

· 专家共识 ·

拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用的专家共识



扫一扫下载指南原文

一、概述

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者随着肾功能的减退,会出现钙、磷、活性维生素 D 代谢的紊乱,进而刺激甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的分泌,最终导致继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT, 简称继发性甲旁亢)发生。SHPT 可导致骨病、心血管钙化、异位软组织钙化等不良后果。其中心血管钙化是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者死亡的重要原因。

1. SHPT: SHPT 是 CKD 患者最常见的并发症之一,是指由 CKD 导致的甲状旁腺组织继发性增生/腺瘤形成及血清 PTH 水平升高的临床症状。SHPT 多发生于 CKD 4 期以上的患者,是机体对钙、磷、活性维生素 D 代谢紊乱的一种适应性反应。SHPT 发病的主要原因为:随着肾功能的减退,CKD 患者出现高磷血症、体内活性维生素 D 的合成减少、血钙水平降低等多种改变。上述因素刺激 PTH 分泌,PTH 通过动员骨钙磷释放,以维持血钙的平衡。但由于肾功能的进一步减退,钙磷代谢紊乱、维生素 D 缺乏、甲状旁腺细胞对钙及维生素 D 的反馈不敏感及骨对 PTH 的抵抗持续存在,刺激甲状旁腺持续分泌 PTH,促进甲状旁腺增生而出现 SHPT。

2. SHPT 的治疗原则: CKD 患者需定期检测血清钙、磷、PTH 等水平变化,以便早期诊断和干预 SHPT^[1-2]。2017 版改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)慢性肾脏病-矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)指南指出,对于 CKD 3a-5D 期患者,CKD-MBD 治疗应根据血磷、血钙、PTH 等一系列测定结果综合考虑^[3]。血清磷、钙和 PTH 浓度需要常规检测,临床医生不应该根据孤立的单一结果来决定用药,而应该基于各个指标的变化趋势来决定患者的治疗方案^[3]。SHPT 初始治疗可使用活性维生素 D 及其类似物以及拟钙剂等药物,进展至 CKD 5D 期患者如 PTH 明显升高且不能通过上述措施控制者,可以考虑进行甲状旁腺手术切除治疗。

目前国际指南[包括 KDIGO、美国肾脏病与透析患者生存质量指导指南(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)、日本透析治疗学会(Japanese Society for Dialysis Therapy, JSDT)]有关 PTH 靶目标范围推荐不尽

相同^[4-6]。2013 年中国《慢性肾脏病-骨矿物质代谢异常诊治指导》结合 2009 版 KDIGO 指南推荐制定了我国 CKD 患者 SHPT 管理的靶目标值。对 CKD 非透析患者 PTH 的理想目标值仍没有明确的推荐;对 CKD 5D 期患者 PTH 水平建议应维持于正常值上限的 2~9 倍。有关 SHPT 的管理,2017 版 KDIGO 的 CKD-MBD 指南指出,临床医生需动态、全面地综合管理不同分期 CKD 患者的钙、磷、PTH;应关注血钙水平升高或正钙平衡的潜在危害^[3]。同时新的指南也指出,目前没有研究证据支持预防性降磷治疗;早期应用含钙磷结合剂,虽然可以降低血磷水平,但是可能导致患者出现正钙平衡,增加冠状动脉和瓣膜钙化的风险^[3]。对于 ESRD 患者 SHPT 的治疗,指南肯定了拟钙剂(calcimimetic)的潜在获益,并推荐拟钙剂作为治疗 SHPT 的一线用药^[3]。

目前临床常用于治疗 CKD 患者 SHPT 的药物有:磷结合剂、维生素 D 及其类似物、拟钙剂等。2017 版 KDIGO 指南推荐,对于 CKD 5D 期需要降 PTH 治疗患者,建议使用拟钙剂、骨化三醇或维生素 D 类似物,或联合拟钙剂和骨化三醇或维生素 D 类似物治疗^[3]。这样的更新提示,我们在管理 SHPT 时,应充分重视钙、磷、PTH 的联动改变,综合考虑患者情况来选择理想的治疗方案。

二、拟钙剂在 SHPT 中的应用

(一)拟钙剂的作用机制和代谢特点

拟钙剂是一种作用于钙敏感受体(CaSR)的变构激动剂,通过结合至器官组织中的 CaSR,提高 CaSR 对钙离子的敏感性,从而激活 CaSR 产生相应的药理作用。在甲状旁腺组织中,拟钙剂变构激活 CaSR,直接抑制 PTH 的分泌和甲状旁腺细胞的增殖。与活性维生素 D 相比,拟钙剂不会增加肠道对钙和磷的吸收,从而避免了活性维生素 D 等药物可能引起的血钙和血磷升高。

目前拟钙剂药物包括盐酸西那卡塞、Etelcalcetide 和 Evocalcet。盐酸西那卡塞是目前唯一在中国上市的拟钙剂,于 2015 年 2 月在中国上市,并被批准用于治疗“维持性透析患者的 SHPT”。盐酸西那卡塞可使透析患者的血清 PTH、钙和磷水平下降^[7-8],使增生的甲状旁腺体积缩小^[9],减少患者甲状旁腺切除的需求^[10-11],抑制血管钙化和减轻钙化防御^[12-13],最终对钙磷代谢紊乱引起的骨病、心力衰竭、心血管死亡等并发症起到抑制或延缓的作用^[10,14]。

盐酸西那卡塞的药代动力学特点:口服后 2~6 h 血药浓度达峰值(C_{max})。与食物同服,盐酸西那卡塞的

C_{max} 和药时曲线下面积(AUC)可增加 50%~82%。该药呈双相消除,消除半衰期为 30~40 h。连续给药 7 d 血药浓度达稳态。C_{max} 和 AUC 随给药剂量的增大而成比例地增加。盐酸西那卡塞体内分布广泛,表观分布容积为 1000 L。血浆蛋白结合率为 93%~97%,透析不能清除。

盐酸西那卡塞的代谢途径:经细胞色素 P450(CYP) 3A4、CYP2D6、CYP1A2 等多种酶代谢。主要经肾脏排出(80%),另约 17%经粪便排出。

(二)拟钙剂在血透患者中的应用

在我国约 60%的维持性透析患者有不同程度的 SHPT 表现^[15],而这些患者中 PTH 控制的达标率仅为 55%左右。拟钙剂在血液透析患者中有着广泛的作用:

1. 拟钙剂可有效降低 SHPT 血液透析患者血清 PTH 水平:多项研究证实拟钙剂(盐酸西那卡塞)可有效降低全段甲状旁腺激素(iPTH)水平^[16-17],并提高生化指标达标率^[17-8, 18-19]。中国拟钙剂三期临床试验证实盐酸西那卡塞无论对于基线 iPTH 大于 800 ng/L 还是小于 800 ng/L 的 SHPT 均有明显疗效^[20]。EVOLVE 研究发现拟钙剂可减少患者心血管事件^[21],并显著降低甲状旁腺切除的需求^[10, 22-23]。

2. 拟钙剂有效抑制血液透析患者的异位钙化:ADVANCE 研究表明,拟钙剂联合小剂量维生素 D 可明显抑制二尖瓣和主动脉瓣钙化^[12]。此外,拟钙剂可激活平滑肌细胞 CaSR 或增加 CaSR 合成,从而抑制钙离子介导的血管钙化^[24]。

3. 拟钙剂改善血液透析患者骨代谢水平:EVOLVE 研究表明,拟钙剂可有效降低患者骨折的发生风险^[25]。BONAFIDE 研究经重复骨活检证实盐酸西那卡塞可改善肾性骨病患者骨转运状态,并能显著降低血 PTH、钙、I 型胶原 N-端前肽、骨钙素等骨代谢生化指标^[14]。

在血液透析患者中使用拟钙剂可控制 SHPT,该药尤其适用于 SHPT 患者伴发高钙血症、合并明显血管钙化或使用活性维生素 D 治疗效果不佳时。

(三)拟钙剂在腹透患者中的应用

目前,有关拟钙剂在 CKD 非透析及透析患者中的临床研究主要集中在维持性血液透析(MHD)患者中,基于腹膜透析(PD)人群的研究尚不多。但现有证据表明拟钙剂对腹膜透析患者 SHPT 无论是短期还是长期应用都有效,在控制血清钙的同时可改善患者的诸多终点事件的发生如死亡、心血管事件、血管及瓣膜钙化和骨折等^[17, 26-27]。相对于 HD 患者,PD 患者的无动力性骨病比例较高,维生素 D 缺乏更明显^[28],而血磷的清除相对较好,因此 PD 患者对于拟钙剂的需求比例相对 HD 患者较低。

在维持性腹膜透析患者中,拟钙剂特别适用于经传统的磷结合剂及维生素 D 类似物治疗效果不佳的高钙、

高磷、高 PTH 患者。PD 患者使用拟钙剂过程中应注意以下几点:

(1)与空腹相比,盐酸西那卡塞在餐后服用其生物利用度较高,所以推荐服用时间在主餐和腹膜透析操作后。

(2)盐酸西那卡塞进入血浆后 97%与白蛋白结合,几乎不会被腹膜透析清除。

(3)拟钙剂在 PD 患者中主要的不良反应与 HD 患者相似,但胃肠道不良发生率相对较多,如症状较明显可以尝试夜间口服。

(4)在 PD 患者中需要特别注意监测血钙水平,基线 PTH 和碱性磷酸酶(ALP)的水平与发生无动力骨病相关,当 PTH 低于 150 ng/L 时不建议使用盐酸西那卡塞^[6-7]。

(四)拟钙剂在非透析患者中的应用

拟钙剂在非透析 CKD 患者中的临床研究很少。有两项随机对照研究评估了盐酸西那卡塞在 CKD 3、4 期患者中的安全性和有效性。一项为期 18 周的 2 期研究显示,盐酸西那卡塞较安慰剂降低了 PTH 水平[32%(降低 32%)比-6%(升高 6%)],两组中 PTH 降低 30%以上的比例分别为 56%和 19%^[28]。另一项为期 32 周的 3 期研究也显示盐酸西那卡塞较安慰剂降低了 PTH 水平(43%比-1.1%),两组中 PTH 降低 30%以上的比例分别为 74%和 28%^[29]。两项研究均显示盐酸西那卡塞组血清钙水平降低,尿钙排出增多;血清磷水平增高,尿磷排出减少。最近一项关于 CKD 3~5 期非透析患者的小样本回顾性研究也支持上述结论^[19]。由于盐酸西那卡塞在 CKD 非透析患者中的临床应用数据很少,且有引起高磷血症和低钙血症的风险,因此不推荐在该类人群中常规使用盐酸西那卡塞。

考虑到盐酸西那卡塞的不良反应多数较轻,且其引起的钙磷紊乱尚可通过调整维生素 D 类似物、钙剂及磷结合剂来进一步调节,如果 CKD 非透析患者的 SHPT 难以使用常规药物纠正,可谨慎使用盐酸西那卡塞。其初始剂量为 25 mg/d,并需密切监测实验室指标,只有在 PTH 高于目标值且血清钙水平高于 84 mg/L(2.1 mmol/L, 1 mg/L=0.025 mmol/L)时才考虑调高剂量。

(五)拟钙剂在肾移植患者中的应用

肾移植后 SHPT 的发病率较高,主要原因包括:移植前就存在三发性甲状旁腺功能亢进,移植后仍然分泌过多的 PTH;移植后部分患者肾功能未完全恢复,持续刺激甲状旁腺增生。患者的钙磷代谢紊乱可长期存在,包括高钙血症、骨密度低下、肾结石或钙质沉着等,可使患者移植肾失功和患者死亡的风险增高。治疗手段包括:维生素 D 及类似物等药物治疗,以及甲状旁腺切除手术。

拟钙剂应用于肾移植后 SHPT 的疗效如何,尚缺乏充分的循证医学依据。但近几年越来越多的临床研究将拟钙剂用于治疗持续性高钙血症和甲状旁腺功能亢进的肾

移植受者,明显降低了血钙和PTH的水平,与移植术后甲状旁腺切除术效果相比未观察到明显差别^[30-31]。对于拟钙剂是否可以改善移植后的骨密度降低,少量的研究存在不同的结论^[32-33]。

关于拟钙剂应用于肾移植患者的安全性,有研究认为并不影响肾功能和免疫抑制剂的血液浓度^[34-35];也有少量报道认为拟钙剂使用影响移植肾功能,但在撤药后可以恢复^[36-37]。

总之,尚需要大规模和长期的临床研究结果来指导肾移植后SHPT拟钙剂的使用。

(六)拟钙剂的使用方法

1. 口服盐酸西那卡塞,初始剂量为成人25 mg(1片),每日1次,随餐服用,或餐后立即服用。药品需整片吞服,不建议切分后服用。

2. 监测及剂量调整:拟钙剂给药初期及剂量调整阶段应密切观察患者的症状,注意不良反应的发生。建议在服药前测定iPTH和血清钙。给药初期阶段及剂量调整阶段(目标为开始给药后约3个月),每两周测定1次iPTH浓度,每周测定1次血清钙;维持期至少每2周测定血清钙;iPTH水平基本稳定后,每月测定1次。在充分观察患者iPTH及血清钙、血清磷的基础上,可逐渐将剂量由25 mg递增,增量调整幅度为每次25 mg,增量调整间隔不少于3周,最大剂量为100 mg。最大剂量使用两个月iPTH无下降考虑拟钙剂治疗无效。

三、拟钙剂临床应用中需要注意的问题

(一)常见不良反应及处理

1. 胃肠道不良反应:盐酸西那卡塞的临床试验数据表明,主要胃肠道不良反应包括:恶心呕吐(21.6%)、胃部不适(18.7%)、食欲不振(9.8%)和腹胀(5.9%)等。在盐酸西那卡塞降低心血管事件发生率的评价试验(EVOLVE)中,盐酸西那卡塞组患者的恶心和呕吐发生率是安慰剂组的2倍^[10]。数据表明胃肠道不良反应的发生率与患者使用拟钙剂的剂量密切相关^[20]。为减轻胃肠道反应推荐患者下午或夜间服药。患者的胃肠道症状一般较短暂,程度轻微至中度。症状明显者建议给予对症处理。

2. 低钙血症:低钙血症是接受盐酸西那卡塞治疗的患者需密切注意的不良反应。一项盐酸西那卡塞治疗CKD-MBD的荟萃分析显示,相比安慰剂,使用盐酸西那卡塞时低钙血症的风险增加8.5倍^[38]。由于发生低钙血症时会导致QT间期延长、麻痹、肌肉痉挛、心律不齐、血压下降以及癫痫等临床症状,因此建议在服用拟钙剂的治疗初期阶段及剂量调整阶段每周测定1次血清钙浓度,在维持期至少每2周测定血清钙浓度。研究显示,服用拟钙剂后的血清钙下降较常见,但是出现血清钙低于

75 mg/L(1.8 mmol/L)的患者比例较少;停药后,大部分患者血清钙浓度均可缓慢恢复。患者基线PTH和ALP越高,患者发生低钙血症的风险越大,这可能与基线PTH高的患者骨代谢处于高转运状态,使用拟钙剂后出现“骨饥饿综合征(hungry bone syndrome)”的程度更为严重有关。

患者出现低钙血症等症状时,应立即检测血清钙浓度,并酌情使用钙剂或维生素D制剂。当患者存在低白蛋白血症(血清白蛋白值低于40 g/L)时,推荐采用校正血清钙作为观察指标。校正钙浓度的计算方法:

校正钙浓度(mg/L)=血清钙(mg/L)-血清白蛋白(g/L)+40

患者血清钙浓度低于84 mg/L(2.1 mmol/L)时,若血清钙浓度为75~84 mg/L(1.8~2.1 mmol/L),盐酸西那卡塞原则上不增量(可根据情况减量),考虑使用钙制剂或维生素D制剂,每周至少测定一次血清钙,建议实施心电图检查;需确定血清钙恢复至84 mg/L(2.1 mmol/L)以上才可增量盐酸西那卡塞。若血清钙浓度<75 mg/L(1.8 mmol/L),立即停用盐酸西那卡塞;需确定血清钙恢复至84 mg/L(2.1 mmol/L)以上,才重新开始给药,并从停药前剂量或更低剂量开始给药。2017版KDIGO指南中指出,对于使用拟钙剂患者,若低血钙不显著或存在无症状的低钙血症,可根据医生的临床经验给予个体化的适当处理^[3]。

3. 患者有以下情况时慎用拟钙剂:①低钙血症;②有癫痫发作风险或既往有癫痫病史;③肝功能异常;④消化道出血或既往有消化道溃疡病史;⑤孕妇及可能怀孕的女性;⑥哺乳期女性,若不得已需使用时,应中止哺乳;⑦由于65岁以上患者较65岁以下患者的不良反应(特别是QT间期延长)发生率呈增高的趋势,因此65岁以上患者应谨慎使用,发现不良反应时及时减少剂量或停药。

(二)拟钙剂与其他药物的相互作用(见表1)

1. 细胞色素P450 3A4酶(CYP3A4)强抑制剂类会导致盐酸西那卡塞药物浓度升高:CYP3A4可部分代谢盐酸西那卡塞。如果患者开始使用CYP3A4强抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑),则可能需要减少盐酸西那卡塞的剂量^[39]。合并使用这些药物的患者应密切监测PTH和血清钙浓度。

2. 通过细胞色素P450 2D6酶(CYP2D6)途径代谢的药物需减少剂量:盐酸西那卡塞是CYP2D6的强有力的抑制剂。通过CYP2D6途径代谢的药物特别是那些治疗剂量范围狭窄的药物(如氟卡因类和大多数三环类抗抑郁药)可能需要减少剂量^[40]。

四、展望

CKD-MBD对CKD患者预后的影响正日益引起临床医生的重视。虽然CKD-MBD的管理需要多管齐下、综合施策,但近年来问世的以盐酸西那卡塞为代表的拟钙剂,

表 1 盐酸西那卡塞与其他药物的相互作用

药物名称	临床作用	机制
唑类抗真菌药	可能导致盐酸西那卡塞的	盐酸西那卡塞的代谢主要与
伊曲康唑、酮康唑等	血药浓度升高、作用增强。	CYP3A4 有关,因此与左侧各
大环内酯类抗生素	盐酸西那卡塞与酮康唑	CYP3A4 抑制剂合并使用时,
红霉素	合并使用时,药物的 AUC	其代谢有可能被抑制,从而
克拉霉素等	会增加近 2 倍。	导致血药浓度升高、不良反应
盐酸胺碘酮		增加。
葡萄柚汁		
三环类抗抑郁药	这些药物的血药浓度有	盐酸西那卡塞对 CYP2D6 有抑
盐酸阿米替林	可能升高。盐酸西那卡	制作用,会阻碍左侧所列药物
盐酸丙咪嗪等	塞与氢溴酸右美沙芬合	(均通过 CYP2D6 途径代谢)的
丁酰苯类抗精神病药	并使用时,右美沙芬的	代谢,从而导致其血药浓度的
氟哌啶醇等	AUC 会增加近 11 倍。	升高。
盐酸氟卡尼		
硫酸长春碱		
降钙素		
双磷酸盐类骨吸收抑制剂	血清钙浓度有可能下降。	盐酸西那卡塞降低血钙浓度
帕米磷酸二钠		的作用有可能会被增强。
阿伦磷酸钠水合物		
英卡膦酸二钠水合物等		
肾上腺皮质激素		
可的松		
泼尼松龙		
地塞米松等		
洋地黄毒苷	有可能影响盐酸西那卡塞	由于盐酸西那卡塞的血浆
地西洋等	的血药浓度。	蛋白结合率较高。

因其显著降低血 PTH 水平且同时降低血钙和血磷而成为 SHPT 治疗新的有效手段。现有临床证据表明,该药可以显著改善患者 CKD-MBD 临床症状,包括骨痛、皮肤瘙痒、血管钙化(钙化防御)等。同时,由于其抑制 PTH 和 FGF-23 分泌,因此有可能改善尿毒症患者的左心室肥厚、肾性贫血、免疫功能紊乱、肌肉萎缩等^[41]。

该药主要的不良反应是胃肠道反应(恶心、呕吐等)以及由于较强的抑制 CYP 2D6 作用而导致潜在的药物之间相互影响。最近,第二代口服拟钙剂 Evocalcet 已在日本上市,研究显示其胃肠道不良反应较盐酸西那卡塞显著减少,且没有显著的细胞色素 P450 直接抑制作用^[42-43]。此外,新一代静脉用拟钙剂(Etelcalcetide)也即将上市,研究表明,该药可显著降低血 PTH 和 FGF-23 水平,半衰期长,主要经肾脏排泄,每周 3 次,使用方便,患者依从性好^[44]。目前有关拟钙剂对患者生活质量、贫血、心血管病变和病死率影响的随机对照试验研究资料仍不多,需要进一步的探索和完善。总之,一系列 CaSR 激动剂的问世,将为 CKD-MBD 临床治疗提供新的手段和方法,加强其远期疗效研究,对于临床规范合理地使用此类药物将具有十分

重要的指导意义。

参 考 文 献

[1] Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(4): 913-921. DOI: 10.2215/CJN.06040710.

[2] Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 79-95. DOI: 10.1007/s11154-017-9421-4.

[3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD - MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD - MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2017, 7(1): 1-59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.

[4] Fukagawa M, Yokoyama K, Koizumi F, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease -

- mineral and bone disorder[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(3): 247-288. DOI: 10.1111/1744-9987.12058.
- [5] 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) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009, 113: S1 - S130. DOI: 10.1038/ki.2009.188.
- [6] K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42 (4 Suppl 3): S1-S201.
- [7] Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(6): 1718-1725. DOI: 10.2215/CJN.01040308.
- [8] Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1): 36-45. DOI: 10.2215/CJN.03591006.
- [9] Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12): 2305-2314. DOI: 10.2215/CJN.02110310.
- [10] Chertow GM, Block GA, Correa - Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(26): 2482 - 2494. DOI: 10.1056/NEJMoa1205624.
- [11] Lafrance JP, Cardinal H, Leblanc M, et al. Effect of cinacalcet availability and formulary listing on parathyroidectomy rate trends[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 100. DOI: 10.1186/1471 - 2369-14-100.
- [12] Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(4): 1327 - 1339. DOI: 10.1093/ndt/gfq725.
- [13] Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(5): 800-807. DOI: 10.2215/CJN.10221014.
- [14] Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. Bone histomorphometry before and after long - term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(4): 846-856. DOI: 10.1038/ki.2014.349.
- [15] 卞维静, Guo-qin W, 罗洋, 等. 长期血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的流行病学分析[J]. *中日友好医院学报*, 2008, 22(4): 195-197. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2008.04.001.
- [16] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1516-1525. DOI: 10.1056/NEJMoa031633.
- [17] Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double - blind, multicenter study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(3): 800 - 807. DOI: 10.1681/ASN.2004060512.
- [18] Pronai W, Rosenkranz AR, Bock A, et al. Management of secondary hyperparathyroidism: practice patterns and outcomes of cinacalcet treatment with or without active vitamin D in Austria and Switzerland - the observational TRANSIT Study[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2017, 129(9 - 10): 317 - 328. DOI: 10.1007/s00508-016-1153-z.
- [19] Pérez - Ricart A, Galicia - Basart M, Alcalde - Rodrigo M, et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism not receiving dialysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161527. DOI: 10.1371/journal.pone.0161527.
- [20] Mei C, Chen N, Ding X, et al. Efficacy and safety of Cinacalcet on secondary hyperparathyroidism in Chinese chronic kidney disease patients receiving hemodialysis[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(4): 589-600. DOI: 10.1111/hdi.12410.
- [21] Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor - 23, and cardiovascular disease in hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial[J]. *Circulation*, 2015, 132(1): 27-39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.
- [22] Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4834 - 4844. DOI: 10.1210/jc.2013-2975.
- [23] Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta - analysis[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(6): 857-874. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1172468.
- [24] Hénaut L, Boudot C, Massy ZA, et al. Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(2): 256-265. DOI: 10.1093/cvr/cvt249.
- [25] Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1466-1475. DOI: 10.1681/ASN.2014040414.

- [26] Messa P, Castelnovo C, Scalapogno A. Calcimimetics in peritoneal dialysis patients[J]. Contrib Nephrol, 2012, 178: 143-149. DOI: 10.1159/000337834.
- [27] Bover J, Ureña P, Ruiz-García C, et al. Clinical and practical use of calcimimetics in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(1): 161-174. DOI: 10.2215/CJN.01760215.
- [28] Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 46(1): 58-67.
- [29] Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(2): 197-207. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.09.021.
- [30] Soliman AR, Maamoun HA, Soliman MA, et al. Cinacalcet versus parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism post renal transplantation[J]. Rom J Intern Med, 2016, 54(3): 184-189. DOI: 10.1515/rjim-2016-0027.
- [31] Ważna - Jabłońska E, Gałazka Z, Durlik M. Treatment of persistent hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet after successful kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2016, 48(5): 1623-1625. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.01.044.
- [32] Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, et al. Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism[J]. Transplant Proc, 2010, 42(9): 3554-3558. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.06.027.
- [33] Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism[J]. Am J Transplant, 2014, 14(11): 2545-2555. DOI: 10.1111/ajt.12911.
- [34] Courbebaisse M, Diet C, Timsit MO, et al. Effects of cinacalcet in renal transplant patients with hyperparathyroidism[J]. Am J Nephrol, 2012, 35(4): 341-348. DOI: 10.1159/000337526.
- [35] Guerra R, Auyanet I, Fernández EJ, et al. Hypercalcemia secondary to persistent hyperparathyroidism in kidney transplant patients: analysis after a year with cinacalcet[J]. J Nephrol, 2011, 24(1): 78-82.
- [36] Henschkowski J, Bischoff - Ferrari HA, Wüthrich RP, et al. Renal function in patients treated with cinacalcet for persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation[J]. Kidney Blood Press Res, 2011, 34(2): 97-103. DOI: 10.1159/000323902.
- [37] Schwarz A, Merkel S, Leifolf H, et al. The effect of cinacalcet on bone remodeling and renal function in transplant patients with persistent hyperparathyroidism[J]. Transplantation, 2011, 91(5): 560-565. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182079431.
- [38] Wang G, Liu H, Wang C, et al. Cinacalcet versus placebo for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials and trial sequential analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3111. DOI: 10.1038/s41598-018-21397-8.
- [39] Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride[J]. Clin Pharmacokinet, 2009, 48(5): 303-311. DOI: 10.2165/00003088-200948050-00002.
- [40] Nakashima D, Takama H, Ogasawara Y, et al. Effect of cinacalcet hydrochloride, a new calcimimetic agent, on the pharmacokinetics of dextromethorphan: in vitro and clinical studies[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(10): 1311-1319. DOI: 10.1177/0091270007304103.
- [41] Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why?[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(Suppl 1): 37-45. DOI: 10.1007/s10157-016-1369-2.
- [42] Miyazaki H, Ikeda Y, Sakurai O, et al. Discovery of evocalcet, a next-generation calcium-sensing receptor agonist for the treatment of hyperparathyroidism[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(11): 2055-2060. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.055.
- [43] Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Kidney Int, 2018. DOI: 10.1016/j.kint.2018.05.013.
- [44] Cozzolino M, Galassi A, Conte F, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13: 679-689. DOI: 10.2147/TCRM.S108490.

拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用共识专家组

组长:余学清

成员:陈江华、赵明辉、刘必成、王莉、付平、李雪梅、
陈孟华、陈巍

(收稿日期:2018-09-05)

(本文编辑:杨克魁)