

TERAPIA CU PARICALCITOL: EXPERIENȚĂ ÎN UTILIZAREA PRACTICĂ LA PACIENȚI DIALIZAȚI

Petru CEPOIDA

Î.C.S. BB-Dializă S.R.L., Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).28](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).28)

Rezumat

Boala mineral-osoasă în cadrul bolii cronice de rinichi este asociată cu morbiditate sporită, reducerea calității vieții și mortalitate înaltă. Paricalcitolul potențial este capabil să influențeze pozitiv evoluția bolii mineral-osoase. În anul 2019 (Centrul de Dializă Chișinău Nr. 1) am evaluat 20 de pacienți cronic dializați (9 femei și 11 bărbați) cu valorile parathormonului (PTH) > 85 pmol/l (> 800 pg/ml) (valorile normale: 10-85 pg/ml). Timp de 12 săptămâni pacienților respectivi le-a fost administrat medicamentul Paricalcitol (Paricalcitol) câte 20 mcg/săptămână i.v. În dinamică au fost determinate modificări biochimice ale metabolismului fosfo-calcic. PTH: inițial 151,36±16,94 pmol/l – final 104,11±19,00 mmol/l (testul Sign: p≈0,0008; testul Wilcoxon: p≈0,0006). La 18 (90%) din pacienți s-a observat reducerea nivelului de PTH în urma tratamentului aplicat, dintre care în 40% din cazuri – cu mai mult de 50 pmol/l (470 pg/ml). Lipsa reducerii PTH-ului a fost înregistrată numai la 10% din pacienți cu valori inițiale ale PTH-ului de peste 200 pmol/l – probabil, doza administrată nu a fost suficientă. Evaluarea statistică a demonstrat prezența unei corelații inverse între valorile inițiale ale PTH-ului și reducerea lui sub tratamentul cu Paricalcitol în doza fixă 20 mcg i.v./ săptămână. Calciul total în ser: inițial 2,57±0,04 mmol/l – final 2,59±0,06 mmol/l (p>0,05). Fosfataza alcalină: inițial 205,4±38,73 UI/L – final 189,0±40,03 UI/L (p>0,05). Administrarea medicamentului Paricalcitol a demonstrat o eficacitate înaltă cu reducerea PTH la 90% din pacienții incluși în studiu, dintre care în 1/3 cazuri până la intervalul normal de referință.

Cuvinte-cheie: Hiperparatiroidism secundar, dializă, boala cronică de rinichi, Moldova

Summary

Paricalcitol therapy: practical experience

Mineral bone disease in chronic kidney disease is associated with increased morbidity, decreased quality of life, and heightened mortality. Paricalcitol is potentially able to reduce such complications. There were examined 20 chronically dialyzed patients (9 women and 11 men) with PTH values > 85 pmol/l (> 800 pg/ml) (normal values: 10-85 pg/ml) in 2019 in Chișinău 1 Dialysis Department. Paricalcitol (Paricalcitol) was administered to these patients for 12 weeks in dose equal to 20 mcg/week i.v. There were dynamically determined corresponding biochemical changes in phospho-calcium metabolism. PTH levels: initial 151,36±16,94 pmol/l - final 104,11±19,00 mmol/l (Sign test: p≈0,0008; Wilcoxon test: p≈0,0006). In 18 (90%) patients there were observed PTH reduction following this treatment, including in 40% cases - by more than 50 pmol/l (470 pg/ml). Lack of PTH reduction was recorded only in 10% patients with initial PTH values above 200 pmol/l. Probably,

the administered dose was not enough. Statistical evaluation demonstrated the presence of an inverse correlation between baseline PTH values and PTH reduction under treatment with Paricalcitol fixed dose 20 mcg i.v./week. Total serum calcium levels: initial 2.57±0.04 mmol/l - final 2.59±0.06 mmol/l (p>0.05). Alkaline phosphatase levels: initial 205.4±38.73 IU/l - final 189.0±40.03 IU/l (p>0.05). I.v. administration of Paricalcitol demonstrated high efficacy with normalization of PTH values in one third of patients and their reduction in 90% of patients in the treated group.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, dialysis, chronic kidney disease, Moldova

Резюме

Терапия парикальцитолом: практический опыт

Минеральная болезнь костей при хронической болезни почек ассоциируется с повышенной заболеваемостью, снижением качества жизни и увеличением смертности. Парикальцитол потенциально способен снизить вероятность этих осложнений. Обследовано 20 пациентов, находящихся на хроническом диализе (9 женщин и 11 мужчин) со значением ПТГ > 85 пмоль/л (> 800 нг/мл) (нормальные значения: 10-85 нг/мл). Парикальцитол назначался этим пациентам в течение 12 недель в дозе 20 мкг/неделю внутривенно. Динамически определялись соответствующие биохимические изменения в фосфорно-кальциевом обмене. Уровень паратгормона (ПТГ): исходный 151,36±16,94 пмоль/л – конечный 104,11±19,00 ммоль/л (Sign test: p≈0,0008; Wilcoxon test: p≈0,0006). У 18 (90%) пациентов наблюдалось снижение ПТГ после лечения, в том числе в 40% случаев – более чем на 50 пмоль/л (470 нг/мл). Отсутствие снижения ПТГ было отмечено только у 10% пациентов с исходными значениями ПТГ выше 200 пмоль/л. Вероятно, назначенная доза была недостаточной. Статистическая оценка показала наличие обратной корреляции между исходными значениями ПТГ и снижением ПТГ при лечении Земпларом в фиксированной дозе 20 мкг внутривенно/неделю. Уровень общего кальция в сыворотке крови: исходный 2,57±0,04 ммоль/л – конечный 2,59±0,06 ммоль/л (p>0,05). Уровень щелочной фосфатазы: исходный 205,4±38,73 МЕ/л – конечный 189,0±40,03 МЕ/л (p>0,05). Внутривенное введение Парикальцитолола продемонстрировало высокую эффективность: нормализация показателей ПТГ у трети пациентов и их снижение у 90 % больных в группе лечения.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратироз, диализ, хроническая болезнь почек, Молдова

Introducere

Boala mineral-osoasă (BMO) în cadrul bolii cronice de rinichi este asociată cu morbiditate crescută, reducerea calității vieții și mortalitate înaltă. Paricalcitolul potențial este capabil să influențeze pozitiv evoluția bolii. Peste 80% din pacienții dializați manifestă stadiul I BMO (modificări biochimice caracteristice) [2]. Modificările structurilor osoase se determină la marea majoritate a pacienților dializați pentru o perioadă mai îndelungată de 3 ani, iar fracturile patologice și calcifilaxia *de novo* se pot observa la circa 1% din pacienți anual (datele Î.C.S. „BB-Dializă” S.R.L.). Modificările dietei, administrarea fixatorilor de fosfor și formelor activate ale vitaminei D3 în majoritatea cazurilor nu sunt capabile să controleze evoluția nefavorabilă a maladiei, inclusiv din cauza complianței limitate a pacienților. În astfel de situații analogii vitaminei D3, în special cu administrare parenterală la sfârșitul ședinței de dializă, permit ameliorarea controlului medical asupra manifestărilor hiperparatiroidiei secundare, cauzate de insuficiență renală cronică terminală cu evitare consecutivă a complicațiilor sus-menționate [1, 2].

Scopul cercetării

Studierea efectelor terapiei cu Paricalcitol la pacienții dializați, pentru precizarea eficacității administrării Paricalcitolului în doză de 20 mcg/săptămână i.v. timp de 3 luni.

Material și metode

Înainte de implementare pe scară largă a Paricalcitolului a fost efectuat un studiu-pilot cu scop de precizare a eficacității medicamentului utilizat, precum și de determinare a necesităților reale ale unităților de dializă Î.C.S. „BB-Dializă” S.R.L. în anul 2019. Lotul inițial studiat a inclus 20 de pacienți (9 femei și 11 bărbați) cu valoarea PTH-ului > 85 pmol/L (> 800 pg/ml coeficientul $\times 9,43$), considerată valoare maxim acceptabilă la pacientul dializat (25% din pacienții din lotul studiat) sau valoare preferabilă > 125 pmol/L (> 1200 pg/ml, plafonul indicatorului asociat cu un risc sporit de existență a adenomului autonom al glandelor paratiroide) (65% din pacienți). Excepție din indicațiile sus-menționate au făcut 2 pacienți cu manifestări evidente ale calcifilaxiei (10%). Înaintea includerii în studiu, unui număr de 14 (70%) pacienți le-au fost administrate dozele maxime posibile de calcitriol și fixator de fosfor bazat pe calciu (a fost atins pragul superior al calcemiei totale). Vârsta pacienților a variat între 27 și 62 de ani, media fiind egală cu $47,3 \pm 3,5$ ani. Studiul statistic a fost efectuat cu ajutorul programului Statistica 8.0.

Testarea preparatului Paricalcitol s-a desfășurat o perioadă de 12 săptămâni. Toți pacienții supuși

testării (20 de persoane) au primit medicamentul în doză de 20 mcg/săptămână, fiind repartizat în 2 prize a câte 10 mcg (2 fiole)/ priză i.v. La începutul și la sfârșitul studiului la pacienții examinați au fost determinate concentrațiile serice ale calciului total, calciului ionizat, fosforului, parathormonului și fosfatizei alcaline. La 2 pacienți cu calcifilaxie studiul a fost stopat din cauza atingerii nivelului PTH normal (< 85 pmol/L). Manifestările calcifilaxiei la acești pacienți au dispărut în urma tratamentului administrat. Suplimentar, la pacienții studiați au fost efectuate testări de laborator conform Protocolului Clinic Național „Insuficiență renală cronică terminală sub dializă” și drept rezultat a fost obținută o reducere bruscă a nivelului PTH-ului, ceea ce a determinat sistarea tratamentului la cei 2 pacienți citați.

Considerând rezultatele pozitive ale studiului, în continuare medicamentul Paricalcitol a fost administrat la 37 de pacienți deja ca tratament de susținere în cadrul substituției cronice a funcției renale în Centrul de Dializă Chișinău Nr.1 și Centrul de Dializă din orașul Bălți. Dozele selectate pentru tratamentul de susținere au fost de 20 mcg i.v./ săptămână pentru 19 persoane cu valorile PTH inițial majorat de 10-22 de ori față de valorile normale de referință și de 30 mcg i.v. / săptămână pentru 18 persoane cu valorile PTH inițial majorate > 22 ori față de valorile normale de referință.

Rezultate

În cadrul studiului efectuat am depistat următoarele modificări: reducerea concentrației PTH de la $151,36 \pm 16,94$ pmol/l până la $104,11 \pm 19,00$ pmol/l (testul Sign: $p \approx 0,0008$; testul Wilcoxon: $p \approx 0,0006$). La 18 (90%) dintre pacienții cercetați am observat reducerea nivelului de PTH în urma tratamentului aplicat, în 40% din cazuri – cu mai mult de 50 pmol/l (470 pg/ml). Lipsa reducerii PTH-ului a fost înregistrată numai la 2 pacienți cu valorile inițiale ale PTH-ului peste 200 pmol/l – probabil, doza administrată a Paricalcitolului nu a fost suficientă. Evaluarea statistică a demonstrat prezența unei corelații inverse între valorile inițiale ale PTH-ului și reducerea lui sub tratament cu Paricalcitol în doză fixă 20 mcg i.v./ săptămână. Pornind de la această corelație, este posibil de a prognoza un răspuns pozitiv la doza mărită de Paricalcitol din partea pacienților cu valori extrem de mari ale parathormonului. În același timp, pe parcursul studiului nu am depistat modificări semnificative în concentrația altor indicatori biochimici ai metabolismului fosfo-calcic. Calciul total în ser: inițial $2,57 \pm 0,04$ mmol/l – final $2,59 \pm 0,06$ mmol/l (testul Sign: $p \approx 0,5$; testul Wilcoxon: $p \approx 0,2$). Fosfor: inițial $2,44 \pm 0,11$ mmol/l – final $2,54 \pm 0,13$ mmol/l (testul Sign: $p \approx 0,82$; testul Wilcoxon: $p \approx 0,56$). Fosfataza

alcalină: inițial 205,4±38,73 UI/L – final 189,0±40,03 UI/L (testul Sign: $p \approx 0,24$; testul Wilcoxon: $p \approx 0,11$).

Experiența pozitivă a administrării preparatului Paricalcitol, căpătată în timpul studiului-pilot, a fost în continuare extinsă în terapia de susținere a 37 de persoane cu valorile PTH ≥ 800 pg/ml (circa 75 pmol/l) din diferite unități de dializă. Peste 3 luni de tratament, similar cu situația observată în cadrul studiului-pilot, în medie am observat o reducere statistică semnificativă a concentrației PTH-ului de la 144,78±4,5 pmol/l până la 93,12±5,6 pmol/l ($p < 0,01$). În general, numai la 16,2% din pacienți nu s-au observat modificări semnificative ale concentrației PTH-ului, iar la restul bolnavilor s-a atins o reducere cu cel puțin 25%, în unele cazuri – până la valorile normale. În urma tratamentului doza săptămânală administrată a fost redusă la 43,2% din pacienți, medicamentul a fost suspendat (normalizarea PTH-ului) – la 16,2% și în 5,4% cazuri a fost necesară creșterea dozei de Paricalcitol. În total, doza cumulată săptămânală pe toate centrele s-a micșorat de la 182 fiole (5 mg) /săptămână până la 120 fiole/săptămână, ceea ce a permis administrarea dozei de Paricalcitol 10 mg i.v./săptămână încă la 19 pacienți suplimentar (grupa pacienților cu valorile PTH-ului 500-800 pg/ml). Astfel, cu administrarea dozelor de susținere a Paricalcitolului au fost acoperiți toți pacienții, care potențial au avut nevoie de acest preparat (circa 12% din totalul pacienților dializați). În acest context este necesar de menționat că simultan cu reducerea nivelului PTH-ului în cadrul terapiei de susținere cu PTH am observat și scăderea activității fosfatazei alcaline de la 169,73±7,25 U/l până la 107,99±6,54 U/l, ceea ce reflectă micșorarea proceselor osteolitice și reprezintă un semn de evoluție favorabilă a osteodistrofiei renale. De asemenea, s-au micșorat manifestările clinice ale osteodistrofiei: osalgiile, slăbiciunea generală și musculară, fatigabilitatea sporită, durerile musculare după efort fizic, „pocniturile” la mișcări articulare.

Discuții

Ameliorarea dereglărilor metabolismului fosfo-calcic la pacienții dializați este considerată una din strategiile viabile pentru ameliorarea calității vieții, precum și prelungirea longevității la dializă [1]. Efectele pozitive citate se realizează prin acțiune antiinflamatorie și antiproliferativă la nivelul intimei și mediei vasculare, în special a arterelor mici și medii [4]. Vitamina D3 activată, analogii vitaminei D (Paricalcitol) și preparate calcimimetice sunt recomandate pentru administrare pacienților dializați în ghiduri internaționale [2] cu scop de micșorare a manifestărilor bolii mineral-osoase renale. Teoretic, reducerea nivelului PTH-ului poate ameliora procesul

de calcificare vasculară [3] (scleroza Monkeberg) – afecțiunea mediei vasculare, caracteristică pentru boala cronică de rinichi. Această patologie împreună cu procesul accelerat de ateroscleroză sunt responsabile pentru un risc cardiovascular mărit de zeci și sute de ori (în funcție de vârstă și patologia asociată) la pacienți dializați în comparație cu persoane sănătoase. Datele din literatura de specialitate citează cazuri de ameliorare a calcinozei vasculare. În cadrul studiului efectuat am observat o dizolvare parțială a depozitelor periarticulare de calciu pe radiografiile de control, ceea ce confirmă acest efect al tratamentului cu sol. Paricalcitol. Efectul analogilor vitaminei D3 asupra sistemului cardiovascular este mai mare în comparație cu calcitriol [5]. De asemenea, într-un studiu recent a fost dovedit că administrarea Paricalcitolului este superioară față de preparatele activate ale vitaminei D3 privind creșterea longevității și ameliorarea calității vieții bolnavilor cronic dializați [6]. Adăugarea sol. Paricalcitol la administrare perorală a vitaminei D3 a permis să se obțină efecte pozitive fără a provoca complicații suplimentare, fapt observat și în alte studii din domeniu [7]. De asemenea, pacienții au comunicat medicilor despre reducerea în dinamică a slăbiciunii musculare, „pocniturilor” articulare și rigidității matinale în articulațiile mici ale mâinilor.

Concluzii

Administrarea i.v. a medicamentului Paricalcitol în doză de 20 mcg/săptămână i.v. timp de 3 luni a condiționat o reducere semnificativă sub aspect clinic a PTH-ului la 90% din pacienții incluși în studiu, cu normalizarea valorilor PTH-ului la o treime din pacienții tratați. Efectul insuficient la o parte din pacienți cu valorile PTH-ului peste 200 pmol/l poate fi explicat prin necesitatea unei doze mai mari de medicament la acest grup de pacienți. Hipercalcemia, care este considerată cea mai frecventă reacție adversă, a fost observată în mai puțin de 10% din cazuri. Lipsa altor efecte adverse, la fel, sugerează un profil adecvat de toleranță față de doza administrată de sol. Paricalcitol.

Declarație de conflict de interese

Nu există conflict de interese (medicamentul a fost utilizat în cadrul tratamentului recomandat de actele reglementare în vigoare).

Declarația de finanțare

Nu a fost necesară nicio finanțare suplimentară.

Bibliografie

1. GOLDENBERG M., *Paricalcitol, a new agent for the management of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing chronic renal dialysis* Clin. Ther. 1999 Mar;21(3):432-41.
2. KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* Kidney International (official journal of the international society of nephrology) vol. 3, issue 1, january 2013, 163 pp
3. EGIDO J., MARTÍNEZ-CASTELAO A., BOVER J., *The pleiotropic effects of paricalcitol: Beyond bone-mineral metabolism* Nefrologia 2016;36(1):10-8.
4. BAEZA C., PINTOR-CHOCANO A., CARRASCO S. et al., *Paricalcitol Has a Potent Anti-Inflammatory Effect in Rat Endothelial Denudation-Induced Intimal Hyperplasia* Int J Mol Sci. 2024 Apr 28;25(9):4814.
5. KARAKOSE S., BAL Z, SEZER S., *The comparison of paricalcitol and calcitriol effects on pulse wave velocity, osteocalcin, and fetuin-A in chronic hemodialysis patients.* In: Semin Dial. 2024 Mar-Apr;37(2):131-137.
6. MASTROCOLLA DE ALMEIDA CARDOSO M., MACHADO-RUGOLO J. et al. Cost-effectiveness analysis of intravenous paricalcitol vs. oral calcitriol in the treatment of hyperparathyroidism secondary to chronic kidney disease. In: *J Bras Nefrol.* 2023 Jan-Mar;45(1):95-101.
7. XINGHUA GENG, ERMIN SHI, SHIWEI WANG, YUZHONG SONG. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. In: *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233705> May 29, 2020

Petru Cepoia, director medical,
Î.C.S. *BB-Dializă* S.R.L.,
tel.: 079597891,
e-mail: petru.cepoida@dializa.md