

***МКН-ХБП: Клинические  
перспективы.***

*Домашенко О.М.*

*Москва - 10.09.2021*

# Ренальная остеодистрофия. Предпосылки к изучению и пониманию патогенеза МКН-ХБП.

- 1943 год. Лиу и Чу (Liu SH. Chu HI) первыми предложили термин «**ренальная остеодистрофия**» объединив поражение костей и почечную недостаточность единым патогенезом.

Liu SH. Chu HI: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (AT-100) and iron. Medicine 1943;2:103-161.

- 1948 год. Олбрайт и Райфенштейн суммировали клинические характеристики заболевания костей при хронической почечной недостаточности:

- (а) почечная недостаточность,
- (б) задержка фосфора,
- (в) склонность к низкому уровню кальция в сыворотке
- (д) гиперплазия околощитовидных желез.

Однако, по их мнению, причиной заболевания костей был ацидоз, а не гиперпаратиреоз . В дополнение к щелочной терапии они предложили использовать большое количество витамина D в суточной дозе 50.000 МЕ перорально с солью кальция для обеспечения высокого усвоения кальция.

# ХБП-МКН: Многофакторное прогрессирующее заболевание

Доклад Домашенко О.М.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медицинские препараты

средства в нефрологии и диализе»  
10 сентября 2021



Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) – системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся посредством одного или комбинацией следующих состояний:

1. отклонениями в метаболизме фосфатов, фактора роста фибробластов 23, кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы и витамина D;
2. нарушениями обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста и прочности кости;
3. кальцификацией сосудов и/или мягких тканей

«Современные технологии и медицинские препараты»  
средства в нефрологии и диализе»

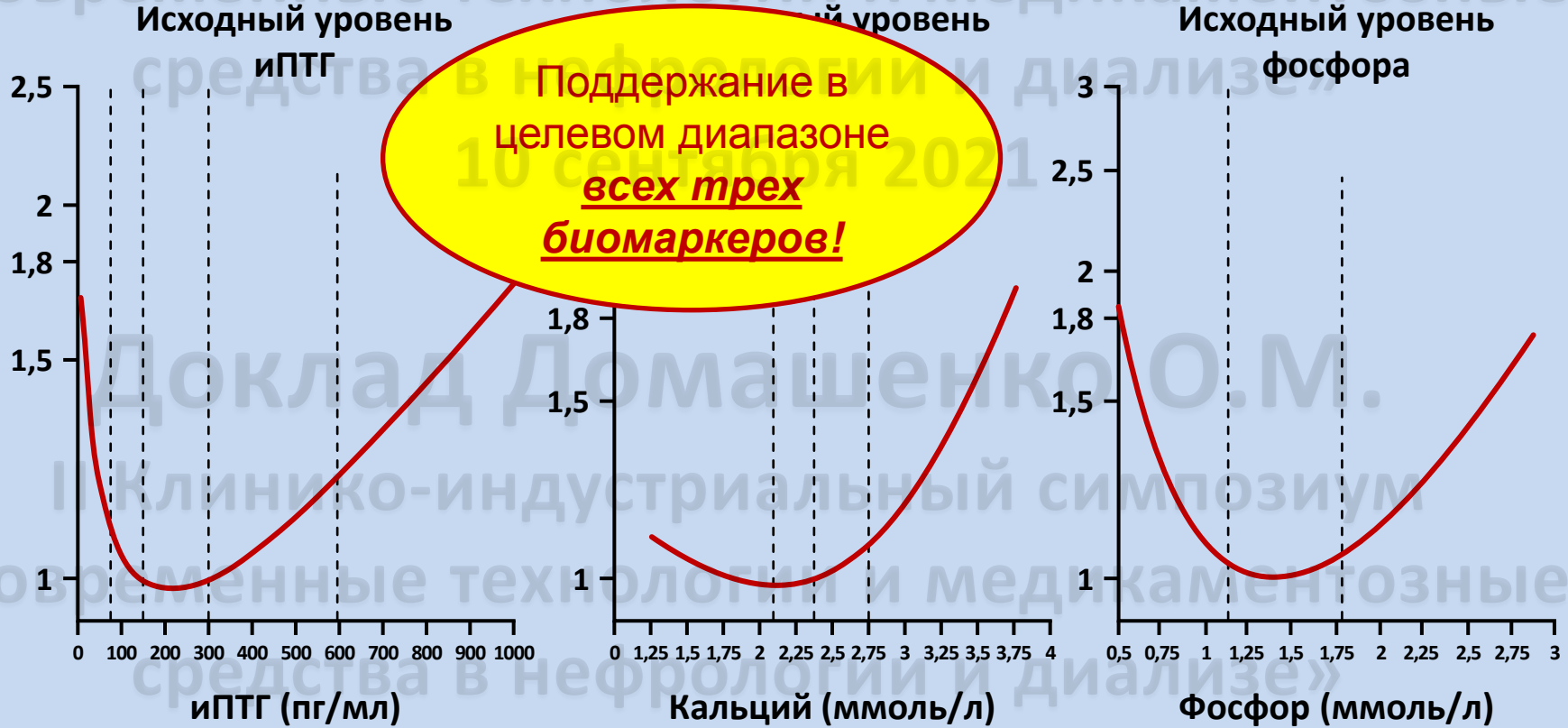
10 сентября 2021

# Изменение лабораторных параметров и риск смерти.

## Увеличение риска при выходе Ca, P и и-ПТГ за целевые пределы.

Анализ основан на данных наблюдательных исследований. Проанализирована ассоциация между маркерами минеральных и костных нарушений и клиническими исходами у 7970 пациентов (медиана наблюдения составила 21 месяц).

Относительный риск общей смертности  
Отношение рисков (логарифмическая шкала)



С изменениями из: Floege J, et al. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1948-1955.



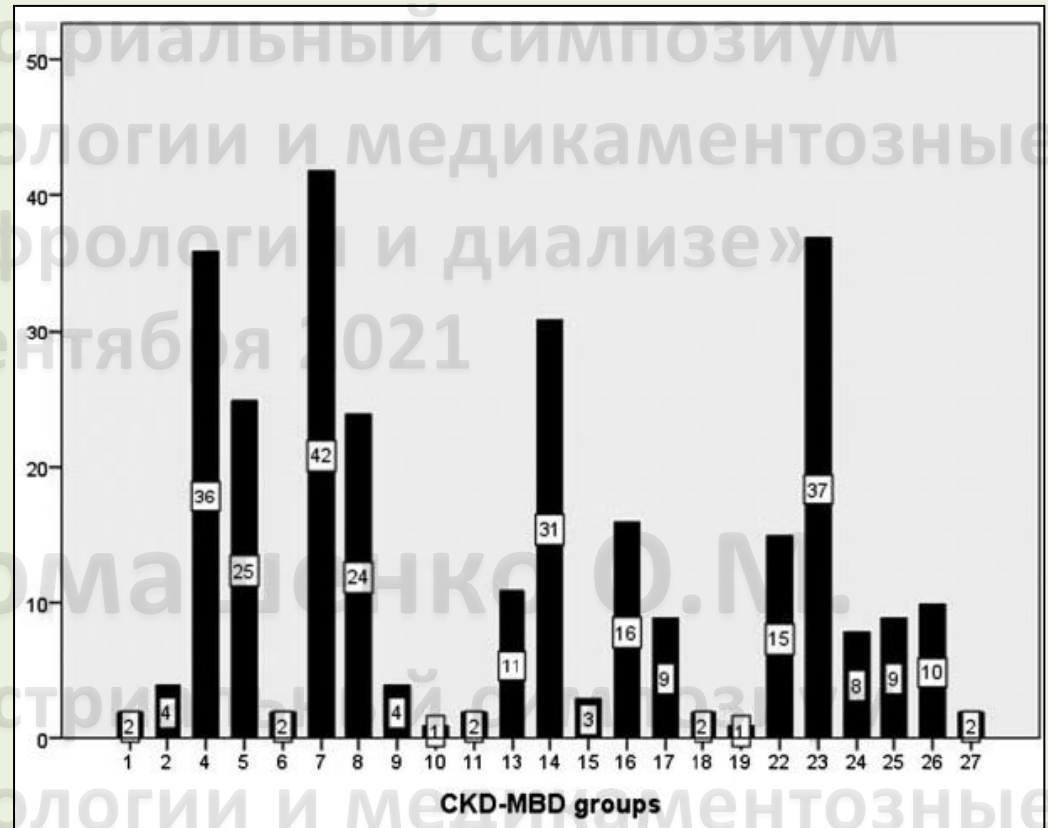
# Исследования взаимосвязи лабораторных изменений и риска смерти.

Автор, год публикации	Вид исследования	ГД/ПД	Риск смерти связанный с маркерами МКН-ХБП					
			Са		Р		ПТГ	
			Низкий	Высок.	Низкий	Высок.	Низкий	Высок.
Block et al 2004	Retrospective	HD	↓↓	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑
Noordzij et al 2005	Prospective	HD/PD	NS	NS	NS	↑↑	NS	NS
Kalantar-Zadeh et al 2006	Prospective	HD	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Melamed 2006	Prospective	HD/PD	NS	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑
Tentori et al 2008	Retrospective	HD	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Block et al 2010	Prospective	HD	NS	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑
Floege et al 2011	Prospective	HD	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Soohee et al 2016	Retrospective	HD	NS	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Waziri et al 2019	Prospective	HD/PD	NS	↑↑	NS	↑↑	NS	↑↑

# Изменение лабораторных параметров

## Основные фенотипы МКН-ХБП

Groups	iPTH	Ca	P
1	high	high	high
2	high	high	target
3	high	high	low
4	high	target	high
5	high	target	target
6	high	target	low
7	high	low	high
8	high	low	target
9	high	low	low
10	target	high	high
11	target	high	target
12	target	high	low
13	target	target	high
14	target	target	target
15	target	target	low
16	target	low	high
17	target	low	target
18	target	low	low
19	low	high	high
20	low	high	target
21	low	high	low
22	low	target	high
23	low	target	target
24	low	target	low
25	low	low	high
26	low	low	target
27	low	low	low



# Качество жизни и фенотипы МКН-ХБП.

Доклад Домашин О.М.

Клинико-индустриальный симпозиум

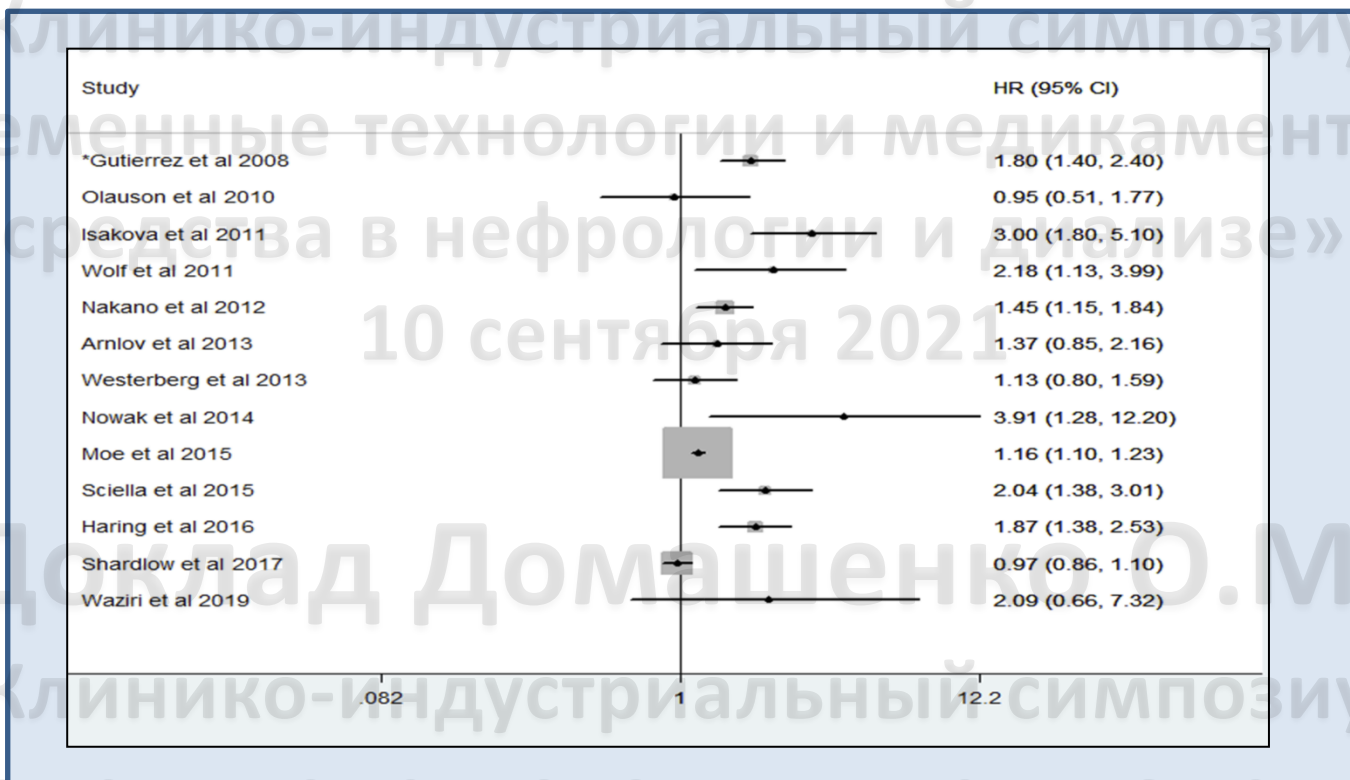
Group	n	P (mmol/L)	Ca (mmol/L)	Ca×P (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	iPTH (pg/mL)	Scr (μmol/L)	KDTA score	SF-36 score
4	36	2.29 ± 0.39	2.27 ± 0.11	64.48 ± 1.85	943.46 ± 701.36	1119.54 ± 275.33*	64.76 ± 12.34	56.68 ± 12.34
5	25	1.55 ± 0.16	2.25 ± 0.08	43.32 ± 0.98	735.57 ± 533.93	831.17 ± 239.70*	58.82 ± 8.00	54.72 ± 15.26
7	42	2.23 ± 0.38	1.88 ± 0.16	51.72 ± 1.30	559.88 ± 332.64	1090.43 ± 307.28#	61.50 ± 8.94	55.52 ± 14.25
8	24	1.55 ± 0.18	1.91 ± 0.12	36.79 ± 0.83	637.94 ± 485.08	946.89 ± 237.34#	59.11 ± 12.28	50.63 ± 16.53
13	11	2.21 ± 0.38	2.21 ± 0.08	60.83 ± 3.33	245.48 ± 36.58	932.92 ± 228.63&	58.55 ± 8.99	50.64 ± 14.20
14	31	1.47 ± 0.17	2.24 ± 0.10	40.87 ± 0.85	224.78 ± 41.89	718.10 ± 255.56&	59.36 ± 11.35	45.94 ± 14.40
16	16	2.34 ± 0.66	1.85 ± 0.20	53.26 ± 3.80	252.48 ± 42.76	1115.95 ± 275.57	65.89 ± 11.51	57.57 ± 16.88
22	15	2.34 ± 0.37	2.29 ± 0.12	63.55 ± 3.04	112.37 ± 70.46	865.29 ± 287.25 <sup>Δ</sup>	65.73 ± 9.17	53.97 ± 16.23
23	37	1.46 ± 0.18	2.29 ± 0.10	41.30 ± 0.77	94.92 ± 35.26	624.01 ± 249.79 <sup>Δ</sup>	61.49 ± 11.10	51.06 ± 20.55
26	10	1.52 ± 0.14	1.99 ± 0.11	37.48 ± 1.00	132.96 ± 67.69	629.16 ± 164.70	60.12 ± 12.11	42.04 ± 16.22

\*P < 0.001; #P = 0.04; &P = 0.02; <sup>Δ</sup>P = 0.004.

Среди пациентов с различными фенотипами СКД – МБД индекс качества жизни (HRQoL) был самым высоким в группе с концентрацией iPTH от 150 до 300 пг / мл, концентрацией Ca в сыворотке <2,10 ммоль / л и концентрацией P в сыворотке > 1,78 ммоль / л.

10 сентября 2021

# Повышение FGF23 и риск смерти. Метаанализ.



13 исследований 2008-2019 гг

Увеличение FGF23 – предиктор летальности от всех причин.

# У пациентов с уровнем ПТГ > 900 пг/мл риск переломов на 72% выше, чем у больных с концентрацией ПТГ в пределах 150-300 пг/мл

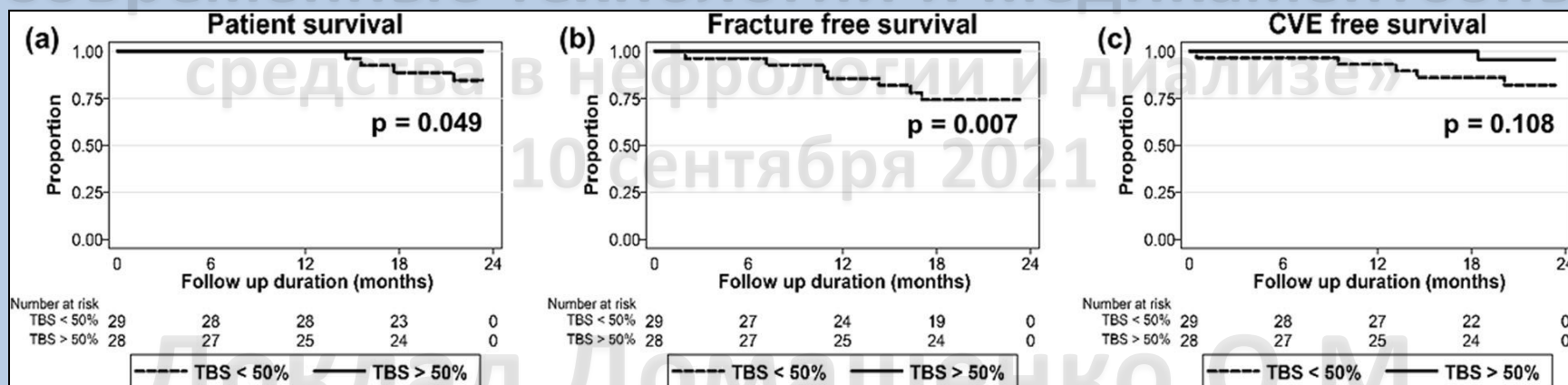
II Клинико-индустриальный симпозиум

ПТГ (пг/мл) (n/N пациентов)	Относительный риск перелома проксимального отдела бедренной кости (95% ДИ)	Относительный риск перелома любой локализации (95% ДИ)
< 150 (3523/8162)	1,27 (0,78, 2,06)	1,05 (0,80, 1,38)
<b>150–300 (2267/8162)</b>	<b>1,00 (Контроль)</b>	<b>1,00 (Контроль)</b>
301–600 (1524/8162)	1,19 (0,63, 2,26)	1,24 (0,88, 1,76)
601–750 (295/8162)	0,33 (0,05, 2,37)	0,86 (0,41, 1,77)
751–900 (185/8162)	0,62 (0,08, 4,87)	1,03 (0,35, 3,08)
<b>&gt; 900 (368/8162)</b>	<b>1,14 (0,34, 3,80)</b>	<b>1,72* (1,02, 2,90)</b>

\*p < 0,05



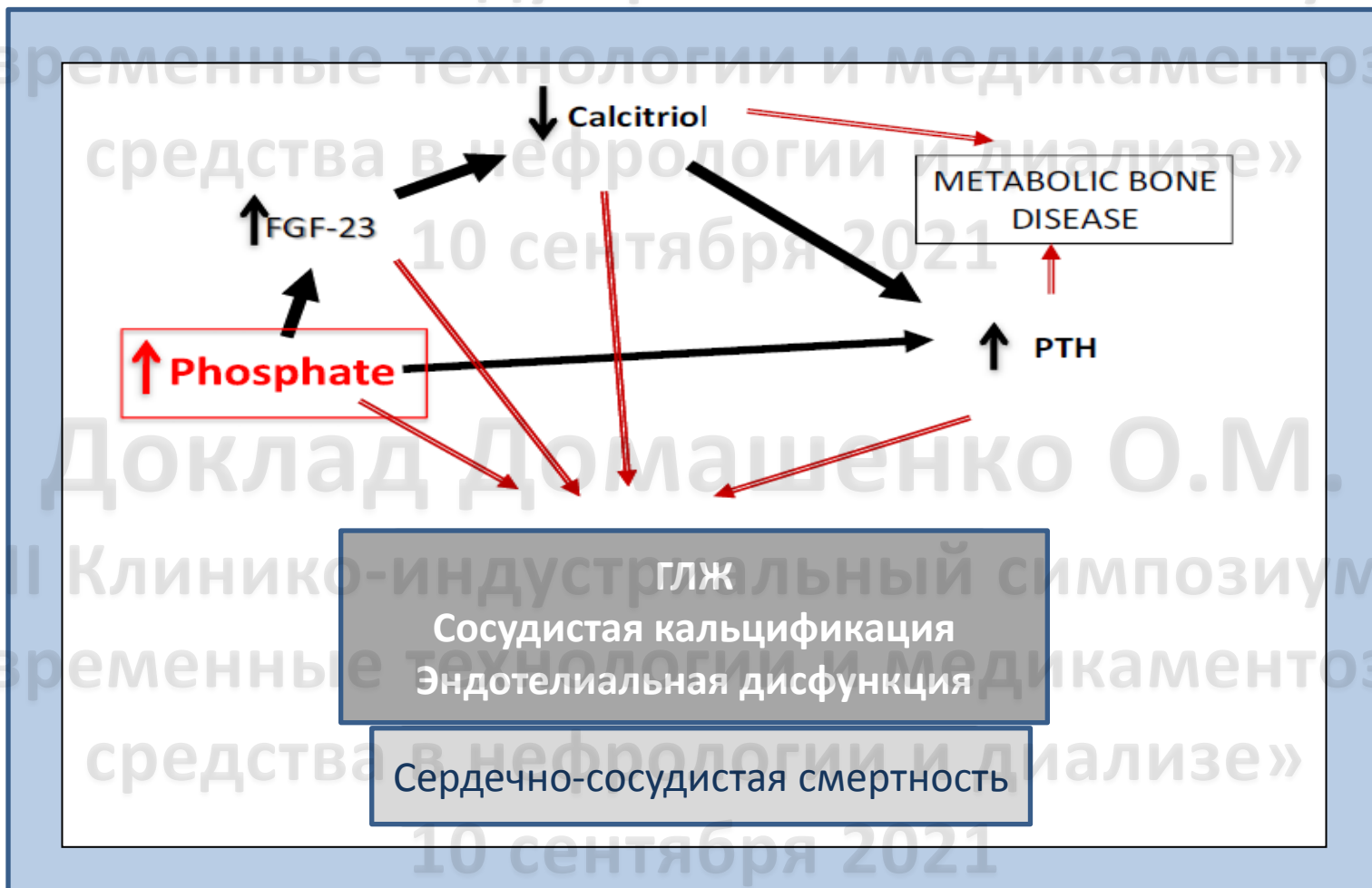
# Снижение показателей минеральной плотности кости (ТБС) – увеличивает частоту переломов и сердечнососудистых событий, снижает выживаемость.



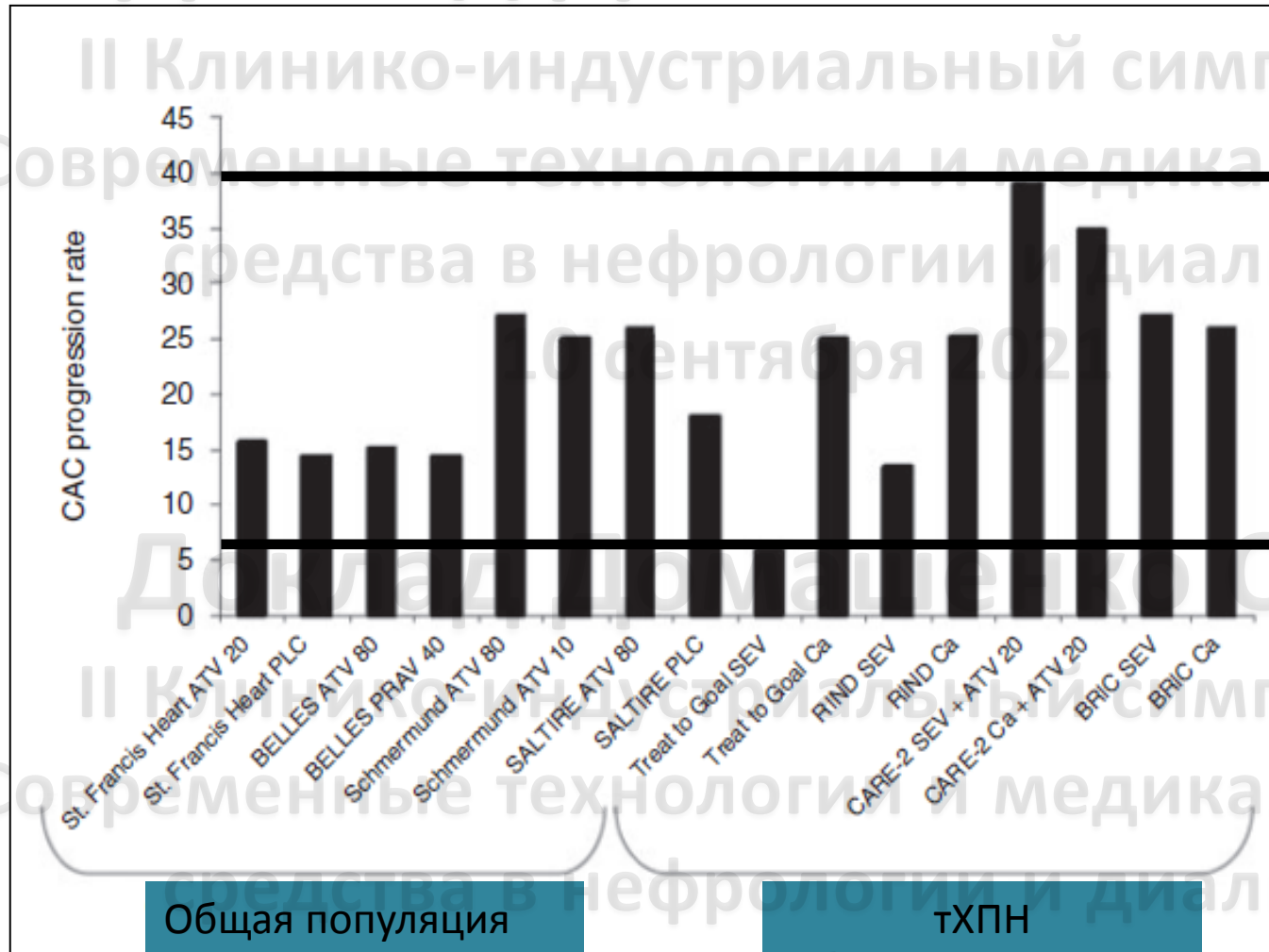
Сравнение 20-месячной смертности от всех причин, частоты переломов и вероятность начала сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со значениями ТБС ниже и выше медианы. Лица, у которых значение ТБС было ниже медианы, имели значительно более высокую вероятность смерти ( $p = 0,049$ ) и переломов ( $p = 0,007$ ), чем пациенты со значением выше медианы. Вновь выявленные случаи сердечно-сосудистых заболеваний, как правило, чаще встречались у пациентов со значениями ТБС ниже медианы, хотя это не достигло статистической значимости ( $p = 0,108$ ).



# Гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз и комплекс событий, приводящих к ГЛЖ, сосудистой кальцификации, эндотелиальной дисфункции и как следствие сердечно-сосудистой смертности



# Ежегодная прогрессия кальцификации коронарных артерий по данным разных клинических исследований (в общей и диализной популяциях)



Годовая прогрессия от 5 до 40%

10 сентября 2021

# “Сердца больных на диализе становятся каменными, а кости фарфоровыми”

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в диализе»

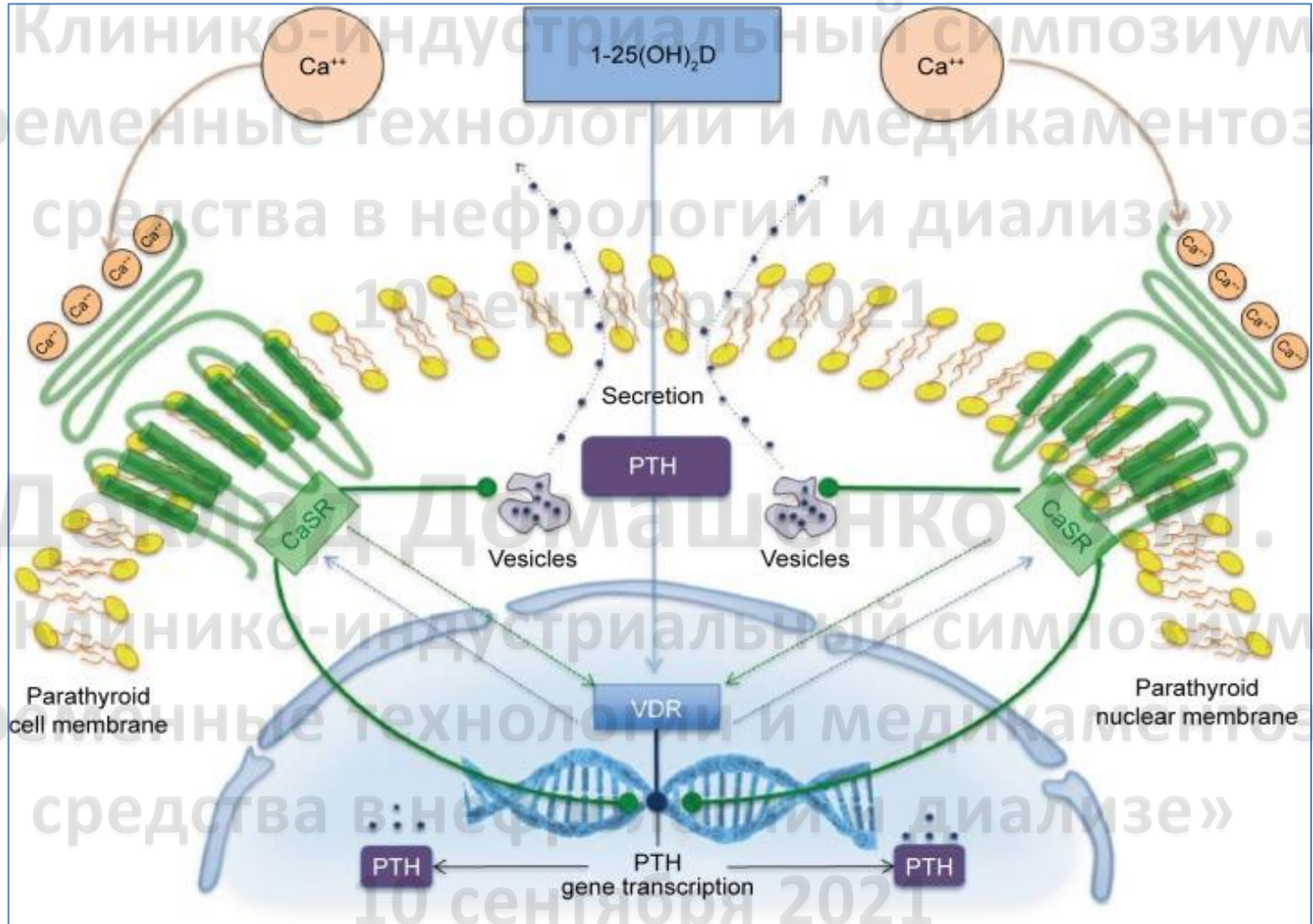


Peter Barany 2006



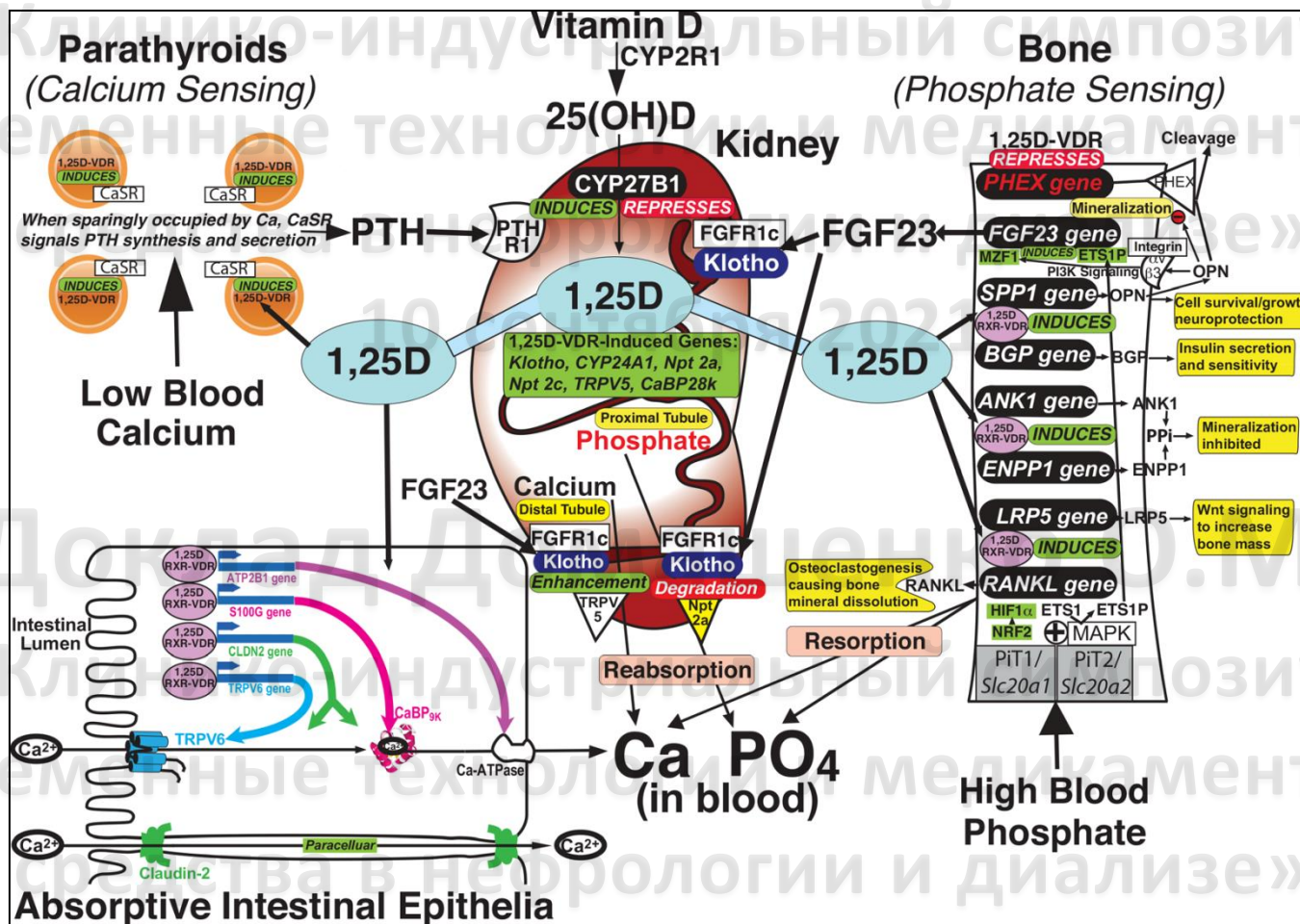
10 сентября 2021

# CaSR и VDR в нормальной регуляции выработки ПТГ.



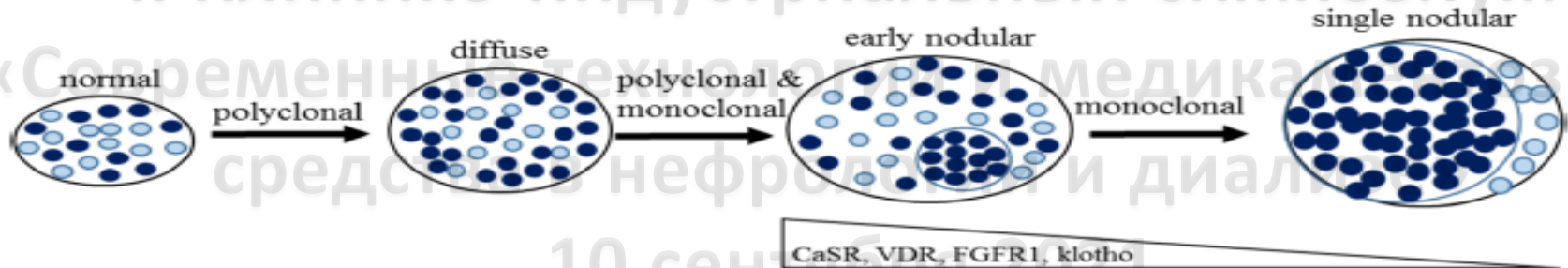
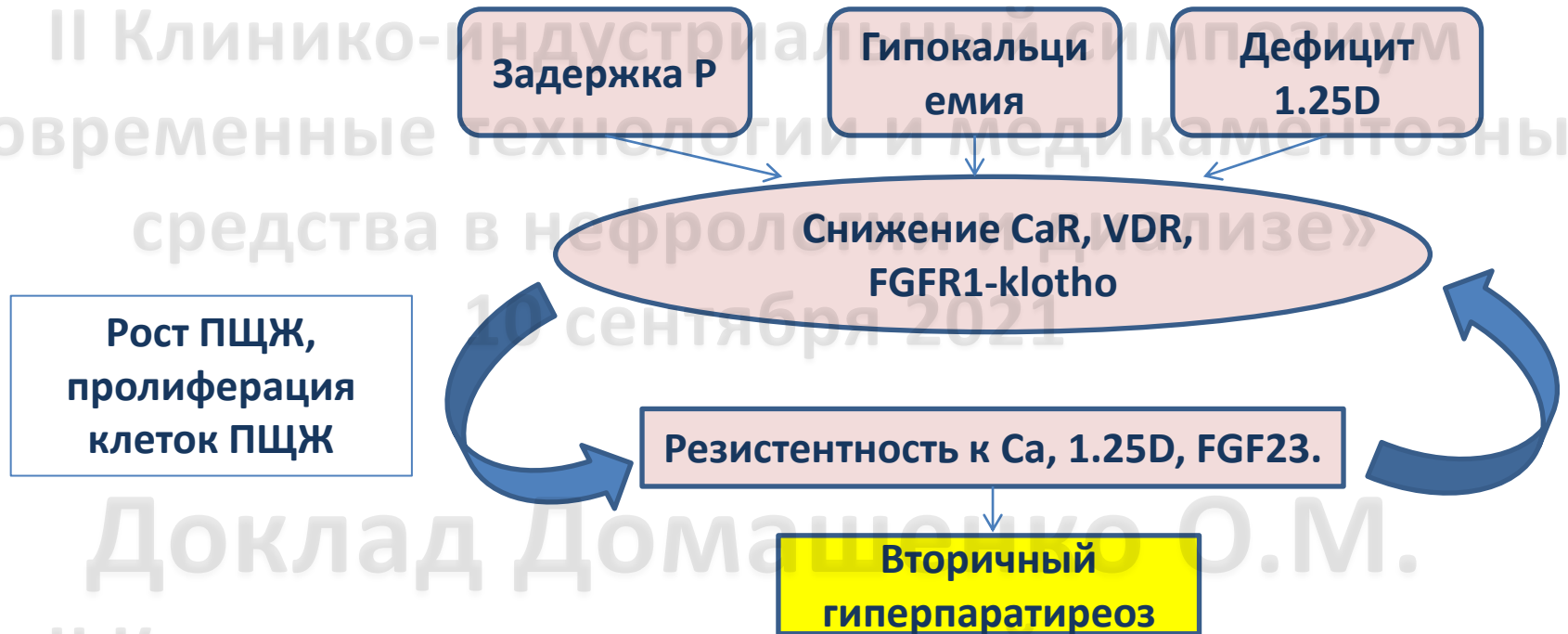


# Поддержание костноминерального гомеостаза.



# Механизмы нарушения регуляции пролиферации клеток ПЦЖ.

Формирование резистентности к естественным регуляторам



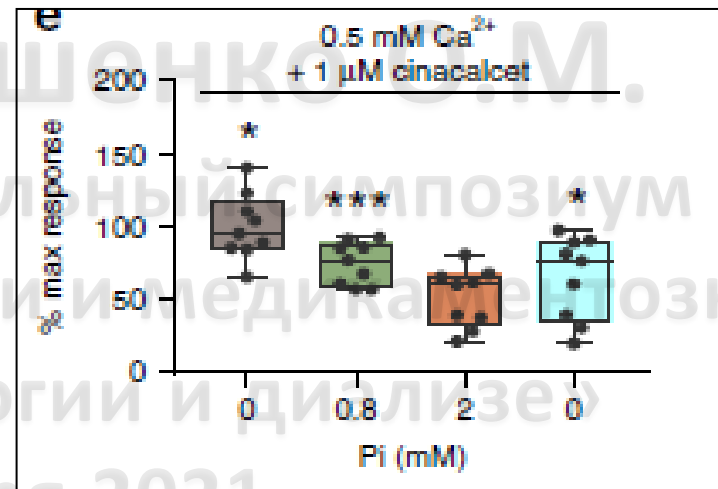
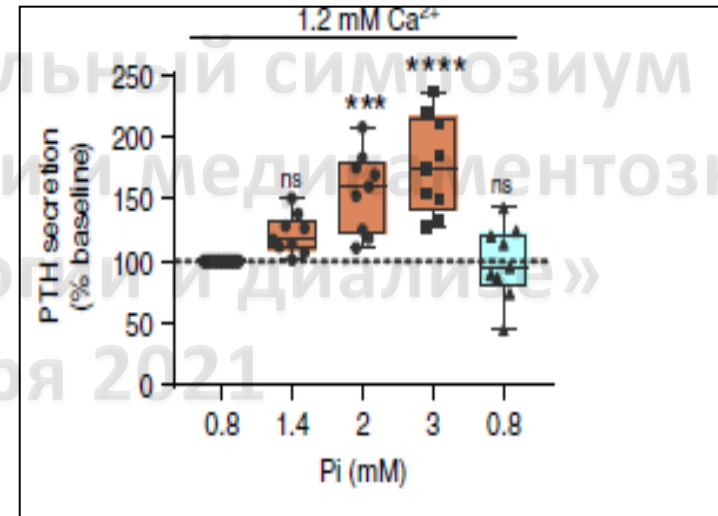


# Формирование резистентности к естественным регуляторам.

## Влияние гиперфосфатемии на CaR.

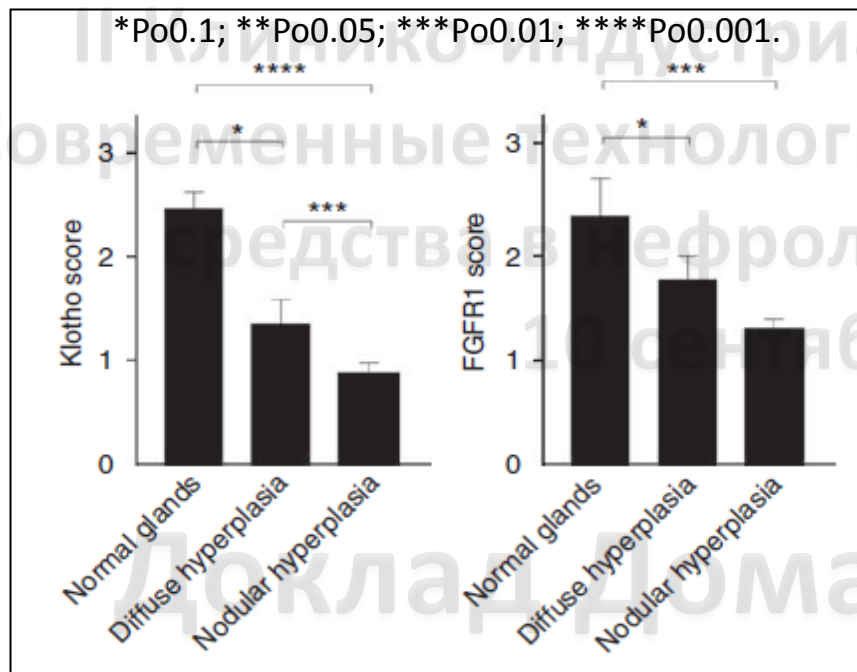
- Фосфор в условиях концентраций выше физиологических, неконкурентным образом связывается с Ca-SR и усиливает секрецию ПТГ.
- При гиперфосфатемии 2.0 ммоль\л продукция ПТГ возрастает на  $56 \pm 3\%$  от исходного, при P 3.0 ммоль\л - на  $77 \pm 13\%$  от исходного уровня.
- Способность Ca<sup>2+</sup> активировать рецептор падает на 45% при повышении P выше 2 ммоль\л (при поддержании стабильного уровня Ca).

При активации Ca-SR кальцимиметиком, повышение P с 0.8 ммоль\л до 2 ммоль\л так же снижает активность Ca-S-рецепторов на  $46 \pm 8\%$ .



# Формирование резистентности к естественным регуляторам

## Резистентность ПЦЖ к FGF23.



Экспрессия Klotho и FGFR1 снижается по мере прогрессирования гиперплазии и максимально снижена при нодулярной перестройке ПЦЖ.

Даже у одного и того же пациента экспрессия Klotho и FGFR1 была более сильно снижена при узловой гиперплазии по сравнению с диффузной гиперплазией.

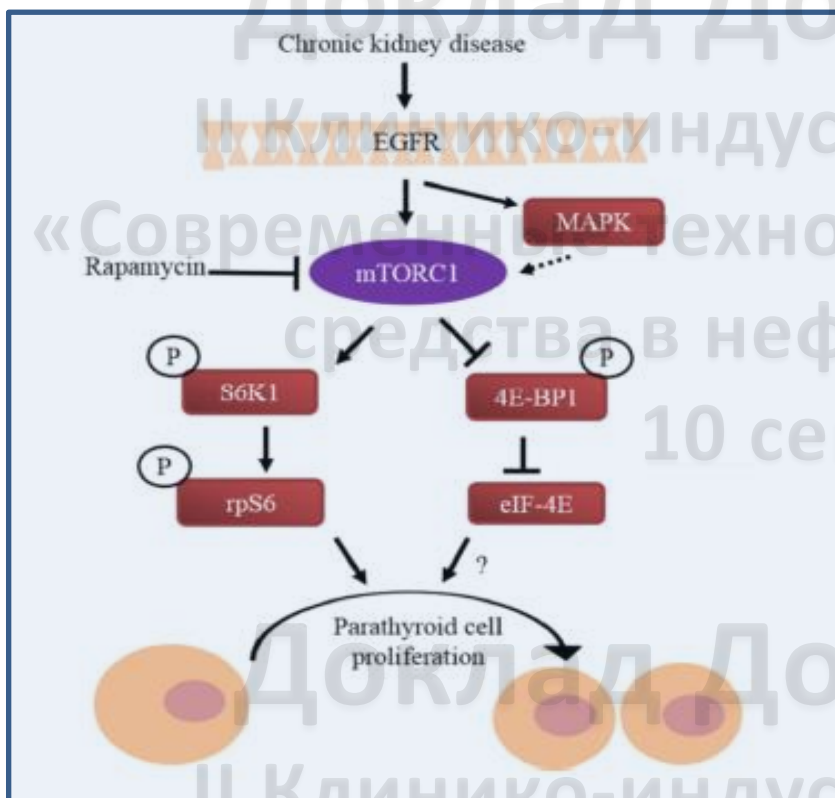
FGF23 – взаимодействует с FGFR в присутствии Klotho. Klotho напрямую связывается с FGFR1с увеличивает его сродство к FGF23.

Комплекс Klotho – FGFR1 является основной мишенью для FGF23.

Klotho коэкспрессируется с FGFR1.

**Уровни мРНК Klotho в ПЦЖ имеют обратную корреляцию с уровнем Са в сыворотке, соответственно низкий уровень внеклеточного кальция является стимулом для Klotho-опосредованной секреции ПТГ.**

# Пострецепторные механизмы пролиферации клеток ПЩЖ и ВГПТ.



mTORC1 индуцирует пролиферацию клеток ПЩЖ посредством фосфорилирования рибосомного белка S6 (rpS6). Активированный mTORC1 фосфорилирует киназу 1 S6 (S6K1), которая затем фосфорилирует rpS6, вызывая пролиферацию клеток паращитовидной железы. mTORC1 также подавляет фактор инициации трансляции эукариот-4E (eIF-4E). Рапамицин снижает пролиферацию клеток паращитовидной железы, ингибируя mTORC1 и снижая активацию rpS6. Высокий уровень рецептора эпидермального фактора роста паращитовидной железы (EGFR) при ВГПТ активирует mTORC1 через митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK).

Пути mTORC1 и EGFR могут действовать вместе, чтобы стимулировать пролиферацию клеток паращитовидной железы при ВГПТ.

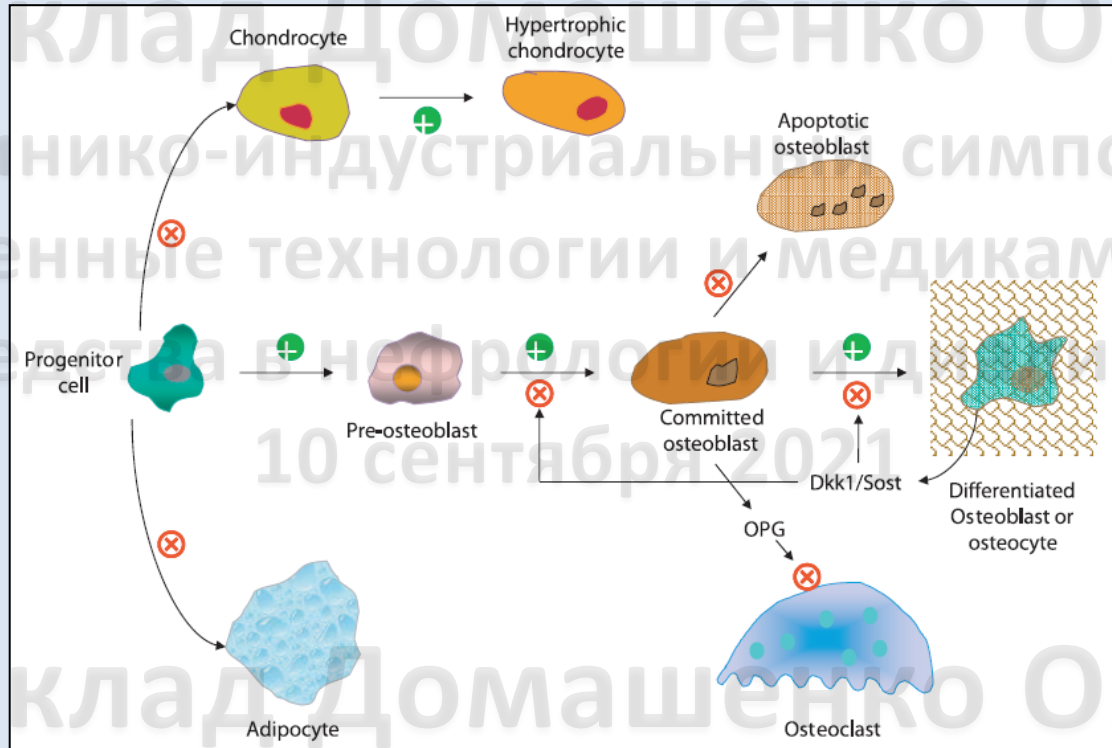
P обозначает фосфорилирование белка, действие eIF-4E не определено (?), пунктирная линия указывает предполагаемое влияние MAPK на mTORC1 в паратироидной клетке.

# Wnt-белки и их роль в организме.

## Доклад Доктора О.М. Роль в остеобластогенезе.

- Wnt-белки – семейство сигнальных белков, многоклеточных организмов от нематод до человека.
- Наиболее вероятно Wnt-сигнальный путь играет ключевую роль в дифференцировке тканей и органов многоклеточного организма, обеспечивая возможность самовоспроизведения полипотентной стволовой клетки и последующую дифференцировку.
- По механизмам активации транскрипции выделяют канонический и неканонический wnt сигнальные пути. Канонический связан с контролем генной экспрессии, а неканонический участвует в контроле клеточного экзоскелета и метаболизма Ca в клетке.
- Редкие генетические заболевания скелета, такие, как остеопетроз, склеростоз и болезнь Ван Бухема, позволили лучше понять механизмы регуляции Wnt сигнала у человека и его роль в остео-бластогенезе.

# Роль Wnt-передачи в дифференцировке остеобластов.



- Роль передачи сигналов Wnt / -катенин в определении судьбы мезенхимальных клеток-предшественников. Активация пути Wnt способствует образованию клонов клеток остеобластов, контролируя пролиферацию, созревание и терминальную дифференцировку. Дифференцированные остеобласты или остеоциты продуцируют ингибиторы Wnt, такие как склеростин и Dkk1, в качестве регулятора отрицательной обратной связи дифференцировки и / или функции остеобластов. Коммитированные остеобласты продуцируют OPG, увеличивая соотношение OPG / RANKL, тем самым снижая дифференцировку и активацию остеокластов.



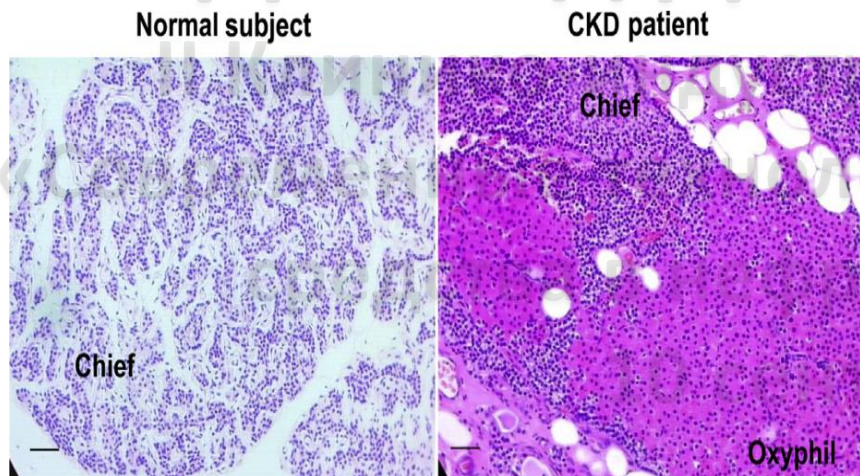
# Роль склеростина в костном обмене.

- Склеростин, кодируемый геном SOST, представляет собой секретируемый остеоцитами гликопротеин, который был идентифицирован как основной регулятор образования кости.
- Ингибируя пути передачи сигналов Wnt склеростин препятствует пролиферации и функции остеобластов, тем самым уменьшая образование костей.<sup>1-3</sup>
- **Так как экспрессия SOST ограничивается скелетной тканью, ингибирование склеростина может быть идеальной мишенью, поскольку оно может повлиять на здоровье скелета, но ограничивает риск нецелевых эффектов.**<sup>4</sup>
- Исследования молекулярных эффектов склеростина подтверждают концепцию, согласно которой блокирование действия склеростина приводит к положительному воздействию на скелет. Пациенты с генетическим дефицитом склеростина имеют высокую костную массу, соответственно повышенную прочность костей и устойчивость к переломам.<sup>5,6</sup>

1. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. FASEB J 2005;19:1842-4.
2. van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. J Bone Miner Res 2007;22:19-28.
3. Krause C, Korchynskiy O, de Rooij K, et al. Distinct modes of inhibition by sclerostin on bone morphogenetic protein and Wnt signaling pathways. J Biol Chem 2010;285:41614-26.
4. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology 2007;148:2635-43.
5. Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). Hum Mol Genet 2001; 10:537-43.
6. Loots GG, Kneissel M, Keller H, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. Genome Res 2005;15: 928-35.



# Оксифильные и главные клетки ПЩЖ.



- ПЩЖ у молодых здоровых субъектов состоит из основных (главных) клеток (более мелкие).
- Оксифильные клетки вдвое крупнее основных, имеют эозинофильную цитоплазму за счет повышенного к-ва митохондрий.
- Вероятно трансформируются из главных клеток (имеют место переходные клетки).

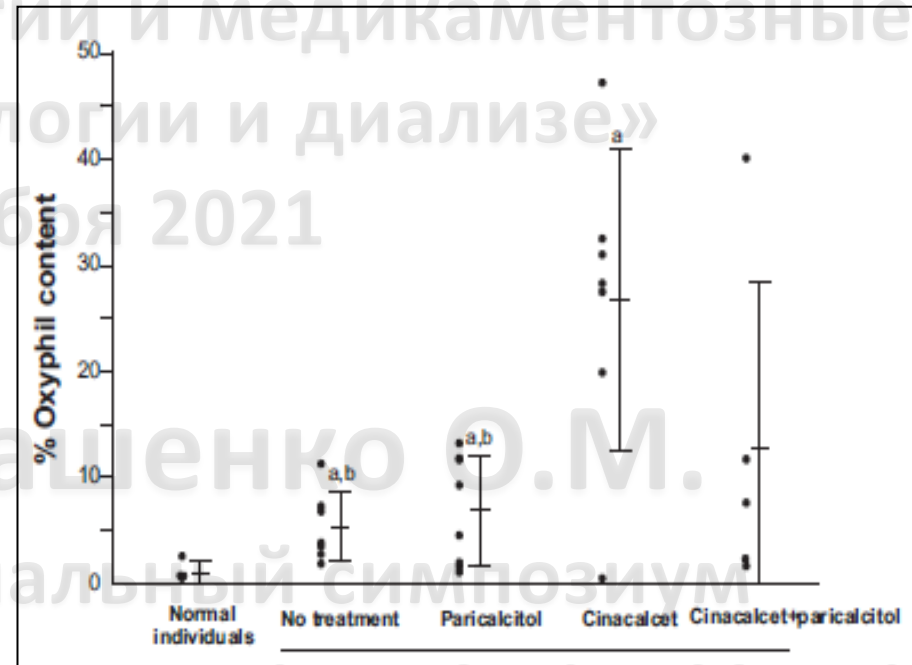
- С возрастом, при заболеваниях, особенно при уремии, растет количество оксифильных клеток.
- В 1967 году Кристи предположил, что генез клеток оксифилов может быть защитным механизмом, при котором они могут продуцировать гормон, необходимый для поддержания «нормальной биохимической среды в неблагоприятных обстоятельствах, в частности при хронических заболеваниях почек, когда наблюдается общий электролитный дисбаланс».

# Содержание оксифильных клеток ПЦЖ у разных групп пациентов.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

Содержание оксифилов в ткани ПЦЖ у здоровых и у уремических пациентов. Содержание оксифильных клеток околотитовидной железы значительно увеличилось в группе пациентов с уреемией, получавших цинакальцет, по сравнению с пациентами, получавшими парикальцитол или не получавших лечения.



Cynthia Ritter, Brent Miller et al. *Kidney International* (2017) 92, 1217–1222

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

# Оксифильные и главные клетки ПЩЖ.

- Как переходные, так и оксифильные клетки экспрессируют паратиреоидный гормон (ПТГ) и GCM2,6 - специфичный для паращитовидной железы транскрипционный фактор, необходимый для синтеза ПТГ, однако есть данные, что оксифиллы продуцируют неполноценную молекулу ПТГ и секретируют ПТГ в значительно меньшем к-ве .
- **Оксифильные клетки имеют значительно большее к-во CaSR (Ca-чувствительных рецепторов).**
- Ca-чувствительные рецепторы и их прямая активация кальцимитетиками вероятно участвуют в трансдифференцировке из главных в оксифильные клетки. Кальцитриол и парикальцитол не являясь прямыми активаторами рецепторов не вызывают трансдифференцировку в оксифиллы.
- В то время, как парикальцитол не влияет на оксифильные клетки и их количество, кальцимитетики увеличивают количество оксифильных клеток. Таким образом, два традиционных метода лечения гиперпаратиреоза оказывают разное влияние на состав паращитовидной железы .

# Современные возможности и пути коррекции МКН-ХБП у диализных пациентов.

## Контроль фосфора

- Диетологические ограничения
- Фосфат-байндеры
- Препараты, опосредованно влияющие на уровень фосфатов крови (кальцимитетики - снижают, активаторы ВДР – могут повышать)
- Модальность диализа, коррекция ацидоза.

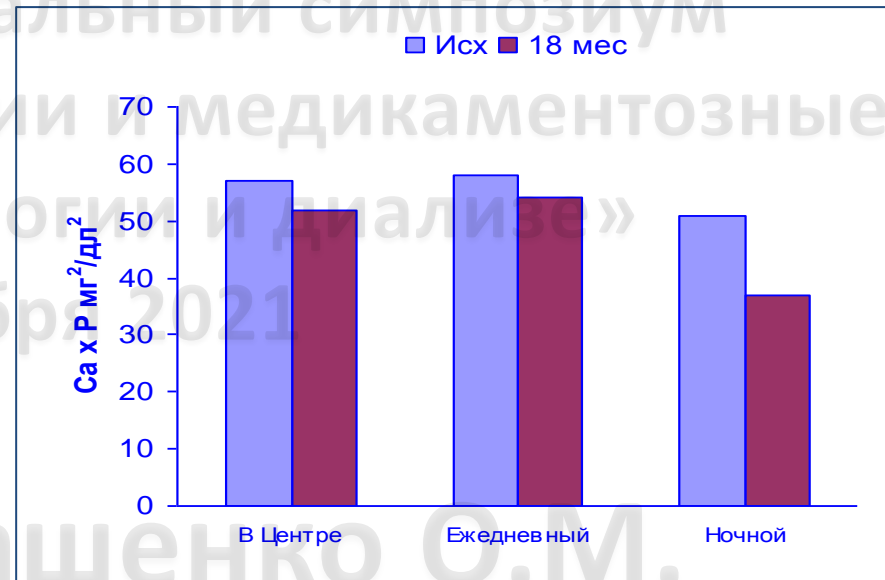
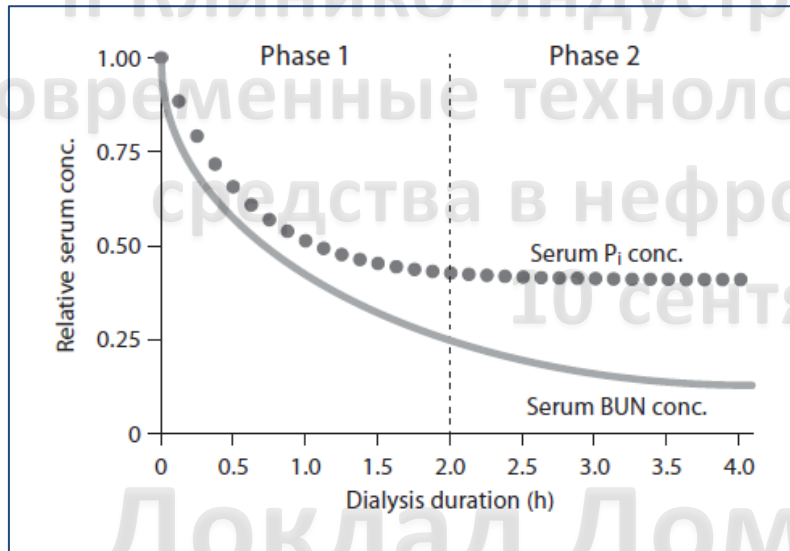
## Контроль кальция

- Ограничение Са-содержащих фосфатбайндеров
- Са диализата
- Препараты, опосредованно влияющие на уровень кальция (кальцимитетики - снижают, активаторы ВДР – могут повышать)

## Контроль ПТГ

- Са диализата
- Кальцимитетики
- Активаторы рецепторов витамина Д
- Паратиреоидэктомия

# Возможности диализного выведения фосфатов ограничены .



Концентрация P после снижения до 40% от исходного, стабилизируется в отличие от продолжающегося снижаться BUN.

Для выведения большего количества фосфора нужен более частый диализ (при еженощном диализе зачастую требуются добавки Ca и P).



# Гиперфосфатемия.

## Возможности диеты ограничены.

Потребление белка (г/кг/сут)	Потребление фосфора (мг)
> 1.2	1353 ± 253
1.0-1.2	1052 ± 219
0.8-1.0	936 ± 217
0.6-0.8	831 ± 142
< 0.6	599 ± 105

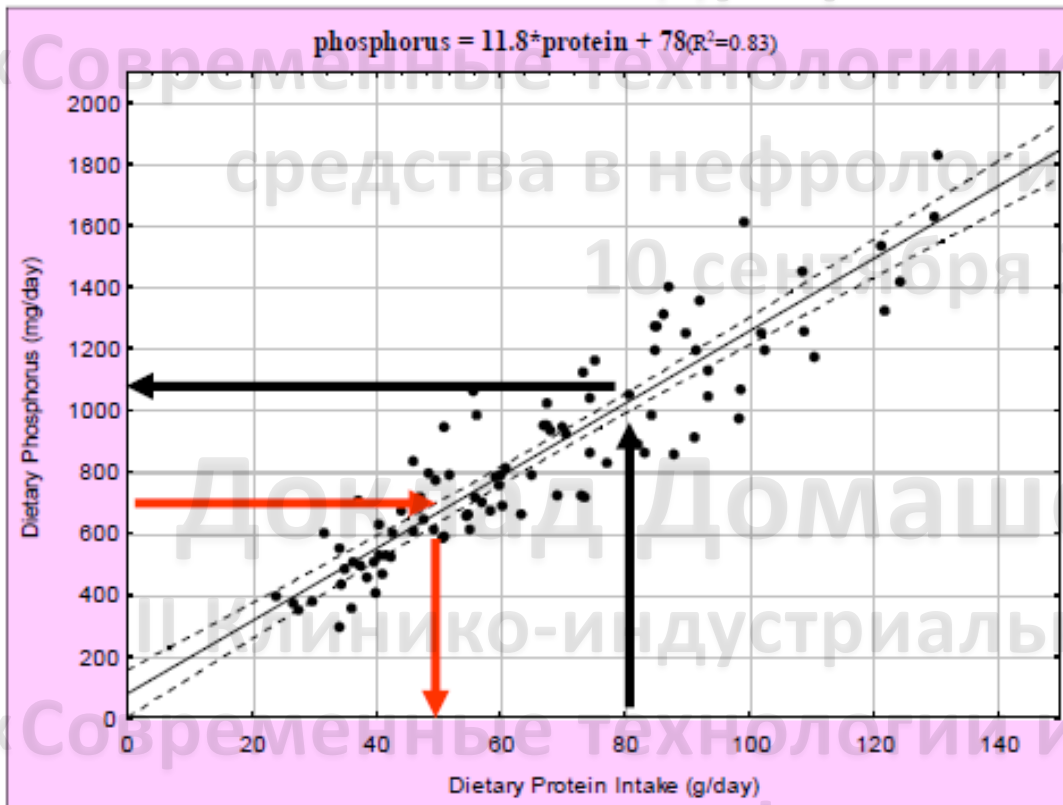
Рекомендованное потребление белка (1.2 г/кг/сут) сомнительно без употребления мясных продуктов, содержащих значительное количество фосфора, соответственно ограничения могут привести к белково-энергетической недостаточности.



# Контроль фосфора.

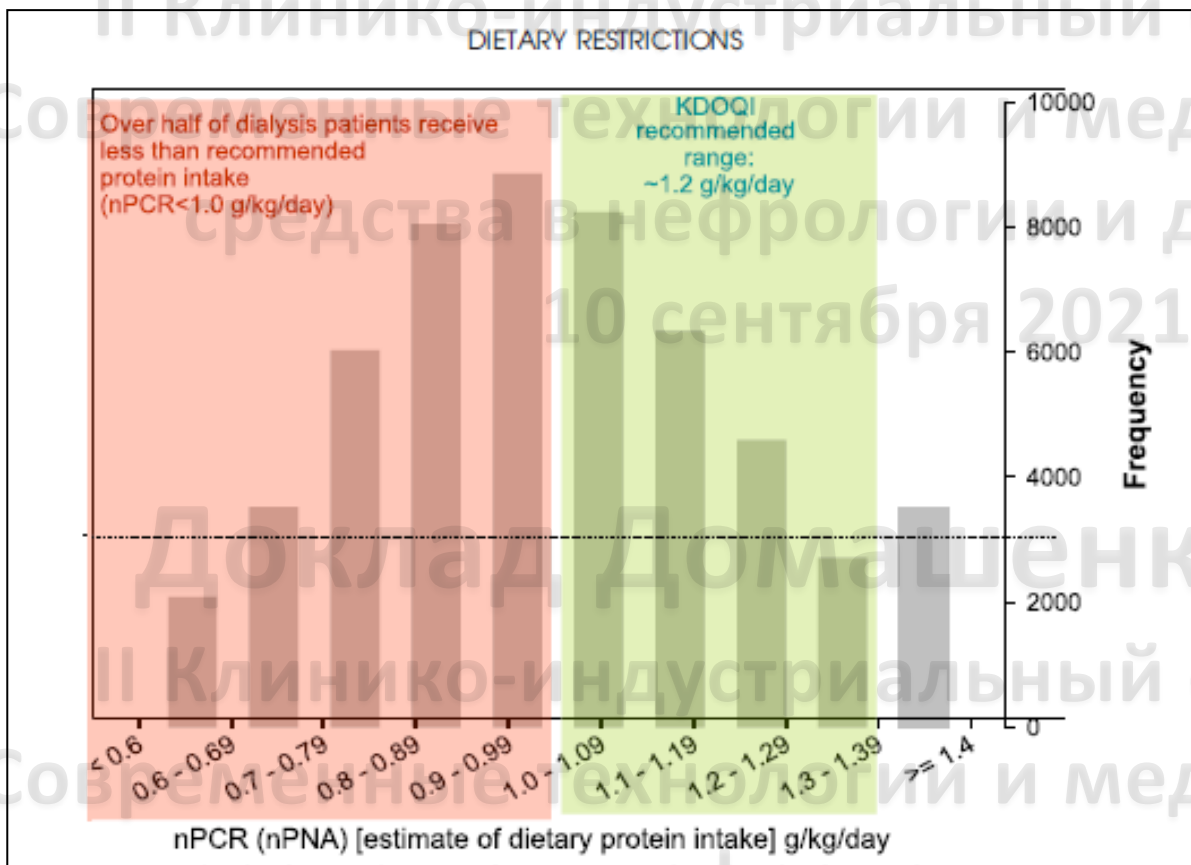
## Корреляция между потреблением белка и фосфора

Kalantar-Zadeh et al.



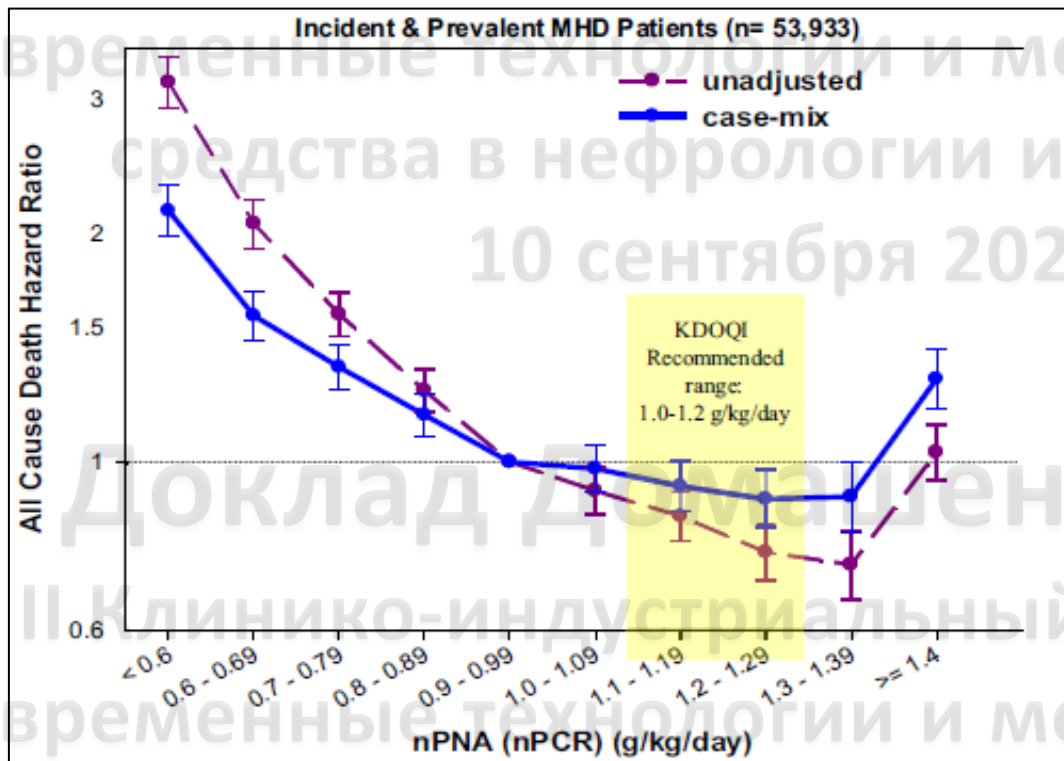
Рекомендуемое потребление белка 1,2 г / кг / день для пациента на ХГД весом 70 кг, эквивалентно 85 г / день белка, что превышает ограничение по фосфору 800 мг / день, как показано черными стрелками

# Большинство диализных пациентов не получают рекомендованные 1-1.2 г белка /кг /день



53933 пациента на ГД.  
Частота  
рекомендованного  
потребления белка с  
пищей (1-1.2г/кг/д) и  
низкого потребления  
(менее 1г/кг/д).

# Смертность среди пациентов с низким потреблением белка значимо выше



53933 пациента на ГД.  
Наименьшая летальность  
в группе 1.2-1.4 .

# Использование Са-содержащих

## R-связывающих препаратов –

выше риски.



Не содержащие Са

Содержащие Са

Не Са  
содержащие

Выживаемость на  
22% ниже

# Применяемые в России и в мире фосфатбайндеры

Препарат	Средняя доза (сод. в 1табл.)	Преимущества	Недостатки
Кальция карбонат	500-1500г (3-6 т)	Низкое к-во таблеток	Перегрузка Ca
Ca ацетат	667 мг (6-12т)	Эффективен как карбонат при меньшем Ca	Перегрузка Ca, большое к-во табл.
Магния карбонат	63 мг (2-6 к)	Хорошая GI переносимость Низкое к-во таблеток	Гипермагниемия
Севеламера гидрохлорид	800 мг (6-12т)	Снижает LDL-холестерин Улучшает выживаемость	GI побочные эф., большое к-во табл., ацидоз.
Севеламера карбонат	800 мг (6-12 т)	Снижает LDL-холестерин Улучшает выживаемость	GI побочные эф., большое к-во табл.
Vixalomer	250 мг (6-14 к)	Хорошая GI переносимость	Большое к-во табл.
Лантана карбонат	250-1000 (3-6 жев. т)	Низкое к-во таблеток Хорошая GI переносимость	Низкая растворимость, накопление в тканях (кости)
Железа цитрат	210 мг (4-5 т)	Низкое к-во таблеток, снижает потребность во в/в железе	GI побочные эф. (невыраженные), нагрузка железом.
Оксигидроксид сахарат железа	500 мг (2-6 жев.т)	Низкое к-во таблеток	GI побочные эф. (невыраженные)



# Фосфат-связывающая способность препаратов эквивалентная 1 г карбоната кальция



Эквивалентная доза фосфатбайндера (PBED) используется для сравнения способности связывать фосфат в миллиграммах связанного фосфата на грамм активного вещества. (1 г карбоната кальция выбран в качестве стандарта).

# Роль костного метаболизма в развитии гиперфосфатемии у пациентов с МХН-ХБП.

II Клинико-индустриальный симпозиум

## Низкообменная болезнь кости:

- Уменьшение образования костной ткани и соответственно поглощения фосфатов костью.



## Высокообменная болезнь кости:

- Увеличение костной резорбции ведет к высвобождению фосфатов.



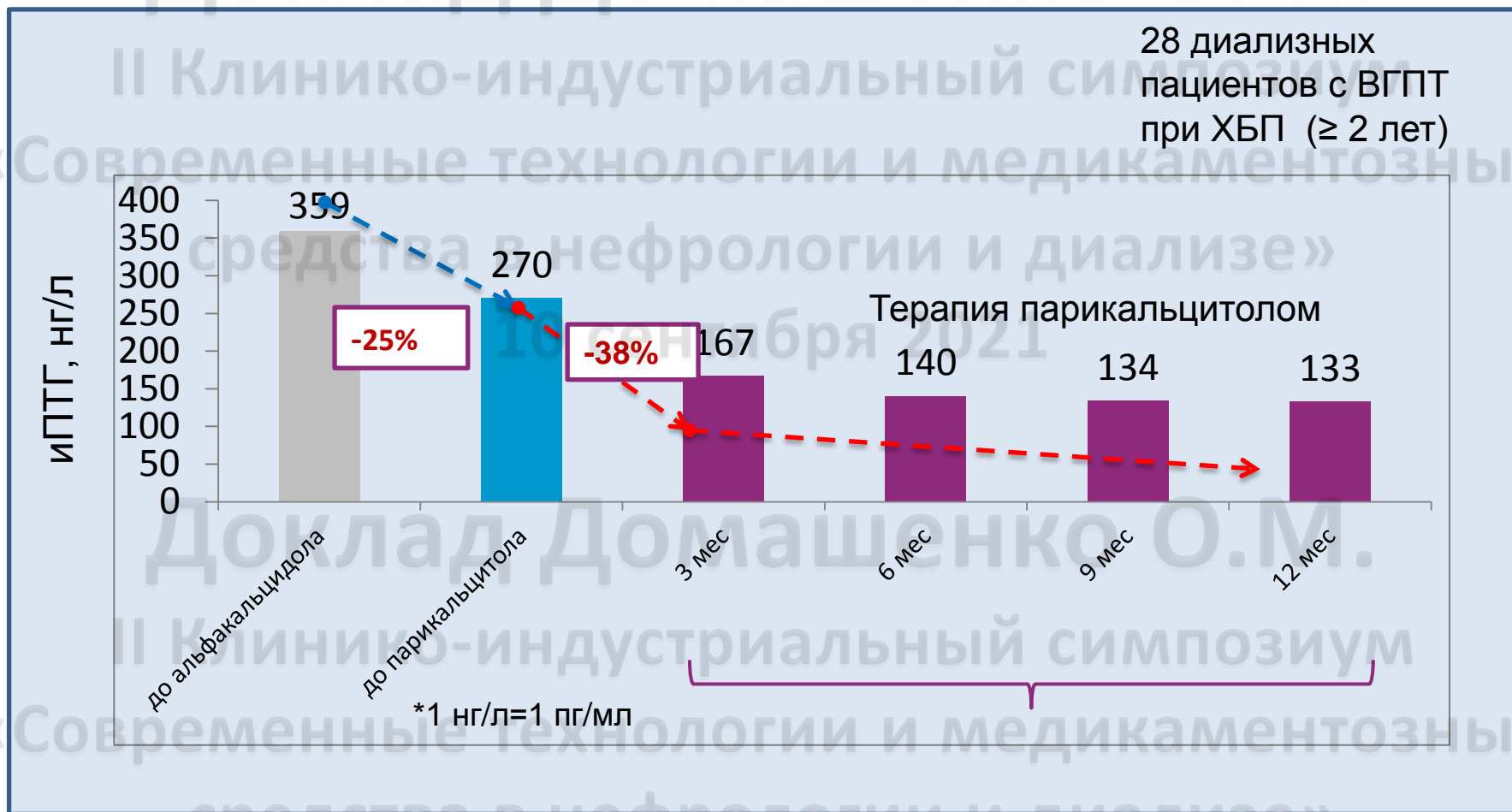
85% фосфора в организме – кости и зубы.

Goretti Penido M, Alon US. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2039–2048.

Drueke TB, Massy ZA. *Kidney Int.* 2016;89:289–302

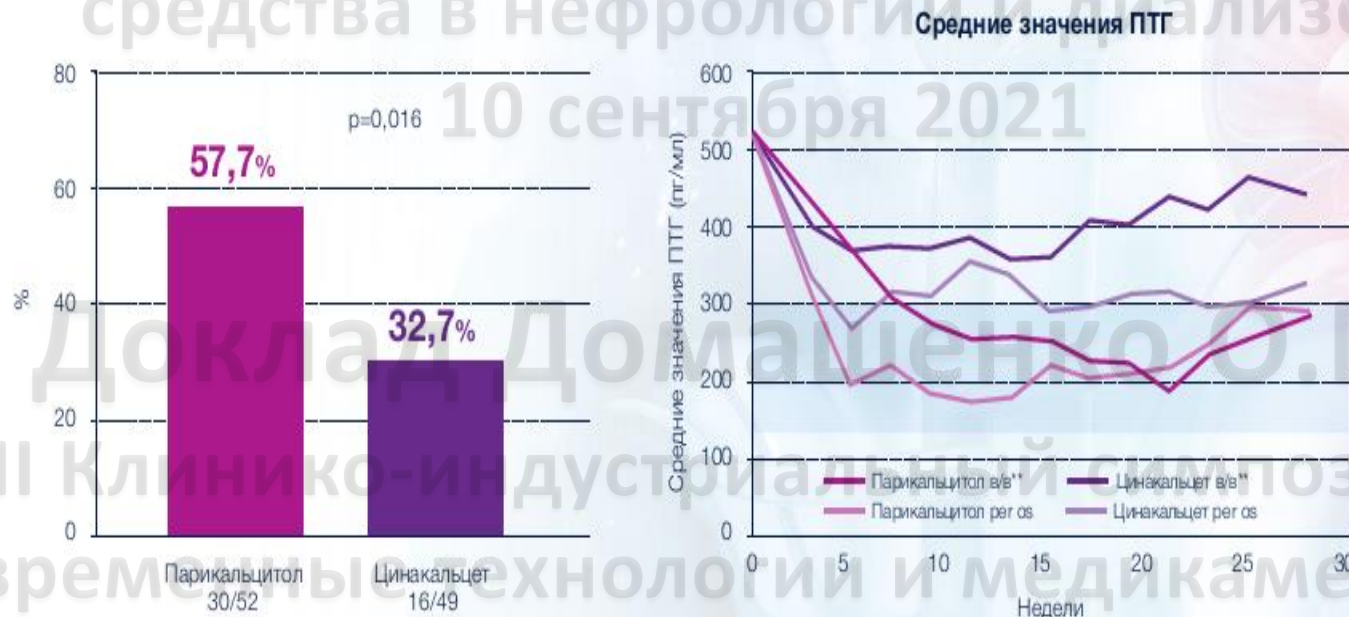
10 сентября 2021

# Парикальцитол позволяет быстрее добиться снижения иПТГ (39% vs 25% на альфакальцидоле)



# Доля пациентов, достигших целевых значений иПТГ, была выше в группе парикальцитола 57,7% против 32,7%

В группе в/в: доля пациентов, у которых средний уровень интактного ПТГ находился в пределах 150–300 пг/мл (Земплар = 57,7% и цинакальцет = 32,7%)



10 сентября 2021

# Этелкальцетид превосходил цинакальцет в % пациентов с уменьшением исходной сывороточной концентрации ПТГ на > 50%



ПОЭ – недели 20–27.

ПОЭ = период оценки эффективности; ПТГ = паратиреоидный гормон.

1. Martin KJ, et al. Abstract Presented at the 2015 ASN Annual Meeting; November 3-8, 2015; San Diego, CA.

2. Martin KJ, et al. Poster Presented at the 2015 ASN Annual Meeting; November 3-8, 2015; San Diego, CA (# SA-PO1115).



# Этелкальцетид эффективно снижает ПТГ независимо от исходных концентраций ПТГ

Средняя концентрация иПТГ (пг/мл)



Объединенные результаты двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы. Средняя исходная концентрация иПТГ в группах, получавших Парсабив или плацебо, составляла 847 пг/мл и 836 пг/мл соответственно. Первичной конечной точкой в каждом исследовании была доля пациентов, у которых в период оценки эффективности (недели 20–27 включительно) средняя концентрация иПТГ снизилась более чем на 30% по сравнению с исходным значением.

СРЕДНЕЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ иПТГ ПО СРАВНЕНИЮ С ИСХОДНЫМ ЗНАЧЕНИЕМ

ТОЛЬКО У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ Парсабив+ ВИТАМИН D И/ИЛИ ФОСФАТ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ\* (N = 509)

- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ < 600 пг/мл, составляла 15,0 мг.
- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ от 600 пг/мл до ≤ 1000 пг/мл, составляла 21,4 мг.
- Медиана еженедельной дозы у пациентов, начавших принимать Парсабив при концентрации ПТГ > 1000 пг/мл, составляла 27,1 мг.

1. Martin KJ, Block GA, Cheng S, et al. Comparison of the efficacy and safety of intravenous (IV) etelcalcetide and oral cinacalcet in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. Poster presented at: the American Society of Nephrology Kidney Week; November 3-8, 2015; San Diego, CA. Abstract SA-PO1115.  
2. Data on file, Amgen; [PTH Less Than 600 pg/mL During EAP H2H Post Hoc; 2015].

# Клинические задачи терапии ВГПТ: Мы лечим не анализы, а пациента!

Доклад Домашенко О.М.

- Уменьшение сосудистой и клапанной кальцификации, сердечной недостаточности, как следствие снижение частоты ССС!
- Предотвращение роста аденом ПЩЖ, предотвращение паратиреоидэктомии.

**Качество жизни**

- Уменьшение потери костной плотности, замедление остеодистрофии, как следствие предотвращение болевого синдрома и переломов!

**В  
Ы  
Ж  
И  
В  
А  
Е  
М  
О  
С  
Т  
Ь**

Доклад Домашенко О.М.

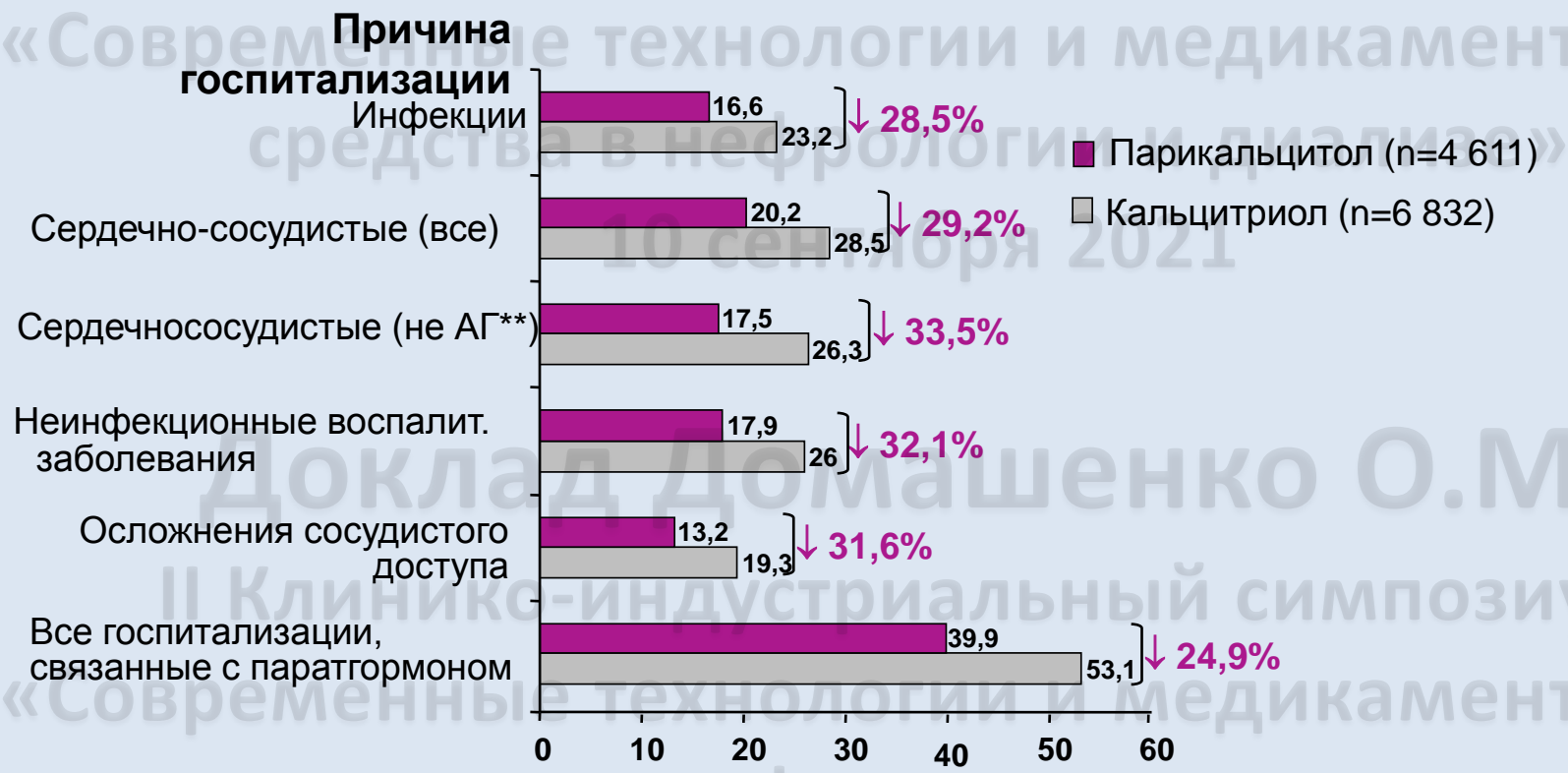
Клинико-индустриальный симпозиум  
«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

# Парикальцитол в сравнении с кальцитриолом снижает частоту госпитализации и улучшает ее исходы

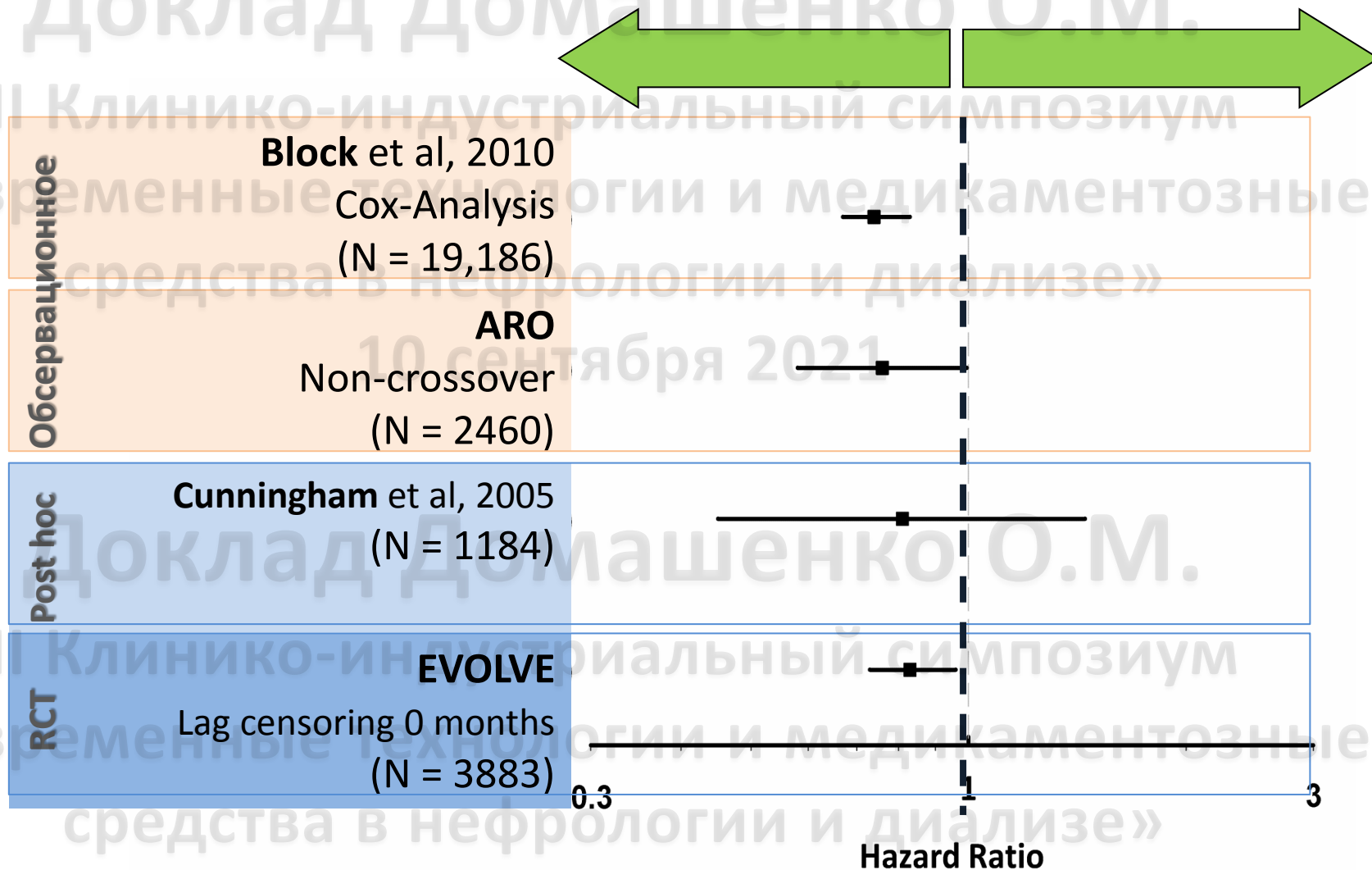
II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»



\*основано на коде по МКБ  
\*\* АГ – артериальная гипертензия

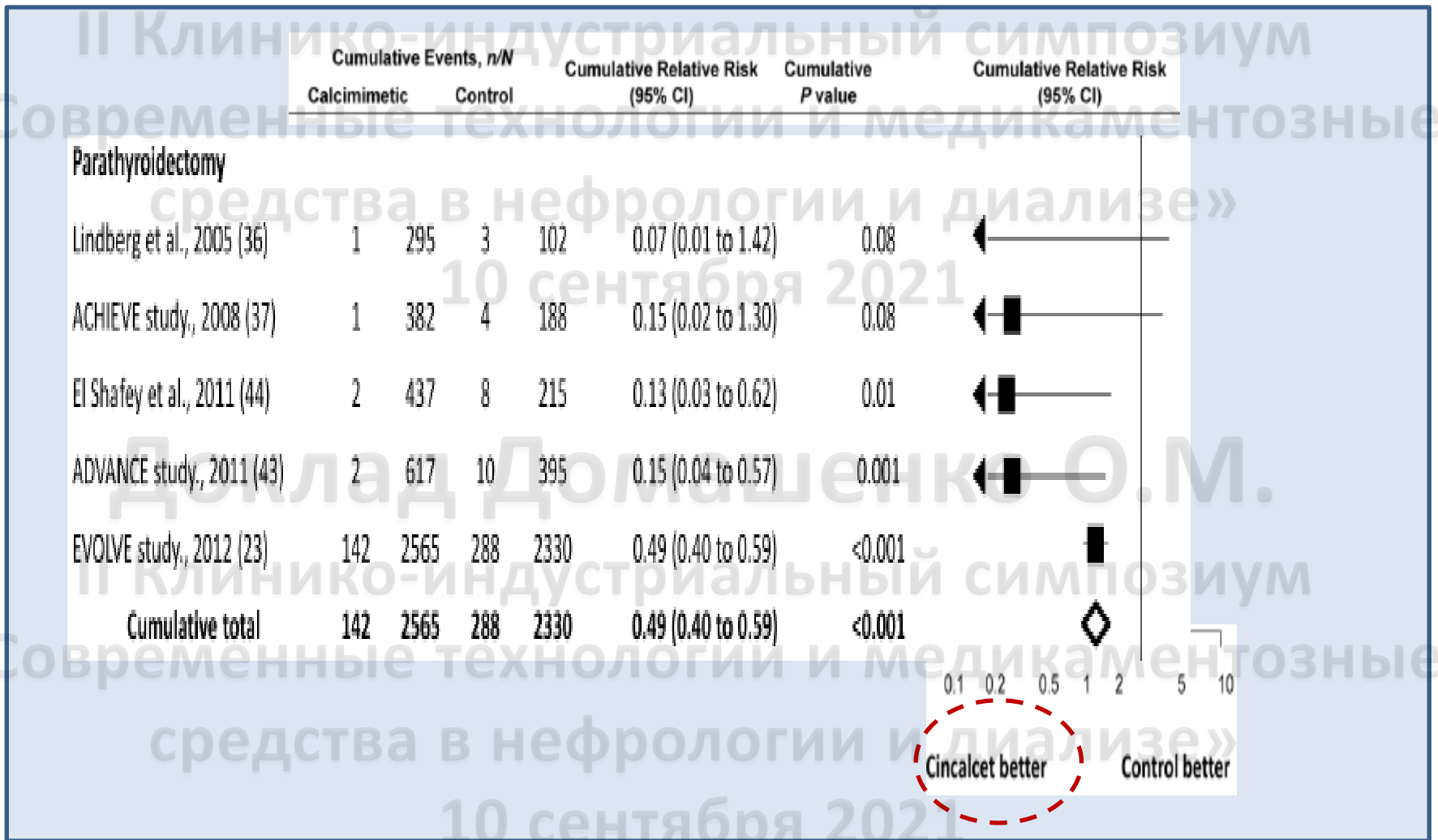
# Общая летальность при применении цинакальцета.



Floege et al, ERA-EDTA, 2013; late breaking abstract:  
Effect of cinacalcet use on all-cause mortality: parallel analyses  
in ARO incident observational European hemodialysis population and in EVOLVE trial

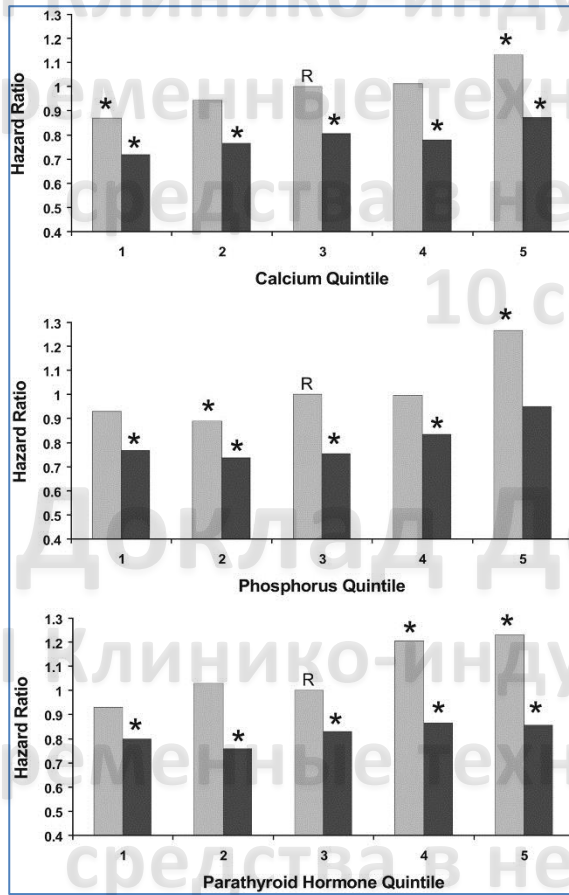
# Метаанализ потребности в паратиреоидэктомии при применении цинакальцета

Доклад Домашенко О.М.





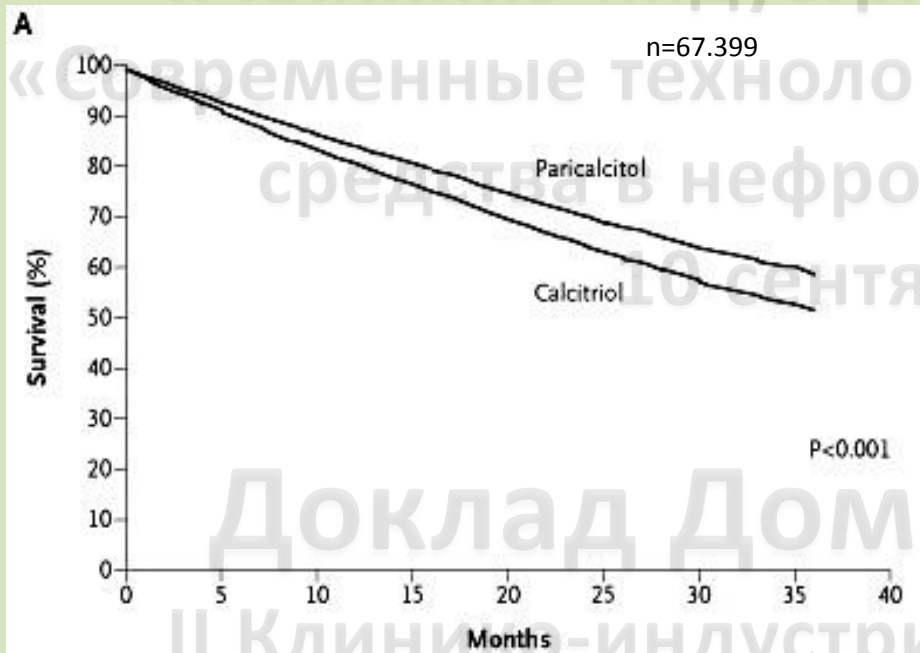
# Преимущество выживаемости больных на диализе на терапии в/в активаторами VDR (вне зависимости от уровней Ca, P, ПТГ)



- Повышенный уровень кальция, фосфора и интактного ПТГ в сыворотке крови ассоциировался с увеличением смертности, но в каждом квантиле риск смертности среди пациентов, получавших инъекционные VDR, был ниже.

2-х годичное проспективное исследование в центрах Фрезениус США

# Влияние парикальцитола на выживаемость (сравнение с кальцитриолом)

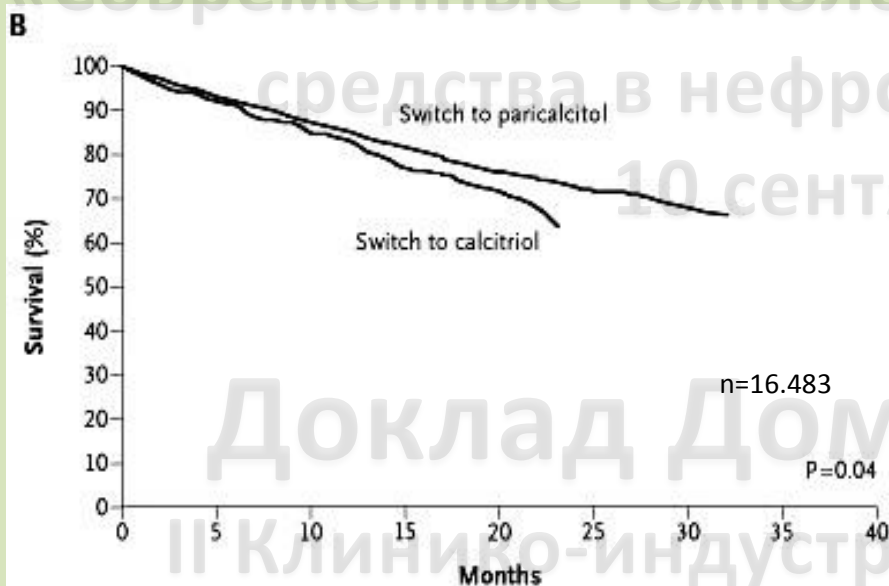


**Анализ Каплана-Майера выживаемость в зависимости от типа терапии витамина D**

- 67 399 пациентов США 36 месяцев наблюдения.
- Парикальцитол - 3417 случаев смерти (0,180 на человеко-год)
- Кальцитриол - 6805 случаев смерти (0,223 на человеко-год) ( $P < 0,001$ ). Различия в выживаемости были очевидны в течение 12 месяцев и продолжали увеличиваться со временем ( $p < 0,001$ )
- Различия в выживаемости были очевидны в течение 12 месяцев и продолжали увеличиваться со временем ( $p < 0,001$ )
- Частота смерти по конкретным причинам кальцитриол / парикальцитол, соответственно составляла 0,128 / 0,106 на человеко-год от сердечно-сосудистых заболеваний, 0,021 / 0,016 на человеко-год от инфекции и 0,075 / 0,057 на человеко-год от других причин.

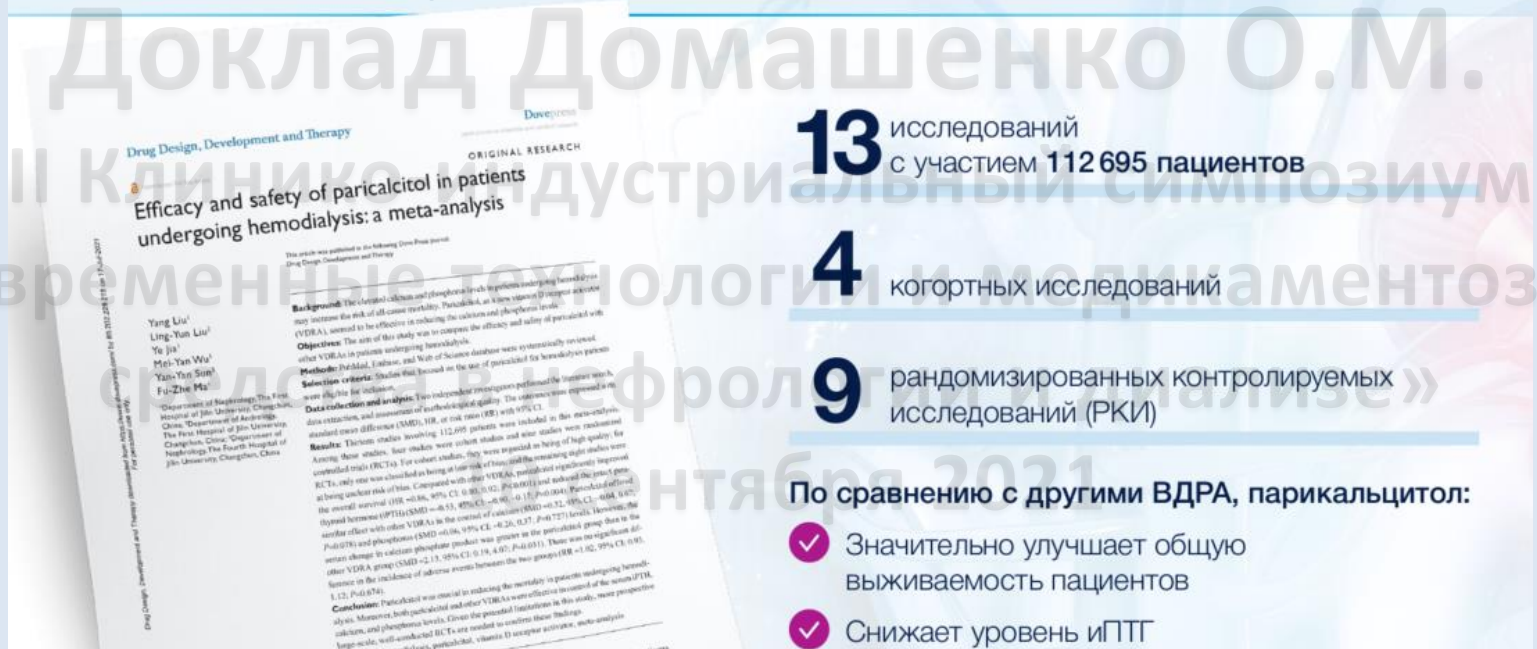
# При смене терапии с парикальцитола на кальцитриол и наоборот выживаемость меняется.

Анализ Каплан-Майера выживаемость в зависимости от типа терапии витамина D



- Группа пациентов, после смены терапии с кальцитриола на парикальцитол показала лучшую выживаемость в течение 2х лет (73% против 64%,  $P < 0,04$ ) в сравнении с группой, поменявшей терапию на кальцитриол с парикальцитола.

# Парикальцитол. Метаанализ 2019 года – снижение смертности, снижение ПТГ.



**13** исследований с участием **112 695** пациентов

**4** когортных исследований

**9** рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)

По сравнению с другими ВДРА, парикальцитол:

- ✓ Значительно улучшает общую выживаемость пациентов
- ✓ Снижает уровень иПТГ





# Эффект этелкальцетида на уровень FGF23 и гипертрофию миокарда.

## STUDY PROTOCOL

Open Access

### Effect of etelcalcetide on cardiac hypertrophy in hemodialysis patients: a randomized controlled trial (ETECAR-HD)

Katharina Dörr<sup>1</sup>, Michael Kammer<sup>1,2</sup>, Roman Reindl-Schwaighofer<sup>1</sup>, Matthias Lorenz<sup>3</sup>, Christian Loewe<sup>4</sup>, Rodrig Marculescu<sup>5</sup>, Reinhold Erben<sup>6</sup> and Rainer Oberbauer<sup>1\*</sup>

#### Abstract

**Background:** Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is associated with left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with chronic kidney disease, and calcimimetic therapy reduces plasma concentrations of FGF23. It remains unknown whether treatment with the calcimimetic etelcalcetide (ETL) reduces LVH in patients on hemodialysis.

**Methods/design:** This single-blinded randomized trial of 12 months duration will test the effects of ETL compared with alfacalcidol on LVH and cardiac fibrosis in maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Both treatment regimens will be titrated to equally suppress secondary hyperparathyroidism while alfacalcidol treatment causes an increase and ETL a decrease in FGF23, respectively. Patients treated thrice weekly with hemodialysis for  $\geq 3$  months and  $\leq 3$  years with parathyroid hormone levels  $\geq 300$  pg/ml and LVH will be enrolled in the study. The primary study endpoint is change from baseline to 12 months in left ventricular mass index (LVMI; g/m<sup>2</sup>) measured by cardiac magnetic resonance imaging. Sample size calculations showed that 62 randomized patients will be necessary to detect a difference in LVMI of at least 20 g/m<sup>2</sup> between the two groups at 12 months. Due to the strong association of volume overload and LVH, randomization will be stratified by residual kidney function, and regular body composition monitoring will be performed to control the volume status of patients. Study medication will be administered intravenously by the dialysis nurses after every hemodialysis session, thus omitting adherence issues.

Secondary study endpoints are cardiac parameters measured by echocardiography, biomarker concentrations of bone metabolism (FGF23, vitamin D, parathyroid hormone, calcium, phosphate, s-Klotho), cardiac markers (pro-brain natriuretic peptide, pre- and postdialysis troponin T) and metabolites of the renin-angiotensin-aldosterone cascade (angiotensin I (Ang I), Ang II, Ang (1-7), Ang (1-5), Ang (1-9), and aldosterone).

**Discussion:** The causal inference and pathophysiology of LVH regression by FGF23 reduction using calcimimetic treatment has not yet been shown. This intervention study has the potential to discover a new strategy for the treatment of cardiac hypertrophy and fibrosis in patients on maintenance hemodialysis. It might be speculated that successful treatment of cardiac morphology will also reduce the risk of cardiac death in this population.

**Trial registration:** European Clinical Trials Database, EudraCT number 2017-000222-35; ClinicalTrials.gov, NCT03182699. Registered on

**Keywords:** Hemodialysis, Left ventricular hypertrophy, Secondary hyperparathyroidism, FGF23, Etelcalcetide, Alfacalcidol

- Уровень FGF23 у диализных больных – предиктор ремоделирования миокарда и сердечно-сосудистой летальности. Кальцимитетики снижают FGF23, тогда как витамин Д и его аналоги повышают его.
- Двойное слепое исследование направленное на изучение влияния этелкальцетида на гипертрофию миокарда и кардиальный фиброз.
- Первичная конечная точка – снижение индекса массы левого желудочка от исходного за 12 месяцев.

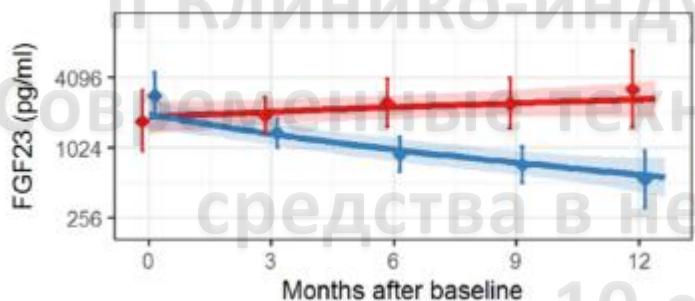
10 сентября 2021



# Результаты исследования по влиянию Этелькальцетида на гипертрофию миокарда.

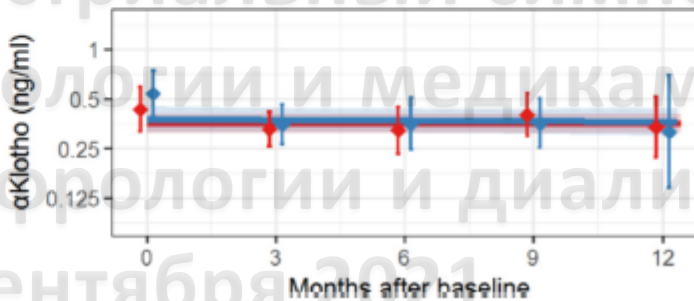
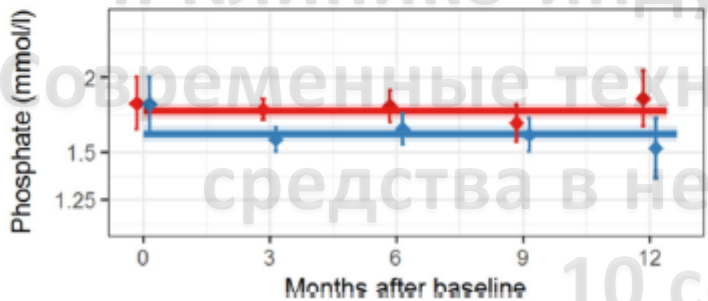
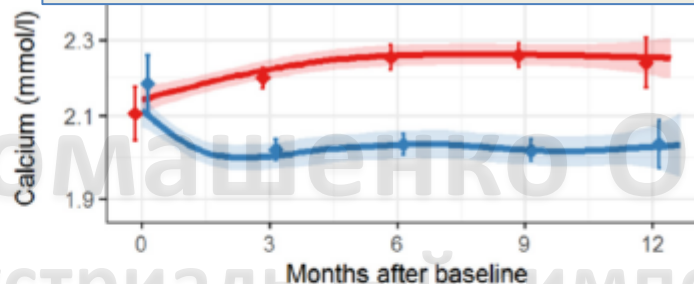
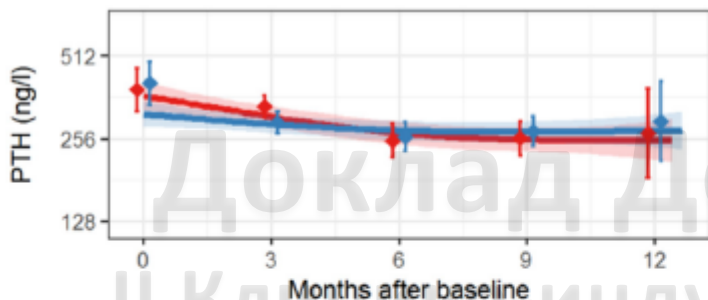
## Лабораторные показатели.

Drug ALFA ETL



ПТГ не отличался в двух группах, так же как и Klotho, Ca, P и FGF-23 статистически ниже были в группе этелькальцетида.

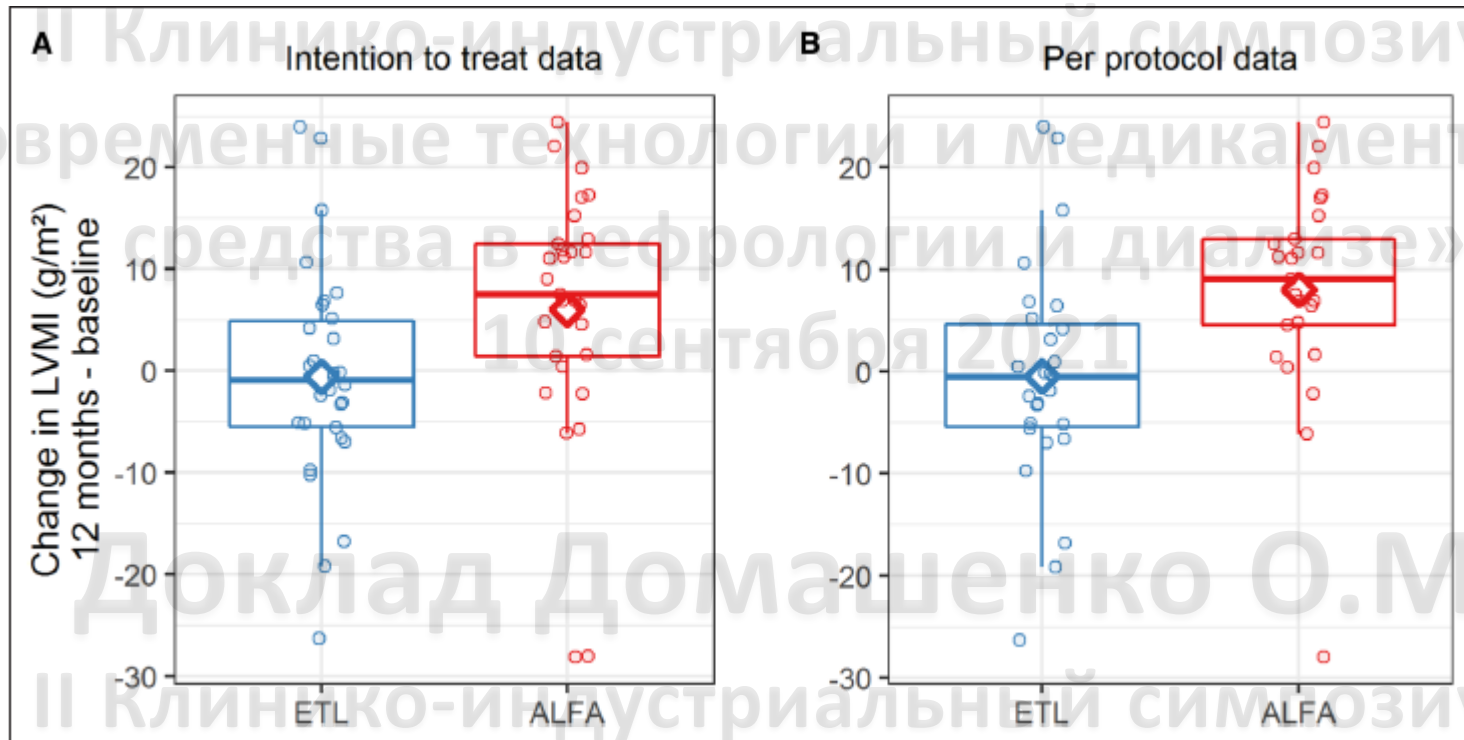
Интересно, что изменение значений FGF23 и Ca коррелировало с первичной конечной точкой (изменением ИМЛЖ). При повышении Ca и FGF23 соответственно нарастал показатель ИМЛЖ.



# Результаты исследования.

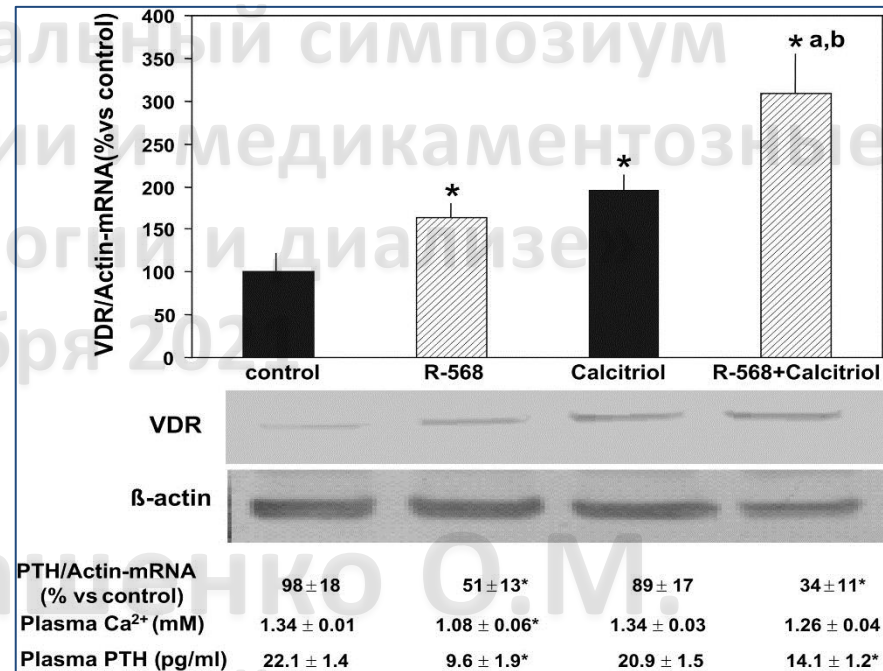
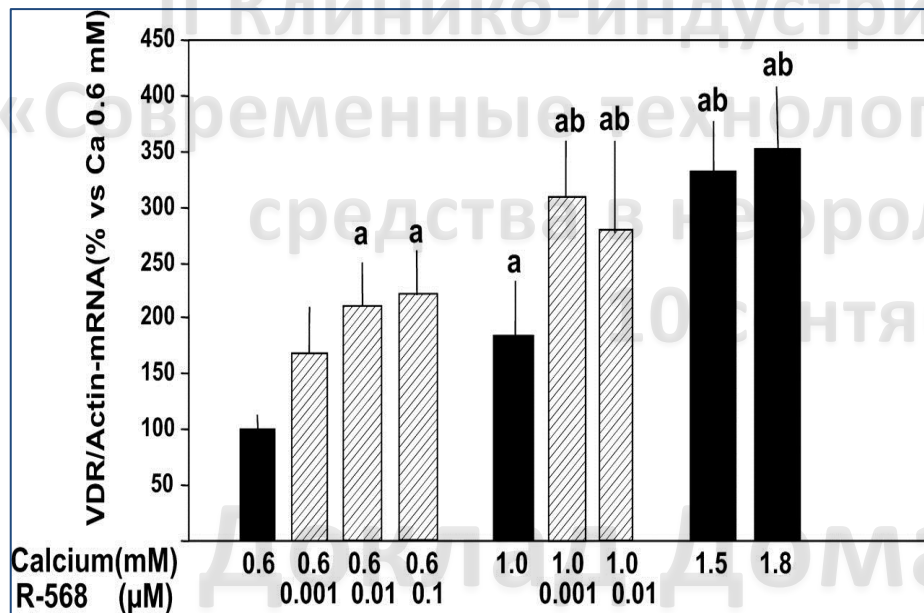
## Этелкальцетид снижает прогрессию ГЛЖ.

P=0.022



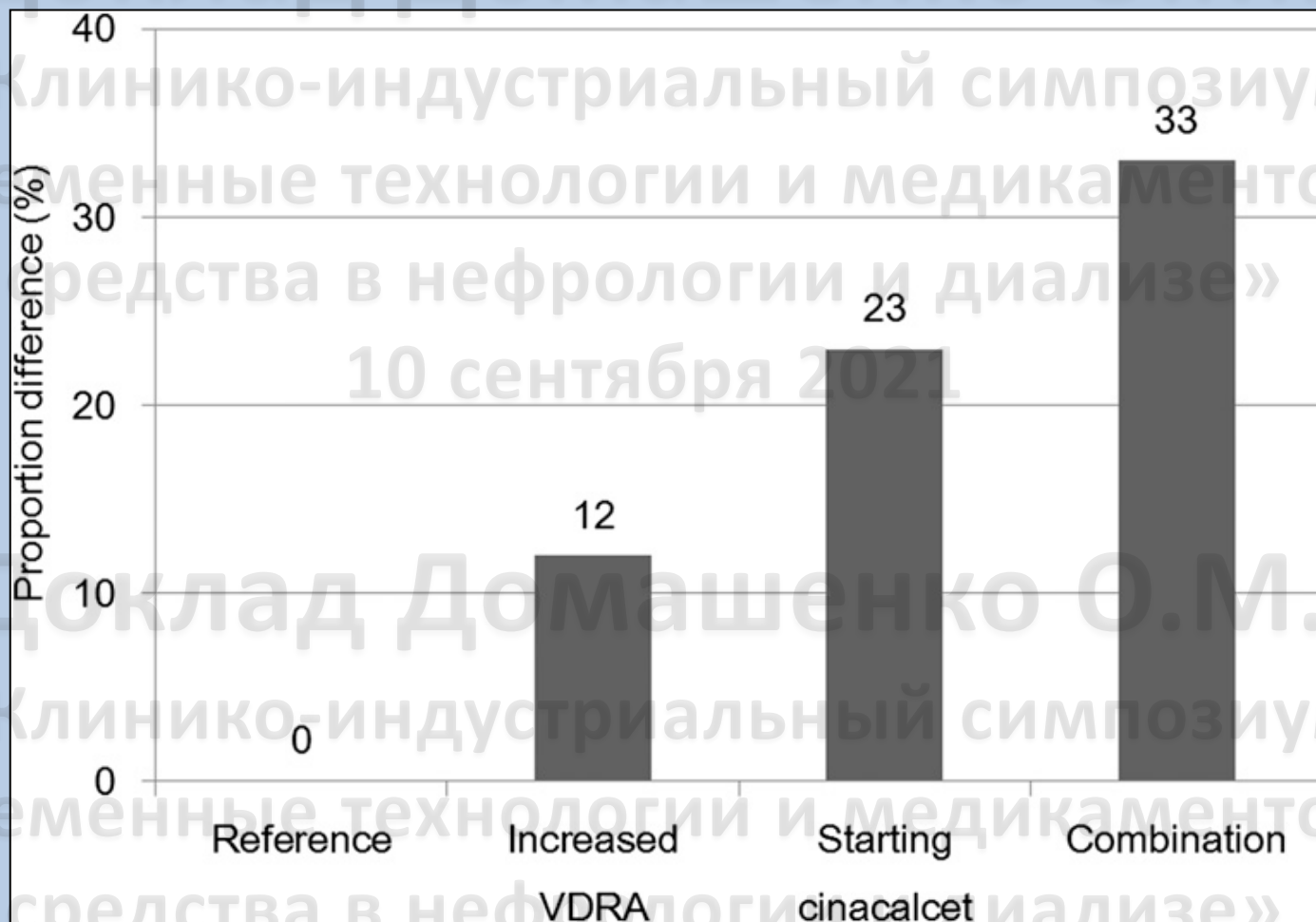
У пациентов в группе этелкальцетиде имело место предотвращение прогрессирования ГЛЖ на 6-8% за 12 месяцев, связанную со снижением FGF23.

# Кальцимитетики восстанавливают экспрессию рецепторов вит. D в ПЦЖ.

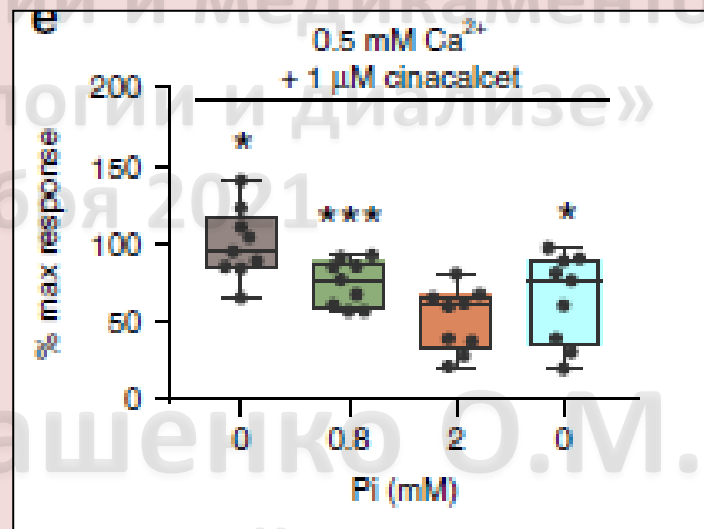
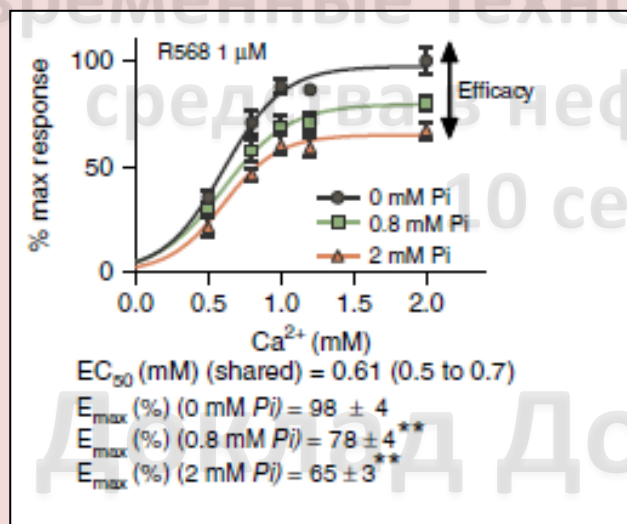


При введении крысам за 3 и 6 час до эвтаназии кальцимитетика отмечено достоверное повышение VDR mRNA в ПЦЖ, ещё более выраженное при совместном введении с кальцитриолом.

# Комбинация активаторов ВДР с кальцимитетиками имеет преимущество в снижении ПТГ.



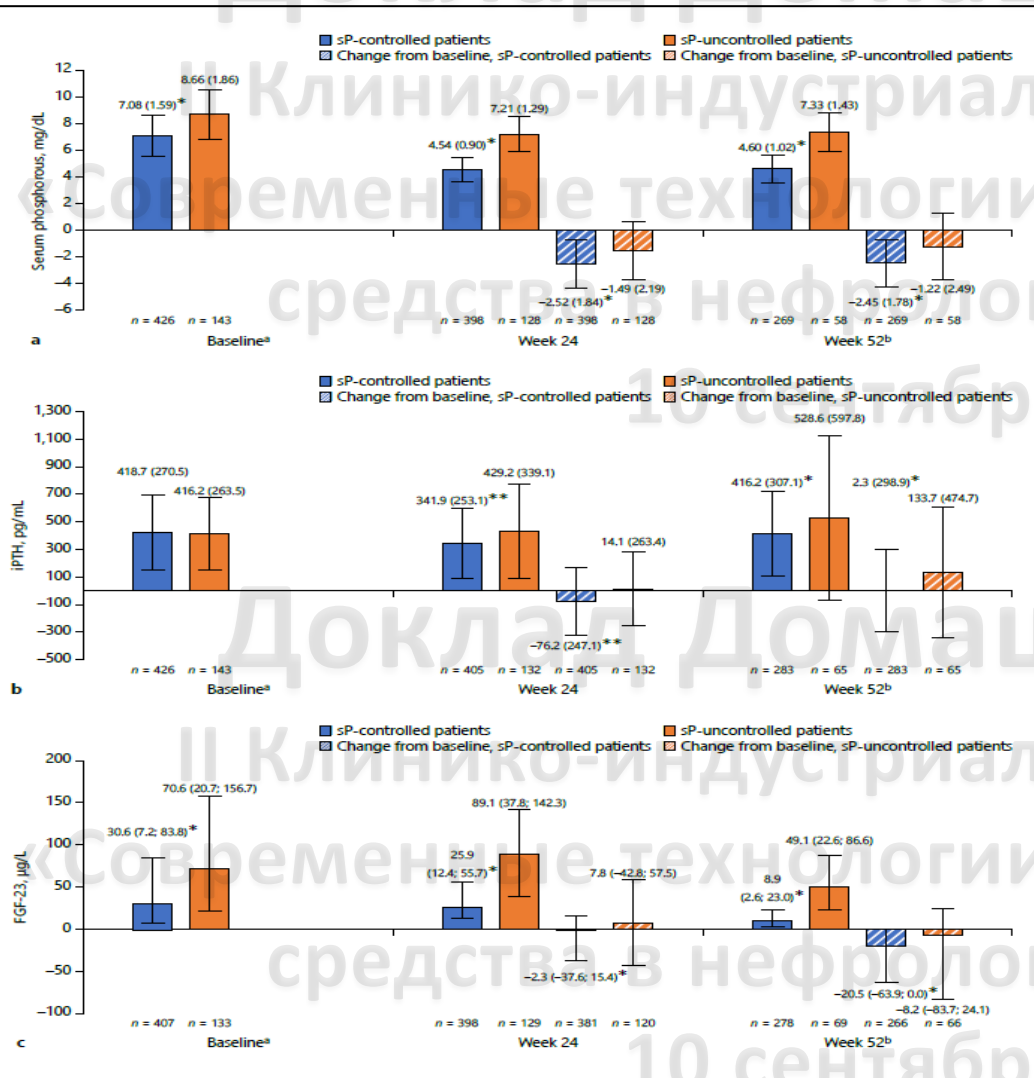
# Гиперфосфатемия снижает эффект кальцимитетиков на активацию CaR.



При активации Ca-SR кальцимитетиком, повышение P с 0.8 ммоль\л до 2 ммоль\л так же снижает активность Ca-S-рецепторов на 46±8%.



# Вне зависимости от вида фосфатбайндера (вельфоро\севеламер) контроль P лучше при сочетании с активаторами VDR.



Исследование 3 фазы, после 4-х недельной отмывки- 52 недели терапии- севеламер или железа оксигидроксид сахарозный комплекс . По результатам выделено 2 группы пациентов – контролируемые P и неконтролируемые P.

## Группа с контролем P :

- Старше (56,9 против 53,4 года;  $p = 0,005$ ).
- Исходные уровни P ниже среди P-контролируемых (7,30 против 7,85 мг / дл;  $p < 0,001$ ), а снижение P по сравнению с исходным больше в группе P-контролируемых (-2,89 против -0,99). мг / дл на 52 неделе;  $p < 0,001$ ).

## Предикторы отсутствия контроля P:

- Отсутствие терапии активным витамином D или аналогами (OR = 0,51, 95% CI: 0,328–0,804). **В 1.95 раз лучше контроль P при терапии вит. D.**
- Более высокий индекс массы тела на исходном уровне (OR = 0,96, 95% ДИ: 0,937–0,992).

# Успешная терапия ВГПТ – командная работа.

**Кальцимитетики**



**Фосфатбайндеры**



10 сентября 2021

Доклад Домашенко О.М.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

**Активаторы VDR**



**Российские и международные рекомендации не отдают приоритет какой-либо антипаратиреодной терапии – кальцимитетики или активаторы рецептора витамина D являются вариантами первой линии у пациентов на диализе**

**Выбор медикаментозной терапии при гиперпаратиреозе необходимо делать основываясь на индивидуальном подходе в зависимости от уровней Са и Р**

- **Нормо/гипокальциемия**
- **Гиперкальциемия**



✓ **«КЛИНИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПРИМЕНЕНИЯ АКТИВАТОРА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D»**

✓ **«КЛИНИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПРИМЕНЕНИЯ КАЛЬЦИМИМЕТИКА»**

При нормальном или низконормальном уровне сывороточного Са и высоко нормальном уровне Р целесообразно **СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ** кальцимитетика и ВДРА (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол).

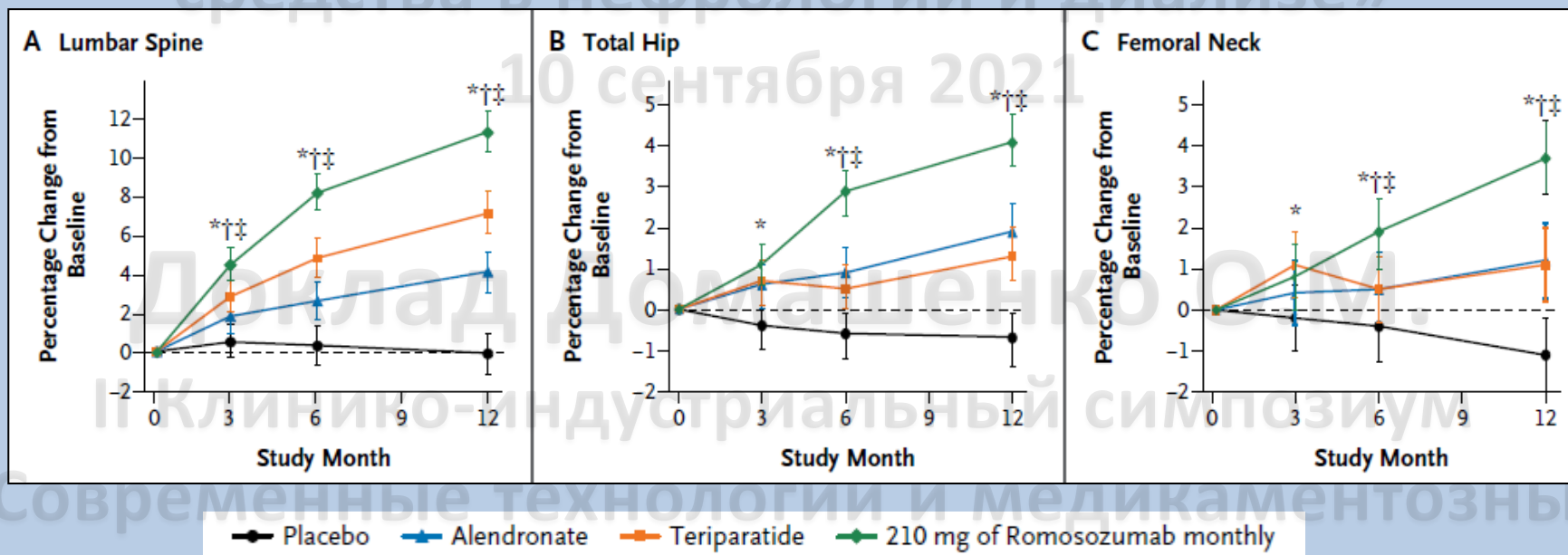
# Возможные цели и точки приложения терапии МКН-ХБП в будущем, помимо поддержания Ca, P, ПТГ.

- Возвращение чувствительности паращитовидных желез к естественным регуляторам, снижающим выработку ПТГ. Активация CaSR, VDR, FGFR-klotho rec.
- Нормализация концентрации FGF23 и klotho.
- Восстановление пострецепторных механизмов регуляции выработки ПТГ. Снижение активности m-TOR, TGF-EGFR, cyclooxygenase 2-prostaglandin E2 (Cox-PGE2).
- Влияние на дифференцировку остеоцитов через Wnt-опосредованные механизмы, например подавление выработки склеростина.

10 сентября 2021

# Эффект ромосоzumаба на минеральную плотность костной ткани (недиализная популяция).

Ромосоzumаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к склеростину.





# Нейтрализация FGF23 улучшает ХБП-

# ассоциированный ВГПТ, но увеличивает смертность.



Published: 2012;122(7):2543-2553. Research article

## FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality

Victoria Shalhoub,<sup>1</sup> Edward M. Shatzan,<sup>1</sup> Sabrina C. Ward,<sup>1</sup> James Davis,<sup>1</sup> Jennitte Stevens,<sup>2</sup> Vivian Bl,<sup>2</sup> Lisa Renshaw,<sup>2</sup> Nessa Hawkins,<sup>2</sup> Wei Wang,<sup>2</sup> Ching Chen,<sup>2</sup> Mei-Mei Tsai,<sup>2</sup> Russell C. Cattley,<sup>3</sup> Thomas J. Wronski,<sup>4</sup> Xuechen Xia,<sup>4</sup> Xiaodong Li,<sup>1</sup> Charles Henley,<sup>1</sup> Michael Eschenberg,<sup>5</sup> and William G. Richards<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Metabolic Disorders, <sup>2</sup>Department of Protein Sciences, <sup>3</sup>Department of Pathology, Amgen Inc., Thousand Oaks, California, USA, <sup>4</sup>Department of Physiological Sciences, University of Florida, Gainesville, Florida, USA, <sup>5</sup>Medical Sciences Biostatistics, Amgen Inc., Thousand Oaks, California, USA.

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) is associated with secondary hyperparathyroidism (HPT) and serum elevations in the phosphaturic hormone FGF23, which may be maladaptive and lead to increased morbidity and mortality. To determine the role of FGF23 in the pathogenesis of CKD-MBD and development of secondary HPT, we developed a monoclonal FGF23 antibody to evaluate the impact of chronic FGF23 neutralization on CKD-MBD, secondary HPT, and associated comorbidities in a rat model of CKD-MBD. CKD-MBD rats fed a high-phosphate diet were treated with low or high doses of FGF23-Ab or an isotype control antibody. Neutralization of FGF23 led to sustained reductions in secondary HPT, including decreased parathyroid hormone, increased serum calcium, and normalization of bone markers such as cancellous bone volume, trabecular number, osteoblast surface, osteoid surface, and bone-formation rate. In addition, we observed dose-dependent increases in serum phosphate and aortic calcification associated with increased risk of mortality in CKD-MBD rats treated with FGF23-Ab. Thus, mineral disturbances caused by neutralization of FGF23 limited the efficacy of FGF23-Ab and likely contributed to the increased mortality observed in this CKD-MBD rat model.

### Introduction

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a growing health care concern associated with secondary hyperparathyroidism (HPT), mineral abnormalities, increased risk of cardiovascular disease, and elevations in FGF23. FGF23, a hormone secreted primarily by osteoblasts and osteocytes (1, 2), is a physiological regulator of circulating phosphate and vitamin D (3). FGF23 was identified as the causative factor of rare hypophosphatemic syndromes characterized by phosphate wasting, low 1,25-dihydroxyvitamin D3 (vitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), serum levels and rickets or osteomalacia (4-7). In humans, loss of FGF23 function was found to lead to hyperphosphatemia, increased serum vitamin D levels, and ectopic soft-tissue calcifications (8, 9). FGF23 target organs comprise those that express co-receptor klothos, such as kidney and parathyroid glands (10). FGF23 functions as a phosphaturic agent by downregulating sodium phosphate cotransporters in the kidney proximal tubule and by inhibiting synthesis of serum vitamin D through suppression of renal 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$  hydroxylase (1 $\alpha$ -OHase) expression (11). In healthy individuals, increased dietary phosphate load has been reported to increase serum levels of FGF23 (12).

In CKD, decreased phosphate excretion due to impaired renal function is accompanied by increases in serum levels of FGF23,

which maintains normal serum phosphate levels by inducing phosphate excretion and suppressing vitamin D synthesis. This compensatory mechanism fails as kidney failure advances, leading to overt hyperphosphatemia, which, along with lower serum vitamin D levels and hypocalcemia, drives the development of secondary HPT. Growing evidence suggests that serum FGF23 levels are early contributors to the development of secondary HPT through suppression of serum vitamin D and calcium levels (13, 14).

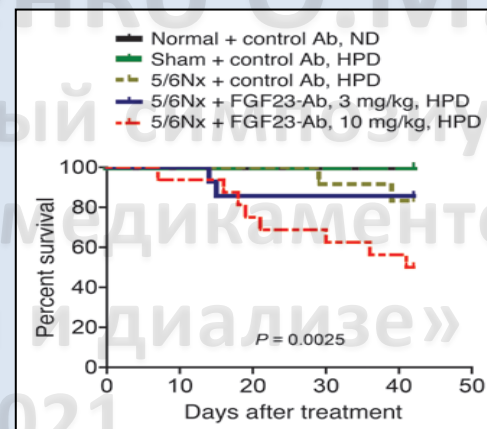
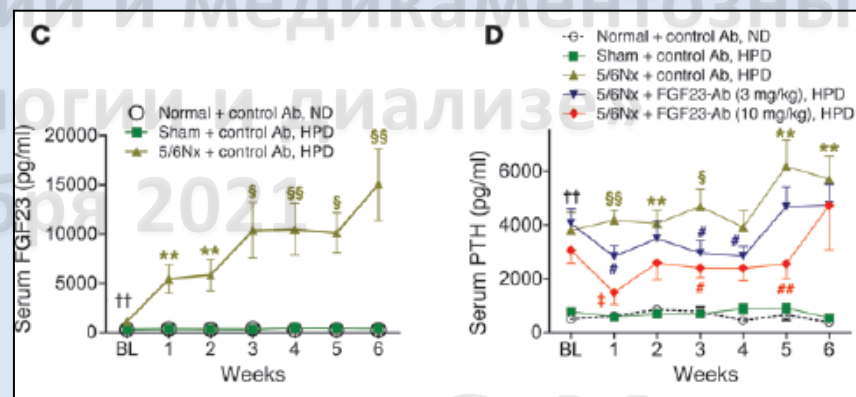
CKD patients are at increased risk of cardiovascular disease, the leading cause of mortality in this population (15). Vascular calcification is a prognostic marker of cardiovascular mortality associated with general atherosclerosis (16), left ventricular hypertrophy (LVH) (17), and cardiovascular events (18). In addition to "classic" risk factors (i.e., diabetes, hypertension, dyslipidemia, and aging), cardiovascular disease and mortality are associated with "nontraditional" risk factors specific to CKD, such as mineral disturbances (hypocalcemia, ref. 19; and hyperphosphatemia, ref. 20), hormonal imbalances (e.g., secondary HPT, ref. 21), and elevated serum FGF23 levels. Several studies have reported strong positive associations between serum FGF23 levels and progression to kidney failure (22), LVH (23), cardiovascular events (24), and mortality in patients (25, 26) with CKD (predialysis and dialysis) independent of serum phosphate levels. A recent study performed in a large racially diverse nondialysis CKD population confirmed the association of elevated serum FGF23 levels with LVH (27).

Whether elevated serum FGF23 levels are a direct contributor to cardiovascular disease and mortality or an early biomarker reflecting mineral disturbances in this patient population is an area of considerable interest. FGF23 lacks the typical heparin-binding

**Conflict of Interest:** This study was funded by Amgen Inc. Victoria Shalhoub, Edward M. Shatzan, Sabrina C. Ward, James Davis, Jennitte Stevens, Vivian Bl, Lisa Renshaw, Nessa Hawkins, Wei Wang, Ching Chen, Mei-Mei Tsai, Russell C. Cattley, Xiaodong Li, Charles Henley, Michael Eschenberg, and William G. Richards are or have been employed by Amgen Inc.

**Citation for this article:** / Clin Invest. 2012;122(7):2543-2553. doi:10.1172/CI.11485.

## Исследование проводилось на ЖИВОТНЫХ.





*Спасибо за внимание!*