

НОВЫЙ КАЛЬЦИМИМЕТИК ЭВОКАЛЬЦЕТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С НЕБОЛЬШИМ ВЛИЯНИЕМ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ И ИЗОФОРМЫ ЦИТОХРОМА P450 *IN VIVO* И *IN VITRO*



© Л.В. Егшатын

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, РФ
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, РФ
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ

Цели медикаментозного лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек направлены на предотвращение прогрессирования заболевания и подавление активности околощитовидных желез с помощью модуляции рецепторов к витамину D и кальций-чувствительных рецепторов. В настоящее время для лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек широко используется пероральный кальцииметик – цинакальцет. Однако применение цинакальцета связано с желудочно-кишечными неблагоприятными событиями, что формирует когорту пациентов, рефрактерных к терапии. Цинакальцет также ингибирует цитохром P450 (CYP) 2D6 в печени. Для решения этих проблем был создан новый таблетированный кальцииметик — эвокальцет (MT-4580/КНК7580). Выявлено, что эвокальцет значительно снижает концентрации паратиреоидного гормона как у нормальных, так и у 5/6 нефрэктомизированных крыс. Эффективность препарата была продемонстрирована как в открытом многоцентровом исследовании 3 фазы по оценке долгосрочной эффективности и безопасности эвокальцета у японских пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, так и в клинической практике у пациентов на перитонеальном диализе. Обнаружено, что эвокальцет практически не влияет на опорожнение желудка, меньше индуцирует рвоту и в целом развитие желудочно-кишечных нежелательных явлений, а фармакологические эффекты его наблюдаются на более низких дозах из-за более высокой биодоступности в сравнении с цинакальцетом. Кроме того, эвокальцет не показал существенного прямого подавления активности изоформ цитохрома 450. Эти результаты показывают, что эвокальцет может стать лучшей альтернативой цинакальцету при непереносимости последнего, с более широким спектром безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вторичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек; паратиреоидный гормон; кальцииметик; цинакальцет; этелкальцетид; эвокальцет

A NOVEL CALCIMIMETIC EVOCALCET FOR THE MANAGEMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM WITH LITTLE EFFECT ON THE GASTROINTESTINAL TRACT AND CYP ISOZYMES *IN VIVO* AND *IN VITRO*

© Lilit V. Egshatyan

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department, Moscow
Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

In the treatment of secondary hyperparathyroidism of end-stage chronic kidney disease, vitamin D receptor activation and allosteric modulators of the calcium-sensing receptor - inhibit glandular hyperplasia; reduce parathyroid hormone levels, impact on bone turnover and mineral density. Cinacalcet, an oral calcimimetic agent has been widely used for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nevertheless, some patients remain refractory to the treatment, as the dose of cinacalcet cannot be sufficiently increased due to gastrointestinal symptoms and it strong inhibits of cytochrome P450 (CYP) 2D6. In order to resolve this issue, was develop a newly synthesized calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580). In a rat model of chronic kidney disease induced by 5/6 nephrectomy, and in multicenter, open-label study phase 3, and in clinical practice oral administration of evocalcet efficiently suppressed the secretion of parathyroid hormone. Evocalcet also demonstrated the less induction of emesis and gastro-intestinal effects, and its pharmacological effects were observed at lower doses because of its higher bioavailability than cinacalcet. In addition, evocalcet showed no substantial direct inhibition of any CYP isozymes in *in vitro*. These findings suggest that evocalcet can be a better alternative to cinacalcet with a wider safety margin.

KEYWORDS: secondary hyperparathyroidism; chronic kidney disease; parathyroid hormone; calcimimetic; cinacalcet; etelcalcetide; evocalcet



АКТУАЛЬНОСТЬ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — хроническое заболевание, которое характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие компенсаторной гиперфункции околощитовидной(ых) железы, развивающееся при длительной гипокальциемии, дефиците витамина D и/или гиперфосфатемии различного генеза. В основном заболевание обусловлено гиперплазией более одной ОЩЖ [1]. Все эти состояния имеют место при хронической болезни почек (ХБП), которая является наиболее частой причиной развития ВГПТ. По мере прогрессирования ХБП повышенные концентрации ПТГ в сыворотке крови приводят к высокообменным заболеваниям костей и повышенным уровням сывороточного кальция и фосфатов. Нарушенный минеральный обмен часто приводит к обывествлению сосудов во всем организме и клапанов сердца, переломам костей и повышенным рискам общей и сердечно-сосудистой смертности [2–5].

Поскольку ведение пациентов с осложнениями ВГПТ является трудной клинической задачей, ранняя диагностика и правильное ведение больных на ранних стадиях ХБП во много раз смогут уменьшить риск осложнений и процент смертности в данной популяции пациентов. После открытия кальций-чувствительного рецептора (КЧР, CaSR), как первичного регулятора синтеза и секреции ПТГ за счет модуляции деятельности рецептора, стало возможным создание нового класса препаратов для лечения ВГПТ. Отличительной особенностью кальцимиметиков от препаратов витамина D является их способность одновременно снижать концентрации ПТГ, кальция и фосфора крови [6, 7].

На сегодняшний день существует несколько представителей данного класса препаратов — цинакальцет, этелкальцетид и новый таблетированный кальцимиметик — эвокальцет.

ЦИНАКАЛЬЦЕТ

Первым представителем кальцимиметиков является цинакальцет — пероральный аллостерический модулятор, который взаимодействует с трансмембранным участком КЧР, повышая чувствительность рецептора к внеклеточному кальцию и усиливая сигнальную трансдукцию, тем самым снижая синтез ПТГ [8, 9]. Основным показанием для препарата является ВГПТ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. Многочисленные исследования продемонстрировали, что назначение цинакальцета обеспечивает значительное улучшение контроля уровней ПТГ, фосфора и кальция, также снижает количество паратиреоидэктомий [10]. Применение цинакальцета и возможность адекватной титрации дозы препарата ограничены его такими нежелательными явлениями, как тошнота, рвота, диарея. Согласно собственным данным, на терапии цинакальцетом в течение первого месяца тошнота была диагностирована у 20% пациентов, через 2 и 3 месяца она сохранялась у 15% [11]. Одной из причин развития диспепсических осложнений считают замедленное опорожнение желудка на фоне терапии, короткий период полувыведения цинакальцета и выраженные изменения его концентрации между введениями. Метаболизм препарата происходит в печени под действием ферментов, прежде всего цитохрома P450, CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2.

При этом цинакальцет оказывает ингибирующее действие на цитохром P450 (CYP) 2D6, который участвует в метаболизме 20–25% лекарственных препаратов [12, 13]. Наличие резистентности ВГПТ к терапии цинакальцетом при тяжелом течении заболевания, ингибирование изоформы 2D6 цитохрома P450, а также диспепсические побочные эффекты приводят к снижению комплаентности пациента, что послужило стимулом к дальнейшему поиску кальцимиметиков с возможностью решения указанных проблем.

ЭТЕЛКАЛЬЦЕТИД

В связи с вышеперечисленными ограничениями применения цинакальцета был создан новый препарат из класса кальцимиметиков с внутривенной формой введения, применяемый только у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. Этелкальцетид — пептидный агонист, а не модулятор КЧР, со значимо большим периодом полувыведения и в сравнении с цинакальцетом существенно лучшим профилем переносимости. Несмотря на то что фармакодинамический эффект этелкальцетида схож с цинакальцетом, фармакокинетический профиль их различен [14]. Этелкальцетид не уступает по эффективности цинакальцету по доле пациентов со снижением ПТГ более чем на 30% (77,9% в группе этелкальцетида и 63,9% — в группе цинакальцета). При этом этелкальцетид превосходит эффект цинакальцета по доле пациентов, у которых ПТГ снизился более чем на 50% (52% в группе этелкальцетида и 40% — в группе цинакальцета). Лечение этелкальцетидом ассоциируется с большим снижением сывороточного кальция, чем при приеме цинакальцета, эпизоды гипокальциемии наблюдались у 68,9% пациентов в группе этелкальцетида и у 59,8% — в группе цинакальцета [15].

ЭВОКАЛЬЦЕТ

Эвокальцет (MT-4580/KNK7580) — новый пероральный кальцимиметик с дозозависимым эффектом снижения уровня ПТГ, незначительным влиянием на опорожнение желудка и отсутствием влияния на изоформы цитохрома 450 по результатам неклинических исследований [16]. Эвокальцет синтезирован компанией Mitsubishi Tanabe Pharma (Осака, Япония), он состоит из скелета нафтилтамина, как и цинакальцет (рис. 1) [16].



Рис. 1. Химическая формула эвокальцета и цинакальцета

В экспериментальной работе Kawata T. и соавт. оценили эффективность и безопасность эвокальцета в сравнении с цинакальцетом [16]. Выявлено, что эвокальцет снижает концентрации ПТГ и кальция сыворотки крови как у нормальных, так и 5/6 нефрэктомированных крыс. Фармакологический профиль препарата был схож с цинакальцетом, однако эффект наступал на более низкой дозе из-за более высокой биодоступности в сравнении с цинакальцетом (80% против 1–2% соответственно). Были также обнаружены преимущества по нежелательным и побочным явлениям. Основными побочными эффектами, связанными с применением цинакальцета, являются такие желудочно-кишечные события, как тошнота, рвота и дискомфорт в животе [17], что связывают с замедлением опорожнения желудка [18]. Известно, что химиотерапевтические препараты, используемые в онкологии, вызывают такие же побочные явления, как цинакальцет, влияя на замедленное опорожнение желудка [19, 20]. В качестве предиктора нежелательных явлений на терапии исследователи взяли аномальную подвижность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обнаружено, что у крыс цинакальцет ингибирует опорожнение желудка в дозе примерно в 30 раз больше, чем требуется для значимого снижения ПТГ. Напротив, эвокальцет не влиял на опорожнение желудка даже в дозе 3 мг/кг, что в 100 раз больше, чем доза, необходимая для значимого снижения уровня ПТГ. Эти данные позволили предположить, что эвокальцет в сравнении с цинакальцетом оказывает намного меньшее влияние на моторику ЖКТ. Эвокальцет также продемонстрировал меньшую индукцию рвоты по сравнению с цинакальцетом у обычных крыс. Кроме того, эвокальцет не оказывал прямого ингибирования изоформ цитохрома P450 *in vitro*, что свидетельствует о лучшем профиле лекарственного взаимодействия, чем у цинакальцета, который ингибирует цитохром P450 (CYP) 2D6 [16].

В 2019 г были опубликованы результаты японского открытого многоцентрового исследования 3 фазы по оценке долгосрочной эффективности и безопасности эвокальцета у японских пациентов с ВГПТ, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом [21]. В исследование были включены пациенты: получающие заместительную почечную терапию программным гемодиализом в течение не менее 12 недель до скрининга; в возрасте старше 20 лет; не получающие лечение цинакальцетом и с уровнем интактного ПТГ (иПТГ) >240 пг/мл или получающие лечение цинакальцетом в течение не менее 2 недель до скрининга; с уровнем скорректированного на альбумин кальция сыворотки $\geq 8,4$ мг/дл. Не включались или исключались из исследования пациенты: получающие лечение бисфосфонатами, деносумабом или терипаратидом в течение 24 недель до скрининга; подвергшиеся паратиреоидэктомии в течение 24 недель до скрининга; получающие заместительную почечную терапию перитонеальным диализом в течение 12 недель до скрининга; изменившие дозу или режим дозирования активаторов рецепторов витамина D (ВДРА), фосфатснижающих препаратов (ФСР) или препаратов кальция, условия диализа (уровень кальция в диализате, диализатор, время и частота диализа) за 2 недели до скрининга.

Эвокальцет назначали перорально 1 раз в день в течение 52 недель. Согласно японским клиническим рекомендациям (JSDT), целевой диапазон для иПТГ в исследовании был 60–240 пг/мл. Начальная доза эвокальцета была 1 мг, или 2 мг при исходном уровне иПТГ ≥ 500 пг/мл и скорректированного на альбумин кальция сыворотки крови $\geq 9,0$ мг/дл, независимо от дозы цинакальцета до лечения.

Из 137 включенных в исследование пациентов 81 были мужчины и 56 – женщины, пациенты были в возрасте в среднем 60,3 года. Из них 24 пациента (17,5%) преждевременно прекратили лечение. У 113 пациентов суточные дозы цинакальцета перед началом лечения эвокальцетом (день 1) составили: 12,5 мг (n = 11), 25 мг (n = 46), 37,5 мг (n = 4), 50 мг (n = 28), 75 мг (n = 18) и 100 мг (n = 6). Приверженность к терапии эвокальцетом составила $99,1 \pm 2,2\%$. Сопутствующая эвокальцету терапия представлена в таблице 1.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ТЕРАПИИ ЭВОКАЛЬЦЕТОМ

На фоне терапии эвокальцетом отсутствовали нежелательные явления, приводящие к летальному исходу, а также отсутствовали клинически значимые изменения клинико-лабораторных показателей, массы тела, показателей жизнедеятельности, офтальмологических и электрокардиографических показателей у всех пациентов на протяжении 52-недельного периода наблюдения. Частота нежелательных явлений не была дозозависимой (табл. 2). При приеме эвокальцета в дозе более 8 мг новых побочных явлений не наблюдалось.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭВОКАЛЬЦЕТА

У пациентов, предварительно получавших лечение цинакальцетом, исходная медиана иПТГ составляла 210 пг/мл, в то время как у пациентов, не получавших цинакальцет, — 386 пг/мл. Несмотря на эффективность терапии цинакальцетом, после перехода на эвокальцет результаты анализов улучшились. Из 137 пациентов достигли значения иПТГ 60–240 пг/мл исходно 56 (40,9%), а к 52 неделе — 99 (72,3%) пациентов. При исключении пациентов, прекративших заранее исследование (n = 24), доля пациентов, достигших целевого уровня иПТГ к 52 неделе, составила 87,6% (99/113 пациентов). Показатель достижения целевого уровня также увеличился в группе предварительно лечившихся цинакальцетом с 49,6% (56/113 пациентов) до 70,8% (80/113 пациентов) к 52 неделе (табл. 3).

Среднее процентное изменение иПТГ от исходного уровня составило 15% (82%) к 52 неделе, а количество (%) пациентов, достигших снижения иПТГ $\geq 30\%$ от исходного — 62 (45,3%). У пациентов, ранее не получавших цинакальцет, процентное изменение иПТГ от исходного составило 64,9% (17,3%), а количество (%) пациентов, достигших снижения концентрации иПТГ $\geq 30\%$ — 19 (79,2%) (см. табл. 3). Обнаружено, что у пациентов, получавших цинакальцет до включения в исследование, уровни иПТГ повышались, затем снижались на фоне назначения и коррекции дозы эвокальцета соответственно. Количество (%) пациентов, получавших цинакальцет до лечения, у которых достигнуто снижение иПТГ $\geq 30\%$ от исходного уров-

Таблица 1. Сопутствующая эвокальцету терапия

	Исход (n = 137)	Неделя 12 (n = 130)	Неделя 24 (n = 124)	Неделя 36 (n = 121)	Неделя 51 (n = 114)
Активная форма ВДРА (инъекция)					
Максакальцитол					
Пациенты, n (%)	55 (40,1)	54 (41,5)	53 (42,7)	53 (43,8)	52 (45,6)
Доза, мкг/нед	10,62 ± 7,86	13,80 ± 9,71	12,88 ± 8,08	14,67 ± 9,76	17,31 ± 10,90
Кальцитриол					
Пациенты, n (%)	33 (24,1)	33 (25,4)	32 (25,8)	30 (24,8)	29 (25,4)
Доза, мкг/нед	2,11 ± 0,94	2,27 ± 1,08	2,19 ± 0,99	2,83 ± 1,40	3,33 ± 1,58
Активная форма ВДРА (пероральный препарат)					
Альфакальцидол					
Пациенты, n (%)	27 (19,7)	26 (20,0)	29 (23,4)	30 (24,8)	28 (24,6)
Доза, мкг/сут	0,35 ± 0,17	0,45 ± 0,21	0,40 ± 0,17	0,47 ± 0,27	0,55 ± 0,31
Кальцитриол					
Пациенты, n (%)	4 (2,9)	4 (3,1)	3 (2,4)	3 (2,5)	3 (2,6)
Доза, мкг/сут	0,38 ± 0,14	0,38 ± 0,14	0,42 ± 0,14	0,58 ± 0,29	0,58 ± 0,29
Фалекальцитриол					
Пациенты, n (%)	2 (1,5)	2 (1,5)	2 (1,6)	2 (1,7)	2 (1,8)
Доза, мкг/сут	0,23 ± 0,11	0,30 ± 0,00	0,30 ± 0,00	0,45 ± 0,00	0,53 ± 0,11
Фосфат-связывающие препараты на основе кальция					
Карбонат кальция					
Пациенты, n (%)	81 (59,1)	82 (63,1)	79 (63,7)	81 (66,9)	73 (64,0)
Доза, мг/сут	2204 ± 1129	2247 ± 1129	2503 ± 1341	2843 ± 1803	3380 ± 2271
Препараты кальция					
Лактат кальция					
Пациенты, n (%)	1 (0,7)	1 (0,8)	2 (1,6)	2 (1,7)	2 (1,8)
Доза, мг/сут	2000 ± 0	3000 ± 0	4500 ± 2121	4500 ± 2121	4500 ± 2121

Таблица 2. Побочные явления (встречающиеся у ≥5% пациентов)

Побочные явления	n (%)	Побочные явления	n (%)
Количество пациентов с побочными явлениями	136 (99,3)	Боль в конечностях	10 (7,3)
Назофарингит	84 (61,3)	Головная боль	10 (7,3)
Ушиб	22 (16,1)	Стоматит	9 (6,6)
Тошнота	16 (11,7)	Внутреннее кровотечение	9 (6,6)
Диарея	16 (11,7)	Запор	8 (5,8)
Воспаление верхних дыхательных путей	13 (9,5)	Стеноз шунта	8 (5,8)
Дискомфорт в животе	12 (8,8)	Контактный дерматит	8 (5,8)
Рвота	12 (8,8)	Боль в спине	7 (5,1)
Боль в суставах	12 (8,8)	Мышечные спазмы	7 (5,1)
Окклюзия шунта	11 (8,0)	Зуд	7 (5,1)
Рана	11 (8,0)	Кариес	7 (5,1)
Шелушение кожи	11 (8,0)	Катаральное поражение верхних дыхательных путей	7 (5,1)
Снижение уровня кальция	10 (7,3)	Кашель	7 (5,1)

Таблица 3. Сравнительные характеристики показателей фосфорно-кальциевого и костного обмена исходно и на фоне лечения

	Предварительная терапия цинакальцетом		Отсутствие предварительной терапии цинакальцетом	
	Исход (n = 113)	Неделя 52 (n = 93)	Исход (n = 24)	Неделя 52 (n = 20)
Пациенты, достигшие целевой концентрации иПТГ*, **, n (%)	56 (49,6)	80 (70,8)‡	0 (0,0)	19 (79,2)‡
Процентное изменение концентрации иПТГ от исходного уровня, %	0	-4,2 ± 86,8	0	-64,9 ± 17,3‡
Пациенты, достигшие ≥30% снижения иПТГ от исходного уровня, n (%)	—	43 (38,1)‡	—	19 (79,2)‡
Концентрация иПТГ, пг/мл	210 (143, 333)	152 (110, 202)‡	386 (310, 483)	135 (106, 156)‡
Концентрация цельного ПТГ, пг/мл	82 (53, 134)	74 (58, 92)	148 (119, 217)	69 (48, 85)‡
Концентрация скорректированного на альбумин кальция крови, мг/дл	9,16 ± 0,58	8,93 ± 0,59‡	9,04 ± 0,51	8,74 ± 0,46
Концентрация фосфора крови, мг/дл	5,44 ± 1,17	5,12 ± 1,26†	5,31 ± 1,39	5,13 ± 1,05
Концентрация ФРФ23, пг/мл	7700 (2510, 19 500)	6520 (1990, 19 300)	3040 (1073, 8685)	3315 (1665, 16 200)
Маркеры костного обмена				
КсЩФ, мкг/л	14,3 (11,1, 19,3)	13,7 (10,7, 16,9)	19,2 (11,9, 22,8)	10,7 (9,9, 13,1)‡
TRACP-5b, мЕ/дл	601 (430, 818)	420 (297, 644)‡	760 (586, 875)	314 (206, 437)‡
P1NP, мкг/л	330 (217, 427)	224 (151, 313)‡	311 (250, 551)	146 (116, 214)‡

Примечание: * Целевой диапазон, рекомендованный JSDT: 60–240 пг/мл, † p < 0,05, ‡ p < 0,01. Сокращения: КсЩФ – костно-специфическая щелочная фосфатаза; ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23; иПТГ – интактный паратиреоидный гормон; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа; TRACP-5b – тартрат-устойчивая кислая фосфатаза 5b.

ня, составило 43 (38,1%). Средняя концентрация сывороточного кальция исходно составила 9,14 (0,57) мг/дл, а к 52 неделе — 8,9 (0,57) мг/дл. Несмотря на первоначальные колебания, средняя концентрация кальция оставалась практически неизменной на протяжении всего исследования. Средняя концентрация фосфора крови составила 5,42 (1,21) мг/дл исходно и 5,12 (1,22) мг/дл к 52 неделе, также оставаясь неизменной на протяжении всего периода наблюдения. Средние уровни интактного фактора роста фибробласта 23 также оставались относительно неизменными, а концентрации маркеров костного обмена (костно-специфической щелочной фосфатазы, N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа и тартрат-устойчивой кислотой фосфатазы 5b) снизились на терапии. В динамике не обнаружено никаких выраженных изменений околощитовидных желез — существенно не изменились показатели объема и кровотока.

ДОЗЫ ЭВОКАЛЬЦЕТА В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана дозы эвокальцета у всех пациентов увеличилась с исходной 1,0 (0,0) мг до конечной дозы 2,0 (4,0) мг. При стратификации дозы цинакальцета до лечения (12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 75 мг и 100 мг), дозы эвокальцета, необходимые для возврата среднего процентного изменения концентрации иПТГ до 0%, составили 1,09 мг,

1,82 мг, 1,75 мг, 5,52 мг, 4,50 мг и 10,33 мг соответственно. Таким образом, соотношение дозы цинакальцета до лечения, деленной на дозу эвокальцета, составило 11,5; 13,8; 21,4; 9,1; 16,7 и 9,7 соответственно. Кроме того, у 40 пациентов, достигших целевого уровня иПТГ (60–240 пг/мл), как на 0, так и на 52 неделе, среднее соотношение составило 10,5. Эти данные согласуются с предыдущими, где эффективность 2 мг эвокальцета была эквивалентной эффективности 25 мг цинакальцета (соотношение = 12,5) [22]. Тем не менее, у некоторых пациентов целевой уровень иПТГ был достигнут на дозе 12 мг эвокальцета, что указывает на увеличение индекса соотношения.

Эффективность и безопасность эвокальцета была также оценена в многоцентровом исследовании у 39 пациентов, получающих заместительную почечную терапию перитонеальным диализом [23]. В исследование были включены пациенты: получающие заместительную почечную терапию перитонеальным диализом в течение не менее 16 недель до скрининга; в возрасте старше 20 лет; с уровнем иПТГ >240 пг/мл и уровнем скорректированного на альбумин кальция сыворотки ≥8,4 мг/дл. В исследование не включались или исключались пациенты: получавшие лечение цинакальцетом; изменившие дозу или режим дозирования ВДРА, ФСП или препаратов кальция в течение 2 недель до скрининга; получающие бисфосфонаты, деносумаб или терипаратид в течение

24 недель до скрининга; подвергшиеся паратиреоидэктомии в течение 24 недель до скрининга; получающие заместительную почечную терапию перитонеальным диализом в течение 12 недель до скрининга. Исследование состояло из 30-недельного периода коррекции дозы (0–30 недель) и 2-недельного периода оценки результатов (30–32 недель). Далее была пролонгация исследования на 20 недель, от которой пациенты могли отказаться. В течение первых 32 недель средняя доза препарата составила 1–8 мг в день, в течение последующих 20 недель — 1–12 мг. Первичной конечной точкой считалась доля пациентов, достигших уровня иПТГ 60–240 пг/мл, вторичной — доля пациентов, достигших снижения иПТГ на $\geq 30\%$ от исходного уровня. Целевой уровень иПТГ был достигнут у 71,8% (28/39) пациентов к 32 неделе и у 83,3% (20/24) — к 52 неделе. Доля пациентов, достигших снижения иПТГ на $\geq 30\%$ от исходного, составила 74,4% (29/39) к 32 неделе и 87,5% (21/24) — к 52 неделе. Нежелательные явления были зафиксированы у 46,2% (18/39) пациентов. Авторы указывают, что большинство из них носили характер легкой и средней степени тяжести, включая события, связанные с ЖКТ, и переносимость препарата была лучше, чем цинакальцета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в арсенале врачей для лечения ВГПТ на фоне ХБП появился новый кальцимиметик — эвокальцет, который является аллостерическим модулятором кальций-чувствительных рецепторов оксалоцитовидных желез, эффективно снижающим сывороточные уровни ПТГ, кальция и фосфора. Эвокальцет оказывает меньшее влияние на желудочно-кишечный тракт, чем цинакальцет, что свидетельствует в пользу минимизации побочных эффектов препарата. Еще одной особенностью препарата является то, что он не влияет на различные изоформы цитохрома P450. На основании имеющихся данных можно говорить об эффективности и безопасности, также о возможности эвокальцета стать лучшей альтернативой цинакальцету при непереносимости последнего.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74(3):276-288. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002287>
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-530. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>
- Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2013;17(2):221-228. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12030>
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):695-701. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01781-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01781-8)
- Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):166-173. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.279>
- Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):530-538. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm1154>
- Lindberg JS. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005(95):S33-36. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09505.x>
- Dorsch O. Use of cinacalcet in a patient on long-term dialysis with end-stage renal failure and refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):637-640. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl547>
- 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: <https://doi.org/10.1124/jpet.103.057273>
- Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, et al. Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial.* 2016;20(1):6-11. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12352>
- Егшатаян Л.В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. [Egshatyan LV. Effektivnost' terapevticheskogo i khirurgicheskogo lecheniya vtorichnogo giperparatireoza u patsientov, poluchayushchikh zamestitel'nuyu pochechnuyu terapiyu programmnyy gemodializom. [dissertation] Moscow; 2012. (In Russ.)]
- Nakashima D, Takama H, Ogasawara Y, et al. Effect of cinacalcet hydrochloride, a new calcimimetic agent, on the pharmacokinetics of dextromethorphan: in vitro and clinical studies. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(10):1311-1319. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270007304103>
- Kiefer L, Leiris S, Dodd RH. Novel calcium sensing receptor ligands: a patent survey. *Expert Opin Ther Pat.* 2011;21(5):681-698. doi: <https://doi.org/10.1517/13543776.2011.568479>
- 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: <https://doi.org/10.1124/jpet.113.204834>
- 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19468>
- Kawata T, Tokunaga S, Murai M, et al. A novel calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580), suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195316. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195316>
- Palmer SC, Nistor I, Craig JC, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013;10(4):e1001436. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001436>
- Fukumoto K, Noguchi T, Toriie S, et al. The mechanism of upper-gastrointestinal complication after taking cinacalcet hydrochloride. *J Jpn Soc Dial Ther.* 2010;43:309-315.
- Sassi G, Striano B, Merlo UA. A reporting system for the assessment of chemotherapy toxicity. *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11(2):63-67. doi: <https://doi.org/10.1191/1078155205jp1540a>
- Boussios S, Penteroudakis G, Katsanos K, Pavlidis N. Systemic treatment-induced gastrointestinal toxicity: incidence, clinical presentation and management. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(2):106-118.

21. Yokoyama K, Shimazaki R, Fukagawa M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evocalcet in Japanese Patients with Secondary Hyperparathyroidism Receiving Hemodialysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):6410. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42017-z>
22. Akizawa T, Shimazaki R, Fukagawa M, Evocalcet Study G. Phase 2b study of evocalcet (КНК7580), a novel calcimimetic, in Japanese patients with secondary hyperparathyroidism undergoing hemodialysis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204896. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204896>
23. Tsuruya K, Shimazaki R, Fukagawa M, Akizawa T. Efficacy and safety of evocalcet in Japanese peritoneal dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(6):739-748. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01692-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н. [**Lilit V. Egshatyan**, MD, PhD] адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya ul., 127473, Moscow, Russia]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0001-8817-1901 eLibrary SPIN: 4552-5340; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Егшатын Л.В. Новый кальцимитетик эвокальцет для лечения вторичного гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек с небольшим влиянием на желудочно-кишечный тракт и изоформы цитохрома P450 *in vivo* и *in vitro* // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №3. — С.27-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12309>

TO CITE THIS ARTICLE:

Egshatyan LV. A novel calcimimetic evocalcet for the management of secondary hyperparathyroidism with little effect on the gastrointestinal tract and CYP isozymes *in vivo* and *in vitro*. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(3):27-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12309>