

# Применение кальцимитетиков: выводы a posteriori.



Невский нефрологический центр, 2016  
Салихова К.А.

**B | BRAUN**  
SHARING EXPERTISE

# EVOLVE :The EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events

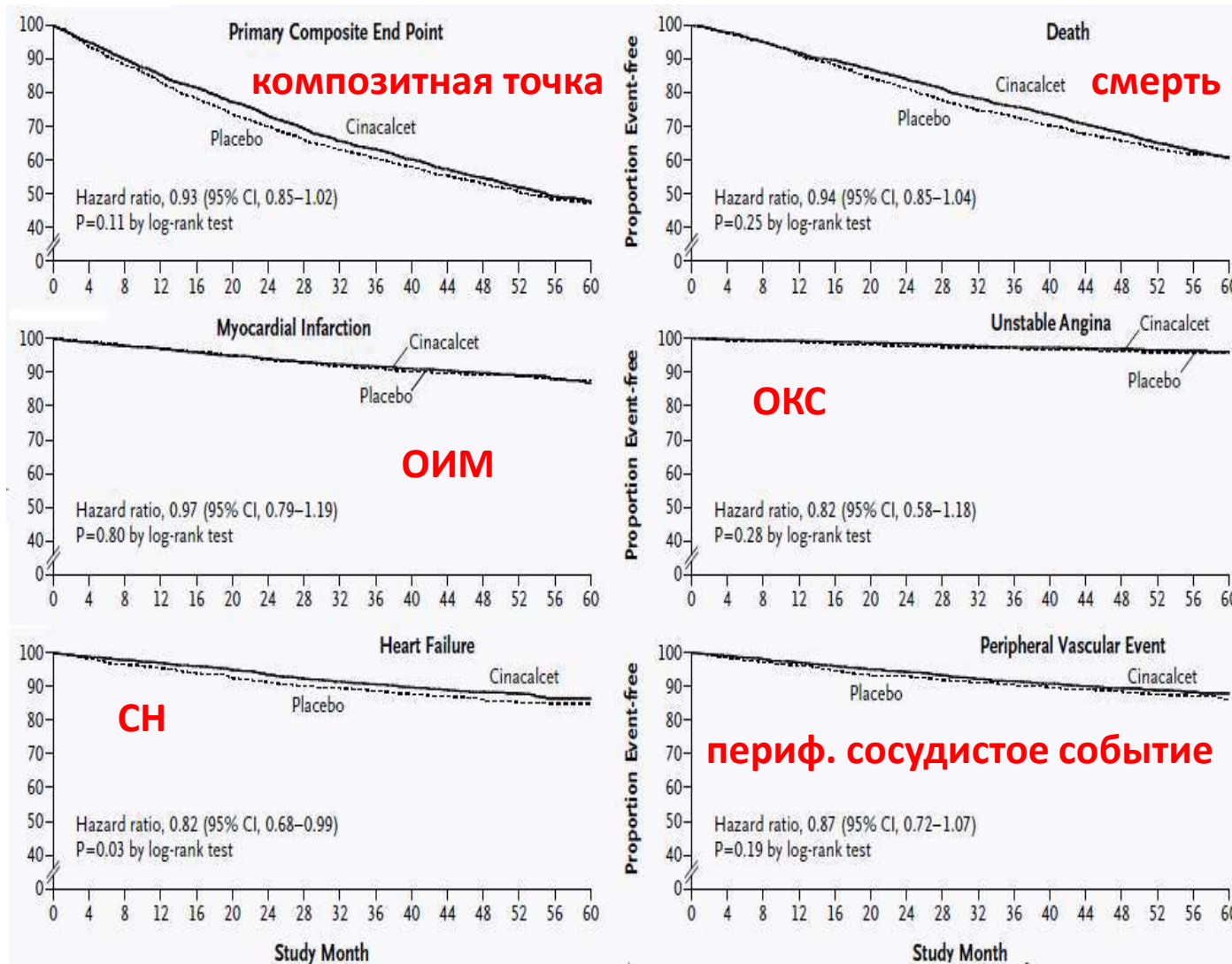
многоцентровое проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнили эффекты цинакальцета с плацебо у 3883 пациентов, получающих диализ.

**ЦЕЛЬ:** проверить гипотезу о том, что лечение цинакальцетом приведет к снижению риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с вторичным гиперпаратиреозом, получающих диализ.

# EVOLVE - результаты

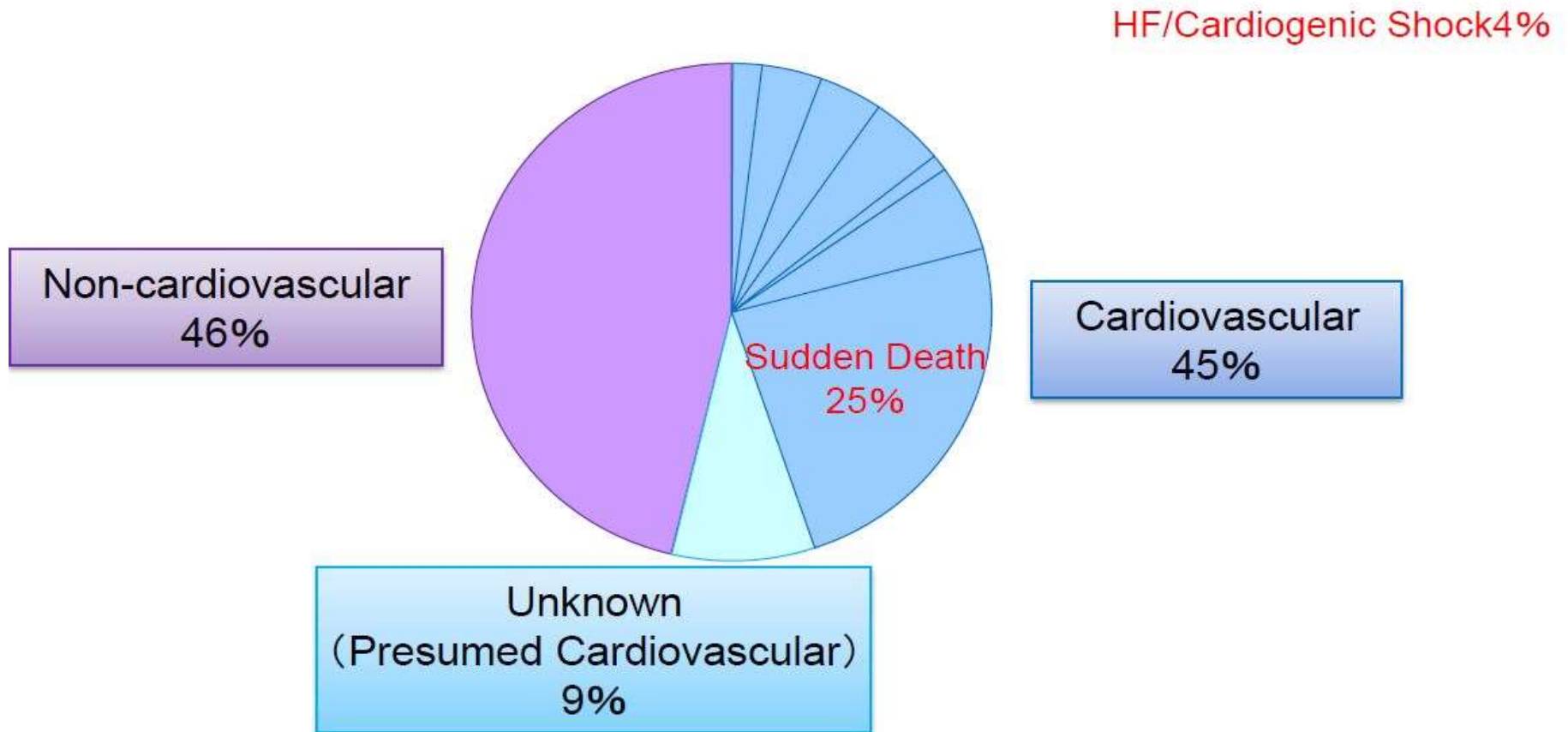
## КОМПОЗИТ:

- смерть,
- 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

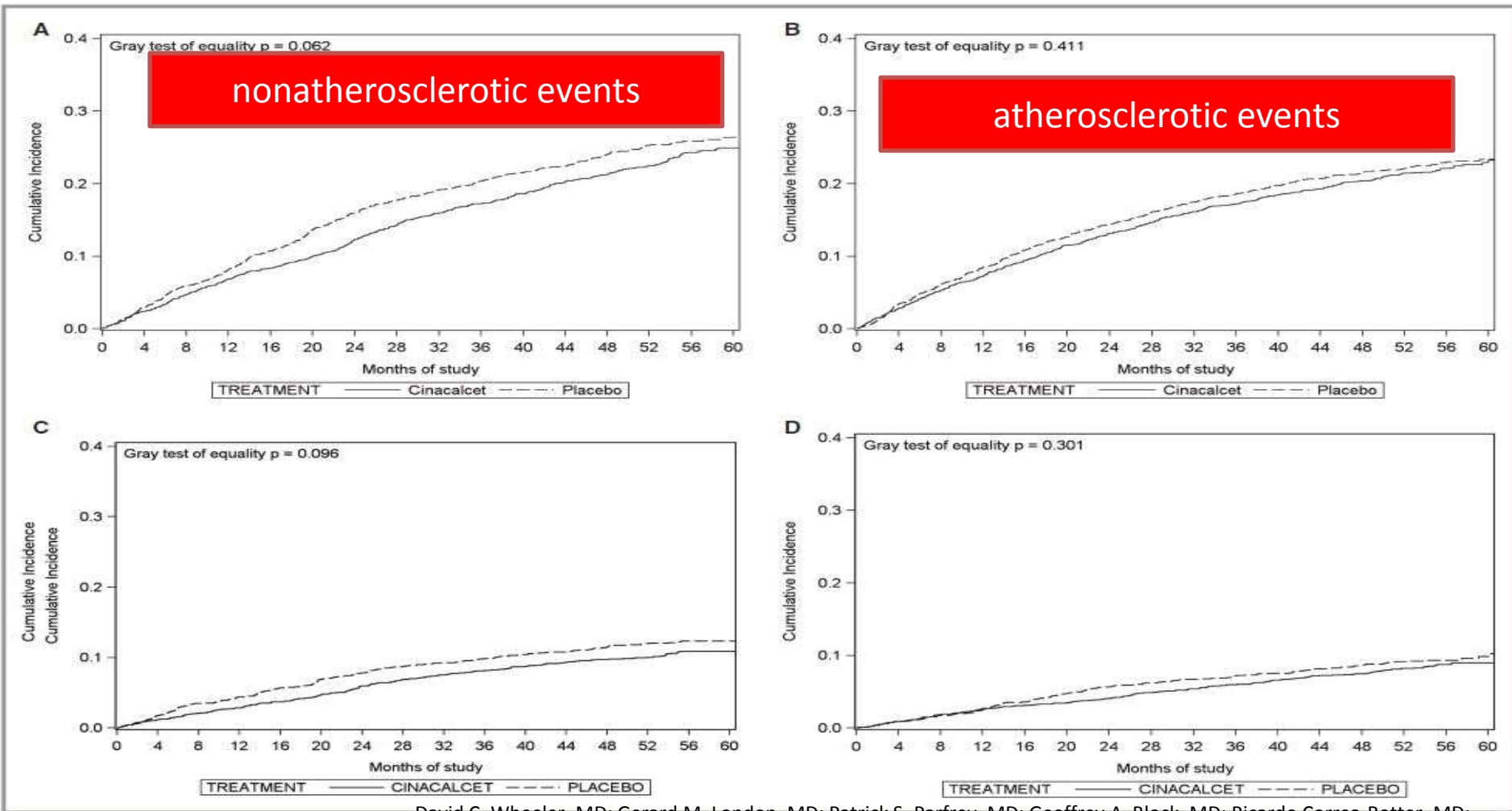
# Установленные причины смерти пациентов в исследовании EVOLVE



- ✓ 768 (54%) of 1421 death were adjudicated as being due to cardiovascular cause.
- ✓ 25 % were sudden death and 4% were heart failure / cardiogenic shock.



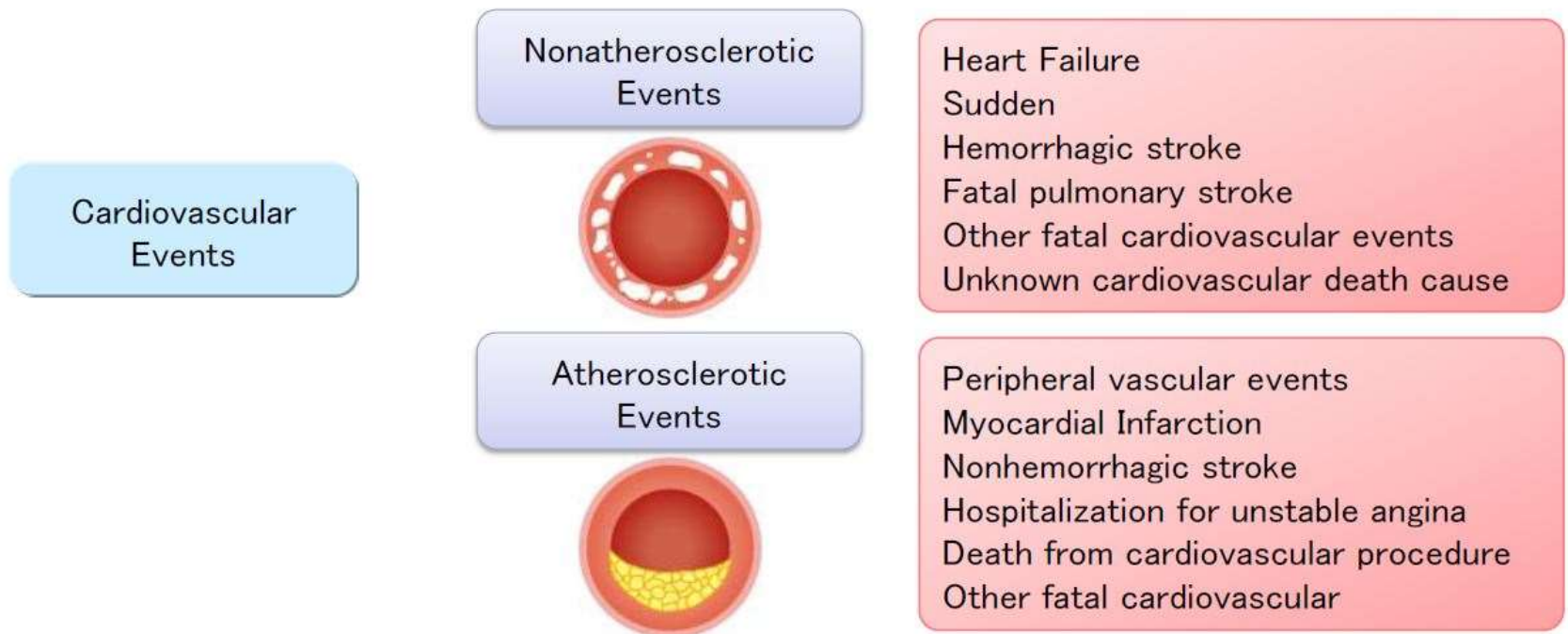
# Влияние терапии цинакалцетом на частоту атеросклеротический и неатеросклеротических ССС: EVOLVE Trial



David C. Wheeler, MD; Gerard M. London, MD; Patrick S. Parfrey, MD; Geoffrey A. Block, MD; Ricardo Correa-Rotter, MD; Bastian Dehmel, MD; Tilman B. Dr€ucke, MD; J€urgen Floege, MD; Yumi Kubo, MS; Kenneth W. Mahaffey, MD; William G. Goodman, MD; Sharon M. Moe, MD; Marie-Louise Trotman, MS; Safa Abdalla, MD; Glenn M. Chertow, MD; Charles A. Herzog, MD; for the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators\*

**Figure 2.** Cumulative incidence function plots, intention-to-treat analysis, of (A) nonatherosclerotic events, (B) atherosclerotic events, (C) heart failure, and (D) sudden death.

# Влияние терапии цинакалцетом на частоту сердечно-сосудистых событий в исследовании EVOLVE

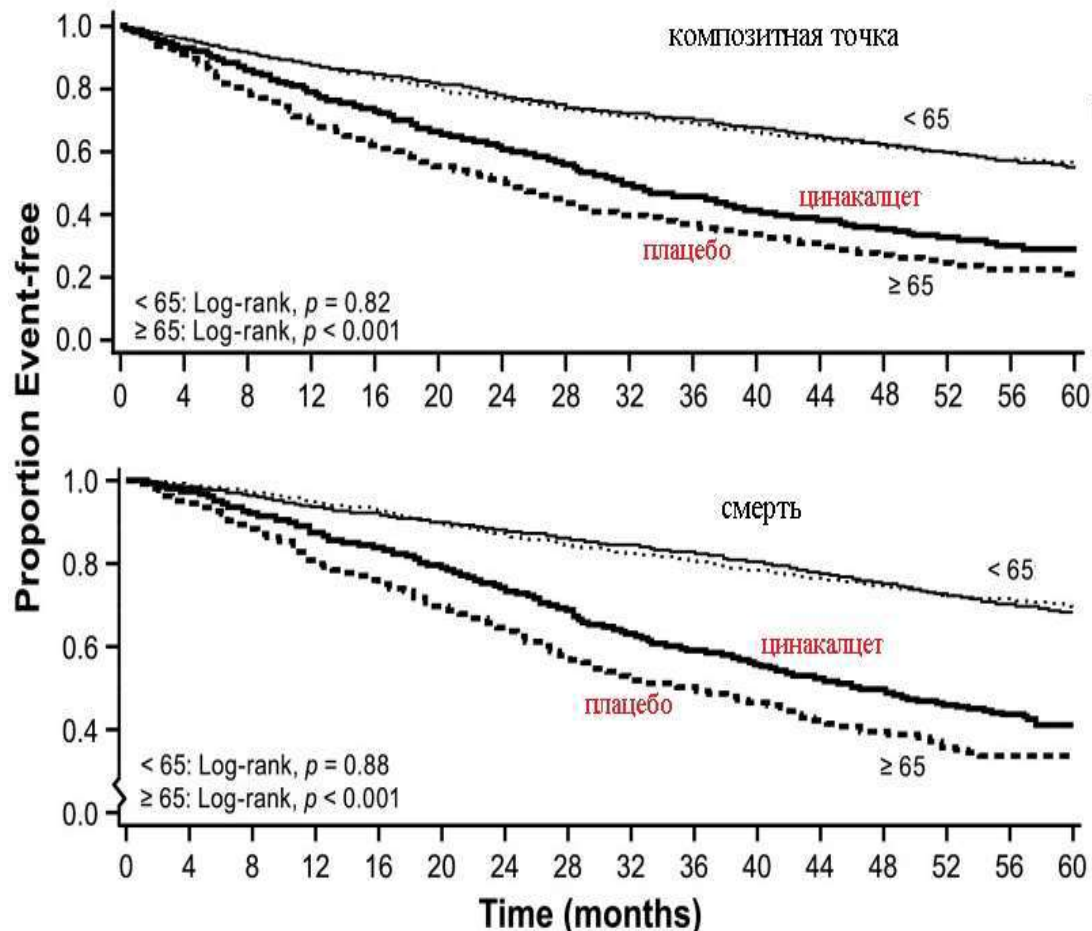


# Эффекты цинакалцета у пожилых и более молодых пациентов, получающих гемодиализ: исследование применения цинакалцета для снижения риска сердечно-сосудистых событий (EVOLVE)



Patrick S. Parfrey, Tilman B. Drüeke, Geoffrey A. Block, Ricardo CorreaRotter,  
• Jürgen Floege, Charles A.  
Herzog, Gerard M. London, Kenneth W. Mahaffey, Sharon M. Moe, David C. Wheeler, Yumi Kubo, Bastian  
Dehmel, William G. Goodman, and Glenn M. Chertow , for EVOLVE Trial Investigators, June 2015

# EVOLVE – разделение по возрасту (<65 лет>)



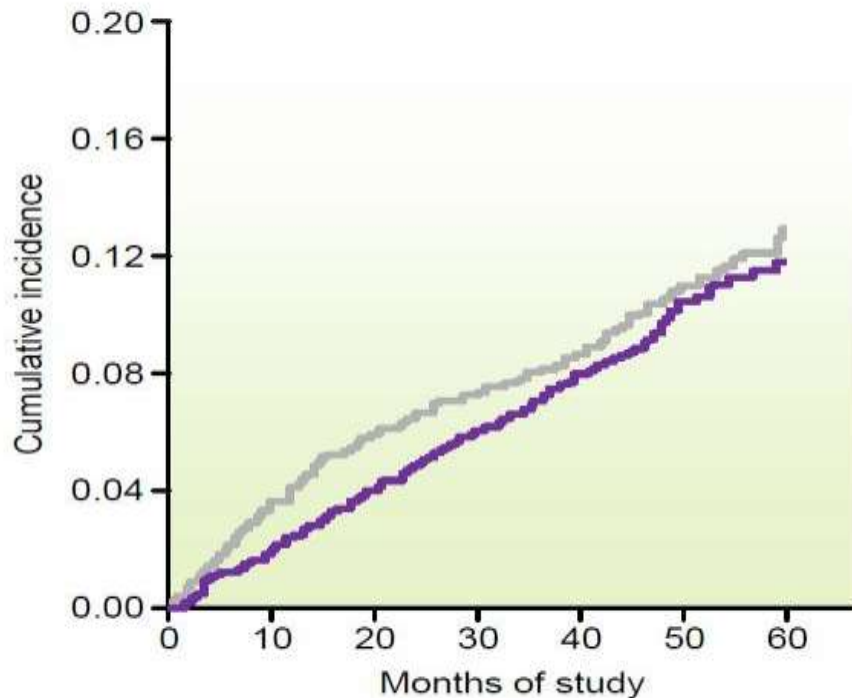
различались по возрасту  
50 (32÷61) v. 71 (66÷80)  
а также по:  
расе  
регионам  
сроку ЗПТ (48 v. 40 мес),  
АД диаст.,  
доле диабета (29% v. 47%),  
доле разных ССС,  
ПТГ (740 v. 600 пг/мл)  
Са (2,4 v. 2,5 ммоль/л)  
Р (2,1 v. 1,9 ммоль/л)



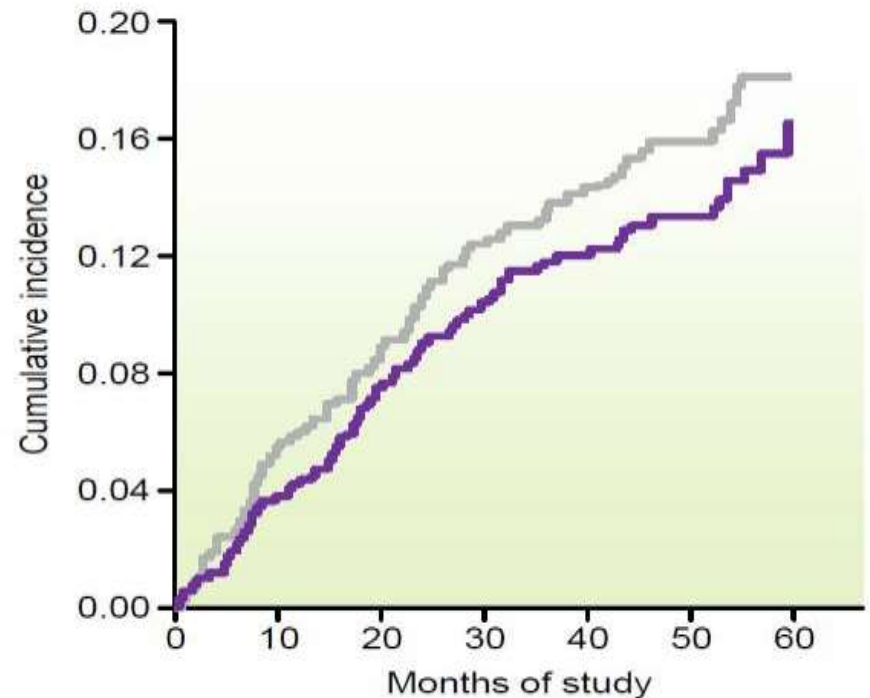
# Цинакалцет снижает риск переломов у пациентов старше 65 лет -from post-hoc analysis of EVOLVE

Treatment assignment — Cinacalcet — Placebo

**Patients less than 65 years old**

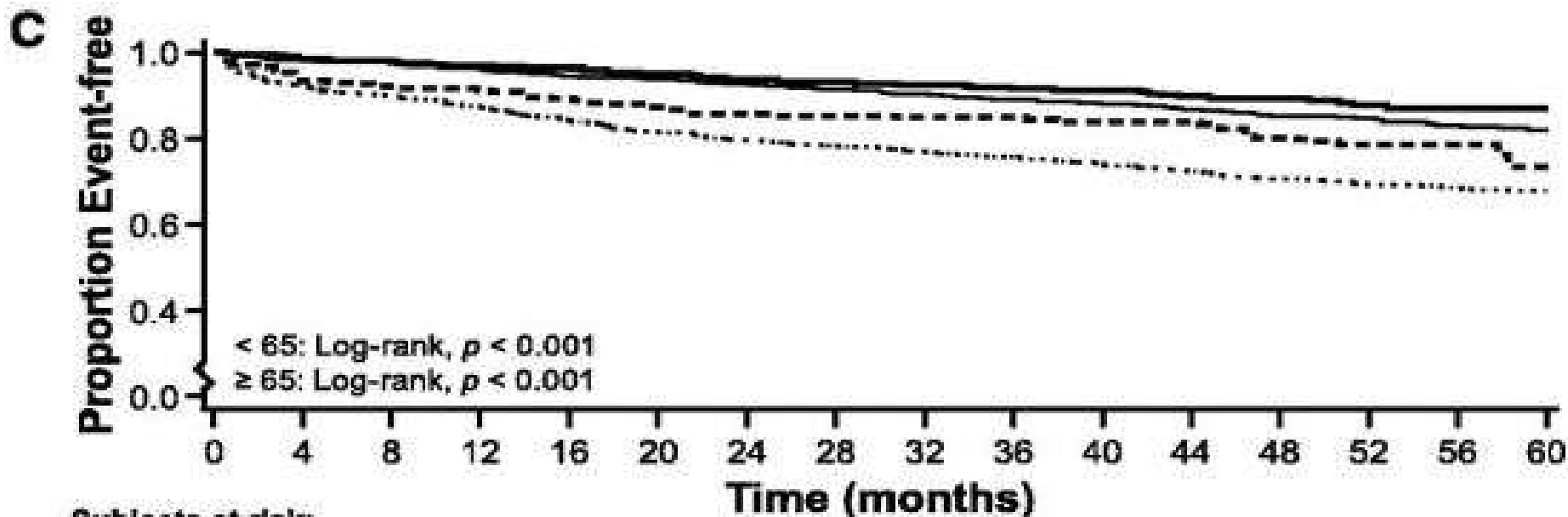


**Patients 65 years old or more**



Cumulative incidence of clinical fractures in patients aged <65 years (left) and aged ≥65 years (right).

# Влияние цинакалцета на развитие тяжелого стойкого ГПТ



**Subjects at risk:**

**Age < 65 years**

...	1460	1315	1248	1173	1093	1022	961	914	866	827	776	734	684	480	291	75
—	1418	1360	1313	1250	1199	1156	1110	1059	1023	981	939	882	828	560	339	94

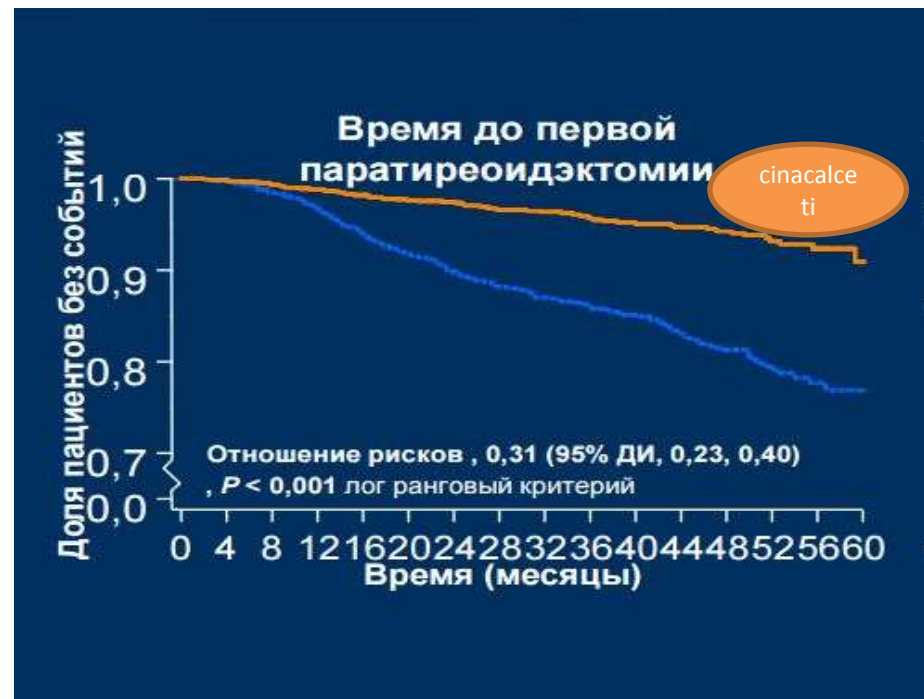
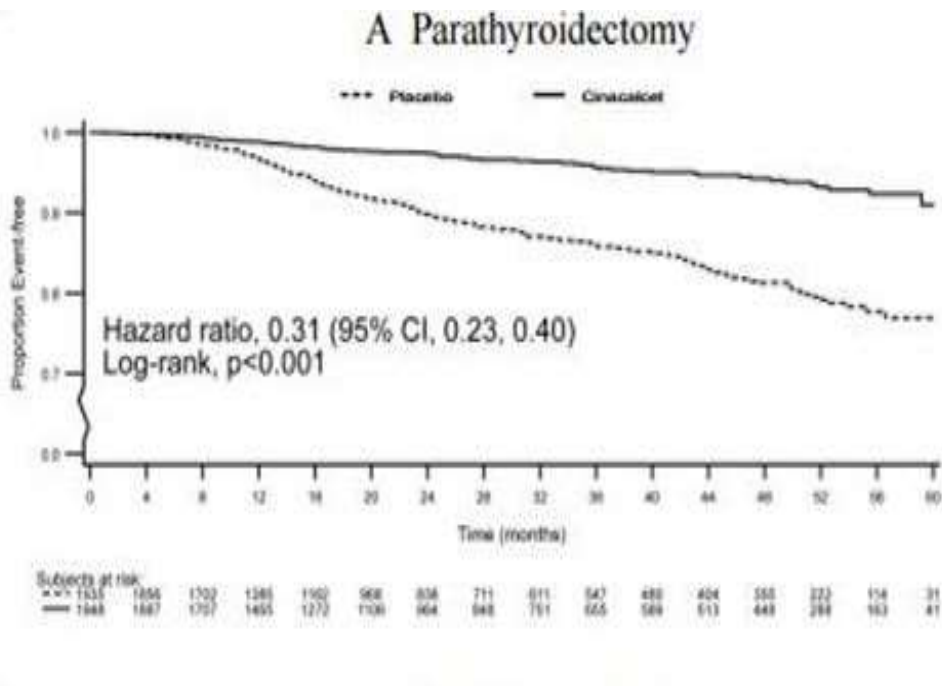
**Age ≥ 65 years**

...	475	416	380	341	310	280	256	228	197	186	172	154	136	84	56	14
—	530	504	475	443	419	393	359	329	299	273	255	232	215	137	77	20

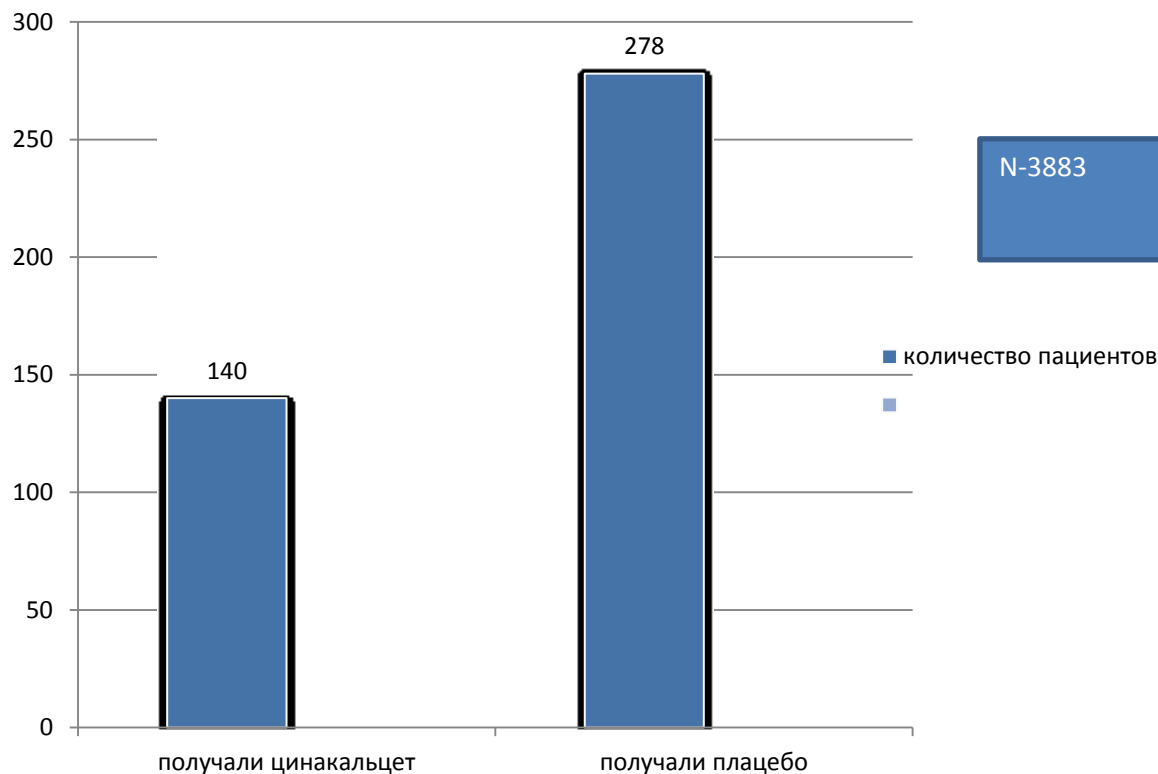
Patrick S. Parfrey, Tilman B. Drüeke, Geoffrey A. Block, Ricardo CorreaRotter, Jürgen Floege, Charles A. Herzog, Gerard M. London, Kenneth W. Mahaffey, Sharon M. Moe, David C. Wheeler, Yumi Kubo, Bastian

Dehmel, William G. Goodman, and Glenn M. Chertow, for EVOLVE Trial Investigators

# Вторичные конечные точки: номинально статистически значимое снижение риска паратиреоидэктомии (69%) - EVOLVE



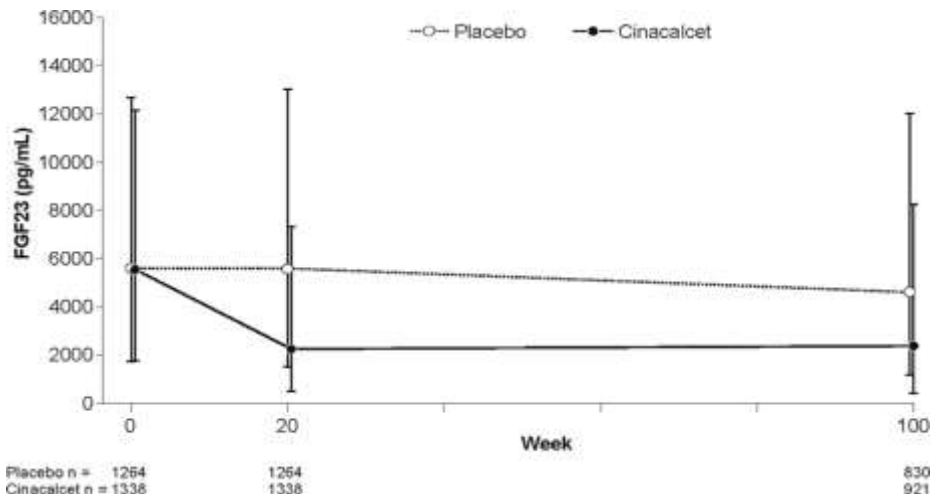
# Количество пациентов, перенесших паратиреоидэктомию в течение исследования EVOLVE



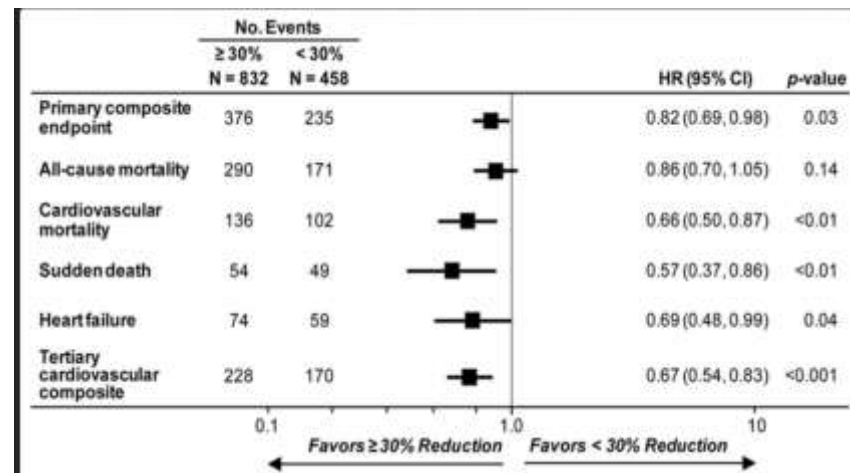
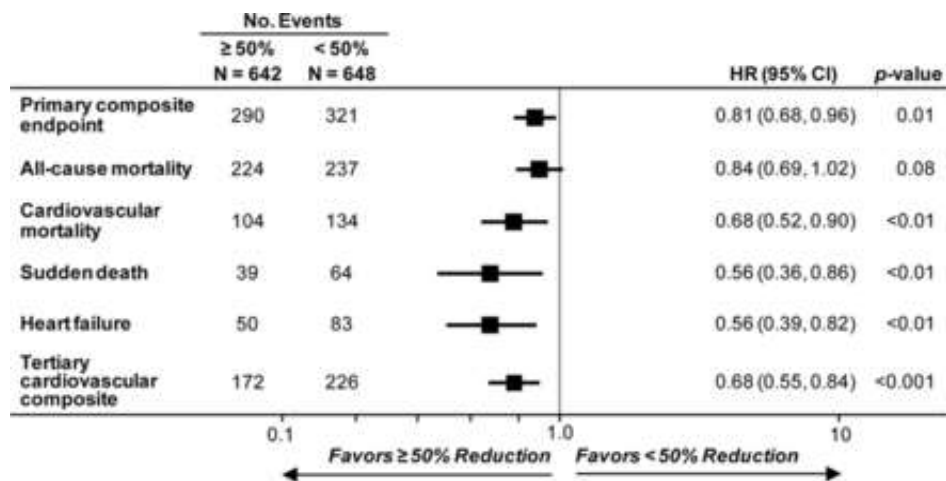
Паратиреоидэктомию перенесли 140 (7%) пациентов, получавших цинакальцет и 278 (14%), получавших плацебо (ОШ = 0,44; 95%; ДИ : 0,36-0,54)



# Влияние цинакалцета на уровень FGF23 - post hoc analysis of the EVOLVE trial



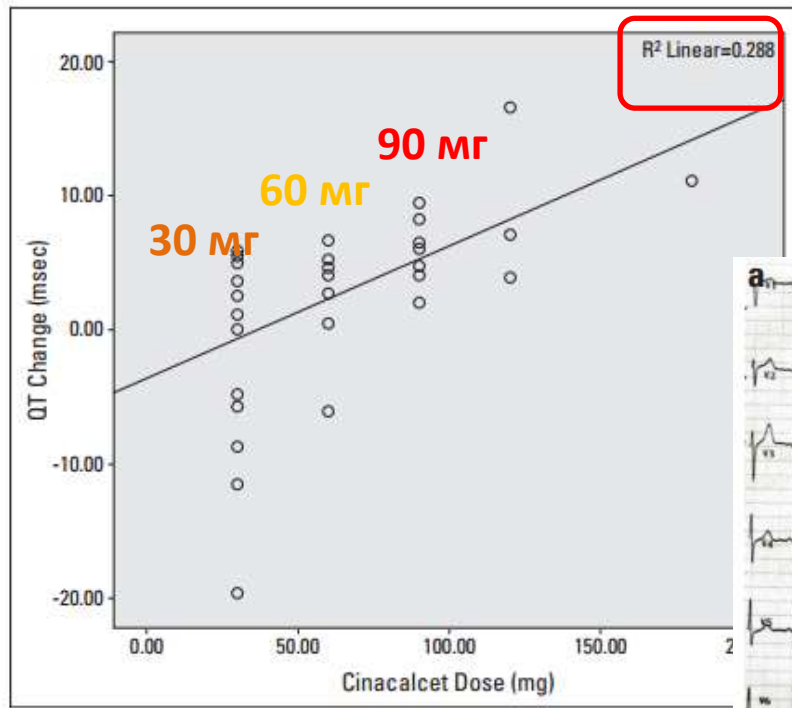
Цинакалцет значительно снижает уровень FGF23 крови, что ассоциировано с более низкими показателями СС смертности и основных сердечно-сосудистых осложнений.



Sharon M. Moe, Glenn M. Chertow, Patrick S. Parfrey, Yumi Kubo, Geoffrey A. Block, Ricardo Correa-Rotter, Tilman B. Drüeke, Charles A. Herzog, Gerard M. London, Kenneth W. Mahaffey, David C. Wheeler, Maria Stolina, Bastian Dehmel, William G. Goodman and Jürgen Floege and for the EVOLVE Trial Investigators\* 9,2015

# QT интервал на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после  
назначения цинакалцета



37 пациентов  
13±7 мес терапии  
цинакалцетом

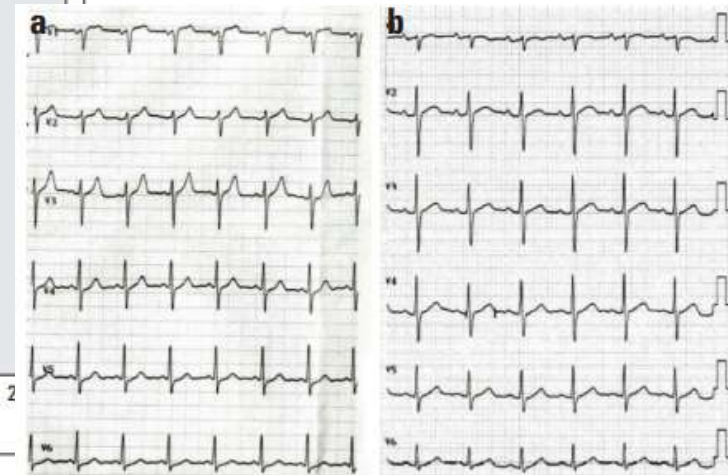


Figure 3. The ECG samples of a patient before (a) and after (b) cinacalcet treatment

Ca: 2,31±0,21 → 2,27±0,21

ммоль/л

ПТГ: 1405±590 → 1186±564

пг/мл

корреляция: ↓ПТГ ~ ↑QTc (r=0.327, p=0.05)  
в отсутствие гипокальциемии

=> непосредственное влияние цинакалцета  
на миокард ?

Temiz G et al. Effects of cinacalcet treatment on QT interval in hemodialysis patients. Anatol J Cardiol. 2015 Nov 25.

# QT интервал на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после  
назначения цинакалцета

33 пациента

3-6 мес терапии цинакалцетом

QTc

$409 \pm 37 \text{ ms} \rightarrow 425 \pm 42 \text{ ms}$

Qtc > 450 ms:

9% → 21%

Ca:  $2,43 \pm 0,20 \rightarrow 2,23 \pm 0,213$

ммоль/л

ПТГ:  $647 \pm 329 \rightarrow 466 \pm 361$

пг/мл

↑QTc не связано с:  
дозой цинакалцета  
K<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ПТГ

Borrego-Utiel FJ et al. Cinacalcet may prolong the QT interval in patients on HD with SHPT. Nefrologia. **2013**;33(2):272-3.

# QT интервал (ХБПЗ-4)

1192 пациента с рСКФ  $50 \pm 10$  мл/мин  
 $75 \pm 6$  лет

## «большие» аномалии

(AV блок I ст., МА, ГЛЖ, значимые изменения Q, S, ST, внутрижелудочковые блокады)

**ОР СС событий** **2.15** (95% ДИ, 1.56–2.98)

**ОР смерти** **2.27** (95% ДИ, 1.56–3.30)

удлинение QT



**ОР СС событий** **1.61** (95% ДИ, 1.16–2.23)

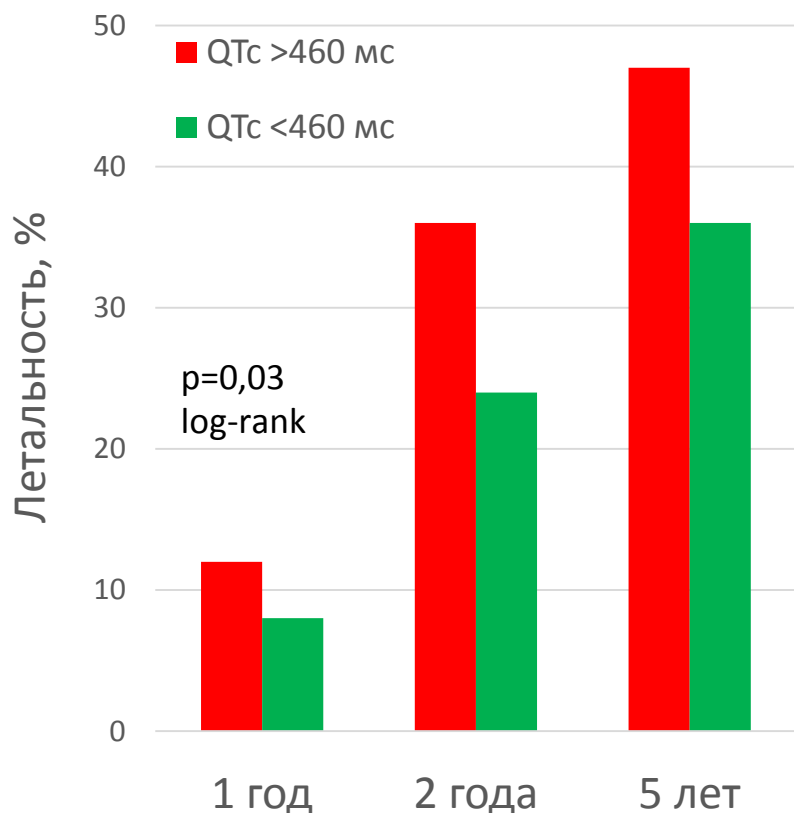
**ОР СС смерти** **1.66** (95% ДИ, 1.17–2.35)

Dobre M. et al. Electrocardiogram abnormalities and cardiovascular mortality in elderly patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. **2012**;7(6):949-56.



# QT интервал

- 280 пациентов ГД ( $53 \pm 9$  лет,  $40 \pm 28$  мес наблюдения)  
– кандидатов на АТП, прошедших коронарографию
- 39% - QTc > 460 мсек




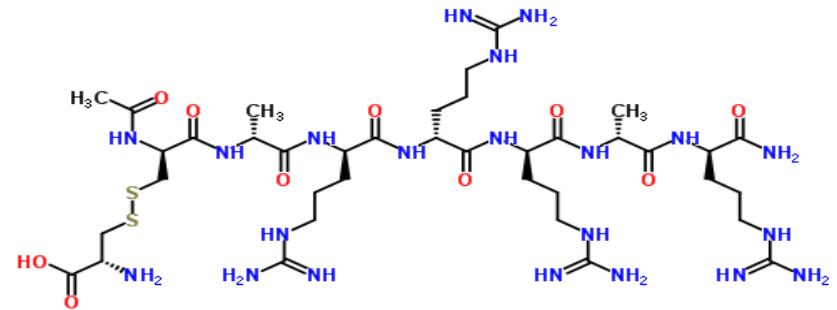
+ 1 мсек QTc =  
= +0,8% риска смерти  
(0,1%÷1,6%)

Hage FG et al. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. Clin Cardiol. **2010**; 33: 361–366

# Этелкальцетид (Etelcalcetide) – кальцимитетик нового поколения

- Molecular Formula  $C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2$
- Average mass 1048.251 Da
- Monoisotopic mass 1047.529053 Da
- ChemSpider ID 32697932

 8 of 8 defined stereocentres



Форма: раствор  
для  
внутривенного  
введения  
Режим  
дозирования: 3  
раза в неделю в  
конце сеанса ГД



# Клинический случай 1

Пациентка С., 69 лет

Диагноз: Интерстициальный нефрит единственной правой почки. ХБП

Vд.

ПАПД с 13.04.2010г.

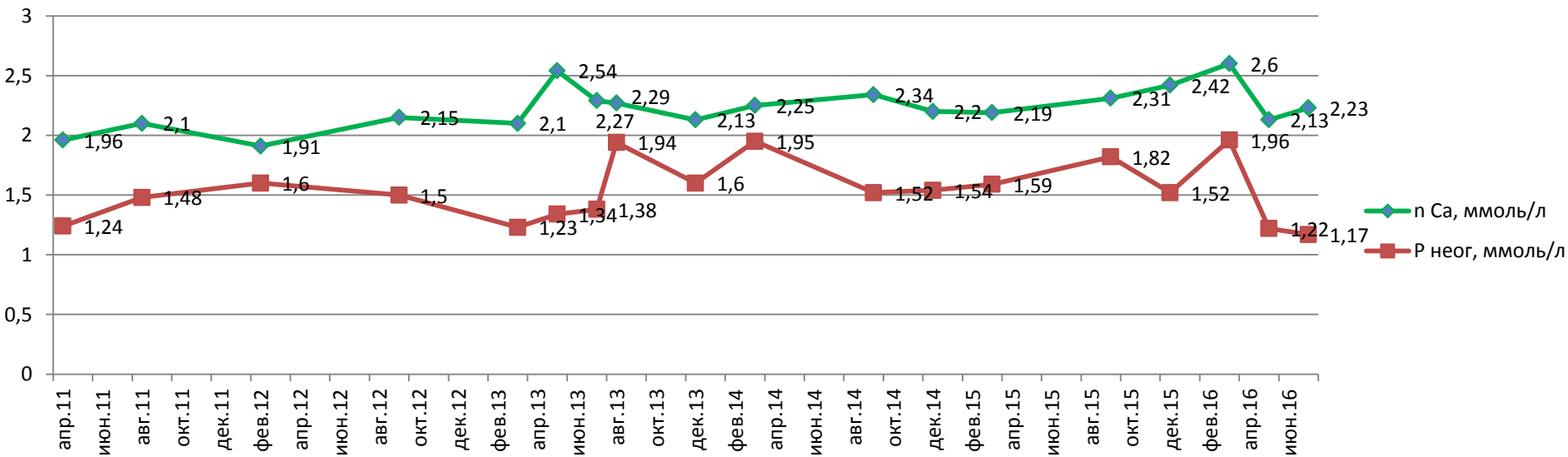
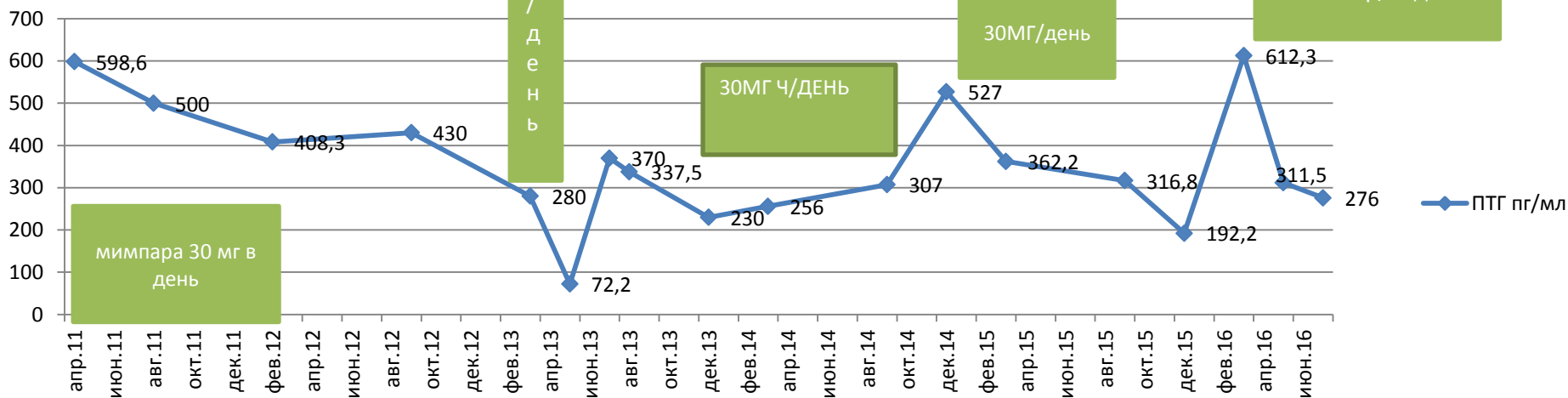
Лабораторные показатели на момент начала ЗПТ – 2010 г

Показатель	Апрель 2010г
Гемоглобин	93 г/л
Кальций общ	2,15 ммоль/л ( 2,23)
Фосфор неорг	1,46
Альбумин	36
ПТГ	761 пг/мл

УЗИ Ноябрь 2010: за нижним сегментом правой доли:  
1.53x0.94x0.96 см  
0,42x0,38 см

# Динамика показателей минерально-костного обмена

## ПТГ пг/мл





## Данные обследований, УЗИ и КТ ПЩЖ:

Ноябрь 2010: за нижним сегментом правой доли:

1,53x0,94x0,96 см

0,42x0,38 см



Июнь 2011: за нижним полюсом правой доли ЩЖ :

1,53x0,92x0,98см

0,52x0,33см



УЗИ ПЩЖ 02.2012: у нижнего полюса правой доли: образование  
1,5x1,0x1,0см

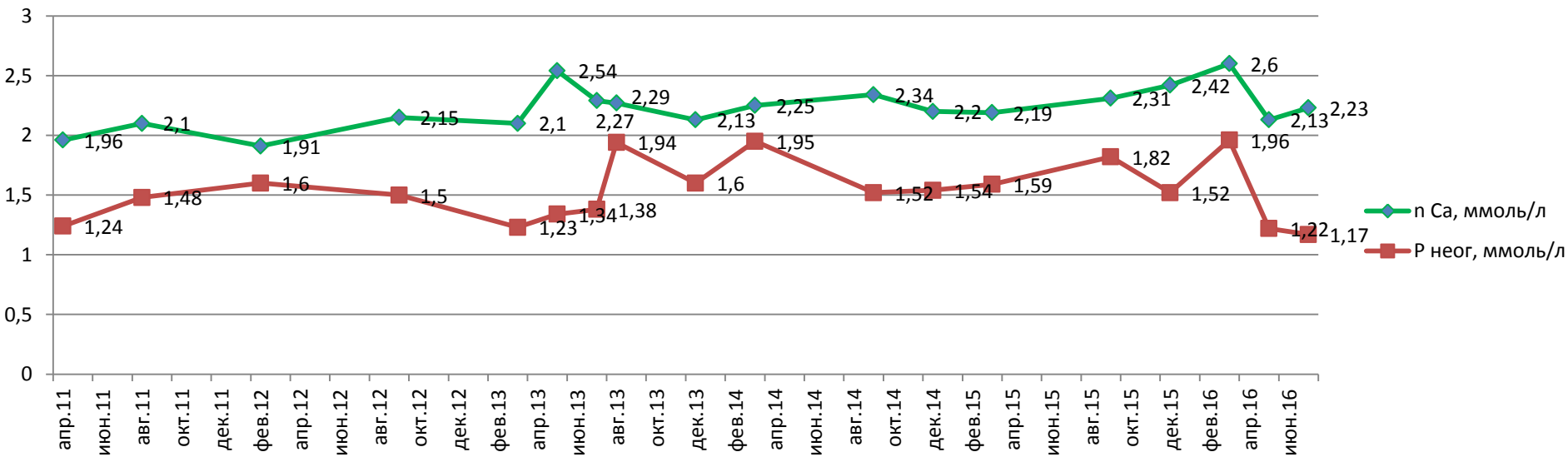
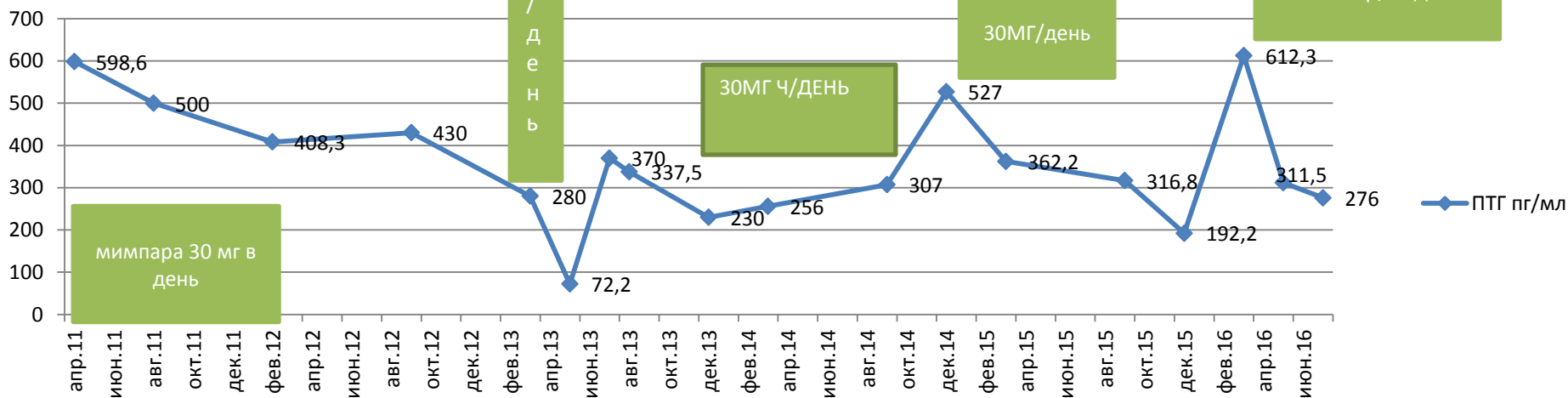
КТ области шеи от 06.2012г: по задней поверхности левой доли  
ЩЖ – образование 0,4x0,6x1,7см



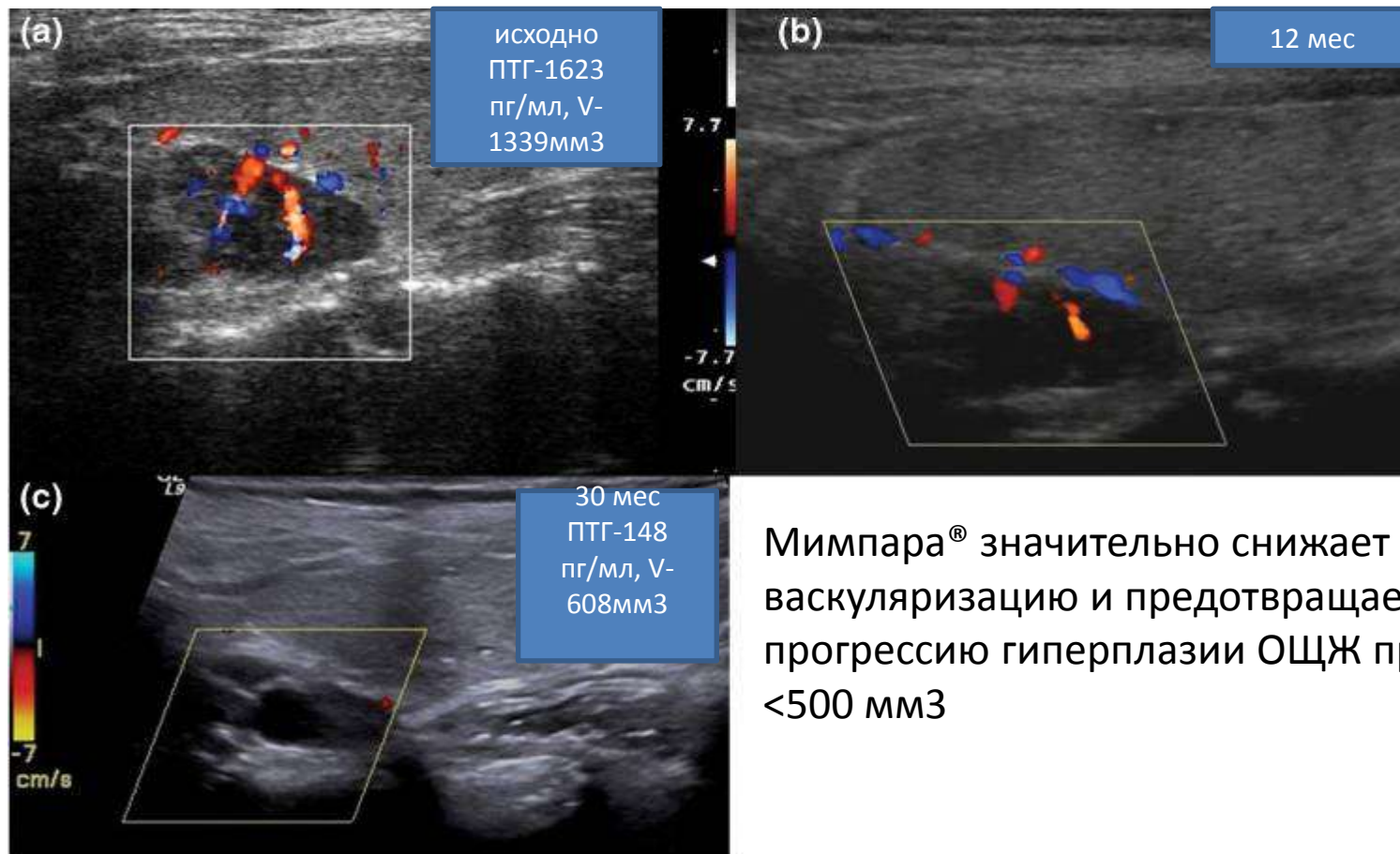
УЗИ ПЩЖ от 02.2013г: за нижним полюсом левой доли  
образование 0,3x0,3x0,4см

# Динамика показателей минерально-костного обмена

## ПТГ пг/мл



# Мимпара® приводит к снижению васкуляризации и торможению гиперплазии паращитовидных желез <500 мм<sup>3</sup>



Мимпара® значительно снижает васкуляризацию и предотвращает прогрессию гиперплазии ОЩЖ при объеме <500 мм<sup>3</sup>

## Данные обследований, УЗИ и КТ ПЩЖ:


УЗИ ПЩЖ от 03.2016: лоцируется 3 ПЩЖ: правая верхняя: 0,7х0,7х1,2см

правая нижняя: 1,0х4,0х9,0см

левая верхняя: 1,0х1,0х2,2см

КТ области шеи от 08.2016: справа по задней поверхности ЩЖ – образование 1,6х1,2х1,0см

слева по задней поверхности ЩЖ – образование 1,1х1,3х2,6см



04.08.2016: тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани паращитовидной железы.

## Показатели PхСа обмена сегодня

ПОКАЗАТЕЛЬ	ЗНАЧЕНИЕ
ПТГ пг/мл	27.6
Са общ скорректированный, ммоль/л	2,23
Рнеорг, ммоль/л	1,17

На сегодняшний день пациент не получает вит D и ФСП

## Клинический случай 2

Пациентка М., 46 лет

Диагноз: Сахарный диабет I типа. ХБП с 5д  
ХГД с 1999г.

Под наблюдением в ННЦ с декабря 2012 года.

Режим ГД: 3 раза в неделю по 4 часа

Доступ: АВФ левого предплечья

eKT/V: 1.57-1,75

Диализат с содержанием Са – 1,5 ммоль/л

## Показатели PхСа обмена при поступлении в ННЦ

Показатель	Значение
ПТГ, пг/мл	1216,8
Са скорр., ммоль/л	2,53
P неорг, ммоль/л	1,39
Нв, г/л	120



## Данные обследований:

### СЦИНТИГРАФИЯ ПЩЖ ОТ 2010ГОДА

сцинтиграфические признаки аденомы или гиперплазии околощитовидных желез не определяется.



### УЗИ ПЩЖ от 2013 года

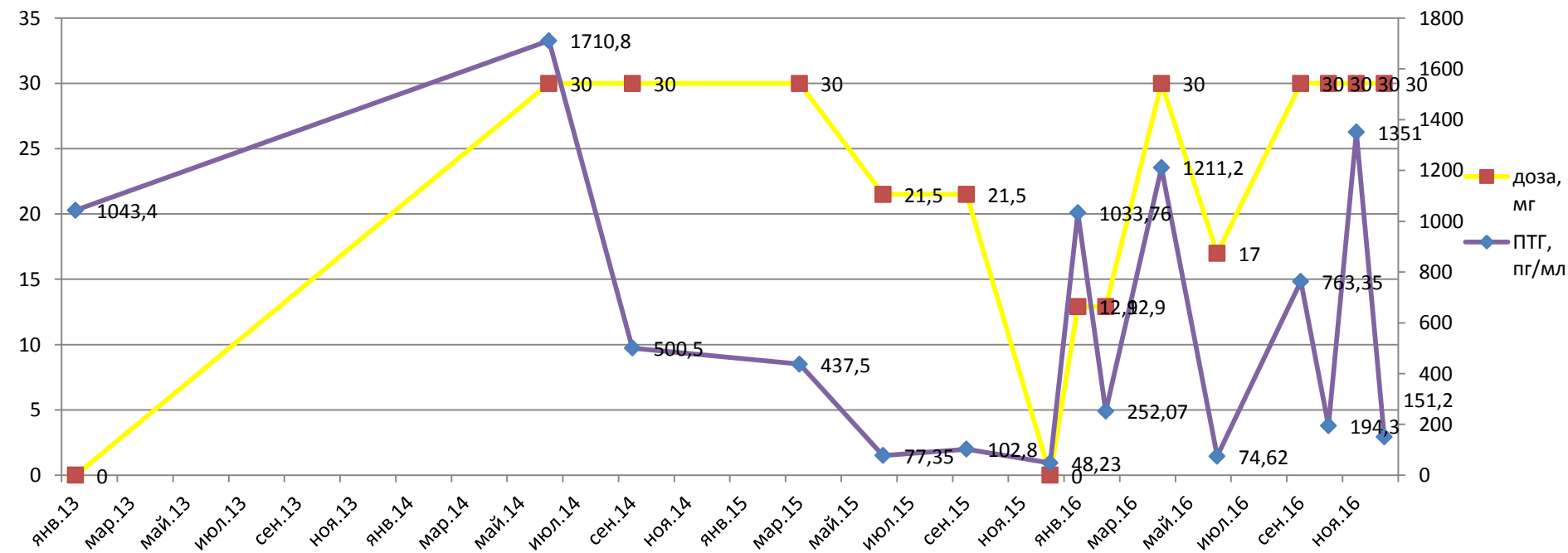
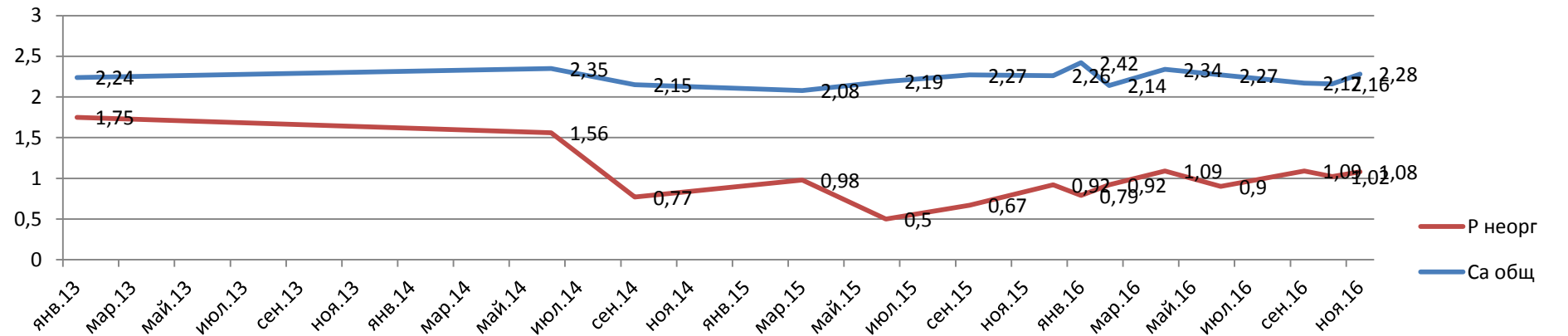
справа в области нижнего полюса: 0,6x0,6x1,1см

слева, по задней поверхности: 0,6x0,6x0,8см  
слева, области нижнего полюса: 0,9x0,6x0,8см



С 2013 Г ПО СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ  
ОТКАЗ ОТ ОБСЛЕДОВАНИЙ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

# Динамика показателей РхСа обмена



## Клинический случай 3

Пациентка В., 50 лет

Диагноз: Хронический гломерулонефрит. ХБП  
с 5д.

ПАПД с 06.11.2012г, перевод на ХГД с  
18.06.2016

# Лабораторные данные по PxCa обмену на момент начала ЗПТ

Показатель от 12.2012	Значение
Ca общ скоррект, ммоль/л	2,08
P неорг, ммоль/л	1,79
ПТГ, пг/мл	1023
УЗИ ПЩЖ от 12.2012	Увеличенных ПЩЖ не выявлено

Начата терапия: альфакальцидол - 2.25 мкг  
в неделю (по 0.75 мкг x 3 раза в неделю)

Показатель от 02.2013	Значение
Ca общ скоррект, ммоль/л	1,96
P неорг, ммоль/л	1,9
ПТГ, пг/мл	1085
УЗИ ПЩЖ от 02.2013	ПЩЖ не лоцируются

альфакальцидол - 3.5 мкг в неделю

# Лабораторные данные по PхСа обмену

Показатели от 05.2013	Значение
Са общ скоррект, ммоль/л	1,97
P неорг, ммоль/л	1,92
ПТГ, пг/мл	938

Начата терапия: земплар - 12 мкг в неделю

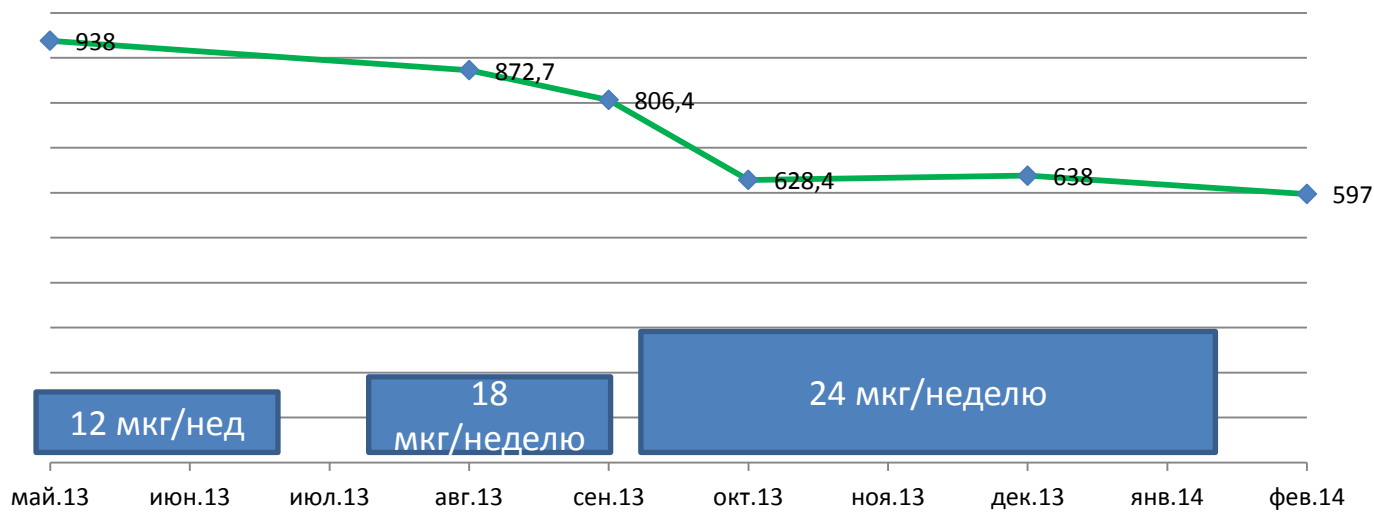
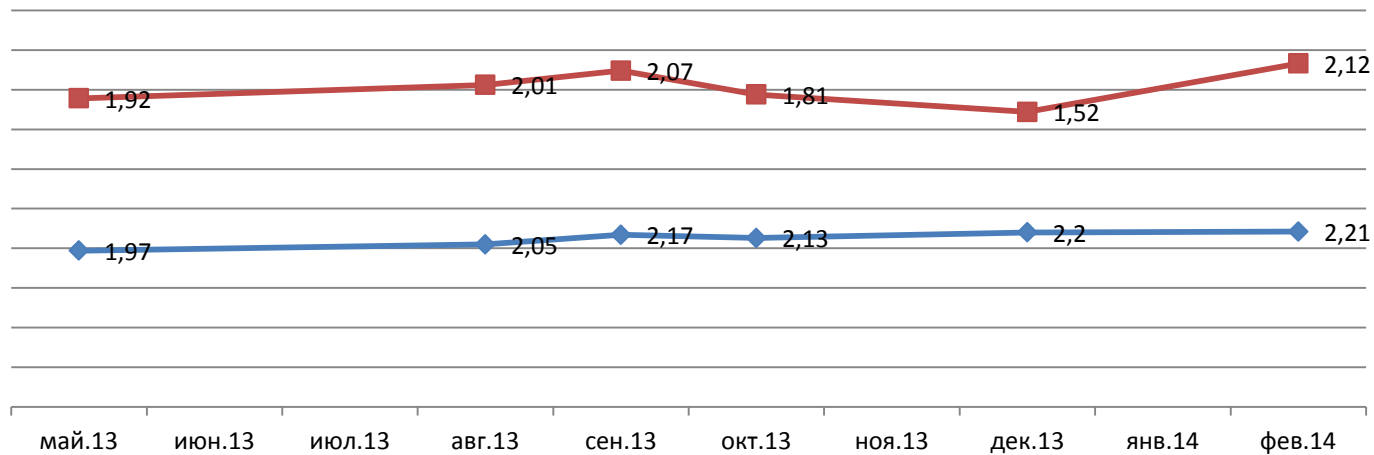
Инструментальные обследования от 09.2013г

**КТ области шеи** с болюсным контрастным усилением:

- Справа: по задней поверхности верхнего полюса правой доли ЩЖ образование: 0,5x0,4x0,9см
- Слева: по задней поверхности верхнего полюса левой доли ЩЖ образование: 0,4x0,5x0,9см

**РИСГ ПЩЖ** : сцинтиграфические признаки подозрительные на гиперплазию или аденомы ПЩЖ в области нижнего полюса правой доли щитовидной железы.

# Динамика показателей РхСа обмена на фоне терапии земпларом



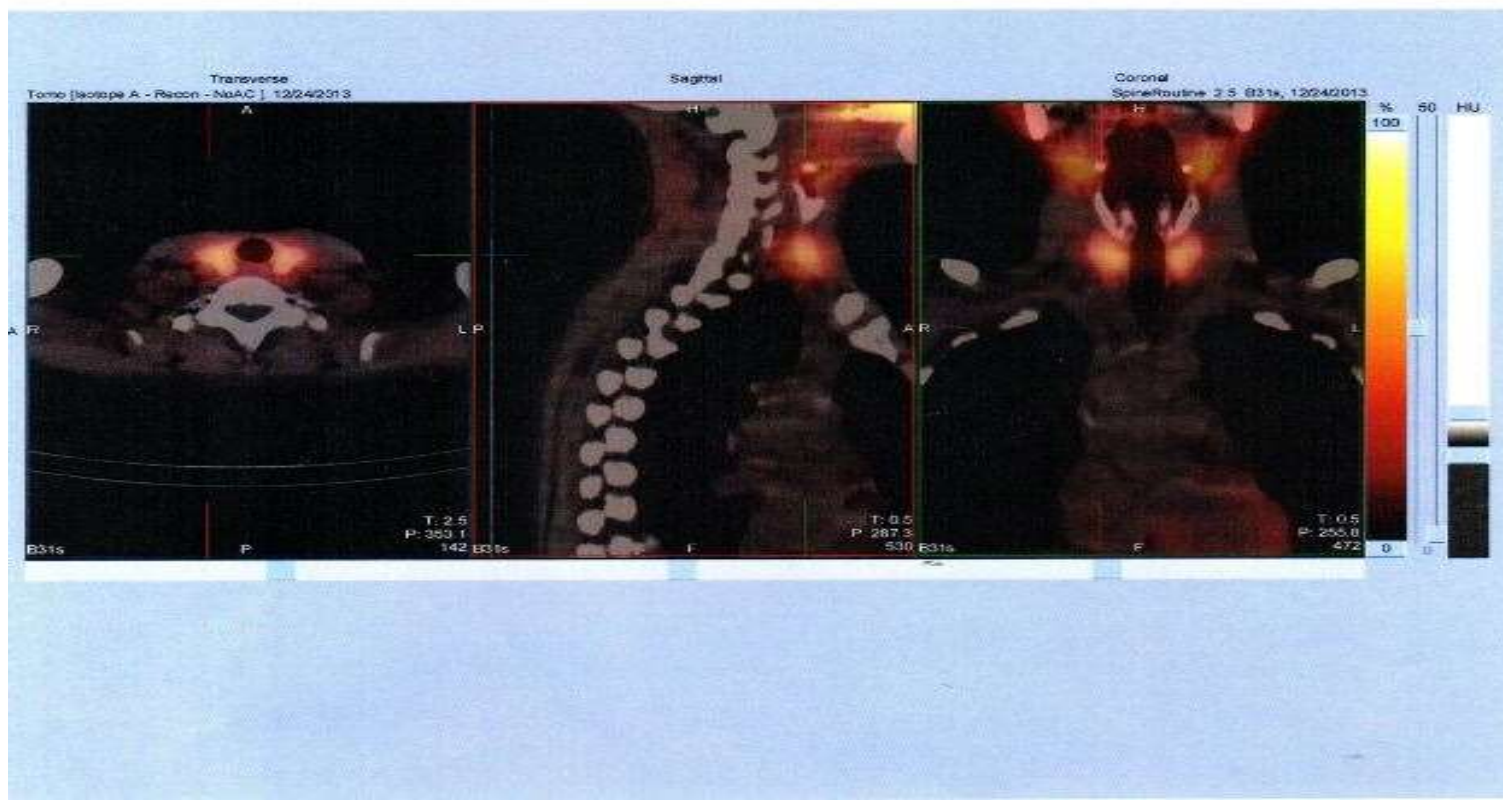


# ОФЭКТ околощитовидных желез, совмещенная с МСКТ от 12.2013

- Убедительных данных за наличие аденомы ПЩЖ не получено.

Область исследования: ОФЭКТ околощитовидных желез с технетрилом-Тс99м *совмещенная с МСКТ*

При анализе данных ОФЭКТ с технетрилом-Тс99м области шеи и грудной клетки в отсроченную фазу визуализируется физиологическое накопление РФП в щитовидной железе, слюнных железах, языке, миокарде. Очаги патологической гиперфиксации РФП не определяются.

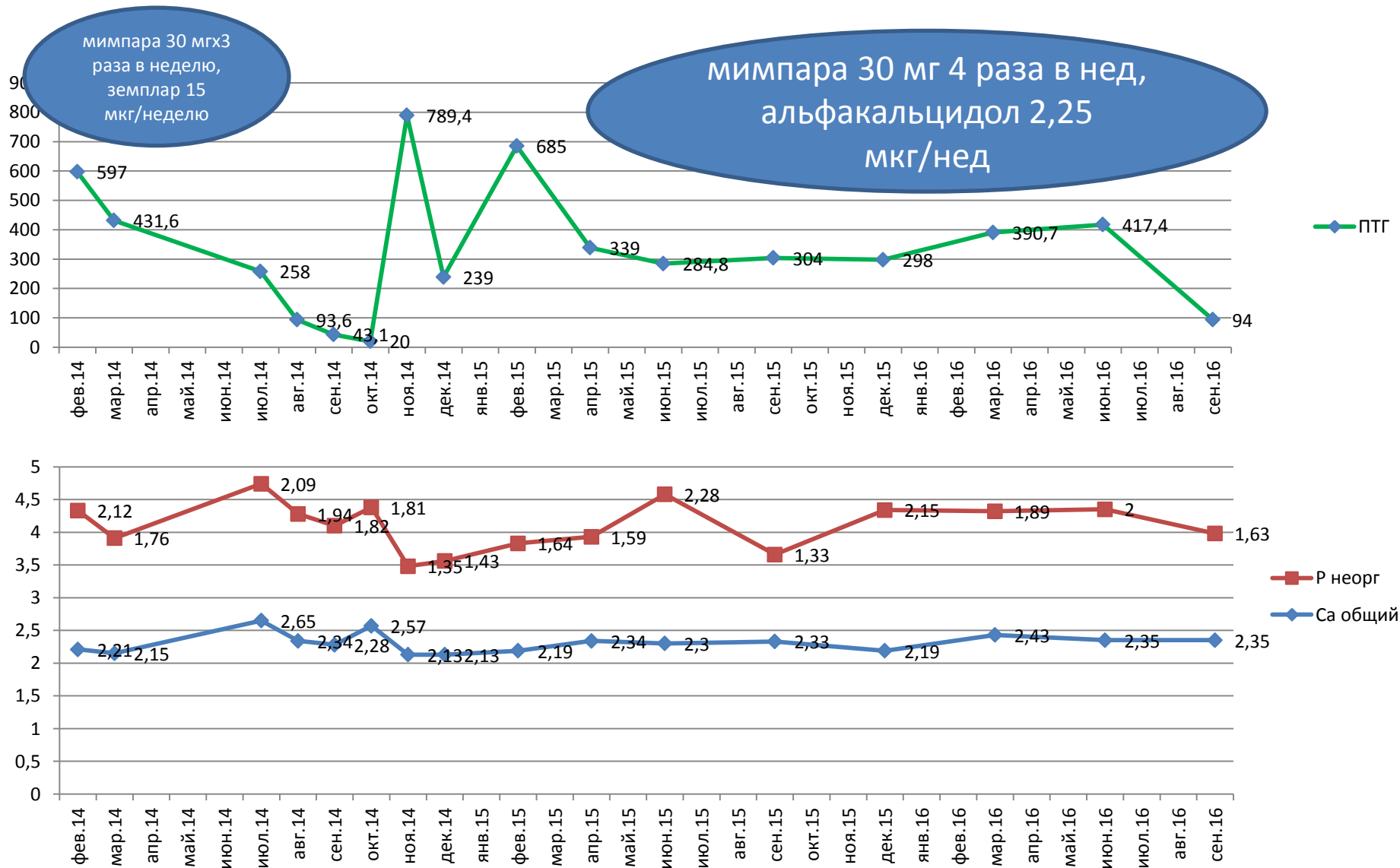


# Консилиум от 02.2014

Продолжить консервативную терапию под контролем ПТГ:

- уменьшить дозу земплара до 15 мкг/неделю
- добавить к терапии мимпара 30 мг через день
- перевод на высококальциевый диализат (Са 1.75 ммоль/л)

# Динамика P, Ca, ПТГ



# Данные исследований

**КТ области шеи 2013г** с болюсным контрастным усилением:

- Справа: по задней поверхности верхнего полюса правой доли ЩЖ образование: 0,5x0,4x0,9см
- Слева: по задней поверхности верхнего полюса левой доли ЩЖ образование: 0,4x0,5x0,9см

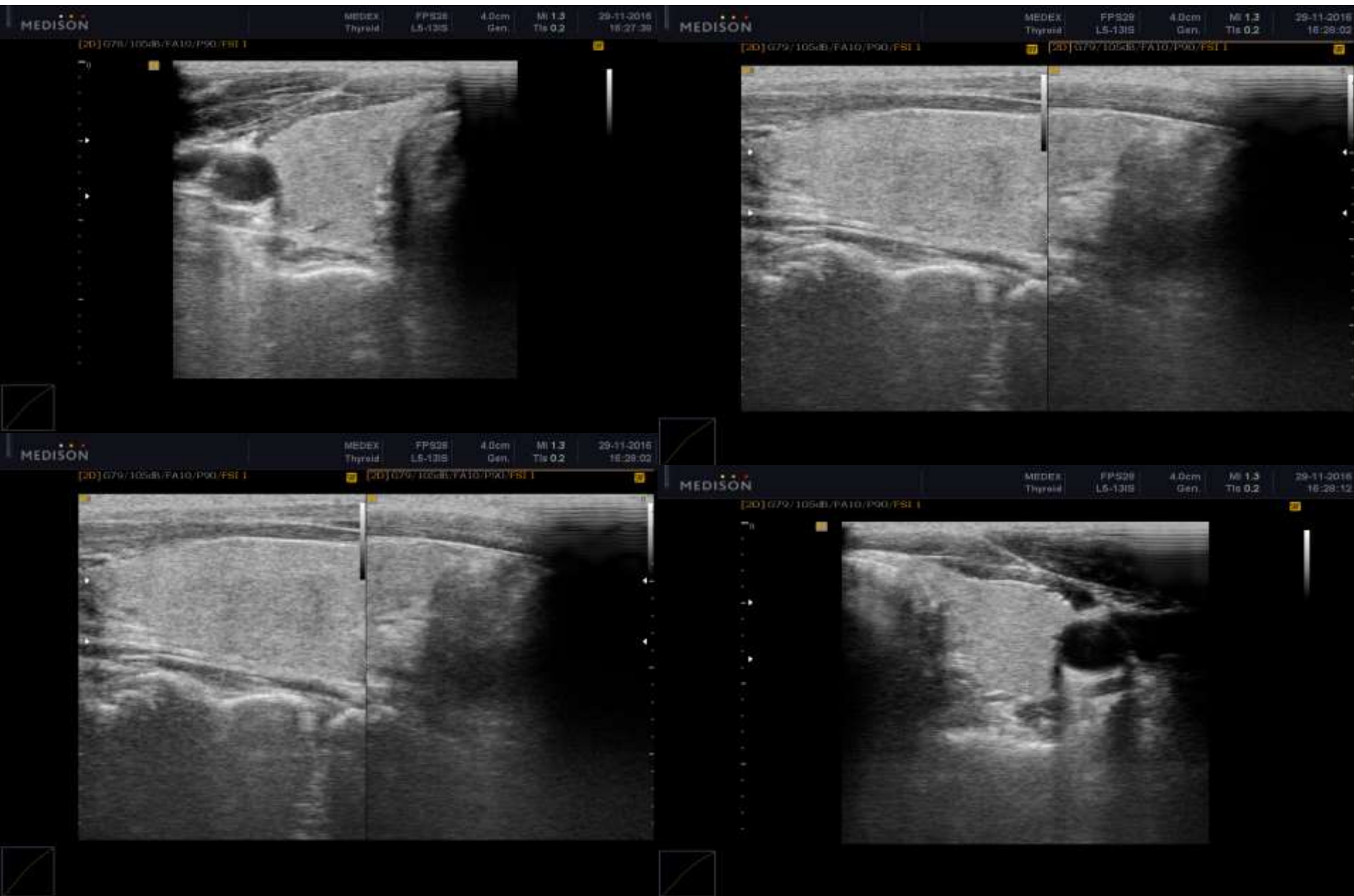
**УЗИ ПЩЖ от 08.2015**

- ПЩЖ не лоцируются

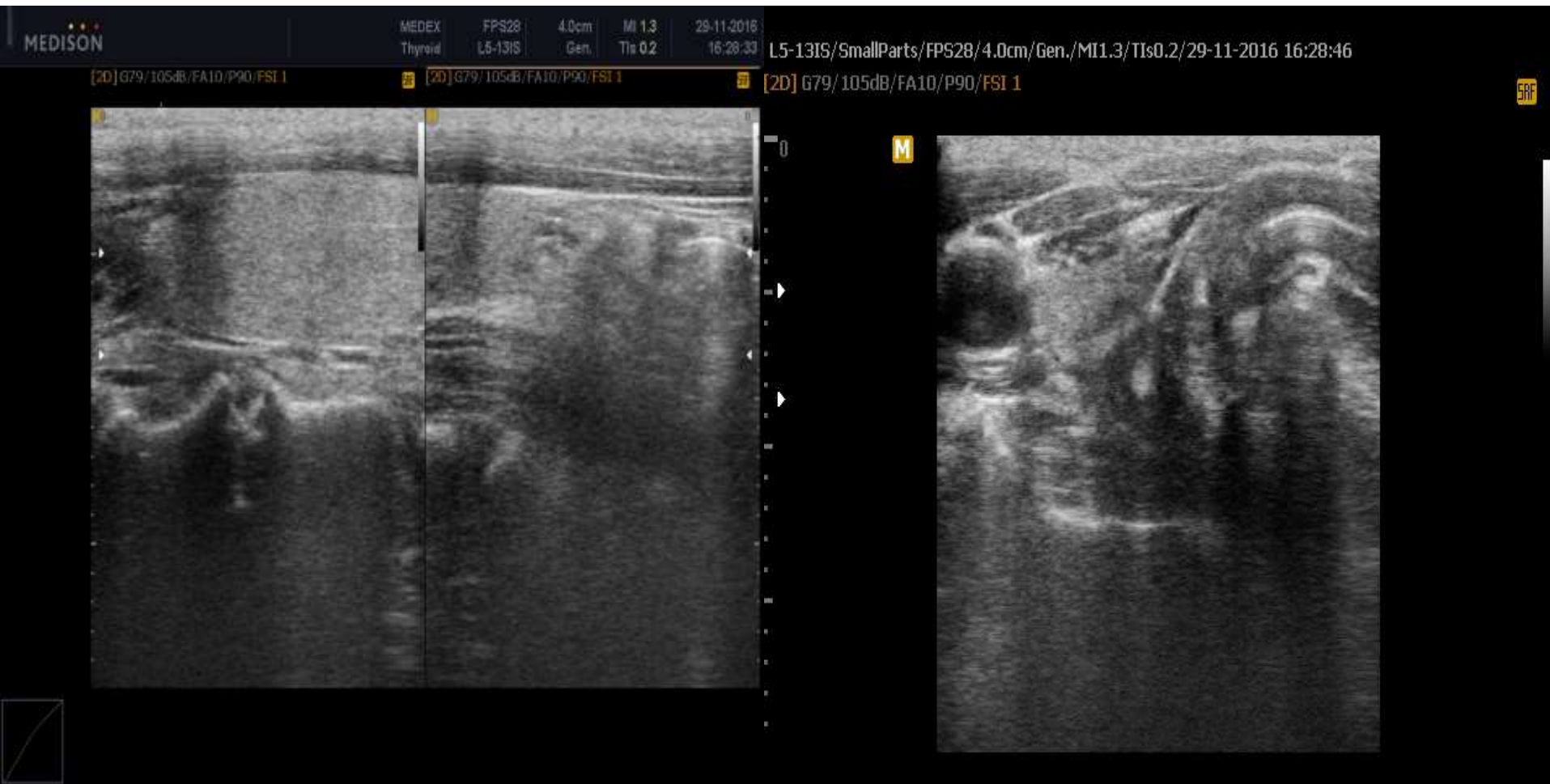
**УЗИ ПЩЖ от 11.2016**

- ПЩЖ не лоцируются

# УЗИ ПЩЖ от 11.2016



# УЗИ ПЩЖ от 11.2016



## Клинический случай 4

- Пациентка Г., 74 года

Диагноз:

Основной: Хронический гломерулонефрит. ХБП с5 д.

Осложнения: Анемия. Вторичный гиперпаратиреоз.

Вторичная артериальная гипертензия. ХГД с  
18.02.2014 на АВФ левого плеча.

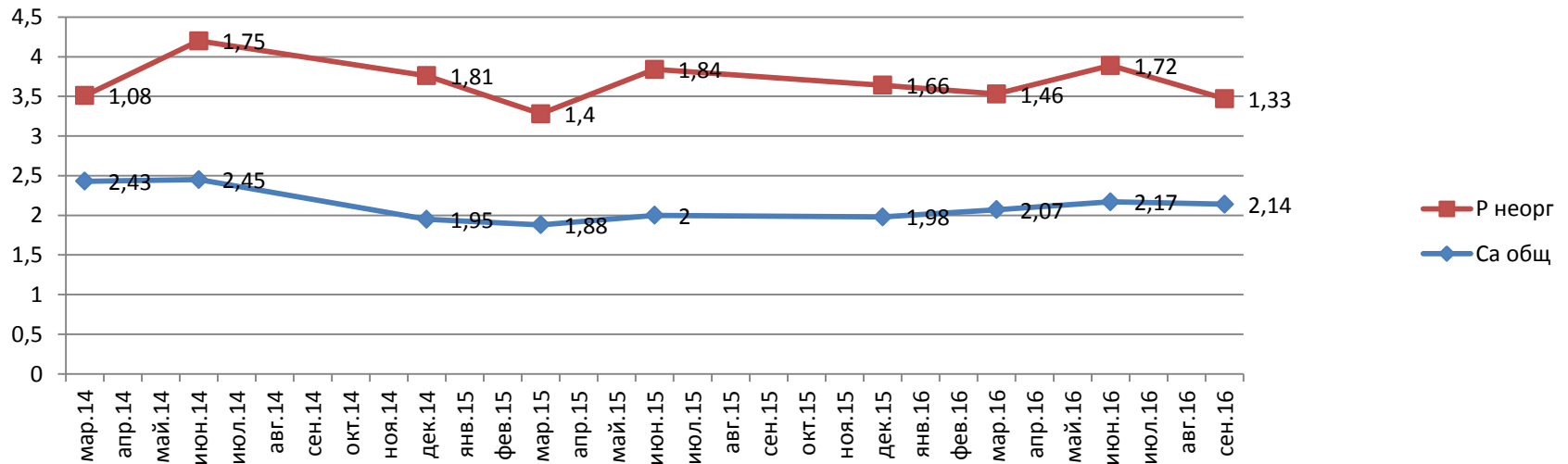
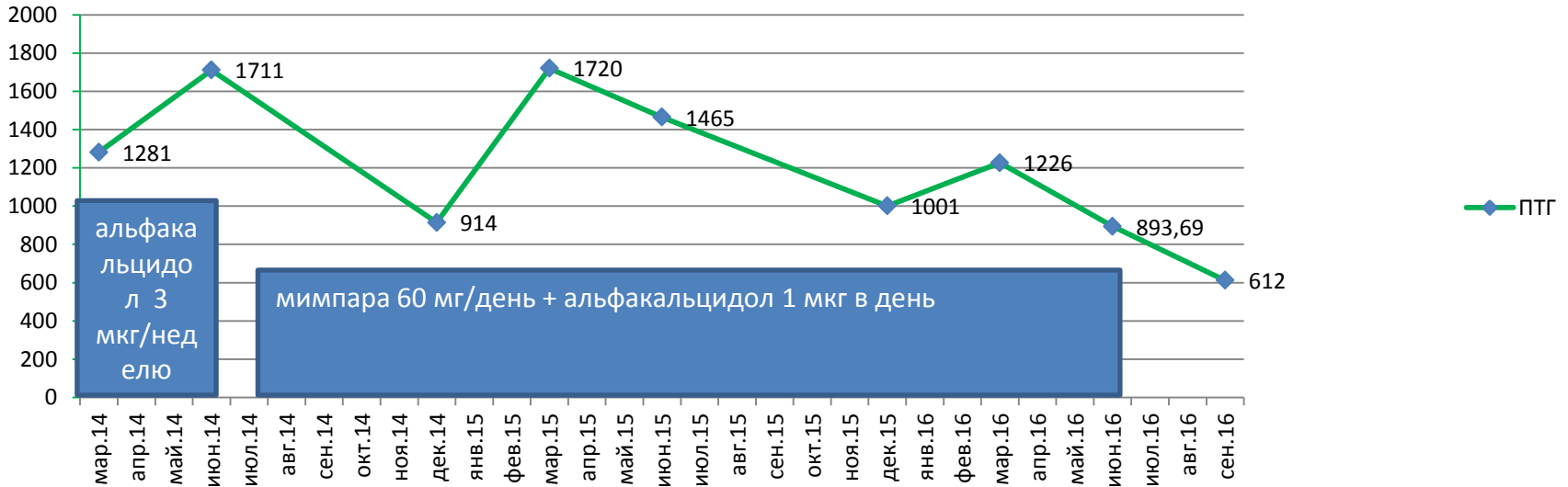
Режим ГД: 3 раза в неделю по 4 часа

eKT/V – 1.58

Ca диализата – 1.5 ммоль/л



# Динамика показателей РхСа обмена



## Данные УЗИ ПЩЖ

УЗИ ПЩЖ от 09.2015: Лоцируется левая нижняя околощитовидная железа , размерами: 8x15x15мм

УЗИ ПЩЖ от 11.2016: околощитовидные железы не визуализируются.