



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Clinical case reports

O.M. Loboda¹, I.M. Shifris¹, E.K. Krasnyuk², S.L. Dudar³,
V.M. Savchuk^{1,2}, F.O. Prusskiy², V.O. Kulish¹

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.02

Effectiveness of long-term cinacalcet administration in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A prospective, historically controlled study

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²MNCE «Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis» Kyiv, Ukraine

³Shupik National Healthcare University of Ukraine, Department of Orthopedics and Traumatology №2, Kyiv, Ukraine

Citation:

Loboda O, Shifris I, Krasnyuk E, Dudar S, Savchuk V, Prusskiy F, Kulish V. Effectiveness of long-term cinacalcet administration in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A prospective, historically controlled study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;1(73):12-21. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.02.

Abstract. Our study aimed to determine the long-term effects of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.

Materials and methods. The study was conducted in 2 phases. At Phase 1, a retrospective analysis of data from 238 outpatient cards of patients treated with hemodialysis on the Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis in 2015-2018 was conducted. According to the inclusion and exclusion criteria, data from 93 patients who made up the historical observation group were selected for further analysis. In Phase 2, a prospective cohort study lasting 18 months was conducted. The study included 82 hemodialysis patients treated on the Kyiv City Center of Nephrology and Dialysis in the period from 2019 to 2021. These patients were the main observation group. Patients of the main group were prescribed cinacalcet for the correction of secondary hyperparathyroidism. The primary endpoint of the study was death from any cause, surrogates - deaths from cardiovascular events, fractures, parathyroidectomy.

Results. At the end of the follow-up period, the target PTH level was in 48 (64.9%) of the 74 survived patients (main group). In another 22 (29.7%) patients the PTH level was $\geq 40\%$ lower than the initial level. There were no significant changes in PTH levels in 4 (5.4%) patients. At the end of treatment, the level of PTH in the main group was 398 (385; 521.4) pg/ml ($p < 0.001$). The dose of cinacalcet was 60 (30; 90) mg/day.

At patients of the historical group in 18 months observation, the target PTH level was reached in 8 (10.4%) of the 77 survived patients, in 10 (12.9%) patients the PTH level decreased by more than 40% compared to baseline, and in 59 (76, 7%) of patients, there were no significant changes in PTH levels. At the end of treatment, the level of PTH in the historical group was 859.7 (568; 928.9) pg/ml ($p > 0.05$).

32 (23%) patients reported at least one adverse event (AE) associated with cinacalcet. The stated AEs in most cases were mild and did not require discontinuation of the drug. During the observation period in the historical group, the overall mortality rate was more than 1.7 times higher than in the main group, but this difference was not statistically significant (RR 1.76, 95% CI: 0.796 - 3.905). The cardiovascular mortality in the historical group was more than 2.4 times higher than in the main group, but this difference was not statistically significant (RR 2.47, 95% CI: 0.929 - 6.558). In the main group, 4 cases of fractures were recorded (4.9%). The frequency of fractures in the historical group was 2.4 times higher than in the main group, but this difference was not statistically significant (RR 2.425, 95% CI: 0.803 - 7.32). The difference in the frequency of parathyroidectomies was statistically significant in the historical group and was almost 3.3 times higher than in the main group (RR 3.306, 95% CI: 1.143 - 9.565).

Conclusions. The obtained data showed the high efficiency of cinacalcet in the correction of high PTH levels, as well as a beneficial effect on important clinical consequences.

Key words: secondary hyperparathyroidism, hemodialysis, parathyroid hormone, calcimimetic, cinacalcet.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Loboda O. M., Shifris I. M., Krasnyuk E. K., Dudar S. L., Savchuk V. M., Prusskiy F. O., Kulish V. O., 2022.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda: doctor_yelena@ukr.net

Article history:

Received December 06, 2021

Received in revised form

December 22, 2021

Accepted December 23, 2021



© Шіфріс І. М., Король Л. В., Красюк Е. К., Дудар С. Л., 2022

УДК: 616.717/.718-001.5-06:616.61-008.64-036.12-78-085.38]-07-085-089-035-036.8

О.М. Лобода¹, І.М. Шіфріс¹, Е.К. Красюк², С.Л. Дудар³, В.М. Савчук^{1,2},
Ф.О. Прусський², В.О. Куліш¹

Ефективність тривалого застосування цинакальцету у хворих на ХХН V ГД з вторинним гіперпаратиреозом: Проспективне дослідження з історичним контролем

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

²КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», м. Київ, Україна

³Національний інститут охорони здоров'я України ім П.Л.Шупика, Кафедра ортопедії і травматології №2, м. Київ, Україна

Резюме. Метою нашої роботи було визначити довгострокові ефекти прийому цинакальцету у гемодіалізних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено в 2 етапи. На 1 етапі проводився ретроспективний аналіз даних 238 амбулаторних карт хворих, які лікувалися гемодіалізом на базі Київського міського центру нефрології та діалізу в 2015–2018 рр. Згідно критеріїв включення виключення було відібрано для подальшого аналізу дані 93 хворих, які склали історичну групу спостереження. На 2 етапі було проведено проспективне когортне дослідження тривалістю 18 міс. У дослідження було включено 82 гемодіалізних пацієнта, які отримували лікування на базі КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу в період з 2019 по 2021 рр. Ці хворі склали основну групу спостереження. Хворим основної групи для корекції ВГПТ призначали цинакальцет. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, сурогатними – випадки смерті від серцево-судинних подій, перелому, паратиреоїдектомії.

Результати. В кінці періоду спостереження цільовий рівень ПТГ був у 48 (64,9%) з 74 пацієнтів, які залишилися живими (основна група). Ще у 22 (29,7%) пацієнтів рівень ПТГ був нижчим на $\geq 40\%$ порівняно з початковим рівнем. У 4 (5,4%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в основній групі становив 398 (385; 521,4) нг/мл ($p < 0,001$). Доза цинакальцету становила 60 (30; 90) мг/добу.

У хворих історичної групи через 18 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 8 (10,4%) з 77 пацієнтів, які залишилися живими, у 10 (12,9%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40% порівняно з вихідним рівнем, а у 59 (76,7%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 859,7 (568; 928,9) нг/мл ($p > 0,05$).

32 (23%) хворих повідомили принаймні про одне небажане явище (НЯ), пов'язане з прийомом цинакальцету. Констатовані НЯ в більшості випадків мали легку ступінь вираженості та не потребували відміни препарату. За період спостереження в історичній групі рівень загальної смертності був більш ніж в 1,7 разів вищим, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 1,76, 95% ДІ: 0,796 – 3,905). При цьому серцево-судинна смертність в історичній групі була більш ніж в 2,4 рази вищою, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,47, 95% ДІ: 0,929 – 6,558). У основній групі зафіксовано 4 випадки переломів (4,9%). При цьому в історичній групі частота переломів була в 2,4 рази вища, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,425, 95% ДІ: 0,803 – 7,32). Різниця в частоті паратиреоїдектомій була статистично значущою й в історичній групі вона була майже в 3,3 рази вища, ніж в основній групі (RR 3,306, 95% ДІ: 1,143 – 9,565).

Висновки. Отримані дані показали високу ефективність цинакальцету в корекції високих рівнів ПТГ, а також сприятливий вплив на важливі клінічні наслідки.

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз, гемодіаліз, паратиреоїдний гормон, кальциміметик, цинакальцет.

Вступ. Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) - хронічне захворювання, яке характеризується надмірною секрецією паратиреоїдного гормону (ПТГ) внаслідок компенсаторної гіперфункції ПЩЗ, що розвивається при тривалій гіпокальціємії, дефіциті

вітаміну D і / або гіперфосфатемії різного генезу. В основному захворювання обумовлено гіперплазією більше однієї ПЩЗ [1]. Всі ці стани мають місце при хронічній хворобі нирок (ХХН), яка є найбільш частою причиною розвитку ВГПТ. У міру прогресування ХХН підвищені концентрації ПТГ в сироватці крові призводять до високообмінних захворювань кісток, до кальцифікації судин в усьому організмі і клапанів серця, переломів кісток і підвищенню ризику загальної і серцево-судинної смертності [2-5]. Оскільки ведення пацієнтів з

Лобода Олена Миколаївна
doctor_yelena@ukr.net

ускладненнями ВГПТ є важким клінічним завданням, рання діагностика і правильне лікування хворих на ранніх стадіях ХХН у багато разів зможуть зменшити ризик ускладнень і відсоток смертності в даній популяції пацієнтів. Після відкриття кальцій-чутливого рецептора (КЧР, CaSR), як первинного регулятора синтезу і секреції ПТГ, стало можливим створення нового класу препаратів для лікування ВГПТ. Відмінною особливістю кальциміметиків від препаратів вітаміну D є їх здатність одночасно знижувати концентрації ПТГ, кальцію і фосфору крові [6, 7]. Першим представником кальциміметиків є цинакальцет - пероральний алостеричний модулятор, який взаємодіє з трансмембранною ділянкою КЧР, підвищує чутливість рецептора до позаклітинного кальцію і посилює сигнальну трансдукцію, тим самим знижує синтез ПТГ [8, 9]. Основним показанням для призначення препарату є ВГПТ у пацієнтів з ХХН-V стадії, які лікуються гемодіалізом (ГД). Численні дослідження продемонстрували, що призначення цинакальцету забезпечує значне поліпшення контролю рівнів ПТГ, фосфору і кальцію, також знижує кількість паратироїдектomій [10]. Цинакальцет був першим кальциміметиком, схваленим для клінічного застосування. Понад 15 років після його синтезування було показано, що цинакальцет ефективно знижує рівень ПТГ та покращує біохімічний контроль мінеральних та кісткових порушень у пацієнтів, які лікуються ГД. Три рандомізованих контрольованих дослідження проаналізували вплив лікування цинакальцетом на важкі клінічні результати, такі як кальциноз судин, гістологія кісток, серцево-судинна смертність та захворюваність. Однак остаточний висновок про вплив цинакальцету на важкі наслідки ВГПТ залишається неуточненим [11]. Застосування цинакальцету і можливість адекватного титрування дози препарату обмежені його такими небажаними явищами, як нудота, блювота, діарея [12]. Однією з причин розвитку диспепсичних ускладнень вважають уповільнене спорожнення шлунка на тлі терапії, короткий період напіввиведення цинакальцету і виражені зміни його концентрації між введеннями.

Мета роботи: визначити довгострокові ефекти прийому цинакальцету у гемодіалітичних пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом.

Матеріали та методи: Дослідження було виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН VД стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

Дослідження було проведено в 2 етапи. На 1 етапі проводився ретроспективний аналіз даних 238 амбулаторних карт хворих, які лікувалися гемодіалізом на базі Київського міського науково-практичного центру нефрології та діалізу в 2015-2018 рр. Згідно критеріїв включення виключення було відібрано для подальшого аналізу дані 93 хворих,

які склали історичну групу спостереження. Критеріями включення хворих у ретроспективне дослідження були: вік понад 18 років, наявність ВГПТ з сироватковою концентрацією ПТГ понад 500 пг/мл, лікування гемодіалізом > 3-х місяців. Критеріями виключення вважались: незгода пацієнта на участь в дослідженні, вік <18 років, тривалість гемодіалізу ≤ 3 місяців, гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу в анамнезі, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), рівень гемоглобіну < 70 г/л, інформація про гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані упродовж 3-х місяців до початку аналізу, онкологічні захворювання, трансплантація нирки в анамнезі, гостра та хронічна печінкова недостатність, психічні розлади. Нами було проаналізовано зміни основних параметрів фосфор-кальцієвого обміну (фосфор, кальцій, ПТГ) протягом 18 міс. – дані аналізи визначалися кожні 3 міс. Також аналізувалися загальна та серцево-судинна смертність, кількість переломів та паратироїдектomій за цей період.

На 2 етапі було проведено проспективне когортне дослідження тривалістю 18 міс. У дослідження було включено 82 гемодіалітичних пацієнта, які отримували лікування на базі КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу», яке є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «ІН НАМН», в період з 2019 по 2021 рр. Усі 82 пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, наявність ВГПТ з сироватковою концентрацією ПТГ понад 500 пг/мл, але не більше ніж 1000 пг/мл, лікування гемодіалізом > 3-х місяців, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критерії виключення були, як і в історичній групі. Ці 82 хворих склали основну групу. Всі 82 пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». У всіх хворих основної групи після включення в дослідження проведена оцінка результатів лабораторного обстеження з визначенням сироваткових рівнів кальцію, фосфору та ПТГ. Хворим основної групи для корекції ВГПТ призначали цинакальцет. Початкова доза цинакальцету становила 30 мг 1 раз на добу. Титрування дози цинакальцету проводилося кожні 2 тижні. Цільовий рівень ПТГ становив < 400 пг/мл. Титрування проводилося до досягнення цільового рівня ПТГ або максимальної дози цинакальцету 180 мг 1 раз на добу. Після досягнення цільового рівня ПТГ лікування продовжувалося в підтримуючій дозі – той, завдяки якій вдалося досягнути цільового рівня ПТГ. До досягнення цільового рівня ПТГ або максимальної дози цинакальцету визначення ПТГ сироватки крові

проводилося 1 раз на 4 тижні, кальцію сироватки крові – 1 раз на 2 тижні. Після досягнення цільового рівню ПТГ або максимальної дози цинакальцету визначення ПТГ та кальцію сироватки крові проводилося щонайменше 1 раз на 3 міс. Контроль рівнів сироваткового фосфору проводився 1 раз в 3 міс. За вихідну точку спостереження хворих основної групи було взято дату підписання інформованої згоди. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від будь-якої причини, сурагатними – випадки смерті від серцево-судинних подій, переломів, паратиреоїдектомій.

Було проведено порівняння параметрів фосфор-кальцієвого обміну (фосфору, кальцію, паратгормону), показників загальної та серцево-судинної смертності, а також частоти переломів та паратиреоїдектомій в історичній та основній групах.

Хворі обох груп отримували лікування сеансами гемодіалізу не менше 3 разів на тиждень. Проводилася корекція анемії (препарати еритропоетинів, заліза, фолієвої кислоти за показами), артеріальної гіпертензії, за показами використовували фосфатзв'язуючі препарати (севеламер або кальціймісткі препарати) та альфакальцидол. Хворі на цукровий діабет для контролю глікемії використовували інсулінотерапію.

Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці з використанням методів параметричного і непараметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016.

Статистичний аналіз проводився з використанням програми STATISTICA 12 (розробник - StatSoft, Inc). Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Колмогорова-Смирнова. Оскільки розподіл основної частини параметрів був відмінним від нормального, сукупності кількісних показників описувалися за допомогою значень медіани (Me) і нижнього і верхнього квартилей (Q1;Q3). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Для міжгрупового порівняння кількісних даних двох незалежних виборок статистичну значущість різниці встановлювали за допомогою U-тесту за методом Манна-Уїтні. Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона, з виправленням Йетса на безперервність при числі ступенів свободи, що дорівнює 1. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику, з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Оцінка функції виживання пацієнтів проводилася за методом Каплана-Мейєра.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Результати роботи. В досліджуваних групах не було виявлено статистично значущої різниці за віком, статтю, нозологією ХХН, тривалістю та адекватністю ГД, залишковою функцією нирок (табл. 1)

Таблиця 1

Характеристика хворих на ХХН V Д в групах порівняння

Показник	Основна група (n=82)	Історична група (n=93)	p
Причина ХХН			
Гломерулонефрит n (%)	37 (45,1)	44 (47,3)	>0,05
Цукровий діабет n (%)	30 (36,5)	30 (32,3)	>0,05
Пієлонефрит (в т.ч. на тлі полікістозної хвороби нирок) n (%)	10 (12,2)	15 (16,1)	>0,05
Інші ураження n (%)	5 (6,2)	4 (4,3)	>0,05
Демографічні показники			
Вік, роки	57 (47;65)	57 (46;65)	>0,05
Чоловіків n (%)	45 (54,8)	59 (63,4)	>0,05
Число пацієнтів віком > 60 років n (%)	32 (39)	24 (25,8)	>0,05
Діаліз-асоційовані показники			
Тривалість лікування ГД, міс.	38,5 (23;78)	34 (22;64)	>0,05
Анурія, (n/%)	62 (75,6)	59 (63,4)	>0,05
eKt/V	1,39 (1,32;1,44)	1,38 (1,29;1,42)	>0,05
Число пацієнтів з eKt/V > 1,2 (n/%)	80 (97,6)	90 (96,8)	>0,05

До початку лікування рівень ПТГ в основній групі становив 844,2 (697,9; 909) пг/мл. Через 6 міс. після початку лікування цинакальцетом цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 35 (42,7%) пацієнтів (основна група). Ще у 40 (48,9%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40%. У 7 (8,4%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. Доза цинакальцету становила 60 (30; 90) мг/добу.

До початку лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 860 (673,6; 923,4) пг/мл. У хворих історичної групи через 6 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 6 (6,5%) пацієнтів, у 10 (10,8%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40%, а у 77 (82,7%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було.

В кінці періоду спостереження цільовий рівень ПТГ був у 48 (64,9%) з 74 пацієнтів, які залишилися живими (основна група). Ще у 22 (29,7%) пацієнтів рівень ПТГ був нижчим $\geq 40\%$ порівняно з початко-

вим рівнем. У 4 (5,4%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в основній групі становив 398 (385; 521,4) пг/мл ($p < 0,001$). Доза цинакальцету становила 60 (30; 90) мг/добу.

У хворих історичної групи через 18 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий у 8 (10,4%) з 77 пацієнтів, які залишилися живими, у 10 (12,9%) пацієнтів рівень ПТГ знизився більш ніж на 40% порівняно з вихідним рівнем, а у 59 (76,7%) пацієнтів суттєвих змін в рівнях ПТГ не було. В кінці лікування рівень ПТГ в історичній групі становив 859,7 (568; 928,9) пг/мл ($p > 0,05$).

Динаміка показників ПТГ в основній та історичній групі подана на рис. 1.

Динаміка показників сироваткових фосфору та кальцію була наступною. В основній групі рівень кальцію сироватки крові знизився з 2,3 (2,2; 2,4) до 2,2 (2,1; 2,3) ммоль/л ($p < 0,05$), в історичній – з 2,4 (2,2; 2,43) до 2,3 (2,2; 2,4) ммоль/л ($p > 0,05$) (рис. 2).

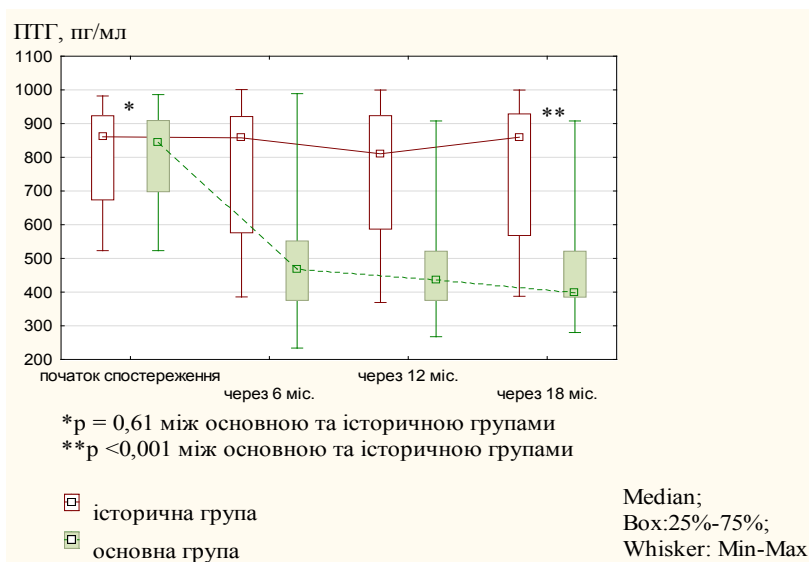


Рис. 1. Динаміка показників ПТГ в основній та історичній групах.

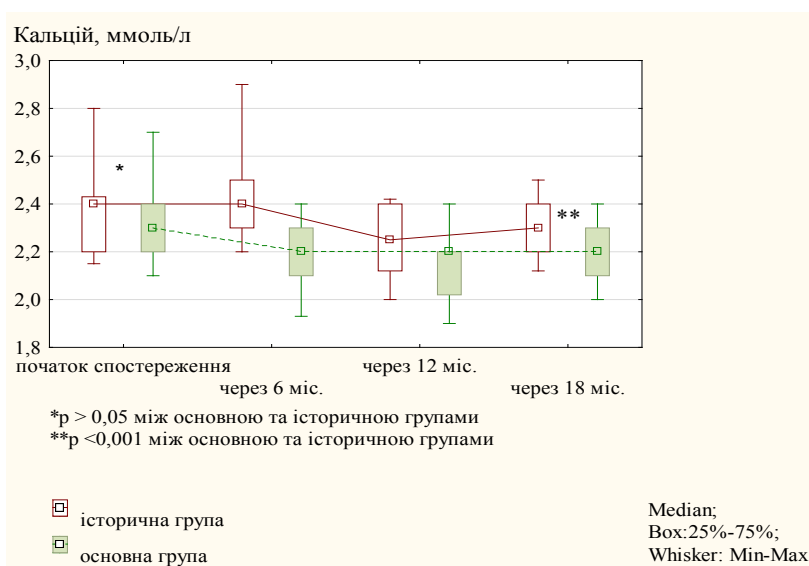


Рис. 2. Динаміка показників кальцію сироватки крові в основній та історичній групах.

В основній групі рівень сироваткового фосфору знизився з 2,15 (1,79; 2,24) до 1,51 (1,35; 1,75) ммоль/л ($p < 0,05$), в історичній – з 1,99 (1,67; 2,24) до 1,78 (1,57; 1,94) ммоль/л ($p < 0,05$) (рис. 3). В

основній групі зниження фосфору було більш вираженим, а різниця між показником сироваткового фосфору в основній та історичній групах є статистично значущою.

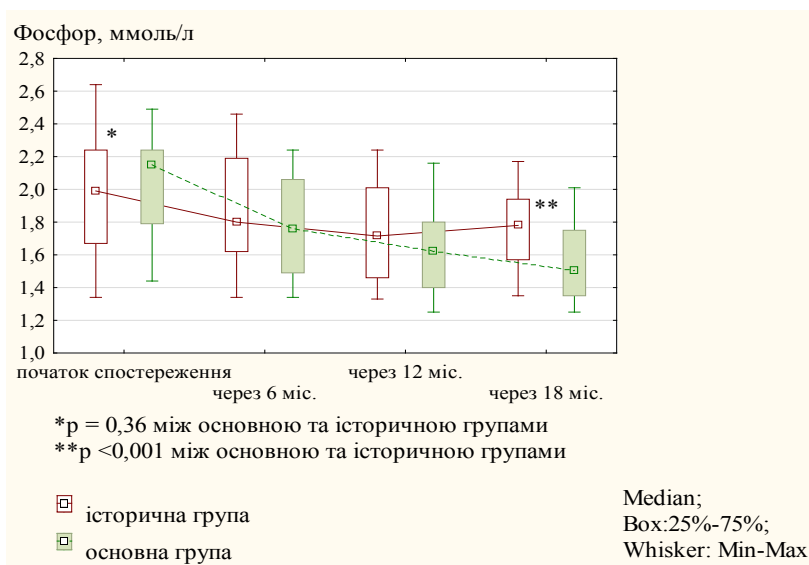


Рис. 3. Динаміка показників фосфору сироватки крові в основній та історичній групах.

32 (23%) хворих повідомили принаймні про одне небажане явище (НЯ), пов'язане з прийомом цинакальцету. При цьому частота НЯ не залежала від дози препарату. Нудота виникла у 8 хворих (9,7%), блювота – 3 (3,7%), діарея - у 5 (6,1%) хворих. Були поодинокі повідомлення про головний біль, епізоди гіпотензії, м'язові судоми, біль у кінцівках. Безсимптомна гіпокальціємія була зареєстрована у 32 (39%) хворих, симптомна гіпокальці-

ємія – у 4 хворих (4,9%). Констатовані НЯ в більшості випадків мали легку ступінь вираженості та не потребували відміни препарату. Симптомну гіпокальціємію лікували препаратами кальцію, альфакальцидолу та тимчасовим зменшенням дози цинакальцету.

Аналіз кінцевих точок дослідження констатував суттєві відмінності в групах порівняння (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічні наслідки, що зареєстровані протягом 18-ти місяців у хворих на ХХНВ Д ст. залежно від тактики лікування ВГПТ

Клінічні наслідки	Групи хворих	
	Основна група (n=82)	Історична група (n=93)
	n (%)	n (%)
Випадки смерті	8 (9,8%)	16 (17,2%)
	$\chi^2 = 2,04, p = 0,15$	
СС смерть	5 (6,1%)	14 (15,1%)
	$\chi^2 = 3,61, p = 0,06$	
Переломи кісток	4 (4,9%)	11 (11,8%)
	$\chi^2 = 2,67, p = 0,1$	
Паратиреоїдектомії	4 (4,9%)	15 (16,1%)
	$\chi^2 = 5,7, p = 0,017$	

За період спостереження в історичній групі рівень загальної смертності був більш ніж в 1,7 разів вищим, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 1,76, 95% ДІ: 0,796 – 3,905). При цьому серцево-судинна смертність в історичній групі була більш ніж

в 2,4 рази вищою, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,47, 95% ДІ: 0,929 – 6,558). Аналіз виживання не показав статистично значущої відмінності у хворих основної та історичної груп (рис. 4).

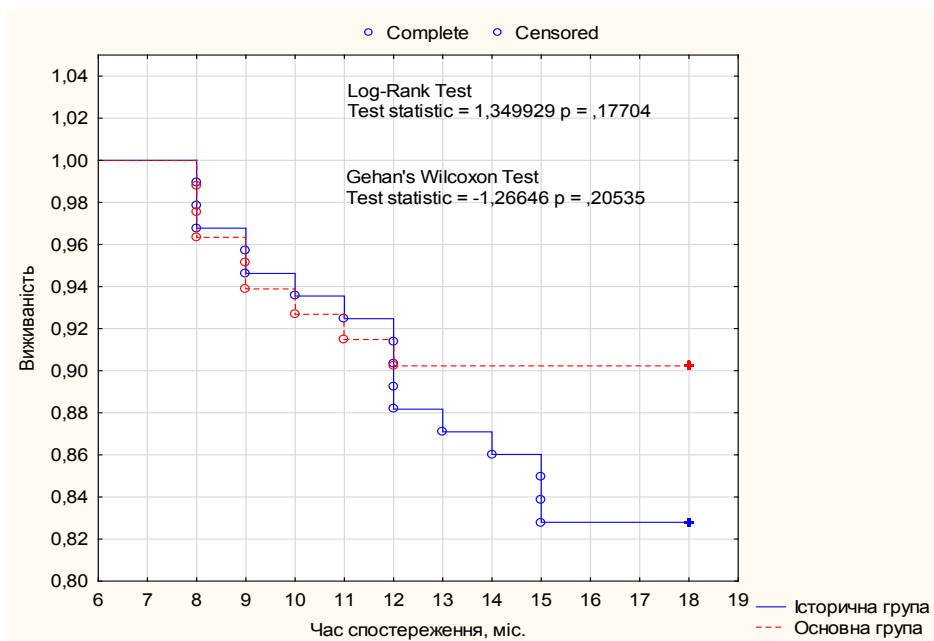


Рис. 4. Вживаність пацієнтів основної та історичної груп за період спостереження 18 міс.

За період спостереження (18 міс.) було у основній групі зафіксовано 4 випадки переломів (4,9%). При цьому в історичній групі частота переломів була в 2,4 рази вища, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою (RR 2,425, 95% ДІ: 0,803 – 7,32).

Статистично значущою виявилася різниця в частоті паратироїдектомій: в історичній групі вона була майже в 3,3 рази вища, ніж в основній групі (RR 3,306, 95% ДІ: 1,143 – 9,565) (рис. 5).

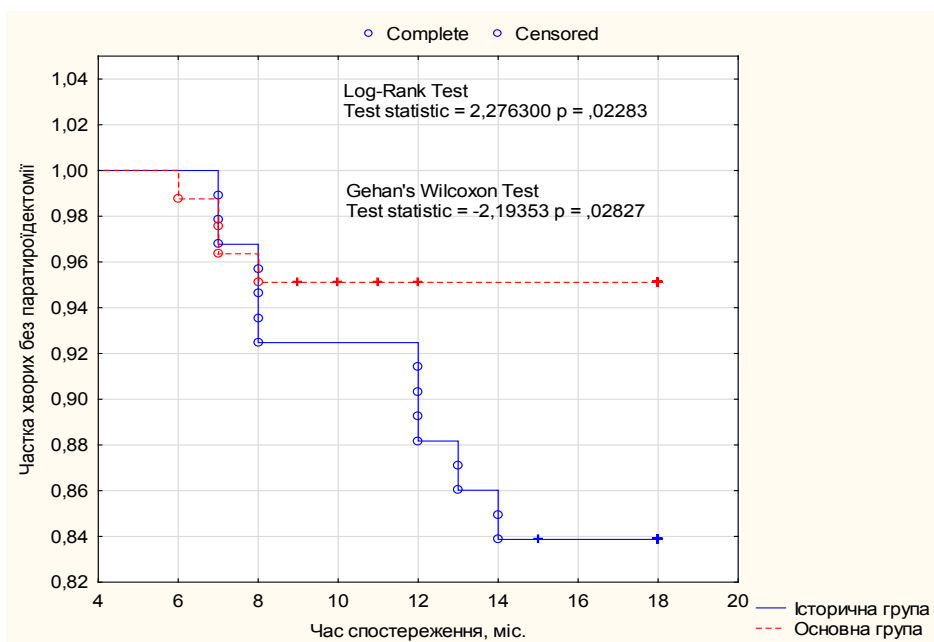


Рис. 5. Частота паратироїдектомій в основній та історичній групах.

Обговорення. Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) – часте та серйозне ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН) у діалітичних пацієнтів, яке асоціюється з низкою негативних наслідків: підвищеною частотою переломів, зниженням якості життя, підвищеним ризиком загальної та серцево-судинної смертності [13, 14].

Згідно з клінічними рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) з мінерально-кісткових порушень при ХХН, перебіг ВГПТ у діалітичних пацієнтів з ХХН контролюється дієтичними обмеженнями за вмістом фосфору та фармакотерапією (фосфат-знижувальні препарати, пероральні або парентеральні препарати вітаміну D, кальціміетики) [15].

В нашій роботі ми вперше в Україні проаналізували вплив 18-місячного прийому цинакальцету на перебіг ВГПТ у гемодіалізних хворих.

Слід зазначити, що більшість досліджень, проведених у світі аналізували ефективність цинакальцету гідрохлориду за більш короткі проміжки часу (до 12 міс.). Дані нашого дослідження показали, що в кінці періоду спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий 64,9% пацієнтів основної групи, а в історичній групі через 18 міс. спостереження цільовий рівень ПТГ був досягнутий лише у 10,4% пацієнтів. Це корелює з даними дослідження Jacques Rottembourg зі співавторами [12]. В цьому дослідженні проводилася ретроспективна оцінка показників мінерального обміну у гемодіалізних хворих з ВГПТ, які лікувалися цинакальцетом. Аналіз охоплював період між 2005 та 2015 роками, вивчалися дані 1268 пацієнтів, які лікувалися у семи французьких центрах гемодіалізу. Тривалість спостереження 21 ± 12 місяців. Дане дослідження показало подібні результати: на кінець дослідження 58,9% хворих мали контрольований середній ПТГ 304 ± 158 пг/мл і 41,1% неконтрольований ВГПТ. Автори звертають увагу, що рівень ПТГ залишався високим та не досягав рекомендованого у хворих з важким ВГПТ та за відсутності дотримання рекомендацій лікаря, низькій комплаєнтності пацієнтів, а також пацієнтів більш молодшого віку. Отримані результати говорять про доцільність більш раннього початку лікування ВГПТ. Ефективність цинакальцету при лікуванні ВГПТ продемонстрована і в інших дослідженнях [16].

Наявність ВГПТ асоціюється з кальцифікацією судин, серцево-судинною захворюваністю та смертністю від усіх причин, з переломами кісток та паратиреоїдектоміями. Після початку лікування гемодіалізом, кальциноз судин прогресує набагато швидше, ніж у загальній популяції. Це призводить до збільшення ризику загальної та серцево-судинної смертності [2]. У проспективному когортному дослідженні Накаяма та інші [17] оцінили вплив цинакальцету на кальцифікацію черевної аорти шляхом обчислення індексу площі кальцифікації аорти (АСАІ) до та після лікування цинакальцетом (-12, 0, 12, 24 та 36 місяців). Середні значення АСАІ не зменшувалися протягом періоду спостереження (21,4% на початку, 23,9% через 12 місяців, 23,7% через 24 місяці та 24,3% через 36 місяців). В той же час, Tsuruta et al. [18] порівнювали кальцифікацію коронарної артерії (САС) у групах цинакальцету ($n = 8$) та контролі ($n = 60$), та визначали зниження (-0,094/рік) показника САС при використанні цинакальцету, тоді як посилення САС спостерігалось у контрольній групі (+ 0,034/рік). Однак результати не були статистично значущими ($P = 0,102$).

Підвищення сироваткових рівнів фосфору, кальцію та ПТГ пов'язане зі смертю та серцево-судинними наслідками [19, 20]. В роботі G.A. Block та співавт. [21] пацієнти, включені в дослідження,

отримували внутрішньовенну (в/в) терапію вітаміном D (сурогат для діагностики ВГПТ). З 19 186 пацієнтів 5976 отримували також цинакальцет, час спостереження був до 26 місяців. Було виявлено, що показники загальної та серцево-судинної смертності були значно нижчими у тих, хто лікувався цинакальцетом, порівняно з тими, хто не отримував кальциміметик. У post hoc аналізі Cunningham et al. [22] були об'єднані дані про клінічні результати чотирьох РКД 3 фази. Було показано, що лікування цинакальцетом призвело до значного зниження ризику серцево-судинної госпіталізації (HR 0,61; 95% ДІ 0,43–0,86) та незначної тенденції до зменшення загальної смертності. Це та інші спостереження, а також проспективне дослідження EVOLVE [23], в якому взяли участь 3883 пацієнти на гемодіалізі з помірним та важким ВГПТ, показали, що цинакальцет знижував ризик смерті та серйозних серцево-судинних подій у літніх, але не молодших, пацієнтів. В той же час Palmer SC та співавт. [24] опублікували мета-аналіз рандомізованих досліджень, які оцінювали вплив терапії кальциміметиками на смертність та побічні ефекти у дорослих із ХХН. Аналізуючи дані 18 досліджень, які включали 7446 пацієнтів, вони виявили, що цинакальцет мало, або взагалі не впливав на смертність від усіх причин (RR 0,97; 95% ДІ 0,89–1,05) та недостовірно впливав на серцево-судинну смертність (RR 0,67; 95% ДІ 0,16–2,87). Отримані нами результати корелюють з даними Palmer SC зі співвітчужчів [21]: ми не отримали статистично значущої різниці в рівнях загальної та серцево-судинної смертності в групі цинакальцету порівняно з історичною групою, хоча відмічалася тенденція до зменшення цих показників.

Частота переломів в нашому дослідженні була вищою в історичній групі, ніж в основній (11,8% проти 4,9%), однак ця різниця не була статистично значущою. Ми отримали статистично значущу різницю в кількості паратиреоїдектомій: застосування цинакальцету зменшувало кількість паратиреоїдектомій майже у 3,3 рази – 4,9% проти 16,1% в історичній групі. Ці дані частково співпадають з результатами, опублікованими Cunningham J. та співавт. [22]. В цій роботі проводився об'єднаний аналіз даних про безпеку (паратиреоїдектомія, переломи, госпіталізація та смертність) із 4 аналогічних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, в яких брали участь 1184 суб'єкта (697 рандомізовані в групу цинакальцету, 487 – в плацебо групу) із ТХНН та неконтрольованим ВГПТ. Застосування цинакальцету призвело до значного зниження ризику паратиреоїдектомії (RR 0,07, 95% ДІ 0,01–0,55), переломів (RR 0,46, 95% ДІ 0,22–0,95) і серцево-судинної госпіталізації (RR 0,61, 95% ДІ 0,43–0,86) порівняно з плацебо. В той же час у дослідженні EVOLVE [25], некоригований аналіз «намірів лікування» («intention-to-treat») не показав зниження ризику

переломів за умови застосування цинакальцету. З іншого боку, коли проводився аналіз з корекцією на відмінності у вихідних характеристиках, множинні переломи та/або події, що спричинили припинення прийому досліджуваного препарату, застосування цинакальцету знижувало частоту клінічних переломів на 16–29%.

Цей ефект цинакальцету у зменшенні переломів не є несподіваним, враховуючи повідомлення, які показали покращення гістологічної картини кістки при використанні кісткової гістоморфометрії у пацієнтів, які отримували цинакальцет. У дослідженні BONAFIDE [26] застосування цинакальцету загалом покращувало гістологію кісток (підтверджено результатами кісткової біопсії, яка проводилася до призначення цинакальцету, та через 6–12 міс. після лікування).

Наше дослідження має певні обмеження, насамперед пов'язане з використанням у якості порівняння історичну групу. І хоча дані для аналізу ретельно відбиралися згідно критеріям включення та виключення, неможливим є врахування всіх факторів впливу на рівень ПТГ.

Висновки. Отримані дані показали високу ефективність цинакальцету в корекції високих рівнів ПТГ, а також сприятливий вплив на важливі клінічні наслідки. Результати нашого дослідження показали, що застосування цинакальцету протягом 18 міс. дозволило досягнути цільового рівню ПТГ у 64,9% пацієнтів. Частота небажаних явищ становила 23%, але констатовані НЯ в більшості випадків

мали легку ступінь вираженості та не потребували відміни препарату. В порівнянні з історичною групою, застосування цинакальцету зменшило частоту паратироїдектомії майже в 3,3 рази ($p < 0,05$). Загальна та серцево-судинна смертність в історичній групі була в 1,7 та 2,4 рази вищою відповідно, однак ця різниця не була статистично значущою. Так само, в історичній групі частота переломів була в 2,4 рази вища, ніж в основній групі, однак ця різниця не була статистично значущою.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН VD стадії», державний реєстраційний номер: 0119U000001.

Внесок кожного автора.

Лобода О.М., Шіфріс І.М., Савчук В.М.: концепція та дизайн дослідження, обстеження пацієнтів, збір та аналіз клінічних даних, забір біологічного матеріалу, формування бази даних, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз отриманих результатів, інтерпретація та узагальнення клінічних і біохімічних результатів, написання статті

Красюк Е.К., Прусський Ф.О., Куліш В.О.: відбір та ведення хворих, забір біологічного матеріалу.

Дудар С.Л.: обстеження та ведення хворих, які потребували супроводу травматолога-ортопеда, аналіз літературних джерел.

Література (References):

1. *Goodman WG, Quarles LD.* Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74(3):276-288. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002287>.
2. *Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>.
3. *Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al.* Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2013;17(2):221-228. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12030>.
4. *Dudar S L.* Переломи кісток у хворих на хронічну хворобу нирок. *Український Журнал Нефрології та Діалізу.* 2021; (3(71): 88-96. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(71\).2021.10](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10).
5. *Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al.* High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):166-173. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.279>.
6. *Hofer AM, Brown EM.* Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):530-538. <https://doi.org/10.1038/nrm1154>.
7. *Lindberg JS.* Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;(95):S33-36. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09505.x>.
8. *Dorsch O.* Use of cinacalcet in a patient on long-term dialysis with end-stage renal failure and refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):637-640. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl547>.
9. *Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et al.* Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(2):627-635. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.057273>.
10. *Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al.* Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial.* 2016;20(1):6-11. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12352>.

11. Nakashima D, Takama H, Ogasawara Y, et al. Effect of cinacalcet hydrochloride, a new calcimimetic agent, on the pharmacokinetics of dextromethorphan: in vitro and clinical studies. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(10):1311-1319. <https://doi.org/10.1177/0091270007304103>.
12. Jacques Rottembourg, Pablo Ureña-Torres, Daniel Toledano et al. Factors associated with parathyroid hormone control in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet in real-world clinical practice: Mimosa study. *Clinical Kidney Journal*. Volume 12, Issue 6, December 2019:871-879. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz021>.
13. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int*. 2017 Dec;92(6):1343-1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
14. Yang Xu, Marie Evans, Marco Soro, Peter Barany, Juan Jesus Carrero. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*. Volume 14, Issue 10, October 2021: 2213-2220. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab006>.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [published correction appears in *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Dec;7(3):e1]. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
16. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2305-2314. doi: 10.2215/CJN.02110310.
17. Nakayama K, Nakao K, Takatori Y, et al. Long-term effect of cinacalcet hydrochloride on abdominal aortic calcification in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013 Dec 18;7:25-33. doi: 10.2147/IJNRD.S54731.
18. Tsuruta Y, Ohbayashi T, Fujii M, et al. Change in coronary artery calcification score due to cinacalcet hydrochloride administration. *Ther Apher Dial*. 2008 Oct;12 Suppl 1:34-7. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00629.x.
19. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18. doi: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2.
20. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, et al. ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1948-55. doi: 10.1093/ndt/gfq219.
21. Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010 Sep;78(6):578-89. doi: 10.1038/ki.2010.167.
22. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1793-800. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x.
23. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 May 7;10(5):791-9. doi: 10.2215/CJN.07730814.
24. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001436. doi: 10.1371/journal.pmed.1001436.
25. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun;26(6):1466-75. doi: 10.1681/ASN.2014040414.
26. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):846-56. doi: 10.1038/ki.2014.349.