

**Исходы паратиреоидэктомии при
вторичном гиперпаратиреозе у
пациентов на диализе.**

Герасимчук Р.П ^{1,2}, Земченков А.Ю. ^{1,2},
Новокшонов К.Ю., Слепцов И.В., Кислый П.Н. и др.

1 СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,

2 Кафедра внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ

3 Северо-Западный региональный эндокринологический центр



Исполнения планов и желаний!

Мариинская больница



Северо-Западный региональный
эндокринологический центр



Отель Азимут

Потенциальные отрицательные эффекты паратиреоидэктомии

Основные сомнения, останавливающие нефрологов и пациентов в принятии решения о паратиреоидэктомии при выраженном гиперпаратиреозе:

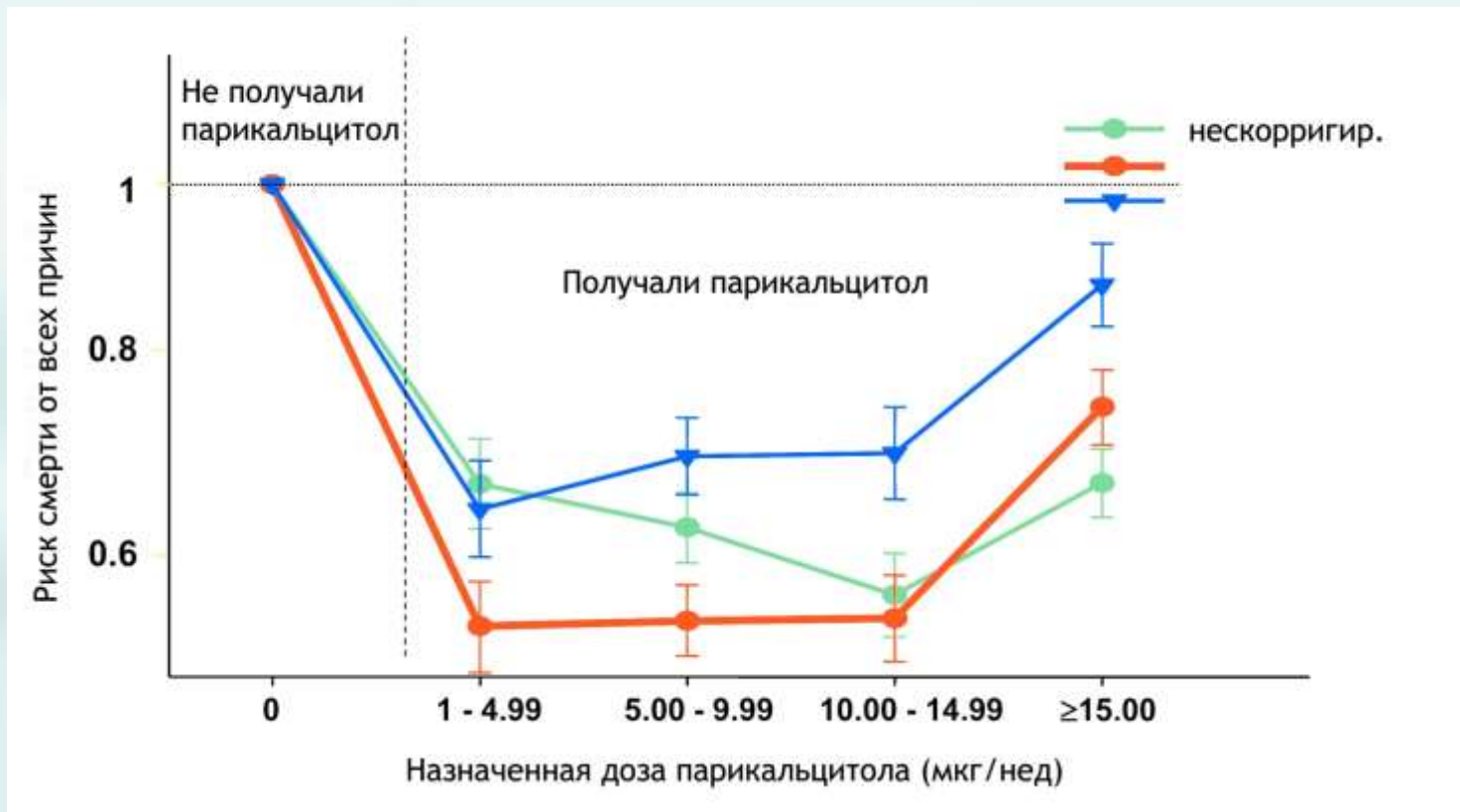
- Устойчивый гипопаратиреоз в послеоперационном периоде (от 30 до 50% случаев)
- Относительно высокая частота послеоперационной гипокальциемии (более 17%)*
- Относительно высокая частота рецидивов (5-8%)*
- Интраоперационные риски

Ограничения медикаментозных методов лечения при терапии выраженного вторичного гиперпаратиреоза

- Резистентность к терапии
 - Снижение плотности рецепторов к витамину D и кальцию при прогрессировании гиперплазии
- Побочные эффекты :
 - Для препаратов активной формы витамина D – увеличение всасывания кальция и фосфора в кишечнике => развитие гиперкальциемии/гиперфосфатемии
 - Для кальцимитетиков -
Высокая частота побочных эффектов, в частности гипокальциемии ($\approx 50\%$ - *9), тошноты (31% - *2), рвоты (27% - *2)
- Доступность
 - Доля пациентов, имеющих возможность получить препарат
 - Регулярность приема препарата

Дозозависимый эффект витамина D (парикальцитола)

Когортное, наблюдательное, DaVita, 58058 пац.

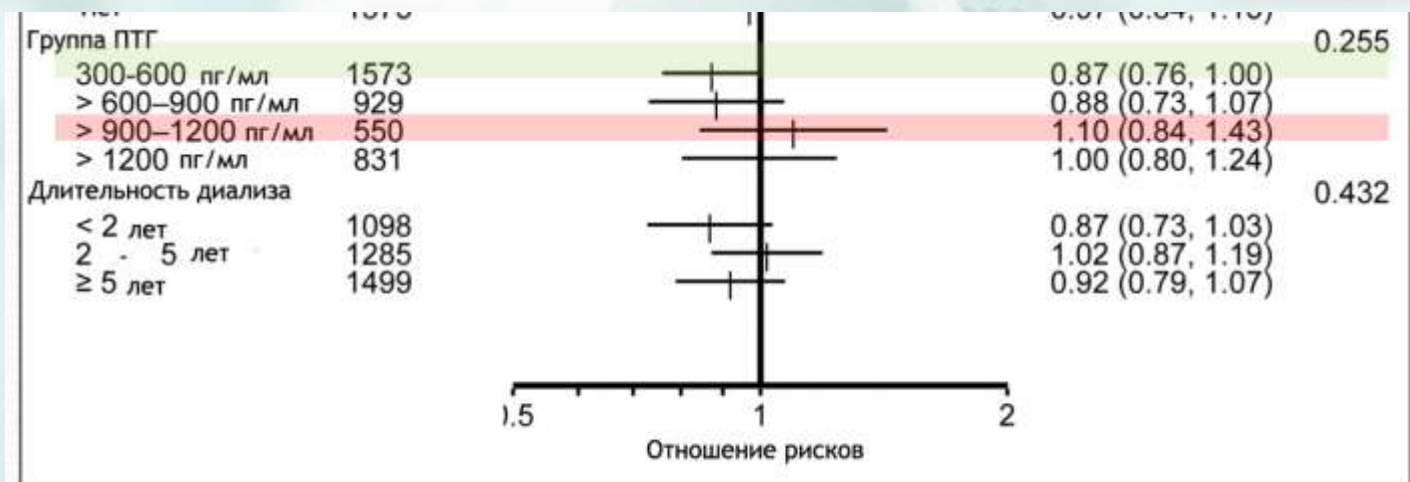


- Оптимальные результаты ассоциировались с применением малых доз препаратов активной формы витамина D. Дозы парикальцитола 15 мкг/нед (экв альфакальцидола $\approx 0,5$ мкг/сут) и выше ассоциировалась с увеличением риска смерти

Влияние терапии цинакальцетом на частоту сердечно-сосудистых событий в исследовании EVOLVE в зависимости от исходных значений ПТГ (intent-to-treat анализ)

Номинально статистически значимое 12% снижение риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений, при этом:

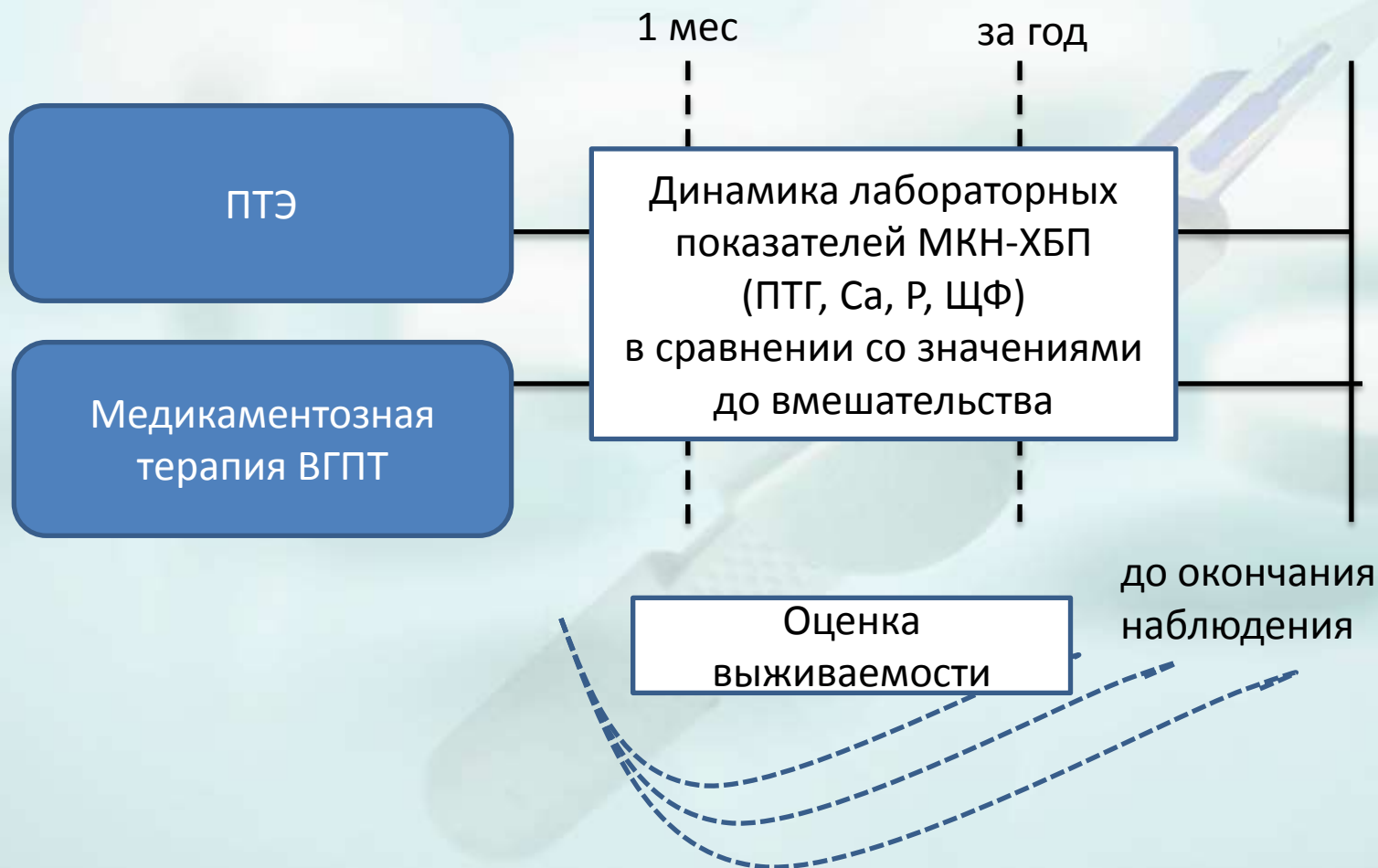
- Среди сердечно-сосудистых осложнений значимым был только риск неатеросклеротических событий, который снизился на 16% (95% ДИ -27% ÷ -4%; $p=0,009$), тогда как 12% снижение рисков атеросклеротических событий не достигало статистической значимости (95% ДИ -24% ÷ +1%; $p=0,066$)
- значимое снижение рисков отмечалось в группе пациентов старше 65 лет
- Снижение частоты сердечно-сосудистых событий при терапии цинакальцетом (чаще в комбинации с препаатами активной формы витамина D) отмечалось только при умеренном вторичном гиперпаратиреозе. В более поздних стадиях положительный эффект не выявлен**.



* Wheeler DC, London GM, Parfrey PS et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. J Am Heart Assoc. 2014 Nov 17;3(6):e001363. doi: 10.1161/JAHA.114.001363

** Supplement to: The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1205624

Сравнение динамики лабораторных показателей и выживаемости пациентов с резистентным вторичным гиперпаратиреозом с выполненной ПТЭ и продолжающих получать медикаментозную терапию



Критерии отбора пациентов в группу сравнения, точка сопоставления

- ПТГ более 800 пг/мл в течение двух и более последовательных кварталов при уровне кальция более 2,5 ммоль/л и снижении ПТГ менее чем на 10% по отношению к первому значению выше 800 пг/мл
- ПТГ более 1000 пг/л в течение двух и более последовательных кварталов при отсутствии гипокальциемии и снижении ПТГ менее чем на 10% по отношению к первому значению выше 1000 пг/мл
- Исключение пациентов с ПТЭ и МИ в анамнезе

Точка отсчета для сопоставления по дате вмешательства - первая дата определения ПТГ более чем через 6 месяцев после первого повышения ПТГ более указанных значений.

Схема исследования

Анализ собранной базы данных лаб. показателей и событий **834** пациентов, получавших ЗТ диализом за период наблюдения **2009-2014** в 8 отделениях диализа Санкт-Петербурга (Мариинская, НМХЦ, Мечникова, №15, №31, №26, ННЦ, Колпино)

122 пациента с резистентным к терапии вторичным гиперпаратиреозом с ПТГ более 800 пг/мл

- 2 пациента с ПТЭ в анамнезе до периода наблюдения

120 пациентов в группе сравнения до сопоставления

88 пациентов с выполненной ПТЭ

- 4 пациента с ПТЭ в анамнезе до периода наблюдения

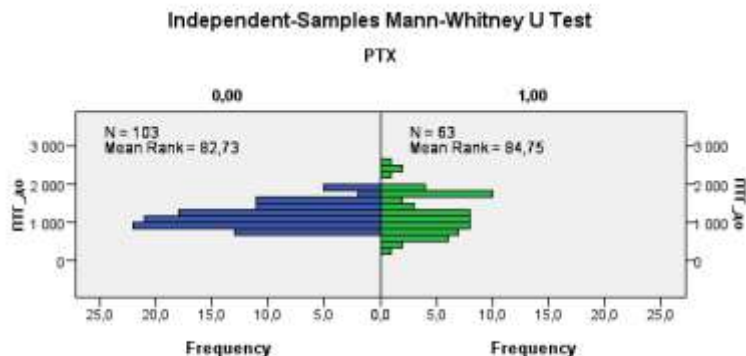
84 пациента в группе ПТЭ

Сопоставление когорт

Исходные группы

$\chi^2 = 4,97$

	120 контроль		84 с ПТЭ		p (дв)
	ср	ст.откл	ср	ст.откл	
% мужчин	37% (44)		52% (44)		
Возраст	52,3	14,1	48,1	13,7	0,03
Длит. ЗТ	89,8	65,8	113,5	67,6	0,01



2
18
7
2
4
5

Total N	166
Mann-Whitney U	3 323,500
Wilcoxon W	5 339,500
Test Statistic	3 323,500
Standard Error	300,504
Standardized Test Statistic	,263
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,793

Сопоставление по:

1. полу,
2. возрасту,
3. уровню ПТГ до вмешательства



Скорректированные группы

$\chi^2 = 2,06$

	105 контроль		84 с ПТЭ		p (дв)
	ср	ст.откл	ср	ст.откл	
% мужчин	42% (44)		52% (44)		
Возраст	51,8	14,3	48,1	13,7	0,09
Длит. ЗТ	90,6	68,8	112,6	66,4	0,03
ПТГ_до	1181	321	1252	546	0,34
ПТГ_Г_до	1036	361	1152	523	0,12
Са_до	2,38	0,32	2,47	0,24	0,04
Са_Г_до	2,4	0,16	2,48	0,2	0,008
Р_до	2,33	0,64	2,51	0,6	0,08
Р_Г_до	2,37	0,57	2,47	0,49	0,25

Сопоставление когорт

По коморбидности в общем

	контроль		ПТЭ		р
	ср.	ст.откл.	ср.	ст.откл. л.	
Индекс коморбидности Чарлстон	4,96	2,25	4,31	2,04	0,067

По нозологии

	контроль		ПТЭ		р
	N	%	N	%	
ОИМ	14	13%	5	5%	0,10
НК	68	65%	74	70%	0,00
заб. периф. арт.	15	14%	12	11%	0,97
НХЗЛ	14	13%	6	6%	0,18
ЯБ	17	16%	15	14%	0,73
Гепатит	26	25%	23	22%	0,69
ОНМК вместе	16	15%	13	12%	0,40
СД вместе	14	13%	5	5%	0,10
Онкозаболевания в анамнезе	5	5%	1	1%	0,12

Сравнение когорт

По получаемой терапии ВГПТ (доли)

	контроль		ПТЭ		p
	N	%	N	%	
Кальция карбонат	57	54%	41	49%	0,511
Ренагель	9	9%	4	5%	0,184
Альфакальцидол	50	48%	39	47%	0,158
Земплар	15	14%	10	12%	0,383
Мимпара	35	33%	9	11%	0,00
Альмагель	7	7%	3	4%	0,447

По получаемой терапии ВГПТ (дозы)

	контроль		ПТЭ		
	ср.	ст.откл.	ср.	ст.откл.	
карбонат кальция	1558	904	1250	347	0,091
Ренагель	3489	1833	3556	1794	0,939
альфакальцидол	2,81	1,55	2,36	0,62	0,18
Земплар	14,13	5,25	6,25	0,50	0,015
Мимпара	47,14	16,04	37,50	13,89	0,234

Схема исследования

Анализ собранной базы данных лаб. показателей и событий **834** пациентов, получавших ЗТ диализом в 8 отделениях диализа Санкт-Петербурга за период наблюдения **2009-2014** (Мариинская, НМХЦ, Мечникова, №15, №31, №26, ННЦ, Колпино)

122 пациента с резистентным к терапии вторичным гиперпаратиреозом с ПТГ более 800 пг/мл

- 2 пациента с ПТЭ в анамнезе до периода наблюдения

120 пациентов в группе сравнения до сопоставления

Сопоставление с группой ПТЭ по полу и возрасту

105 пациентов в группе сравнения после сопоставления

За время наблюдения :

- Выбыло на трансплантацию – 4 чел.
- Выбыло в другие центры – 4 чел.
- Умерло - 28 чел.

Длительность наблюдения - 32 ± 19 мес.

88 пациентов с выполненной ПТЭ

- 4 пациента с ПТЭ в анамнезе до периода наблюдения

84 пациента в группе ПТЭ

За время наблюдения :

Выбыло на трансплантацию – 4 чел.
Выбыло в другие центры – 5 чел.
Умерло - 7 чел.

Длительность наблюдения - 31 ± 18 мес.

Динамика лабораторных показателей

Группа ПТЭ

	до	после	разность	95% ДИ	Р
ПТГ 1 мес.	1250 ± 556	175 ± 195	1075 ± 548	931 ÷ 1218	< 0,001
ПТГ ср. за год	1166 ± 527	199 ± 207	966 ± 520	831 ÷ 1102	< 0,001
Са 1 мес	2,48 ± 0,24	2,13 ± 0,38	0,35 ± 0,45	0,24 ÷ 0,47	< 0,001
Са ср. за год	2,49 ± 0,20	2,18 ± 0,29	0,31 ± 0,35	0,22 ÷ 0,40	< 0,001
Р 1 мес	2,51 ± 0,61	1,90 ± 0,71	0,61 ± 0,72	0,42 ÷ 0,79	< 0,001
Р ср. за год	2,46 ± 0,50	1,96 ± 0,58	0,51 ± 0,53	0,37 ÷ 0,64	< 0,001

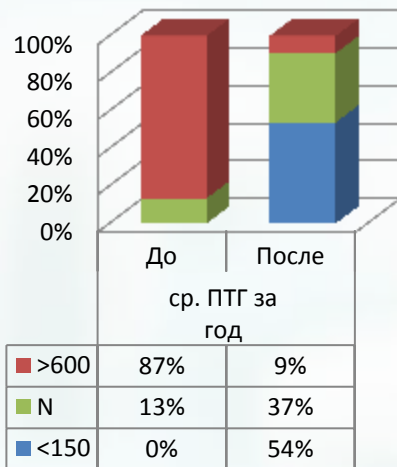
Контрольная группа

	до	после	разность	95% ДИ	р
ПТГ 1 мес.	1171 ± 319	1143 ± 387	28 ± 356	-45 ÷ 101	0,449
ПТГ ср. за год	1040 ± 358	1120 ± 407	-80 ± 471	-174 ÷ 14	0,094
Са 1 мес	2,37 ± 0,32	2,36 ± 0,27	0,005 ± 0,42	-0,08 0,09	0,908
Са ср. за год	2,34 ± 0,16	2,38 ± 0,17	0,017 ± 0,15	-0,01 0,05	0,266
Р 1 мес	2,31 ± 0,64	2,22 ± 0,54	0,09 ± 0,51	-0,01 0,19	0,086
Р ср. за год	2,36 ± 0,56	2,24 ± 0,47	0,12 ± 0,49	0,02 0,22	0,015

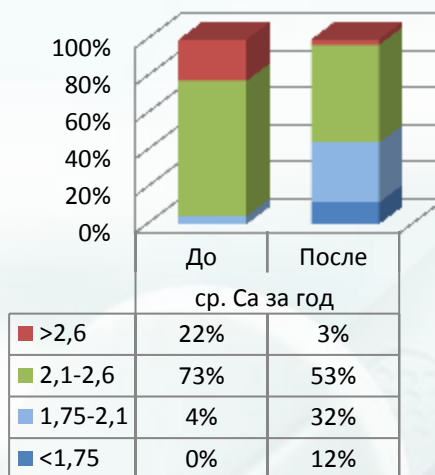
Динамика лабораторных показателей до/после по категориям (среднегодовые значения)

ЭЦП

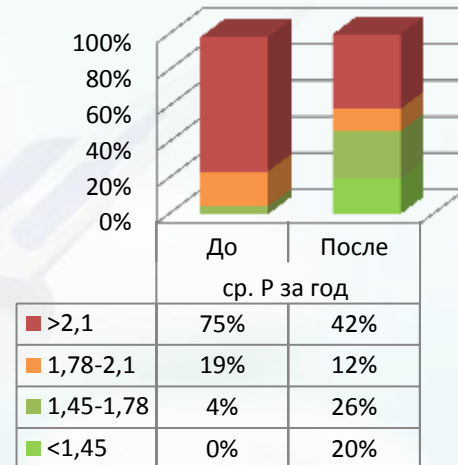
ПТГ



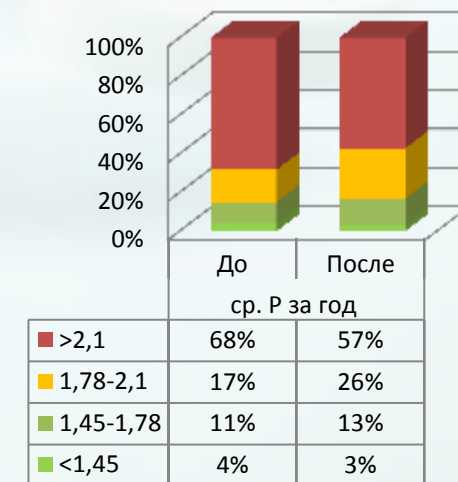
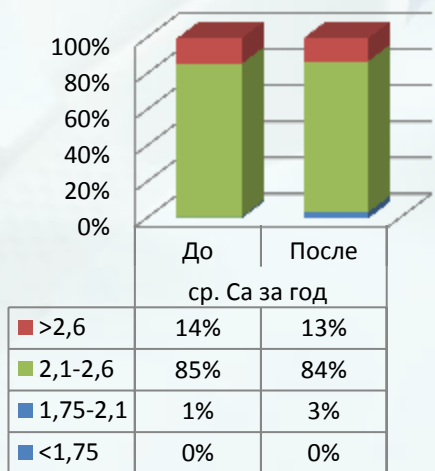
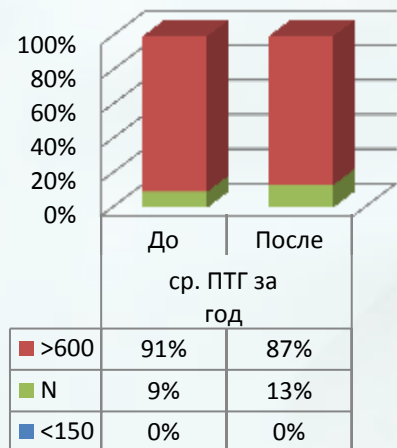
Са



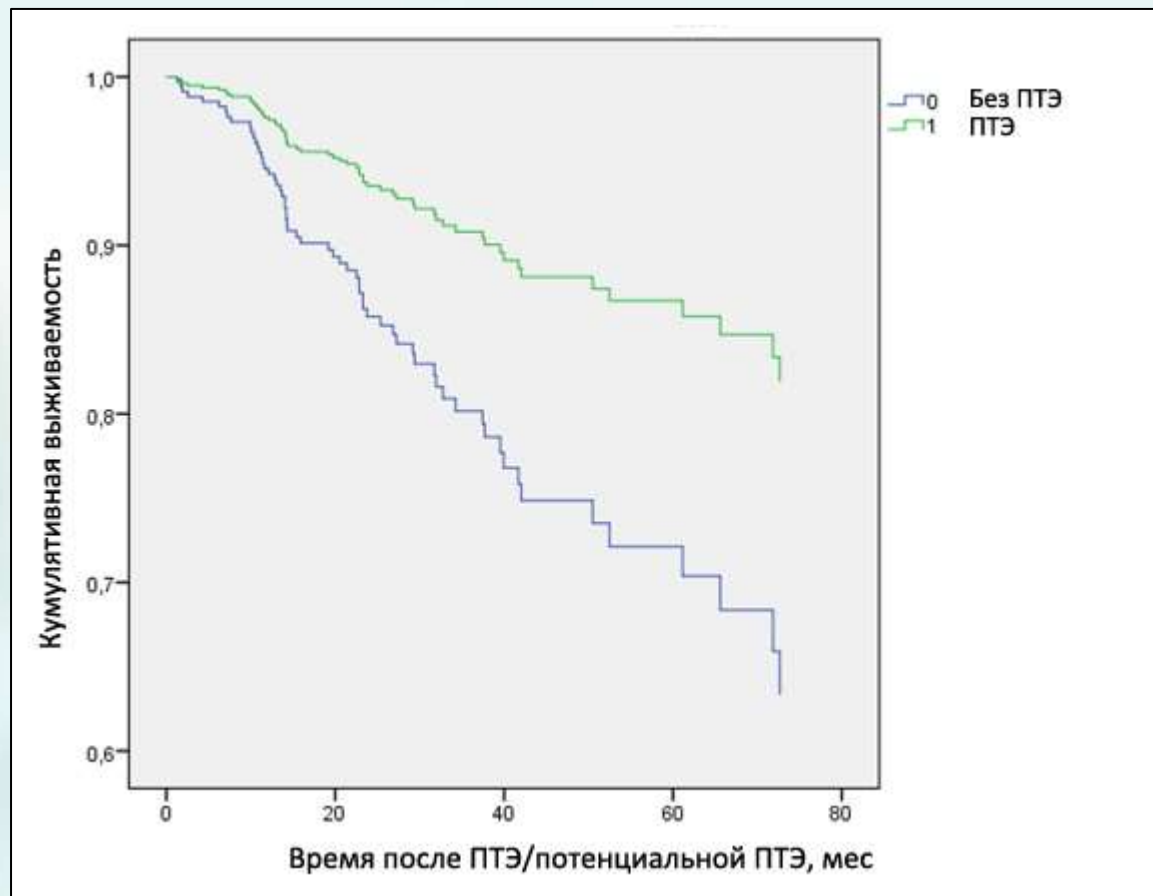
Р



КОНТРОЛЬ



Сравнение функций выживаемости в регрессионной модели по Коксу (группа сравнения без сопоставления -120)



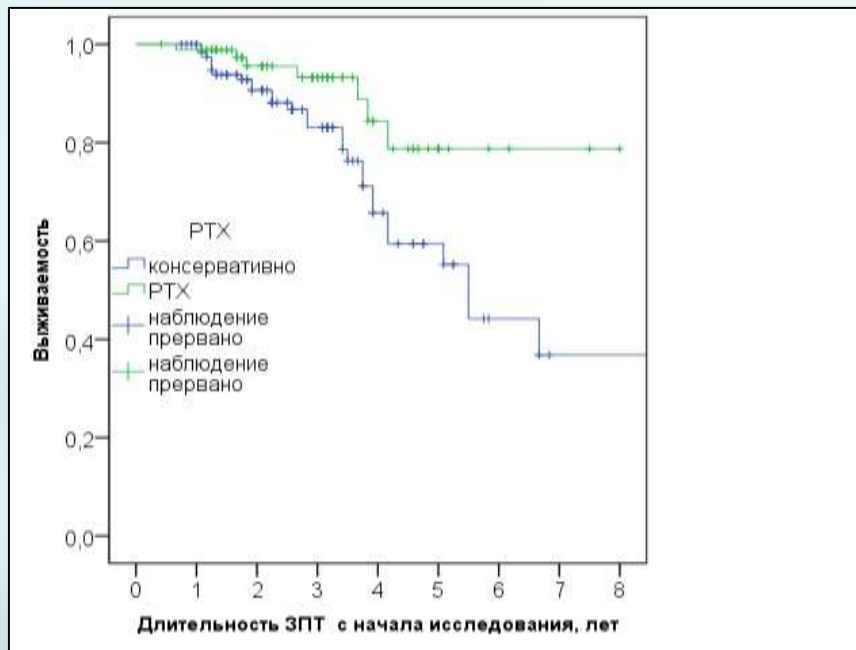
Факторы, включенные в модель: ПТЭ, возраст, пол, длительность ЗТ, уровни до диализа Са, Р, ПТГ

	p	КР
возраст	0,03	1,02
ПТЭ	0,06	2,29

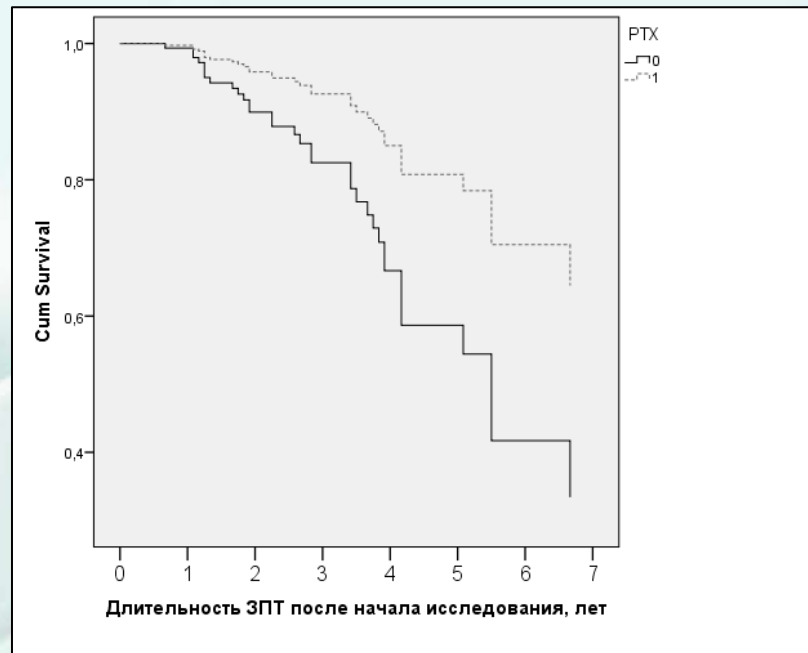
1. Значимое увеличение риска смерти на 2,1% с увеличением возраста на 1год
2. приближающееся к статистически значимому снижение риска смерти в 2,3 раза у пациентов с ПТЭ

Сравнение выживаемости (группа сравнения после сопоставления - 105)

по Каплан-Мейер



по Коксу



Сравнение кривых выживаемости

	Хи-квадрат	ст.св.	р
Логранговый тест (Кокс)	5,54	1	0,019
Брислоу (обобщенный Вилкоксона)	3,881	1	0,049
Tarone-Ware	4,764	1	0,029

Факторы, включенные в модель: ПТЭ, возраст, пол, длительность ЗТ, уровни до диализа Са, Р, ПТГ

	р	КР
ПТЭ	,034	2,5
Возраст	,064	1,024

Выводы

В условиях реальной клинической практики в Санкт-Петербурге при терапии резистентного к терапии выраженного вторичного гиперпаратиреоза с уровнем ПТГ выше 800 пг/мл (в ср. 1200 пг/мл):

- продолжение медикаментозной терапии в среднем приводило к значимой положительной динамике лабораторных маркеров ВГПТ только в отношении уровня фосфатов
- выполнение паратиреоидэктомии приводило к снижению риска смерти более чем в 2 раза по сравнению с продолжением медикаментозной терапии.

Слабые стороны исследования

- Отсутствие рандомизации при сравнении выживаемости по Каплан-Мейер
- Значимые различия с исходной полученной группой сравнения, потребовавшие коррекции

