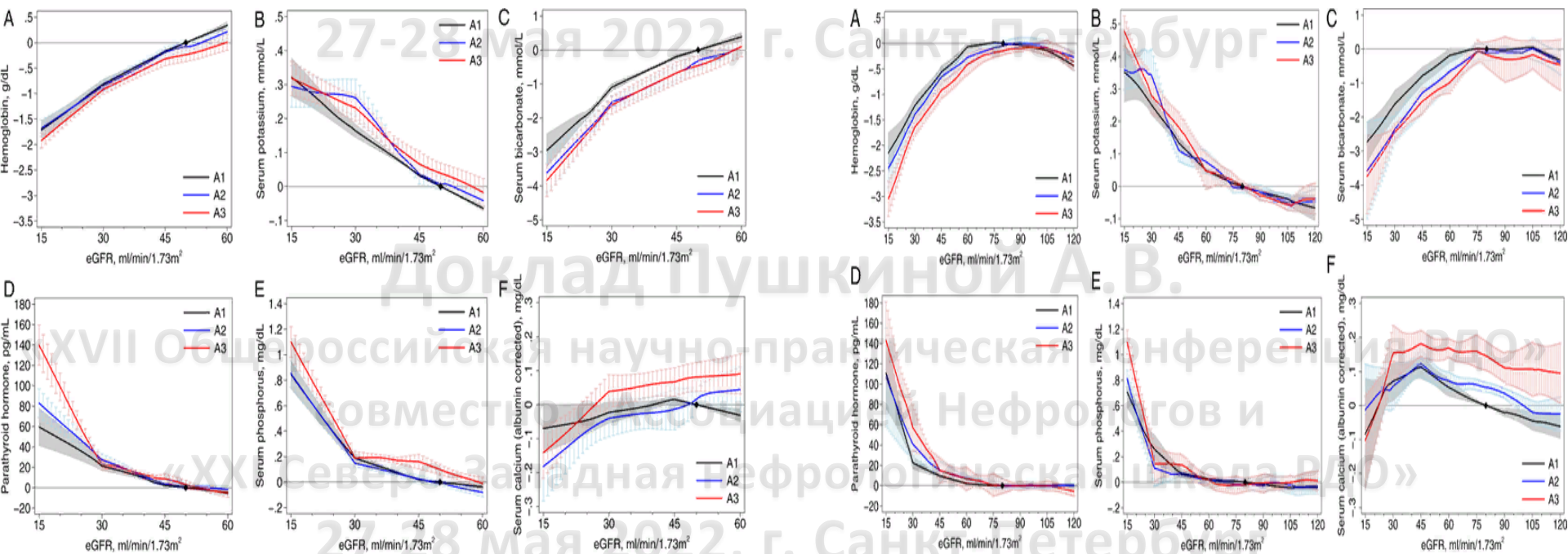


Лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП: расширяя возможности терапии

Взаимосвязь СКФ и альбуминурии и изменений лабораторных параметров

- Метаанализ CKD Prognosis Consortium
- 17 ХБП (n=254 666) и 38 основная популяция и когорты высокого риска (n=1 7583 34)



Распространенность системных осложнений ХБП на разных стадиях

Осложнение	Категория СКФ (мл/мин/1,73 м ²)				
	≥90	60-89	45-59	30-44	<30
Анемия	4,0%	4,7%	12,3%	22,7%	51,5%
Гипертензия	18,3%	41,0%	71,8%	78,3%	82,1%
Дефицит 25(ОН)D	14,1%	9,1%	10,7%	27,2%	72,5%
Ацидоз	11,2%	8,4%	9,4%	18,1%	31,5%
Гиперфосфатемия	7,2%	7,4%	9,2%	9,3%	23,0%
Гипоальбуминурия	1,0%	1,3%	2,8%	9,0%	7,5%
Гиперпаратиреоз	5,5%	9,4%	23,0%	44,0%	72,5%

Примечание. 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D.

ВГПТ влияет на прогноз течения ХБП

Доклад Пушкиной А.В.

- 2556 лиц с ХБП 1-5 (срок наблюдения 5 лет)
- Средний возраст 66 лет (38% ж)
- 784 имели ВГПТ
- Встречаемость ВГПТ возрастала по мере прогрессирования ХБП:
57 случаев на 100 пациенто-лет при ХБП 3,
230 случаев на 100 пациенто-лет при ХБП 5.

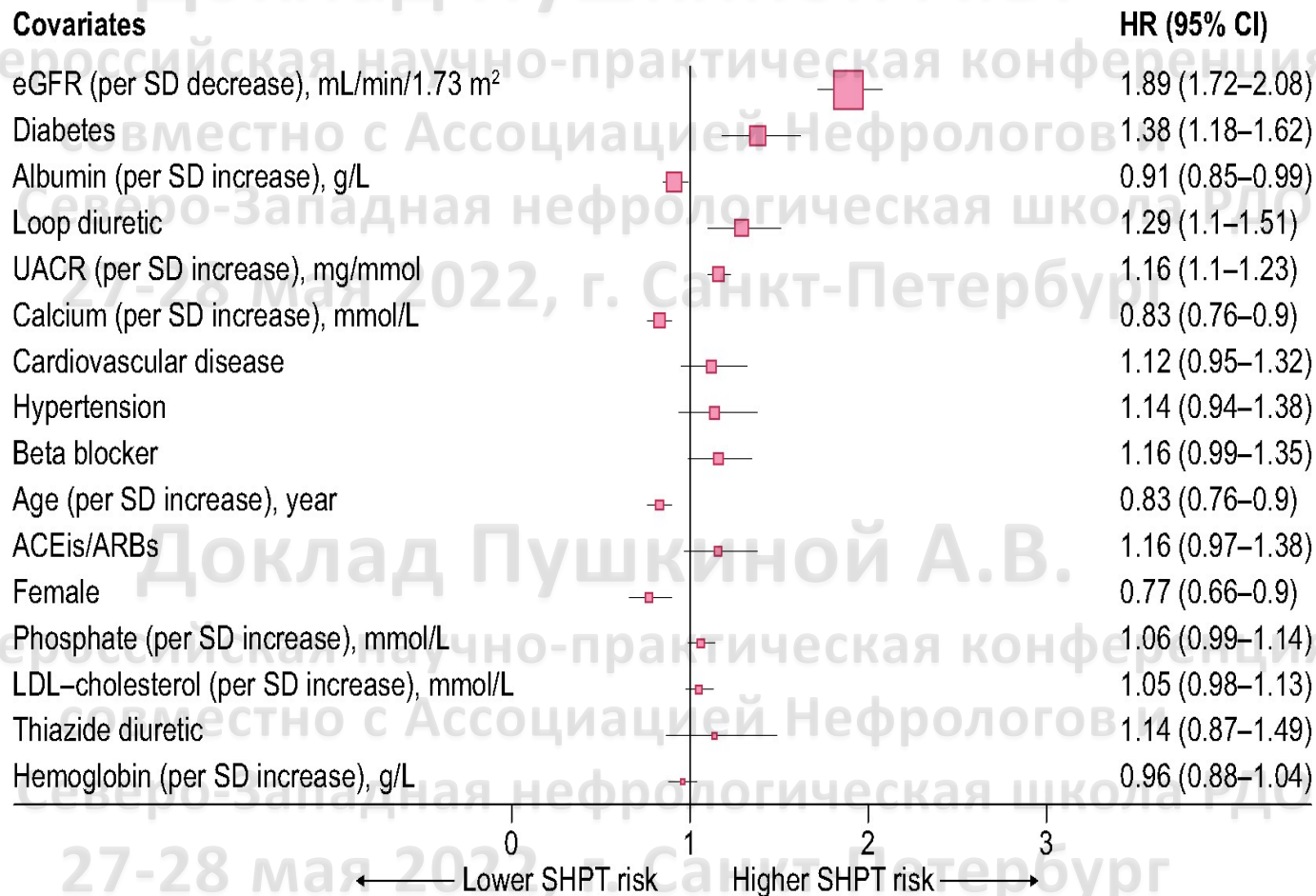
Низкая СКФ была основным предиктором развития ВГПТ

Доклад Пушкиной А.В.

- ВГПТ в 1,3 раза повышал риск смерти,
- в 2,2 раза повышал риск МАСЕ
- в 5 раз повышал риск прогрессирования ХБП
- в 1,3 раза повышал риск переломов

Факторы риска развития ВГТТ при ХБТ

Доклад Пушкиной А.В.

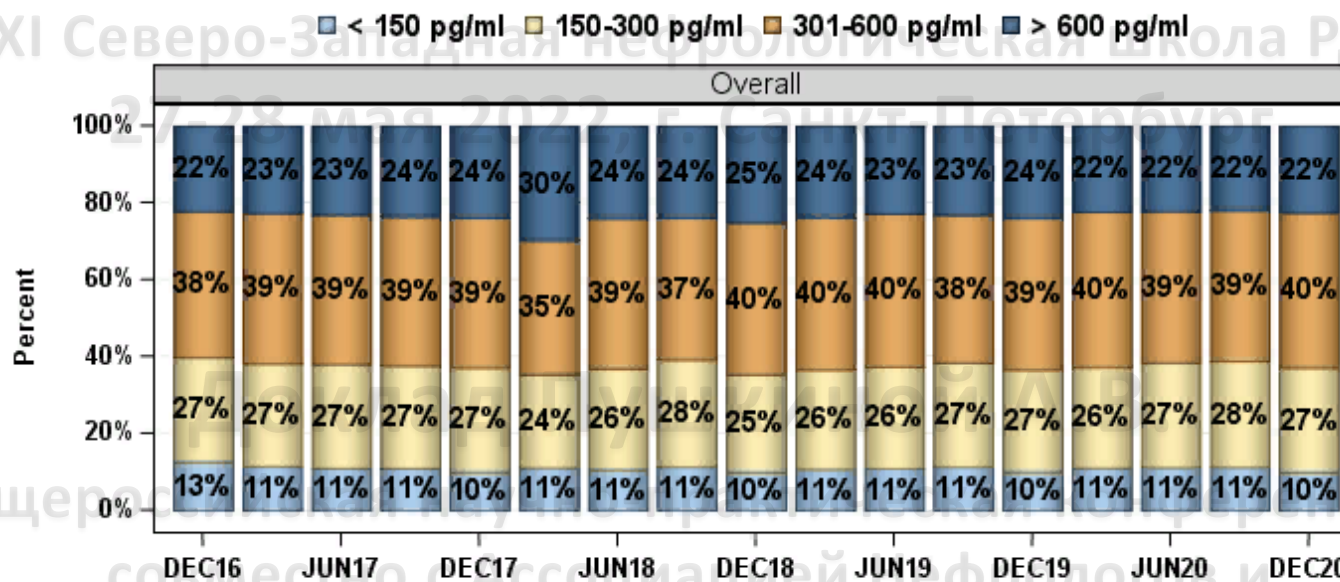


Распространенность ВГПТ по данным DOPPS

Доклад Пушкиной А.В.

Serum PTH (most recent)

National sample



Values at each month are based on the most recent pre-dialysis measurement obtained within the prior 3 months

Facility sample transitioned from DOPPS 4 to 5 in Jan-Apr 2012 (see "Study Sample and Methods").

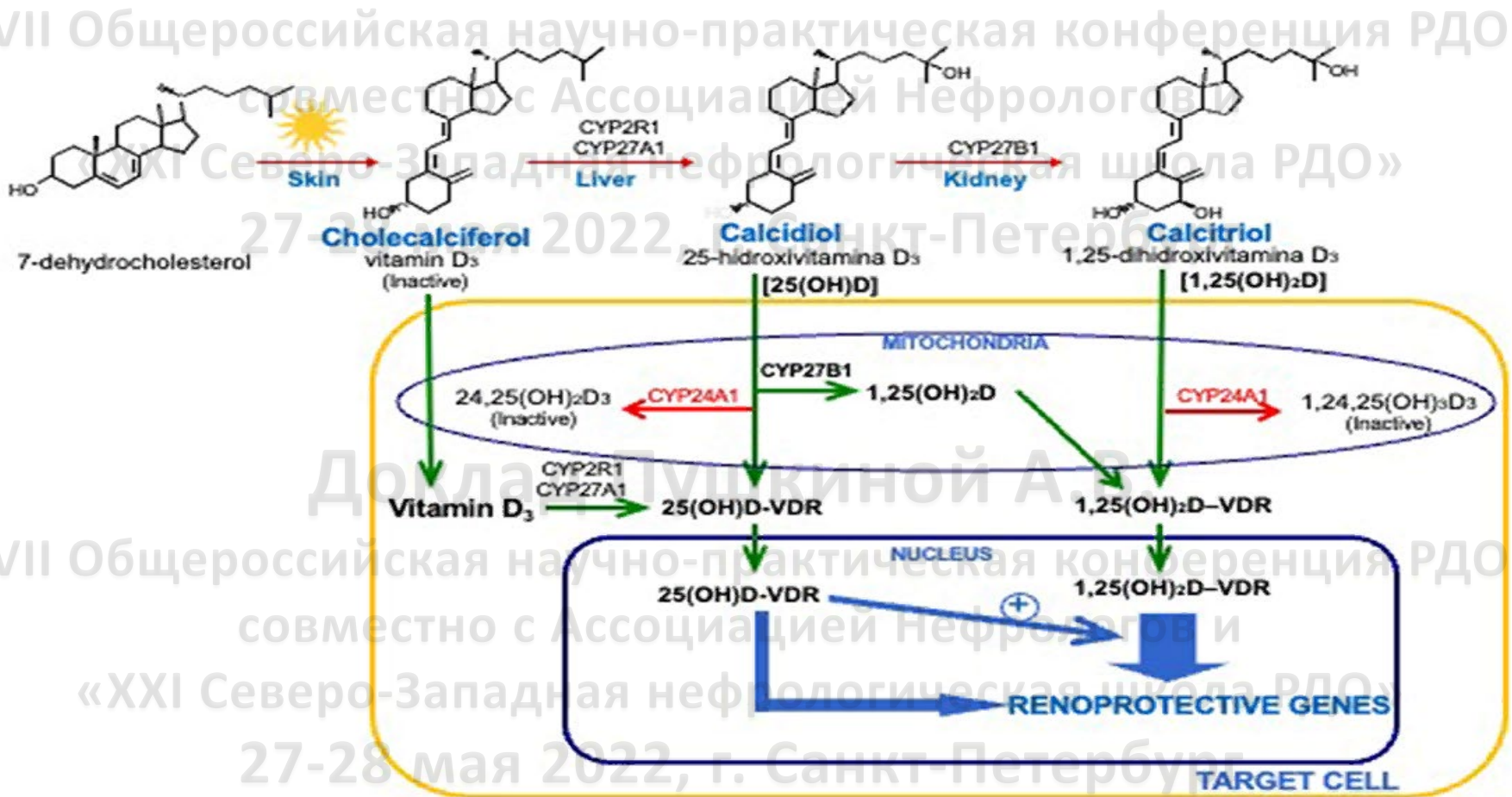
Facility sample transitioned from DOPPS 5 to 6 in Mar-Jul 2015 (see "Study Sample and Methods").

Facility sample transitioned from DOPPS 6 to 7 in Feb-May 2018 (see "Study Sample and Methods").

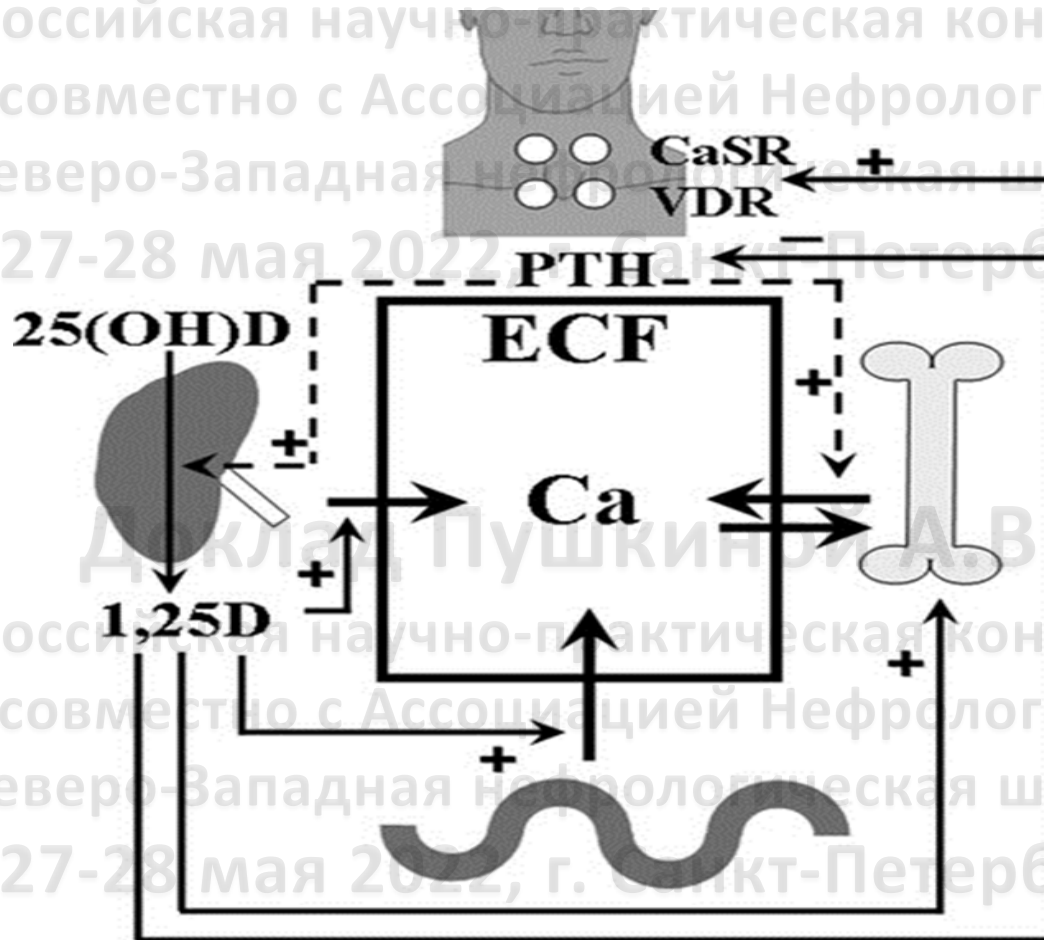
Source: US-DOPPS Practice Monitor, May 2021; <http://www.dopps.org/DPM>

Образование активной формы вит D3

Доклад Пушкиной А.В.



Роль активной формы вит D3 в гомеостазе кальция (Ca)



Причины дефицита активной формы витамина D при ХБП.

- ↓ активности почечной α -гидроксилазы под воздействием FGF-23
- Недостаточное образование витамина D в коже при инсоляции и уменьшение поступления в организм вследствие диетических ограничений
- Потери витамин-D-связывающего белка при протеинурии и ПД
- Возраст
- Снижение физической активности
- СД

Препараты активного витамина D

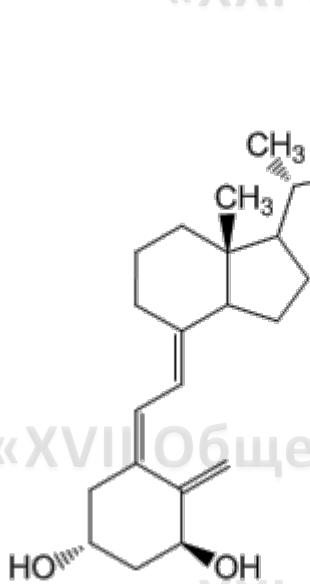
Доклад Пушкиной А.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и Парикальцитол

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

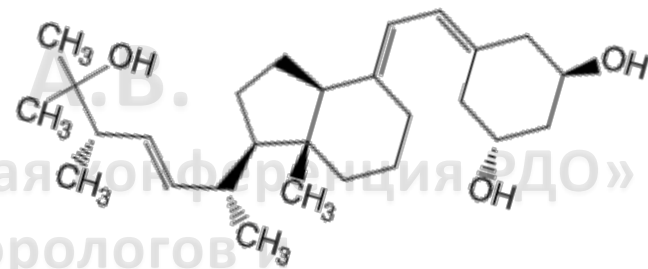
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



1α-
гидроксивитамин
D3



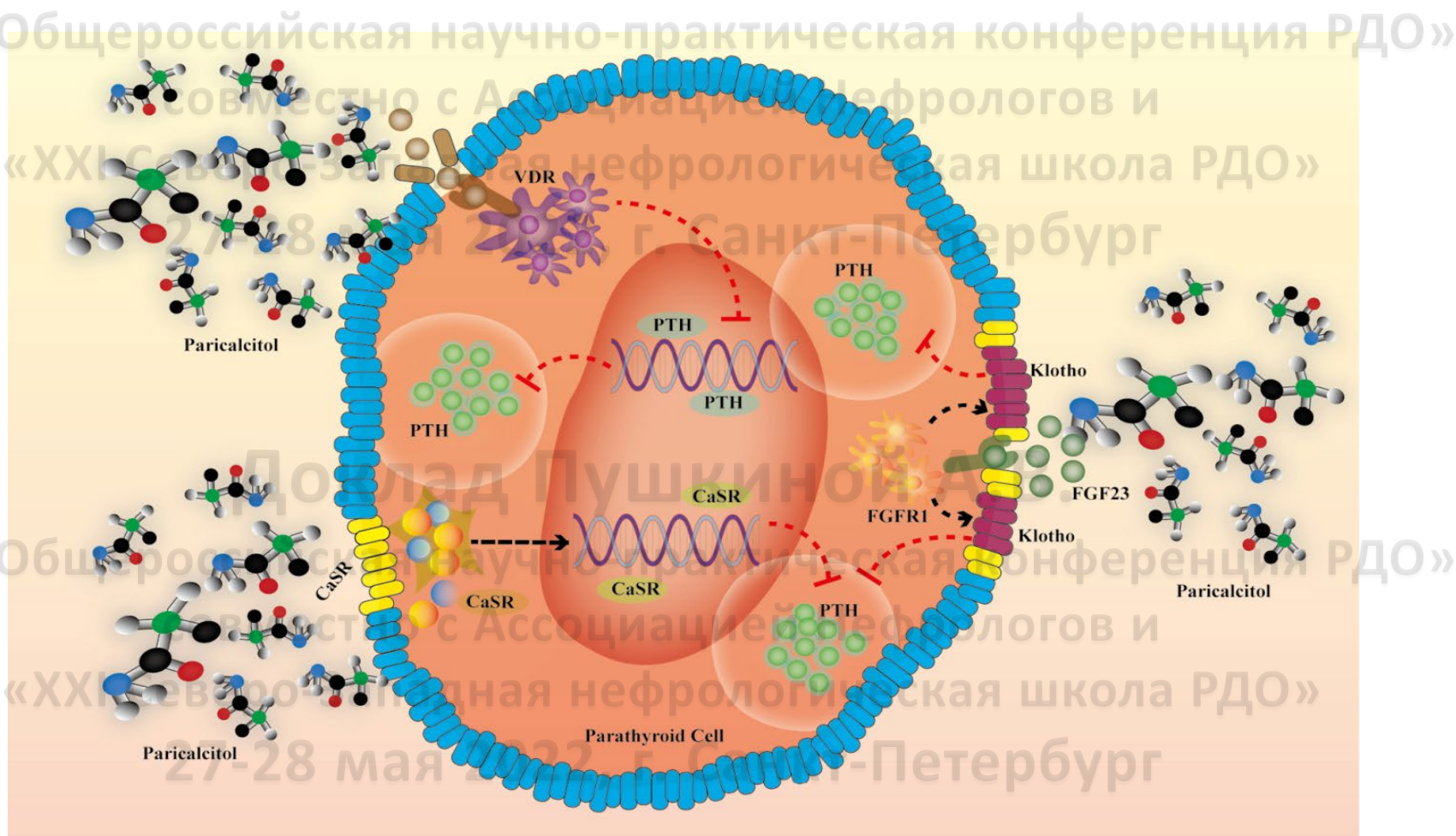
1,25
дигидроксихоле
кальциферол



19-нор-1 α,
25
дигидрокси
витамин D2

Механизмы действия селективного активатора рецепторов витамина D (парикальцитола)

Доклад Пушкиной А.В.



Сравнение эффективности кальцитриола и парикальцитола при лечении ВГПТ у пациентов с ХБП 3-4

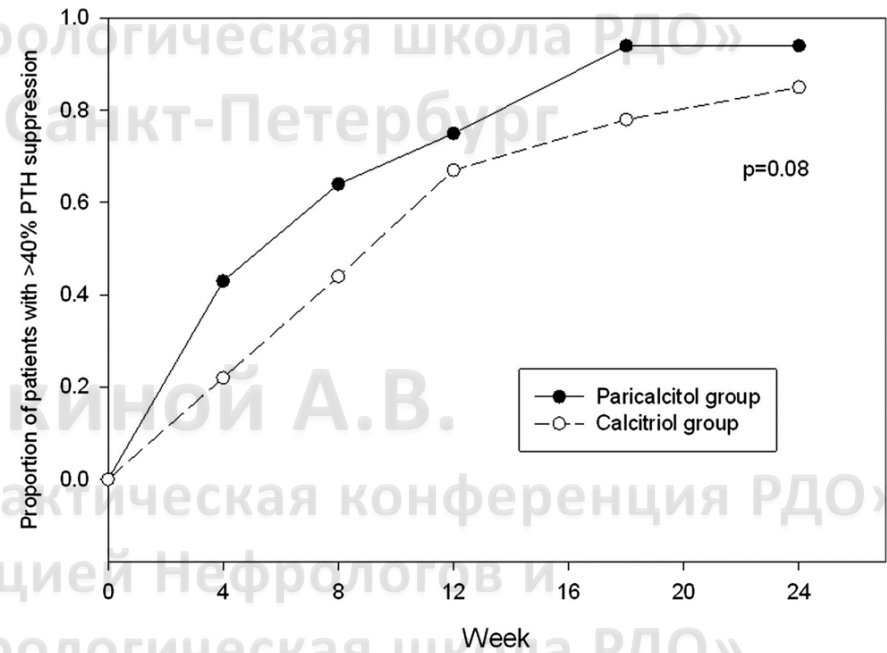
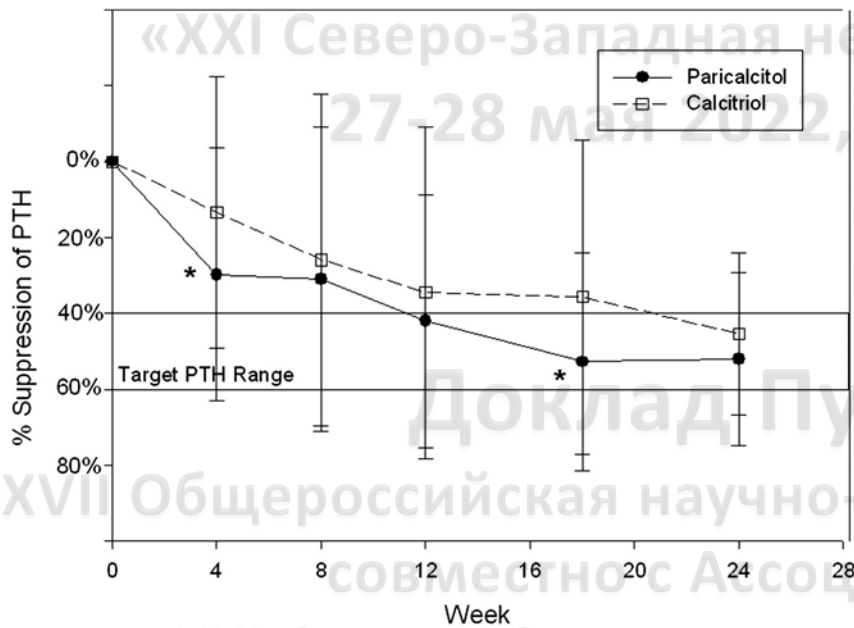
- 110 пациентов
- ПТГ > 120 пг/мл
- Кальцитриол/парикальцитол (45/45) 0,25 мкг/день vs 1 мкг/день
- 24 weeks недели
- ↓ ПТГ (-52% ПК, -46% КТ; $P=0.17$)
- В группе ПК 40% снижение ПТГ наступило быстрее- 8 недель против 12. Затрачено препарата ПК 240 таблеток, КТ- 292 таблетки ($P=0.01$).

Сравнение эффективности кальцитриола и парикальцитола при лечении ВГПТ у пациентов с ХБП 3-4

Доклад Пушкиной А.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2021

ЛЕЧЕНИЕ ХБП

Доклад Пушкиной А.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

- Мы рекомендуем, чтобы лечение пациентов с ХБП С1-С5Д **было одновременно направлено** на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (**ренопротекция**) (для ХБП С1-С5), коррекцию ее осложнений и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (**кардиопротекция**) с целью улучшения исходов болезни (А1)

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
XXI Европейская западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Основные эффекты селективных VDRa

- Ингибируют синтез и секрецию ПТГ (быстрее и эффективнее)
- Оказывают меньший эффект на интестинальную абсорбцию Ca и P
- Плейотропные эффекты:
 - противовоспалительный
 - антифибротический
 - иммуномодулирующий
 - ренопротективный (↓ПУ, замедление снижения СКФ)
 - кардиопротективный (↓кальцификации сосудов, ↓атеросклеротического поражения, ↓ эндотелиальной дисфункции, ↓ активности RAAS и синтеза ренина)
 - антианемический
 - противоопухолевый (↓ клеточной пролиферации, регуляция апоптоза, ↓ ангиогенеза)
 - метаболический (↑ секреции Ins, снижение инсулинорезистентности)

Влияние парикальцитола на альбуминурию и воспаление при ХБТТ (РПКИ)

- 24 пациента
- 0, 1 мкг, 2 мкг парикальцитола – 1 месяц.
- СРБ ↓ (p=0,03)
- Суточная экскреция альбумина ↓ (p=0,01)
- Не было изменений в уровне ПТГ и АД

- **ВЫВОД:** парикальцитол уменьшал воспаление и альбуминурию независимо от его эффектов на гемодинамику и супрессию ПТГ

Efficacy and Safety of Paricalcitol Therapy for Chronic Kidney Disease: A MetaAnalysis

Jun Cheng, Wen Zhang, Xiaohui Zhang, Xiayu Li and Jianghua Chen
CJASN March 2012, 7 (3) 391-400

- 9 исследований (832 пациента ХБП 2-5)
- По сравнению с плацебо парикальцитол ↓ иПТГ ($P < 0.001$) и ↓ протеинурию ($P < 0.001$).
- Гиперкальциемия, связанная с приемом ПК ($P = 0.12$).
- Прием ПК не повышал риски развития неблагоприятных эффектов со стороны эндокринной и СС систем ($P = 0.58$).

Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease

Доклад Душкиной А.В. A meta-analysis

Hu X et al., Herz; 2018 Sep;43(6):518-528.

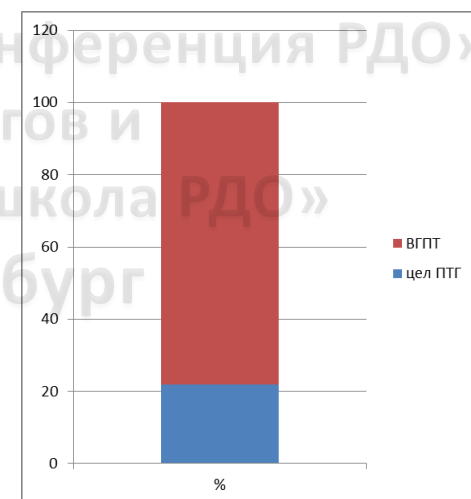
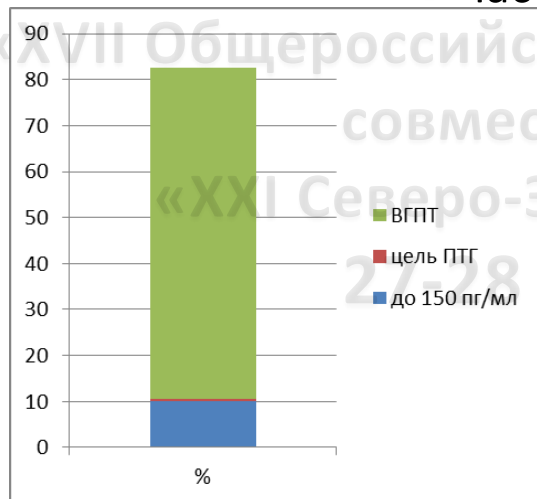
- 21 исследование (1894 пациентов)
- По сравнению с плацебо ПК снижал протеинурию ($p < 0.0001$)
- ПК повышал риски гиперкальциемии ($p < 0.00001$).
- ПК не влиял статистически значимо на уровни АД и геометрию миокарда.
- ПК по сравнению с плацебо снижал риски сердечно-сосудистых осложнений ($p = 0.01$).

Эффективность парикальцитола в текущей клинической практике

Long-Term Therapy Outcomes When Treating Chronic Kidney Disease Patients with Paricalcitol in German and Austrian Clinical Practice (TOP Study) Obermuller N. et al., 2017

629 ГД + 119 ХБП 3-5

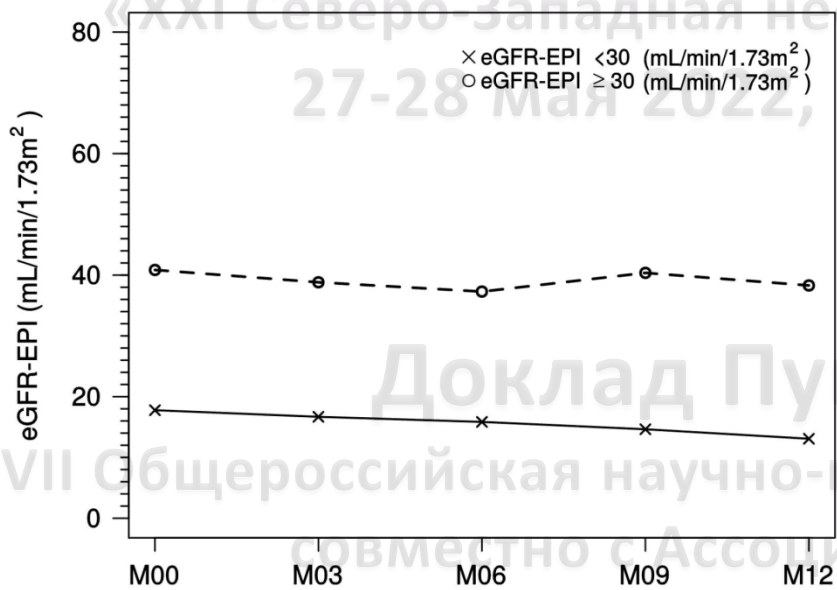
- в/в 499+ п/о 199 п/о 119
- Оценивалось число пациентов, достигших целевого уровня ПТГ
- частота гиперСа и гиперР при в/в и п/о приемах
- частота НР и переносимость препарата



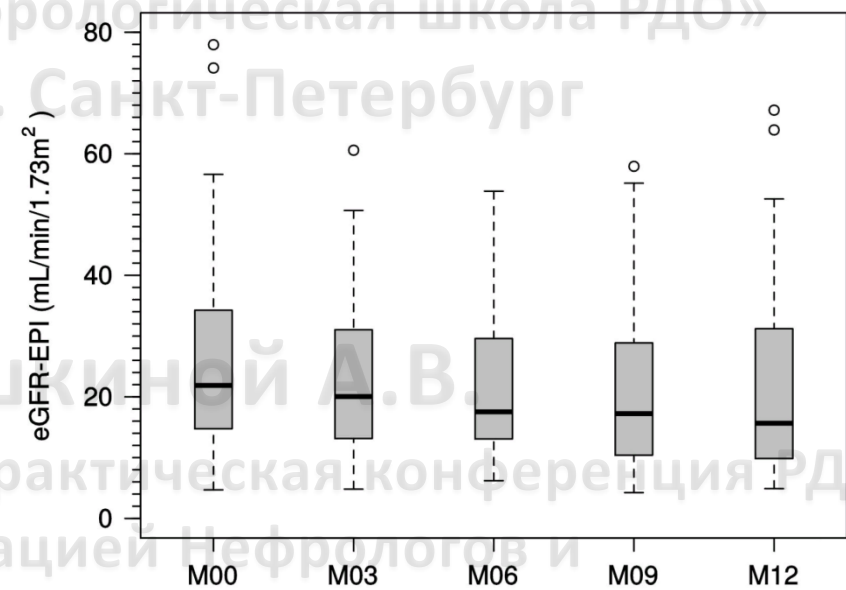
Снижение СКФ на фоне лечения парикальцитолом при ХБТ 3-5

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



(a) Month of Observation



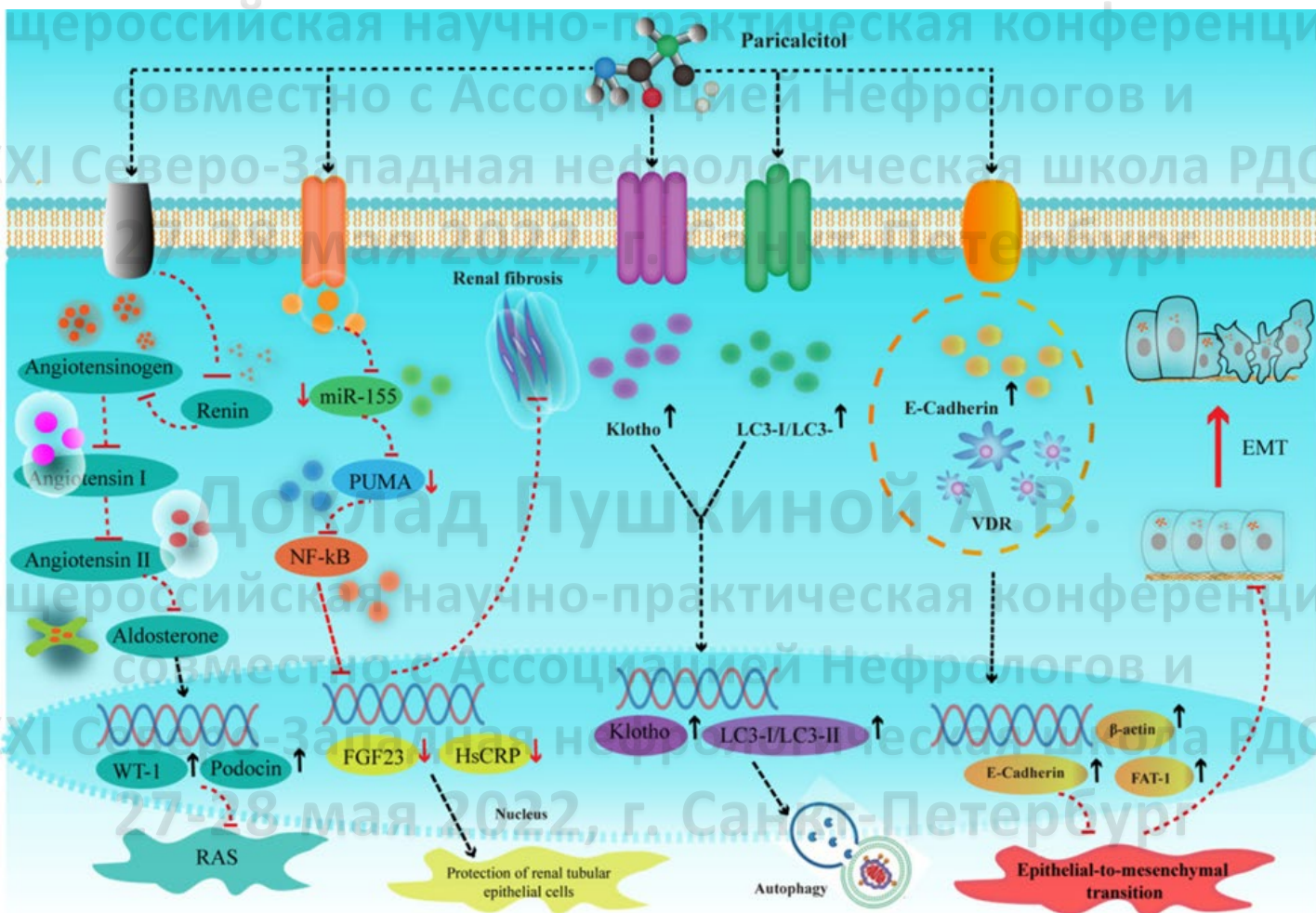
(b) Month of Observation

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Механизмы нефропротективного действия селективных VDRa

Доклад Пушкиной А.В.



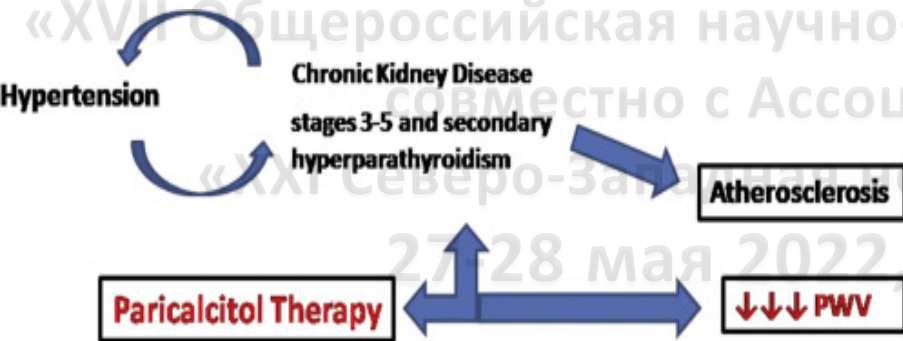
Механизмы кардиопротективного действия селективных VDRa

Доклад Пушкиной А.В.



Yue Qu et al., 2021

Влияние парикальцитола на скорость пульсовой волны у пациентов с ХБП 3-5 и ВГТТ



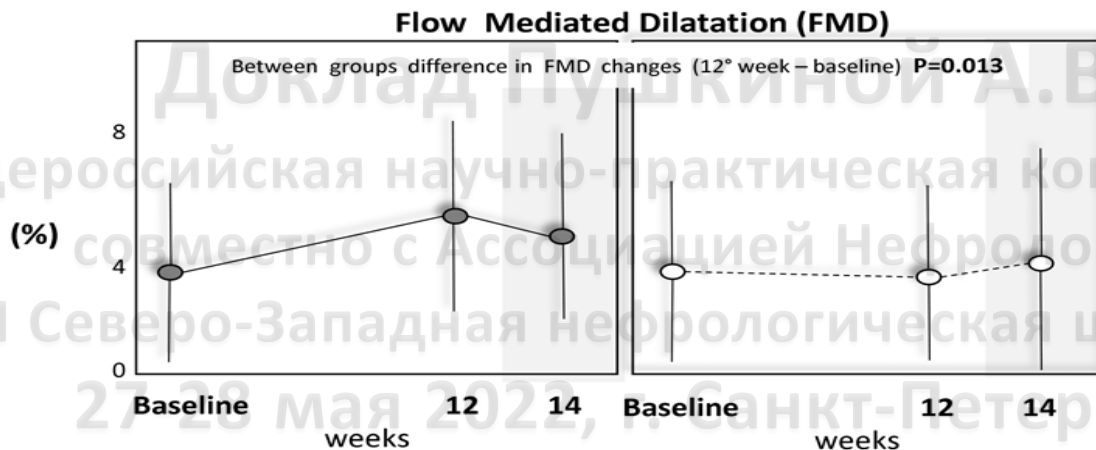
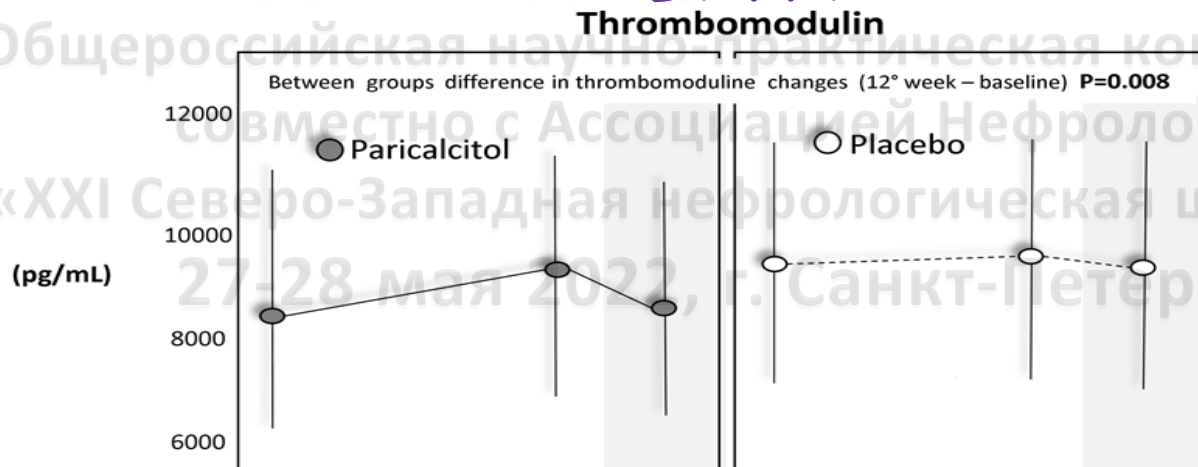
PWV=pulse wave velocity

Giakoumis M et al, 2019

Влияние парикальцитола на эндотелиальную функцию и гемостаз у пациентов с ХБП 3-4 и ВГПТ

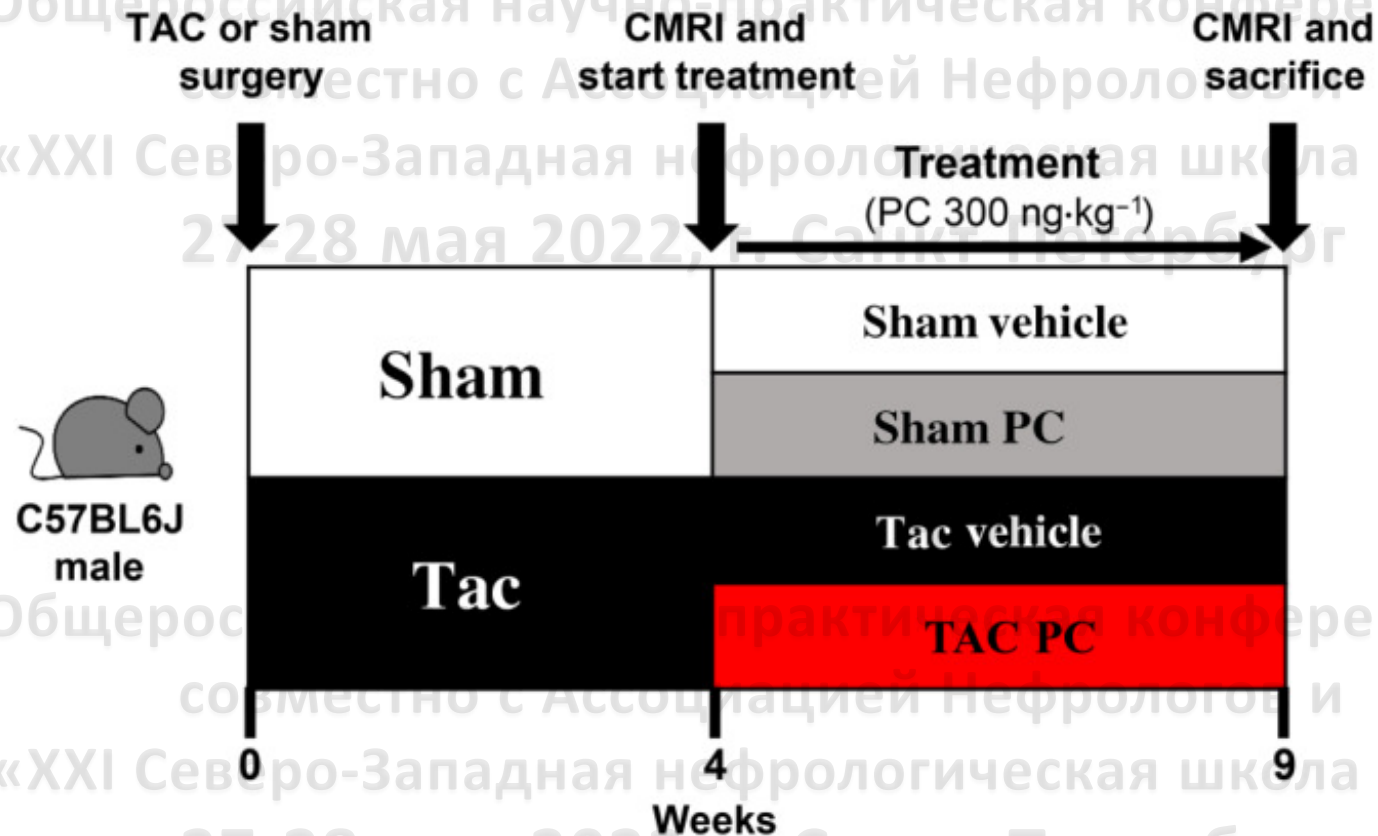
Доклад Пущкиной А.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
совместно с Ассоциацией Нефрологов и
«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



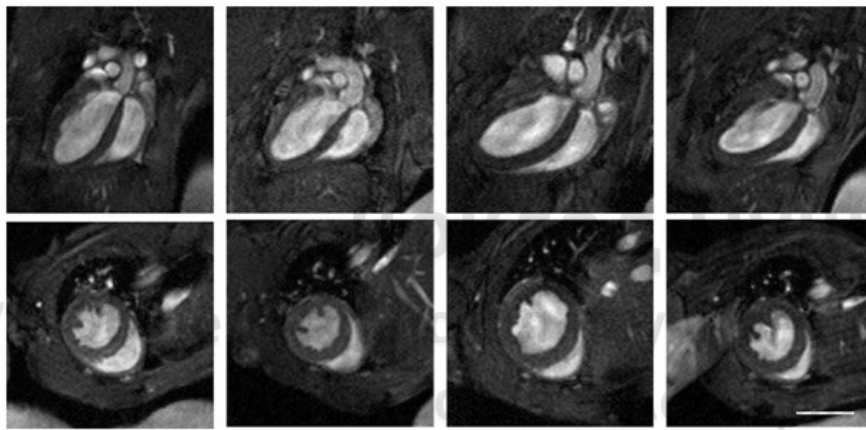
C. Zoccali et al., 2014
D'arrigo G et al., 2019

Влияние парикальцитола на сердечную функцию при сердечной недостаточности



Tamayo M et al., 2020

(a)



Sham

Sham PC

TAC

TAC PC

МЛЖ (г)

КДО

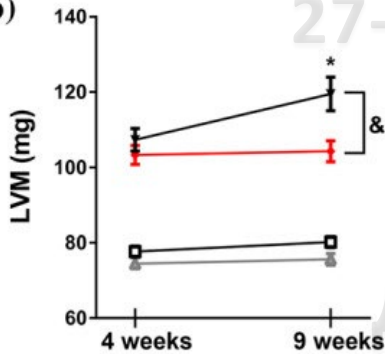
КСО

ФВ у мышей,

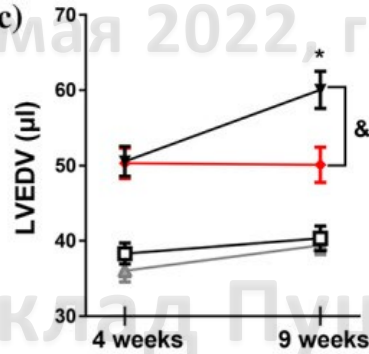
получающих ПК не

менялись

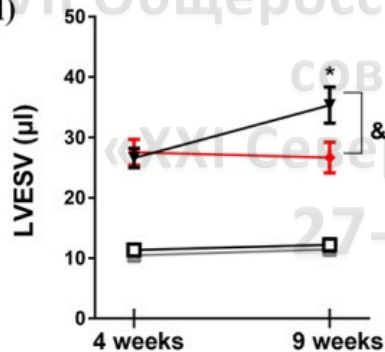
(b)



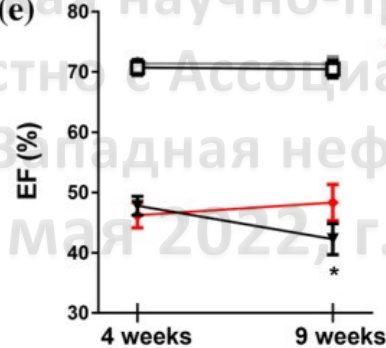
(c)



(d)



(e)



Не было типичных для СН нарушений ритма (удлинение QT и пр.)

Tamayo M et al., 2020

Влияние парикальцитола на синтез Klotho в различных тканях в экспериментальной модели Ritter CS

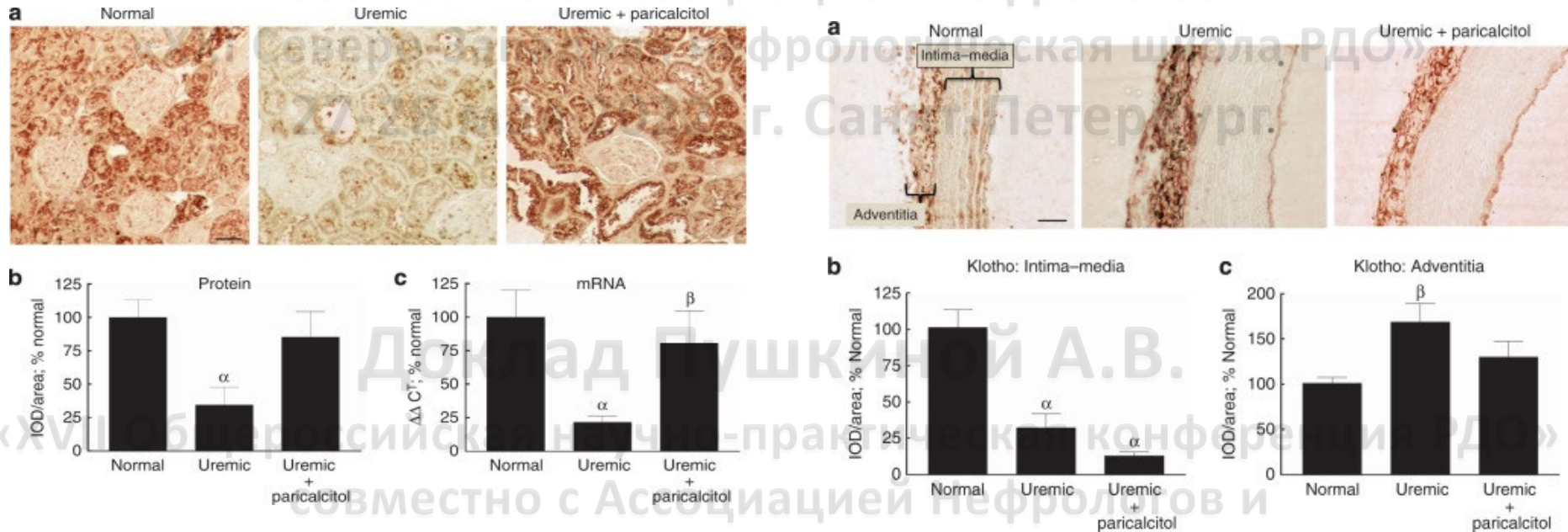
Доклад ПУШКИНОЙ А.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

нефрологической школой РДО»

г. Санкт-Петербург.

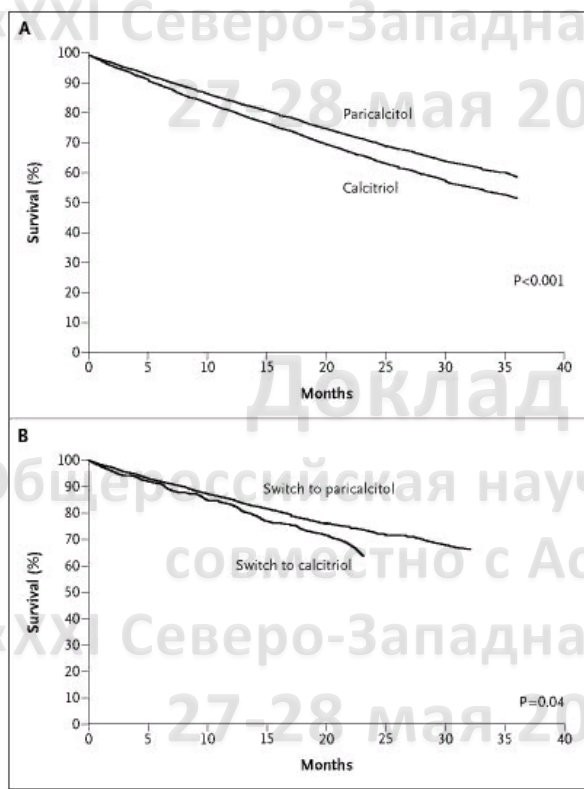


«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Различное влияние кальцитриола и парикальцитола на выживаемость у гемодиализных пациентов

Teng. M et al., 2003



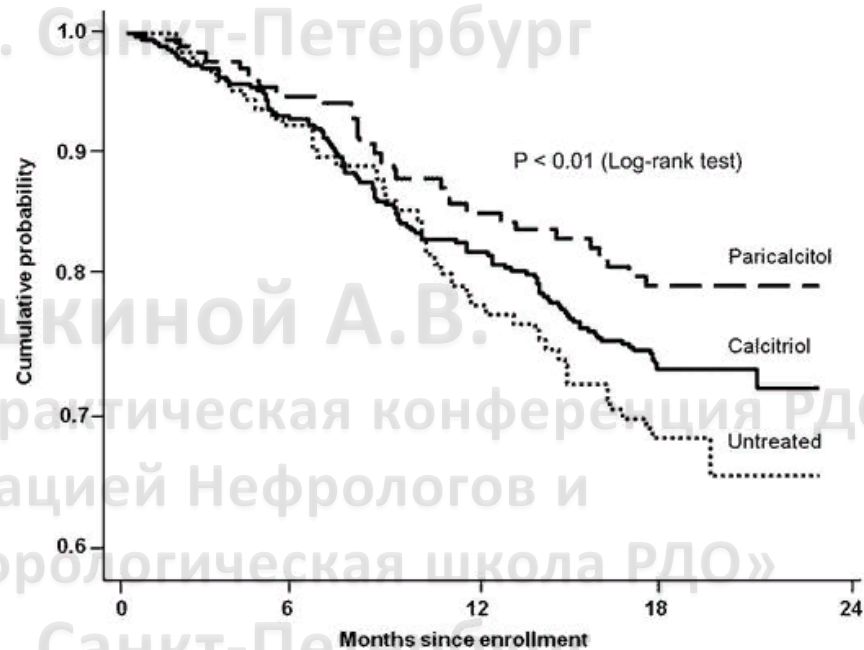
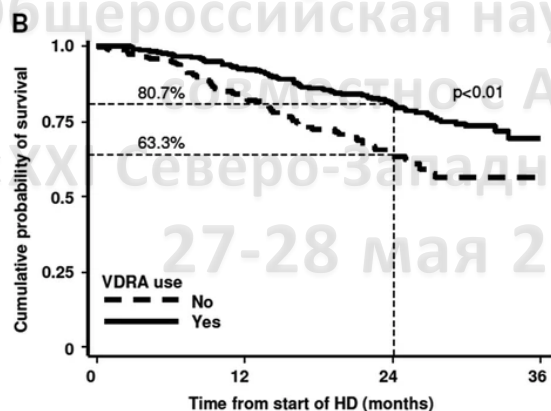
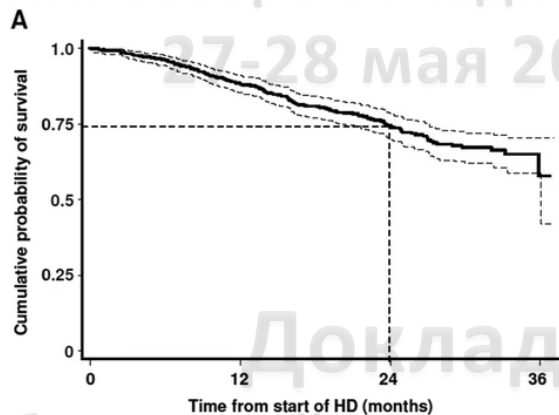
- КТ -38378 пациентов
- ПК- 29021 пациент
- 16 483- изменяли препарат

- ПК- смертность ниже на 16%
- Меньшее влияние ПК по сравнению с КТ на \uparrow Ca и P

Различное влияние кальцитриола и парикальцитола на выживаемость у гемодиализных пациентов

FARO-2 Messa P, 2015

FARO M.Cozzolino et al., 2012



Влияние парикальцитола на выживаемость у гемодиализных пациентов (метаанализ n=112695)

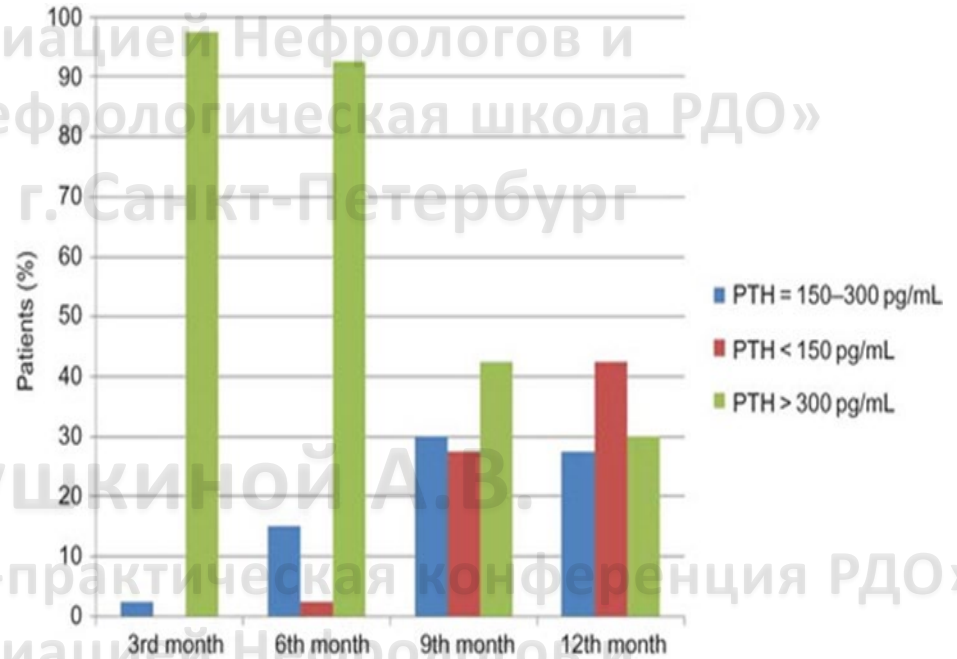
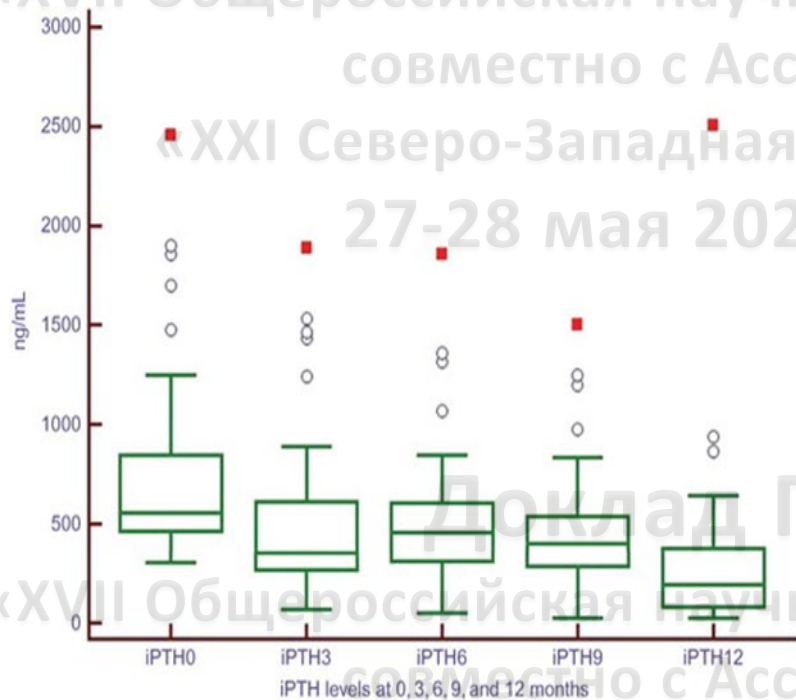


Figure 2 Forest plot showing the effect of paricalcitol on the overall survival.

Note: Weights are from random effects analysis.

Liu Y. et al, 2019

Применение парикальцитола у пациентов резистентных к терапии кальцитриолом



Динамика лабораторных данных пациентов на гемодиализе при лечении парикальцитолом и альфакальцидолом

(собственные наблюдения)

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

Показатель	Исходно ПК	Через 12 мес	Исходно АК	Через 12 мес
ПТГ (пг\мл)	1098±592	591±457*	1011±427	826±373
Са (ммоль\л)	2,38±0,26	2,24±0,12	2,25±0,20	2,34±0,26
Р (ммоль\л)	1,78±0,45	1,90±0,37	1,87±0,46	1,92±0,39
ЩФ (ЕД)	180±134	160±154	103±51	103±46
Доза земплара/аль факальцидола	14,3±5,1	9,6±5,4*	4,8±1,9	5,4±2,3
Нв (г\л)	107±15	117±13*	106±16	107±14
Доза ЭПО (ЕД)	5143±3718	3287±3261*	6714±3791	5964±3189
Вес (кг)	73,7±15,5	73,8±16,2	83,5±20,0	84,0±20,0

КЛИН. РЕКОМЕНДАЦИИ 2021

ЛЕЧЕНИЕ ХБП

Доклад Пушкиной А.В.

- С целью коррекции ВПТГ, предотвращения его осложнений и снижения риска смерти пациентам с ХБП С3-С5Д с перисистирующим выше целевых значений уровнем иПТГ и нормальной концентрацией 25-ОН витамина Д в крови в циркуляции при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем назначить базовую терапию альфакальцидолом или кальцитриолом или парикальцитолом (1А)
- **Парикальцитол может иметь более выраженный эффект в снижении и общей и сердечно-сосудистой смертности**
- **Парикальцитол в сравнении с альфакальцидолом или кальцитриолом имеет такой же или более выраженный эффект в отношении контроля ВПТГ.**

Заключение

Доклад Пушкиной А.В.

- Результаты многочисленных исследований демонстрируют преимущество применения селективных активаторов рецепторов к vit D в лечении ВГПТ, поскольку обеспечивается эффективное снижение ПТГ, меньшее увеличение Са и Р по сравнению с неселективными активаторами рецепторов к vit D.
- Применение селективных активаторов рецепторов vit D предпочтительнее в силу имеющихя плейотропных эффектов
- Применение селективных активаторов рецепторов vit D предпочтительнее, поскольку демонстрирует снижение летальности у гемодиализных пациентов