

РЕНАЛНА ОСТЕОДИСТРОФИЯ И СЪВРЕМЕННИТЕ АНАЛОЗИ НА ВИТАМИН D

Дечева Л.¹, З. Стоянов¹, В. Икономов²

Key words: renal osteodistrophy, vitamin D analogues

Витамин D заема важно място в регулацията на минералната обмяна. Увреждането на бъбреците и нарушенията на бъбречната функция в хода на прогресирането на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) водят до намаляване на синтеза на активен витамин D₃ и смущения в калциево-фосфорната обмяна. Настъпва хиперфосфатемия, засяга се регулацията на паратиреоидния хормон (ПТХ) и се развива хиперпаратиреоидизъм. Въпреки повишените нива на ПТХ чувствителността на костната тъкан към него намалява. Тези промени и уремичният статус водят до засягане на костите, проявяващо се в различните форми на бъбречната костна болест. С достигане на крайния V-ти стадий на ХБЗ и включване на заместителна терапия на бъбречната функция собственото производство и плазмените нива на витамин D постепенно намаляват, достигайки пренебрежимо ниски стойности. Това са крайните етапи на един процес, развивал се продължително заедно със засягането на бъбречния паренхим. Качеството на живот на пациентите се влошава, костните промени са една от основните причини за инвалидизацията им. Всички тези причини налагат активно терапевтично по-

¹Катедра по физиология и патофизиология, Медицински университет – Варна, ²Клиника по нефрология, остра и перитонеална диализа с трансплантация и афереза, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

Renal osteodistrophy and modern vitamin D analogues

Decheva L., Z. Stoyanov, V. Ikonov

The development of chronic renal failure leads to disordered mineral metabolism and insufficiency of active vitamin D. The renal osteodistrophy is associated with increased risk of severe complications for the patients. The short review discussed the place of the modern vitamin D analogues as a very important element of the complex therapy during the different periods of chronic renal disease and their significance for better quality of life and better survival of the patients.

ведение и изграждане на терапевтична стратегия, в която участват редица други средства, дори когато вече е включена и заместителната терапия на бъбречната функция. Един от основните елементи на тази сложна система са аналозите на витамин D.

Основна цел на приема на аналози на витамин D е контрол на вторичния хиперпаратиреоидизъм и намаляване на нивата на ПТХ. Основен риск е настъпването на хиперкалциемия и отлагане на калцификати в различни тъкани извън костите, особено съдовата стена. Тези рискове определят и границите на терапията. Въпреки, че формално препаратите са известни, заместителното витамин D-лечение е деликатен и индивидуален процес. Данните се натрупват от клиничните наблюдения. Но няма достатъчно много проведени продължителни и широкообхватни проучвания, стандартизирани и отговарящи на всички изисквания за

обективност на резултатите. Въпреки досегашния опит, отразен в насоки и алгоритми за добри клинични практики, има още доста неуточнени моменти.

Преценката на лекуващия нефролог определя началото на витамин D терапията. Започването ѝ в по-ранен стадий на ХБЗ има предимството, че паратиреоидните жлези проявяват по-голяма чувствителност към препаратите. Това може успешно да забави хиперплазията им, при която се наблюдава намаляване на броя на рецепторите и на чувствителността им. Освен положителните ефекти, по-ранното начало на приема на витамин D аналози е свързано с риск от отлагане на мекотъканни калцификати, както и с възможност за проява на адинамични костни промени при свръхподтискане на хиперпаратиреоидизма. За да се провежда витамин D терапията с максимален успех въпреки тези ограничаващи условия, е необходимо точно диагностициране на хиперпаратиреоидизма, както и контрол и корекция на серумните фосфати с помощта на фосфат-свързващите съединения. Редовните лабораторни изследвания и внимателното проследяване на провежданото витамин D лечение са определено от полза за пациентите.

Подобни са ограниченията и рисковете и при прилагане на витамин D аналози в крайния стадий на ХБЗ, но има събрани повече данни и са формулирани по-точни критерии. И в този случай е необходима компетентна комплексна оценка. Например при пациенти на диализа в регулирането на минералната обмяна освен суплементиращата витамин D терапия, корекция на нивата на ПТХ и прилагането на фосфат-свързващи средства, важно значение имат и количеството калций в диализния разтвор, използваните мембрани, хранителния режим и др. Този сложен комплекс от фактори затруднява изследователите при получаването на достоверни данни за ефекта на всеки отделен фактор и зависимостите между тях.

Витамин D терапията при ХБЗ в настоящия момент може да се реализира чрез няколко различни препарата: 1,25-дихидроксихолекалциферол [1,25(OH)₂-D₃, калцитриол]; 1α-хидроксивитамин D₃ (алфакалцидол); 1α-хидроксивитамин D₂ (доксеркалциферол); 19-нор-1α,25-дихидроксивитамин D₂ (парикалцитол); 22-оксакалцитриол (ОСТ, максикалцитол). Аналозите на витамин D се прилагат интравенозно или перорално, като пулсова терапия или непрекъснат прием per os. Разработват се и се проучват и нови аналози, които да контролират хиперпаратиреоидизма, но на фона на един по-слаб калциемичен ефект, като например ОСТ, парикалцитол и др. Всички автори обаче подчертават нуждата от повече наблюдения поради разнопосочните резултати. В последно време се правят и сравнителни метаанализи на публикуваните данни за отделните препарати, но резултатите не са еднозначни. Непрекъснатата публикационна активност отразява постигнатото до момента, актуалността на темата и нуждата от повече проучвания (напр. 1,2,3,4,5,6,7,8,9).

Допълнителна терапевтична възможност предлагат и калцимитетиците, които въздействат върху калций-сензитивния рецептор CaSR и увеличават чувствителността му спрямо калция, например цинакалцет. Подобрява се овладяването на вторичния хиперпаратиреоидизъм при диализните пациенти, като намаляват нивата на ПТХ и фосфатите. По отношение на забавянето на съдовата калцификация и удължаването на преживяемостта данните са противоречиви. Актуални са и проучванията, които проследяват промените при добавяне на цинакалцет заедно с други аналози на витамин D, с цел намаляване на дозите и подобряване на контрола над минералния метаболизъм (10,11,12,13,14). В последно време се съобщава и за друг агонист на калций-сензитивните рецептори. Walter et al. (15) разглеждат данните за изследваните in vitro и in vivo свойства на пептид

AMG 416 (още велкалцетид), който може да активира дълготрайно калциевите рецептори при наличие или отсъствие на физиологични нива на екстрацелуларния калций, като иновативна терапия на вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти на хемодиализа. Изводите им се потвърждават и от проучването на Martin et al. (16) върху хора, които установяват понижаване на серумното ниво на ПТХ и FGF-23 под действието на AMG 416. Те също подкрепят прилагането му в лечението на вторичния хиперпаратиреоидизъм при диализните пациенти.

В един кратък обзор не могат да бъдат разгледани всички аспекти на толкова комплексен и сложен проблем като бъбречната остеодистрофия, развиваща се в хода на прогресирането на ХБЗ. Като основен елемент от активното терапевтично поведение съвременните аналози на витамин D дават възможност за профилактика и забавяне на настъпването на тежките увреждания на минералната обмяна и техните последствия при ХБЗ. Те са надеждно средство за намаляване на сериозните усложнения на състоянието на пациентите с ХБЗ и за увеличаване на предпоставките за повишена продължителност и по-добро качество на живота им.

Литература

1. Moorthi RN, Kandula P, Moe SM. *Optimal vitamin D, calcitriol and vitamin D analog replacement in chronic kidney disease: to D or not to D: that is the question. Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20:354-359.
2. Milovanov I, Kozlovskaja L, Milovanova L. *The role of D2 vitamin metabolite paricalcitol in nephroprotective strategy in chronic disease of the kidneys. Ther Arkh.* 2011;83(6):70-3.
3. El-Shafey EM, Alshahw AE, El-Nagar GF, Ezzat A. *Intravenous alfacalcidol once weekly pulse therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Ren Fail.* 2011;33(3):329-33. doi: 10.3109/0886022X.2011.560408.
4. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. *Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Nephrology(Carlton).* 2011;16(3):277-84.
5. Hansen D. *A Randomized Clinical Study of Alfacalcidol and Paricalcitol. Dan Med J.* 2012;59(2):B4400.
6. Tonbul HZ, Solak Y, Turkmen K, Altintepe L. *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.
7. Xu H, Zhang J, Cheng X, Zhou Q. *Effect of calcitriol on secondary hyperparathyroidism. J of Centr South Univ, Med Scien.* 2013;38(9):920-4.
8. Duranton F, Rodriguez-Ortiz M, Duny Y, Rodriguez M, Daures JP, Argiles A. *Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Nephrol.* 2013;37(3):239-248.
9. Lessard M, Ouimet D, Leblanc M, Nadeau-Fredette AC, Bell R, Lafrance JP, Pichette V, Vallee M. *Comparison of oral and intravenous Alfacalcidol in chronic hemodialysis patients. BMC Nephrology.* 2014;15:27. doi:10.1186/1471-2369-15-27
10. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, Peter WLS. *Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. Kidney Int.* 2010;78:578-589.
11. Fukagawa M, Fukuma S, Onishi Y, Yamaguchi T, Hasegawa T, Akizawa T, Kurokawa K, Fukuhara S. *Prescription patterns and mineral metabolism*

- abnormalities in the cinacalcet era: results from the MBD-5D study. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(9):1473-80.*
12. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Marx S, Khan S. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant. 2012;27(8):3270-78.*
 13. Palmer S, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, Covic A, Strippoli G. Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS Med. 2013;10(4):e1001436.*
 14. Komaba H, Fukagawa M. Dialysis: Effect of cinacalcet on survival – the saga continues. *Nature Reviews Nephrology. 2013;9:435-436. doi: 10.1038/nrneph.2013.130.*
 15. Walter S, Baruch A, Dong J, Tomlinson JE, Alexander ST, Janes J, Hunter T, Yin Q, Maclean D, Bell G, Mendel DB, Johnson RM, Karim F. Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Pharmacol Exp Ther. 2013;346(2):229-40.*
 16. Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, Huang S, Vick A, Hodsman P, Peacock M. Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF 23 levels in healthy male subjects. *Nephrol Dial Transplant. 2014;29(2):385-92. doi: 10.1093/ndt/gft417.*

Адрес за кореспонденция:

д-р Л. Дечева
 Катедра по физиология и
 патофизиология,
 Медицински университет
 „Проф. д-р Параскев Стоянов”
 ул. „Марин Дринов” 55, 9002 Варна
 e-mail: l.decheva@abv.bg