

Проблема лечения вторичного гиперпаратиреоза – сегодняшние решения

Герасимчук Р.П.

Городская Мариинская больница

Кафедра клинической фармакологии, внутренних болезней и
нефрологии СЗГМУ

Показатели МКН-ХБП при попадании на преддиализное наблюдение в отделение диализа Мариинской больницы (2015-2018 гг)

ПТГ 358 [157, 620] пг/мл
 >300 пг/мл – **58%**
 >600 пг/мл – **31%**
 >800 пг/мл – 14%

Са 2,08±0,20 ммоль/л; < 2,1 ммоль/л – **55%**

Р 1,81 ±0,5 ммоль/л;
 >1,44 ммоль/л – 76%
 > 1,78 ммоль/л – **42%**

Скрининг в популяции пациентов на ГД Северо-Западного региона РФ (2014-2015 гг.)

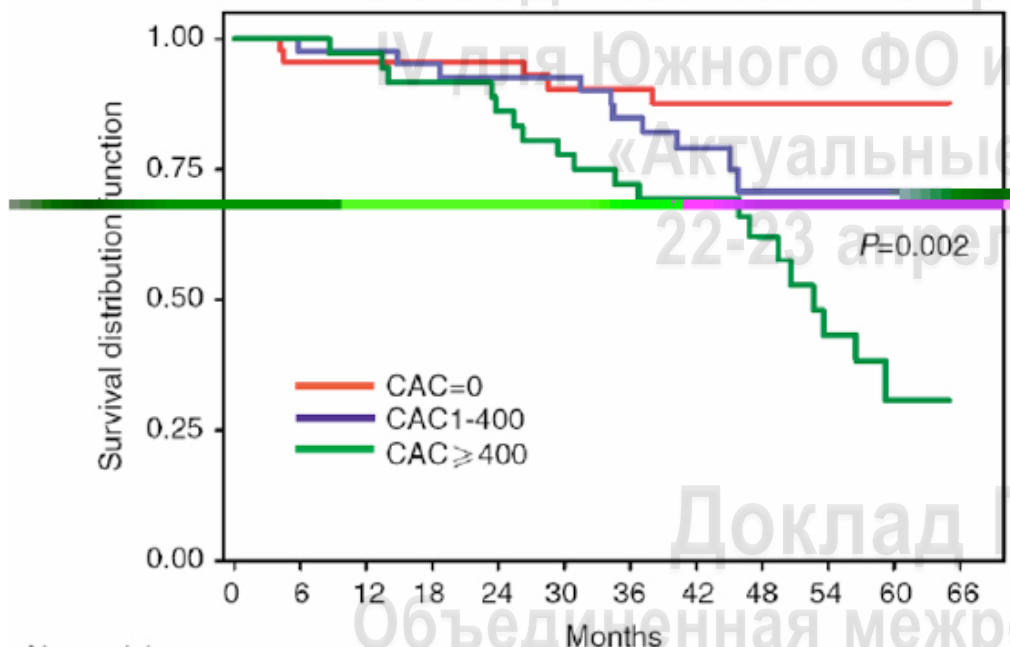
	В нашем исследовании	В мире, DOPPS, 2012г.
ПТГ - 408(160÷655) пг/мл		
Выше 300 пг/мл	60,0%	9,6 - 55,0%
Выше 600 пг/мл	27,7%	1,0 - 24,3%
Кальций - 2,19±0,24ммоль/л		
Ниже 2,1 ммоль/л	32,4%	11,5 - 25,4%
Фосфор - 1,77±0,69 ммоль/л		
Выше 1,78 ммоль/л	42,7%	19,1 - 43,7%
25(ОН)D		
Ниже 75 нмоль/л	91,3%	-

Приоритеты целей относительно отдаленных результатов



n = 39 530 пациентов

Кальциноз коронарных артерий на диализе является предиктором выживаемости

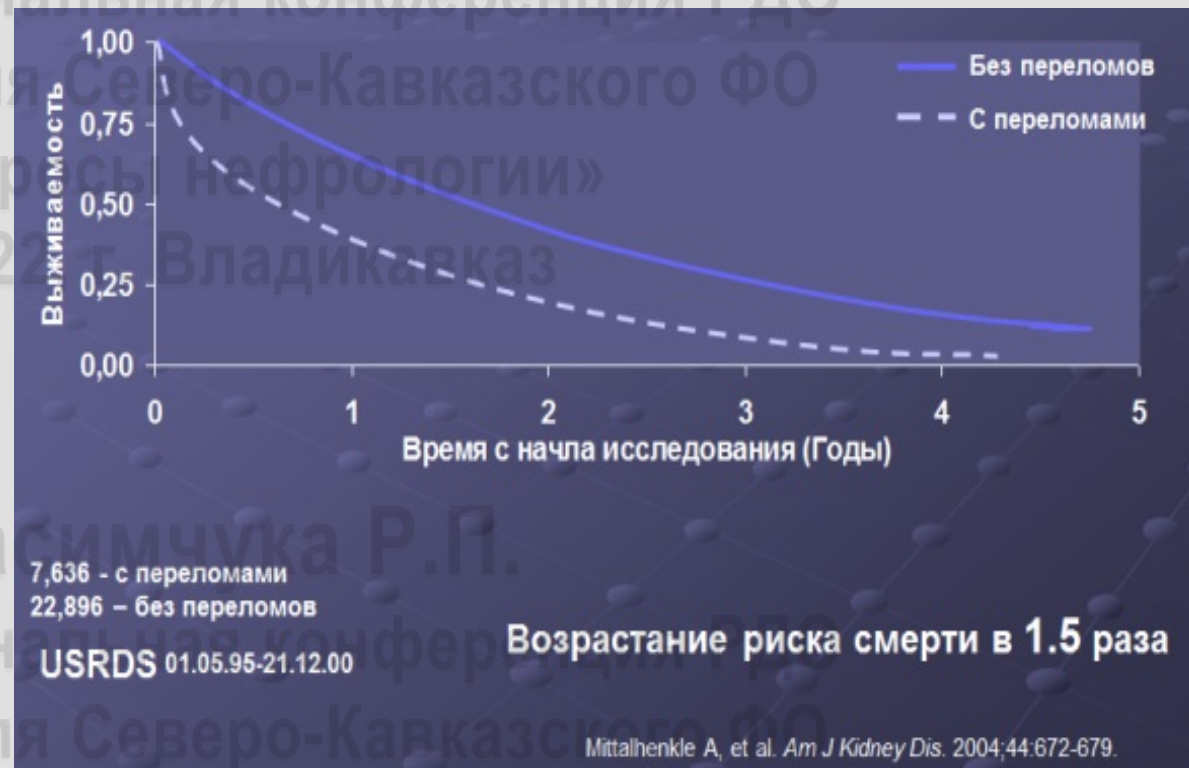


No. at risk

CCS = 0	46	42	42	39	34	18	4
CCS < 400	42	41	40	36	32	14	1
CCS ≥ 400	39	37	35	31	26	15	4

Block GA, Ragei P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41.

Перенесенные переломы связаны с ухудшением выживаемости



Доклад Герасимчука Р.П.
 Объединенная межрегиональная конференция РДО
 IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО
 «Актуальные вопросы нефрологии»
 22-23 апреля 2022 г. Владикавказ

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХБП

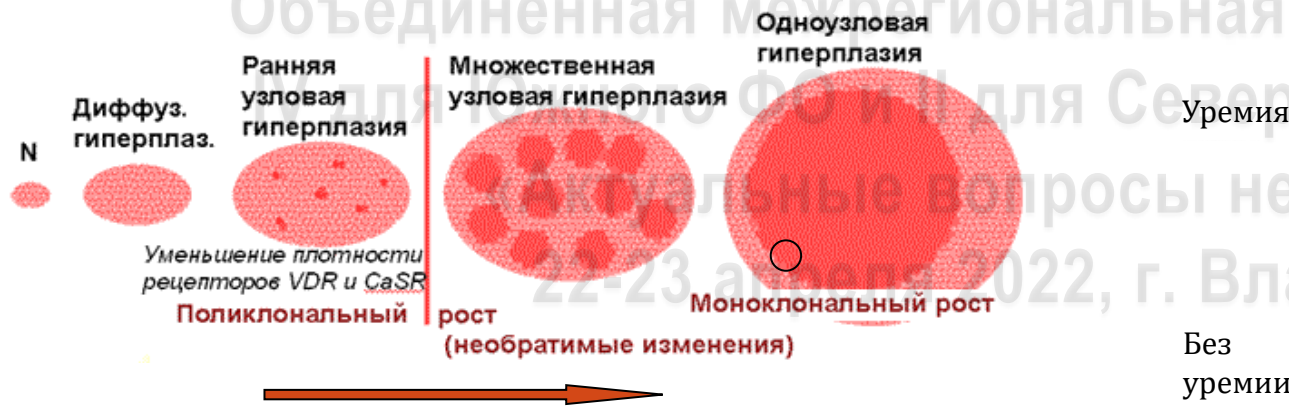
Доклад Герасимчука Р.П.

- ↑FGF23
 - Активизация выведения фосфатов оставшимися нефронами (уменьшение тубулярной реабсорбции)
 - Снижение образования кальцитриола (уменьшение активности α -гидроксилазы в почках)
- Повышение продукции ПТГ вследствие снижения стимуляции рецепторов витамина D паратиреоцитов (дополнительное повышение выведения фосфатов)
- Изменения концентрации фосфатов и кальция (дальнейшее повышение продукции ПТГ за счет снижения стимуляции CaSR паратиреоцитов и замедления разрушения ПТГ- и РНК)
- Прогрессирование гиперплазии ПЩЖ с развитием резистентности (уменьшение количества рецепторов к кальцию и витамину D)

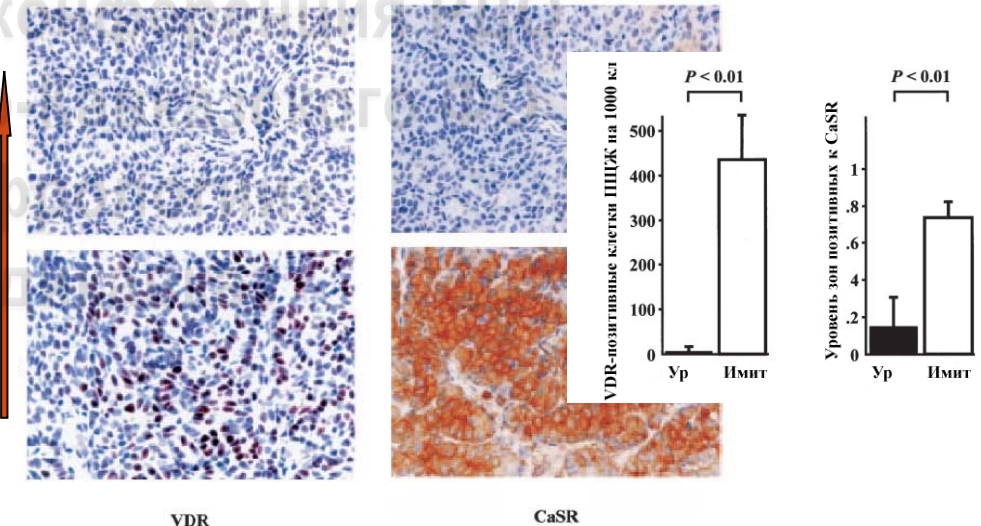
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Пролиферативные изменения паращитовидных желез

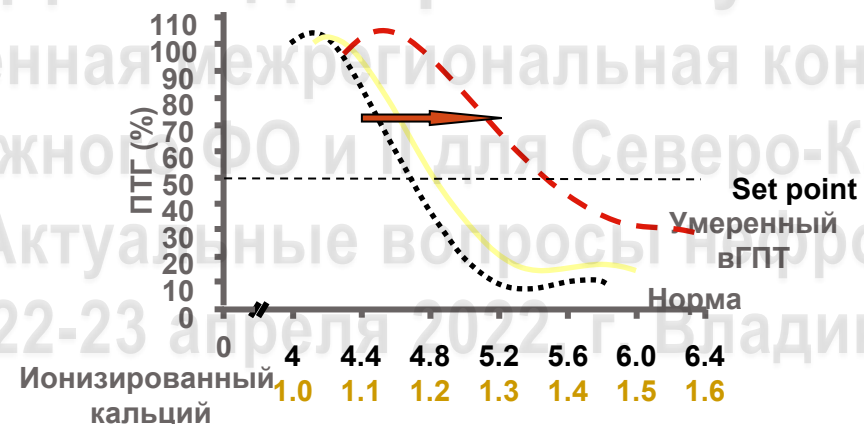
1) Прогрессирование паратиреоидной гиперплазии



2) Снижение плотности рецепторов



3) Снижение чувствительности в терапии



Варианты лечения вторичного гиперпаратиреоза

- **Консервативная терапия**

- Поддержание баланса фосфатов
- Ограничение в диете по фосфатам
- Активное выведение фосфатов на диализе
- Фосфат-связывающие препараты (ФСП)
- Препараты витамина D:
 - Пищевой формы (холекальциферол, эргокальциферол)
 - Активаторы рецепторов витамина D
 - Неселективные (альфакальцидол, кальцитриол)
 - Селективные (парикальцитол)
- Кальцимитетики (цинакальцет, этелкальцетид)

- **Инвазивные варианты лечения**

- Хирургическая паратиреоидэктомия
- Малоинвазивные вмешательства
 - Местные инъекции этанола
 - Местные инъекции препаратов активной формы витамина D

Замедление прогрессирования ВГПТ до начала заместительной терапии функции почек

«Актуальные вопросы нефрологии»
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Доклад Герасимчука Р.П.

Объединенная межрегиональная конференция РДО
IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО
«Актуальные вопросы нефрологии»
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

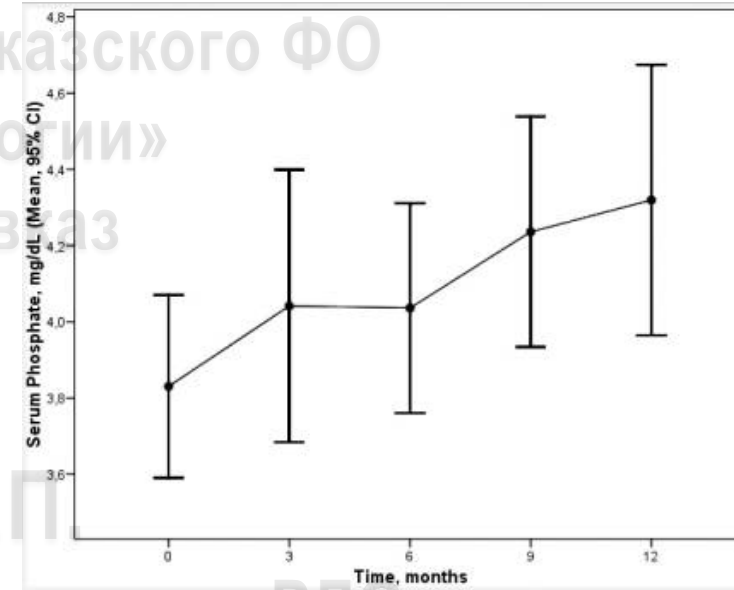
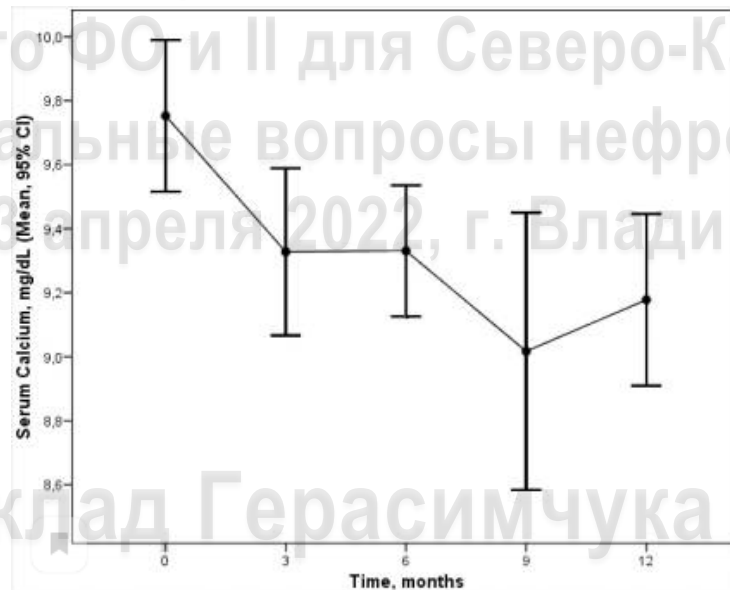
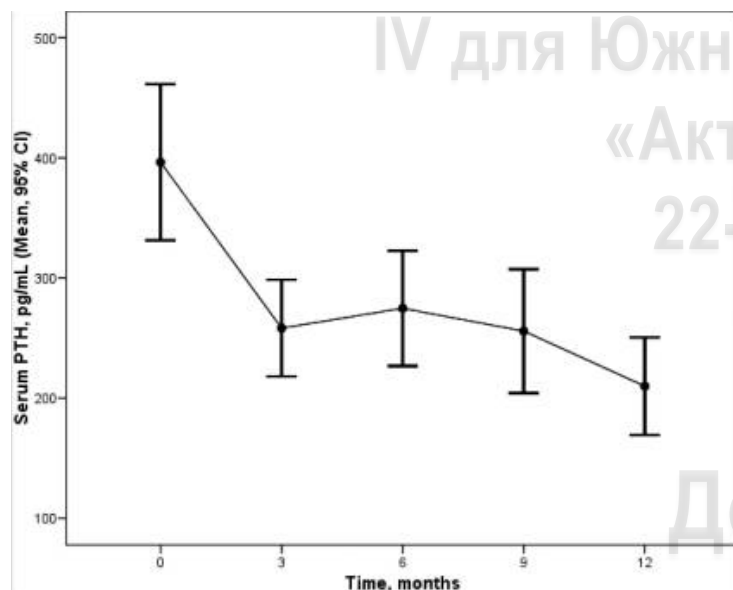
Цинакалцет до начала диализной терапии

37 пациентов с ХБП 3-5 ст. off-label, 51% получали АРВД, доза цинакальцета 170 ± 86 мг/нед

ПТГ

Ca

P



- Значимое снижение ПТГ (38%)
- Значимое нарастание уровня фосфатов (в среднем на 0,2 ммоль/л) - фосфатурии
- Снижение уровня кальция с тенденцией к гипокальциемии

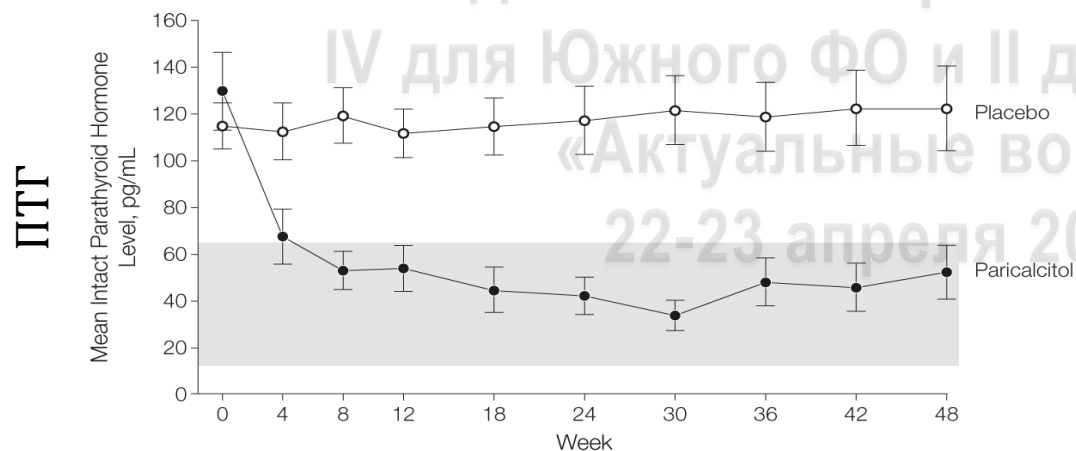
Парикальцитол для предотвращения ГЛЖ

PRIMO

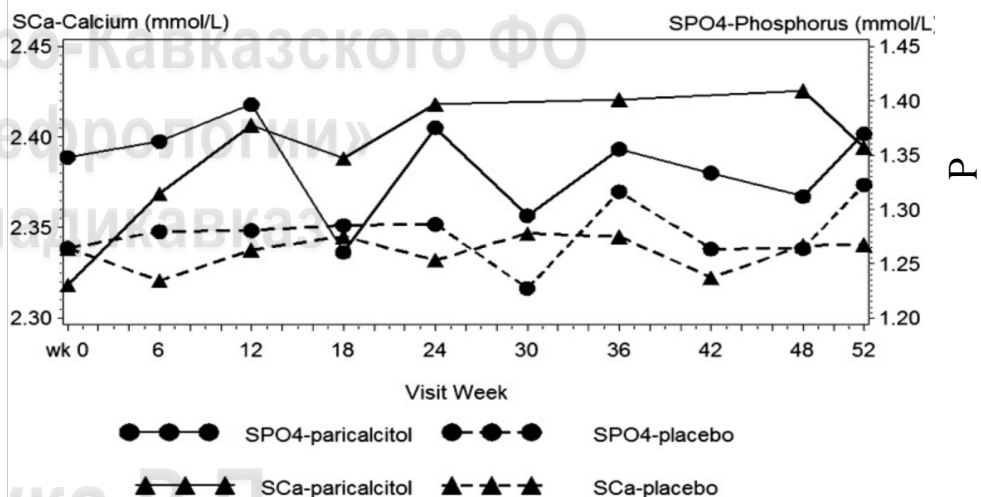
227 пациентов с ХБП (СКФ 15-60 мл/мин) и ГЛЖ,
Парикальцитол 2 мкг/сут, 48 нед.

OPERA

60 пациентов с ХБП 3-5 ст. и ГЛЖ,
Парикальцитол 1 мкг/сут, 52 нед.



No. of patients	0	4	8	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	112	105	106	104	100	93	94	91	92	85
Paricalcitol	115	111	112	108	104	101	96	92	88	84



- ИММЖЛ
(0.34 [-0.14 to 0.83] г/м(2) VS -0.07 [-0.55 to 0.42] г/м(2))
- Диастолическая дисфункция

- ИММЖЛ
[-2.59 [-6.13 to 0.32] г/м(2) VS -4.85 [-9.89 to 1.10] г/м(2))
- Частота госпитализаций с СС патологией

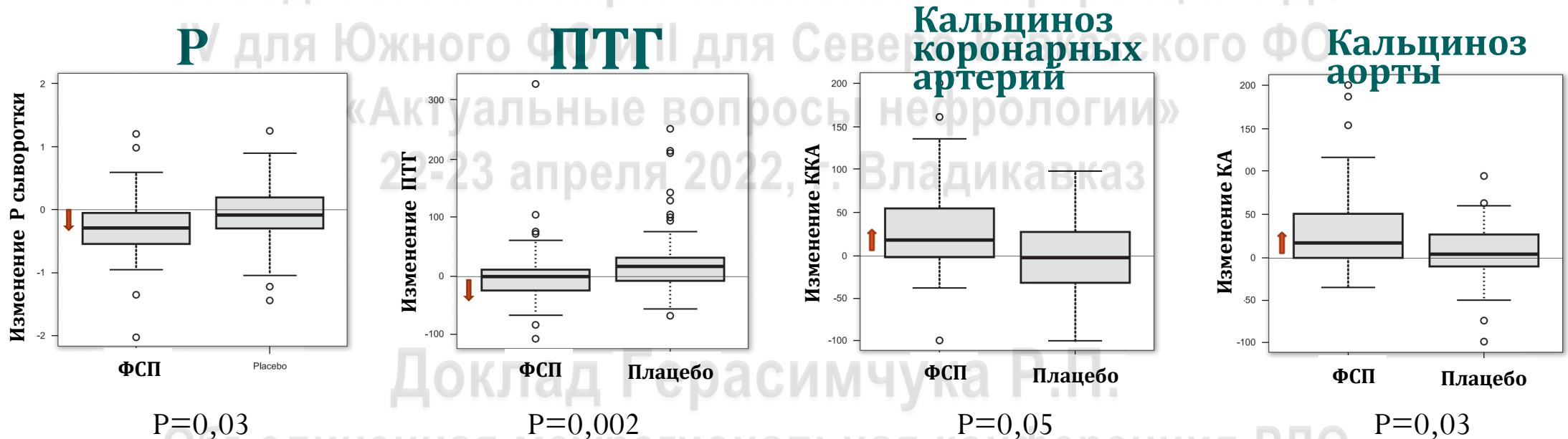
Исследования PRIMO и OPERA продемонстрировали **значимое повышение риска гиперкальциемии** у пациентов, получающих терапию парикальцитолом в сравнении с плацебо при отсутствии положительного эффекта на суррогатные кардиологические исходы

Эффекты ФСП при умеренной ХБП

148 пациентов с СКФ- 20-45 мл/мин с нормальными значениями фосфатов.

Рандомизация : Са ацетат 30, La карбонат 30, Севеламер 30, Плацебо 58.

Наблюдение – 9 мес.



- **Значимое снижение фосфатемии и фосфатурии (на 22%)**
- **Предотвращение нарастания ПТГ в динамике**
- **Значимое прогрессирование кальциноза аорты** и тенденция для коронарных артерий (38% против 17% пациентов) *при наличии кальциноза до начала терапии*

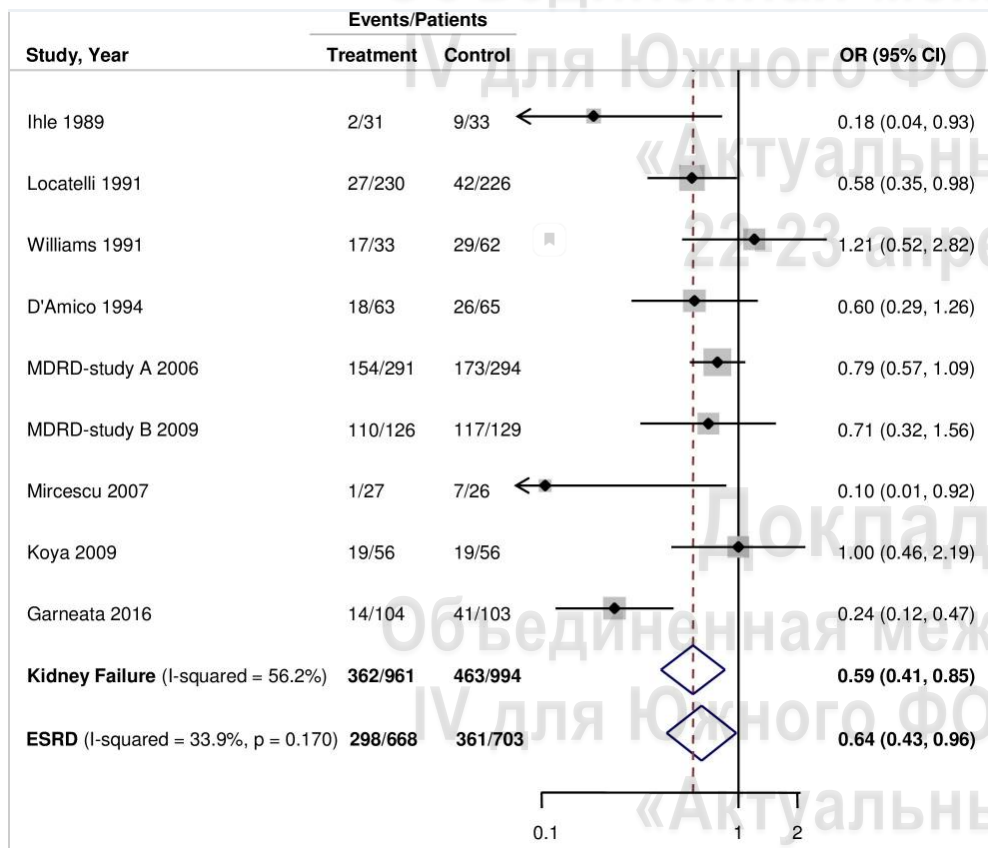
Профилактика прогрессирования ВГПТ

- Диета со сниженным содержанием фосфатов
- ~~Фосфатсвязующие препараты???~~
- Препараты витамина D
 - Нативной формы (пищевой) ?
 - ~~Активный (гидроксилированный в альфа-положении), в том числе селективные препараты?!~~
- ~~Кальцимитетики!!!~~

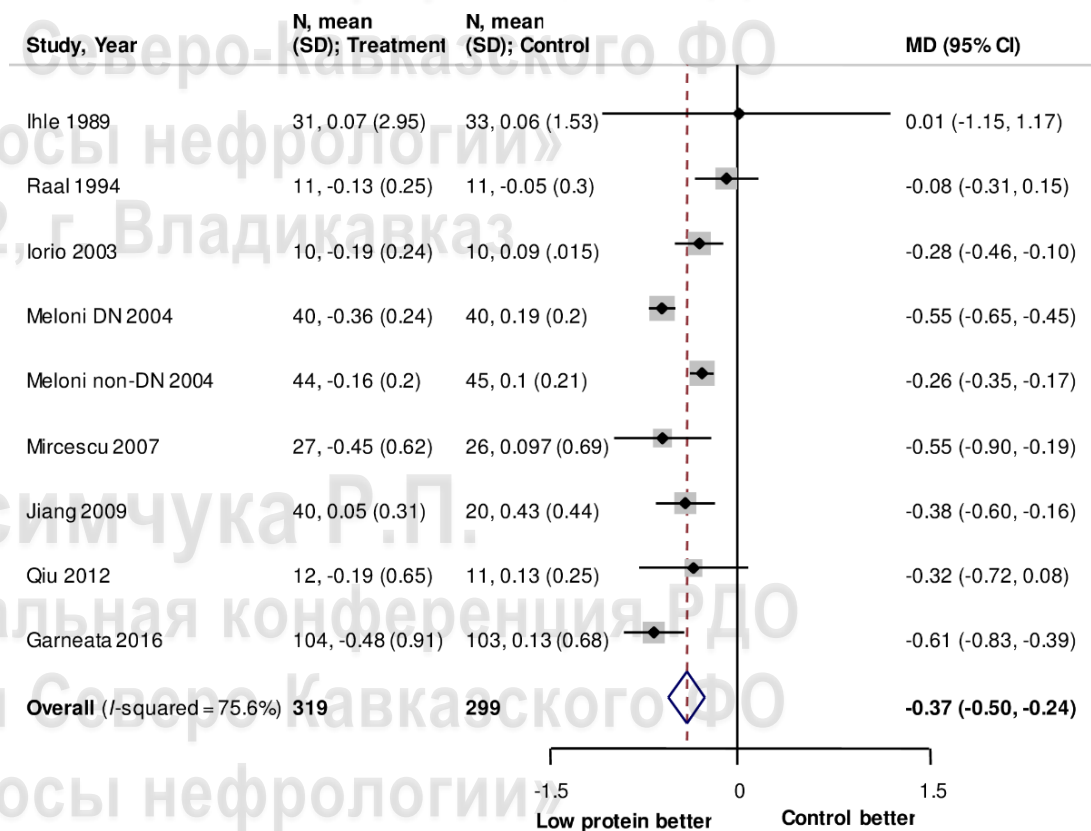
Малобелковые диеты, метаанализ

19 исследований, 2492 пациента

События почечной недостаточности

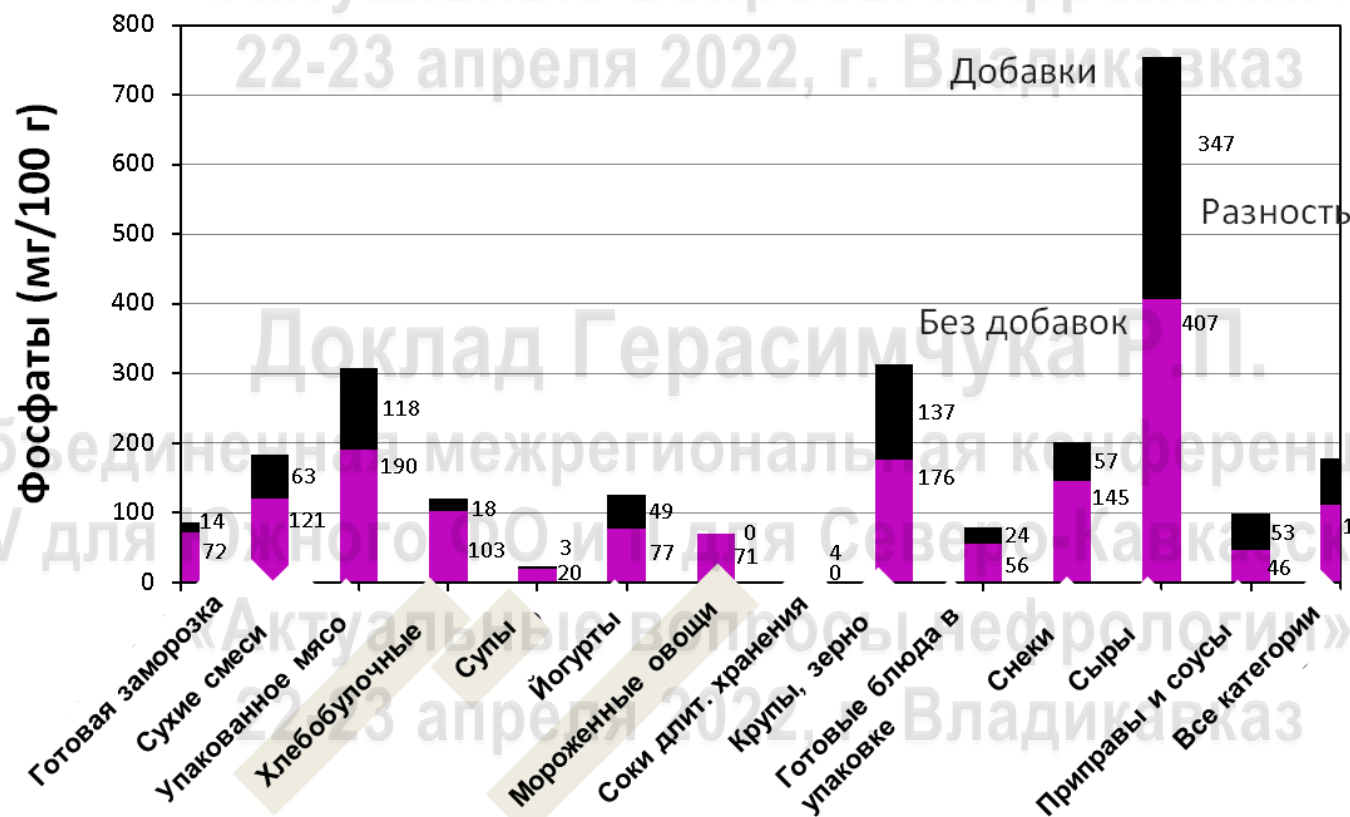


Влияние на фосфаты



Замедляют скорость снижения функции почек и риск почечной недостаточности для пациентов с ХБП, но не оказывают явного положительного эффекта на общую смертность

Фосфат-содержащие пищевые добавки



РКИ: исключение фосфатсодержащих пищевых добавок

90 дней

Доклад Герасимчука Р.П. São Paulo, Brazil

Объединенная межрегиональная конференция РДО

Group	$P \leq 5.5 \text{ mg/dL}$, n (%)	$P > 5.5 \text{ mg/dL}$, 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

«Актуальные вопросы нефрологии»

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.

Фосфорная пирамида

Порции

Избегать !

2-3 /мес

1 /нед

1

2-3

Напитки и продукты с пищ. добавками (E338-343 E450-458 E540-545):
Твердые сыры: пармезан, чеддар ... Орехи Желток
Мясо (А): сосиски, субпродукты Птица (А): индейка Рыба (А): креветки, кальмары, лосось Мягкие сыры: творог, сливочный сыр, моцарелла
Мясо (Б): кролик, ягненок, окорок без консервантов, свинина, телятина Птица (Б): курица Рыба (Б): форель, тунец, треска, камбала Молоко, йогурт
Зерновые: паста, рис кус-кус, палента Бобовые: горох, бобы, фасоль, нут, чечевица, соя
Яичный белок, Фрукты и овощи, оливковое или растительное масло, масло, сахар, безбелковые продукты

очень высокое содержание P

высокий б/ф коэф.

низкий ф/б коэф.

фитаты



Отваривание

Совет:
Сливайте полученную воду. Предварительно отваренные продукты могут запекалься или обжариваться с оливковым маслом и специями



Контроль за соблюдением диеты

- Диетологическое консультирование (пищевые дневники, коррекция потребляемых продуктов)
- Объективный контроль потребления белка
$$\text{стБВА} = 6,25 * (\text{Азот мочевины (г/сут)} + 0,031 \times m \text{ (кг)})$$
- Объективный контроль общего поступления фосфатов
 - Суточная экскреция фосфатов с мочой
 - Тубулярная реабсорбция фосфатов

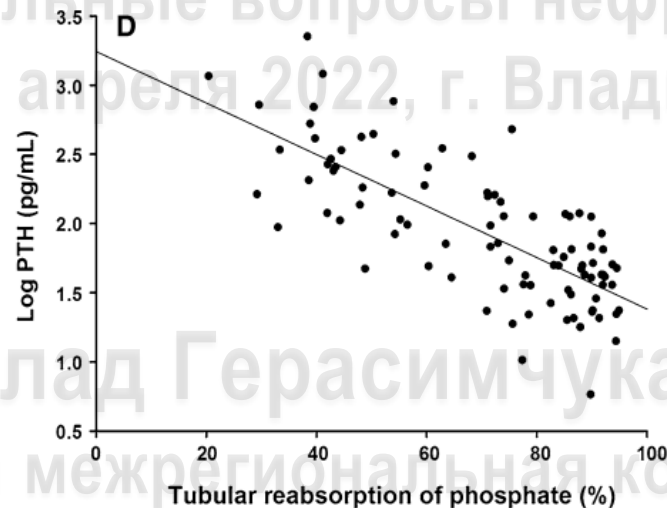
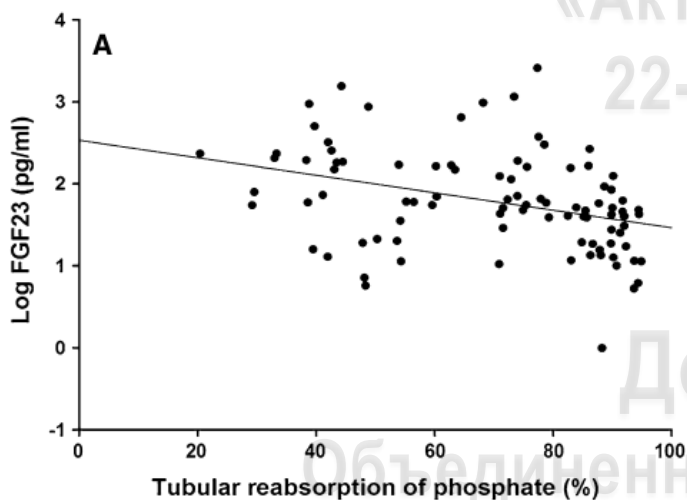
«Актуальные вопросы нефрологии»

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Тубулярная реабсорбция фосфатов

- $TR\Phi(\%) = 1 - (P_U/P_P * Cr_P/Cr_U)$

в норме окло 85%, постепенно снижается при ХБП



Зависимые переменные по отношению к уровню ПТГ	Множественная регрессия			
	<i>p</i>	SE	<i>P</i>	<i>R</i> ²
ТРФ	-0,015	0,002	<0.0001	0,623
Log 25(OH)D	-0,227	0,058	0,01	
Корригированный кальций	-0,291	0,109	<0.0001	

- *Простой в определении суррогатный маркер нарушений минерального метаболизма, на ранних стадиях ХБП может использоваться в качестве альтернативы FGF23*
- *Отражает риск прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза.*

Значимость витамина D в прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза

Скрининг в популяции пациентов на ГД Северо-Западного региона РФ (2014-2015 гг.)

Более высокие значения ПТГ и более низкие значения 25(ОН)D отмечались в северных областях региона, и коррелировали со справочными значениями солнечной радиации в данных областях

Области	ср ПТГ, пг/мл	ср Са, ммоль/л	ср 25(ОН)D, нмоль/л	Сум. солн. радиация, МДж/м ² /год
Архангельск	441	2,24	40,72	2936
Мурманск	449	2,11	31,75	3014
Санкт-Петербург	462	2,17	31,69	3024
Псков	256	2,35	56,47	3451
Калининград	181	2,24	62,93	3589

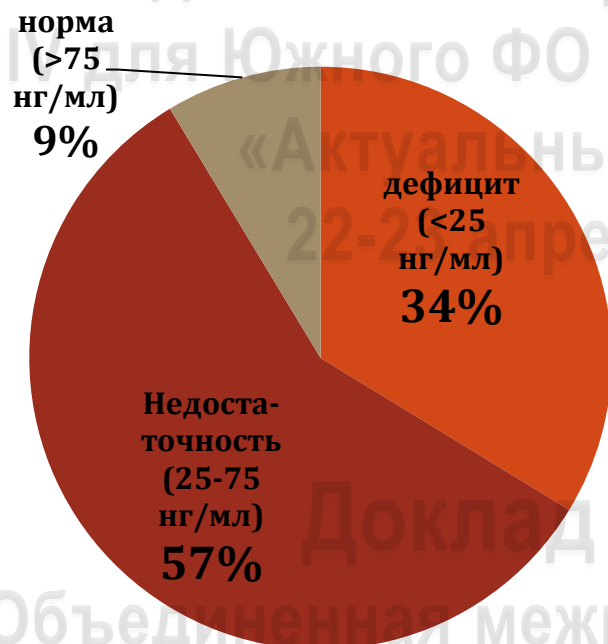
Корреляционные связи суммарной солнечной радиации и средних значений основных показателей минерального обмена

Показатели	N	КК Пирсона	P двуст.
25(ОН)D – солн. Радиация	5	0,931	0,022
ПТГ – солн. Радиация	5	-0,985	0,002
25(ОН)D - ПТГ	5	-0,976	0,004

Дефицит витамина D в популяции диализных пациентов

Доклад Герасимчука Р.П.

Объединенная межрегиональная конференция РДО



Распределение пациентов С3 региона России по уровню 25(OH)D

- Недостаточность и дефицит очень широко встречаются у пациентов с ХБП (60-90 % пациентов)

- Восполнение запасов 25(OH)D приводит к увеличению образования кальцитриола и снижению уровня ПТГ (доля пациентов со снижением более 30% существенно ниже чем при применении АРВД – 18 против 53%)

L. Kooienga et al. AJKD. 2009; 53: 408-16

- В большей степени эффективны **на додиализных стадиях ХБП**, редко значимо влияют на уровень ПТГ умеренном и выраженном гиперпаратиреозе на диализе

Объединенная межрегиональная конференция РДО

«Актуальные вопросы нефрологии»

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Препараты пищевой формы витамина D (назначение)

Доклад Герасимчука Р.П.

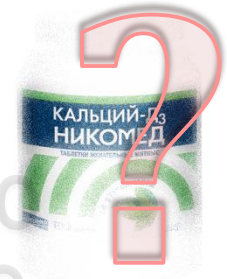
Объединенная межрегиональная конференция РДС

IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО

«Актуальные вопросы нефрологии»

22-23 апреля 2022 г. Владикавказ

- При выраженном дефиците $25(\text{OH})\text{D} < 15 \text{ нг/мл}$
 - Нагрузка 50000 МЕ/нед 3 мес.
 - Поддерживающая терапии 50 000 МЕ/мес 3-6 мес.
- При умеренном дефиците $15 \text{ нг/мл} < 25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ нг/мл}$
 - Нагрузка 50000 МЕ/нед 1 мес.
 - Поддерживающая терапии 50 000 МЕ/мес 3-6 мес.
- При недостаточности $15 \text{ нг/мл} < 25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ нг/мл}$
 - 50 000 МЕ/мес 3-6 мес.



По данным РКИ не оказывает влияния на скорость прогрессирования ХБП

Активная терапия вторичного гиперпаратиреоза

«Актуальные вопросы нефрологии»
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Доклад Герасимчука Р.П.
Объединенная межрегиональная конференция РДО
IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО
«Актуальные вопросы нефрологии»
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

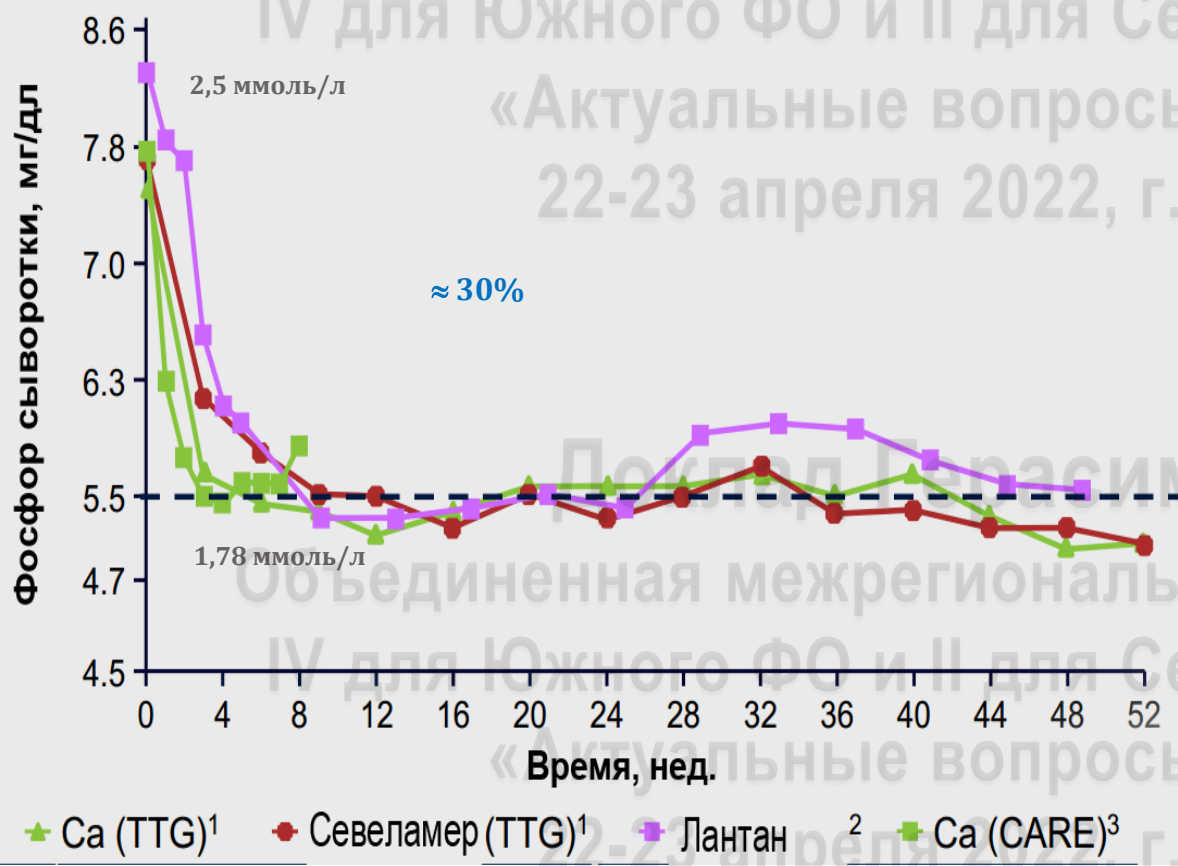
Удаление фосфатов: фосфат-связующие препараты (ФСП)

Объединенная межрегиональная конференция РДО

IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО

«Актуальные вопросы нефрологии»
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

1) ФСП сравнимы по
эффективности удаления
фосфора



1. Chertow GM. *Kidney Int.* 2002;62:245–252;
2. Hutchison A. 2003 *World Congress of Nephrology*; Berlin, Germany; 3. Qunbi W et al. *Kidney Int.* 2004;65:1914–1926

Объединенная межрегиональная конференция РДО

IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО

«Актуальные вопросы нефрологии»

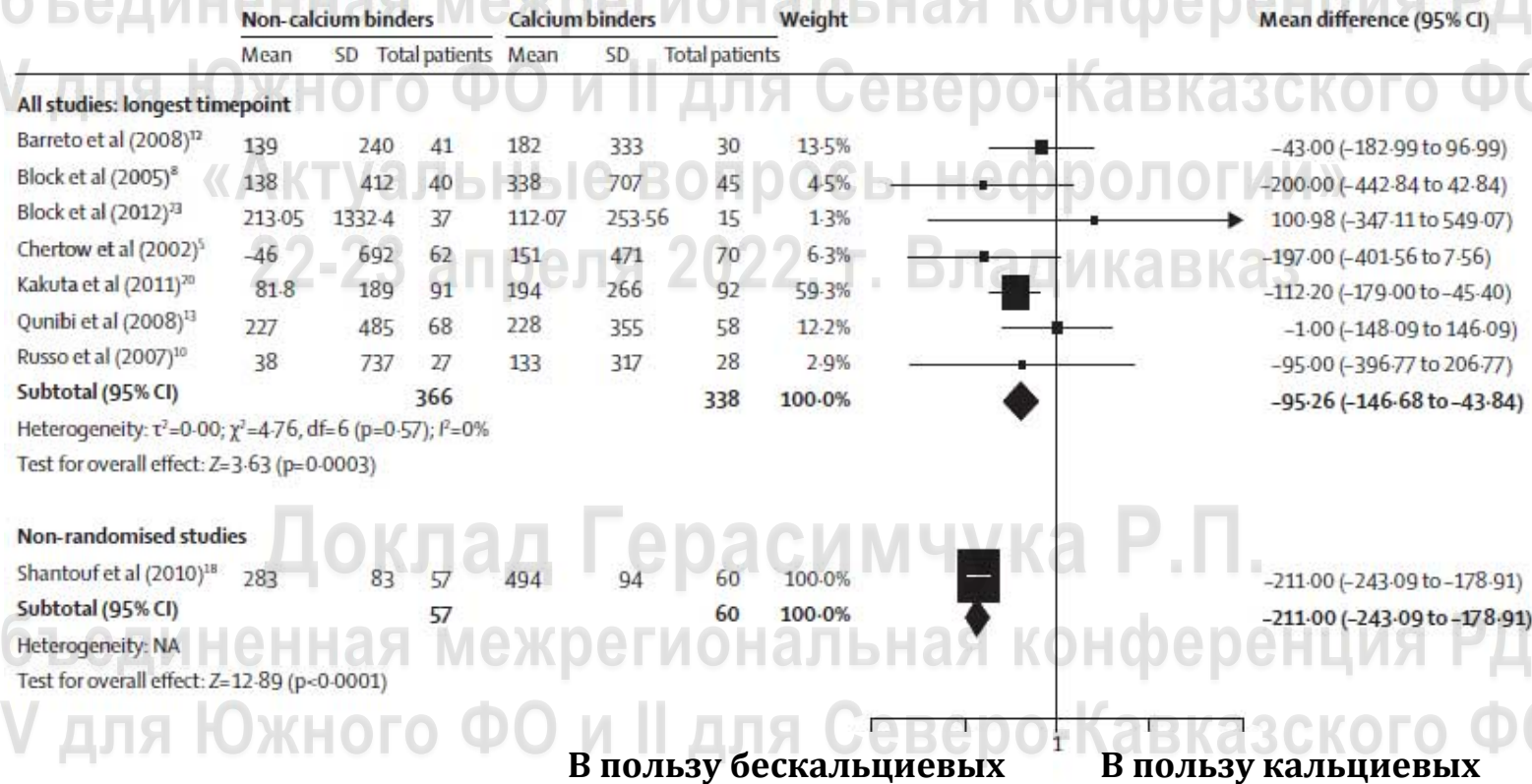
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Фосфатсвязывающие препараты: преимущества VS недостатки

Лекарственные средства	Потенциальные преимущества	Потенциальные недостатки
Алюминия гидроксид	Эффективный, дешёвый	Токсичность при ХПН – анемия, деменция, нарушения минерального обмена
Кальций	Эффективный, дешёвый	Передозировка кальция (увеличение кальцификации сосудов, повышение риска сердечно-сосудистой смерти, нарушения минерального обмена)
Магний	Нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция, дешёвый	Низкая эффективность, гастроинтестинальные побочные эффекты
Лантан	Эффективный, нет воздействия на сосуды, свойственного препаратам кальция	Высокая стоимость, выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, накопление в тканях
Севеламер	Замедление прогрессирования сосудистой кальцификации, снижение холестерина липопротеидов низкой плотности, замедление прогрессии атеросклероза, дополнительная коррекция метаболического ацидоза для карбоната	Умеренно выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты, высокая стоимость лечения
Железа оксигидроксид	Эффективный, меньшее количество таблеток на прием	Выраженные гастроинтестинальные побочные эффекты (диарея, метеоризм), окрашивание зубов, высокая стоимость лечения

Использование бескальциевых ФСП приводит к замедлению скорости прогрессирования сосудистой кальцификации в сравнении кальцийсодержащими.

7 РКИ



Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Jamal SA et al. Lancet. 2013 Oct

12;382(9900):1268-77

Улучшение выживаемости при терапии ФСП преимущественно

определяется бескальциевыми ФСП

Общая смертность для каждого типа ФСП

Объединенная международная конференция РДО

IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО

«Актуальные вопросы нефрологии»

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

11 РКИ



22%

В пользу бескальциевых

В пользу кальциевых

ФСП и выживаемость

20 РКИ, 6376 пациентов, 86744 пациенто-месяца наблюдения

Сетевой мета-анализ:
относительные риски смерти при приеме ФСП

Sevelamer					
0.50 (0.09, 2.65)	Lanthanum				
0.39 (0.21, 0.74)	0.78 (0.16, 3.72)	Calcium			
1.04 (0.27, 3.97)	2.08 (0.26, 16.5)	2.67 (0.63, 11.4)	Iron		
0.71 (0.09, 5.46)	1.42 (0.12, 17.4)	1.82 (0.23, 14.7)	0.68 (0.07, 6.40)	Colestilan	
0.47 (0.08, 2.59)	0.93 (0.11, 8.05)	1.20 (0.21, 6.77)	0.45 (0.08, 2.66)	0.66 (0.10, 4.29)	Placebo

Suetonia C. Palmer et al. Am J Kidney Dis. 2016;68(5):691-702

«Актуальные вопросы нефрологии»

22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Влияние ФСП на клинические и лабораторные результаты у пациентов с ХБП: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Outcomes	Study-arms	No of patients	Risk ratio (95%CI)	P-value	I ²	P for heterogeneity	Egger's test
All-cause mortality							
Sevelamer	16	5421	0.610 (0.401–0.929)	0.021	69.30	<0.001	0.26
Lanthanum	10	1885	0.467 (0.337–0.647)	<0.001	0	0.81	0.11
Iron-based PBs	6	2136	0.845 (0.459–1.555)	0.6	0	0.95	0.96
Magnesium-based PBs	2	182	0.359 (0.071–1.805)	0.2	0	0.75	0.74
Cardiovascular mortality							
Sevelamer	7	3131	0.513 (0.153–1.721)	0.280	84.45	<0.001	0.5
Lanthanum	2	140	1.303 (0.166–10.263)	0.801	0	0.854	N/A
Sudden death							
Sevelamer	3	608	0.305 (0.044–2.093)	0.227	80.00	<0.001	N/A
Cardiovascular events							
Sevelamer	15	3993	0.549 (0.272–1.111)	0.095	68.35	<0.001	0.38
Lanthanum	10	2678	0.752 (0.551–1.026)	0.072	16.85	0.288	0.14
Iron-based PBs	5	1204	0.800 (0.522, 1.225)	0.3	0	0.69	0.03
Magnesium-based PBs	2	182	0.467 (0.144–1.512)	0.2	0	0.74	N/A
Niacin-based agents	3	908	1.015 (0.338, 3.048)	0.9	8.326	0.34	0.14
Tenapanor	2	326	0.262 (0.058–1.184)	0.08	0	0.84	N/A
Bixalomer	2	265	0.934 (0.139–6.277)	0.9	0	0.4	N/A
Hospitalization							
Sevelamer	5	1029	0.527 (0.308–0.902)	0.02	80.52	<0.001	0.84
Lanthanum	3	127	0.906 (0.400–2.052)	0.8	0	0.71	0.22
Renal replacement therapy (RRT) initiation							
Sevelamer	2	291	0.879 (0.466–1.660)	0.7	39.04	0.2	N/A
Lanthanum	3	344	0.492 (0.081, 2.983)	0.4	0	0.58	0.50
Niacin-based agents	2	203	2.818 (0.438–18.135)	0.3	0	0.65	N/A
Fracture							
Sevelamer	5	497	0.904 (0.267–3.062)	0.9	0	0.74	0.04
Lanthanum	3	228	0.821 (0.211, 3.192)	0.8	0	0.91	N/A
Iron-based PBs	2	350	1.787 (0.266–12.027)	0.6	0	0.91	N/A

Севеламер достоверно улучшает отдаленные результаты лечения:

- частоту госпитализаций
- общую (но не СС) смертность

Угнетение продукции/секреции ПТГ

- Активаторы рецепторов витамина D

- Неселективные

- Селективные

в/в и п/о

- Кальцимитетики

- 1 типа (Этелкальцетин)

в/в

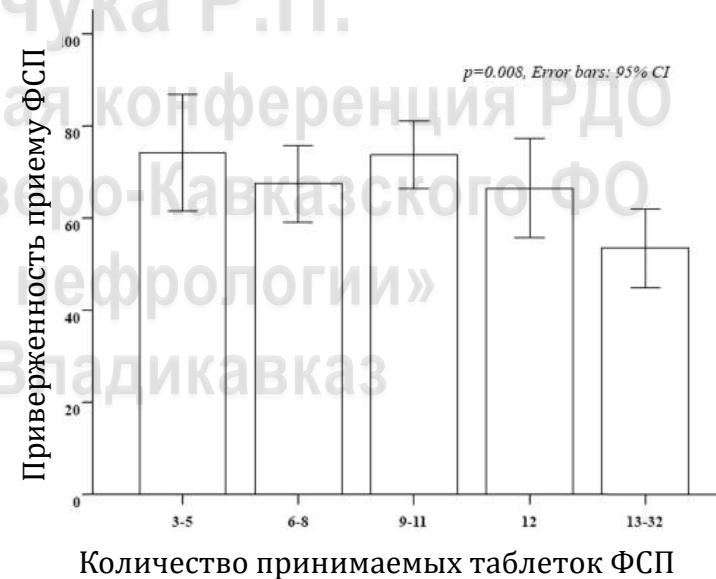
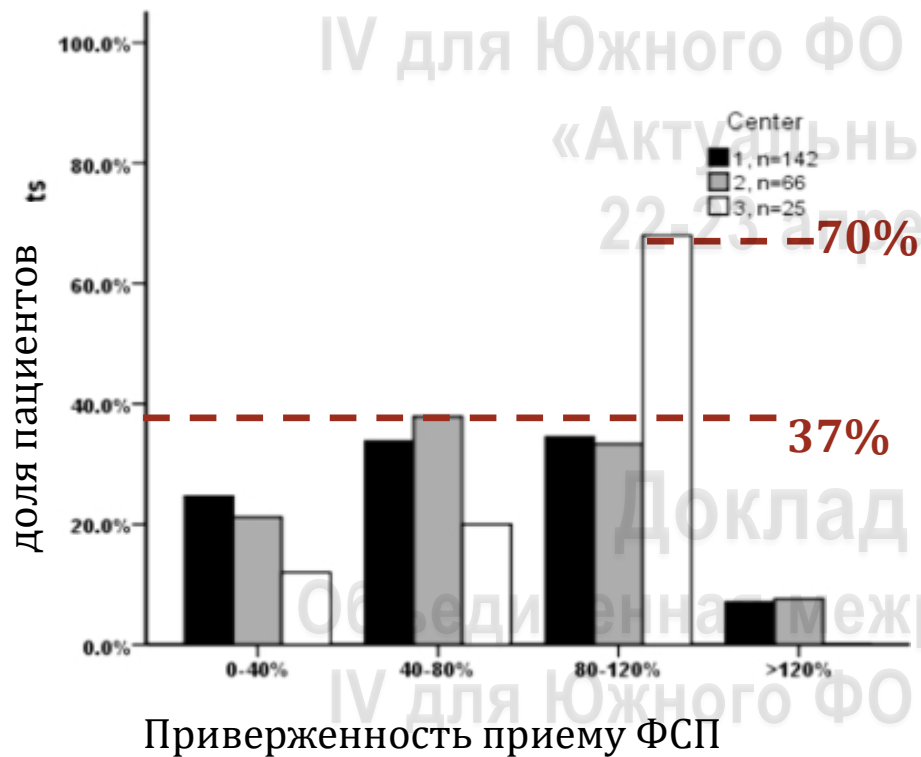
- 2 типа (Цинакальцет)

п/о

Приверженность лечению прямо зависит от количества принимаемых препаратов

Доклад Герасимчука Р.П.

Объединенная межрегиональная конференция РДО IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО «Актуальные вопросы нефрологии» 22-23 апреля 2022, г. Владикавказ



	Model 1R = 0.37, P < 0.001		Model 2R = 0.35, P < 0.001	
	Beta	p value	Beta	p value
Center 2 (ref center 1)	0.08	0.25	0.08	0.26
Center 3 (ref center 1)	0.14	0.04	0.20	0.005
Pill burden from phosphate binders	-0.19	0.003	-	-
Total pill burden	-	-	-0.15	0.03
Age, per 1 yr	0.22	0.001	0.20	0.001
Serum albumin, per 1 g/dl	0.28	<0.001	0.25	0.001

Активаторы рецепторов витамина D

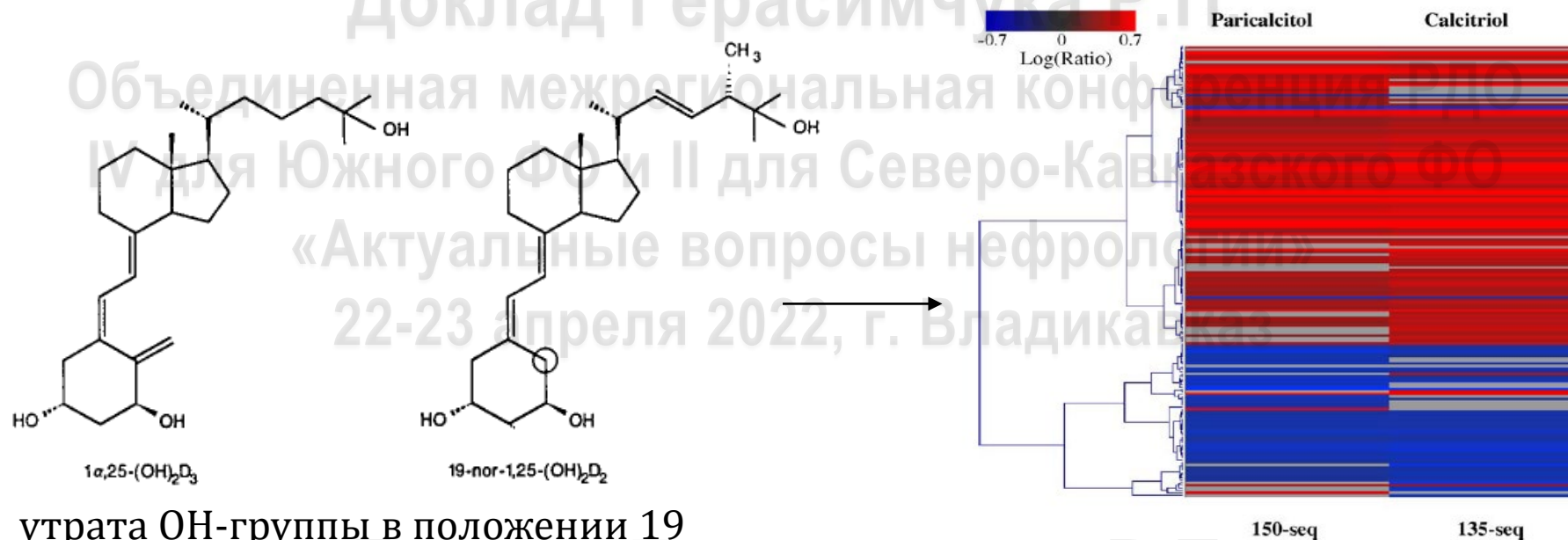
- Угнетение транскрипции гена препроПТГ
- Активация транскрипции генов CaSR, VDR
- + ↓ ↑ ≈ 300 генов => **плейотропные эффекты**

- Противовоспалительное действие, антиатерогенное действие, защита сосудов от повреждения
- Торможение гипертрофии миокарда и пролиферации миоцитов
- Антипролиферативное действие в отношении других тканей
- Регуляция РААС
- Нормализация работы иммунной системы ...

- Повышение уровней Са и Фосфатов за счет увеличения всасывания в кишечнике, повышение уровня FGF-23

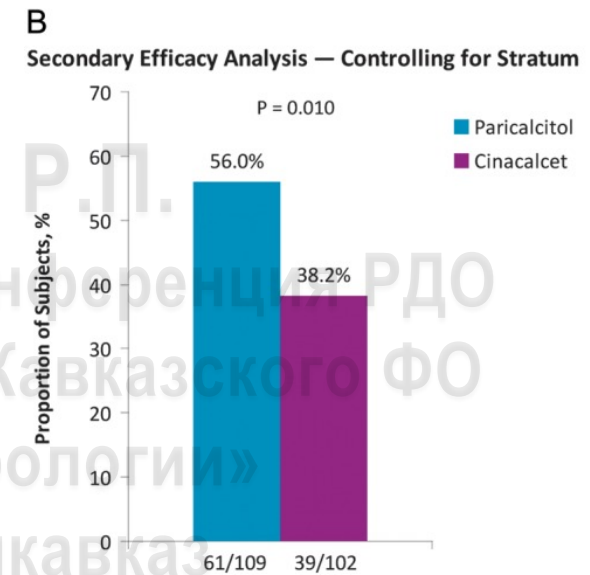
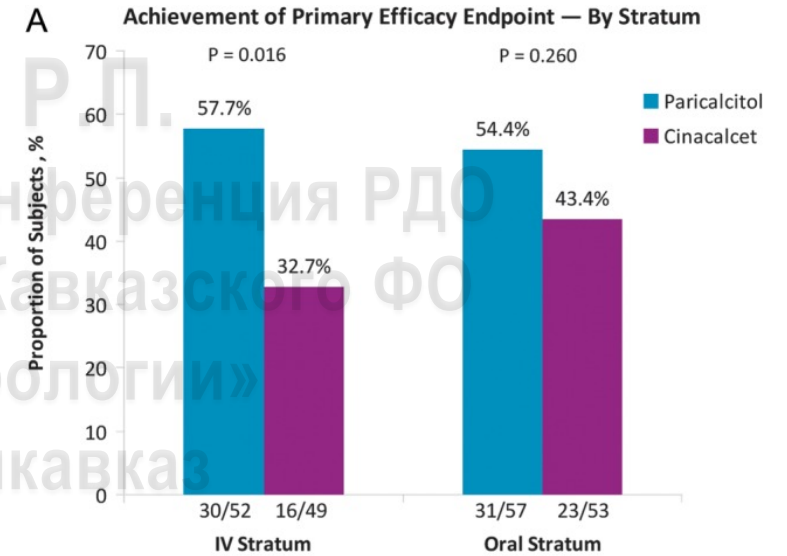
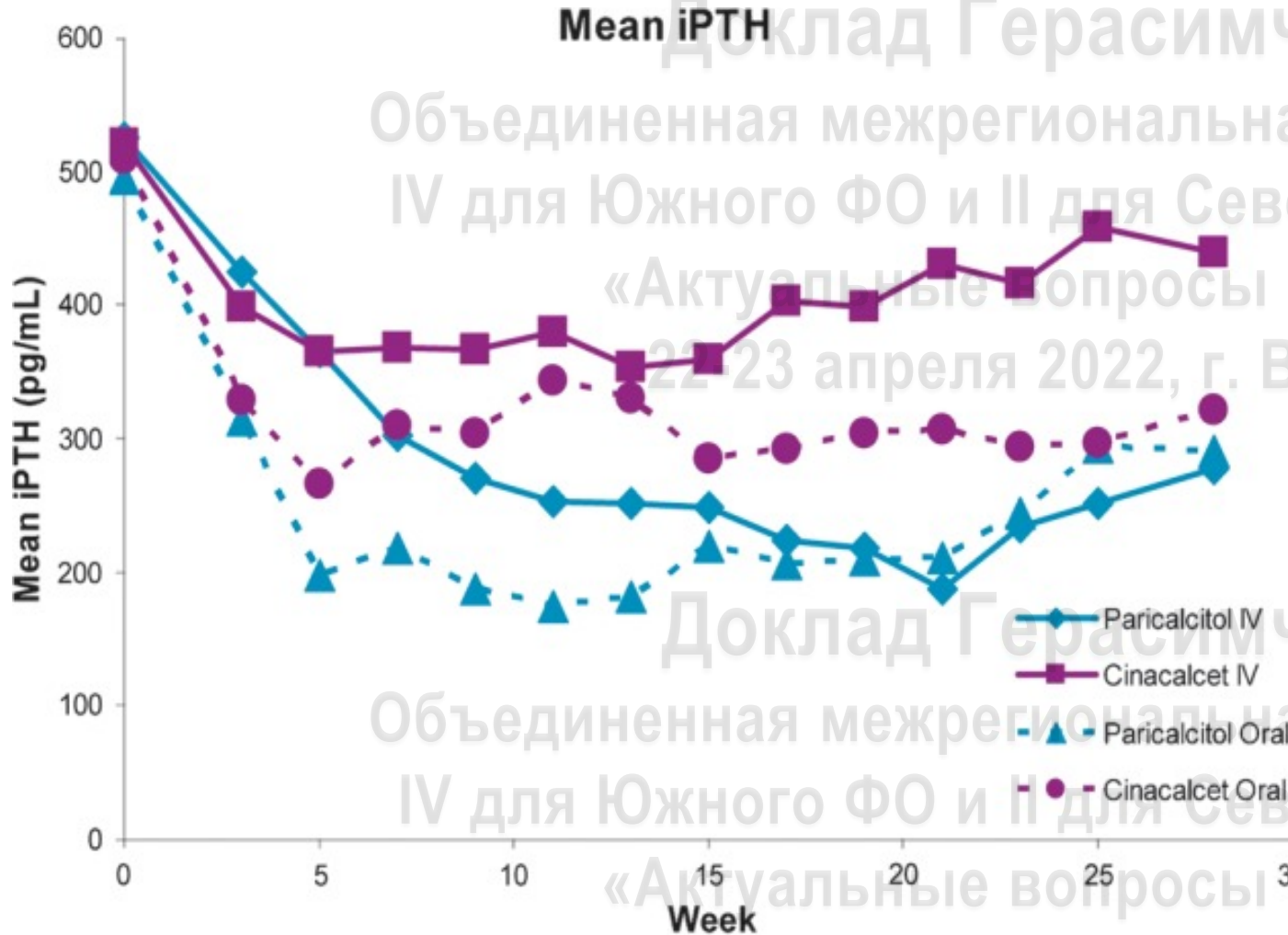
Риск неблагоприятных эффектов возрастает как при недостаточной, так и при чрезмерной активации рецепторов

Селективный активатор VDR Парикальцитол - Земплар



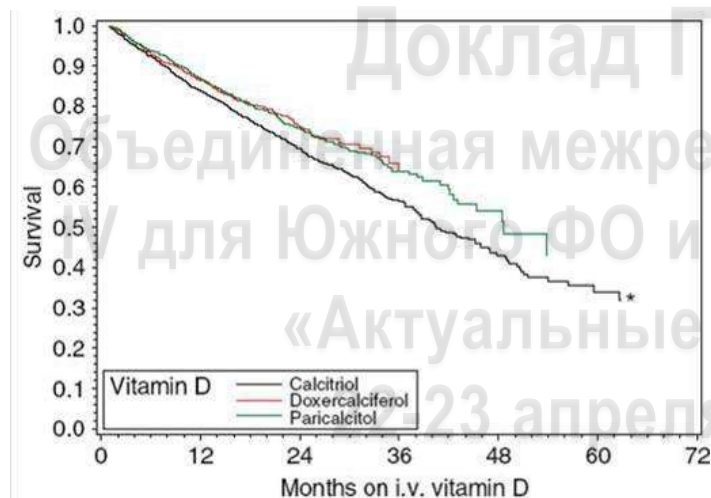
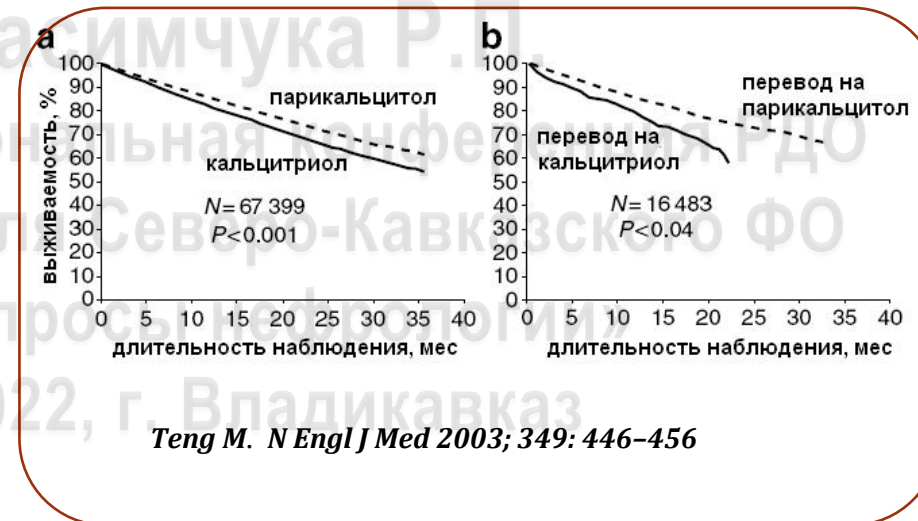
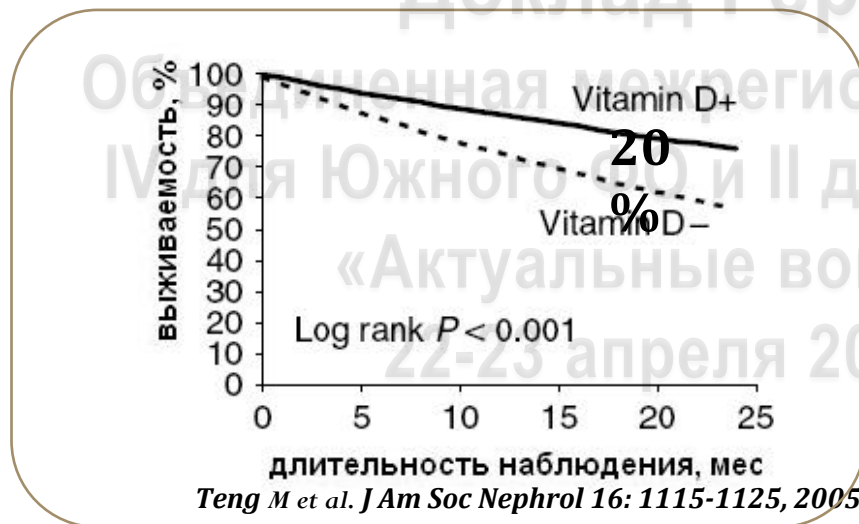
- утрата OH-группы в положении 19 и двойная связь при C22
- 10-ти кратное уменьшение эффекта мобилизации Ca из костной ткани
- 10-кратное уменьшение эффекта увеличения всасывания Ca из кишечника
- 3-4-кратное уменьшение эффекта подавления секреции паратиреоидного гормона

Эффективность парикальцитола



Витамин D и выживаемость на ГД – противоречивые результаты

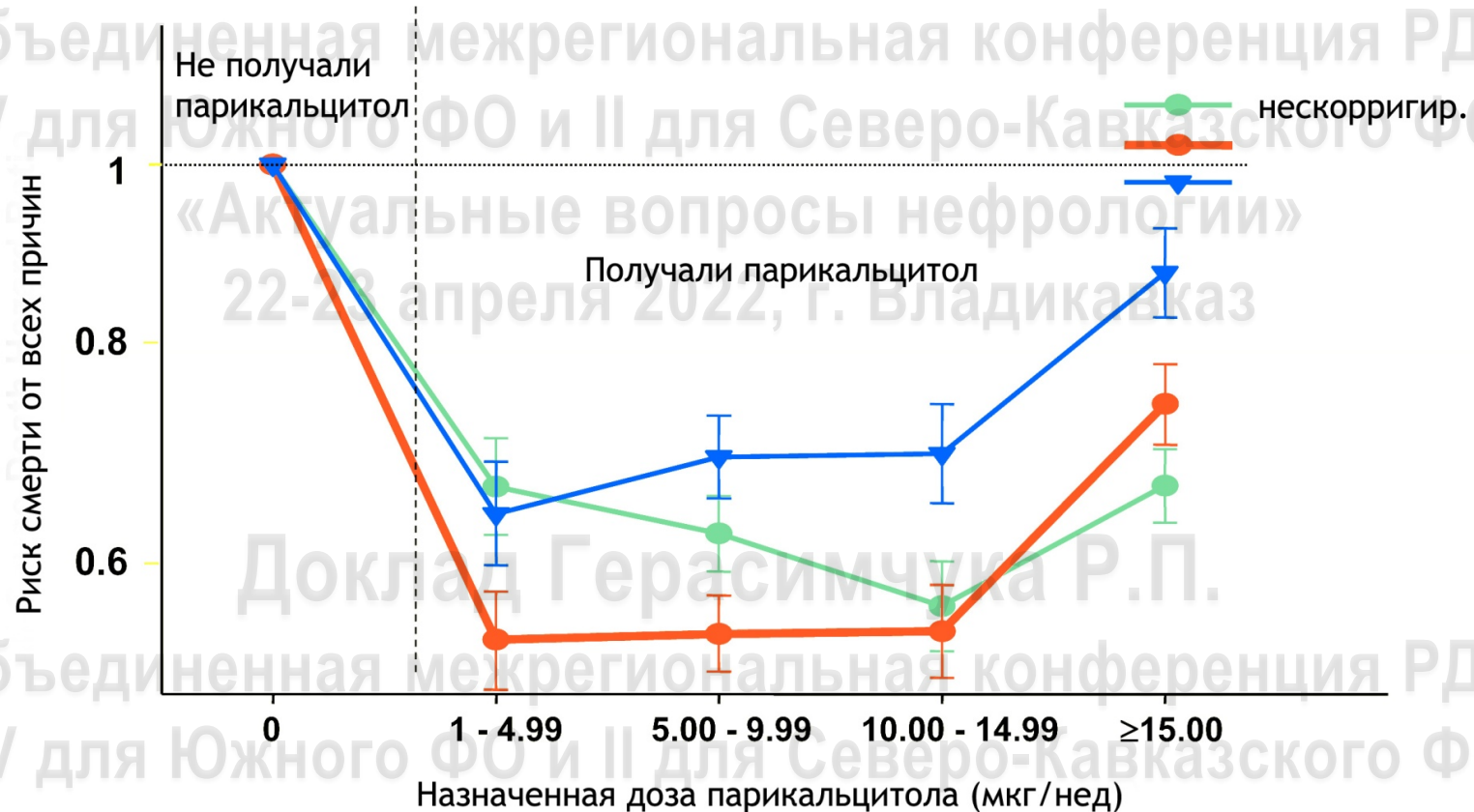
Когортное, FMC NA, 51 037 пац-в, 37 173 в/вD, 13 864 - нет



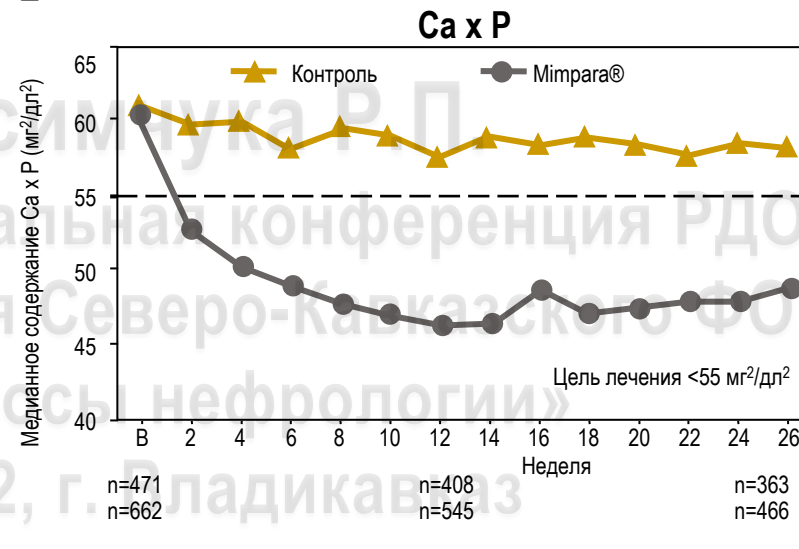
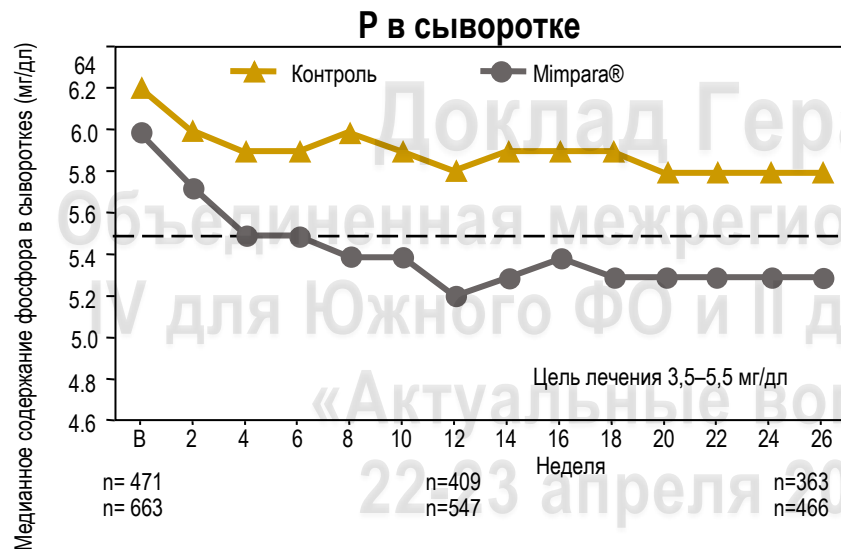
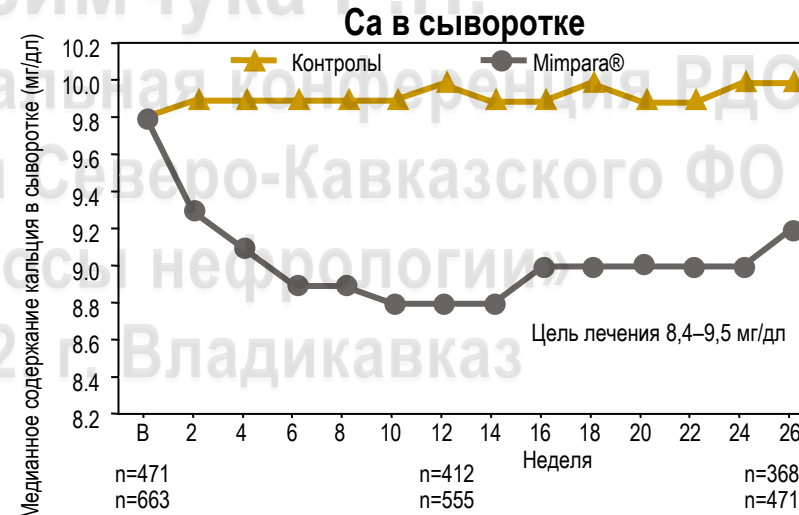
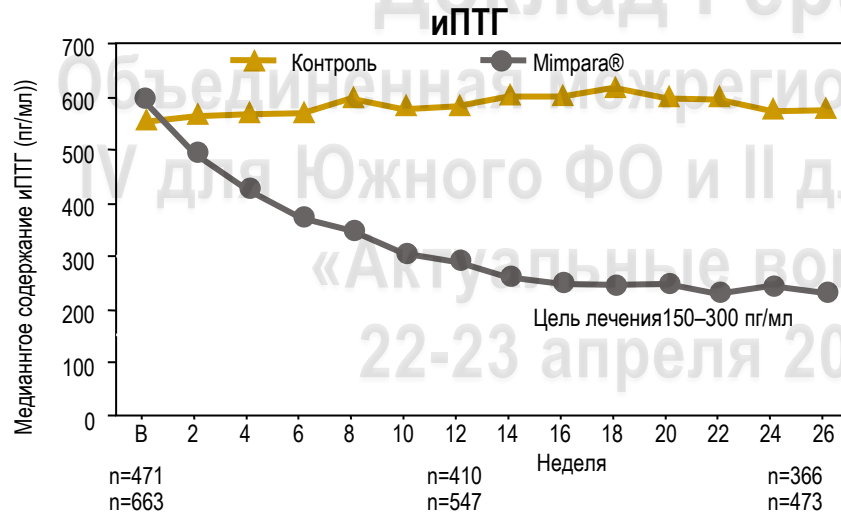
- **Некорригированная смертность** была идентичной у пациентов, получавших доксекальциферол и парикальцитол и более высокой у пациентов, получавших кальцитриол
- **Скорригированная смертность** была идентичной для трех групп, получавших препараты витамина D
- **Скорригированная смертность** была выше для пациентов, не получавших препараты витамина D в сравнении с получавшими

Дозозависимый эффект витамина D (парикальцитола) в отношении выживаемости

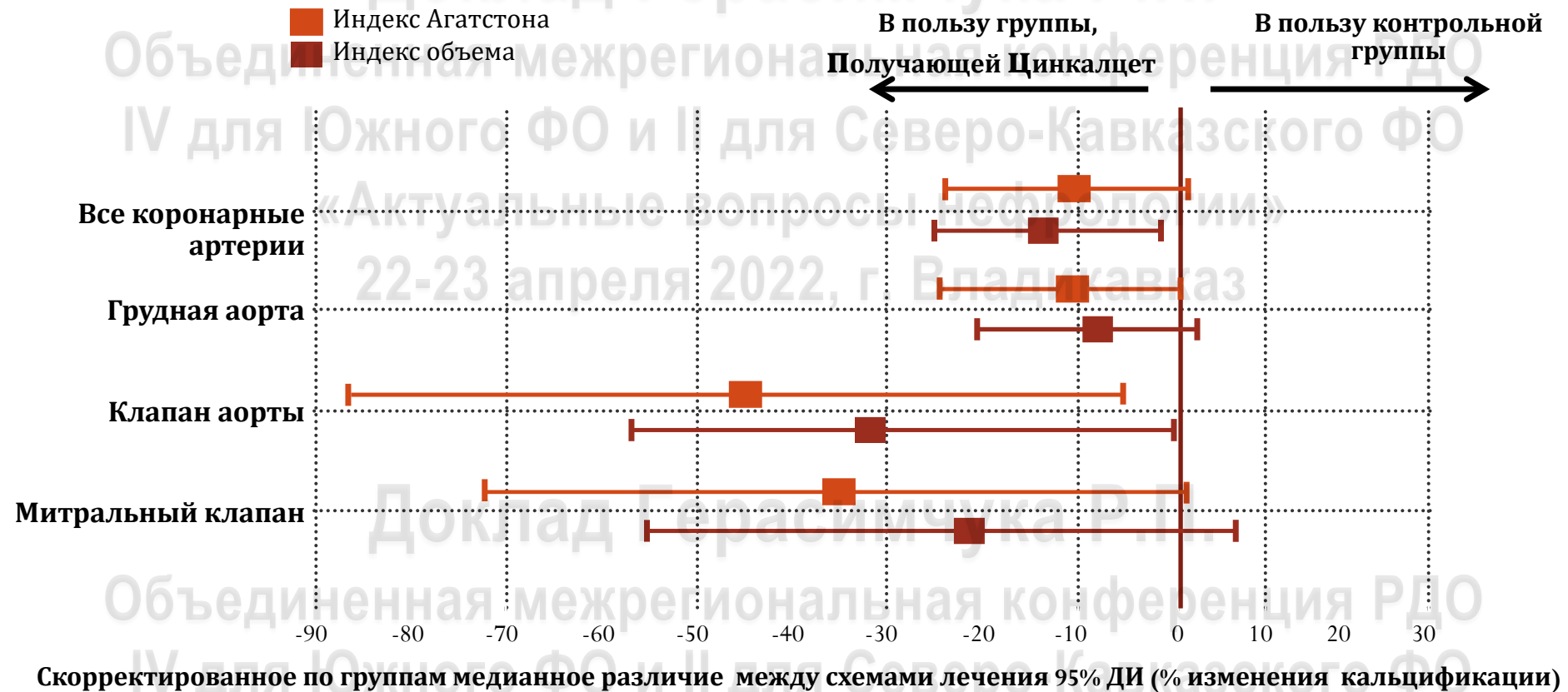
Когортное, наблюдательное, DaVita, 58058 пац.



Цинакалцет – аллостерический модулятор CaSR (кальцимиметик 2 типа)



Влияние цинакальцета на кальцификацию в исследовании ADVANCE:



Основным конечным показателем был индекс общей кальцификации коронарных артерий (метод Агатстона). Различие между группами было статистически незначимым.

Основные и дополнительные конечные показатели определены на основании метода Агатстона. Индекс объема являлся частью дополнительной анализируемой группы. Данные преобразованы логарифмически.

По материалам: Raggi P, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1327-1339.

Влияние цинакалцета на состояние костной ткани по данным исследования BONAFIDE

Класс поражения костной ткани	Цинакалцет (N = 77) (кол-во [%])	
	Исходно	Конец исследования
Нормальная гистология кости	0 (0)	20 (26)
Смешанная уремическая остеодистрофия	8 (10)	18 (23)
Слабая костная форма гиперпаратиреоза	56 (73)	33 (43)
Тяжелая костная форма гиперпаратиреоза	13 (17)	3 (4)
Динамическая болезнь кости	0 (0)	2 (3)
Остеомаляция	0 (0)	1 (1)

Влияние цинакалцета на исходы лечения (EVOLVE), после коррекции по исходным параметрам

Коррекция по исходным характеристикам (ITT)*:

Номинально статистически значимое ** 12% снижение риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ВГПТ#

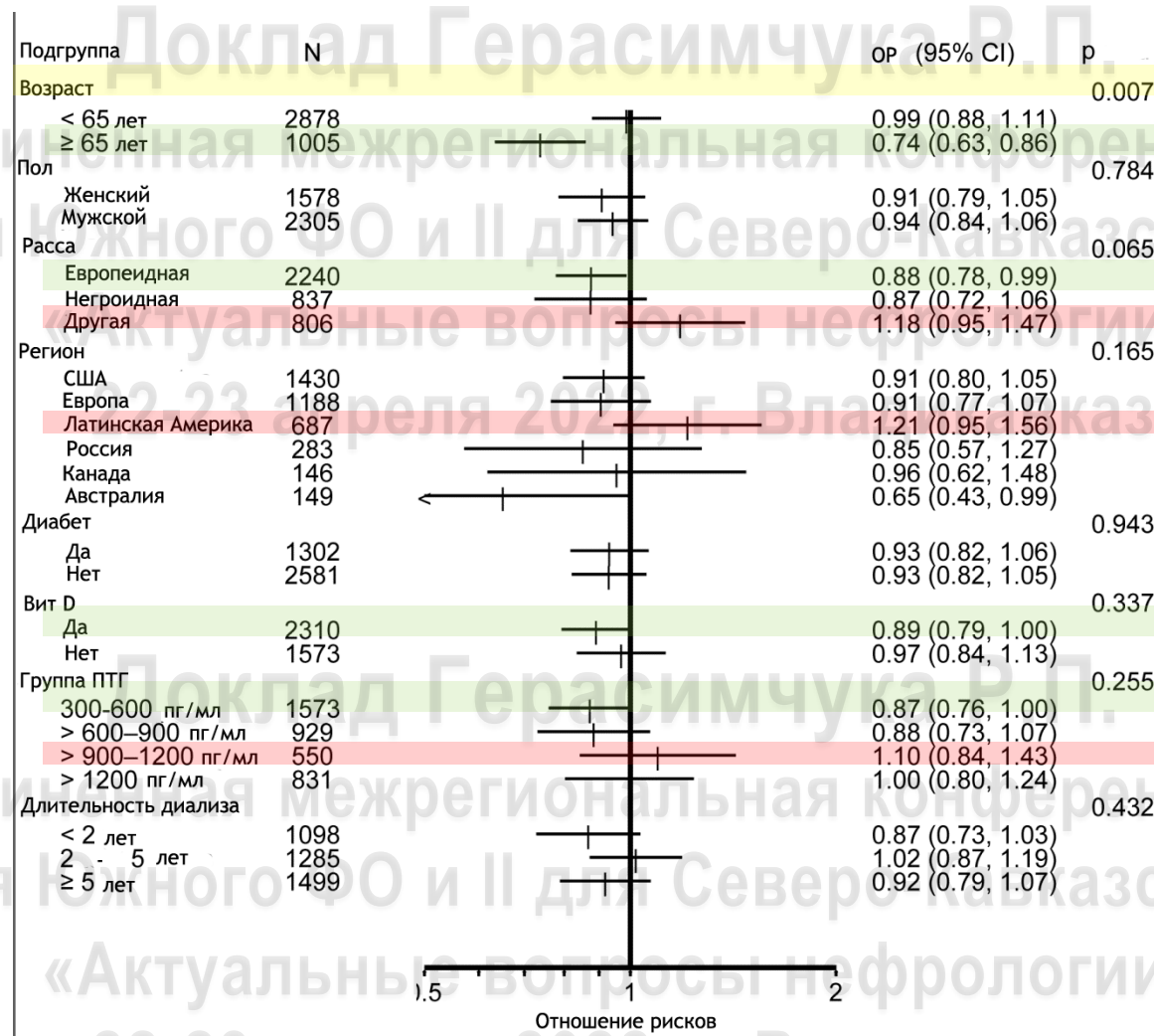
	ОР (95% ДИ)	Значение-Р **
Группа лечения (Цинакалцет vs. плацебо)	0,88 (0,79, 0,97)	0,008

* Предварительно спланированная коррекция по максимум 40 параметрам, включая возраст (лет) на момент рандомизации, ССЗ в анамнезе

исследование не достигло первичной конечной точки в по результатам анализа intention to treat без коррекции

** формальная статистическая значимость не может быть заявлена. Опубликованные значения Р следует рассматривать как номинальные.

Figure S2: График относительных рисков первичной конечной точки по возрасту, полу, расе, географическому региону, наличию диабета, применению витамина D в начале исследования, базовой выраженности ВГПТ, длительности диализа (intent-to-treat анализ)



Клинические рекомендации ХБП: Целевые уровни ПТГ


(акцент на раннее начало терапии)

- У пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем проводить лечение при стойком 4-кратном превышении концентрации иПТГ крови верхней границы нормы ($\approx >260$ нг/мл) с целью достижения целевых концентраций иПТГ, находящихся в интервале 2-4-кратного превышения верхней границы нормы ($\approx 130-260$ нг/мл) и для предупреждения клинических осложнений ВПТГ и снижения риска смерти [133].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- В МА нескольких крупных наблюдательных исследований, методология которого была основана на регрессионных анализах, предполагающих нелинейные связи между иПТГ и смертностью, продемонстрирована тенденция к увеличению рисков фатальных событий при увеличении концентрации иПТГ в диапазоне 250-600 нг/мл.
- Во всех анализируемых исследованиях максимальные риски смерти отмечены при иПТГ >600 нг/мл.
- Таким образом, мы предполагаем, что лечение ВПТГ следует начинать при стойком повышении иПТГ $>250-300$ нг/мл, стараясь предупредить его повышение до уровня >600 нг/мл.
- Существенная доля случаев запоздалого назначения терапии при ориентировке на более широкий диапазон нормы (от 2 до 9 норм по рекомендациям KDIGO) может быть связана с более выраженными осложнениями ВПТГ и повышением смертности, а также снижением ответа на терапию из-за необратимых изменений околотитовидных желез.

Диапазон возможностей медикаментозной терапии

Препараты	ПТГ	Ca	PO ₄	FGF-23
Кальцитриол / альфакальцидол				
«некальциемические» аналоги D Парикальцитол				
Ca-содержащие ФСП				
Не содержащие Ca ФСП Ренагель, Фосренол				
Кальцимитетики Мимпара				

Ограничения лекарственной терапии выраженного вторичного гиперпаратиреоза

- Резистентность к терапии
 - Снижение плотности рецепторов к витамину D и кальцию при прогрессировании гиперплазии
- Побочные эффекты :
 - Для препаратов активной формы витамина D – увеличение всасывания кальция и фосфора в кишечнике => развитие гиперкальциемии/гиперфосфатемии
 - Для кальцимитетиков - Высокая частота побочных эффектов, в частности гипокальциемии ($\approx 50\%$ - *9), тошноты (31% - *2), рвоты (27% - *2)
- Доступность
 - Доля пациентов, имеющих возможность получить препарат
 - Регулярность приема препарата

Сравнение динамики лабораторных показателей и выживаемости пациентов с резистентным вторичным гиперпаратиреозом с выполненной ПТЭ и продолжающих получать медикаментозную терапию

Анализ собранной базы данных лаб. показателей и событий 834 пациентов, получавших ЗТ диализом в 8 отделениях диализа Санкт-Петербурга за период наблюдения 2009-2014 (Мариинская, НМХЦ, Мечникова, №15, №31, №26, ННЦ, Колпино)

122 пациента с резистентным к терапии вторичным гиперпаратиреозом с ПТГ более 800 пг/мл

- 2 пациента с ПТЭ в анамнезе до периода наблюдения

120 пациентов в группе сравнения до сопоставления

Сопоставление с группой ПТЭ по полу и возрасту

105 пациентов в группе сравнения после сопоставления

За время наблюдения :

- Выбыло на трансплантацию – 4 чел.
- Выбыло в другие центры – 4 чел.
- Умерло - 28 чел.

Длительность наблюдения - 32 ± 19 мес.

88 пациентов с выполненной ПТЭ

- 4 пациента с ПТЭ в анамнезе до периода наблюдения

84 пациента в группе ПТЭ

За время наблюдения :

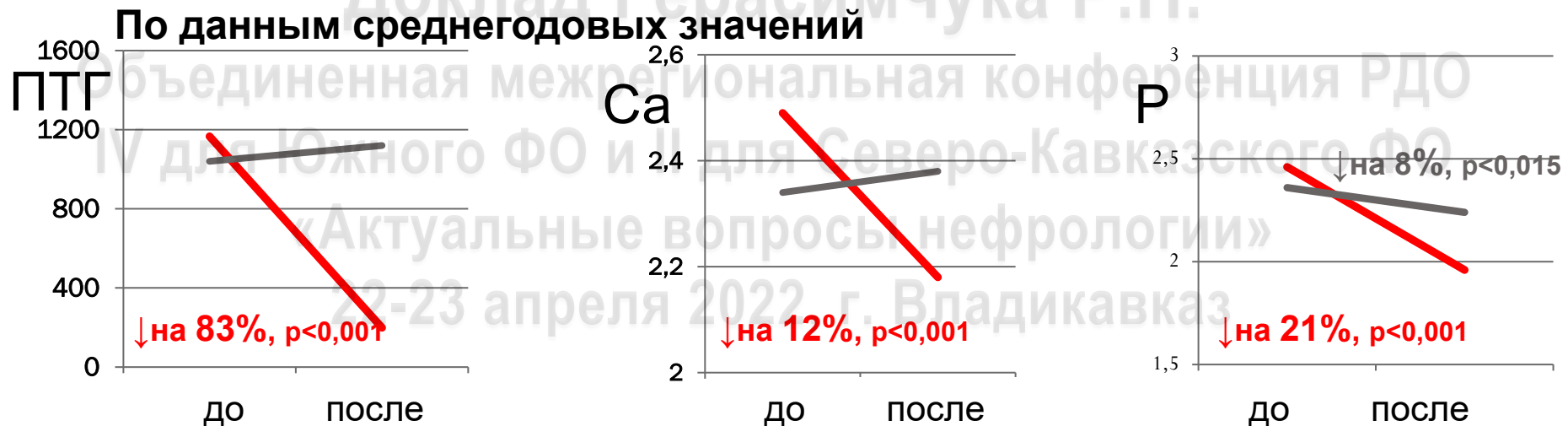
Выбыло на трансплантацию – 4 чел.

Выбыло в другие центры – 5 чел.

Умерло - 7 чел.

Длительность наблюдения - 31 ± 18 мес.

Динамика лабораторных показателей после паратиреоидэктомии в сравнении с продолжением медикаментозной терапии



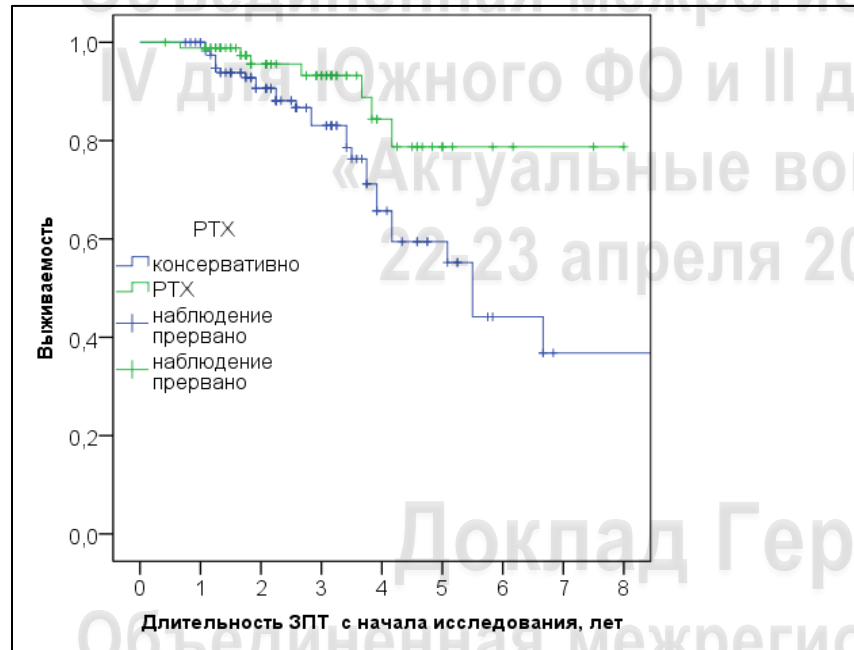
После ПТЭ: Гипопаратиреоз - у 54%, Гипокальциемия - у 44%, Гиперпаратиреоз сохранялся у 9% пациентов.

При анализе динамики лабораторных данных в группе **ПТЭ** отмечалось выраженное снижение значений всех показателей, без ПТЭ - незначительно снижался только среднегодовой уровень фосфатов (на 8%), при этом отмечалась тенденция к нарастанию ПТГ и Са в динамике

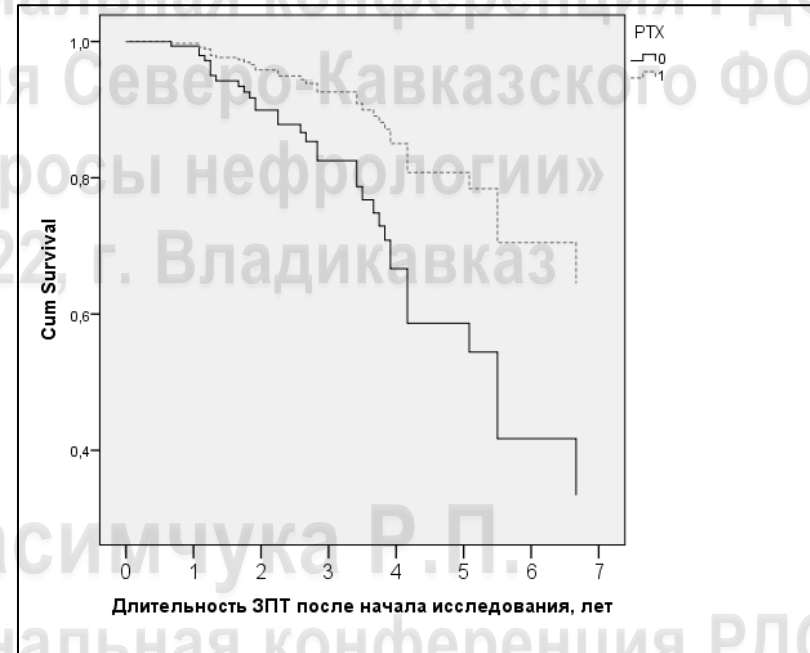
Сравнение выживаемости

При резистентном к терапии ВГПТ выполнение ПТЭ приводило к снижению риска смерти более чем в 2 раза по сравнению с продолжением медикаментозной терапии

по Каплан-Мейер



по Коксу



Сравнение кривых выживаемости

	Хи-квадрат	ст.св.	p
Логранговый тест (Кокс)	5,54	1	0,019

Факторы, включенные в модель: ПТЭ, возраст, пол, длительность ЗТ, уровни Са, Р, ПТГ до вмешательства

	p	КР
ПТЭ	,034	2,5
Возраст	,064	1,024

Выбор метода лечения ВГПТ в зависимости от результатов визуализации

Выбор **в сторону ПТЭ** при выявлении визуализирующими исследованиями ан фоне устойчиво повышенных значений ПТГ:

- 1. Более одной железы с расчетным объемом более 0,5 см³**
- 2. Более двух желез любого размера**
- 3. Увеличенных желез, недоступных для локального вмешательства (в т.ч. атипичной локализации)**

При выявлении 1-2 желез с расчетным объемом менее 0,5 см³ возможен положительный эффект цинакальцета или местных инъекций препаратов активной формы витамина D в ПЩЖ

Влияние возраста на принятие решения о варианте лечения ВГПТ

Доклад Герасимчука Р.П.

Объединенная межрегиональная конференция РДО
IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО
«Актуальные вопросы нефрологии»
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

Применение цинакальцета у пациентов **старше 65 лет** в исследовании EVOLVE приводило к:

- Снижению риска переломов,
- Значимому снижению частоты сердечно-сосудистых событий

Большая выраженность сосудистой кальцификации у возрастных пациентов согласовалась с более выраженным эффектом на скорость ее прогрессирования в исследовании ADVANCE

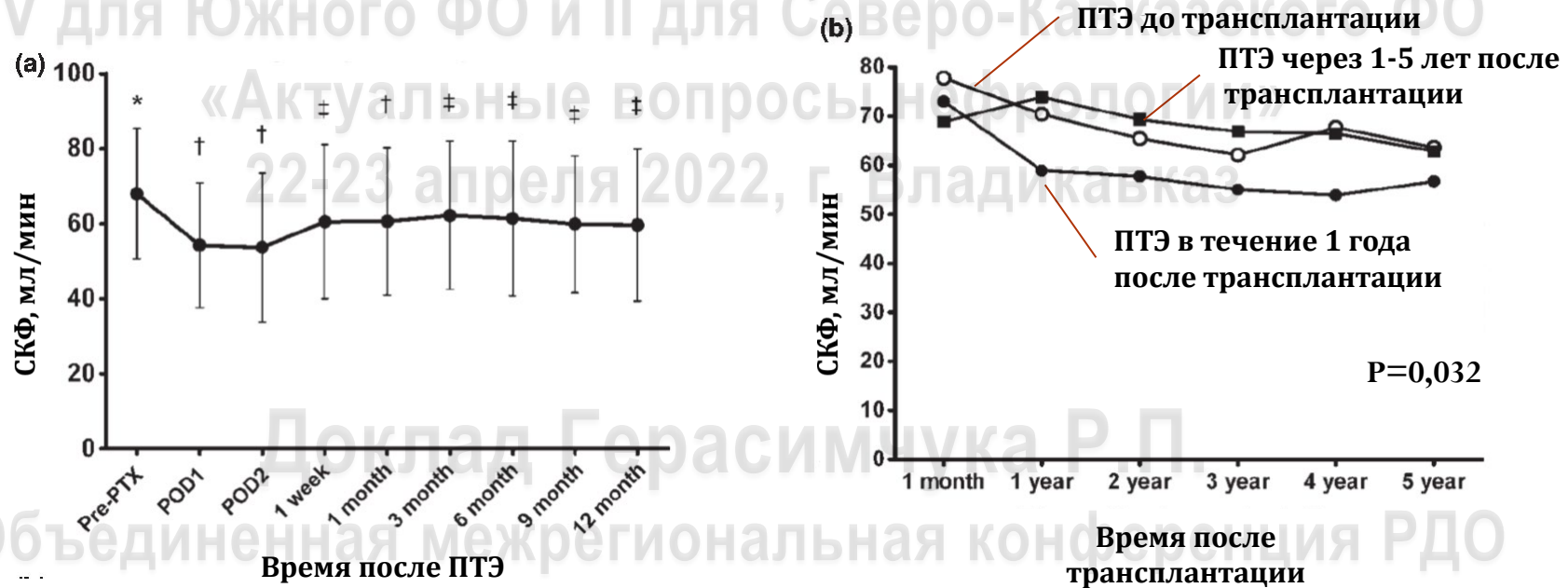
Доклад Герасимчука Р.П.
Объединенная межрегиональная конференция РДО
IV для Южного ФО и II для Северо-Кавказского ФО
«Актуальные вопросы нефрологии»
22-23 апреля 2022, г. Владикавказ

ПТЭ после трансплантации

Выполнение ПТЭ связано с риском снижения функции трансплантата.

При потенциальной потребности ПТЭ лучше выполнять на этапе подготовки.

63 пациента – ПТЭ после трансплантации, 37 пациентов ПТЭ до трансплантации



- Снижение СКФ более чем на 25% у 20% пациентов,
- более выражено у пациентов с меньшими значениями СКФ до ПТЭ

Jeon HJ, Kim YJ et al. Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int.* 2012 Dec;25(12):1248-56

Выводы

- Профилактика прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза на сегодня ограничивается диетарными вмешательствами и коррекцией дефицита запасной формы витамина D
- Приоритетными целями терапии ВГПТ являются поддержание в целевых значениях уровней фосфатов и кальция (в отношении фосфатов насколько возможно ближе к ним)
- Выбор препаратов для лечения ВГПТ определяется индивидуально на основании лабораторных данных и динамики состояния на фоне терапии (предпочтительнее комбинированный прием)
- При возможности необходимо воздерживаться от применения кальциевых ФСП и отдавать предпочтение бескальциевым
- Угнетение продукции/секреции ПТГ осуществляется с целью достижения целевых значений 130-260 пг/мл
- При отсутствии устойчивого эффекта от лекарственной терапии или невозможности ее продолжения необходимо рассмотреть вопрос об инвазивном лечении (местные инъекции, ПТЭ)
- При принятии решения о целесообразности выполнения ПТЭ кроме ответа на лекарственную терапию нужно учитывать исходные значения ПТГ, возраст пациента, планируемую ПТЭ, которые могут способствовать более взвешенному принятию решения с учетом влияния на отдаленные результаты