

© К. Фридл, Э. Цитт, 2019

УДК [616.61-008.64-036.12-085.38-06 : 616.447-022.15]-08.019.941

Для цитирования: Фридл К., Цитт Э. Место этелкальцетида в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом: обзор текущих данных. Нефрология 2019; 23 (1): 84–95. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-84-95

For citation: Friedl C., Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 84–95 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-84-95

*К. Фридл<sup>1</sup>, Э. Цитт<sup>\*2</sup>*

## МЕСТО ЭТЕЛКАЛЬЦЕТИДА В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ГЕМОДИАЛИЗОМ: ОБЗОР ТЕКУЩИХ ДАННЫХ

<sup>1</sup>Клиника внутренних болезней, отделение клинической нефрологии, Медицинский университет Граца, Австрия; <sup>2</sup>Клиника внутренних болезней III, клиника нефрологии и диализа, Фельдкирхская академическая учебная больница, Фельдкирх, Австрия

*C. Friedl<sup>1</sup>, E. Zitt<sup>\*2</sup>*

## ROLE OF ETELCALCETIDE IN THE MANAGEMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS: A REVIEW ON CURRENT DATA AND PLACE IN THERAPY

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Clinical Division of Nephrology, Medical University of Graz, Graz; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine III, Nephrology and Dialysis, Feldkirch Academic Teaching Hospital, Feldkirch, Austria

### РЕФЕРАТ

Вторичный гиперпаратиреоз – часто встречающееся тяжелое осложнение на поздних стадиях хронической болезни почек. Его клинические последствия включают внеклеточную кальцификацию сосудов и клапанов, изменения костного метаболизма, приводящие к остеодистрофии, повышенный риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смертности. Кальцимитетики являются краеугольным камнем терапии, направленной на снижение уровня паратиреоидного гормона. Это подтверждают обновленные рекомендации KDIGO 2017 года, посвященные диагностике и лечению нарушений минерального и костного обмена при хронической болезни почек. Кальцимитетики, в отличие от кальцитриола или других активаторов рецептора витамина D, снижают уровень паратиреоидного гормона без повышения концентраций кальция в сыворотке, фосфора или FGF23. Этелкальцетид является новым кальцимитетиком второго поколения, одобренным для лечения у взрослых пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. В то время как кальцимитетик первого поколения цинакалцет назначают для перорального приема один раз в день, этелкальцетид вводится внутривенно трижды в неделю в конце сеанса гемодиализа. Помимо улучшения приверженности к лечению, этелкальцетид оказался более эффективным в снижении уровня паратиреоидного гормона по сравнению с цинакалцетом, имея при этом сопоставимый профиль безопасности. Надежда уменьшить неблагоприятные проявления со стороны органов желудочно-кишечного тракта при внутривенном введении препарата не оправдалась – этелкальцетид достоверно не уменьшал указанные проявления в сравнении с цинакалцетом. Высокая приверженность к лечению, отчетливое снижение уровня паратиреоидного гормона, фосфора и FGF23 могут послужить основой для будущего крупного рандомизированного контролируемого исследования, которое бы продемонстрировало, что улучшение контроля лабораторных показателей вторичного гиперпаратиреоза при применении этелкальцетида у диализных пациентов приводит к улучшению сердечно-сосудистой и общей выживаемости, а также – к улучшению качества жизни.

**Ключевые слова:** кальцимитетик, хроническая болезнь почек, диализ, этелкальцетид, вторичный гиперпаратиреоз

### ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism (sHPT) is a frequently occurring severe complication of advanced kidney disease. Its clinical consequences include extraskeletal vascular and valvular calcifications, changes in bone metabolism resulting in renal osteodystrophy, and an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Calcimimetics are a cornerstone of parathyroid hormone (PTH)-lowering therapy, as confirmed by the recently updated 2017 Kidney Disease: Improving Global Outcomes chronic kidney disease – mineral and bone disorder clinical practice guidelines. Contrary to calcitriol or other vitamin D-receptor activators, calcimimetics reduce PTH without increasing serum-calcium, phosphorus, or FGF23 levels. Etelcalcetide is a new second-generation calcimimetic that has been approved for the treatment of sHPT in adult hemodialysis patients. Whereas the first-generation calcimimetic cinacalcet is taken orally once daily, etelcalcetide is given intravenously thrice weekly at the end

\*Цитт Эмануэль. Клиника внутренних болезней III, клиника нефрологии и диализа, Фельдкирхская академическая учебная больница, 47 Carinagasse, Фельдкирх 6800, Австрия. Тел: +43 5522 303 2700. Факс: +43 5522 303 7506. E-mail: emanuel.zitt@lkhf.at

of the hemodialysis session. Apart from improving drug adherence, etelcalcetide has proven to be more effective in lowering PTH when compared to cinacalcet, with an acceptable and comparable safety profile. The hope for better gastrointestinal tolerance with intravenous administration did not come true, as etelcalcetide did not significantly mitigate the adverse gastrointestinal effects associated with cinacalcet. Enhanced adherence and strong reductions in PTH, phosphorus, and FGF23 could set the stage for a future large randomized controlled trial to demonstrate that improved biochemical control of mineral metabolism with etelcalcetide in hemodialysis patients translates into cardiovascular and survival benefits and better health-related quality of life.

**Keywords:** calcimimetic, chronic kidney disease, dialysis, etelcalcetide, secondary hyperparathyroidism

## ВВЕДЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является распространенной проблемой у диализных пациентов. Это осложнение хронической болезни почек (ХБП) возникает в результате нарушений метаболизма кальция (Ca), фосфора (P) и витамина D (VD). ВГПТ вызывает кальцификацию сосудов и мягких тканей, приводит к нарушениям минерального обмена. Сочетание указанных нарушений минерального и костного обменов и поражения сердечно-сосудистой системы в настоящее время известно под термином «минеральные и костные нарушения при ХБП» (МКН-ХБП).

В клиническом аспекте ВГПТ вызывает сосудистую кальцификацию, кальцификацию клапанов сердца, а также изменения костного обмена, приводящие к почечной остеодистрофии [1]. Кроме того, в крупных международных обсервационных исследованиях обнаружена независимая корреляция между увеличением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и смертностью как общей, так и сердечно-сосудистой, особенно при ПТГ > 600 пг/мл [2, 3]. Высокий уровень FGF23 при ВГПТ независимо связан с развитием гипертрофии левого желудочка [4], сердечно-сосудистыми катастрофами [5] и преждевременной смертью [6]. МКН-ХБП также являются фактором риска развития очень редкой, но крайне тяжелой кальцификации и тромботической артериопатии – кальцифилаксии [7] и приводят к снижению качества жизни, связанного со здоровьем. Указанные клинические последствия являются показаниями для лечения ВГПТ.

В этой статье мы кратко обобщим данные о патогенезе ВГПТ, сделав акцент на основные молекулярные регуляторы, на которые нацелено действие кальцимитетиков, коснемся аспектов лечения ВГПТ с учетом обновленных практических рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП, проанализируем данные, полученные по пероральному применению кальцимитетика первого поколения – цинакалцета, в том числе в отношении приверженности к лечению, и, наконец, опишем доклинические и клинические данные нового

кальцимитетика второго поколения для внутривенного введения – этелкальцетида.

## Патогенез ВГПТ при ХБП

ВГПТ обычно развивается на 3-й стадии ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. ВГПТ страдают почти все диализные пациенты [8, 9]. ВГПТ характеризуется нормальным или слегка сниженным уровнем Ca в сыворотке, начальной нормофосфатемией с последующей гиперфосфатемией, низкой концентрацией 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (кальцитриол), нарастанием уровня FGF23, снижением плазменного Klotho и развитием почечной остеодистрофии [9,10]. Эти изменения вызывают гиперплазию клеток паращитовидных желез (ПЩЖ), обуславливая усиление синтеза и секреции ПТГ [11]. Снижение экскреции P почками приводит к временному увеличению его концентрации в сыворотке и одновременно с этим – к снижению концентрации ионизированного Ca. На противодействие этим изменениям направлено повышение уровня ПТГ, который корректирует минеральный обмен – снижает реабсорбцию в канальцах P и увеличивает – Ca [12]. Кроме того, FGF23, являясь фосфатонинном, независимо от ПТГ снижает реабсорбцию P канальцами, что ведет к снижению его концентрации в сыворотке. Для полной активности и активации его рецепторов FGFR1 и FGFR3 требуется наличие корцептора Klotho [13]. В отличие от FGF23 экспрессия Klotho в канальцах и концентрация его в плазме уменьшаются по мере снижения функции почек [14]. ПТГ стимулирует секрецию FGF23 как непосредственно, так и косвенно. Последнее осуществляется путем усиления синтеза кальцитриола в ответ на индуцированную ПТГ активацию 1α-гидроксилазы в канальцах [15–17]. С другой стороны – FGF23 снижает секрецию ПТГ, хотя уменьшение экспрессии Klotho и FGFR1 на гиперплазированных клетках паращитовидных желез приводит к ослаблению этого эффекта [18, 19]. Ключевыми молекулярными регуляторами функции паращитовидных желез, в том числе секреции ПТГ, являются кальций-

чувствительный рецептор (CaSR) на поверхности клеток и ядерный рецептор витамина D (VDR). Снижение концентрации ионизированного Ca в сыворотке быстро стимулирует секрецию предварительно синтезированного ПТГ. В то же время, длительная гипокальциемия увеличивает синтез ПТГ, вызывая гиперплазию клеток ПЩЖ [20]. Активация VDR редуцирует транскрипцию ПТГ, тогда как снижение кальцитриола стимулирует синтез ПТГ [21].

Повышенный уровень P уменьшает активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы в канальцах и снижает синтез кальцитриола [22]. Кроме того, он стимулирует продукцию ПТГ независимо от изменений концентраций кальция и кальцитриола [23] и непосредственно увеличивает пролиферацию паратиреоидных клеток [24], что обусловлено регуляцией CaSR и VDR по принципу отрицательной обратной связи [25]. Низкие концентрации Ca и P в сыворотке, высокий уровень ПТГ стимулируют 1 $\alpha$ -гидроксилазу, увеличивая продукцию кальцитриола, тогда как FGF23 и кальцитриол сами снижают активность фермента [26]. По мере прогрессирования ВГПТ на гиперплазированных клетках ПЩЖ уменьшается экспрессия CaSR, VDR и FGF1 [18, 19, 27, 28]. Это обстоятельство способствует развитию тяжелого ВГПТ.

#### **Лечение ВГПТ: рекомендации KDIGO – МКН-ХБП 2017**

Текущие методы лечения ВГПТ включают в себя: снижение P, употребляемого с пищей, особенно – ограничение потребления обработанных пищевых продуктов, содержащих фосфатные добавки, и предпочтение белкам растительного происхождения; применение фосфат-связывающих препаратов; ингибирование синтеза и секреции ПТГ путем добавления кальцитриола или других активаторов VDR (VDRAs), или использования кальцимитетиков; наконец, выполнение паратиреоидэктомии является основным вариантом лечения в рефрактерных к медикаментозной терапии случаях. Неизменным в недавно обновленных клинических рекомендациях KDIGO МКН-ХБП остается целевой уровень ПТГ для диализных пациентов – от 2 до 9 верхних границ норм, принятых в конкретной лаборатории для определения ПТГ. У этих пациентов для достижения целевого диапазона можно использовать кальцимитетики, VDRAs или комбинацию этих препаратов [29]. Ни один подход не является предпочтительным по сравнению с другим (уровень доказательности 2B). До настоящего времени не было проведено

проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), указывающих на преимущество применения фосфат-связывающих препаратов или VDRAs в лечении пациентов и исходов, за исключением улучшения течения патологии костной ткани при применении альфакальцидола [30]. В отличие от VDRAs, которые, как правило, увеличивают уровень в сыворотке Ca, P, FGF23, одновременно снижая ПТГ, кальцимитетик первого поколения цинакалцет эффективно снижает ПТГ без увеличения содержания Ca, P или FGF23 [31, 32]. Его применение улучшает биохимические параметры ВГПТ. При этом значительно большее количество пациентов достигает рекомендуемых целевых значений ПТГ в сравнении с пациентами, получавшими лечение кальцитриолом или другим VDRA [33, 34]. Применение цинакалцета эффективно и у пациентов с рецидивирующим или персистирующим течением ВГПТ после выполненной паратиреоидэктомии [35]. Экспериментальные работы показали, что кальцитриол и парикальцитол индуцируют кальцификацию аорты и мягких тканей у уремических крыс, тогда как монотерапия цинакалцетом не приводила к появлению указанных кальцификаций. Кроме того, при применении цинакалцета в сочетании с этими VDRAs регистрировали уменьшение степени выраженности кальцификации [36].

#### **Опыт применения кальцимитетика первого поколения – цинакалцета**

Цинакалцет является первым кальцимитетиком, одобренным для лечения ВГПТ у взрослых пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом (ГД). Препарат доступен в свободной продаже с 2004 года в США, с 2005 – в странах Европы и с 2008 – в Японии. Цинакалцет, являясь аллостерическим модулятором, увеличивает чувствительность CaSR к внеклеточному ионизированному Ca, приводя таким образом к снижению синтеза и секреции ПТГ [37]. Препарат принимается внутрь один раз в день. Начальная доза – 30 мг/сут. Для достижения целевого уровня ПТГ возможно увеличить дозу до максимальной – 180 мг/сут однократно [31].

В исследовании ADVANCE было выявлено замедление прогрессирования кальцификации коронарных артерий и аортального клапана у диализных пациентов со средней-тяжелой степенью ВГПТ и имеющих сосудистую или клапанную кальцификацию достоверно спустя 52 нед лечения цинакалцетом в сочетании с низкими доза-

ми VDRA при сравнении с применением только VDRA в разных дозировках при оценке шкалы объема кальцификации (calcium volume score), но без достижения статистически значимых различий при оценке по шкале Агатстона ( $p=0,07$ ) [38]. По результатам последующего анализа данных этого же исследования значительное замедление прогрессирования сердечно-сосудистой кальцификации было продемонстрировано и при оценке по шкале Агатстона [39]. В крупном рандомизированном плацебоконтролируемом (РКИ) двойном слепом исследовании EVOLVE, включившем 3883 пациента, показано, что пациенты, получавшие цинакалцет, демонстрировали лучший контроль течения ВГПТ и имели меньший риск развития тяжелого ВГПТ в сравнении с группой плацебо [40]. Однако при анализе в соответствии с исходно назначенным лечением применение цинакалцета не выявило достоверного преимущества при оценке нескорректированных первичных комбинированных конечных точек (время до смерти или до появления первого нефатального сердечно-сосудистого события, включая инфаркт миокарда, госпитализацию в связи с развитием нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и окклюзией периферических артерий) [41]. При коррекции по базовым характеристикам и несоблюдению режима лечения формально было продемонстрировано значимое снижение достижения первичной комбинированной конечной точки [41]. Кроме того, дальнейшие заранее заданные вторичные анализы исследования EVOLVE выявили достоверное снижение риска необходимости выполнения паратиреоидэктомии [40] или развития кальцифилаксии [42] при использовании цинакалцета.

Что касается метаболизма костной ткани и гистологических данных, цинакалцет привел к снижению гистоморфометрических маркеров метаболизма костной ткани через 6–12 мес его применения у 77 диализных пациентов с гистологически доказанным высоким костным обменом. Как правило, при его применении улучшались гистологические данные в целом, причем большинство пациентов имели среднюю степень ассоциированной с ВГПТ болезни костей или смешанную уремическую остеодистрофию, также значительно увеличивалась доля пациентов с нормальной гистологией костной ткани (от 0 пациентов в начале исследования до 20 пациентов через 12 мес) [43].

Нельзя дать однозначного ответа на вопрос о том, влияет ли цинакалцет на качество жизни, связанное со здоровьем по оценке пациентов. В

комбинированном анализе результатов трех аналогично разработанных РКИ III фазы, в которых участвовало в общей сложности 1136 пациентов (665 – получали цинакалцет, 471 – контрольная группа), связанное со здоровьем качество жизни незначительно улучшалось по данным опросника Medical Outcomes Study Short Form, включающего 36 пунктов оценки физического состояния, интенсивности боли и общего состояния здоровья [44]. Систематический обзор, посвященный влиянию цинакалцета на качество жизни пациентов с терминальной стадией ХБП и ВГПТ и включивший два обсервационных и одно рандомизированное исследования на основе EVOLVE, не выявил значительного изменения качества жизни по сравнению с исходным уровнем [45]. На связанное со здоровьем качество жизни влияют многие факторы, и до сих пор трудно оценить истинную и единственную пользу от конкретного вмешательства. Более того, большинство РКИ, в которых этот показатель является вторичной конечной точкой, не имеют достаточной мощности для выявления небольших или умеренных различий по этому параметру.

#### **Приверженность к лечению пероральным цинакалцетом**

Несмотря на улучшение контроля течения ВГПТ с использованием цинакалцета в сочетании с другими опциями или без них, низкая приверженность к лечению остается сложной задачей и может ухудшить долгосрочный контроль ВГПТ. По данным литературы, низкая приверженность к лечению варьирует от 45,6 до 71 % [46–48]. Y. Gincherman и соавт. исследовали частоту приверженности к цинакалцету при повторном назначении препарата у 79 гемодиализных пациентов и выявили, что индекс использования препарата в течение 1 года  $>80$  % (индикатор постоянного применения препарата) был достигнут только в 29 % случаев [46]. Авторы предположили, что более низкая приверженность к лечению обусловлена высокой частотой развития побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее частыми из них являются тошнота и рвота. В РКИ, проведенном G.A. Block и соавт., тошнота зарегистрирована у 32 % пациентов, получавших цинакалцет, в сравнении с 19 % в группе плацебо ( $p<0,001$ ) [31]. Эти результаты соответствовали данным, полученным J.S. Lindberg и соавт. в другом РКИ (30 % против 22 %) [49]. В обоих исследованиях частота появления рвоты была выше в группе цинакалцета в сравне-

нии с плацебо (30 % против 16 % и 23 % против 12 % соответственно) [31, 49]. В обсервационных исследованиях в рутинной клинической практике частота побочных эффектов со стороны органов ЖКТ при применении цинакалцета была ниже, чем в РКИ. В наблюдательном исследовании ЕСНО, включавшем 1865 пациентов, получающих ЗПТ ГД, при применении препарата тошнота регистрировалась у 5 %, рвота – у 3 % [50]. Частота прекращения лечения из-за указанных побочных эффектов составила <5 % в исследовании G.A. Block и соавт. [31] и 3 % в исследовании ЕСНО [50]. Следовательно, отсутствие высокой приверженности к лечению не может быть объяснено только его побочными эффектами.

Экономические аспекты также могут способствовать плохой приверженности к лечению. В ретроспективном исследовании Park и соавт. проанализировали данные более 11 700 пациентов, получающих ЗПТ ГД в США в рамках программы Medicare. Только 35 % из этих больных были привержены к лечению цинакалцетом (индекс использования препарата  $\geq 80$  %). Кроме того, зарегистрированы различия в отношении приверженности к лечению между медикаментами, являющимися специфичными для диализа, и остальными препаратами. К последним – приверженность была более высокой. Эти различия могут быть связаны с различной стоимостью препаратов, которая существенно выше у первых [48].

Еще одним возможным объяснением отсутствия высокой приверженности к лечению цинакалцетом может быть высокая пероральная лекарственная нагрузка у пациентов, получающих ЗПТ ГД. Chiu и соавт. показали, что среднее ежедневное число таблеток у таких пациентов составляет 19, а четверть – получают более 25 таблеток в день. Препараты для коррекции ВГПТ составляли примерно половину из этого количества [51]. Поскольку последствия отсутствия приверженности к лечению ВГПТ не сразу замечаются пациентом, можно предположить, что указанное обстоятельство может быть еще одной причиной более низкой приверженности к лечению цинакалцетом в сравнении с другими препаратами. Важно отметить, что в ретроспективном исследовании с участием 4923 пациентов, получающих ЗПТ ГД, более высокая приверженность была связана с экономией на этапе стационарного лечения средств в размере 4000–8900 долл. США/пациент/год [47]. Таким образом, лучшая приверженность к лечению может влиять не только на здоровье пациентов, но и иметь экономические последствия.

Учитывая тот факт, что плохое долгосрочное соблюдение назначенного лечения является распространенной проблемой у диализных пациентов [52, 53] и связано с более высокой заболеваемостью и смертностью, а также с повышением стоимости лечения [54], стратегии по улучшению соблюдения режима лечения имеют особое значение. Одной из стратегий повышения приверженности к лечению может быть внутривенное введение препаратов во время или после ГД. Такой подход стал возможен с появлением этелкальцетида. Надежда избежать появления побочных эффектов со стороны органов ЖКТ и улучшить приверженность к лечению за счет внутривенного введения была движущей силой в разработке кальцимитика второго поколения – этелкальцетида, который подробно описан в следующих разделах.

#### **Механизм действия этелкальцетида и доклинические данные**

Этелкальцетид («Парсабив»; «Parsabiv», «Amgen, Thousand Oaks», CA, USA), ранее известный как AMG416 или велкальцетид (velcalcetide) – новый кальцимитетик второго поколения, который был одобрен для лечения ВГПТ у взрослых пациентов, получающих ЗПТ ГД, в ноябре 2016 г. в странах Европы, в декабре 2016 г. – в Японии и в феврале 2017 г. – в США. Этелкальцетид – это небольшой пептид, содержащий 8 аминокислот, с молекулярной массой 1,048 Да. Белок приводит к длительной аллостерической активации CaSR путем формирования ковалентных дисульфидных связей между D-цистеином этелкальцетида и цистеина 482 экстрацеллюлярного домена CaSR [55].

Подобно цинакалцету этелкальцетид приводит к быстрому и дозозависимому снижению уровней ПТГ (максимальная редукция в течение 2 ч у здоровых людей; спустя примерно 30 мин у диализных пациентов), Ca, P и FGF23. Но в отличие от цинакалцета этелкальцетид может активировать CaSR при отсутствии кальция, показывая тем самым свое дополнительное действие в качестве его прямого агониста. Однако примерно в 30 раз больше лиганда необходимо для получения такого же ответа, который наблюдается при наличии Ca. Профиль фармакокинетики этелкальцетида у пациентов с ХБП отличается от такового у цинакалцета. Этелкальцетид практически полностью удаляется почками при клубочковой фильтрации. Исходя из этого, его период полувыведения из плазмы значительно возрастает при сниженной функции почек, при этом короткий эффективный

период полувыведения у пациентов с терминальной ХБП составляет 3–5 дней. У диализных пациентов однократная внутривенная доза препарата может снижать уровень ПТГ в течение 72 ч. Такой длительный период полувыведения позволяет назначать препарат внутривенно три раза в неделю в конце сеанса ГД. При назначении однократной внутривенной дозы 60 % вещества элиминируется во время диализа (четырёхчасовой диализ три раза в неделю), 3 % – с мочой, 6 % – с калом, 31 % – с помощью неспецифических механизмов. Этелкальцетид устойчив к ферментативной деградации протеазами и не взаимодействует с цитохромом P450. Вещество подвергается биотрансформации путем дисульфидного обмена с эндогенными тиолами с образованием обратимых конъюгатов с альбумином и белками. Эти конъюгаты не удаляются во время диализа, поскольку имеют молекулярную массу 67 кДа. В присутствии L-цистеина обратный дисульфидный обмен преобразует этелкальцетид, при этом прямая реакция формирования конъюгата быстрее, чем обратная [56]. В табл. 1 представлен обзор ключевых отличий между кальцимитетиками первого и второго поколений.

Помимо своих биохимических эффектов на минеральный и костный метаболизм, этелкальцетид также подавляет пролиферацию паратиреоидных клеток и увеличивает экспрессию CaSR, VDR и FGFR1 в клетках ПЩЖ в эксперименте с уремическими моделями грызунов [57]. Несмотря на такой же эффект в отношении снижения ПТГ, лечение этелкальцетидом значительно уменьшает содержание кальция в аорте и предотвращает кальцификацию средней оболочки аорты у уремических крыс с ВГПТ, в то время как парикальцитол не оказывал таких благоприятных эффектов [58]. Эти эффекты могут быть обусловлены прямым действием на сосудистый эндотелий [59] или

гладкомышечные клетки [60], экспрессирующие CaSR или влияющая на FGF23-зависимый путь. Более того, данные экспериментальных исследований на животных демонстрируют первое доказательство того, что этелкальцетид может оказывать позитивное действие при ренальной остеодистрофии. У нефрэктомизированных крыс с установленным ВГПТ этелкальцетид уменьшал выраженность пористости кортикального слоя кости, ассоциированной с ВГПТ, дефектов минерализации и фиброза костного мозга и улучшал прочность кости [61].

### Результаты клинических исследований

Эффективность и безопасность применения этелкальцетида в лечении ВГПТ у пациентов, получающих ЗПТ ГД, была показана в нескольких РКИ [62–66]. К. J. Martin и соавт. в перекрестном исследовании II фазы с однократным введением препарата изучали эффективность его применения у 28 пациентов [66]. Участники исследования были разделены на 5 групп и получили либо одну внутривенную (в/в) инъекцию препарата (5, 10, 20, 40, 60 мг), либо плацебо. Применение этелкальцетида хорошо переносилось и приводило к дозозависимому снижению уровня ПТГ. Кроме того, использование препарата в дозе 10 мг и более приводило к дозозависимому снижению концентрации в сыворотке FGF23 и Ca, что, в свою очередь, влекло за собой уменьшение выраженности междиализной гиперфосфатемии в сравнении с плацебо.

В 2015 году G. Bell и соавт. сообщили о результатах многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы с эскалацией дозы [62]. Указанное исследование включало 78 пациентов, получающих ЗПТ ГД, с исходным уровнем ПТГ  $\geq$  350 пг/мл. Участники были разделены на 3 груп-

Таблица 1 / Table 1

### Отличия кальцимитетиков первого и второго поколений Differences between first- and second-generation calcimimetics

Показатель	Цинакалцет	Этелкальцетид
Класс	Кальцимитетик второго типа первого поколения Малая органическая молекула	Кальцимитетик второго типа второго поколения Октапептид
Молекулярная формула	C22H23F3N	C38H73N21O10S2
Молекулярная масса	394 Да	1048 Да
Механизм взаимодействия с кальций-чувствительным рецептором	Аллостерический модулятор	Аллостерический модулятор и прямой агонист
Место взаимодействия с кальций-чувствительным рецептором	Трансмембранный домен	Экстрацеллюлярный домен
Путь введения	Перорально один раз в день	Внутривенно три раза в неделю в конце сеанса гемодиализа

пы: пациенты 1-й группы получали 5 мг этелкальцетида или плацебо 3 раза в неделю в конце каждого сеанса ГД на протяжении 2 нед; пациенты 2-й и 3-й групп – этелкальцетид, 5 и 10 мг соответственно либо плацебо – в течение 4 нед. Первичной конечной точкой для 2-й и 3-й групп являлась доля больных со снижением уровня ПТГ от исходного. У всех пациентов, получавших этелкальцетид, через 4 нед достигнуто достоверное снижение уровня ПТГ от исходного: на 49,4 % – при применении 10 мг и на 33,0 % – при дозе 5 мг. Снижение уровня ПТГ на 30 % и более от базального зарегистрировано в 76,2 % случаев при применении этелкальцетида, в сравнении с плацебо – 9,5 % ( $p < 0,0001$ ). Введение препарата также приводило к снижению концентрации в сыворотке FGF23 и Ca. Около 40 % участников исследования сообщили по крайней мере об одном нежелательном явлении (НЯ), связанном с проводимым лечением. При этом частота НЯ не зависела от дозы препарата, и ни один пациент не прекратил участие в исследовании из-за возникших НЯ.

G.A. Block и соавт. провели параллельно 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования III фазы, включивших в 6 странах суммарно 1023 диализных пациента с умеренным или тяжелым ВГПТ (уровень ПТГ  $> 400$  пг/мл) [64]. В дополнении к традиционной терапии ВГПТ участники получали на протяжении 26 нед в конце каждого сеанса ГД либо этелкальцетид, либо плацебо. Первичной конечной точкой являлось количество пациентов, достигших снижения уровня ПТГ на 30 % и более от исходного в течение фазы оценки эффективности (с 20-й по 27-ю недели). Начальная доза препарата составляла 5 мг и корректировалась в ходе исследования до максимальной 15 мг в соответствии с уровнями ПТГ и Ca. Первое исследование включало 508 пациентов, из которых 254 были рандомизированы в группу этелкальцетида (медиана однократной дозы 7,1 мг). Во второе исследование вошли 515 больных, из которых этелкальцетид получали 255 в средней дозе 5 мг. В обоих исследованиях пациенты, получавшие препарат, достоверно чаще достигали первичной конечной точки в сравнении с плацебо: 74,0 % против 8,3 % ( $p < 0,001$ ) и 75,3 % против 9,6 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Кроме того, в группах этелкальцетида большее количество пациентов достигли уровня ПТГ  $\leq 300$  пг/мл (49,6 % против 5,1 % и 53,3 % против 4,6 %,  $p < 0,001$ ). Концентрация Ca в сыворотке значительно снижалась

в группе этелкальцетида, при этом доля пациентов, получавших дополнительно препараты Ca, Ca-содержащие фосфат-связывающие препараты или VDRA, увеличивалась. Установлено также, что концентрации Ca в диализате у пациентов группы этелкальцетида были выше. Развитие Ca-снижающего эффекта регистрировалось на ранних сроках и достигало максимума к 10–12-й неделе. В группе этелкальцетида регистрировалось также снижение концентраций в сыворотке P и FGF23. НЯ чаще развивались в группе этелкальцетида, основные из них: диарея (10,7 % против 8,6 %), тошнота (10,7 % против 6,2 %), рвота (8,9 % против 5,1 %) и симптоматическое снижение скорректированного уровня сывороточного кальция ниже 8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л, *примечание Редакции*) (7,0 % против 0,2 %).

Недавно M. Fukagawa и соавт. сообщили о результатах еще одного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы в параллельных группах [65]. Исследование было проведено в Японии и включило 155 пациентов, получающих ЗПТ ГД, с уровнем ПТГ  $\geq 300$  пг/мл. Пациенты, рандомизированные в группу исследуемого препарата, получали этелкальцетид три раза в неделю в конце каждого сеанса гемодиализа. Начальная доза препарата составила 5 мг и могла титроваться в соответствии с уровнями ПТГ и Ca 1 раз в 4 нед и варьировала от 2,5 до 15 мг на протяжении 12 нед. В конце исследования средняя доза препарата составила 7,8 мг. Первичной конечной точкой явилось достижение к 85-му дню лечения уровня ПТГ от 60 до 240 пг/мл, диапазон, рекомендованный Японским диализным обществом как целевой. Пациенты, рандомизированные в группу этелкальцетида, чаще достигали указанной первичной конечной точки (59,0 % против 1,3 %). Также в группе этелкальцетида 76,9 % участников достигли снижения уровня ПТГ на 30 % и более от исходного против 5,2 % в группе плацебо. Кроме того, применение этого кальцимитетика приводило к снижению в сыворотке содержания Ca, P и FGF23. НЯ, связанные с применением исследуемого препарата, были зарегистрированы в 19,2 % случаев в сравнении с 3,9 % плацебо.

G.A. Block и соавт. сравнивали эффективность и безопасность применения этелкальцетида с цинакалцетом в прямом сравнительном РКИ III фазы, включившем 683 диализных пациентов с умеренным или тяжелым течением ВГПТ (ПТГ  $\geq 500$  пг/мл) [63]. Пациенты, рандомизированные в

группу этелкальцетида (340 человек), в течение 26 нед получали препарат 3 раза в неделю в/в в конце каждого сеанса ГД и перорально плацебо. Пациенты контрольной группы ежедневно получали перорально цинакалцет и трижды в неделю плацебо в/в в конце каждого сеанса ГД. Стартовая доза этелкальцетида составила 5 мг, цинакалцета – 30 мг/сут. Изменение доз препаратов осуществляли каждые 4 нед в течение первых 4 мес, ориентируясь на целевой уровень ПТГ 100–300 пг/мл, измеренный в центральной лаборатории: шаг титрования этелкальцетида 2,5–5 мг (интервал доз – 2,5–15 мг) и 30 мг для цинакалцета (интервал доз – 30–180 мг). Первичной конечной точкой этого рандомизированного двойного слепого исследования с двумя плацебо считали количество пациентов, достигших снижения уровня ПТГ на 30 % и более от исходного в течение фазы оценки эффективности (с 20-й по 27-ю недели). Основными вторичными конечными точками были превосходство в достижении биохимических конечных точек (снижение уровня ПТГ более чем на 50 и 30 % от исходного); среднее число дней в неделю, в которые пациентами были зафиксированы тошнота или рвота (оценивали в течение первых 8 нед). Медиана дозы этелкальцетида составила 15,0 мг в неделю, цинакалцета – 51,4 мг в день. Этелкальцетид не уступал цинакалцету в снижении уровня ПТГ и показал превосходство в достижении нескольких конечных точек. Так, доля пациентов, достигших снижения уровня ПТГ более чем 30 % от исходного, в группе этелкальцетида составила 68,2 % в сравнении с 57,7 % в группе цинакалцета ( $p=0,004$ ). Значительно большее число пациентов в группе этелкальцетида достигло снижения уровня ПТГ более чем на 50 % от исходного (52,4 % против 40,2 %,  $p=0,001$ ). Кроме того, доля пациентов с уменьшением концентрации в сыворотке FGF23 более чем на 30 % была выше в группе этелкальцетида (74,4 % против 57,5 %,  $p<0,0001$ ). При применении этого препарата регистрировалось более значительное снижение концентраций Са и Р в сыворотке в сравнении с цинакалцетом. В обеих группах увеличивалось число пациентов, получающих дополнительно препараты Са, Са-содержащие фосфат-связывающие препараты или VDRA, а также число случаев использования более высоких концентраций Са в диализате. Между группами приема этелкальцетида и цинакалцета не было достоверных различий по частоте развития побочных эффектов в виде тошноты и/или рвоты. Таким образом, развитие указанных побочных эффектов является не следствием мест-

ного воздействия кальцимитетиков, а системным эффектом, опосредованным активацией CaSR вне ПЩЖ. Общая безопасность и переносимость были одинаковыми в обеих группах (табл. 2).

Как и было предсказано в ходе исследований фазы II, применение этелкальцетида часто сопровождалось снижением концентрации Са в сыворотке (общего Са, скорректированного на альбумин), отражая бессимптомную гипокальциемию в исследованиях III фазы. Неудивительно, что снижение концентрации Са в сыворотке ниже 8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л) являлось наиболее частым НЯ. Гипокальциемия с клиническими проявлениями регистрировалась у 6,7–7,2 % пациентов, получавших этелкальцетид в плацебо-контролируемых исследованиях (0–0,4 % в группах плацебо) и у 5 % пациентов в прямом сравнении с цинакалцетом (2,3 %). Клиническое значение гипокальциемии, связанной с применением кальцимитетиков, остается неясным, поскольку гипокальциемия редко проявляется клиническими симптомами [31, 50]. Согласно практическим рекомендациям KDIGO по коррекции МКН-ХБП от 2017 года, более не следует стремиться к сохранению концентрации Са в сыворотке в пределах референсных значений у пациентов, получающих ЗПТ ГД. Скорее, наоборот, предлагается избегать гиперкальциемии и поддерживать бессимптомную гипокальциемию, связанную с применением кальцимитетиков с целью предотвращения избыточной

Таблица 2 / Table 2

**Частота развития нежелательных явлений при прямом сравнении цинакалцета и этелкальцетида**  
**Incidence of adverse events in head-to-head comparison between cinacalcet and etelcalcetide**

Показатель	Цинакалцет (n=341) / n(%)	Этелкальцетид (n=338) / n(%)
Снижение кальция <sup>a</sup>	204 / 59,8	233 / 68,9
Гипокальциемия <sup>b</sup>	8 / 2,3	17 / 5
Мышечные спазмы	20 / 5,9	22 / 6,5
Боль в конечностях	14 / 4,1	17 / 5
Парестезии	6 / 1,8	7 / 2,1
Тошнота	77 / 22,6	62 / 18,3
Рвота	47 / 13,8	45 / 13,3
Диарея	35 / 10,3	21 / 6,2
Сердечная недостаточность	2 / 0,6	10 / 3
Смерть	6 / 1,8	9 / 2,7

Примечание. <sup>a</sup> Определялось как снижение уровня кальция, скорректированного на альбумин, менее 8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л), требующее медицинского вмешательства; <sup>b</sup> определялась как симптоматическое снижение уровня кальция, скорректированного на альбумин, менее 8,3 мг/дл (2,07 ммоль/л).

Таблица 3 / Table 3

**Основные контролируемые исследования II и III фазы по этелкальцетиду**  
**Summary of controlled etelcalcetide Phase II and III trials**

Источник	Дизайн	Страна/ регион	Число больных	Продолжительность	Препарат сравнения	Схема применения этелкальцетида	Снижение ПТГ: этелкальцетид против препарата сравнения
Matin и соавт. [66]	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое мультицентровое	США	28 (всего): 12 (группы 1-3), 16 (группы 4-5)	28 дней	Плацебо	Однократное введение препарата. Группы 1-3: перекрестный дизайн с двумя периодами с интервалами между дозами 7-14 дней: группа 1 - 5 мг, группа 2 - 10 мг, группа 3 - 20 мг. Группы 4 и 5: рандомизация 1:1; группа 4 - 40 мг; группа 5 - 60 мг	Среднее снижение по сравнению с исходным уровнем (~3 дня после при-менения): группа 3 - на 48,5 %; группа 4 - на 49,3 %; группа 5 - на 62,6 %
Veil и соавт. [62]	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое, мультицентровое	США	78	2 нед (группа 1), 4 нед (группы 2, 3)	Плацебо	Группа 1: 5 мг трижды в неделю. Группа 2: 10 мг три раза в неделю. Группа 3: 5 мг трижды в неделю	Среднее снижение от исходного уровня до периода эффективности: группа 2 на 49,4 % (p<0,05); группа 3 на 33,0 % (p<0,05)
Block и соавт. [64]	Два параллельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования	США, Канада, страны Европы, Израиль, Россия, Австралия	1 023: (исследование А - 508, исследование В - 515)	26 нед	Плацебо	Начальная доза 5 мг трижды в неделю; титрование на 2,5 или 5 мг на 5-, 9-, 13-, 17-й неделе; максимальная доза 15 мг трижды в неделю	Доля пациентов, достигших снижения >30 %: исследование А - 74,0 % против 8,3 % (p<0,001); исследование В - 75,3 % против 9,6 % (p<0,001)
Block и соавт. [63]	Рандомизированное двойное слепое активно контролируемое с двойной маской	США, Канада, страны Европы, Новая Зеландия	683	26 нед	Цинакалцет	Начальная доза этелкальцетида 5 мг трижды в неделю, титрование с шагом 2,5 или 5 мг в 5-, 9-, 13-, 17-ю недели, максимальная доза 15 мг. Стартовая доза цинакалцета 30 мг в день перорально, титрование с шагом 30 мг в 5-, 9-, 13-, 17-ю недели, максимальная доза 180 мг/сут	Доля пациентов, достигших снижения >30 %: 68,2 % против 57,7 % (меньшая эффективность, p<0,001; большая эффективность, p=0,004)
Fukushima и соавт. [65]	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах	Япония	155	12 нед	Плацебо	Начальная доза 5 мг трижды в неделю, титрование с 4-недельными интервалами, максимальная доза 15 мг трижды в неделю	Доля пациентов, достигших целевого диапазона 60-240 пг/мл: 59,0 % против 1,3 % (p<0,001)

нагрузки кальцием у таких пациентов [29]. Этот подход подтверждается недавно проведенным ретроспективным анализом исследования EVOLVE, в котором обнаружено развитие тяжелой гипокальциемии: общий уровень Ca в сыворотке <7,5 мг/дл (1,87 ммоль/л) в течение первых 16 нед после начала применения цинакалцета у 18,4 % пациентов против 4,4 % в группе плацебо [67]. Это событие не зависело от дозы препарата, но было связано с более высокими исходными значениями уровня ПТГ, что отражало повышенную вероятность развития гипокальциемии с увеличением степени тяжести течения ВГПТ. У большинства пациентов гипокальциемия разрешалась в течение 14 дней без модификации лечения ВГПТ, а именно: снижения дозы или прекращения приема цинакалцета, начала терапии или увеличением дозы VDRAs, старта применения Ca-содержащих фосфат-связывающих препаратов. Необходимы дальнейшие исследования для определения влияния этелкальцетида на состояние сосудов и костей с учетом его гипокальциемического эффекта и связанных с ним изменений в терапии VDRAs или супплементации Ca. Тем не менее, по нашему мнению, в соответствии с исследованиями III фазы концентрация общего кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке перед началом применения этелкальцетида должна быть  $\geq 8,3$  мг/дл (2,07 ммоль/л).

При смене цинакалцета на этелкальцетид необходима пауза в применении препаратов не менее 7 дней. В табл. 3 кратко представлены основные характеристики опубликованных контролируемых исследований ЭК II и III фазы.

На сегодняшний день не проводилось контролируемых исследований, непосредственно сравнивающих с плацебо этелкальцетид или цинакалцет, или паратиреоидэктомии в отношении твердых клинических конечных точек, таких как смерть, сердечно-сосудистые события, переломы и необходимость выполнения паратиреоидэктомии у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. То же самое справедливо и для паратиреоидэктомии, которая никогда не сравнивалась с кальцимитетиками в РКИ. Это делает анализ эффективности затрат более сложным. С ростом расходов на здравоохранение и ограниченными ресурсами такой анализ, ориентированный на экономическую и клиническую ценность конкретного лечения, становится все более важным.

Недавно была разработана модель для оценки клинико-экономической эффективности этелкальцетида в сравнении с цинакалцетом в течение

жизни, без учета затрат на ГД [68]. В этой модели долгосрочная эффективность этелкальцетида была экстраполирована из эффекта снижения уровня ПТГ в трех исследованиях III фазы (в сравнении с плацебо и цинакалцетом) [63, 64] и клинических данных исследования EVOLVE [41]. По сравнению с цинакалцетом, инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» [стоимость за год, скорректированная на качество жизни (QALY)] для этелкальцетида составил € 1,355/QALY, предполагая такую же еженедельную стоимость цинакалцета; при недельной стоимости этелкальцетида на 15 % выше – € 24,521 / QALY и при стоимости на 30 % и более – € 47 687 / QALY. В определенной степени стоимость/результативность применения этелкальцетида может варьировать в разных странах в зависимости от затрат на лекарственные препараты, лечение, политики возмещения расходов и порога готовности к оплате.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этелкальцетид – новый кальцимитетик второго поколения – эффективно снижает уровень ПТГ, P, Ca, FGF23 у пациентов, получающих ЗПТ ГД, и имеет приемлемый профиль безопасности. В/в введение в конце сеанса ГД позволяет уменьшить общее количество принимаемых таблеток пациентом, обещает ликвидировать проблему приверженности к лечению и, таким образом, позволит улучшить коррекцию ВГПТ. Ликвидация проблемы приверженности к лечению и лучшая коррекция ВГПТ могли бы создать основу для будущего крупного РКИ, которое бы смогло продемонстрировать, что улучшенный биохимический контроль минерального обмена при применении этелкальцетида дает преимущества в снижении частоты сердечно-сосудистых событий, выживаемости в целом и лучшего качества жизни для пациентов, получающих ЗПТ ГД.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945–1953. DOI: 10.1038/sj.ki.5000414
2. Floege J, Kim J, Ireland E et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1948–1955. DOI: 10.1093/ndt/gfq219
3. Tentori F, Wang M, Bieber BA et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(1):98–109. DOI: 10.2215/CJN.12941213
4. Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ven-

- tricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393–4408. DOI: 10.1172/JCI46122
5. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(2):349–360. DOI: 10.1681/ASN.2013050465
  6. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584–592. DOI: 10.1056/NEJMoa0706130
  7. Zitt E, Konig M, Vychytil A et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(5):1232–1240. DOI: 10.1093/ndt/gfs548
  8. de Boer IH, Gorodetskaya I, Young B et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2762–2769
  9. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31–38. DOI: 10.1038/sj.ki.5002009
  10. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1370–1378. DOI: 10.1038/ki.2011.47
  11. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):913–921. DOI: 10.2215/CJN.06040710
  12. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971;50(3):492–499. DOI: 10.1172/JCI106517
  13. Kurosu H, Kuro OM. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299(1):72–78. DOI: 10.1016/j.mce.2008.10.052
  14. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2650–2657. DOI: 10.1093/ndt/gfs160
  15. Fan Y, Bi R, Densmore MJ et al. Parathyroid hormone 1 receptor is essential to induce FGF23 production and maintain systemic mineral ion homeostasis. *FASEB J* 2016;30(1):428–440. DOI: 10.1096/fj.15-278184
  16. Lopez I, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011;80(5):475–482. DOI: 10.1038/ki.2011.107
  17. Meir T, Durlacher K, Pan Z et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int* 2014;86(6):1106–1115. DOI: 10.1038/ki.2014.215
  18. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1125–1135. DOI: 10.1681/ASN.2009040427
  19. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Manly T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77(3):211–218. DOI: 10.1038/ki.2009.464
  20. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):2–7
  21. Friedl C, Zitt E. Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:109–122. DOI: 10.2147/IJNRD.S97637
  22. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S14–S19
  23. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(10):1845–1852
  24. Naveh-Manly T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96(4):1786–1793. DOI: 10.1172/JCI118224
  25. Nakajima K, Umino K, Azuma Y et al. Stimulating parathyroid cell proliferation and PTH release with phosphate in organ cultures obtained from patients with primary and secondary hyperparathyroidism for a prolonged period. *J Bone Miner Metab* 2009;27(2):224–233. DOI: 10.1007/s00774-008-0032-8
  26. Bikle D. Vitamin D: production, metabolism, and mechanisms of action. In: de Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText; 2000
  27. Gogusev J, Duchambon P, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51(1):328–336
  28. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92(3):1436–1443. DOI: 10.1172/JCI116720
  29. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26–36. DOI: 10.1016/j.kint.2017.04.006
  30. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310(6976):358–363
  31. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516–1525. DOI: 10.1056/NEJMoa031633
  32. Zitt E, Fouque D, Jacobson SH et al. Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction. *Clin Kidney J* 2013;6(3):287–294. DOI: 10.1093/ckj/sft026
  33. Li D, Shao L, Zhou H et al. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine* 2013;43(1):68–77. DOI: 10.1007/s12020-012-9711-2
  34. Zhang Q, Li M, You L et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e48070. DOI: 10.1371/journal.pone.0048070
  35. Zitt E, Rix M, Torres PU et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1956–1961. DOI: 10.1093/ndt/gfq641
  36. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(3):300–307. DOI: 10.1038/sj.ki.5002675
  37. 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. DOI: 10.1124/jpet.103.057273
  38. Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. 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
  39. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):146–152. DOI: 10.1093/ndt/gfs356
  40. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA 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
  41. EVOLVE Trial Investigators Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367(26):2482–2494
  42. Floege J, Kubo Y, Floege A et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemo-

dialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):800–807. DOI: 10.2215/CJN.10221014

43. 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;87(4):846–856. DOI: 10.1038/ki.2014.349

44. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68(4):1793–1800

45. van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF et al. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(11):1902–1908. DOI: 10.1093/ndt/gfx044

46. Gincheran Y, Moloney K, McKee C, Coyne DW. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010;14(1):68–72. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00397.x

47. Lee A, Song X, Khan I et al. Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis. *J Med Econ* 2011;14(6):798–804. DOI: 10.3111/13696998.2011.627404

48. Park H, Rascati KL, Lawson KA et al. Adherence and persistence to prescribed medication therapy among Medicare part D beneficiaries on dialysis: comparisons of benefit type and benefit phase. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20(8):862–876

49. Lindberg JS, Culleton B, Wong G et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):800–807. DOI: 10.1681/ASN.2004060512

50. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice: the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2852–2859. DOI: 10.1093/ndt/gfp144

51. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1089–1096. DOI: 10.2215/CJN.00290109

52. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):39–44. DOI: 10.1093/ndt/gfu015

53. Ghimire S, Castellino RL, Lioufas NM et al. Nonadherence to medication therapy in haemodialysis patients: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(12):e0144119. DOI: 10.1371/journal.pone.0144119

54. Loghman-Adham M. Medication noncompliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation. *Am J Manag Care* 2003;9(2):155–171

55. Alexander ST, Hunter T, Walter S et al. Critical cysteine residues in both the calcium-sensing receptor and the allosteric activator AMG 416 underlie the mechanism of action. *Mol Pharmacol* 2015;88(5):853–865. DOI: 10.1124/mol.115.098392

56. Wu B, Melhem M, Subramanian R et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etelcalcetide, a novel calcimimetic for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2018 Mar 13; Epub. DOI: 10.1002/jcph.1090

57. Walter S, Baruch A, Dong J et al. Pharmacology of AMG 416 (velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;346(2):229–240. DOI: 10.1124/jpet.113.204834

58. Yu L, Tomlinson JE, Alexander ST et al. Etelcalcetide, a novel calcimimetic, prevents vascular calcification in a rat model of renal insufficiency with secondary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 2017;101(6):641–653. DOI: 10.1007/s00223-017-0319-7

59. Ziegelstein RC, Xiong Y, He C, Hu Q. Expression of a functional extracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;342(1):153–163. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.135

60. Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE et al. Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348(4):1215–1223. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.07.192

61. Li X, Yu L, Asuncion F et al. Etelcalcetide (AMG 416), a peptide agonist of the calcium-sensing receptor, preserved cortical bone structure and bone strength in subtotal nephrectomized rats with established secondary hyperparathyroidism. *Bone* 2017;105:163–172. DOI: 10.1016/j.bone.2017.08.026

62. Bell G, Huang S, Martin KJ, Block GA. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):943–952. DOI: 10.1185/03007995.2015.1031731

63. Block GA, Bushinsky DA, 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

64. Block GA, Bushinsky DA, 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

65. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(10):1723–1730. DOI: 10.1093/ndt/gfw408

66. Martin KJ, Pickthorn K, Huang S et al. AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85(1):191–197. DOI: 10.1038/ki.2013.289

67. Floege J, Tsirtsonis K, Iles J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int* 2018 Mar 7; Epub. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.014

68. Stollenwerk B, Iannazzo S, Akehurst R et al. A decision-analytic model to assess the cost-effectiveness of etelcalcetide vs. cinacalcet. *Pharmacoeconomics* 2018;36(5):603–612. DOI: 10.1007/s40273-017-0605-2

### Конфликт интересов

Э. Цитт получал лекционные гонорары от компании «Amgen».

К. Фридл заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Публикация русскоязычной версии данной статьи, опубликованной в журнале «Drug Design, Development and Therapy», выполнена на основании условий лицензии Creative Commons BY NC. Для цитирования оригинального источника: Friedl C., Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1589–1598. DOI: 10.2147/DDDT.S134103).

Статья переведена А.В. Карунной, М.С. Храбровой  
Correspondence: Emanuel Zitt, Department of Internal Medicine III, Nephrology and Dialysis, Feldkirch Academic Teaching Hospital, 47 Carinagasse, Feldkirch 6800, Austria. Tel: +43 5522 303 2700. Fax: +43 5522 303 7506. E-mail: emanuel.zitt@lkhf.at

Поступила в редакцию: 14.01.2019

Принята в печать: 17.01.2019

Article received: 14.01.2019

Accepted for publication: 17.01.2019