

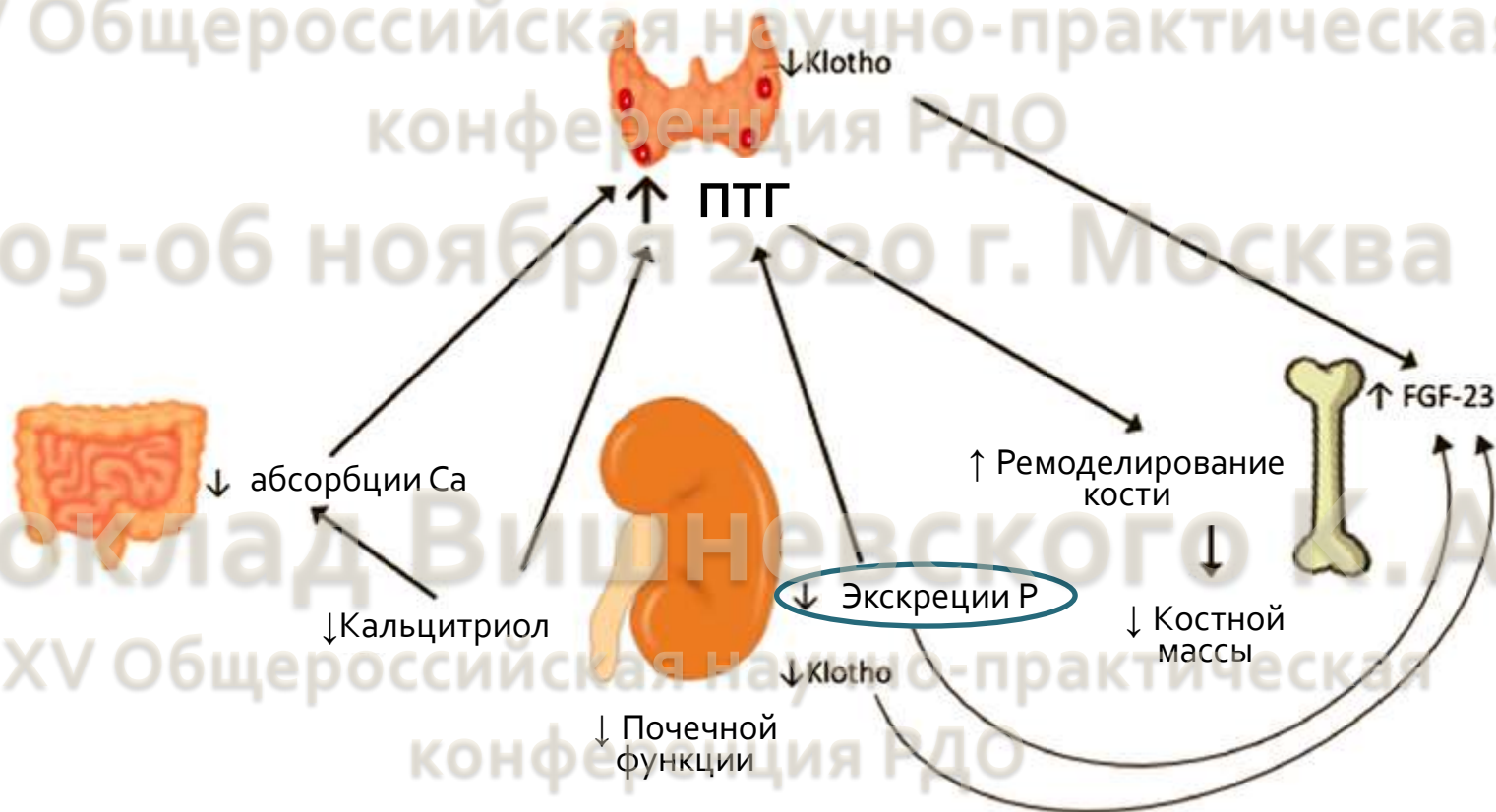


# Современные подходы к терапии МКН-ХБП у пациентов на диализе

Вишневский К.А.

2020

# Классическая патофизиология МКН-ХБП



# Классические направления терапии МКН-ХБП

- Диета с ограничением фосфатов
- Фосфат-связывающие медикаменты
- Аналоги витамина Д
- Кальцимитетики

Контроль  
Са, Р, ПТГ

Суррогатные  
критерии!

Establishing Core Outcome Domains in Hemodialysis: Report of  
the Standardized Outcomes in Nephrology-Hemodialysis  
(SONG-HD) Consensus Workshop Allison Tong et al.

*Am J Kidney Dis.* 2017 January ; 69(1): 97-107. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.022.

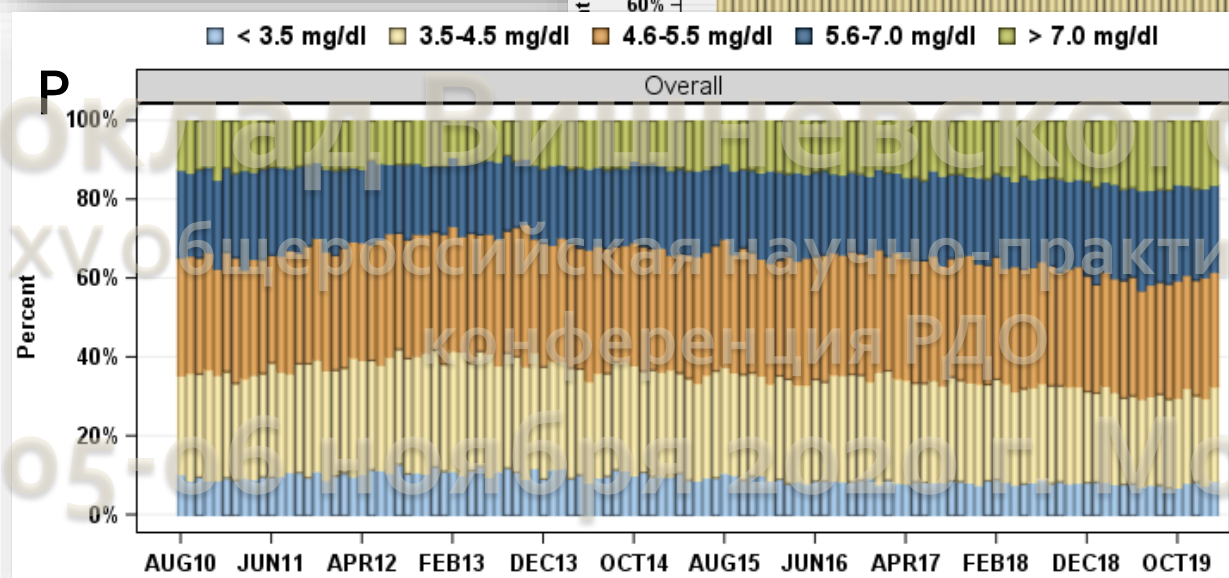
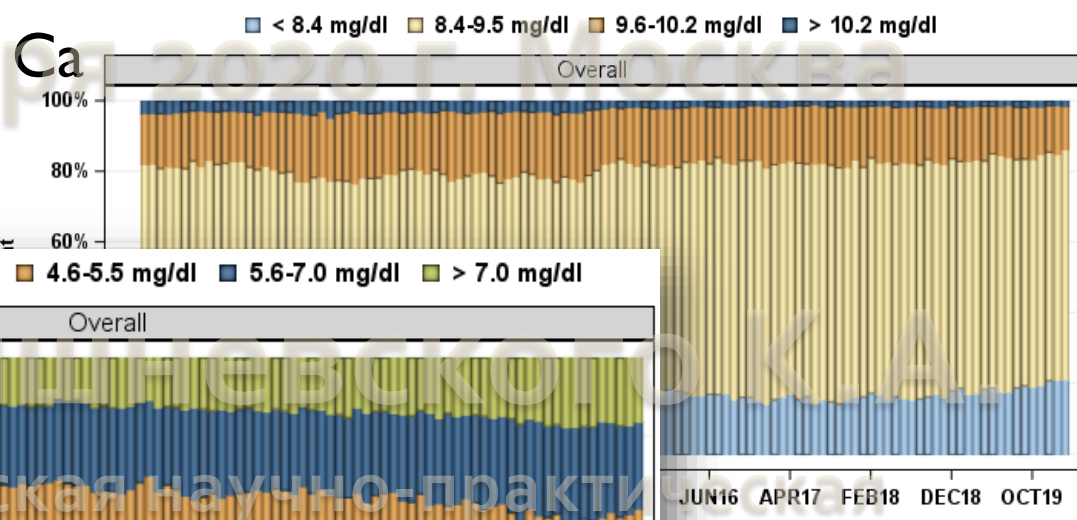
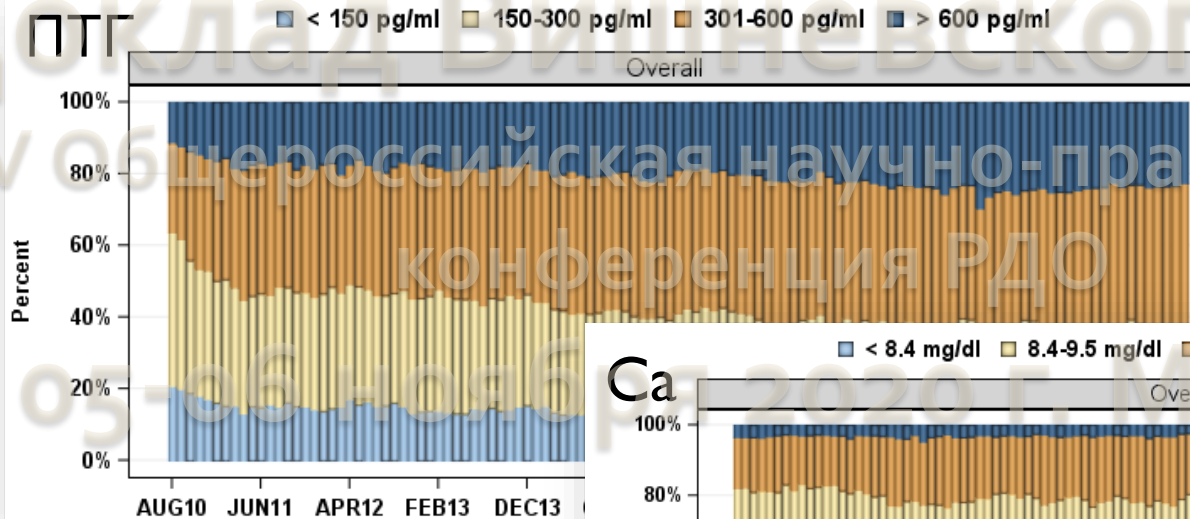
**Основные критерии: выживаемость и качество жизни**

# Основные точки опоры:

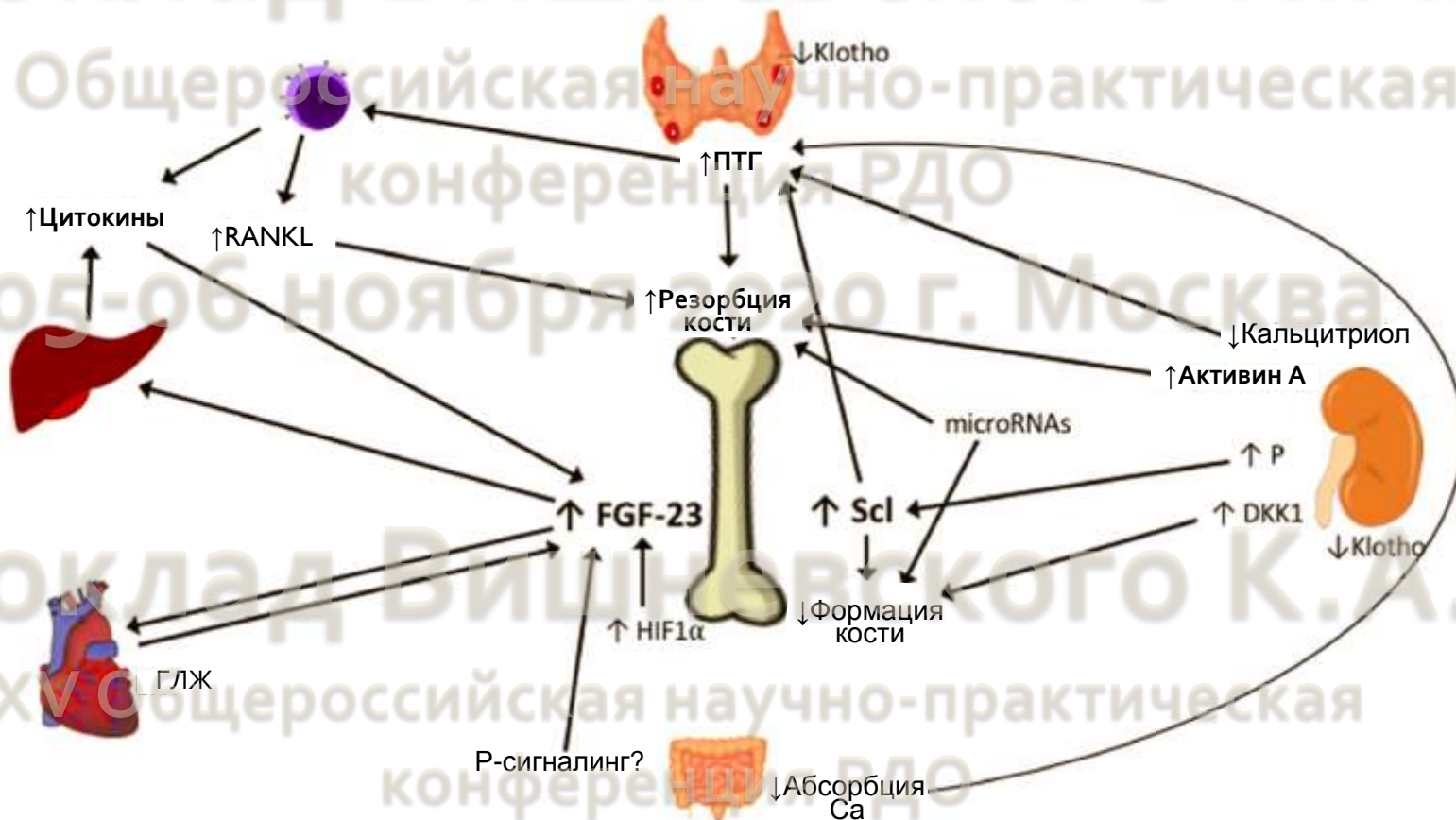
## Рекомендации KDIGO 2017

- 4.1.1: Лечение ККН-ХБП должно основываться на последовательных оценках уровней **фосфата, кальция и ПТГ, рассматриваемых вместе** (нет оценки)
- 4.1.2: Мы предлагаем снизить повышенный уровень фосфатов до нормальных значений (Класс 2C)
- 4.1.5: Решение о лечении должно основываться на прогрессировании заболевания, уровне фосфора (нет оценки)  
**ПТГ: 130-585 пг/мл**
- 4.1.8: Мы предлагаем использовать препараты для лечения гиперкальциемии при лечении гиперкальциемии (Класс 2C)  
**Фосфаты: 0,87-1,45 ммоль/л**  
**Кальций: 2,15-2,6 ммоль/л**
- 4.1.3: Мы предлагаем использовать препараты для лечения гиперкальциемии при лечении гиперкальциемии (Класс 2C)
- 4.1.6: Мы предлагаем ограничить дозу фосфатсвязывающих препаратов (ФСП) на основе кальция у взрослых, получающих ФСП (класс 2B)
- 4.2.3: Мы рекомендуем поддерживать уровни иПТГ в диапазоне примерно от 2 до 9 раз выше верхнего диапазона нормы (класс 2C)
- 4.2.4: У пациентов, нуждающихся в терапии, снижающей ПТГ, мы предлагаем кальцимитетики, кальцитриол или аналоги витамина D, или комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогами витамина D (класс 2B)

# Соблюдение рекомендаций



# Патофизиология МКН-ХБП: дополнительные факторы



RANKL - receptor activator of nuclear factor B ligand  
 FGF-23 – fibroblast growth factor 23  
 DKK1 – Dickkopf-related protein 1  
 Scl – sclerostin  
 HIF-1 $\alpha$  – hypoxia-inducible factor

# Ключевая роль остеоцитов



# Мочевая кислота и МКН-ХБП

- Гиперурикемия независимо связана с кальцификацией меди
- Снижение уровня МК приводит к уменьшению выраженности кальцификации

Повышение сердечно-сосудистой смертности



Повышение риска переломов



- Положительная корреляция между уровнями МК и ПТГ
- Снижение отношения ПТГ/Вит Д
- Снижение ПТГ → снижение МК

- МК ингибирует активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы
- $\downarrow$ МК →  $\uparrow$ активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы
- Гиперурикемия →  $\downarrow$ уровня вит Д
- При подагре низкий уровень вит Д

- Положительная корреляция между уровнями FGF-23 и МК
- FGF-23 снижает почечный клиренс МК

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
05-06 ноября 2020 г. Москва

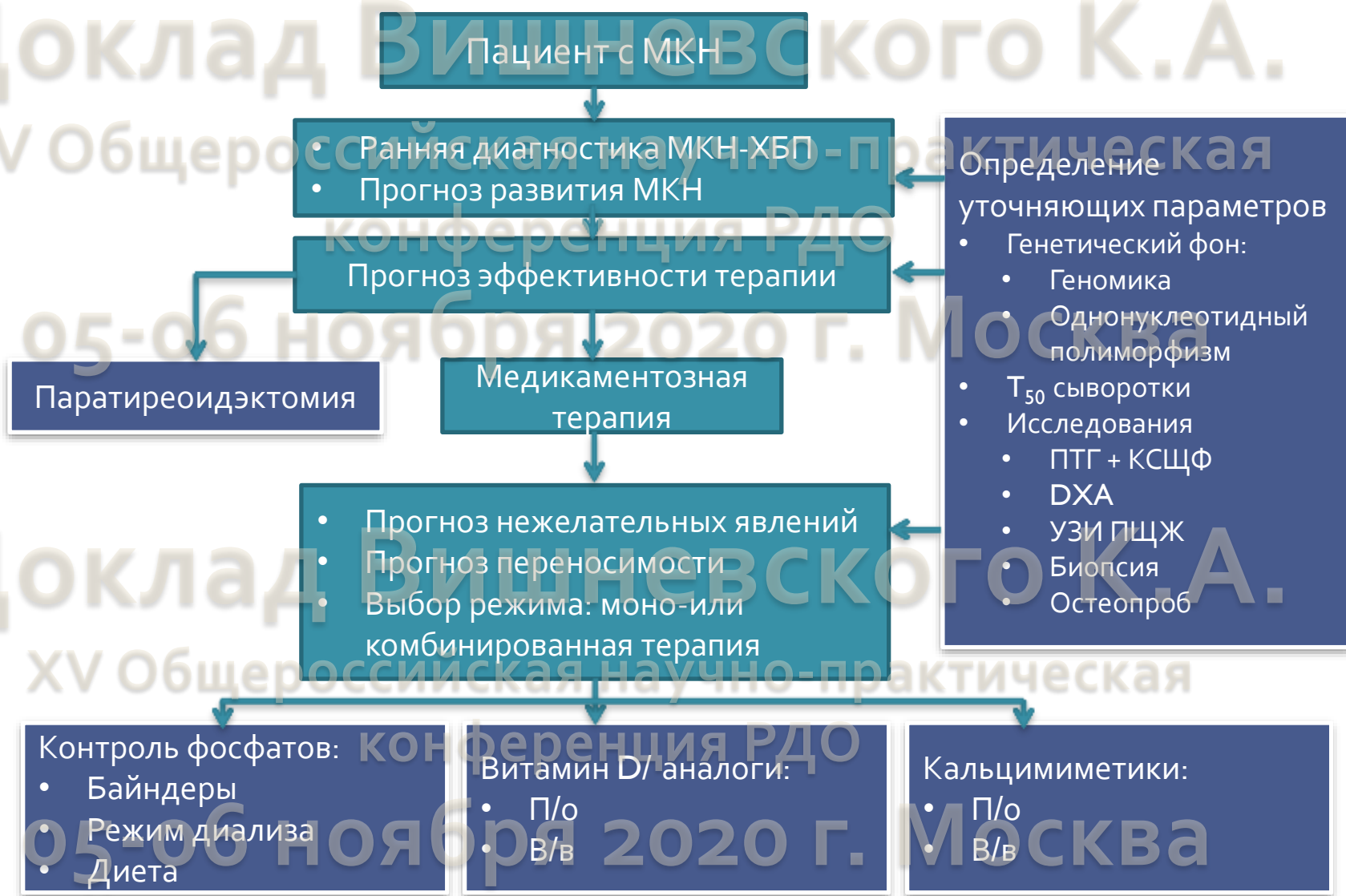


# Качество сна и МКН



- Остеобласты и остеокласты следуют циркадному ритму и могут изменять свои функции в случае нарушения сна
- Гипоксия при синдроме ночного апноэ часто связана с окислительным стрессом, который способствует резорбции кости
- Обнаружена связь продолжительности сна с уровнями маркеров формирования и резорбции кости
- Как долгое, так и короткое время сна связано с низкой минеральной плотностью кости

# Осмысленный выбор терапии МХН-ХБП



# Влияние терапии на маркеры МКН

	Ca	P	ПТГ	25 вит Д	FGF-23	Klotho	Склеростин
Ca-содержащие Р-байндеры	-/↑	↓	↓	N/A	-/↓	↑	N/A
Не содержащие Ca Р-байндеры	-	↓	↓	N/A	↓↓	↑	↓
Нативный вит Д	-/↑	-	↓	↑	-/↑	↑	-
Аналоги вит Д	↑	↑	↓↓		↑↑	↑	↑
Кальцимитетики	↓	↓	↓↓	-	↓	?	↑
ПТЭ	↓	↓	↓↓↓↓	-	-/↓	-/↓	↑↑
Петлевые диуретики	-	-	↑	N/A	N/A	N/A	N/A
Тиазидные диуретики	-/↑	-	↓	N/A	N/A	↑	N/A

# Фосфор

Доклад Вишневого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

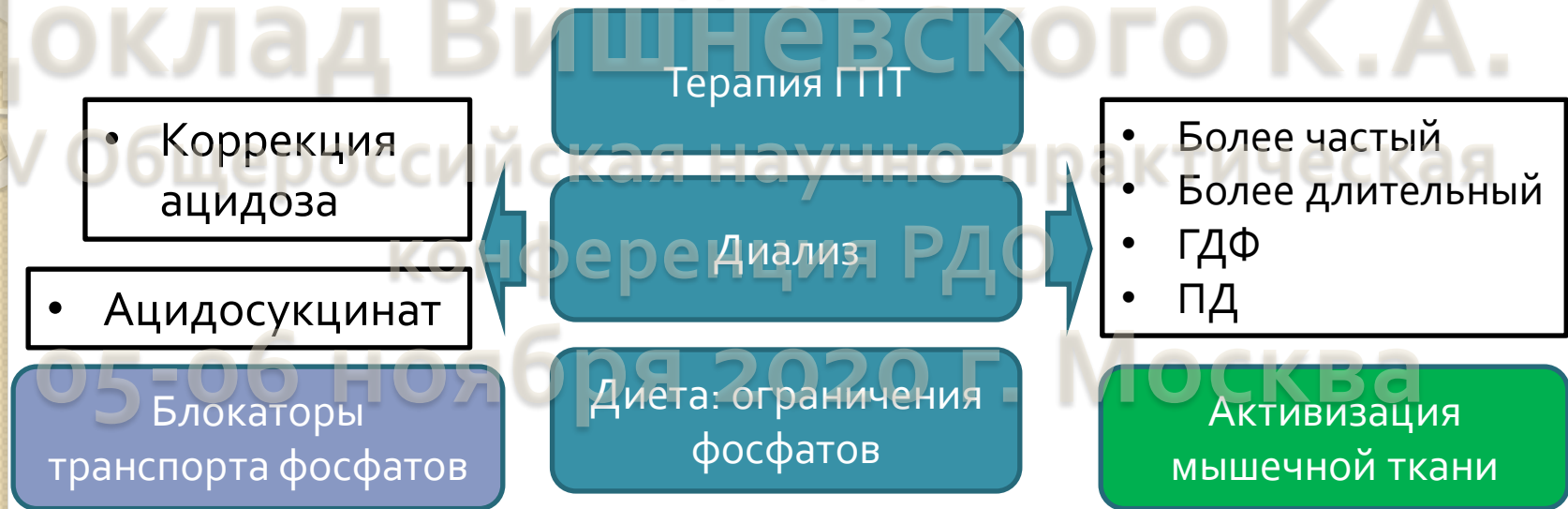


Доклад Вишневого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

# Борьба с гиперфосфатемией: комплексный подход



## Проблемы:

- Выбор пищи с низким содержанием Р на постоянной основе
- Баланс между достаточным потреблением белков и ограничением Р
- «Скрытые» фосфаты: недостаточно полная маркировка продуктов

Недостаточный контроль

Фосфат-  
связывающие  
медикаменты

# Витамин Д

Доклад Вишневого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



Доклад Вишневого К.А.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

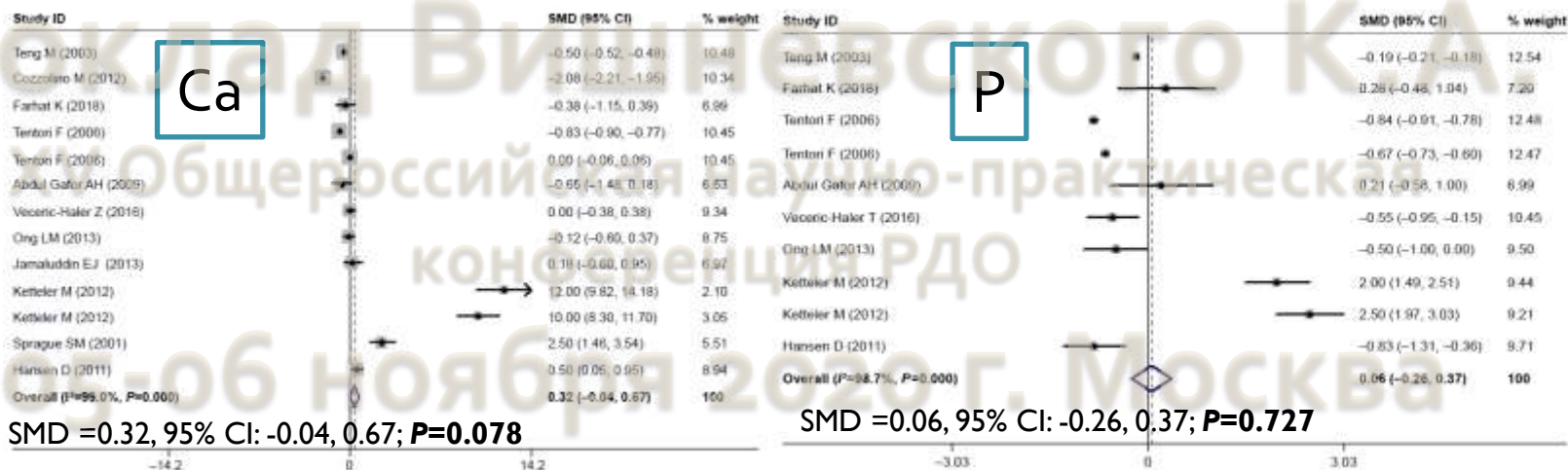
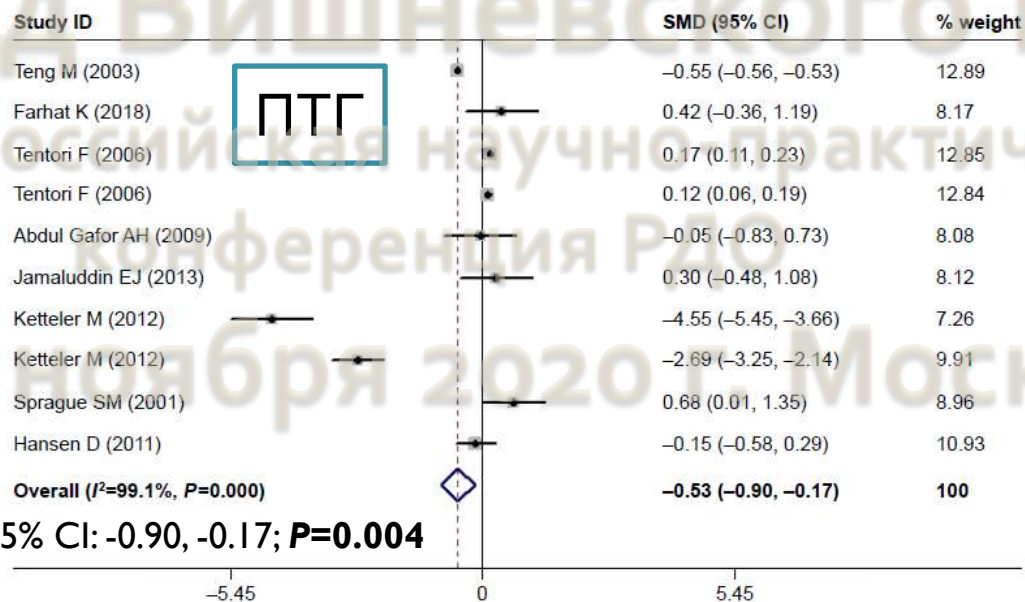
05-06 ноября 2020 г. Москва

# Фундамент терапии МКН-ХБП: витамины Д

ХБП-специфичный эффект	Свидетельства эффекта на основании исследований:	
	Эргокальциферол/ Холекальциферол/ Кальцифедиол или 25(OH)D	Активная форма витамина D (Кальцитриол, Парикальцитол) или 1,25(OH) <sub>2</sub> D
Снижение ПТГ	Ritter (2006)B Kandula (2011)M Sprague (2016)R	Coyne (2006)R Coyne (2014)R Thadhani (2012)R
Положительное действие на костную и мышечную ткань	Theodoratou (2014)M Bischoff-Ferrari (2006)M	van Driel (2006)M
Снижение протеинурии	Melamed (2009)O	de Zeeuw (2010)R Cheng (2012)M
Уменьшение прогрессии ХБП	Melamed (2009)O	-
Снижение частоты кардиологических осложнений	Robinson-Cohen (2013)O	-
Смертность от всех причин	Afzal (2014)O Melamed (2008)O	Kalantar-Zadeh (2011)O

R – рандомизированное контролируемое  
B – фундаментальное научное  
O – наблюдательное  
M – мета-анализ

# Эффективность парикальцитола в сравнении с кальцитриолом





# Выживаемость: парикальцитол vs кальцитриол



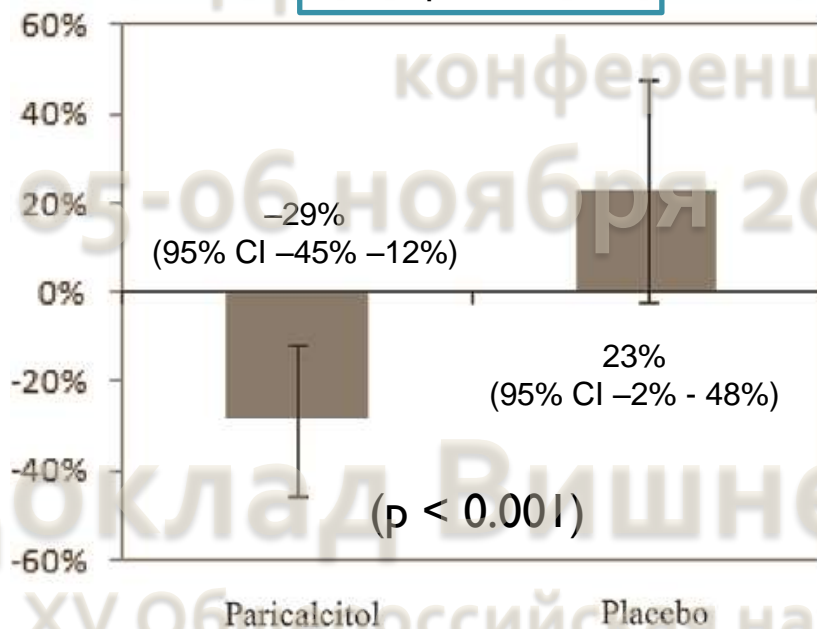
Liu Y et al. Drug Des Devel Ther. 2019 Mar 28;13:999-1009.

+ абсолютный комплаенс в/в формы

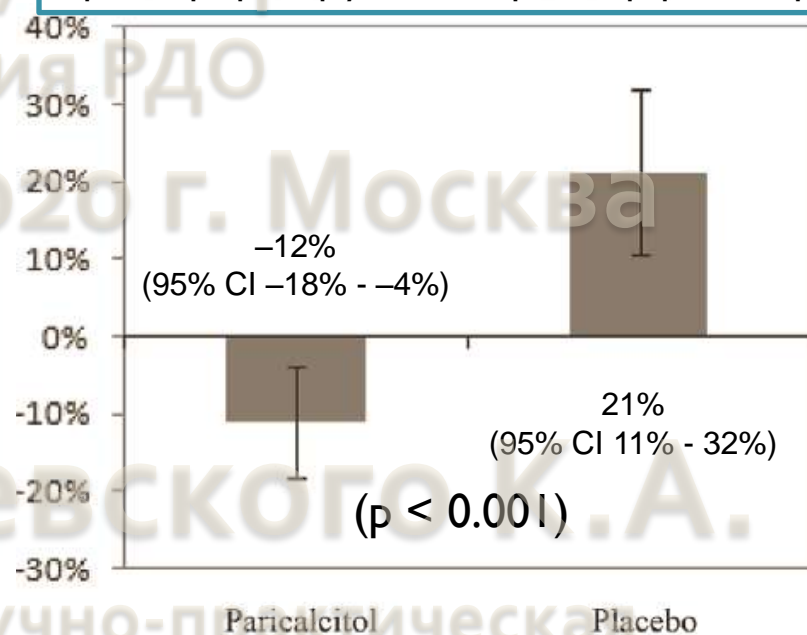
# Парикальцитол у пациентов после АТПП: снижение выраженности воспаления

N=168

Интерлейкин-6



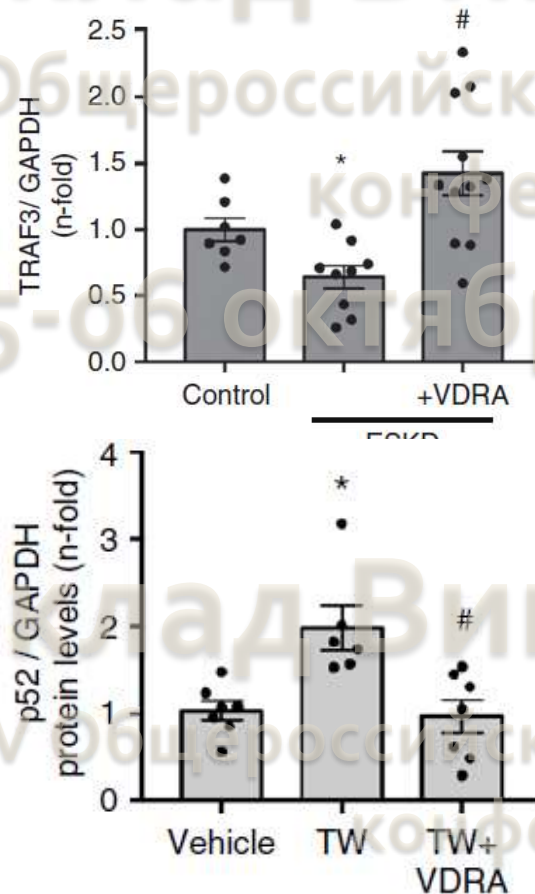
Трансформирующий фактор роста- $\beta$



Oblak M et al. Clin Nephrol. 2017 Supplement 1;88(13):119-125.

Обсуждается новое показание к назначению парикальцитола:  
профилактика и лечение ВГПТ у пациентов после АТПП

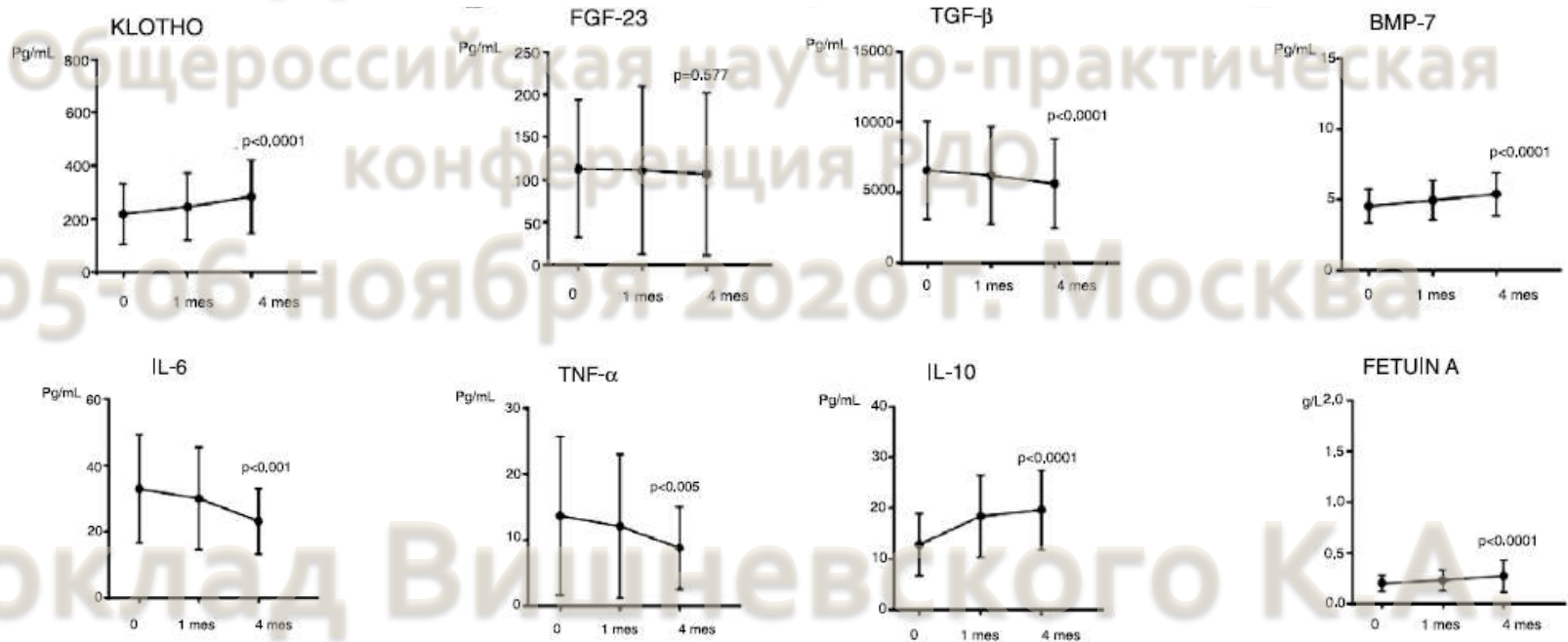
# Противовоспалительный эффект парикальцитола: все больше доказательств



- Факторы воспаления при ХБП: подавление фактора 3, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF3), неканоническая активация NF- $\kappa$ B2 (субъединица p52), снижение уровня PBMC (моноклеарные клетки периферической крови)
- Парикальцитол может обратить подавление TRAF3 независимым от рецептора витамина D образом, что свидетельствует о новых сигнальных путях, лежащих в основе противовоспалительного действия

05-06 октября 2020 г. Москва

# За пределами МКН: эффект парикальцитола на воспалительные, фиброзные параметры и факторы кальцификации



- Додиализные пациенты (N=59): повышение Klotho, снижение TGF-β, IL-6, TNF-α, рост BMP-7, IL-10, Фетуина А

# Парикальцитол vs COVID-19

- Дефицит витамина D и недостаточная активация VDR могут усугубить респираторный синдром при COVID-19
- Парикальцитол подавляет провоспалительные и профиброзные изменения
- Предлагается дополнить терапию пациентов с COVID-19 парикальцитолом для сдерживания цитокинового шторма
- Особенно данная терапия может быть актуальна для «цветных» людей, у которых более высокий уровень смертности от COVID-19 и более низкий уровень витамина D

# Парикальцитол vs Кальцитриол: Снижение затрат на ЭПО и госпитализации



	1 год		5 лет	
	Парикальцитол	Кальцитриол	Парикальцитол	Кальцитриол
Терапия ВГПТ	1,123.44	63.88	2,403	319
ЭПО	<b>16,478</b>	19,522.95	<b>82,394</b>	97,615
Fe	187.76	143.21	939	716
Госпитализации	<b>8,019.41</b>	11,647.99	<b>43,095</b>	62,595
Всего	<b>25,809.50</b>	31,378.02	<b>128,831</b>	161,245

XV Общероссийская научно-практическая  
конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Luis Manjarres et al., 2016

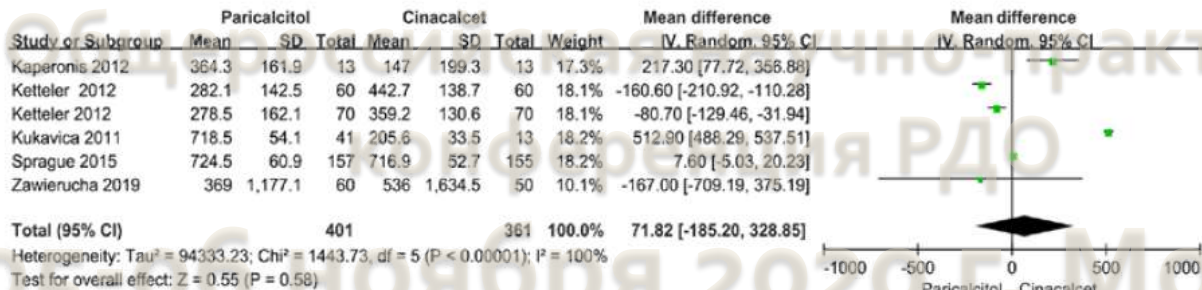
# Анализ эффективности затрат при терапии парикальцитолом по сравнению с цинакалцетом

IMPACT-SHPT

Мера эффективности	Разница в стоимости ( $З_n - З_ц$ ) [USD] <sup>a</sup>	Разница в эффективности ( $Э_n - Э_ц$ ) <sup>b</sup>	ICER ( $З_n - З_ц / (Э_n - Э_ц)$ ) <sup>c</sup>	Вероятность доминирования парикальцитолом [%] <sup>c</sup>
<b>Главная «конечная точка»</b>				
иПТГ 150–300 пг/мл <sup>d</sup>	-5,814	0.23	Парикальцитол доминирует	99.1
<b>Дополнительные «конечные точки»</b>				
≥30% снижение уровня иПТГ <sup>e</sup>	-5,814	0.35	Парикальцитол доминирует	100
≥50% снижение уровня иПТГ <sup>f</sup>	-5,814	0.43	Парикальцитол доминирует	100
Кальций сыворотки 8,4–10,5 мг/дл <sup>g</sup>	-5,814	0.39	Парикальцитол доминирует	100
иПТГ 150–300 пг/мл и кальций сыворотки 8,4–10,5 мг/дл <sup>h</sup>	-5,814	0.36	Парикальцитол доминирует	100

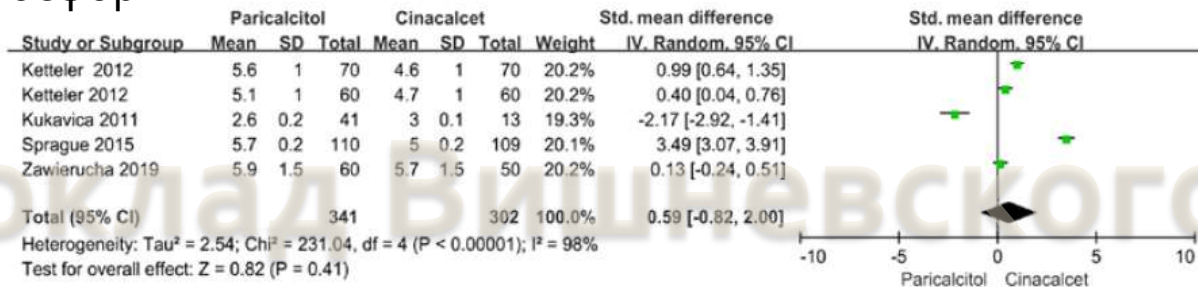
# Клиническая эффективность: парикальцитол vs цинакалцет

## ПТГ



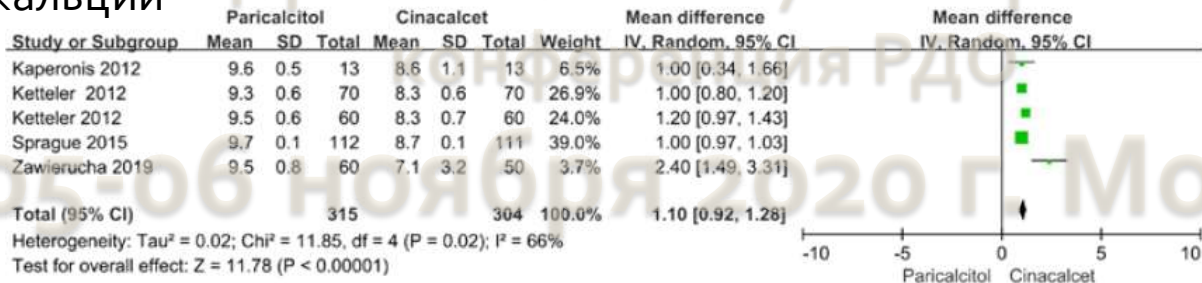
Сравнимая  
эффективность

## Фосфор



Сравнимая  
эффективность

## Кальций

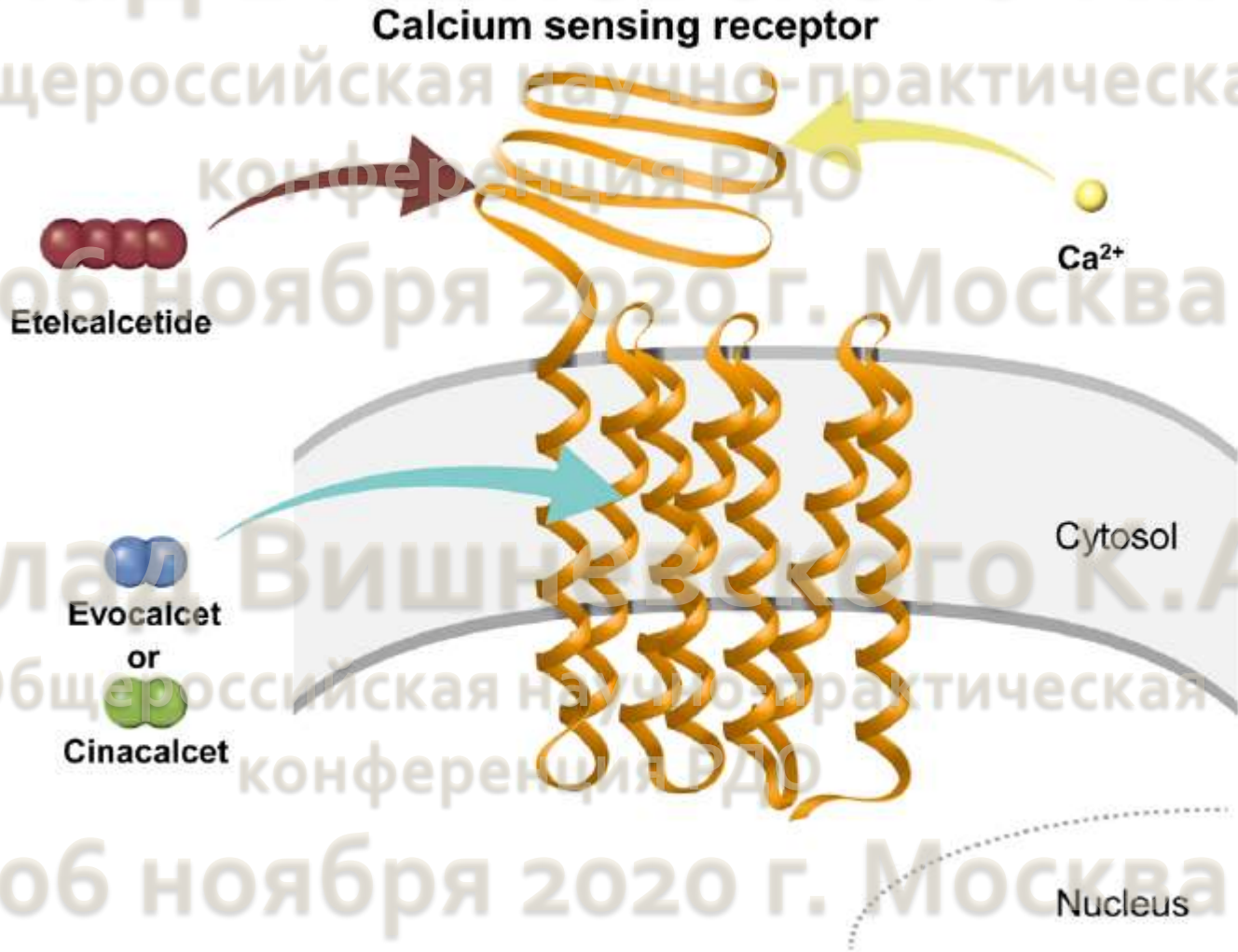


Цинакальцет –  
ниже уровень  
кальция



# Кальцимитетики

Доклад Вишневого К.А.  
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
05-06 ноября 2020 г. Москва

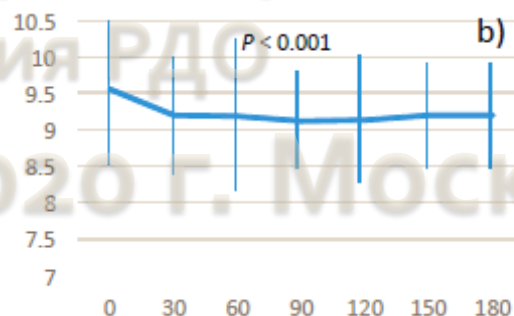
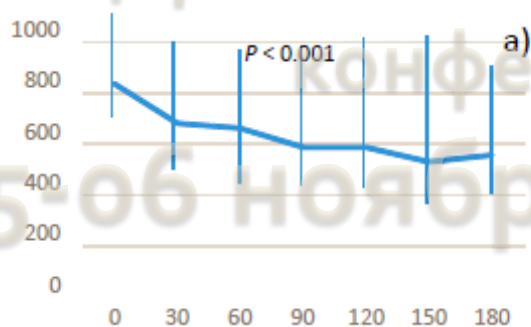


# Этелкальцитид в реальной клинической практике

иПТГ (пг/мл)

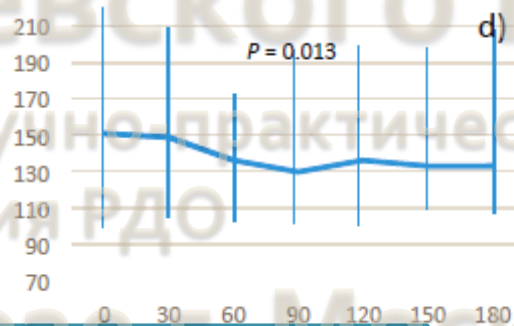
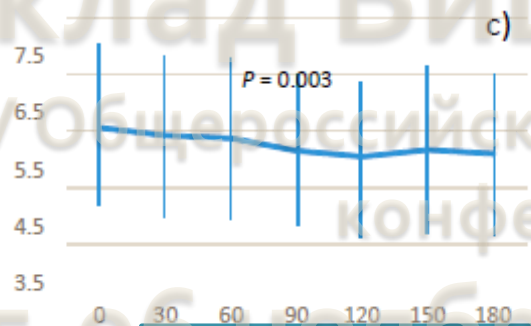
n = 168

Ca (мЭк/л)



P (мг/дл)

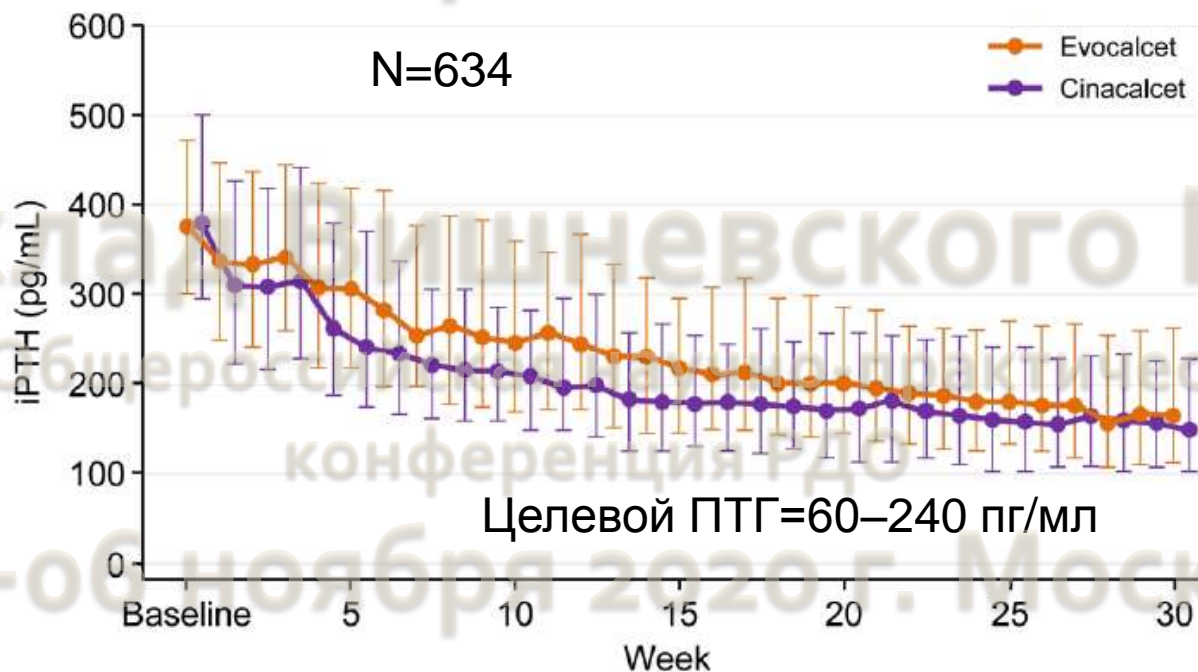
ЩФ (МЕ/л)



+ абсолютный комплаенс

# Эвокалцет: следующий шаг в развитии кальцимитетиков

- Эквивалентная с цинакалцетом эффективность при более низкой клинической дозе
- Улучшенная биодоступность



# Эвокалцет: меньшее число побочных эффектов по сравнению с цинакалцетом

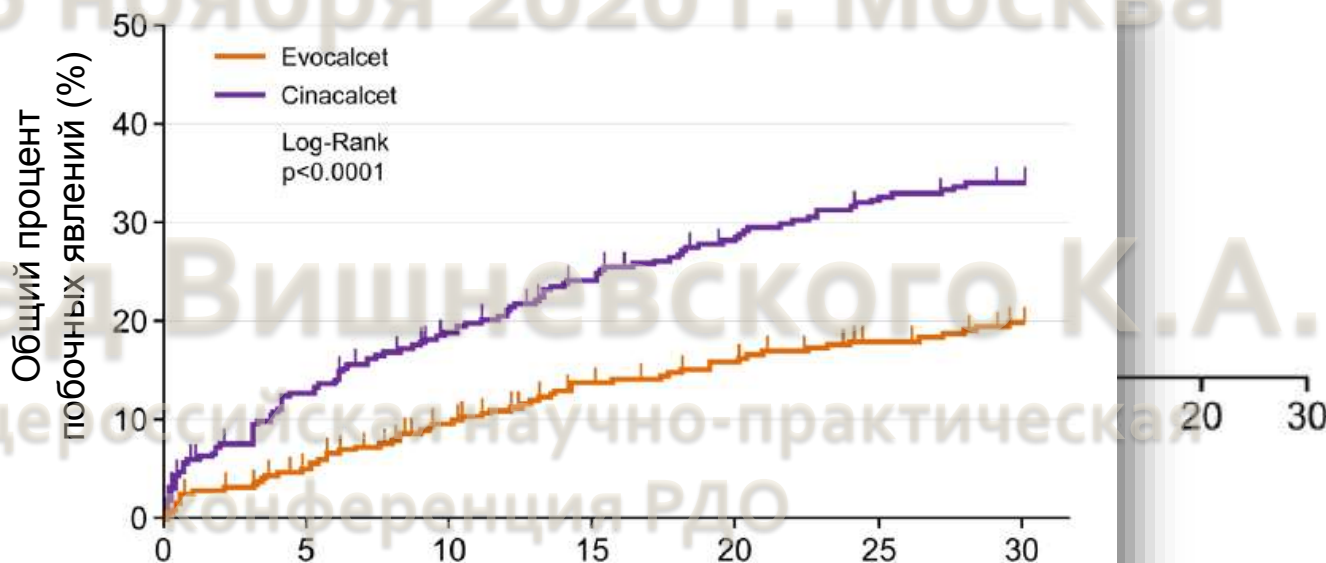
Побочное действие	%	(95%ДИ)	Лидирует эвокалцет	Лидирует цинакалцет
Эффект на ЖКТ	-14.2	(-20.9, -7.5)	■	
Тошнота	-6.9	(-11.7, -2.2)	■	

Рвота

Ощущение дискомфорта

Снижение аппетита

Вздутие живота



At risk (n)

	0	5	10	15	20	25	30
Evocalcet	317	293	270	246	235	221	212
Cinacalcet	317	271	246	225	208	195	189

# Кальцимитетики: есть выбор

	Эвокалцет	Цинакалцет	Этелкальцитид
Формула	$C_{24}H_{26}N_2O_2$	$C_{22}H_{23}F_3N$	$C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2$
Молекулярная масса	374 Da	394 Da	1048 Da
Механизм действия на рецепторы Ca	Аллостерический модулятор	Аллостерический модулятор	Аллостерический модулятор и прямой агонист
Локус воздействия на рецепторы Ca	Трансмембранный домен	Трансмембранный домен	Внеклеточный домен
Способ назначения	Ежедневно, п/о	Ежедневно, п/о	3 раза в неделю, в/в после ГД

## Cost-Effectiveness of Cinacalcet Hydrochloride for Hemodialysis Patients With Severe Secondary Hyperparathyroidism in Japan

Hiroataka Komaba, MD, PhD,<sup>1,2\*</sup> Kensuke Moriwaki, MS,<sup>3,4\*</sup> Shunsuke Goto, MD, PhD,<sup>2</sup>  
 Shunsuke Yamada, MD, PhD,<sup>5</sup> Masatomo Taniguchi, MD, PhD,<sup>5</sup>  
 Takatoshi Kakuta, MD, PhD,<sup>1</sup> Isao Kamae, MD, DrPH,<sup>4,6</sup> and  
 Masafumi Fukagawa, MD, PhD<sup>1,2</sup>

	Стоимость (US\$)	QALYs	ICER (US\$/QALY)
Пациенты без противопоказаний для паратиреоидэктомии			
Стандартная терапия	30,198	5.172	
Стандартная терапия + цинакалцет	58,056	5.252	352,631
Пациенты с противопоказаниями для паратиреоидэктомии			
Стандартная терапия	38,812	3.825	
Стандартная терапия + цинакалцет	63,624	4.973	21,613

- Среди больных с уровнем ПТГ >500 пг/мл в течение 6 месяцев, использование цинакалцета имеет фармакоэкономический смысл только у тех больных, у которых имеются противопоказания к выполнению паратиреоидэктомии

# Хирургические методы

Доклад Вишневого К.А.

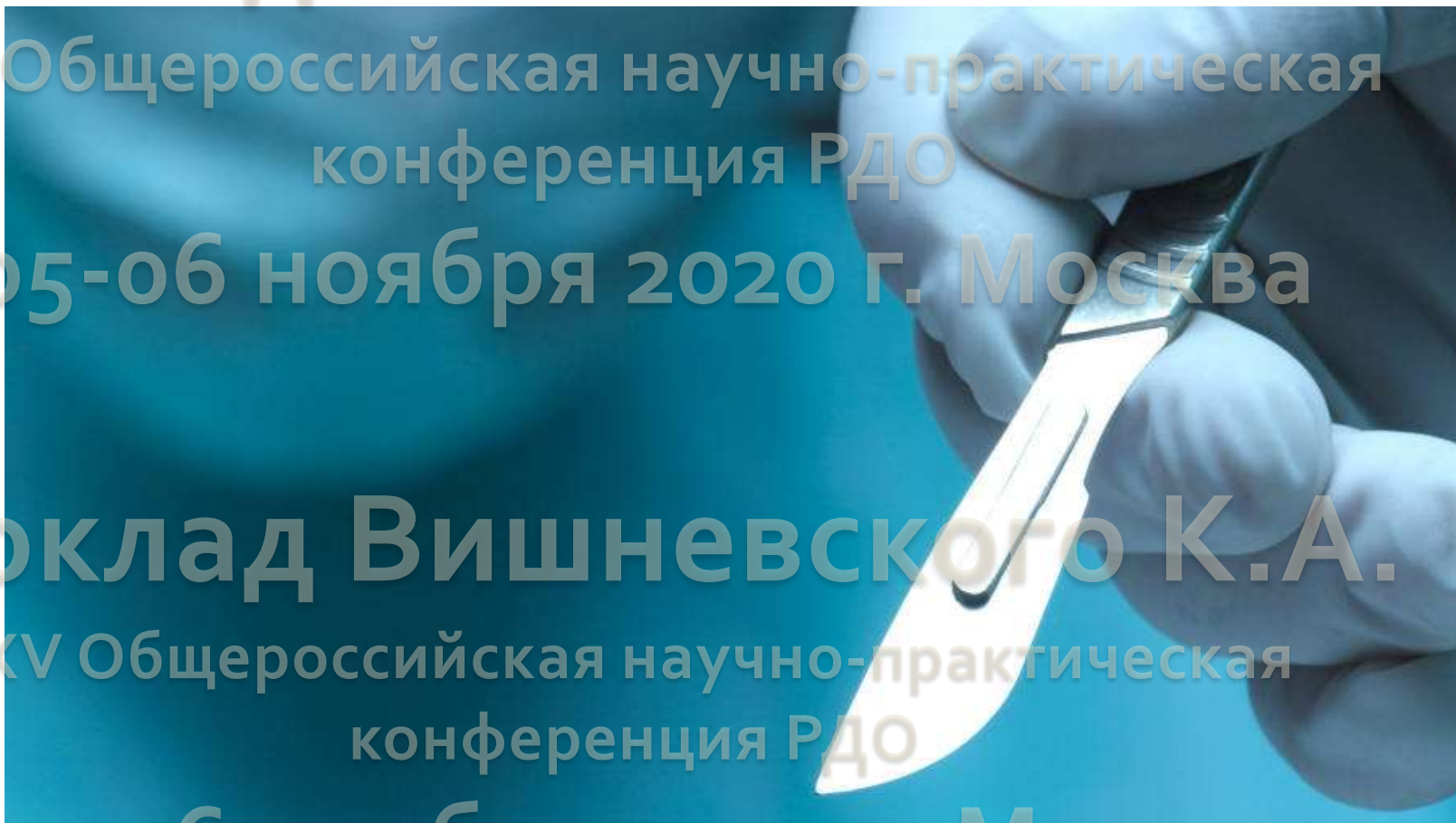
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Вишневого К.А.

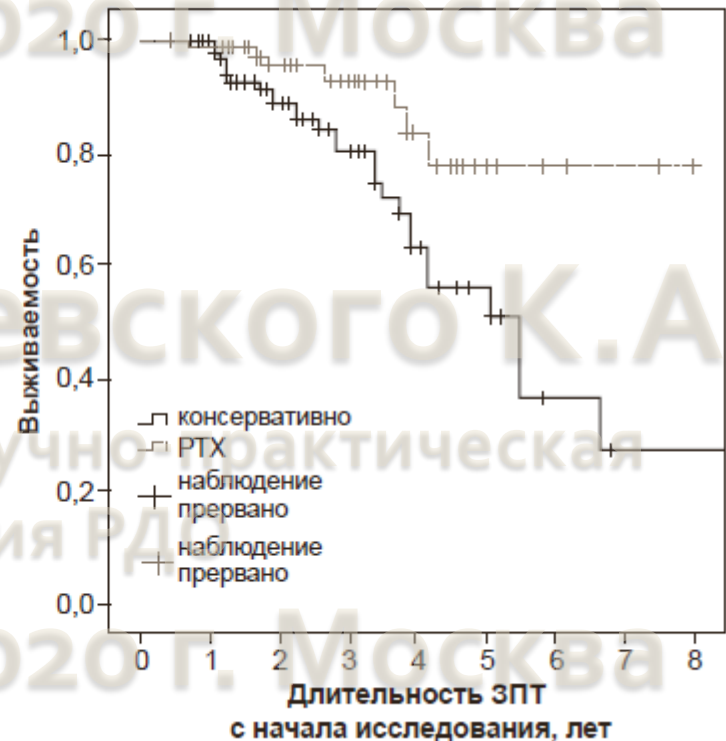
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



# Паратиреоидэктомия: своевременный выбор

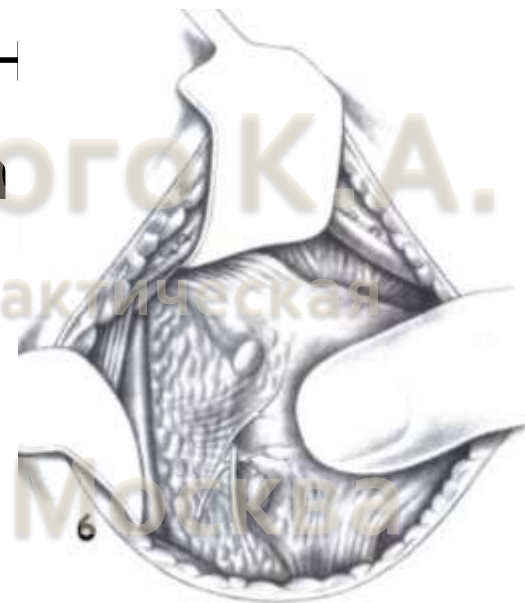
- В условиях реальной клинической практики ПТЭ является предпочтительным методом лечения для большинства пациентов с резистентным к доступной терапии выраженным вторичным гиперпаратиреозом с устойчивым уровнем ПТГ более 800 пг/мл





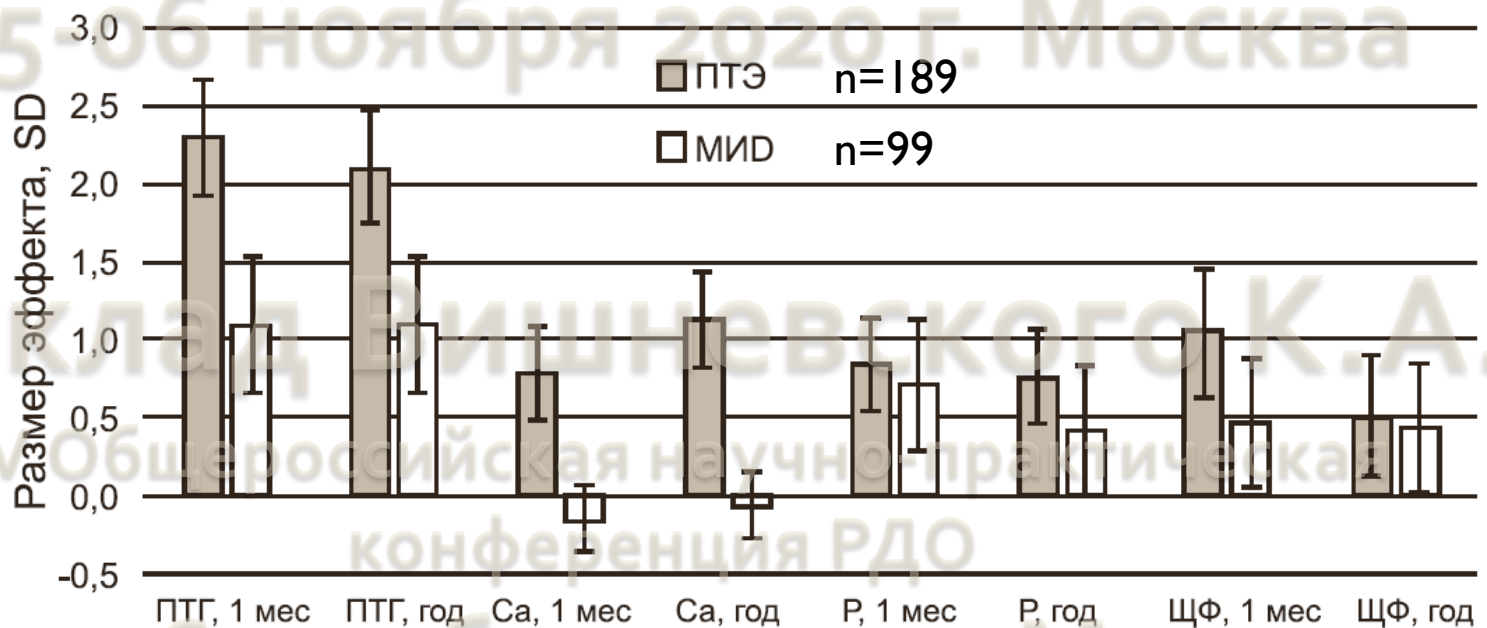
# ПТЭ: нельзя недооценивать возможность осложнений

- Гипокальциемия, синдром «голодной» кости
- Адинамическая болезнь кости
- Рецидив ГПТ
- Инфекционные осложнения
- Парез возвратного нерва
- Кровотечения



# Альтернатива паратиреоидэктомии: местные инъекции витамина Д

- Размер эффекта в отношении достижения целевых значений большинства лабораторных маркеров МХН-ХБП в соответствующих популяциях диализных пациентов оказывается сопоставим



# Комплексный подход и персонализация



# Выводы

- Комплексный подход к терапии МКН-ХБП подразумевает персонализацию лечения
- Основными направлениями лечения МКН остаются: снижение фосфатной токсичности, аналоги витамина Д, калицимиметики, паратиреоидэктомия.
- Успех терапии может зависеть от комплекса факторов (комплаенс, выраженность воспаления, генетические детерминанты, уровень мочевой кислоты и многие другие)
- В комплексном подходе необходимо учитывать аспект фармакоэкономики