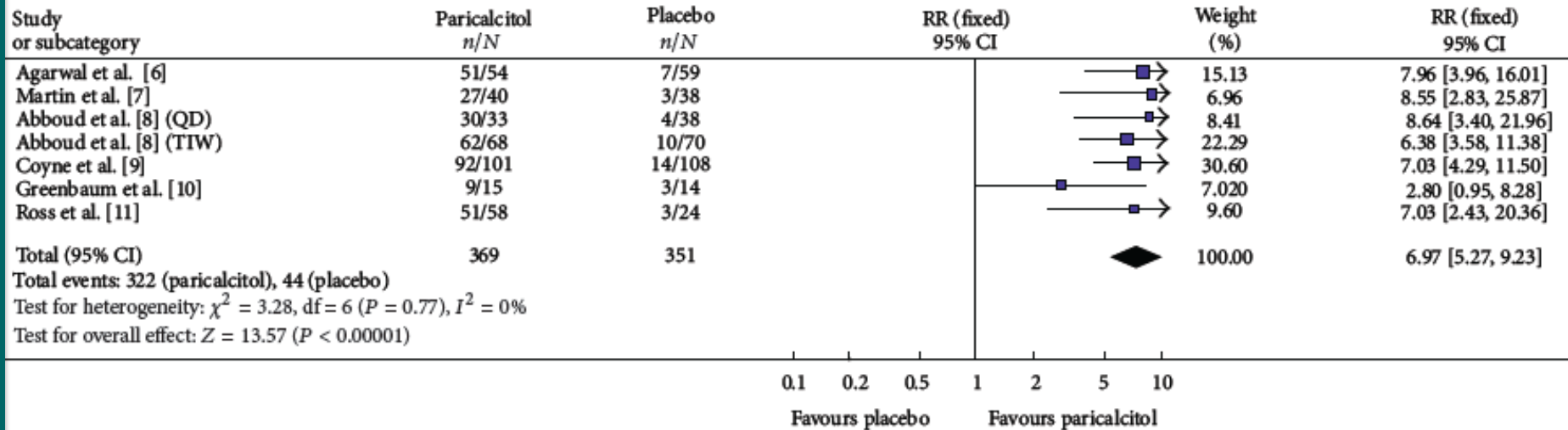
Оценивали

- Снижение ПТГ $\geq 30\%$ от базового уровня
- Снижение протеинурии (отношения белок/креатинин в моче)
- Гиперкальциемия (>2.62 ммоль/л или 10.5 мг/дл)
- Гиперфосфатемия (> 5.5 мг/дл)
- Повышение $Ca \times P$

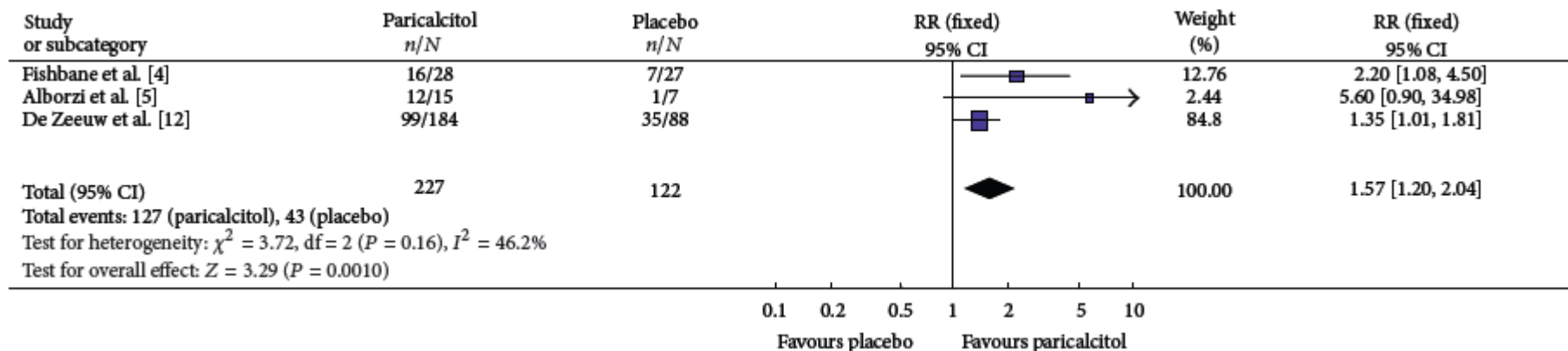
Tianzhao Han et al, Meta-Analysis: The Efficacy and Safety of Paricalcitol for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism and Proteinuria in Chronic Kidney Disease Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2013, Article ID 320560, 11 p.

Результаты

Вероятность снижения ПТГ >30% на 2 последовательных измерениях

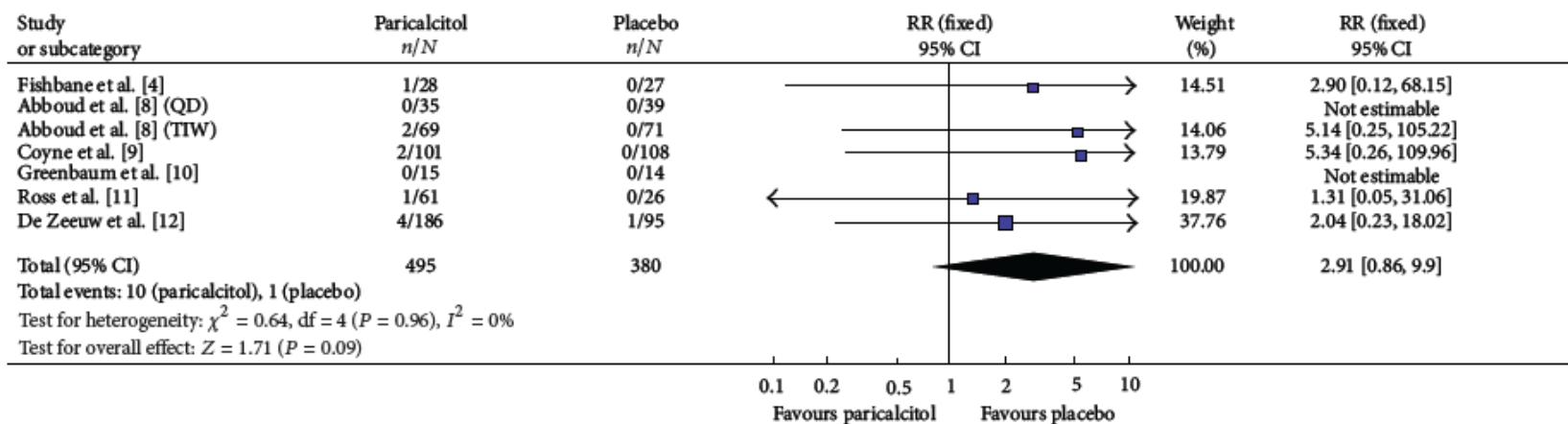


Вероятность снижения протеинурии

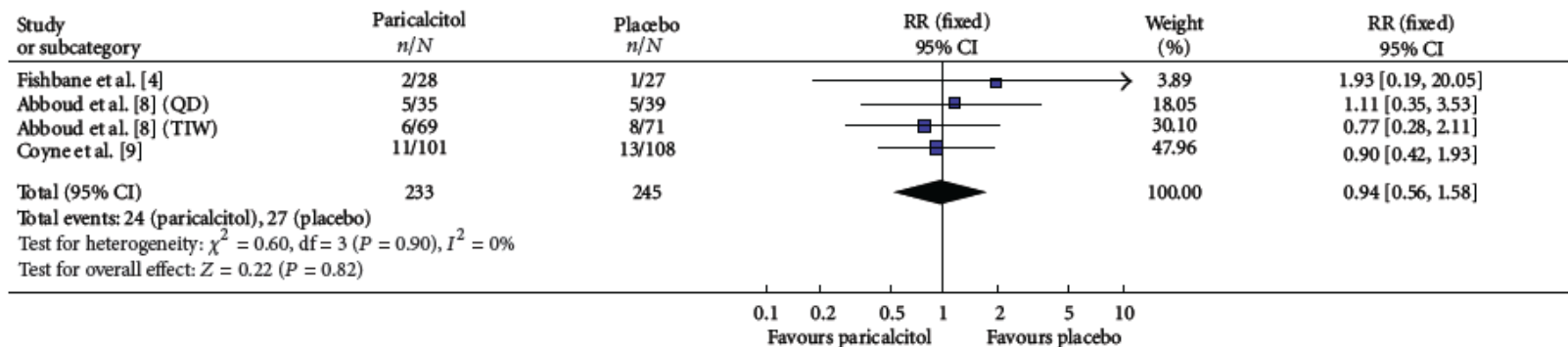


Результаты

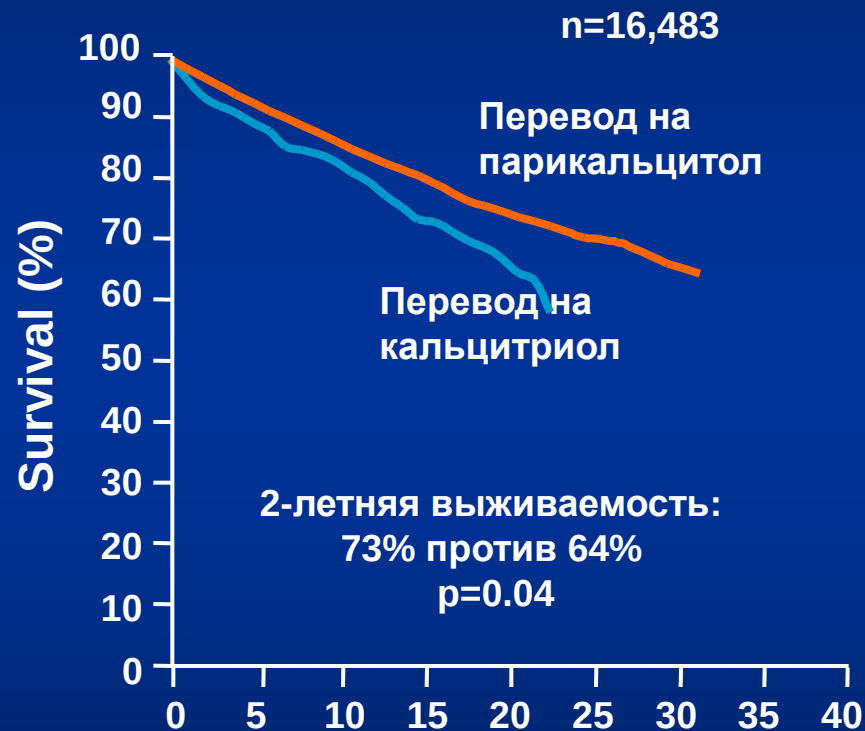
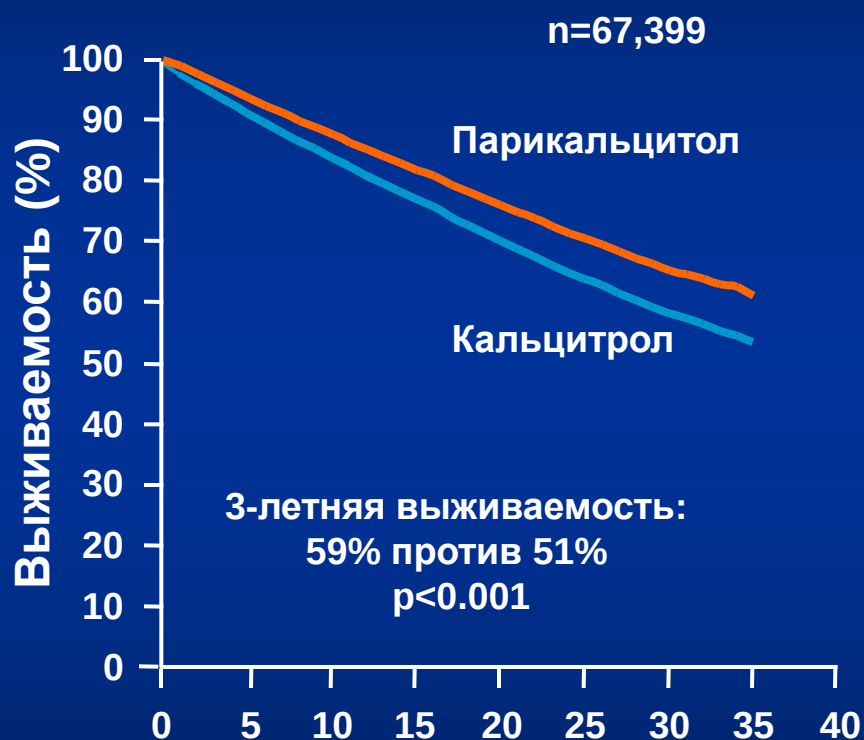
Вероятность гиперкальциемии



Вероятность гиперфосфатемии

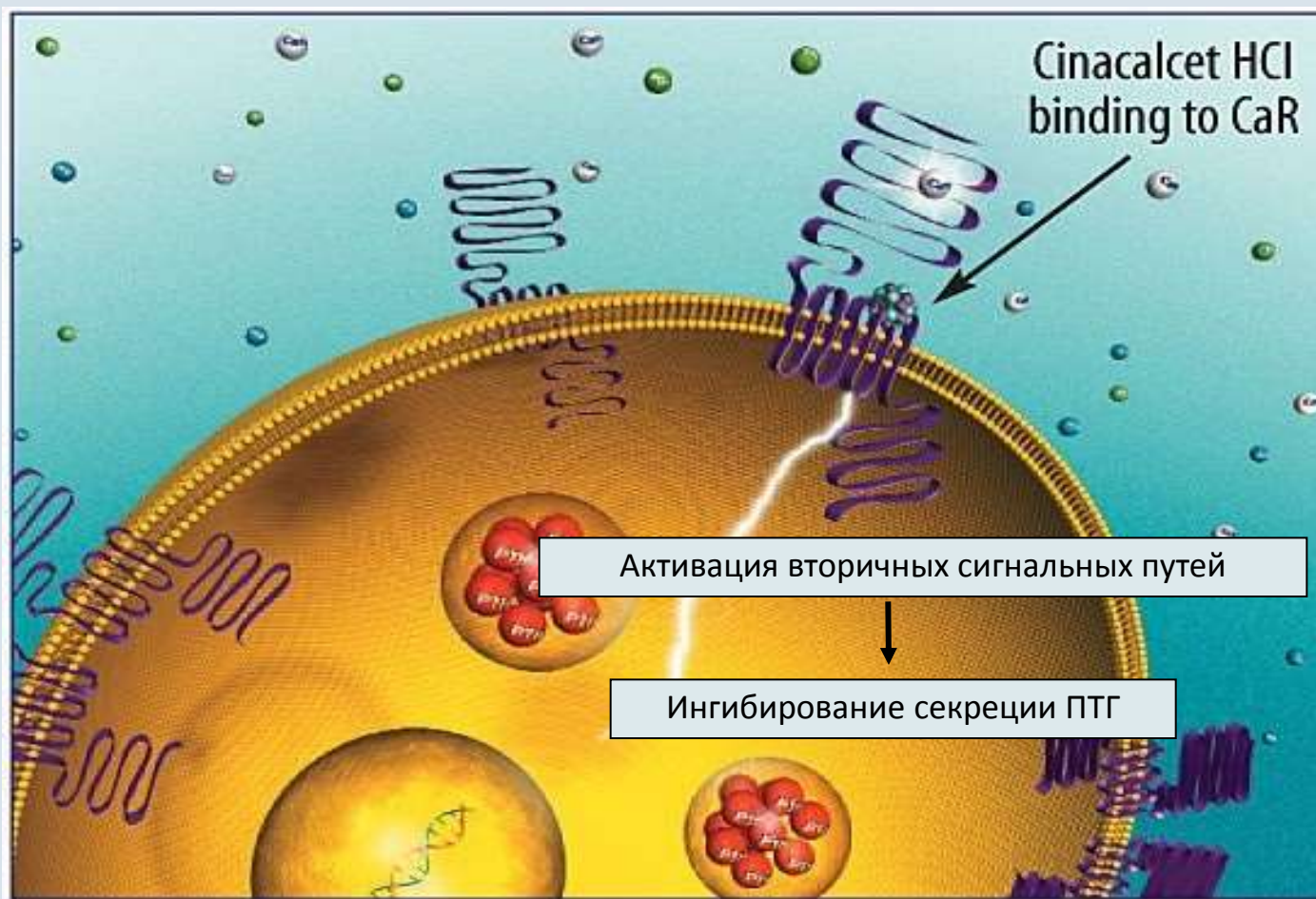


Выживаемость больных на диализе: сравнение парикальцитола и кальцитриола

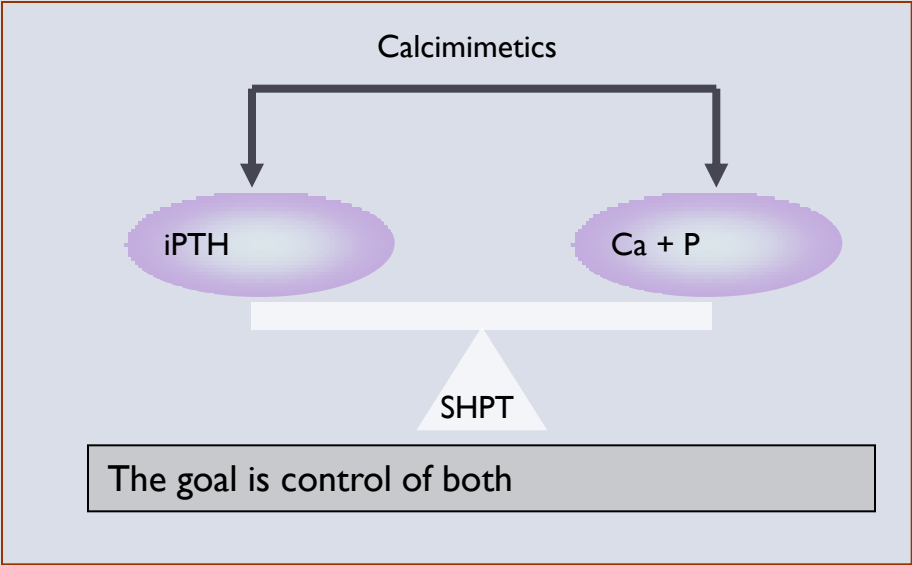
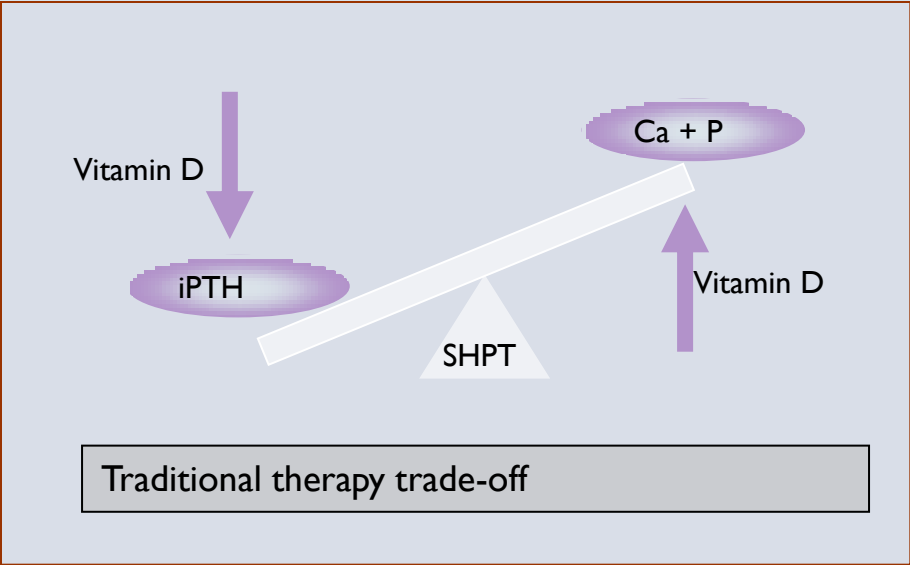


Наблюдение (мес)

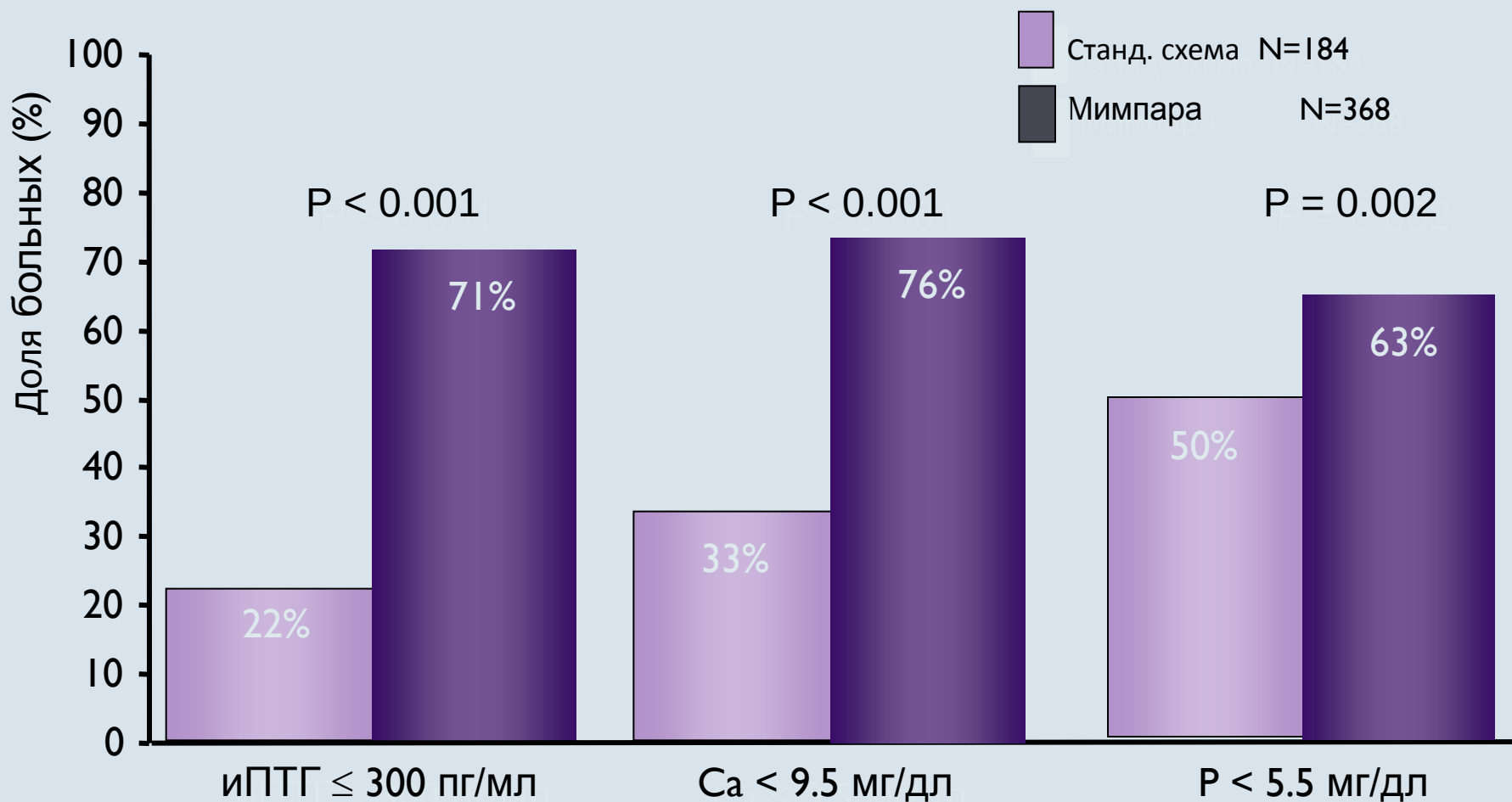
Кальцимиметики повышают чувствительность рецепторов (CaR) к внеклеточному кальцию



Калцимитетики снижают уровень ПТГ, Са и РО4



Терапия Цинакалцетом с низкими дозами Вит.Д. обеспечивает лучший контроль ПТГ, Са и Р



Messa P, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45.

Table 4. Comparative studies between paricalcitol and calcimimetics.

Author	Year	Study	Result 1	Result 2
Fishbane S. ⁵⁹ (ACHIEVE)	2008	Open-label multi-centre study with n=173 haemodialysis subjects recruited in 43 centres with a duration of 33 weeks, randomised at a 1:1 ratio: - Cinacalcet + 2µg paricalcitol or 1µg doxercalciferol (cinacalcet D n=87) treatment arm - Flexible dose of vitamin D (paracalcitol or doxercalciferol n=86) treatment arm	A greater proportion of patients with cinacalcet-D in comparison with the patients who took the flexible dose showed >30% reduction in PTH (68% compared to 36%, p<0.001)	A greater proportion of patients with cinacalcet-D in comparison with the D-Flex patients achieved a PTHi <3 (44% compared to 23%, p<0.006) No significant difference was observed in the number of patients from both groups who simultaneously reached a mean PTH value of 150-300pg/mL and a mean Ca P value of 55mg ² /dL ² (21% versus 14%)
Ketteler M. et al. ⁶¹ (IMPACT)	2012	Open-label, randomised, multi-centre, international phase IV clinical trial with a 28-week follow up, comparing haemodialysis patients treated in monotherapy with IV paricalcitol (IV stratum) or oral paricalcitol (oral stratum), n=134, versus patients treated in bitherapy with cinacalcet plus low doses of vitamin D, n=134	The results showed that in both strata, the patients treated with paricalcitol compared with the patients treated with cinacalcet achieved the PTHi objectives established in the K/DOQI guidelines (150-300pg/mL) more frequently with steady serum Ca and P levels	In the paricalcitol treatment arm, 7.7% of patients in the IV stratum and none in the oral developed hypercalcaemia (Ca>10.5mg/dL), this not being statistically significant In the cinacalcet treatment arm, 46.9% of patients in the IV segment and 54.7% of patients in the oral segment developed hypocalcaemia (Ca<8.4mg/dL), this being statistically significant

A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM)

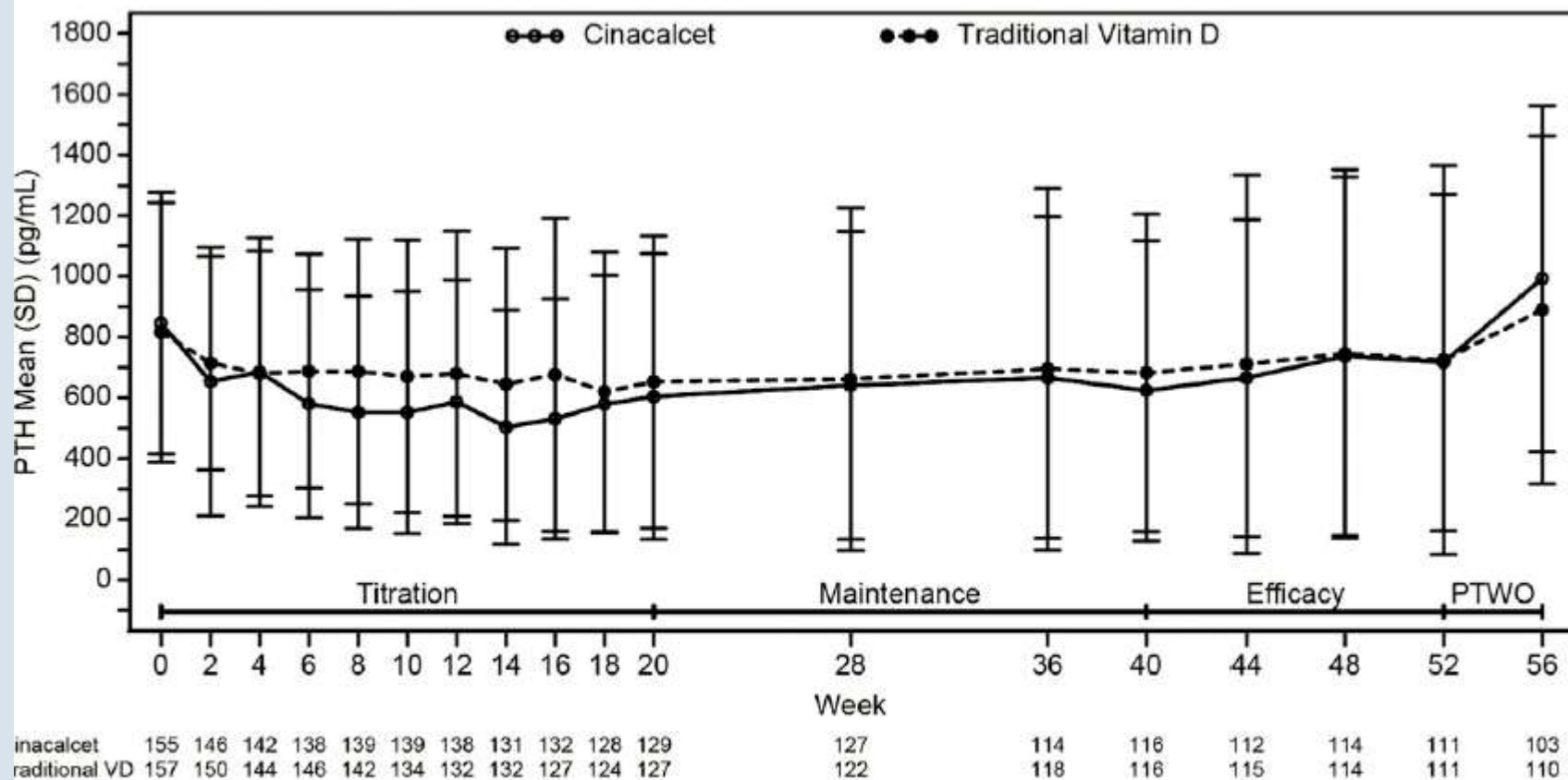
James B. Wetmore,^{*} Konstantin Gurevich,[†] Stuart Sprague,[‡] Gerald Da Roza,[§] John Buerkert,^{||} Maureen Reiner,[¶] William Goodman,[¶] and Kerry Cooper[¶]

Abstract

Background and objectives Direct comparison of cinacalcet and vitamin D analogs as monotherapies to lower parathyroid hormone (PTH) levels has not been undertaken.

Design, setting, participants, & measurements This was a prospective, multicenter, phase 4, randomized, open label study that enrolled participants from 2010 to 2012. Adult participants ($n=312$) on hemodialysis with PTH >450 pg/ml were randomized 1:1 to 12 months of treatment with either cinacalcet ($n=155$) or vitamin D analogs ($n=157$) to evaluate the mean percentage change in plasma PTH level (primary end point) and the proportion of participants achieving plasma PTH <300 pg/ml or a $\geq 30\%$ decrease in PTH (secondary end points). A preplanned analysis to determine whether there were important region-by-treatment interactions was also undertaken.

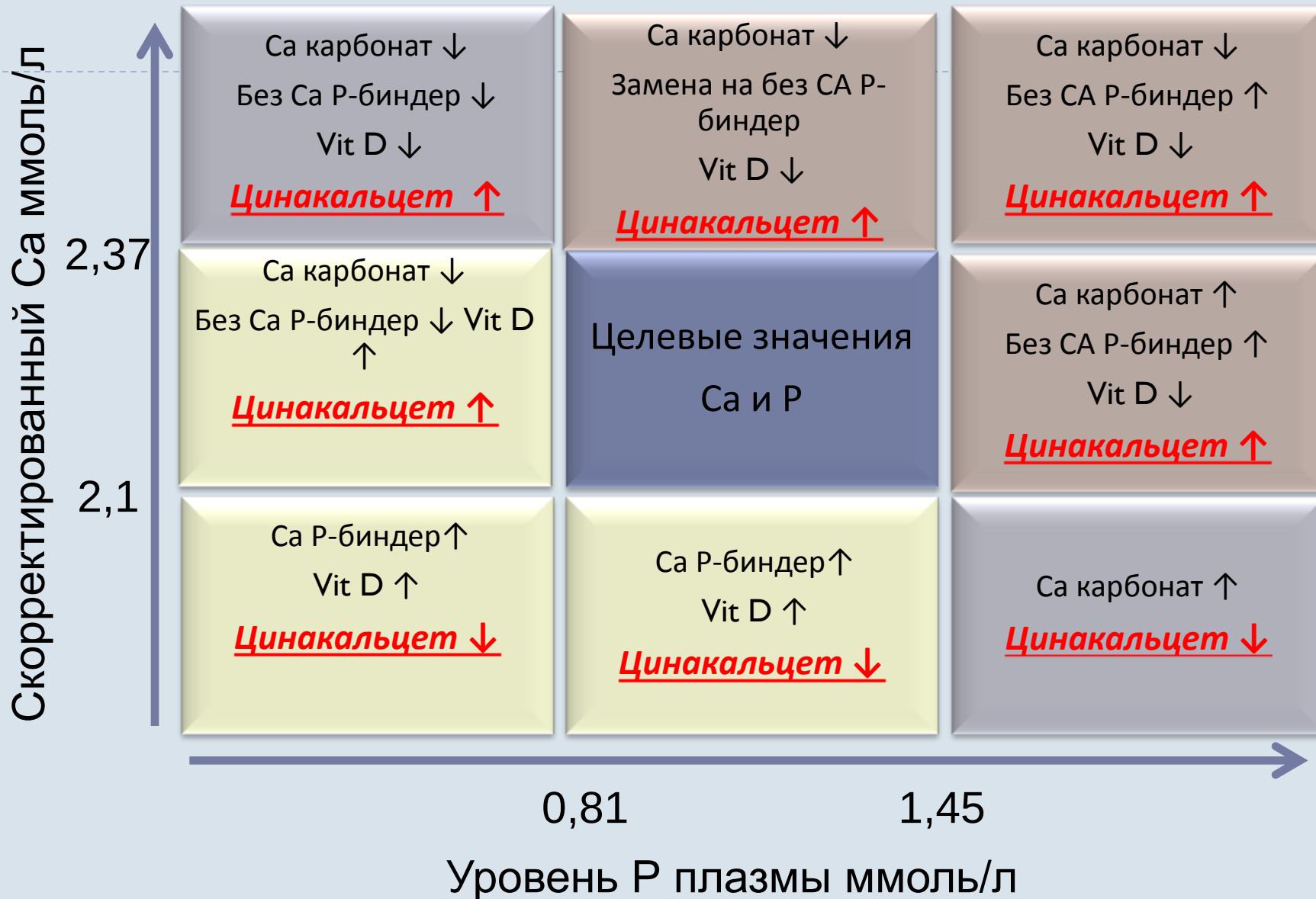
Results Baseline mean PTH was 846 pg/ml ($n=155$) for cinacalcet and 816 pg/ml ($n=157$) for vitamin D analog therapy. The mean (95% confidence interval) percentage change from baseline in PTH was -12.1% (-20.0% to -4.1%) in the cinacalcet arm and -7.0% (-14.9% to 0.8%) in the vitamin D analog arm, a difference of -5.0% (-15.4% to 5.4%) ($P=0.35$). Similarly, there was no difference in achievement of secondary efficacy end points between arms (19.4% and 15.3% of participants with PTH ≤ 300 pg/ml and 42.6% and 33.8% of participants had PTH reduction $>30\%$ in the cinacalcet and vitamin D analog arms, respectively). A prespecified analysis revealed a large treatment-by-region interaction, with nominally greater response to cinacalcet compared with vitamin D analogs in non-United States participants (US versus non-US participants, $P<0.001$). Hypocalcemia was more common in the cinacalcet arm, whereas hypercalcemia and hyperphosphatemia occurred more often in the vitamin D analog arm.



3. | Mean (SD) PTH over time by treatment arm. PTH, parathyroid hormone; PTWO, posttreatment washout phase.

Conclusions Participants had similar modest reductions in PTH with either cinacalcet or vitamin D analog monotherapy over 52 weeks of treatment, but effects varied by region. Treatments differed with regard to effect on calcium and phosphorus levels.

Вторичный гиперпаратиреоз, ПТГ > 300 пг/мл



Коррекция костно-минеральных нарушений при гиперпаратиреозе – смена парадигмы

- ▶ **Первая линия терапии.**
 - ▶ При повышении PTH и целевых значениях P и Ca – применение активных форм вит D
- ▶ **Коррекция первой линии терапии**
 - ▶ При повышении PTH и значениях P и Ca на верхних границах нормы – применение аналогов вит D вместе с несодержащими Ca P-связывающими препаратами
- ▶ **Вторая линия терапии**
 - ▶ При повышенных PTH, P и Ca – применение калцемиметиков
- ▶ **Третья линия терапии**
 - ▶ При выраженной гиперплазии паращитовидных желез и неэффективности медикаментозной терапии – паратиреоидэктомия

▪ **Рекомендация 4.1.1.** Первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ, его смена или комбинация определяются показателями фосфорно-кальциевого обмена, профилем безопасности препарата и клиническим вариантом МКН (1А). При тенденции к нарастанию уровня иПТГ в интервале от 300 до 600 пг/мл по результатам 2 последовательных измерений или уровне иПТГ >600 пг/мл необходимо начать медикаментозную терапию.

▪ **Рекомендация 4.1.2.** У пациентов с ХБП 3–5-й стадий медикаментозная коррекция ВГПТ включает пероральный прием неселективных ВДРА (кальцитриол, альфакальцидол) или селективных ВДРА (парикальцитол) при уровне P и Ca в целевом диапазоне или при гипокальциемии (1С).

▪ **Рекомендация 4.1.3.** ВДРА не следует назначать пациентам с додиализной ХБП с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией (1С).

- **Рекомендация 4.1.4.** Первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ у пациентов ХБП 5D стадии следует основывать с учетом двух клинических вариантов МКН-ХБП (НГ).
- • **«Клинический вариант применения витамина D»** характеризуется гипокальциемией или концентрацией Са сыворотки на уровне нижней границы целевых значений и целевыми показателями сывороточного P.
- • **«Клинический вариант применения кальцимиметика»** характеризуется гиперкальциемией или концентрацией Са на уровне верхней границы целевых значений и повышением сывороточного P.
- • При нормальном или низконормальном уровне сывороточного Са и высоконормальном уровне P целесообразно сочетанное применение кальцимиметика (цинакалцет) и ВДРА (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол).
- **Рекомендация 4.1.5.** У пациентов с ХБП 5D мы рекомендуем начинать медикаментозную моно- или сочетанную терапию ВГПТ с минимальных доз выбранных препаратов с последующей их титрацией, которая продолжается до достижения целевых значений биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена (1С).

- **Рекомендация 4.1.6. Парикальцитол**
уменьшает риски гиперкальциемии,
внекостной кальцификации и является
препаратом выбора на додиализных стадиях
ХБП при:
 - ВГПТ, резистентном к терапии кальцитриолом или альфакальцидолом (2В);
 - кальциемии, близкой к верхней границе целевого диапазона (2В);
 - эпизодах гиперкальциемии на фоне терапии неселективными ВДРА (2В);
 - внекостной кальцификации (2С);
 - диабетической нефропатии (2В).

- **Рекомендация 4.1.7. Цинакалцет** является эффективным препаратом коррекции ВГПТ:
 - снижает частоту паратиреоидэктомий (ПТЭ) и переломов костей (1А);
 - является терапией выбора в случаях невозможности или отказа от хирургического вмешательства на ПЦЖ (НГ);
 - замедляет кальцификацию сосудов и клапанов сердца при продолжительном применении (2С);
 - снижает риск развития сердечной недостаточности (2В);
 - снижает частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (2В).
- **Рекомендация 4.1.8. Цинакалцет** является препаратом выбора для коррекции ВГПТ при:
 - ВГПТ, резистентном к терапии препаратами витамина D (2В);
 - гиперкальциемии (2А);
 - трудноконтролируемой гиперфосфатемии, сопровождающейся повышением ЩФ (НГ);
 - кальцификации сосудов, клапанов сердца, мягких тканей или уремической кальцифилаксии (НГ).

4.2. Паратиреоидэктомия

- **Рекомендация 4.2.1.** Паратиреоидэктомия (ПТЭ) — эффективный метод лечения ВГПТ, который приводит к быстрому регрессу клинико-лабораторной симптоматики заболевания, снижению риска неблагоприятных исходов и повышению качества жизни пациентов (2С).
- **Рекомендация 4.2.2.** Показания к ПТЭ у пациентов ХБП 3–5D стадий с тяжелым течением ВГПТ определяются при динамическом наблюдении и комплексной оценке клинической и лабораторной симптоматики (1В).
- **Рекомендация 4.2.3.** Мы рекомендуем проведение ПТЭ у пациентов при:
 - повышении уровня ПТГ более 1000 пг/мл в течение >6 мес, рефрактерном к медикаментозной терапии;
 - выраженной неконтролируемой гиперкальциемии;
 - прогрессировании клинической симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки);
 - кальцифилаксии с развитием ишемических изъязвлений кожи.