

Как развивался EVOLVE

Обзор одного исследования

А.Ю. Земченков^{1,2}

¹ Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

² Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

How has EVOLVE evolved

Single study review

A.Yu. Zemchenkov^{1,2}

¹ I.I. Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

² I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, nephrology and dialysis chair, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, кальцимиметики, цинакалцет, этелькалцетид, EVOLVE

Резюме

В обзоре рассмотрены публикации первичных и вторичных результатов крупнейшего рандомизированного исследования EVOLVE, оценивавшего влияние терапии цинакалцетом на сердечно-сосудистые исходы среди 3883 пациентов на протяжении до 5,6 лет. Несмотря на нейтральный результат по первичной составной конечной точке, серия вторичных анализов открывает возможность предложить пути повышения эффективности терапии, которые, впрочем, требуют подтверждения в специально организованных исследованиях. Улучшение (или тенденция к улучшению) сердечно-сосудистых исходов получено (1) при ограничении времени наблюдения полугодом после приема последней дозы препарата; (2) у пациентов старше 65 лет; (3) при снижении в ходе терапии уровня FGF23; (4) при учёте только "не-атеросклеротических" сердечно-сосудистых событий (5) у пациентов с исходным ПТГ ниже 900 пг/мл, (6) при исходном сроке диализа менее 2 лет. Последние два фактора указывают на меньшие риски наличия автономных аденом. Обсуждены возможные эффекты в отношении артериальной гипертензии, переломов, а также зависимость эффектов от уровней (терапии препаратами) витамина D, уровня кальция в диализирующем растворе. Трактовка результатов EVOLVE затруднена еще и тем, что протокол ставил целью снижение ПТГ до 300 пг/мл, тогда как Рекомендации KDIGO 2009 и их обновление 2017 года целевым уровнем определяет диапазон 300-600 пг/мл. Поиск оптимальной тактики применения кальцимиметиков актуализируется появлением в группе внутривенного препарата – этелькалцетида, обеспечивающего 100%-ную комплаентность пациента. Возможно, за счет пути введения препарата в прямом сравнении цинакалцета и этелькалцетида получена большая эффективность последнего, как и более высокая частота осложнений – в одинаковой степени – примерно на 10%.

Abstract

The review scrutinize the publication of primary and secondary results of one of the largest randomized trial in nephrology EVOLVE, which assessed the effects of treatment with cinacalcet or placebo in 3883 patients with secondary hyperparathyroidism on cardiovascular outcomes with follow-up up period of 5.6 years. Despite neutral results in primary end-point, the series of secondary analyses revealed the possibilities to suggest the ways for improving the efficiency of antihyperparathyroid strategies,

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56
Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: kletk@inbox.ru

Correspondence to: Zemchenkov Alexander. 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia
Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: kletk@inbox.ru

which nevertheless require special trials. The improvements in cardiovascular outcomes were observed: (1) while limiting the follow-up period to six months after treatment termination; (2) in patient older than 65 years; (3) while the FGF23 level decreased by $>30\%$ during the treatment; (4) while accounting only for "non-atherosclerotic" cardiovascular events; (5) in patients with baseline PTH level below 900 pg/ml; (6) in patients with baseline dialysis shorter than 2 years. The two latter factors indicate a lower probability of the development of autonomous adenomas. The results concerning hypertension and fractures are discussed as well as the dependence of cinacalcet effects from calcium dialysate concentrations and the vitamin D levels or VDRA therapy. The interpretation of EVOLVE results are further complicated due to the difference in protocol defined goals in PTH level (below 300 pg/ml) and target range of PTH, defined in current KDIGO guidelines (both 2009 and 2017 update). The searching of optimal practice of calcimimetics use are being actualized by recent approvement of intravenous drug in the class – etelcalcetide ensuring 100% compliance by route of administration; perhaps, it is the reason for its higher efficiency in head-to-head comparison as well as for higher incidence of side effects frequency – both approximately by 10

Key words: hyperparathyroidism, calcimimetics, cinacalcet, etelcalcetide, EVOLVE

*Как известно, драконов не существует.
Но такая примитивная констатация факта может
удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного.
Имеется, по меньшей мере, три типа драконов:
нулевые, отрицательные и мнимые.
Все они, как уже было сказано, не существуют,
однако каждый — на свой особый манер.
Станислав Лем
"Вероятностные драконы"*

Как известно, первичные результаты крупнейшего исследования EVOLVE были негативными [20]. Но такая примитивная констатация факта может удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного. Имеется, по меньшей мере, несколько предварительно установленных протоколом первичных и вторичных аналитических подходов. Серия последующих публикаций раскрывает перед нами условия и результаты применения цинакалцета у почти 4000 пациентов в нескольких странах мира на протяжении почти 8 лет. Безусловно, эта аналитика, не являясь твердым доказательством, несет в себе много важных выводов, позволяющих выстраивать современные алгоритмы коррекции минеральных и костных нарушений.

Первичная публикация результатов EVOLVE

Первичная публикация в самом конце 2012 года констатировала: рандомизация в группу лечения цинакалцетом в сравнении с плацебо не привела к снижению частоты первичной конечной точки исследования, в качестве которой был определен составной исход: смерть, инфаркт миокарда, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, развитие сердечной недостаточности или заболевания периферических сосудов. Протокол исследования был разработан к 2006 годуⁱ, и целевым уровнем ПТГ в то время Клиническими рекомендациями KDOQI (2003) был определен диапазон 150-300 пг/мл [44]. Этот

основанный почти полностью на мнении экспертов диапазон был ориентирован не на достижение твердых клинических исходов, а на недопущение морфологической картины выраженного гиперпаратиреоза, что совсем не обязательно содействует достижению благоприятных пациент-ориентированных результатов, как стало ясно уже ко времени выхода Клинических рекомендаций KDIGO (2009) [32]. Но в 2006 году в протоколе EVOLVE критерием включения был определен уровень ПТГ выше 300 пг/мл без указания на ограничение сверху. Дополнительными ограничениями служили только гипокальциемия ниже 2,1 ммоль/л и паратиреоидэктомия (ПТЭ): менее 3 месяцев назад и "ожидаемая" (?) в течение следующих 6 месяцев. В результате медиана ПТГ на старте составляла 692 пг/мл (10÷90% диапазон – 363-1694 пг/мл), общий кальций – $2,45 \pm 0,18$ ммоль/л, фосфаты – $2,10 \pm 0,45$ ммоль/л. Среди пациентов из России, составивших 7,3% популяции EVOLVE, уровни кальция ($2,50 \pm 0,23$ ммоль/л) и фосфатов ($2,26 \pm 0,52$ ммоль/л) были самыми высокими. 41% пациентов имели исходный уровень ПТГ в диапазоне 300÷600 пг/мл, 24% – 600÷900 пг/мл, 14% – 900÷1200 пг/мл и 21% – выше 1200 пг/мл [20].

Средняя длительность наблюдения в группе цинакалцета составила 21,2 месяца, в группе плацебо – 17,5 месяцев. Вызовом для исследователей явилось то обстоятельство, что клиническая картина довольно ясно указывала на то, к какой группе принадлежит пациент, и из-за появившейся доступности коммерческого цинакалцета в ряде стран существенное число пациентов из группы плацебо (20%) выходили из исследования. Вместо планировавшихся четырех исследование шло более 6 лет, поскольку его окончание было запланировано (исходя из необходимой статистической мощности) при достижении 1882 конечных точек [22]. Предполагавшийся средний срок ожидания этих событий у каждого пациента сместился с первоначальных 2,5 лет до четырех, а затем – до 5,4 годаⁱⁱ.

i <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839>

ii <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839>

Медиана суточной дозы цинакальцета составила 55 мг (10÷90% диапазон – 28÷130 мг).

Первичная конечная точка была достигнута у 48,2% пациентов в группе цинакальцета и в 49,2% в группе плацебо, с учётом стратификации по странам проведения исследования и наличию диабета относительный риск составил 0,93; (95% доверительный интервал [ДИ] 0,85÷1,02; $p=0,11$) – таким образом, семипроцентное снижение риска не достигло статистической значимости. При проведении вторичного анализа с коррекцией на исходные характеристики пациентов было получено значение 12% снижения риска составной конечной точки и 14% снижение риска смерти, которые были статистически значимыми, но не могут рассматриваться как первичный результат исследования и не несут в себе весомости доказательства первичного результата. При раздельном анализе рисков компонентов составной конечной точки также не было получено различий в отношении инфаркта миокарда, смерти, сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии и заболеваний периферических сосудов. Вторичными конечными точками было время до развития компонентов первичной конечной точки, для которых также не было получено различий.

Исследование было длительным; принципы доказательной медицины отдают предпочтение анализу *intention-to-treat* (по протоколу – исходному "намерению лечить"), то есть пациент, получивший хотя бы одну дозу исследуемого препарата остается в группе наблюдения до конца исследования независимо от того, как долго он продолжает прием лекарства. В результате пациенты, рандомизированные в группу активного лечения, но быстро прервавшие его, "размывают" эффект, получаемый (возможно) в подгруппе пациентов, продолжающих прием препарата весь период наблюдения или существенную его часть. Учесть это обстоятельство помогает *Lag-Censoring Analysis* (LCA) – анализ с прекращением наблюдения через избранный интервал (6 месяцев в EVOLVE) после фактической остановки лечения. В результате события, произошедшие после этого срока, не учитываются в анализе исходов, что, с одной стороны, "очищает" исследуемую группу от фактически не лечившихся пациентов, а с другой стороны, возможно, смещает исследуемую популяцию в сторону "рафинированной" – более удобной для исследования группы, исключая пациентов с побочными реакциями/неэффективностью препарата, вынудившие часть пациентов отказаться от его применения [61]. Более того, в группе плацебо паратиреоидэктомию проводилась в 4 раза чаще, а этой операции с большей частотой подвергались пациенты более молодые и менее коморбидные; тем самым плацебо группа смещалась в сторону большей коморбидности и худших шансов на выживание. Аналогичное смещение могло произойти при LCA анализе в отношении частоты переломов: в ПТГ анализе снижение частоты

на 11% не достигло достоверности ($p=0,22$), а при цензурировании через 6 месяцев после прекращения приема препарата оценка снижения частоты составила 28% ($p=0,009$); при этом более быстрое выбытие из исследования молодых пациентов из плацебо группы при ПТЭ искусственно увеличивало долю пациентов старшего возраста с большими шансами на переломы.

Таким образом, LCA имеет ограничения на трактовку в качестве доказательной базы для выводов. В исследовании EVOLVE анализ LCA дал для части исходов статистически значимое снижение рисков: первичной точки – на 15%, сердечной недостаточности – на 28%, смерти – на 17%.

Первичная публикация результатов EVOLVE представляет и "биохимический" эффект терапии в качестве суррогатного исхода. Уровень паратормона от медианы 692 пг/мл снизился чуть более чем наполовину в течение первого года, но из-за постепенного снижения уровня ПТГ также и в группе плацебо (примерно на 30% – вероятно, из-за возросшего внимания к пациентам) различие в снижении ПТГ между группами ко второму году не превышало 40%. Возможно, по той же причине первоначальное снижение уровня фосфатов на 15% в группе цинакальцета через полтора года не отличалось от такового в группе плацебо. После первоначального снижения кальция к медиане 2,2 ммоль/л (от исходного уровня 2,45 ммоль/л) уровень кальция вернулся к медиане 2,35 ммоль/л через полтора года, а в группе плацебо не менялся на протяжении исследования.

Возможно, из-за сложности восприятия еще один анализ результатов EVOLVE авторами перенесен в приложение к первичной публикации, а читателями мало замечен – *inverse probability of censoring-weighted analysis* (IPCWA) – анализ с учетом обратной вероятности взвешенного цензурирования, который может иметь значения для целей данного обзора. Основаниями для прекращения терапии в исследовании была трансплантация почки, паратиреоидэктомию и переход на коммерчески доступный цинакальцет. Понятно, что не все пациенты исходной группы имели равные шансы на такие исходы в силу своего возраста, исходного уровня ПТГ (вероятно, связанного с уровнем автономности аденомы железы) и других факторов. Каждому пациенту присваивается весовой коэффициент, обратно зависящий от предсказанной вероятности прекращения терапии; последняя рассчитывается в отдельных анализах вероятной комплаентности пациентов в зависимости от исходных факторов. Если выделить пациентов с минимальными шансами на "мешающие" благоприятному исходу обстоятельства (что и делает названный анализ), можно получить условную группу пациентов с наибольшей вероятностью на благоприятный исход и придать ей в общем анализе больший вес. IPCWA для EVOLVE дал статистически достоверное 10% снижение риска для каждого из оснований

цензурирования (АТП, ПТЭ, коммерческий цинакалцет), а при учете любого из этих оснований – 14% снижение риска достижения первичной конечной точки. Использование этого анализа приемлемо лишь в случае подтверждения одинакового прогноза для пациентов, прекративших терапию, и пациентов, продолжавших лечение; такого подтверждения в публикациях EVOLVE не представлено [61].

В заключении к первичной публикации результатов авторы, признавая "неопределенный" результат исследования, подчеркивают, что оно имело сильные стороны (включая различные географические регионы проведения и реальную практику сопутствующего лечения, длительный срок проведения с очень низким уровнем потери пациентов из наблюдения и отдельную регистрацию сердечно-сосудистых событий), но обладало и определенными ограничениями: статистическая мощность была снижена в результате более низкой в сравнении с ожиданиями частотой событий (что потребовало продления исследования), до 20% пациентов из плацебо-группы перешли на коммерческий цинакалцет, произошел дисбаланс в рандомизации по возрасту (группа цинакалцета была в среднем старше на 1 год).

Означает ли это, что помимо информации о минимальном и статистически пограничном влиянии на риски твердых исходов мы не сможем вынести из этого крупнейшего исследования никаких выводов? Безусловно – нет.

Уже в приложении к первичной публикации можно рассмотреть определенные условия, в которых эффект терапии был, возможно, лучшим.

При непредусмотренном первичным протоколом разделении на подгруппы по исходному уровню ПТГ оценки рисков оказываются различными: при ПТГ менее 900 пг/мл (64% популяции) имеется тенденция к снижению риска достижения первичной конечной точки (хотя она и не достигает статистической значимости), при ПТГ выше 900 пг/мл такая тенденция отсутствует. Аналогична ситуация со сроком диализа: статистически пограничная тенденция к снижению рисков наблюдалась при сроках лечения диализом менее двух лет. Сочетание этих двух факторов, возможно, указывает, что положительный эффект достигался при относительно ранних стадиях гиперплазии паращитовидных желез, когда на них сохраняется достаточное количество рецепторов к кальцию (а также – к витамину D). Железа, достигшая стадии высокой автономности, перестает быть чувствительной к влияниям, реализуемым через рецепторы к кальцию и к витамину D.

Выделенная *post hoc* группа пациентов, получавших на старте

исследования препараты витамина D (59% популяции), также имела пограничное снижение риска достижения первичной конечной точки (0,89; 95% ДИ 0,79÷1,00).

Еще одно *post hoc* разделение по возрасту позволило выделить группу, для которой риски при терапии цинакалцетом были достоверно ниже (0,74; 95% ДИ 0,63÷0,86) – пациенты старше 65 лет (26% популяции). Пациенты моложе 65 лет не демонстрировали ни малейшей тенденции к улучшению выживаемости (0,99; 95% ДИ 0,88÷1,11).

Результаты подобных разделений пациентов на группы после проведения исследования (*post hoc*) не считаются доказательными, поскольку подвержены риску предвзятости (смещения): причинно-следственная связь не может быть установлена; не исключено, что оба явления, между которыми установлена связь, отражают какой-то иной (иные) фактор, являющийся причиной для обоих.

Пациенты старше и моложе 65 лет

Анализу причин различия в эффекте цинакалцета в разных возрастных группах была посвящена отдельная публикация [49]. Старшие пациенты ожидаемо в большей степени были отягощены сердечно-сосудистой патологией на старте исследования, и одним из объяснений могла бы быть низкая исходная частота сердечно-сосудистых событий у молодых, но отчетливое снижение рисков в старшей группе при полном отсутствии снижения рисков в более молодой группе делает такое предположение маловероятным. В дополнение к сравнению рисков достижения составной точки, представленной в первичной публикации, приведены сравнения рисков по её компонентам, по большинству из которых отмечено снижение рисков у старших пациентов, но ни по одному – у пациентов моложе 65 лет (Таблица 1).

Когда данные были цензурированы по коинтервенциям, снижающим уровень ПТГ (трансплантация почки, ПТЭ и начало приема коммерческого

Таблица 1

Различия в эффекте цинакалцета на снижение рисков в старшей и более молодой группе

Конечные точки исследования	относительный риск в группе цинакалцета в сравнении с плацебо; 95% доверительный интервал	
	моложе 65 лет	старше 65 лет
Первичная составная точка	0,99; 0,88÷1,11	0,74 ; 0,63÷0,86
Смерть от любой причины	1,01; 0,88÷1,16	0,73 ; 0,62÷0,86
Инфаркт миокарда	1,20; 0,92÷1,57	0,60 ; 0,43÷0,85
Нестабильная стенокардия	0,66; 0,43÷1,03	1,19; 0,62÷2,29
Сердечная недостаточность	0,82; 0,64÷1,03	0,76; 0,56÷1,05
Болезни периферических сосудов	0,99; 0,76÷1,28	0,69 ; 0,49÷0,96
Полужирным шрифтом выделены риски, значимо отличающиеся от 1		
Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [49]		

цинакалцета), соотношение эффекта цинакалцета на достижение первичной точки у пожилых и более молодых пациентов не изменилось. При этом следует отметить частота ко-интервенций, снижающих уровень ПТГ, в группе плацебо была несравненно чаще в молодых: ПТЭ 5,5 в год и 1,7 в год; АТП – 7,1 в год и 2,0 в год. Это могло изменять соотношение рисков.

Исходами, связанными с прогрессированием ВГПТ, в EVOLVE определены время до ПТЭ и время до развития тяжелого рефрактерного ВГПТ, определяемого по первому из трёх событий: (1) ПТГ > 1000 пг/мл при уровне кальция выше 2,6 ммоль/л в двух определениях или (2) в одном определении, но с назначением коммерческого цинакалцета (в пределах 2 месяцев) или (3) ПТЭ.

У пациентов старшего возраста редко проводились ПТЭ, возможно поэтому эффект цинакалцета на снижение частоты ПТЭ был замечен только в младшей группе, но при анализе времени до развития тяжелого рефрактерного ВГПТ цинакалцет был одинаково эффективен в старшей и младшей группах: 0,46; 95%ДИ 0,31÷0,69) и (0,43; 95%ДИ 0,36÷0,51).

У пожилых длительность терапии была короче (медианы 16 [10-90% 2-49] и 23 [2-52] месяца, а доза – ниже (медианы 46 [26-109] и 58 [29-136] мг/сутки, при том, что абсолютное снижение ПТГ было похожим в двух группах.

Различие в эффектах цинакалцета у пожилых и молодых могла быть обусловлена различной *подверженностью негативным эффектам* вторичного гиперпаратиреоза в различных возрастных группах. Эффект изменения минерального метаболизма, вызванный цинакалцетом, на кальцификацию интимы и меди артерий может быть снижен у молодых [58], поскольку исходная кальцификация, а также факторы, способствующие её прогрессированию (возраст и диабет), у них менее выражены. Соответственно, *подверженность позитивному эффекту* цинакалцета у молодых может быть ниже. Кроме того, существует связь между деминерализацией кости и кальцификацией сосудов; оба процесса более выражены у пожилых [41], что также может объяснять различия в эффекте цинакалцета. В культуре человеческих сосудистых гладкомышечных клеток кальциминетик повышал экспрессию кальций-чувствительных рецепторов и подавлял минерализацию [29].

Таким образом, весьма вероятно, что данные анализа отражают истинное различие в эффекте цинакалцета у пожилых и молодых, а не смещение рисков в результате естественных ограничений дизайна исследования или статистических артефактов. Частота побочных

специфических эффектов (тошнота, рвота, гипокальциемия) – оказалась одинаковой в обеих возрастных группах.

Эффект цинакалцета на атеросклеротические и не-атеросклеротические сердечно-сосудистые события (АСС и не-АСС)

Помимо возрастных аспектов еще одной попыткой найти эффективные (с позиции твердых пациент-ориентированных исходов) точки воздействия цинакалцета был анализ его влияния на частоту АСС и не-АСС [64]. При летальности в 19,3% в США 42% смертей были отнесены к сердечно-сосудистым [62]. При этом внезапная смерть зафиксирована в 27% случаев, а инфаркт миокарда – только в 5%. С патогенетической точки зрения вклад атеросклероза в возрастающее бремя сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с ХБП неясен, а важными являются другие процессы – миокардиальный фиброз и сосудистая кальцификация, что подтверждается и результатами оценки эффекта гиполипидемической терапии у пациентов на диализе [63]. Поскольку лишь в скорректированном на исходные характеристики пациентов анализе в EVOLVE удалось показать 12%-ное снижение риска, авторы предположили, что статистическая мощность исследования оказалась недостаточной из-за того, что в конечных точках были объединены АСС и не-АСС. В EVOLVE для разделения сердечно-сосудистых событий на атеросклеротические и не-атеросклеротические использована классификация, разработанная для исследования SHARP (оценивавшее эффекты гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП [12] (Таблица 2).

В скорректированном на более чем 20 факторов регрессионном анализе времени до первого фатального или нефатального сердечно-сосудистого события терапия цинакалцетом была связана с частотой данных событий на 10% меньшей, чем в группе плацебо (95% ДИ 0÷19%); аналогичный анализ в отношении сердечно-сосудистой смерти дал

Таблица 2

Разделение сердечно-сосудистых событий на атеросклеротические и не-атеросклеротические

атеросклеротические сердечно-сосудистые события	не-атеросклеротические сердечно-сосудистые события
инфаркт миокарда	сердечная недостаточность
ишемический инсульт	геморрагический инсульт
госпитализация из-за нестабильной стенокардии	фатальная эмболия легочной артерии
периферические сосудистые события	внезапная смерть
смерть при сосудистом вмешательстве	сердечно-сосудистая смерть по неизвестной причине
другие фатальные сердечно-сосудистые события	другие фатальные сердечно-сосудистые события

Таблица составлена по информации из публикации Wheeler D.C. et al. [64]

номинально статистически значимое снижение риска на 16% (95%ДИ $2\div 28\%$)ⁱⁱⁱ. В нескорректированном (ПТТ) анализе терапия цинакалцетом была связана со статистически пограничным снижением частоты не-АСС ($p=0,062$), тогда как различия в частоте АСС не было ($p=0,411$).

Риск не-АСС был ниже на 16% (95%ДИ $4\div 26\%$), а снижение риска АСС не достигла статистической значимости – 12% (95%ДИ $-1\div +24\%$).

Таким образом, результат, по заключению авторов, остался неопределенным, но указывал на вероятность большей относительной выгоды от терапии цинакалцетом в отношении не-атеросклеротических событий. В качестве дополнительного аргумента в пользу большей значимости не-АСС для диализных пациентов авторы приводят результаты исследования SHARP, продемонстрировавшего снижение эффекта гиполипидемической терапии (направленной против АСС) в подгруппах по мере снижения функции почек с полным нивелированием эффекта у диализных пациентов [12]. Некоторая неопределенность ряда заключений EVOLVE может быть связана не только со значительным выбытием и перетоком пациентов в другой статус (с учетом понижающих ПТТ ко-интервенций), но и смещением "классических" атеросклеротических (для общей популяции) событий в сторону не-атеросклеротических механизмов. В опубликованном анализе акцент сделан на не связанных с процессом лечения диализом факторах (учтены преимущественно исходные характеристики); возможно, учет и коррекция ряда показателей (в первую очередь, МХН-ХБП) позволит выделить пациентов с лучшими шансами на успех терапии цинакалцетом или определить ко-интервенции, эти шансы повышающие уже в ходе терапии.

Течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе и эффекты цинакалцета

Отчасти этой задаче посвящен еще один анализ, дающий оценку течения ВГПТ в группах EVOLVE [48]. В отношении течения ВГПТ были избраны три исхода – (1) ПТЭ, (2) тяжелый рефрактерный (unremitting) ГПТ, (3) начало приема коммерческого цинакалцета (последнее относилось, в основном, к группе плацебо), хотя это и было отклонением от протокола. В протоколе не было определено

ⁱⁱⁱ обозначая статистическую значимость "номинальной" авторы EVOLVE в настоящей и других публикациях подчеркивают, что принципы доказательной медицины не позволяют приводить результаты анализа, скорректированного на исходные и другие параметры, в качестве доказательства, если первичные результаты рандомизированного испытания не дали определенных результатов; в таких случаях результаты анализа рассматривают как "генерирующие новые гипотезы" для проверки в последующих специально спланированных исследованиях.

ни биохимических, ни клинических критериев для проведения ПТЭ. В ходе исследования стало ясно, что основания для решения о ПТЭ широко варьируют по центрам, странам и среди лечащих врачей (в группе плацебо шансы на ПТЭ для пациентов в России были в 2,2 раза, а в Канаде – в 3,7 раза выше, чем в США, несмотря на близкие исходные уровни ПТТ). Это явилось основанием для определения составной конечной точки, нивелирующей эти различия – тяжелого рефрактерного ГПТ (который также называют третичным или [неподавляемым] – nonsuppressible). Эта конечная точка исследования в соответствии с рекомендациями KDIGO [32] (2009) определена как достижение первого из трех событий:

- ПТТ > 1000 пг/мл с уровнем общего кальция сыворотки выше 2,6 ммоль/л в двух последовательных тестах;
- ПТТ > 1000 пг/мл с уровнем общего кальция сыворотки выше 2,6 ммоль/л в одном определении с назначением коммерческого цинакалцета в течение 2 месяцев;
- паратиреоидэктомия.

Данная публикация результатов EVOLVE описывает две различные истории: (1) практику применения цинакалцета по установленному протоколу и в условиях неограниченного доступа к препарату в популяции и (2) историю естественного течения ВГПТ в сопоставимой популяции, цинакалцет для которой был доступен только в случае выхода из исследования для получения коммерческого цинакалцета.

Средняя длительность наблюдения в группе цинакалцета составила 21,2 месяца, в группе плацебо – 17,5 месяцев. Медиана дозы цинакалцета (диапазон $10\div 90\%$) составила в EVOLVE 55 ($28\div 130$) мг, 38% пациентов достигли максимальной дозы в 180 мг/сутки (титрование дозы по протоколу шло в попытке достичь уровня ПТТ ниже 300 пг/мл, если ранее титрование не останавливали побочные эффекты). Целевым уровнем ПТТ в настоящее время не является диапазон $150\div 300$ пг/мл, каким он был установлен в протоколе в 2006 году в соответствии с действовавшими в то время рекомендациями K/DOQI [44] (2003). В рекомендациях KDIGO [32] 2009 целевым уровнем определен диапазон в $2\div 9$ верхних границ нормы ($130\text{--}585$ пг/мл), этот уровень повторён в частичном обновлении рекомендаций 2017 года. Поэтому с позиций сегодняшнего дня нам несколько затруднительно оценивать результативность EVOLVE с точки зрения возможности достижения изменившегося целевого диапазона ПТТ. Не исключено, что следование более мягким целевым диапазонам ПТТ и общего кальция привело бы к меньшей частоте побочных эффектов (тошнота и гипокальциемия), вынудившим 16% пациентов прекратить прием препарата. Неясным остается и значение гипокальциемии, вызванной цинакалцетом, с точки зрения рисков фатальных аритмий; известно, что гипокальциемия вне терапии кальцимиметиками связана с такими

Таблица 3

Интервенции в отношении ГПТ в EVOLVE

		цинакалцет (n=1948)	плацебо (n=1935)
прекратили прием		1300 (67%)	1360 (71%)
по протокольным причинам	Всего	738	619
	АТП	260	230
	ПТЭ	47	148
	низкий ПТГ	101	8
	Ca<1,88 ммоль/л	22	2
	побочные реакции	308 (16%)	229
не по протоколу (решение пациента, администратора, потеря контакта)		562	746
Доля пациентов на D – исходно 58%, (эквивалентная доза парикальцитола, исходная – 17±14 мкг/неделю)	1-ый год	55% (15±17 мкг)	65% (19±16 мкг)
	2-ой год	52 (16±16 мкг)	66% (20±21 мкг)
Доля Ca-содержащих ФСП (от исходной доли 53%)	1-ый год	60%	51%
	2-ой год	58%	49%
ПТЭ		140 (7%)	278 (14%)
Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [48]			

рисками. В большом наблюдательном исследовании из Тайваня изолированная гипокальциемия (<2,1 ммоль/л) повышала риск смерти у пациентов на гемодиализе на 38%, в сочетании с ПТГ выше 300 пг/мл – на 46%, а в сочетании с ПТГ ниже 150 пг/мл – на 77% [39]. Аналогичные данные получены в том же регистре в отношении пациентов на перитонеальном диализе [40]. Непонятным остается другое: несмотря на то, что гипокальциемия и другие дозозависимые осложнения были серьезным ограничением для применения цинакалцета, а рекомендации KDIGO 2009 года целевым уровнем ПТГ определяли 2÷9 верхних границ нормы (150÷600 пг/мл), сопредседатели и члены рабочей группы KDIGO (CKD-MBD), являясь соавторами РКИ по оценке эффективности нового кальцимиметика этелькалцетида (проведенных в 2013-2016 годах) [17, 16], вновь определили целевым уровнем ПТГ 100(!)-300 пг/мл.

Терапией препаратами витамина D (в среднем – эквивалентной 17 мкг/неделю парикальцитола дозе) были охвачены более половины пациентов, и эта доля в ходе исследования лишь незначительно снизилась

на фоне терапии цинакалцетом (Таблица 3) и незначительно увеличилась в плацебо. Почти 90% пациентов принимали ФСП, более половины – кальций-содержащие, причем доля последних в группе цинакалцета в ходе исследования увеличилась. Аналогичная картина наблюдалась и в более поздних двух параллельных исследованиях с этелькалцетидом (2017) [17].

Таблица 4

Исходы, характеризующие прогрессирование ГПТ в группах цинакалцета и плацебо и связанные с ним факторы

исходы, характеризующие ГПТ	значимые параметры в скорректированной модели множественной регрессии	относительные риски трёх исходов в группах	
		цинакалцет	плацебо
ПТЭ	возраст (на +1 год)	0,97 (0,96÷0,98)	0,99 (0,98÷1,00)
	ССП в анамнезе		0,5 (0,4÷0,8)
	использовали Ca-ФСП		1,36 (1,05÷1,75)
	общий Ca (на +0,25 ммоль/л)	2,79 (2,23÷3,49)	2,10 (1,78÷2,47)
	фосфаты (на +0,3 ммоль/л)		1,13 (1,05÷1,22)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,10 (1,08÷1,12)	1,07 (1,06÷1,08)
переход на коммерческий цинакалцет (вне исследования)	использовали Ca-ФСП		0,67 (0,55÷0,83)
	СН в анамнезе	1,48 (1,09÷2,00)	
	диагн. АД (на +10 ммHg)	1,11 (1,01÷1,21)	
	общий Ca (на +0,25 ммоль/л)	1,52 (1,25÷1,86)	1,68 (1,45÷1,96)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,03 (1,02÷1,05)	
тяжелый рефрактерный ГПТ	возраст (на +1 год)	0,99 (0,98÷1,00)	
	ПТЭ в анамнезе		1,65 (0,44÷0,96)
	общий Ca (на +0,25 ммоль/л)	3,20 (2,71÷3,79)	4,31 (3,75÷4,94)
	фосфаты (на +0,3 ммоль/л)	1,16 (1,05÷1,29)	1,15 (1,08÷1,22)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,10 (1,08÷1,11)	1,08 (1,07÷1,09)
	диагн. АД (на 10 ммHg)	1,14 (1,04÷1,25)	
Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [48]			

Паратиреоидэктомию перенесли 7% пациентов из группы цинакалцета и 14% из группы плацебо. Частота ПТЭ по странам различалась втрое; в российской группе была самой высокой: 9,3% в год в подгруппе плацебо и 4% в год в подгруппе цинакалцета (чуть ниже – в Австралии). Возможные причины и последствия этого не проанализированы в публикации, но именно в этих двух странах *в первичном анализе по протоколу* отмечалась наиболее выраженная тенденция к снижению рисков достижения первичной конечной точки в результате терапии цинакалцетом в сравнении с США (а в Австралии снижение риска на 35% и вовсе достигло статистической значимости) [20]. Возможно, к лучшим результатам терапии в ПТГ анализе эту группу пациентов привела именно адекватная доля ПТЭ (в сравнении с США, где частота ПТЭ была наименьшей). *Таблица 4* представляет начальные характеристики пациентов, связанные с исходами, характеризующими ускоренное прогрессирование ГПТ в ходе исследования.

Исходы лечения в группе плацебо можно рассматривать как описание естественного прогрессирования ВГПТ (с оговоркой на то, что часть пациентов – 23% – вышла из этой группы, получая коммерческий цинакалцет). Большая скорость прогрессирования связана была с более высокой исходной гиперкальциемией и фосфатемией. Публикация рисует также "фенотип" пациента, признаваемого в исследовании как дошедшего до тяжёлого рефрактерного гиперпаратиреоза: паратгормон – 1500 пг/мл, общий кальций – 2,6 ммоль/л, фосфаты – 2,0 ммоль/л на фоне терапии препаратами витамина D (69% пациентов), ФСП (90%), в том числе, кальций-содержащими (49%). В результате терапии цинакалцетом риски развития тяжёлого рефрактерного ГПТ при исходном уровне ПТГ 300÷600 пг/мл снижались в три раза, при исходном ПТГ 600÷900 пг/мл – вдвое.

Эффект терапии цинакалцетом на частоту переломов

Переломы костей – один из клинически значимых исходов у диализных пациентов. Первичный ПТГ анализ не подтвердил статистическую значимость 11% снижения риска переломов в группе цинакалцета в сравнении с плацебо [43]. С учетом сложившегося при рандомизации дисбаланса не в пользу группы цинакалцета в отношении возраста (55 и 54 лет) и доли женщин (42 и 40%) выполнен множественный регрессионный анализ, в котором достоверное снижение риска переломов достигнуто только при дополнительном включении фактора, учитывающего множественность переломов у одного пациента: ОР=0,83 (95% ДИ 0,72÷0,98). Близкие оценки рисков были получены в заранее запланированном LCA – анализе частоты переломов только в период, ограниченный временем проведения терапии + 6 месяцами после прекращения терапии:

ОР=0,72 (95% ДИ – 0,58÷0,90). При разделении пациентов на возрастные группы по границе 65 лет только старшие пациенты демонстрировали снижение частоты переломов при терапии цинакалцетом: ОР 0,60 (95% ДИ 0,41÷0,88 в LCA), но не более молодые пациенты, хотя именно у них эффект цинакалцета на торможение прогрессирования ГПТ был более выраженным [48]. Интересно, что при анализе по подгруппам эффект цинакалцета на частоту переломов проявлялся у пациентов, лечившихся ФСП (-31% риска), причем в наибольшей степени – среди получавших кальций-содержащие ФСП (-45% риска); эффект взаимодействия между факторами терапии цинакалцетом и приемом Са-ФСП в модели регрессии был значим ($p=0,009$). В этой связи представляется существенным, что риски переломов снижались у пациентов, получавших диализ с уровнем кальция в диализате 1,5 ммоль/л (-45% риска), но не среди пациентов на уровне кальция диализата менее 1,5 ммоль/л. При множественном регрессионном анализе частота переломов была связана с исходной кальциемией (+17% на каждые 0,25 ммоль/л кальция, $p=0,008$), но не была связана с исходным уровнем ПТГ, в том числе и в анализе, цензурированном по понижающим ПТГ вмешательствам (АТП, ПТЭ, коммерческий цинакалцет) – см. дополнительные файлы к публикации [43]. При этом в публикации не представлены уровни ПТГ, при которых происходили переломы, а по протоколу лечение цинакалцетом могло начаться при ПТГ чуть выше 300 пг/мл. Это сочетание фактов наводит на мысль, что переломы могли быть связаны с наличием у пациента смешанной остеодистрофии, чему не противоречат результаты исследования BONFIDE [14] (продемонстрировавшего возможность существования низкообменной остеодистрофии при относительно высоких уровнях ПТГ) – с учетом повсеместной практики пользования лабораторными наборами второго поколения. Известно, что наборы второго поколения (выявляющие как полную молекулу ПТГ 1-84, так и фрагмент ПТГ 7-84) завышают на неопределенную и зависимую от самого уровня ПТГ долю; эта доля зависит и от применения цинакалцета [33], что в условиях старта терапии при уровнях ПТГ в середине целевого диапазона не исключают избыточного подавления функции паращитовидных желез.

Кальцифилаксис и терапия цинакалцетом

Еще одним клинически важным, хотя и редким исходом, проанализированном в EVOLVE, была частота развития кальцифицирующей уремической артериопатии (Calcific Uremic Arteriolopathy – CUA) – кальцифилаксиса [25]. У пациентов, рандомизированных в группу цинакалцета, реже развивалась кальцифилаксиса (ОР=0,31; 95% ДИ 0,13÷0,79; $p=0,014$): кумулятивно в 0,5% случаев против 1,1% к концу 4-ого года исследования. В скорректированном на начальные

характеристики пациентов анализе терапия цинакалцетом снижала риски развития CUA в 4 раза, мужской пол увеличивал риски втрое, каждый следующий кг/м² ИМТ – на 9%, каждые 10 мм Hg диастолического АД – в полтора раза, дислипидемия – вдвое, ПТЭ в анамнезе – в 6 раз. Вероятно, первый и последний факторы отражают значение ПТГ для развития CUA. Следует отметить, что в EVOLVE отобраны пациенты с ПТГ >300 пг/мл, а 37% пациентов представляют США; при этом в европейском регистре (N=253) медиана ПТГ составила 147 пг/мл (ИР 72÷276) и только у 6% ПТГ была выше 600 пг/мл [18]. Возможным фактором, способствующим развитию CUA, является полиморфизм генов, кодирующих синтез рецепторов к витамину D и к FGF-23 [56].

В EVOLVE из модели в ходе пошагового исключения незначимых факторов были удалены сердечная недостаточность и сахарный диабет, а терапия варфарином, витамином D, заболевания периферических артерий не были изначально включены в модель как незначимые факторы в однофакторном анализе.

В крупном эпидемиологическом исследовании CUA в большой диализной сети, собравшей 1030 случаев развития кальцифилаксии, получена аналогичная EVOLVE частота – 3,5 случая на 1000 пациенто-лет [45]. Применение варфарина было связано со втрое большим риском CUA; среди многочисленных иных исследованных факторов значимыми оказались диабет (OR=2,16), более высокий ИМТ (+38% риска на каждые +5 кг/м²), гиперкальциемия (+33% риска на +0,25 ммоль/л), гиперфосфатемия (+11% риска на 0,3 ммоль/л), уровень ПТГ (+12% риска на +100 пг/мл), а также терапия нутриционным витамином D (OR=2,11) и (?) терапия цинакалцетом (OR=2,12). Возможно, терапия цинакалцетом просто отражает выраженность ПТГ, а не является фактором, способствующим развитию CUA, но ретроспективный дизайн исследования не позволяет доказательно сделать вывод об этой альтернативе.

Таким образом, EVOLVE, имея преимущество в дизайне исследования (РКИ) перед регистровыми исследованиями, в отношении CUA было ограничено самым набором пациентов с ВГПТ, которые составляют меньшинство среди пациентов с CUA.

Склонность к кальцификации: предикторы и последствия в EVOLVE

Кальцифилаксия – крайний по остроте течения процесс кальцификации артериол. Постепенную, но несущую в себе не меньшие риски, кальцификацию сосудов относят к важнейшим факторам риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП как до [27], так и на диализе [67]. Собранные в ходе исследования EVOLVE образцы крови были исследованы по недавно разработанной методике оценки склонности к кальцификации [51]. Тест оценивает способность сыворотки крови

ингибировать кальцификацию в перенасыщенном растворе кальция и фосфатов. Немедленное формирование так называемых первичных кальципротениновых частиц (КПЧ) сменяется постепенным образованием вторичных КПЧ за время, которое зависит от содержания в крови ингибиторов кальцификации, в том числе, фетуина-А и альбумина, а также фосфатов, пирофосфатов, магния и других). Результатом измерения является T_{50} – время до половины максимального перехода КПЧ. Медиана T_{50} составила 212 (10÷90% диапазон 109-328) минут, меньшие значения соответствовали ускоренной кальцификации. Большие значения T_{50} (по квинтилям) были связаны с меньшим содержанием маркеров костной резорбции (ПТГ, N-телопептид, фосфаты) и большим содержанием маркеров неоостеогенеза (щелочная фосфатаза и ее костная фракция, 1,25-витамин-D₃). В модели множественной регрессии склонность к кальцификации (меньшее T_{50}) было связано с возрастом, мужским полом, низкими уровнями альбумина, бикарбоната, креатинина, холестерина ЛПВП, триглицеридов и 1,25-витамин-D₃ и высокими уровнями мочевины и фосфатов (но не с уровнями ПТГ, ЩФ, FGF-23). Влияние уровня фосфатов было в 5-10 раз более выраженным (по отношению к 1 стандартному отклонению параметра), чем у других показателей: больший на 0,48 ммоль/л уровень фосфатов был связан с большим на 45 минут T_{50} . Примечательно, что T_{50} не зависело от традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии.

Большее на 1 стандартное отклонение T_{50} было связано с большим на 10-22% рисками достижения первичной конечной точки, других сердечно-сосудистых событий и риском смерти от любой причины, а рост рисков развития инфаркта миокарда составил 38% [50]. Поскольку склонность к кальцификации оценивалась только на старте исследования, влияние на неё терапии цинакалцетом не могло быть оценено. На старте EVOLVE 11% пациентов имели мерцательную аритмию (вероятно, в соответствии со стандартами того времени получая варфарин) [21], что могло иметь значение для прогрессирования сосудистой кальцификации.

Уровень кальция в диализирующем растворе и сердечно-сосудистые события

В наблюдательных исследованиях гиперкальциемия связывают с развитием сердечно-сосудистых событий (ССС) и смерти [24], эту связь объясняют негативными гемодинамическими эффектами и снижением эластичности стенки артерии в результате кальцификации сосудов. В РКИ *Ok et al.* [46] (2016) показано, что снижение уровня кальция в диализирующем растворе (CaD) уменьшает риски сосудистой кальцификации. В EVOLVE почти половина пациентов были набраны в Северной Америке, где

три четверти пациентов используют диализирующий раствор с кальцием 1,25 ммоль/л (и пятая часть – ниже 1,25 ммоль/л) – в отличие от Европы, где по 45% пациентов лечатся при уровне кальция в диализирующем растворе 1,25 и 1,5 ммоль/л, и России, где в период проведения EVOLVE две трети пациентов получали диализирующий раствор с кальцием в 1,75 ммоль/л. Таким образом, некоторые эффекты в исследовании могли быть связаны как с действительным влиянием изучаемых факторов, так и с различием популяции и диализной практики в разных странах [54]. Несмотря на существенное снижение кальциемии в ходе исследования, только минимальная часть центров изменила CaD. Несколько исследований продемонстрировали связь интрадиализного снижения кальциемии и низкого CaD с удлинением интервала QT на ЭКГ, являющимся маркером риска аритмий, в том числе фатальных (внезапная смерть) [10]. Тем не менее, в EVOLVE влияние CaD и градиента концентраций кальция (сыворотка крови-диализат) только в нескорректированном анализе были связаны с рисками достижения первичной конечной точки: +39% риска на каждое увеличение градиента на 0,5 ммоль/л; +27% риска при CaD<1,25 ммоль/л и -25% риска при CaD>1,25 ммоль/л (в сравнении с CaD=1,25 ммоль/л). На 29% снижало риски внезапной смерти использование CaD>1,25 ммоль/л. Однако в скорректированном на исходные характеристики пациентов анализе (а также дополнительно – на лечебную группу в исследовании) все риски полностью нивелировались. Авторы делают вывод о том, что уровни CaD и градиента уровней кальция сыворотка крови-диализат не модифицировали эффект цинакалцета на избранные исходы лечения, и не получено свидетельств тому, что индуцируемая цинакалцетом гипокальциемия связана с рисками учащения аритмий, в том числе, фатальных. В то же время, в проведенном анализе модели скорректированы только на исходные параметры, и изменения в уровнях CaD, дозах аналогов витамина D и Са-содержащих ФСП не учтены. Возможность выявления взаимодействия факторов (CaD-рандомизация в лечебную группу) снижена существенной частотой "ко-интервенций", снижавших выраженность ГПТ (ПТЭ, АТП, коммерческий цинакалцет) на протяжении продолжительного исследования. В ходе исследования проводился расчет скорректированного QT интервала, но анализ результатов с учетом этой информации пока не представлен в публикациях. В целом, нельзя исключить, что вероятный положительный эффект от коррекции ГПТ (в широком смысле) на твердые пациент-ориентированные исходы в исследовании EVOLVE оказался обесценен ростом рисков, связанных с гипокальциемией. Во вторичных анализах результатов по определению нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть этого предположения. В то же время, простота и доступность мер коррекции

гипокальциемии (применение Са-содержащих ФСП, препаратов витамина D и – в меньшей мере доступности – изменение CaD) делают ничем не оправданным готовность лечащих врачей мириться с индуцированной кальцимиметиками гипокальциемией – тем более, что применение указанных мер синергично кальцимиметикам в достижении целевых диапазонов параметров МКН-ХБП.

Эффект цинакалцета на сердечно-сосудистые исходы и уровни FGF-23

Важным в серии вторичных анализов результатов EVOLVE представляется оценка влияния цинакалцета на CCC в зависимости от динамики уровней FGF-23 в ходе терапии. До конца не определенная роль этого гормона на поздних стадиях ХБП детально обсуждается [60], в частности, в серии российских работ [4,5] и в недавнем обзоре [3]. В ходе исследования EVOLVE у 77% рандомизированных пациентов FGF-23 был измерен на старте и у 67% – также через 20 недель терапии [42]. В группе цинакалцета снижение FGF-23 на 30% и более происходило чаще, чем в группе плацебо (68% и 28%). В группе цинакалцета такое снижение FGF-23 было связано со снижением риска достижения первичной конечной точки исследования (0,82; 95% ДИ 0,69-0,98), сердечно-сосудистой летальности (0,66; 95% ДИ 0,50-0,87), внезапной смерти (0,57; 95% ДИ 0,37-0,86). В модели множественной регрессии исходная величина FGF-23 (медиана – 5555 пг/мл; 10÷90% диапазон 600-19 380 пг/мл) также была связана с риском достижения первичной конечной точки: +11% риска на каждое стандартное отклонение (по лог-шкале), но это влияние не модифицировалось терапией цинакалцетом: взаимодействие факторов $[\log(\text{FGF23}) \times \text{лечебная группа}]$ в множественной модели регрессии незначимо ($p=0,75$), то есть, такая же зависимость наблюдалась и в группе плацебо. Интересно, что в группе плацебо произошедшее у 28% пациентов снижение FGF-23 на 30% и более не было связано с улучшением сердечно-сосудистых исходов лечения. Процент снижения FGF-23 в наибольшей степени коррелировал со снижением уровня фосфатов ($r=0,519$; $p<0,001$), в меньшей – со снижением уровня кальция ($r=0,378$; $p<0,001$), в еще более слабой степени – со снижением уровня ПТГ ($r=0,214$; $p<0,001$). Снижение FGF-23 не произошло в подгруппах, где к 20-ой неделе уровни кальциемии превышали 2,37 ммоль/л, фосфатемии – 1,78 ммоль/л.

Снижение FGF-23 (на 30% и более) было связано с меньшими рисками преимущественно неатеросклеротических СС событий (внезапная смерть: -43% риска, СН: -31% риска), что могло подтверждать прямой кардиотропный эффект, продемонстрированный в других исследованиях: гипертрофия кардиомиоцитов и активация сигнальных систем [37, 60]. Альтернативными механизмами могло быть

тормозящее влияние цинакалдета на сосудистую кальцификацию [55], в процессе которой участвует FGF-23, или на выраженность эндотелиальной дисфункции. Авторы не исключали и селекцию "здоровых" пациентов, если снижение FGF-23 отражало наличие неопределенного благоприятного фактора, который не мог быть (не был) учтен в исследовании.

Теоретически контроль эффекта терапии цинакалдетом на уровень FGF-23 мог бы служить критерием отбора на терапию в условиях ограниченных ресурсов, подобно тому, как FGF-23 предлагался на роль целевого параметра при оценке эффективности фосфат-снижающей терапии [36]. Пока обе концепции следует рассматривать как гипотезы, требующие подтверждения в специально спланированных исследованиях. Кроме того, FGF-23 не является доступным в настоящее время для рутинного определения в клинических и сетевых лабораториях. Сложность позитивного вмешательства в многочисленные связи МКН-ХБП демонстрирует и неожиданный эффект прямого подавления уровня FGF-23 моноклональными антителами в эксперименте, когда улучшение биохимических и костно-морфологических проявлений ППТ сопровождалось усилением кальцификации сосудов и повышенной летальностью [59].

Эффект цинакалдета и артериальное давление

Течение артериальной гипертензии, широко распространенной у диализных пациентов, улучшается при коррекции ВГПТ в результате ПТЭ [2, 6, 38]. В отношении аналогичного эффекта терапии цинакалдетом свидетельства были менее убедительны, возможно, из-за небольшого числа пациентов в исследованиях [6, 23]. Не удалось подтвердить позитивное влияние терапии цинакалдетом на жесткость артерий (по скорости проведения пульсовой волны), являющейся патогенетической основой утяжеления артериальной гипертензии при ВГПТ [53]. В EVOLVE скорость проведения пульсовой волны не оценивалась, и суррогатным маркером жесткости артерий во вторичном анализе было избрано пульсовое давление [19]. Разделение пациентов по квинтилям исходного пульсового давления не модифицировало скорректированные риски достижения первичной конечной точки и составной сердечно-сосудистой точки, а также риски летальности. В сравнении с группой плацебо в группе цинакалдета продемонстрировано большее снижение АД к 20-ой неделе – статистически значимое, но клинически неощутимое – на 2,2 ммHg (систолическое) и на 1,3 ммHg (диастолическое). Впрочем, преддиализное АД обладает наименьшей предсказательной ценностью в сравнении с междиализным АД и результатами мониторингирования АД [9, 57]. Такие данные в исследовании EVOLVE не собирались. Таким образом, авторам не удалось выявить зависимость эффекта цинакалдета от параметров артериального давления.

Анализ изменений качества жизни в EVOLVE

Оценка качества жизни проводилась в EVOLVE при помощи инструмента EQ-5D. Как правило, подобные фармакологические исследования по оценке эффективности и безопасности не рассчитаны на подтверждение эффекта в отношении качества жизни. В первичном анализе в EVOLVE различий в динамике качества жизни не получено. В основном, снижение качества жизни было связано с анализируемыми событиями – компонентами конечных точек исследования. В скорректированном на многочисленные учтенные исходные параметры анализе рандомизация в группу цинакалдета была связана с меньшим на $0,011 \pm 0,009$ балла снижением по шкале EQ-5D (при исходном значении $0,75 \pm 0,25$ балла), что не достигало статистической значимости ($p=0,189$). В сравнении с этой величиной снижение EQ-5D у пациентов, перенесших сердечно-сосудистое событие было значимым: инфаркт миокарда: $-0,10$ ($p<0,001$); заболевание периферических артерий: $-0,20$ ($p<0,001$); инсульт: $-0,11$ ($p=0,02$); переломы: $-0,12$ ($p<0,001$) – при оценках через 3 месяца после событий (в более ранние сроки снижение было более существенным). Оценка эффекта проведенной ПТЭ ($+0,01$ балла) была недалеко от эффекта рандомизации в группу цинакалдета, но не достигла статистической значимости.

Коэффициент выигрыша в парах (win ratio)

Обычный анализ "выживаемости" до составного (а не до единственного) исхода повышает статистическую мощность исследования, полнее оценивает эффект лечения, снимает вопрос о конкурирующих рисках, однако не позволяет присвоить разные уровни значимости компонентам составного исхода. Смысловой результат искажается, если оцениваемое воздействие приводит к значительному эффекту в отношении менее важного исхода и малому эффекту в отношении важнейшего исхода. Ряд методов организуют сравнение каждого случая из лечебной группы с каждым случаем из контрольной, подсчитывая доли выигравших и проигравших в парах, что определяется сначала по важнейшему событию, а затем по менее важным, если более важное в данной паре не наступало [52]. В EVOLVE такой подход был использован с двумя градациями исходов: смерть и нефатальные сердечно-сосудистые события [11]. В нескорректированном анализе шанс на выигрыш в парах для цинакалдета достоверно не превышал единицу: 1,09 (95% ДИ 0,97-1,21). Пациентов 65 лет и старше имели статистически значимый шанс на выигрыш – 1,28 (95% ДИ 1,04-1,52) в отличие от более молодых (что подтверждалось стратифицированным анализом по квинтилям, по пятилетним интервалам и в сопоставленных по возрасту парах). Таким образом, подход выигрыша в парах подтвердил

нейтральные результаты первичного анализа и позитивные результаты вторичного анализа в отношении пациентов 65 лет и старше.

Оценка соотношения цена-эффективность терапии цинакалцетом

На материалах исследования EVOLVE проведена оценка соотношения цена-эффективность терапии цинакалцетом в моделях Маркова (раздельно для США и Европы). Увеличение цены лечения в первичном анализе (ПТЭ) составило \$115 876 за скорректированный на качество год жизни (QALY), при том, что порогом общественной готовности платить в США считается \$100 000. При использовании данных скорректированного на исходные параметры анализа EVOLVE цена QALY уменьшилась до \$79 562 и укладывается в указанный предел. Сомнения в обоснованности скорректированного анализа изложены выше [15]. Оценки соотношения цена-эффективность для европейской популяции пациентов EVOLVE ещё не опубликованы. В европейских оценках материалов исследований до EVOLVE показатель варьировал от €57 500/QALY (Испания) до €114 700/QALY (Швейцария) [31]. При оценке цены QALY на популяции японских пациентов она оказалась ниже порога общественной готовности платить (\$50 000 за дополнительный QALY) только для пациентов, которым невозможно провести ПТЭ; для остальных цена превышала порог в 7 раз [35].

Заявление о позиции ERA-EDTA

В начале 2015 года Рабочая Группа по Минеральным и Костным Нарушениям при ХБП, учрежденная ERA-EDTA в январе 2013 года^{iv}, подготовила заявление с изложением позиции ERA-EDTA и ERBP (Консультативного Совета Инициативы по наилучшей клинической практике в нефрологии) по вопросу терапии цинакалцетом на основе двух опубликованных мета-анализов [13, 47]. По данным 18 РКИ, включенных в анализ (7446 пациентов), цинакалцет не оказывал влияния на общую и сердечно-сосудистую летальность (ОР 0,97; 95% ДИ 0,89÷1,05 и 0,67; 95% ДИ 0,16÷2,87) – "*высокого качества свидетельство*". Достоверно снижая риск гиперкальциемии (на 77%), цинакалцет повышал риск гипокальциемии (в 7 раз), тошноты, рвоты (в 2 раза) и диареи (на 15%). Годовое лечение цинакалцетом 1000 пациентов, не снижая летальности, предотвращает 3 ПТЭ и вызывает гипокальциемию у 60 пациентов, а тошноту – у 150.

В заявлении отмечено, что по данным EVOLVE продолжительное использование цинакалцета снижает потребность в ПТЭ. Но поскольку понятие "потребность в ПТЭ" никогда не было дано

систематического определения, и она не была точно заранее определена в протоколе исследования, а также в условиях неопределенности клинических преимуществ *откладывания* ПТЭ, эти наблюдения следует интерпретировать с осторожностью. Ряд наблюдательных исследований (также, впрочем, подверженных рискам смещения оценок в результате неслучайного отбора) продемонстрировали преимущество в выживаемости после ПТЭ. Свежий обзор таких исследований (по середину 2016 года) представлен в обсуждении результатов оценки эффективности инвазивных вмешательств в российской популяции пациентов [7].

В качестве рекомендаций для будущих исследований авторы предложили провести рандомизированное сравнение ПТЭ с медикаментозной терапией (и плацебо), а также проверку гипотезы EVOLVE о положительном влиянии цинакалцета у пациентов старше 65 лет.

Рекомендации, сформулированные Рабочей Группой ERA-EDTA, звучат следующим образом:

1. Мы не рекомендуем рутинное использование терапии кальцимиметиками для улучшения выживаемости пациентов с ХБП5D и биохимическими проявлениями ГПТ (**1A**).
2. Не существует достаточно свидетельств, чтобы предпочесть ПТЭ, терапию цинакалцетом, стандартную терапию или их комбинации для контроля вторичного ГПТ у пациентов с ХБП5D.

В Великобритании негосударственный общественный орган National Institute for Health and Care Excellence (NICE), уполномоченный министерством здравоохранения выпускать национальные рекомендации с целью унификации доступности помощи и лечебной практики, в 2007 году выпустил и в 2013 году не нашел оснований изменить рекомендации по цинакалцету^v. Цинакалцет не рекомендуется к рутинному использованию у диализных пациентов; цинакалцет рекомендуется к применению только при рефрактерном (к стандартной терапии) ВГПТ, когда ПТТ превышает 800 пг/мл, отсутствует гипокальциемия и паратиреоидэктомия противопоказана (или ее риски превышают возможные преимущества)^{vi}. Более того, продолжать терапию можно лишь в случае, если достигнуто стойкое не менее чем на 30% снижение ПТТ за 4 месяца (включая период эскалации дозы).

Выводы и перспективы

Хотя Рабочая Группа ERA-EDTA (равно как и NICE) называет негативные оценки терапии цинакалцетом свидетельствами высокого качества, нельзя не отметить, что во всех входящих в мета-анализ

^{iv} <http://www.era-edtaworkinggroups.org/en-US/group/ckd-mbd>

^v <https://www.nice.org.uk/guidance/ta117/resources/ta117-hyperparathyroidism-cinacalcet-appendix-a-decision-paper-presented-to-the-institutes-guidance-executive>

^{vi} союз "и" выделен жирным шрифтом в оригинале

работах (в том числе, и в EVOLVE) присутствуют два очевидных ограничения.

1. Целевыми значениями ПТГ по протоколам является диапазон ниже 300 пг/мл, подчеркнутый из Рекомендаций K/DOQI 2003 года. Следует помнить, что в K/DOQI критерием для выбора целевого диапазона явилось исключение (снижение) риска развития/прогрессирования гиперпаратиреоидной *остеодистрофии*, но не *пациент-ориентированные* исходы. В то же время, в подавляющем большинстве эпидемиологических наблюдательных исследований риски смерти и сердечно-сосудистых событий начинали расти после превышения уровня ПТГ 600 пг/мл, а уровни ПТГ ниже 300 пг/мл часто ассоциировались с низкообменной остеодистрофией (см. Обоснование к целевым диапазонам в российских Национальных рекомендациях по МХН-ХБП, 2017). Целевым диапазоном ПТГ в Рекомендациях KDIGO 2009 и в их Обновлении 2017 назван уровень 2-9 кратного значения верхней границы нормы (≈ 150 -600 пг/мл). Ни в одном из исследований, включенных в мета-анализ, подобных адекватных целей поставлено не было.
2. В протоколах исследований проигнорирован давно известный характер прогрессирования ВГПТ [26], для которого характерно первоначальная диффузная гиперплазия паращитовидных желез с последующим образованием всё менее чувствительных к системным воздействиям автономных узлов (в связи с утратой рецепторов к витамину D и к кальцию).

Первый из факторов мог приводить к необоснованному повышению дозы кальцимитика с ростом рисков побочных эффектов, в первую очередь – к гипокальциемии, связанной с рисками опасных аритмий (отражением и предиктором чего является удлинение скорректированного интервала QT на ЭКГ) [10]. Эти риски вполне могли нивелировать потенциальный выигрыш от позитивного влияния коррекции ВГПТ на твёрдые исходы. Для достижения действующих целевых диапазонов достаточными могут оказаться дозы ниже минимально доступной в России (30 мг). Дозирование цинакалцета после каждого сеанса диализа (то есть, через день) в небольшом рандомизированном исследовании сравнили со стандартным режимом; подгруппа с умеренным ВГПТ демонстрировала эффективность такого режима [28].

Второй фактор помешал отобрать на терапию пациентов, имеющих лучшие шансы на достижение контроля над функцией гиперплазированных желез – то есть, без автономных аденом, на которые воздействовать фармакологическими препаратами практически невозможно. В небольшом исследовании количество выявленных на УЗИ увеличенных ПЩЖ ($>0,5$ см²) более одной было связано со пятикратно увеличенным риском не достичь целевых значений ПТГ при терапии цинакалцетом

в скорректированном анализе (ОР=5,68; 95% ДИ 1,19-32,7, $p=0,04$) [66]. В другом исследовании наличие желез с линейным размером более 11 мм на КТ в 9 раз снижало шанс на адекватный ответ на терапию цинакалцетом [30]. По данным скринингового исследования в Северо-Западном регионе России [8] через 5 лет диализа доля пациентов с ПТГ выше 585 пг/мл достигает 33%, и у трети из них выявляются железы размером более 0,5 см².

Серия вторичных анализов результатов EVOLVE также помогает сформулировать гипотезы, открывающие возможность применения кальцимитиков с лучшими результатами. Пациенты с исходными уровнями ПТГ ниже 900 пг/мл и сроком диализа менее двух лет демонстрировали тенденцию к улучшению исходов в результате терапии цинакалцетом (но эффекта терапии не было в подгруппе с ПТГ >900 пг/мл и большим сроком диализа) [20]; эти характеристики соответствуют большим шансам на отсутствие автономных аденом [8,66]. Улучшение исходов в результате терапии цинакалцетом произошло в подгруппе пациентов старше 65 лет (но не у более молодых) [49]. Лучшие результаты терапии достигнуты у пациентов со значимым снижением уровней FGF-23 [42]. Тенденция к улучшению результата отмечена при сочетании цинакалцета с препаратами витамина D. Медиана концентрации 25-ОН-D составила 17 нг/мл (10÷90% диапазон – 8-37 нг/мл), то есть 80% пациентов имели недостаточность (41%) или дефицит (39%) витамина D. Впрочем, 61% на старте исследования получали кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D [21]. Возможно, при терапии кальцимитиками следует изменить концентрацию кальция в диализирующем растворе [54]. Следует учитывать также, что в большинстве исследований средняя доля снижения ПТГ в результате титрования дозы кальцимитиков до максимально переносимой или максимальной разрешенной составляет 40%; в случае исходно очень высоких значений ПТГ шансы достичь целевого диапазона невелики. Существуют, правда, свидетельства, что длительная терапия цинакалцетом [65] или препаратами витамина D [29,34] способна привести к обратному развитию гиперплазии паращитовидных желез со стойким снижением уровня ПТГ. Иллюстрацией может быть наше наблюдение (*Рисунок 1*). Максимальной дозой цинакалцета в течение полутора лет уровень ПТГ удерживался в верхней части целевого диапазона, после чего произошло его резкое снижение (апоптоз единственной гиперфункционирующей железы –?), сохранявшееся полгода, несмотря на отмену антигиперпаратиреоидной терапии.

Но под вопросом остается обоснованность тактики длительно мириться с неприемлемо высокими уровнями ПТГ ради призрачной надежды дождаться через много месяцев регрессии гиперплазии ПЩЖ; вероятно, она возможна только при исходных размерах менее 0,5 мм³.

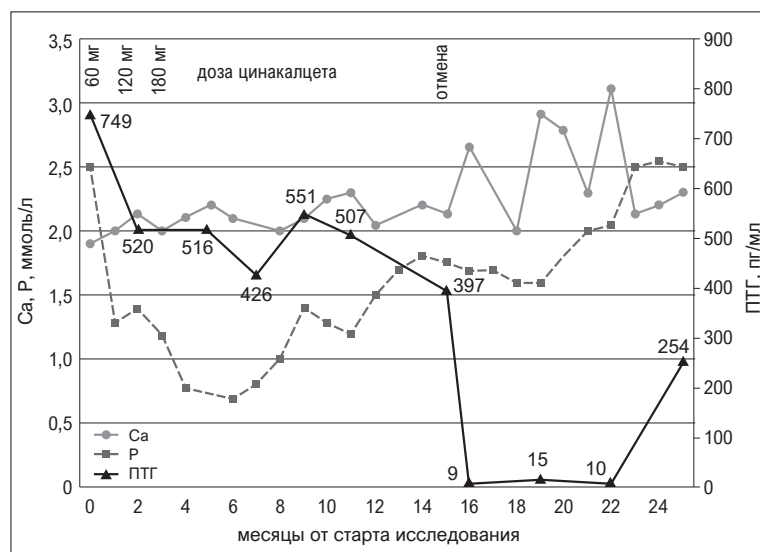


Рис. 1. Динамика уровней кальция, фосфатов и ПТГ в ходе терапии цинакалцетом (собственное наблюдение).

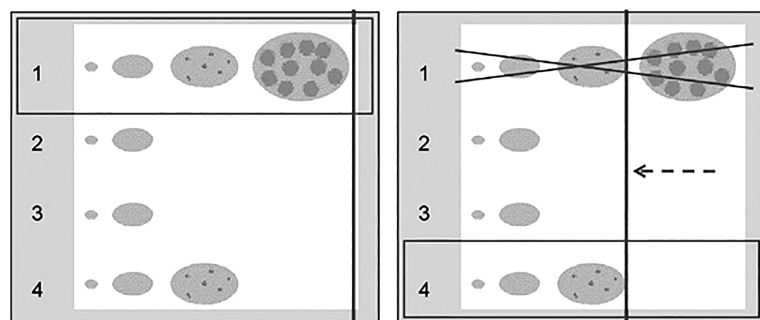


Рис. 2. Обоснование малоинвазивных вмешательств.

После исключения (склерозированием или индукцией апоптоза) активности самой гиперфункционирующей железы (на панели справа железа 1 исключена) ситуация возвращается на более ранний этап прогрессирования ВГПТ, более чувствительный к фармакологическим воздействиям. Прямоугольником выделена самая активная железа (железа 4), определяющая уровень секреции ПТГ, которая находится на стадии ранней узловой гиперплазии.

За отсутствием достаточно весомых доказательств алгоритмы, представленные в современных рекомендациях, не вошли пока предложения по оптимальной тактике и условиям применения кальцимиметиков. Вероятно, вне этих условий (какими бы они не были) оптимальными становятся инвазивные вмешательства [7], в том числе и малоинвазивные на 1-2 железах [1]. Логическую основу малоинвазивных вмешательств составляет крайняя неравномерность прогрессирования гиперплазии в железах (Рисунок 2), когда исключением функции одной железы можно вернуть развитие ВГПТ на более ранний этап, где чувствительность к фармакологической терапии сохранена.

Рубеж 2016/2017 годов ознаменован публикацией результатов серии РКИ, ставших основанием для регистрации (почти одновременно в США, Европе и в России) нового внутривенного кальцимиметика — этелькалцетида [17]. В элегантно дважды

ослепленном и замаскированном сравнении с цинакалцетом [16] этелькалцетид продемонстрировал тенденцию к лучшему достижению определенных протоколом уровней ПТГ (100-300 пг/мл), правда, в той же мере, что возросла и частота осложнений (на 10%), что наводит на мысль, что различия обусловлены разницей в комплаентности внутривенным препаратам в сравнении с пероральным. Вновь не ясно, как результаты исследования, нацеленного на достижение диапазона ПТГ 100-300 пг/мл, применить к клинической практике, если она ориентирована на современные целевые диапазоны (150-600 пг/мл). Но это уже совсем другая история.

Автор не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Герасимчук Р.П., Кондаков С.Б., Земченков А.Ю. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. Нефрология и диализ. 2015. 17(1): 58-66. [The correction of secondary hyperparathyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands. Nephrology and Dialysis (in Rus). 2015. 17(1): 58-66].
2. Герасимчук Р.П., Новокшионов К.Ю., Земченков А.Ю. Распространенность, течение и возможности коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе. Клиническая нефрология. 2015. (5-6): 48-59. [Gerasimchuk RP, Novokshonov K, Zemchenkov A. Prevalence, course and opportunities for correction of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. Clinical Nephrology (in Rus). 2015. 5-6: 48-59].
3. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., Рожинская Л.А. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатия. 2015. (1): 28-37. [Grebennikova T.A., Belaia ZH.E., TCoriev T.T., Rozhinskaya L.A. Endokrinnaia funktsiia kostnoi tkani. Osteoporoz i osteopatii. 2015. (1): 28-37].
4. Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Бестаева Т.А. и соавт. Взаимосвязь кардиоваскулярных осложнений и нарушений костно-минерального метаболизма у больных на гемодиализе. Нефрология. 2016. 20(5): 16-23. doi:10.24884/1561-6274-2016-5-16-23. [Dzgoeva F.U., Sopoev M., Bestaeva T et al. The relationship of cardiovascular complications and disorders of bone mineral metabolism in patients on hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(5): 16-23. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2016-5-16-23].
5. Добронравов В.А. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. Нефрология. 2016. 20(4): 10-24. doi:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24. [Dobronravov V.A. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system.

- Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(4): 10-24. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24].
6. *Егшатын А.В., Рожинская А.Я., Кузнецов Н.С., Шамхалова М.Ш.* Плейотропные эффекты паратиреоидэктомии и агониста кальций-чувствительного рецептора цинакальцета. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. 9(2): 152-157. [Pleiotropic effects of parathyroidectomy and agonist calcium-sensitive receptor, cinacalcet. Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Shamkhalova MSh. Rational Pharmacotherapy in Cardiology (in Rus). 2013. 9(2): 152-157].
 7. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новокшионов К.Ю. и соавт.* Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. Нефрология. 2016. 20(4): 80-92. [Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Y. et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(4): 80-92].
 8. *Новокшионов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю. и соавт.* Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального Округа. Нефрология. 2016. 20(1): 36-50. [Novokshonov K.Y., Karelina Y.V., Zemchenkov A.Y. et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West Federal Region of Russia. Nephrology (in Rus). 2016. 20(1): 36-50].
 9. *Сабодаш А.Б., Казанцева Н.С., Земченков А.Ю. и соавт.* Артериальная гипертензия и выживаемость у пациентов на гемодиализе. Нефрология. 2016. 20(4): 62-71. [Sabodash A.B., Kazantseva N.S., Zemchenkov A.Yu. et al. Arterial hypertension and survival in hemodialysis patients. Nephrology (in Rus). 2016. 20(4): 62-71].
 10. *Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Земченков Г.А. и соавт.* Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016. 18(4): 394-403. [Sabodash A.B., Salikhova K.A., Zemchenkov G.A. et al. Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients. Nephrology and Dialysis. 2016. 18(4): 394-403].
 11. *Abdalla S., Montez-Rath M.E., Parfrey P.S., Chertow G.M.* The win ratio approach to analyzing composite outcomes: An application to the EVOLVE trial. Contemp Clin Trials. 2016. 48:119-24. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.001.
 12. *Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011. 377(9784): 2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
 13. *Ballinger A.E., Palmer S.C., Nistor I. et al.* Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014. (12):CD006254. doi: 10.1002/14651858.CD006254.pub2.
 14. *Bebets G.J., Spasovski G., Sterling L.R. et al.* Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2015. 87(4):846-56. doi: 10.1038/ki.2014.349.
 15. *Belozeroff V., Chertow G.M., Graham C.N. et al.* Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. Value Health. 2015. 18(8):1079-87. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.007.
 16. *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. 317(2):156-164. doi: 10.1001/jama.2016.19468.
 17. *Block G.A., Bushinsky D.A., Cunningham J. et al.* Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2017. 317(2):146-155. doi: 10.1001/jama.2016.19456.
 18. *Brandenburg V.M., Kramann R., Rothe H. et al.* Calcific uraemic arteriopathy (calciophylaxis): data from a large nationwide registry. Nephrol Dial Transplant. 2017. 32(1):126-132. doi: 10.1093/ndt/gfv438.
 19. *Chang T.I., Abdalla S., London G.M. et al.* The effects of cinacalcet on blood pressure, mortality and cardiovascular endpoints in the EVOLVE trial. J Hum Hypertens. 2016. 30(3):204-9. doi: 10.1038/jhh.2015.56.
 20. *Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al.* EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012. 367(26):2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624.
 21. *Chertow G.M., Correa-Rotter R., Block G.A. et al.* Baseline characteristics of subjects enrolled in the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. Nephrol Dial Transplant. 2012. 27(7):2872-9. doi: 10.1093/ndt/gfr777.
 22. *Chertow G.M., Phipps L.B., Block G.A. et al.* Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. Clin J Am Soc Nephrol. 2007. 2(5): 898-905.
 23. *Chow K.M., Szeto C.C., Kwan B.C. et al.* Effect of cinacalcet treatment on vascular arterial stiffness among peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrology (Carlton). 2014. 19(6):339-44. doi: 10.1111/nep.12223.
 24. *Fernández-Martín J.L., Martínez-Camblor P., Dionisi M.P. et al.* Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. COSMOS group. Nephrol Dial Transplant. 2015. 30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.
 25. *Floege J., Kubo Y., Floege A. et al.* The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2015. 10(5):800-7. doi: 10.2215/CJN.10221014.
 26. *Fukagawa M., Kitaoka M., Yi H. et al.* Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. Nephron. 1994. 68(2):221-8.
 27. *Górriz J.L., Molina P., Cerverón M.J. et al.* Vascular calcification in patients with non-dialysis CKD over 3 years. Clin J Am Soc Nephrol. 2015. 10(4):654-66. doi: 10.2215/CJN.07450714.
 28. *Haq N., Chaaban A., Gebran N. et al.* A prospective randomized pilot study on intermittent post-dialysis dosing of cinacalcet. Int Urol Nephrol. 2014. 46(1):113-9. doi: 10.1007/s11255-013-0418-y.
 29. *Hénaut L., Boudot C., Massy Z.A. et al.* Calcimimetics

increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action. *Cardiovasc Res*. 2014. 101(2):256-65. doi: 10.1093/cvr/cvt249.

30. Hong Y.A., Cho Y.S., Kim S.W. *et al.* Diameter of parathyroid glands measured by computed tomography as a predictive indicator for response to cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 2015. 40(3):277-87. doi: 10.1159/000368503.

31. Iannazzo S., Carsi M., Chirali S. *et al.* A cost-utility analysis of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in five European countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012. 10(2):127-38. doi: 10.2165/11597980-000000000-00000.

32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009. (113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188.

33. Koda R., Kazama J.J., Matsuo K. *et al.* Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2015. 19(4):710-7. doi: 10.1007/s10157-014-1045-3.

34. Komaba H., Fukagawa M. Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics – fact or illusion? *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24(3):707-9. doi: 10.1093/ndt/gfn717.

35. Komaba H., Moriwaki K., Goto S. *et al.* Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2012. 60(2):262-71. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.034.

36. Kuro-o M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. 3(5):420-426. doi: 10.1038/kisup.2013.88.

37. Leifheit-Nestler M., Große Siemer R., Flasbart K. *et al.* Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. 31(7):1088-99. doi: 10.1093/ndt/gfv421.

38. Lin H.C., Chen C.L., Lin H.S. *et al.* Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014. 80: 508-515. doi: 10.1111/cen.12333.

39. Lin Y.C., Lin Y.C., Hsu CY *et al.* Effect Modifying Role of Serum Calcium on Mortality-Predictability of PTH and Alkaline Phosphatase in Hemodialysis Patients: An Investigation Using Data from the Taiwan Renal Registry Data System from 2005 to 2012. *PLoS One*. 2015. 10(6):e0129737. doi: 10.1371/journal.pone.0129737.

40. Liu C.T., Lin Y.C., Lin Y.C. *et al.* Roles of Serum Calcium, Phosphorus, PTH and ALP on Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Nationwide, Population-based Longitudinal Study Using TWRDS 2005-12. *Sci Rep*. 2017. 7(1):33. doi: 10.1038/s41598-017-00080-4.

41. Lu K.C., Wu C.C., Yen J.F., Lin W.C. Vascular calcification and renal bone disorders. *Scientific World Journal*. 2014. 2014:637065. doi: 10.1155/2014/637065.

42. Moe S., Chertow G.M., Parfrey P.S. *et al.* Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis. *Circulation*. 2015. 132(1):27-39. doi: 10.1161/

CIRCULATIONAHA.114.013876.

43. Moe S.M., Abdalla S., Chertow G.M. *et al.* Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015. 26(6):1466-75. doi: 10.1681/ASN.2014040414.

44. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003. 42:S1-S202, (suppl 3).

45. Nigwekar S.U., Zhao S., Wenger J. *et al.* A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriolopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol*. 2016. 27(11):3421-3429.

46. Ok E., Asci G., Bayraktaroglu S. *et al.* Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016. 27(8):2475-86. doi: 10.1681/ASN.2015030268.

47. Palmer S.C., Nistor I., Craig J.C. *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.

48. Parfrey P.S., Chertow G.M., Block G. *et al.* The Clinical Course of Treated Hyperparathyroidism Among Patients Receiving Hemodialysis and the Effect of Cinacalcet: The EVOLVE Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. 98(12): 4834-4844. doi: 10.1210/jc.2013-2975.

49. Parfrey P.S., Drüeke T.B., Block G.A. *et al.* 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. 10(5):791-9. doi: 10.2215/CJN.07730814.

50. Pasch A., Block G.A., Bachtler M. *et al.* Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. 12(2):315-322. doi: 10.2215/CJN.04720416.

51. Pasch A., Furese S., Gräber S. *et al.* Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012. 23(10):1744-52. doi: 10.1681/ASN.2012030240.

52. Pocock S.J., Ariti C.A., Collier T.J., Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur. Heart J*. 2012. 33(2): 176-182. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.001.

53. Poulin A., Bellemare PL, Fortier C *et al.* Acute effects of cinacalcet on arterial stiffness and ventricular function in hemodialysis patients: A randomized double-blinded crossover study. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96(21):e6912. doi: 10.1097/MD.00000000000006912.

54. Pun P.H., Abdalla S., Block G.A. *et al.* Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodial Int*. 2016. 20(3):421-31. doi: 10.1111/hdi.12382.

55. Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U. *et al.* ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011. 26(4): 1327-1339. doi: 10.1093/ndt/gfq725.

56. Rothe H., Brandenburg V., Haun M. *et al.* Ecto-5'-Nucleotidase CD73 (NT5E), vitamin D receptor and FGF23 gene polymorphisms may play a role in the development of calcific

uremic arteriopathy in dialysis patients – Data from the German Calciphylaxis Registry. PLoS One. 2017. 12(2):e0172407. doi: 10.1371/journal.pone.0172407.

57. Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R. *et al.* Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). Nephrol Dial Transplant. 2017. 32(4):620-640. doi: 10.1093/ndt/gfw433.

58. Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V. *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. Nephrol Dial Transplant. 2016. 31(1):31-9. doi: 10.1093/ndt/gfv111.

59. Shalhoub V., Shatzgen E.M., Ward S.C. *et al.* FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. J Clin Invest. 2012. 122(7):2543-53. doi: 10.1172/JCI61405.

60. Sharaf E. Din U.A., Salem M.M., Abdulazim D.O. Is Fibroblast growth factor 23 the leading cause of increased mortality among chronic kidney disease patients? A narrative review. J Adv Res. 2017. 8(3): 271-278. doi: 10.1016/j.jare.2017.02.003.

61. Tripepi G., Heinze G., Jager K.J. *et al.* Lag-censoring analysis: lights and shades. Nephrol Dial Transplant. 2015. 30(5): 700-5. doi: 10.1093/ndt/gfv068.

62. U.S. Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Dis

ease in the United States. 2012 Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

63. Wheeler D.C., Haynes R., Landray M.J., Baigent C. In: Taal M.W., Chertow G.M., Marsden P, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, editors. (eds.). Cardiovascular aspects of kidney disease. Brenner and Rector's The Kidney. 2012. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 2059-2080.

64. Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. *et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVALUation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. J Am Heart Assoc. 2014. 3(6):e001363. doi: 10.1161/JAHA.114.001363.

65. Yamada S., Tokumoto M., Taniguchi M. *et al.* Two Years of Cinacalcet Hydrochloride Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level in Hemodialysis Patients With Advanced Secondary Hyperparathyroidism. Ther Apher Dial. 2015. 19(4):367-77. doi: 10.1111/1744-9987.12292.

66. Yamamoto M., Ogata H., Mizobuchi M. *et al.* Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. Clin Exp Nephrol. 2012. 16(2): 292-9. doi: 10.1007/s10157-011-0547-5.

67. Zhang A., Wang S., Li H. *et al.* Aortic arch calcification and risk of cardiovascular or all-cause and mortality in dialysis patients: A meta-analysis. Sci Rep. 2016. 6:35375. doi: 10.1038/srep35375.

Дата получения статьи: 24.06.2017

Дата принятия к печати: 11.08.2017

submitted 24.06.2017

accepted 11.08.2017