

# Вторичный гиперпаратиреоз: подведение итогов за 10 лет и новый шаг вперед

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

Санкт-Петербургский государственный университет  
Городской нефрологический центр  
Б.Браун Авитум Руссланд Клиникс

Макарова О.В., Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П.

Сабодаш А.Б., Румянцев А.Ш.

Дни нефрологии в Санкт-Петербурге - 2017



15.02.2017

[Парсабив одобрен FDA](#)

7 февраля 2017 года получил одобрение FDA

[www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)

10 января 2017 года в журнале Journal of the American Medical Association опубликованы результаты рандомизированных исследований по новому внутривенному кальцимиметику этелкальцетиду (Парсабив™), в которых принимали участие и Российские центры (исследовательский препарат AMG416). 7 февраля 2017 года препарат получил одобрение FDA, а в России и в Европе был зарегистрирован еще в конце прошлого года (5 декабря и 16 ноября, соответственно).

Ниже представлен перевод пресс-релиза компании Amgen от 10.01.17 в агентстве PR Newswire по вышедшим в январе публикациям, а также литературные ссылки на них, включая исследование, параллельно выполненное в Японии.

*(перевод выполнен Елизаветой Земченковой)*

<http://www.prnewswire.com/news-releases/study-results-published-in-the-journal-of-the-american-medical-association-show-amgens-parsabiv-etelcalcetide-significantly-reduced-serum-parathyroid-hormone-in-adults-with-secondary-hyperparathyroidism-on-hemodialysis-300388962.html>



Результаты исследования, опубликованные в Журнале Американской Медицинской Ассоциации (Journal of the American Medical Association), показали, что Парсабив™ (Etelcalcetide) значительно понижает уровень паратиреоидного гормона у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на гемодиализе

ПУБЛИКАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНА

**Amgen**

Январь 10, 2017, 16:12 Восточный часовой пояс

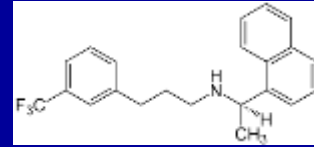
THOUSAND OAKS, Calif., Jan. 10, 2017 /PRNewswire/ -- Amgen (NASDAQ: [AMGN](#)). Сегодня в США была анонсирована статья Журнала Американской Медицинской Ассоциации (JAMA) с результатами трех исследований (в третьей фазе испытаний) по изучению применения препарата Парсабив™ (etelcalcetide), исследуемого внутривенного кальцимиметика. Исследования, в которых приняли участие более 1700 находящихся на гемодиализе пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГТП), показали, что препарат вызывает статистически значимое и клинически важное снижение ПТТ в сыворотке - главного маркера ВГТП. ВГТП – это хроническое и серьезное состояние, которое часто прогрессирует при хронической болезни почек (ХБП) и связано со значительными клиническими последствиями.<sup>1</sup>



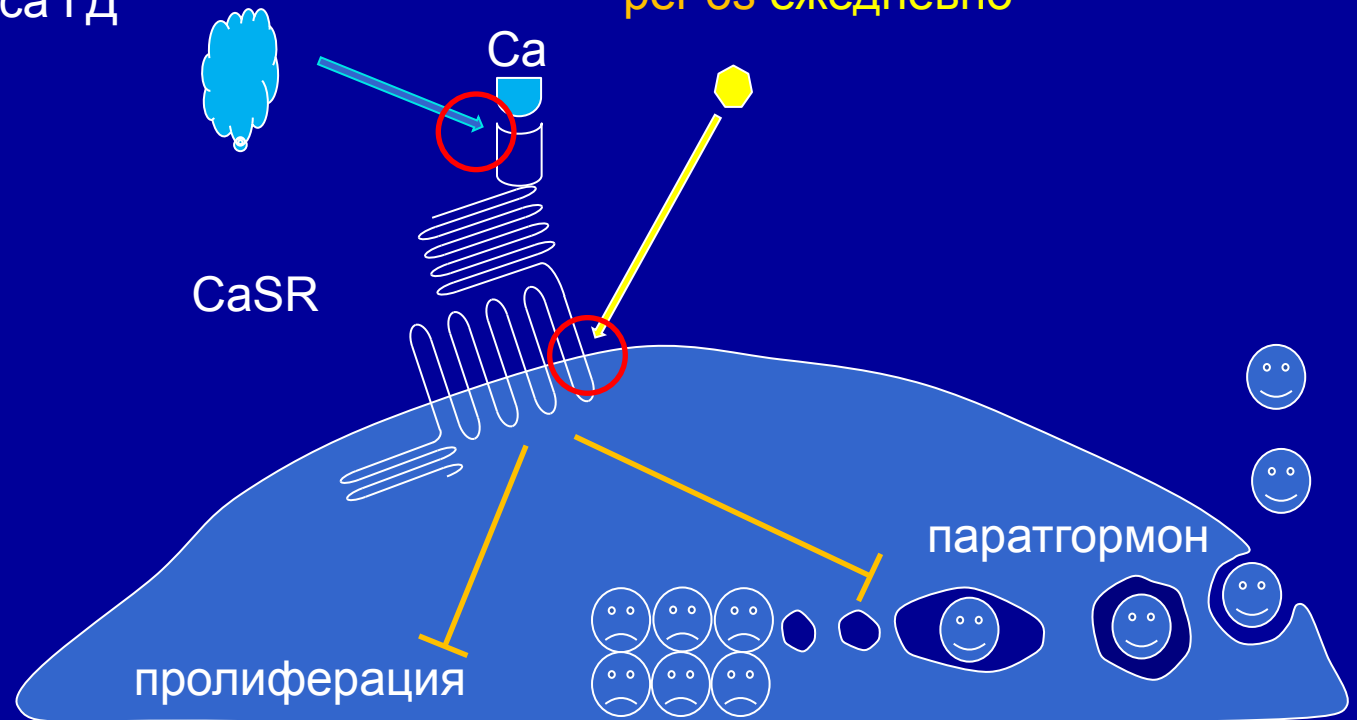
# Парсабив и цинакалцет



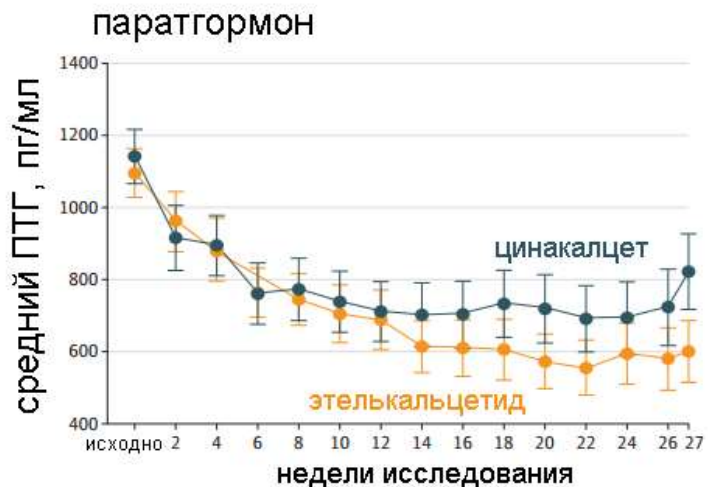
- мол.вес = **1048**,  
7 аминокислотных остатков
- активирует Ca рецепторы
- **3 раза в неделю**  
в/в после сеанса ГД



- мол.вес = **394**  
органическое соединение
- трансформирует передачу сигнала по трансмембранному сегменту рецептора
- **per os ежедневно**

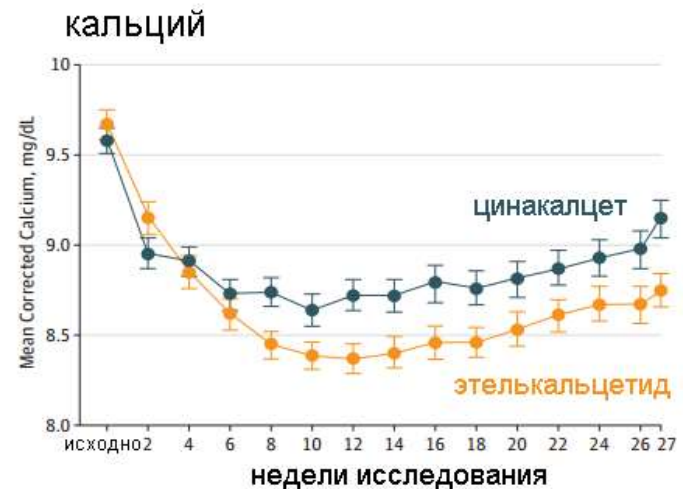


# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет

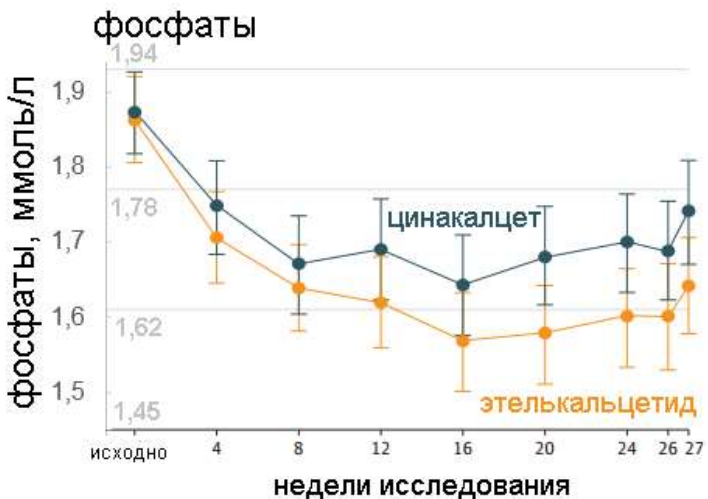


число пациентов

Etelcalcetide	338	293	300	304	303	291	288	288	277	277	270	256	265	255	276
Cinacalcet	341	286	300	302	308	299	302	298	291	291	293	288	283	274	289

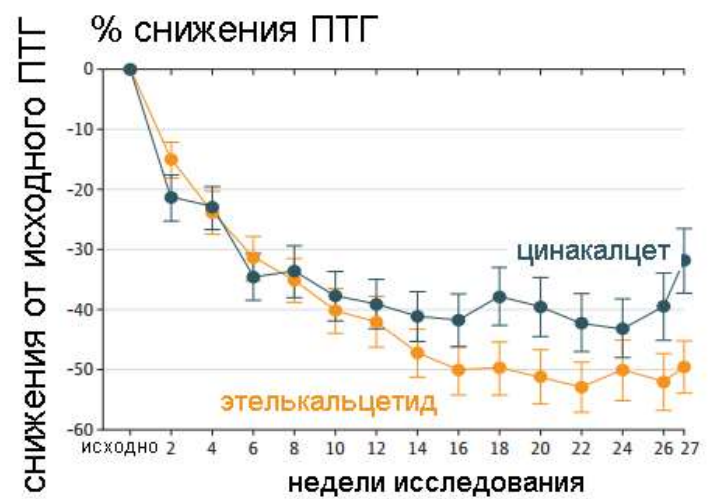


338	290	299	308	300	290	291	291	274	279	266	257	267	251	273
341	291	304	304	312	296	298	301	291	292	289	284	283	272	284



число пациентов

Etelcalcetide	335	301	304	288	274	269	265	255	277
Cinacalcet	339	304	310	298	295	293	284	276	287



293	300	304	303	291	288	288	277	277	270	256	265	255	277
286	300	302	308	299	302	298	291	291	293	288	283	274	289

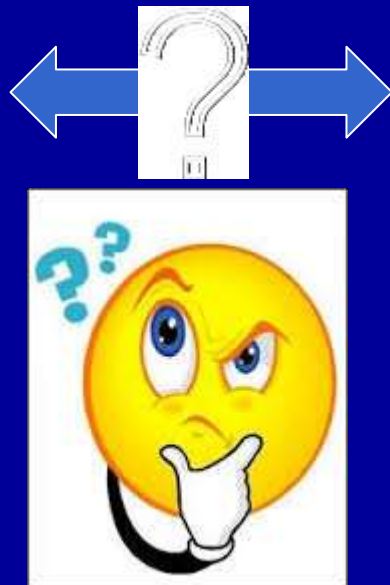
Block GA et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum PTH in Patients Receiving HD With SHPT: RCT. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):156-164



# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет



в/в – парсабив



per os – цинакалцет



# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет



**в/в** – парсабив  
**per os** – плацебо



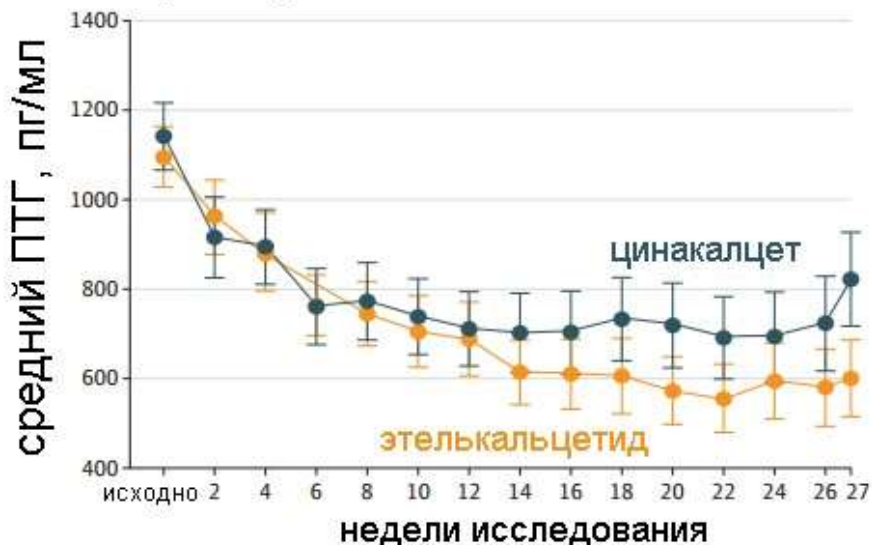
**в/в** – плацебо  
**per os** – цинакалцет



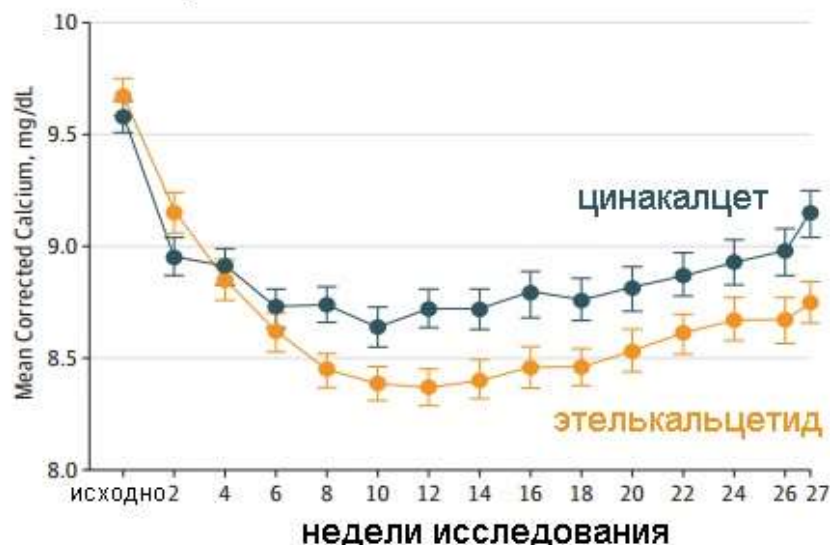
Block GA et al. Effect of **Etelcalcetide vs Cinacalcet** on Serum PTH in Patients Receiving HD With SHPT: RCT. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):156-164

# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет

паратгормон



кальций



число пациентов

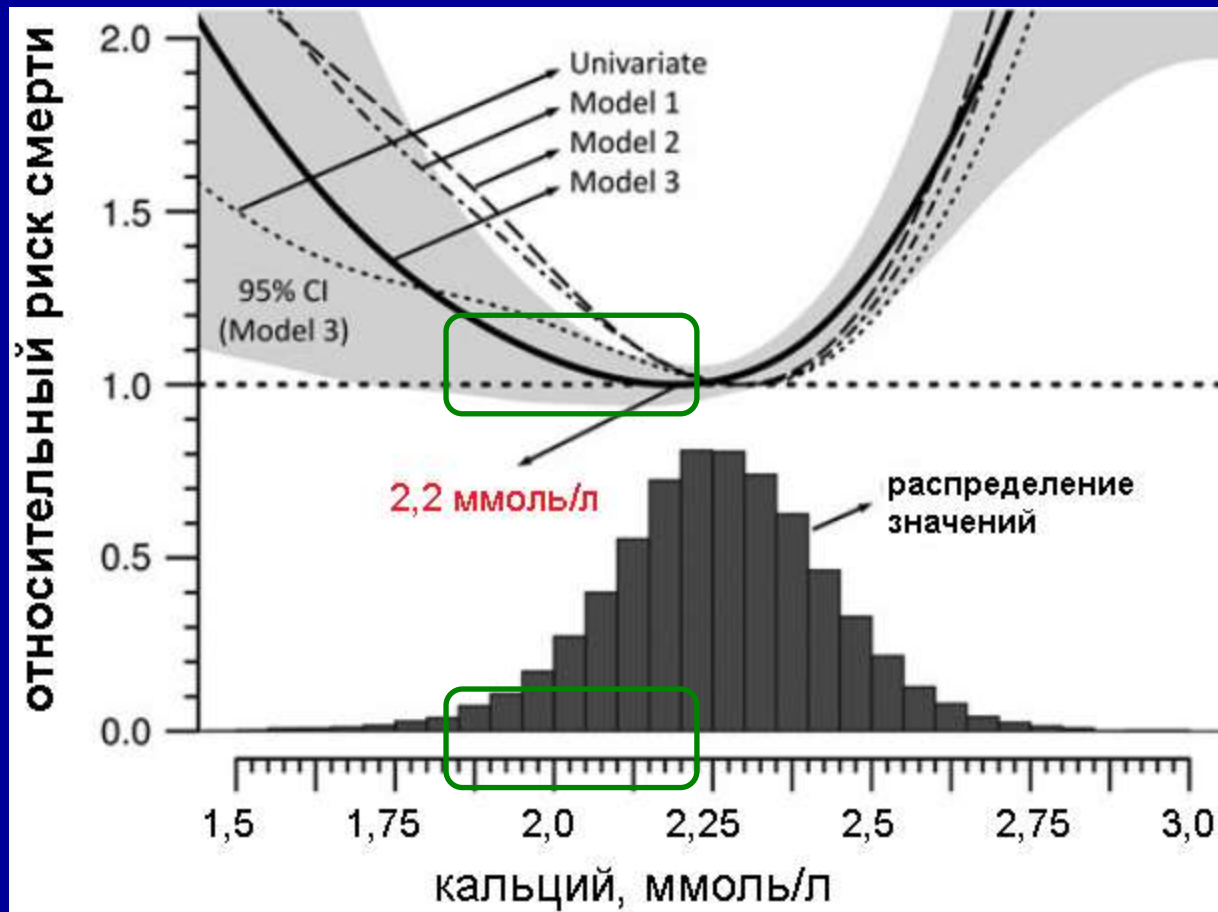
Etelcalcetide	338	293	300	304	303	291	288	288	277	277	270	256	265	255	276
Cinacalcet	341	286	300	302	308	299	302	298	291	291	293	288	283	274	289

Cinacalcet	338	290	299	308	300	290	291	291	274	279	266	257	267	251	273
Etelcalcetide	341	291	304	304	312	296	298	301	291	292	289	284	283	272	284



Block GA et al. Effect of **Etelcalcetide vs Cinacalcet** on Serum PTH in Patients Receiving HD With SHPT: RCT. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):156-164

# COSMOS, 2015: кальций



COSMOS

**3-year**,  
многоцентровое  
открытое когортное  
проспективное  
исследование

**6797** взрослых на ГД

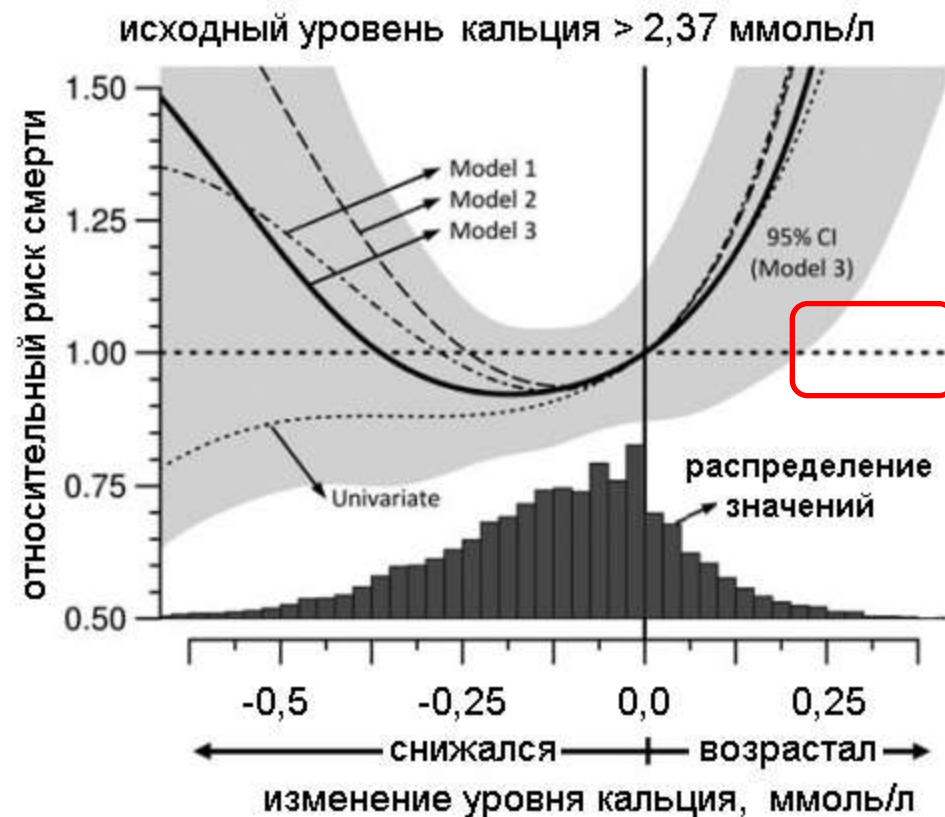
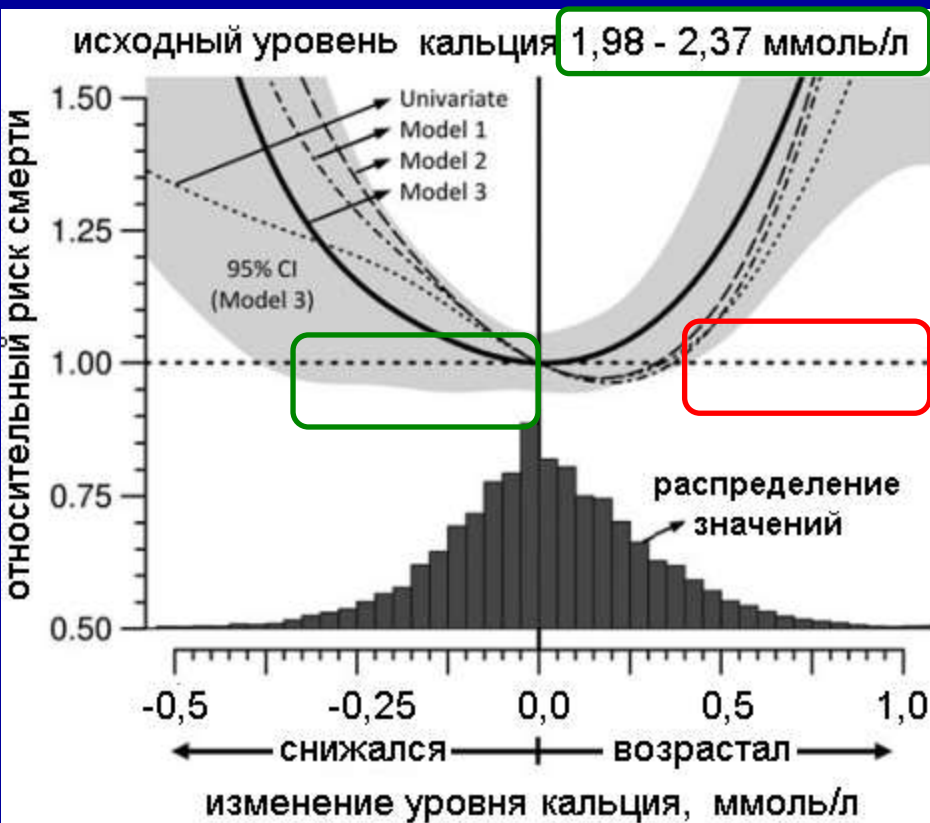
случайно  
отобранные из **20**  
**Европейских стран**

**Fernández-Martín JL** et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in HD patients: the **COSMOS study**. NDT **2015**;30(9):1542-51.





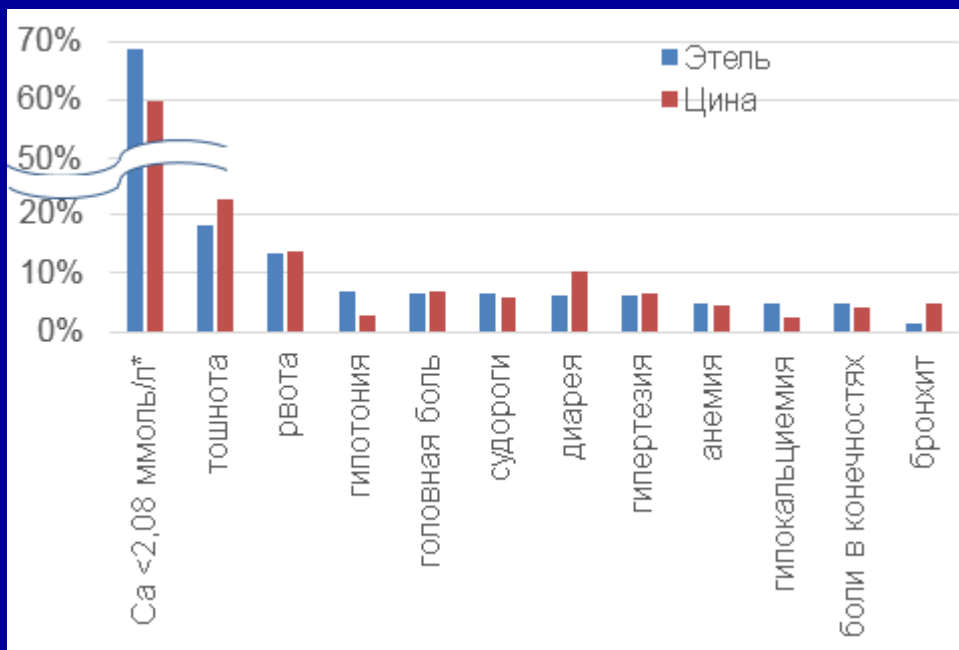
# COSMOS, 2015: динамика кальция



Fernández-Martín JL et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in HD patients: the COSMOS study. NDT 2015;30(9):1542-51.



# Н2Н: Этелькальцетид v. цинакалцет



↔  
9%

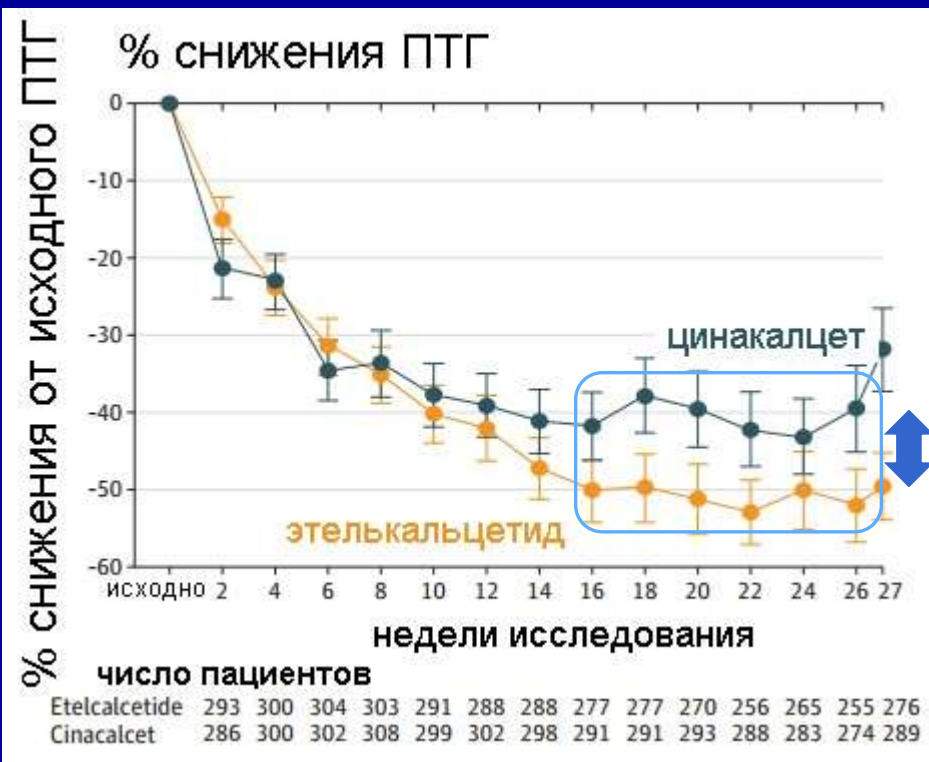
Побочные эффекты	Этель	Цена	p
Ca <2,08 ммоль/л*	<b>69%</b>	<b>60%</b>	<b>0,013</b>
тошнота	18%	23%	0,171
рвота	13,3%	13,8%	0,858
гипотония	<b>7%</b>	<b>3%</b>	<b>0,019</b>
головная боль	6,5%	7,0%	0,784
судороги	6,5%	5,9%	0,728
диарея	6%	10%	0,055
гипертезия	6,2%	6,7%	0,778
анемия	5,0%	4,4%	0,698
гипокальциемия	5,0%	2,3%	0,063
боли в конечностях	5,0%	4,1%	0,564
бронхит	1,5%	5,0%	<b>0,010</b>

\* - потребовавшая вмешательств



Block GA et al. Effect of **Etelcalcetide vs Cinacalcet** on Serum PTH in Patients Receiving HD With SHPT: RCT. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):156-164

# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет



↔  
9%

Побочные эффекты	Этель	Цина	p
Ca <2,08 ммоль/л*	<b>69%</b>	<b>60%</b>	<b>0,013</b>
тошнота	18%	23%	0,171
рвота	13,3%	13,8%	0,858
гипотония	<b>7%</b>	<b>3%</b>	<b>0,019</b>
головная боль	6,5%	7,0%	0,784
судороги	6,5%	5,9%	0,728
диарея	6%	10%	0,055
гипертезия	6,2%	6,7%	0,778
анемия	5,0%	4,4%	0,698
гипокальциемия	5,0%	2,3%	0,063
боли в конечностях	5,0%	4,1%	0,564
бронхит	1,5%	5,0%	<b>0,010</b>

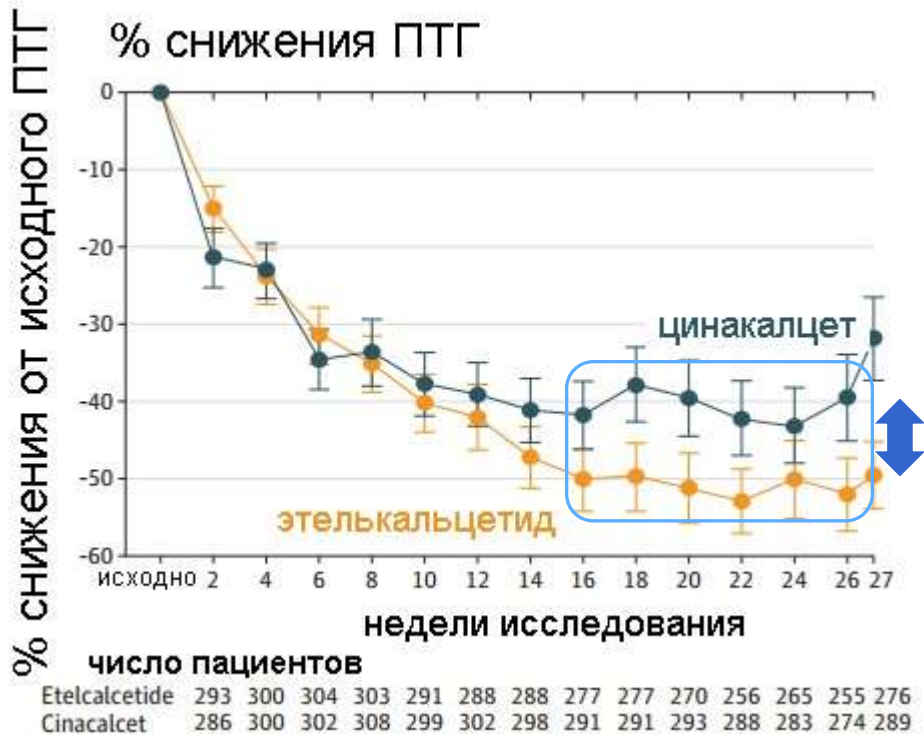
\* - потребовавшая вмешательств

Block GA et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum PTH in Patients Receiving HD With SHPT: RCT. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):156-164



# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет

↔  
9%



Побочные эффекты	Этель	Цена	р
Ca <2,08 ммоль/л*	<b>69%</b>	<b>60%</b>	<b>0,013</b>
тошнота	18%	23%	0,171
рвота	13,3%	13,8%	0,858
гипотония	<b>7%</b>	<b>3%</b>	<b>0,019</b>
головная боль	6,5%	7,0%	0,784
судороги	6,5%	5,9%	0,728
диарея	6%	10%	0,055
гипертезия	6,2%	6,7%	0,778
анемия	5,0%	4,4%	0,698
гипокальциемия	5,0%	2,3%	0,063
боли в конечностях	5,0%	4,1%	0,564
бронхит	1,5%	5,0%	<b>0,010</b>

\* - потребовавшая вмешательств

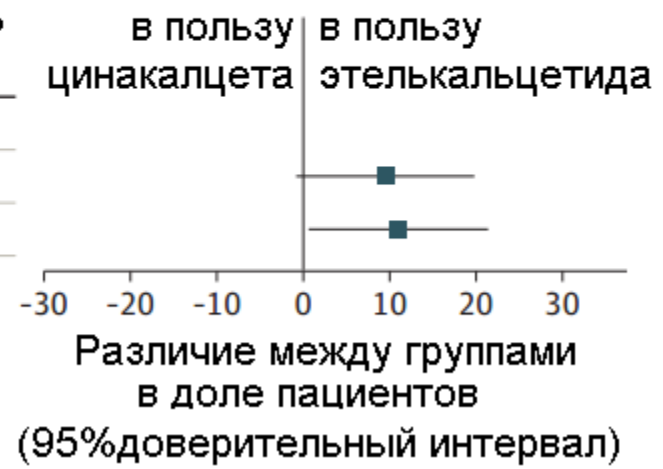
податливость терапии:    этелькальцетид в/в после ГД – **100%**  
                                           цинакалцет (табл. ежедневно) - **? %**

Block GA et al. Effect of **Etelcalcetide vs Cinacalcet** on Serum PTH in Patients Receiving HD With SHPT: RCT. JAMA. **2017 Jan 10**;317(2):156-164



# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет анализ по подгруппам

подгруппы пациентов с исходным ПТГ:	доля пациентов		Различие между группами в доле пациентов со снижением ПТГ больше чем на 30% от исходного
	Etelcalcetide	Cinacalcet	
<900	72% 121/167	62% 97/154	9.5 (-0.7 to 19.7)
≥900	64% 110/171	53% 97/182	11.0 (0.8 to 21.2)



# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет анализ по подгруппам

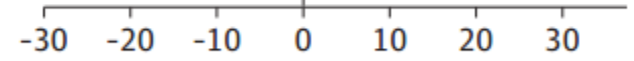
подгруппы пациентов с исходным ПТГ:

доля пациентов

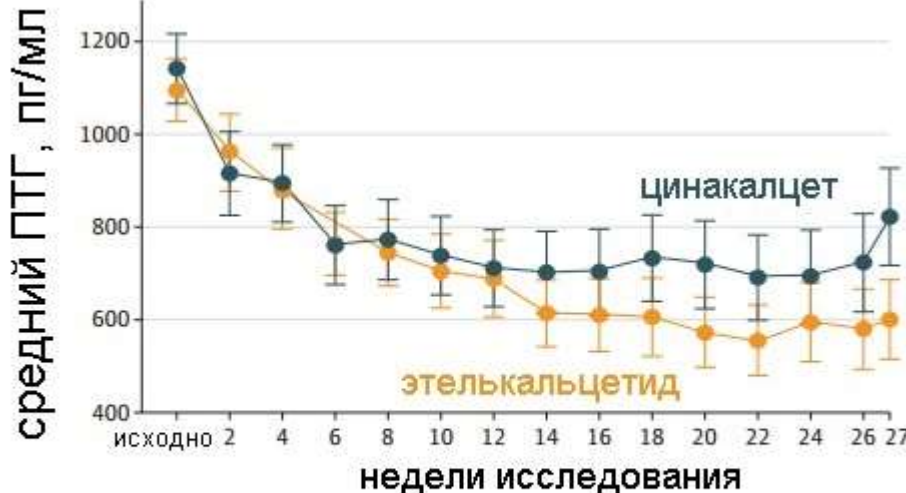
Различие между группами в доле пациентов со снижением ПТГ больше чем на 30% от исходного

подгруппы	Etelcalcetide	Cinacalcet	Различие
<900	72% 121/167	62% 97/154	9.5 (-0.7 to 19.7)
≥900	64% 110/171	53% 97/182	11.0 (0.8 to 21.2)

в пользу цинакалцета | в пользу этелькальцетида



Различие между группами в доле пациентов (95% доверительный интервал)



число пациентов

Etelcalcetide	338	293	300	304	303	291	288	288	277	277	270	256	265	255	276
Cinacalcet	341	286	300	302	308	299	302	298	291	291	293	288	283	274	289

1100 пг/мл - 40% = 660 пг/мл

800 пг/мл - 40% = 480 пг/мл

Block GA et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum PTH in Patients Receiving HD With SHPT: RCT. JAMA. 2017 Jan 10;317(2):156-164



# Великобритания с 2007

## 1 Guidance

- 1.1 Cinacalcet is not recommended for the routine treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy.
- 1.2 Cinacalcet is recommended for the treatment of refractory secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease (including those with calciphylaxis) only in those:
- who have 'very uncontrolled' plasma levels of intact parathyroid hormone (defined as greater than 85 pmol/litre [800 pg/ml]) that are refractory to standard therapy, and a normal or high adjusted serum calcium level, and
  - in whom surgical parathyroidectomy is contraindicated, in that the risks of surgery are considered to outweigh the benefits.

- 1.3 Response to treatment should be monitored regularly and treatment should be continued only if a reduction in the plasma levels of intact parathyroid hormone of 30% or more is seen within 4 months of treatment, including dose escalation as appropriate.

## 2 Implementation

NICE has developed tools to help organisations implement this guidance (listed below). These are available on our website ([www.nice.org.uk/TA117](http://www.nice.org.uk/TA117)).

- A costing statement explaining the resource impact of this guidance.
- Audit criteria to monitor local practice.



National Institute for  
Health and Clinical Excellence

## Changes after publication

March 2014: minor maintenance

March 2012: minor maintenance

доступ 18.04.2017

<http://guidance.nice.org.uk/TA117/Guidance/pdf/English>

## 2016 REVISED KDIGO CKD-MBD Recommendations

4.2.4. In patients with CKD Stage 5D requiring PTH-lowering therapy, we suggest calcimimetics, calcitriol, or vitamin D analogs, or a combination of calcimimetics and calcitriol, or vitamin D analogs. (2B)

4.2.4. У пациентов с ХБП 5D, требующих терапию, снижающую уровень ПТГ, мы предлагаем **кальцимиметики, кальцитриол или аналоги витамина D**, или комбинацию кальцимиметиков с кальцитриолом или аналогами витамина D. (2B)

This recommendation originally had not been for updating by the KDIGO Controversies Conference in 2013. However, due to a subsequent series of secondary and *post-hoc* publications of the EVOLVE trial, the Work Group decided to re-evaluate Recommendation 4.2.4 as well. ~~Although EVOLVE did not meet its primary endpoint~~, the majority of the Work Group ~~were reluctant to exclude potential benefits~~ of calcimimetics for Stage 5D patients based on subsequent pre-specified analyses. ~~It was, however, decided not to prioritize any PTH-lowering treatment at this time~~ since calcimimetics, calcitriol, or vitamin D analogs are all acceptable first-line options in Stage 5D patients.

**\*\* THE UPDATED KDIGO CKD-MBD GUIDELINE WILL BE RELEASED IN Q2 2017 \*\***





# Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement

David Goldsmith<sup>1</sup>, Adrian Covic<sup>2</sup>, Marc Vervloet<sup>3,4</sup>, Mario Cozzolino<sup>5</sup> and Ionut Nistor<sup>2,6</sup> for the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease (CKD-MBD) working group and the European Renal Best Practice (ERBP) advisory board

## Recommendations

1. We do not recommend routine use of calcimimetic therapy to improve survival in patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism (1A).

2. There is insufficient evidence whether parathyroidectomy or medical intervention with cinacalcet or standard care or a combination thereof should be preferred to control secondary hyperparathyroidism in patients with CKD stage 5D.

1. Мы не рекомендуем рутинное использование кальцимитетиков для:
  - улучшения выживаемости при ХБП-5D и
  - биохимических проявлений ВГПТ (1A)
2. Недостаточно свидетельств, чтобы предпочесть:
  - паратиреоидэктомию,
  - терапию цинакалцетом,
  - стандартную терапию [VitD] или
  - их комбинациюдля коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП-5D

## Мета-анализы:

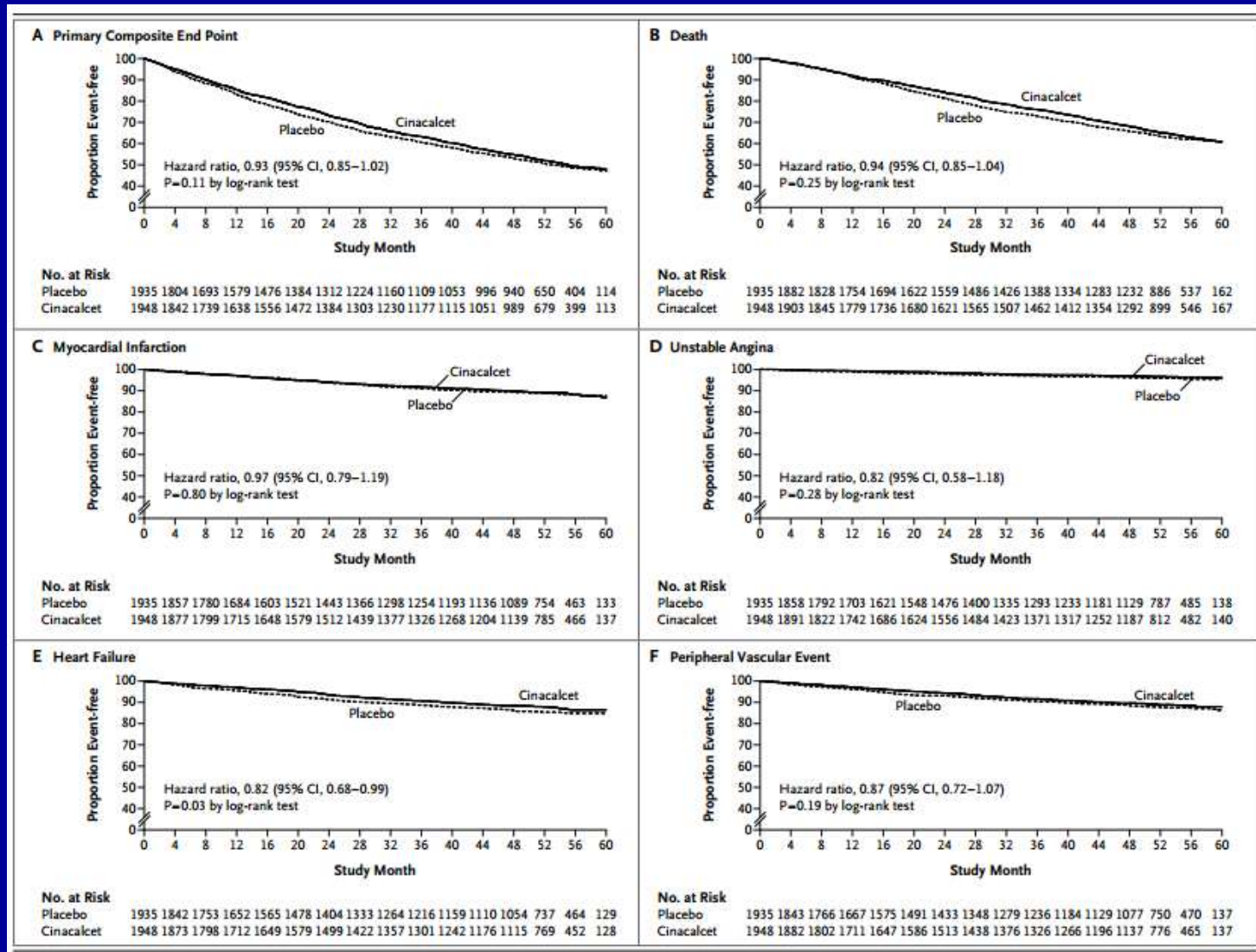
Palmer SC, Nistor I, Craig JC et al.  
*PLoS Med.* 2013; 10: e1001436

Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I et al.  
*Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD006254

Goldsmith D et al, CKD-MBD working group and ERBP advisory board.  
*Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(5):698-700.

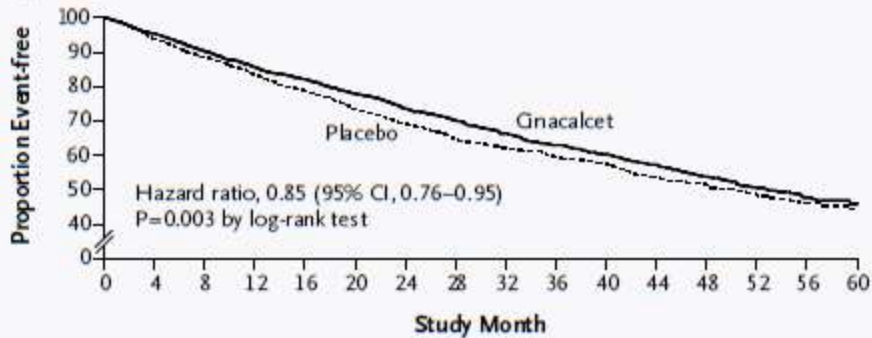


# Достижение первичных точек в ITT анализе



# Результаты EVOLVE в *lag-censoring analysis*

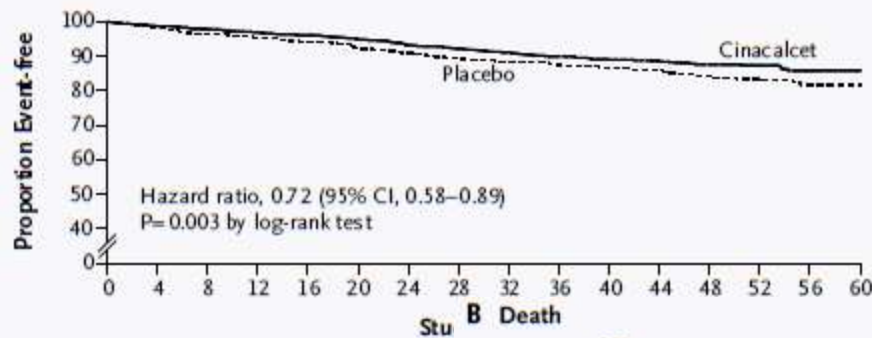
**A Primary Composite End Point**



**No. at Risk**

Placebo	1935	1789	1615	129
Cinacalcet	1948	1835	1627	137

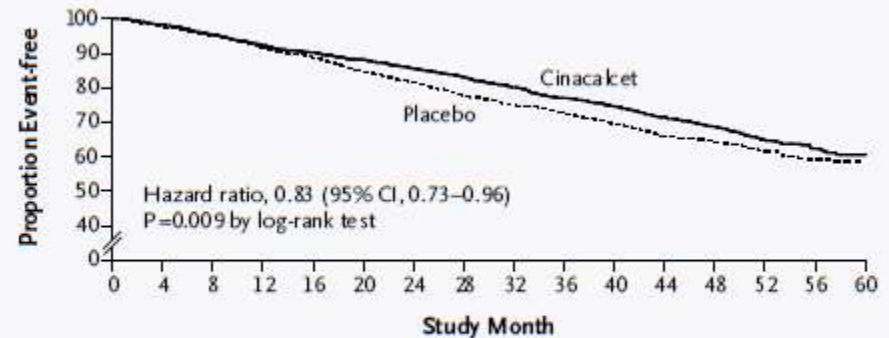
**E Heart Failure**



**No. at Risk**

Placebo	1935	1834	1681	1371	1158	949	810	6
Cinacalcet	1948	1867	1686	1438	1246	1069	913	8

**B Death**

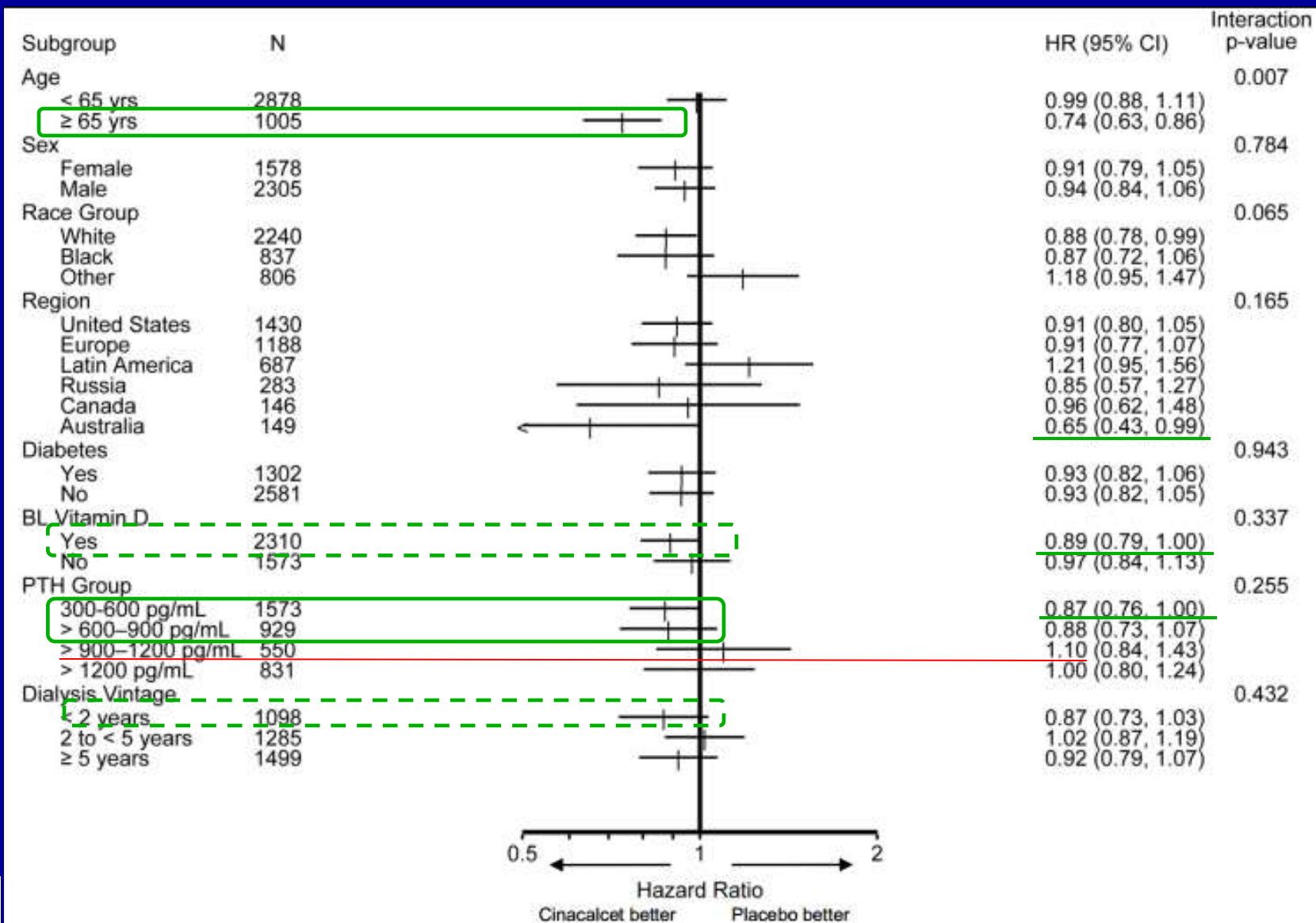


**No. at Risk**

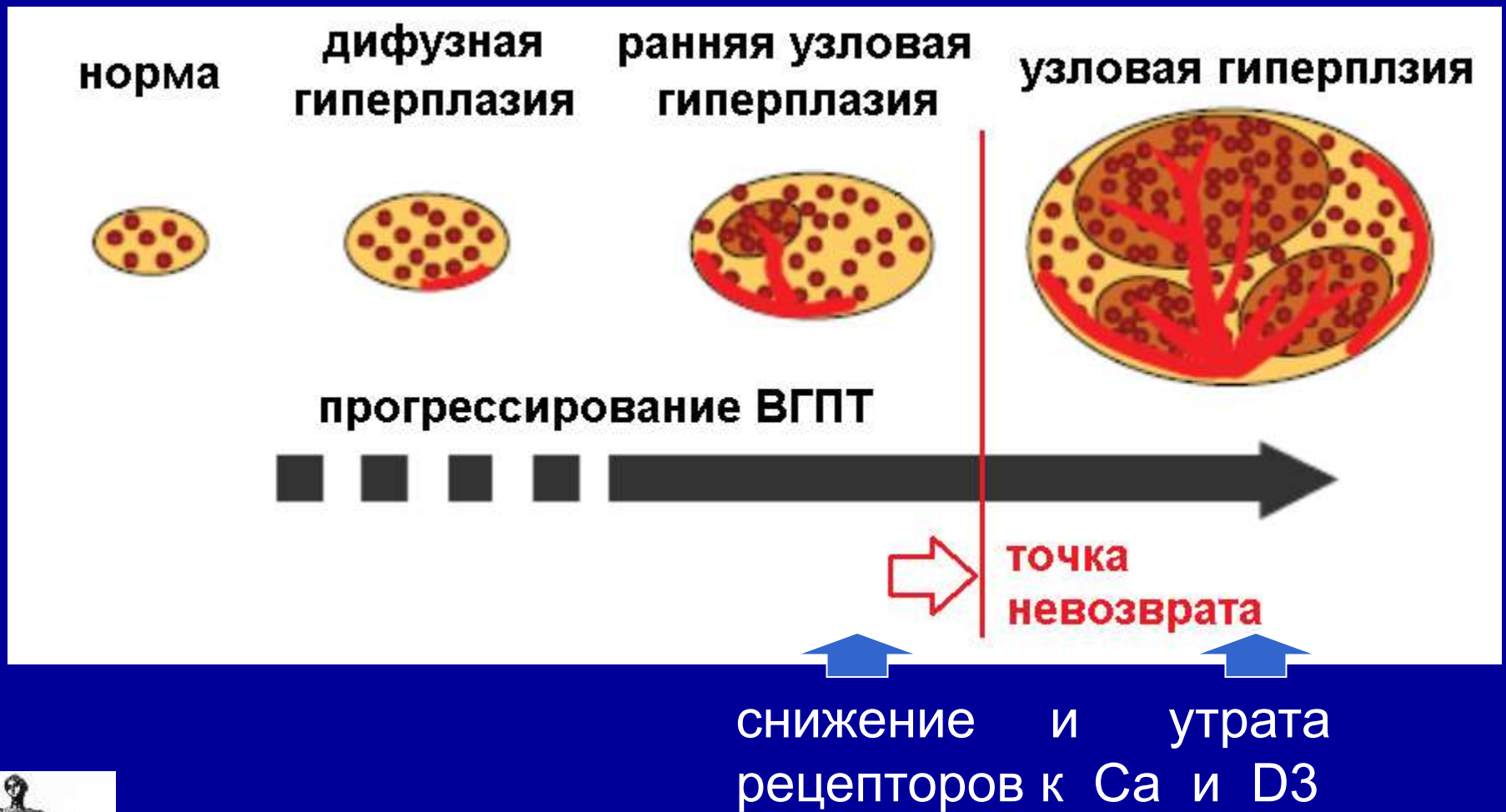
Placebo	1935	1861	1729	1422	1211	1004	867	743	628	567	499	429	380	234	119	33
Cinacalcet	1948	1890	1717	1474	1282	1113	967	857	757	663	597	518	452	293	167	42



# Supplement к первичной публикации EVOLVE, 2012



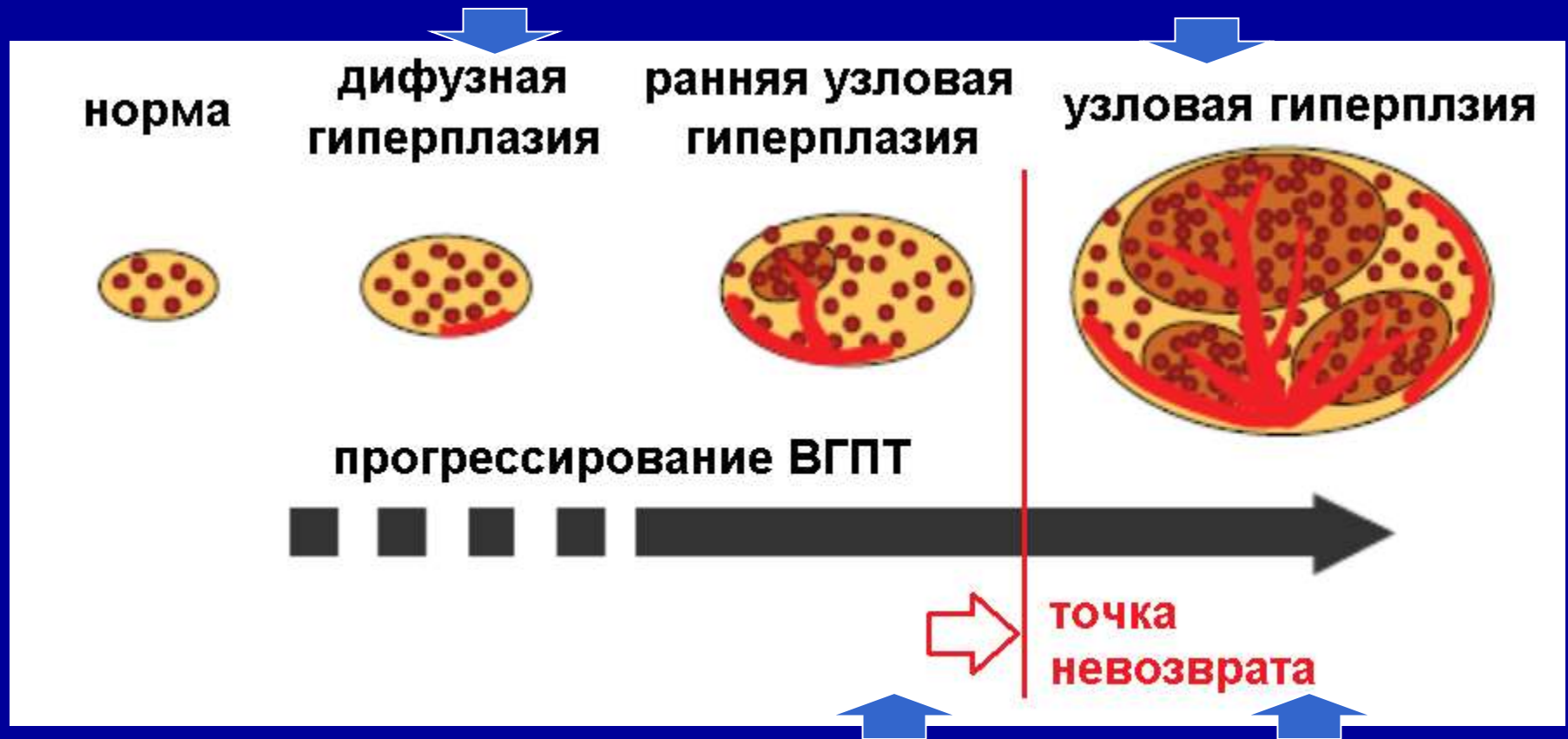
# Прогрессирование гиперплазии ПЦЖ



# Прогрессирование гиперплазии ПЦЖ

терапия кальцимитетиками и витD эффективна

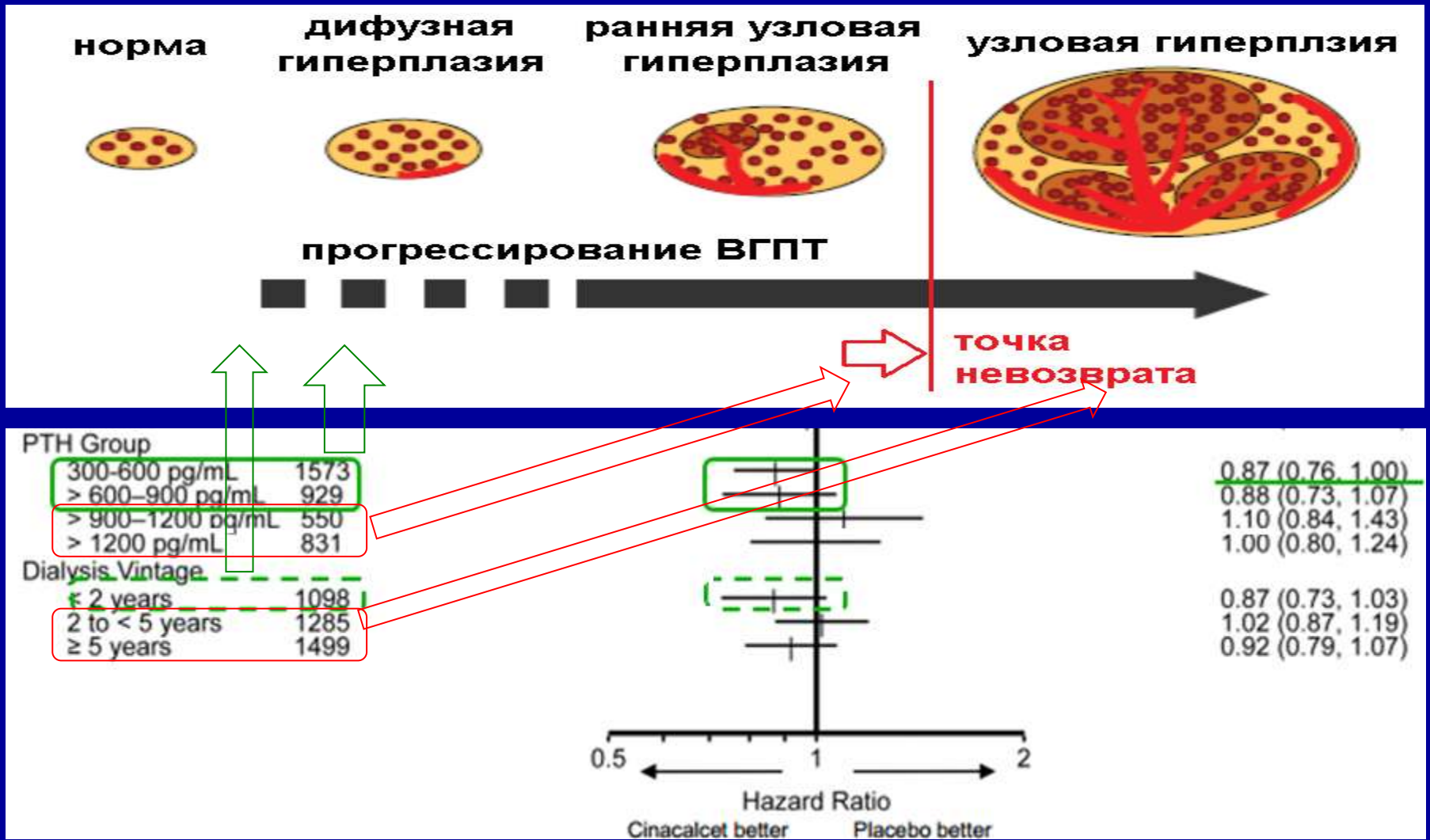
НЕТ



снижение и утрата рецепторов к Ca и D3

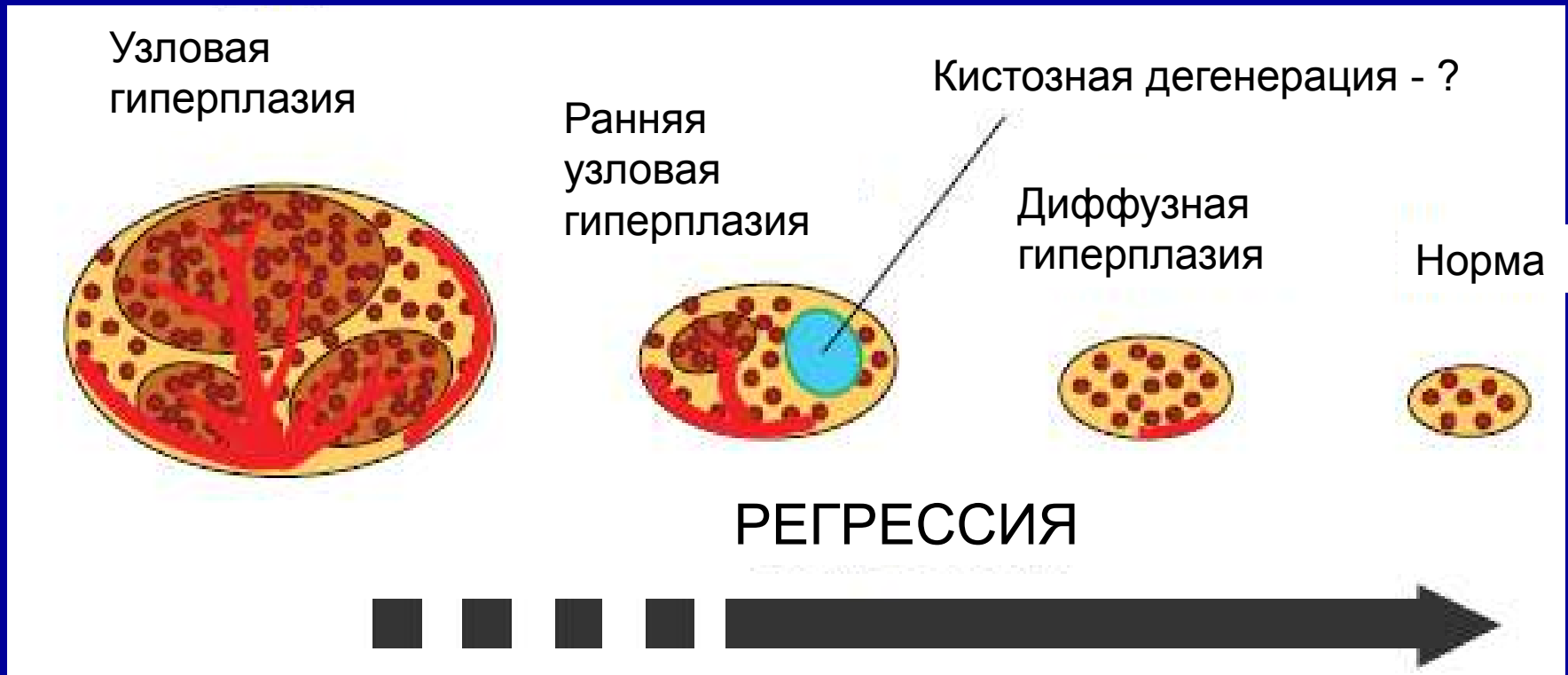


# Прогрессирование гиперплазии ПЦЖ



**Fukagawa M. ASN Renal Week, 2003**  
**Chertow GM. NEJM. 2012;367(26):2482-94**

# Мечта - ? Реальность - ?



Цинакальцет, кальцитриол, селективные активаторы рецепторов  $D_3$



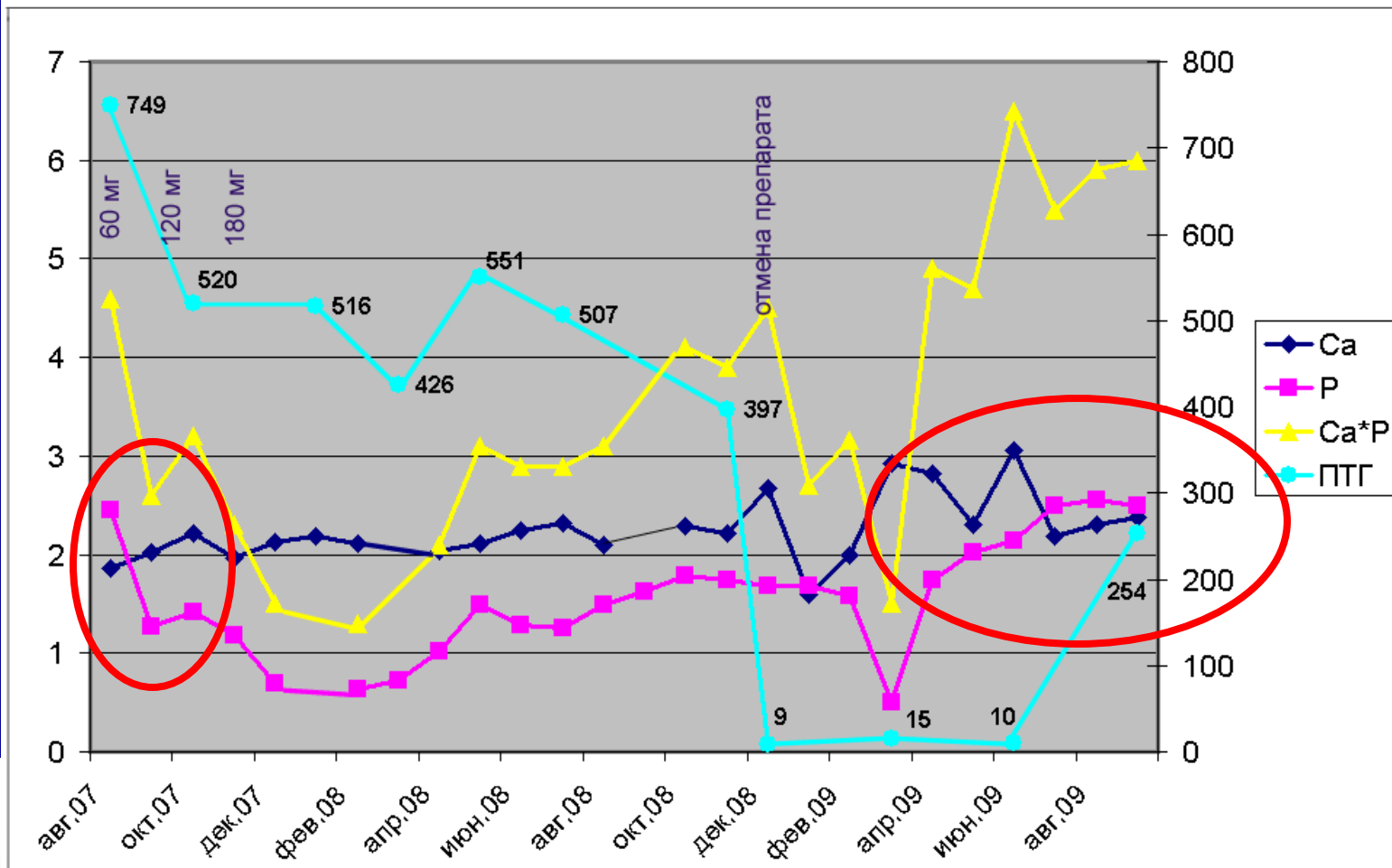


# Пациент С, терапия цинакалцетом

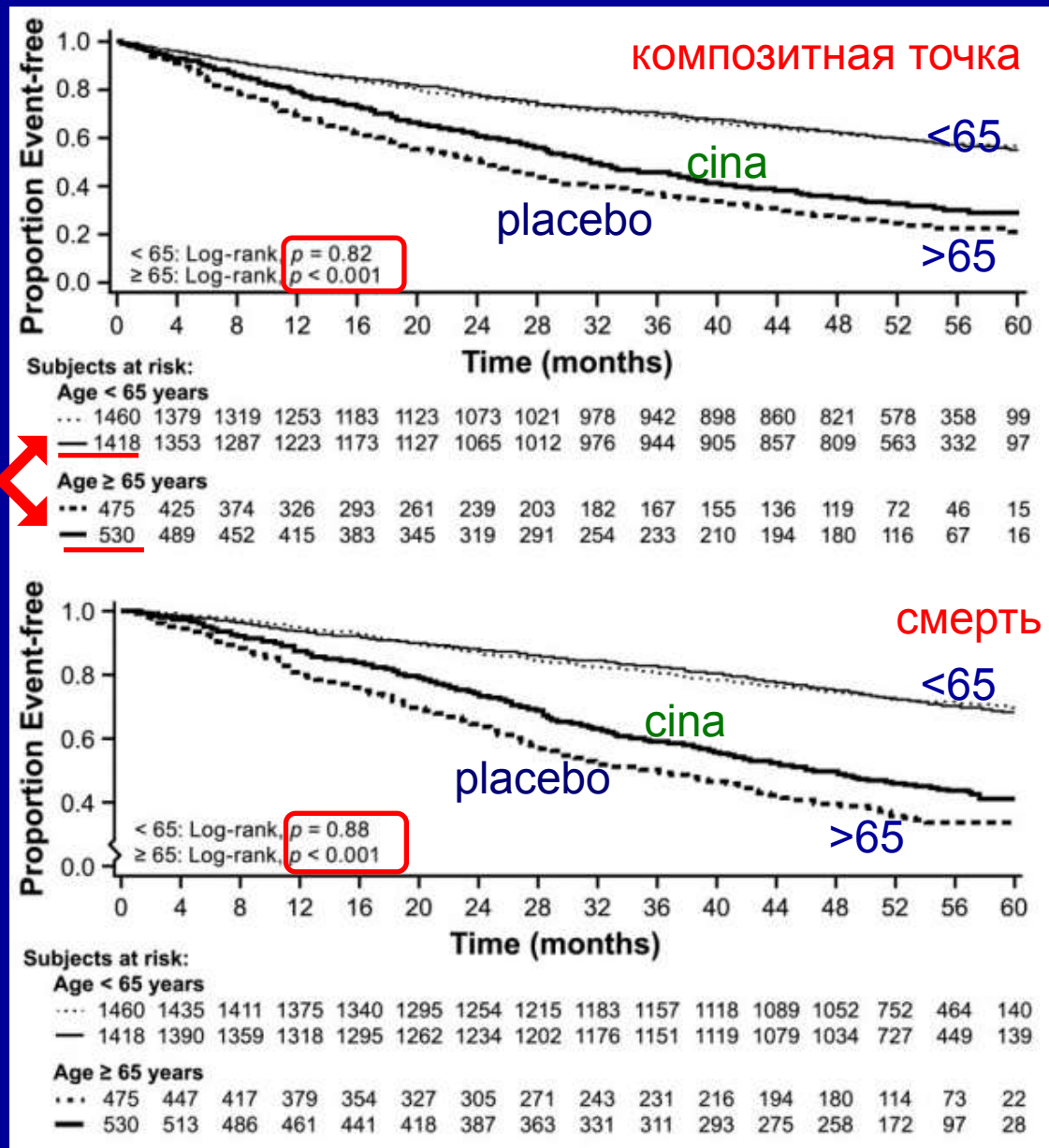
Са ммоль/л

Р ммоль/л, Са\*Р

ПТГ мкг/л



# Достижение первичных точек у пациентов старше и моложе 65 лет



cina = плацебо

↕ cina лучше плацебо

cina = плацебо

↕ cina лучше плацебо

Parfrey PS et al.  
 Clin J Am Soc Nephrol.  
 2015; 10(5): 791–799

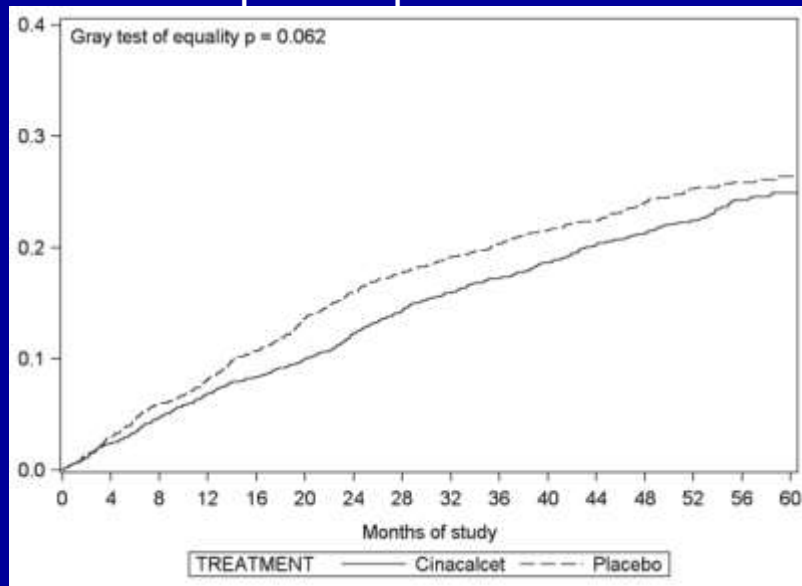
<65 лет  
1418

<65 лет  
530

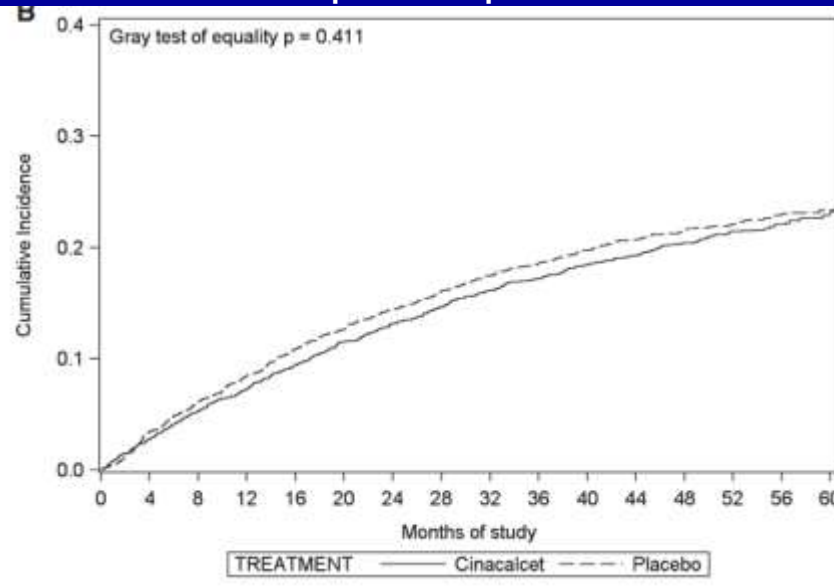


# Атеросклеротические и неатеросклеротические события в EVOLVE

не-атеросклеротические



атеросклеротические



До первого события 0,84 (0,73÷0,96)  
 $p=0,009$

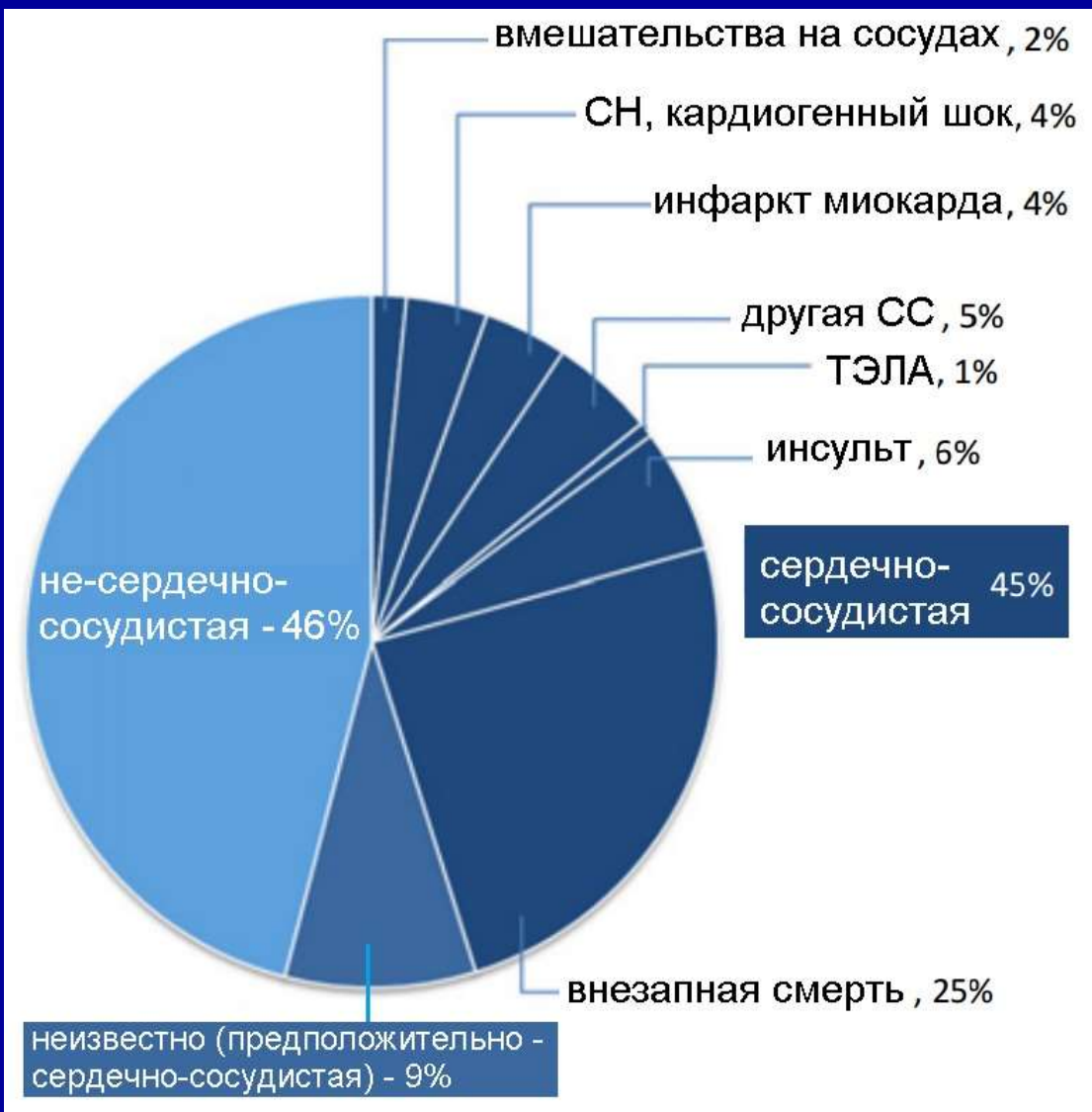
развитие СН  
геморрагический инсульт  
фатальная ТЭЛА  
внезапная смерть  
смерть от неизвестной кардио-причины

0,88 (0,76÷1,01)  
 $p=0,066$

острый инфаркт миокарда  
ишемический инсульт  
госпитализация из-за нестаб.стенокардии  
болезни периф.артерий (в т.ч., ампутация)  
смерть на сосудистом вмешательстве  
смерть от расслоения аневризмы

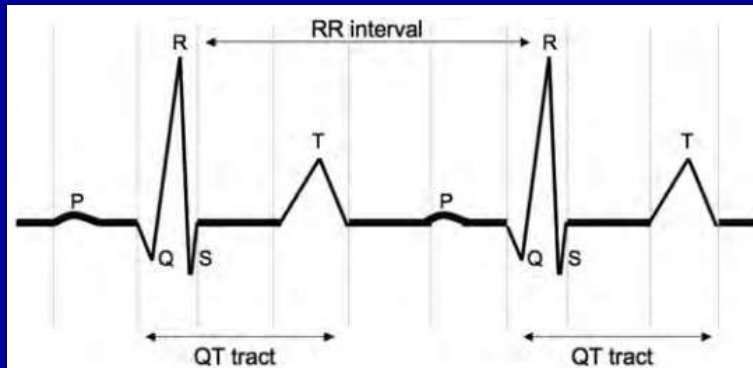


# Атеросклеротические и неатеросклеротические события в EVOLVE





# QT интервал



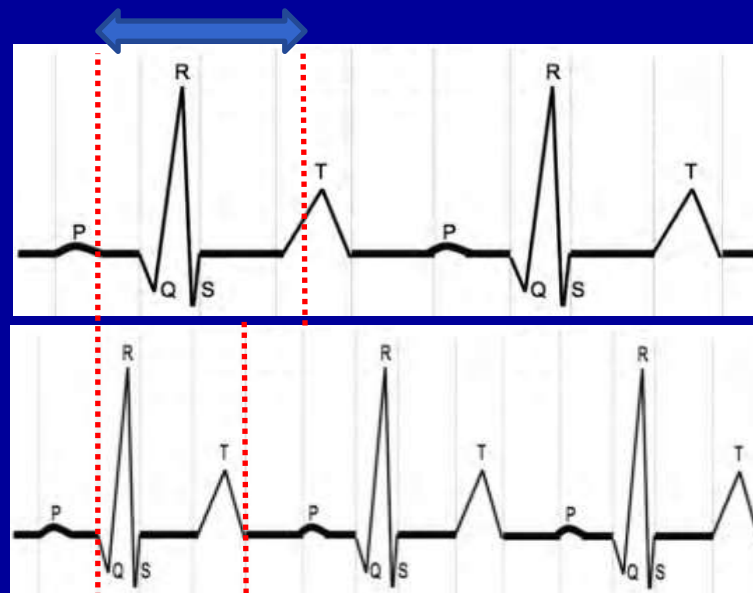
QT<sub>c</sub> - QT<sub>corrected</sub>

$$QT_c = QT / (RR)^{1/2}$$

*Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart. 1920;7:353–370*

$$QT_c = QT / (RR)^{1/3}$$

*Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. Acta Medica Scandinavica. 1920;53:469–486.*

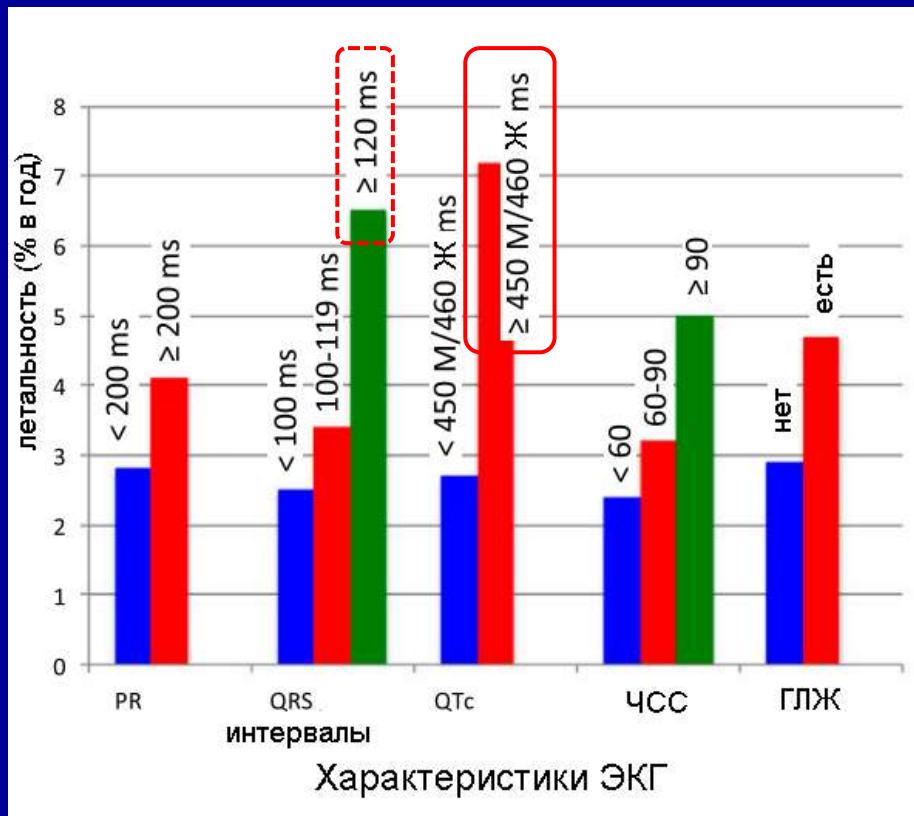


$$QT_c = QT + 0,154 \times (1 - RR)$$

*Sagie A et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) Am J Cardiol. 1992;70:797–801*



# Риски летальности при ХБП 3-5, связанные с отклонениями параметров ЭКГ



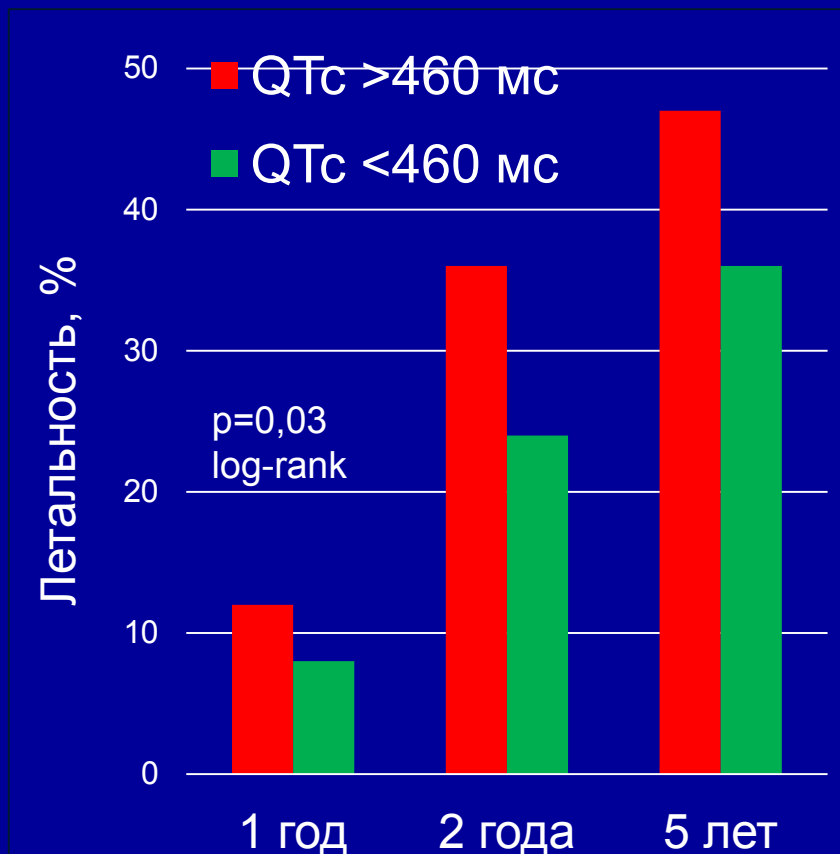
исследование CRIC - 3939 пациента

QRS interval	ОР (95% ДИ)
QRS < 100 ms;	1.00 (ref)
QRS 100–119 ms;	1.13 (0.93–1.36)
<b>QRS ≥ 120 ms;</b>	<b>1.41 (1.11–1.80)</b>
На 10 мсек увеличения	1.05 (1.01–1.10)
QT <sub>c</sub> interval	ОР (95% ДИ)
QT <sub>c</sub> < 450 ms M/460 ms Ж	1.00 (ref)
<b>QT<sub>c</sub> ≥ 450 ms M/460 ms Ж</b>	<b>1.46 (1.16–1.84)</b>
На 10 мсек увеличения	1.06 (1.02–1.09)



# QT интервал

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



+ 1 мсек  $QT_c$  =  
= +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



# QTc: наблюдение в одном центре

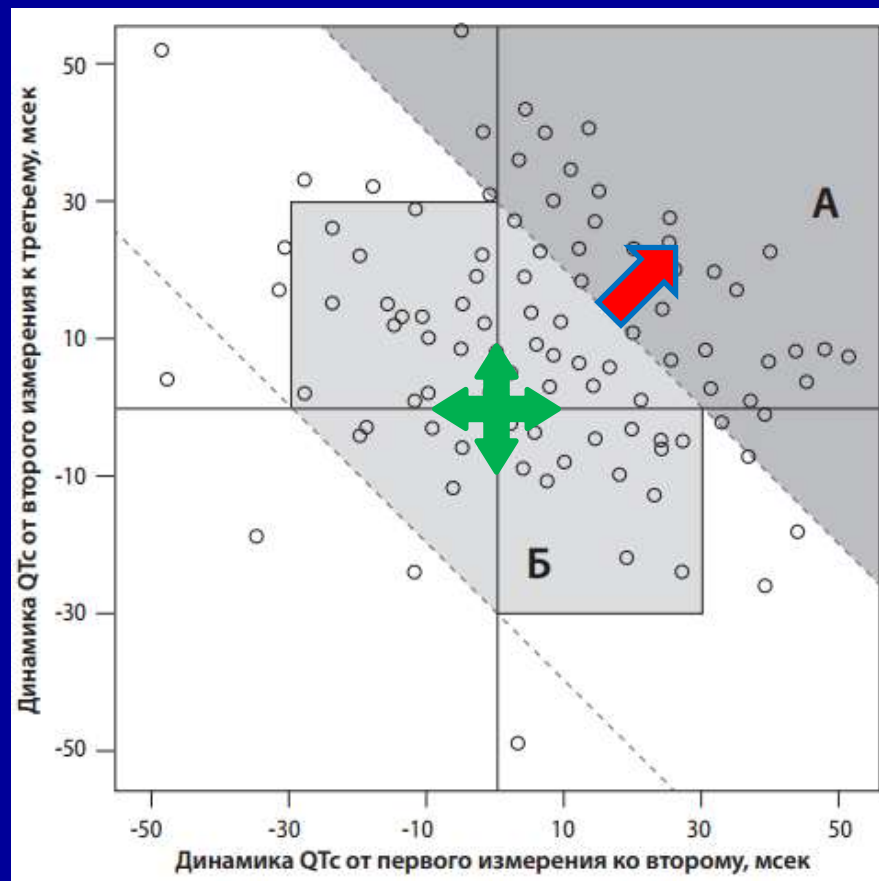
Распределение длительности интервала QTc у мужчин и женщин по дням "диализной" недели

Сеанс диализа в неделю		длительность QTc, мсек	доля пациентов с QTc > нормы, %
первый сеанс	муж, n=27	411±26*	18%
	жен, n=24	420±38*	21%
второй сеанс	муж, n=31	398±27	13%
	жен, n=23	404±31	17%
третий сеанс	муж, n=28	396±28	18%
	жен, n=26	400±29	15%

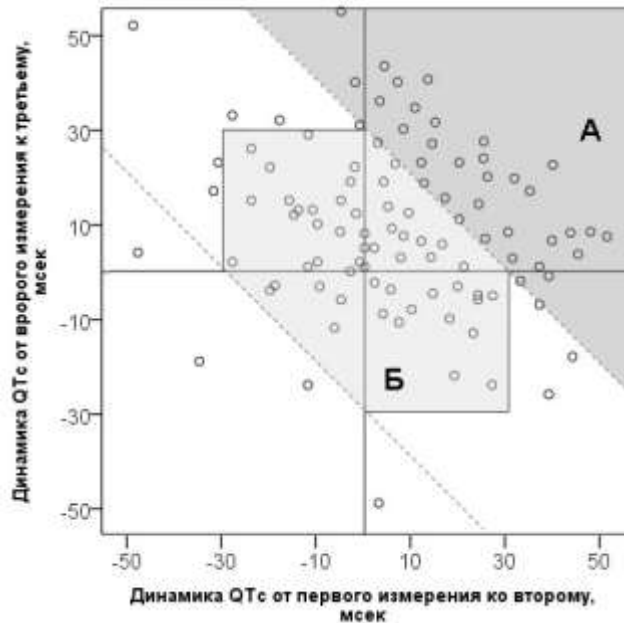
\* – отличие от третьего сеанса,  $p < 0,05$

N = 159

0 – 5 – 10 месяцев



# Динамика QTc в ходе наблюдения



исходные параметры	изменения длительности QTc		p
	< 30 мсек (n=53)	> 30 мсек (n=38)	
возраст	54±12	58±13	0,14
индекс коморбидности	6 (4÷8)	6 (4÷8)	0,53 *
доля мужчин	31/53	25/38	0,48 **
<b>срок ЗПТ, месяцев</b>	<b>26 (12÷97)</b>	<b>33 (8÷111)</b>	<b>0,06 *</b>
гемоглобин, г/л	112 (102÷119)	110 (101÷121)	0,78 *
eKt/V	1,42±0,21	1,38±0,24	0,54
СРБ, мг/л	4 (3÷8)	↑ 3 (3÷11)	0,43 *
альбумин, г/л	40±3	↑ 40±4	0,91
<b>кальций</b>	2,26±0,15	↑ 2,33±0,17	<b>0,04</b>
<b>фосфаты</b>	1,74±0,26	1,84±0,31	<b>0,05</b>
паратгормон	356 (112÷456)	380 (99÷511)	0,64 *
калий	5,0 (4,4÷5,4)	4,8 (4,4÷5,6)	0,71 *
натрий	138 (137÷140)	138 (136÷141)	0,96 *
преддиализное АД			
систолическое	140±19	136±21	0,35
диастолическое	83±12	79±12	0,12
междиализное АД			
систолическое	131±16	129±18	0,59
<b>диастолическое</b>	83±14	78±12	<b>0,07</b>

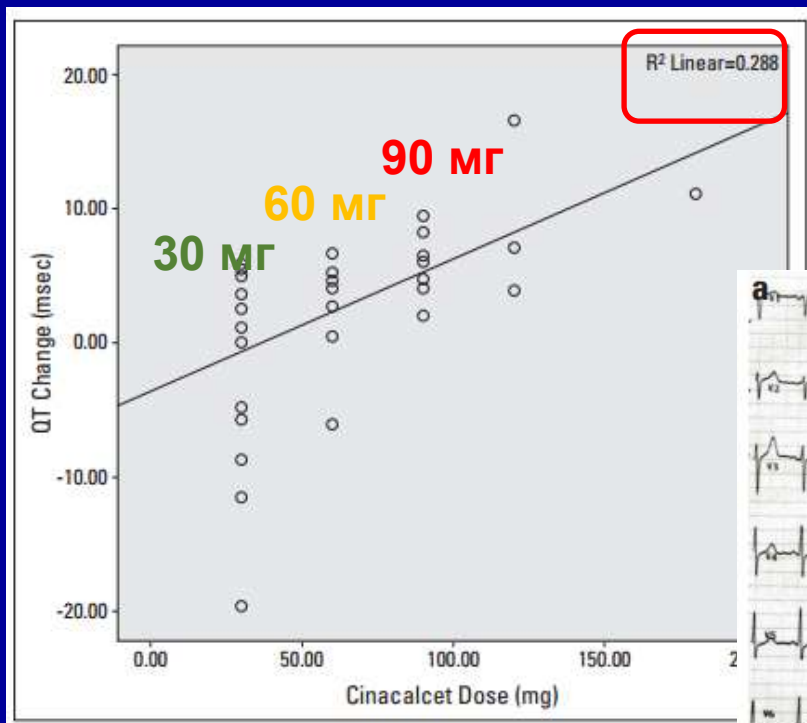
\* - критерий U Манна-Уитни

\*\* - в  $\chi^2$ - тесте

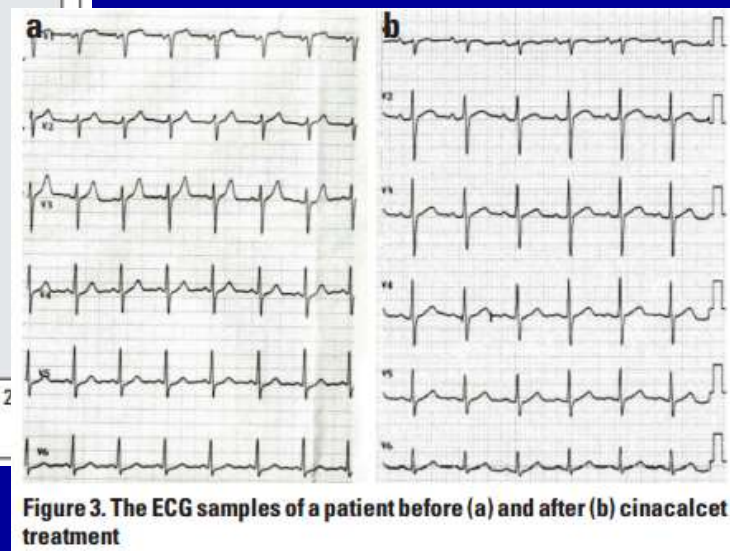


# QT интервал на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после  
назначения цинакалцета



37 пациентов  
13±7 мес терапии  
цинакалцетом



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 на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после  
назначения цинакалцета

QTc  
409±37ms → 425±42ms

Qtc > 450 ms:  
9% → 21%

Ca: 2,43±0,20 → 2,23±0,213

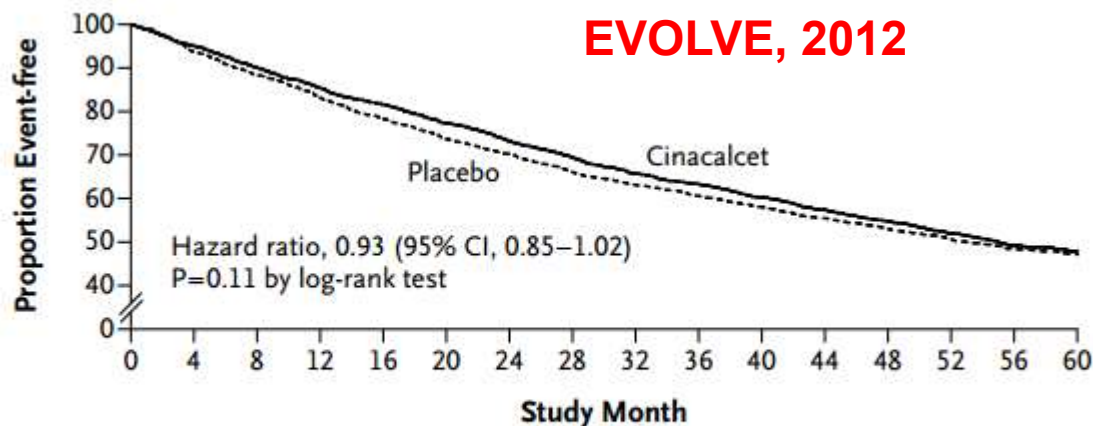
ММОЛЬ/Л

ПТГ: 647±329 → 466±361  
пг/мл

33 пациента

3-6 мес терапии цинакалцетом

A Primary Composite End Point



No. at Risk

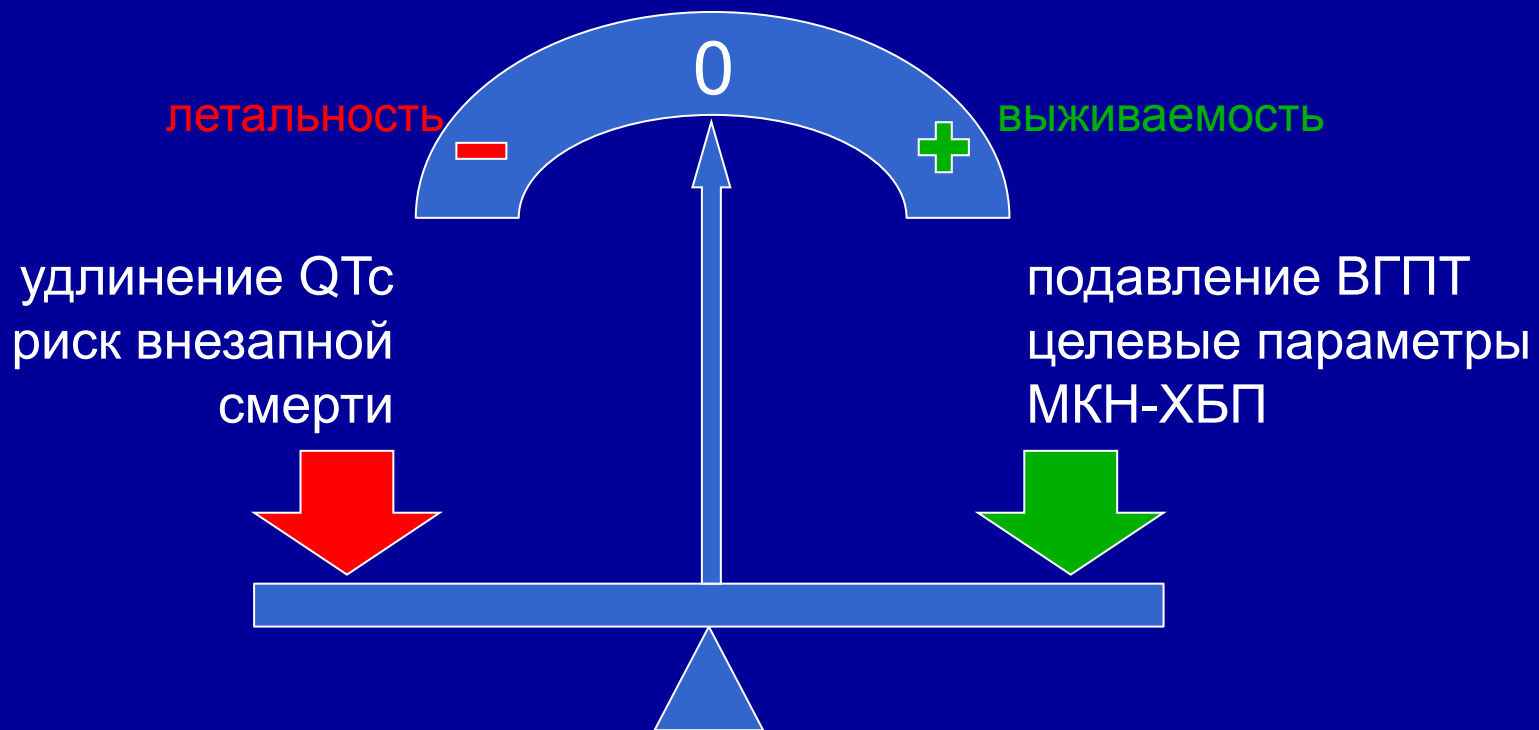
Placebo	1935	1804	1693	1579	1476	1384	1312	1224	1160	1109	1053	996	940	650	404	114
Cinacalcet	1948	1842	1739	1638	1556	1472	1384	1303	1230	1177	1115	1051	989	679	399	113

↑QTc не связано с:  
дозой цинакалцета  
K+, HCO3-, ПТГ

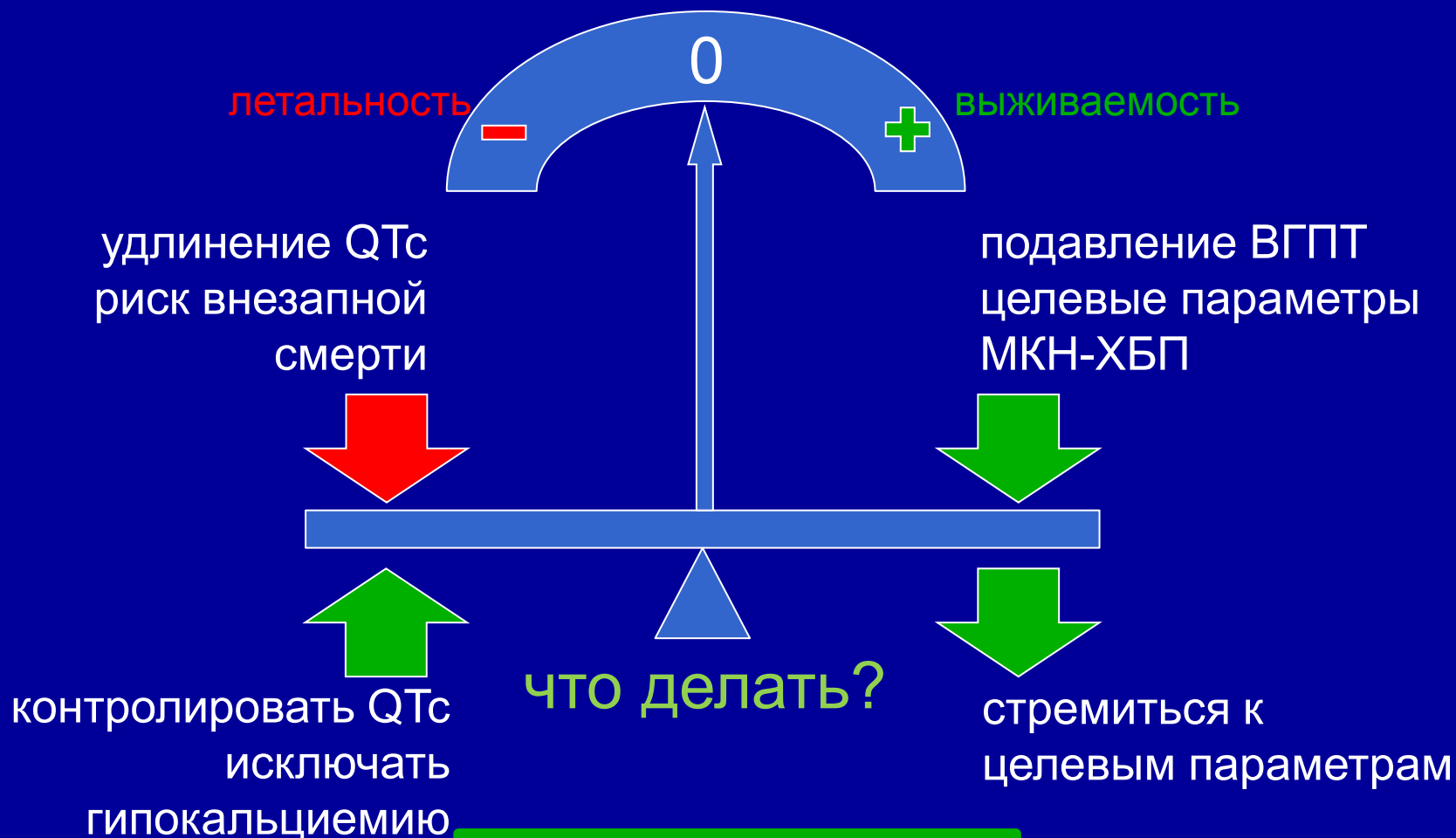
Borrego-Utiel FJ et al. Cinacalcet may prolong the QT interval in patients on HD with SHPT. *Nefrologia*. 2013;33(2):272-3.



# Возможный баланс эффектов в EVOLVE



# Возможный баланс эффектов в EVOLVE



ПТГ	150-600 пг/мл
P	0,81-1,78 ммоль/л
Ca	2,1-2,5 ммоль/л



# Тайвань, 95 тысяч пациентов, 3,5 года наблюдения

Группа (только отклонения)	Доля	Относительный риск
Целевые ПТГ, Ca, P	13%	1
ПТГ>300 пг/мл	6%	0,93(0,87–0,98)
ПТГ<150 пг/мл	20%	<b><u>1.35(1.30–1.40)</u></b>
Высокий P	4%	1.31(1.23–1.41)
Высокие P и Ca	2%	1.25(1.15–1.36)
Высокий P, низкий Ca	1%	2.04(1.82–2.29)
Низкий P	1%	1.27(1.16–1.38)
Низкий Ca	3%	1.38(1.28–1.47)
Низкий Ca, ПТГ>300 пг/мл	2%	1.46(1.33–1.60)
Низкий Ca, высокий P, ПТГ>300 пг/мл	1%	1.75(1.57–1.95)
Низкий Ca, высокий P, ПТГ<150 пг/мл	1%	2.50(2.22–2.82)
высокий P, ПТГ>300 пг/мл	5%	1.08(1.01–1.15)
высокий P, ПТГ<150 пг/мл	3%	1.74(1.63–1.85)
высокий P и Ca, ПТГ<150 пг/мл	2%	2.06(1.92–2.21)
высокий Ca, низкий P, ПТГ<150 пг/мл	1%	2.62(2.43–2.81)
низкий P, ПТГ<150 пг/мл	5%	1.63(1.55–1.72)
низкий P и Ca, ПТГ<150 пг/мл	1%	1.98(1.83–2.14)
низкий Ca, ПТГ<150 пг/мл	3%	1.77(1.66–1.88)
Высокий Ca, ПТГ<150 пг/мл	9%	1.78(1.70–1.86)
Высокий Ca, ПТГ>300 пг/мл	7%	0.86(0.81–0.91)

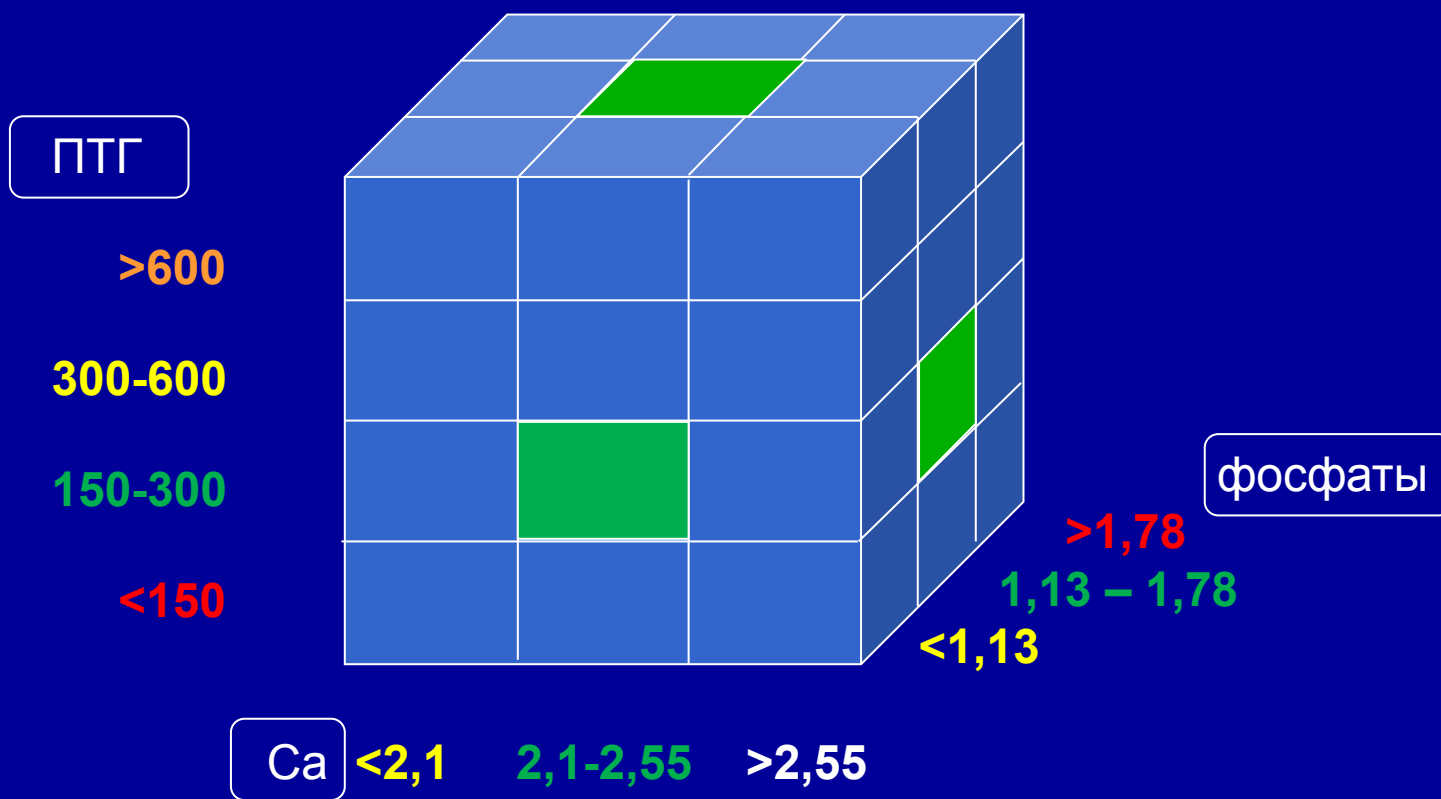
Ca 2,10-2,37 ммоль/л  
ПТГ 150-300 пг/мл





# DaVita, 26221 пациент

36 «фенотипов», 12 из них (от 2% пациентов) – охватывали 90% популяции  
20% - в целевом диапазоне :150-300 пг/мл; 2,1-2,55 и 1,13-1,78 ммоль/л



# DaVita, 26 221 пациент

36 «фенотипов», 12 из них (от 2% пациентов) – охватывали 90% популяции  
20% - в целевом диапазоне : 150-300 пг/мл; 2,1-2,55 и 1,13-1,78 ммоль/л

«МКН-ХБП фенотип»			число (%) пациентов	относительный риск летальности
ПТГ	Са	фосфаты		
> 600	> 2,55	>1,78	514 (2%)	1,35 (1,12÷1,62)
> 600	целевой	>1,78	2803 (11%)	1,15 (1,04÷1,28)
301-600	> 2,55	>1,78	593 (2%)	1,20 (1,02÷1,42)
301-600	> 2,55	целевой	631 (2%)	1,29 (1,10÷1,50)
<150	целевой	>1,78	574 (2%)	1,44 (1,14÷1,50)

Значимую долю составляли пациенты:

- с уровнем ПТГ 301-600 пг/мл
- с нормокальциемией и
- фосфатами
  - в целевом (15%) и
  - выше целевого диапазона (16%);

эти пациенты **(31%)** не имели повышенных рисков летальности.



# DaVita, 26221 пациент

одинокый показатель МКН-ХБП в регрессии Кокса принимал на себя

- от 10 до 26% избыточного риска, тогда как два из трех биомаркеров объясняли
- 82% избыточных комбинированных исходов и
- 74% избыточных летальных исходов

## Наивысшие риски (в порядке снижения значимости) - сочетания:

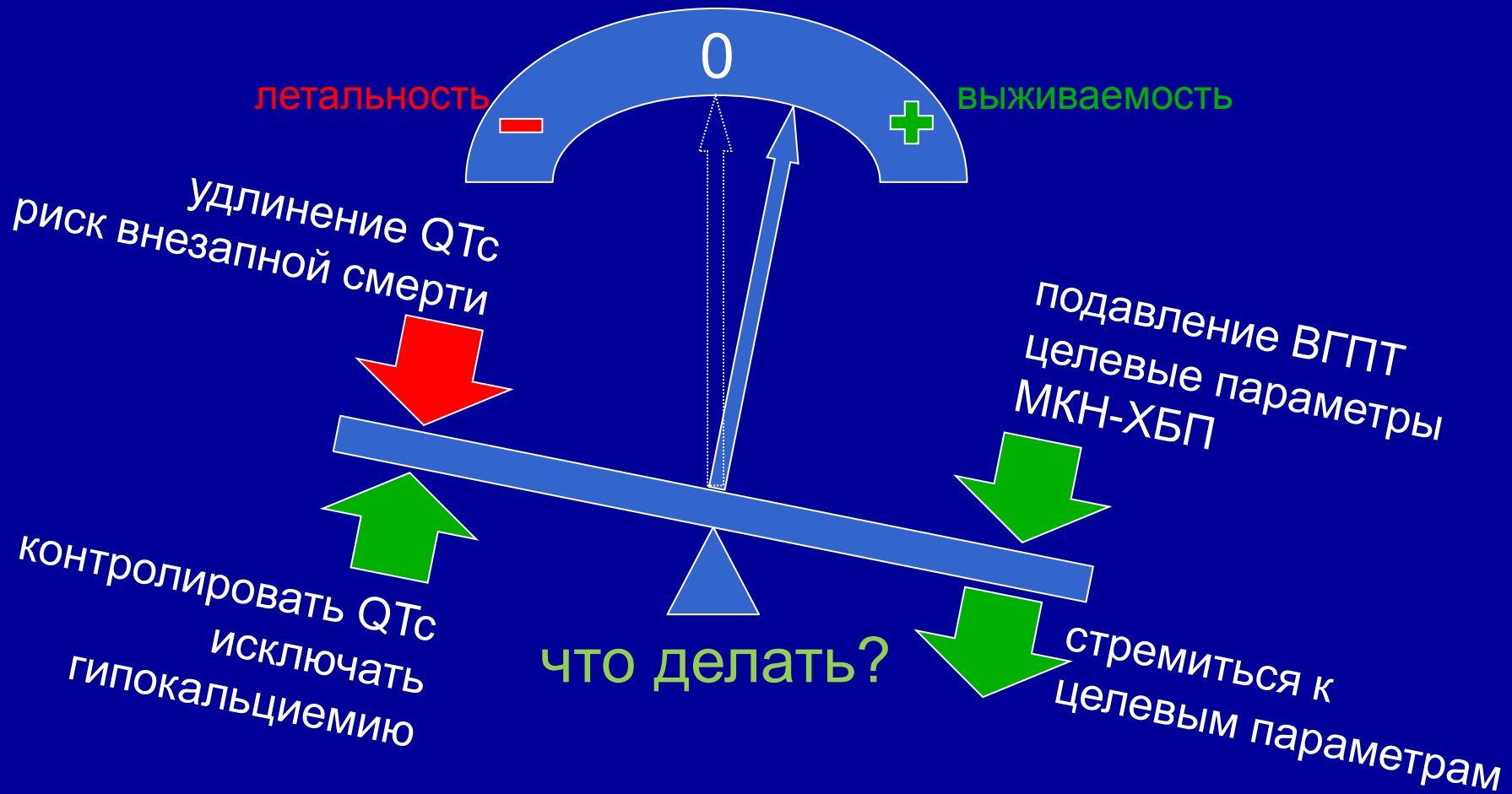
- выхода из ЦД ПТГ и фосфатов,
- высоких значений ПТГ и фосфатов,
- выхода из ЦД ПТГ и кальция,
- высоких значений ПТГ и кальция,
- выхода из целевого диапазона фосфатов и кальция,
- высоких значений фосфатов и кальция;

## наименьшие риски (в порядке снижения значимости) - сочетания:

- высокие значения ПТГ,
- выход из ЦД кальциемии,
- высокая кальциемия



# Beyond EVOLVE

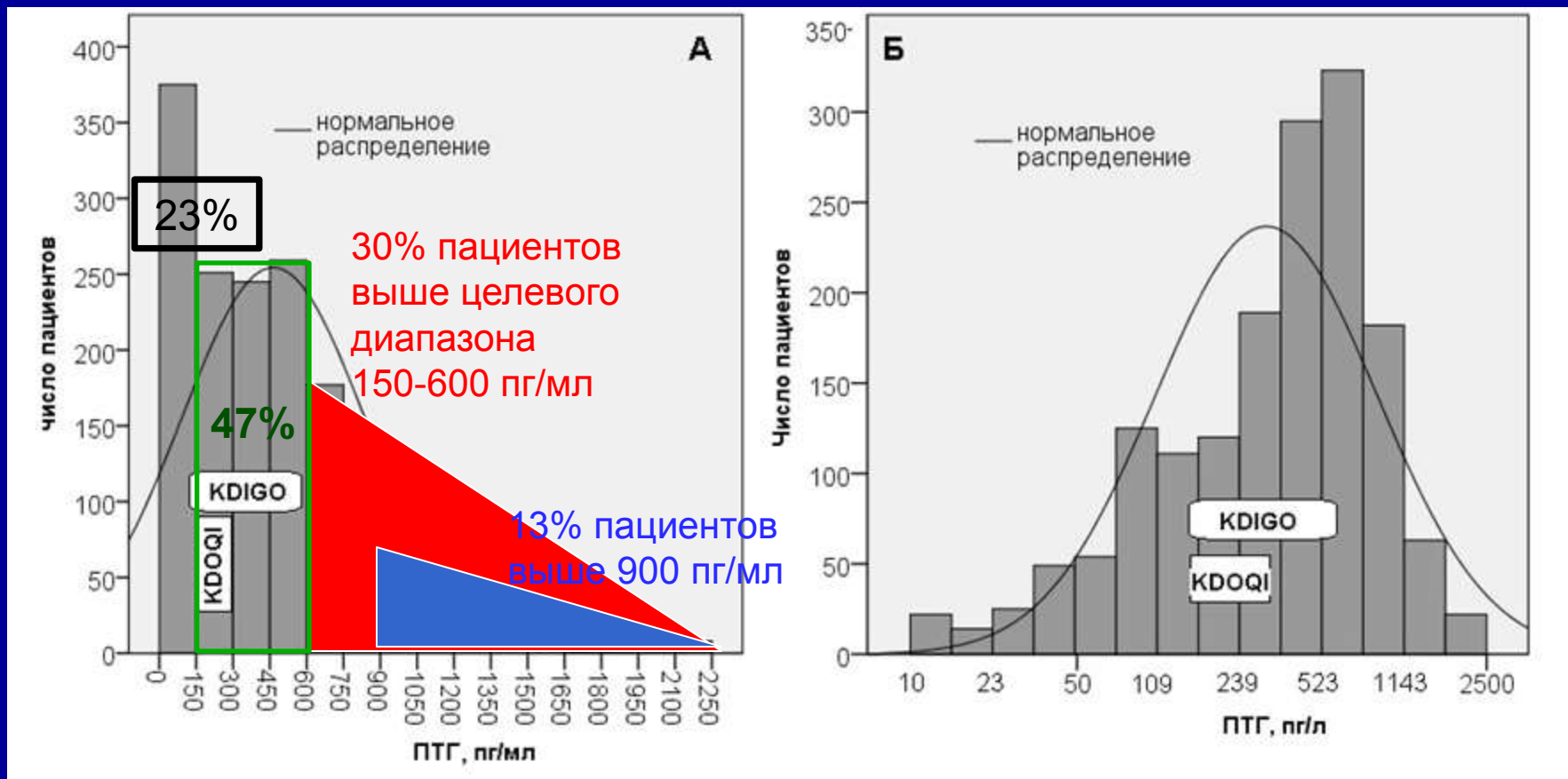


ПТГ	150-600 пг/мл
P	0,81-1,78 ммоль/л
Ca	2,1-2,5 ммоль/л



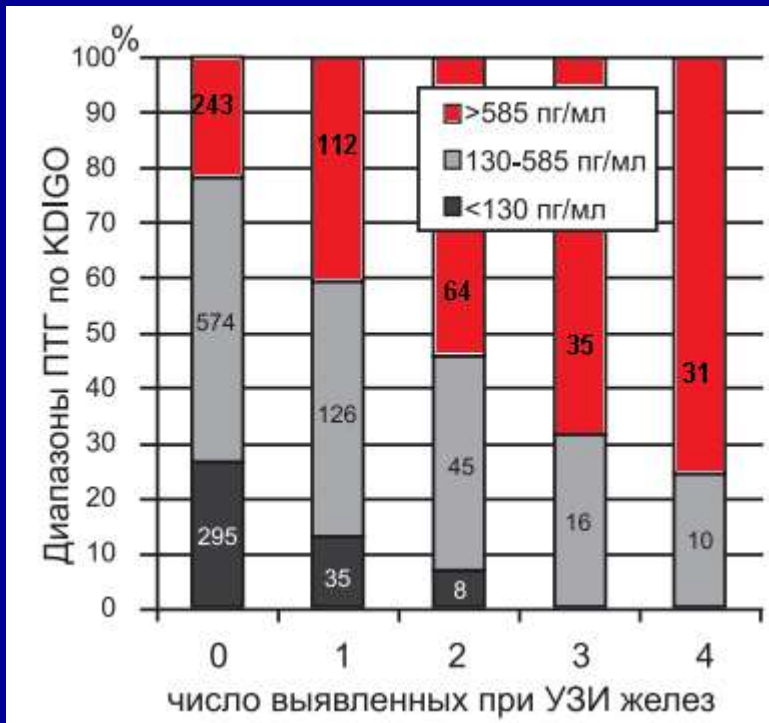
# Распространенность ВГПТ в Северо-Западном ФО РФ

1594 пациента 19 отделений диализа Северо-Западного региона

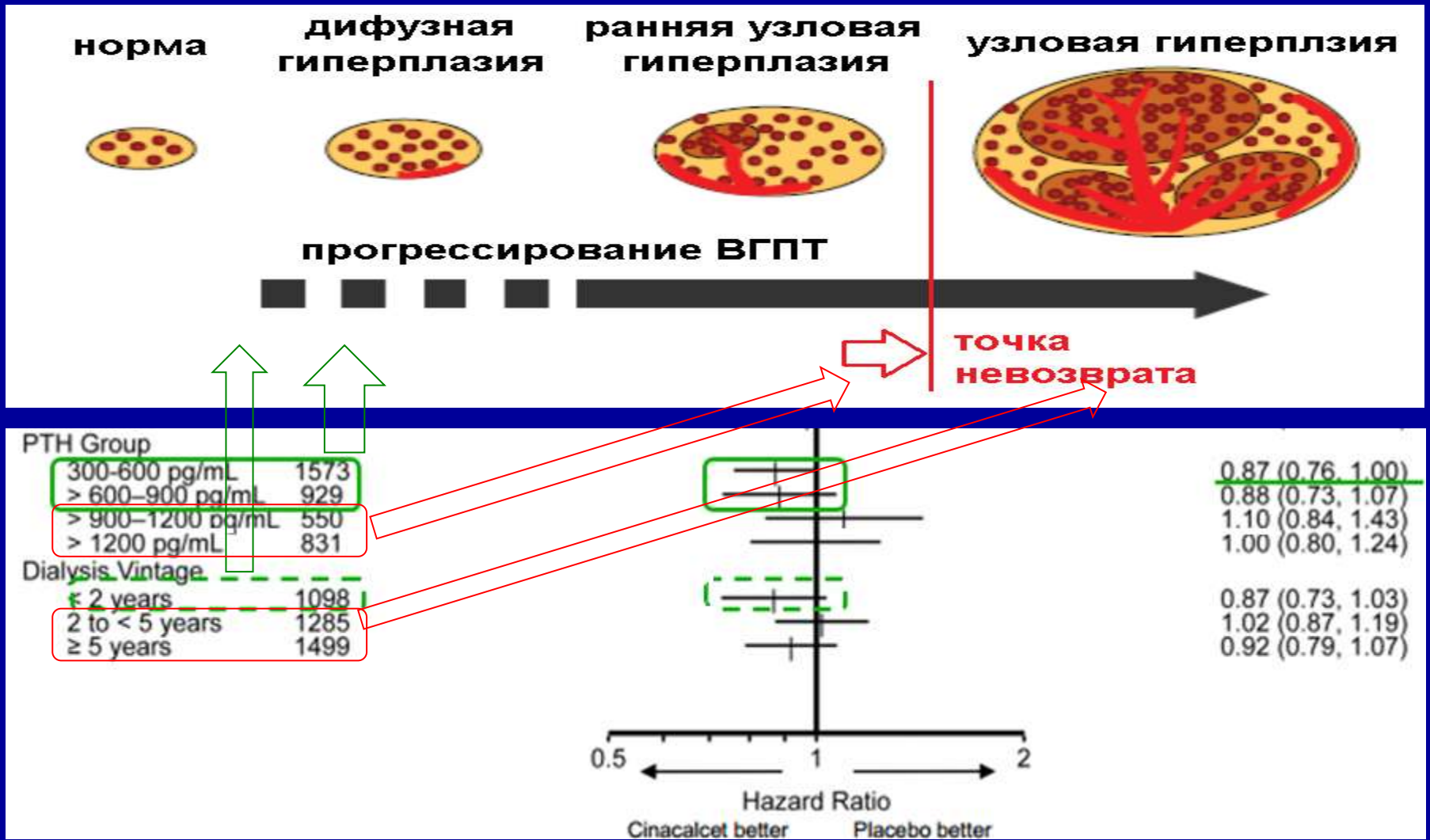


# Распространенность ВГПТ в Северо-Западном ФО РФ

1594 пациента 19 отделений диализа Северо-Западного региона



# Прогрессирование гиперплазии ПЦЖ



**Fukagawa M. ASN Renal Week, 2003**  
**Chertow GM. NEJM. 2012;367(26):2482-94**

# Показания к ПТЭ

- ПТГ > 800 пг/мл
- на фоне стабильной доступной анти-ГПТ терапии
- выполненная визуализация ПЩЖ

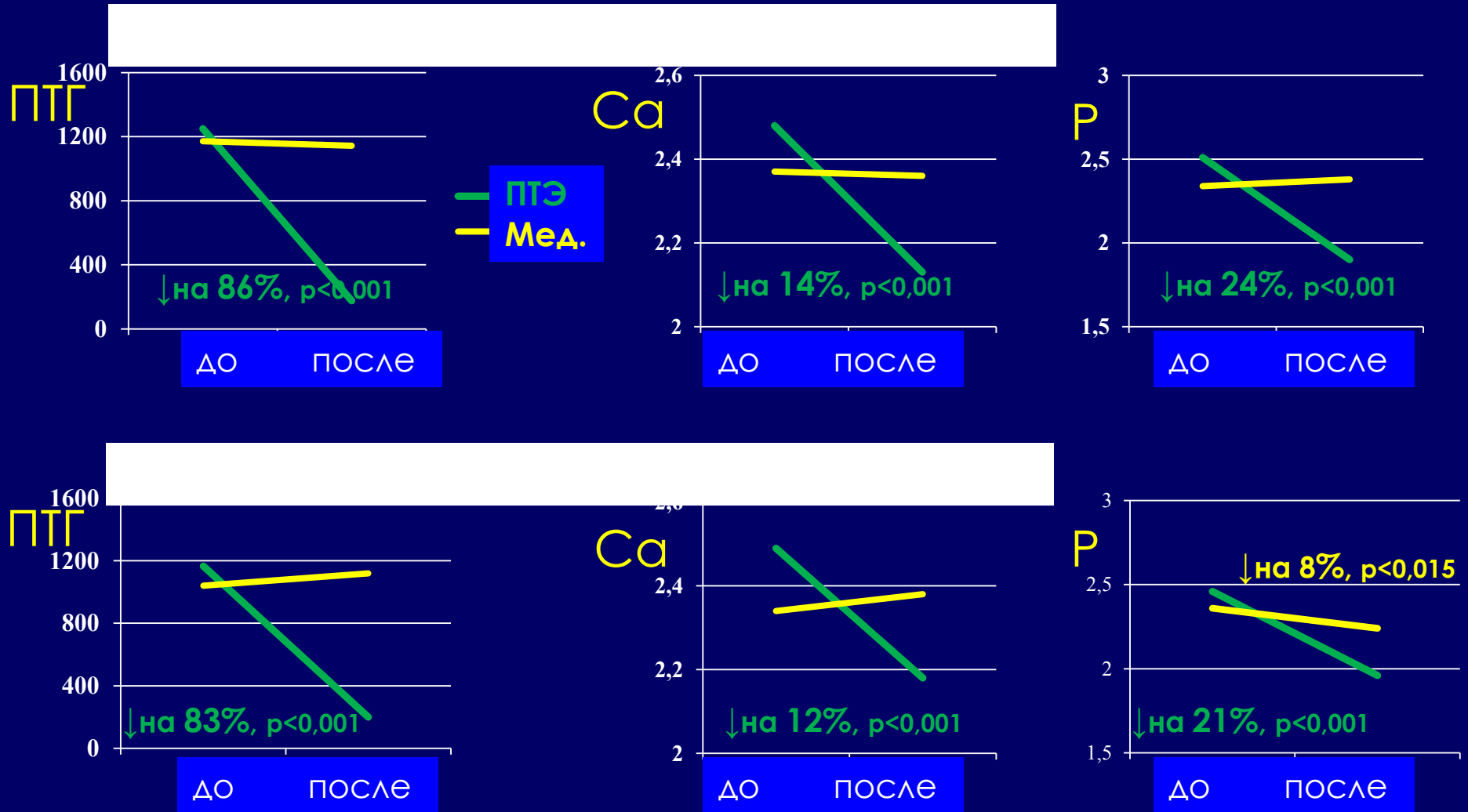
## *клинические признаки*

- Устойчивая гиперкальциемия
- Рост произведения  $[Ca] \times [P] \geq 6,5$  ммоль/л в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфатов
- Прогрессирующее поражение скелета, вызванное ГПТ, отрывы сухожилий
- Постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд, связанный с ГПТ
- Кальцифилаксия

...

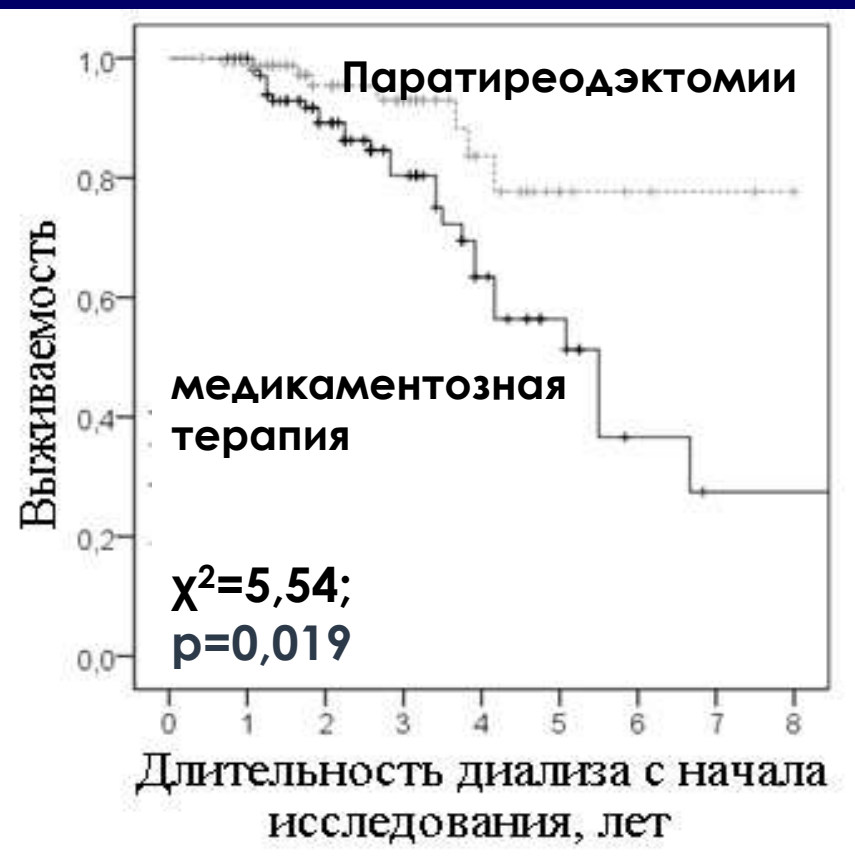


# Динамика лабораторных показателей после паратиреоидэктомии в сравнении с контролем

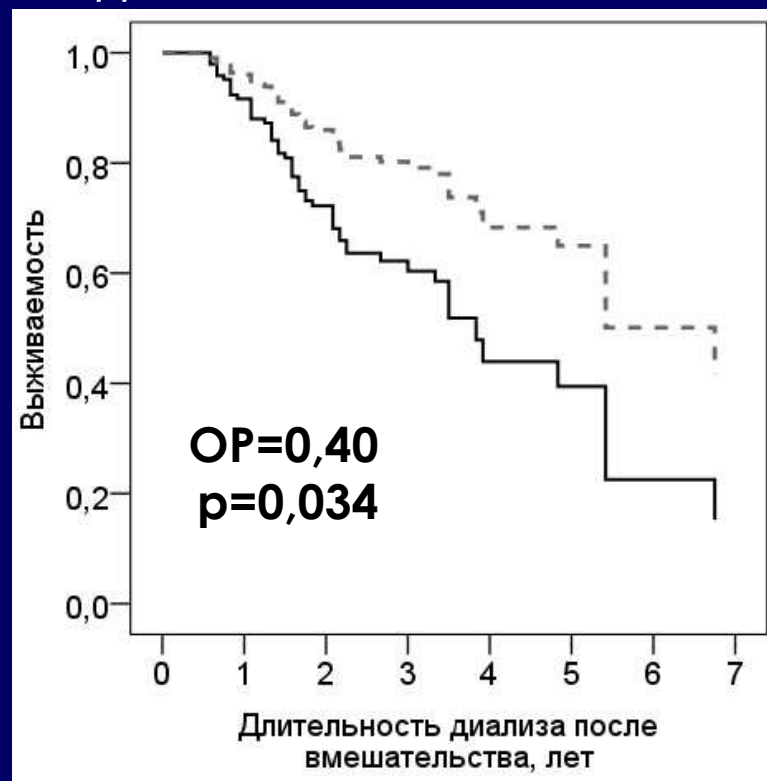


# Сравнение выживаемости

## Выживаемость по Каплан-Мейер

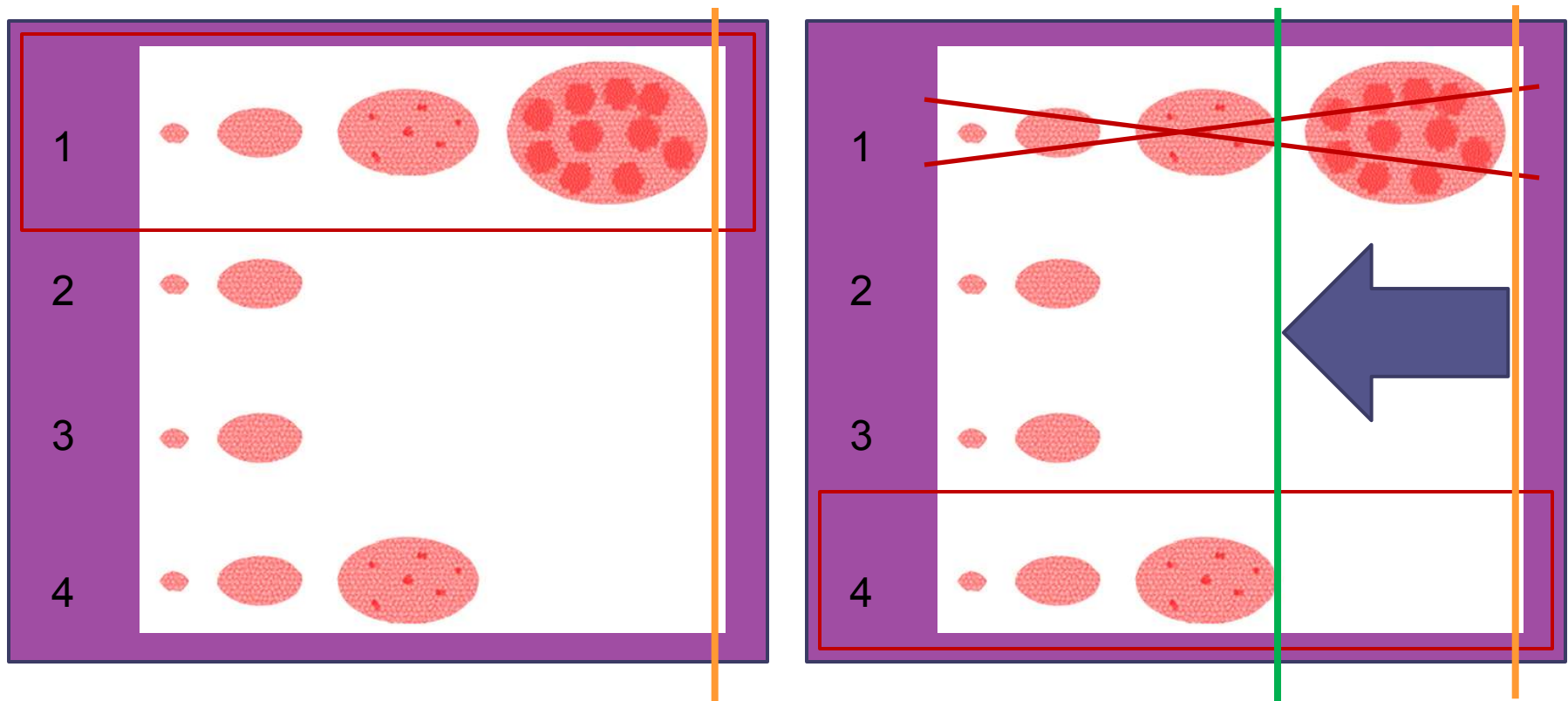


## Множественная регрессионная модель Cox



в модель включены: факт выполнения ПТЭ, возраст, пол, длительности диализа, уровней основных показателей минерального обмена

# Асимметрия гиперплазии желез



- На ранних этапах выраженного вторичного гиперпаратиреоза отсутствие ответа на консервативную терапию часто обусловлено необратимыми изменениями в **одной** или нескольких железах
- Раннее воздействие на такие железы может возобновлять эффективность консервативной терапии

# Контроль уровня ПТГ в целевом диапазоне

## Инвазивные методы



### Местные инъекции витамина D:

апоптоз клеток железы прямым повторным введением в нее витамина D под ультразвуковым контролем



### Паратиреоидэктомия:

- тотальная
- субтотальная с аутотрансплантацией ткани ПЦЖ

# Коррекция умеренного ВГПТ местными инъекциями витамина D в паращитовидные железы

Значения основных лабораторных показателей минерального обмена до и после проведения серии местных инъекций в паращитовидные железы с оценкой различий

Показатель	До инъекций	После инъекций	Парные разности (95% ДИ)	t	Значимость (2-сторонняя)
ППТ, мкг/мл*	829 (634+1042)	549 (427+807)	190±330 (87; 293)	3,73	0,001
Са, ммоль/л	2,29±0,15	2,32±0,17	0,03±0,14 (-0,01; 0,07)	1,43	0,16
Р, ммоль/л	1,89±0,41	1,89±0,47	0,002±0,32 (-0,10; 0,10)	0,03	0,98
ЩФ, мккат/л	1,62±0,57	1,60±0,78	-0,03±0,44 (-0,18; 0,13)	-0,33	0,74

\* – медиана (интерквартильный размах)  
95% ДИ – 95% доверительный интервал

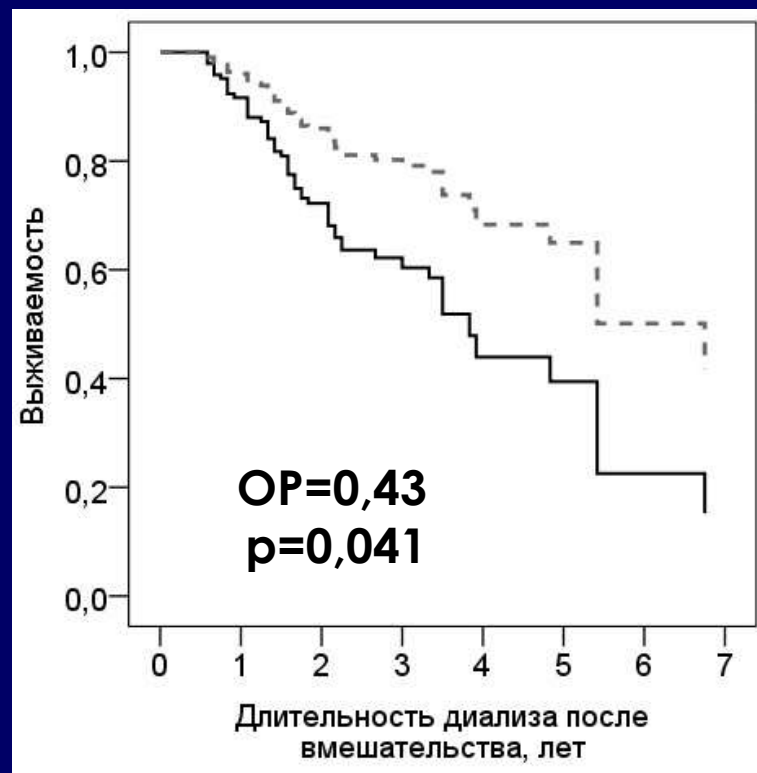
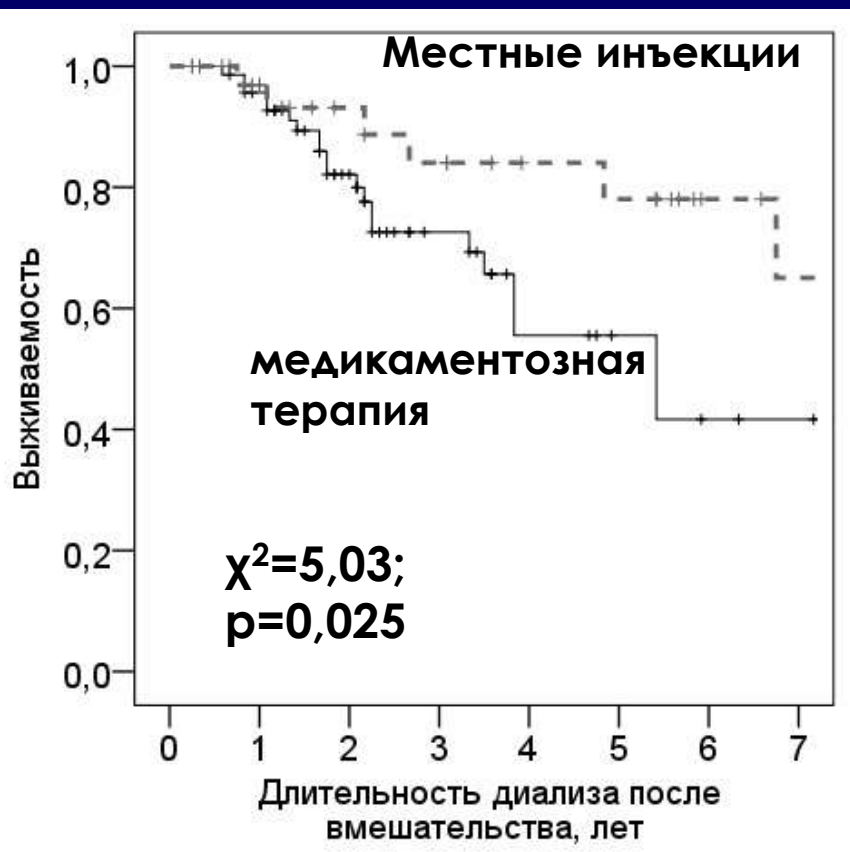
Динамика размеров желез после проведения серии местных инъекций в паращитовидные железы

Показатель	До инъекций	Через 6 мес	Парные разности $M \pm \sigma$ , (95% ДИ)	t	Значимость (2-сторонняя)
расчетный объем железы, см <sup>3</sup>	0,16±0,14	0,14±0,16	0,02±0,08 (-0,01; 0,04)	1,9	0,06
максимальный линейный размер железы, мм	8,3±2,9	7,4±2,7	0,91±2,13 (0,35; 1,46)	3,28	0,002

# Сравнение выживаемости

Выживаемость по Каплан-Мейер

Множественная регрессионная модель Соx



в модель включены: факт выполнения ПТЭ, возраст, пол, длительности диализа, уровней основных показателей минерального обмена

# what did she say?



## Цели коррекции МКН-ХБП

- ПТГ 130 – 585 пг/мл
- фосфаты 0,87 -1,78 ммоль/л
- кальций 2,15 - 2,5 ммоль/л
- гиперфосфатемия – the first
- предотвращение сосудистой кальцификации – тоже the first

## Средства коррекции ВГПТ

- кальцимитетикИ
  - per os (мимпара)
  - в/в (парсабив)
- активаторы рецепторов витамина **Д**
  - неселективные
  - селективные
- комбинация



# what did she say?



## Цели коррекции МКН-ХБП

- ПТГ 130 – 585 пг/мл
- фосфаты 0,87 -1,78 ммоль/л
- кальций 2,15 - 2,5 ммоль/л
  
- гиперфосфатемия – the first
- предотвращение сосудистой кальцификации – тоже the first

## Средства коррекции ВГПТ

- кальцимитетики
  - AVDR
  - комбинация
- } до аденомы
- визуализация
  - местные инъекции D
  - паратиреоидэктомия





**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

