

**ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» МЗ РФ**

**РЕНАЛЬНАЯ  
ОСТЕОДИСТРОФИЯ ПРИ ХБП:  
ВЗГЛЯД ЭНДОКРИНОЛОГА**

**Л.Я. РОЖИНСКАЯ**

**Д.М.Н., ПРОФЕССОР**



Отделение  
нейроэндокринологии  
и остеопатий

## Вторичный гиперпаратиреоз

- ВГПТ характеризуется постоянно повышенным уровнем ПТГ и другими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена
- Ренальная остеодистрофия наиболее заметное проявление ВГПТ
- Нарушения фосфорно-кальциевого обмена, как присущие ВГПТ, так и вследствие проводимого лечения, приводят к кальцинозу мягких тканей, сердечно-сосудистой системы и смерти больных.

# Сывороточный ПТГ – клинический маркер метаболизма костной ткани

Медленный метаболизм

Быстрый метаболизм

Низкий

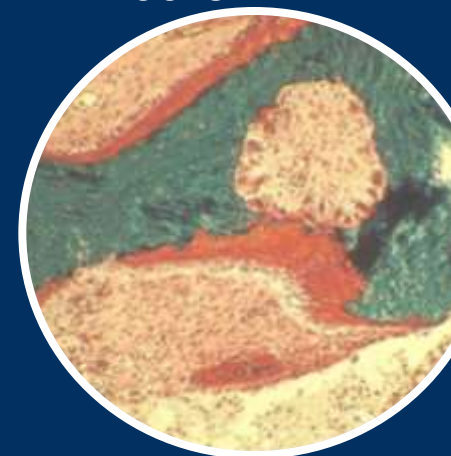
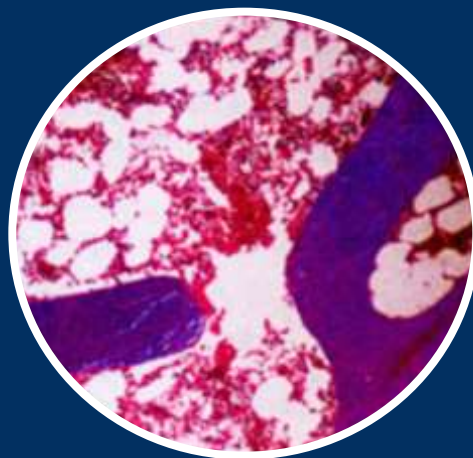
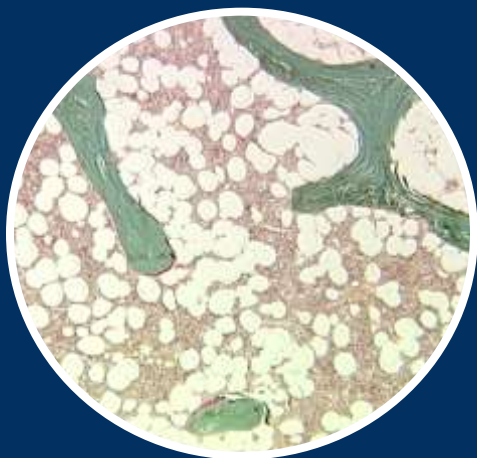
ПТГ

Высокий

Адинамическая  
остеомалация

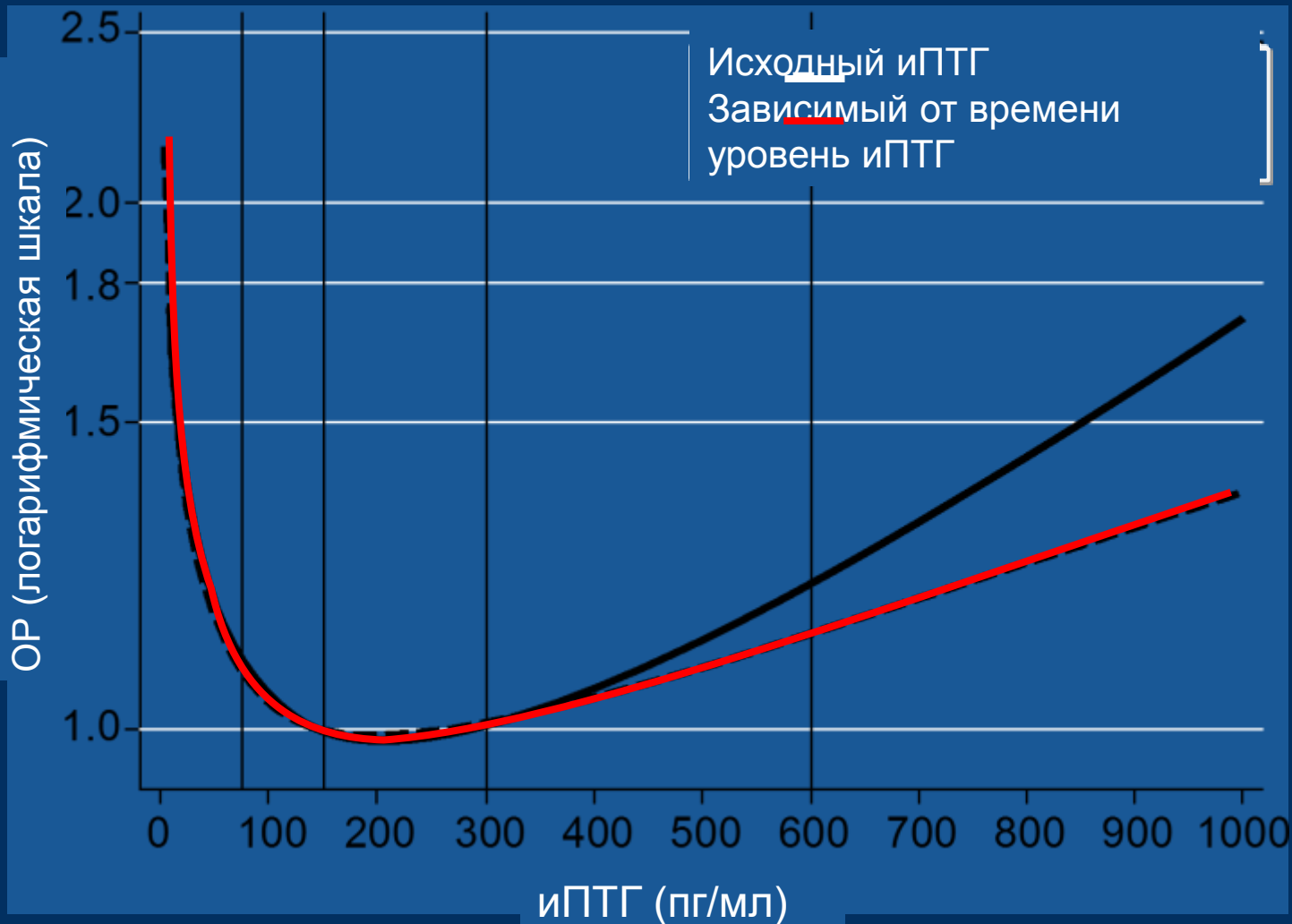
Нормальное формирование  
костной ткани

Фиброзный  
остеит



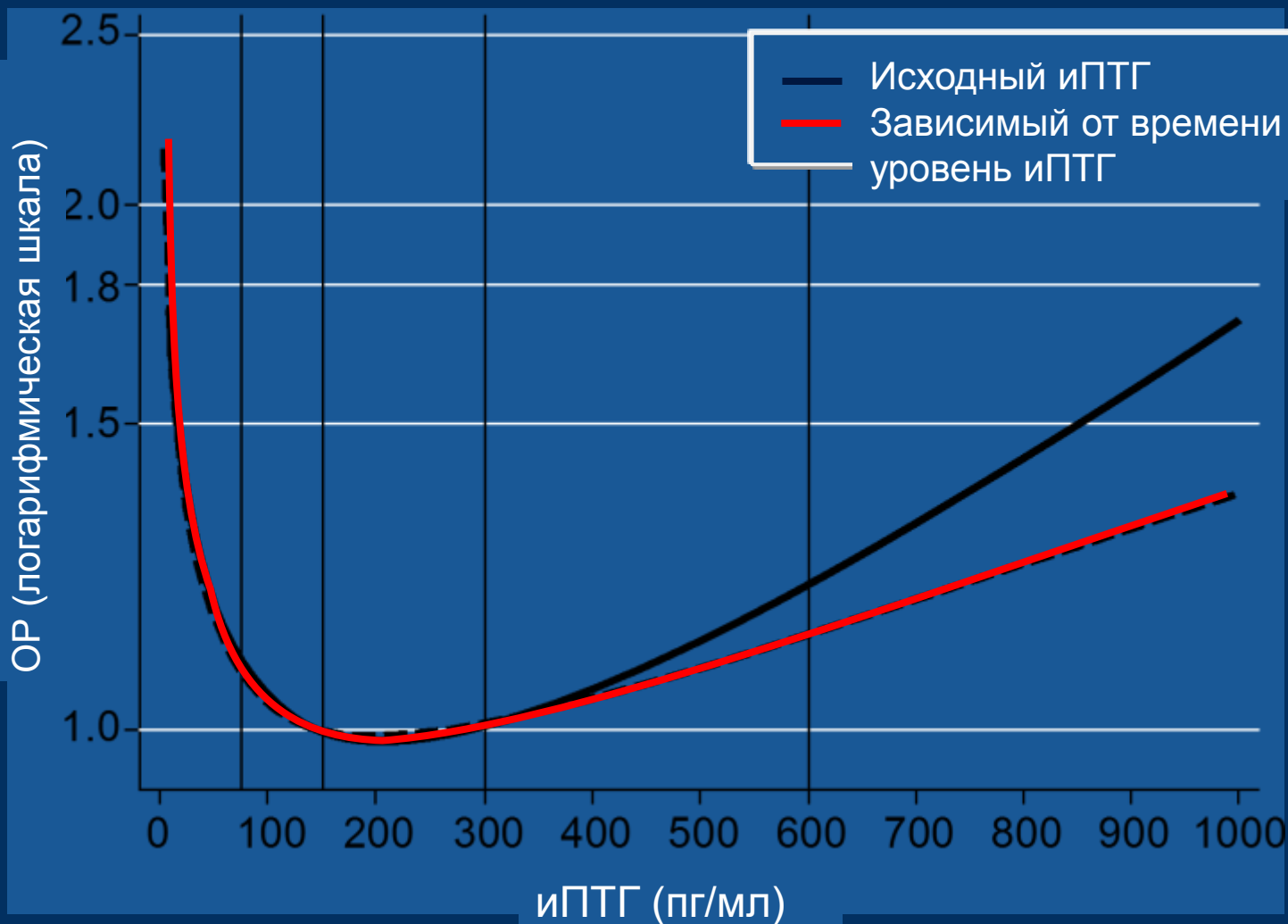
Смешанное  
поражение

# Риск смерти у пациентов с ХБП повышается при уровнях ПТГ вне целевых значений



N=7970

# Риск смерти у пациентов с ХБП повышается при уровнях ПТГ вне целевых значений



N=7970

# МКН-ХБП: полиэтиологическое, прогрессирующее заболевание



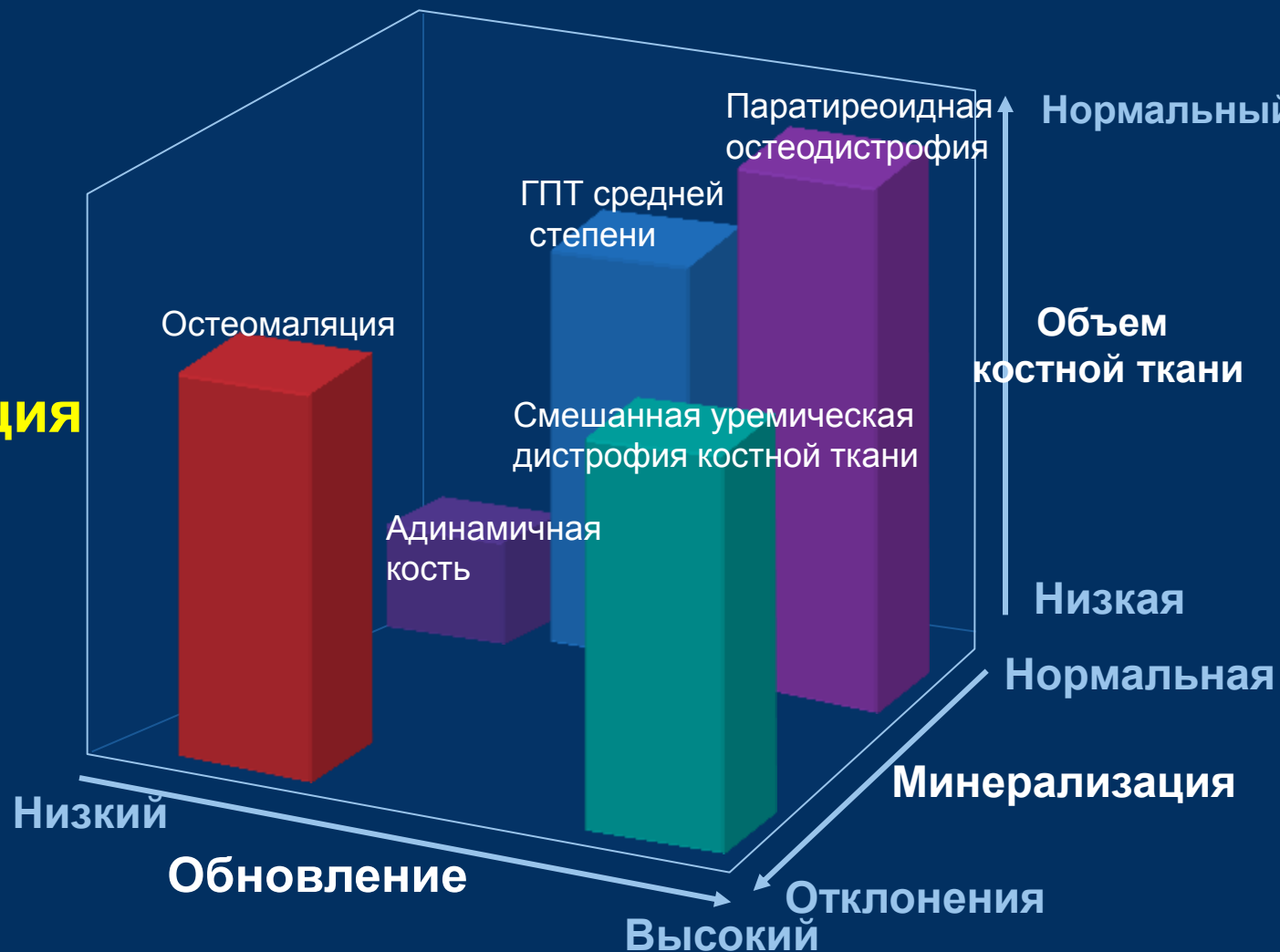
1. Moe S, et al. *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953; 2. Goodman WG. *Semin Dial.* 2004;17:209-216; 3. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201; 4. Goodman WG, et al. *Kidney Int.* 2008;74:276-288; 5. Urena Torres P, et al. *Kidney Int.* 2008;73:102-107.

# Внекостные осложнения ВГПТ

- **Внескелетная кальцификация**
- Сердечно-сосудистые эффекты
  - гипертензия
  - Кальцификация легочной артерии/ гипертензия/ гипертрофия правого желудочка
  - Кальцификация артерий
  - Кальцификация клапанов
  - Интерстициальный фиброз
- **Нервная система**
  - Когнитивные нарушения
  - Изменения поведения
  - Периферическая нейропатия
  - Изменения на ЭЭГ
- **Иммунологические нарушения**
- **Эндокринные нарушения**
  - Гиперпролактинемия
  - Импотенция, аменорея
  - Нарушение фертильности
- **Нарушение эритропоэза**

# Классификация почечной остеодистрофии

**Обновление  
Минерализация  
Объем**





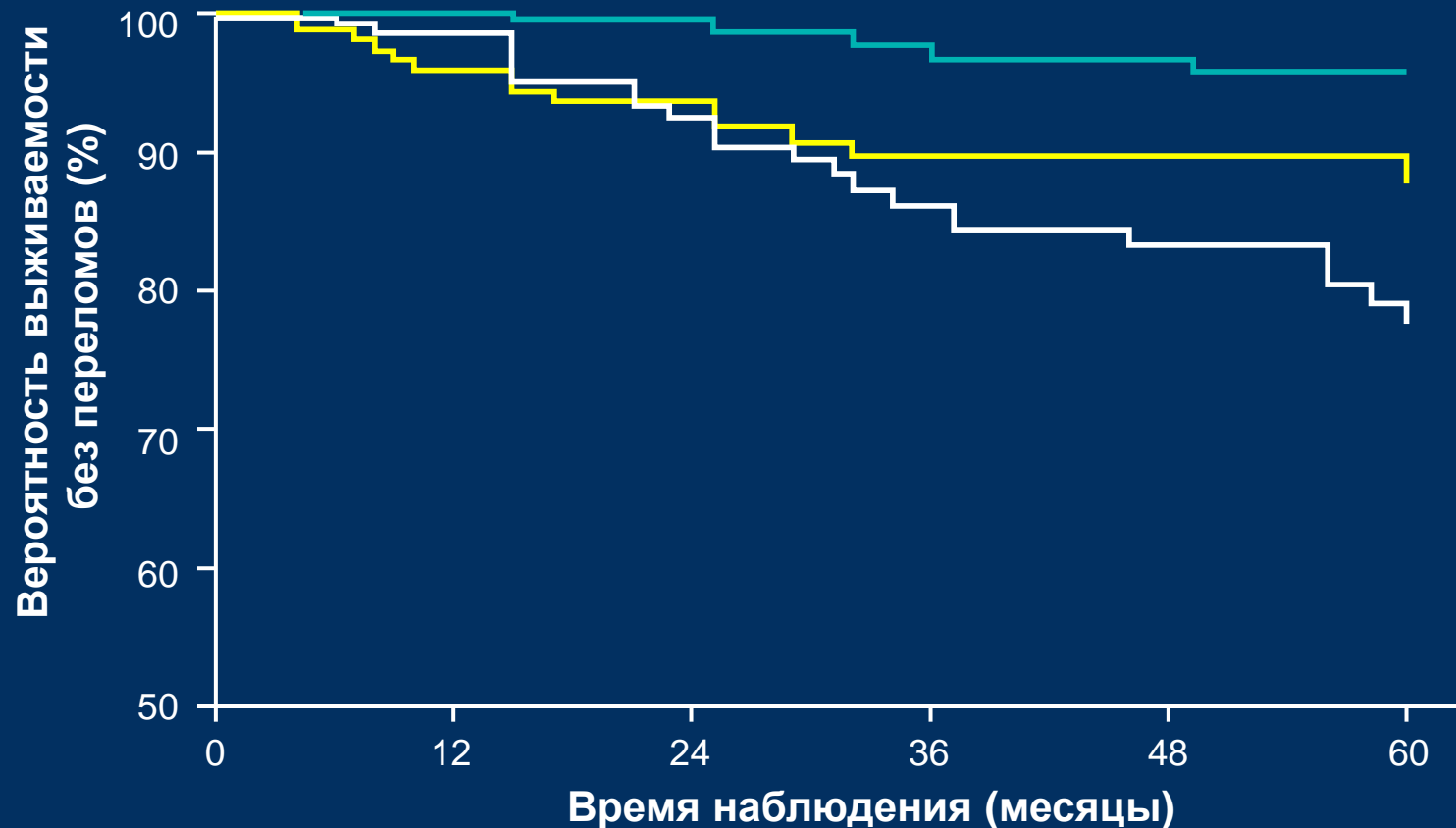
# Нарушения минерального и костного обмена сопряжены с повышенным риском переломов у пациентов с ХБП

- Нефрогенная остеодистрофия (НОД), как правило, проявляется у пациентов на поздних стадиях ХБП (стадии 3-5D)
- НОД сопряжена с утратой структурной целостности, повышением хрупкости костей и возникновением переломов
- Частота возникновения переломов колеблется в пределах от 10% до 47% в популяции диализных пациентов, из которых 50% приходится на пациентов в возрасте > 50 лет
- Согласно оценкам, частота возникновения переломов шейки бедра у диализных пациентов в 4,4 раз выше чем у общего населения

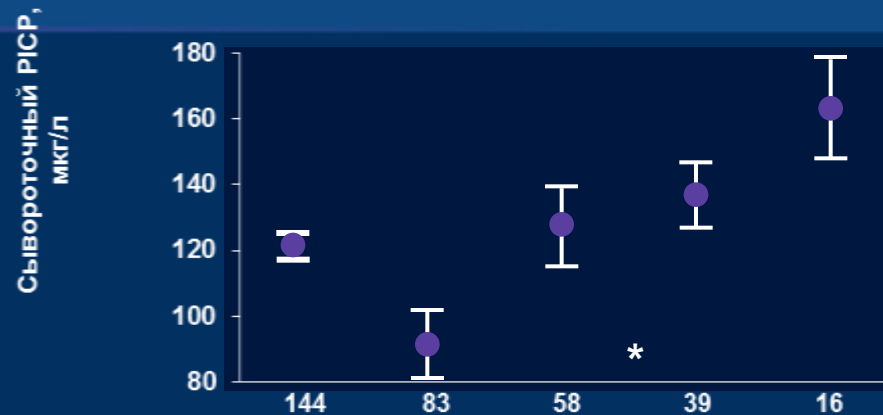
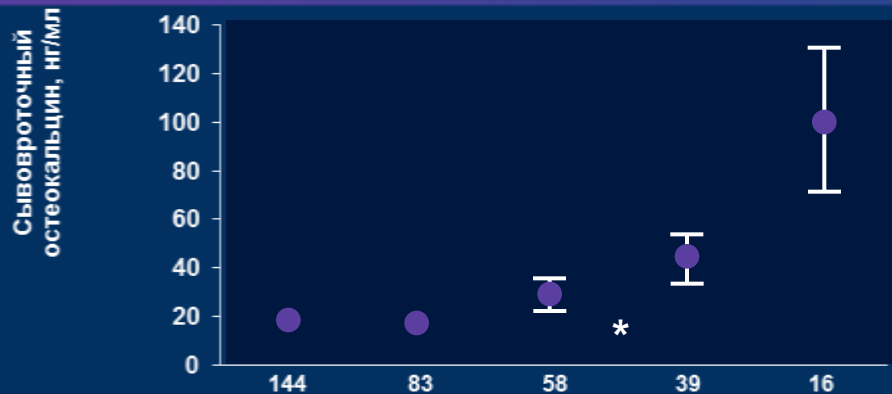
# Степень риска возникновения переломов изменяется в зависимости от уровня концентрации ПТГ

Одноцентровое когортное исследование 462 находящихся на гемодиализе пациентов в периоде с апреля 2003 года до марта 2008 года

— ПТГ < 150 пг/мл ( $P < 0,01$ )    — ПТГ 150 - 300 пг/мл    — ПТГ > 300 пг/мл ( $P < 0,001$ )



# Биохимические маркеры ремоделирования кости у преддиализных пациентов с хроническим заболеванием почек



Средняя СКФ (мл/мин)

Средняя СКФ (мл/мин)

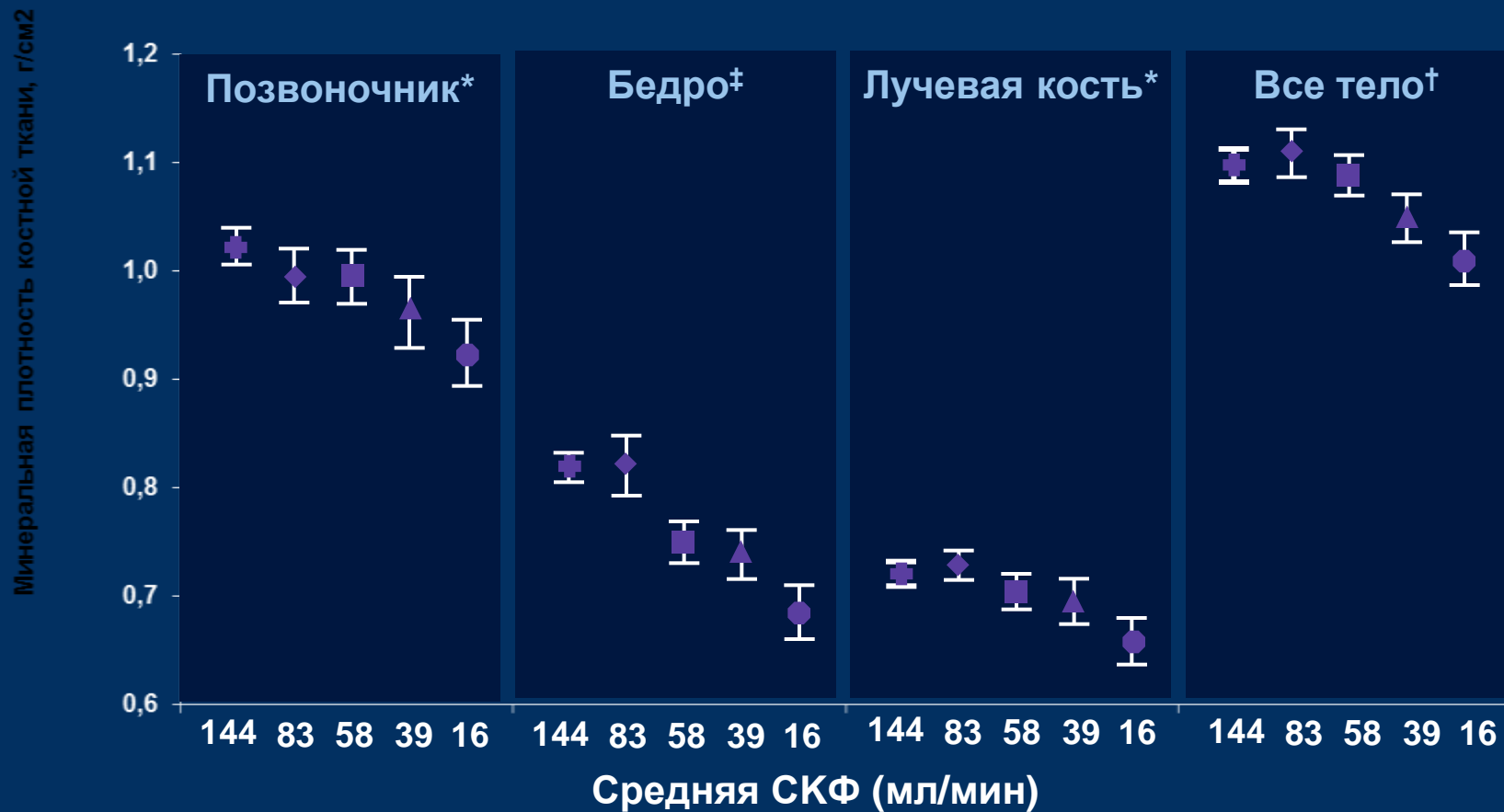
\* $P < 0.05$ , Крускал-Уоллис

ICTP = сывороточный карбокситерминальный телопептид проколлагена I типа.  
 PICP = сывороточный карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа.  
 Adapted from Rix M, et al. *Kidney Int.* 1999;56:1084-1093.

N = 113 ХБП

N = 89 контрольная группа (средняя СКФ 144 мл/мин)

# Минеральная плотность костной ткани у пациентов с хроническим заболеванием почек в преддиализе



\* $P < 0.05$

† $P < 0.001$

‡ $P < 0.0001$ , посредством анализа ANOVA

N = 113 ХБП

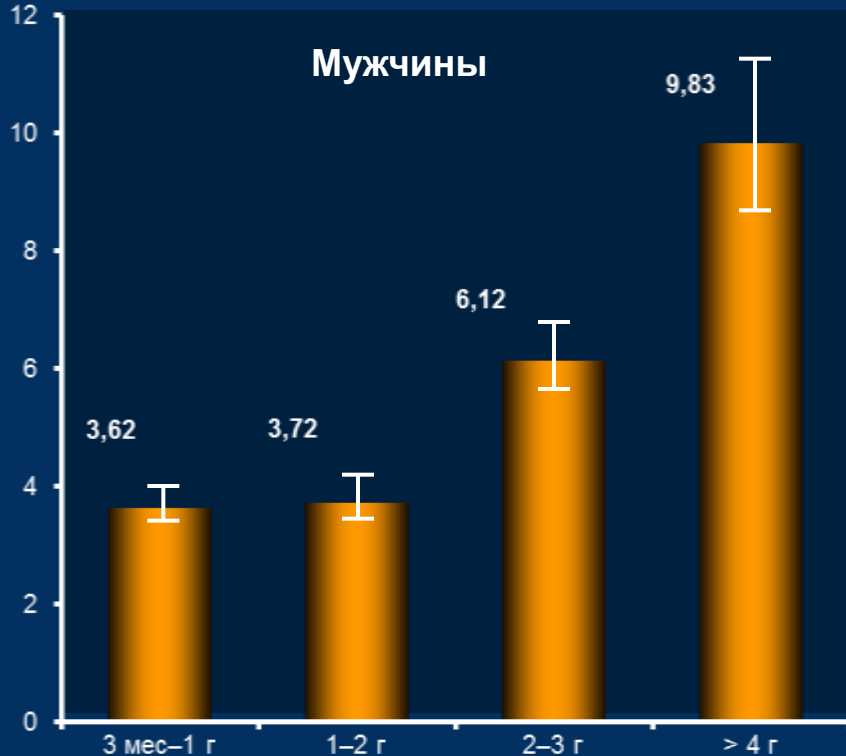
N = 89 контрольная группа (средняя СКФ 144 мл/мин)

# Риск перелома бедра зависит от продолжительности пребывания на диализе

## Время с момента проведения первого диализа

Стандартизированный коэффициент частоты случаев\* (95% ДИ)

Стандартизированный коэффициент частоты случаев\* (95% ДИ)



**N = 326,464**

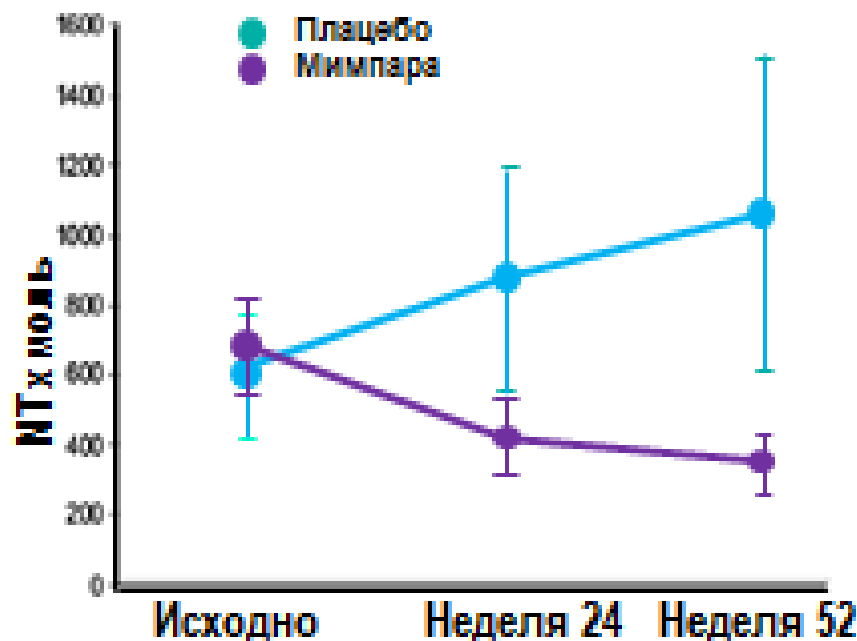
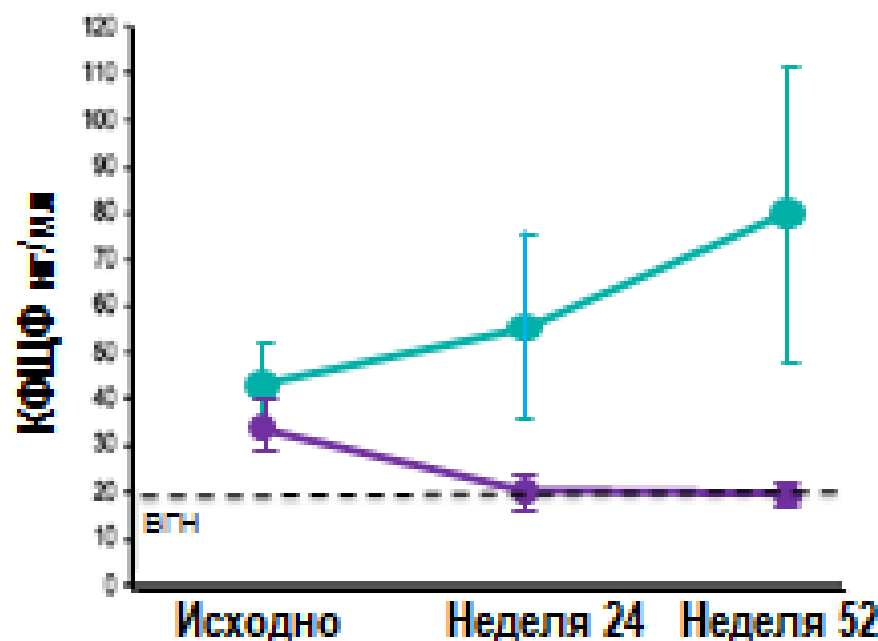
\*Стандартизированный в соответствии с возрастом.

Adapted from Alem AM, et al. *Kidney Int.* 2000;58:396-399.

# МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВГПТ И РЕНАЛЬНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ

- Гипофосфатная диета
- Препарата Са и др. фосфатбиндеры (севеламер)
- Витамин Д, кальцитриол, альфакальцидол
- Селективные активаторы рецепторов витамина Д ( парикальцитол, **22-оксикальцитриол**)
- Кальцимитетики ( цинакальцет HCl – мимпара)
- Комбинации выше указанных препаратов
- Паратиреоидэктомия
- БФ, Деносумаб, ПТГ – официально не приняты для лечения ПОД

# Мимпара снижает маркеры метаболизма костной ткани у больных с ВГПТ на диализе



|         |    |    |    |
|---------|----|----|----|
| Плацебо | 13 | 13 | 11 |
| Мимпара | 19 | 18 | 16 |

|         |    |    |    |
|---------|----|----|----|
| Плацебо | 13 | 13 | 11 |
| Мимпара | 19 | 18 | 16 |

КФЩФ = костная фракция щелочной фосфатазы;

NTx = N-телопептид сыворотки; ВГН = верхняя граница нормы

Malluche et al. *Clin Nephrol* 2008;69(4):269-278

# Динамика МПК на фоне лечения через 6 месяцев

## После проведения ПТЭ <sup>(1)</sup>

в Total hip на +14%

в L1-L4 на +11%

## На фоне лечения мимпарой <sup>(2)</sup>

в Total hip на +1,7%

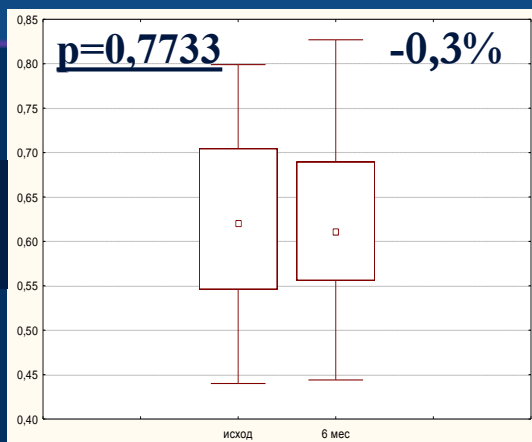
в L1-L4 без динамики

1. Chou F. Arch Surg. 2001
2. Lien. Nephrol Dial Transplant 2005

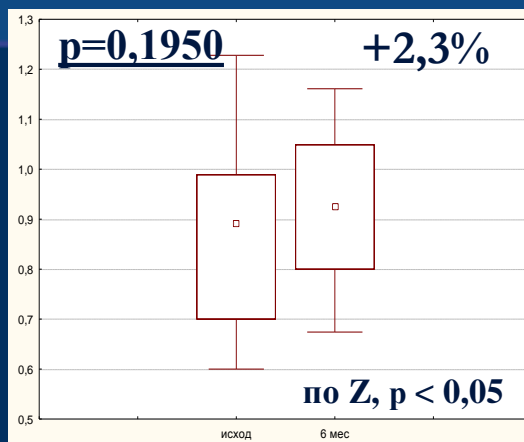


# Динамика МПК на фоне лечения

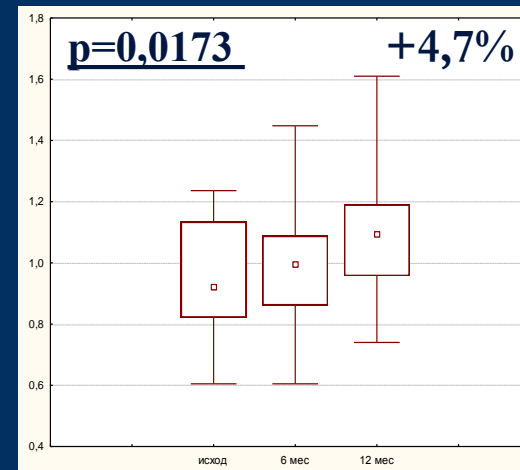
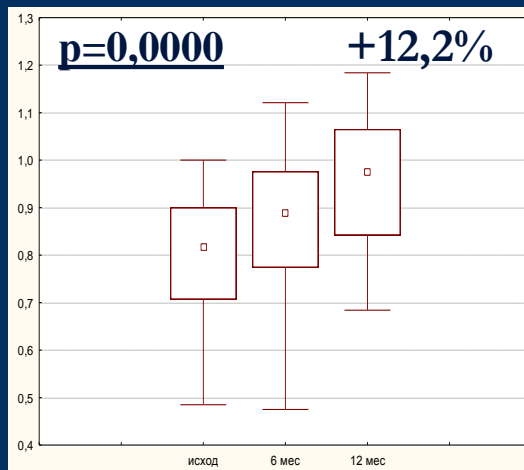
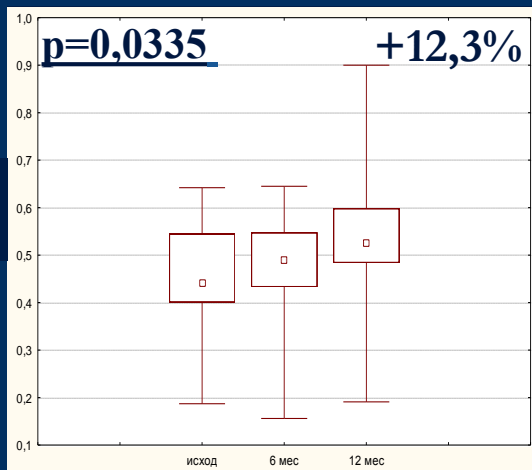
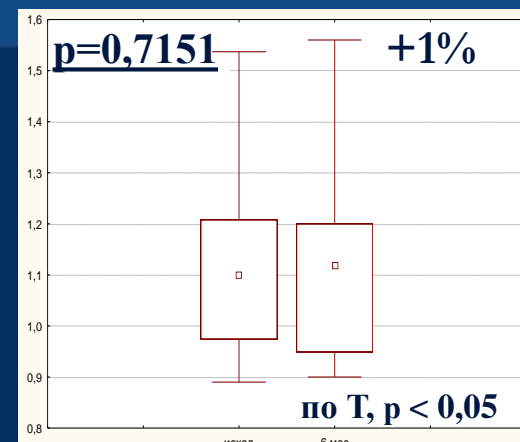
МПК дистальных отделов лучевой кости



МПК проксимального отдела бедренной кости



МПК поясничного отдела позвоночника

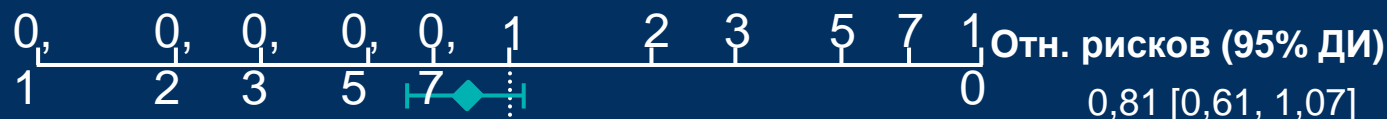


Мимпара

ПТЭ

# Применение цинакалцета обусловило снижение риска возникновения переломов шейки бедра

Японский регистр нефрологических пациентов: в оценка частоты возникновения перелома шейки бедра у 6137 гемодиализных пациентов, получающих цинакалцет в течение как минимум 1 года в сравнении с подобранными для контрольной группы 12274 (2007-2009)



Исходные группы

|                 |        |  |                   |
|-----------------|--------|--|-------------------|
| P<br>(мг/дл)    | < 6,0  |  | 0,94 [0,67, 1,29] |
|                 | ≥ 6,0  |  | 0,51 [0,27, 0,9]  |
| Ca<br>(мг/дл)   | < 10   |  | 0,78 [0,53, 1,13] |
|                 | ≥ 10   |  | 0,8 [0,52, 1,2]   |
| иПТГ<br>(пг/мл) | < 180  |  | 1,15 [0,7, 1,84]  |
|                 | ≥ 180  |  | 0,65 [0,45, 0,92] |
| ИМТ<br>(кг/м²)  | < 22,0 |  | 0,64 [0,41, 0,97] |
|                 | ≥ 22,0 |  | 0,76 [0,47, 1,2]  |

В пользу лечения цинакалцетом      Не в пользу лечения цинакалцетом

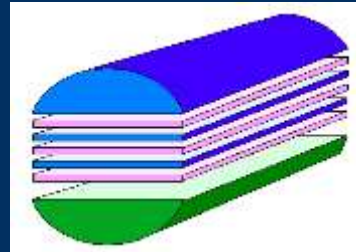
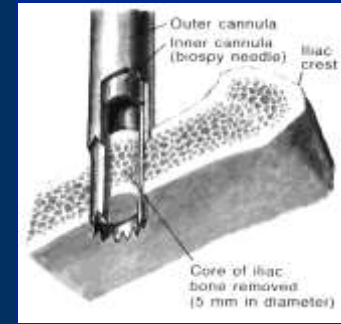
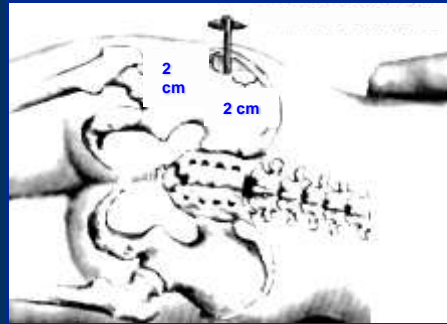
# Метаанализ данных четырех рандомизированных клинических исследований (1184 пациента)\*

Применение цинакалцета (в сравнении с плацебо) снижает:

- потребность в ПТЭ на 93%
- количество переломов на 54%

# Гистоморфометрия кости у диализных пациентов с ВГПТ и терминальной стадией ХБП: Исследование BONAFIDE

# Костная биопсия из крыла подвздошной КОСТИ



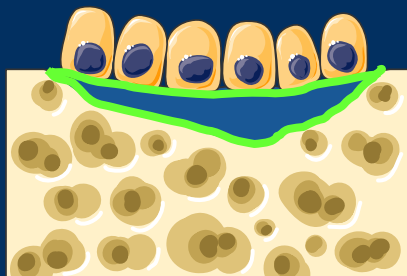
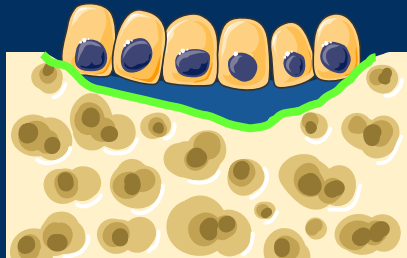
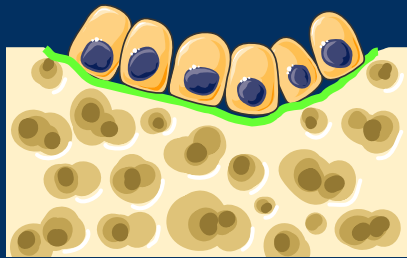
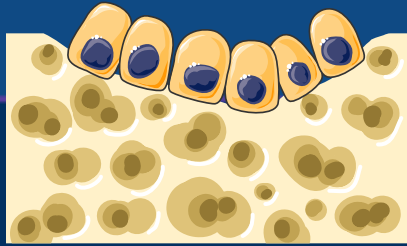
Губчатая  
кость

Кортикальная

Эндокорти-  
кальная-

Напрямую оцениваются  
параметры костного  
ремоделирования и структура

# Для оценки костеобразования используется метод тетрациклиновой метки



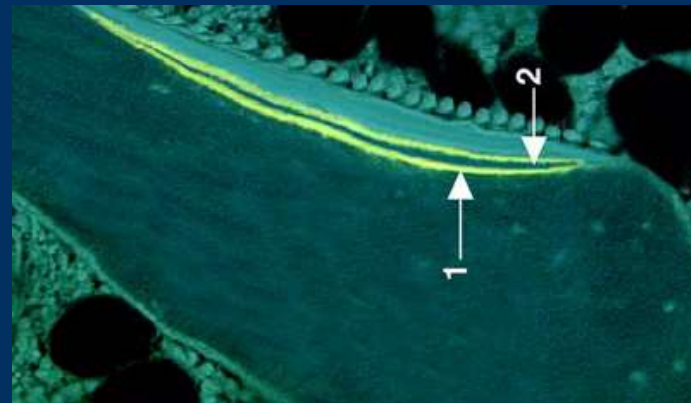
1 прием тетрациклина  
2 дня

2 прием тетрациклина  
2 дня



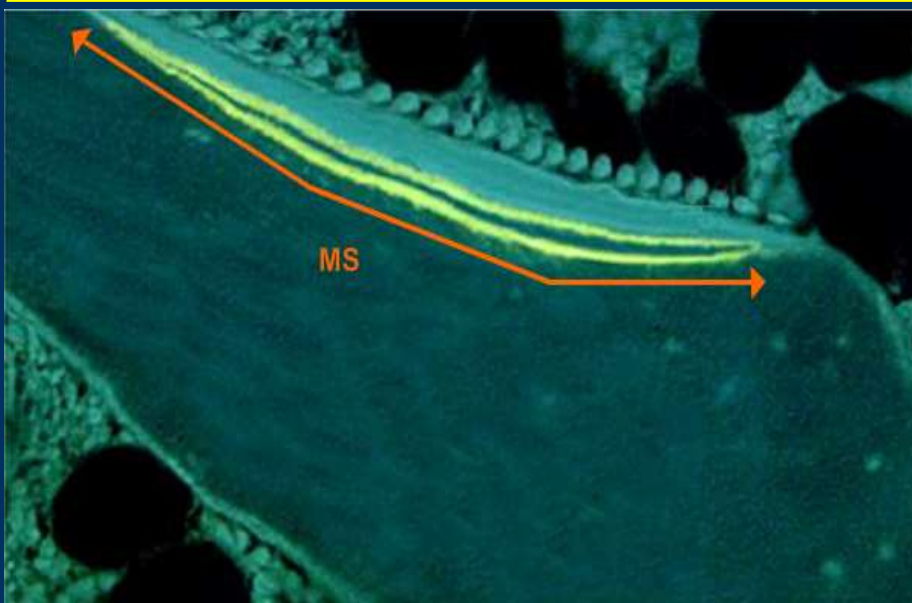
Перерыв 10 дней

Биопсия



# Оценка показателей костного формирования

Поверхности минерализации, MS/BS =  
Длина метки, выраженная в % к  
поверхности костного мозга



→ Отражает активные  
костеобразующие поверхности

Скорость отложения минерала, MAR  
( $\mu\text{m}/\text{day}$ ) = среднему расстоянию между 2  
метками



→ Отражает клеточную  
активность ОБ

**Расчет параметров костеобразования: Скорость костеобразования**  
 **$\text{BFR} = \text{MAR} \times \text{MS/BS}$  ( $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{day}$ )**

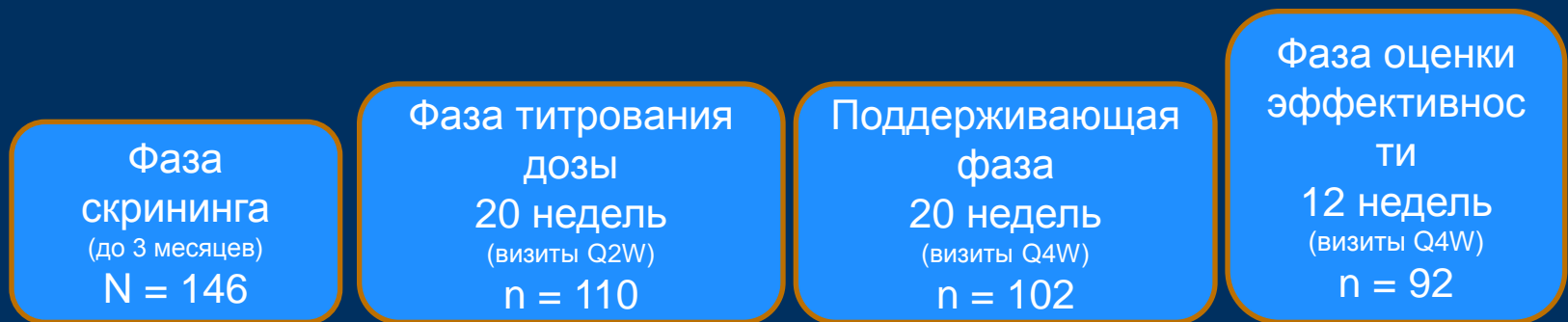
Courtesy of INSERM UMR  
1033 (G Boivin et al.)

# Обоснование/Предпосылки исследования VONAFIDE

- Лечение цинакалцетом снижает уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (вГПТ), получающих диализ.
- Имеются лишь ограниченные данные о влиянии цинакалцета на гистологию кости.



# Схема исследования BONAFIDE



День 1

Нед 48 Нед 52

**Скрининг Биопсия кости**  
146 пациентов прошли исходную биопсию. Биоптаты соответствовали требованиям в 135 случаях и не соответствовали в 11 случаях.

- Начальная доза цинакалцета 30 мг/ 1 раз в день  
Возможные последующие дозы цинакалцета 30, 60, 90, 120 и 180 мг
- Доза титровалась исходя из уровня иПТГ, сывороточного кальция и информации о побочных эффектах
- Сопутствующий прием аналогов витамина D и фосфат-связывающих препаратов во время исследования был разрешен

**Конец исследования**  
Биопсия кости

Q2W = раз в 2 недели ; Q4W = раз в 4 недели.

# Исследование BONAVIDE: Исходные лабораторные показатели

| Лабораторный показатель                                | Среднее (SE)  |
|--|---------------|
| иПТГ (пг/мл)   | 1364,3 (84,5) |
| Кальций в сыворотке (мг/дл)                            | 10,0 (0,1)    |
| Фосфор в сыворотке (мг/дл)                             | 5,6 (0,1)     |
| Са x P в сыворотке (мг <sup>2</sup> /дл <sup>2</sup> ) | 55,9 (1,4)    |
| BALP в сыворотке (нг/мл)                               | 63,6 (5,5)    |
| ОС (нг/мл)   | 651 (44)      |
| NTx в сыворотке (нмоль BCE/л)                          | 992 (128)     |
| TRAP (Ед/л)  | 8,0 (0,5)     |

SE = стандартная ошибка; BCE = эквивалент коллагена кости.

N = 110

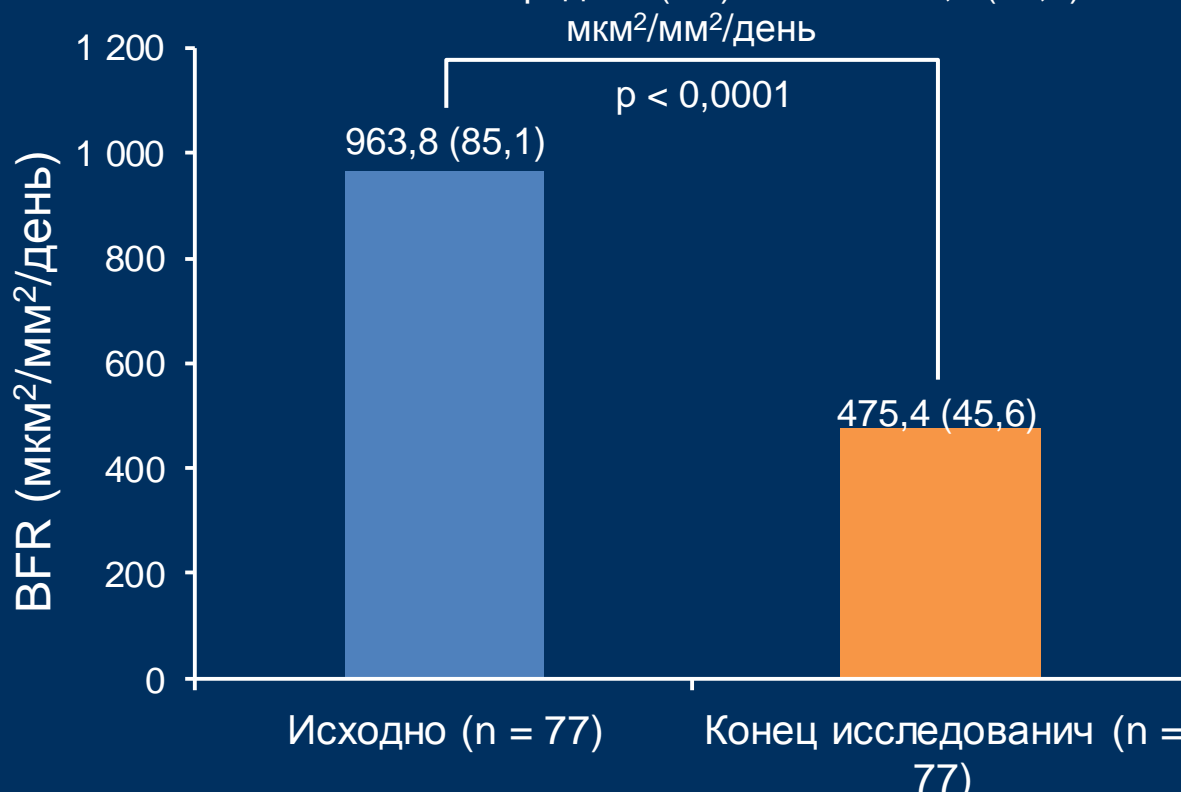
# Исследование BONAFIGE: выводы и результаты

- У 135 диализных пациентов с комбинированным биохимическим профилем ПТГ  $\geq 300$  пг/мл и BALP  $> 20,9$  нг/мл биопсия кости не выявила адинамической болезни на исходном уровне
- 17% субъектов имели нормальную BFR несмотря на повышенные значения ПТГ и BALP, что указывает на то, что на BFR и ремоделирование кости у диализных пациентов с ВГПТ влияют другие факторы, кроме ПТГ.
- Параллельные измерения ПТГ и BALP помогают исключить пациентов с адинамической болезнью КОСТИ.

# Первичная конечная точка эффективности: Изменение средней BFR относительно исходной в конце исследования

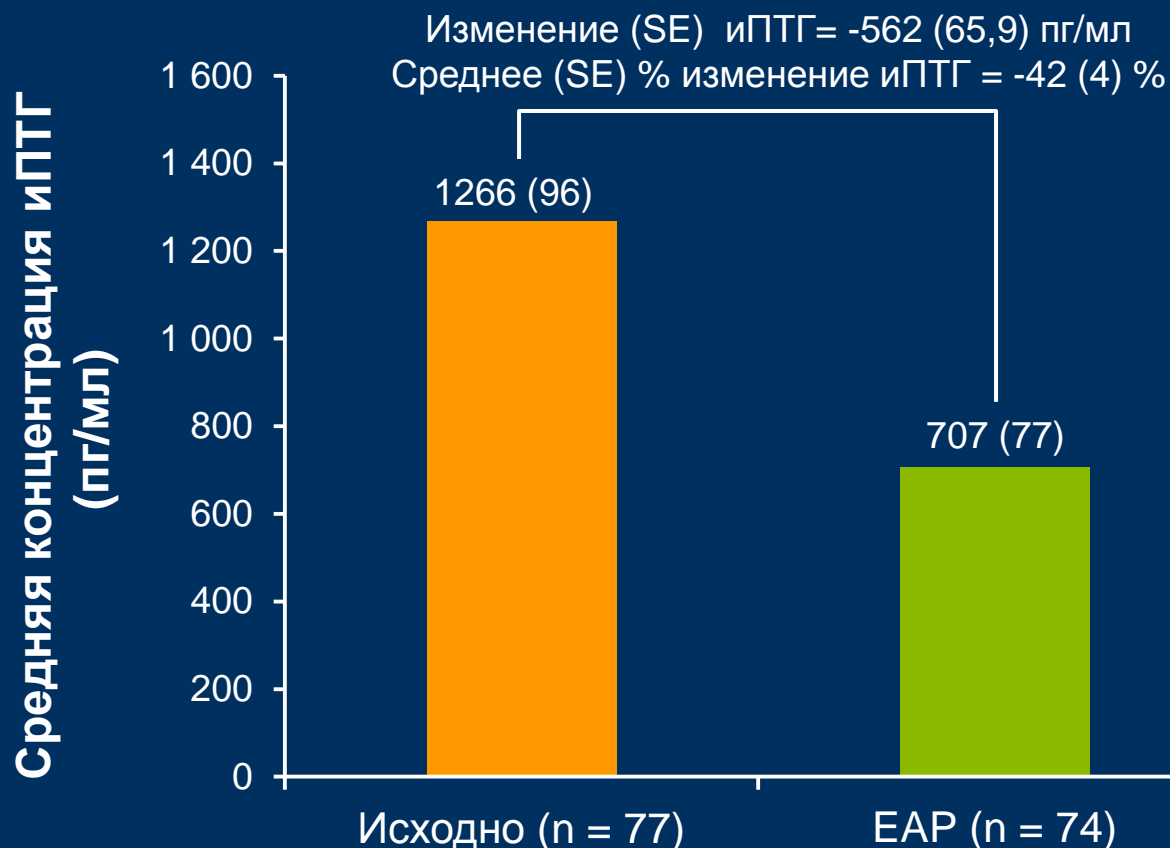
77 пациентов, у которых биопсия кости была выполнена до и после лечения, были включены в первичный анализ эффективности

Изменение средней (SE) BFR =  $-488,4$  (72,6)



Через 12 месяцев лечения цинакалцетом у пациентов с высоко обменной ренальной остеодистрофией наблюдалось снижение среднего изменения BFR относительно исходной.

# Изменение среднего уровня иПТГ от исходного



**Наблюдалось значительное снижение иПТГ относительно исходного (фаза оценки эффективности)**

На графике стандартная ошибка (SE) указана в скобках после среднего значения ПТГ.

Behets G et al. Poster at ISN Nexus, Copenhagen, Denmark; September 20-23, 2012

# Исследование BONAFIDE:

## Резюме и выводы

- Через 12 месяцев терапии цинакалцетом наблюдалось статистически значимое снижение BFR, а также существенное снижение уровней ПТГ
- Профиль безопасности цинакалцета был схож с наблюдаемым в других исследованиях у взрослых пациентов
  - Адинамическая болезнь кости развилась у 2 пациентов (3%). Оба пациента имели ПТГ ниже рекомендованных в настоящее время значений.
- У пациентов, получавших цинакалцет, наблюдалось снижение BFR, уменьшение фиброза, корректировались гистологические признаки ренальной остеодистрофии, кроме того наблюдалось увеличение числа пациентов с нормальной гистологией кости.

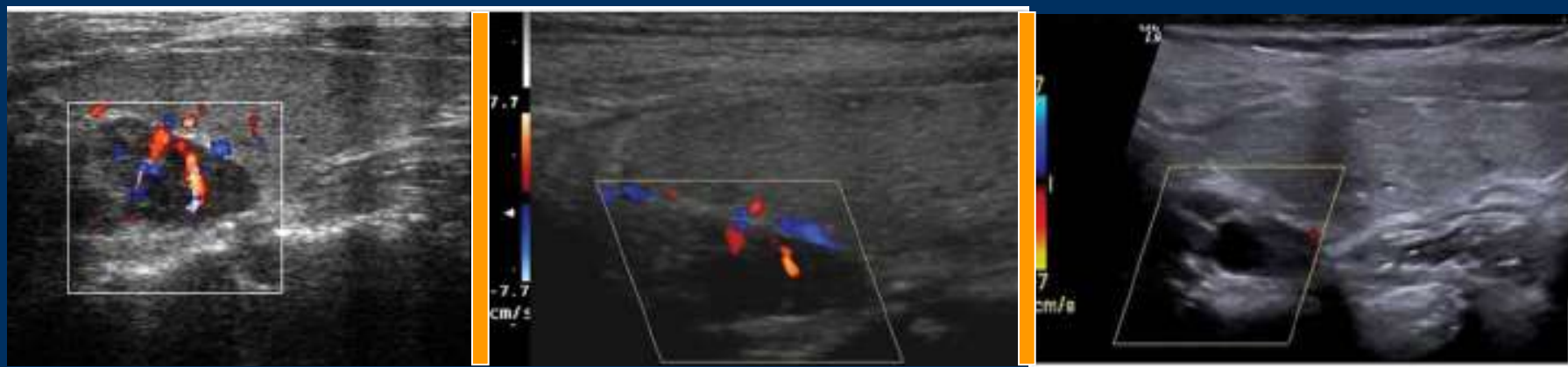
# Влияние цинакальцета на гиперплазию ОЩЖ

# Паратиреоидэктомия может потребоваться пациентам, не отвечающим на медикаментозное/фармакологическое лечение

- Рекомендация KDIGO® в отношении паратиреоидэктомии:
  - “Пациентам с ХБП в 3-5D стадиях и тяжелым вторичным ГПТ, не отвечающим на медикаментозное/фармакологическое лечение, мы предлагаем паратиреоидэктомию”
- В руководстве KDIGO® также отмечается, что :
  - У большинства пациентов после паратиреоидэктомии отмечается улучшение биохимических показателей
  - По причине незначительности количества проведенных рандомизированных контролируемых исследований, осуществляющих сравнительный анализ медикаментозных и хирургических схем лечения вторичного гиперпаратиреоза, сопоставление этих лечебных стратегий является затруднительным



# Мимпара® приводит к снижению васкуляризации и торможению гиперплазии паращитовидных желез $<500 \text{ мм}^3$



Исходно

12 мес

30 мес

| Средний объем       | Исходно         | После лечения  | Величина P |
|---------------------|-----------------|----------------|------------|
| $<500 \text{ мм}^3$ | $233 \pm 115$   | $102 \pm 132$  | 0.007      |
| $>500 \text{ мм}^3$ | $1036 \pm 1062$ | $837 \pm 1290$ | N.S.       |

# Сводные данные по действию Мимпара® на гиперплазию паращитовидных желез

- Мимпара® достоверно снижает риск выполнения паратиреоидэктомии по сравнению с контролем по данным исследований III фазы и EVOLVE
- Мимпара® значительно снижает васкуляризацию и предотвращает прогрессию гиперплазии ОЩЖ при объеме  $<500 \text{ мм}^3$
- Мимпара® снижает васкуляризацию у больных с тяжелой формой ВГПТ независимо от размеров железы

# Сводные данные по влиянию Мимпара® на костный обмен и структуру кости

- Мимпара снижает уровень маркеров метаболизма костной ткани (костная фракция ЩФ и N-телопептид) в течение 1 года по сравнению с плацебо
- Мимпара повышает МПКТ проксимальной части бедренной кости по сравнению с плацебо
- Риск переломов в исследованиях у больных, получавших Мимпара, был достоверно ниже
- У пациентов, получавших цинакалцет, наблюдалось снижение BFR, уменьшение фиброза, корректировались гистологические признаки ренальной остеодистрофии, кроме того наблюдалось увеличение числа пациентов с нормальной гистологией кости.

# ПОКАЗАНИЯ К ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

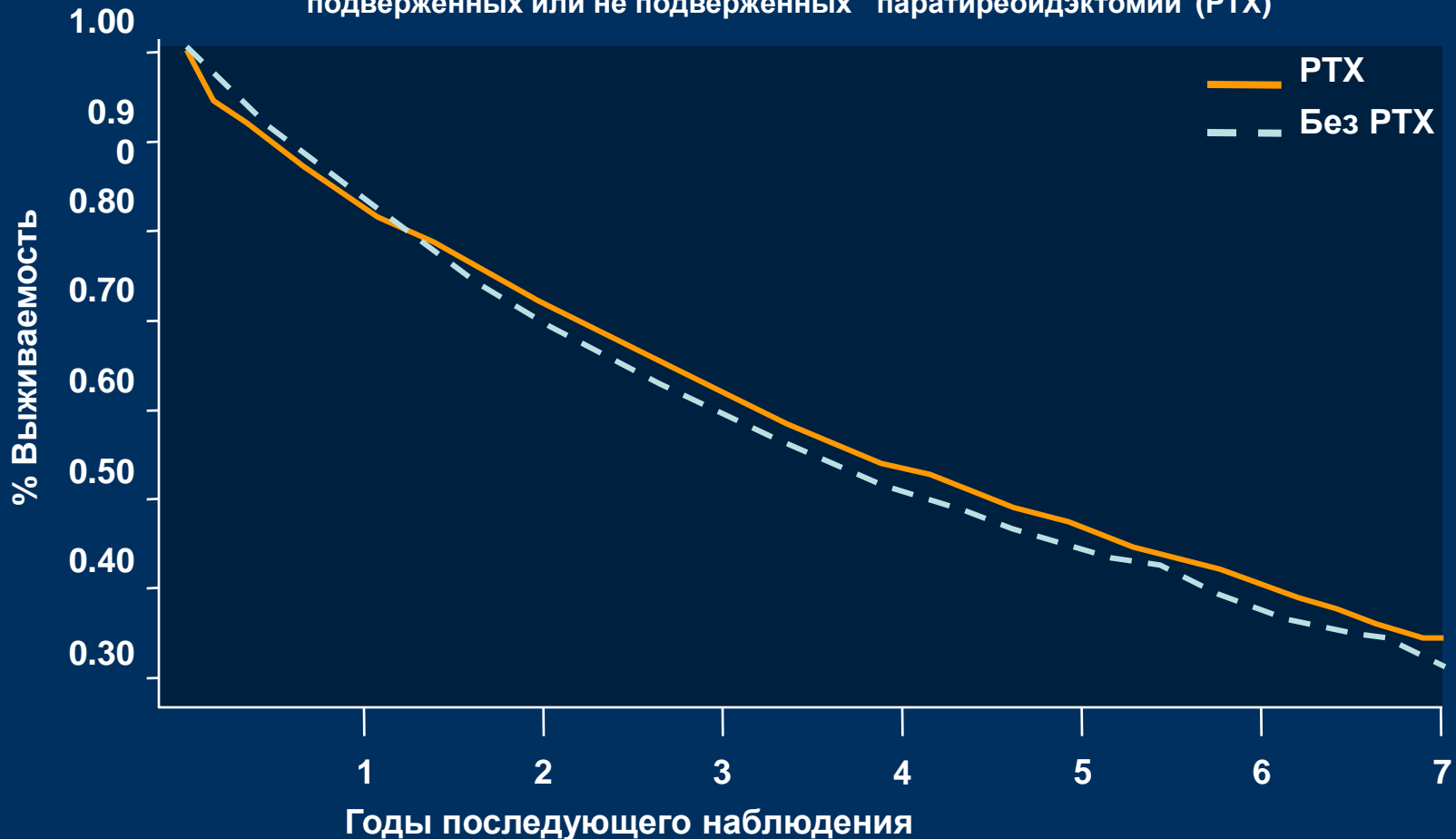
- Постоянно повышенный уровень кальция в сыворотке крови
- Рост величины произведения  $[Ca] \times [P]$  в сыворотке крови до 6,5 ммоль/л или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей несмотря на жесткое ограничение потребления фосфата
- Прогрессирующее поражение скелета, вызванное гиперпаратиреозом
- Постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд, связанный с гиперпаратиреозом
- Кальцифилаксия

# Частота ПТЭ растет в зависимости от длительности проведения ЗПТ



# Выживаемость после проведения паратиреоидэктомии среди диализных пациентов в США

Методом Каплана-Майера рассчитывается общая выживаемость среди пациентов подверженных или не подверженных паратиреоидэктомии (PTX)

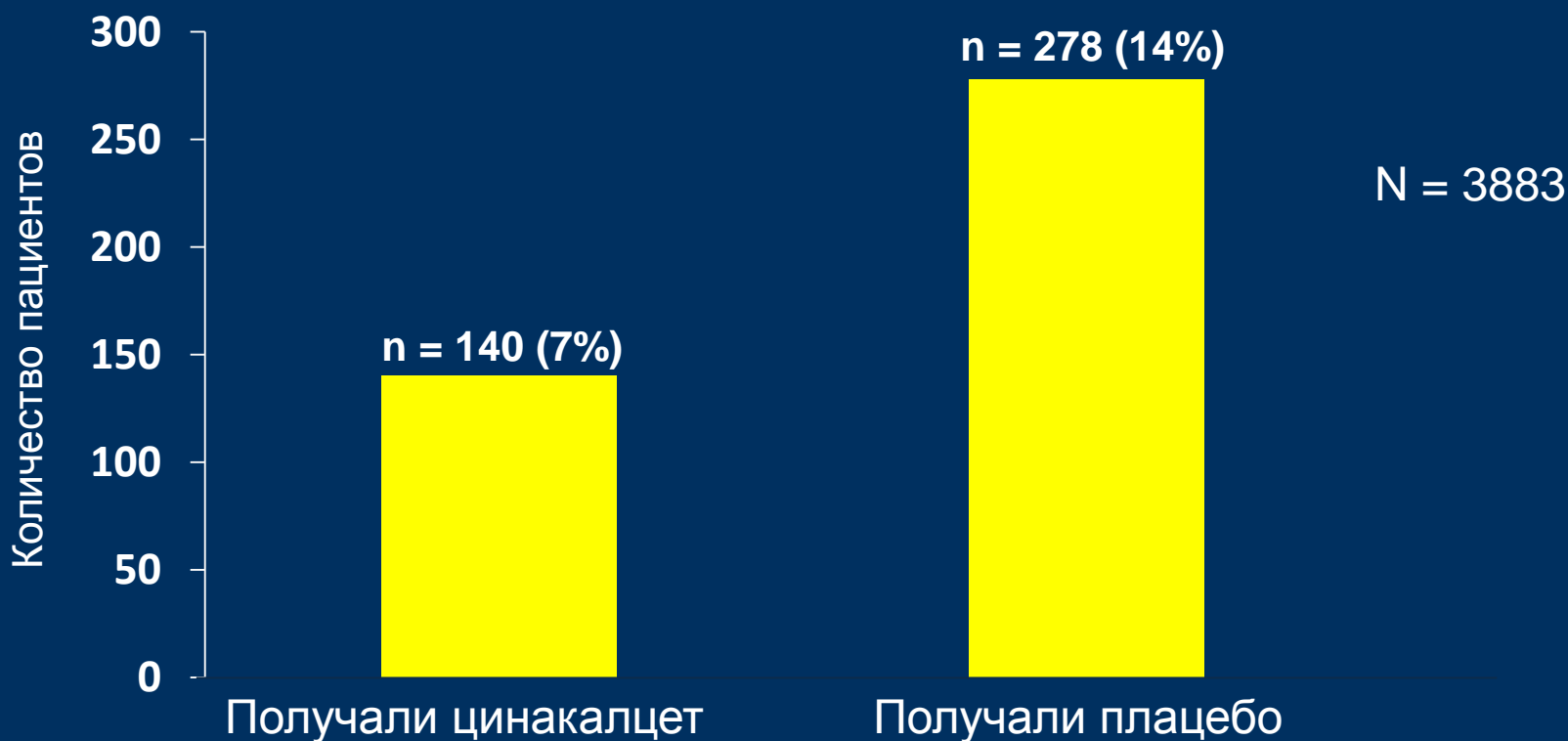


# ВГПТ и паратиреоидэктомия

- Высокая частота и ранний рецидив ВГПТ связаны с недостаточным объемом операции.

Следовательно, при тяжелом течении ВГПТ наиболее эффективна тотальная паратиреоидэктомия

# Количество пациентов, перенесших паратиреоидэктомию в течение исследования EVOLVE

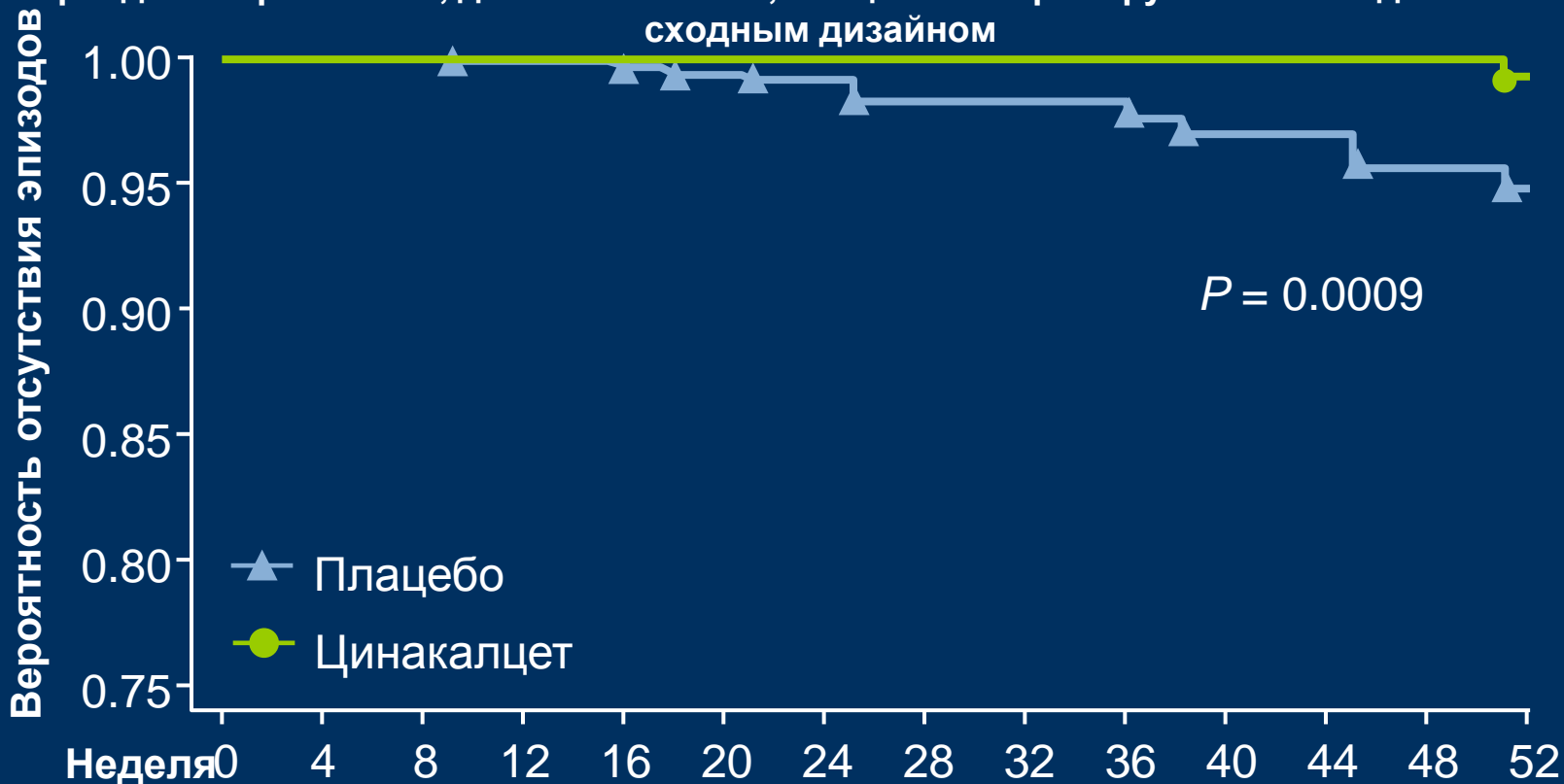


Паратиреоидэктомию перенесли 140 (7%) пациентов, получавших цинакалцет, и 278 (14%) пациентов, получавших плацебо (ОШ = 0,44; 95% ДИ: 0,36-0,54).



# Цинакалцет снижает риск паратиреоидэктомии у диализных пациентов со вторичным ГПТ

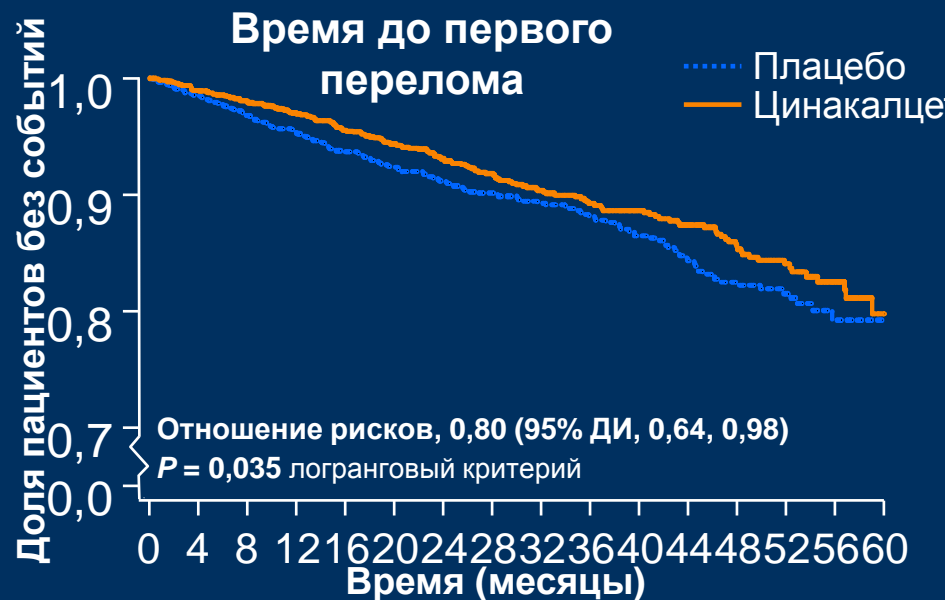
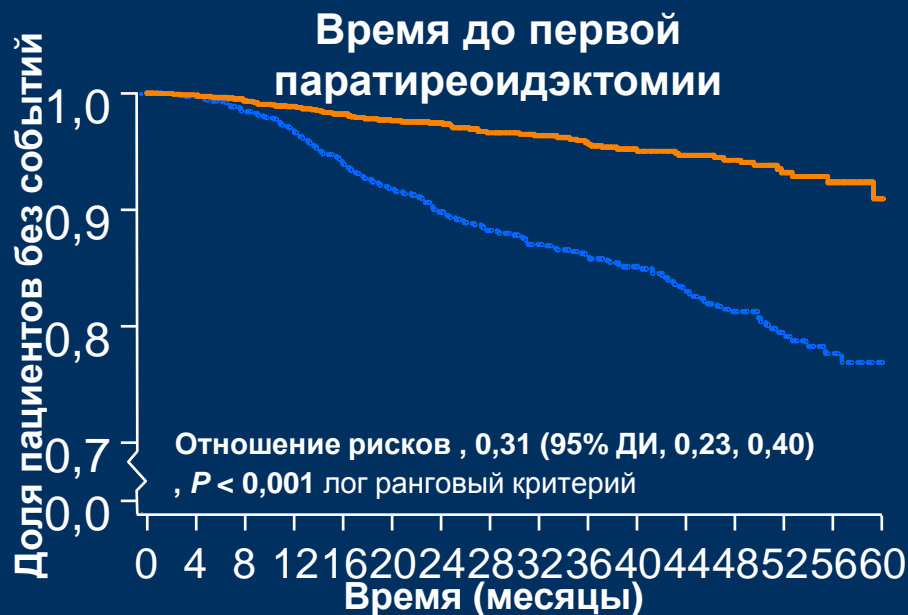
Совокупный анализ данных по безопасности, полученных в ходе 4 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований со сходным дизайном



|            |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Плацебо    | n = 487 | 475 | 461 | 444 | 426 | 411 | 396 | 240 | 153 | 146 | 136 | 134 | 132 | 128 |
| Цинакалцет | n = 697 | 670 | 639 | 601 | 584 | 552 | 526 | 275 | 152 | 143 | 137 | 128 | 127 | 121 |

D

# Вторичные конечные точки (Lag censoring анализ): Номинально статистически значимое снижение риска паратиреоидэктомии (69%) и переломов (20%) - EVOLVE



\* Поскольку первичная конечная точка не была достигнута, установленные P-значения следует рассматривать как номинальные

## Заключение 1

- **ВГПТ – осложнение и проявление ХБП, наиболее выраженное на диализной стадии ХБП, приводящее к тяжелым клиническим последствиям, снижающее качество и продолжительность жизни**
- **ВГПТ встречается у 40-50% пациентов на диализе, реже при ХББ 5д на фоне сахарного диабета**
- **Диагностика и профилактика ВГПТ должна начинаться на преддиализной стадии ХБП при снижении СКФ ниже 60 мл в мин. с жестким мониторингом и адекватной коррекций сурогатных лабораторных показателей в течение жизни пациента**

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ 2**

- **Консервативная терапия ВГПТ должна рано начинаться, быть комплексной, проводится поэтапно в зависимости от клинических проявлений и лабораторных показателей**
- **Основным патогенетическим средством лечения ВГПТ являются кальцимитетики, которые целесообразно назначать на ранних этапах ВГПТ, не допуская выраженной гиперплазии ОЩЖ и тяжелых нарушений Са-Р обмена. Цинакальцет снижает скорость костного обмена, сохраняет МПК, снижает риск переломов**
- **При абсолютных показаниях не затягивать выполнение ПТЭ**



*БЛАГОДАРЮ  
ЗА ВНИМАНИЕ!*