DOI: 10.18087/cardio.2429

Резник Е. В., Никитин И. Г.
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Минеральные и костные нарушения при хронической сердечной недостаточности

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, недостаточность витамина D, остеопороз, кальцификация, FGF23, Клото

Ссылка для цитирования: Резник Е. В., Никитин И. Г. Минеральные и костные нарушения при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2018;58(S2):42–62

Резюме

У многих пациентов с ХСН имеется сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП). Практически у всех больных с терминальной ХБП и у многих пациентов на ранних стадиях ХБП появляются различные нарушения минерального и костного обмена (МКН), связанные с общей летальностью и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В этом обзоре рассматриваются имеющиеся в настоящее время данные о нарушениях минерального и костного обмена у больных ХСН, в том числе гипокальциемии, гиперфосфатемии, дефиците/недостаточности витамина D, вторичном гиперпаратиреозе, изменениях уровней FGF23, Klotho, остеопорозе, остеопении, их клиническом и прогностическом значении, возможностях их коррекции.

Reznik E. V., Nikitin I. G.
Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

Mineral and bone disorders in chronic heart failure

Keywords: chronic heart failure, chronic kidney disease, mineral and bone disorders in chronic heart failure, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, vitamin B deficiency, osteoporosis, calcification, FGF23, Klotho

For citation: Reznik E. V., Nikitin I. G. Mineral and bone disorders in chronic heart failure. Kardiologiia. 2018;58(S2):42–62

Summary

In many patients, chronic heart failure (CHF) is associated with chronic kidney disease (CKD). Virtually all patients with terminal CKD and many patients with early CKD display various disorders of mineral and bone metabolism (MBM) related with all-cause mortality and high risk of cardiovascular complications. This review addressed disorders of mineral and bone metabolism in patients with CHF, including hypocalcemia, hyperphosphatemia, vitamin D insufficiency/deficiency, secondary hyperparathyroidism, changed levels of FGF23 and Klotho, osteoporosis, osteopenia, their clinical and prognostic significance, and possibilities of their correction.

Введение

Несмотря на очевидные достижения в лечении ССЗ, заболеваемость ХСН продолжает расти [1] и составляет 1–2% среди взрослого населения, достигая 10% среди лиц старше 70 лет [2]. В будущем в связи с наблюдающейся тенденцией старения популяции, увеличением распространенности кардиальных ФР и улучшением выживаемости больных с различной сердечно-сосудистой патологией ожидается рост числа больных ХСН [3]. К 2030 г. прогнозируется его увеличение на 46% [4].

Показано, что у 50–90% больных ХСН имеется сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП) [5, 6]. В то же время у пациентов с ХБП широко распространены нарушения минерального и костного обмена (МКН), к которым относятся:

1. Отклонения в показателях обмена кальция, фосфатов, паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, фактора роста фибробластов 23 (FGF23).
2. Отклонения в скорости костного обмена, минерализации, объема костной ткани, линейного роста или прочности кости, переломы, боли в костях.
3. Кальцификация сосудов или мягких тканей.
4. Возможное сочетание указанных выше признаков [7].

Нарушения минерального и костного обмена встречаются практически у всех пациентов с терминальной ХБП и у многих больных на ранних стадиях ХБП [7, 8]. В эпидемиологических исследованиях была выявлена независимая связь МКН с общей летальностью и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции и при ХБП [8]. В связи с этим и потенциальной модифицируемостью большинства МКН нефрологами с 2000 г. разрабатываются и обновляются международные и национальные рекомендации по диагностике и коррекции МКН при ХБП [7].

Несмотря на колоссальную распространенность ХБП у больных ХСН, минеральные и костные нарушения у больных СН изучены и освещены в литературе недоста-

точно, что стало предметом изучения в настоящем обзоре, основанном на анализе публикаций в базе данных Pubmed за период с 1996 по 2016 г. с отбором и анализом статей по ключевым словам публикаций, относящимся к МКН.

Нарушения кальций-фосфорного обмена

Как известно, фосфор является ключевым компонентом нуклеиновых кислот и мембран клеток. Он необходим для контроля нормального обмена веществ в клетках, в том числе энергетического обмена, и передачи клеточных сигналов [9, 10]. В биологических системах форфор связывается с кислородом и существует в виде фосфата. 85% фосфатов в организме человека содержится в костях в соединении с кальцием в виде солей гидроксиапатитов. Фосфаты фильтруются в клубочках, около 85% профильтровавшихся фосфатов реабсорбируется, главным образом в проксимальных канальцах с помощью натрий-фосфорного котранспортера NaPi-2a и в меньшей степени – NaPi-2c [11–13].

У больных ХБП нередко развивается гиперфосфатемия, которую частично можно объяснить нарушением экскреции фосфатов [9]. Значение гиперфосфатемии, как предиктора смертности, впервые было показано у больных, получающих лечение гемодиализом [14]. В когорте из более 40 тыс. гемодиализных пациентов при повышении уровня фосфатов выше 5,6 мг/дл (1,78 ммоль/л) риск смертности увеличивался на 6% на каждый 1 мг/дл повышения фосфатов. С помощью моделей выживаемости было показало, что как низкие, так и высокие уровни фосфора связаны с повышением смертности и самый низкий риск смерти наблюдался при уровне фосфатов в сыворотке между 3,6–5,0 мг/дл (0,84–1,62 ммоль/л). Это подтверждалось результатами многих исследований, и подобные данные были получены у больных с менее выраженными стадиями ХБП, не получавших лечение диализом [15–17].

В общей популяции и у пациентов с ИБС более высокий уровень фосфатов также был связан с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий или сердечно-сосудистой смертности [10, 18–21]. В большинстве исследований недиализных больных уровень фосфатов в сыворотке был преимущественно нормальным. Тем не менее большие уровни фосфатов были ассоциированы с неблагоприятными исходами, независимо от функции почек и традиционных сердечно-сосудистых ФР. Эти данные были подтверждены в субпопуляциях с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥90 мл/мин/1,73 м^2 [18, 19, 22]. Дозозависимая взаимосвязь между ССЗ и уровнем фосфатов в диапазоне нормальных и высоких значений позволила начать рассматривать гиперфосфатемию, как один из ФР сердечно-сосудистой патологии наряду с артериальной гипертензией (АГ), гиперхолестеринемией и др. [9, 10, 17, 23].

Механизмы взаимосвязи фосфатемии и ССЗ

Механизмы, лежащие в основе ассоциации ССЗ и фосфатемии, до настоящего времени окончательно не изучены [10]. Согласно гипотезе взаимосвязи фосфатов и сердечно-сосудистого риска повышение фосфатов в сыворотке напрямую приводит к сосудистой кальцификации и повышению жесткости артерий, центральной гипертензии [10, 24, 25]. Это способствует повреждению эндотелия, развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [26]. А также это приводит к развитию гипертрофии и фиброза миокарда, ИБС и аритмий, которые могут быть субстратом сердечно-сосудистых событий и летальных исходов [27] (рис. 1).

Кроме того, показано, что фосфаты могут способствовать повышению продукции активных форм кислорода и развитию оксидативного стресса. Это приводит к повреждению эндотелия, его дисфункции [10, 28], последующему развитию атеросклероза и сосудистой патологии [10, 13, 29, 30] (рис. 1; 2).

Другая гипотеза взаимосвязи фосфатов и сердечно-сосудистого риска предполагает, что к повреждению сердечно-сосудистой системы могут приводить компенсаторные механизмы, включающиеся при избытке фосфатов, такие как повышение уровня FGF23, снижение уровня витамина D и повышение уровня ПТГ [31]. Снижение уровня витамина D приводит к активации РААС, развитию АГ и воспаления [32, 33] (рис. 1; 3).

Гиперпаратиреоз связан с повышенным сердечно-сосудистым риском рядом механизмов, в том числе эндотелиальной дисфункцией и гипертензией [34]. Рецепторы к ПТГ экспрессируются в эндотелиальных, гладкомышечных сосудистых клетках и кардиомиоцитах. In vitro уровень ПТГ в пределах нормальных значений активирует экспрессию эндотелиальными клетками провоспалительных и атеросклеротических медиаторов, которые могут способствовать поражению сердечно-сосудистой системы [35]. Более высокие уровни ПТГ индуцируют развитие гипертрофии миокарда, которая тоже может вносить вклад в прогрессирование ССЗ [36] (рис. 1; 4).

Повышение уровня фосфатов в крови также приводит к увеличению секреции остеобластами и остеоцитами FGF23. Даже при нормальном уровне фосфатов сыворотки у больных ХБП 2–3-й стадии повышение FGF23 может способствовать поражению сосудов [37]. Показана взаимосвязь уровня циркулирующего FGF23 с сосудистой кальцификацией [38], жесткостью артерий и эндотелиальной дисфункцией [39], повышением уровня маркеров воспаления [40, 41], высоким риском атеросклероза, гипертрофией миокарда ЛЖ, а также прогрессированием ХБП [39, 42, 43](рис. 1; 3).

Кроме того, взаимосвязь фосфатемии и ССЗ может быть обусловлена рядом костно-сосудистых сигнальных

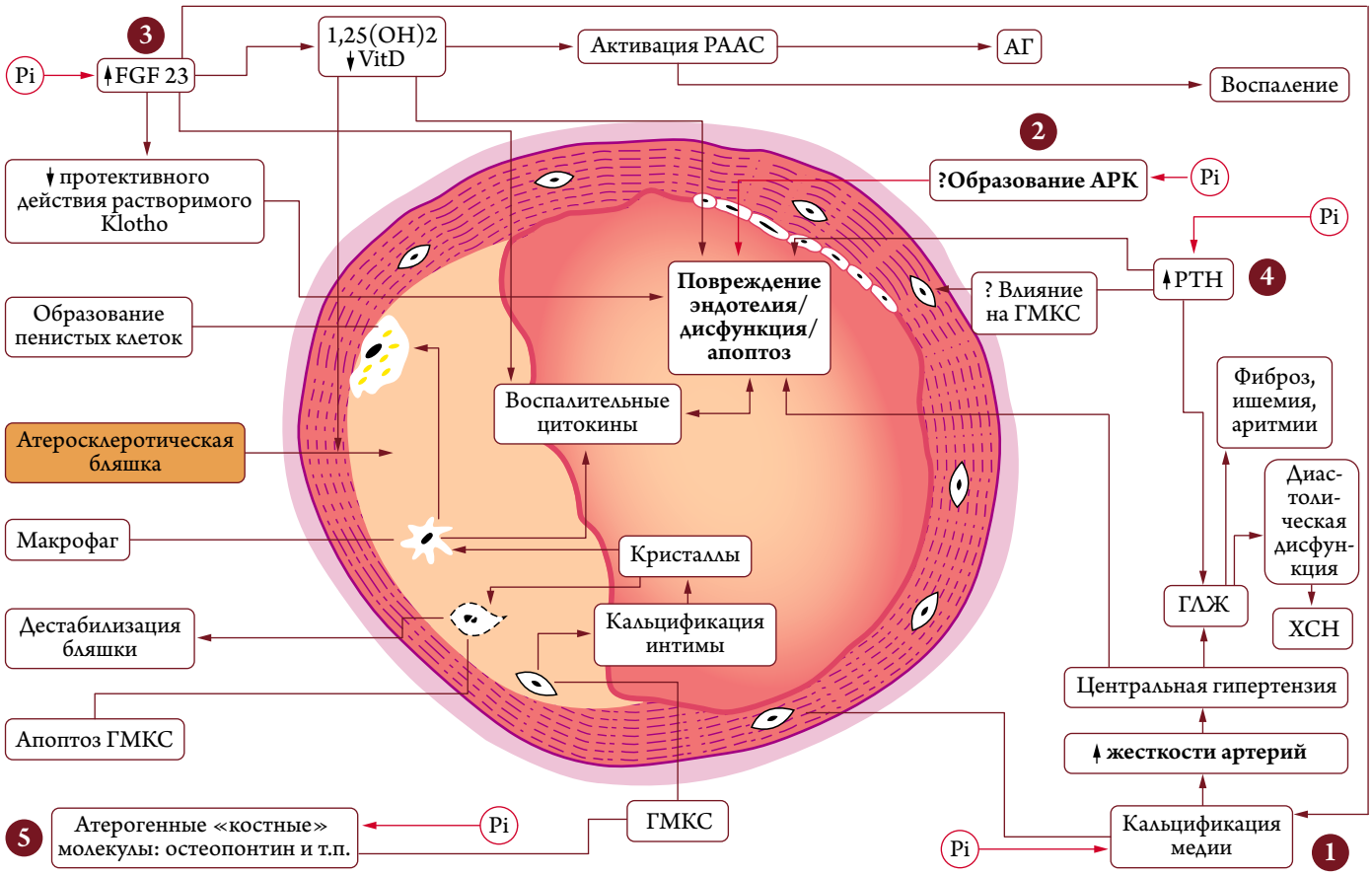


Рисунок 1. Механизм взаимосвязи гиперфосфатемии с развитием ССЗ (с изменениями по Ellam TJ, 2012)

путей. При высоком потреблении фосфатов у мышей показано увеличение в плазме уровня остеопонтина. In vitro экспрессия остеопонтина гладкомышечными клетками сосудов также увеличивалась при повышении концентрации фосфатов [10, 44]. Остеопонтин способствует развитию атеросклероза. Другие костно-сосудистые сигнальные пути, связывающие фосфатный обмен с атеросклерозом и другими ССЗ, нуждаются в дальнейшем изучении [10] (рис. 1; 5).

Значение нарушений фосфатного обмена при ХСН

Количество работ, посвященных нарушениям обмена фосфора у больных ХСН, ограничено. Plischke и соавт. при наблюдении 99 амбулаторных пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) 33±10% в течение 35 месяцев показали, что пациенты с повышенным уровнем неорганических фосфатов и FGF23 в сыворотке достоверно чаще достигали комбинированной конечной точки (госпитализация в связи с ССЗ или смерть). Уровень FGF23 оказался предиктором общей смертности (ОР=5,042) в модели с коррекцией по возрасту, полу, расчетному клиренсу креатинина, ФВ ЛЖ, ФК NYHA и NT-pro-BNP. Уровень неорганических фосфатов также предсказывал вероятность госпитализации по поводу СН (ОР=26,944) и по поводу ССЗ (ОР=16,016) и комбинированной конечной точки (ОР=13,294) в моделях, скорректированных по другим показателям [45].

Ess и соавт. выявили, что среди 974 амбулаторных пациентов с СН уровень фосфатов был повышен (>4,5 мг/дл, или 1,45 ммоль/л) у 5,8% мужчин и у 6% женщин. В этой работе уровень фосфатов коррелировал с ФК NYHA, ФВ ЛЖ и NT-pro-BNP (p<0,001). Многофакторный регрессионный анализ с коррекцией по различным клинически значимым факторам выявил, что исходный уровень фосфатов был независимо взаимосвязан с общей смертностью и трансплантацией сердца (ОР=1,25, 95% ДИ: 1,04–1,52, p<0,001). Причем эта взаимосвязь была установлена как у больных с ХБП, так и без нее. При увеличении исходного уровня фосфатов сыворотки на 1 мг/дл (0,32 ммоль/л) риск смерти или трансплантации сердца увеличивался на 26%. Эта ассоциация не зависела от наличия ХБП и сохранялась у пациентов с уровнем фосфатов в пределах нормы [46].

Rozentryt и соавт. в исследовании с 722 пациентами с СН выявили, что низкий уровень фосфатов связан с лучшим ответом на лечение и больше распространен при мягкой СН. У гипофосфатемических пациентов был меньше выражен катаболизм, они теряли больше фосфора с мочой [47–49]. В этом же исследовании пациенты с гиперфосфатемией хуже отвечали на лечение и имели

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S2)

более выраженную СН. Клинический и биохимический профиль больных гиперфосфатемией свидетельствовал о преобладании у них процессов катаболизма [49].

Гиперфосфатемия при СН может объясняться, во-первых, тканевой гипоксией, имеющей место при выраженных стадиях СН и способной индуцировать выход фосфора из клеток подобный тому, который наблюдается при синдроме лизиса опухоли [50]. Во-вторых, к гиперфосфатемии может приводить большее всасывание фосфатов отечным ишемизированным кишечником [49, 51]. В-третьих, ее развитию могут способствовать нарушения функции почек [9].

Несмотря на имеющиеся данные о клинико-прогностическом значении гиперфосфатемии, в повседневной практике больные СН получают лечение без учета исходного уровня фосфора. Влияние лекарственной терапии на сывороточный фосфор в большинстве случаев не оценивается. В клинических рекомендациях по СН, к сожалению, не учитываются возможные изменения уровня фосфатов в ответ на терапию [49].

Значение нарушений кальциевого обмена при ХСН

У пациентов с СН также нередко встречаются нарушения кальциевого обмена [52]. Как гипо-, так и гиперкальциемия могут оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. При гипокальциемии появляются или усиливаются признаки СН, при гиперкальциемии развивается кальцификация различных структур сердечно-сосудистой системы [53]. При декомпенсации ХСН и острой СН у пациентов отделений интенсивной терапии высока распространенность гипокальциемии и она ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [54]. Однако коррекция этого состояния внутривенным введением кальция приводит к увеличению смертности [55]. Эпидемиологических данных о нарушениях уровня кальция крови у больных со стабильной СН недостаточно. Проведенные исследования малочисленны, в большинстве из них не указаны принимаемая пациентами лекарственная терапия и функциональное состояние почек [56–58].

Стандартная терапия СН может оказывать влияние на костный метаболизм с возможным изменением уровня кальция. Например, при экспериментальных переломах у мышей периндоприл ускорял заживление бедренной кости [59]. Кроме того, у крыс после овариоэктомии каптоприл оказывал позитивное влияние на остеопению и способствовал формированию кости [58, 60]. Пропранолол при назначении овариоэктомированным крысам уменьшал выраженность остеопороза и увеличивал концентрацию сывороточной щелочной фосфатазы, подобно эффекту золендроновой кислоты и альфакальцидола [61]. Назначение антагонистов альдостерона приводит к снижению ПТГ, кальция сыворотки и повышению минеральной плотности кости [58, 62].

Cubbon RM и соавт. наблюдали 713 больных ХСН с ФВ ЛЖ ≤45% в течение 765 (±18,9) дней. ФВ ЛЖ была обратно пропорционально взаимосвязана с кальцием, натуральным логарифмом неорганических фосфатов сыворотки и логарифмом кальций-фосфорного произведения (Ca×P). Кальций и натуральный логарифм Ca×P были взаимосвязаны с общей смертностью. Кальций был значительно взаимосвязан с прогрессированием СН и несердечно-сосудистой смертностью, но не влиял на вероятность внезапной смерти. Кроме того, натуральные логарифмы неорганических фосфатов и LnCa×P в регрессионных моделях были взаимосвязаны с риском госпитализаций [63].

Еще в одном исследовании гипокальциемия была выявлена у 22,9% из 722 больных с ХСН III–IV ФК и связана со снижением катаболизма, повышением альбумина и меньшим уровнем фосфора, использованием тиазидных диуретиков и курением. Гиперкальциемия выявлялась у 8,7% и была связана с высоким катаболизмом, более выраженным воспалением, меньшей минеральной плотностью кости, недостаточным ответом на лечение. Значимыми предикторами гиперкальциемии были снижение альбумина и бóльший уровень фосфора, независимо от функции почек [58]. В целом количество информации по состоянию кальциевого обмена при СН ограничено, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Фактор роста фибробластов 23 (FGF23)

FGF23 – циркулирующий гормон, который секретируется остеоцитами и остеобластами в ответ на повышение фосфатов и концентрации 1,25-дигидроксивитамина D_3 (кальцитриола) в крови. Сосудистые клетки, дифференцированные в остеобласты, также могут высвобождать FGF23. Какое количество FGF23 в составе циркулирующего FGF23 высвобождается именно сосудами, пока неизвестно [13, 64].

Действие FGF23 на минеральный обмен осуществляется путем связывания FGF23 с комплексом, состоящим из рецептора FGF23 и его специфического корецептора α-Klotho. Активация комплекса α-Klotho-FGF23-рецептор в почках увеличивает почечную экскрецию фосфатов за счет подавления активности и экспрессии натрийзависимых фосфатных котранспортеров NaPi-2a и NaPi-2c в мембране проксимальных канальцев. Также FGF23 подавляет экспрессию CYP27B1, кодирующего 25-гидроксивитамин D_3-1α-гидроксилазу, которая способствует образованию кальцитриола и стимулирует экспрессию CYP27A1, кодирующего катаболическую 1,25-дигидрокси D_3-24-гидроксилазу, которая разрушает кальцитриол. В результате уровень кальцитриола (1,25-дигидрокси-

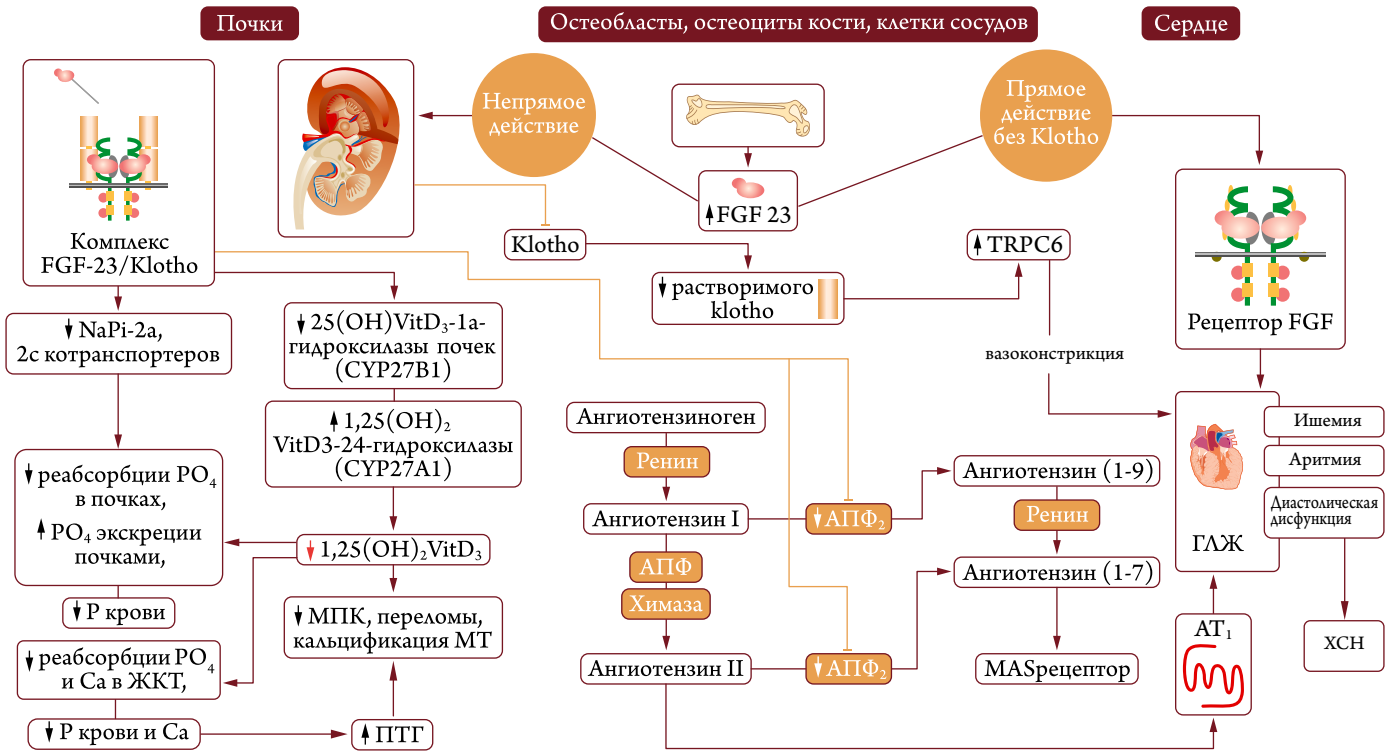


Рисунок 2. Механизм действия FGF23 на сердце и почки (с изменениями по Csaba P., 2013)

витамина D_3) снижается [65]. Путем увеличения экскреции фосфатов с мочой и снижения всасывания фосфатов в ЖКТ в результате снижения уровня 1,25-дигидроксивитамина D_3, FGF23 способствует поддержанию нормальной концентрации фосфатов в крови, несмотря на высокое поступление их с пищей. Напротив, низкий уровень FGF23 поддерживает нормальную концентрацию фосфатов в крови при низком их потреблении [13, 23] (рис. 2).

Имеются данные, что FGF23 подавляет секрецию ПТГ, как показано в исследованиях in vivo и in vitro. Но этот эффект остается спорным, т. к. клинически повышенные уровни FGF23 были связаны с более высокими, а не низкими уровнями ПТГ и рефрактерным вторичным гиперпаратиреозом [66]. Это несоответствие может быть объяснено резистентностью паращитовидных желез при уремии к действию FGF23, возможно, из-за подавления α-Klotho [67].

Кроме того, FGF23 подавляет транскрипцию гена α-Klotho в почках. Помимо того, что он является важным кофактором FGF23, α-Klotho также высвобождается в кровоток и самостоятельно оказывает различное влияние на метаболизм, которое может рассматриваться, как непрямое действие FGF23 на различные органы [65, 68].

При снижении СКФ у больных ХБП, начиная с ранних стадий, уровни FGF23 прогрессивно увеличиваются и могут превышать норму в 1000 раз у пациентов, получающих лечение гемодиализом [9]. Уровень FGF23 очень рано повышается при ХБП и представляет собой, вероятно, самое раннее нарушение костно-минерального обмена [41, 69]. Хотя механизм не до конца ясен, повышение FGF23 помогает больным ХБП поддерживать нормальную концентрацию фосфатов, пока функция почек критически не снизится. Имеются данные, что высокий уровень циркулирующего FGF23 ассоциирован с повышенной смертностью при ХБП независимо от фосфатов сыворотки и предсказывает смертность лучше, чем фосфаты сыворотки [70, 71].

Однако не все исследования выявили взаимсвязь FGF23 с исходами. Например, в проспективном исследовании когорты больных ХБП в Японии повышение FGF23 предсказывало сердечно-сосудистые события перед началом диализа, но не предсказывало вероятность их развития после начала диализа [41, 72].

Взаимосвязь FGF23 с ССЗ

В последние годы появляется все больше доказательств, что уровень FGF23 является ФР и, возможно, модифицируемым механизмом развития ССЗ [73]. Проспективные исследования больных с ХБП и без ХБП показали дозозависимую взаимосвязь между повышением уровня FGF23 и повышением вероятности развития больших сердечно-сосудистых событий и смертности [70, 71, 74]. Также была выявлена взаимосвязь FGF23 с гипертрофией миокарда ЛЖ [43, 75, 76], дисфункцией ЛЖ [75] и фибрилляцией предсердий [75]. У здоровых лиц FGF23 был связан с общей смертностью и развитием СН [77]. У больных с кардиоген-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S2)

ным шоком FGF23 был ассоциирован с тяжестью заболевания и смертностью [78, 79]. У 833 амбулаторных пациентов со стабильной ИБС повышенный уровень FGF23 тоже был независимо ассоциирован со смертностью и сердечно-сосудистыми событиями даже после коррекции по функции почек [80].

Главные механизмы взаимосвязи повышения FGF23 с неблагоприятными исходами по своей природе являются сердечно-сосудистыми. Высокий уровень FGF23 может быть отражением первичной утраты функции α-Klotho. Кроме того, FGF23 подавляет экспрессию α-Klotho в почках и может привести к снижению выхода секретируемого (растворимого) α-Klotho в кровоток. Циркулирующий α-Klotho подавляет TRPC6 каналы в сердце и оказывает кардиопротективный эффект [81].

Недавнее исследование показало, что FGF23 стимулирует РААС, подавляя экспрессию антиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в почках [83]. Это тоже может приводить к повышению активации рецепторов к ангиотензину 1 типа, развитию гипертрофии левого желудочка, ишемии, аритмии, сердечной недостаточности (рис. 2). Во вторичном анализе исследования Ramipril Efficacy in Nephropathy trial показано, что ренопротективные эффекты терапии ингибиторами АПФ наблюдались только у лиц с меньшим уровнем фосфатов в сыворотке [84]. Уровень FGF23 в этом исследовании не оценивался [41].

Еще одним возможным механизмом взаимосвязи повышения FGF23 и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является предполагаемое его влияние на воспаление. Данные экспериментальных и наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что FGF23 повышает продукцию маркеров воспаления, таких как липокалин-2, трансформирующий фактор роста-β и фактор некроза опухоли-α [40, 41].

Недавно была выдвинута гипотеза о том, что FGF23 может оказывать прямое действие на органы, в которых не экспрессируется α-Klotho, например, сердце (рис. 2). В ряде экспериментов показано, что FGF23 in vitro и у животных может индуцировать развитие гипертрофии миокарда ЛЖ [41, 43].

FGF23 при ХСН

Poelzl и соавт. у 208 больных неишемической СН с ФВ ЛЖ 34±15%, расчетной СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м^2 измерили концентрации FGF23, неорганических фосфатов, ПТГ, 25-гидроксивитамина D. После коррекции по функции почек была выявлена прямая взаимосвязь FGF23 с ФК NYHA, NT-Pro-BNP, центральным венозным давлением, средним давлением в легочной артерии и обратная – с сердечным выбросом. Логарифм концентрации FGF23 был связан с комбинированной конечной точкой (смерть или трансплантация сердца независимо от уровня фосфатов, ПТГ, 25-гидроксивитамина D, возраста, пола) [79]. Взаимосвязь FGF23 с исходами СН также была подтверждена еще в 2 небольших исследованиях больных СН (45, 84). Клинико-диагностическое значение FGF23 при ХСН нуждается в дальнейшем изучении.

Паратиреоидный гормон

В последние годы было показано, что сердечная мышца подвержена влиянию ПТГ, что ставит ее в один ряд с другими классическими органами-мишенями для ПТГ, такими как почки, кишечник и костная ткань. В экспериментальных работах установлено инотропное, метаболическое, гипертрофическое действие ПТГ на кардиомиоциты [86]. У лиц с первичным гиперпаратиреозом выявлено повышение симпатической активности, различные нарушения ритма, высокая распространенность АГ, кальцификация миокарда и клапанов сердца, гипертрофии миокарда ЛЖ [87]. Было установлено, что повышенный уровень ПТГ связан с гипертрофией миокарда ЛЖ в такой же степени, как ИМТ, САД, возраст, пол, наличие ССЗ, прием гипотензивных препаратов [88]. У лиц с гипертрофией миокарда ЛЖ уровень ПТГ был на 14% выше, чем в популяции [89].

Вторичный гиперпаратиреоз у больных ХСН

Показано, что при первичном альдостеронизме повышается экскреция кальция почками, толстой кишкой, потовыми, слюнными железами и уровень ПТГ в крови. При введении крысам альдостерона с целью повышения его сывороточной концентрации до уровня, выявляемого у больных ХСН, увеличивалась экскреция кальция и магния с мочой и калом, снижалась концентрация ионизированного кальция и магния в плазме, быстро и устойчиво повышался уровень ПТГ в крови [90] (рис. 3). В связи с этим было высказано предположение о том, что уровень ПТГ при ХСН может быть повышен на фоне активации РААС и увеличения уровня альдостерона.

Alsafwah и соавт. доказали это, выявив повышение ПТГ в сыворотке крови, наряду со снижением ионизованного Ca^{2+} и Mg^{2+}, у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В их работе уровень ПТГ не был увеличен у пациентов с компенсированной, подвергнутой лечению ХСН и у пациентов без этого заболевания [91]. Khouzam и соавт. подтвердили, что у больных с ХСН IV ФК, как у тех, кого не лечили, так и у получавших ингибиторы АПФ, фуросемид и спиронолактон в низких дозах, уровень паратгормона в крови был повышен [90].

Вторичный гиперпаратиреоз также был отмечен у пациентов с прогрессирующей ХСН, ожидающих пере-

Рисунок 3. Механизм и последствия повышения ПТГ при ХСН (с изменениями по Alsafwah, 2007)

садку сердца и получавших длительное лечение фуросемидом. У этих больных было установлено снижение минеральной плотности костной ткани, соответствующее остеопении или в более тяжелых случаях остеопорозу. Важным предиктором развития вторичного гиперпаратиреоза у этих больных являлась ежедневная дозировка фуросемида [91]. Это объясняется тем, что применение фуросемида при ХСН увеличивает потерю Ca^{2+} и Mg^{2+} с мочой.

Механизмы развития вторичного гиперпаратиреоза при ХСН

Как было сказано выше, развитию вторичного гиперпаратиреоза при ХСН может способствовать гиперальдостеронизм на фоне активации РААС. ПТГ способствует поддержанию внеклеточной концентрации Ca^{2+} и Mg^{2+} путем повышения абсорбции этих ионов в кишечнике и почках, а также костной резорбции [92]. Однако это приводит к снижению минеральной плотности костей и нетравматическим переломам [91] (рис. 3).

Кроме того, повышение уровня ПТГ в крови способствует увеличению внутриклеточного Ca^{2+} в таких тканях, как сердце, скелетные мышцы, а также в лимфоцитах и моноцитах крови (это так называемый кальциевый парадокс), что индуцирует развитие окислительного стресса/нитростресса [91, 92]. Это сопровождается:

- активацией NADP-оксидазы, источника супероксид-аниона в сосудистой ткани;
- активацией redox-sensitive ядерного транскрипционного фактора (NF-κB), совместно с экспрессией провоспалительных генов;
- появлением активных форм кислорода (например, супероксида, перекиси водорода) и азота (например, пероксинитрита) в различных тканях;
- снижением активности α_1-антипротеиназы в плазме.

Активные кислородные и азотные радикалы могут запускать апоптоз, некроз клеток и воспаление с повышением уровня провоспалительных цитокинов [90]. То есть вторичный гиперпаратиреоз у больных ХСН может вносить вклад в системные расстройства, такие как окислительный и нитростресс, воспаление в различных тканях и катаболическое состояние [90]. Это может способствовать поражению различных органов-мишеней при ХСН, что необходимо доказать в дальнейших исследованиях.

Вторичный гиперпаратиреоз также может являться приспособительной (компенсаторной) реакцией на снижение витамина D, направленной на поддержание уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке [90].

Витамин D в норме и при сердечно-сосудистой патологии

Витамин D широко распространен в природе и существует в виде нескольких форм (табл. 1). Витамин D_3, или холекальциферол, синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже из 7-дегидрохолестерина [93]. Способность кожи синтезировать витамин D снижается в пожилом возрасте, при увеличении пигмента-

Таблица 1. Витамин D: терминология*

D_2 и дериваты	D_3 и дериваты	Собирательный термин для D_2 и D_3
Исходный гормон		
D_2	D_3	D
Витамин D_2	Витамин D_3	Витамин D
Эргокальциферол	Холекальциферол	–
Продукт первого гидроксилирования		
$25(OH)D_2$	$25(OH)D_3$	25(OH)D
25 гидроксивитамин D_2	25 гидроксивитамин D_3	25 гидроксивитамин D
Эркальцидол	Кальцидол	–
Продукт второго гидроксилирования		
$1,25(OH)_2D_2$	$1,25(OH)_2D_3$	$1,25(OH)_2D$
1,25 дигидроксивитамин D_2	1,25 дигидроксивитамин D_3	1,25 дигидроксивитамин D
Эркальцитриол	Кальцитриол	–

* – *«Национальные рекомендации по МКН при ХБП», Земченков А. Ю., Нефрология и диализ. Т13, № 1, 2011.*

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S2)

ции кожи и использовании солнцезащитных кремов [94, 95]. Пищевыми источниками витамина D_3 являются продукты животного происхождения: жирная рыба, такая как лосось, сардины, скумбрия, и яичный желток [93] (рис. 4).

Витамин D_2, или эргокальциферол, образуется путем фотосинтеза в растениях и при облучении эргостерола-мембранного стерола, найденного в спорынье. Пищевыми источниками витамина D_2 являются грибы. Искусственно облученные зерновые и молочные продукты содержат витамин D_2 и D_3 [93].

В печени витамины D_2 и D_3 гидроксилируются с образованием 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), который является основной циркулирующей формой витамина D и обладает минимальной активностью. В почках под действием 1α-гидроксилазы проксимальных извитых канальцев происходит гидроксилирование 25-гидроксивитамина D с образованием гормональноактивной формы 1,25-дигидроксивитамина D_3, или кальцитриола. Посредством активности почечной 1α-гидроксилазы уровень кальцитриола в крови поддерживается в пределах узкого диапазона и сохраняется эукальцемия [94, 95] (рис. 4).

Витамин D действует посредством связывания с ядерными стероидными рецепторами витамина D, которые найдены во всех тканях, в том числе в миокарде, гладких мышцах сосудов, эндотелии, лимфоцитах. Расшифровка молекулярной стуктуры рецепторов к витамину D и выявление его активности во всех тканях подчеркивает его широкое физиологическое значение и объясняет его экстраскелетные эффекты [96]. Наиболее известный эффект активации рецепторов витамина D связан с его димеризацией с ретиноидным рецептором X. При этом формируется комплекс, служащий фактором транскрипции [97]. Он связывается со специфической промотерной областью и модулирует экспрессию множества генов. Кроме того, неядерные рецепторы к витамину D найдены в мембранах некоторых клеток, включая кардиомиоциты, и могут иметь негеномные функции [98]. Их эффекты, по-видимому, модулируются ядерными рецепторами к витамину D и включают контроль переноса катионов через клеточную мембрану и регуляцию вольтажзависимых кальциевых каналов [95, 99].

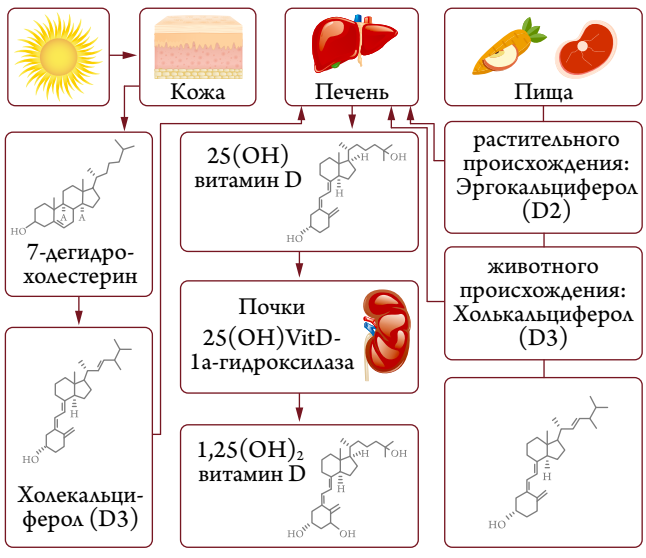


Рисунок 4. Синтез и метаболизм витамина D (с изменениями по Al Mheid I., 2013)

Основная роль 1,25-дигидроксивитамина D – поддержание нормальной концетрации кальция в крови. 1,25-дигидроксивитамин D увеличивает продукцию и активность TRPV6-мембранного кальциевого канала в эпителии кишечника, что способствует абсорбции кальция в кишечнике. При снижении концентрации кальция в крови витамин D и ПТГ вместе мобилизуют кальций из скелета путем активации остеокластов и увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек. При снижении кальция ПТГ стимулирует продукцию 1α-гидроксилазы для увеличения продукции 1,25-дигидроксивитамина D [94].

На костную ткань 1,25-дигидроксивитамина D оказывает сложное многокомпонентное действие, заключающееся в стимуляции выработки остеокальцина и щелочной фосфатазы остеобластами, сопровождающееся уменьшением синтеза коллагена I типа. В дальнейшем минерализация остеоида под действием производных витамина D происходит в 2 фазы – быструю, с увеличением минеральной плотности кости (МПК) до 1,4 г/см^3, и медленную – до 1,9 г/см^3. При этом в молодом возрасте она протекает на фоне повышенного, а в пожилом – на фоне пониженного костного обмена [86].

До настоящего времени окончательно не определено, что необходимо считать нормальным уровнем, недостаточностью и дефицитом витамина D. Beveridge дефицитом витамина D предлагает считать его уровень <25 нмоль/л, недостаточностью – уровень <75 нмоль/л [94, 100].

Классически дефицит витамина D приводит к снижению абсорбции кальция в кишечнике и повышению уровня ПТГ, что сопровождается деминерализацией костей, как компенсаторной попыткой сохранения концентрации кальция в сыворотке. При хроническом тяжелом дефиците витамина D развивается явная гипокальциемия, но у пациентов редко появляются острые симптомы (например, тремор или судороги). Чаще симптомы дефицита витамина D включают неопределенный локальный или диффузный мышечно-скелетный дискомфорт или боль [95].

Наиболее изученным состоянием, ассоциированным с недостаточностью витамина D, является снижение МПК. В пожилом возрасте потеря МПК вследствие дефицита витамина D сопоставима с таковой у молодых

при первичном гиперпаратиреозе и составляет 5–10% в год. Этим во многом объясняется полученная в ряде работ связь низких концентраций витамина D (менее 12,5 нмоль/л) с частотой переломов бедренной кости [86]. Другим следствием дефицита витамина D является миопатия. Чаще она встречается у пожилых, что повышает склонность пациентов этой группы к падениям [86].

Показано, что по мере удаления от экватора увеличивается распространенность различных метаболических, аутоиммунных, злокачественных заболеваний [101]. Кроме того, многие заболевания значительно чаще возникают во время периодов пониженной солнечной активности (например, в зимнее время), что свидетельствует о том, что потенциальным механизмом их развития может являться недостаточный синтез витамина D. В эпидемиологических исследованиях показан повышенный риск развития хронических заболеваний при снижении уровня витамина D [102]. В последние годы выявлена взаимосвязь дефицита витамина D с СД, ожирением, дислипидемией, метаболическим синдромом и различными заболеваниями, ассоциированными со снижением иммунитета и развитием системных воспалительных реакций [86]. В последние годы появились доказательства, что дефицит витамина D является независимым ФР развития ССЗ и общей смертности в популяции [95, 103, 104].

Механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии

Механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии не ясны (рис. 5). Было выявлено, что рецепторы к витамину D и 1α-гидроксилаза активно экспрессируются клетками сердечно-сосудистой системы, в том числе кардиомиоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов [105, 106]. В кардиомиоцитах желудочков, выделенных у новорожденных крыс, кальцитриол регулировал количество клеток, вступающих в фазу синтеза клеточного цикла, влияя тем самым на процессы созревания и дифференцировки [107]. Кроме того, в моделях мышей, нокаутных по рецепторам к витамину D, увеличивалась масса миокарда желудочков, повышался уровень предсердного натрийуретического пептида, изменялась активность фибробластов и нарушался синтез металлопротеиназ, что способствовало фиброзу внеклеточного матрикса. Эти изменения в конечном итоге приводили к дилатации желудочков и нарушению электромеханической взаимосвязи [108, 109]. Более того, у крыс, получавших диету с недостаточным количеством витамина D, снижался не только уровень кальция, но и были более высокие уровни САД и креатинфосфокиназы сыворотки крови [110]. Наоборот, аналоги витамина D ослабляли выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, связанную с повышенной нагрузкой натрием у сольчувствительных крыс [95, 111].

В эндотелиальных клетках витамин D влияет на синтез эндотелиального фактора роста [112]. Аналоги витамина D снижают цитокининдуцированную экспрессию молекул адгезии и защищают от продуктов гликирования [113–115]. Кроме того, метаболиты витамина D уменьшали эндотелийзависимое сокращение гладкомышечных клеток сосудов и сосудистый тонус в моделях гипертензии, что было опосредовано потоком кальция через эндотелиальные клетки [116]. В моделях у мышей высокие дозы кальцитриола подавляли развитие атеросклероза. Это может быть связано с его иммуномодулирующим эффектом, приводящим к уменьшению макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрации атеросклеротических повреждений [117]. In vitro добавление кальцитриола к макрофагам больных диабетом подавляло образование пенистых клеток под действием модифицированных ЛПНП [118]. В клинических исследованиях жесткость артерий была обратно взаимосвязана с уровнем витамина D в общей популяции и у больных с СД, ревматологической патологией, заболеваниями периферических артерий и почечной недостаточностью [95, 119–124]. У больных, направленных на коронароангиографию (n=3 258), низкие уровни кальцитриола предсказывали увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности (приблизительно в 2 раза для нижней квартили кальцитриола) [125]. Однако влияние терапии витамином D на сосудистую функцию изучено лишь в малом количестве исследований, и результаты их противоречивы.

Возможными механизмами взаимосвязи между снижением витамина D и атеросклерозом являются активация РААС, гипертензия и воспаление [10, 126]. У нокаутных

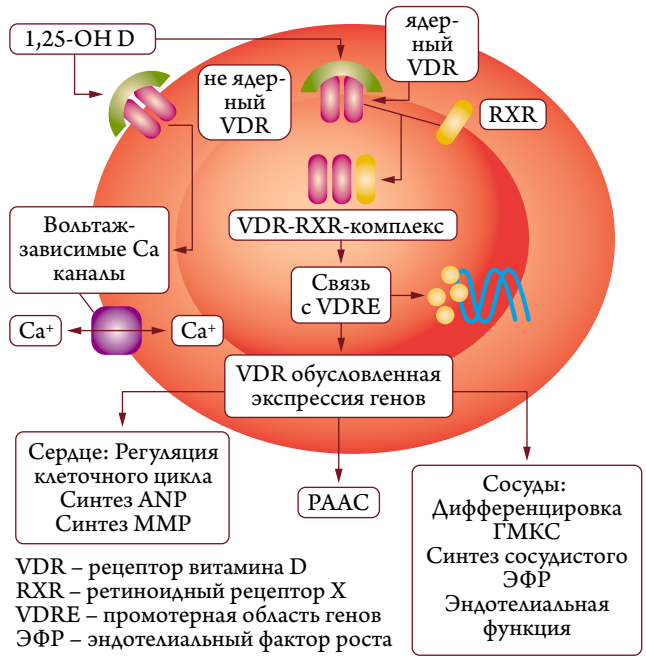


Рисунок 5. Механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистого риска (с изменениями по Al Mheid I., 2013)

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S2)

по рецептору к витамину D мышей показано увеличение экспрессии ренина. Это способствовало резкому повышению уровня AII и развитию гипертензии, гипертрофии миокарда, задержке натрия и воды. Подобные нарушения наблюдались в природных моделях с дефектом синтеза кальцитриола и устранялись его назначением [127]. У пациентов с нормальным и повышенным АД была выявлена обратная взаимосвязь между уровнем витамина D и активностью ренина в плазме [95, 128–130].

Кроме того, был показан антилимфопролиферативный эффект витамина D, распространяющийся на регулирование моноцитарномакрофагальной дифференцировки и секрецию воспалительных цитокинов. Это может способствовать моноцитарной инфильтрации и отложению ХС в сосудистой стенке, что подтверждается клиническими доказательствами увеличения нестабильности бляшки и развития ИМ у лиц с недостаточностью витамина D [95, 118, 131].

Кроме того, нарушение иммунного ответа при тяжелом дефиците витамина D приводит к воспалению, что способствует дисфункции сосудов и инсулинорезистентности [132, 133]. Большинство эпидемиологических исследований показали обратную взаимосвязь между уровнем витамина D и установленными сердечно-сосудистыми ФР, такими как возраст, АГ, СД и гиперТГ [134, 135]. Уровни 25-гидроксивитамина D также были снижены при ожирении и низкой физической активности [102, 136]. Распространенность АГ возрастала в 3 раза у лиц с уровнем 25-гидроксивитамина D <15 нг/мл по сравнению с лицами с уровнем витамина D >30 нг/мл [137, 138]. Во многих исследованиях показана взаимосвязь недостаточности витамина D с развитием СД 1 типа, инсулинорезистентностью, ожирением, нарушением инсулинового ответа на нагрузку глюкозой, нарушением толерантности к глюкозе, нарушением гликемии натощак и клинически явным СД 2 типа [139].

У мышей недостаточность витамина D индуцировала кальцификацию медии артерий [140]. У 374 больных СД недостаточность витамина D также являлась предиктором развития и прогрессирования коронарной кальцификации [141].

Показаны сердечно-сосудистые эффекты терапии препаратами витамина D у больных с ХБП и гиперпаратиреозом, в том числе снижение АД, улучшение электролитного баланса и снижение сердечно-сосудистой смертности у больных, получающих лечение гемодиализом [142, 143]. Результаты добавления к терапии препаратов витамина D при АГ противоречивы. В некоторых исследованиях показано гипотензивное действие препаратов витамина D, в других это не было подтверждено или было выявлено только снижение САД у больных с исходной недостаточностью витамина D [134, 144, 145].

Гипосарт
кандесартан
Продлевает трудоспособность пациента с артериальной гипертензией*

- **Доказанная органопротекция[1]**
- **Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов[2]**
- **Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приёма препарата[2]**

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.
[1]Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.
[2]Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Воздействие ультрафиолетового излучения также может приводить к снижению АД, независимо от синтеза витамина D. Это было показано как у лиц с АГ, так и без нее [146]. Эффект, по-видимому, связан со снижением сосудистого сопротивления с генерализованной дилатацией сосудов кожи, что частично обусловлено увеличением высвобождения оксида азота из кожного сосудистого русла [147, 148].

В ряде небольших нерандомизированных клинических исследований показано улучшение гликемического контроля на фоне лечения препаратами витамина D, но Общество эндокринологов подчеркивает, что убедительных доказательств эффективности терапии препаратами витамина D у больных с СД пока недостаточно [96, 149].

Недостаточность витамина D показала себя независимым ФР сердечно-сосудистых событий и общей смертности в нескольких проспективных исследованиях [104, 125]. В большом количестве наблюдательных исследований показана связь снижения сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D и сердечно-сосудистых событий [126]. Хотя 25-гидроксивитамин D является предшественником кальцитриола, эти данные не могут быть экстраполированы на супрессию кальцитриола повышенным уровнем фосфатов/FGF23. Эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов и макрофаги, как и почки, тоже экспрессируют 1α-гидроксилазу, так что локальный синтез кальцитриола может иметь значение для профилактики сосудистой патологии; в отличие от почечной 1α-гидроксилазы, внепочечный синтез кальцитриола не контролируется FGF23 (поскольку α-Klotho не экспрессируется в этих клетках) [10].

Независимая взаимосвязь недостаточности витамина D и сердечно-сосудистой патологии может свидетельствовать о том, что недостаточность витамина D может быть как причиной, так и следствием ССЗ. Вероятно, достаточное пребывание на солнце может поддерживать нормальный уровень витамина D, и у физически активных пациентов с достаточным пребыванием на воздухе выше уровень витамина D и меньше риск ССЗ [95].

Лечение препаратами витамина D для предотвращения смертности у взрослых

В систематическом обзоре 56 рандомизированных клинических исследований (n=95286, возраст 18–107 лет, 77% женщин) произведена оценка эффективности и побочных эффектов препаратов витамина D для первичной и вторичной профилактики смертности у здоровых и больных с хронической патологией в стабильном состоянии (с неврологическими, сердечно-сосудистыми, бронхолегочными и ревматическими заболеваниями). Витамин D назначали в виде витамина D_3 (холекальциферол), или витамина D_2 (эргокальциферол), или 1α-гидроксивитамина D (альфакальцидол), или 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриол). Длительность терапии составила 4,4 года. У участников 19 исследований уровень витамина D был адекватным (≥20 нг/мл), у участников 26 исследований отмечалась недостаточность витамина D (<20 нг/мл) [150].

Витамин D снижал смертность во всех 56 исследованиях. Причем при раздельном анализе различных форм витамина D было показано, что снижает смертность только витамин D_3 (n=75927, 38 исследований). Для предотвращения одного летального исхода необходимо пролечить 150 человек в течение 5 лет. Не выявлено статистических отличий во влиянии терапии препаратами витамина D_3 на смертность в подгруппах больных с исходным уровнем витамина D ниже и выше 20 нг/мл, в подгруппах больных, получавших и не получавших дополнительно препараты кальция, в подгруппах больных, получавших витамин D_3 в дозе ниже и выше 800 МЕ/сут., а также в подгруппах, включавших только женщин или только мужчин, или представителей обоих полов. Витамин D_3 значительно снижал смертность от онкологической патологии (n=44492, 4 исследования). Снижение летальных исходов равно 4 на 1000 пациентов, леченных в течение 5–7 лет. При этом, в комбинации с кальцием витамин D_3 увеличивал риск нефролитиаза (n=42876, 4 исследования). Витамин D_2, альфакальцидол и кальцитриол не оказывали значимого влияния на смертность. При анализе подгрупп было показано, что витамин D_2 может даже увеличивать смертность, но эти данные, могли быть результатом случайных совпадений. Кроме того, препараты витамина D_2 повышали риск гиперкальциемии (n=710, 3 исследования) [150].

Для того чтобы избежать недостаточности витамина D, целесообразно и рекомендовано пребывание на солнце [102]. На полуденном солнце в течение 5–10 минут вырабатывается около 3000 МЕ D_3 [93]. Поэтому для синтеза достаточного количества витамина D необходима экспозиция лица, рук и ног, как минимум, по 10–15 минут 3 раза в неделю. Причем кожный синтез повышает уровень витамина D до определенного уровня, при превышении которого пребывание на солнце приводит к спонтанной деградации 25 (OH) витамина D [151].

Новая стратегия здравоохранения во многих странах Европы для предотвращения дефицита витамина D – обогащение продуктов питания витамином D (ультрафиолетовым облучением или прямым добавлением витамина D_2).

Необходимы крупные рандомизированные исследования терапии препаратами витамина D с жесткими сердечно-сосудистыми конечными точками для подтверждения роли витамина D в сердечно-сосудистой протекции для решения вопроса о возможности назначения витамина D при ССЗ [94, 95].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S2)

Снижение уровня витамина D при ХСН

В большинстве случаев пациенты с ХСН имеют сниженную толерантность к физическим нагрузкам и поэтому ведут домашний образ жизни, который, в свою очередь, предрасполагает их к снижению уровня витамина D. Снижение в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D было зарегистрировано у госпитализированных пациентов с ХСН, ожидавших трансплантацию сердца. Недостаточность витамина D была диагностирована у ряда негоспитализированных пациентов с ХСН европеоидной расы, а также у компенсированных и декомпенсированных госпитализированных больных с СН и ФВ ЛЖ <35%. У афроамериканцев гиповитаминоз D широко распространен, что связано с высоким содержанием меланина в коже. Известно, что меланин является естественным солнцезащитным веществом, поэтому при высоком его содержании требуется более длительное воздействие солнечного света на кожу для выработки витамина D. Также меланин поглощает тепло, из-за чего пациенты могут избегать воздействия солнечных лучей в теплые летние месяцы, что приводит к снижению уровня витамина D [91].

Снижение 25-гидроксивитамина D при ХСН может быть обусловлено не только сокращенным воздействием солнечных лучей, но также неспособностью стареющей кожи к адекватной выработке витамина D, ожирением, поскольку адипоциты секвестрируют его [152].

В исследовании Schleithoff и соавт. мужчинам с ХСН (средний возраст 55 лет) рандомизированно в течение 9 месяцев назначали либо плацебо, либо витамин D (50 мкг/сут.; 2000 МЕ/сут.). Несмотря на то, что авторы не обнаружили влияния витамина D на функцию ЛЖ и выживаемость при наблюдении в течение 15 месяцев, при лечении витамином D снизилась концентрация фактора некроза опухоли-α в сыворотке. В то же время концентрация противовоспалительного интерлейкина-10 увеличивалась. Это подтвердило тот факт, что добавление витамина D благоприятно влияет на иммунномодулирующие цитокины и, возможно, имеет кардиопротективный эффект [153, 154].

Таким образом, взаимосвязь снижения уровня витамина D и ХСН пока изучена недостаточно. Требуются дальнейшие исследования для уточнения характера взаимосвязи между этими явлениями.

Костные нарушения при ХСН

ХСН и остеопороз – два хронических состояния, часто встречающихся у лиц пожилого возраста. Они ассоциированы с высокой заболеваемостью и смертностью, приводят к длительной нетрудоспособности, инвалидизации и снижению качества жизни [155].

Остеопороз характеризуется снижением прочности костной ткани и увеличением риска развития переломов. Распространенность остеопороза увеличивается с возрастом с 6% в 50 лет до 50% после 80 лет. В России остеопорозом страдают около 14 млн. человек: 34% женщин и 27% мужчин в возрасте старше 50 лет [156].

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и периферических костей, которые приводят к высокому уровню нетрудоспособности, инвалидизации и смертности [156]. Связанные с остеопорозом переломы могут случаться с вероятностью 50% у женщин и 20% у мужчин старше 50 лет. Причем у лиц, у которых уже случился обусловленный остеопорозом перелом, риск повторных переломов увеличивается [157]. У многих больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе с ХСН, имеются ФР развития остеопороза, такие как пожилой возраст, низкая физическая активность и другие. Изучение ассоциации ХСН и остеопороза важно для оптимизации лечебного воздействия с целью замедления или предотвращения развития инвалидизации, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни больных [155].

Показано, что у больных с ХСН и выраженным снижением массы тела (>6% по сравнению с исходной нормальной массой тела в течение >6 месяцев, т. е. сердечной кахексией) вместе с истощением мышечной и жировой ткани снижается костная масса [158]. У больных ХСН, направленных на трансплантацию сердца, выявлено снижение МПК, причем низкая МПК перед трансплантацией увеличивала риск развития переломов после трансплантации, которым также способствовало лечение высокими дозами глюкокортикоидов и циклоспорина [159].

Состояние костной системы у больных со стабильной ХСН без кахексии изучалось редко [160]. В нескольких исследованиях последних лет было показано, что МПК снижена примерно у 50% пожилых пациентов со стабильной ХСН, остеопороз встречался у 19–35% пациентов [153, 155, 161–163].

В единственном проспективном исследовании МПК у больных ХСН было выявлено, что снижение костной массы у пациентов с ХСН в течение 2 лет сопровождалось увеличением жировой массы и не сопровождалось изменениями тощей массы тела [162]. Тощая масса тела, измеренная с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, очень точно отражает скелетную мышечную ткань [160]. На основании полученных данных было предположено, что костная ткань представляет собой компартмент организма, который истощается в первую очередь при ХСН за счет ее более высокой чувствительности к снижению запасов анаболических ресурсов, чем у мышечной и жировой ткани. Для подтвержде-

ния этого мнения необходимы широкомасштабные проспективные исследования [164].

Кроме измерения МПК, оценить индивидуальный риск снижения костной массы помогают маркеры костного ремоделирования. Они могут использоваться для характеристики костного метаболизма и определения механизмов снижения костной массы. В одном исследовании у больных ХСН было показано повышение уровня маркера остеосинтеза остеокальцина и маркера костной резорбции С-концевого телопептида коллагена I типа (β-CrossLaps) [165]. В другом исследовании было показано выраженное повышение маркеров костной резорбции у больных ХСН, которое было обратно связано с ФВ ЛЖ [163]. Однако маркер остеосинтеза (костная щелочная фосфатаза) оставался в пределах нормального уровня [52]. На основании этого авторы сделали вывод, что снижение костной массы при ХСН является, главным образом, следствием повышенного разрушения кости, которое не компенсируется соответствующим уровнем остеосинтеза [160, 163].

Снижение МПК и нарушение костного метаболизма при ХСН увеличивает риск переломов [161]. Самое грозное осложнение остеопороза – перелом шейки бедра, который ассоциирован с высоким риском смерти, а среди выживших больных приводит к снижению трудоспособности и появлению потребности в длительном лечении. Возникновению переломов при ХСН способствует низкая физическая активность, которая увеличивает риск падений [160]. В одном исследовании было показано, что при ХСН риск переломов в 4 раза выше, а риск перелома шейки бедра в 6,3 раза выше, чем при другой сердечно-сосудистой патологии. Переломы случались у 4,6% стабильных больных с ХСН без кахексии в течение 12 месяцев по сравнению с 1% в группе контроля, переломы шейки бедра – у 1,3% больных с ХСН по сравнению с 0,1% пациентов из группы контроля [166]. В другом исследовании частота переломов шейки бедра при ХСН была в 2 раза выше, чем у больных без нее. При этом у больных с ХСН и переломом шейки бедра в 2 раза выше был риск смерти, чем при изолированной ХСН [167].

Таким образом, костные нарушения нередко выявляются при ХСН, механизм их развития и клиническое значение еще предстоит понять [160].

Профилактика и лечение минеральных и костных нарушений

Коррекция минеральных и костных нарушений при ХБП

Для пациентов с ХБП разрабатываются и регулярно обновляются рекомендации по коррекции минеральных и костных нарушений. Основной составляющей их является поддержание уровня фосфатов и кальция крови в нормальном диапазоне [8]. Это можно обеспечить путем ограничения поступления фосфатов с пищей, уменьшения всасывания фосфатов из кишечника и увеличения выведения фосфатов (при диализе) [8].

Терапевтические стратегии коррекции гиперфосфатемии и повышения FGF23

Диетическая коррекция фосфатов

При отсутствии нарушения функции почек и длительного нарушения потребления фосфатов не совсем понятно, почему у одних людей концентрация фосфатов в сыворотке составляет 1,5 ммоль/л (верхняя граница нормы), а у других 0,8 ммоль/л (нижняя граница нормы). Высказывалось предположение, что эти особенности могут быть генетически обусловленными, и были выделены полиморфные маркеры, ассоциированные с уровнем фосфора в сыворотке [168].

Основным источником органических фосфатов при естественном питании является пищевой белок. Биодоступность фосфатов из животных белков составляет 100%, из растительных – 50%. При употреблении растительных белков абсорбируется меньшее количество фосфатов, чем из животных, т. к. фосфаты в растительных белках связаны со сложной кольцевой структурой, известной как фитата, которая плохо переваривается в ЖКТ.

При ХБП высокое содержание фосфатов в пище и высокое отношение фосфаты/белки было ассоциировано с повышением риска развития ССЗ [13, 169]. В большинстве исследований повышенного употребления фосфатов были использованы очень высокие дозы неорганических фосфатов, которые почти полностью адсорбируются в ЖКТ [170]. Добавление небольшого количества фосфатов и различие уровней фосфатов при употреблении в пищу различных естественных источников фосфатов мало изучено [23].

Ограничение потребления фосфатов и диета, содержащая преимущественно растительные белки, приводили к снижению уровня фосфатов и FGF23, тогда как повышенное содержание фосфатов в пище и диета, содержащая преимущественно животные белки, приводили к повышению уровня FGF23 и уровня фосфатов [23, 171–174] (рис. 6). Для средиземноморской диеты, рекомендованной при ССЗ, характерно низкое содержание фосфатов [175]. Нельзя исключить, что это также определяет ее эффектив-

Рисунок 6. Фосфорный обмен при высокофосфатной диете (с изменениями по Scialla J.J., 2014)

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S2)

ность в профилактике и лечении ССЗ за счет изменения главных составляющих кальций-фосфорно-костно-минеральной регуляторной оси (ПТГ, кальцитриол, FGF23) в благоприятную сторону.

С целью уменьшения поступления фосфатов с пищей нужно не только снизить потребление белков, особенно животного происхождения, но и не включать в рацион используемые в полуфабрикатах и фастфуде консерванты, содержащие фосфаты. Кроме того, целесообразно рекомендовать пациентам вести пищевые дневники с подсчетом количества потребляемых фосфатов. Для это необходимо, чтобы производители пищевых продуктов указывали содержание фосфатов на этикетках продуктов для возможности подсчета потребления фосфатов с пищей [23].

Попытки ограничения поступления фосфатов с пищей в значительной мере лимитированы, поскольку фосфаты неразрывно связаны с белком, уменьшение потребления которого оправдано только до 1 г/кг/сут при 1–2 стадиях и 0,6–0,8 г/кг/сут при 3а–4 стадиях ХБП [176]. Поэтому при ХБП нередко требуется медикаментозная коррекция гиперфосфатемии.

Медикаментозное лечение перегрузки фосфатами

Сывороточный уровень фосфатов и FGF23 могут снижать фосфатсвязывающие препараты (ФСП). На сегодняшний день результаты некоторых [177–181], но не всех [182–184] краткосрочных исследований больных с ХБП подтверждают эффективность лечения фосфатсвязывающими препаратами с или без ограничения фосфатов в пище в отношении уменьшения уровня FGF23 и 24-часовой экскреции фосфатов – биомаркера абсорбции фосфатов. Однако большой проблемой является долгосрочная эффективность, безопасность, возможность применения и их способность предотвращать сердечно-сосудистые события [23]. В настоящее время доказательств, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, того, что снижение фосфатов в сыворотке приводит к снижению сердечно-сосудистой или общей смертности, нет. Обещающие результаты были получены при вторичном анализе клинических исследований по влиянию ФСП на смертность, где улучшение выживаемости наблюдалось у больных на гемодиализе старше 65 лет, которых лечили бескальциевыми, по сравнению с кальцийсодержащими ФСП [185]. Однако рандомизированных контролируемых исследований, направленных на поиск взаимосвязи между высоким уровнем фосфатов и сердечно-сосудистыми исходами у больных без ХБП и с додиализной ХБП, не проводилось. Необходимы дальнейшие исследования с хорошо спланированным протоколом [13].

Изучается ряд других фармакологических подходов к лечению гиперфосфатемии. Никотинамид ингибирует NaPi-2b котранспортер в кишечнике, уменьшая абсорбцию фосфатов и их уровень в сыворотке крови. Влияние никотинамида на FGF23 не известно, исследований комбинации никотинамида и фосфатсвязывающих препаратов не проводилось [186, 187].

В одном исследовании назначение бескальциевых ФСП севеламера и карбоната лантана при ХБП значительно снижало уровень FGF23 [179, 188]. Кальцийсодержащие ФСП, по-видимому, не оказывают такого влияния на FGF23, что свидетельствует о том, что эффект ФСП может быть связан не только с изолированным влиянием на фосфаты сыворотки, но и с влияниями на другие звенья МКН [189]. В другом исследовании при краткосрочном назначении карбоната лантана не было влияния на уровень FGF23, несмотря на значительное снижение уровня фосфатов в моче [41, 184].

Выбор фосфатсвязывающего препарата (ФСП) при ХБП, препятствующего всасыванию фосфатов из кишечника путем связывания их в нерастворимые соединения, на практике часто определяется его стоимостью и концентрацией кальция в крови [8].

Было показано, что лечение вторичного гиперпаратиреоза также влияет на уровень FGF23. Назначение активного витамина D приводит к стимуляции продукции FGF23 и повышению его концентрации, тогда как цинакальцет снижает уровень FGF23 [190, 191]. Является ли различное влияние этих двух классов препаратов клинически релевантным, пока не ясно. Назначение активного витамина D в наблюдательных исследованиях больных с ХБП и конечной стадией патологии почек было связано со снижением смертности, но клинических исследований, подтверждающих это, не проводилось. Возможным объяснением того, что активный витамин D повышает уровень FGF23, но при этом является клинически эффективным, может быть то, что FGF23 оказывает свои отрицательные эффекты через снижение 1,25-дигидроксивитамина D. Эта гипотеза требует подтверждения. Если повышение FGF23 токсично, то назначение цинакальцета, который не увеличивает кальций, фосфаты и FGF23 в сыворотке должно быть эффективнее, чем лечение активным витамином D. Однако в недавнем клиническом исследовании, в котором сравнивалось лечение цинакальцетом и витамином D, не было показано снижения сердечно-сосудистой смертности при ХБП [41, 192].

Поскольку FGF23 действует на сердечно-сосудистую систему посредством активации РААС или стимуляции воспаления, возможным подходом к снижению неблагоприятных последствий повышения уровня FGF23 может быть назначение ингибиторов РААС (ингибиторов АПФ, АРА, антагонистов минералкортикоидных рецепторов) или препаратов, подавляющих воспаление. Для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования.

Поскольку FGF23 может непосредственно воздействовать на миокард, предотвращение этого воздействия требует назначения препаратов, блокирующих действие FGF23 на органы-мишени. В преклинических исследованиях антител к FGF23 у уремических крыс развивалась тяжелая гиперфосфатемия, гиперкальциемия, связанная с гипервитаминозом витамина D, тяжелой кальцификацией и преждевременной смертью [73, 193]. Это предостерегает от непосредственного ингибирования FGF23 без коррекции уровня фосфатов в сыворотке и означает, что повышение FGF23 на самом деле отражает важный регуляторный механизм, и полная его отмена может быть вредна. Окажутся ли полезными селективные или неселекстивные блокаторы рецепторов к FGF23, предстоит изучить [41]. Возможно, антитела к FGF23 и блокаторы рецепторов к FGF23 полезны в сочетании с фосфатснижающей терапией или у больных с конечной стадией ХБП, у которых почечная экскреция фосфатов обычно существенно не влияет на уровень фосфатов в сыворотке [23].

Применение диеты с пониженным содержанием фосфатов, ФСП, а также подходы к коррекции других МКН при ХСН мало изучены. Их эффективность и безопасность предстоит осознать.

Выводы

Минерально-костные нарушения у больных ХСН могут быть представлены гипокальциемией, гиперфосфатемией, дефицитом/недостаточностью витамина D, вторичным гиперпаратиреозом, остеопенией, остеопорозом, отклонениями в скорости костного обмена, минерализации, объема костной ткани, линейного роста или прочности кости, переломами, болями в костях, кальцификацией сосудов или мягких тканей или сочетанием этих признаков.

Больные ХСН являются группой повышенного риска возникновения минерально-костных нарушений, остеопороза и связанных с ним переломов, в связи с чем необходима своевременная диагностика указанных нарушений и разработка мероприятий по их коррекции.

Авторы выражают искреннюю благодарность академику Г.И. Сторожакову и профессору Г.Е. Гендлину за помощь в разработке проблемы МКН при ХСН.

Конфликт интересов по материалам указанной публикации: Резник Е.В. – Гранты Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-3133.2009.7 и МК-5070.2011.7; клинические исследования Astra Zeneka, Novartis, Parexel (Janssen); лектор Takeda, Сервье, Рекордати 09.2013–03.2017.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

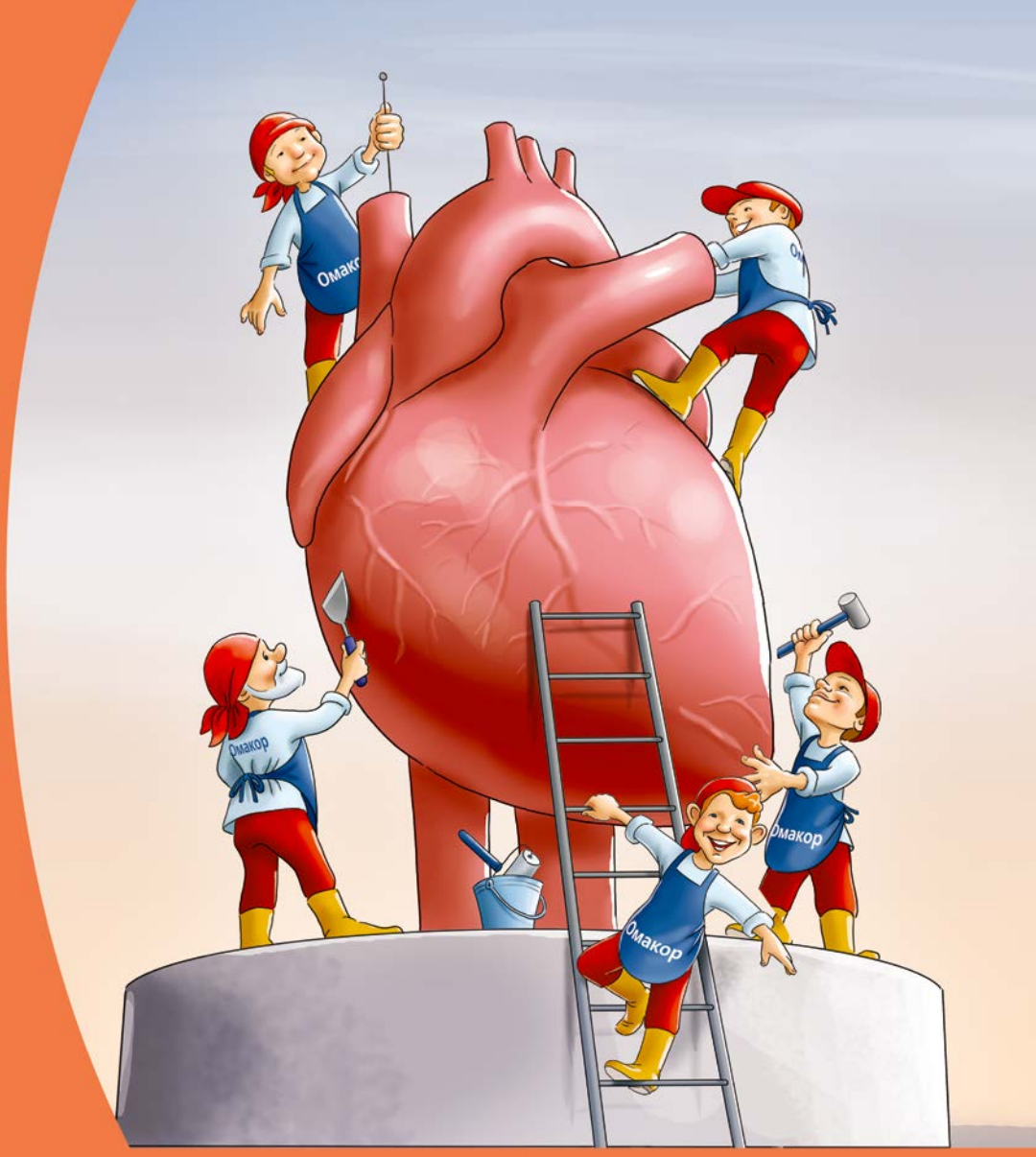
1. Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail. 2013;1 (1):1–20. DOI:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2016;18 (8):891–975. DOI:10.1002/ejhf.592.
3. Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005;46 (6):e1–82. DOI:10.1016/j.jacc.2005.08.022.
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131 (4):e29–322. DOI:10.1161/CIR.0000000000000152.
5. McMurray JJV. Chronic kidney disease in patients with cardiac disease: a review of evidence-based treatment. Kidney Int. 2005;68 (4):1419–26. DOI:10.1111/j.1523–1755.2005.00552.x.
6. McClellan M. WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. J Am Soc Nephrol. 2002;13 (7):1928–36.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). Kidney Int Suppl. 2009; (113):S1–130. DOI:10.1038/ki.2009.188.
8. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А., Рожинская Л.Я., Смирнов А.В., Томилина Н.А.М. и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.). Нефрология и диализ. 2011;13 (1):33–51.
9. Shroff R. Phosphate is a vascular toxin. Pediatr Nephrol. 2013;28 (4):583–93. DOI:10.1007/s00467-012-2347-x.
10. Ellam TJ, Chico TJA. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. Atherosclerosis. 2012;220 (2):310–8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis. 2011.09.002.
11. Torres PAU, De Brauwere DP. Three feedback loops precisely regulating serum phosphate concentration. Kidney Int. 2011;80 (5):443–5. DOI:10.1038/ki.2011.146.
12. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;74 (2):148–57. DOI:10.1038/ki.2008.130.
13. Gonzalez-Parra E, Tuñón J, Egido J, Ortiz A. Phosphate: a stealthier killer than previously thought? Cardiovasc Pathol. 2012;21 (5):372–81. DOI:10.1016/j.carpath.2012.02.008.
14. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis. 1998;31 (4):607–17.
15. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305 (11):1119–27. DOI:10.1001/jama.2011.308.
16. Lertdumrongluk P, Rhee CM, Park J, Lau WL, Moradi H, Jing J et al. Association of serum phosphorus concentration with mortality in elderly and nonelderly hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2013;23 (6):411–21. DOI:10.1053/j.jrn.2013.01.018.

17. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 (12):2251–7. DOI:10.2215/CJN.00810110.
18. Dominguez JR, Kestenbaum B, Chonchol M, Block G, Laughlin GA, Lewis CE et al. Relationships between serum and urine phosphorus with all-cause and cardiovascular mortality: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Am J Kidney Dis. 2013;61 (4):555–63. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.11.033.
19. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, Wang TJ, Aragam J, D'Agostino RB et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. Eur J Heart Fail. 2010;12 (8):812–8. DOI:10.1093/eurjhf/hfq106.
20. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Guidi GC. Relationship between serum phosphate and cardiovascular risk factors in a large cohort of adult outpatients. Diabetes Res Clin Pract. 2009;84 (1):e3–5. DOI:10.1016/j.diabres.2009.01.003.
21. Kestenbaum BR, Adeney KL, de Boer IH, Ix JH, Shlipak MG, Siscovick DS. Incidence and progression of coronary calcification in chronic kidney disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Kidney Int. 2009;76 (9):991–8. DOI:10.1038/ki.2009.298.
22. Dominguez JR, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Fractional excretion of phosphorus modifies the association between fibroblast growth factor-23 and outcomes. J Am Soc Nephrol. 2013;24 (4):647–54. DOI:10.1681/ASN.2012090894.
23. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. Nat Rev Nephrol. 2014;10 (5):268–78. DOI:10.1038/nrneph.2014.49.
24. Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Maizel J, Louvet L et al. Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE-/-) mice with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2008;23 (1):82–90. DOI:10.1093/ ndt/gfm699.
25. Kendrick J, Ix JH, Targher G, Smits G, Chonchol M. Relation of serum phosphorus levels to ankle brachial pressure index (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). Am J Cardiol. 2010;106 (4):564–8. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.03.070.
26. Kööbi P, Vehmas TI, Jolma P, Kalliovalkama J, Fan M, Niemelä O et al. High-calcium vs high-phosphate intake and small artery tone in advanced experimental renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. 2006;21 (10):2754–61. DOI:10.1093/ndt/gfl270.
27. Ritz E, Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3 (3):920–9. DOI:10.2215/CJN.04571007.
28. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging – lessons from Klotho-deficient mice. Mech Ageing Dev. 2010;131 (4):270–5. DOI:10.1016/j.mad.2010.02.008.
29. Ellam T, Wilkie M, Chamberlain J, Crossman D, Eastell R, Francis S et al. Dietary phosphate modulates atherogenesis and insulin resistance in apolipoprotein E knockout mice – brief report. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31 (9):1988–90. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.231001.
30. Nikolov IG, Joki N, Nguyen-Khoa T, Guerrera IC, Maizel J, Benchitrit J et al. Lanthanum carbonate, like sevelamer-HCl, retards the progression of vascular calcification and atherosclerosis in uremic apolipoprotein E-deficient mice. Nephrol Dial Transplant. 2012;27 (2):505–13. DOI:10.1093/ndt/gfr254.
31. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, Bammens B, Claes K, Kuypers D et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 (7):1268–76. DOI:10.2215/CJN.08241109.
32. Liu LCY, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Veer E, Belonje AM, Szymanski MK et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. Eur J Heart Fail. 2011;13 (6):619–25. DOI:10.1093/eurjhf/hfr032.
33. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. Hypertension. 1997;30 (5):1289–94.
34. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. Curr Osteoporos Rep. 2008;6 (2):77–83.
35. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292 (4):F1215–1218. DOI:10.1152/ajprenal.00406.2006.
36. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? J Am Coll Cardiol. 2003;41 (1):105–12.
37. Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y, Ikizek M, Aydin M, Eryonucu B et al. Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 (10):1780–6. DOI:10.2215/CJN.02560310.
38. Khan M. AM, Chirinos JA, Litt H, Yang W, Rosas SE. FGF-23 and the progression of coronary arterial calcification in patients new to dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7 (12):2017–22. DOI:10.2215/CJN.02160212.
39. Mirza A. MAI, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. Atherosclerosis. 2009;205 (2):385–90. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.001.
40. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH et al. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7 (7):1155–62. DOI:10.2215/CJN.13281211.
41. Kovesdy CP, Quarles LD. The role of fibroblast growth factor-23 in cardiorenal syndrome. Nephron Clin Pract. 2013;123 (3–4):194–201. DOI:10.1159/000353593.
42. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. Circulation. 2009;119 (19):2545–52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506.
43. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M–C, Sloan A, Isakova T et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest. 2011;121 (11):4393–408. DOI:10.1172/JCI46122.
44. Chen X. NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. Kidney Int. 2002;62 (5):1724–31. DOI:10.1046/j.1523–1755.2002.00625.x.
45. Plischke M, Neuhold S, Adlbrecht C, Bielesz B, Shayganfar S, Bieglmayer C et al. Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. Eur J Clin Invest. 2012;42 (6):649–56. DOI:10.1111/j.1365–2362.2011.02631.x.
46. Ess M, Heitmair-Wietzorrek K, Frick M, Umlauf N, Ulmer H, Poelzl G. Serum phosphate and long-term outcome among patients with stable heart failure. J Card Fail. 2013;19 (1):25–30. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.11.008.
47. Bech A, Blans M, Raaijmakers M, Mulkens C, Telting D, de Boer H. Hypophosphatemia on the intensive care unit: individualized phosphate replacement based on serum levels and distribution volume. J Crit Care. 2013;28 (5):838–43. DOI:10.1016/ j.jcrc.2013.03.002.
48. Squires MH, Dann GC, Lad NL, Fisher SB, Martin BM, Kooby DA et al. Hypophosphataemia after major hepatectomy and the risk of post-operative hepatic insufficiency and mortality: an analysis of 719 patients. HPB (Oxford). 2014;16 (10):884–91. DOI:10.1111/hpb.12276.
49. Rozentryt P, Nowak J, Niedziela J, Hudzik B, Doehner W, Jankowska EA et al. Serum phosphorus level is related to degree of clinical response to up-titration of heart failure pharmacotherapy. Int J Cardiol. 2014;177 (1):248–54. DOI:10.1016/ j.ijcard.2014.09.034.
50. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364 (19):1844–54. DOI:10.1056/NEJMra0904569.
51. Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Kocak S, Girisgin S et al. Serum intestinal fatty acid binding protein and phosphate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia: an experimental study in rabbits. J Emerg Med. 2012;42 (6):741–7. DOI:10.1016/j.jemermed.2011.05.051.
52. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addesso V et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. Am J Med. 1997;103 (3):197–207.
53. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable,

cause of life-threatening infant heart failure. Heart. 2008;94 (5):581–4. DOI:10.1136/hrt.2007.119792.
54. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh C-H, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. Crit Care. 2013;17 (3):R106. DOI:10.1186/cc12756.
55. Collage RD, Howell GM, Zhang X, Stripay JL, Lee JS, Angus DC et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. Crit Care Med. 2013;41 (11):e352–360. DOI:10.1097/CCM.0b013e31828cf436.
56. Arakelyan P. KP, Sahakyan YA, Hayrapetyan LR, Khudaverdyan DN, Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S et al. Calcium-regulating peptide hormones and blood electrolytic balance in chronic heart failure. Regul Pept. 2007;142 (3):95–100. DOI:10.1016/j.regpep.2007.02.001.
57. Garakyaraghi M, Kerdegari M, Siavash M. Calcium and vitamin D status in heart failure patients in Isfahan, Iran. Biol Trace Elem Res. 2010;135 (1–3):67–73. DOI:10.1007/s12011-009-8492-9.
58. Rozentryt P, Niedziela JT, Hudzik B, Doehner W, Jankowska EA, Nowak J et al. Abnormal serum calcium levels are associated with clinical response to maximization of heart failure therapy. Pol Arch Med Wewn. 2015;125 (1–2):54–64.
59. Garcia P, Schwenzer S, Slotta JE, Scheuer C, Tami AE, Holstein JH et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation – role of a local renin-angiotensin system. Br J Pharmacol. 2010;159 (8):1672–80. DOI:10.1111/j.1476–5381.2010.00651.x.
60. Liu YY, Yao WM, Wu T, Xu BL, Chen F, Cui L. Captopril improves osteopenia in ovariectomized rats and promotes bone formation in osteoblasts. J Bone Miner Metab. 2011;29 (2):149–58. DOI:10.1007/s00774-010-0209-9.
61. Khajuria K. DK, Razdan R, Mahapatra DR, Bhat MR. Osteoprotective effect of propranolol in ovariectomized rats: a comparison with zoledronic acid and alfacalcidol. J Orthop Sci. 2013;18 (5):832–42. DOI:10.1007/s00776-013-0433-y.
62. Salcuni AS, Palmieri S, Carnevale V, Morelli V, Battista C, Guarnieri V et al. Bone involvement in aldosteronism. J Bone Miner Res. 2012;27 (10):2217–22. DOI:10.1002/jbmr.1660.
63. Cubbon RM, Thomas CH, Drozd M, Gierula J, Jamil HA, Byrom R et al. Calcium, phosphate and calcium phosphate product are markers of outcome in patients with chronic heart failure. J Nephrol. 2015;28 (2):209–15. DOI:10.1007/s40620-014-0075-y.
64. Saji F, Shiizaki K, Shimada S, Okada T, Kunimoto K, Sakaguchi T et al. Regulation of fibroblast growth factor 23 production in bone in uremic rats. Nephron Physiol. 2009;111 (4):p59–66. DOI:10.1159/000210389.
65. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. Exp Cell Res. 2012;318 (9):1040–8. DOI:10.1016/j.yexcr.2012.02.027.
66. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. Kidney Int. 2005;67 (3):1171–8. DOI:10.1111/j.1523–1755.2005.00184.x.
67. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. Kidney Int. 2010;77 (3):211–8. DOI:10.1038/ki.2009.464.
68. Kovesdy CP, Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don»t know, and what we need to know. Nephrol Dial Transplant. 2013;28 (9):2228–36. DOI:10.1093/ndt/gft065.
69. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16 (7):2205–15. DOI:10.1681/ASN.2005010052.
70. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2008;359 (6):584–92. DOI:10.1056/NEJMoa0706130.
71. Jean G, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, Mayor B et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF) – 23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24 (9):2792–6. DOI:10.1093/ndt/gfp191.
72. Nakano C, Hamano T, Fujii N, Obi Y, Matsui I, Tomida K et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. Bone. 2012;50 (6):1266–74. DOI:10.1016/j.bone.2012.02.634.
73. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. J Clin Invest. 2012;122 (7):2543–53. DOI:10.1172/JCI61405.
74. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. JAMA. 2011;305 (23):2432–9. DOI:10.1001/jama.2011.826.
75. Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. Eur Heart J. 2011;32 (21):2688–96. DOI:10.1093/eurheartj/ehr215.
76. Shibata K, Fujita S-I, Morita H, Okamoto Y, Sohmiya K, Hoshiga M et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23, α-Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. PLoS ONE. 2013;8 (9):e73184. DOI:10.1371/journal.pone.0073184.
77. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). J Am Coll Cardiol. 2012;60 (3):200–7. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.040.
78. Pöss J, Mahfoud F, Seiler S, Heine GH, Fliser D, Böhm M et al. FGF-23 is associated with increased disease severity and early mortality in cardiogenic shock. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013;2 (3):211–8. DOI:10.1177/2048872613494025.
79. Poelzl G, Trenkler C, Kliebhan J, Wuertinger P, Seger C, Kaser S et al. FGF23 is associated with disease severity and prognosis in chronic heart failure. Eur J Clin Invest. 2014;44 (12):1150–8. DOI:10.1111/eci.12349.
80. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. Ann Intern Med. 2010;152 (10):640–8. DOI:10.7326/0003-4819-152-10-201005180-00004.
81. Xie J, Cha S-K, An S-W, Kuro-O M, Birnbaumer L, Huang C–L. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. Nat Commun. 2012;3:1238. DOI:10.1038/ncomms2240.
82. Zhou L, Li Y, Zhou D, Tan RJ, Liu Y. Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/β-catenin signaling. J Am Soc Nephrol. 2013;24 (5):771–85. DOI:10.1681/ASN.2012080865.
83. Wohlfahrt P, Melenovsky V, Kotrc M, Benes J, Jabor A, Franekova J et al. Association of Fibroblast Growth Factor-23 Levels and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Chronic Systolic Heart Failure. JACC Heart Fail. 2015;3 (10):829–39. DOI:10.1016/j.jchf.2015.05.012.
84. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. J Am Soc Nephrol. 2011;22 (10):1923–30. DOI:10.1681/ASN.2011020175.
85. Gruson D, Lepoutre T, Ketelslegers J-M, Cumps J, Ahn SA, Rousseau MF. C-terminal FGF23 is a strong predictor of survival in systolic heart failure. Peptides. 2012;37 (2):258–62. DOI:10.1016/j.peptides.2012.08.003.
86. Карпова Н. Ю., Шостак Н. А., Рашид М. А., Казакова Т. В., Ойноткинова О. Ш. Кальцинированный аортальный стеноз [Internet]. М.: Медиа Сфера; 2011 [cited 2017]. 128 с. Available from: https://search.rsl.ru/ru/record/01004948243
87. Näppi S, Saha H, Virtanen V, Limnell V, Sand J, Salmi J et al. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. Cardiology. 2000;93 (4):229–33. DOI:10.1159/000007031.

Abbott

- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%[1*]
- Повышает насосную функцию сердца[2*]
- Способствует восстановлению клеток сердца[3, 4*]



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА[5]

Омакор

Регистрационный номер: ЛС-000559. **МНН или группировочное название:** омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК = 1.2/1 90%]. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам. GISSI-Prevenzione – многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование с участием пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (менее 3 месяцев), принимавших препарат Омакор, и не принимавших препарат Омакор. Результаты, полученные после 3,5 лет наблюдений на фоне приема Омакора по 1 г в сутки, показали значительное снижение критериев комбинированной конечной точки, включающих показатель смертности от всех причин, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 15 %, p = 0,0226) у пациентов, принимавших только Омакор по сравнению с контрольной группой. Было показано снижение предварительно заданных критериев вторичной конечной точки, включающих смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 20 %, p = 0,0082) у пациентов, принимающих только Омакор по сравнению с контрольной группой. В исследовании GISSI-Heart Failure изучалось влияние препарата Омакор на снижение смертности и госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), получавших стандартную медикаментозную терапию. Результаты показали снижение критериев обеих конечных точек, включая смерть от всех причин (снижение относительного риска на 9 %, p=0,041) и смерть от всех причин и госпитализацию по причине сердечно-сосудистых патологий (снижение относительного риска на 8 %, p=0,009). Вторичный анализ уровня первичной госпитализации из-за желудочковых аритмий показал снижение относительного риска на 28 % (p=0,013) у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с группой плацебо. По результатам субанализа было показано относительное увеличение фракции выброса левого желудочка на 8,1 %, 11,1 % и 11,5 % через 1, 2 и 3 года соответственно у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с 6,3 %, 8,2 % и 9,9 % у группы плацебо (p=0,005). **Показания к применению.** *Гипертриглицеридемия*: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу, вспомогательным веществам, а также к сое. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемии I типа). С осторожностью. Возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, фибратами; геморрагический диатез, тяжелые травмы, хирургические операции (риск увеличения времени кровотечения). Опыт применения при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы.** Внутрь, во время приема пищи во избежание развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы - 4 капсулы. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. *Вторичная профилактика инфаркта миокарда*. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. **Побочное действие*:** желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боли в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка** Симптомы: возможно появление побочных эффектов. Лечение: симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами и другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, возрастает риск увеличения времени кровотечения. Совместное применение с варфарином не приводит к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако при комбинированном применении препарата Омакор и варфарина или прекращении курса лечения препаратом Омакор необходим контроль протромбинового времени либо МНО (международного нормализованного отношения). **Особые указания*.** В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при приеме высокой дозы - 4 капсулы) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови, а также получающими антикоагулянтную терапию или препараты, влияющие на систему гемостаза (ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, нестероидные противовоспалительные препараты), а при необходимости – соответствующая коррекция дозы антикоагулянта или средств, влияющих на систему гемостаза. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при приеме высокой дозы – 4 капсулы). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций*.** Омакор может несущественно повлиять (риск развития головокружений) на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поэтому следует соблюдать осторожность. **Условия хранения.** В сухом месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! **Условия отпуска.** По рецепту. ***Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**

СИП от 27.04.17 на основании ИМП от 06.04.2017.

1. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. **2.** Ghio S., Scelì L., Latini R. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. European Journal of Heart Failure. 2010; 12; 1345-1353. **3.** Wilson Tang W.H., Samara M.A. Polyunsaturated fatty acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57:880-883. **4.** Rupp Heinz. Omacor® (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul;26(7):675-90. **5.** Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 06.04.2017.

* У пациентов после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш, д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел. (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru RUOMA161554a от 26.05.2017.

88. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. Eur Heart J. 2003;24 (22):2054–60.
89. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation. 2009;119 (21):2765–71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733.
90. Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, Flax SD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. Am J Med Sci. 2006;331 (1):30–4.
91. Alsafwah S, Laguardia SP, Arroyo M, Dockery BK, Bhattacharya SK, Ahokas RA et al. Congestive heart failure is a systemic illness: a role for minerals and micronutrients. Clin Med Res. 2007;5 (4):238–43. DOI:10.3121/cmr.2007.737.
92. Sun Y, Ahokas RA, Bhattacharya SK, Gerling IC, Carbone LD, Weber KT. Oxidative stress in aldosteronism. Cardiovasc Res. 2006;71 (2):300–9. DOI:10.1016/j.cardiores.2006.03.007.
93. Карпова Н. Ю., Шостак Н. А., Рашид М. А. Остеопороз: современное состояние проблемы. Место альфакальцидола в комплексном лечении остеопороза. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 30 с.
94. Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system. Osteoporos Int. 2013;24 (8):2167–80. DOI:10.1007/s00198-013-2281-1.
95. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? Eur Heart J. 2013;34 (48):3691–8. DOI:10.1093/eurheartj/eht166.
96. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2012;33 (3):456–92. DOI:10.1210/er.2012–1000.
97. Haussler R. MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR) – mediated actions of 1α,25(OH)$_2$ vitamin D$_3$: genomic and non-genomic mechanisms. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25 (4):543–59. DOI:10.1016/ j.beem.2011.05.010.
98. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80 (6 Suppl): 1689S – 96S.
99. Zhao G, Simpson RU. Membrane localization, Caveolin-3 association and rapid actions of vitamin D receptor in cardiac myocytes. Steroids. 2010;75 (8–9):555–9. DOI:10.1016/j.steroids.2009.12.001.
100. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr. 2008;88 (2):491S–499S.
101. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). Cancer Causes Control. 2005;16 (2):83–95. DOI:10.1007/s10552-004-1661-4.
102. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357 (3):266–81. DOI:10.1056/NEJMra070553.
103. Wang J, Luben R, Khaw K-T, Bingham S, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC) – Norfolk Study. Diabetes Care. 2008;31 (11):2120–5. DOI:10.2337/dc08–1085.
104. Melamed L. ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Arch Intern Med. 2008;168 (15):1629–37. DOI:10.1001/archinte. 168.15.1629.
105. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong T-T, Zhang Y et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. Circulation. 2011;124 (17):1838–47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680.
106. Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. J Am Soc Nephrol. 2002;13 (3):621–9.
107. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D$_3$ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. Am J Physiol. 1997;272 (4 Pt 2):H1751–1758. DOI:10.1152/ajpheart.1997.272.4. H1751.
108. Simpson RU. Selective knockout of the vitamin d receptor in the heart results in cardiac hypertrophy: is the heart a drugable target for vitamin D receptor agonists? Circulation. 2011;124 (17):1808–10. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061234.
109. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao L-P, Qiao G, Zheng W et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288 (1):E125–132. DOI:10.1152/ajpendo.00224.2004.
110. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin-D$_3$ treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. J Cardiovasc Pharmacol. 2008;51 (6):559–64. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181761906.
111. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen Y-S et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104 (43):16810–5. DOI:10.1073/pnas.0611202104.
112. Merke J, Milde P, Lewicka S, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. J Clin Invest. 1989;83 (6):1903–15. DOI:10.1172/JCI114097.
113. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, Bernheim J, Klein O, Green J et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294 (5):F1059–1064. DOI:10.1152/ajprenal.00051.2008.
114. Martinesi M, Bruni S, Stio M, Treves C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells. Cell Biol Int. 2006;30 (4):365–75. DOI:10.1016/j.cellbi.2006.01.004.
115. Raymond M-A, Désormeaux A, Labelle A, Soulez M, Soulez G, Langelier Y et al. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor. Biochem Biophys Res Commun. 2005;338 (3):1374–82. DOI:10.1016/ j.bbrc.2005.10.105.
116. Wong S. MSK, Delansorne R, Man RYK, Vanhoutte PM. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;295 (1):H289–296. DOI:10.1152/ajpheart.00116.2008.
117. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, Nakajima K, Kita T, Shinohara M et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30 (12):2495–503. DOI:10.1161/ATVBAHA.110.215459.
118. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B et al. 1,25(OH)$_2$ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2009;120 (8):687–98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070.
119. Quyyumi AA, Patel RS. Endothelial dysfunction and hypertension: cause or effect? Hypertension. 2010;55 (5):1092–4. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148957.
120. Pirro M, Manfredelli MR, Helou RS, Scarponi AM, Schillaci G, Bagaglia F et al. Association of parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D levels with arterial stiffness in postmenopausal women with vitamin D insufficiency. J Atheroscler Thromb. 2012;19 (10):924–31.
121. Lee J-I, Oh S-J, Ha W-C, Kwon H-S, Sohn T-S, Son H-S et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2012;95 (1):42–7. DOI:10.1016/j.diabres.2011.09.006.
122. Reynolds A. JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh L-S, Ho P et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2012;51 (3):544–51. DOI:10.1093/rheumatology/ker352.
123. Zagura M, Serg M, Kampus P, Zilmer M, Eha J, Unt E et al. Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;42 (5):689–95. DOI:10.1016/j.ejvs.2011.07.027.
124. Giallauria F, Milaneschi Y, Tanaka T, Maggio M, Canepa M, Elango P et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97 (10):3717–23. DOI:10.1210/jc.2012–1584.

125. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008;168 (12):1340–9. DOI:10.1001/archinte.168.12.1340.
126. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4 (9):1515–22. DOI:10.2215/CJN.02260409.
127. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002;110 (2):229–38. DOI:10.1172/JCI15219.
128. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clin Chim Acta. 2010;411 (17–18):1354–60. DOI:10.1016/j.cca.2010.05.037.
129. Forman JP, Williams JS, Fisher NDL. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. Hypertension. 2010;55 (5):1283–8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619.
130. Vaidya A, Sun B, Larson C, Forman JP, Williams JS. Vitamin D_3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin ii akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: an interventional study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97 (7):2456–65. DOI:10.1210/jc.2012–1156.
131. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Arch Intern Med. 2008;168 (11):1174–80. DOI:10.1001/archinte.168.11.1174.
132. Kempker JA, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. Crit Care. 2012;16 (4):316. DOI:10.1186/cc11252.
133. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. Diabetes. 2008;57 (10):2619–25. DOI:10.2337/db08–0593.
134. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nat Rev Cardiol. 2009;6 (10):621–30. DOI:10.1038/nrcardio.2009.135.
135. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. Metab Clin Exp. 2012;61 (4):450–8. DOI:10.1016/j.metabol.2011.09.007.
136. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Brennan SL, Kotowicz MA. Behavioural and physical characteristics associated with vitamin D status in women. Bone. 2009;44 (6):1085–91. DOI:10.1016/j.bone.2009.02.020.
137. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension. 2007;49 (5):1063–9. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.
138. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. Hypertension. 2008;52 (5):828–32. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630.
139. Hirani V. Relationship between vitamin D and hyperglycemia in older people from a nationally representative population survey. J Am Geriatr Soc. 2011;59 (10):1786–92. DOI:10.1111/j.1532–5415.2011.03590.x.
140. Ignat M, Teletin M, Tisserand J, Khetchoumian K, Dennefeld C, Chambon P et al. Arterial calcifications and increased expression of vitamin D receptor targets in mice lacking TIF1alpha. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105 (7):2598–603. DOI:10.1073/pnas.0712030105.
141. Young KA, Snell-Bergeon JK, Naik RG, Hokanson JE, Tarullo D, Gottlieb PA et al. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011;34 (2):454–8. DOI:10.2337/dc10–0757.
142. Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Khan S et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. Nephrol Dial Transplant. 2012;27 (5):1942–9. DOI:10.1093/ndt/gfr531.
143. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73 (12):1355–63. DOI:10.1038/ki.2008.35.
144. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. South Med J. 2010;103 (8):729–37. DOI:10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389.
145. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96 (7):1931–42. DOI:10.1210/jc.2011–0398.
146. Weber KT, Rosenberg EW, Sayre RM, Rapid Precision Testing Laboratories. Suberythemal ultraviolet exposure and reduction in blood pressure. Am J Med. 2004;117 (4):281–2. DOI:10.1016/j.amjmed.2004.03.016.
147. Ergenekon E, Gücüyener K, Dursun H, Erbaş D, Oztürk G, Koç E et al. Nitric oxide production in newborns under phototherapy. Nitric Oxide. 2002;6 (1):69–72. DOI:10.1006/niox.2001.0364.
148. Büyükafşar K, Levent A, Un I, Ark M, Arikan O, Ozveren E. Mediation of nitric oxide from photosensitive stores in the photorelaxation of the rabbit corpus cavernosum. Eur J Pharmacol. 2003;459 (2–3):263–7.
149. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women»s Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ. 2011;342: d2040.
150. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (1):CD007470. DOI:10.1002/14651858. CD007470.pub3.
151. Thieden E, Jørgensen HL, Jørgensen NR, Philipsen PA, Wulf HC. Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans a randomized controlled trial. Photochem Photobiol. 2008;84 (6):1487–92. DOI:10.1111/j.1751–1097.2008.00372.x.
152. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80 (6 Suppl): 1678S – 88S.
153. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2006;83 (4):754–9.
154. Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Myers LK, Xing Z et al. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287 (5):H2023–2026. DOI:10.1152/ajpheart.00477.2004.
155. Abou-Raya S, Abou-Raya A. Osteoporosis and congestive heart failure (CHF) in the elderly patient: double disease burden. Arch Gerontol Geriatr. 2009;49 (2):250–4. DOI:10.1016/j.archger.2008.09.004.
156. Лесняк О. М., Торопцова Н. В. Диагностика, лечение и профилактика остеопороза в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. Российский Семейный Врач. 2014;18 (4):4–17.
157. Rahmani P, Morin S. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men. CMAJ. 2009;181 (11):815–20. DOI:10.1503/cmaj.080709.
158. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. Ann Med. 2004;36 (7):518–29. DOI:10.1080/07853890410017467.
159. Bia M. Evaluation and management of bone disease and fractures post transplant. Transplant Rev (Orlando). 2008;22 (1):52–61. DOI:10.1016/j.trre.2007.09.001.
160. Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. Int J Cardiol. 2013;162 (2):77–85. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.09.079.
161. Сторожаков И. Г. И., Резник Е. В., Гендлин Г. Е., Хрипун А. И. Взаимосвязь остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Российский Медицинский Журнал. 2011; (3):34–41.

162. Jankowska A. EA, Jakubaszko J, Cwynar A, Majda J, Ponikowska B, Kustrzycka-Kratochwil D et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. Eur J Heart Fail. 2009;11 (1):28–38. DOI:10.1093/eurjhf/hfn004.
163. Frost J. RJA, Sonne C, Wehr U, Stempfle H-U. Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure. Eur J Endocrinol. 2007;156 (3):309–14. DOI:10.1530/EJE-06–0614.
164. von Haehling S, Lainscak M, Doehner W, Ponikowski P, Rosano G, Jordan J et al. Diabetes mellitus, cachexia and obesity in heart failure: rationale and design of the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010;1 (2):187–94. DOI:10.1007/s13539-010-0013-3.
165. Bozic B, Loncar G, Prodanovic N, Radojicic Z, Cvorovic V, Dimkovic S et al. Relationship between high circulating adiponectin with bone mineral density and bone metabolism in elderly males with chronic heart failure. J Card Fail. 2010;16 (4):301–7. DOI:10.1016/j.cardfail.2009.12.015.
166. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. Circulation. 2008;118 (19):1946–52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784009.
167. Carbone L, Buzková P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2010;31 (1):77–84. DOI:10.1093/eurheartj/ehp483.
168. Kestenbaum B, Glazer NL, Köttgen A, Felix JF, Hwang S-J, Liu Y et al. Common genetic variants associate with serum phosphorus concentration. J Am Soc Nephrol. 2010;21 (7):1223–32. DOI:10.1681/ASN.2009111104.
169. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 (4):683–92. DOI:10.2215/CJN.08601209.
170. Burnett S-AM, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Jüppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. J Bone Miner Res. 2006;21 (8):1187–96. DOI:10.1359/jbmr.060507.
171. Vervloet G. MG, van Ittersum FJ, Büttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6 (2):383–9. DOI:10.2215/CJN.04730510.
172. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6 (2):257–64. DOI:10.2215/CJN.05040610.
173. Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, Yang W, Zhang X, Sozio SM et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. J Ren Nutr. 2012;22 (4):379–388. e1. DOI:10.1053/j.jrn.2012.01.026.
174. Gutiérrez OM. Sodium- and phosphorus-based food additives: persistent but surmountable hurdles in the management of nutrition in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20 (2):150–6. DOI:10.1053/j.ackd.2012.10.008.
175. De Lorenzo A, Noce A, Bigioni M, Calabrese V, Della Rocca DG, Di Daniele N et al. The effects of Italian Mediterranean organic diet (IMOD) on health status. Curr Pharm Des. 2010;16 (7):814–24.
176. Смирнов А. В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург: Левша; 2012. 54 с.
177. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. J Am Soc Nephrol. 2012;23 (8):1407–15. DOI:10.1681/ASN.2012030223.
178. Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G, Smith K, Vargas G, Houston J et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8 (6):1009–18. DOI:10.2215/CJN.09250912.
179. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Galán A, Martinez-Calero A, Navas V, Rodriguez M et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26 (8):2567–71. DOI:10.1093/ndt/gfr144.
180. Chue CD, Townend JN, Moody WE, Zehnder D, Wall NA, Harper L et al. Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. J Am Soc Nephrol. 2013;24 (5):842–52. DOI:10.1681/ASN.2012070719.
181. Covic A, Passlick-Deetjen J, Kroczak M, Büschges-Seraphin B, Ghenu A, Ponce P et al. A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on fibroblast growth factor-23 and bone markers: post hoc evaluation from a controlled, randomized study. Nephrol Dial Transplant. 2013;28 (9):2383–92. DOI:10.1093/ndt/gft203.
182. Seifert ME, de las Fuentes L, Rothstein M, Dietzen DJ, Bierhals AJ, Cheng SC et al. Effects of phosphate binder therapy on vascular stiffness in early-stage chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2013;38 (2):158–67. DOI:10.1159/000353569.
183. Spatz C, Roe K, Lehman E, Verma N. Effect of a non-calcium-based phosphate binder on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2013;123 (1–2):61–6. DOI:10.1159/000351811.
184. Isakova T, Gutiérrez OM, Smith K, Epstein M, Keating LK, Jüppner H et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2011;26 (2):584–91. DOI:10.1093/ndt/gfq419.
185. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 2007;72 (9):1130–7. DOI:10.1038/sj.ki.5002466.
186. Ix JH, Ganjoo P, Tipping D, Tershakovec AM, Bostom AG. Sustained hypophosphatemic effect of once-daily niacin/laropiprant in dyslipidemic CKD stage 3 patients. Am J Kidney Dis. 2011;57 (6):963–5. DOI:10.1053/j.ajkd.2011.03.010.
187. Maccubbin D, Tipping D, Kuznetsova O, Hanlon WA, Bostom AG. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 (4):582–9. DOI:10.2215/CJN.07341009.
188. Soriano S, Ojeda R, Rodríguez M, Almadén Y, Rodríguez M, Martín-Malo A et al. The effect of phosphate binders, calcium and lanthanum carbonate on FGF23 levels in chronic kidney disease patients. Clin Nephrol. 2013;80 (1):17–22. DOI:10.5414/CN107764.
189. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, Onoda N, Kato H, Okada T et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. Ther Apher Dial. 2005;9 (4):336–9. DOI:10.1111/j.1744–9987.2005.00293.x.
190. Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H, Yao W, Shahnazari M, Lane N et al. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2010;298 (6):F1315–1322. DOI:10.1152/ajprenal.00552.2009.
191. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5 (1):110–6. DOI:10.2215/CJN.03630509.
192. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012;367 (26):2482–94. DOI:10.1056/NEJMoa1205624.
193. Wöhrle S, Henninger C, Bonny O, Thuery A, Beluch N, Hynes NE et al. Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. J Bone Miner Res. 2013;28 (4):899–911. DOI:10.1002/jbmr.1810.

Материал поступил в редакцию 07/11/2017