

Доклад Земченков А.Ю.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
КОРРЕКЦИИ МКН-ХБП,

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ –  
ПОКАЗАНИЯ К ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

Доклад Земченков А.Ю.

Северо-Западный медицинский университет

им. И.И.Мечникова

Первый Санкт-Петербургский медицинский университет

им.акад.И.И.Павлова

СПб Городской нефрологический центр

26-27 апреля 2019 г.

Краснодар, 26-27 апреля 2019

# Коррекция МКН-ХБП

Тема 1

МКН-ХБП - рекомендации

конфликт интересов:  
(лекторские гонорары и  
гранты на исследования)

Тема 2

МКН-ХБП - выбор целей

Тема 3

Коррекция гиперфосфатемии

Сотекс  
Фрезениус-Каби  
Амджен

Тема 4

Коррекция гиперпаратиреоза

Тема 5

Сосудистая кальцификация

Тема 6

Активаторы рецепторов вит. D

Тема 7

Кальцимиметики

Тема 8

Инвазивные вмешательства

Тема 9

Алгоритмы

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**МКН-ХБП - РЕКОМЕНДАЦИИ**  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

**KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis,  
Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney  
Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**

26-27 апреля 2019 г.



VOLUME 7 | ISSUE 1 | JULY 2017

[www.kisupplements.org](http://www.kisupplements.org)



# Обновление национальных рекомендаций 2015

целевые значения

Показатель	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	59-30 3	29-15 4	<15 5	Диализ 5 D
Фосфаты	0,87-1,49 ммоль/л 2,5-4,6 мг/дл			
Кальций общий (корректированный на альбумин)	2,1-2,5 ммоль/л 8,4-10,0 мг/дл			
Кальций ионизированный	1,1-1,3 ммоль/л 4,4-5,2 мг/дл			
Интактный паратиреоидный гормон (иПТГ)	3,85-7,7 пмоль/л	7,7-12,1 пмоль/л	12,1-16,5 пмоль/л	16,5-33,0 пмоль/л
	35-70 пг/мл	70-110 пг/мл	110-150 пг/мл	150-300 пг/мл
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	М 53-128 Ед/л			
	Ж 42-98 Ед/л			
Костная щелочная фосфатаза (КЩФ)	М ≤20 мкг/л			
	Ж1 ≤14 мкг/л			
	Ж2 ≤22 мкг/л			
Бикарбонат плазмы (НСО <sub>3</sub> )	22-26 mEq/L			



Библиотека  
врача-специалиста

# Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек

Под редакцией  
профессора В.М. Ермоленко



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»



УДК [616.61-092-06:616.71-008.9](035.3)  
ББК 54.14я81+54.181,4я81  
М61

Авторы:

О.Н. Ветчинникова, Р.П. Герасимчук, В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков,  
Н.А. Михайлова, В.Ю. Ряснянский, Т.Д. Шостка, Е.В. Шутов.

М61 Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек : руководство для врачей / под ред. В.М. Ермоленко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 304 с. : ил. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

ISBN 978-5-9704-4667-6

Руководство представляет собой дополнение к Национальным клиническим рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Формат представления клинических рекомендаций не предполагает развернутого обоснования приведенных в них положений. Коллектив авторов, работавших над клиническими рекомендациями, обобщил накопленную к настоящему времени информацию, чтобы ознакомить читателей с патогенезом, методами обследования, диагностики и лечения различных форм минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек.

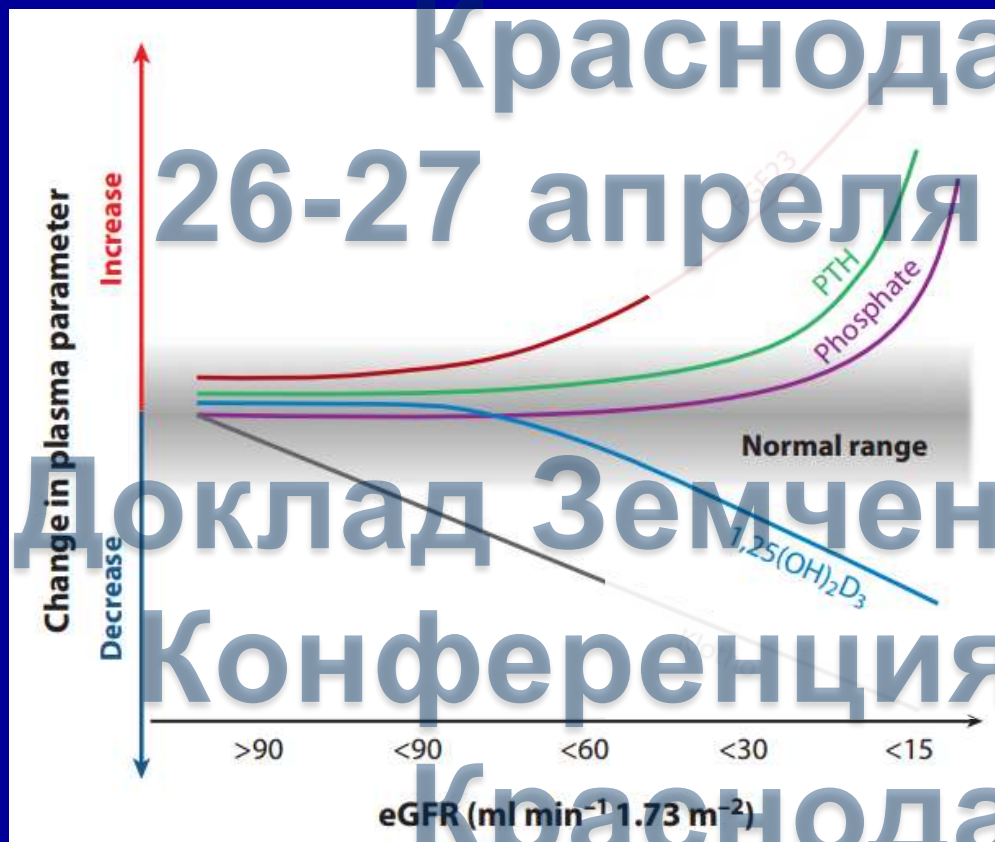
Издание предназначено широкому кругу врачей клинических специальностей, а также ординаторам и студентам медицинских вузов.

Ветчинникова О.Н., Герасимчук Р.П., Ермоленко В.М.,  
Земченков А.Ю., Михайлова Н.А., Ряснянский В.Ю.,  
Шостка Г.Д., Шутов Е.В.

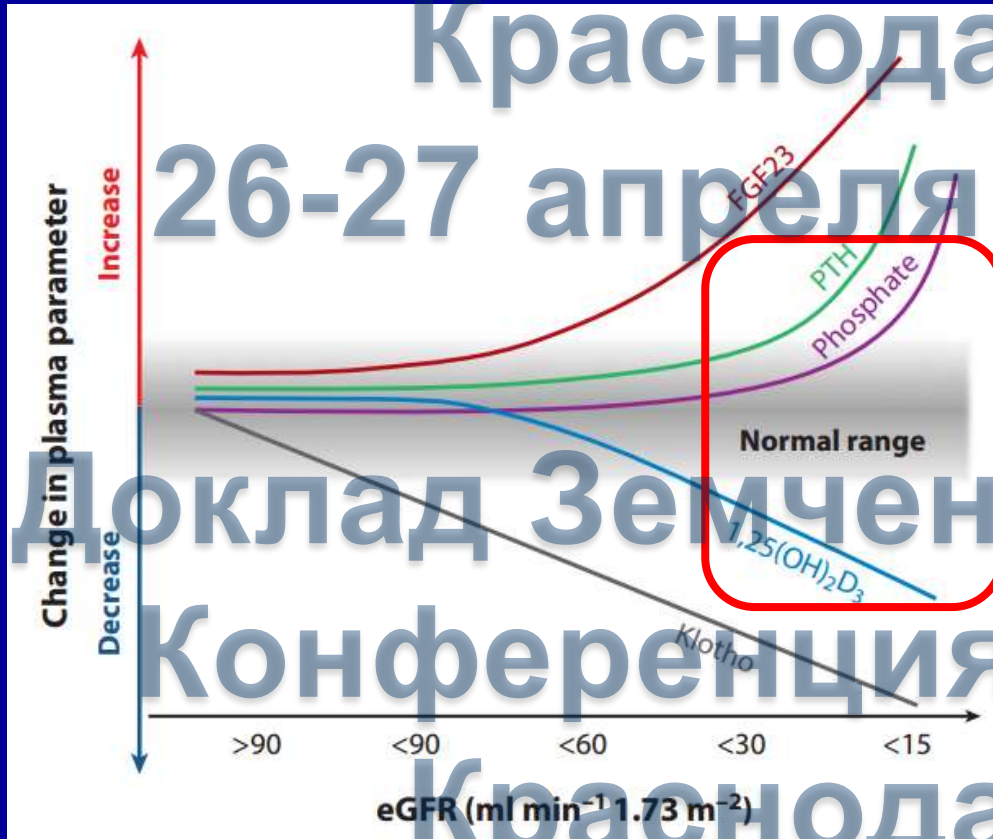
Минеральные и костные нарушения при хронической  
болезни почек: руководство для врачей  
/ под ред. В.М.Ермоленко.  
— М.:Геотар-Медиа, 2018.—304 с.:ил.  
ISBN 978-5-9704-4667-6

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**МКН-ХБП - ВЫБОР ЦЕЛЕЙ**  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.



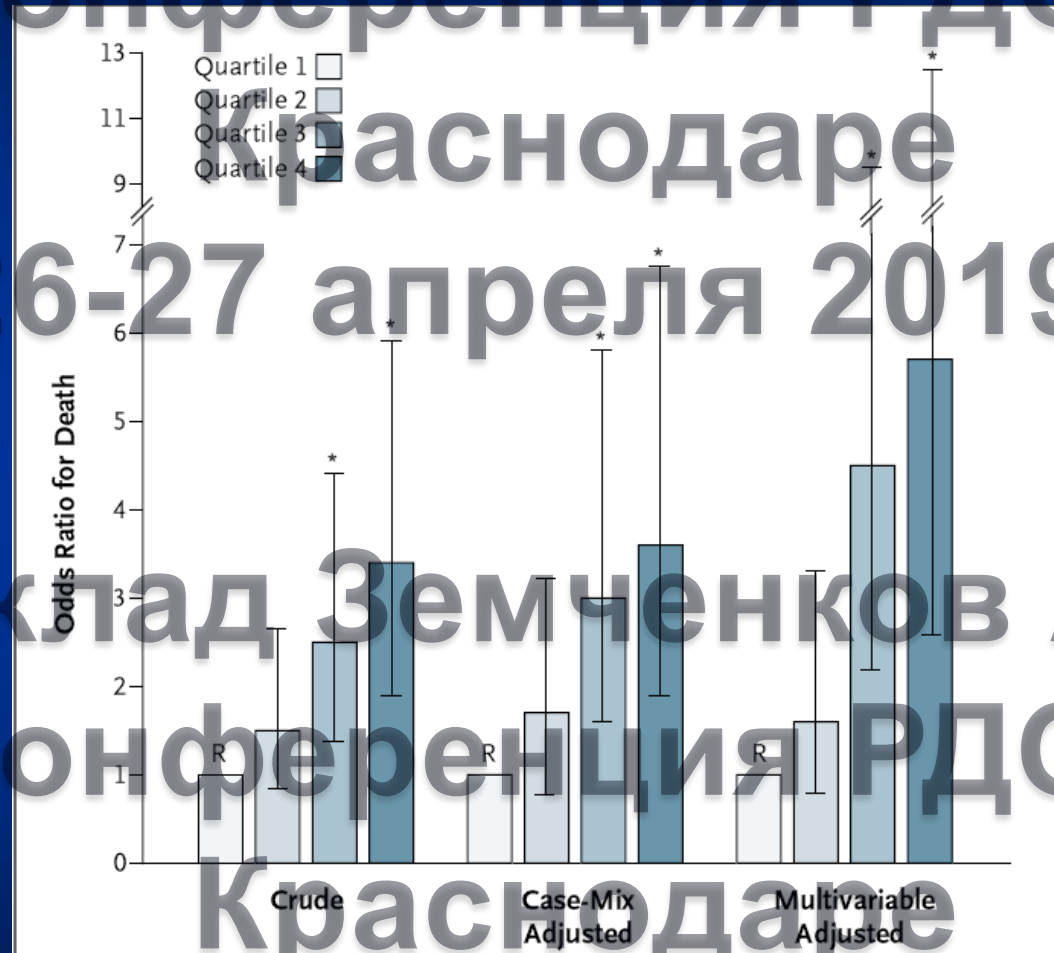








# FGF 23 и смертность пациентов на диализе



N Engl J Med. 2008;359(6):584-92.

Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis.

[Gutiérrez et al](#)

# Выбор приоритетов

фосфаты

кальций

паратгормон

сосудистая кальцификация

FGF-23

минеральная плотность кости

Склеростин

биопсия

...



# Выбор приоритетов

фосфаты

кальций

паратгормон

сосудистая кальцификация

FGF-23

минеральная плотность кости

Склеростин

биопсия

...



# K/DOQI – K/DIGO



**K/DOQI Clinical Practice  
Guidelines for Bone Metabolism  
and Disease in CKD**

***K/DOQI, 2003***

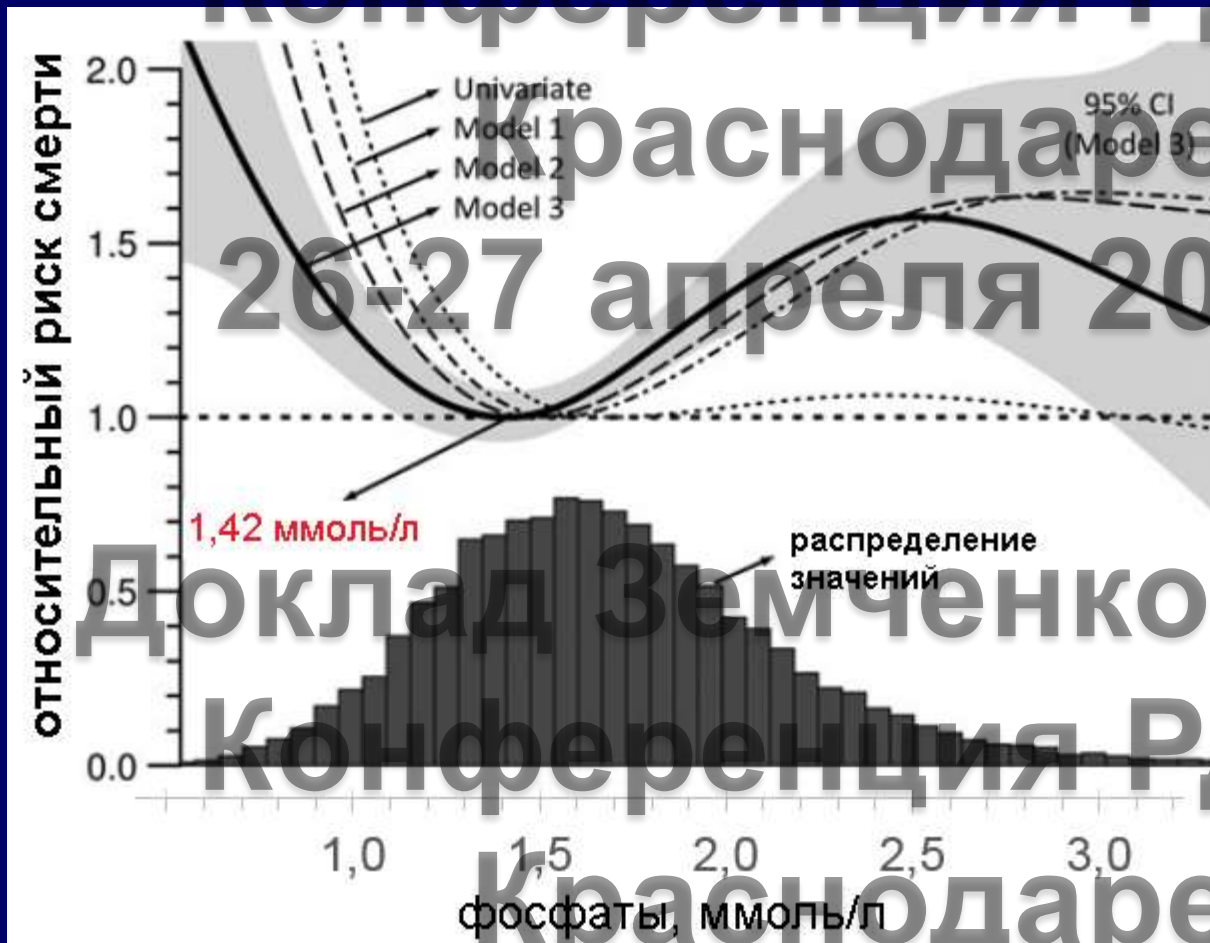
**CKD-MBD  
(МКН-ХБП)**

***K/DIGO 2009-2017***

• ПТГ:	150-300 пг/мл	→ 130 - 585	●
• <u>фосфаты:</u>	1,13 – 1,78 ммоль/л	→ 0,87 - 1,45	●
• кальций:	2,1 – 2,37 ммоль/л	→ 2,15 - 2,6	●
• Са×Р	<4,4 ммоль/л	→ --	



# COSMOS, 2015: фосфаты



COSMOS

**3-year**, multicentre, open-cohort, prospective study

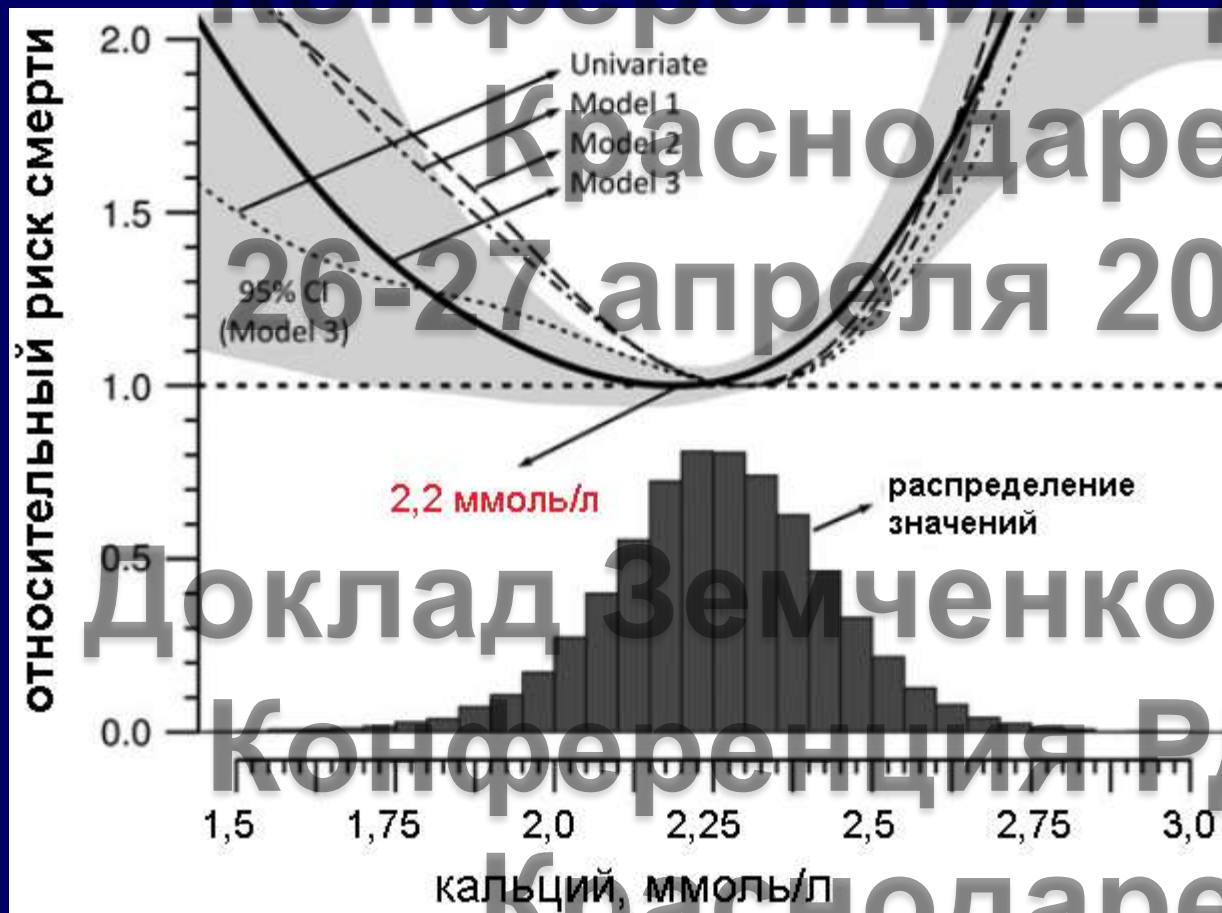
**6797** adult chronic haemodialysis patients

randomly selected from **20 European countries**

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.



# Доклад Земченков А.Ю. COSMOS, 2015: кальций



COSMOS

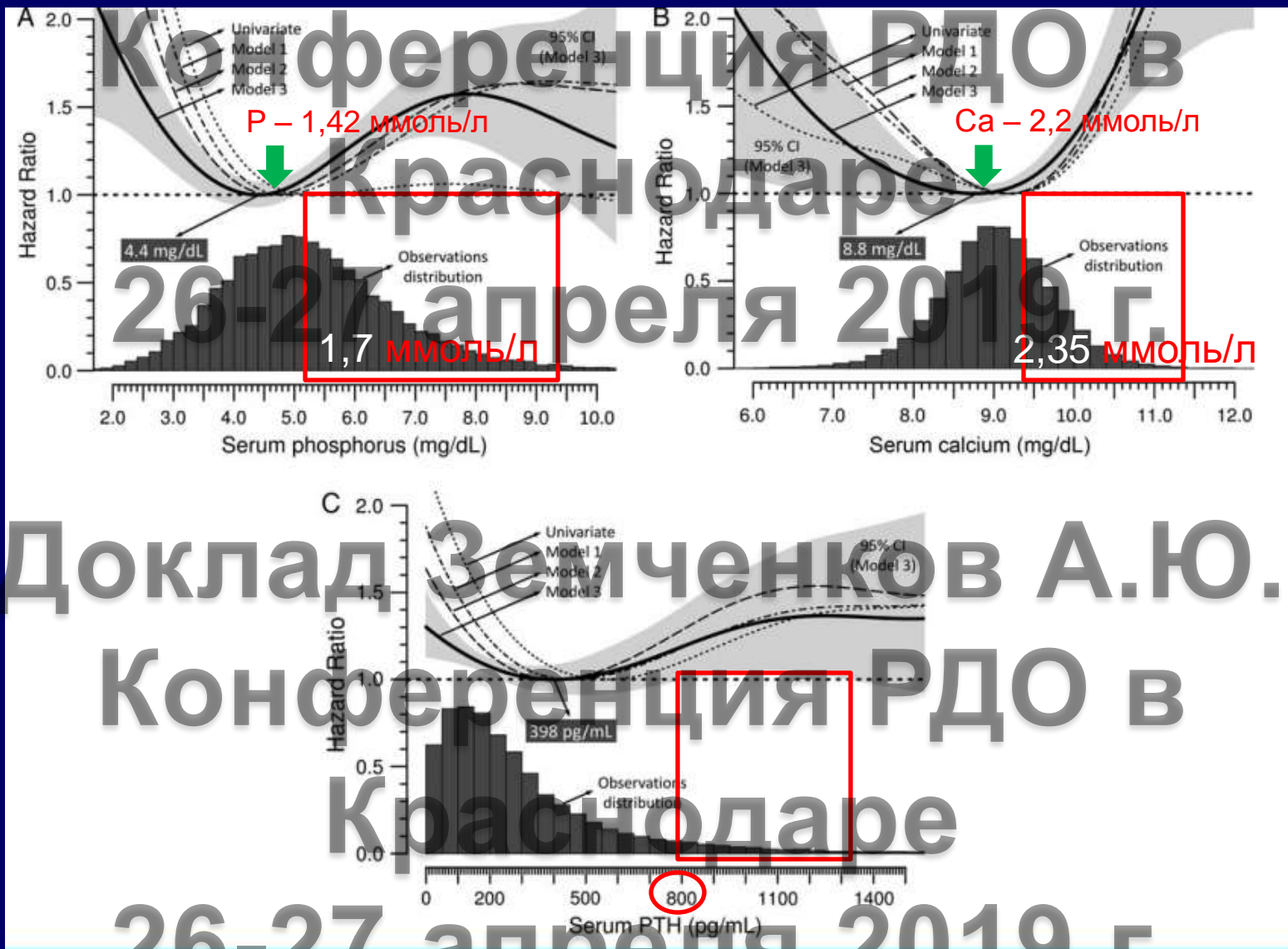
**3-year**, multicentre,  
open-cohort,  
prospective study

**6797** adult chronic  
haemodialysis  
patients

randomly selected  
from **20 European  
countries**

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.

# Риски МКН-ХБП: COSMOS Study 2015



Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ**  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

# Доклад Земченков А.Ю. Коррекция гиперфосфатемии

Конференция РДО в

Краснодаре

- Каковы средства

26-27 апреля 2019 г.

- диета ?

- фосфат-связывающие препараты

- диализ ?

- коррекция ГПТ ?

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

# Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

- Каковы средства

26-27 апреля 2019 г.

- диета ?

- фосфат-связывающие препараты

- диализ ?

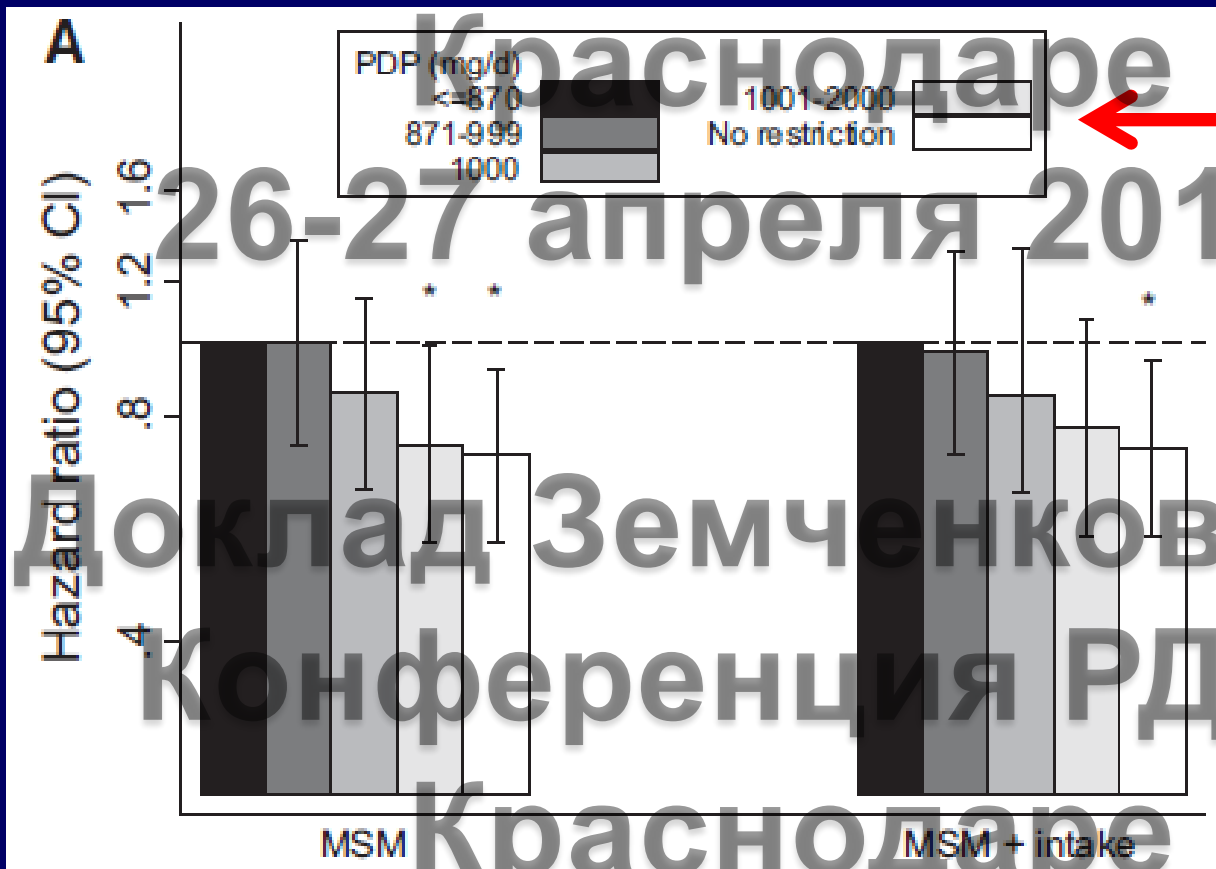
- коррекция ГПТ ?

26-27 апреля 2019 г.

# Ограничение фосфатов -?

ре-анализ HEMO-Study

риск смерти



← степень ограничения фосфатов (мг/сут)

скорректированные модели

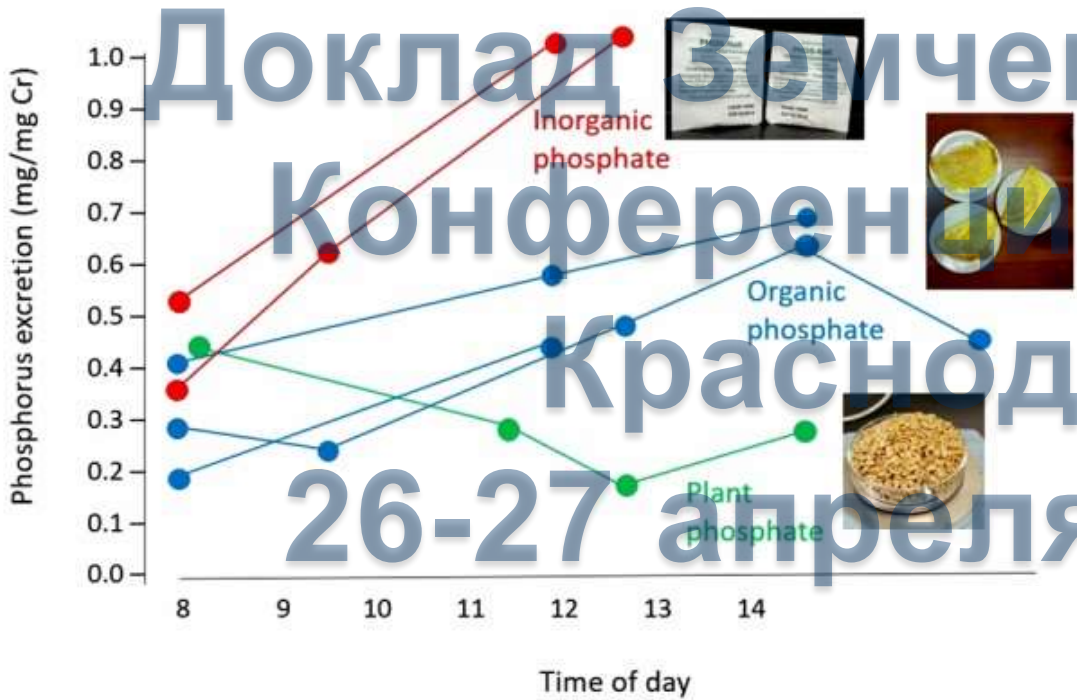
# Фосфатно-белковый коэффициент

Источник	Порция (мг)	Фосфат (мг/г)	Отношение фосфат/протеин	Кишечная абсорбция (%)
<b>Органические продукты</b>				
<b>Животные белки</b>				
обезжиренное молоко	225 г	247	29	от 40 до 60
йогурт обезжиренный	225 г	385	27	от 40 до 60
сыр, моцарелла, частично обезжиренный	28 г	131	20	от 40 до 60
яйцо	1 большое	86	14	от 40 до 60
говядина (приготовленная)	85 г	173	7	от 40 до 60
курица	85 г	155	8	от 40 до 60
индейка	85 г	173	8	от 40 до 60
рыба (палтус)	85 г	242	9,3	от 40 до 60
рыба (лосось)	85 г	282	13,4	от 40 до 60
<b>Растительные белки</b>				
хлеб из цельной пшеницы (непросеянной муки)	1 кусок	57	варьирует	от 10 до 30
хлеб обогащенный белком	1 кусок	25	варьирует	от 10 до 30
миндаль	340 г	134	23	от 10 до 30
арахис	28 г	107	15	от 10 до 30
чечевица (приготовленная)	½ чашки	178	20	от 10 до 30
шоколад	40 г	от 142 до 216	27	от 10 до 30
<b>Неорганические продукты (добавки и консерванты)</b>				
насыщенная углекислотой вода	340 г	40	не используется	от 80 до 100

\* Модифицировано из J. León et al., 2013 [36]



Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Возможности диетического контроля гиперфосфатемии при ХБП (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2014; 16(2): 228-235



Доклад Земченков А.Ю.  
 Конференция РДО в  
 Краснодаре  
 26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
 Конференция РДО в  
 Краснодаре  
 26-27 апреля 2019 г.

Inorganic

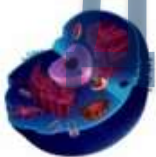
Organic

Phytates





Organic



Inorganic



Added phosphate

• Phospholipid

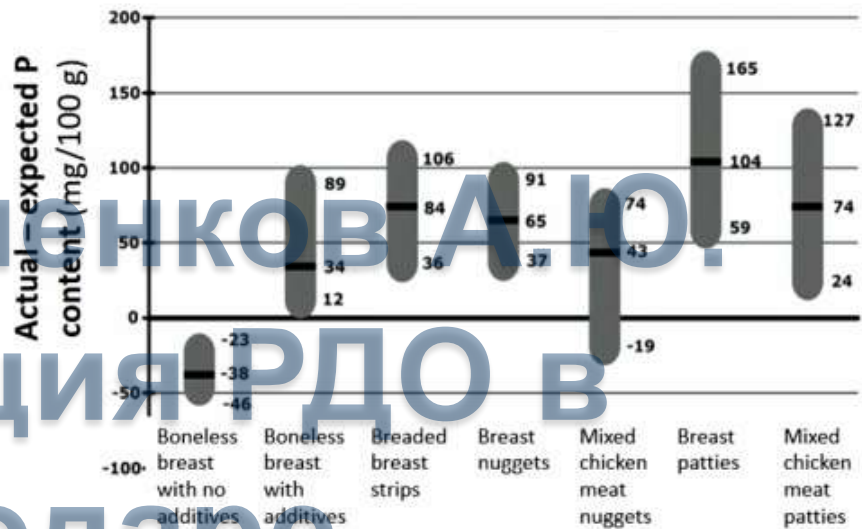
• Phosphoglycans

• Phosphoproteins

• Nucleic acids

• Nucleotides

- разрыхлитель
- коррекция кислотности
- эмульгирование
- поддержка цвета
- стабилизация протеинов
- консервирование
- укорочение приготовления
- улучшение вкуса
- защита при заморозке
- наполнитель



Sullivan et al. J Ren Nutr. 2007



# РКИ: исключение фосфатных добавок - 1

90 дней

São Paulo, Brazil

Group	$P \leq 5.5$ mg/dL, n (%)	$P > 5.5$ mg/dL, n (%)	P Value
Intervention (n = 66)	46 (69.7)	20 (30.3)	<.001
Control (n = 65)	12 (18.5)	53 (81.5)	

Characteristics	Intervention			Control		
	Initial (n = 67)	Final (n = 66)	P Value	Initial (n = 67)	Final (n = 65)	P Value
Phosphorus (mg/dL)	7.2 ± 1.4	5.0 ± 1.3	<.001	7.1 ± 1.2	6.7 ± 1.2	.65
iCalcium (mmol/L)	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	.79	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1	.88
Hemoglobin (g/dL)	11.1 ± 1.5	10.8 ± 1.4	.10	11.7 ± 1.5	11.2 ± 1.5	.06
PTH (pg/mL)	832 ± 512	748 ± 498	.07	877 ± 739	953 ± 742	.08
Kt/V	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	.87	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.2	.06
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.5	.004	4.3 ± 0.5	4.1 ± 0.3	.006

de Fornasari ML et al. Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces Phosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients: RCT. J Ren Nutr. 2017 Mar;27(2):97-105.



# Поступление фосфатов с пищей – доп.факторы

способ приготовления – варка – снижает количество фосфатов на 35-50%

Jones WL. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Ren Nutr.* 2001;11:90–96.

11% назначаемых медикаментов содержат фосфаты, что может составить до 111 мг/день

Nelson SM et al. Phosphate-containing prescription medications contribute to the daily phosphate intake in a third of hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2017;27:91–96.

мультивитамины – от 20 до 150 мг фосфатов в день

Sherman RA et al. A dearth of data: the problem of phosphorus in prescription medications. *Kidney Int.* 2015;87:1097–1099



# Доклад Земченков А.Ю. Конференция РДО в



Should one restrict phosphate in the general population?



## Краснодаре 26-27 апреля 2019 г.

## доклад Земченков А.Ю. Конференция РДО в Краснодаре 26-27 апреля 2019 г.



# Доклад Земченков А.Ю. Коррекция гиперфосфатемии

Конференция РДО в

Краснодаре

- **Каковы средства**

26-27 апреля 2019 г.

- диета ?

- **фосфат-связывающие препараты**

- диализ ?

- коррекция ГПТ ?

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

# Unmet medical needs in the management of hyperphosphatemia



	эффект	без Са	профиль безопасности	без накопления	объем таблеток
алюминий					
ацетат/карбонат кальция					
Са-Mg					
Севеламера HCl/карбонат					
лантана карбонат					
Холестилан MCI-196					
цитрат железа					
РА-21 оксигидроксид железа(III) вельфоро					



1.1.1 A specialist renal dietitian, supported by healthcare professionals with the necessary skills and competencies, should carry out a dietary assessment and give individualised information and advice on dietary phosphate management.

1.1.8 For adults, offer calcium acetate as the first-line phosphate binder to control serum phosphate in addition to dietary management.

1.1.8 For adults, consider calcium carbonate if calcium acetate is not tolerated or patients find it unpalatable.

consider either combining with, or switching to, a non-calcium-based binder if...

... hypercalcaemia develops or if serum PTH levels are low

... and remain hyperphosphataemic despite adherence to the maximum recommended or tolerated dose

# Эквивалентные дозы «обычно используемых ФСП»

TABLE 3. PBED values for commonly used phosphate-binder tablets, capsules, or wafers

Binder	Tablet/capsule/ gel size (mg)	Weight units used in tablet/capsule/gel	Phosphate-binder equivalent dose (to g of CaCO <sub>3</sub> ) per tablet
Calcium carbonate	750	Calcium carbonate	0.75
Calcium acetate	667	Calcium acetate	0.67
Sevelamer carbonate	800	Sevelamer carbonate	0.60
Lanthanum carbonate	500	Elemental lanthanum	1.0
Magnebind 300 <sup>a</sup>	300 MgCO <sub>3</sub> 250 CaCO <sub>3</sub>	Anhydrous magnesium carbonate, calcium carbonate	0.75
Magnebind 400 <sup>a</sup>	400 MgCO <sub>3</sub> 200 CaCO <sub>3</sub>	Anhydrous magnesium carbonate, calcium carbonate	0.90
Osvaren	435 CaAcetate 235 Mg carbonate "heavy"	Calcium acetate hydrated ("Heavy" magnesium carbonate Mg <sub>5</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (OH) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O)	0.75
Aluminum carbonate (Basaljel capsules)	500	Aluminum carbonate	0.95
Aluminum carbonate (Basaljel suspension)	400 per 5 ml	Aluminum carbonate	0.75
Aluminum hydroxide (Dialume capsules)	500	Aluminum hydroxide	0.75

PBED, phosphate binder equivalent dose. Except for calcium acetate, values are rounded to nearest 0.05.

<sup>a</sup>Magnebind tablets are denominated according to anhydrous weight, which is about 13% lower than the hydrated weight found in Osvaren.



Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM;  
 Frequent Hemodialysis Network Trial Group.  
 The phosphate binder equivalent dose. Semin Dial. 2011;24(1):41-9.



# Сетевой мета-анализ

Конференция РДО в

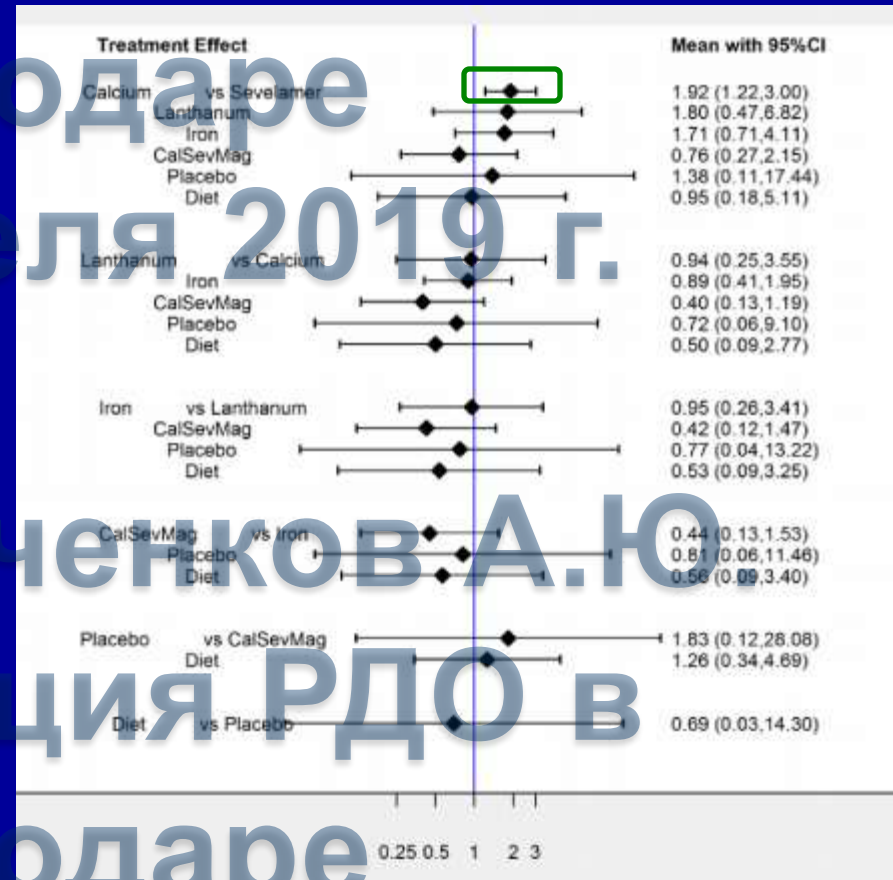
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре



Sekercioglu N et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jun 8;11(6):e0156891.

# Дополнительные эффекты севеламера

шанс на уровень **СРБ < 10 мг/л**

**Table 2.** Odds ratio (OR) of CRP <10 mg/l for sevelamer versus calcium binder

Logistic regression models <sup>1</sup>	OR (95% CI)	p value
1 Unadjusted	1.05 (1.01-1.08)	0.020
2 Case-mix adjusted	1.05 (1.01-1.09)	0.018
3 + statin	1.05 (1.01-1.09)	0.018
4 + Kt/V, albumin, minerals, iPTH	<b>1.06</b> (1.02-1.11)	0.004

<sup>1</sup> Covariates include: model 1 = no covariates; model 2 = age, gender, vintage, diabetes, ethnicity, race and BMI; model 3 = age, gender, vintage, diabetes, ethnicity, race and BMI, statin use; model 4 = age, gender, vintage, diabetes, ethnicity, race and BMI, statin use, Kt/v, intact PTH (iPTH), albumin, calcium, phosphorus.

шанс на уровень **ЛНП < 1,8 ммоль/л**

**Table 3.** Odds ratio (OR) of LDL <70 mg/dl for sevelamer versus calcium binder group

Logistic regression covariates <sup>1</sup>	OR (95% CI)	p value
1 Unadjusted	1.26 (1.15-1.37)	0.0001
2 Case-mix	1.27 (1.15-1.38)	0.0001
3 + statin	1.27 (1.15-1.38)	0.0001
4 + Kt/V, albumin, minerals, PTH	<b>1.33</b> (1.18-1.43)	0.0001

<sup>1</sup> Covariates include: model 1 = no covariates; model 2 = age, gender, vintage, diabetes, ethnicity, race and BMI; model 3 = age, gender, vintage, diabetes, ethnicity, race and BMI, statin use; model 4 = age, gender, vintage, diabetes, ethnicity, race and BMI, statin use, Kt/V, intact PTH, albumin, calcium, phosphorus.

после негативных исследований DCOR и CARE

Shantouf R, ... Kalantar-Zadeh K. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients.

Am J Nephrol. 2008;28(2):275-9.

# Доклад Землюжиков А.Ю. Дополнительные эффекты севеламера

Qunibi W et al. A 1-year **randomized trial** of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (**CARE-2**) study. *AJKD*. 2008;51(6):952-65.

- **ЛИПИДО-снижающий и противовоспалительный эффект**

Marangon N et al. Nonphosphate-binding effects of sevelamer-are they of clinical relevance? *Semin Dial*. 2008 ;21(5):385-9.

- **ГЛЮКОЗО-снижающий эффект**

Brønden A et al. Glucose-lowering effects and mechanisms of the bile acid-sequestering resin sevelamer. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1623-1631. (**RCT**)

- **p-крезол-снижающий эффект**

Riccio E et al. Plasma p-cresol lowering effect of sevelamer in non-dialysis CKD patients: evidence from a **randomized controlled trial**. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(3):529-538.

- **активирует обмен в костной ткани**

Covic A et al. A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on FGF-23 and bone markers: post hoc evaluation from a **controlled, randomized study**. *NDT*. 2013;28(9):2383-92.

26-27 апреля 2019 г.

# История из реальной практики

## Результат перевода на сахарат железа (вельфоро)

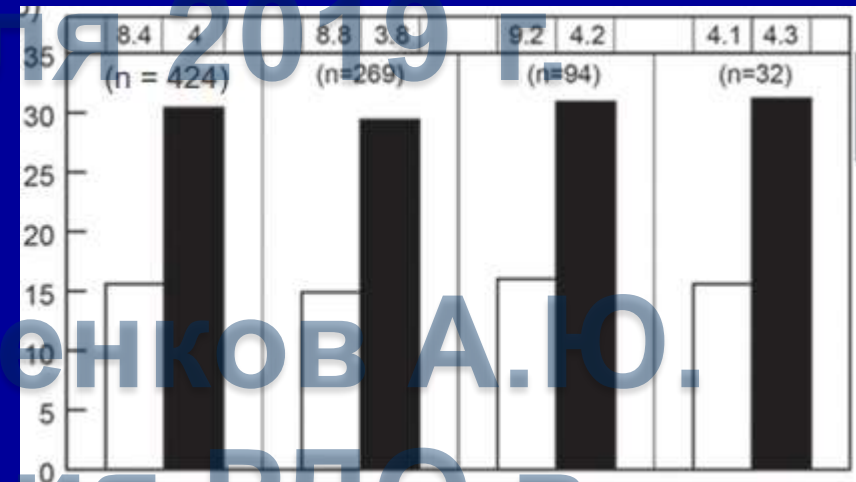


ИСХОДНО  
 в период 1-3 мес

ИСХОДНО  
 в период 4-6 мес

Количество назначаемых таблеток ФСП в сутки

Доля пациентов с уровнем фосфатов < 1,78 ммоль/л (%)



любые ФСП

Севеламер

Са ацетат

Лантан

любые ФСП

Севеламер

Са ацетат

Лантан

Coyne DW et al. Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data. Clin Nephrol. 2017;88(8):59-67.

Clin Nephrol. 2017;88(8):59-67.



# История из реальной практики

## Конференция РДО в

## Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Параметр	Исходно	вельфоро	Значение p
Суточное количество принимаемых таблеток			
Количество назначаемых таблеток ПСФ в сутки	9,6 ± 4,3	3,8 ± 1,3	< 0,001
Маркеры НМС			
Пациенты с уровнем фосфора в сыворотке крови < 5,5 мг/дл, n (%)	143 (13,9)	269 (26,1)	< 0,001
Уровень фосфора в сыворотке крови, мг/дл	2,24±0,45	2,16±0,52	< 0,001
Уровень кальция в сыворотке крови, мг/дл	2,31±0,17	2,29±0,18	0,002
иПТГ, пг/мл	578,1 ± 479,8	598,4 ± 506,2	0,06
Клиренс и показатели питания			
Альбумин, г/дл	3,96 ± 0,31	3,96 ± 0,31	0,8
enPCR, г/кг/день	0,97 ± 0,21	0,95 ± 0,21	0,001
eKT/V	1,46 ± 0,22	1,46 ± 0,23	0,6

## Конференция РДО в

## Краснодаре

Coyne DW et al. Real-world effectiveness of sucroferic oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data. Clin Nephrol. 2017;88(8):59-67.



# История из реальной практики

вельфоро

Пациенты, получавшие в/в препараты железа (n = 895) <sup>a</sup>			
Индексы содержания железа			
Ферритин, нг/мл	986,0 ± 484,3	1014,3 ± 478,1	0,1
НТ, %	34,1 ± 10,4	35,5 ± 12,3	0,001
Гемоглобин, г/дл	10,9 ± 1,0	10,9 ± 1,1	0,9
Препараты для лечения анемии			
Применение в/в препаратов железа, n (%) <sup>a</sup>	810 (90,5)	720 (80,4)	< 0,001
Применение сахарозного комплекса железа, n (%)	808 (99,8)	718 (99,7)	< 0,001
Доза сахарозного комплекса железа, мг/неделю	66,9 ± 42,9	71,0 ± 57,1	0,1
Применение ESA, n (%) <sup>b</sup>	773 (86,4)	738 (82,5)	< 0,001
Применение эпоэтина-α, n (%)	735 (95,1)	679 (92)	< 0,001
Доза эпоэтина-α, ед/ГД Тх	3560 ± 3288	3534 ± 3608	0,8
Доза эпоэтина-α, ед/введение	5225 ± 4322	4957 ± 4315	0,01



Coyne DW et al. Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data. Clin Nephrol. 2017;88(8):59-67.

Clin Nephrol. 2017;88(8):59-67.

# История из реальной практики

Конференция РДО в

Краснодаре

вельфоро

26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Пациенты, не получавшие в/в препараты железа (n = 134) <sup>a</sup>		вельфоро	
Индексы содержания железа			
Ферритин, нг/мл	1151,9 ± 597,5	1113,1 ± 842,2	0,6
НТ, %	38,0 ± 15,0	35,9 ± 15,2	0,06
Гемоглобин, г/дл	11,2 ± 1,5	11,2 ± 1,6	0,9
Препараты для лечения анемии			
Применение ESA, n (%) <sup>b</sup>	97 (72,4)	88 (65,7)	0,007
Применение эпоэтина-α, n (%)	93 (95,9)	82 (93,2)	0,002
Доза эпоэтина-α, ед/ГД Тх	3389 ± 3411	3382 ± 3454	0,9
Доза эпоэтина-α, ед/введение	5074 ± 4358	4892 ± 4462	0,5

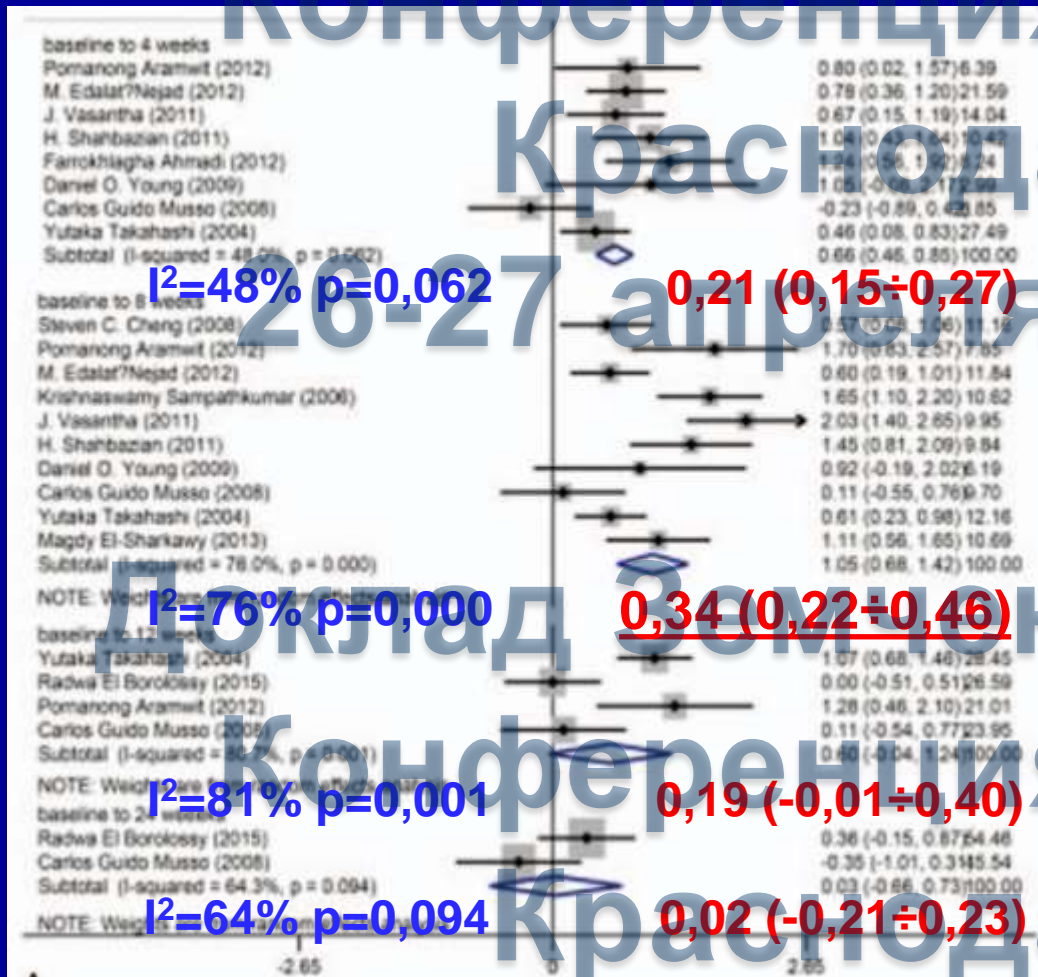


Coyne DW et al. Real-world effectiveness of sucroferric oxyhydroxide in patients on chronic hemodialysis: A retrospective analysis of pharmacy data.

Clin Nephrol. 2017;88(8):59-67.

# Никотиновая кислота для блокады всасывания фосфатов

стандартизованная средняя разница



**мета-анализ:**

12 исследований  
в т.ч., 6 – РКИ

ДОЗЫ:

500 мг – 1000 мг и более

побочные эффекты

тромбоцитопения 17%

диарея – 8%

**АЕ всего – 41%**

Liu X. Nicotinic acid and related compounds: A meta-analysis of their use for hyperphosphatemia in dialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(12):e0117.

4 недели

8 недель

12 недель  
24 н





# Доклад Земченков А.Ю. Коррекция гиперфосфатемии

Конференция РДО в

Краснодаре

- Каковы средства

26-27 апреля 2019 г.

- диета ?

- фосфат-связывающие препараты

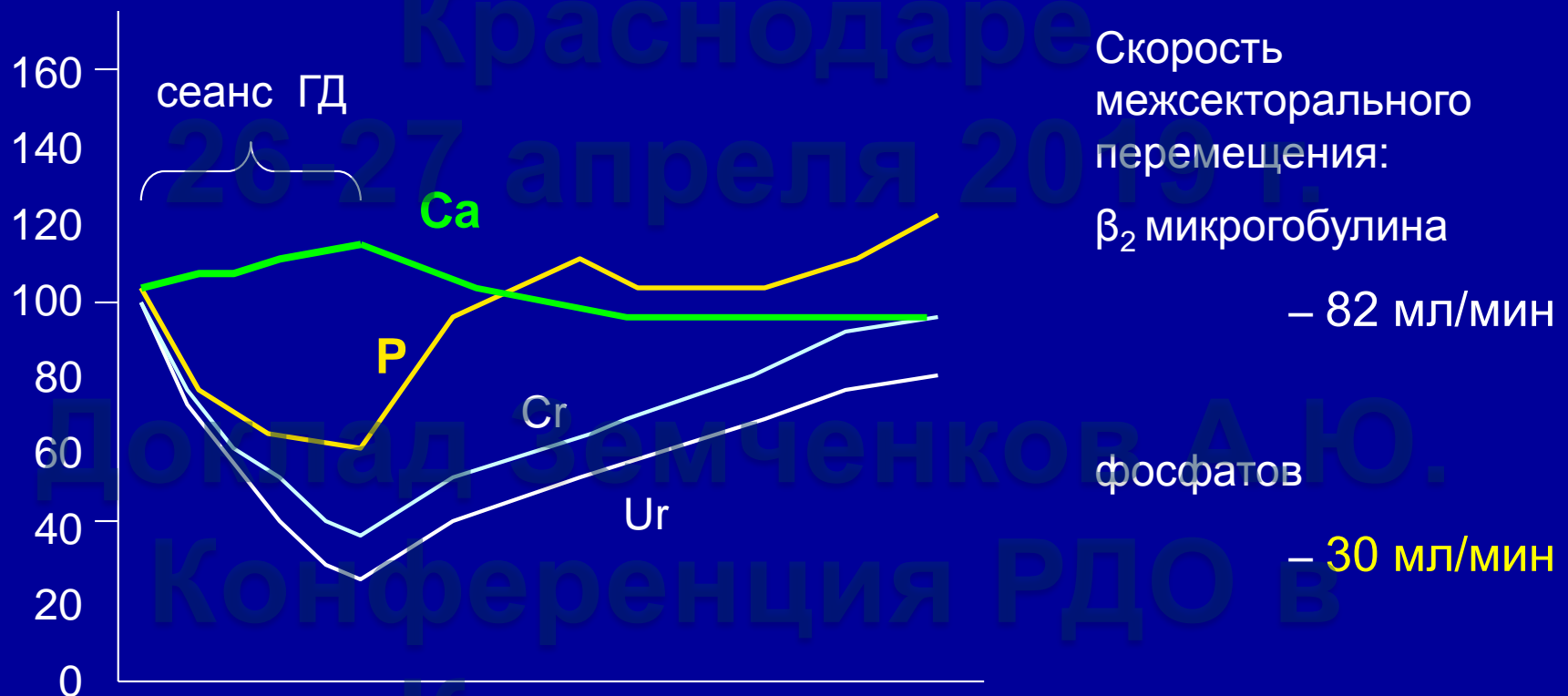
- диализ ?

- коррекция ГПТ ?

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

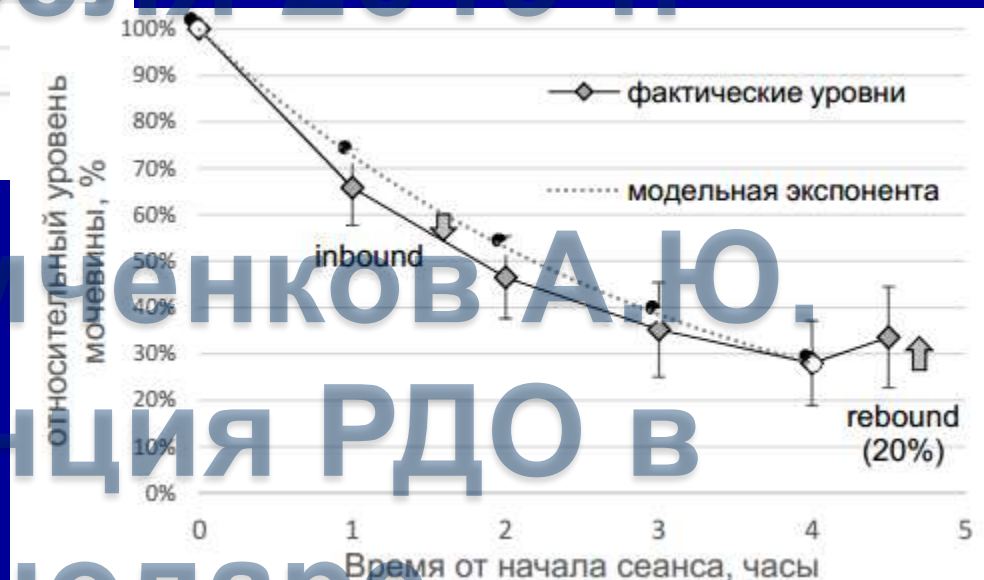
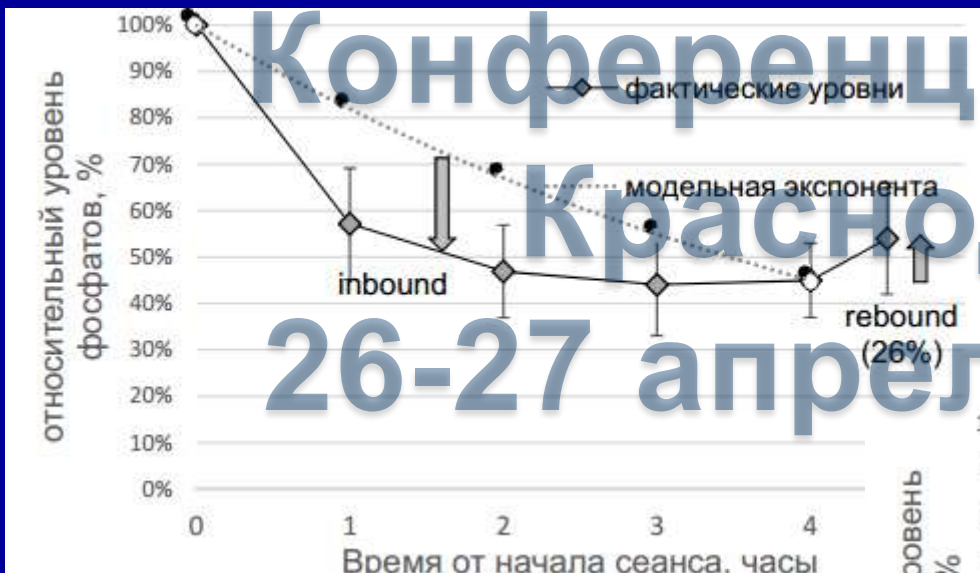
# Сравнение кинетики различных веществ и фосфатов во время и после ГД



*Sugisaki Trans. ASAIO 1982;*  
**28:302**

*Ward RA et al, Kidney*  
*Int. 2006; 69: 1431-1437*

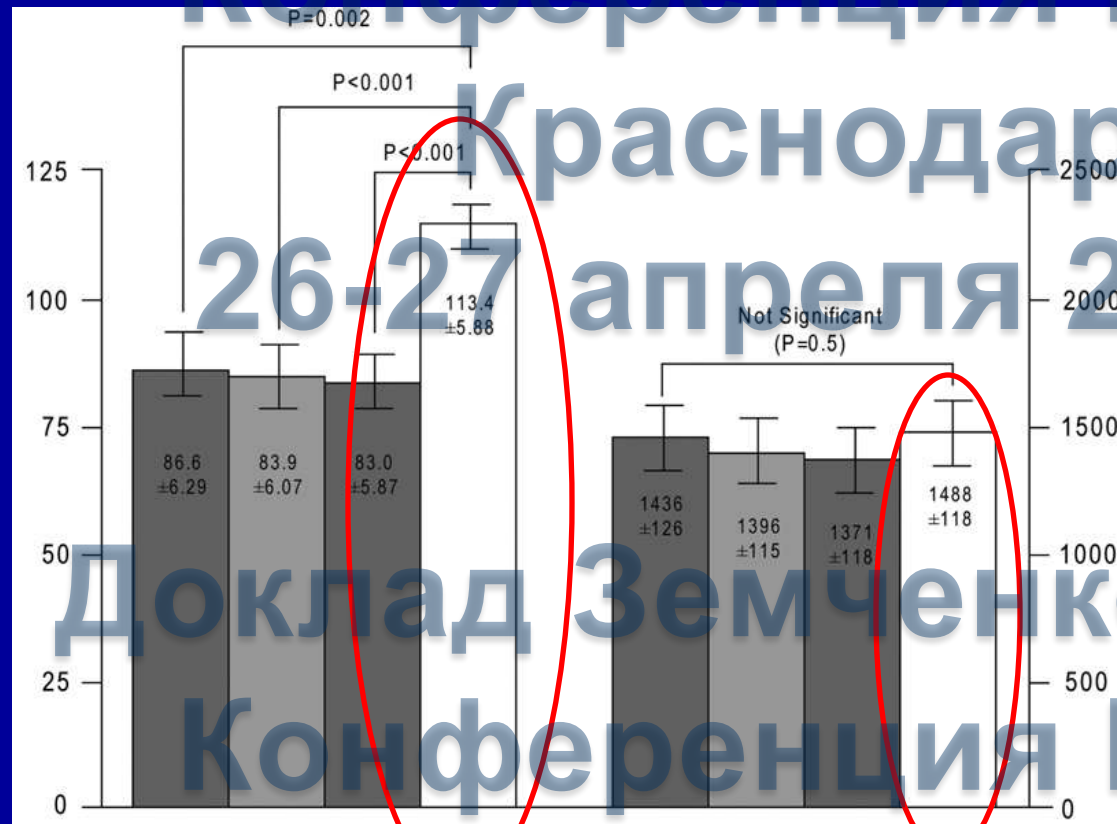
# Ограничения ГД в коррекции фосфатов



Сабодаш АБ и соавт. Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе: опыт одного центра и анализ возможностей. Нефрология и диализ. 2018. 20(4): 366-377

# Модальность диализа и удаление фосфатов

клиренс фосфатов, мл/мин



удаление фосфатов за сеанс, мг

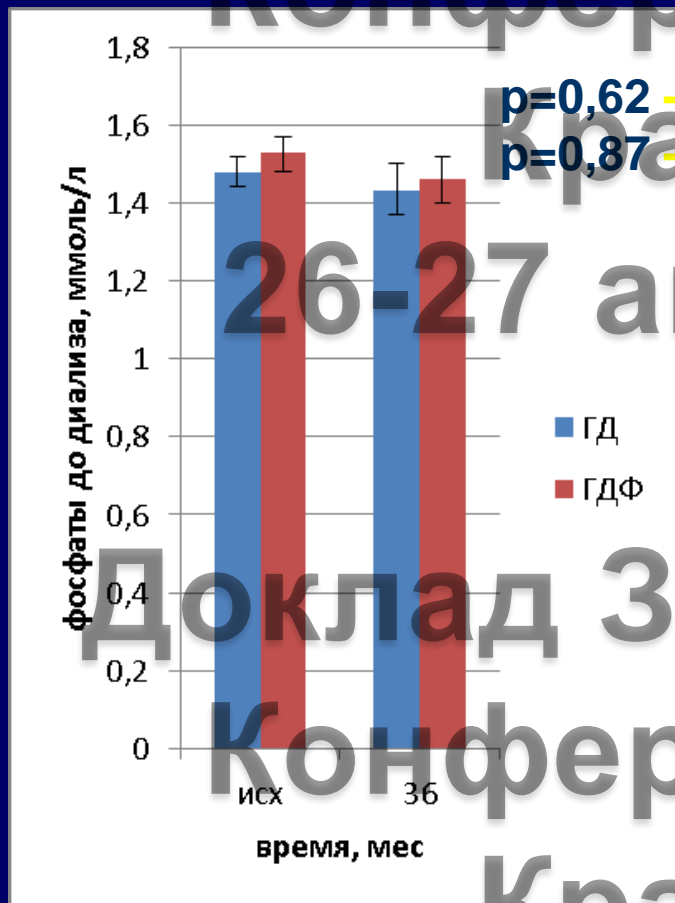
1. 4,5 часа
2. стандарт (4 часа)
3. 800 мл/мин
4. Два диализатора

(F80A,  
Optiflux F160)

# Доклад Земченков А.Ю.

## ESHOL: (фосфаты)

### Конференция РДО в



$p=0,62$  – эффект модальности

$p=0,87$  – эффект времени

**Фосфаты не изменились за время исследования и не отличались в группах ГД и ГДФ:**

**1,48 (1,44-1,52) v. 1,53 (1,48- 1,57)**

**=>**

**1,43 (1,37- 1,50) v. 1,46 (1,40-1,52)**

фосфаты:

**CONTRAST:**

**1,54 v. 1,60 ммоль/л  $p=0,02$**

**Turkish On-line HDF:**

**1,52 v. 1,54 v. 1,46 ммол/л  $p=0,03$**

**HD / low HDF / hi HDF**

26-27 апреля 2019 г.

**Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013**

# РКИ: два диализатора параллельно



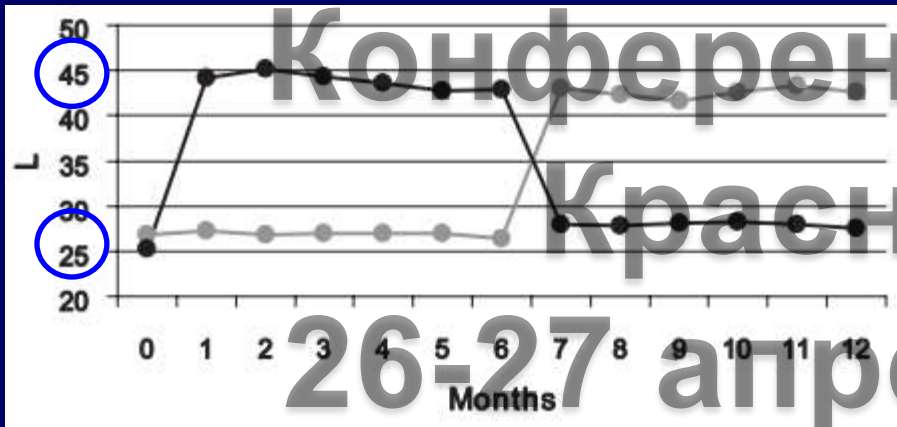
по 2 недели, перекрестный дизайн  
 кровоток >350 мл/мин  
 поток диализата 800 мл/мин

	Adjusted mean difference <sup>a</sup> (95% CI)	Unadjusted mean single dialyzer (95% CI)	Unadjusted mean double dialyzer (95% CI)
Phosphate clearance (mL/min)	-7.5 (-6.1, 21.0)	122.1 (111.3, 133.0)	130.5 (119.3, 141.7)
Total phosphate removal (mmol)	-0.2 (-4.1, 3.7)	36.7 (32.4, 41.0)	36.2 (31.9, 40.5)
Pre-dialysis serum phosphate (mmol/L)	0.01 (-0.18, 0.21)	1.98 (1.77, 2.18)	1.92 (1.71, 2.13)

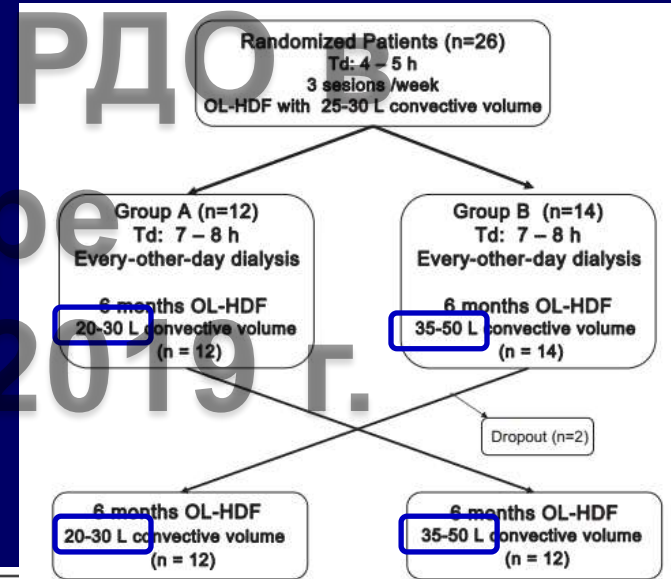
**NS**

Thompson S, ... Tonelli M. Impact of using two dialyzers in parallel on phosphate clearance in hemodialysis patients: a randomized trial. NDT 2017;32(5):855-861. doi: 10.1093/ndt/gfw085.

# Nocturnal, every-other-day, online HDF: an effective therapeutic alternative.



объем замещения на ГДФ



	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
<b>Calcium (mg/dL)</b>					
Group A	8.74 ± 0.6	9.07 ± 0.6	9.10 ± 0.6	9.02 ± 0.5	8.85 ± 0.4
Group B	8.99 ± 0.9	9.69 ± 0.6 <sup>b</sup>	9.33 ± 0.4	9.23 ± 0.5	9.03 ± 0.5
All	8.87 ± 0.7	9.38 ± 0.7 <sup>c</sup>	9.22 ± 0.5	9.13 ± 0.5	8.94 ± 0.5
<b>Phosphorus (mg/dL)</b>					
Group A	4.71 ± 1.7	3.60 ± 1.8 <sup>b</sup>	4.17 ± 1.4	3.83 ± 1.0	3.58 ± 1.1 <sup>b</sup>
Group B	5.16 ± 1.5	3.95 ± 0.9 <sup>c</sup>	3.94 ± 1.3 <sup>c</sup>	3.83 ± 1.1 <sup>c</sup>	3.89 ± 0.9 <sup>c</sup>
All	4.93 ± 1.5	3.78 ± 1.4 <sup>c</sup>	4.05 ± 1.3 <sup>c</sup>	3.83 ± 1.1 <sup>c</sup>	3.74 ± 1.0 <sup>c</sup>
<b>Phosphate binder dose (tablets/day)</b>					
Group A	3.50 ± 4.1	0.00 ± 0.0 <sup>c</sup>	0.00 ± 0.0 <sup>c</sup>	0.17 ± 0.6 <sup>c</sup>	0.00 ± 0.0 <sup>c</sup>
Group B	3.25 ± 3.7	0.67 ± 1.8 <sup>c</sup>	0.67 ± 1.8 <sup>c</sup>	0.75 ± 1.9 <sup>c</sup>	0.25 ± 0.9 <sup>c</sup>
All	3.38 ± 3.7	0.33 ± 1.3 <sup>c</sup>	0.33 ± 1.3 <sup>c</sup>	0.46 ± 1.4 <sup>c</sup>	0.13 ± 0.6 <sup>c</sup>

# «Натуральный» эксперимент СПб ТФОМС



отделение диализа ГМБ – 22 аппарата

3 смены = 132 пациента max

Плановое задание – 131 пациент

(то есть, за неделю можно недозаполнить три сеанса, иначе – невыполнение плана – санкции внутри больницы)

попытка частично реализовать режим “every other day” не удалась

поддержку получили воскресные смены

- 20 пациентов каждую неделю

- 16 из них – относительно постоянные

за 3 месяца получено:

- нормализация АД у 12/12

- снижение фосфатов до  $<1,78$  ммоль/л – у 11/13

- уменьшение прибавок у 15/16, урежение гипотоний у 8/11

- ни одного ухудшения состояния сосудистого доступа

- ни одного отказа продолжать режим

Земченков АЮ, Герасимчук РП. Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ. Нефрология и диализ. 2019; в печати





# Дополнительные возможности диализа – коррекция ацидоза

ERA-EDTA Congress 2017

бикарбонат в диализном растворе за время исследования был увеличен с **30,6±0,9** ммоль/л до **33,4±1,1** ммоль/л (p<0,001).

ИСХОДНО



Показатель	До коррекции	После коррекции	P
Гемоглобин, г/л	115,4±15,9	113,2±14,5	0,11
Альбумин сыворотки, г/л	37,7±2,7	37,3±2,7	0,08
Бикарбонат крови, ммоль/л	<b>19,7±2,1</b>	<b>21,3±2,2</b>	<0,001
Кальций сыворотки, ммоль/л	2,08±0,21	2,09±0,18	0,67
фосфаты сыворотки, ммоль/л	<b>1,98±0,59</b>	<b>1,74±0,56</b>	<0,001
spKt/V	1,60±0,28	1,61±0,29	0,65

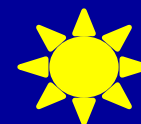
Vishnevskii K., Volkova O., Zemchenkov A., Suchkov V., Smirnov A. **Correction of acidosis reduces the hyperphosphatemia** severity in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant (2017) 32 (suppl\_3): iii618. doi: 10.1093/ndt/gfx175.MP516.



# Дополнительные возможности диализа — физическая нагрузка на сеансе



Лето,  
Солнце,  
Физическая активность



Городская Мариинская  
больница,  
Санкт-Петербург

Вишневский К.А. и соавт. Физические нагрузки во время сеанса гемодиализа: комплаентность и эффекты. Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 4. С. 302-309



# Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

- Каковы средства

26-27 апреля 2019 г.

- диета ?

- фосфат-связывающие препараты

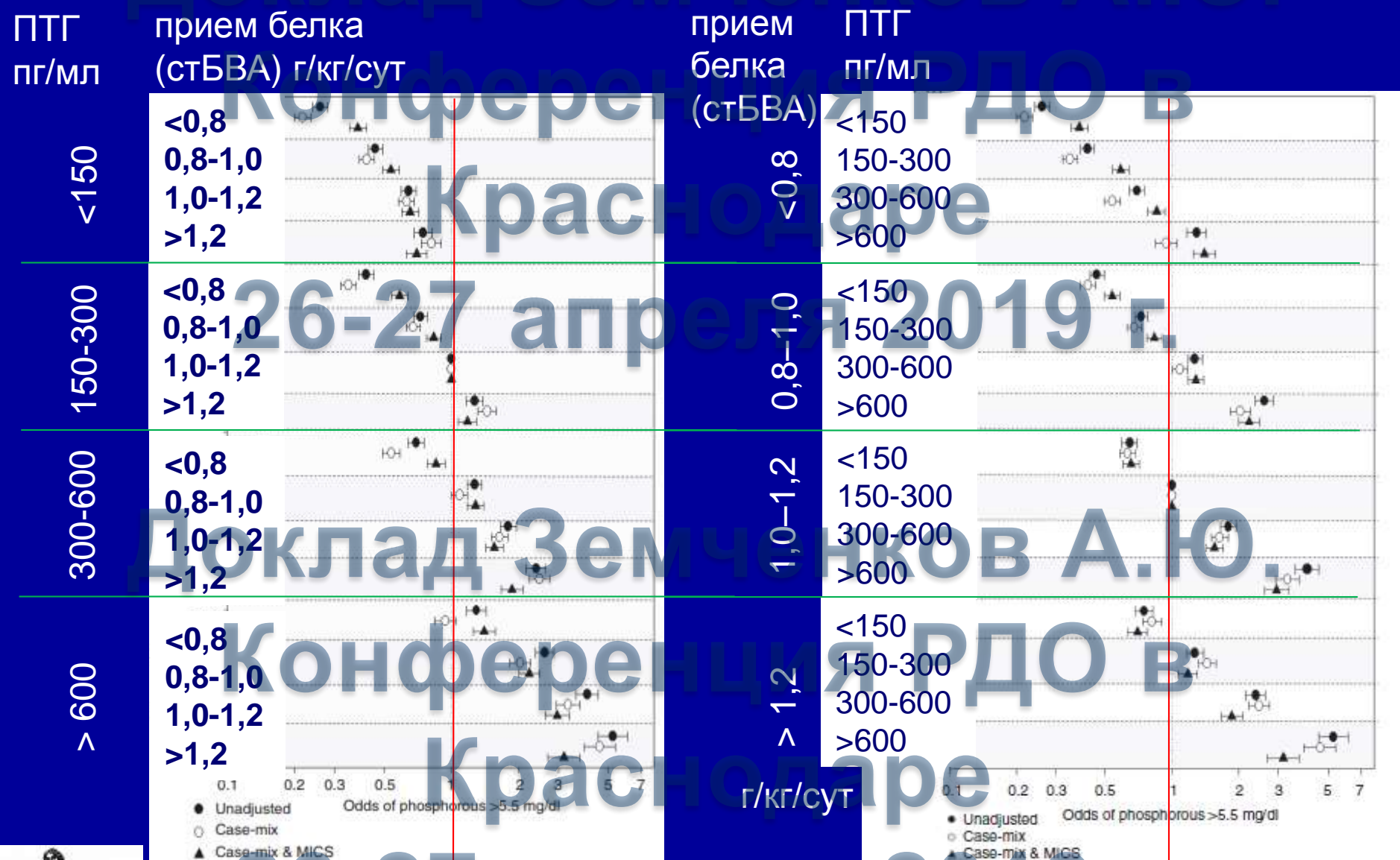
- диализ ?

- коррекция ГПТ ?

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

# DaVita: фосфаты – ПТГ – питание



риск  $P > 1,78$  ммоль/л

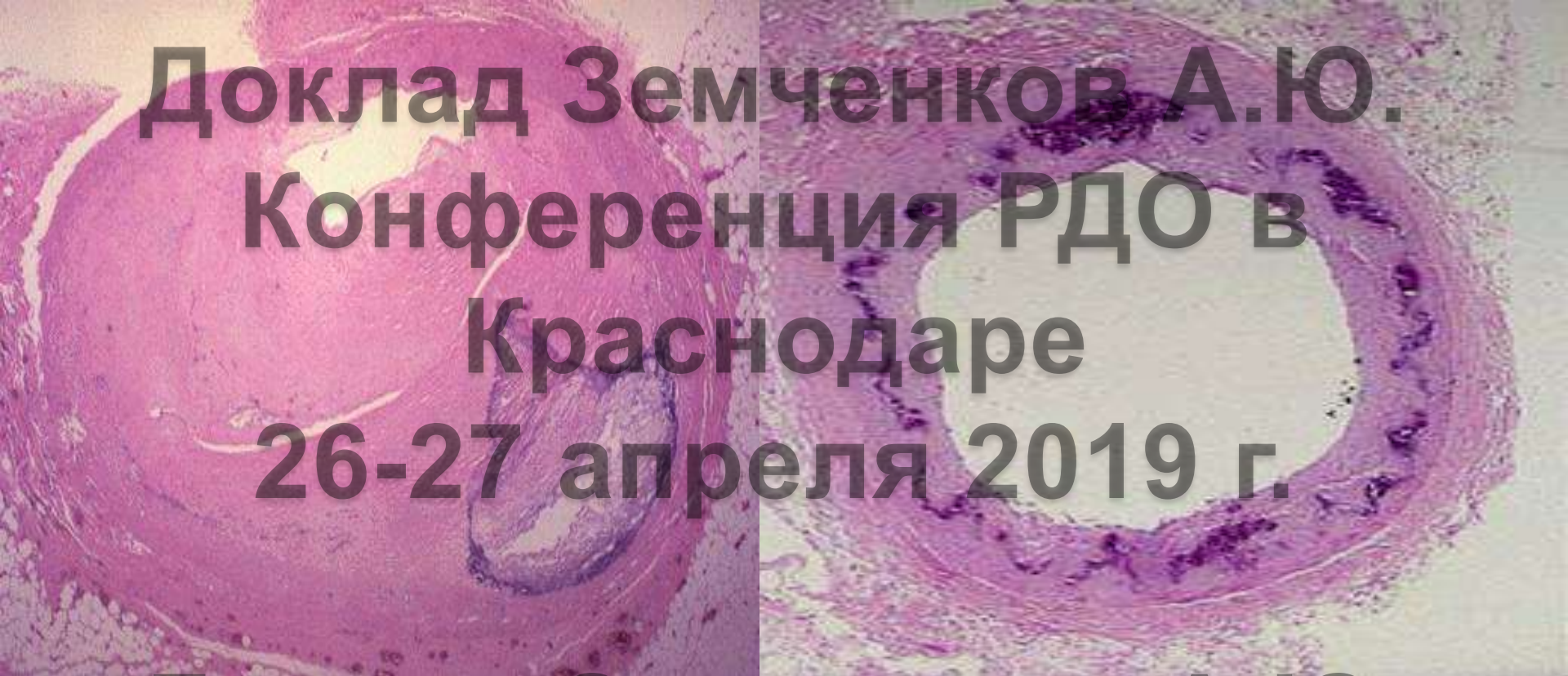
риск  $P > 1,78$  ммоль/л

Streja E. et al. *Kidney Int Suppl* (2013) 3, 462–468



Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**СОСУДИСТАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ**  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.



**Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.**

**Атеросклероз**

- Воспаление
- Липиды
- Оклюзия, ведущая к ишемии

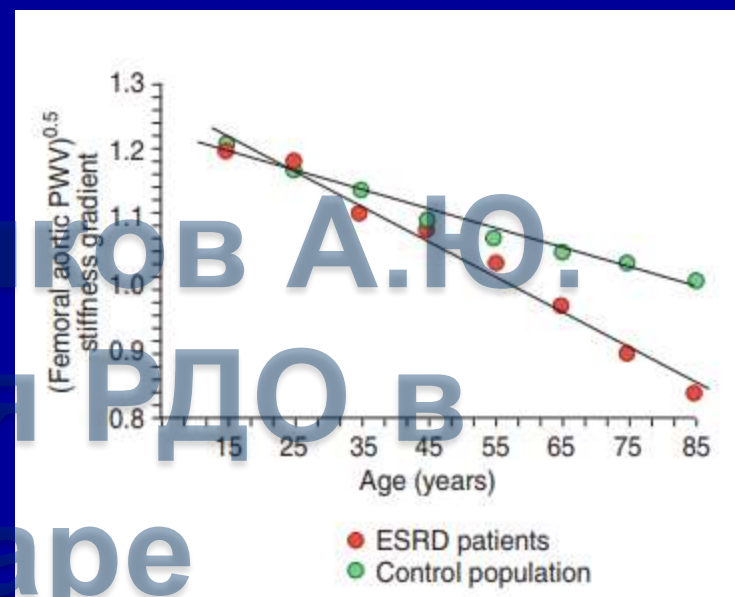
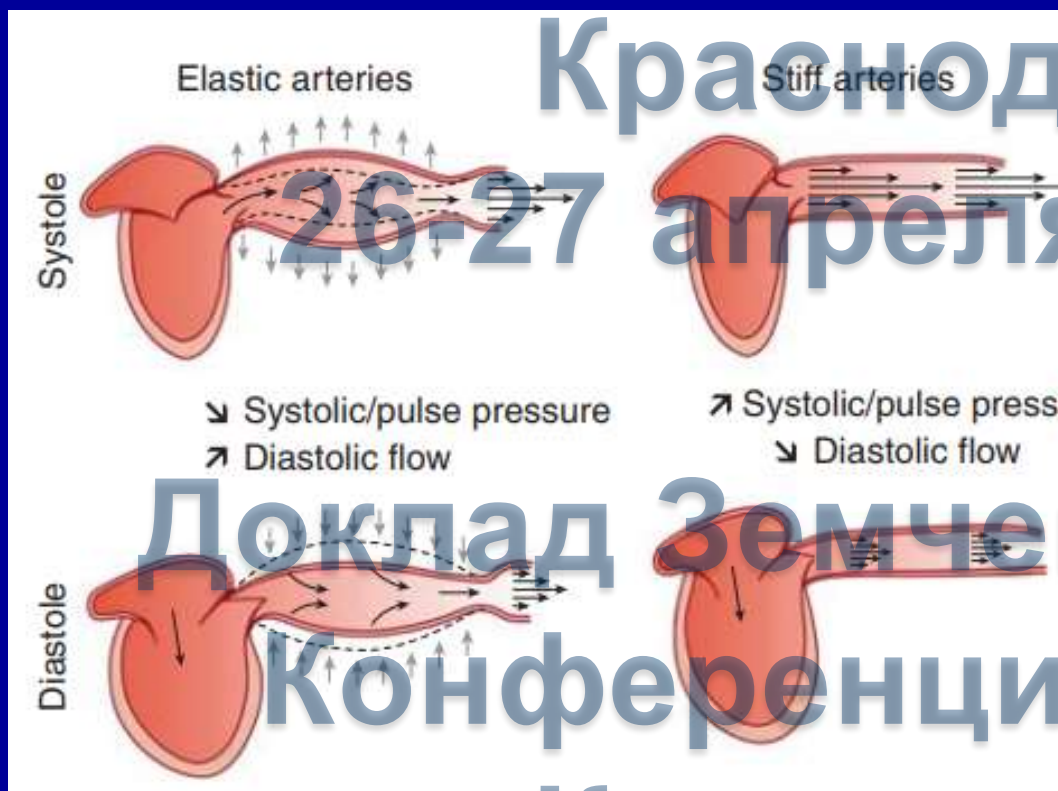
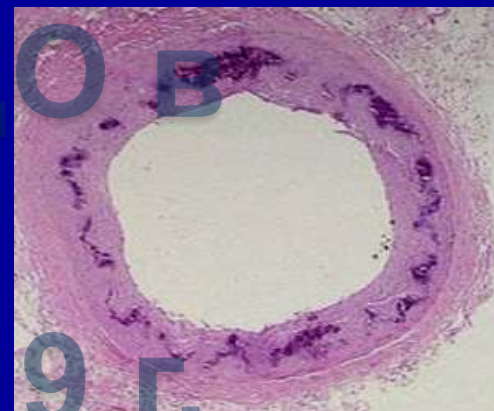
**Медиакальциноз**

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

**26-27 апреля 2019 г.**

# Кальцификация меди и её последствия

## Конференция РДО в



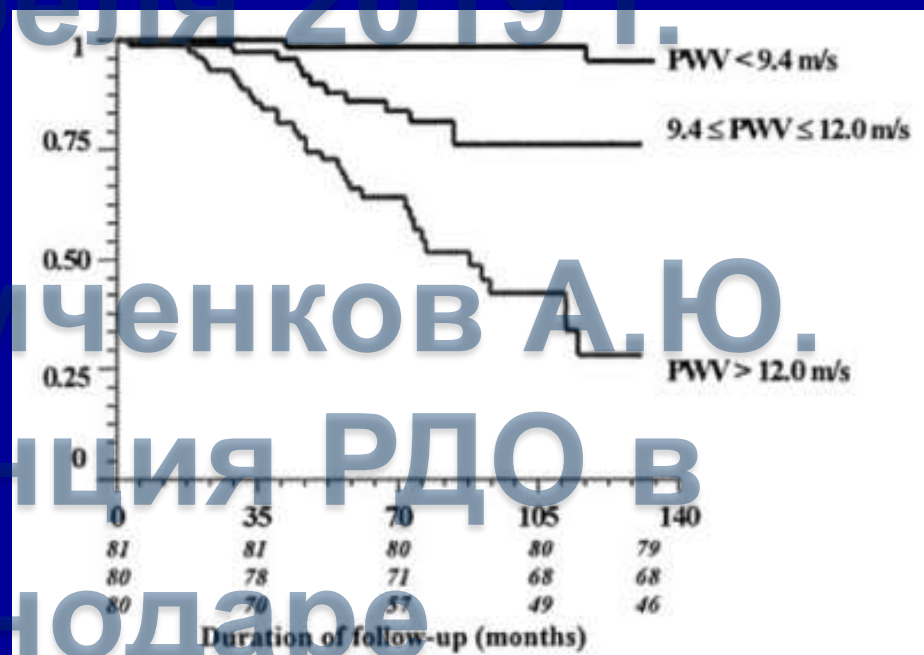
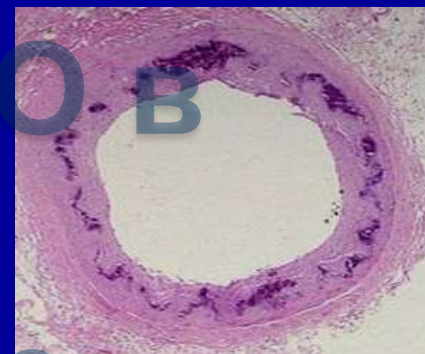
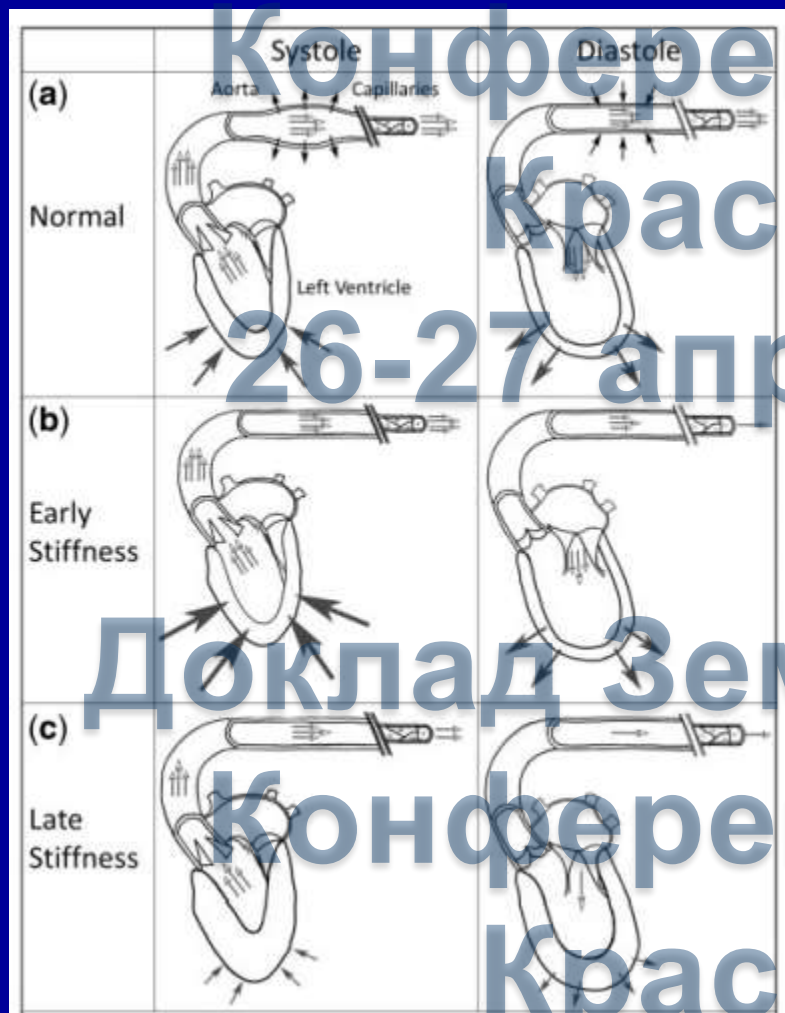
## Доклад Земченко в А.Ю.

## Конференция РДО в

Briet M et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):388-400



# Кальцификация меди и её последствия



Доклад Земченков А.Ю.

Adenwalla SF et al. The importance of accurate measurement of aortic stiffness in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease.

Clin Kidney J. 2017;10(4):503-515.





# Кальцифилаксия

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в  
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



# Доклад Земченков А.Ю. Обновление рекомендаций 2015 Конференция РДО в

## 2.2. ДИАГНОСТИКА КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ, КЛАПАНОВ СЕРДЦА, МЯГКИХ ТКАНЕЙ

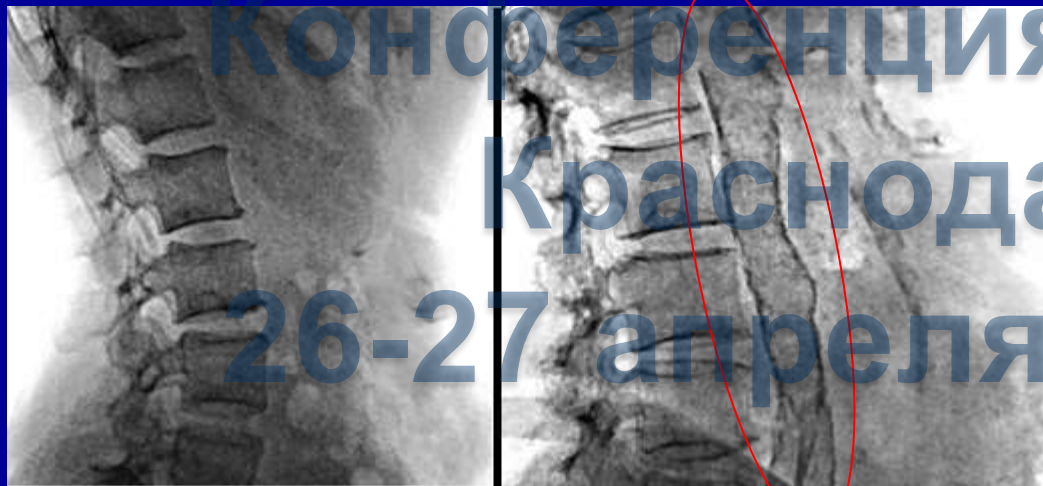
2.2.1. У пациентов ХБП 3-5D стадий для установления наличия или отсутствия кальцификации сосудов мы рекомендуем использовать боковую абдоминальную рентгенографию с полуколичественной оценкой кальцификации абдоминальной аорты по методу Каурпила (1B) и ультрасонографию для оценки кальцификации поверхностных сосудов (сонных, бедренных артерий, сосудистого доступа у диализных пациентов) (НГ).

2.2.2. Для оценки степени кальциноза структур сердца мы предлагаем проведение эхокардиографии с оценкой степени кальциноза полуколичественной шкалой как разумную альтернативу компьютерной томографии (2C).

2.2.3. Мы предлагаем оценивать наличие кальцификации сосудов и клапанов сердца в начале наблюдения и далее ежегодно для оценки рисков ее нарастания и коррекции терапии МКН-ХБП (НГ).

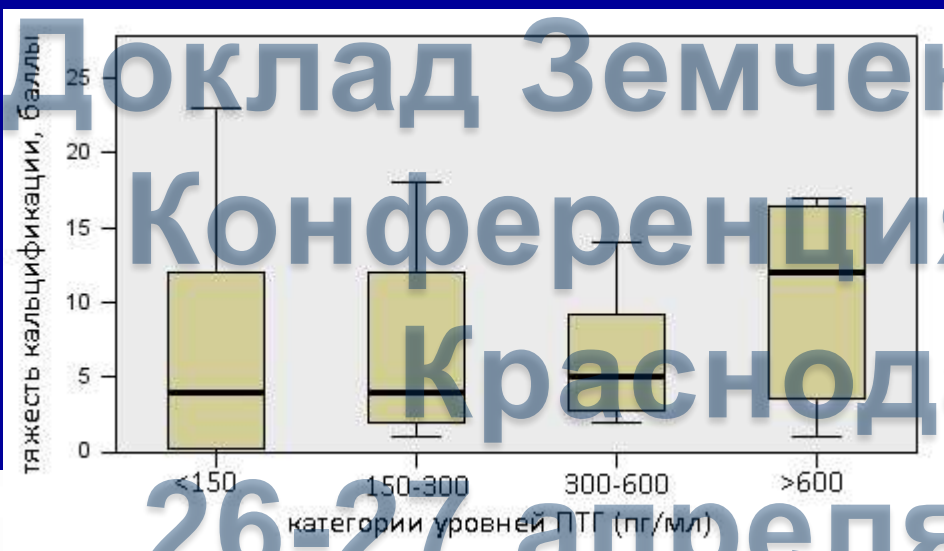
26-27 апреля 2019 г.

# Визуализация сосудистой кальцификации: СПб



0 баллов (25 лет)

и 23 балла (73 года)



СахР  $p=0,00001$   
ССЗ  $p=0,001$   
Возраст  $p=0,02$



Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА**  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**ЦЕЛЕВОЙ ДИАПАЗОН**  
Конференция РДО в  
**ПАРАТГОРМОН**  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

# Обновление рекомендаций 2015

## 2.1.4. Целевой уровень паратиреоидного гормона

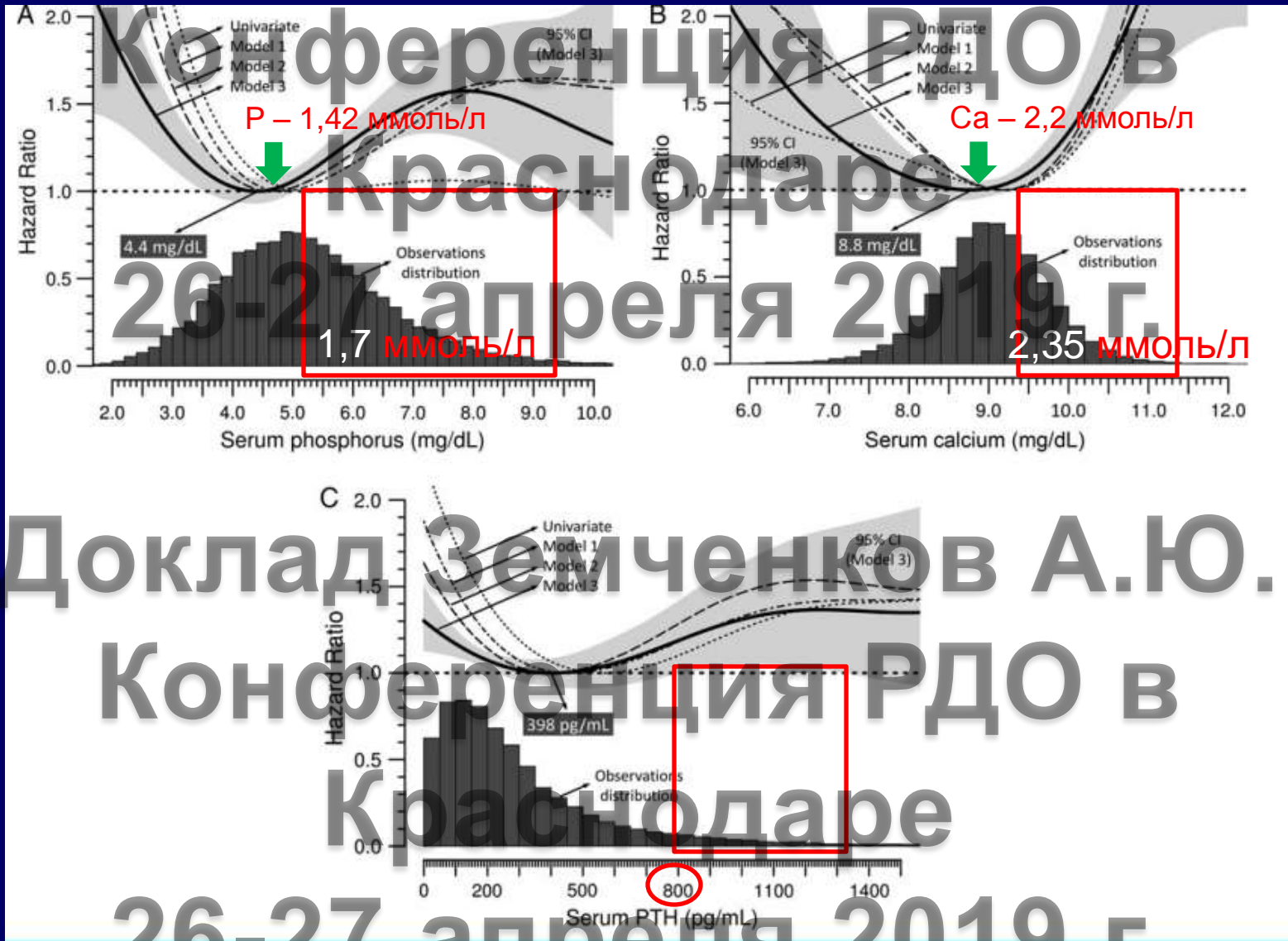
2.1.4.1. В связи с отсутствием доказательной базы оптимальных значений уровня иПТГ на додиализных стадиях ХБП, предлагаем придерживаться международной рекомендации целевых показателей ПТГ (KDOQI, 2003), приведенных в таблице 2 (НГ).

2.1.4.2. У пациентов с ХБП 5D стадии следует стремиться поддерживать оптимальный уровень иПТГ примерно в интервале двух – четырехкратного превышения верхней границы нормы для данного метода (150-300 пг/мл) и допустимый уровень иПТГ примерно в интервале двух – девятикратного превышения верхней границы нормы (130-600 пг/мл) (KDIGO, 2009) (2С).

2.1.4.3. Мы полагаем, что наличие отклонений уровня иПТГ в любую сторону от указанного оптимального диапазона, является основанием для начала или изменения терапии (2С).

26-27 апреля 2019 г.

# Риски МКН-ХБП: COSMOS Study 2015



# 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%	1.35(1.30–1.40)
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)

(2,10-2,37 ммоль/л) и 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

«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 МСН-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



# Обновление рекомендаций 2015

## 4.1. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

4.1.1. Первоначальный выбор препарата для коррекции ВГТП, его смена или комбинация определяются показателями фосфорно-кальциевого обмена, профилем безопасности препарата и клиническим вариантом МКН (1A). При тенденции к нарастанию уровня иПТГ в интервале от 300 до 600 пг/мл по результатам 2-х последовательных измерений или уровне иПТГ >600 пг/мл необходимо начать медикаментозную терапию.

4.1.4. Первоначальный выбор препарата для коррекции ВГТП у пациентов ХБП 5D стадии следует основывать с учетом двух клинических вариантов МКН-ХБП (НГ).

- «Клинический вариант применения витамина D» характеризуется гипокальциемией или концентрацией Са сыворотки на уровне нижней границы целевых значений и целевыми показателями сывороточного P.
- «Клинический вариант применения кальцимитетика» характеризуется гиперкальциемией или концентрацией Са на уровне верхней границы целевых значений и повышением сывороточного P.

4.1.10. Сочетанная терапия кальцимитетиком (цинакалцет) с витамином D (альфакальцидол) позволяет снизить дозы принимаемых препаратов, уменьшить частоту дозозависимых побочных эффектов цинакалцета (гипокальциемия, тошнота), увеличить эффективность и безопасность терапии (1B).

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**VDRA**  
– АКТИВАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ  
ВИТАМИНА D  
26-27 апреля 2019 г.

# Доклад Земченков А.Ю. Терапия VitD

- Адекватное поступление нутритивного VitD
  - 5000 МЕ/сут => 75 нмоль/л
  - солнце или УФ-В
  - болюсно 40.000/мес или 500.000/6-12 мес
- эффективно снижают ПТГ
- VDRA снижают протеинурию
  - de Borst MH. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2013;24:1863-71*
- VDRA не замедляют развитие гипертрофии ЛЖ
  - (PRIMO, OPERA)*



# Результаты применения VDRA при ПТГ <150 пг/мл



**Cozzolino M. FARO Survey. NDT (2012) 27: 3588–94**

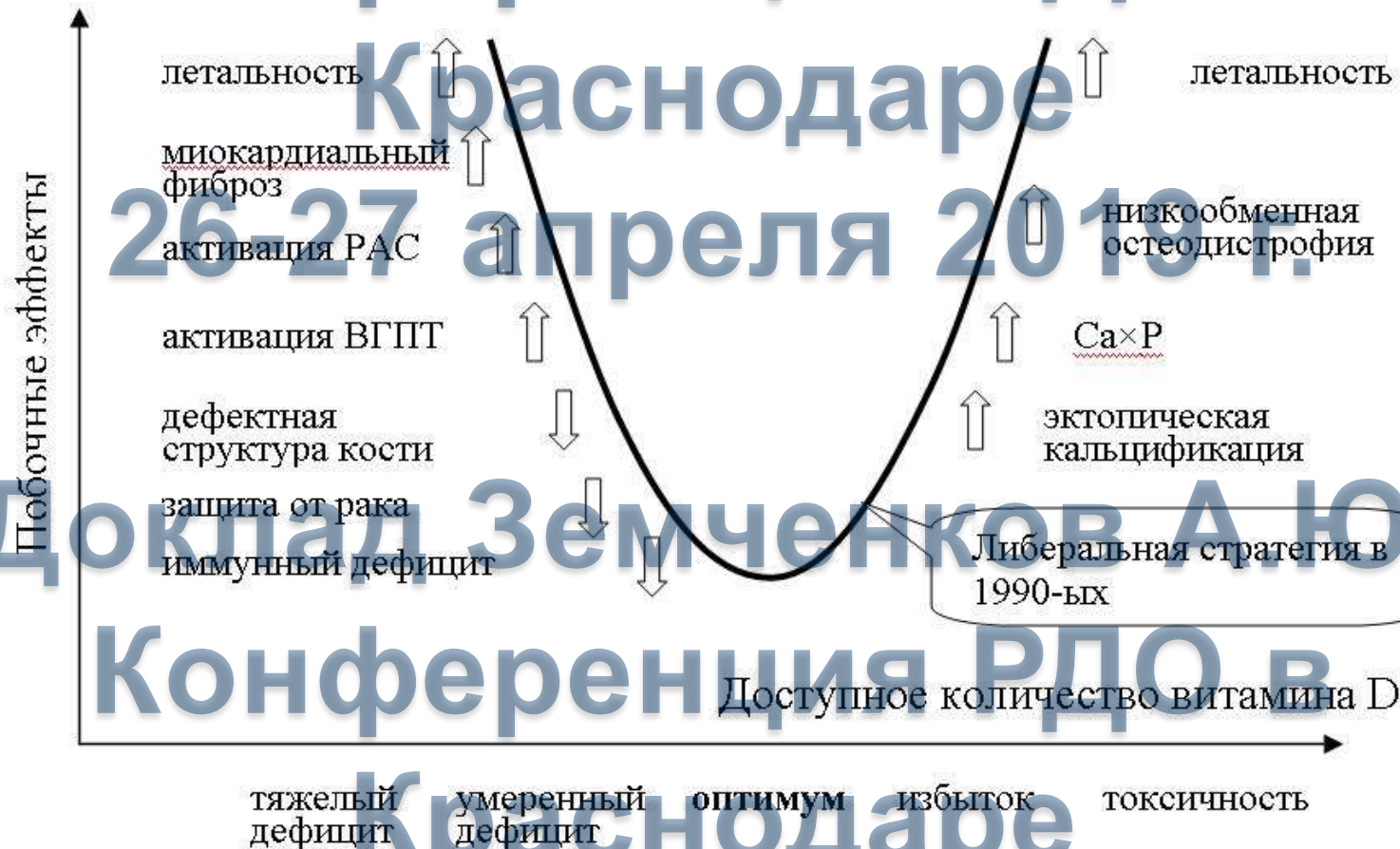
Thus, the possibility that complete withdrawal of vitD may contribute to the increased mortality attributed to ABD cannot be completely ruled out.

Accordingly, - supplements: physiologic doses of active vitD (ie, 1-2  $\mu\text{g}$  of paricalcitol / session )



26-27 апреля 2019 г.

# Эффекты дефицита и избытка D



## 2017 REVISED KDIGO CKD-MBD Recommendations

4.2.2. In adult patients with CKD Stages 3a-5 not on dialysis, we suggest calcitriol and vitamin D analogs not be routinely used (2C). It is reasonable to reserve the use of calcitriol and vitamin D analogs for patients with CKD Stages 4-5 with severe and progressive hyperparathyroidism (*Not Graded*).

In children, calcitriol and vitamin D analogs may be considered to maintain serum calcium levels in the age-appropriate normal range (*Not Graded*).

4.2.1. У взрослых с ХБП 3a-5 не на диализе мы предлагаем **рутинно не использовать кальцитриол или аналоги витамина D (2C)**. Обосновано **оставить кальцитриол или аналоги витамина D для пациентов с ХБП 4-5 с выраженным и прогрессирующим ГПТ**

У детей кальцитриол или аналоги витамина D можно рассматривать для поддержания кальциемии в нормальном диапазоне (2C).

### Brief rationale for updating

Recent RCTs of vitamin D analogs failed to demonstrate improvements in clinically relevant outcomes but did demonstrate increased risk of hypercalcemia.



Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
**КАЛЬЦИМИМЕТИКИ**  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

# исследование EVOLVE

Обзоры и лекции

## Как развивался EVOLVE

Обзор одного исследования

А.Ю. Земченков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>2</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

How has EVOLVE evolved

Single study review

A.Yu. Zemchenkov<sup>1,2</sup>

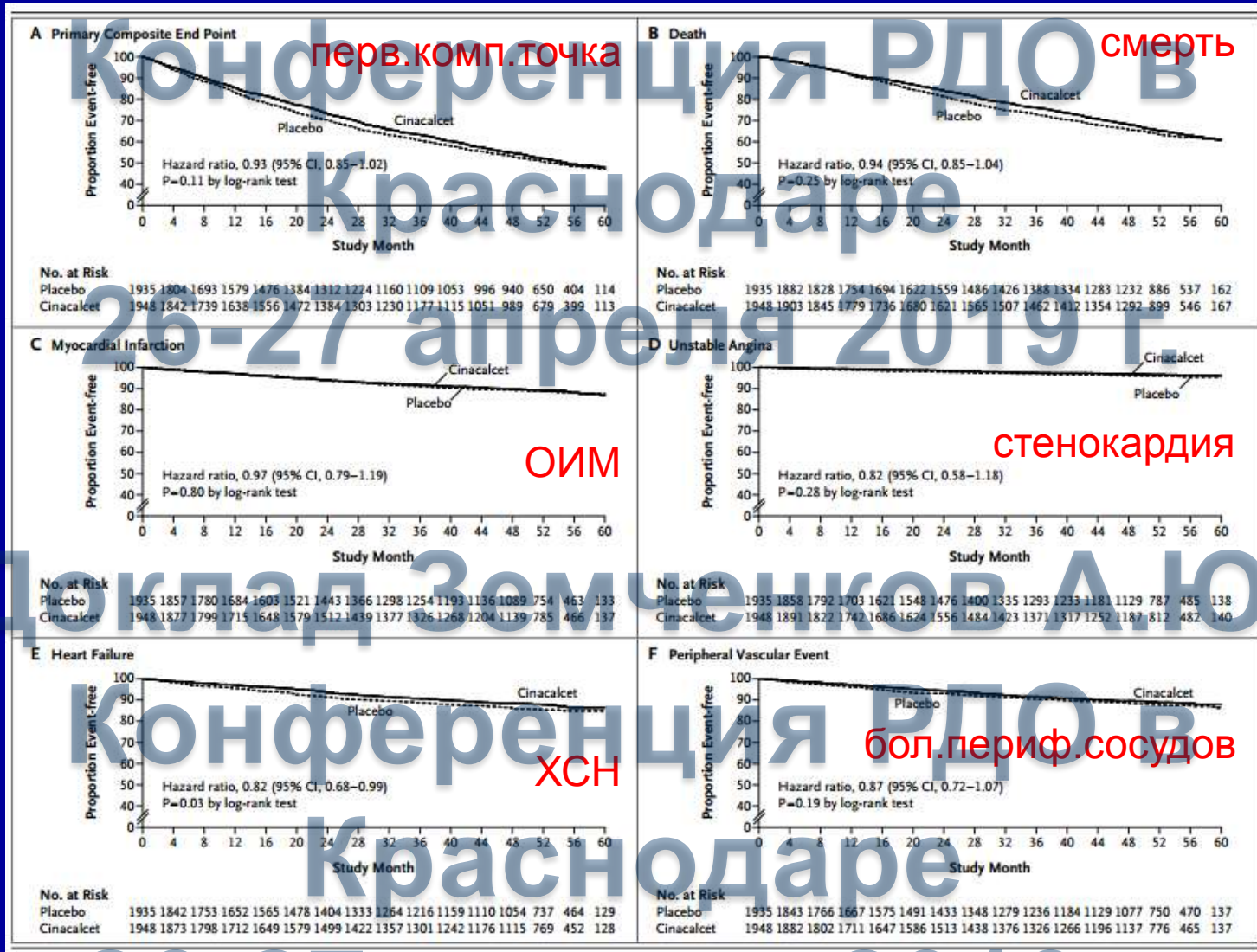
<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, nephrology and dialysis chair, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, кальцимитетики, цинакалцет, этелькалцетид, EVOLVE



# Достижение первичных точек в ITT анализе



Обзоры и лекции

## Как развивался EVOLVE

Обзор одного исследования

А.Ю. Земченков<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, к. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочн<sup>2</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, каф 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва То

## How has EVOLVE evolved

Single study review

A.Yu. Zemchenkov<sup>1,2</sup><sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State medical univers 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia<sup>2</sup> I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical univer 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, кальцимиметики, и

*Как известно, драконов не существует. Но такая примитивная констатация факта может удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного. Имеется, по меньшей мере, три типа драконов: нулевые, отрицательные и мнимые. Все они, как уже было сказано, не существуют, однако каждый – на свой особый манер.*

Станислав Лем

"Вероятностные драконы"

*Как известно, первичные результаты крупнейшего исследования EVOLVE были негативными [20]. Но такая примитивная констатация факта может удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного. Имеется, по меньшей мере, несколько предварительно установленных протоколом первичных и вторичных аналитических подходов. Серия последующих публикаций*



# Как развивался EVOLVE

Обзор одного исследования

А.Ю. Земченков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутр. нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>2</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

How has EVOLVE evolved

Single study review

**Первичная публикация** результатов EVOLVE

Пациенты старше и моложе **65 лет**

Эффект цинакалцета на **атеросклеротические** и **не-атеросклеротические** сердечно-сосудистые события

Течение вторичного ГПТ у пациентов на диализе и эффекты цинакалцета

Эффект терапии цинакалцетом на **частоту переломов**

**Кальцифилаксис** и терапия цинакалцетом

Склонность к **кальцификации**: предикторы и последствия в EVOLVE

Уровень **кальция в диализирующем растворе** и сердечно-сосудистые события

Эффект цинакалцета на сердечно-сосудистые исходы и **уровни FGF-23**

Эффект цинакалцета и **АД**

Анализ изменений **качества жизни** в EVOLVE

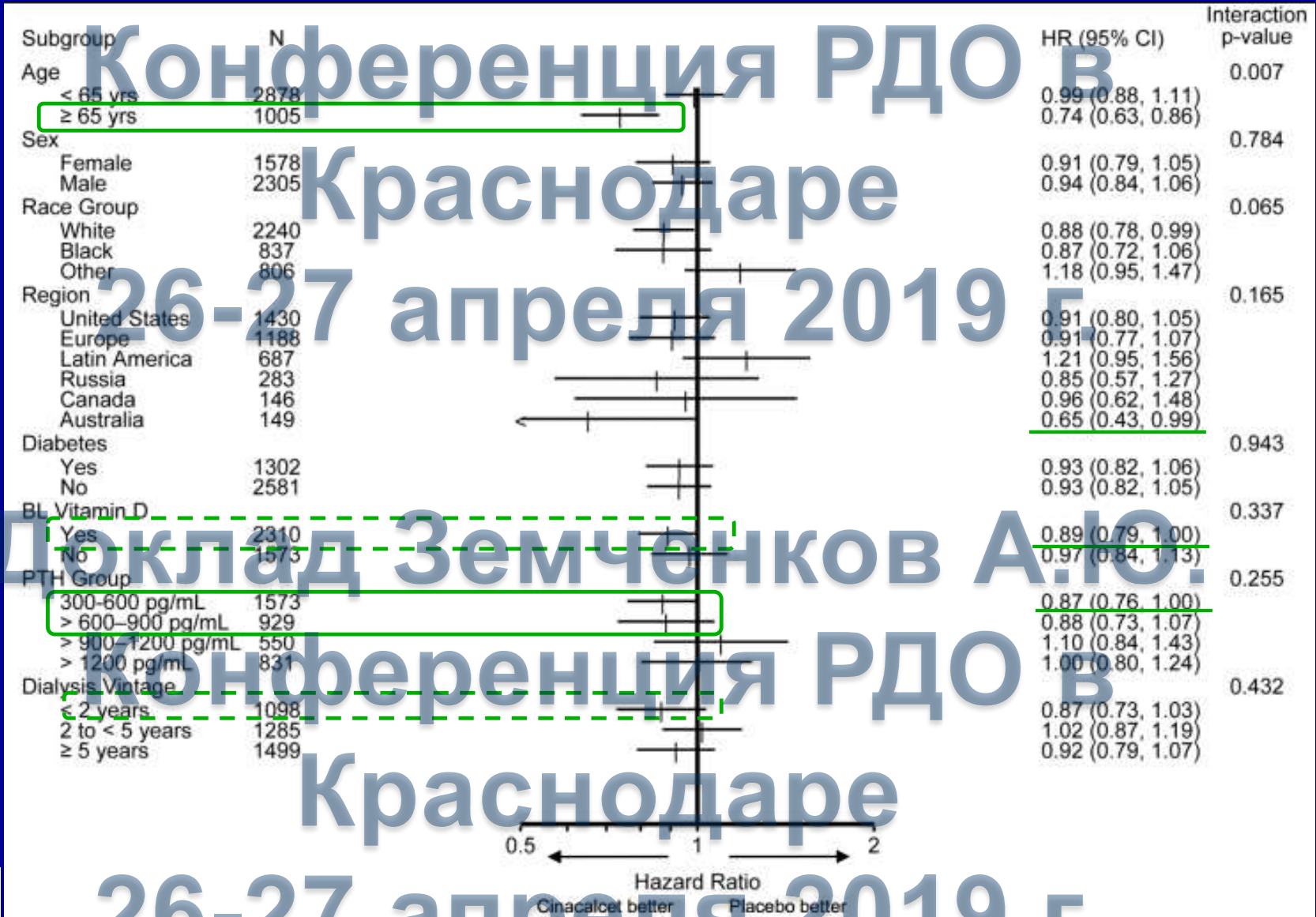
Коэффициент выигрыша в парах (win ratio)

Оценка соотношения цена-эффективность терапии цинакалцетом

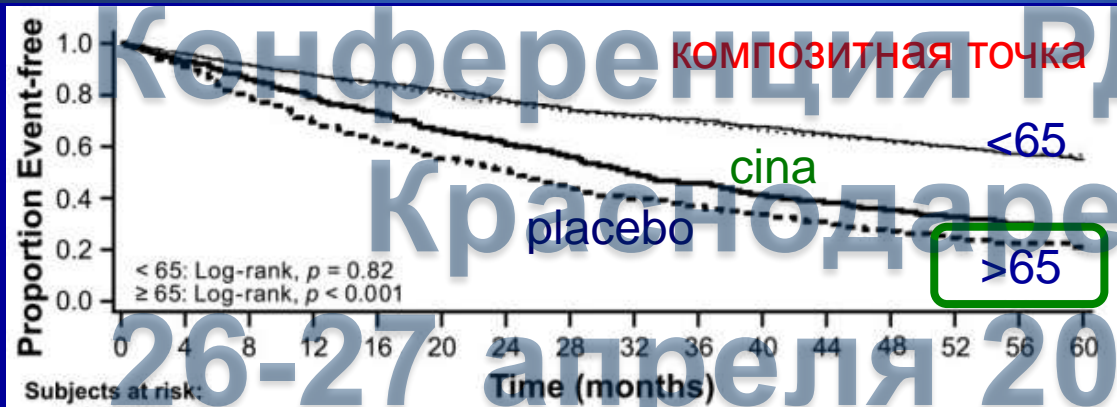
Заявление о позиции **ERA-EDTA**



# Supplement к первичной публикации, 2012



# Достижение первичных точек у пациентов старше и моложе 65 лет

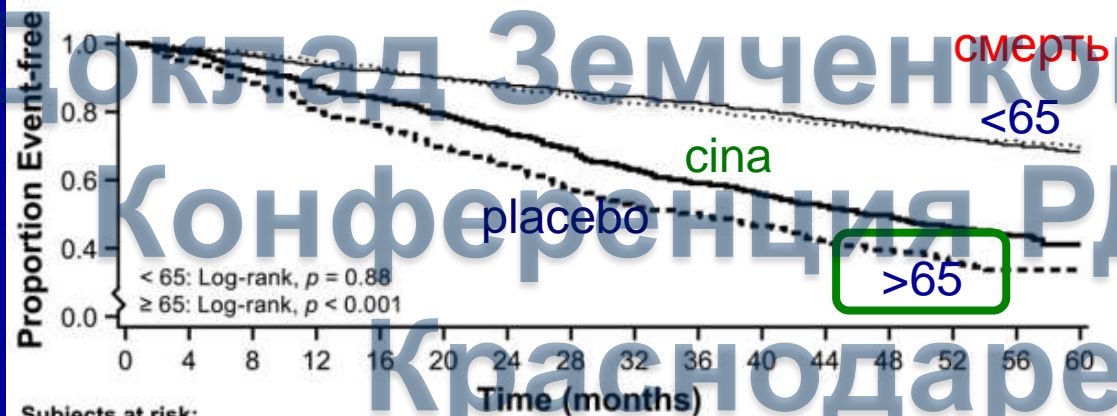


Subjects at risk:

Age < 65 years	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
...	1460	1379	1319	1253	1183	1123	1073	1021	978	942	898	860	821	578	358	99
—	1418	1353	1287	1223	1173	1127	1065	1012	976	944	905	857	809	563	332	97

Age ≥ 65 years	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
...	475	425	374	326	293	261	239	203	182	167	155	136	119	72	46	15
—	530	489	452	415	383	345	319	291	254	233	210	194	180	116	67	16



Subjects at risk:

Age < 65 years	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
....	1460	1435	1411	1375	1340	1295	1254	1215	1183	1157	1118	1089	1052	752	464	140
—	1418	1390	1359	1318	1295	1262	1234	1202	1176	1151	1119	1079	1034	727	449	139

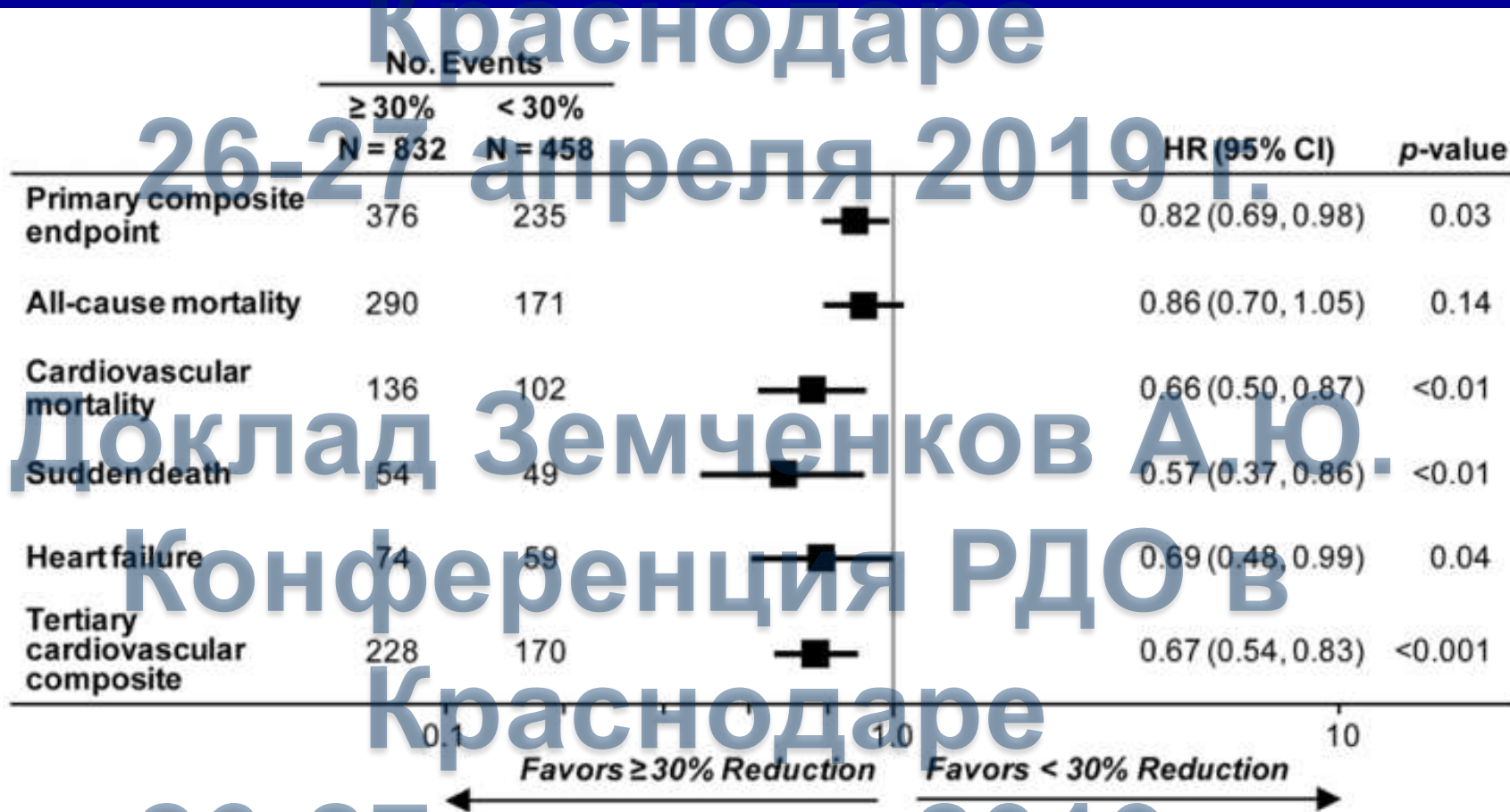
Age ≥ 65 years	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
...	475	447	417	379	354	327	305	271	243	231	216	194	180	114	73	22
—	530	513	486	461	441	418	387	363	331	311	293	275	258	172	97	28

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



# Эффект цинакалцета на твердые исходы и динамика FGF23

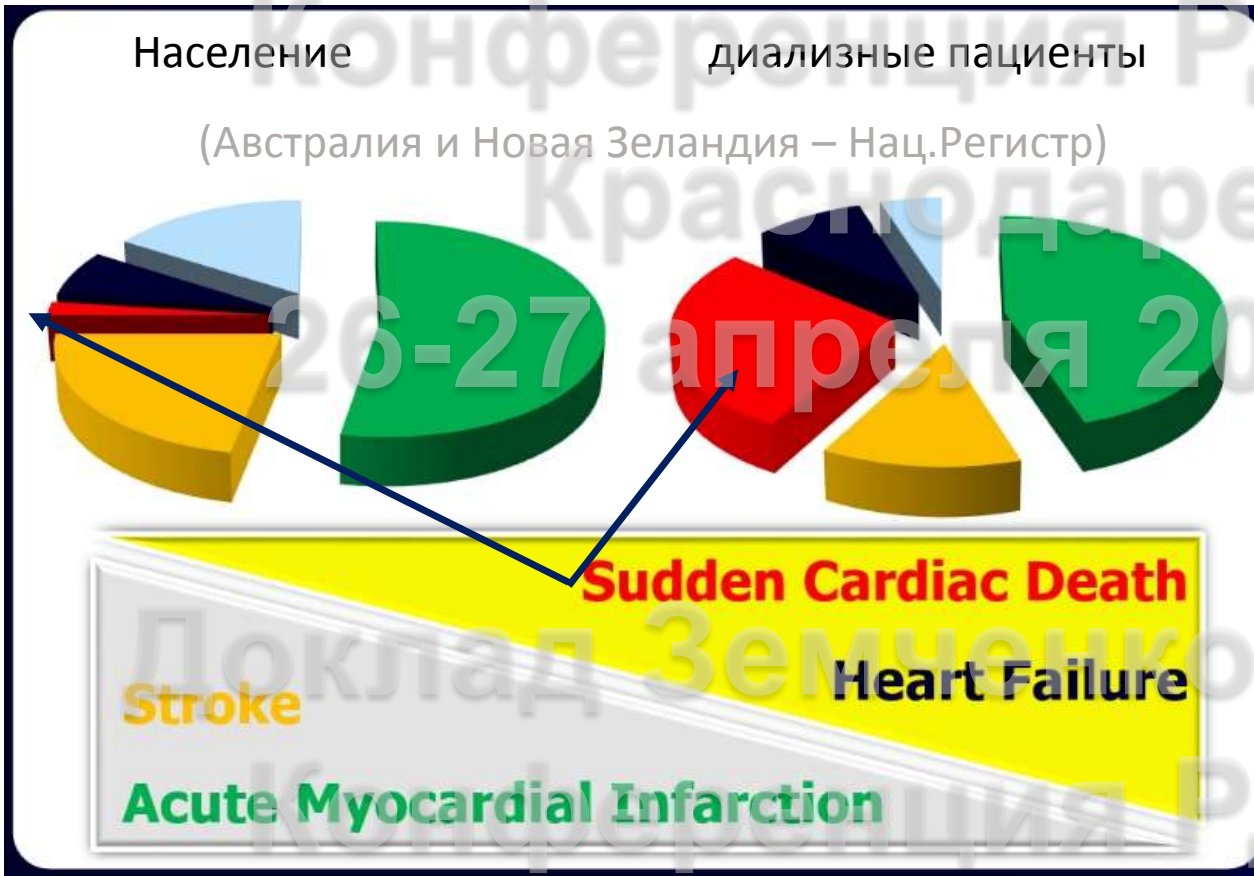
2602 пациентов из 3883 (67%) имели определения FGF23 на старте и на 20-ой неделе





# Gunnar Henrik Heine:

## How to prevent sudden death in CKD



34 741 пациентов  
93 112 пациенто-лет  
7 267 СС смертей

Roberts MA et al. Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population. Am J Kidney Dis. 2011;58(1):64-72.

53<sup>th</sup> ERA-EDTA. A preview of the future in cardiovascular risk management in CKD. May, 21 2016

EURECA-m Working Group  
(European Renal and Cardiovascular Medicine)  
Gunnar Heine, Homburg/Saar, Germany

# Причины и структура внезапной кардиальной смерти на диализе

## Chronic Kidney Disease

### Pathophysiologic Triggers

Uremic Cardiomyopathy  
Ischemic Heart Disease  
Inflammation  
Sympathetic Activation

### Dialytic Triggers

Electrolytes Shift  
Higher Rate Ultrafiltration  
Hypotension

!  
Risk of  
SCD

### Structural Alteration

Myocardial Hypertrophy  
Myocardial Fibrosis  
Endothelial Dysfunction  
Vascular Calcifications

### Electrical Remodeling

Repolarization alteration  
QTc prolongation  
Myocardial stunning  
Ventricular arrhythmias

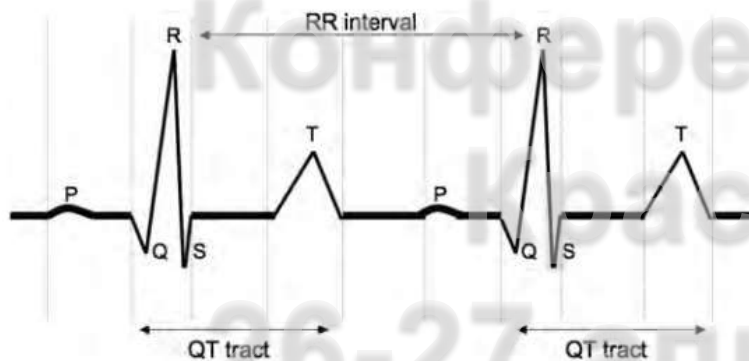
USRDS database:

аритмии могут быть  
ответственны за:

56% всех кардиальных  
смертей или 25% всех  
смертей на ПД и

65% всех кардиальных  
смертей или 27% всех  
смертей на ГД

# Доклад Земченков А.Ю. QT интервал



$QT_c$  -  $QT$  corrected

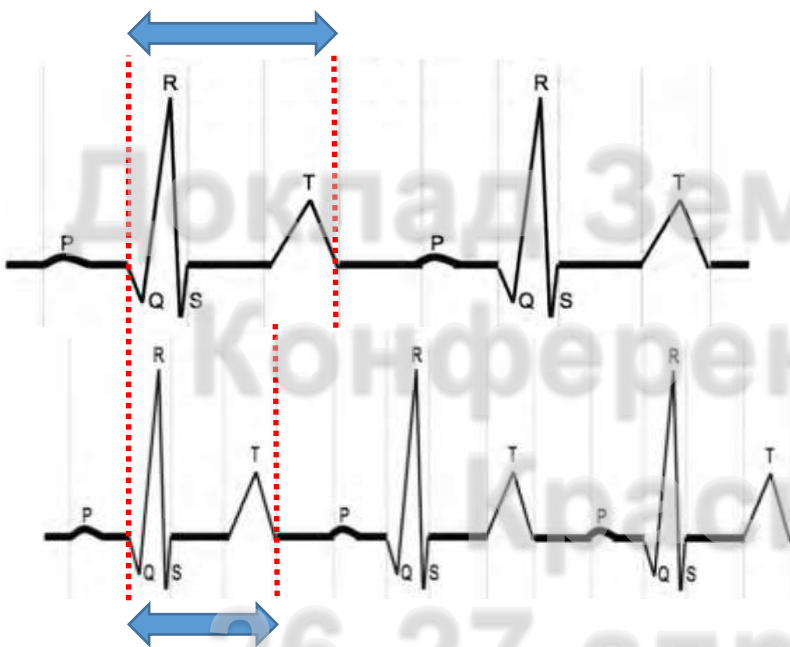
$$QT_c = QT / (RR)^{1/2}$$

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

(n=39)

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

*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.*



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

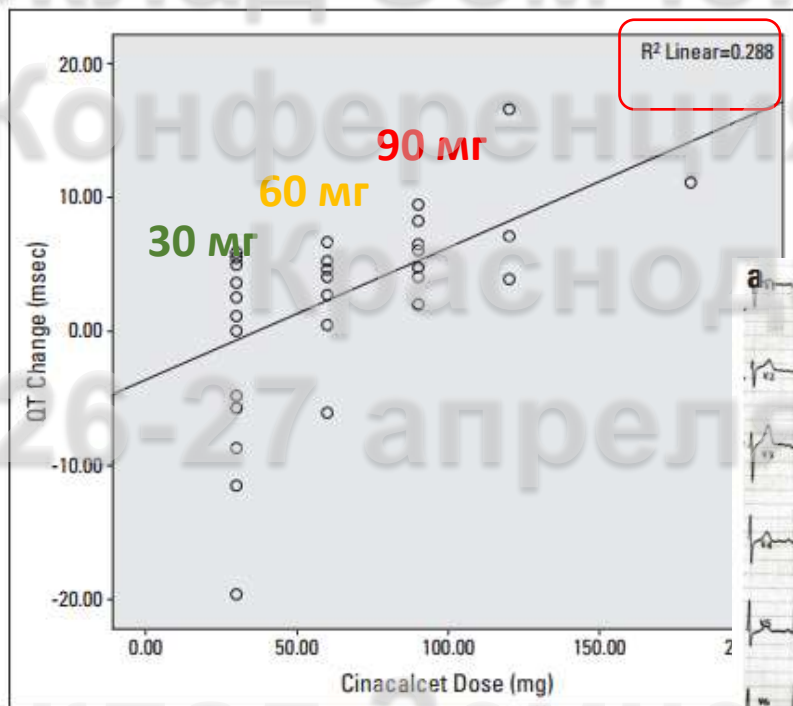
*Sagie A et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) Am J Cardiol. 1992;70:797-801*

(n=5018)

26-27 апреля 2019 г.

# QT интервал на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после  
назначения цинакалцета



37 пациентов  
13±7 мес терапии  
цинакалцетом

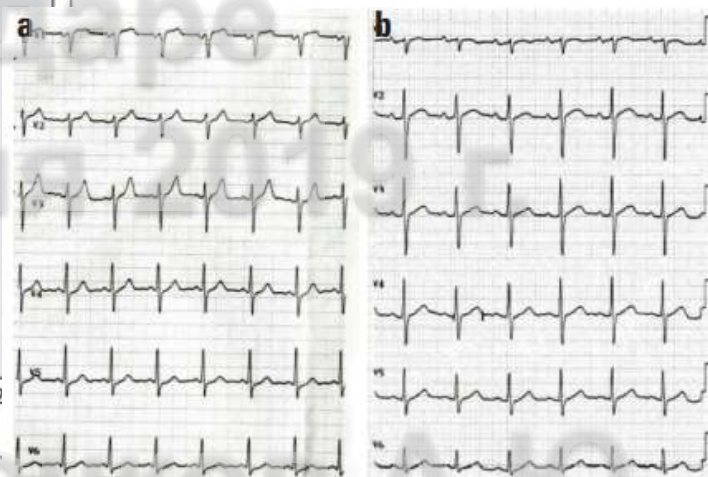


Figure 3. The ECG samples of a patient before (a) and after (b) cinacalcet treatment

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 ?

# 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

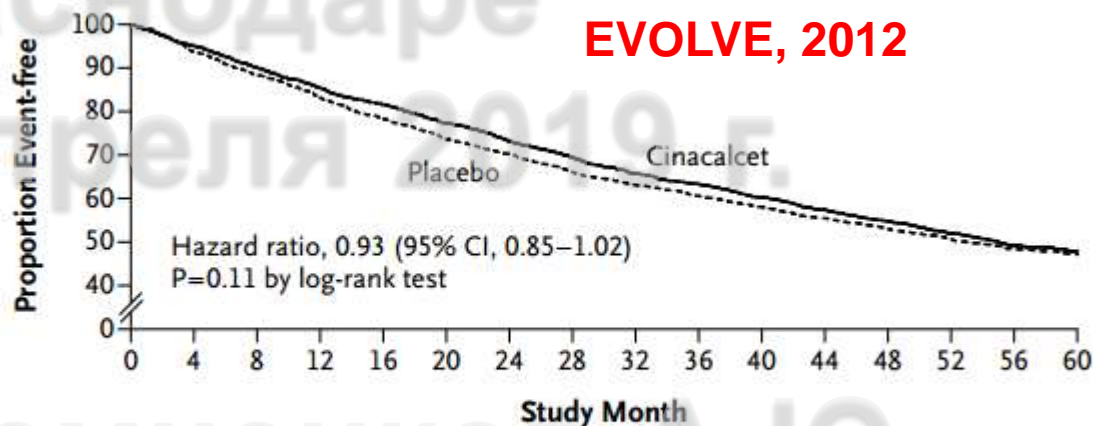
ММОЛЬ/Л

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<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.

## Гипокальциемия в EVOLVE: предикторы и последствия

There was no evidence to suggest that low calcium influenced the onset of the primary end point (composite of death, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, heart failure, or peripheral vascular event), even after adjustment for baseline parameters (data not shown).

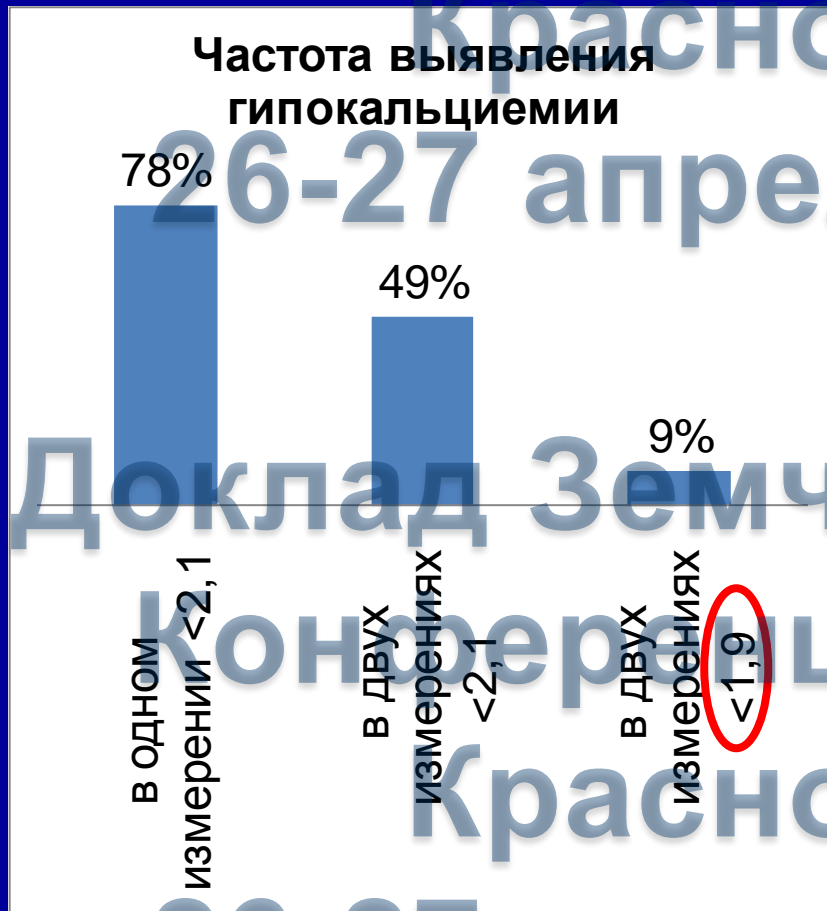
Не было свидетельств в пользу предположения, что низкий кальций влиял на наступление первичной конечной точки

(одно из: смерть, ОИМ, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, сердечная недостаточность, событие в бассейне периферических сосудов), даже после коррекции на исходные параметры (данные не показаны)

вывод в заключение и в резюме не вынесен;  
данные по QTc не представлены

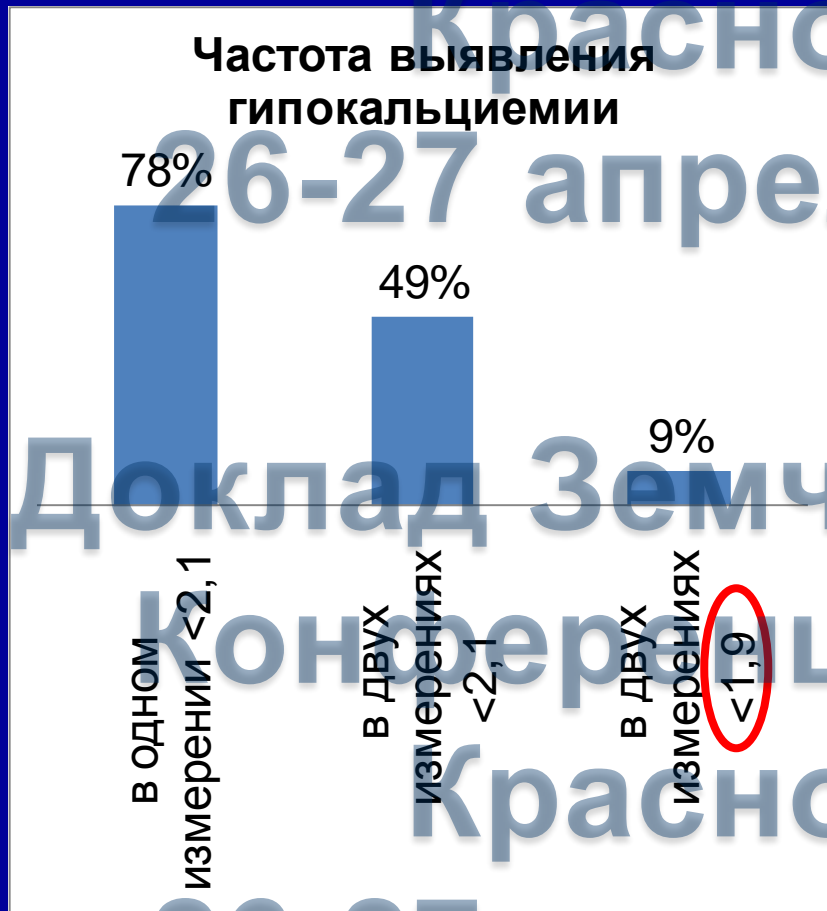
Floege J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1475-1482. Epub 2018 Mar 7.

# TARGET



*Combined Therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe sHPT*

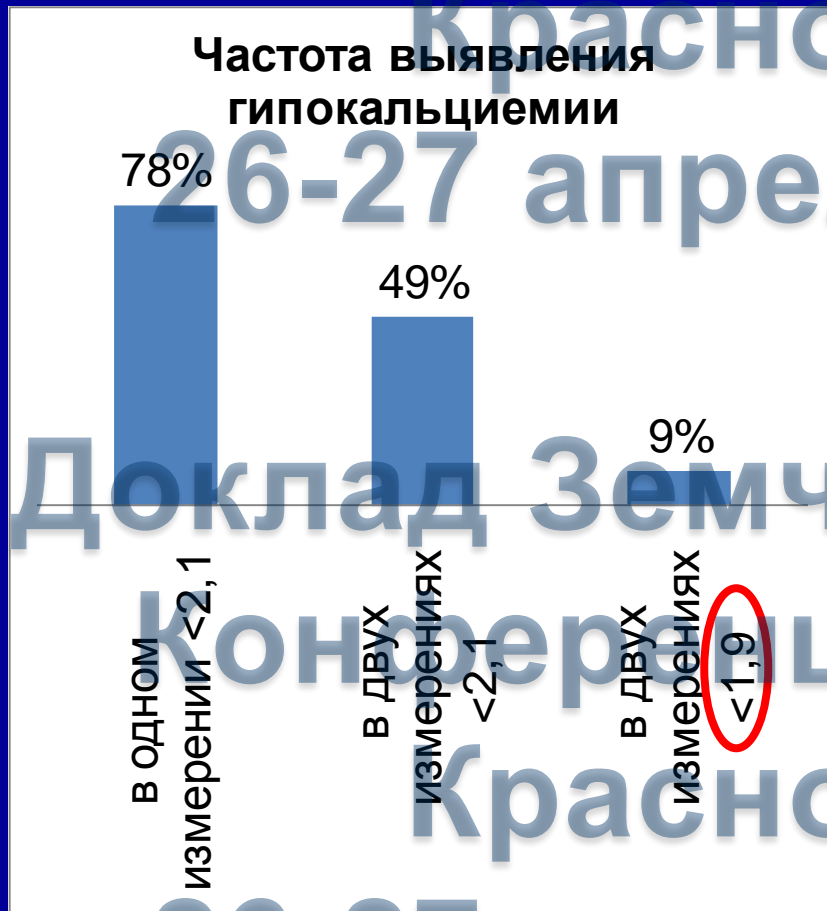
# TARGET



*Combined Therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe sHPT*

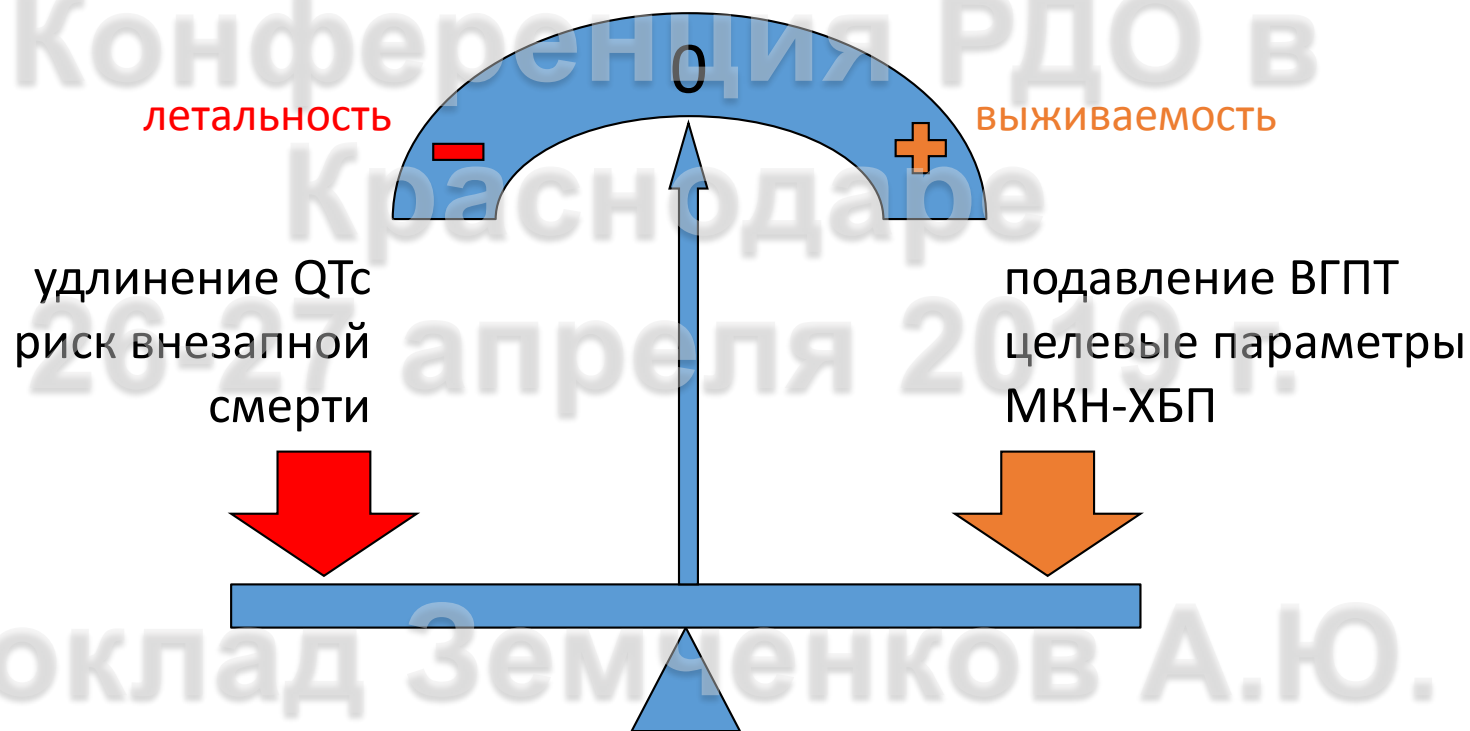


# TARGET

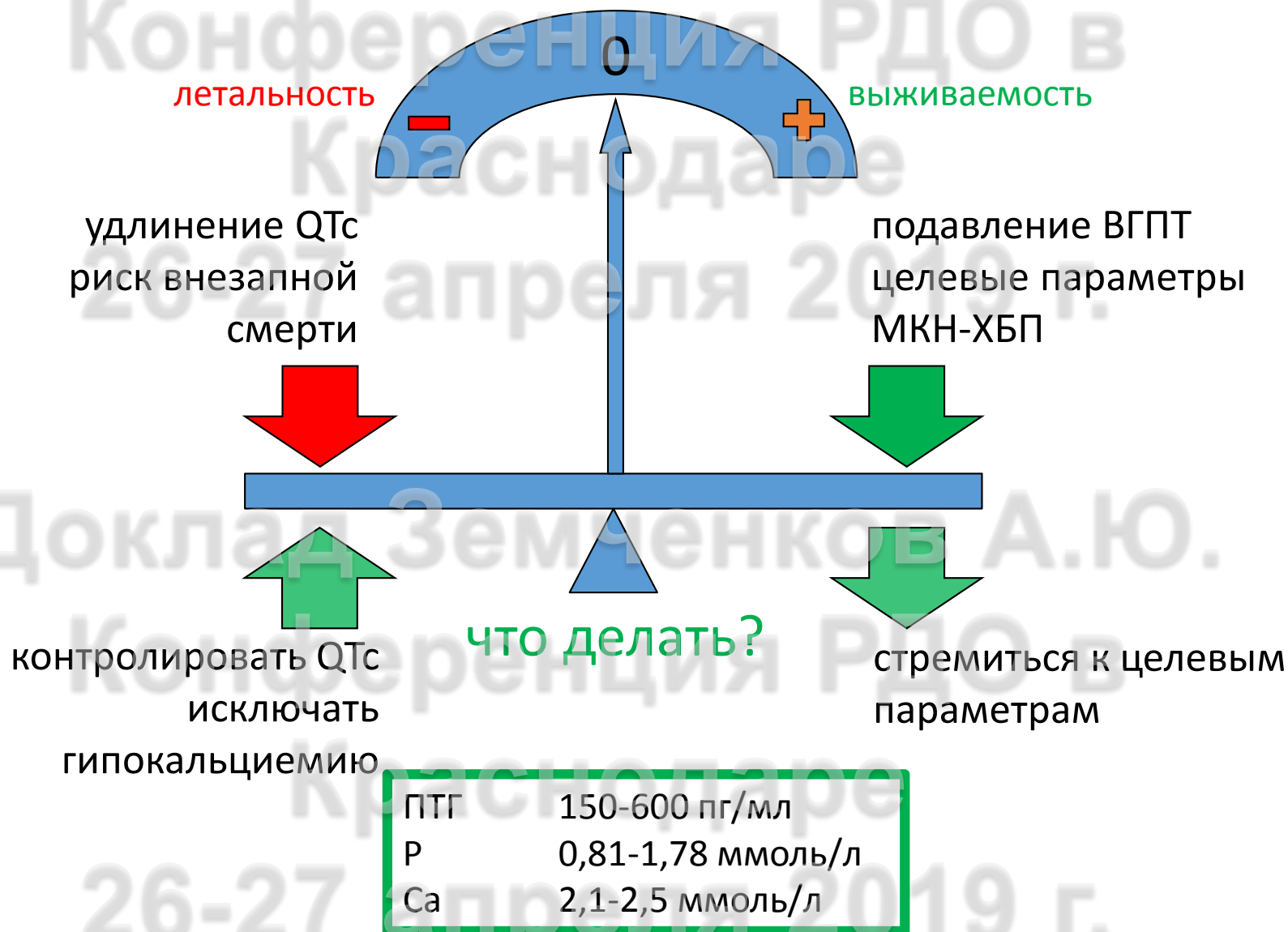


*Combined Therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe sHPT*

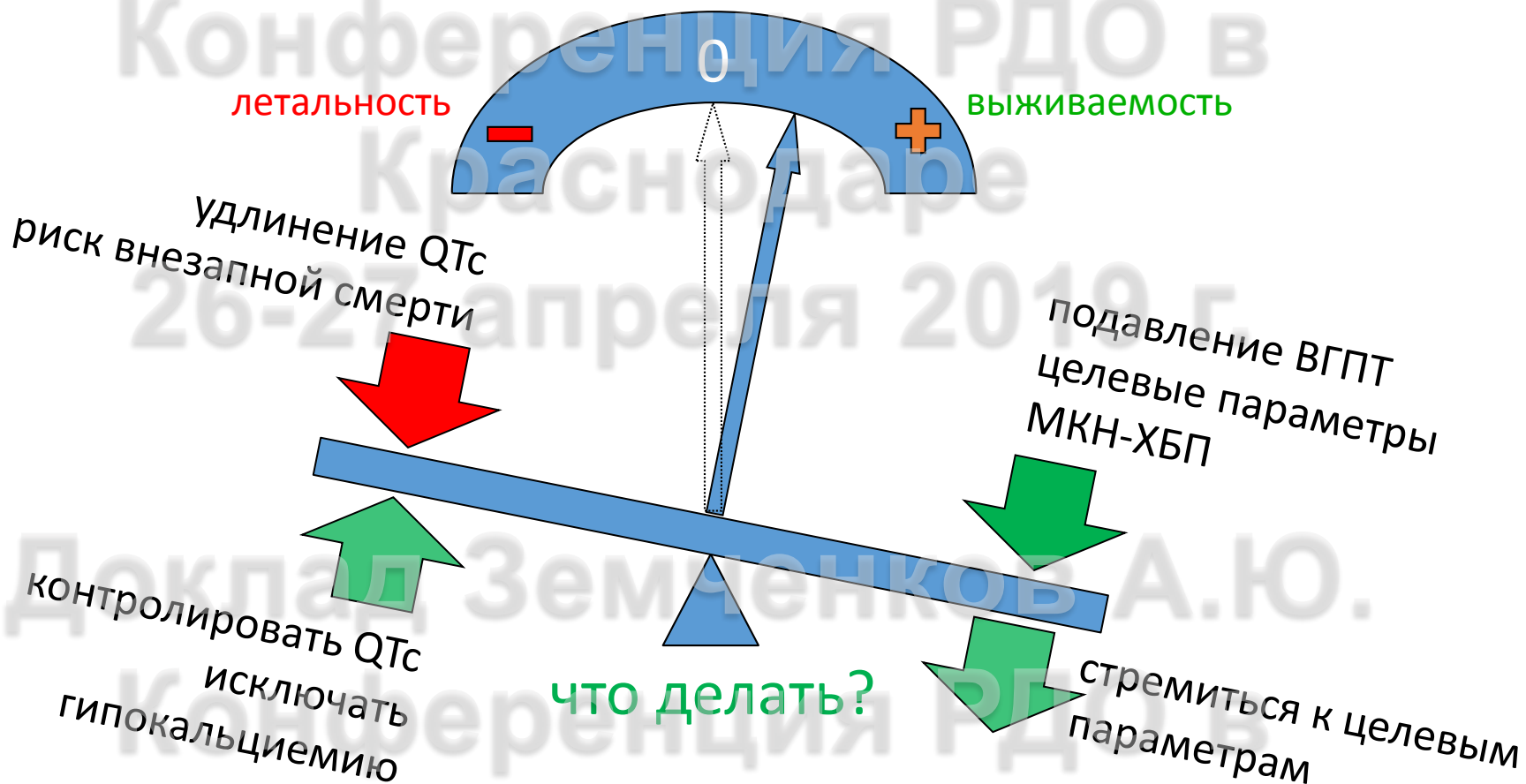
# Возможный баланс эффектов в EVOLVE



# Возможный баланс эффектов в EVOLVE



# Beyond EVOLVE



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

# Доклад Земченков А.Ю.

## Обзор кальцимитетиков



	Цинакальцет <sup>1,2</sup>	Этелкалцетид <sup>3,4,8,9</sup>
<b>Класс</b>	Кальцимитетик	Кальцимитетик
<b>Описание</b>	Низкомолекулярное органическое соединение	Синтетический агонист, содержащий 7 аминокислотных остатков и связанный с L-цистеином
<b>Размер</b>	молекулярная масса = 393,9 г/моль	молекулярная масса = 1048,3 г/моль
<b>МД</b>	Взаимодействует с трансмембранным сегментом КЧР и усиливает сигнальную трансдукцию, тем самым снижая секрецию ПТГ	Снижает секрецию ПТГ за счет активации КЧР
<b>Способ применения</b>	Ежедневно внутрь	В/в в конце каждого сеанса ГД

КЧР = кальций-чувствительный рецептор  
 Да = Дальтон  
 ТПН = терминальная почечная недостаточность  
 ГД = гемодиализ

1. Mimpara® (cinacalcet) Summary of product characteristics, Amgen. 2. Goodman WG. *Adv Ren Replace Ther.* 2002;9:200-208. 3. Cunningham J, et al. Presented at the 52<sup>nd</sup> ERA-EDTA Congress; May 2015; London, UK. 4. Chen P, et al. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:620-628. 5. Goodman WG, et al. *Kidney Int.* 2008;74:276-288. 6. Moallem E, et al. *J Biol Chem.* 1998;273:5253-5259. 7. Brown EM. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:307-315. 8. Walter S, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;346:229-240. 9. Amgen Media News Release. Amgen submits new drug application for novel intravenous calcimimetic etelcalcetide (AMG 416). <http://www.wext.amgen.com/media/news-releases/2015/05/amgen-submits-marketing-authorization-application-for-novel-intravenous-calcimimetic-etelcalcetide-amg-416-to-the-european-medicines-agency/>

# H2H: Этелькальцетид v. цинакалцет



↔  
9%

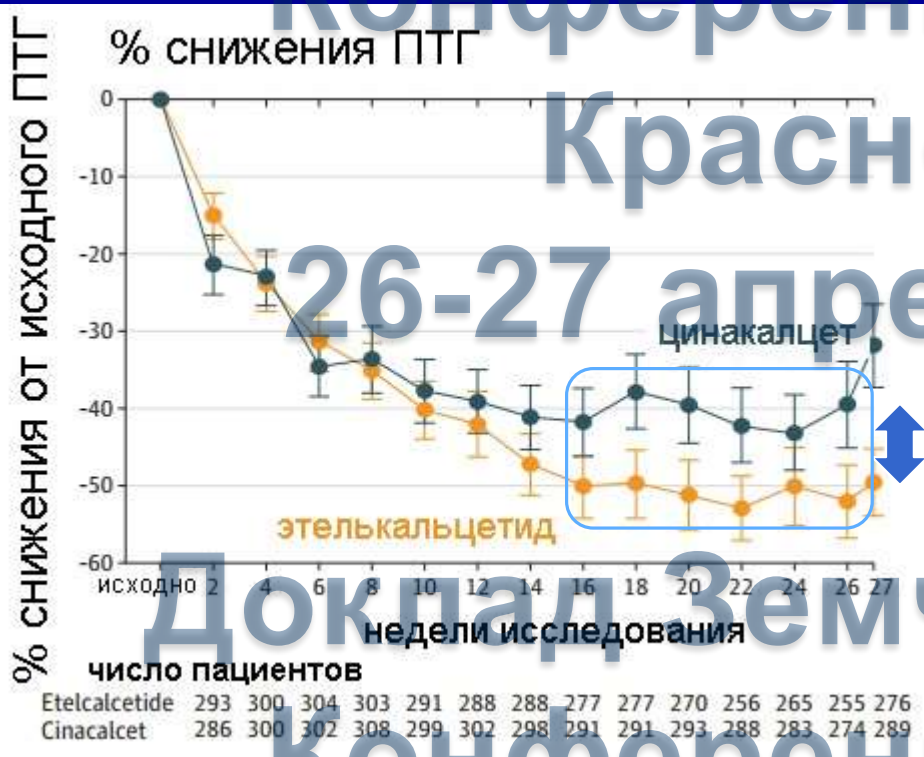
Побочные эффекты	Этель	Цена	p
Ca < 2,08 ммоль/л*	<b>69%</b>	<b>60%</b>	<b>0,013</b>
тошнота	18%	23%	0,171
рвота	13,3%	13,8%	0,858
гипотония	<b>7%</b>	<b>3%</b>	<b>0,019</b>
головная боль	6,5%	7,0%	0,784
судороги	6,5%	5,9%	0,728
диарея	6%	10%	0,055
гипертезия	6,2%	6,7%	0,778
анемия	5,0%	4,4%	0,698
гипокальциемия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

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





# Н2Н: Этелькальцетид v. цинакалцет анализ по подгруппам

## Конференция РДО в Красноярске

подгруппы пациентов с исходным ПТГ:

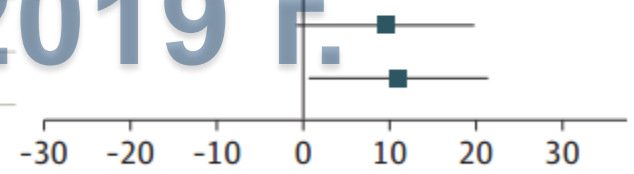
доля пациентов

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

в пользу цинакалцета | в пользу этелькальцетида

<900  
≥900

Подгруппа	Etelcalcetide	Cinacalcet
<900	72% 121/167	62% 97/154
≥900	64% 110/171	53% 97/182
Различия (95% доверительный интервал)		9.5 (-0.7 to 19.7) 11.0 (0.8 to 21.2)



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



число пациентов

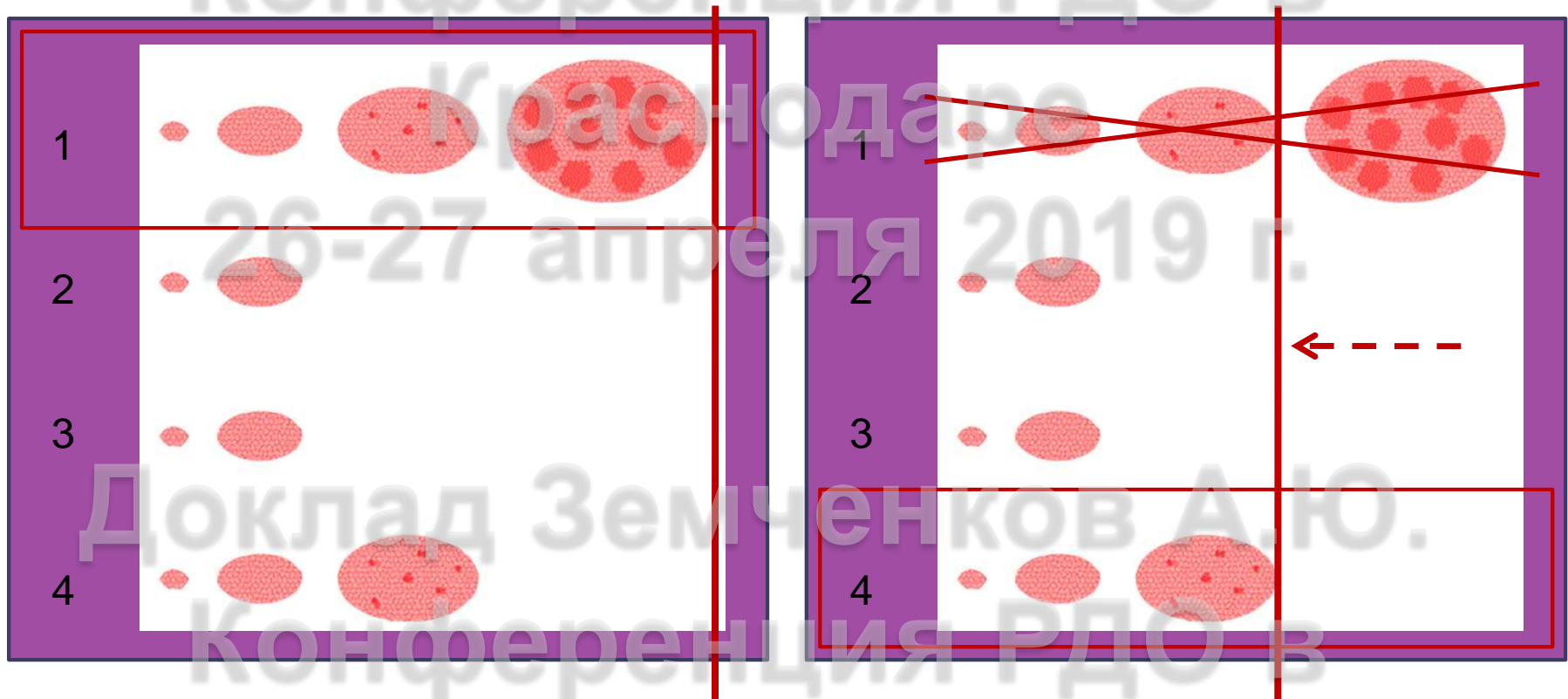
Etelcalcetide	338	293	300	304	303	291	288	288	277	277	270	256	265	255	276
Cinacalcet	341	286	300	302	308	299	302	298	291	291	293	288	283	274	289

1100 пг/мл - 40% = 660 пг/мл

800 пг/мл - 40% = 480 пг/мл

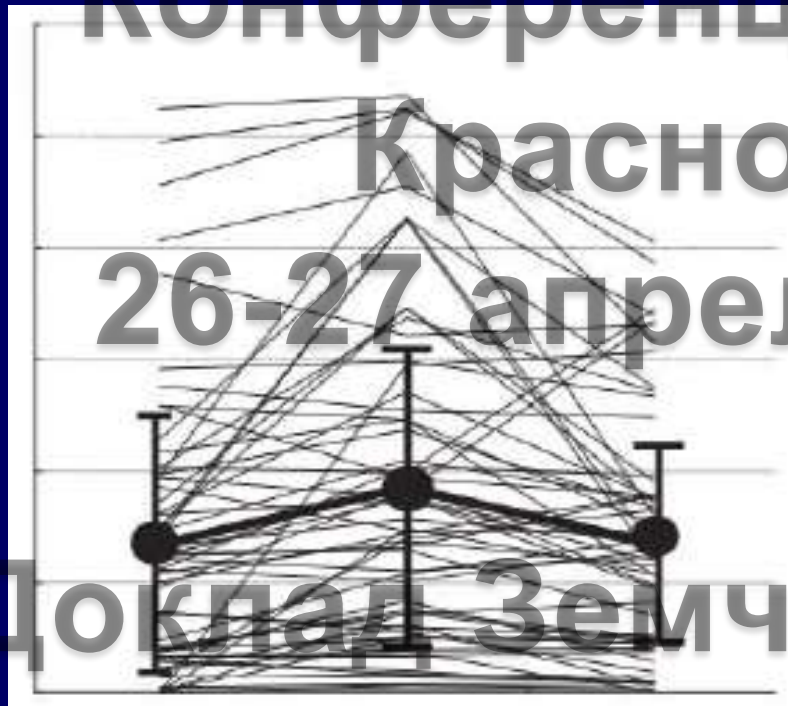


# Асимметрия гиперплазии желез



- 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

# Динамика объема железа при терапии цинакалцетом



возраст, лет	62 ± 9
диализ, мес	167 ± 93
м / ж	36/22
СД / не СД	9/49
<b>CaCO<sub>3</sub></b>	22 (38%)
доза, г	0.9 ± 1.5
<b>Ренагель</b>	42 (72%)
доза, г	3.0 ± 2.6
<b>Кальцитриол</b>	49 (84%)
доза, мкг/нед	1.78 ± 1.18
<b>Цинакалцет</b>	29.5 ± 14.4

-12 ± 4      старт      + 7 ± 3 мес

ПЩЖ

681 ± 638

942 ± 747

708 ± 550

мм<sup>3</sup>

ПТГ

500 ± 279

594 ± 276

245 ± 131

# Доклад Земченков А.Ю. Мечта - ? Реальность - ?

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.

Узловая гиперплазия

Ранняя узловая гиперплазия

Кистозная дегенерация - ?

Диффузная гиперплазия

Норма



Доклад Земченков А.Ю.  
РЕГРЕССИЯ

Конференция РДО в 

Цинакальцет, кальцитриол, селективные активаторы рецепторов D<sub>3</sub>

26-27 апреля 2019 г.

# Великобритания 2007/2009

## 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.

**NHS**

National Institute for  
Health and Clinical Excellence

## Начало применения Парсабива в СПб

- Назначение парсабива - замена мимпары с июля 2018
  - Потенциальные кандидаты (в общ списках + полученные направления) 374
  - По направлениям 321
  - По выписке рецептов в ГНЦ 220

# Что добавилось с появлением препарата Парсабив?

- Более эффективное воздействие на основные показатели ВГПТ в сравнении с цинакальцетом:
  - Более выраженное снижение уровней ПТГ, Са, Р, FGF23
  - Достижение значений ПТГ < 300пг/мл у ≈ 50% пациентов
- Лучший контроль комплаентности (введение после процедуры)

НО

- Увеличение риска развития гипокальциемии с возможным возрастанием рисков:
  - аритмических осложнений
  - ухудшения течения сердечной недостаточности

## Терапия Парсабивом и интервал QT

	Основные плацебо контролируемые исследования (20120229/20120230)	
	Плацебо (N=513) n (%)	Этелкальцетид (N=503) n (%)
<b>Удлинение QTс от начала исследования, мс</b>		
> 30 до 60	29 (5,7)	99 (19,7)
> 60	0 (0,0)	6 (1,2)
<b>Максимальный QTс от начала исследования, мс</b>		
480-500	5,5%	7,2%
> 500	1,9%	4,8%

Снижение кальция сыворотки может пролонгировать QT-интервал, увеличивая риск развития угрожающих жизни желудочковых аритмий

слайд Р.П.Герасимчука; конференция  
«Итоги-2018» 24.12.2018



# Терапия Парсабивом и СН?

Основные плацебо контролируемые исследования				
	Исследование А (20120229)		Исследование В (20120230)	
	Плацебо (N=254) n (%)	Этелкальцетид (N=251) n (%)	Плацебо (N=259) n (%)	Этелкальцетид (N=252) n (%)
Новые случаи ОИМ	2 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,2)	5 (2,0)
Госпитализации по поводу СН	2 (0,8)	7 <b>(2,8)</b>	4 (1,5)	4 (1,6)

В отличие от цинакальцета, применение которого приводило к значимому уменьшению риска госпитализаций по поводу СН, в одном из исследований выявлена обратная тенденция при применении парсабива (не была статистически значимой) ?

слайд Р.П.Герасимчука; конференция  
«Итоги-2018» 24.12.2018

# Негативная модель назначения этелкальцетида

- Уровень кальция ниже 2,2 ммоль/л
- Пролонгированный QT или известный семейный риск внезапной смерти
- Сопутствующие значимые проявления СН

Доклад Земченков А.Ю.  
Плановые закупки на 2019 год  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

- 6900 упаковок по 6 амп по 2,5 мг
- При средней дозе 3,5 мг 3 раза в нед. на 190 чел/год
- При средней дозе 5 мг 3 раза в нед. на 130 чел/год

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

слайд Р.П.Герасимчука; конференция  
«Итоги-2018» 24.12.2018

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

**ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**  
Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
**ПАРАТИРЕОИДЭТОМИИ**  
Краснодаре  
**ИНЪЕКЦИИ VDRA В ПЩЖ**  
26-27 апреля 2019 г.

# Контроль уровня ПТГ в целевом диапазоне

## Инвазивные методы

Местные инъекции:

- этанол
- активаторы рецепторов витамина D
- локальная термодеструкция
- селективная эндоскопическая паратиреоидэктомия

Паратиреоидэктомия:

- тотальная
- субтотальная с аутотрансплантацией ткани ПЩЖ

26-27 апреля 2019 г.



# Обновление Российских рекомендаций 2015

## Доклад Земченков А.Ю. Конференция РДО в

4.2.2. Показания к ПТЭ у пациентов ХБП 3-5D стадий с тяжелым течением ВГПТ определяются при динамическом наблюдении и комплексной оценке клинической и лабораторной симптоматики (1B).

26-27 апреля 2019 г.

4.2.3. Мы рекомендуем проведение ПТЭ у пациентов при;

- повышении уровня ПТГ более 1000 пг/мл в течение > 6 мес., рефрактерном к медикаментозной терапии
- выраженной неконтролируемой гиперкальциемии;
- прогрессировании клинической симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки);
- кальцифилаксии с развитием ишемических изъязвлений кожи;

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в

Краснодаре

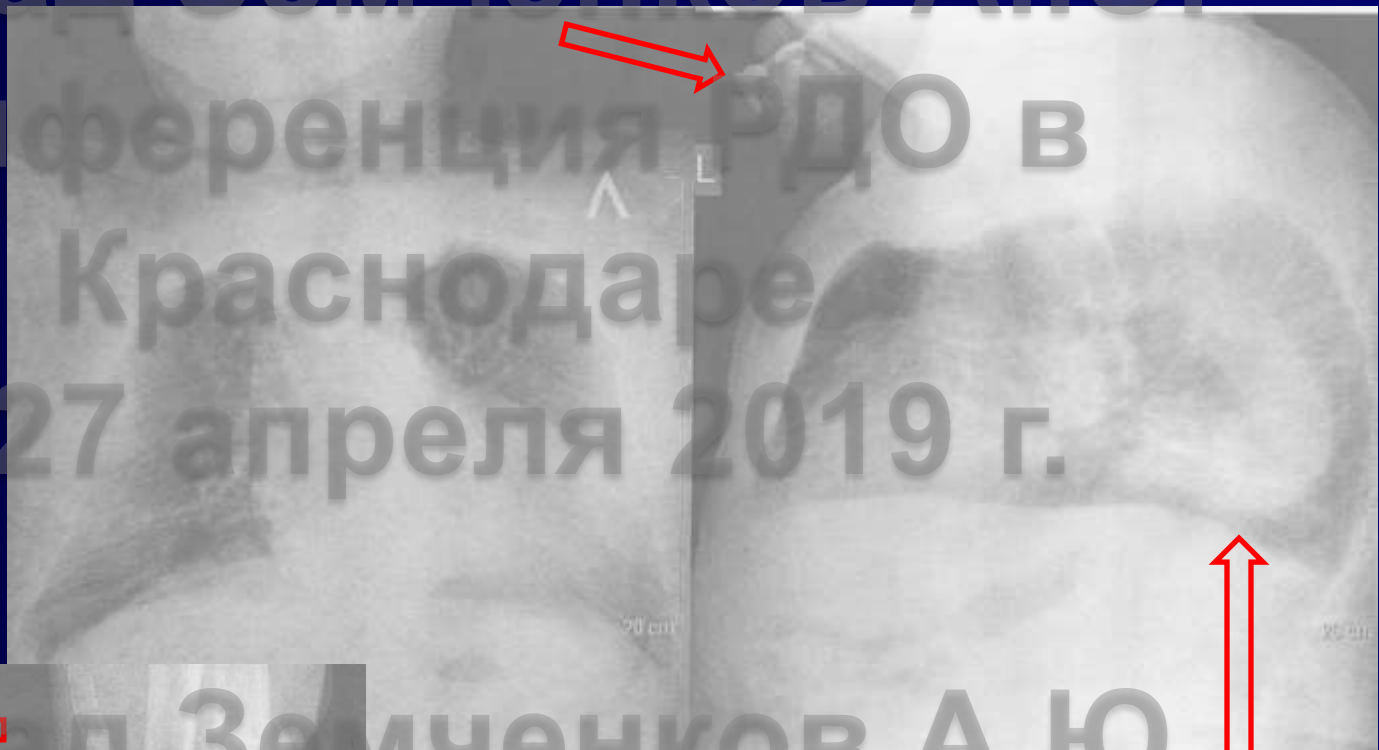
26-27 апреля 2019 г.

Показания к ПТЭ (бывает поздно)

Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в  
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в  
Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Показания к ПТЭ (бывает срочно)

Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



Доклад Земченков А.Ю.

Конференция РДО в

Краснодаре

26-27 апреля 2019 г.



# Распространенность ВГПТ в Северо-Западном ФО РФ

1594 пациента 19 отделений диализа Северо-Западного региона



# Распространенность ВГПТ в Северо-Западном ФО РФ

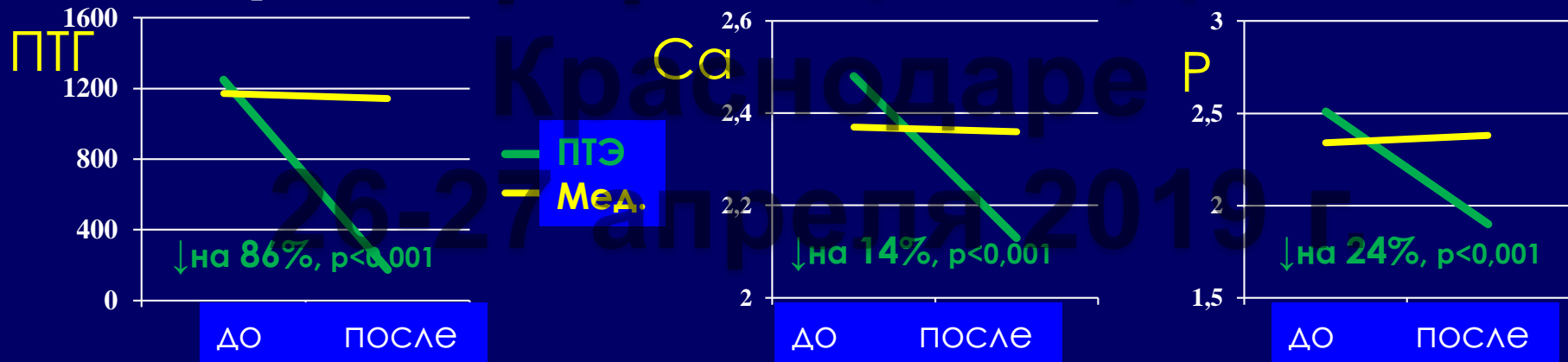
число выявленных на УЗИ паразитовидных желез

	число пациентов	доля пациентов	накопленный % пациентов	ПТГ* (M±SD)
0	1112	69,8%	69,8%	383±319
1	273	17,1%	86,9%	570±404
2	117	7,3%	94,2%	667±399
3	51	3,2%	97,4%	829±407
4	41	2,6%	100%	916±477
<b>Всего</b>	<b>1594</b>	<b>100%</b>		<b>464±375</b>

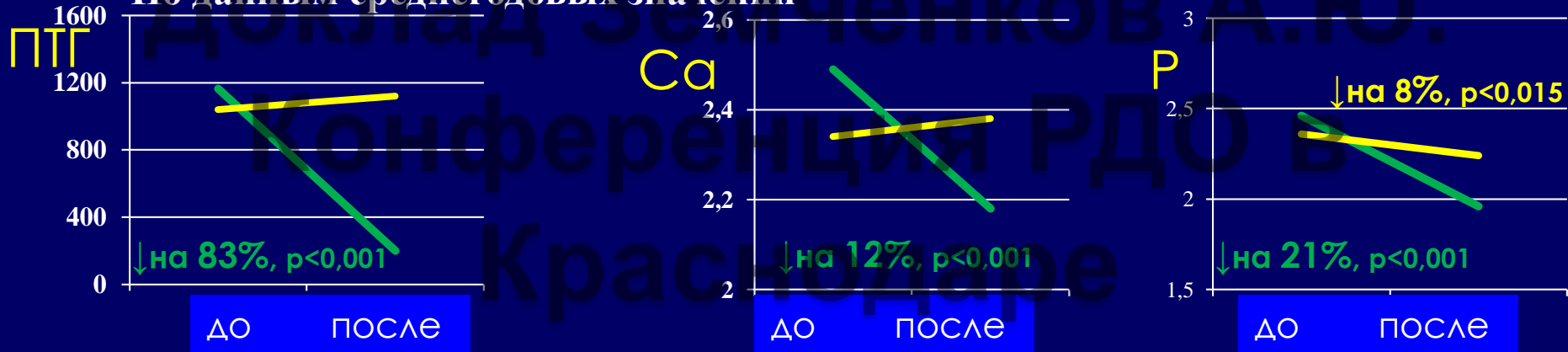


# Динамика лабораторных показателей после паратиреоидэктомии в сравнении с контролем

## Непосредственно после вмешательства

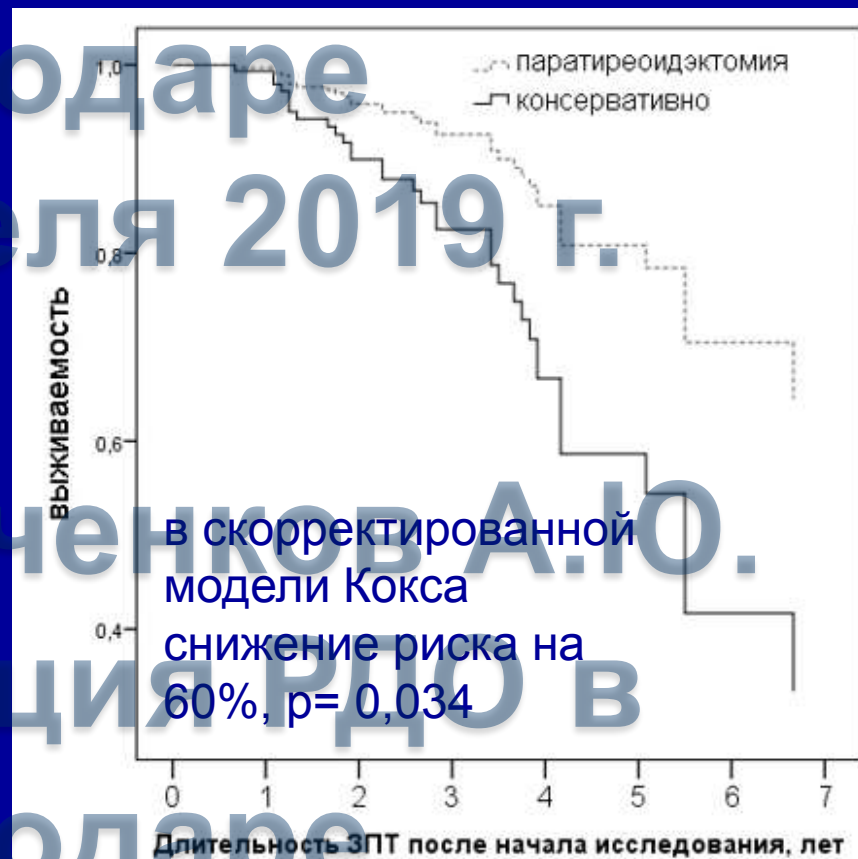
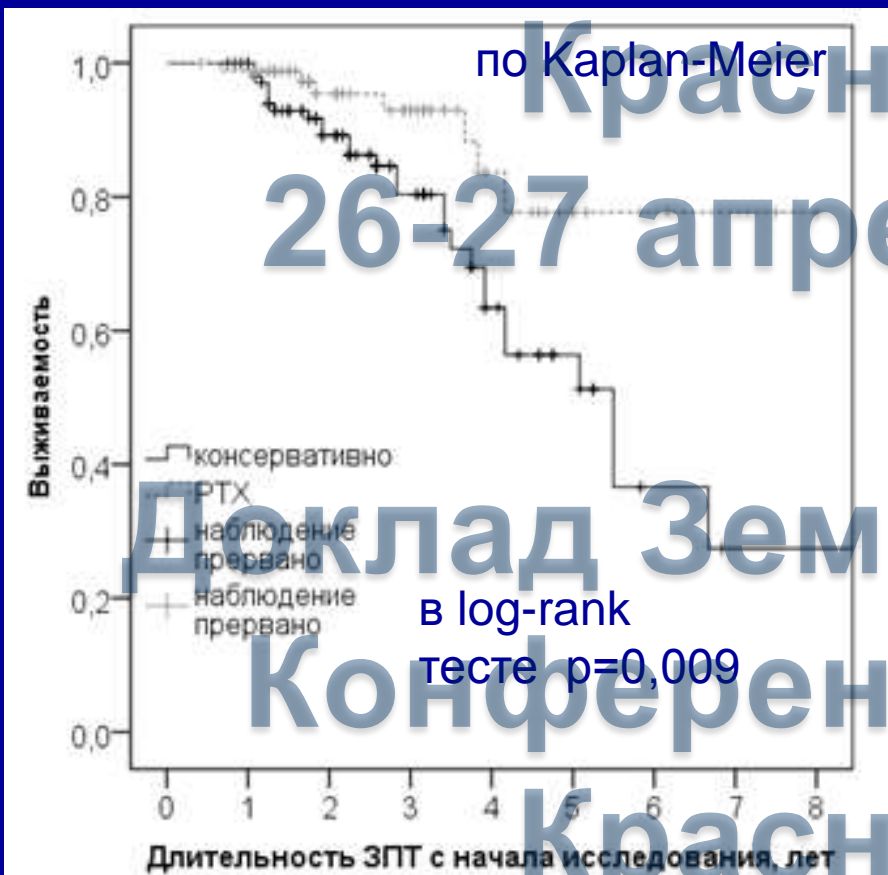


## По данным среднегодовых значений



# ПТЭ: ВЫЖИВАЕМОСТЬ

834 пациента, получавших ЗПТ в 8 отделениях диализа Санкт-Петербурга за период с 2009 по 2014 годы



# Доклад Земченков А.Ю. Показания к ПТЭ

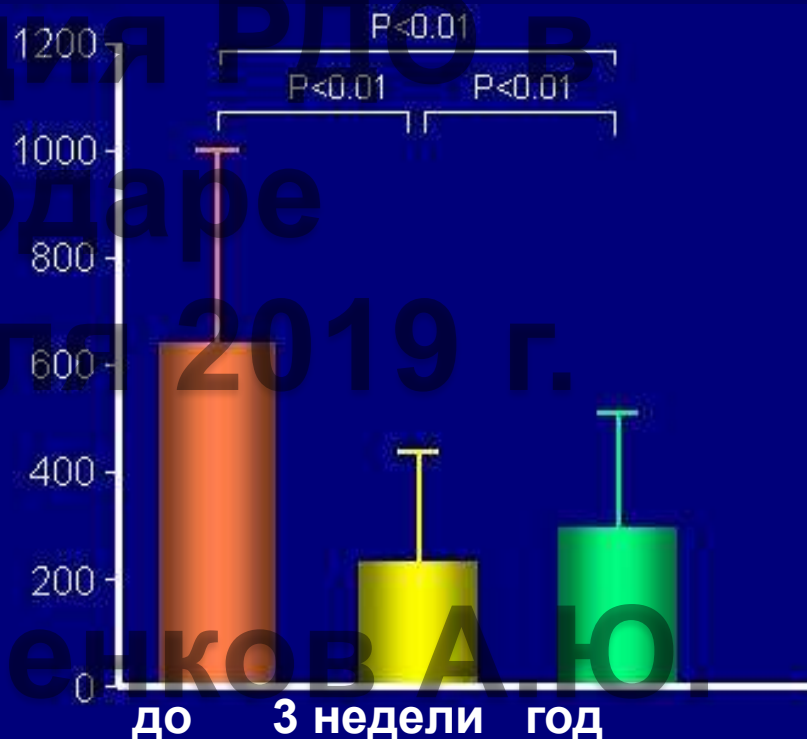
- ПТГ > 800 пг/мл
- на фоне стабильной доступной анти-ГПТ терапии
- выполненная визуализация ПЦЖ  
*клинические признаки*
- Устойчивая гиперкальциемия
- Рост произведения  $[Ca] \times [P] \geq 6,5$  ммоль/л в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфатов
- Прогрессирующее поражение скелета, вызванное ГПТ, отрывы сухожилий
- Постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд, связанный с ГПТ
- Кальцифилаксия

...

26-27 апреля 2019 г.

# Доклад Земченков А.Ю.

- PEIT - percutaneous **ethanol** injection therapy
- PCIT - percutaneous **calcitriol** injection therapy



Kakuta, AJKD 33: 1091, 1999

**Fukagawa M.** Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of the parathyroid in chronic dialysis patients: **the Japanese strategy.**

Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2574–2577

# Эффект местных инъекций D в паращитовидные железы

ПТГ более 600 пг/мл в течение двух последовательных кварталов при уровне кальция более 2,1 ммоль/л

группа местных инъекций

	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес.	921 ± 356	574 ± 330	-347 ± 360	-471 ÷ -223	<0,001
ПТГ 1 год	770 ± 333	556 ± 227	-214 ± 255	-302 ÷ -127	<0,001
Ca	2,32 ± 0,22	2,37 ± 0,25	0,04 ± 0,16	-0,01 ÷ 0,1	0,12
P	1,92 ± 0,5	1,74 ± 0,47	-0,18 ± 0,24	-0,26 ÷ -0,09	<0,001
ЩФ	119 ± 46	100 ± 46	-20 ± 42	-34 ÷ -5	0,01

группа сравнения

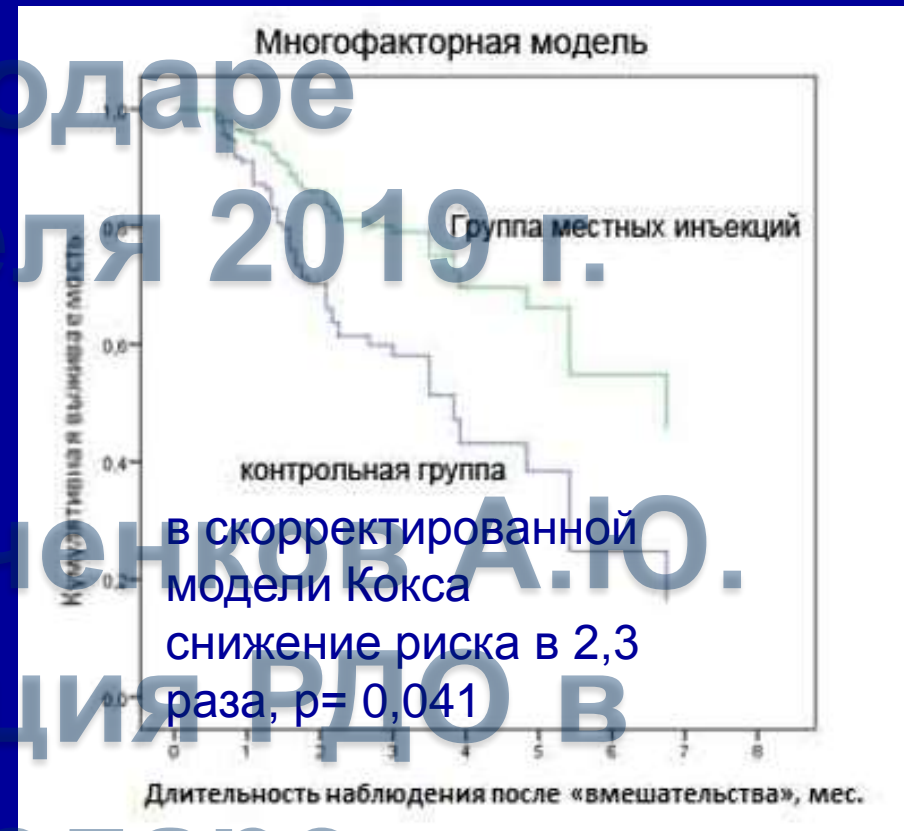
	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес.	823 ± 154	838 ± 270	15 ± 308	-64 ÷ 95	0,71
ПТГ 1 год	750 ± 188	834 ± 219	84 ± 277	13 ÷ 156	0,02
Ca	2,32 ± 0,25	2,3 ± 0,18	-0,02 ± 0,22	-0,08 ÷ 0,04	0,44
P	2,08 ± 0,35	2,09 ± 0,41	0,01 ± 0,28	-0,06 ÷ 0,09	0,74
ЩФ	144 ± 112	146 ± 112	2 ± 49	-14 ÷ 18	0,76



Герасимчук Р.П. и соавт.

Трансплантация и искусственные органы, 2016 18(2):74-81

# Эффект местных инъекций D в парацитовидные железы: выживаемость



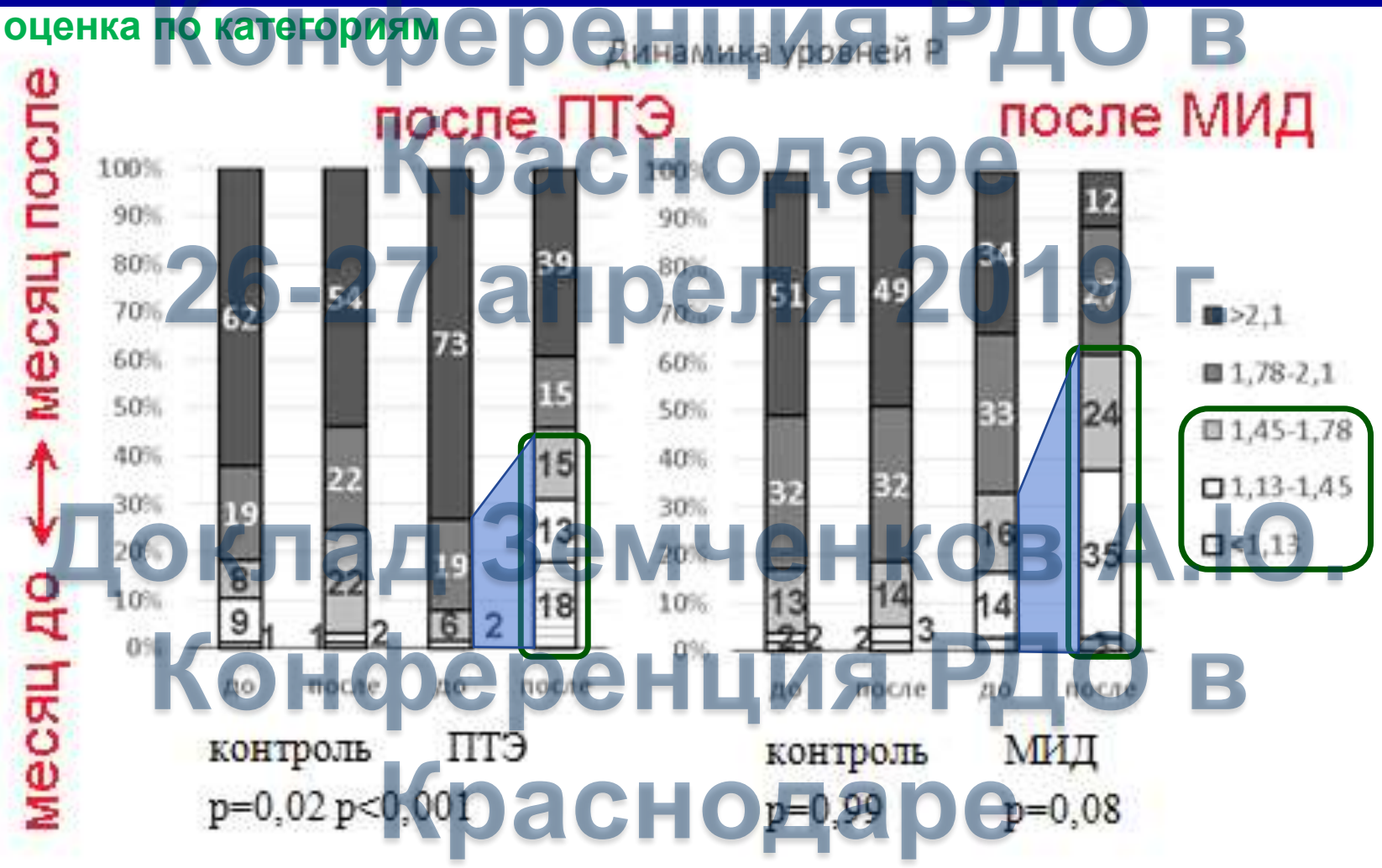
Герасимчук Р.П. и соавт.

Трансплантация и искусственные органы, 2016; 18(2):74-81



# Сопоставление эффектов ПТЭ и местных инъекций D: непосредственный результат

оценка по категориям



# Сопоставление эффектов ПТЭ и местных инъекций D: отсроченный результат

оценка по категориям

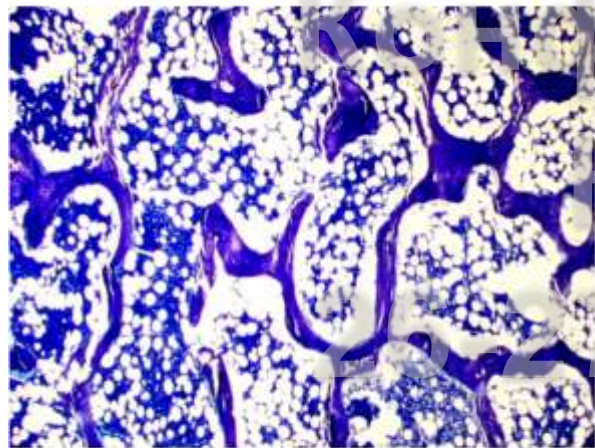


Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

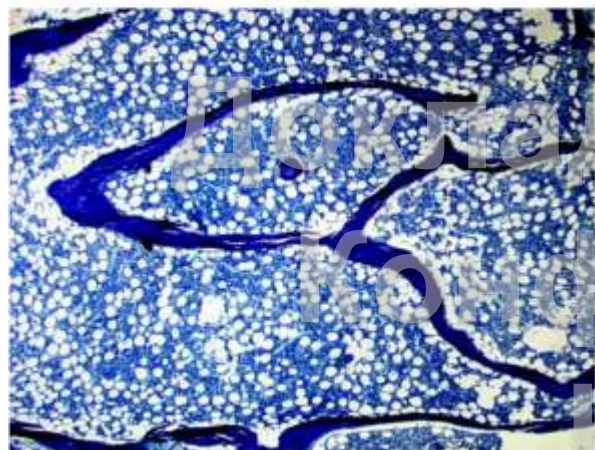
Доклад Земченков А.Ю.  
**ДИНАМИЧЕСКАЯ**  
Конференция РДО в  
**БОЛЕЗНЬ КОСТИ**  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

# ABD – Adynamic Bone disease

(A)



(B)



- частота – не определена (5% – 71%), при диабете, на ПАПД – чаще, сильно зависит от *дефиниции* ABD)
- причина: - исторически – Aluminum
  - с 1980-90х – избыток подавления ПТГ
  - резистентность скелета к ПТГ

(перегрузка P, дефицит D3, фрагменты ПТГ-антагонисты, ↑остеопротегерин, ↓BMP, периферический эффект лептина, сниженная вариабельность ПТГ)

- уремия

- дисфункция остеоцитов

(FGF- 23, Dkk1, Fam20C, Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальная система, склеростин)

- фосфаты

- диабет

26-27 апреля 2019 г.

Уремические токсины  
КПГ, факторы роста,  
BMP, цитокины

Нарушения в  
Wnt-сигнальной  
системе

Относительный гипопаратирозидизм,  
резистентность скелета

Снижение скорости остеогенеза  
без дефекта минерализации

Adynamic Bone disease

диабет

нагрузка Ca: P-  
биндеры, избыток  
VitD, высокий CaD

гипогонадизм

старение

паратиреоид-  
эктомия

воспаление

раса

алюминий

стероиды

ацидоз

бисфосфонаты

# Диагноз ABD

- «золотой стандарт» – биопсия - малореализуем
- биохимические параметры не дают адекватного прогноза гистологии
- ПТГ: <150 пг/мл (KDOQI-2003)  
<100 пг/мл (EBPG-2010)
- ценности добавляет щелочная фосфатаза (костная фракция) < 20 нг/мл
- много пациентов из «целевого» диапазона ( $\times 2-9$  норм) фактически имеют весь спектр морфологических диагнозов независимо от присутствия Al во фронте  
(комбинация с низким остеопротегерином, склеростином, ...)



# Ведение пациентов с ABD

- изменить уровень ПТГ - минуты!
- обратить течение High-T-ROD – недели;
- обратить течение Low-T-ROD – месяцы;

Table 1. Treatment Options in ABD

## Avoid

Aluminum or trace metal exposure  
Bisphosphonates and other antiresorptive agents  
Excessive calcium load: ↓ calcium-based P binders,  
↓ active forms of vitamin D  
Excessive PTH oversuppression: ↓ vitamin D,  
↓ calcimimetics

избежать

## Consider

Non-calcium-based P binders  
Native vitamin D to achieve calcidiol levels > 20-30 ng/mL  
Paricalcitol > calcitriol

рассмотреть

## Active increase in PTH levels

Decrease previous Ca dialysate content  
Low Ca dialysate

активировать

## Others (?)

Recombinant PTH  
Parathyroid allotransplantation  
Antisclerostin monoclonal antibodies

другое



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

## Средства коррекции ВГПТ

- гиперфосфатемия – the first
  - предотвращение сосудистой кальцификации – тоже the first
- кальцимитетики
  - AVDR
  - комбинация
- } до аденомы
- визуализация
  - местные инъекции D
  - паратиреоидэктомия





Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.

Доклад Земченков А.Ю.  
Конференция РДО в  
Краснодаре  
26-27 апреля 2019 г.