

# Опыт применения местных инъекций препаратов активной формы витамина D в лечении вторичного гиперпаратиреоза

Герасимчук Р.П, <sup>1,2</sup>

Земченков А.Ю.,<sup>1,2</sup>

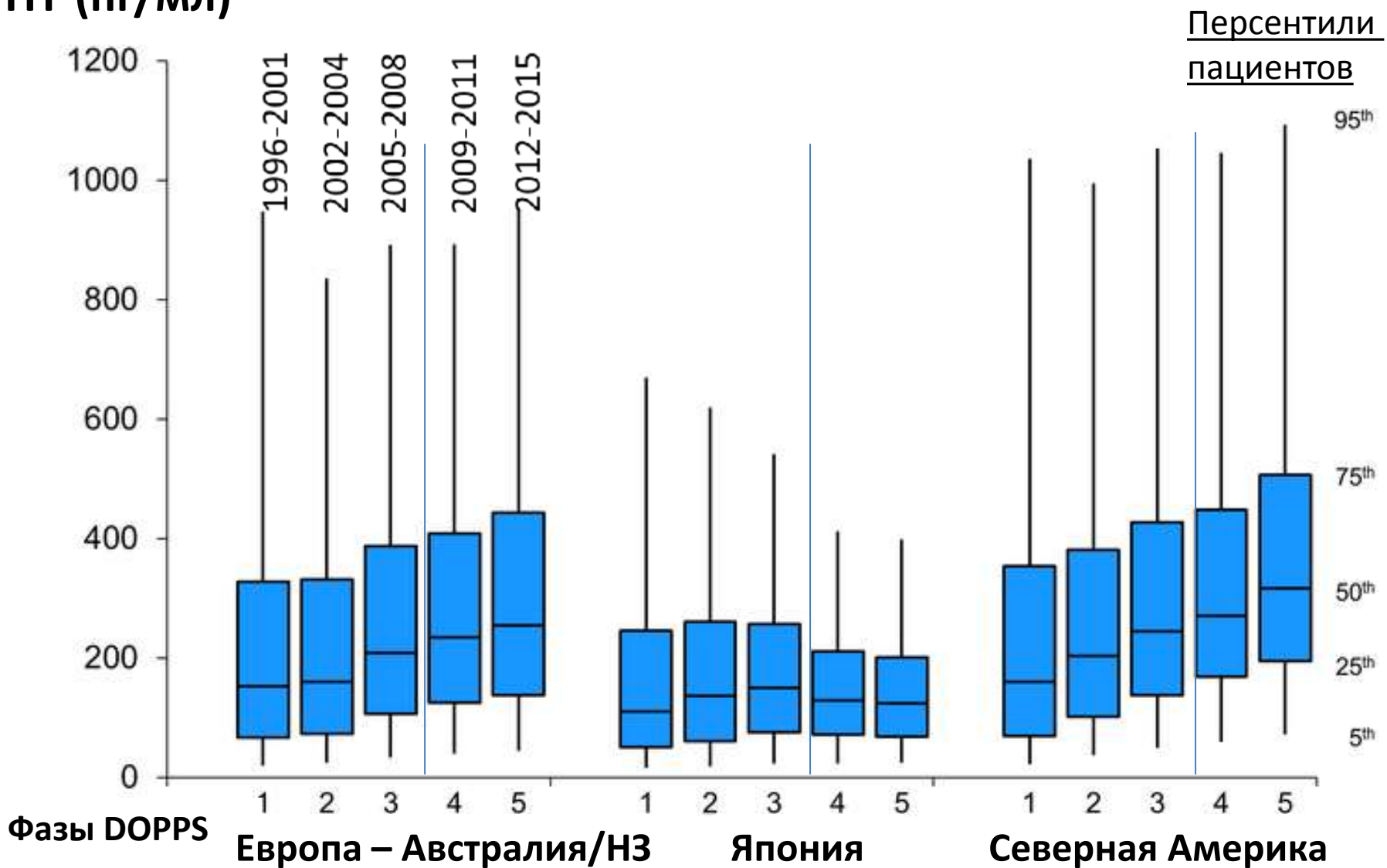
Кондаков С.Б.<sup>1</sup>

*1 СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»,*

*2 Кафедра внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ*

# Уровни ПТГ по регионам и фазам DOPPS

ПТГ (пг/мл)



Eur-A/NZ: Australia, Belgium, France, Germany, Italy, New Zealand, Spain, Sweden, and the United Kingdom; North America: Canada and the United States. P for trend <0.001 in Eur-A/NZ and North America



# Теоретические основы вмешательств

## Асимметрия гиперплазии желез

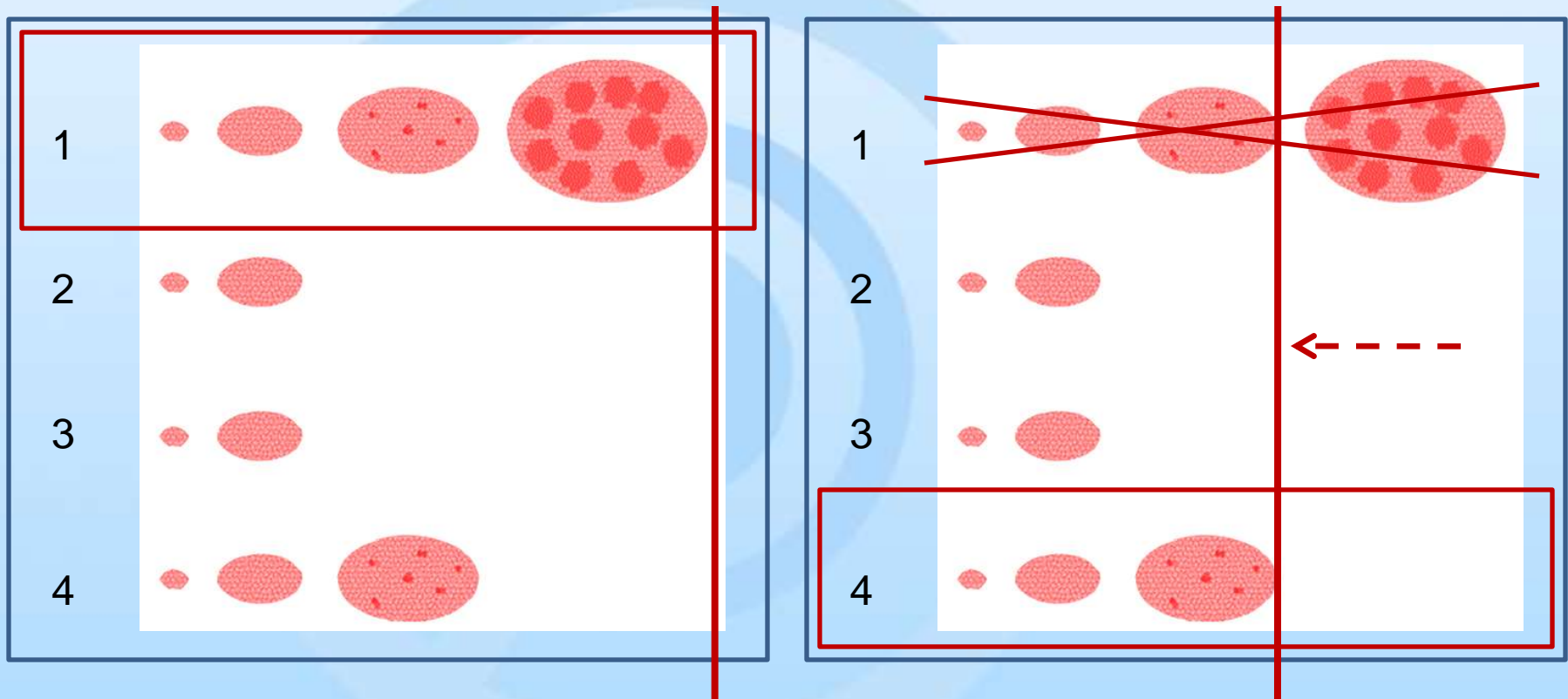


Пациенты  
с резистентным  
гиперпаратиреозом

Reika Tanaka, 2008 г.

Количество выявленных желез	Кол-во (доля) пациентов
1	20 (19,2%)
2	39 (37,5%)
<b>1-2</b>	<b>59 (56,7%)</b>
3	27 (26%)
4	18 (17,3%)

# Асимметрия гиперплазии желез



- Причинной начальных проявлений резистентности к медикаментозной терапии часто является выраженная гиперплазия в максимально измененной железе
- Раннее воздействие на такую железу может возобновлять эффективность консервативной терапии



## Выполненные вмешательства

- С 2009 по 2014 гг.
- 46 серий местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы под контролем УЗИ 37 пациентам с резистентным к терапии вторичным гиперпаратиреозом
  - 16 серий инъекций одновременно в 2 железы
  - 9 повторных серий инъекций
- Серии состояли из 5 инъекций парикальцитола в паращитовидные железы под контролем УЗИ с интервалами в 2-4 дня

## Показания к выполнению местных инъекций в паращитовидные железы под контролем УЗИ

- иПТГ более 400 и менее 1000 пг/мл
- Уровень кальция сыворотки 2,1 ммоль/л и выше
- Отсутствие значимого эффекта от терапии аналогами витамина D в дозе не менее 2,25 мкг/нед. (в пересчете на альфакальцилод), или применения цинакальцета.
- Выявленные с помощью визуализирующих исследований 1 или 2 увеличенные паращитовидные железы доступные для пункции под контролем УЗИ, при том, что не более одной железы с расчетным объемом свыше 0,5 см<sup>3</sup>
- Полученное информированное согласие на выполнение местных инъекций в паращитовидные железы под контролем УЗИ

## Характеристика пациентов, которым выполнялись инъекции.

### Общие данные

Пол, жен.	27(73%)
Возраст, лет	47±13
Длительность заместительной терапии, мес.	42±30

### Лабораторные показатели до вмешательства

ПТГ, пг/мл	921 ± 356
Са, ммоль/л	2,32 ± 0,22
Р, ммоль/л	1,92 ± 0,5
ЩФ, МЕ/л	119 ± 46

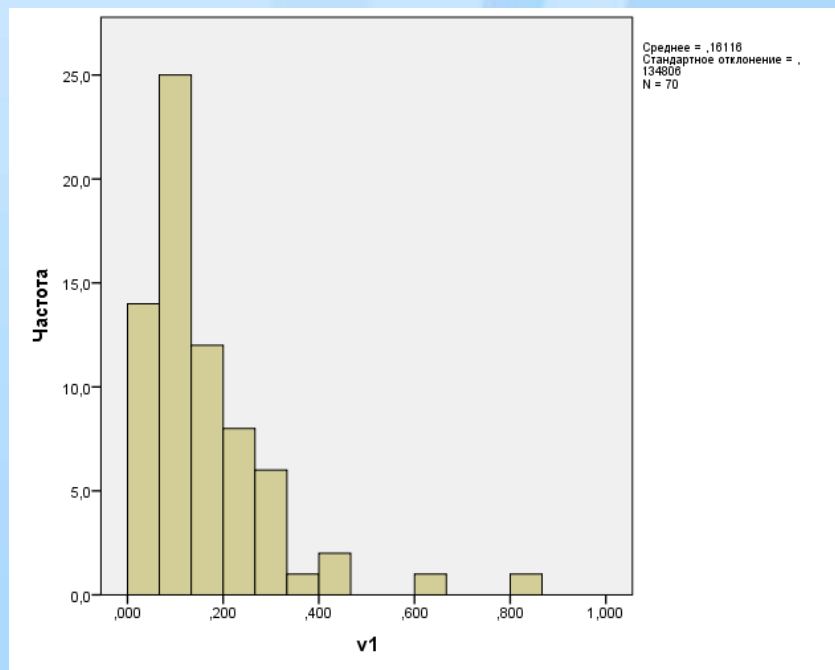
### Терапия на момент вмешательства

Препарат	Кол-во	Доля, %	ср.доза
альфакальцидол	31	84%	2,36 мкг/нед
парикальцитол	2	8%	6,25 мкг/нед
цинакальцет	7	16%	37,5 мкг/сут

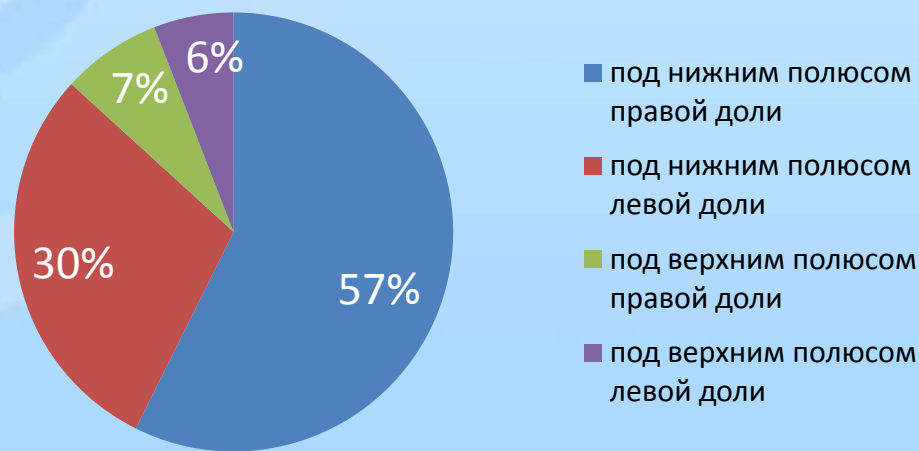
# Описание желез до вмешательства.

## Размеры выявленных паразитовидных желез по данным УЗИ

	М	25 перс.	75 перс.
максимальный линейный размер, мм	7,80	6,58	10,13
объем наибольшей железы, см <sup>3</sup>	0,12	0,07	0,21



## Локализация желез, выявленных при УЗИ





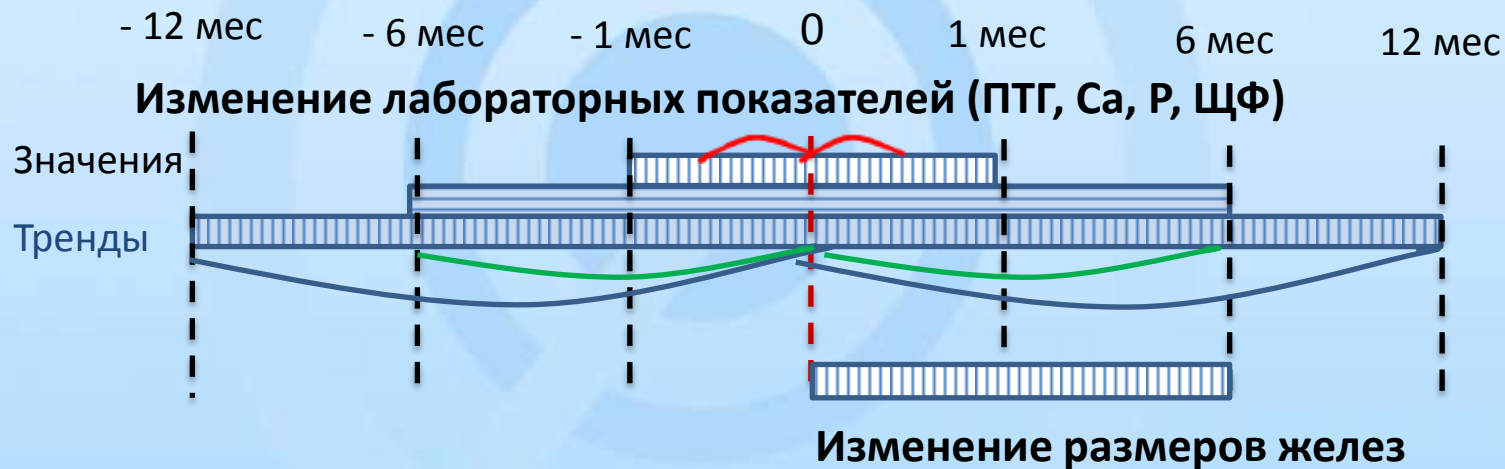
# Оценка влияния местных инъекций на результаты лечения.

1 этап. Динамика показателей в группе пациентов с МИ.

2 этап. Сравнение когорт пациентов

- с выполненными МИ и
- с резистентным к терапии гиперпаратиреозом , продолжавших получать консервативную терапию.

**1 этап. Оценка динамики лабораторных показателей до и после вмешательства в группе пациентов с МИ. Динамика размеров железы после вмешательства.**  
(случай-контроль)



# Динамика лабораторных показателей

Динамика значений до/после

Показатель	До	После	Разность	95% ДИ	P
ПТГ, пкг/мл	921 ± 356	574 ± 330	-347 ± 360	-471 ÷ -223	<0,001
Са, ммоль/л	2,32 ± 0,22	2,37 ± 0,25	0,04 ± 0,16	-0,01 ÷ 0,1	0,12
Р, ммоль/л	1,92 ± 0,5	1,74 ± 0,47	-0,18 ± 0,24	-0,26 ÷ -0,09	<0,001
ЩФ, мккат/л	119 ± 46	100 ± 46	-20 ± 42	-34 ÷ -5	0,01

↓ на 38%

↓ на 9%

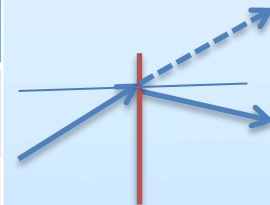
↓ на 16%

- Статистически значимое снижение уровня ПТГ на 38%
- Значимое снижение уровней фосфатов (на 9%) и щелочной фосфатазы (на 16%)

# Динамика лабораторных показателей

Тренды за 6 и 12 месяцев до и после вмешательства

Тренд показателя	До инъекций	После инъекций	Парные разности (95% ДИ)	t	Значимость (2-сторонняя)
ПТГ, тренд за 6 мес., пкг/мл/мес	<b>62±48</b>	<b>(-32)±79</b>	<b>-94±101</b> (-138; -50)	<b>-4,47</b>	<b>&lt;0,001</b>
ПТГ, тренд за 12 мес., пкг/мл/мес	<b>37±49</b>	<b>(-8)±49</b>	<b>-45±74</b> (-73; -16)	<b>-3,18</b>	<b>0,004</b>
Са, тренд за 6 мес., ммоль/л/мес	0,005± 0,044	0,16± 0,094	0,01±0,11 (-0,03; 0,05)	0,62	0,540
Са, тренд за 12 мес., ммоль/л/мес	0,004± 0,017	0,016± 0,091	0,01±0,10 (-0,18; 0,04)	0,82	0,419
Р, тренд за 6 мес., ммоль/л/мес	<b>0,007±</b> <b>0,071</b>	<b>(-0,033)±</b> <b>0,094</b>	<b>-0,04±0,11</b> <b>(-0,07; -0,04)</b>	<b>-2,25</b>	<b>0,030</b>
Р, тренд за 12 мес., ммоль/л/мес	<b>0,011±</b> <b>0,04</b>	<b>(-0,025)±</b> <b>0,096</b>	<b>-0,04±0,10</b> <b>(-0,68; -0,02)</b>	<b>-2,20</b>	<b>0,034</b>
ЩФ, тренд за 6 мес., мккат/л/мес	0,016± 0,119	0,025± 0,175	0,01±0,20 (-0,08; 0,10)	0,20	0,845
ЩФ, тренд за 12 мес., мккат/л/мес	0,016± 0,109	0,031± 0,093	0,02±0,14 (-0,04; 0,07)	0,59	0,557



- *Статистически значимые различия трендов изменения ПТГ до и после вмешательства за 6 так и за 12 месяцев,*
- *В среднем за год после вмешательства сохранялась тенденция снижения ПТГ*

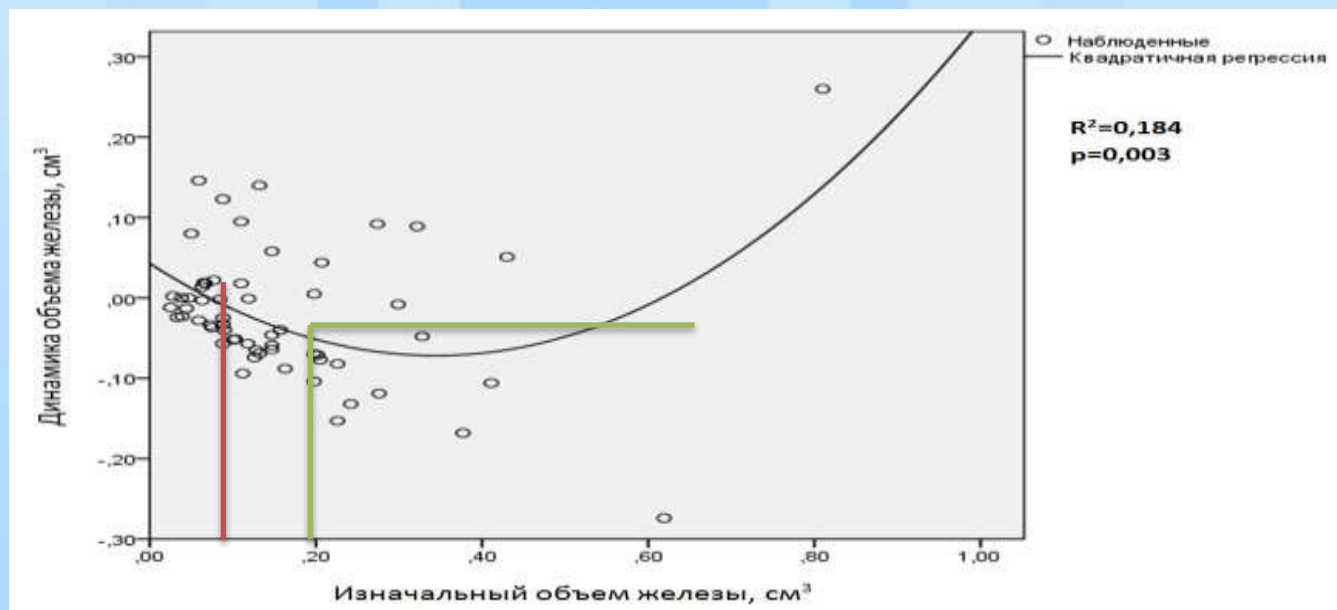
# Динамика размеров желез

через 6 мес. после курса инъекций

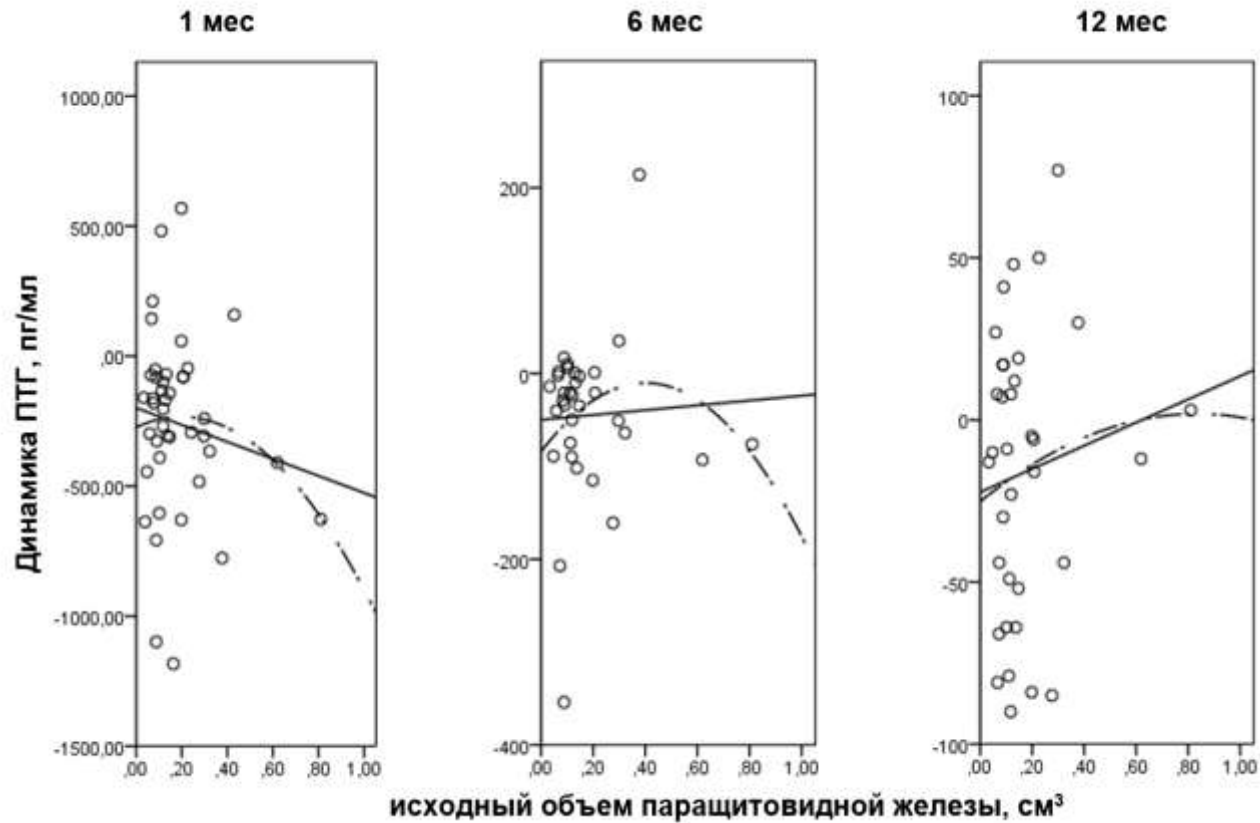
Показатель	До инъекций	Через 6 мес.	Парные разности (95% ДИ)	t	Значимость (2-сторонняя)
расчетный объем железы, см <sup>3</sup>	0,16±0,14	0,14±0,16	0,02±0,08 (-0,01; 0,04)	1,9	0,06
максимальный линейный размер железы, мм	8,3±2,9	7,4±2,7	0,91±2,13 (0,35;1,46)	3,2 8	0,002

↓ на 13%

↓ на 11%



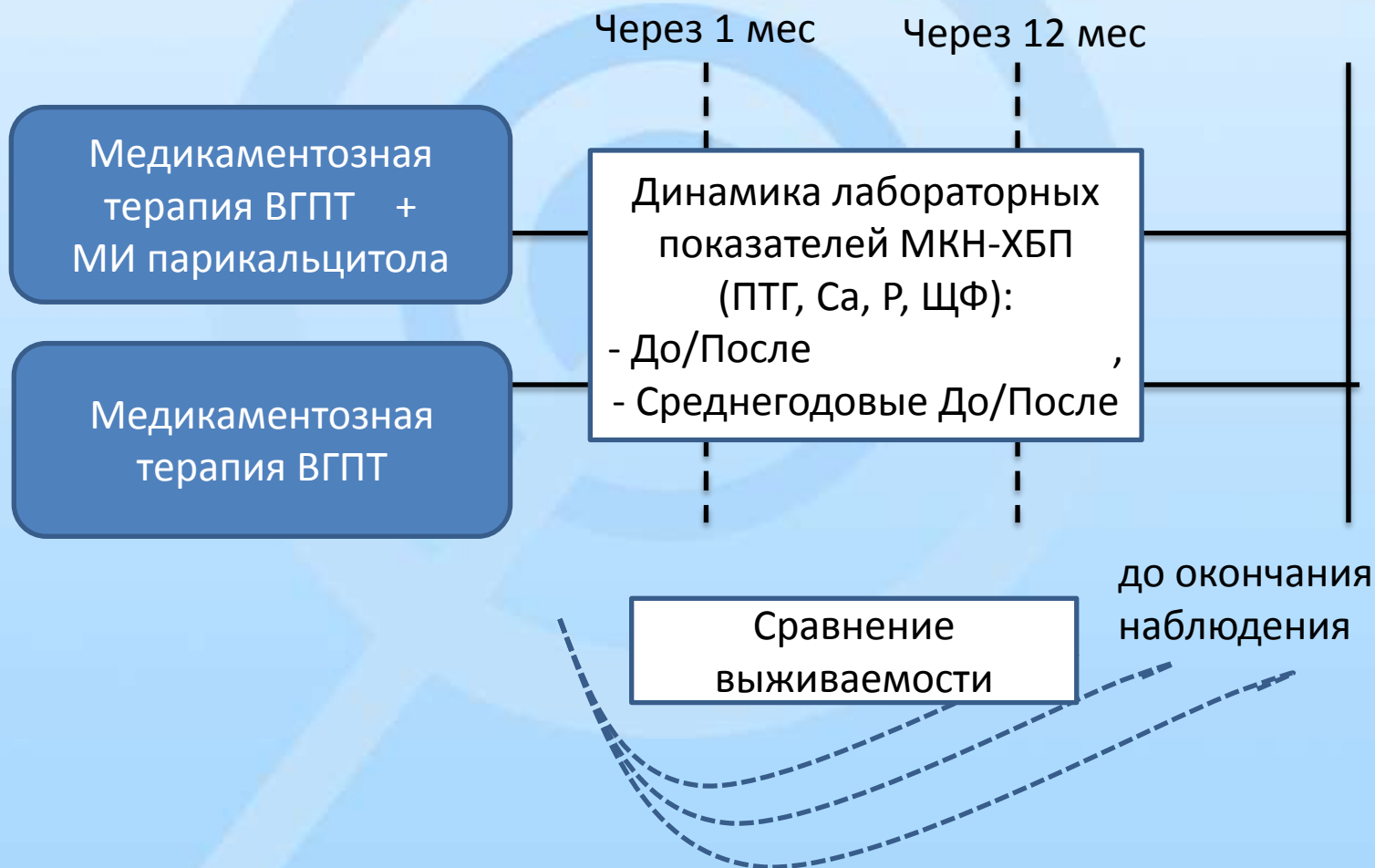
Тенденция к ухудшению результатов в отношении ПТГ в отдаленном периоде при исходно больших размерах железы (кривые регрессии статистически незначимы – высокая дисперсия)



## 2 этап. Сравнение когорт пациентов с выполненными МИ и с резистентным к терапии гиперпаратиреозом , продолжавших получать

### консервативную терапию.

(когортное, с сопоставленной группой контроля)



## Выбор пациентов в группу сравнения

Пациенты по данным собранной базы лабораторных анализов и событий в 8 отделениях диализа Санкт-Петербурга за период наблюдения 2009-2014 (Мариинская, НМХЦ, Мечникова, №15, №31, №26, ННЦ, Колпино):

- среднеквартальный ПТГ более 600 пг/мл в течение двух и более последовательных кварталов при снижении ПТГ менее чем на 10% по отношению к первому значению выше 600 пг/мл
- отсутствие гипокальциемии
- Исключались пациенты с ПТГ более 1200 пг/мл (выраженный гиперпаратиреоз с высокой вероятностью в необходимости выполнения паратиреоидэктомии),

Точка отсчета для сопоставления по дате вмешательства - первая дата определения ПТГ более чем через 6 месяцев после первого его повышения более 600 пг/мл

**Получали диализ 834 человека => Соответствовали критериям 129**



# Сравнение когорт/сопоставление

	129 без МИ		37 с МИ		p
	Ср.	ст. откл.	Ср.	ст. откл.	
<b>% мужчин</b>	<b>50,4% (65)</b>		<b>27% (10)</b>		
<b>Возраст, лет</b>	<b>52,45</b>	<b>13,654</b>	<b>46,92</b>	<b>13,299</b>	<b>0,03</b>
Длит. ЗПТ	41,27	45,791	42,59	30,99	0,968
ПТГ, пг/мл	882	229	921	385	0,517
Са, ммоль/л	2,36	0,23	2,32	0,22	0,416
ср Са Г, ммоль/л	2,35	0,21	2,29	0,19	0,156
<b>Р, ммоль/л</b>	<b>2,30</b>	<b>0,61</b>	<b>1,91</b>	<b>0,49</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ср Р Г, ммоль/л</b>	<b>2,30</b>	<b>0,55</b>	<b>1,88</b>	<b>0,46</b>	<b>&lt;0,001</b>

$\chi^2 = 6,3$

Сопоставление по :

- полу
- возрасту



	62 без МИ		37 с МИ		p
	Ср.	ст. откл.	Ср.	ст. откл.	
<b>% мужчин</b>	<b>36% (22)</b>		<b>27% (10)</b>		
Возраст, лет	51	13	47	13	0,16
Длит. ЗПТ	35	36	43	31	0,3
ПТГ, пг/мл	823	154	921	385	0,13
Са, ммоль/л	2,32	0,25	2,32	0,22	0,97
ср Са Г, ммоль/л	2,32	0,22	2,29	0,19	0,5
Р, ммоль/л	2,08	0,35	1,91	0,49	0,08
<b>ср Р Г, ммоль/л</b>	<b>2,04</b>	<b>0,39</b>	<b>1,88</b>	<b>0,46</b>	<b>0,022</b>

$\chi^2 = 0,8$

# Сравнение когорт

## По индексу коморбидности в общем

	контроль		МИ		р
	ср.	ст.откл.	ср.	ст.откл. л.	
Индекс коморбидности Чарлстон	5,29	2,32	4,86	2,10	0,37

## По нозологии

	контроль		МИ		р
	Н	%	Н	%	
ОИМ	3	4,8	1	2,8	0,38
НК	15	24,2	15	<b>41,7</b>	<b>0,06</b>
заб. периф. арт.	16	25,8	6	16,7	0,31
НХЗЛ	6	9,7	5	13,9	0,51
ЯБ	13	21,0	25	<b>69,4</b>	<b>0,01</b>
Гепатит	15	<b>24,2</b>	3	8,3	<b>0,05</b>
ОНМК вместе	13	21,0	5	13,9	0,40
СД вместе	14	22,6	10	27,8	0,53
Онкозаболевания в анамнезе	3	4,8	0	0,0	0,18
Лимфома	1	1,6	0	0,0	0,45

# Сравнение когорт

## По получаемой терапии ВГПТ (доли)

	контроль		МИ		р
	N	%	N	%	
Кальция карбонат	36	58,1	23	63,9	0,511
Ренагель	9	14,5	9	25,0	0,184
Альфакальцидол	31	50,0	31	83,9	0,158
Земплар	9	14,5	3	8,3	0,383
Мимпара	9	14,5	6	16,7	0,751
Альмагель	1	1,6	0	0,0	0,447

## По получаемой терапии ВГПТ (дозы)

	контроль		МИ		
	ср.	ст.откл.	ср.	ст.откл.	
карбонат кальция	1558	904	1250	347	0,091
Ренагель	3489	1833	3556	1794	0,939
альфакальцидол	2,81	1,55	2,36	0,62	0,18
Земплар	<b>14,13</b>	5,25	6,25	0,50	<b>0,015</b>
Мимпара	47,14	16,04	37,50	13,89	0,234

# Динамика лабораторных показателей

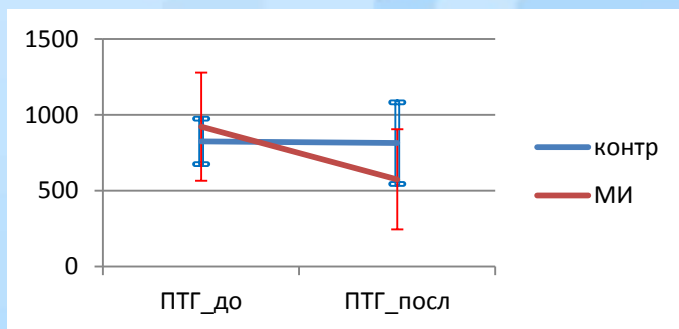
## Группа местных инъекций

	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес.	<b>921 ± 356</b>	<b>574 ± 330</b>	<b>-347 ± 360</b>	<b>-471 ÷ -223</b>	<b>&lt;0,001</b>
ПТГ 1 год	<b>770 ± 333</b>	<b>556 ± 227</b>	<b>-214 ± 255</b>	<b>-302 ÷ -127</b>	<b>&lt;0,001</b>
Са 1 мес	2,32 ± 0,22	2,37 ± 0,25	0,04 ± 0,16	-0,01 ÷ 0,1	0,12
Са 1 год	2,29 ± 0,19	2,32 ± 0,2	0,03 ± 0,13	-0,02 ÷ 0,07	0,2
Р 1 мес	<b>1,92 ± 0,5</b>	<b>1,74 ± 0,47</b>	<b>-0,18 ± 0,24</b>	<b>-0,26 ÷ -0,09</b>	<b>&lt;0,001</b>
Р 1 год	1,81 ± 0,48	1,85 ± 0,41	0,03 ± 0,25	-0,05 ÷ 0,11	0,44
ЩФ 1 мес	<b>119 ± 46</b>	<b>100 ± 46</b>	<b>-20 ± 42</b>	<b>-34 ÷ -5</b>	<b>0,01</b>
ЩФ 1 год	109 ± 46	100 ± 38	-9 ± 38	-22 ÷ 4	0,16

## Контрольная группа

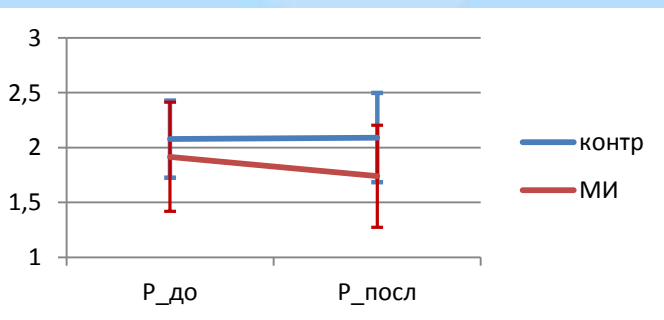
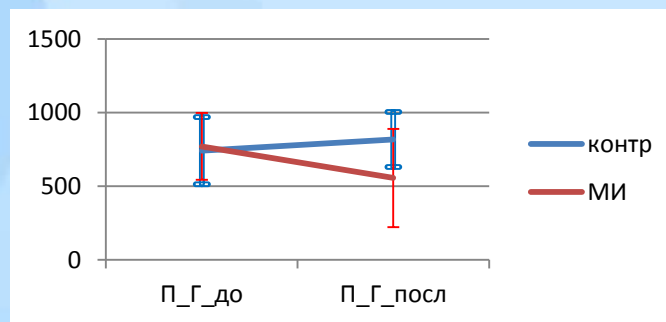
	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес.	823 ± 154	838 ± 270	15 ± 308	-64 ÷ 95	0,71
ПТГ 1 год	<b>750 ± 188</b>	<b>834 ± 219</b>	<b>84 ± 277</b>	<b>13 ÷ 156</b>	<b>0,02</b>
Са 1 мес	2,32 ± 0,25	2,3 ± 0,18	-0,02 ± 0,22	-0,08 ÷ 0,04	0,44
Са 1 год	2,32 ± 0,22	2,33 ± 0,18	0,01 ± 0,21	-0,05 ÷ 0,07	0,71
Р 1 мес	2,08 ± 0,35	2,09 ± 0,41	0,01 ± 0,28	-0,06 ÷ 0,09	0,74
Р 1 год	<b>2,04 ± 0,39</b>	<b>2,19 ± 0,42</b>	<b>0,15 ± 0,37</b>	<b>0,05 ÷ 0,25</b>	<b>&lt;0,001</b>
ЩФ 1 мес	144 ± 112	146 ± 112	2 ± 49	-14 ÷ 18	0,78
ЩФ 1 год	133 ± 102	146 ± 106	13 ± 57	-6 ÷ 33	0,18

### значения до /после

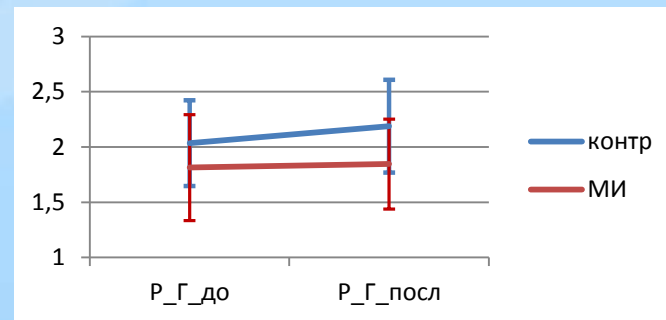


ПТГ

### среднегодовые значения до /после



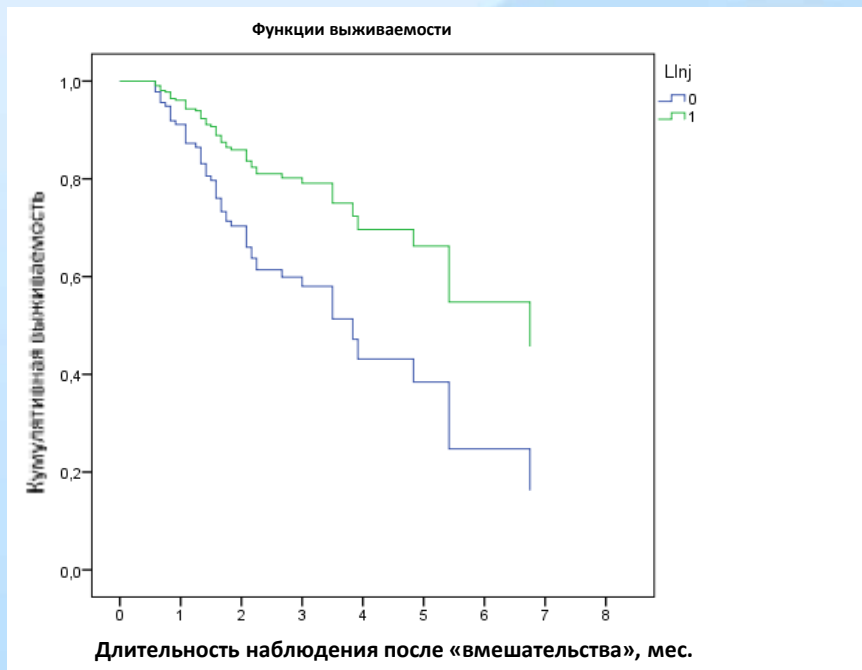
Р



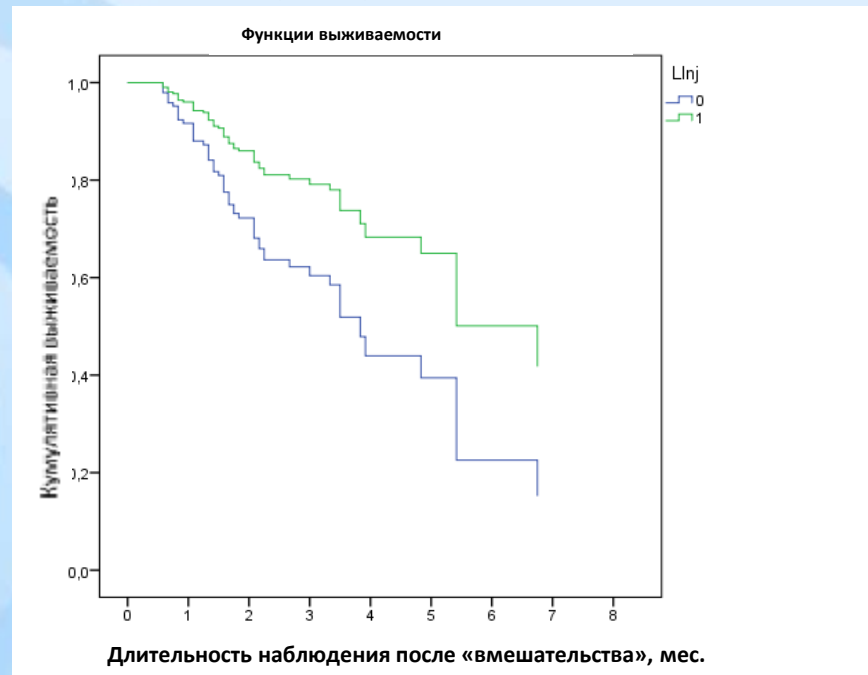
# Сравнение выживаемости 1

( в регрессионных моделях Кокса, группа сравнения без сопоставления-129)

Многофакторная модель



Однофакторная модель

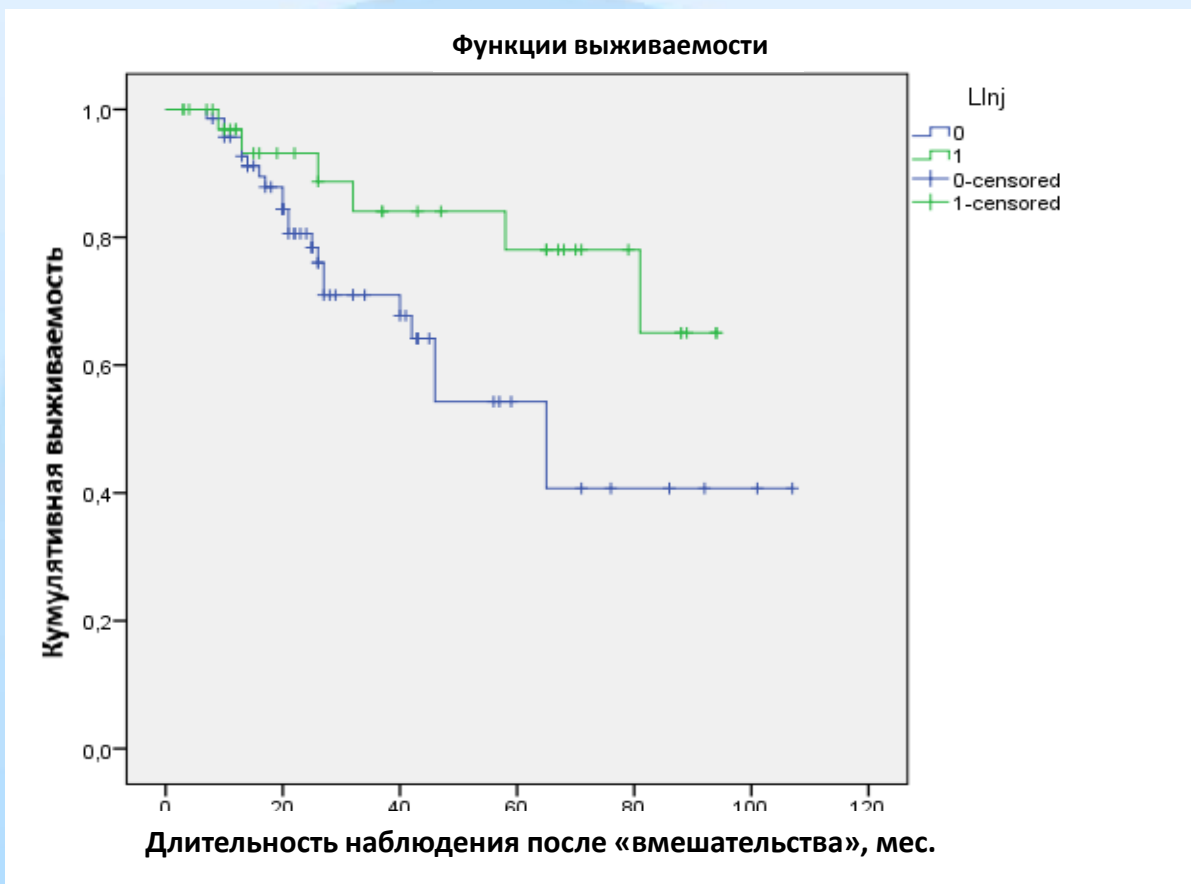


	p	KP
Пол	0,616	0,868
Возраст	0,439	1,009
P	0,702	0,915
<b>МИ</b>	<b>0,041</b>	<b>2,322</b>

	p	KP
<b>МИ</b>	<b>0,04</b>	<b>2,156</b>

## Сравнение выживаемости 2

( по Каплан-Мейер, группа сравнения после сопоставления - 62)



	$\chi^2$	p
Логранговый тест	5,026	,025

# Выводы

- Применение местных инъекций препаратов активной формы витамина D под контролем УЗИ приводит к значимому снижению уровня ПТГ (в среднем на 38%) непосредственно после выполнения курса инъекций и значимому изменению тренда ПТГ за год после вмешательства в сравнении с годом предшествующим выполнению МИ
- Отмечалось снижение уровня фосфатов в ранние сроки после вмешательства, и изменение в сторону снижения тренда уровней P за год после вмешательства в сравнении с годом предшествующим выполнению МИ
- Через 6 месяцев после курса инъекций расчетный объем железа снижался в среднем на 13%, с наибольшим эффектом при исходном расчетном объеме от 0,2 до 0,5 см<sup>3</sup>
- В сравнении с сопоставленной группой пациентов с резистентным вторичным гиперпаратиреозом, получавших только медикаментозную терапию отмечался лучший контроль уровней ПТГ и фосфатов в течение года после выполнения МИ
- В группе местных инъекций отмечалось значимое, более чем двукратное снижение риска смерти в сравнении с пациентами, продолжавшими получать только медикаментозную терапию вторичного гиперпаратиреоза.

## Слабые стороны исследования

- Отсутствие рандомизации при сравнении выживаемости по Каплан-Мейер
- Значимые различия с исходной полученной группой сравнения, потребовавшие коррекции