

Межрегиональная научно-практическая конференция
посвященная 55-летию СПб ГБУЗ «Городская больница 15»

Тенденции в изучении МКН-ХБП: что день грядущий нам пророчит

Земченков А.Ю.

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И.Мечникова

2015



Два подхода...

выбор целевых показателей

K/DOQI (2003)

KDIGO (2009)

выбор медикаментозной терапии:
акцент на рецепторы

к витамину D

к кальцию

выбор интервенции

медикаментозная

инвазивная

выбор времени вмешательства

преимущество от
преддиализного этапа

в догонку за
тяжелым ГПТ



Два подхода...

выбор целевых показателей

K/DOQI (2003)

KDIGO (2009)

выбор медикаментозной терапии:
акцент на рецепторы

к витамину D

к кальцию

выбор интервенции

медикаментозная

инвазивная

выбор времени вмешательства

преимущество от
преддиализного этапа

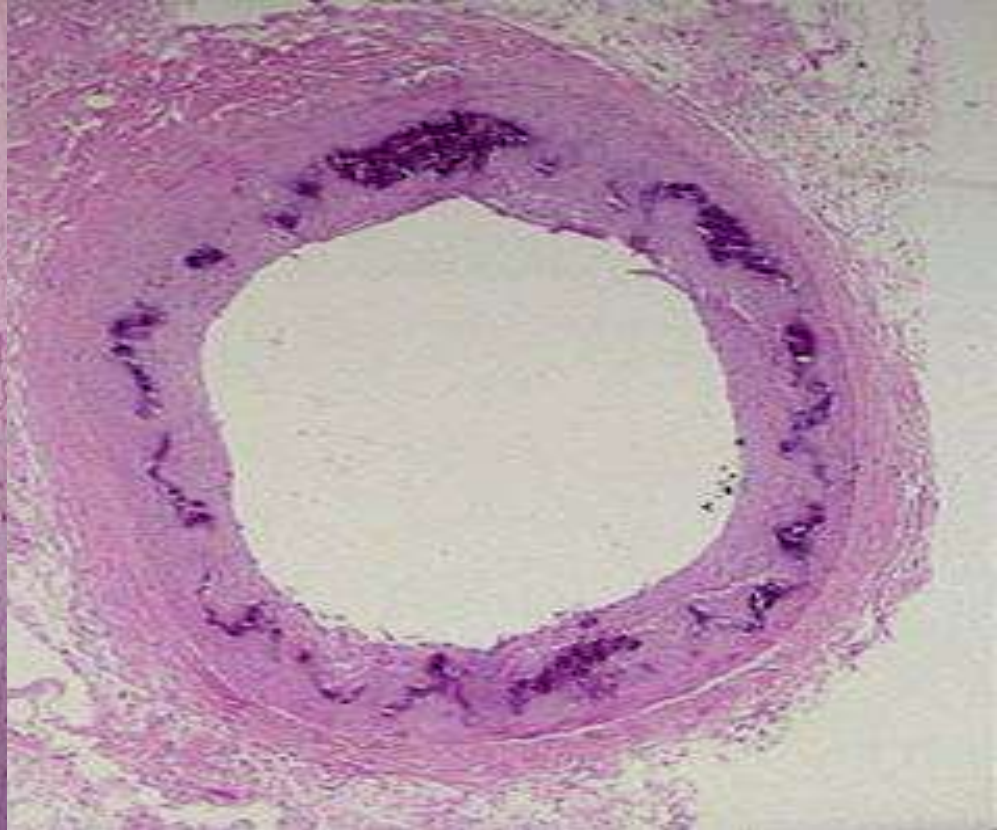
в догонку за
Сагликером







- 45 лет, 5 лет – ГД
- УЗИ ПЩЖ: *В нижнем полюсе правой доли ЩЖ группа желез (паращитовидные железы?)*
- 1,5-2,5 г/сут CaCO_3
- D_3 – 0,25 мкг/сут курсами при $\text{P} < 2,0$



Атеросклероз

- Воспаление
- Липиды
- Окклюзия, ведущая к ишемии

Медиакальциноз

- Нет воспаления
- Нет липидных бляшек
- Обычно бессимптомный
- Псевдогипертония



Кальцифилаксия



Синдром Сагликера



Рис. 4. Компьютерные томограммы костей черепа: а – фронтальная проекция черепа на уровне придаточных пазух и полости носа; б – сагиттальная проекция черепа на уровне правой верхне-челюстной пазухи; в – 3D-реконструкция черепа

**Ветчинникова О.Н. Синдром Сагликера
(клиническое наблюдение). Нефрология и диализ.
2013; 15(2):152-158**



Синдром Сагликера



ÇUKUROVA
ÜNİVERSİTESİ
ADANA
Turkey

Sagliker syndrome: uglifying human face appearance in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure.

Sagliker Y, Balal M, **Sagliker** Ozkaynak P, Paydas S, **Sagliker** C, Sabit **Sagliker** H, Kiralp N, Mumin Adam S, Tuncer I, Gonlusen G, Esenturk M, Gocmez E, Taskapan H, Yeksan M, Kobaner E, Ozkaya O, Yuksekgonul M, Emir I, Cengiz N, Onder Isik I, Bilginer O, Guler T, Yakar H, Sarsmaz N, Dilaver S, Akoglu B, Basgumus M, Chirik E.

Semin Nephrol. 2004 Sep;24(5):449-55.



Рис. 1. Пациентка Л. (1972 года рождения): а – до начала лечения перитонеальным диализом (1994 г.); б – через 3 года лечения перитонеальным диализом (1998 г.)

**Ветчинникова О.Н. Синдром Сагликера
(клиническое наблюдение). Нефрология и диализ.
2013; 15(2):152-158**



Два подхода...

выбор целевых показателей

K/DOQI (2003)

KDIGO (2009)

выбор медикаментозной терапии:
акцент на рецепторы

к витамину D

к кальцию

выбор интервенции

медикаментозная

инвазивная

выбор времени вмешательства

преимущество от
преддиализного этапа

в догонку за
Сагликером



Два подхода...

выбор целевых показателей

K/DOQI (2003)

ПТГ 150-300 пг/мл

для предотвращения
фиброзного остеита

фосфаты: 1,13 – 1,78 →

кальций: 2,1 – 2,37 →

СахР < 4,4 ммоль/л

KDIGO (2009)

×2÷9 верхнего значения N
(130÷585) ≈ 150÷600 пг/мл

связано с наименьшим
риском летальности

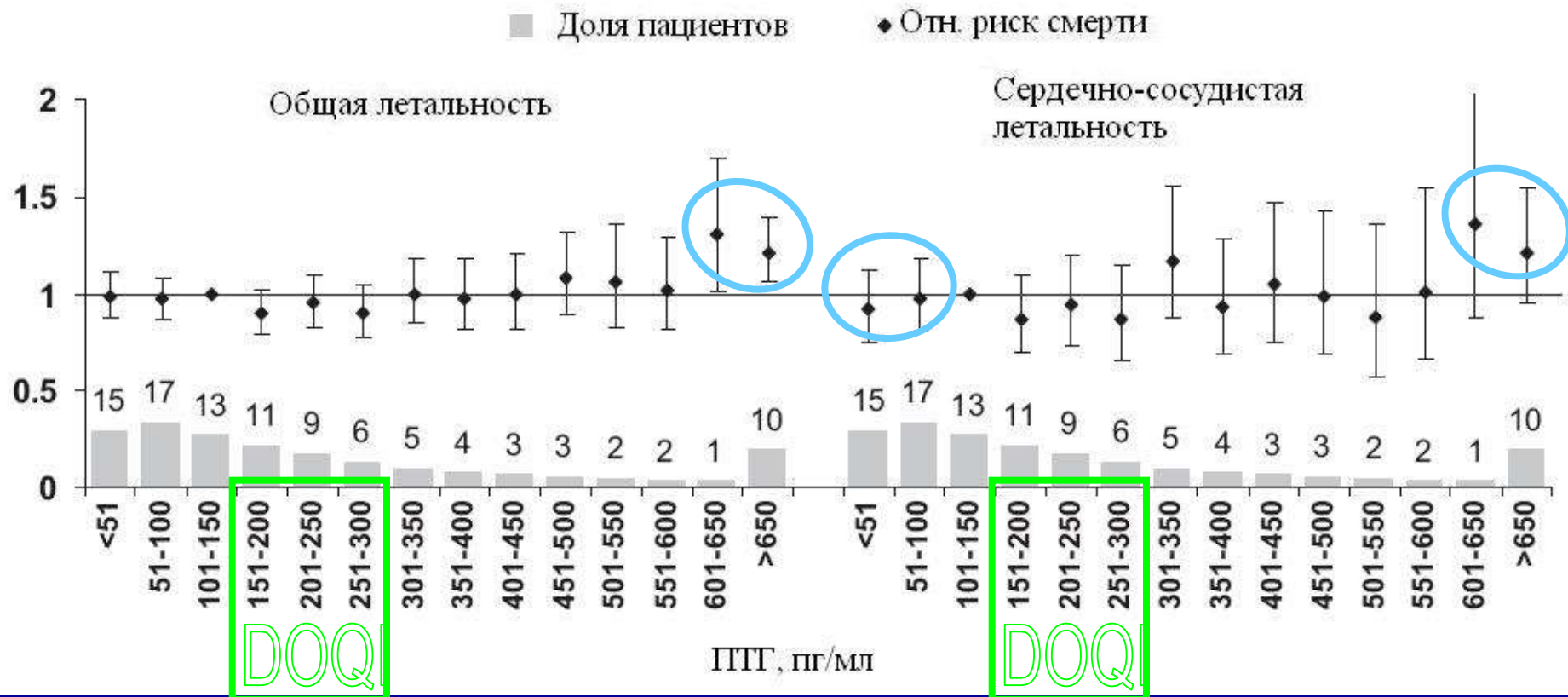
• 0,87 -1,45 ммоль/л

• 2,15 - 2,55ммоль/л

• --



DORPPS: ПТГ: риски

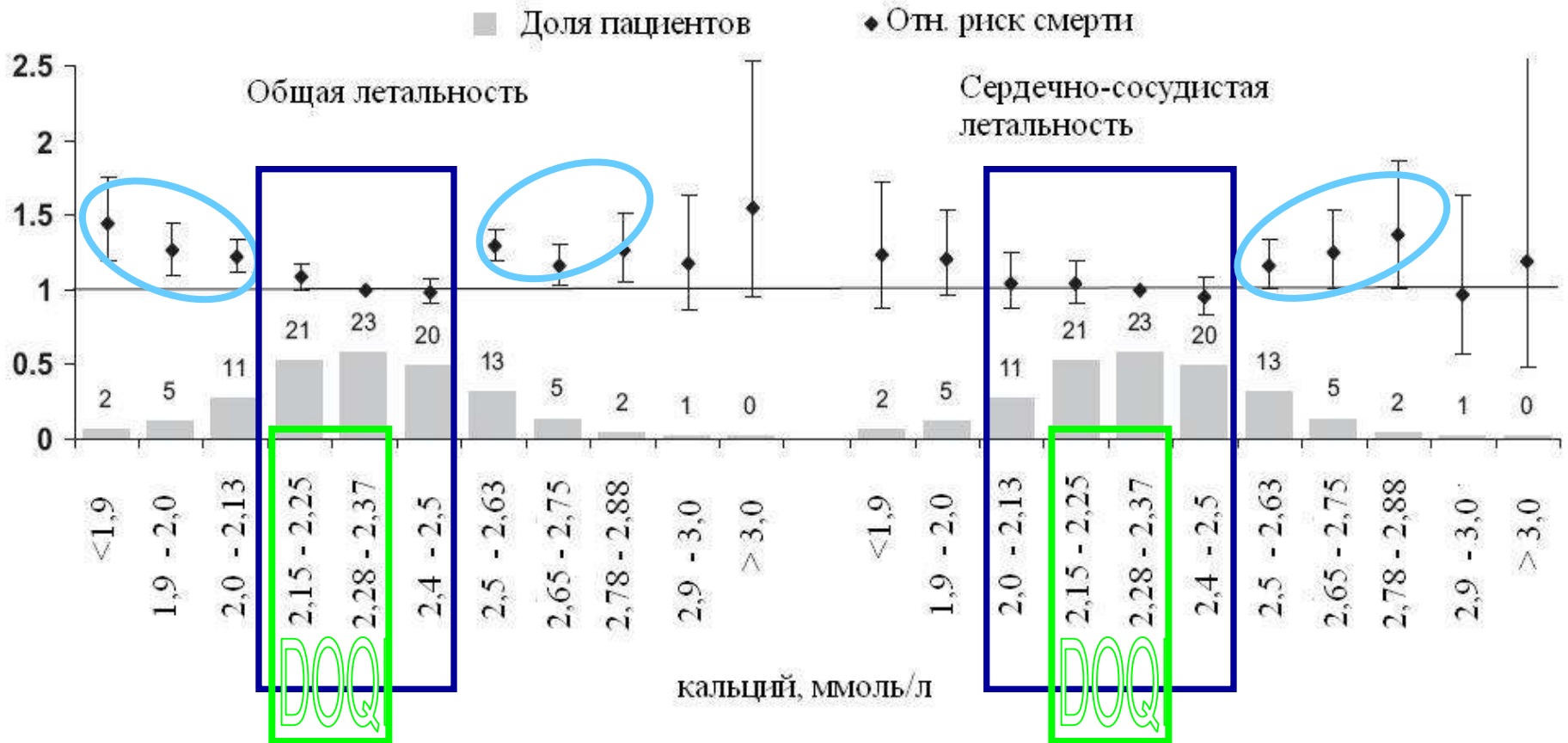


PTN < 100 во временной модели – ОР – 1,25 (1,02-1,52)

преференсный диапазон – 100-300 пг/мл



Кальциемия: риски

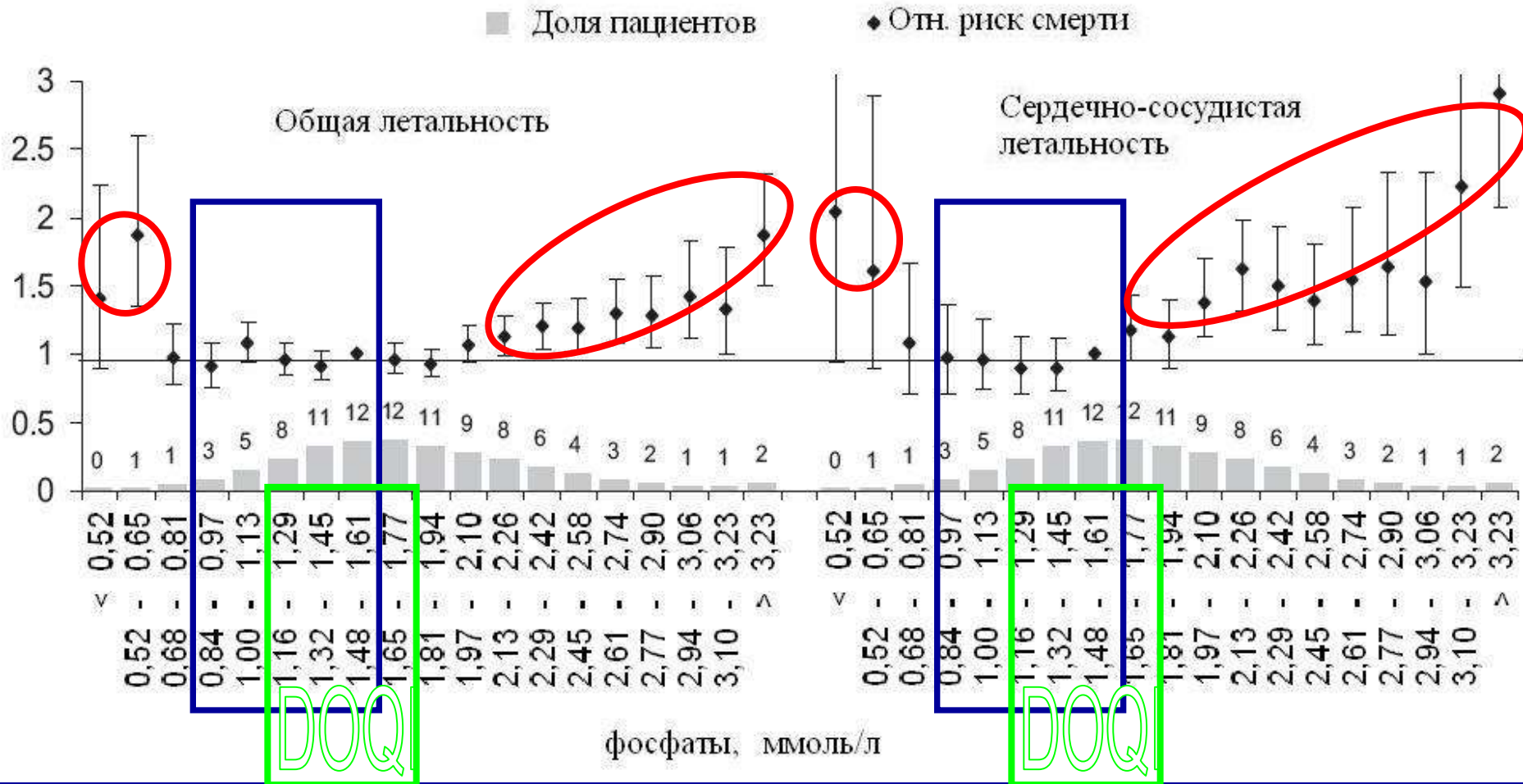


Ca < 2,13 - выше общая летальность

Ca > 2,5 – выше общая и СС летальность



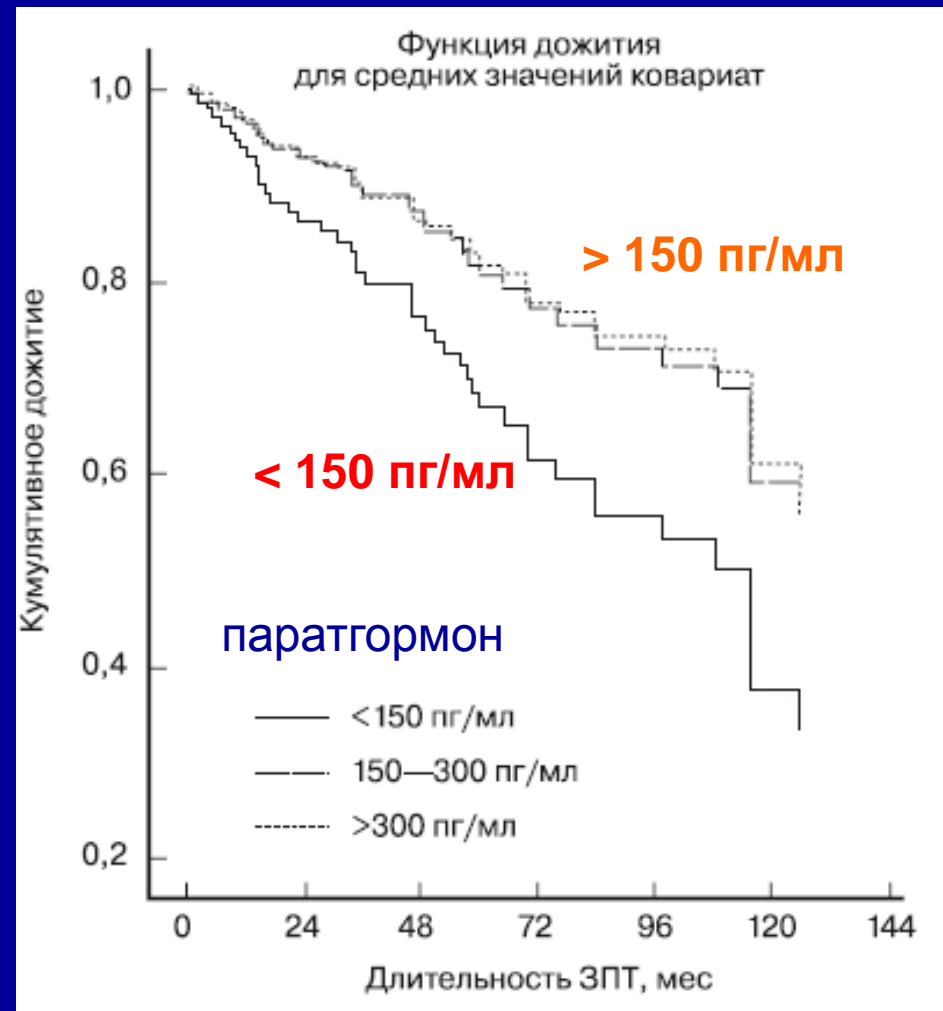
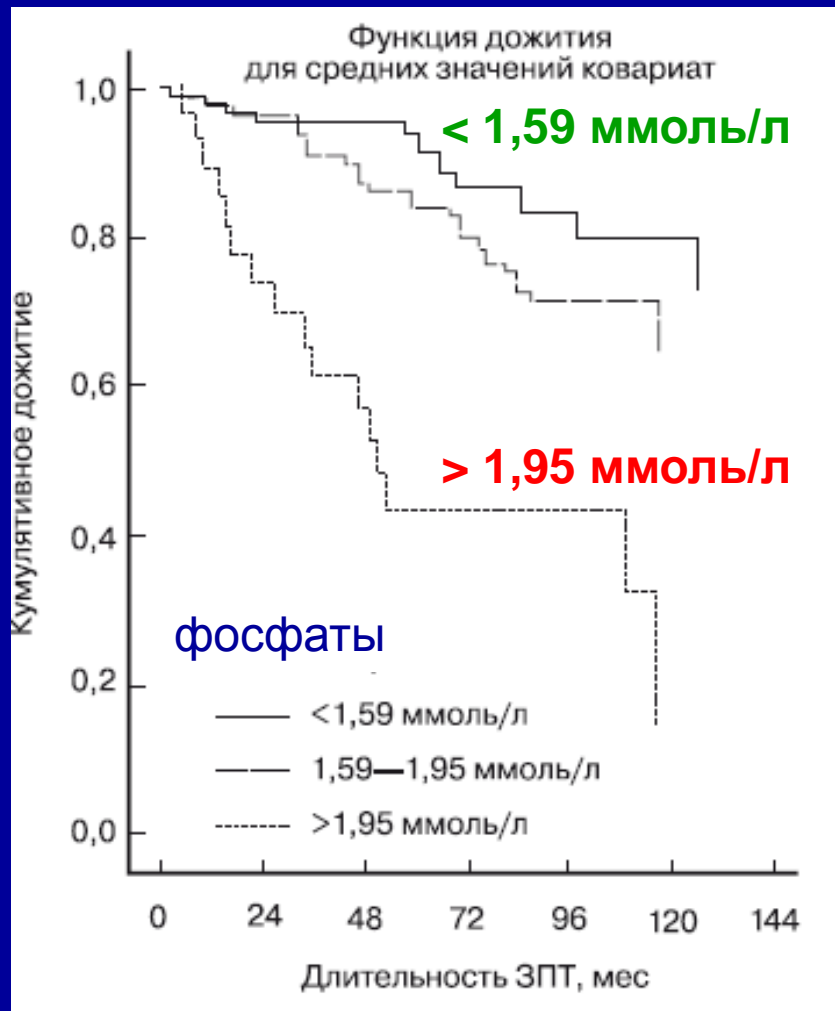
DOPPS: Фосфатемия: риски



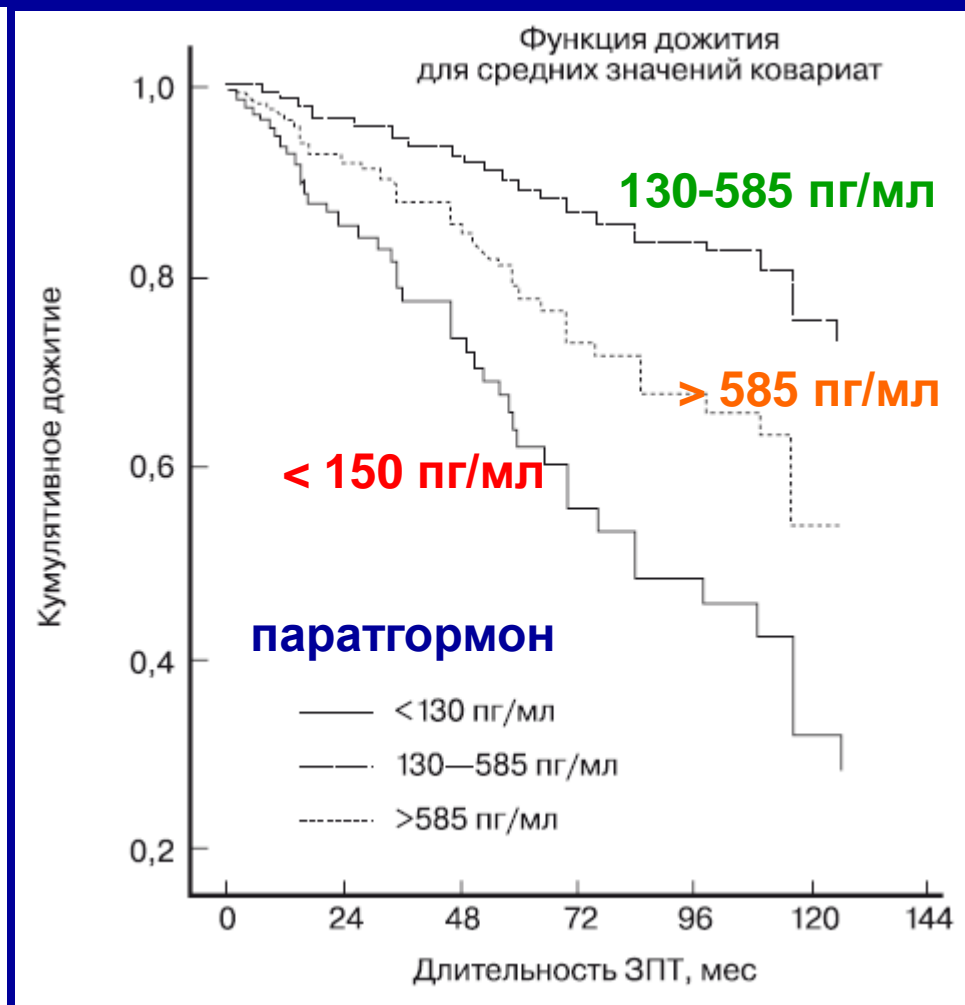
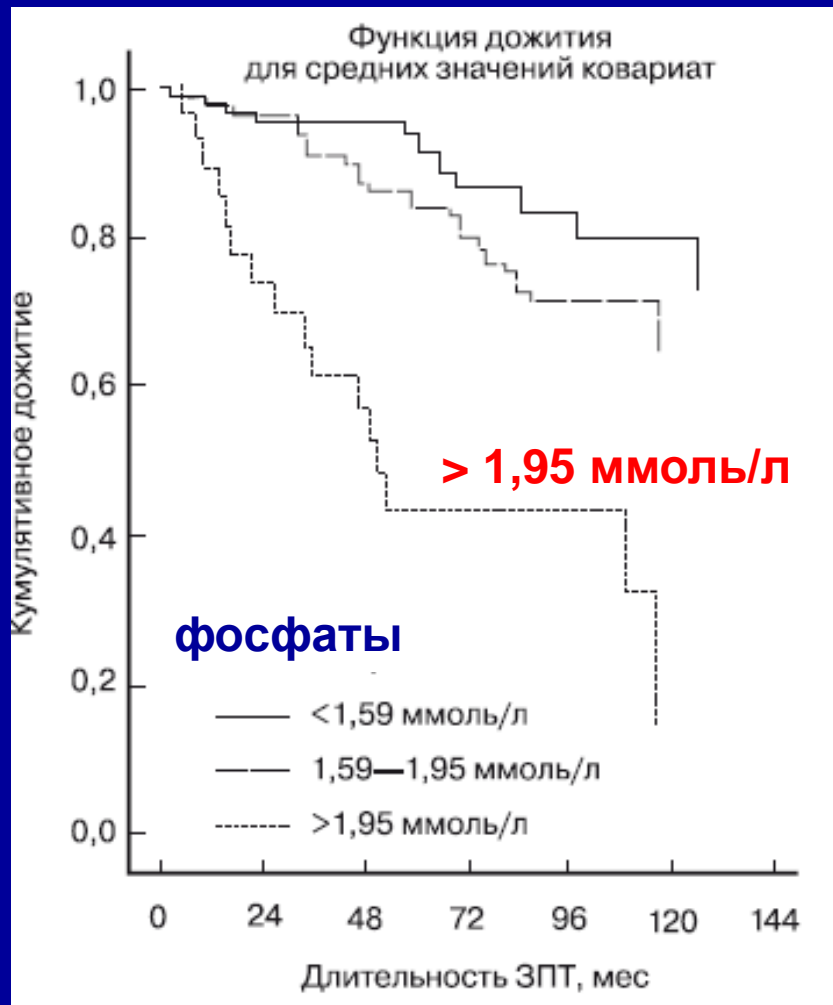
референсная категория – 0,84 – 1,62 ммоль/л



Соотношение рисков гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза



Соотношение рисков гиперфосфатемии и гиперпаратиреоза



Два подхода...

выбор целевых показателей

K/DOQI (2003)

KDIGO (2009)

выбор медикаментозной терапии:
акцент на рецепторы

к витамину D

к кальцию

выбор интервенции

медикаментозная

инвазивная

выбор времени вмешательства

преимущество от
преддиализного этапа

в догонку за
Сагликером



Два подхода...

**выбор медикаментозной терапии:
акцент на рецепторы**

к витамину D

нативный D

кальцитриол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

альфакальцидол $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$

селективные VDRA
парикальцитол

к кальцию

кальцимитетики

цинакалцет

(модулятор рецепторов)

велкалцетид

(пептидный агонист)



VitD, РКИ

мета-анализ Palmer, 2009

- ценность его была снижена объединением ряда аналогов витамина D с различной селективностью в одну группу,

эффективность в отношении коррекции уровня ПТГ

при *потенциальном риске гиперкальциемии*

не сопровождалась *снижением летальности*

или *потребности в паратиреоидэктомии*

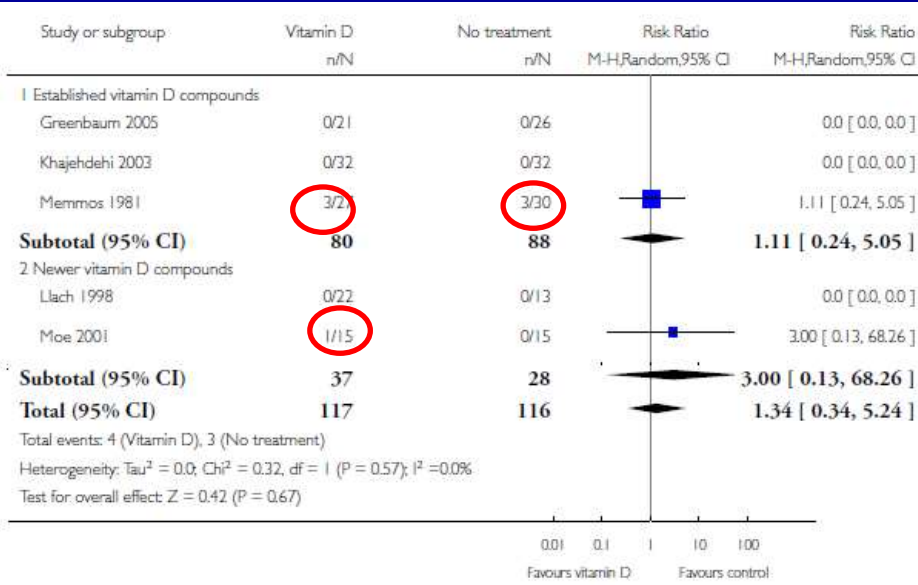
- мета-анализ 13 РКИ
 - (per os), различные формы D
 - **общая летальность**
(OR 0,84; 95%ДИ 0,47÷1,52)
 - **сердечно-сосудистая**
(OR 0,79; 95%ДИ 0,26÷2,28)
- хотя диапазоны применяемых доз (0,5 мкг÷200 000 МЕ/неделю) и длительности терапии (3÷104 недель) слишком широки для обобщения.
- Только 5 из 13 исследований - **ХБП5D** (в 4 – с холекальциферолом, в 1 - с альфакальцидолом).



VitD, РКИ

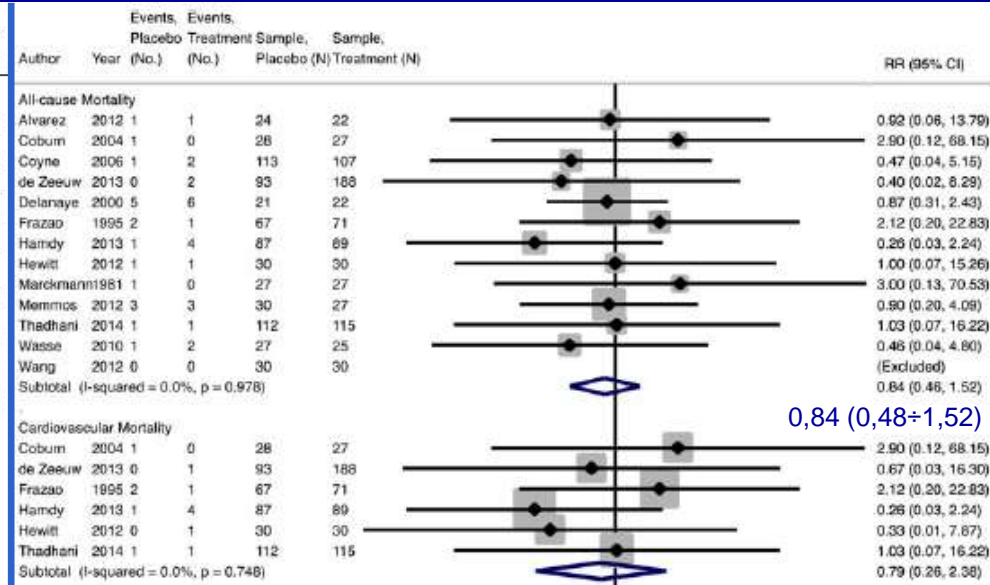
мета-анализ Palmer SC, 2009

мета-анализ Mann MC, 2015



4/117 v. 3/116

Palmer SC et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD005633. (p1-157)



18/689 v. 23/780
5/417 v. 8/520

0,79 (0,26÷2,26)

Mann MC et al. Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. Clin Kidney J. 2015;8(1):41-8.



«за неимением гербовой пишем на простой»:

Результаты наблюдательных исследований

мета-анализ Duranton F (2013)

14 наблюдательных исследований
– 195 тыс. пациентов

с терапией VDRA связаны:

ОР общей летальности

0,73; 95%ДИ 0,65÷0,82

ОР СС летальности

0,63; 95%ДИ 0,44÷0,92

снижение рисков:

терапия 3 года – на 28%

терапия 5 лет – на 33%

мета-анализ Zheng Z (2013)

11 проспективных исследований,
6 – с историческими сравнениями и
3 ретроспективных когорты

связанный с терапией VDRA ОР:

в целом

0,71; 95%ДИ 0,57÷0,89;

парикальцитол

0,43; 95%ДИ 0,29÷0,63

кальцитриол

0,63; 95%ДИ 0,50÷0,79

«различные VDRA»

0,81; 95%ДИ 0,70÷0,93

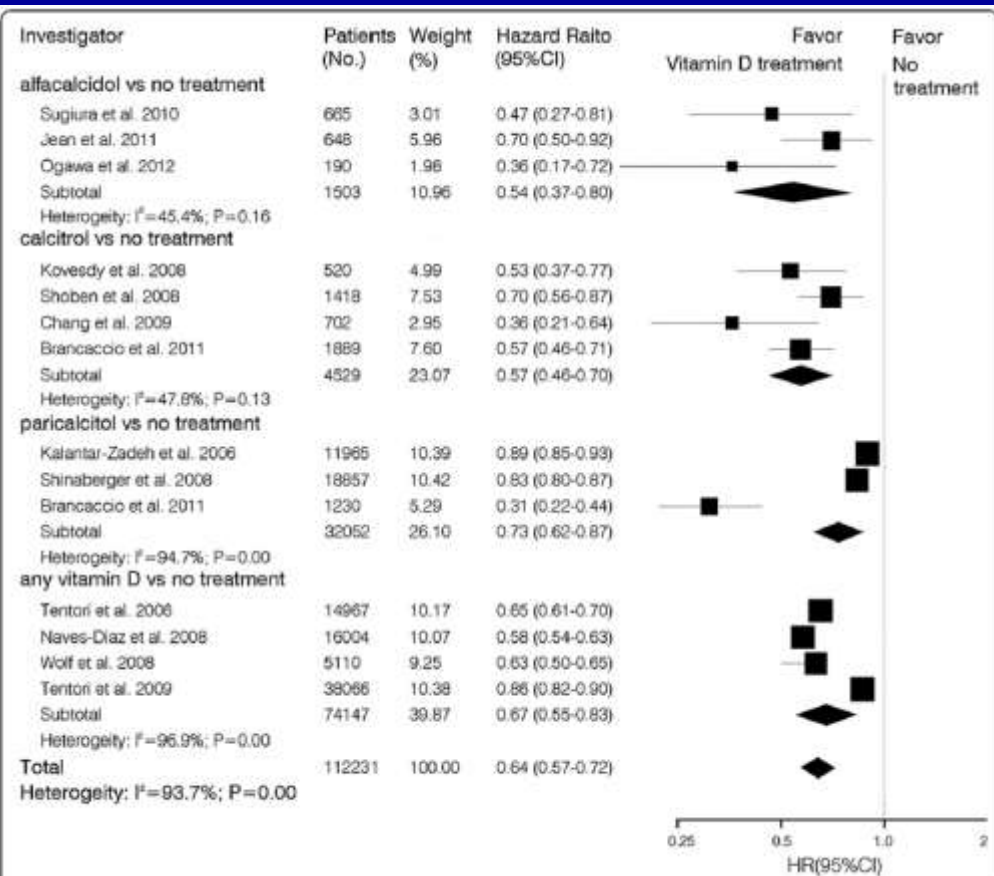
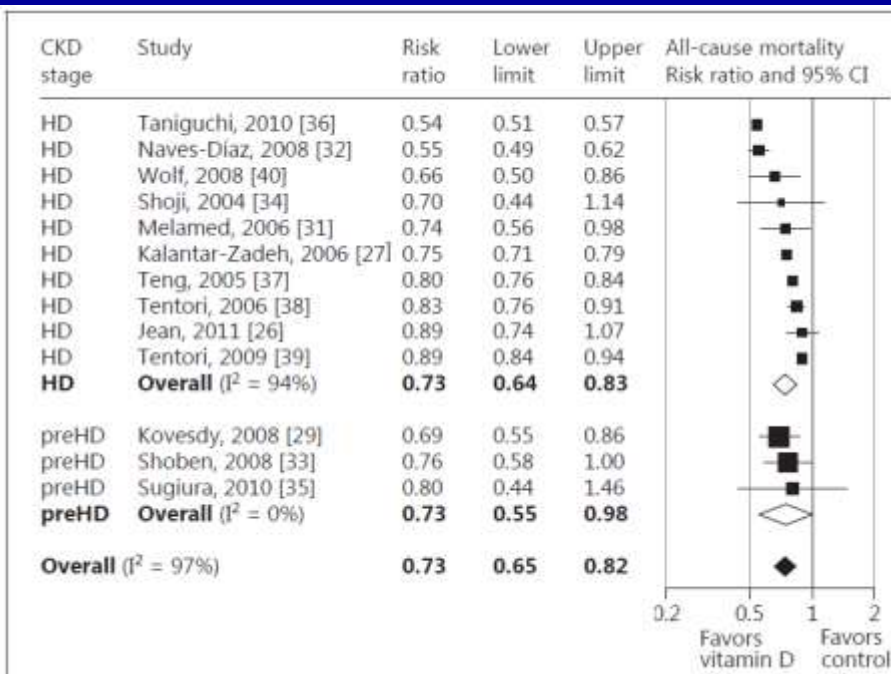


«за неимением гербовой пишем на простой»:

Результаты наблюдательных исследований

мета-анализ Duranton F (2013)

мета-анализ Zheng Z (2013)



Duranton F. Vitamin D treatment and mortality in CKD: a systematic review and meta-analysis. Am J Nephrol. 2013;37(3):239-48.

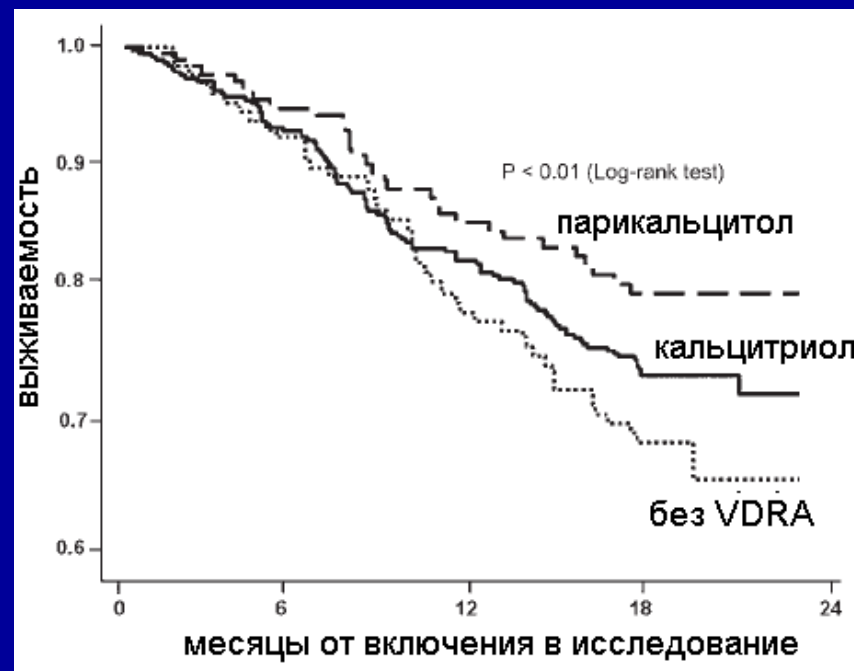
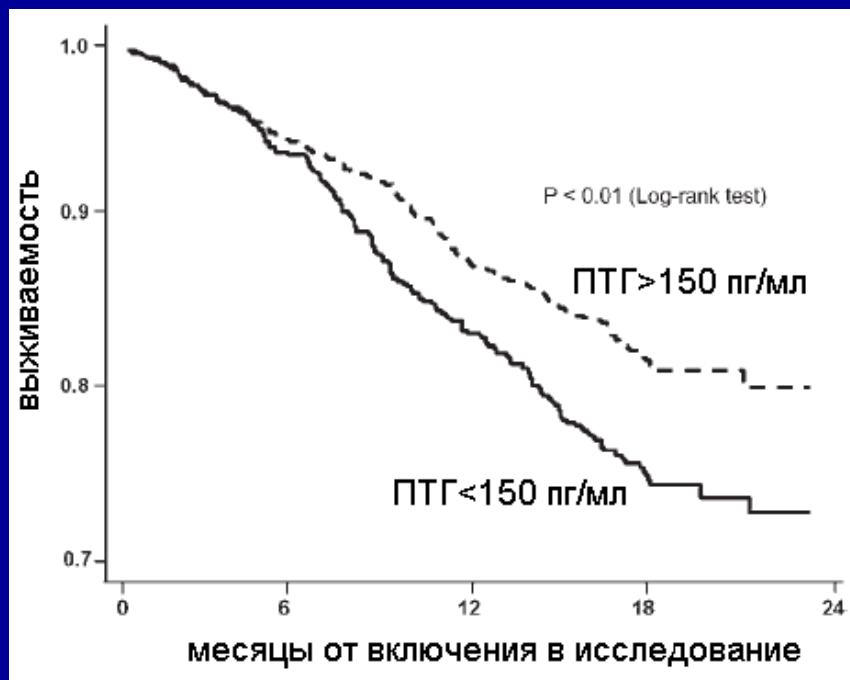
Zheng Z. Vitamin D supplementation and mortality risk in CKD: a meta-analysis of 20 observational studies. BMC Nephrol. 2013;14:199.



Эффекты дефицита и избытка D



Результаты применения VDRA при ПТГ < 150 пг/мл



Результаты оценки различных моделей терапии в Японии (MBD-5D Study)

изменение терапии			iPTH		Adjusted Model ^c (4029 Sets)	
Cinacalcet	VDRA	(n)	снижение (pg/ml)	доля пациентов со снижением %	доля снижения	95% CI
Not	Decreased	561	-67.8	45.8	0.01	-0.03 to 0.06
Not	Stable	2153	-56.7	45.3	Reference	Reference
Not	Increased	755	-127.6	60.3	0.13	0.09-0.17
Starting	Decreased ⁺	131	-141.8	61.8	0.19	0.10-0.28
Starting	Stable ⁺⁺	307	-205.1	67.4	0.25	0.19-0.31
Starting	Increased ⁺⁺⁺	141	-266.8	80.9	0.34	0.25-0.42

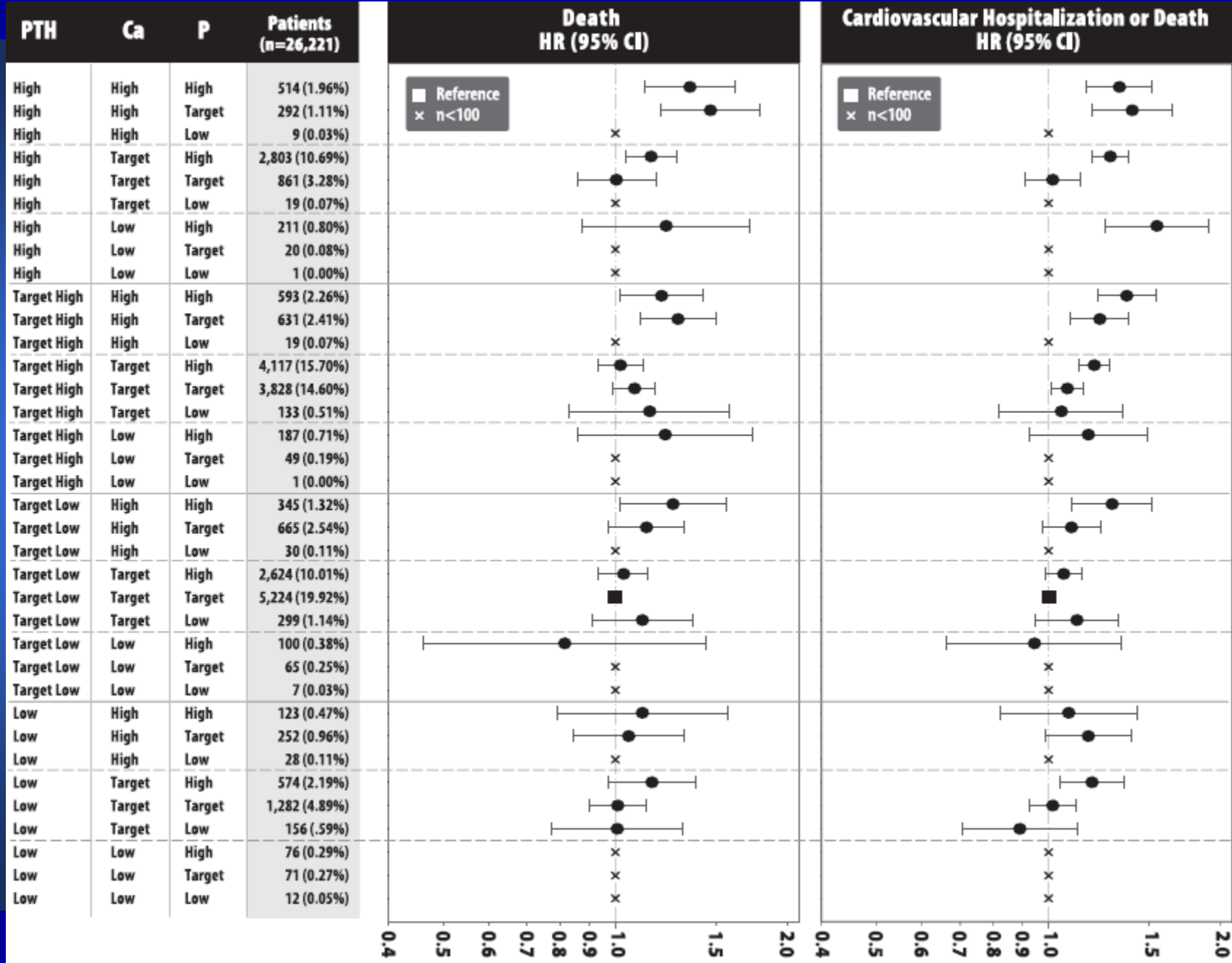


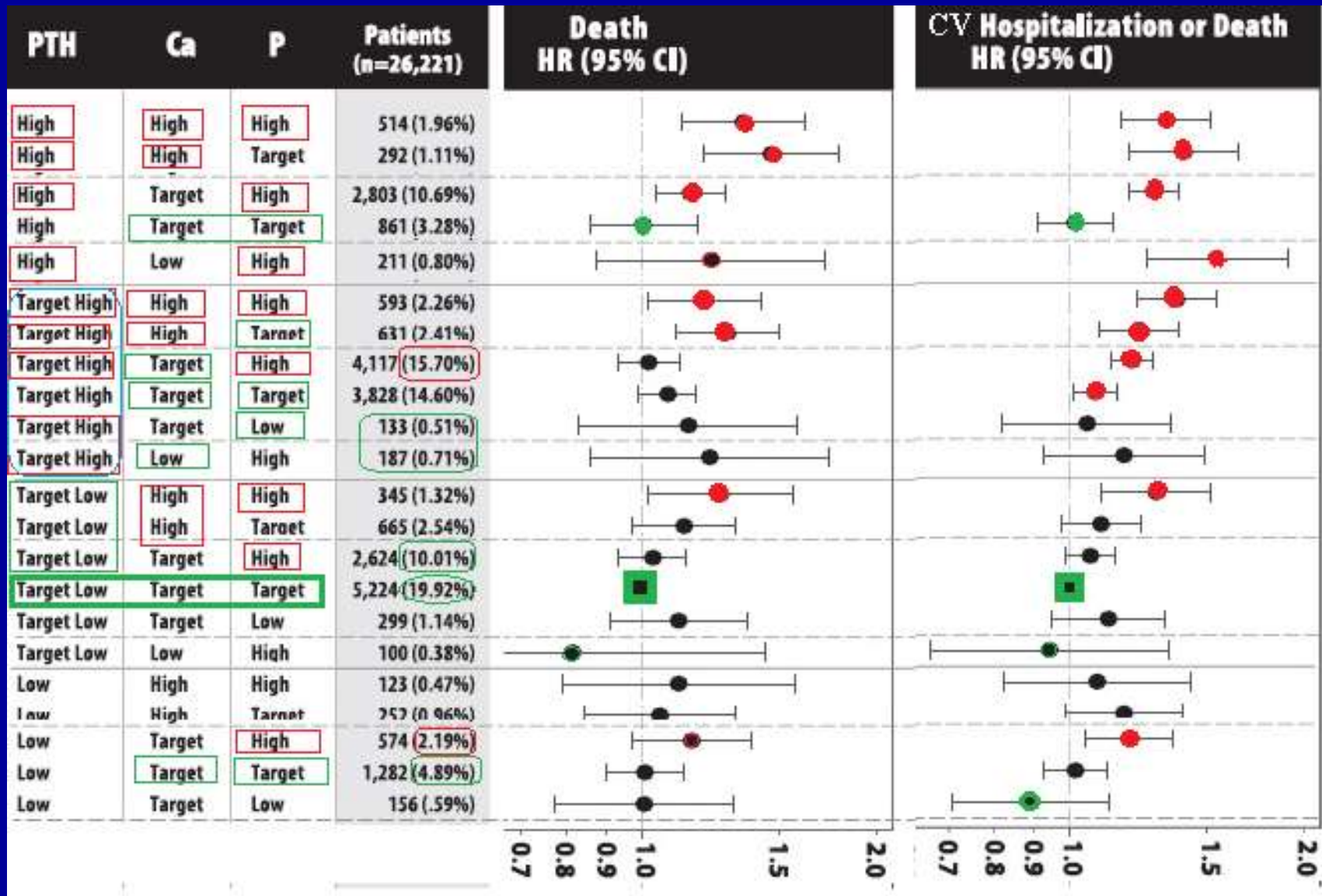
Результаты оценки различных моделей терапии в Японии (MBD-5D Study)

	изменение терапии		снижение (pg/ml)	доля пациентов со снижением %	доля снижения	95% CI
	Cinacalcet	VDRA				
Phosphorus (4026 sets)	Not	Decreased	-0.29	64.0	0.03	-0.02 to 0.07
	Not	Stable	-0.12	60.9	Reference	
	Not	Increased	-0.01	61.6	0.00	-0.03 to 0.04
	Starting	Decreased ++	-0.82	72.5	0.12	0.04-0.20
	Starting	Stable +	-0.49	61.2	0.03	-0.02 to 0.09
	Starting	Increased +	-0.35	67.4	0.07	0.00-0.15
Calcium (4027 sets)	Not	Decreased	-0.14	62.6	0.01	-0.03 to 0.05
	Not	Stable	0.13	65.5	Reference	
	Not	Increased	0.32	65.4	-0.02	-0.06 to 0.01
	Starting	Decreased ++	-0.69	65.7	0.09	0.01-0.17
	Starting	Stable ++	-0.35	69.3	0.08	0.02-0.14
	Starting	Increased +	-0.16	60.3	0.03	-0.05 to 0.11



Риски смерти по 36 группам МКН-ХБП





PTH	Ca	P	Patients (n=26,221)	Death HR (95% CI)	CV Hospitalization or Death HR (95% CI)
High	Target	High	2,803 (10.69%)		
Target High	Target	High	4,117 (15.70%)		
High	High	High	514 (1.96%)		
High	High	Target	292 (1.11%)		
Target High	High	High	593 (2.26%)		
Target High	High	Target	631 (2.41%)		
High	Target	Target	861 (3.28%)		
Target High	Target	Target	3,828 (14.60%)		
Target Low	High	High	345 (1.32%)		
Target Low	High	Target	665 (2.54%)		
Target Low	Target	High	2,624 (10.01%)		
Low	Target	Target	1,282 (4.89%)		
High	Target	Target	861 (3.28%)		
High	Low	High	211 (0.80%)		
Target High	Target	Low	133 (0.51%)		
Target High	Low	High	187 (0.71%)		
Low	Target	High	574 (2.19%)		
Target Low	Target	Target	5,224 (19.92%)		



Современные рекомендации: “one-size-fits-all” – «всем сестрам – по серьгам»

*Почему скромны успехи в достижении целевых параметров и
улучшении клинических исходов?*

EPHEYL: *популяция пациентов с ВГПТ - неоднородна*

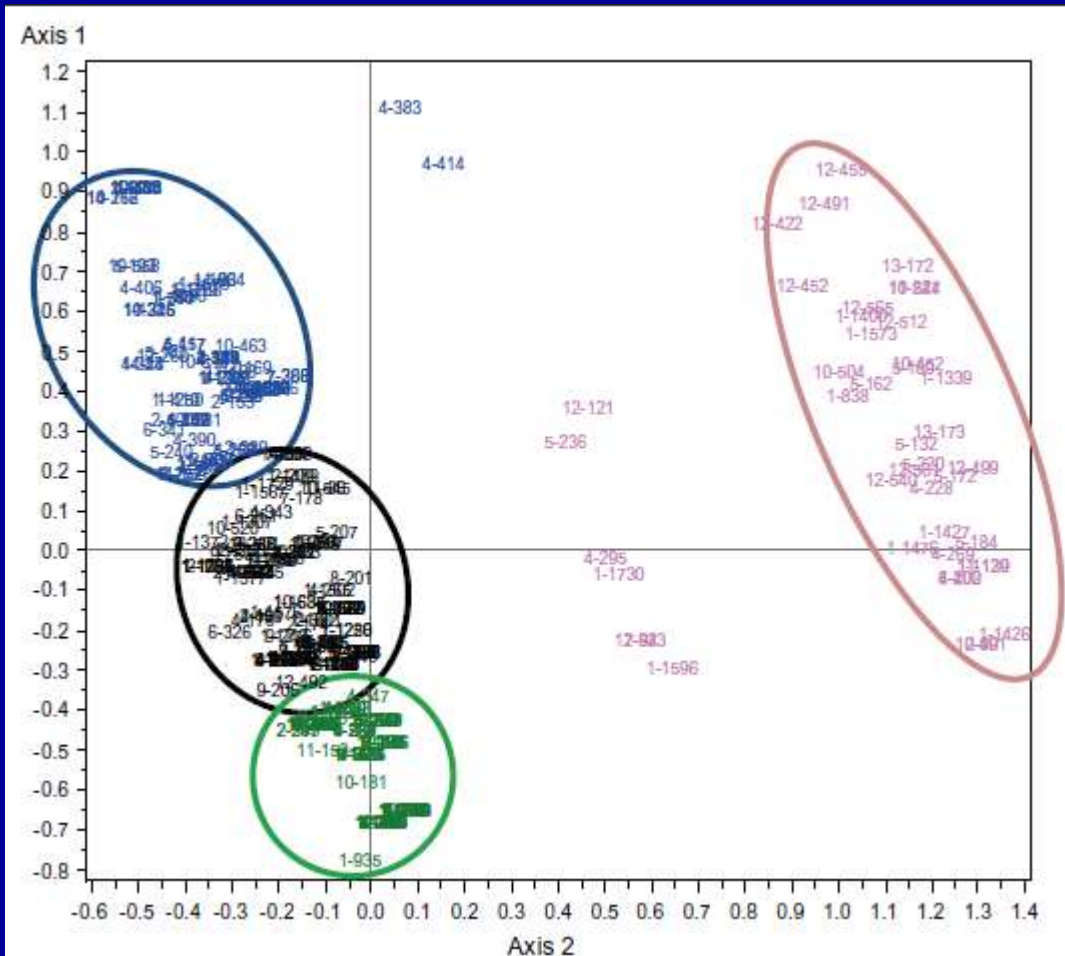
305 пациентов из 2137 за 2,5 года =>
(261 впервые PTH \geq 500 пг/мл + 44 назначен цинакалцет)

- 1) гиперфосфатемия без гипокальциемии (113)
- 2) молодые пациенты с тяжелой коморбидностью гиперфосфатемией и гипокальциемией несмотря на многочисленные попытки лечить ВГПТ (предполагающие низкую приверженность терапии) (73)
- 3) пациенты старшего возраста, не отягощенные тяжелой коморбидностью, целевыми уровнями Са и Р, более высокими уровнями ПТГ, с меньшим числом попыток лечения (43)
- 4) начало терапии цинакалцетом



Laurain E et al. Targets for PTH in SHPT: is a "one-size-fits-all" approach appropriate? BMC Nephrol. 2014;15:132

Современные рекомендации: “one-size-fits-all” – «всем сестрам – по серьгам»



восходящий
иерархический
кластерный анализ

- клинических,
- биологических,
- терапевтических
характеристик



Laurain E et al. Targets for PTH in SHPT: is a "one-size-fits-all" approach appropriate? BMC Nephrol. 2014;15:132

Современные рекомендации: “one-size-fits-all” – «всем сестрам – по серьгам»

Variables	Group 1 ^a (N = 113, 37.2%)	Group 2 ^a (N = 73, 24.0%)	Group 3 ^a (N = 75, 24.7%)	Group 4 ^a (N = 43, 14.1%)	p
Clinical signs, %					
All clinical signs	64	55	56	54	0.512
Clinical signs reported in PAS ^b	55	45	37	33	0.031
Biological parameters					
PTH ^{c,d} , ng/L	666 ± 182	630 ± 199	635 ± 233	449 ± 255	<0.0001
<i>within KDIGO target, %</i>	51	66	69	86	0.0004
Serum calcium ^d , mg/L	89 ± 7	82 ± 6	89 ± 6	87 ± 7	<0.0001
<i>Hypocalcemia, %</i>	29	81	27	42	<0.0001
Serum phosphorus ^d , mg/L	58 ± 17	62 ± 13	44 ± 12	52 ± 17	<0.0001
<i>Hyperphosphatemia, %</i>	81	96	25	67	<0.0001
<i>Hypophosphatemia, %</i>	4	4	0	2	<0.0001
Serum alkaline phosphatase ^d , U/L	100 ± 44	78 ± 29	120 ± 53	123 ± 99	<0.0001
<i>Under median value, %</i>	50	84	21	53	<0.0001
Treatments, %					
Vitamin D and analogs	73	84	24	77	<0.0001
Calcium supplementation	68	95	35	86	<0.0001
Calcium-free phosphorus binders	58	93	25	65	<0.0001
Cinacalcet	0	0	3	98	<0.0001



Laurain E et al. Targets for PTH in SHPT: is a "one-size-fits-all" approach appropriate? BMC Nephrol. 2014;15:132

Современные рекомендации: “one-size-fits-all” – «всем сестрам – по серьгам»

Variables	Group 1 ^a (N = 113, 37.2%)	Group 2 ^a (N = 73, 24.0%)	Group 3 ^a (N = 75, 24.7%)	Group 4 ^a (N = 43, 14.1%)	p
Clinical signs, %					
All clinical signs	64	55	56	54	0.512
Clinical signs reported in PAS ^b	55	45	37	33	0.031
Biological parameters					
PTH ^{c,d} , ng/L	666 ± 182	630 ± 199	635 ± 233	449 ± 255	<0.0001
<i>within KDIGO target, %</i>	51	66	69	86	0.0004
Serum calcium ^d , mg/L	89 ± 7	82 ± 6	89 ± 6	87 ± 7	<0.0001
<i>Hypocalcemia, %</i>	29	81	27	42	<0.0001
Serum phosphorus ^d , mg/L	58 ± 17	62 ± 13	44 ± 12	52 ± 17	<0.0001
<i>Hyperphosphatemia, %</i>	81	96	25	67	<0.0001
<i>Hypophosphatemia, %</i>	4	4	0	2	<0.0001
Serum alkaline phosphatase ^d , U/L	100 ± 44	78 ± 29	120 ± 53	123 ± 99	<0.0001
<i>Under median value, %</i>	50	84	21	53	<0.0001
Treatments, %					
Dialysis vintage ^b , months	27 ± 32	19 ± 22	38 ± 48	24 ± 24	0.007
Comorbidities, %					
Cardiovascular diseases	48	62	41	47	0.086
Diabetes	46	55	41	30	0.070
BMI ^c , kg/m ²	29	30	27	28	0.217
<i>>30 kg/m², %</i>	37	42	23	30	0.091

Длительная терапия антигиперпаратиреоидными препаратами приводит к регрессии гиперплазии ПЩЖ

CASE REPORTS

Patient #1 was a 29-year-old African American female with ESRD secondary to biopsy-proven focal segmental glomerulosclerosis, and on hemodialysis for 11 years. She also had a history of hypertension and diastolic and systolic heart failure with an ejection fraction of 40%. She presented for parathyroidectomy secondary to failure of medical therapy and complained of unusual bone growths and facial bone changes. She reported progressive difficulties with speaking and swallowing before admission. Her intact PTH levels had risen from 2511 pg/mL to 9236 pg/mL during the last 6 years prior to admission. She had been on large doses of sevelamer, cinacalcet, paricalcitol/doxercalciferol during this period. At the time of admission, her medical therapy included sevelamer 3200 mg with meals three times a day, paricalcitol 9 mcg IV three times a week on dialysis, and cinacalcet 90 mg three times a day (maximum recommended dose: 90 mg twice daily). Despite the aggressive therapy, her PTH levels remained poorly controlled in the year prior to admission (range: 4800–6000 pg/mL) with only an approximately 30% drop of PTH in response to supramaximal dose of cinacalcet. Basic metabolic panel was consistent with ESRD but noted calcium level of 8 mg/dL and phosphorus of 10.7 mg/dL.



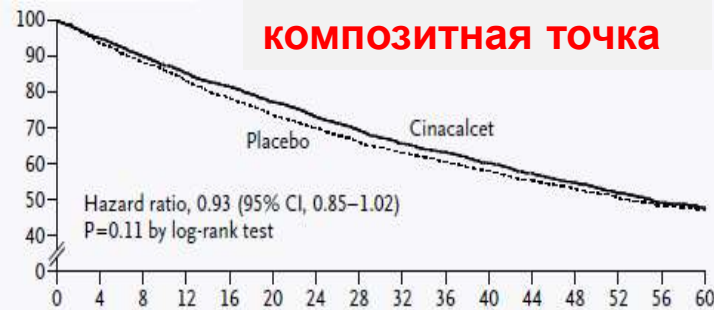
Figure 1 Patient #1: Photograph with face covered.

Hamrahan M. Symmetrical craniofacial hypertrophy in patients with tertiary HPT and high-dose cinacalcet exposure. *Hemodial Int.* 2012;16(4):571-6.

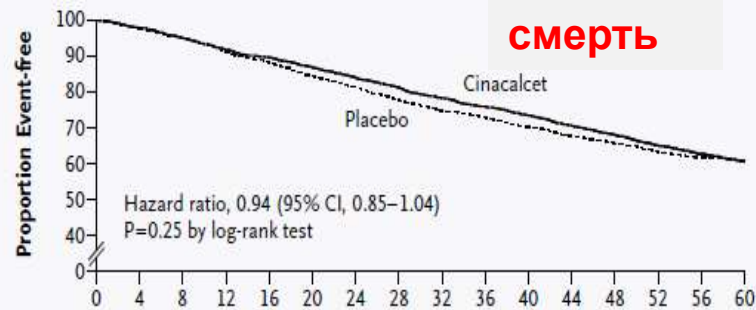


EVOLVE – «наше всё»

КОМПОЗИТНАЯ ТОЧКА



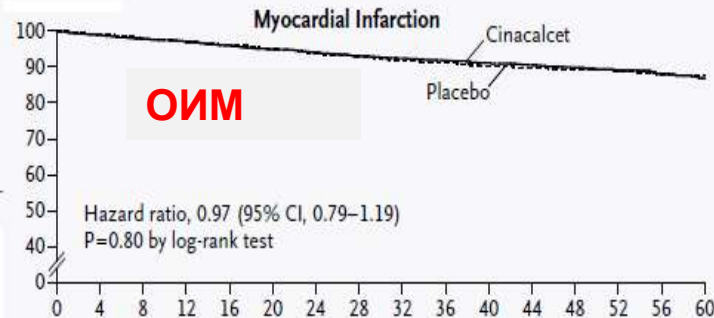
СМЕРТЬ



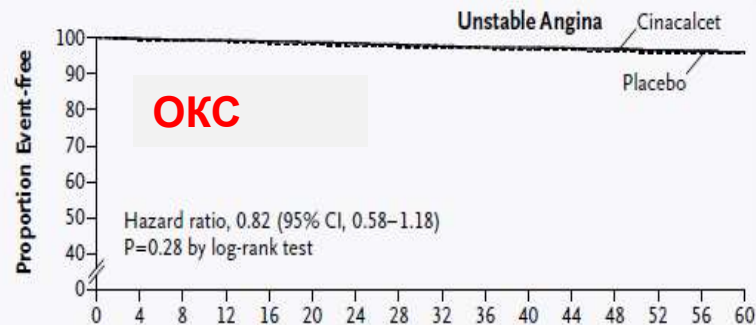
КОМПОЗИТ:

- смерть,
- ОИМ,
- ОКС,
- СН,
- периф. сосудистое событие

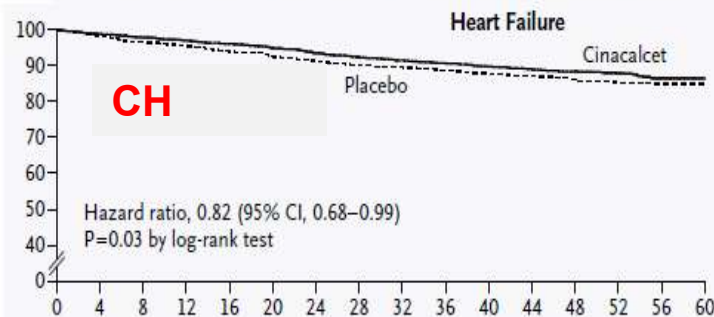
ОИМ



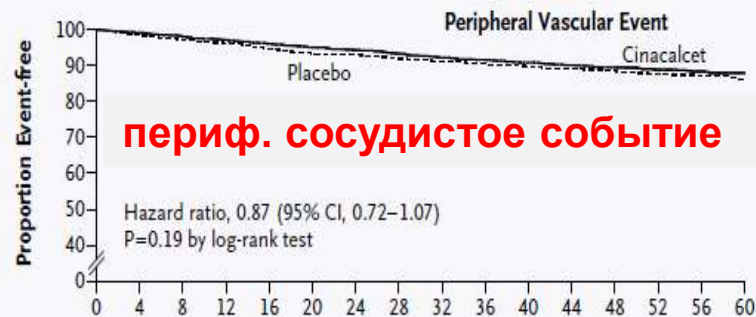
ОКС



СН



периф. сосудистое событие

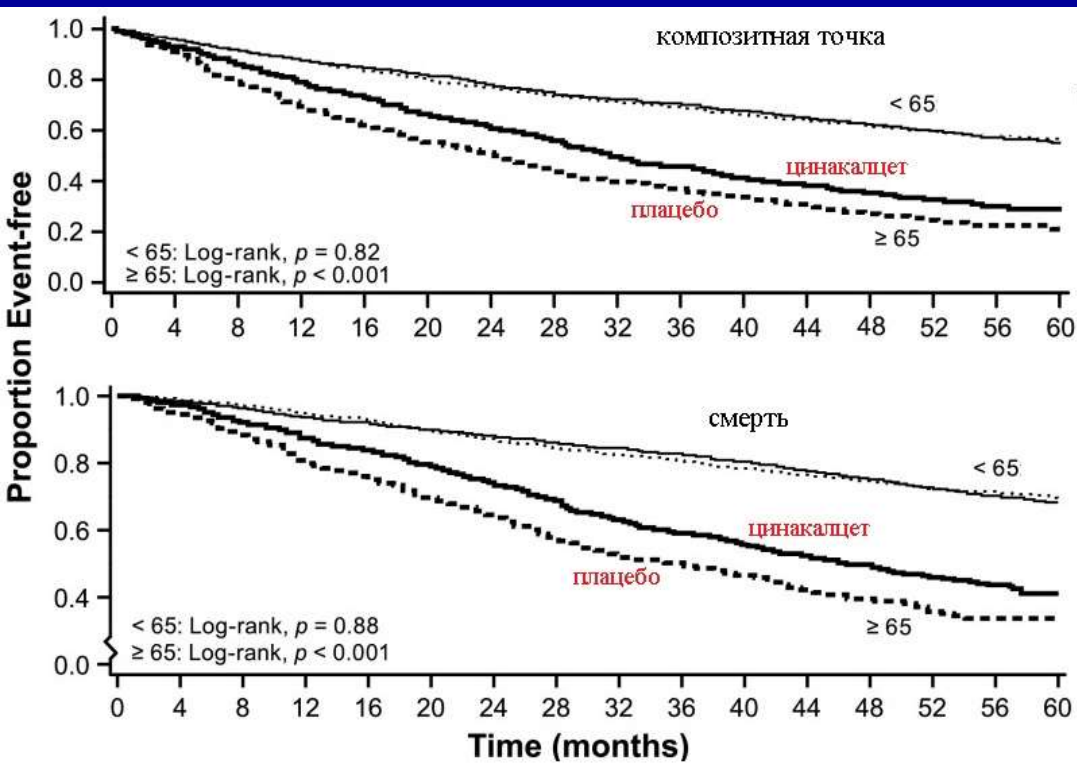


EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis.

N Engl J Med. 2012;367(26):2482-94



EVOLVE – разделение по возрасту (<65 лет>)



различались по возрасту
50 (32÷61) v. 71 (66÷80)

а также по:

расе

регионам

сроку ЗПТ (48 v. 40 мес),

АД диаст.,

доле диабета (29% v. 47%),

доле разных ССС,

ПТГ (740 v. 600 пг/мл)

Са (2,4 v. 2,5 ммоль/л)

Р (2,1 v. 1,9 ммоль/л)

Parfrey PS et al. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: (EVOLVE) Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(5):791-9.



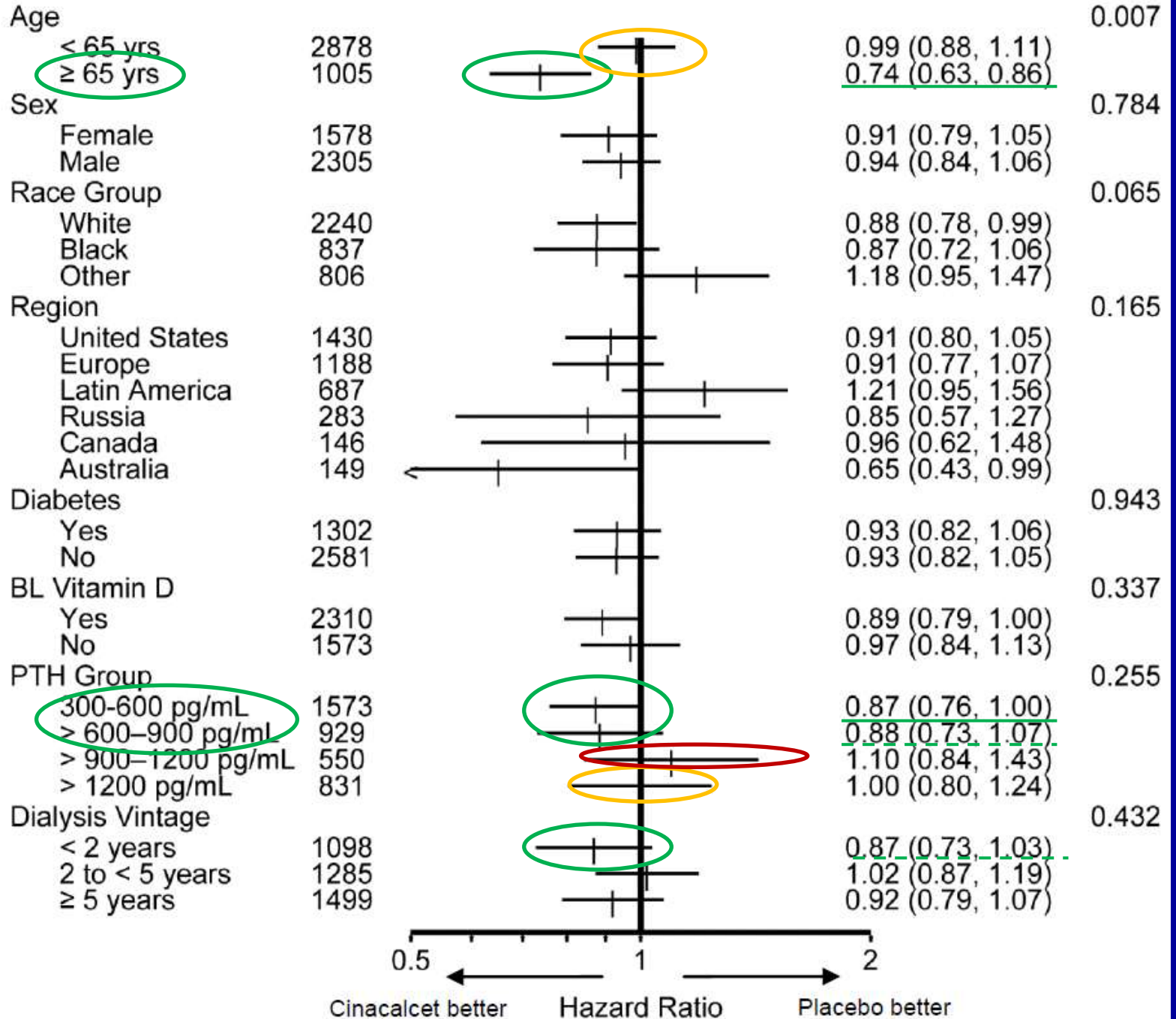


Figure S2: Forest plot of relative hazards of primary composite endpoint



Эффект антигиперпаратиреоидных препаратов зависит от числа увеличенных желез

57 ГД пациентов в наблюдательном проспективном исследовании:

- титрация дозы цинакалцета от 25 мг/сут для достижения:

P 1,13÷1,94 ммоль/л
Ca 2,1 ÷2,5 ммоль/л
ПТГ 60÷180 пг/мл

через 28 недель

группа В – ПТГ > 180 пг/мл

группа А – ПТГ < 180 пг/мл

- больше число желез с $V > 500 \text{ мм}^3$
 - или $L > 10 \text{ мм}$
 - больше общий объем желез и объем наибольшей железы
- ❖ Две и более увеличенных железы => риск недостижения цели –
5,7 (95% ДИ 1,2÷32,7; $p=0,04$)

Yamamoto M. et al. Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. Clin Exp Nephrol. 2012;16(2):292-9.



Два подхода...

выбор целевых показателей

K/DOQI (2003)

KDIGO (2009)

выбор медикаментозной терапии:
акцент на рецепторы

к витамину D

к кальцию

выбор интервенции

медикаментозная

инвазивная

выбор времени вмешательства

преимущество от
преддиализного этапа

в догонку за
Сагликером



Два подхода...

выбор интервенции

медикаментозная

инвазивная



Бразилия, «естественный» эксперимент

251 пациент с рефрактерным ВГПТ
включены в «лист ожидания» в
«третичном» центре

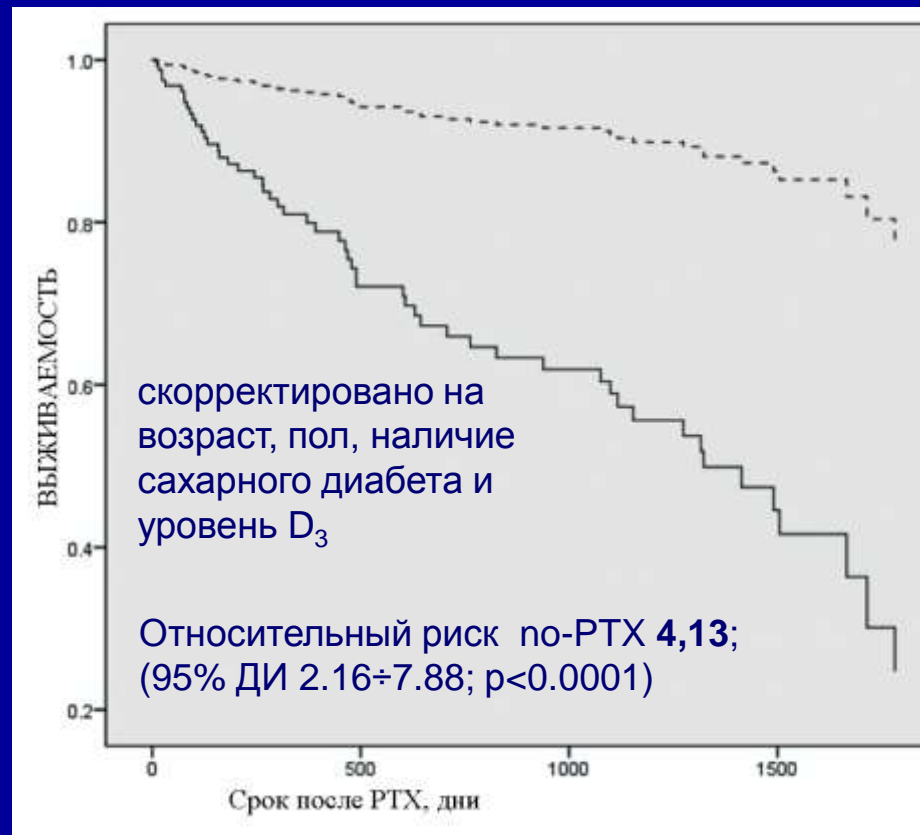
за 23 месяца:

123 – РТХ

128 – не прооперированы

ПТГ 1457 (810–7368) пг/мл
фосфаты $1,84 \pm 0,51$ ммоль/л
иониз. Са $1,27 (0,93 \div 1,78)$ ммоль/л

возраст 47 ± 13 лет
на ЗПТ 72 (3–288) месяцев
сах. диабет 11%
25(ОН)D3 $24 (3–93)$ нг/мл
на терапии D3 40%



Goldenstein PT et al. Parathyroidectomy Improves Survival In Patients with Severe HPT: A Comparative Study. PLoS One. 2013; 8(8): e68870.



Бразилия, «естественный» эксперимент

	Survivors (n = 179)	Non-Survivors (n = 72)
Male gender n (%)	88 (49.1)	26 (26)*
Age (ys)	44.6 (12.3)	53.9 (12)*
Diabetes n (%)	12 (6.7)	15 (20.8%)*
Hypertension n (%)	98 (57.9%)	41 (62.1)
Ionized calcium (mg/dl)	5.1 (3.7–7.1)	5.1 (4.3–6.5)
Phosphorus (mg/dl)	5.7 (1.5)	5.5 (1.6)
AP (U/L)	244 (69–2574)	296 (47–3215)
PTH (pg/ml)	1460 (810–7368)	1419 (811–5797)
25 vitamin D (ng/ml) ^{#α}	30.1 (SD 17.2)	(SD 10.9)*
Pain n (%)	110 (64.3)	48 (72.7)
Fractures n (%)	22 (12.8)	11 (16.6)
On Calcitriol n (%)	67 (39.6)	25 (39.6)
Parathyroidectomy n (%)	102 (56.9)	21 (29.1)*
Dialysis vintage (mo)	72 (3–264)	84 (8–288)

	PTX (n = 123)	без PTX (n = 128)
Male gender n (%)	57 (46.3%)	57 (44.5%)
Age (ys)	46 (37–54)	50 (40–58)*
Diabetes n (%)	7 (5.6%)	20 (15.6%)*
Hypertension n (%)	62 (50.4%)	77 (60.1%)
Ionized calcium (mg/dl)	5.2 (4.95–5.5)	5 (4.8–5.3)*
Total calcium (mg/dl)	10 (9.37–10.63)	9.7 (9.22–10.1)*
Phosphorus (mg/dl)	5.7 (5–6.9)	5.3 (4.2–6.6)*
AP (UI/L)	335 (161.5–559)	246 (135–441)*
PTH (pg/dl)	1554 (1168–2300)	1360 (1026–1967)*
25 vitamin D (ng/ml) ^{#α}	23.5 (15.25–38.5)	24 (16–32.5)
Pain n (%)	82 (66.6%)	77 (60.1%)
Fractures n (%)	21 (17%)	12 (9.3%)
On Calcitriol n (%)	40 (32.5%)	52 (40.6%)
Dialysis vintage (mo)	84 (48–120)	72 (36–120)*

Относительный риск по-PTX **4,13**;
(95% ДИ 2,16÷7,88; p<0.0001)

Goldenstein PT et al. Parathyroidectomy Improves Survival In Patients with Severe HPT: A Comparative Study. PLoS One. 2013; 8(8): e68870.



Выбор приоритетов

фосфаты

кальций

паратгормон

сосудистая кальцификация

минеральная плотность кости

биопсия

FGF-23

Склеростин

...



Выбор приоритетов

фосфаты

паратгормон

кальций

сосудистая кальцификация

FGF-23

минеральная плотность кости

Склеростин

биопсия

...



Выбор приоритетов

фосфаты

кальций

паратгормон

сосудистая кальцификация

FGF-23

минеральная плотность кости

Склеростин

биопсия

...



