PARSABIV (ETELCALCETIDE) – АЛОСТЕРИЧЕН МОДУЛАТОР НА КАЛЦИЕВО-ЧУВСТВИТЕЛНИЯ РЕЦЕПТОР ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА С ВХПТ

Снежана Атанасова

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

PARSABIV (ETELCALCETIDE) - AN ALLOSTERIC MODULATOR OF THE CALCIUM-SENSING RECEPTOR IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH SHPT

Snezhana Atanasova

Clinic of Nephrology and Dialysis, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Пациентите, които страдат от ESRD (краен стадий на бъбречно заболяване), имат намалена бъбречна функция, която променя метаболизма на калция, фосфора и витамин D. Тези изменения често водят до ВхПТ (вторичен хиперпаратиреоидизъм), който се характеризира с повишени нива на PTH и често се свързва с хиперплазия на околощитовидните жлези (Cunningham, et al. 2011; Goodman and Quarles 2008; Joy, et al. 2007; Ruda, et al. 2004). Това хронично и прогресивно заболяване се развива рано в хода на ХБЗ, влошава се с редуциране на бъбречната функция и засяга предимно пациенти с ХБЗ в напреднал стадий.

Етелкалцетид е единствената калцимитична терапия за интравенозно (i.v.) приложение. В допълнение към това етелкалцетид е алостеричен активатор на CaSR, който се свързва директно в извънклетъчната среда. Етелкалцетид е калцимитик, който може да постигне клинично значими и устойчиви понижения на нивата на PTH, калций и фосфор.

Интравенозният начин на приложение Parsabiv определя и някои от неклиничните субективни причини пациентите да не спазват или да прекратяват съпътстващите терапии за SHPT. По този начин етелкалцетид може да осигури лечение, което се справя с неудовлетворената медицинска необходимост на диализните пациенти с ВхПТ.

Ключови думи: хемодиализи пациенти, вторичен хиперпаратиреоидизъм, Parsabiv (етелкалцетид), калцимитик, калций-чувствителен рецептор

ABSTRACT

Patients suffering from ESRD (end-stage renal disease) have a reduced renal function, which alters the metabolism of calcium, phosphorus and vitamin D. These changes often lead to SHPT (secondary hyperparathyroidism), which is characterized by elevated levels of PTH and is often associated with hyperplasia of the parathyroid glands (Cunningham, et al. 2011; Goodman and Quarles 2008; Joy, et al. 2007; Ruda, et al. 2004). This chronic and progressive disease develops early in the course of CKD, worsens with reduced renal function, and affects most patients with CKD at an advanced stage.

Etelcalcetide is the only calcimimetic therapy for intravenous (i.v.) administration. In addition, etelcalcetide is an allosteric activator of CaSR that binds directly to the extracellular medium. Etelcalcetide is a calcimimetic that can achieve clinically significant and sustained reductions in PTH, calcium and phosphorus levels. In addition to this i.v. method of administration of etelcalcetide also addressed some of the non-clinical reasons why patients did not follow or discontinue other SHPT treatments. In this way, etelcalcetide can provide a treatment that addresses the unmet medical need of patients with CKD and CKD.

Keywords: hemodialysis patients, secondary hyperparathyroidism, Parsabiv (etelcalcetide); calcimimetic, calcium-sensing receptor

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с ХБЗ на хемодиализно лечение имат риск от усложнения, като анемия, електролитни нарушения (напр. хиперкалиемия, хиперфосфатемия), пруритус и ХБЗ-КМН, включително вторичен хиперпаратиреоидизъм, промени в активирането на витамин D и бъбречна остео дистрофия.

Вторичният хиперпаратиреоидизъм (ВхПТ) е усложнение на хронично бъбречно заболяване, както и при ХБЗ – краен стадий, което води до променена хомеостаза на калций (Ca) и фосфор (P). При ВхПТ излишни количества паратиреоиден хормон (PTH) се освобождават постоянно от паращитовидните жлези, като по този начин повишават серумните нива на PTH, водещи до аномалии в серумния Ca, P и FGF-23 (Cunningham et al., 2011). Тези биохимични промени влошават прогресията на ВхПТ и са свързани с аномална костна хистология, повишен риск от фрактури, наличие на съдови и мекотъканни калцификати и повишена смъртност (Joy et al., 2007).

Вторичният хиперпаратиреоидизъм е свързан с фиброзния остейт, ранното натрупване на фосфор (отговорно за свръхпроизводството на фибробластния растежен фактор-23 от костната тъкан – остеоцитите), намалената продукция на калцитриол от бъбреците и хипокалцемията. Към другите фактори, увреждащи костта, се отнасят: ацидозата, хроничното възпаление, хранителният недоимък и ятрогенните усложнения.

Контролът на повишените серумни нива на фосфор, калций, възстановяване на нивата на витамин D и директно насочване към потискане производството на PTH са прицелни мишени за ефективно лечение на ХБЗ-КМН.

Съвременните терапевтични подходи при вторичния хиперпаратиреоидизъм включват: 1) контролиран прием на фосфор с храната или фосфор-свързващи препарати; 2) прием на вит. D чрез активиране на рецептора на вит. D и 3) прием на калцимитетици, активиращи рецептора за сенсбилизация на калция.

Разработени са множество видове лекарства, включително фосфат-свързващи вещества, аналози на витамин D и калцимитетици за пряко или косвено влияние върху маркерите на ХБЗ-КМН. По-специално в рамките на

класа калцимитетици се прилагат в ЕС и в България два медикамента – Cinacalcet (Sensipar, Amgen, Inc.) и етелкалцетид (Parsabiv, Amgen, Inc.).

Etelcalcetide, интравенозен (i.v.) калцимитетичен агент, получи одобрение на FDA през 2017 г. за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни пациенти с ХБЗ на хемодиализа. Parsabiv е синтетичен пептид, който алостерично активира чувствителния за калций рецептор (CaSR) в извънклетъчния домен на рецептора, разположен върху главните клетки на паращитовидната жлеза. Свързвайки се с CaSR, той засилва активирането на рецептора чрез извънклетъчен калций, водещ до понижена секреция на PTH. За разлика от съществуващото лечение, етелкалцетид може да се прилага на пациенти с хронично бъбречно заболяване периодично и точно в края на всяка хемодиализна сесия, като нивата му в кръвта остават постоянни до следващата процедура (Harada et al., 2017).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В клиника по нефрология и диализа към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за период от 12 месеца се проследиха 18 болни (12 жени и 6 мъже) на хемодиализа, лекувани с Parsabiv i.v.

Пациентите провеждат бикарбонатна диализна процедура – 3 пъти седмично по 4 часа. Изследваните пациенти са на възраст между 44–68 години с високи изходни стойности на Ca, P и PTH. Приложението на Parsabiv е интравенозно в края на всеки диализен сеанс в доза 12.5 mg/седмично.

Изследваха се нивата на Ca и P ежемесечно, а на iPTH – всеки 3 месеца. Серумните концентрации на калция са определяни количествено по автоматизирания фотометричен метод – арсеназо III, а тези на неорганичния фосфор – по автоматизирания метод с фосфомолибдат/UV, адаптирани на напълно автоматичен биохимичен анализатор ADVIA 1800, Siemens. Серумните концентрации на модифицирания интактен паратиреоиден хормон са определяни количествено с двустъпалния автоматичен хемилуминесцентен имуноен тест (CLIA), при използване на две поликлонални антитела като приложение на LIAISON/DIASORIN.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Настоящият анализ на получените резултати се основава на сравняване стойностите на Ca, P и iPTH на всеки 3 месеца за период от 12 месеца след започване приложението на Parsabiv – 12.5 mg/седмично.

Фиг. 1. Сравняване на средните стойности на калций на всеки 3 месеца от лечение с Parsabiv – 12.5 mg/седмично i.v.

От получените резултати се установи, че след третия месец от лечението с Parsabiv серумните концентрации на калция се понижават при 14 болни, като се започна и лечение с калциев карбонат 2x600 mg/дневно, направи се корекция в диализния разтвор на пациентите от A11 – 1,25 Ca²⁺ на A13.0 – 1,50 Ca²⁺ два пъти седмично и A13.1 – 1.75 Ca²⁺ веднъж седмично.

Фиг. 2. Сравняване на средните стойности на фосфор на всеки 3 месеца от лечение с Parsabiv – 12.5 mg/седмично i.v.

На третия месец от лечението с Parsabiv при 12 пациенти се започна лечение с Sevelamer 800 mg 3x1 tb/дневно p.os., като след шестия месец при 80% от пациентите се постигнаха нормални стойности на серумния фосфор. Селвеламер хидрохлорид (RenaGel) е показан както за контролирането на хиперфосфатемията, така и за понижаването на серумните нива на фибробластния растежен фактор-23 и риска за левокамерна хипертрофия при болните с хронични бъбречни заболявания и костно-минерални нарушения. Калцимиметиците потискат

умерено до значимо синтеза и секрецията на паратиреоидния хормон преди и след хемодиализата и понижават серумните концентрации на калция и фосфора.

Фиг. 3. Сравняване на средните стойности на PTH на всеки 3 месеца от лечение с Parsabiv 12.5 mg/седмично i.v.

От получените резултати се доказва, че над 50% от пациентите на етелкалцетид (Parsabiv) постигат намаляване на PTH повече от 30% още в първото тримесечие от лечението, а след 12 месеца – над 70% намалява PTH.

При пациенти с ХБЗ текущите насоки препоръчват контролиране на нивата на PTH, така че да се задържат под 600 pg/mL с оглед намаляване на потенциалните клинични последствия от ВхПТ, както и на придружаващите нарушения в нивата на калций и фосфор (KDIGO 2009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВхПТ е хронично заболяване, което се развива рано при ХБЗ, когато намалената бъбречна функция променя нивата на калций, фосфор и витамин D. ВхПТ се задълбочава с влошаването на бъбречната функция и е широко разпространено сред популацията на диализните пациенти, като се характеризира с повишени нива на паратиреоидния хормон.

Etelcalcetide (Parsabiv) се свързва директно с рецептора за сенсублизация на калция чрез сулфидна връзка и блокира производството и секрецията на паратиреоидния хормон от парашитовидните жлези. Etelcalcetide е по-ефикасен от плацебо и синакалцет при болните с вторичен хиперпаратиреоидизъм на хемодиализно лечение. Той намалява паратиреоидния хормон с над 30% при 76% от случаите, за разлика от плацебо, при което това намаляване е само при 10% от случаите.

Parsabiv (etelcalcetide) представлява алтернативен вариант за контролиране на повишените нива на паратиреоидния хормон при ле-

чението на ХБЗ-КМН при ХД пациентите. Той демонстрира сравнима ефикасност с синакалцет в клинични изпитвания, с намален потенциал за лекарствени взаимодействия и благоприятен профил на безопасност.

Новият калцимиметик Etelcalcetide, предназначен за инжекционно приложение, може да намали страничните явления от назначаването на Cinacalcet и да подобри терапевтичната ефективност при умерено изразения и тежкия вторичен хиперпаратиреоидизъм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доц. Св. Стайкова, д.м.н. Диагностика и лечение на минералните и костни нарушения при болни с хронични бъбречни заболявания на консервативно и диализно лечение – дисертационен труд 2018г
2. Amgen. Overall clinical event rates. Data on file. Amgen. Event based average persistence evolve. Data on file. 2016.
3. Alexander, T. Hunter, S. Walter, J. Dong, D. Maclean, A. Baruch, R. Subramanian, J.E. Tomlinson Critical cysteine residues in both the calcium-sensing receptor and the allosteric activator AMG 416 underlie the mechanism of action Mol. Pharmacol, 88 (2015), pp. 853-865
4. Behets et al., 2015 G.J. Behets, G. Spasovski, L.R. Sterling, W.G. Goodman, D.M. Spiegel, M.E. De Broe, P.C. D'Haese Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism Kidney Int., 87 (2015), pp. 846-856
5. J. Cunningham, F. Locatelli, M. Rodriguez Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 6 (2011), pp. 913-921
6. Harada et al., 2017 K. Harada, A. Inoue, A. Yamauchi, A. Fujii The pharmacological profile and the clinical efficacy of the world's 1st intravenous calcimimetics; etelcalcetide hydrochloride (Parsabiv®) (in Japanese) Nihon Yakurigaku Zasshi, 150 (2017), pp. 98-113
7. Inoue and Harada, 2017 A. Inoue, K. Harada The discovery, research and development of etelcalcetide hydrochloride, the world 1st intravenous calcimimetics Clin Calcium, 27 (2017), pp. 537-545
8. Joy et al., 2007 M.S. Joy, P.C. Karagiannis, F.W. Peyer Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment J. Manag. Care Pharm., 13 (2007), pp. 397-411
9. KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney international Supplement. 2009(113):S1-130.
10. K.J. Martin, K. Pickthorn, S. Huang, G.A. Block, A. Vick, P.F. Mount, D.A. Power, G. Bell AMG 416

(velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients Kidney Int., 85 (2014), pp. 191-197

11. S. Walter, A. Baruch, J. Dong, J.E. Tomlinson, S.T. Alexander, J. Janes, T. Hunter, Q. Yin, D. Maclean, G. Bell, D.B. Mendel, R.M. Johnson, F. Karim Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients Pharmacol. Exp. Ther., 346 (2013), pp. 229-240
12. Stollenwerk B, Dehmel B, Akehurst R, Parfrey P, Briggs A, Iannazzo S, et al. Modelling Etelcalcetide effectiveness on health outcomes: Relating biochemical outcomes to mortality, cardiovascular event, fractures and parathyroidectomy. 16th Biennial European Conference, SMDM. 2016.

Адрес за кореспонденция:

Снежана Атанасова
Клиника по нефрология и диализа
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9010
e-mail: Snezhana.Atanasova@mu-varna.bg