

## Инновации в лечении вторичного гиперпаратиреоза

Как известно, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) широко распространен среди пациентов, получающих поддерживающий гемодиализ, и связан с неблагоприятными исходами. Обсуждению перспективных подходов к лечению ВГПТ при хронической болезни почек на примере нового кальцимитетика второго поколения этелкальцетид (Парсабива) был посвящен симпозиум «Инновации в лечении вторичного гиперпаратиреоза», организованный компанией «Амджен». Симпозиум состоялся 3 июня 2021 г. в рамках I Московского объединенного съезда нефрологов.

### Патогенетическая терапия вторичного гиперпаратиреоза этелкальцетидом

Как отметила д.м.н., профессор кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова Галина Владимировна ВОЛГИНА, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является грозным осложнением минерально-костных нарушений (МКН) при хронической болезни почек (ХБП), клинические проявления которой системны и многообразны.

Установлено, что прогрессирование ХБП и снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождаются повышением уровня фосфора в крови. Для предотвращения развития гиперфосфатемии остеоциты секретируют фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23), который связывается с FGF-рецептором первого типа (FGF-R1), функционирующим совместно с трансмембранным белком Клото. На сегодняшний день в ряде работ показано, что именно снижение белка Клото можно рассматривать в качестве первого признака начальной стадии развития минерально-костных нарушений.

Следует отметить, что ФРФ-23, стремясь нормализовать уровни фосфора в крови, сохраняет блокирующее влияние на фермент 1 $\alpha$ -гидроксилазу, что обеспечивает стойкое снижение уровня кальцитриола. Указанные события ассоциированы со снижением уровня активного витамина D и способствуют развитию гипокальциемии. Гипокальциемия, снижение уровня кальцитриола и наличие гиперфос-

фатемии способствуют стойкому повышению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) в силу активации окологщитовидных желез (ОЩЖ).

В конечном итоге увеличение уровня фосфора и снижение уровня кальция в крови приводят к повышенной стимуляции ОЩЖ, способствуя их гиперплазии, повышенной выработке ПТГ и возникновению ВГПТ на фоне ХБП. Стратегия контроля ВГПТ основывается на серийных показателях основных маркеров нарушенного минерального обмена, рассматриваемых вместе. Следует отметить, что в последнее время в литературе все активнее обсуждается интегративный подход к коррекции МКН при ХБП, что согласуется с правилами российской школы<sup>1</sup>. В качестве антипаратиреоидной терапии ВГПТ рекомендуется использовать кальцимитетики, кальцитриол или аналоги витамина D.

Среди кальцимитетиков различают препараты первого поколения (цинакальцет) и более современные кальцимитетики второго поколения (этелкальцетид), между которыми имеются определенные отличия. Так, например, цинакальцет, являющийся кальцимитетиком первого поколения второго типа, представляет собой малую органическую молекулу, в то время как этелкальцетид, относящийся к кальцимитетикам второго поколения второго типа, представляет собой октопептид, молекулярная масса которого в три раза больше, чем

таковая цинакальцета. Цинакальцет действует на кальцийчувствительный рецептор (CaSR) как аллостерический модулятор, а этелкальцетид – и как аллостерический модулятор, и как прямой агонист. Они также отличаются по локализации взаимодействия с CaSR: если цинакальцет – это трансмембранный домен, то этелкальцетид – внеклеточный домен.

Благодаря этому этелкальцетид имеет ряд преимуществ перед цинакальцетом. Этелкальцетид обладает более длительным периодом выведения, который составляет 3–5 суток против 30–40 часов у цинакальцета. Цинакальцет, выпускаемый в форме таблеток, необходимо принимать ежедневно. В отличие от него этелкальцетид, выпускаемый в форме раствора для внутривенного введения, применяется три раза в неделю после каждого сеанса диализа.

Эффективность и безопасность кальцимитетиков были подтверждены результатами серии экспериментальных и клинических исследований, позволяющих утверждать о наличии у кальцимитетиков системного эффекта. Доказано, что они оказывают влияние на ремоделирование миокарда, снижают артериальное давление и уровень ПТГ, уменьшают гиперплазию паращитовидных желез (ПЩЖ), воздействуют на гомеостаз фосфора и кальция и оказывают влияние на ремоделирование кости. Именно активация кальцийчувствительных рецепторов (CaSR) ведет к снижению уровня ПТГ и гиперплазии ПЩЖ, а также к воздействию на симптомы, связанные с минерально-костными нарушениями при ХБП.

<sup>1</sup> Scialla J. Evidence basis for integrated management of mineral metabolism in patients with end-stage renal disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2018. Vol. 27. № 4. P. 258–267.



## Симпозиум компании «Амджен»

Солидной доказательной базой обладает этелкальцетид. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) этелкальцетид продемонстрировал снижение концентрации ПТГ независимо от исходного значения, продолжительности диализа, а также применения стероловых форм витамина D. Был сделан вывод о том, что этелкальцетид эффективен при всех уровнях тяжести ВГПТ у пациентов на гемодиализе. Немаловажно, что терапия этелкальцетидом в течение более одного года (391 день) позволяла одновременно достигать целевых значений ПТГ и фосфатов у 1/3 пациентов и всех ключевых показателей у 1/3–1/4 пациентов.

В рандомизированном контролируемом исследовании G. Block и соавт. (2017) сравнивали эффекты этелкальцетида и цинакальцета на уровень ПТГ и фосфатов у гемодиализных пациентов с ВГПТ<sup>2</sup>. Согласно полученным данным, терапия этелкальцетидом привела к большему снижению уровня ПТГ и фосфатов по сравнению с цинакальцетом.

В многоцентровом открытом проспективном РКИ DUET Trial (2020) с участием 124 гемодиализных пациентов с ВГПТ терапия этелкальцетидом позволяла достигать целевых показателей ПТГ в 76% случаев. Добавление к этелкальцетиду активного метаболита витамина D или препарата кальция показало, что активный ви-

тамин D был полезен в коррекции гипокальциемии, а препарат кальция – в супрессии гиперфосфатемии.

Вторичный анализ 26-недельного РКИ с участием 509 диализных пациентов с ВГПТ продемонстрировал способность этелкальцетида значимо снижать уровень ФРФ-23 по сравнению с плацебо и цинакальцетом<sup>3</sup>. Этелкальцетид снижал уровень ФРФ-23 независимо от наличия сопутствующей терапии витамином D, а также при сопутствующем увеличении концентрации Са в диализате.

Установлено, что увеличение ФРФ-23 способствует увеличению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), то есть гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В исследовании было показано, что этелкальцетид, снижая уровень ФРФ-23 у диализных пациентов, ингибирует прогрессирование ГЛЖ по сравнению с альфакальцидолом. В исследовании G.A. Block и соавт. (2017) доказано преимущество этелкальцетида по сравнению с цинакальцетом в более выраженном снижении уровня ФРФ-23<sup>4</sup>. Также продемонстрировано, что этелкальцетид снижает гиперплазию ПЩЖ и поддерживает костный обмен.

В 2020 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ сравнительной эффективности кальцимиметиков в достижении целевых показателей ПТГ, согласно результатам которого этелкальцетид обладает

более высоким эффектом в достижении целевого уровня ПТГ по сравнению с цинакальцетом, эвакальцетом и другими препаратами.

Резюмируя вышесказанное, профессор Г.В. Волгина сформулировала следующие выводы:

- этелкальцетид (Парсабив) – новый кальцимиметик второй генерации, который эффективно снижает уровни ПТГ, кальция, фосфора, ФРФ-23 и других костных маркеров<sup>5</sup>;
- этелкальцетид (Парсабив) обладает более мощным действием по сравнению с цинакальцетом при недостаточном снижении ПТГ на фоне терапии витамином D с приемлемым профилем безопасности;
- внутривенное введение этелкальцетида в конце сеанса гемодиализа позволяет контролировать приверженность терапии, снижает лекарственную нагрузку пероральными препаратами и, таким образом, позволяет улучшить управление ВГПТ по сравнению с предыдущим стандартным лечением;
- улучшенный биохимический контроль минерального обмена с этелкальцетидом создает основу для изучения доступных преимуществ в контроле сердечно-сосудистых заболеваний, выживаемости и улучшении качества жизни пациентов.

### Этелкальцетид в реальной клинической практике

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Наталья Алексеевна МИХАЙЛОВА в начале

выступления акцентировала внимание коллег на основных правилах замены цинакальцета на этелкальцетид, отметив, что после отмены цинакальцета должно пройти семь дней так называемого отмывочного периода.

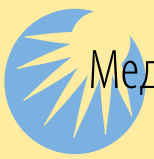
Именно за это время измененная четвертичная структура домена VFT (Venus fly trap) CaSR приобретет нативный вид и будет готова к «правильному» присоединению молекулы этелкальцетида, являющегося прямым агонистом CaSR, то есть агентом, присоединяющимся именно к домену VFT. Этелкальцетид вводится внутривенно болюсно в венозную линию диализно-

<sup>2</sup> Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S. et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial // JAMA. 2017. Vol. 317. № 2. P. 156–164.

<sup>3</sup> Wolf M., Block G.A., Chertow G.M. et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis // Clin. Kidney J. 2020. Vol. 13. № 1. P. 75–84.

<sup>4</sup> Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S. et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial // JAMA. 2017. Vol. 317. № 2. P. 156–164.

<sup>5</sup> Friedl C., Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy // Drug Des. Devel. Ther. 2018. Vol. 12. P. 1589–1598.



го контура в конце процедуры диализа, во время возврата крови или внутривенно после процедуры возврата. При введении этелкальцетид (Парсабив) позволяет осуществлять эффективный контроль лечения ВГПТ, а также индивидуальный подбор и гибкую коррекцию дозы. Начальная доза составляет 5 мг. Эту дозу можно изменять с шагом 2,5 или 5 мг с интервалом четыре недели до достижения максимальной дозы 15 мг три раза в неделю и целевого уровня ПТГ.

В наблюдательном когортном исследовании, включавшем 1255 пациентов, получавших терапию этелкальцетидом, оценивали необходимые дозы препарата для достижения целевого интервала в зависимости от исходного ПТГ в реальной клинической практике<sup>6</sup>. Для большинства пациентов дозы этелкальцетид от 7,5 до 15 мг в неделю позволяли поддерживать целевые интервалы всех необходимых показателей.

Безопасность этелкальцетид, которую оценивали в РКИ и в период пострегистрационного применения препарата, была сопоставимой с таковой цинакальцета, за исключением того, что на фоне приема этелкальцетид чаще и более выражено происходило снижение кальция в крови. Согласно разработанному алгоритму контроля кальция, этелкальцетид (Парсабив) рекомендуется назначать при уровне  $\text{Ca} > 2,08$  ммоль/л. Естественно, симптоматическая гипокальциемия требует отмены препарата. Возобновление терапии этелкальцетидом возможно при достижении уровня  $\text{Ca} > 2,08$  ммоль/л, при этом возобновленная доза должна быть на 5 мг ниже предыдущей (минимальная – 2,5 мг).

В проспективном наблюдательном исследовании было показано, что прекращение с цинакальцета на этелкальцетид способствовало улучшению контроля ВГПТ у пациентов на программном гемодиализе (ПГД)<sup>7</sup>. В исследовании M.D. Arenas и соавт. (2020) оценивали эффективность перевода приверженных и не приверженных терапии цинакальцетом пациентов на этелкальцетид<sup>8</sup>. В исследовании продемонстрировано, что лечение этелкальцетидом в конечном итоге способствует увеличению доли пациентов с целевым ПТГ с 28 до 58%, нормофосфатемии – с 40 до 65% на фоне роста бессимптомной гипокальциемии.

В 15-месячном исследовании R.D. Campilledjo и соавт. (2020) по применению этелкальцетид для терапии ВГПТ у пациентов с резистентностью или непереносимостью цинакальцета начальная доза препарата составляла 2,5 мг/диализ, конечная – 7,5 мг/диализ. Согласно полученным данным, терапия этелкальцетидом способствовала увеличению процента пациентов с целевым уровнем ПТГ с 8 до 63%, при этом большинство имели умеренную бессимптомную гипокальциемию. Безопасность и эффективность этелкальцетид в реальной клинической практике оценивали в 52-недельном проспективном исследовании, включившем 1210 пациентов из 282 центров гемодиализа в Японии<sup>9</sup>. Это были пациенты, прекратившие терапию цинакальцетом за 28 дней до начала приема этелкальцетид, с уровнем ПТГ  $< 240$  пг/мл. Н.А. Михайлова отметила, что целевые уровни ПТГ, принятые в Японии, отличаются от европейских и российских. Начальная доза

этелкальцетид в среднем составила 5 мг/диализ, конечная – 5,1 мг/диализ. Не было жестких условий по частоте введения препарата и титрации дозы. Этелкальцетид продемонстрировал хороший уровень безопасности. Любые нежелательные явления (НЯ), которые проявлялись в течение первых 12 недель терапии, имели место в 14,1% случаев, гипокальциемия – в 8,7%. Тошнота и рвота были отмечены лишь у 1,6% пациентов. Подтверждена и высокая эффективность препарата, благодаря которой доля пациентов, достигших целевого интервала ПТГ, увеличилась с 19,5 до 64%.

Эффективность применения этелкальцетид в реальной клинической практике в качестве терапии тяжелого ВГПТ была подтверждена и результатами мультицентрового исследования<sup>10</sup>. Согласно исследованию, доля пациентов, достигших целевого ПТГ (150–300 пг/мл), выросла с 27 до 63%. Как уже отмечалось, в сравнительном РКИ оценивали влияние этелкальцетид и альфакальцидола на ФРФ-23 и гиперплазию миокарда ЛЖ<sup>11</sup>. Была продемонстрирована достоверная разница в приросте массы миокарда ЛЖ, который имел место в группе терапии альфакальцидолом и отсутствовал в группе терапии этелкальцетидом ( $p = 0,008$ ). Это обусловлено способностью этелкальцетид более эффективно снижать уровень ФРФ-23. Результаты исследования T. Shigematsu и соавт. (2018) продемонстрировали, что этелкальцетид эффективно снижает ФРФ-23 и улучшает костный обмен<sup>12</sup>. Данные метаанализа свидетельствуют, что этелкальцетид – наиболее эффективный препарат

<sup>6</sup> Danese M.D., Lubeck D., Belozeroff V. et al. Real world use and effects of calcimimetics in treating mineral and bone disorder in hemodialysis patients // Am. J. Nephrol. 2020. Vol. 51. № 10. P. 815–822.

<sup>7</sup> Xipell M., Montagud-Marrahi E., Rubio M.V. et al. Improved control of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients switching from oral cinacalcet to intravenous etelcalcetide, especially in nonadherent patients // Blood Purif. 2019. Vol. 48. № 2. P. 106–114.

<sup>8</sup> Arenas M.D. et al. // Clin. Kidney J. 2020.

<sup>9</sup> Yokoyama K., Yamamoto R., Isaka Y. Better remission rates in elderly Japanese patients with primary membranous nephropathy in nationwide real-world practice: The Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS) // Clin. Exp. Nephrol. 2020. Vol. 24. P. 839–909.

<sup>10</sup> Russo D., Tripepi R., Malberti F. et al. Etelcalcetide in patients on hemodialysis with severe secondary hyperparathyroidism. Multicenter study in "Real Life" // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8. № 7. P. 1066.

<sup>11</sup> Dorr K., Kammer M., Reindl-Schwaighofer R. et al. Randomized trial of Etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis // Circ. Res. 2021. Vol. 128. № 11. P. 1616–1625.

<sup>12</sup> Shigematsu T., Fukagawa M., Yokoyama K. et al. Effects of the intravenous calcimimetic etelcalcetide on bone turnover and serum fibroblast growth factor 23: post hoc analysis of an open-label study // Clin. Ther. 2018. Vol. 40. № 12. P. 2099–2111.





## Симпозиум компании «Амджен»

в терапии ВГПТ и в пять раз реже цинакальцета вызывает тошноту<sup>13</sup>. Н.А. Михайлова представила три клинических случая эффективного применения этелкальцетида в рутинной практике.

**Клинический случай лечения тяжелого ВГПТ во время и после беременности<sup>14</sup>**  
Женщина, 21 год, с терминальной почечной недостаточностью в исходе люпус-нефрита. Первая беременность через год ПГД протекала благополучно, родоразрешение произошло на сроке 32 недели. Уровень ПТГ составлял 150 пг/мл. Впоследствии у нее развился ВГПТ, однако в течение трех лет она отказывалась от какой-либо медикаментозной терапии. Уровень ПТГ вырос в 10 раз и составил 1500 пг/мл. Женщина забеременела во второй раз. Получала терапию холекальциферолом и кальцитриолом. ПТГ снизился до 500–800 пг/мл. Однако появились бурные опухоли в правой бедренной кости, вертлужной впадине, большом вертеле, сопровождающиеся болевым синдромом. Родоразрешение на 36-й неделе беременности осуществлялось методом кесарева сечения. Во время периода лактации в течение пяти недель она не принимала медикаменты, что привело к резкому росту уровня ПТГ до 2000 пг/мл. Пациентке было назначено лечение препаратом цинакальцет в возрастающей дозе (30–60–90 мг/сут) в комбинации с кальцитриолом 0,5 мкг/сут. Вновь было зафиксировано появление бурных опухолей в правой большеберцовой кости, лонном сочленении, нескольких ребрах, черепе, большом пальце правой кисти. Пациентку перевели на терапию этелкальцетидом в дозе 15–30 мг в неделю, что способствовало улучшению ее состояния и снижению уровня ПТГ до 200 пг/мл. Затем ей было проведено несколько хирургических вмешательств по удалению бурных опухолей, восстановивших мобильность.

**Клинический случай драматического уменьшения аденомы паращитовидных желез после перехода с цинакальцета на этелкальцетид**  
Мужчина, 59 лет, с сахарным диабетом 2-го типа и терминальной ХБП. Продолжительность ПГД – 10 лет. При уровне ПТГ 783 пг/мл получал лечение максакальцитолом – без динамики. Замена максакальцитола на цинакальцет 75 мг/сут существенного эффекта не дала. У пациента через четыре года лечения были выявлены три аденомы ПЩЖ. Ему была начата терапия этелкальцетидом в дозе 30 мг/нед. Терапия этелкальцетидом в течение шести месяцев продемонстрировала свою эффективность и позволила значительно уменьшить размеры всех трех аденом ПЩЖ.

**Клинический случай эктопической кальцификации легких на фоне оптимизации терапии ВГПТ с помощью этелкальцетида<sup>15</sup>**  
Пациентка, 52 лет, с терминальной ХБП в результате IgA-нефропатии, поступила на перитонеальный диализ 12 лет назад. При поступлении на перитонеальный диализ у нее был диагностирован ВГПТ. Назначение фосфат-связывающего препарата и аналога витамина D позволяло поддерживать уровень ПТГ 240 пг/мл. Однако через семь лет пребывания на перитонеальном диализе у пациентки развилась гиперкальциемия и неконтролируемое повышение ПТГ до 648 пг/мл. Обследование с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) шеи выявило наличие у пациентки кистозного образования позади щитовидной железы (25,7 × 12,7 × 17,9 мм). Аспирационная биопсия показала высокую активность аденомы: концентрация ПТГ составила 2502,4 пг/мл. Пациентке была настоятельно рекомендована паратиреоидэктомия, от которой она категорически отказалась. Ей было начато лечение цина-

кальцетом, однако приверженность к такому лечению оказалась низкой. Пациентка также отказалась от перехода на ПГД и от комбинированного лечения с помощью ПГД и постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД). Спустя два года она была госпитализирована с симптомами выраженной общей слабости и потерей аппетита.

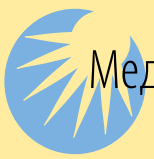
После госпитализации ей было проведено обследование. Физикально: признаки дегидратации. Лабораторно: гемоглобин – 14,4 г/дл, Са – 3,7 ммоль/л, Р – 2,1 ммоль/л, ПТГ – 0,0152 пг/мл. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР): множественные очаги по типу «матовых стекол». Денситометрия легких: множественные билатеральные распространенные очаги кальцификации. Функция внешнего дыхания: рестриктивное нарушение умеренной выраженности. Пациентке было назначено сочетанное лечение ПГД + ПАПД, инфузионная гидратация и терапия комбинацией «максакальцитол + этелкальцетид». Через четыре месяца лечения было достигнуто значимое улучшение показателей: Са – 2,2 ммоль/л, Р – 1,65 ммоль/л, ПТГ – 229 пг/мл. По данным КТВР – полное исчезновение кальцификации легких.

Таким образом, у пациентки, длительно страдавшей ВГПТ, развилась аденома. Отказ от паратиреоидэктомии и отсутствие приверженности терапии цинакальцетом привели к эктопической кальцификации легких. Триггером развития гиперкальциемии, возможно, послужило обезвоживание вследствие снижения аппетита и тошноты на фоне приема цинакальцета. Гиперкальциемия подавила секрецию ПТГ, однако сочетанная терапия этелкальцетидом и максакальцитолом позволила в короткие сроки нормализовать функцию паращитовидной железы и привела к обратному развитию кальцификации легких.

<sup>13</sup> Palmer S.C., Mavridis D., Johnson D.W. et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: a systematic review and network meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2020. Vol. 76. № 3. P. 321–330.

<sup>14</sup> Sprenger-Mahr H., Zitt E., Kronbichler A. et al. A hemodialysis patient with bone disease after pregnancy: a case report // BMC Nephrology. 2019. Vol. 20. № 1. P. 425.

<sup>15</sup> Kawase K., Takagi K., Mizuno M. et al. A case of temporary metastatic pulmonary calcification in a patient with hyperparathyroidism on peritoneal dialysis // Clin. Nephrol. 2021. Vol. 95. P. 161–165.

**Этелкальцетид через призму собственного опыта в клиниках Москвы**

Согласно исследованию DOPPS, в России по-прежнему отмечается высокая распространенность ВГПТ – более чем у 50% пациентов уровень ПТГ составляет более 300 пг/мл. По данным диализных клиник «Б. Браун Авитум» в РФ, представленных к.м.н., доцентом кафедры нефрологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Валерием Юрьевичем ШИЛО, в 68% случаев уровень ПТГ находится в «условно целевом» диапазоне, однако в регионах отмечается существенная вариабельность этого показателя, что дает основание предположить довольно широкую распространенность неконтролируемого ВГПТ в российской популяции. Исследованием DOPPS установлено, что в России 25% пациентов имели ПТГ > 600 пг/мл к моменту начала диализа<sup>16</sup>. В течение года пациенты, в зависимости от уровня ПТГ, получали терапию активными метаболитами витамина D и кальцимитетиками. Благодаря проводимому лечению большинству пациентов с исходным уровнем ПТГ > 600 пг/мл удалось его снизить, однако у 1/3 больных он оставался резко повышенным. В обновленных рекомендациях KDIGO 2021 г. указано, что у пациентов с гиперпаратиреозом, находящихся на диализе, для снижения уровня ПТГ предлагается использовать кальцимитетики, кальцитриол, аналоги витамина D либо комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогом витамина D. Одним из перспективных кальцимитетиков второго поколения является этелкальцетид (Парсабив). Важным достоинством препарата считается его доказанная эффективность у некомплаентных пациентов с ВГПТ в достижении целевого ПТГ, в отличие от цинакальцета [8]. На основании полученных в исследовании данных был сделан вывод о том, что этелкальцетид обеспечивает достижение целей лечения у пациентов, не комплаентных к терапии цинакальцетом.

В постмаркетинговом японском исследовании этелкальцетида в реальной практике были продемонстрированы высокая эффективность препарата и его хороший уровень безопасности [9]. Согласно исследованию, серьезные НЯ зафиксированы лишь в 2,3% случаев, несерьезные – в 12,6%, гипокальциемия – в 8% случаев.

Далее В.Ю. Шило представил данные лечения ВГПТ в сети диализных клиник «Б. Браун» в Москве. Конверсия на этелкальцетид проходила в течение 2020 г. в четырех диализных клиниках Москвы.

Согласно собственным данным, среди 515 пациентов терапии кальцимитетиками получали 174 (34%) больных, из них 136 (87%) больных постоянно получали этелкальцетид (Парсабив), 19 пациентов – цинакальцет. На фоне терапии этелкальцетидом (Парсабивом) в московских клиниках целевые значения ПТГ достигнуты у 82% пациентов. У пациентов с неконтролируемым ВГПТ (ПТГ > 800 пг/мл) уровень ПТГ в среднем удалось снизить более чем в два раза. Показатели кальция и фосфора у большинства больных находятся в целевом диапазоне.

Побочные эффекты, связанные с приемом этелкальцетида (Парсабива), были нечастыми и проявлялись в виде гипокальциемии (9%), которая в редких случаях требовала временной отмены препарата с последующим возобновлением после нормализации уровня кальция, а также тошноты, встречавшейся менее чем в 5% случаев. Был зарегистрирован лишь один случай полной отмены препарата, связанный с проявлением крапивницы. В целом накопленный клинический опыт позволяет утверждать, что переносимость этелкальцетида лучше, чем при применении цинакальцета. В.Ю. Шилов привел пример из клинической практики.

Пациентка В.А., 1945 г.р. Основной диагноз: хронический тубулоинтерстициальный нефрит; хронический пиелонефрит; терминальная стадия болезни почек N 18.5. Осложнения: ХБП 5Д; программный диализ с 17.01.2012, минерально-костные нарушения, анемия, ВГПТ, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4, многократные попытки формирования артериовенозной фистулы (АВФ). Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 2-го функционального класса, атеросклеротический кардиосклероз, хронический бронхит, хронический гастродуоденит, остеоартроз мелких суставов кистей и стоп.

**Анамнез.** С декабря 2011 г. отмечалось нарастание уремической интоксикации. 9 декабря 2011 г. госпитализирована в ГКБ № 52 для подготовки к заместительной почечной терапии. 14 декабря 2011 г. выявлено формирование нативной АВФ на левом предплечье, осложнившееся тромбозом. 17.02.2012 в другом центре пациентке было начато лечение гемодиализом, на котором она находилась вплоть до 27.02.2018, когда была переведена в «Диализ МС». Со слов пациентки (в выписке данных не было), с 2012 по 2018 г. уровень ПТГ колебался в пределах 800–1000 пг/мл. Получала терапию альфакальцидолом в дозе 1 мкг, но препарат принимала нерегулярно, самостоятельно уменьшала и увеличивала дозу.

В июле 2018 г. у пациентки развился флеботромбоз фистульной вены, в связи с чем она была госпитализирована в ГВВ № 2, где 27.07.2018 ей была выполнена резекция аневризмы левого предплечья, реконструкция АВФ сегментами протеза Васкутек 6 мм. Пациентка была обследована. УЗИ ОЩЖ: не визуализируются. ЭХО сердца: кальциноз не определяется. **Лечение.** Пациентке была назначена стандартная программа заместительной почечной терапии методом гемодиализа – по четыре часа три раза в неделю. Переносимость процедур удовлетво-

<sup>16</sup> Tabibzadeh N., Karoboyas A., Robinson B.M. et al. The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation // Nephrol. Dial. Transplant. 2021. Vol. 36. № 1. P. 160–169.



## Симпозиум компании «Амджен»

рительная. Сосудистый доступ – АВФ в средней трети правого предплечья. «Сухой» вес – 44 кг. Диализатор – Xevonta Hi. Антикоагуляция: гепарин 5000 ЕД/диализ. Состав диализирующего раствора: натрий – 140 ммоль/л, кальций – 1,5 ммоль/л, калий – 3 ммоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л. Температура диализного раствора – 36,3 °С.

Больная получала фармакотерапию препаратом Парсабив, который был ей назначен в марте 2019 г. в дозе 15 мг в неделю. Однако в сентябре он был временно отменен в связи с развитием гипокальциемии, которая клинически проявлялась легкими судорогами

в икроножных мышцах. Вместо него она получала пероральную терапию альфакальцидолом и карбонатом кальция. В декабре 2019 г., после нормализации уровня кальция, медикаментозное лечение препаратом Парсабив в дозе 7,5 мг в неделю было возобновлено. Благодаря такому терапевтическому подходу уровень ПТГ постепенно снижался и к июню 2020 г. достиг целевого показателя 317 пг/мл. «Фактически это лечение позволяет предотвратить у больной проведение паратиреоидэктомии», – уточнил докладчик.

В заключение В.Ю. Шилов констатировал, что данные исследований и соб-

ственный опыт широкого применения препарата в диализных центрах Москвы дают основание утверждать: Парсабив эффективен и безопасен в лечении ВГПТ у пациентов на гемодиализе и превосходит цинакальцет в эффективности. Кроме того, Парсабив позволяет лучше контролировать ВГПТ вследствие более высокой комплаентности, обеспечивает нужный результат по контролю ПТГ, кальция и фосфора и уверенность в лечении гиперпаратиреоза, при этом требует тщательного мониторинга и контроля неблагоприятных эффектов.

### Результаты сравнительного проспективного рандомизированного исследования этелкальцетида и цинакальцета при лечении больных с ВГПТ

По словам д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нефрологии РМАНПО и отделением гемодиализа Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Евгения Викторовича ШУТОВА, цель настоящего проспективного рандомизированного и активно контролируемого исследования заключалась в сравнительной оценке эффективности и безопасности нового кальцимиметика этелкальцетида для внутривенного введения и цинакальцета для приема внутрь у пациентов с ВГПТ, находящихся на программном гемодиализе. Вторичные цели предусматривали оценку влияния этелкальцетида и цинакальцета на уровни фосфора, кальция, ФРФ-23, протеина Клото и склеростина и оценку безопасности этелкальцетида и цинакальцета у больных, получающих гемодиализ. Оценка безопасности включала число НЯ и серьезных НЯ, а также проявления случаев гипокальциемии ( $< 2,1$  ммоль/л). Помимо этого, оценивались изменения уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), биохимического маркера костного метаболизма. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, независимо от пола, уровень ПТГ  $> 300$  пг/мл, уровень скорректированного Са  $> 2,2$  ммоль/л, стандартный режим гемодиализа – три раза в неделю, диализный Kt/V – более 1,2 за процедуру, отсутствие измене-

ния дозы фосфат-связывающих и других препаратов для коррекции МКН (активаторов рецепторов витамина D, кальцимиметиков) в течение не менее четырех недель до периода отмывания. Продолжительность исследования составила 26 недель. В первую фазу в течение 12 недель проводили титрацию дозы цинакальцета начиная с дозы 30 мг/сут и титрацию дозы этелкальцетида начиная с дозы 2,5 мг три раза в неделю. В дальнейшем, если уровень ПТГ оставался выше 300 пг/мл, дозу постепенно повышали. Максимальная доза цинакальцета могла достигать 120 мг/сут, этелкальцетида – 15 мг/сут. У больных с ПТГ  $> 1000$  пг/мл начальная доза для цинакальцета составляла 60 мг/сут, для этелкальцетида – 15 мг в неделю.

Дозу препаратов уменьшали, если уровень ПТГ снижался менее 100 пг/мл, причем при ежедневной дозе цинакальцета 30 мг/сут больные переходили на прием цинакальцета через день. На фоне приема цинакальцета и этелкальцетида больным дополнительно назначали альфакальцидол преимущественно в ежедневной дозе 0,25 мкг/сут для предотвращения тяжелых случаев гипокальциемии.

Пациенты были рандомизированы на две группы терапии: группу этелкальцетида ( $n = 25$ ) и группу цинакальцета ( $n = 25$ ). Базовые характеристики исследуемых пациентов в обеих группах были сопоставимы. В группу этелкаль-

цетида были включены восемь женщин и 17 мужчин в среднем возрасте  $52,9 \pm 16,3$  года с показателями: Са –  $2,25 \pm 0,12$  ммоль/л; Р –  $1,80 \pm 0,67$  ммоль/л; ЩФ –  $170,3 \pm 115,7$ ; ПТГ –  $718,2 \pm 272,3$  пг/мл; протеин Клото –  $17,6 \pm 3,7$  пг/мл; ФРФ-23 –  $42,7 \pm 12,2$  пг/мл; склеростин –  $1,59 \pm 0,31$  нг/мл.

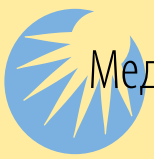
В группу цинакальцета были включены девять женщин и 16 мужчин в среднем возрасте  $59,5 \pm 16,3$  года с показателями: Са –  $2,23 \pm 0,17$  ммоль/л; Р –  $1,89 \pm 0,47$  ммоль/л; ЩФ –  $178,7 \pm 116,8$ ; ПТГ –  $613,1 \pm 235,1$  пг/мл; протеин Клото –  $17,9 \pm 5,0$  пг/мл; ФРФ-23 –  $39,2 \pm 13,7$  пг/мл; склеростин –  $1,4 \pm 0,48$  нг/мл.

Основным показателем эффективности терапии считалось изменение уровня интактного паратгормона в динамике, что было зафиксировано в обеих группах. Однако этелкальцетид продемонстрировал более высокую эффективность, снизив уровень интактного ПТГ на 55,4% по сравнению с цинакальцетом.

Было зарегистрировано значимое изменение уровня щелочной фосфатазы, который снизился более чем в три раза в группах терапии этелкальцетидом и цинакальцетом.

Оценка изменений таких ключевых факторов в развитии ВГПТ, как ФРФ-23 и протеин Клото, выявила преимущество этелкальцетида перед цинакальцетом. Было показано, что этелкальцетид (Парсабив) статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) более значимо снижает ФРФ-23 и повышает уровень протеина Клото в сравнении с цинакальцетом.





На фоне терапии этелкальцетидом (Парсабивом) и цинакальцетом в обеих группах отмечалось повышение уровня склеростина. Однако повышение уровня склеростина достигло статистически значимых значений ( $p < 0,05$ ) только в группе этелкальцетида, продемонстрировав его превосходство над цинакальцетом. Применение цинакальцета привело к достоверному снижению уровня интактного ПТГ на 50,2%, а применение этелкальцетида снизило уровень ПТГ на 55,4% к концу исследования. Дозы применяемых препаратов составили в среднем: для цинакальцета –  $55,5 \pm 24,3$  мг через три месяца и  $56,8 \pm 22,1$  мг через шесть месяцев; для Парсабива –  $12,3 \pm 6,7$  и  $13,8 \pm 8,2$  мг в неделю соответственно.

За время исследования два пациента в группе цинакальцета выбыли из-за симптомов диспепсии и один пациент в группе этелкальцетида – из-за гипокальциемии. Наиболее часто у больных встречалась гипокальциемия: у 48% пациентов в группе цинакальцета и у 56% больных в группе этелкальцетида. Коррекцию кальция в крови осуществляли с помощью увеличения дозы альфакальцидола и дозы карбоната кальция. Клинически значимых событий зафиксировано не было. Такие побочные эффекты, как тошнота и рвота, отсутствовали в группе этелкальцетида, но в группе цинакальцета тошнота имела место в 16% случаев, рвота – в 4% случаев. Головная боль отмечалась в два раза реже в группе этелкальцетида по сравнению с группой цинакальцета – 4 против 8% соответственно.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

- этелкальцетид превосходит цинакальцет в снижении уровня ПТГ и у меньшего количества пациентов вызывает развитие тошноты и рвоты;

- лечение этелкальцетидом в отличие от цинакальцета сопровождалось значимым снижением ФРФ-23 и повышением уровня склеростина, протеина Клото, что может благотворно повлиять на исходы и требует дальнейшего изучения.

Далее профессор Е.В. Шутов остановился на значении склеростина как маркера минерально-костных нарушений, возможной кальцификации сосудов и дальнейшего исхода заболевания. Склеростин представляет собой белок массой 22 кДа и является известным негативным регулятором образования кости. Выработку склеростина вызывают низкий уровень ПТГ и дефицит эстрогена. Механизм действия склеростина в кости направлен на подавление минерализации, образования остеобластов и стимуляцию остеокластов.

Особую тревогу вызывает эктопический кальциноз, который может привести к клиническим симптомам, если возникает в сердечно-сосудистых тканях, артериях, сердечных клапанах<sup>17</sup>. В артериях кальцификация коррелирует с атеросклеротическими бляшками и повышенным риском инфаркта миокарда. Во время кальцификации сосудов гладкомышечные клетки сосудов теряют свои маркеры гладкомышечных клеток и приобретают характеристики костноподобных клеток – так называемая остеохондрогенная трансдифференцировка. Это сопровождается потерей ингибиторов минерализации, деградацией внеклеточного матрикса и гибелью гладкомышечных клеток. Склеростин влияет на активность сигнального пути Wnt – одного из ключевых внутриклеточных сигнальных путей<sup>18</sup>. Поскольку каноническая передача сигналов Wnt является критическим регулятором метаболизма костей, этот путь передачи сигналов может также участвовать в кальцифи-

кации сосудов<sup>19</sup>. Склеростин снижает экспрессию генов, участвовавших в деградации матрикса и кальцификации, тем самым ингибируя атеросклероз. Вполне вероятно, что склеростин может действовать как ингибитор кальцификации сосудов интимы.

Установлено, что сосудистая кальцификация ассоциируется с летальностью диализных пациентов<sup>20</sup>. Поэтому, по мнению профессора Е.В. Шутова, способность склеростина тормозить кальцификацию сосудов требует дальнейшего исследования.

## Заключение

**А**ктивная дискуссия, развернувшаяся после выступления экспертов, продемонстрировала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итоги, профессор Г.В. Волгина констатировала, что проблема лечения ВГПТ у диализных больных еще не решена окончательно и требует дальнейших исследований. Сегодня в арсенале врачей появился новый кальцимиметик второго поколения – препарат Парсабив (этелкальцетид). Согласно клиническим исследованиям и результатам реальной практики, препарат Парсабив характеризуется повышенной приверженностью лечению и более высокой, чем у цинакальцета, эффективностью в снижении уровня ПТГ при внутривенном введении три раза в неделю. Он также демонстрирует такие дополнительные клинические эффекты, как снижение уровня фосфора, ФРФ-23 и благоприятное влияние на маркеры костного обмена. Таким образом, препарат Парсабив представляет собой перспективный терапевтический подход к лечению ВГПТ у пациентов на гемодиализе. ☺

<sup>17</sup> Locker T.H., Schwartz R.S., Cotta C.W. et al. Fluoroscopic coronary artery calcification and associated coronary disease in asymptomatic young men // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. № 6. P. 1167–1172.

<sup>18</sup> Brandenburg V.M., Verhulst A., Babler A. et al. Sclerostin in chronic kidney disease-mineral bone disorder think first before you block it! // Nephrol. Dial. Transplant. 2019. Vol. 34. № 3. P. 408–414.

<sup>19</sup> Krishna S.M., Seto S.W., Jose R.J. et al. Wnt signaling pathway inhibitor sclerostin inhibits angiotensin II-induced aortic aneurysm and atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017. Vol. 37. № 3. P. 553–556.

<sup>20</sup> Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease // Hypertension. 2001. Vol. 38. № 4. P. 938–942.