Последствия сосудистой кальцификации.

Домашенко О.М.
Санкт-Петербург 2017

Сердечно-сосудистая смертность

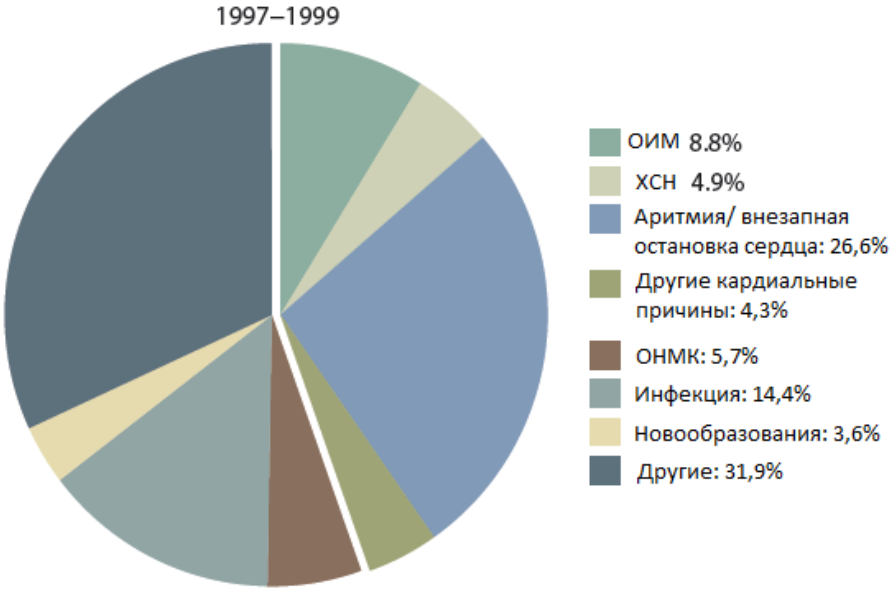
- CARDIOVASCULAR DISEASE is the major cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) Stage 5
- Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с терминальной стадией ХБП

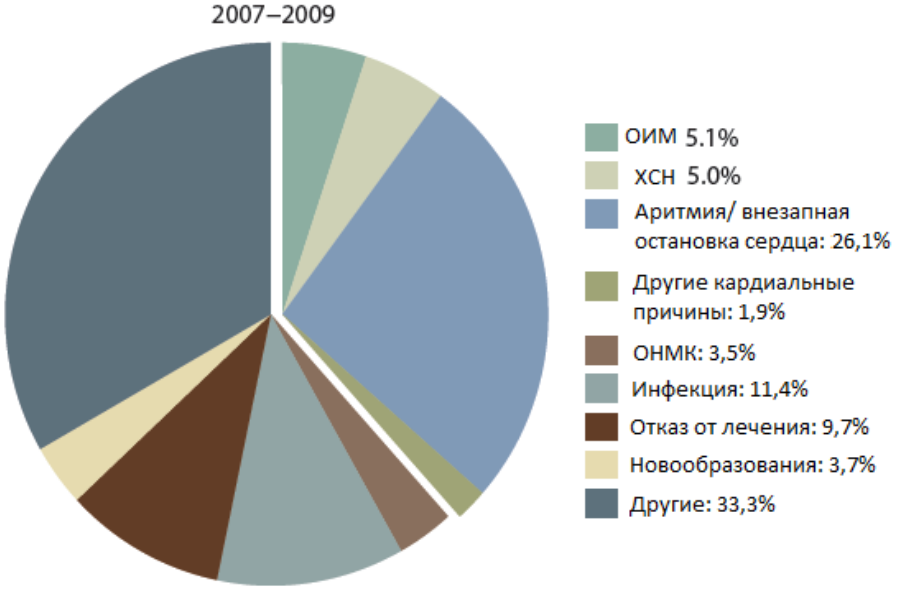
National Kidney Foundation® KDOQI

NKF KDOQI GUIDELINES

Executive Summaries | Anemia | Hemodialysis | Peritoneal Dialysis | Vascular Access | Nutrition | CKD 2002 | Dyslipidemias | Bone Metabolism | Hypertension and Antihypertensive Agents | Cardiovascular Disease in Dialysis Patients | History of KDOQI |

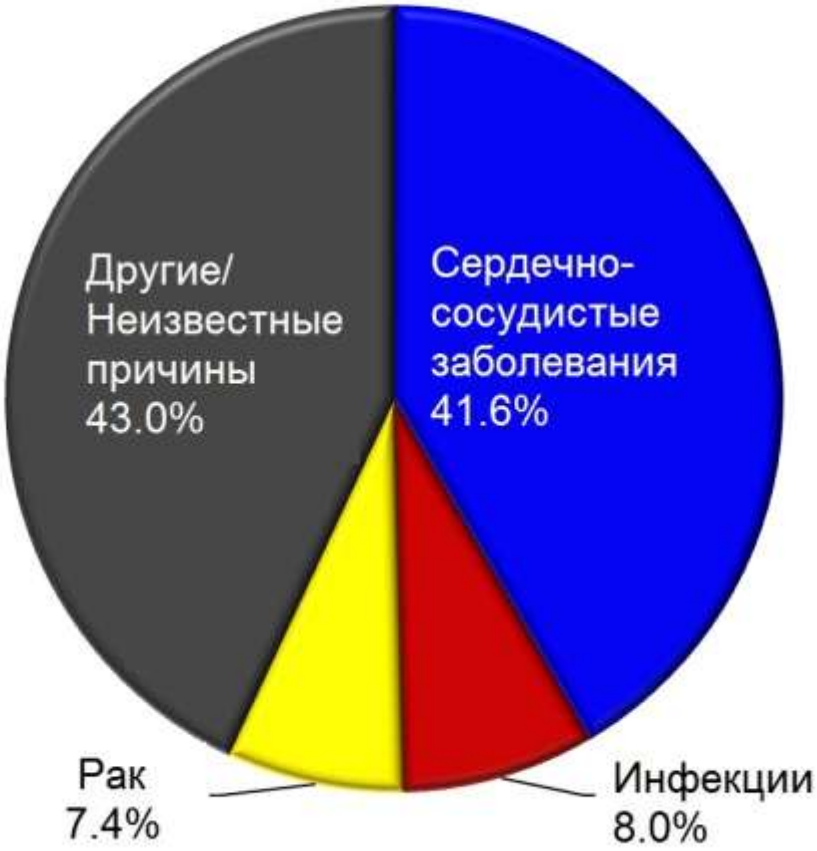
Причины смерти пациентов диализа, 1997-1999 & 2007-2009 гг





United States Renal Data System
2011 Annual Data Report

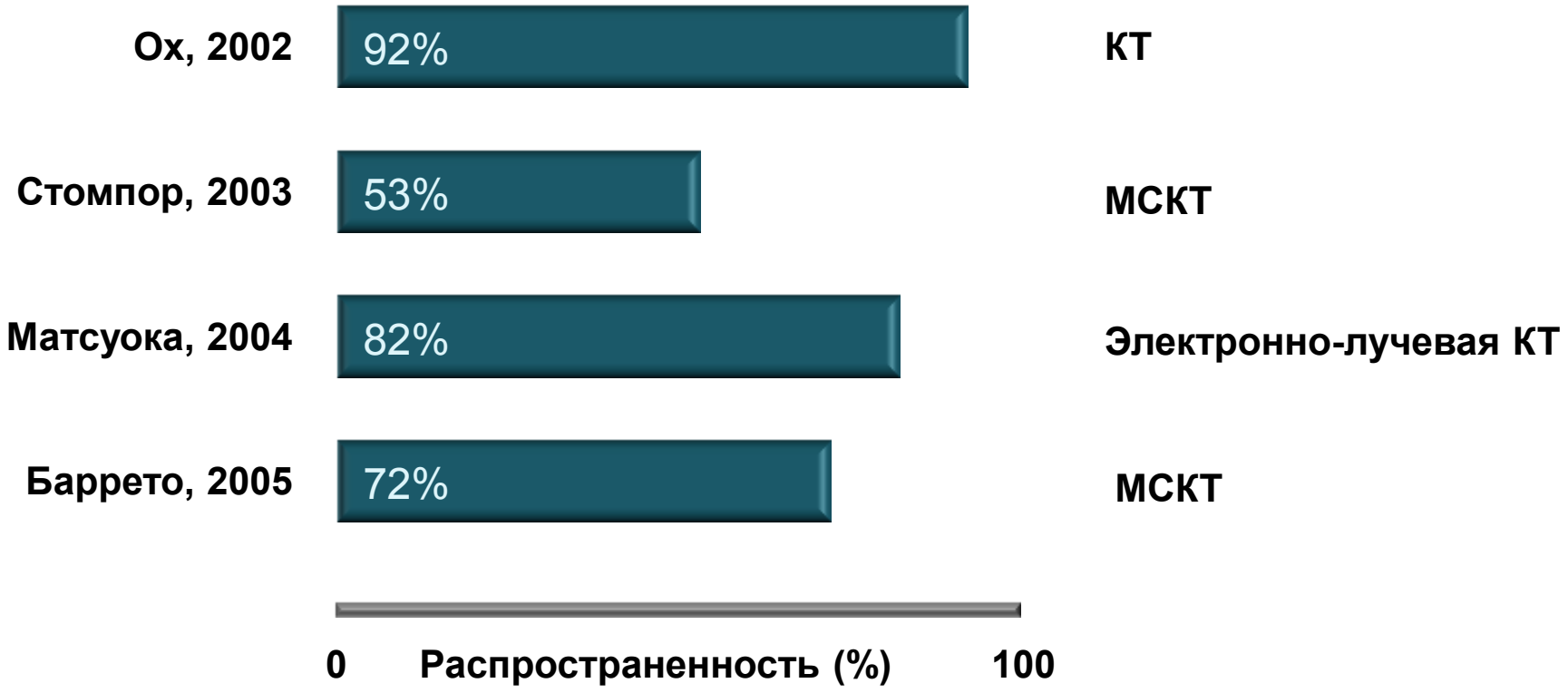
Летальность среди диализных больных в Европе в >40% случаев обусловлена сердечно-сосудистыми осложнениями (исследование ARO)



Кол-во=1678

de Francisco A et al. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c143–c154

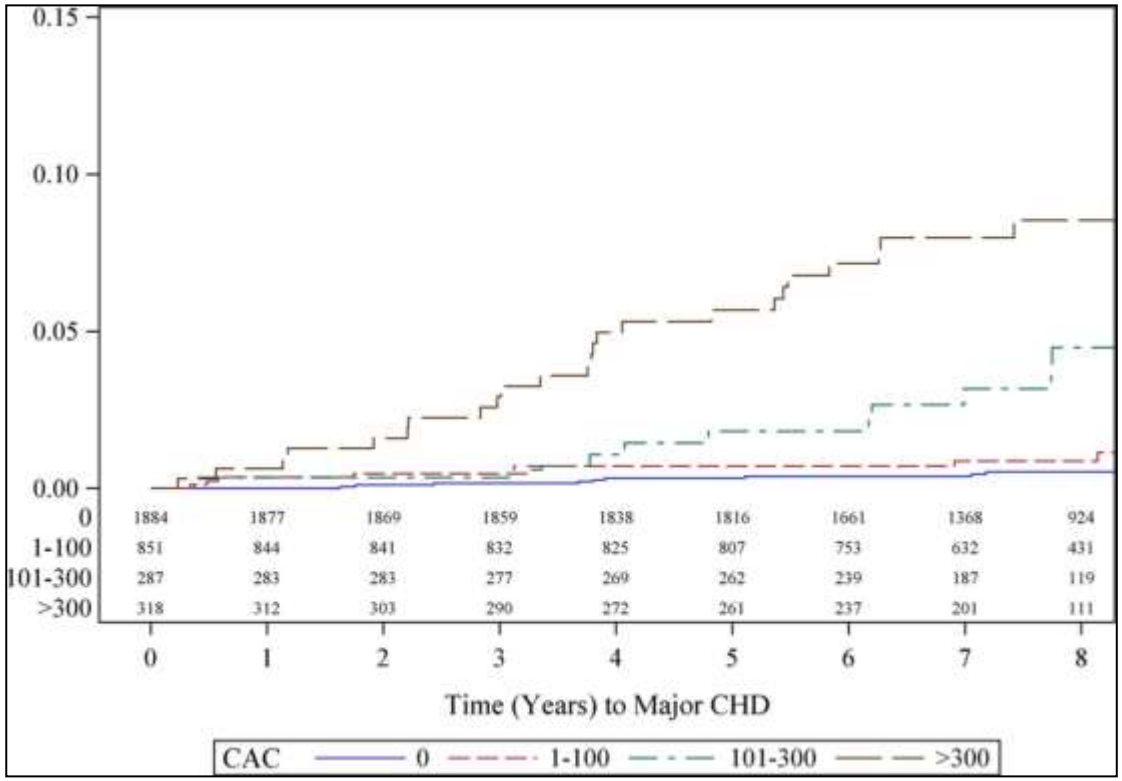
У большинства диализных пациентов обнаружена кальцификация коронарных артерий



КТ: компьютерная томография
Adapted from Kalpakian MR et al. *Semin Dial.* 2007;20:139–143.

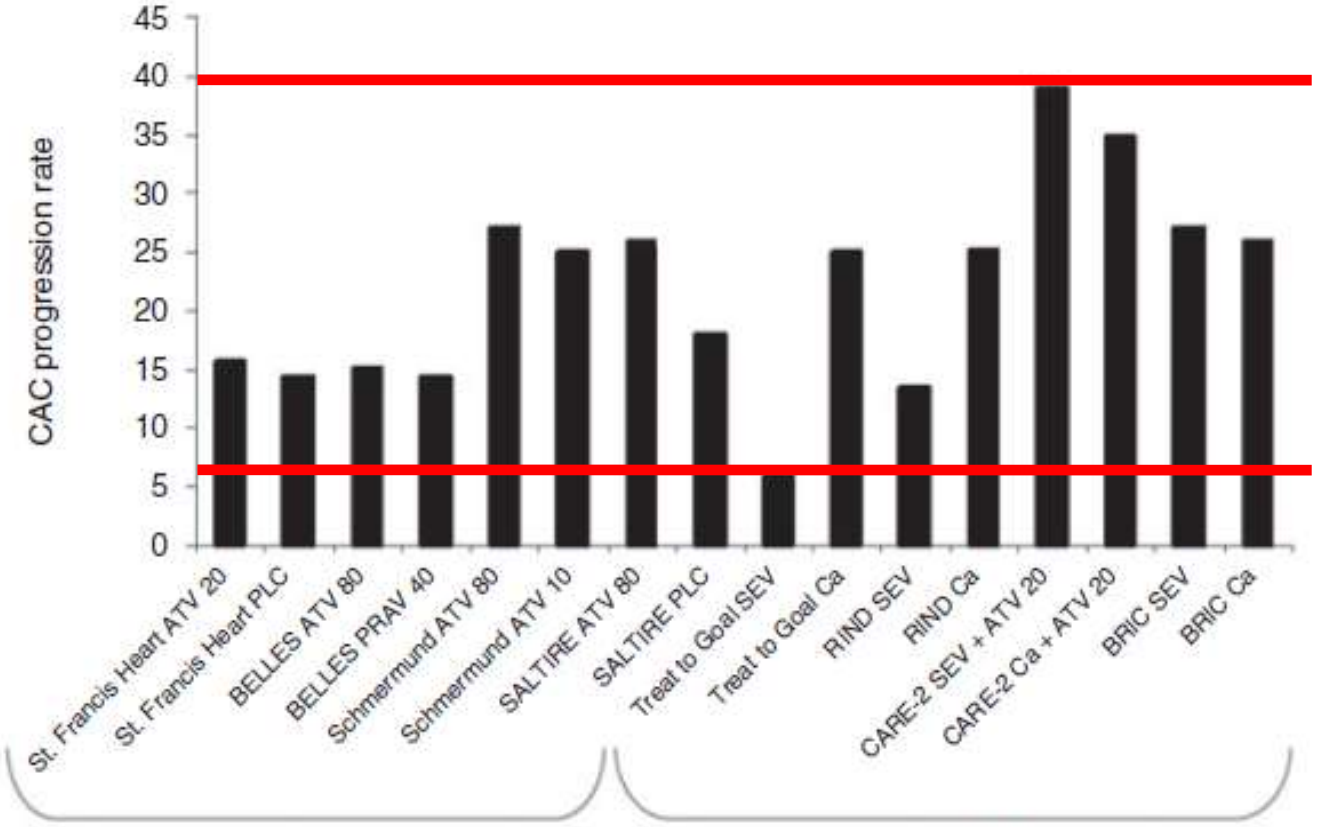
Связь выраженности кальциноза коронарных артерий по данным КТ с фатальными сердечно-сосудистыми событиями.

- 8 лет наблюдения, 3486 пациентов.
- Учитывалась летальность от острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта.



Cardiovascular Event Prediction and Risk Reclassification by Coronary, Aortic, and Valvular Calcification in the Framingham Heart Study
Udo Hoffmann, Joseph M. Massaro, Ralph B. D'Agostino, Sekar Kathiresan, Caroline S. Fox, Christopher J. O'Donnell
Journal of the American Heart Association. 2016;5:e003144

Ежегодная прогрессия кальцификации коронарных артерий по данным разных клинический исследований (в общей и диализной популяциях)



Годовая прогрессия от 5 до 40%

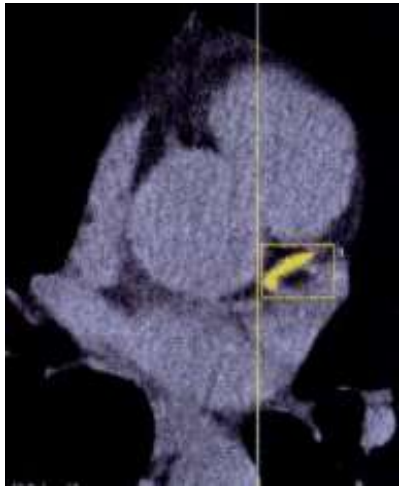
Общая популяция

тХПН

PA McCullough *et al.* Risks of coronary artery calcification in chronic kidney disease: Do the same rules apply? NEPHROLOGY 2009; 14, 428–436

Диагностика - ЭЛКТ и МСКТ

- ЭЛКТ – вид КТ обеспечивающий время экспозиции в 50 мс и сканирование со скоростью 15-20 изображений в секунду. Эта скорость достаточна для исследований движущегося сердца: четко очерченные изображения могут быть получены без использования синхронизации с ЭКГ.



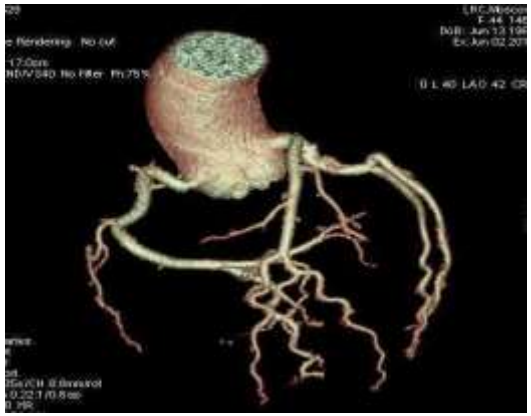
Поперечный вид при электронно-лучевой компьютерной томографии (КТ). Степень кальцификации >130 HU отмечена желтым цветом.

Callister T et al. Radiology 1998;208:807-814

МСКТ – наличие в томографе нескольких параллельных рядов матричных детекторов непрерывного спирального сканирования. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии доза рентгеновского облучения сокращается на 66% и значительно возрастает скорость исследования.

Построение информативных 2-х и 3-х мерных изображений.

МСКТ позволяет проводить КТ-коронароангиографию и получать четкое изображение коронарных артерий, обеспечивая визуализацию не только стенки сосуда, но и его просвета.



Простая шкала оценки кальцификации сосудов (SVCS).

Таз – наличие сосудистой кальцификации в подвздошных и бедренных артериях
Руки – наличие кальциноза сосудов в лучевых и пальцевых артериях.
Оценка от 0 до 8 баллов – (наличие –1 отсутствие –0 для каждой артерии).

Повышение Балла кальцификации была предиктором сердечно-сосудистой смерти и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на диализе. После 3 лет наблюдения повышение индекса кальцификации 3 и выше был связан с более высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Adragao T et al. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1480-1488

Методика количественного подсчёта индекса кальцификации брюшной аорты (AAC scor – abdomenal aortic calcification или КБА – кальцификация брюшной аорты).

Уровень	Степень поражения сегмента		Общий балл поражения сегмента (AAC) Сумма баллов передней и задней стенок (0-6 баллов)	Наличие (1 балл) или отсутствие (0 баллов) поражения сегмента.
	Задняя стенка (0-3 балла)	Передняя стенка (0-3 балла)		
L1	1	0	1	1
L2	2	1	3	1
L3	3	2	5	1
L4	3	3	6	1
Всего	9	6	**15**	4
Максимум	12	12	24	4

Оценка степени кальцификации по баллам:

0: нет отложений кальция в проекции брюшной аорты (кпереди от позвоночника)
1: незначительная кальцификация менее 1/3 протяженности сегмента
2: кальцификация 1/3 – 2/3 протяженности сегмента
3: кальцификация более 2/3 протяженности сегмента

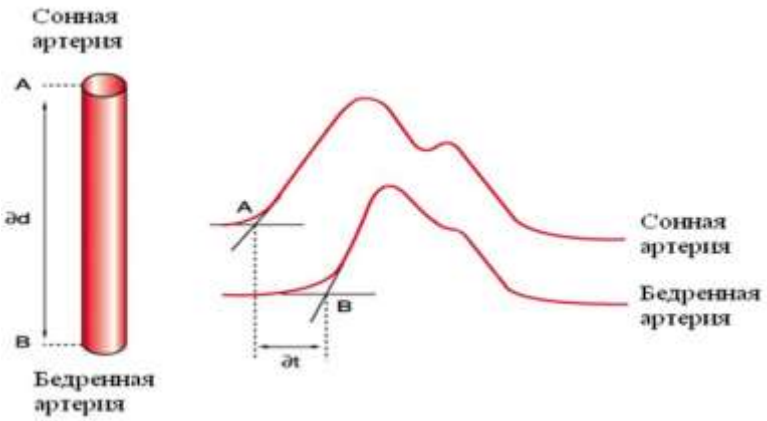
ABI – лодыжечно-плечевой индекс.

ABI – лодыжечно-плечевой индекс – неинвазивный метод диагностики заболеваний периферических артерий (PAD).
Макс. АД на голени/макс АД на плече.
PAD соответствует ABI<0.9.
Однако ABI>1.3 признано ложно негативным вследствие несжимаемости артерий голени!

- Нормальный: 1 – 1,29.
- Пограничный: 0,91 – 0,99
- Мягкая степень : 0,71 – 0,90
- Средняя степень : 0,41 – 0,7
- Тяжелая степень <0,4

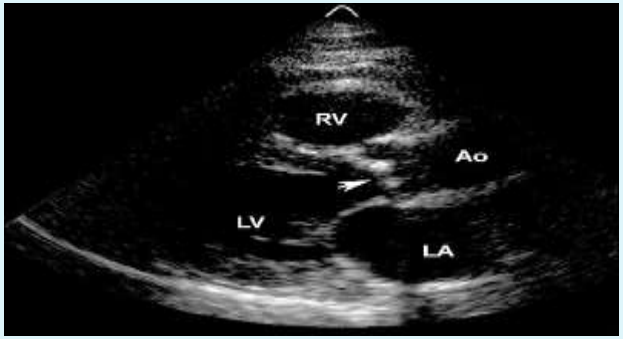
Измерение скорости распространения пульсовой волны (PWV).

PWV=D/Δt
До 9,14 м/с – нет связи с кальцификацией сосудов.
Более 13,02 м/с – наличие кальцификации во всех артериальных сегментах.
Увеличение скорости распространения пульсовой волны связано с ростом вероятности смерти от сердечно-сосудистого события.

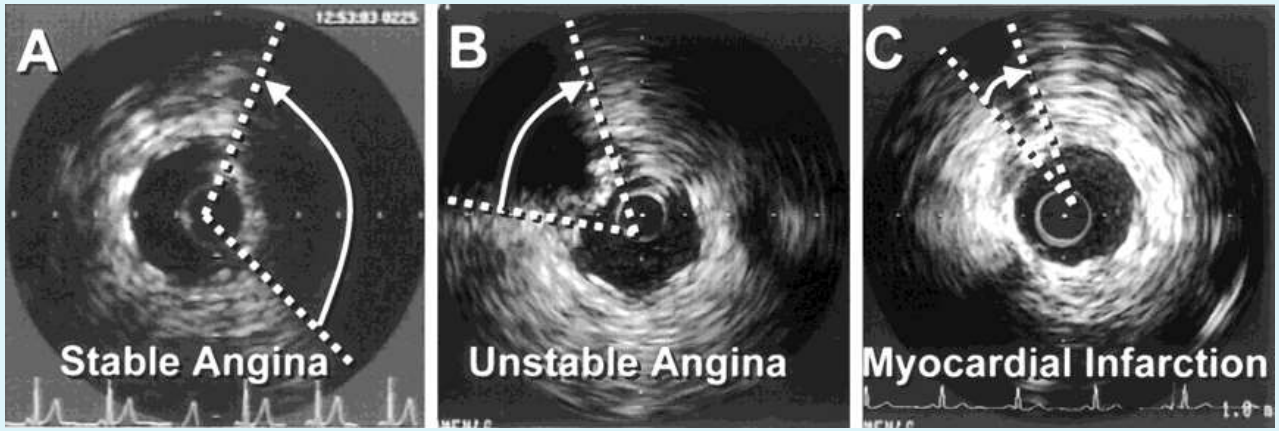


Ультразвуковые методики.

Толщина интима-медиа сонных артерий

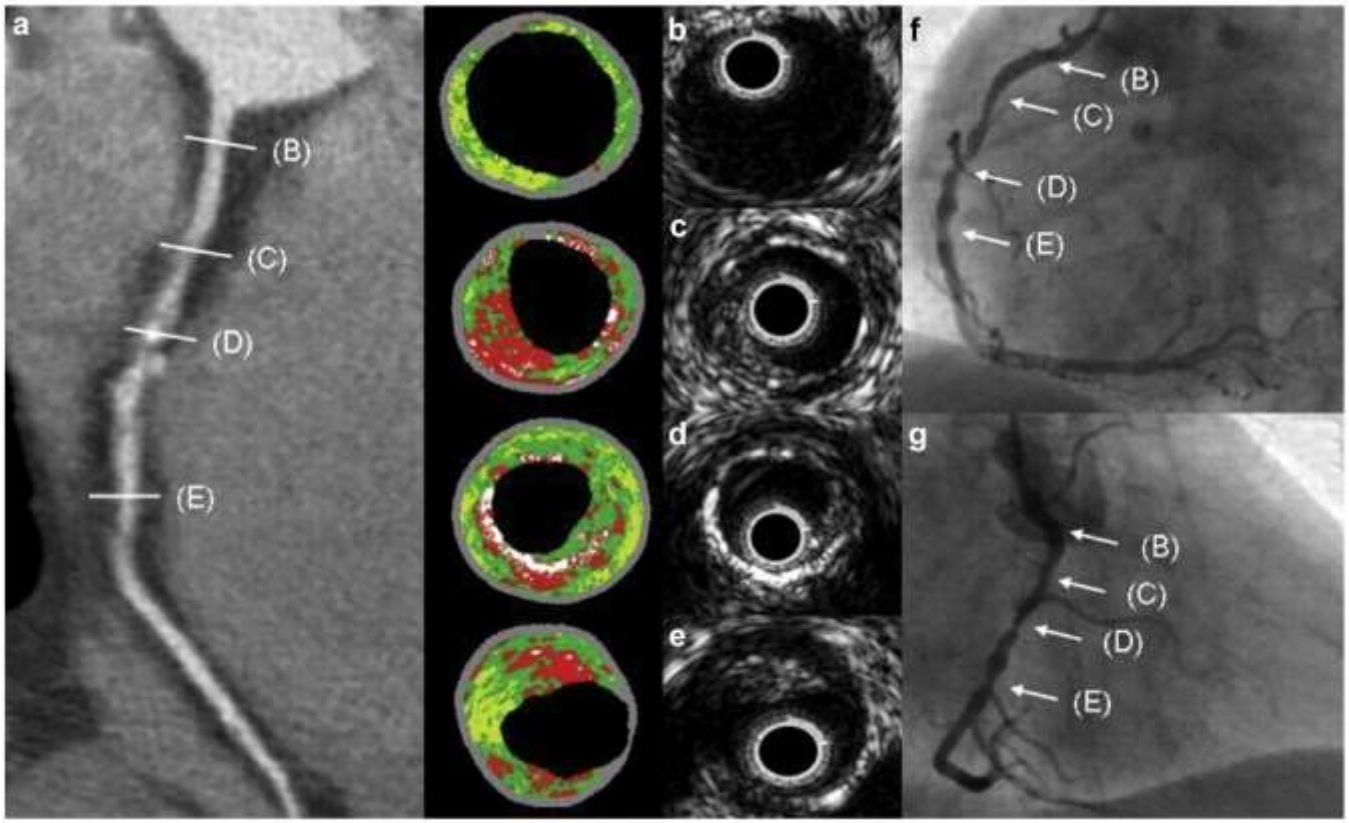


ЭХО-КГ с целью визуализации кальцинированного аортального клапана.



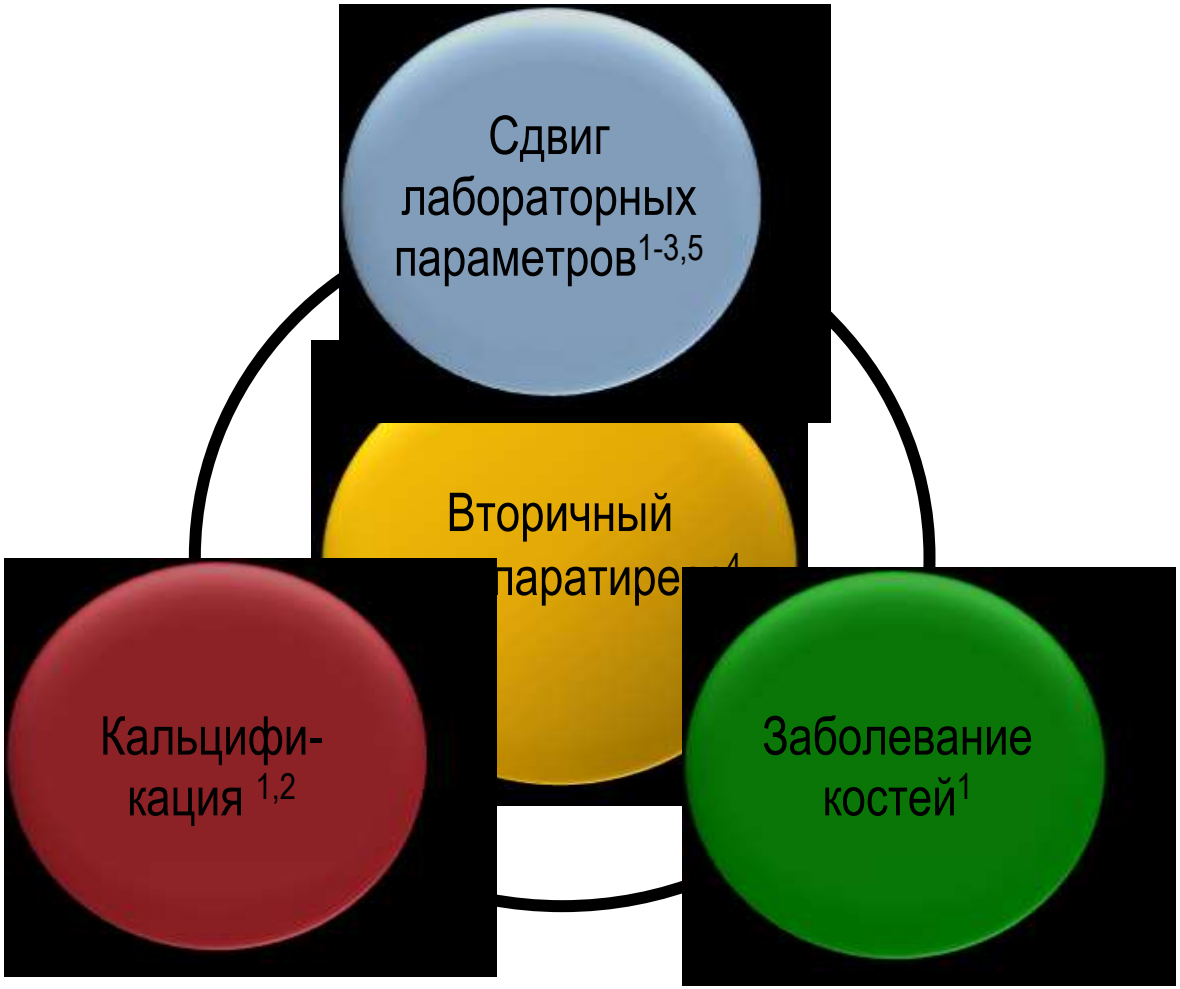
Внутрисосудистое УЗИ исследование.

Пример несогласованных результатов различных методов визуализации.



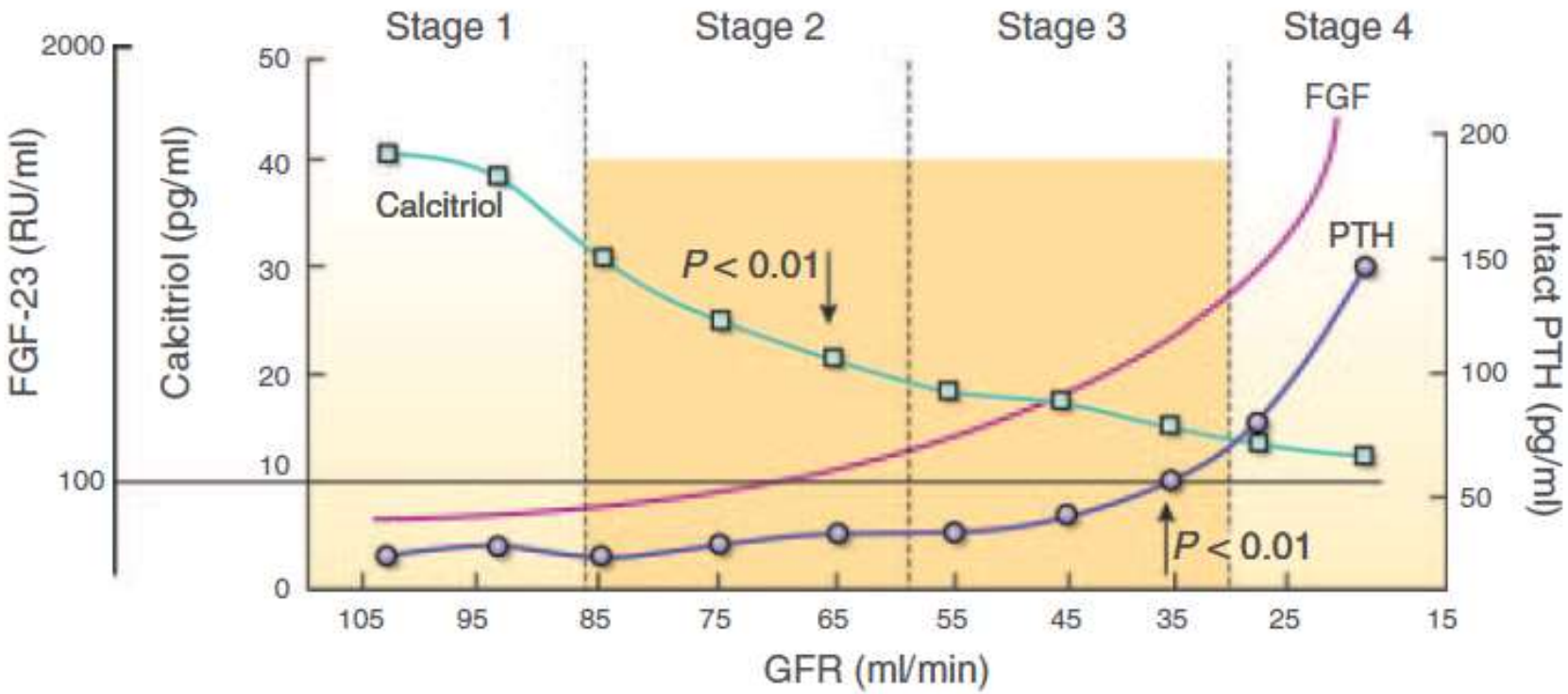
Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, et al.

МКН–ХБП: полиэтиологическое, прогрессирующее заболевание



1. Moe S, et al. *Kidney Int*. 2006;69:1945-1953; 2. Goodman WG. *Semin Dial.* 2004;17:209-216; 3. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201; 4. Goodman WG, et al. *Kidney Int.* 2008;74:276-288; 5. Urena Torres P, et al. *Kidney Int.* 2008;73:102-107.

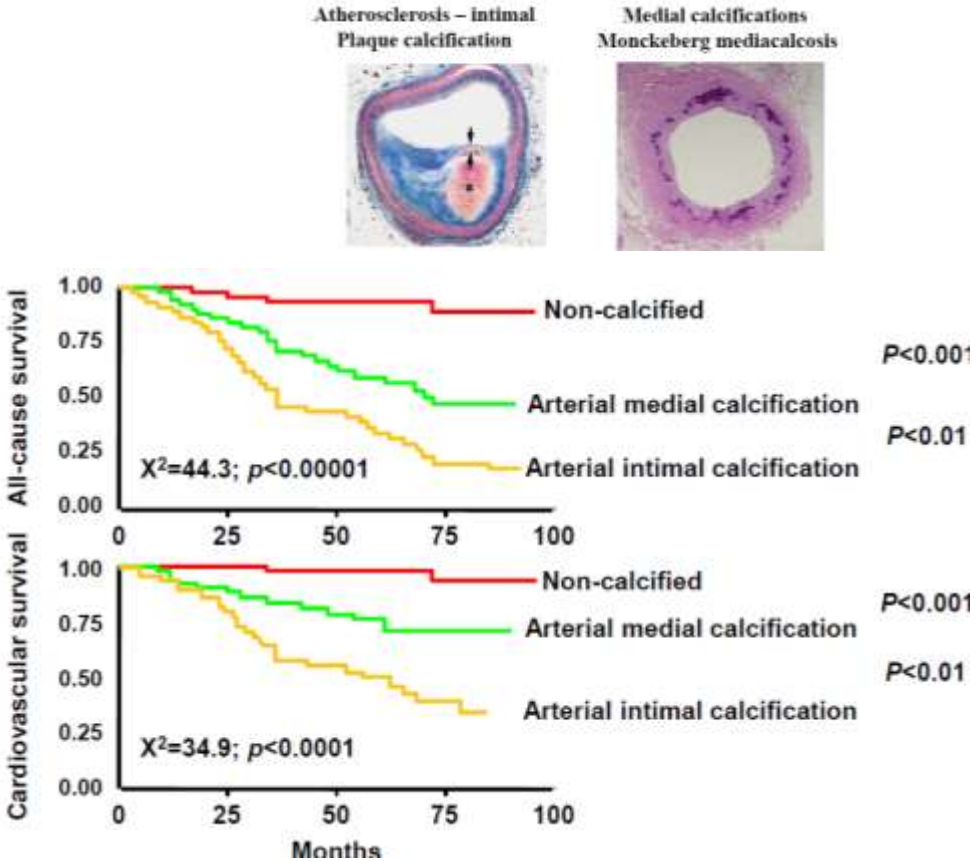
Динамика изменений уровня кальцитриола, PTH и FGF-23 при ХБП



Gonzales EA et al. Am J Nephrol 2004;24:503-510
Levin A et al. Kidney Int 2007;71:31-38
Larsson T et al. Kidney Int 2003;64:2272-2279
Gutierres O et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:2205-2215

Кальцификация интимы и медии сосудов в значительной мере распространена на ранних стадиях ХБП

Зоны кальцификации артерий и фатальный исход

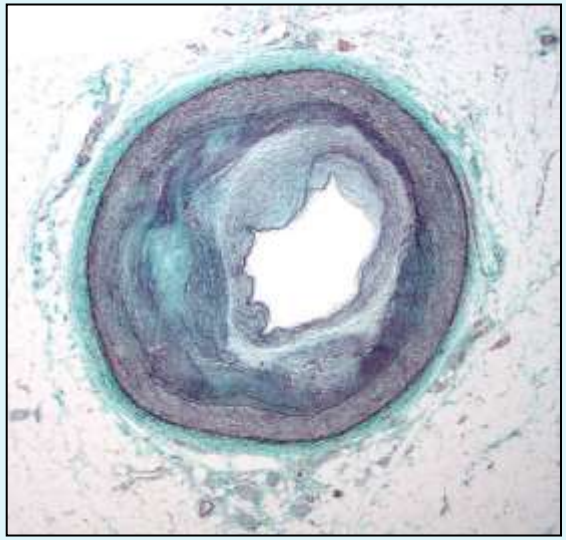


London GM, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1731-1740.

Виды сосудистой кальцификации

- **Атеросклеротическая кальцификация** (кальциноз интимы) – гибель клеток, воспаление, отложение липидов. Затем остеогенез, индукция остеобластов и образование ламеллярной костной ткани.
- **Кальциноз медии** (Склероз Monckeberg) – аморфные минеральные отложения в эластичном слое медии.
- **Кальциноз клапанов сердца.**
- **Кальцифилаксис (кальцифицирующая уремическая артериолопатия).** Кальциноз, микротромбоз, и фиброинтимальная гиперплазия малых артерий и артериол кожи, приводящих к ишемии и интенсивному септальному панникулиту.

Кальциноз интимы



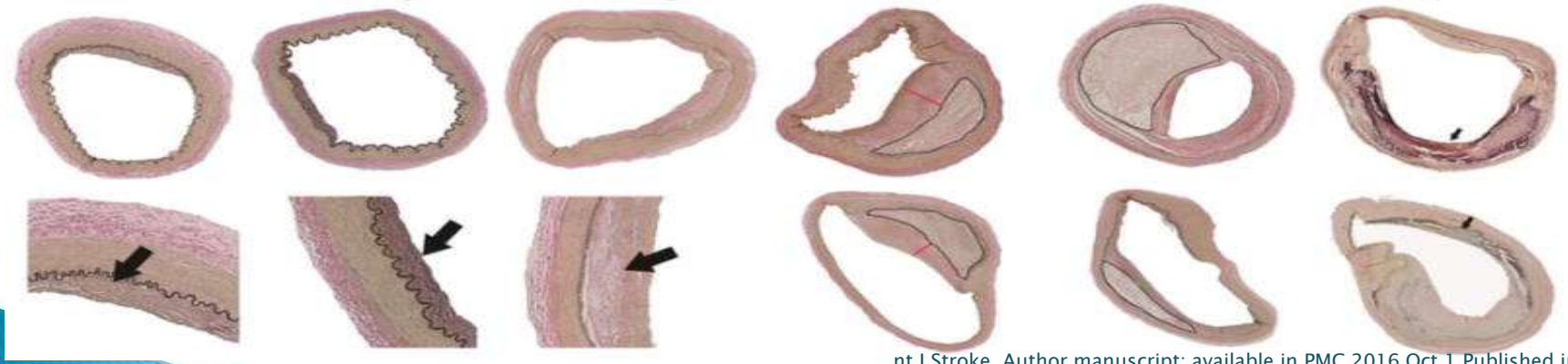
Последствия	Разрывы бляшек и острая окклюзия сосудов
Проявление	Распространенные заболевания сердечнососудистой системы
Факторы развития	Липиды, макрофаги, ГМКС, воспаление

ХБП: Хроническая болезнь почек; ГМКС: гладкомышечная клетка сосудов

Proudfoot D. *Herz.* 2001;26:245-251
Giachelli CM. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2959-2964
London GM, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1731-1740

Патоморфология развития кальцификации интимы

Ксантома интимы – наличие пенной клетки в интиме с минимальной гиперплазией интимы	гиперплазя интимы и отложения внеклеточного матрикса	Патологическ-ое утолщение интимы состоит из отложения липидов, свободно расположенных в интиме без ясного слияния и без наблюдаемых расщеплений холестерина	Атерома под фиброзной шапочкой – некротическое ядро, скопление липидов, расщепление холестерина и отсутствие клеточных элементов	Некротическое ядро отделено от просвета толстой волокнистой крышкой	Фиброкальцифицированные бляшки – большие, сливающиеся области кальцификации в интиме (стрелки) с атеромами или без них

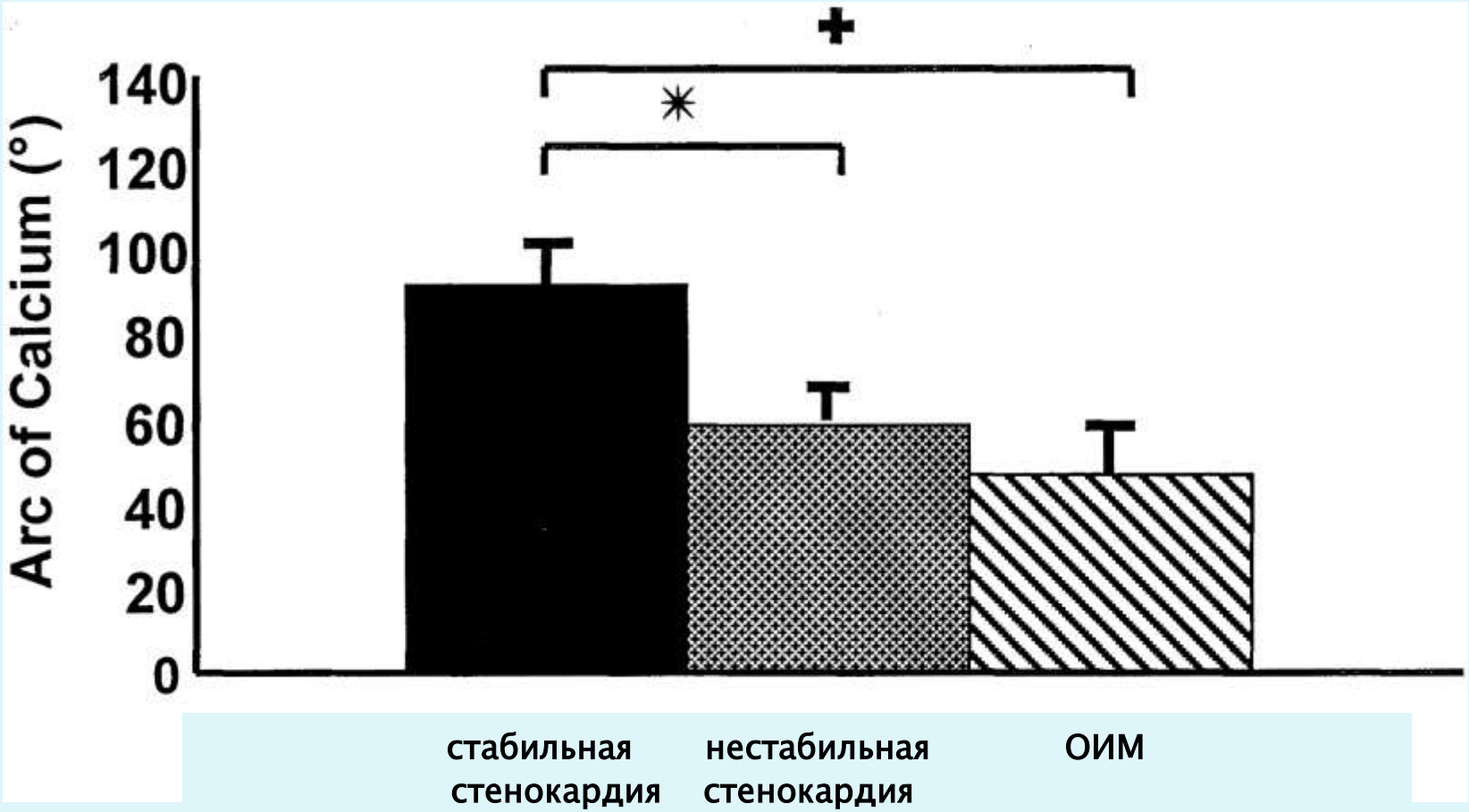


nt J Stroke. Author manuscript; available in PMC 2016 Oct 1.Published in final edited form as:
Int J Stroke. 2015 Oct; 10(7): 1074–1080.

Одно и то же увеличение кальцификации коронарных артерий (САК) может оказывать совершенно разное влияние на коронарный риск.

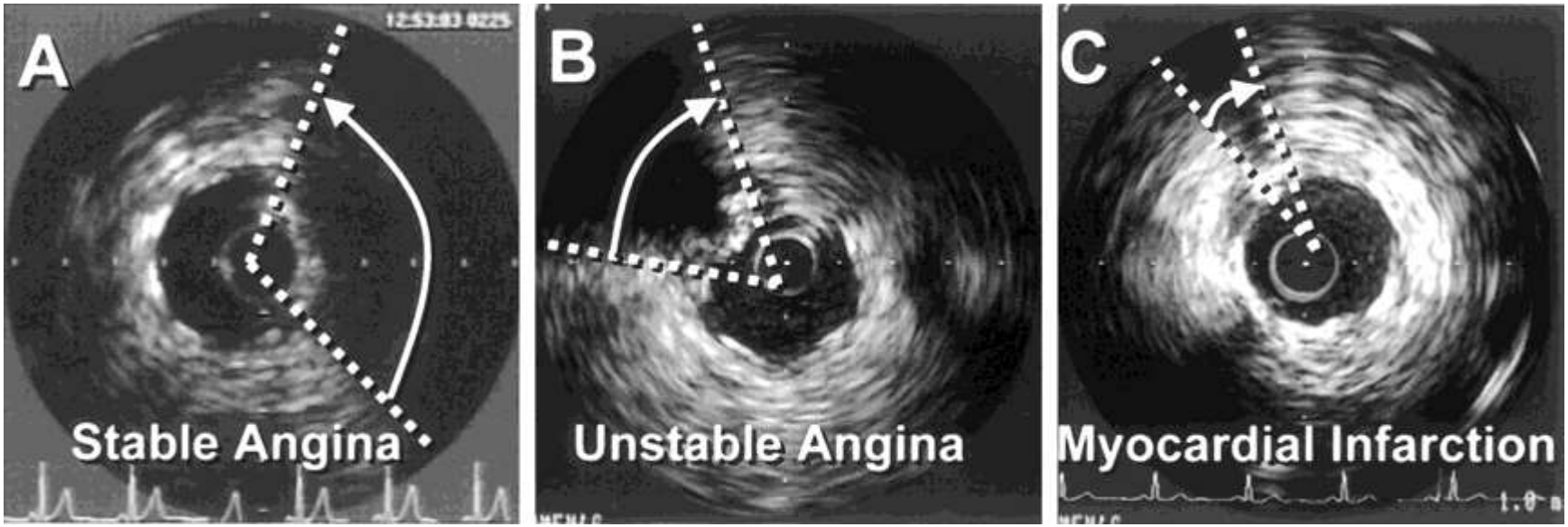
Rodriguez-Granillo GA, Carrascosa P, Bruining N.

Пятнистая кальцификация – нестабильная бляшка – выше риск нестабильной стенокардии, ОИМ.



Beckman JA, Ganz J, Creager MA, et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:1618–1622.

Внутрисосудистые изображения от 3 пациентов после коронарного стентирования, показывающие наиболее кальцифицированную область в очаге поражения.



Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Кальциноз медиальной оболочки артерий

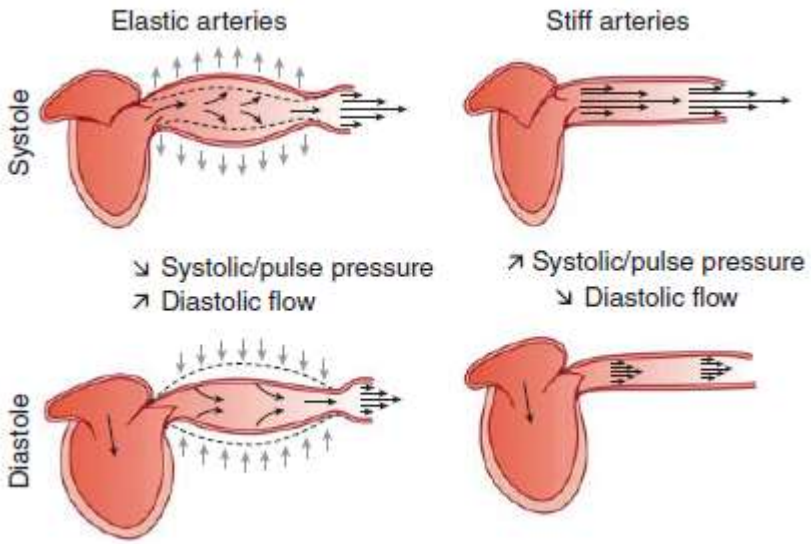
Последствия	Ригидность сосудов (неокклюзионная)
Проявление	ГЛЖ, ремоделирование миокарда, ХСН.
Факторы развития	Деградация эластина, апоптоз ГМКС.

Ригидность сосудистой стенки влияет на коронарный кровоток.

Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD

Marie Briet[1,2], Pierre Boutouyrie[1,3], Stéphane Laurent[1,3] and Gérard M. London[1,4]

[1]Department of Pharmacology and INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) U970-PARCC, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, France; [2]Department of Medicine, Division de Nephrologie, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital and Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University, Montreal, Canada; [3]Université Paris-Descartes, Paris, France and [4]Department of Nephrology, Hospital Manhes, Fleury-Mérogis, France

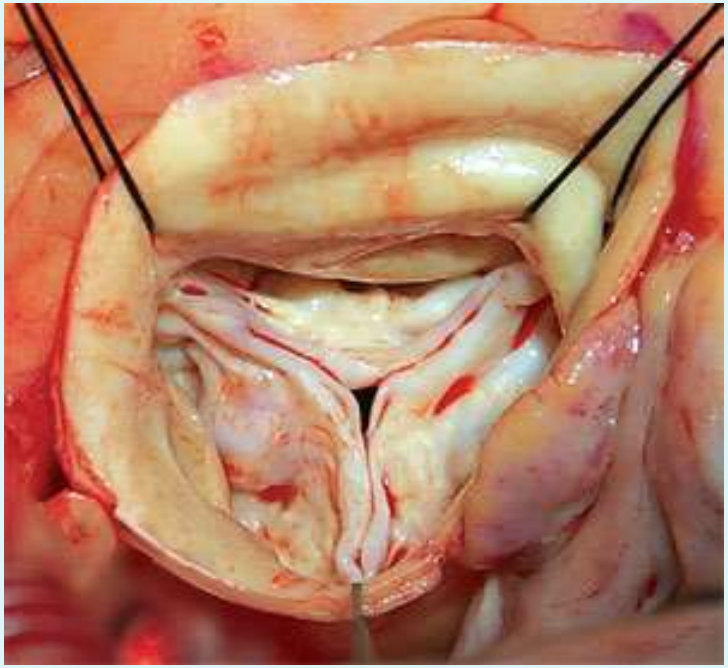


Кровоснабжение миокарда осуществляется преимущественно в диастолу, когда давление в сосудистом русле поддерживается за счет сопротивления сосудов, ригидность артерий может оказаться критическим фактором развития коронарной недостаточности.

Kidney International (2012) 82, 388–400

Кальциноз сердечных клапанов.

Кальциноз аортального клапана

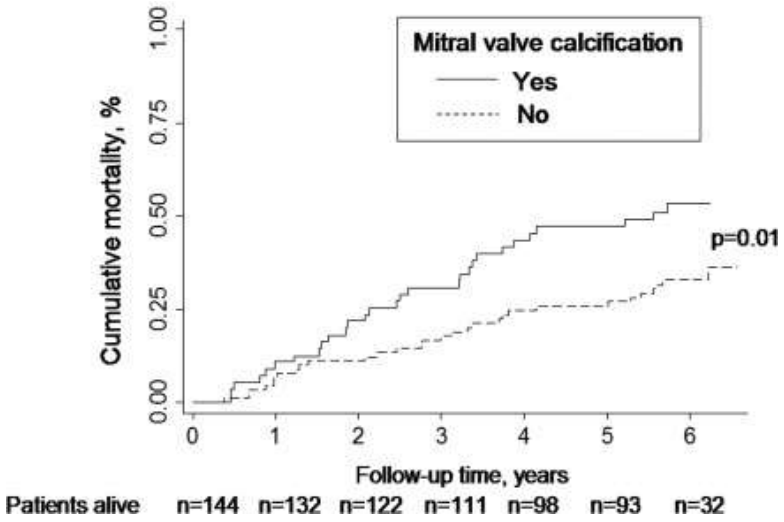


Последствия	**Клапанные пороки (стеноз и/или недостаточность). Приклапанные тромбы.**
Проявление	**Сердечная недостаточность. ТЭЛА.**
Факторы развития	**Липиды, макрофаги, ГМКС, воспаление**

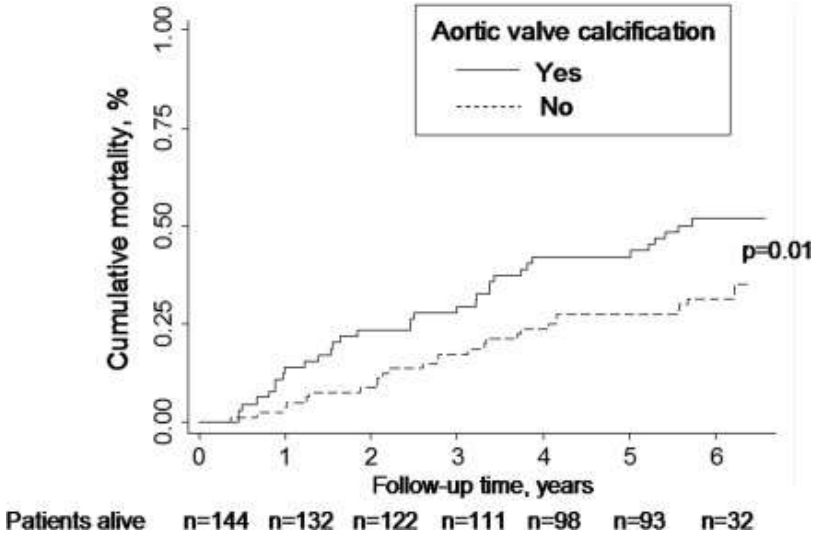
Biomarkers. Author manuscript; available in PMC 2013 Mar 1.
Published in final edited form as:
Biomarkers. 2012 Mar; 17(2): 111–118.

Кальцификация сердечных клапанов – предиктор смерти от всех причин .

Митральный клапан

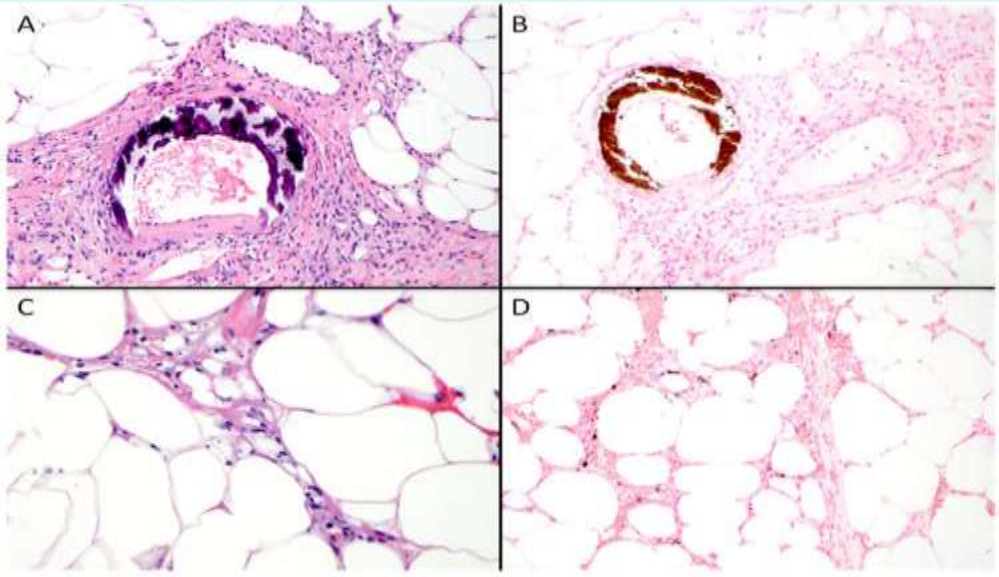


Аортальный клапан



All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. Raggi P1, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosca E, Ratti C, Block GA, Muntner P. 2011

Кальцифилаксис (кальцинирующий уремический артериолосклероз)



Последствия	**Ишемия кожи, интенсивный септальный панникулит.**
Проявление	**Сетчатое ливедо. Язвенно-некротические поражения.**
Факторы развития	**До конца не определены. Ca, P, ПТГ (как высокий так и низкий) и тд.**

Calcific uraemic arteriolopathy (CUA) или кальцифилаксис.

- В настоящее время под кальцифилаксисом понимают синдром, характеризующийся прогрессирующими болезненными поражениями/изъязвлениями кожи, причиной которых является кальциноз медии мелких и средних артериол кожи и подкожной клетчатки.
- Характерен для диализных пациентов, пациендов с почечным трансплпнтатом. В редких случаях может проявляться у «неуремических» пациентов с воспалительными заболеваниями, онкопатологией или первичным гиперпаратиреозом.
- Частота 1:1000 – 1:1500 диализных пациентов в год, однако вероятно не все случаи диагносцируются верно и своевременно.
- Летальность в течение года от 45% до 80%, наиболее часто – сердечнососудистые катастрофы, связанные с кальцификацией крупных сосудов и септическими осложнениями, связанными с инфицированием изъязвленных тканей.
- Стандартного подхода к терапии не существует (недостаточно данных для такового).

Клинические проявления:

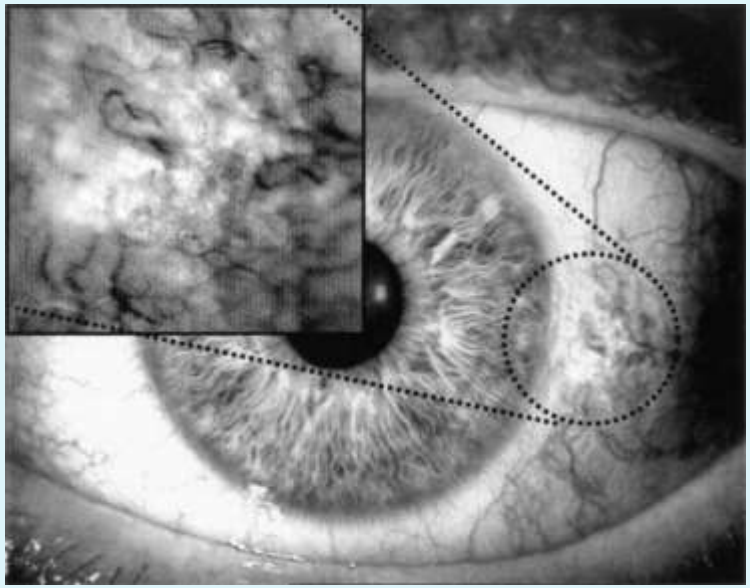
- ***Кожные :*** сетчатое ливедо, сетчатая пурпура, фиолетовые бляшки или узелки, изъязвления, иногда образование пузырей. Некрозы с черным струпом. Инфицированные язвы.
- ***Внекожные проявления:*** локализация – скелетные мышцы, головной мозг, легкие, кишечник, глаза и брызжейка.

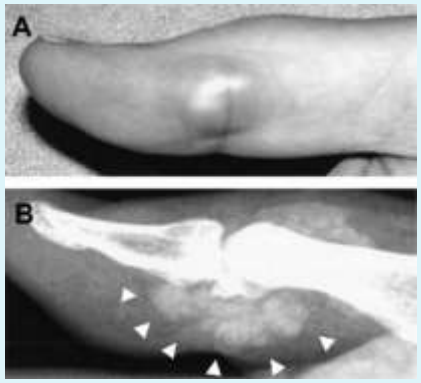
Поражения кожи.

Сетчатое ливедо

Кожные некрозы

Внекожные поражения:





Floege J 2004

Результаты исследований случай-контроль 2001 - 2013 гг.

	2001 Ahmed et al	2001 Mazhar et al	2002 Fine et al	2007 Weenig et al	2012 Hayashi et al	2013 Nigwekar et al
Случаи кальцифилаксиса	10	19	36	49	28	62
Группа сравнения	180	54	72	98	56	124
Ср.возраст	56	54	54	59	58	58
Ж пол	90%	79%	75%	80%	57%	68%
Дистал. поражение	80%	47%		20%		21%
Ингибиторы Vit K		Да	Нет		Да	Да
Гипоальбуминемия	Да	Да			Да	Да
СД		Нет	Да		Да	
Повышение Са	Нет		Да	Нет	Да	
Повышение Р	Да	Да		Да	Нет	
Уровень ПТГ	Нет					
ЩФ		Да			Нет	
Ожирение	Да	Нет		Да		
Высокие дозы ЭПО		Нет				
Терапия вит Д			Да		Да	Да
Летальность	60% / 6мес	В 8 раз выше	33%-80% / 6 мес (язв-неязв)	54%/12 мес	-	54%/год

Особенности кальцифилаксиса.

Диагноз – на основании характерных клинических проявлений, биопсия может ухудшить клинические проявления. Биопсия кожи – необходима только в случае неоднозначного диагноза.

Выявляется у диализных пациентов с ПТГ, либо значительно ниже целевых KDIGO (–130–600 пг/мл), либо значительно выше.

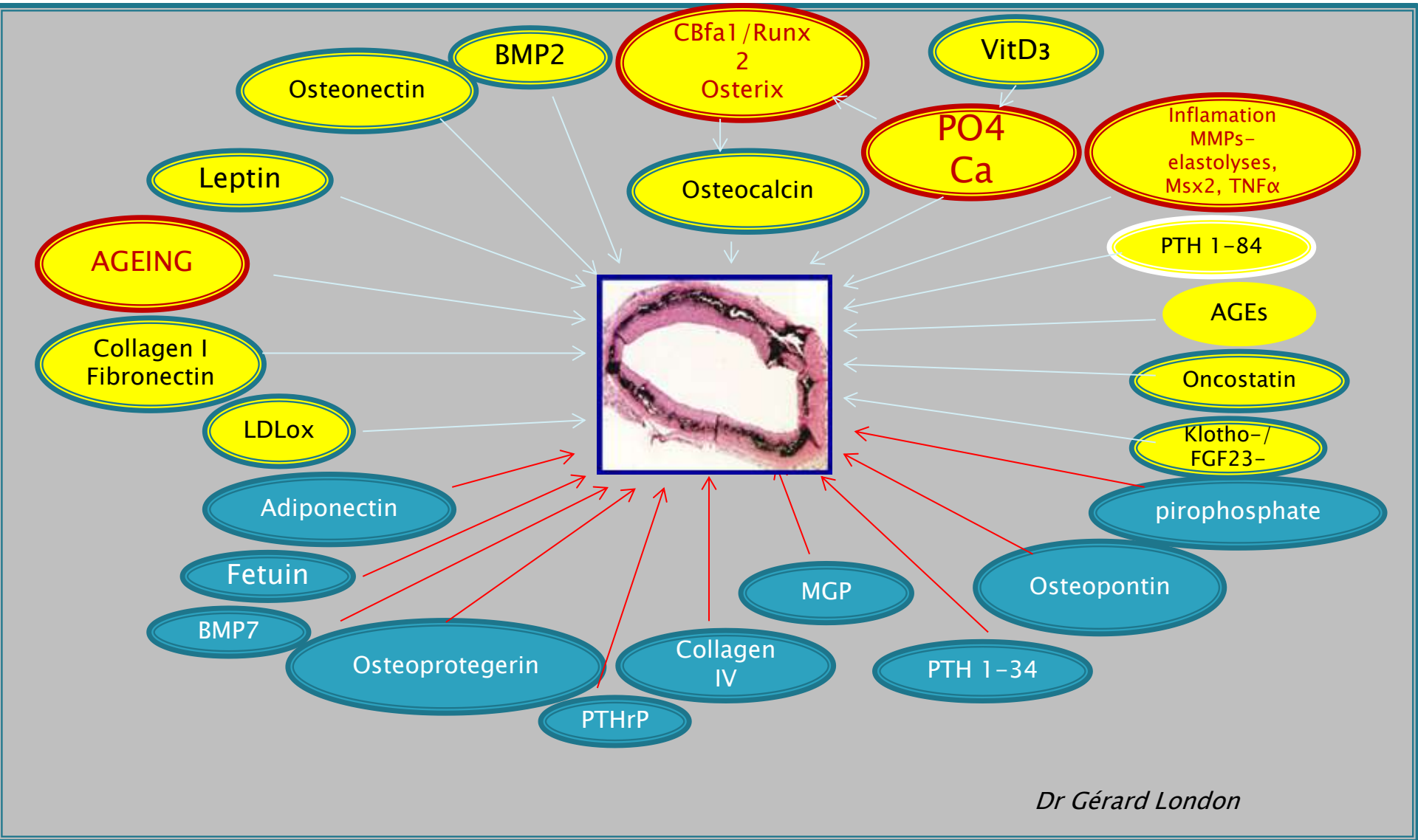
Употребление ингибиторов витамина К является фактором риска развития кальцифилаксиса.

Диабет – фактор риска кальцифилаксиса у диализных пациентов.

Лечение –специфического лечения нет. Индивидуальный подход.
Интенсификация ДТ, перевод на ХГД (с ПАПД) или ГДФ.
Симптоматическая обезболивающая терапия и перевязочные материалы – в индивидуальном порядке.
Терапия тиосульфатом натрия требует проведения исследований и неоднозначна.
При высоких цифрах ПТГ –Са миметиками или паратиреоидэктомия.

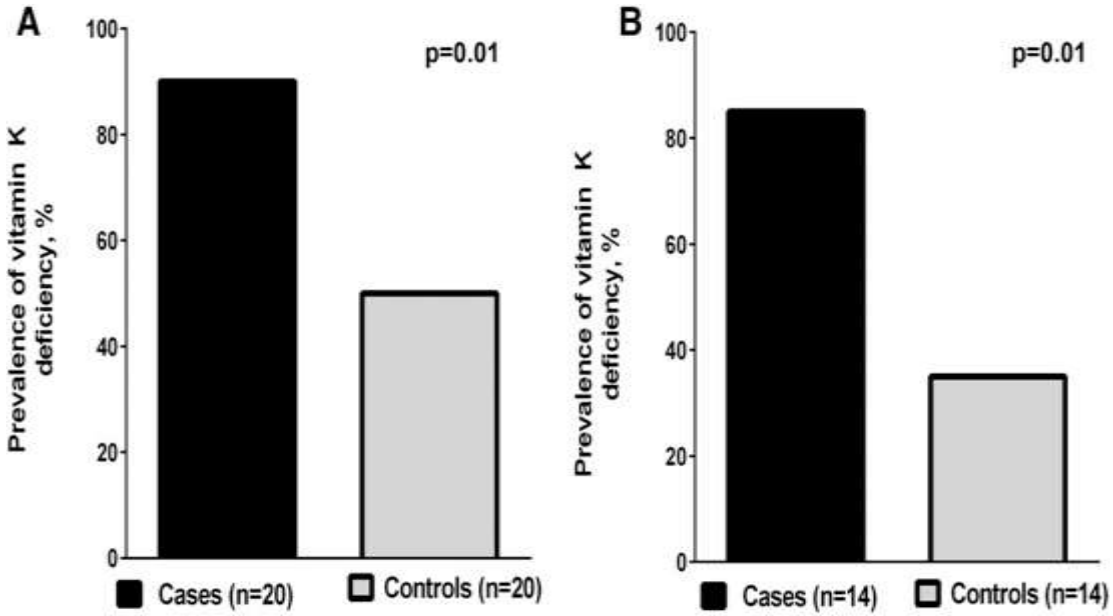
Профилактика – поддержание ПТГ в целевом диапазоне, отмена ингибиторов витамина К (варфарин), по возможности минимизация Са-содержащих фосфат-байндеров, возможно витамин К.
Прогноз крайне неблагоприятный, особенно в случае язвенного поражения.

Индукторы (+) и ингибиторы (-) сосудистой кальцификации



Dr Gérard London

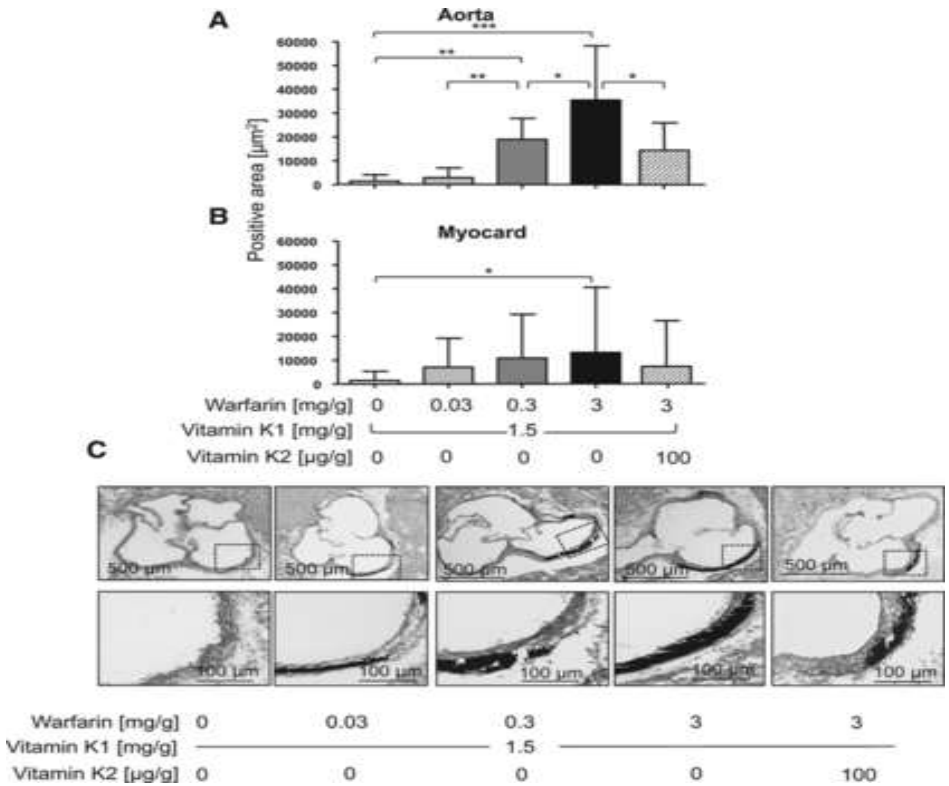
MGP. Применение варфарина приводит к дефициту витамина К и снижению активности MGP.



MGP (Matrix Gla protein) – белок – ингибитор кальцификации сосудов, экспрессируется в гладкомышечных клетках сосудов и хондроцитов, активируется фосфорилированием и витамин К-зависимым гамма-карбоксилированием (соответственно варфарин подавляет активацию MGP).

Schurgers LJ – 2007 Delanaye et al

Варфарин увеличивает сосудистую кальцификацию. Провоцирует кальцифилаксис (CUA)



Изучены истории болезней 253 пациентов с кальцифилаксисом за 9 лет – более 50% получали антагонисты витамина К (варфарин).

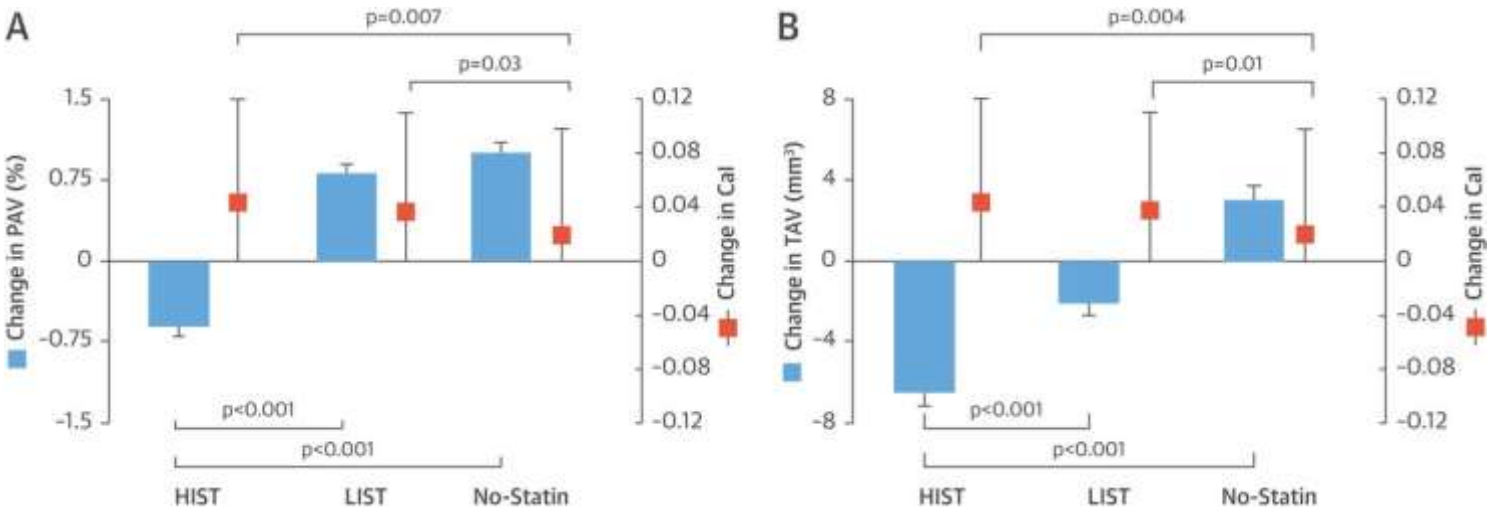
Brandenburg V et All – 2016 г.

Единственное показание к назначению варфарина – состояние после протезирования митрального клапана.

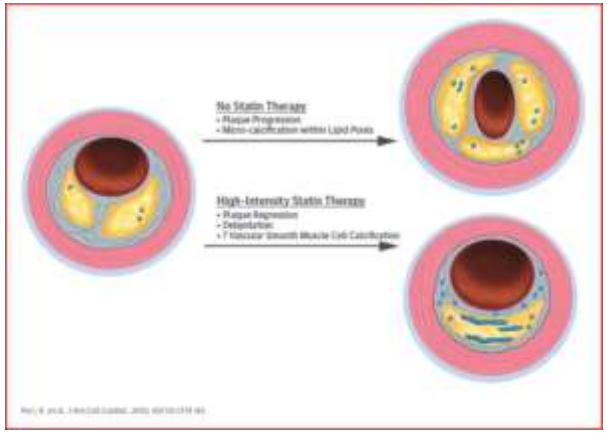
Сердечно-сосудистая кальцификация, обнаруженная количественной гистоморфометрией окрашенной фон Кораса аорты (A) и миокарда (B) у мышей после 28 дней варфарина с введением витамина K. Репрезентативные окрашенные фон Косса срезы через корень аорты изображают пошаговое увеличение кальцификации сред с увеличением концентрации варфарина от 0,03 до 0,3 – 3 мг / г пищи по сравнению с контрольными мышами, получавшими стандартную чау (C). Дополнительная обработка витамином K2 уменьшала содержание кальция. Нижеследующие гистограммы показывают более высокие увеличения областей, указанных выше. *** P <0,001; ** P <0,01; * P <0,05.

Warfarin Induces Cardiovascular Damage in Mice
Thilo Krüger et Al Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33:2618-2624

Высокоинтенсивная терапия статинами снижает кальцификацию коронарных бляшек



(A) модели с учетом процента атеромы (PAV), изображающей соответствующие изменения в показателях PAV и кальция (CaI). (B) скорректированная модель общего объема атеромы (TAV), отражающая соответствующие изменения TAV и CaI. Изменения в PAV и TAV (синие квадраты) представляются как среднее квадратическое отклонение среднего значения, тогда как изменения в CaI сообщаются как медианные (межквартильный диапазон). CI = доверительный интервал; HIST = высокоинтенсивная статиновая терапия LIST = низкоинтенсивная статиновая терапия.



Rishi Puri et al. JACC 2015;65:1273-1282

Обратные связи минерального гомеостаза

Imanishi Y et al. Ther Apher Dial 2009;13 [Suppl 1]: 7-11

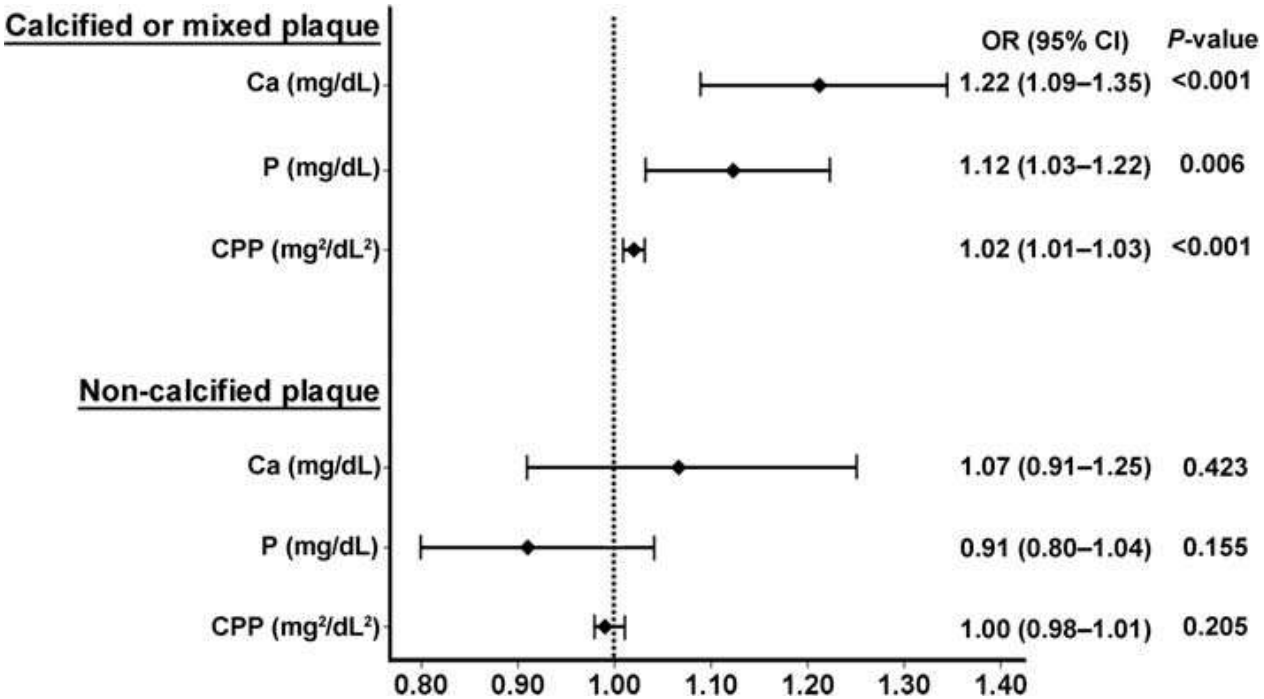
Ведущая роль фосфора в развитии синдрома МКН-ХБП

- Избыток фосфатов ведет к повышению FGF23, который, в свою очередь, подавляет продукцию кальцитриола, что вызывает развитие гиперпаратиреоза.
- Гиперфосфатемия и сама ответственна за повышение уровня PTH.
- Каждый из этих факторов (P, FGF23, PTH) связан с повышением летальности и напрямую вовлечен в развитие сердечно-сосудистой кальцификации и ССС при ХБП.

- Кроме этого, метаболическая болезнь кости является последствием ненормального метаболизма PTH и витамина D.

Evenepoel P, Rodrigues M, Ketteler M. Seminars in Nephrology 2014;34,2:151-163

Связь Ca, P и Ca x P продукта с выраженностью кальцинированых и смешанных бляшек у пациентов с нормальной функцией почек.



Данные обсервационного ретроспективного исследования 7553 пациентов с нормальной функцией почек СКФ более 60 мл/мин, подвергнутых 64-слайсовому МСКТ соронарных сосудов.

Связь между кальцием, фосфатом и кальций-фосфатным продуктом с наличием болезни коронарных артерии, разделенной на кальцинированную или смешанную бляшку и некальцинированную бляшку. Причина относительно слабой связи между сывороточным кальцием, фосфатом и кальций-фосфатным продуктом и наличием заболевания коронарной артерии является включение группы некальцинированной бляшки при болезни коронарных артерий.

Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography Sanghoon Shin, Kwang-Joon Kim, Hyuk-Jae Chang, Iksung Cho, European Heart Journal (2012) 33, 2873-2881

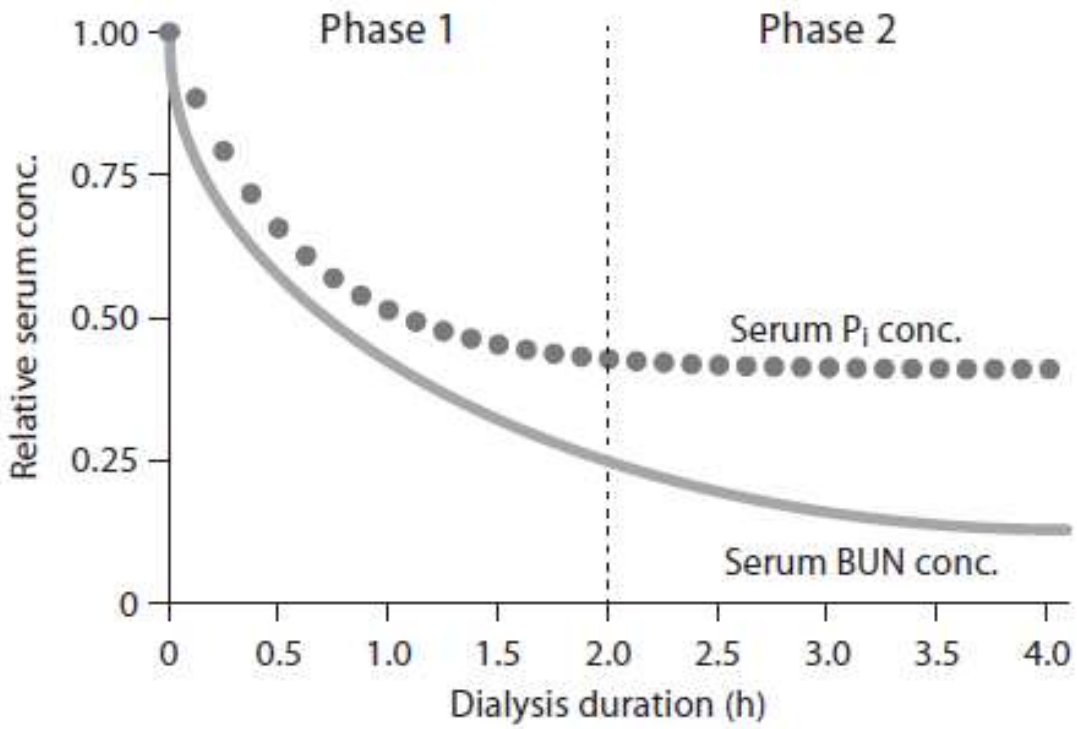
Фосфор. Ограниченность возможностей диеты.

- Сложность выполнения рекомендаций по ограничению фосфора
- Длительная приверженность рекомендациям сомнительна
- Рекомендованное потребление белка (1.2 г/кг/сут) практически невозможно без употребления мясных продуктов, содержащих значительное количество фосфора
- Соответственно, строгое соблюдение фосфор-ограничивающей диеты опасно в плане нарушения питания.

Потребление белка (г/кг/сут)	Потребление фосфора (мг)
> 1.2	1353 ± 253
1.0-1.2	1052 ± 219
0.8-1.0	936 ± 217
0.6-0.8	831 ± 142
< 0.6	599 ± 105

Rufino M e.a. Nephrol Dial Transplant 1998;13: 65-67

Органичения диализного выведения фосфора



Концентрация P быстро снижается в первую фазу диализа, затем, после снижения до 40% от исходного, стабилизируется в отличие от продолжающего снижаться BUN

Kuhlman M. Blood Purif 2010;29:137-144

Через 2 час после диализа уровень P восстанавливается почти до исходного значения

DeSoi CA et al. J Am Soc Nephrol 1993;4:1214-1218
Gotch FA et al. Blood Purif 2003;21:51-57

Выведение фосфора при HDF

Автор	Дизайн	n	V конвекции	Результат
Zender 1999	Перекрестное	16	24 л, postD	HDF vs hfHD: ↑ клиренс P при HDF
Schiffl 2007	Перекрестное	76	18-22.5 л	HDF vs hfHD: ↓ уровень P при HDF
Wizemann 2000	Рандомизи-рованное	44	60 л midD	HDF vs lfHD: Нет различий
Minutolo 2002	Рандомизи-рованное	12	6-12 л postD	HDF vs lfHD: ↓ уровень P при HDF

Фосфор-связывающие препараты

Группы препаратов	Химическое название	Фирменное название
С высоким содержанием кальция	Кальций карбонат Кальций ацетат	Calcichew®, Tums®, PholsLo®, Phosex®
С низким содержанием кальция	Кальций ацетат + магний карбонат	OsvaRen ®
Не содержащие кальций	Лантан карбонат Севеламер гидрохлорид Севеламер карбонат Магний карбонат Алюминий гидроксид Алюминий гидроксид + магний карбонат Железа цитрат Железа оксигидроксид	FOSRENOL® Renagel® Селамерекс ® Renvela® Magnebind® Aludrox® Almagel®* Auryxia® Velphoro®500

* Не по инструкции

Использование Ca-содержащих P-связывающих медикаментов

	Non-calcium binders		Calcium binders		Weight	Risk ratio (95% CI)
	Events	Total patients	Events	Total patients		
RCTs						
Barreto et al (2008)[12]	1	52	8	49	0·3%	0·12 (0·02–0·91)
Block et al (2007)[5]	11	60	23	67	3·2%	0·53 (0·28–1·00)
Chertow et al (2002)[5]	6	99	5	101	1·0%	1·22 (0·39–3·88)
Di Iorio et al (2012)[22]	12	107	22	105	3·0%	0·54 (0·28–1·03)
Kakuta et al (2011)[20]	0	91	0	92		Not estimable
Qunibi et al (2008)[13]	3	100	7	103	0·8%	0·44 (0·12–1·66)
Russo et al (2007)[10]	0	27	0	28		Not estimable
Sadek et al (2003)[6]	1	21	3	21	0·3%	0·33 (0·04–2·95)
Suki (2008)[14]	267	1053	275	1050	24·5%	0·97 (0·84–1·12)
Takei et al (2008)[15]	0	22	0	20		Not estimable
Wilson et al (2009)[16]	135	680	157	674	17·9%	0·85 (0·70–1·05)
Subtotal	**436**	**2312**	**500**	**2310**	**50·9%**	**0·78 (0·61–0·98)**

Heterogeneity: $\tau^2=0·03$; $\chi^2=12·35$, df=7 (p=0·09); $I^2=43\%$

Test for overall effect: Z=2·09 (p=0·04)

Не содержащие Ca

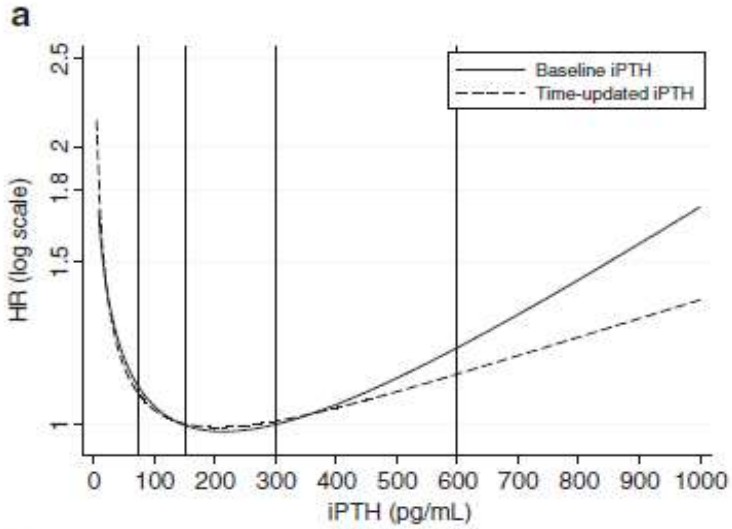
Содержащие Ca

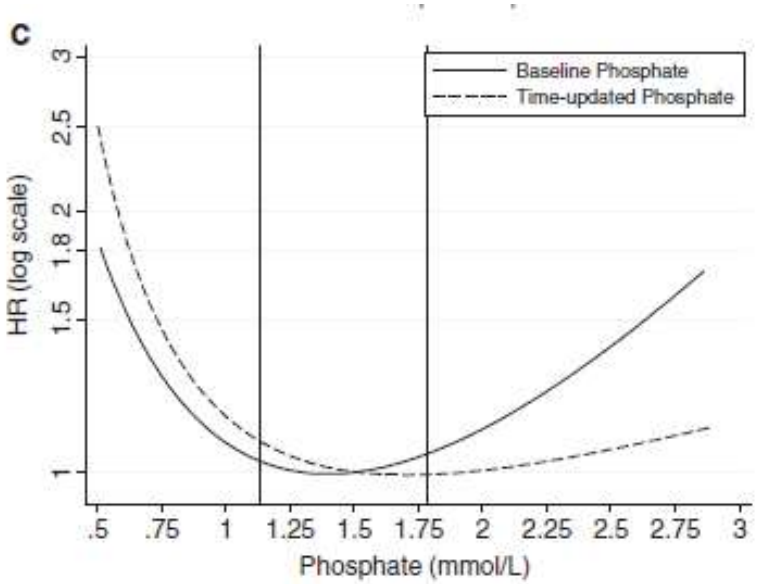
Севеламер

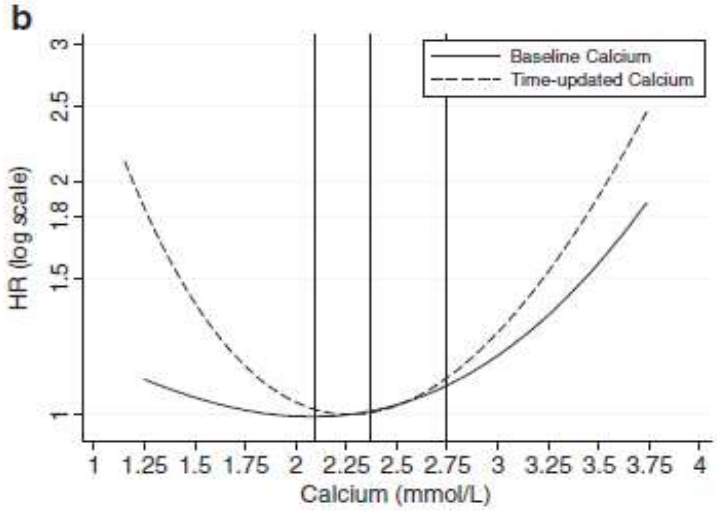
Выживаемость на 22% ниже

Sophie A. Jamal et al., 2013

Риск смерти у больных с ХБП повышается при нецелевых значениях iPTH, фосфора и кальция







Floege, J et al. Nephrol Dial Transplant. 2011;261948-1955

Более высокий Ca, в т.ч. диализата связан с повышением общей летальности

Показатели	RR	95% CI	p-value
Фосфаты (на 1 mg/dl)	1.04	1.02-1.06	<0.001
Альбумин, корректированный на кальций (на 1 mg/dl)	1.10	1.06-1.15	<0.001
Кальций-фосфорный продукт (на $5mg^2/dl^2$)	1.02	1.02-1.03	<0.001
iPTH (на 100 pg/ml)	1.01	1.00-1.02	0.04
Кальций диализата (на 1 mEq/L)	1.13	1.03-1.25	0.01

RR = Relative Risk, CI = Confidence Interval; Models stratified by country and adjusted for age, sex, race, time on dialysis, haemoglobin, spKt/V, albumin, and 14 summary comorbid conditions, accounted for facility clustering (n=16,306)

Young EW et al., Kidney Int , 2005;67:1179-1187

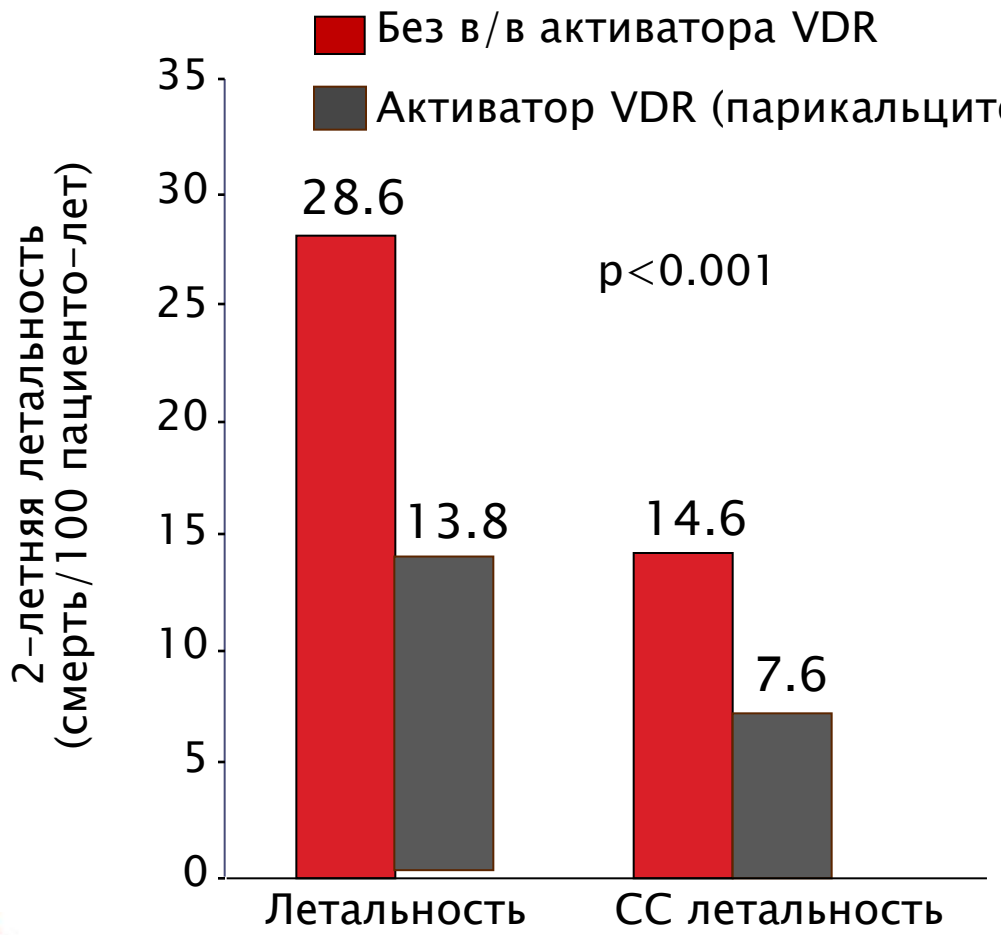
Цинакалцет снижает iPTH и CaxP вне зависимости от степени выраженности SHPT

Больные на диализе с iPTH>300 pg/ml несмотря на стандартную терапию препаратами вит.D и фосфат-биндерами, получали цинакалцет (30-180 мг).

Отмечено значительное снижение iPTH (A) и CaxP (B) вне зависимости от исходного уровня iPTH. Эффект на CaxP и P был более выражен при более тяжелых нарушениях.

Frazao J et al. ERA-EDTA Congress 2006, 15-18 July, Glasgow, abstr S0016

Активаторы рецепторов витамина Д уменьшают сердечно-сосудистую и общую летальность



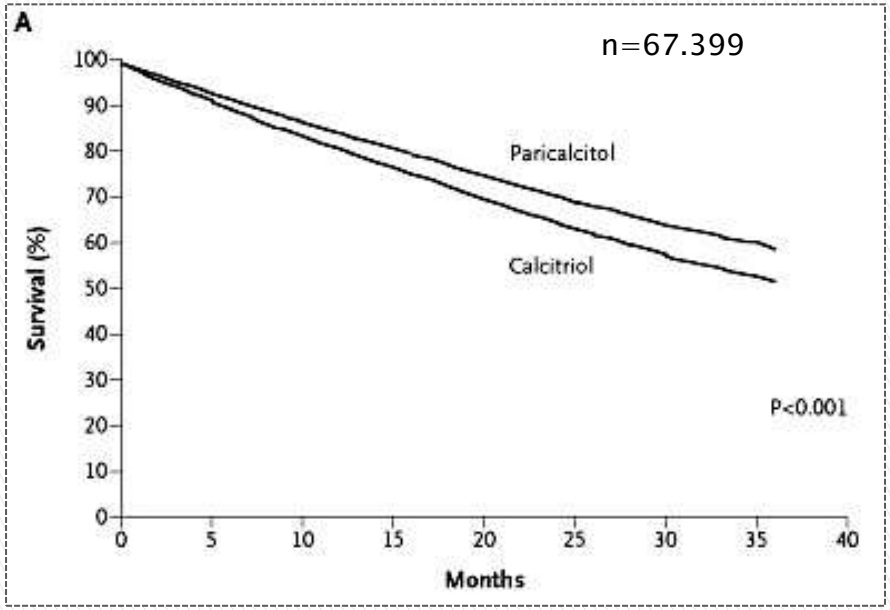
Результаты

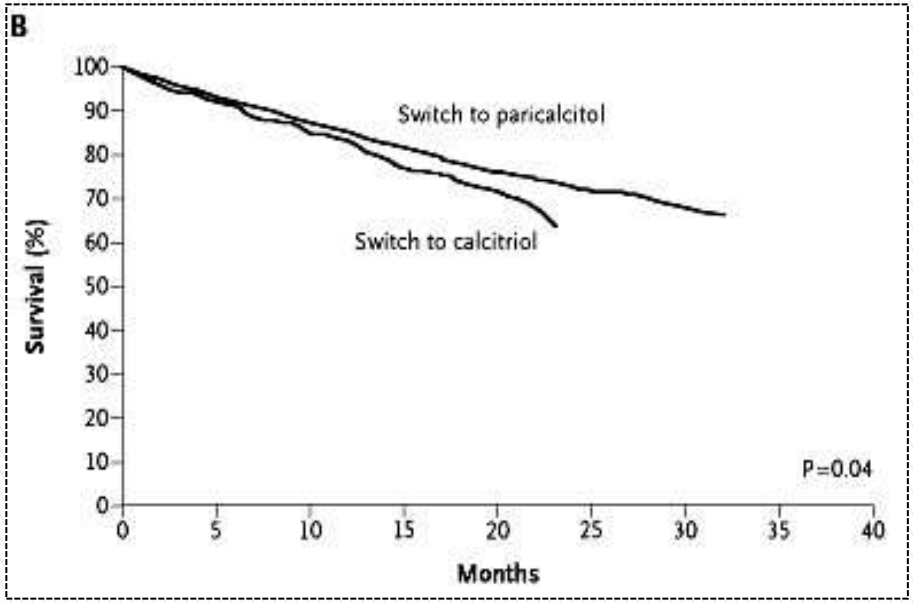
- Скорректированное повышение 2-летней выживаемости при в/в введении активатора VDR
- Преимущества активатора VDR определены даже у больных с низким iPTH и высокими Ca и P

Teng M et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:1115-1125

Селективные активаторы VDR предпочтительнее неселективных.

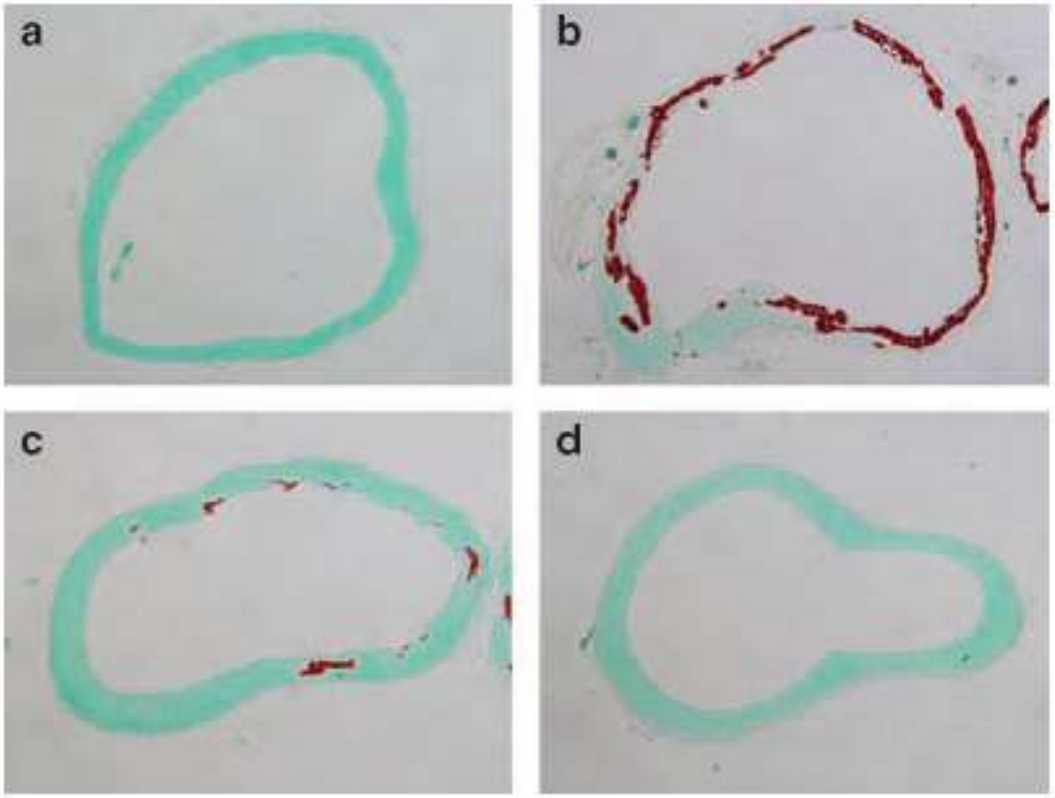
Влияние парикальцитола на выживаемость (сравнение с кальцитриолом)





Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med.2003;349:446-56.

Цинакалцет подавляет кальцификацию аорты

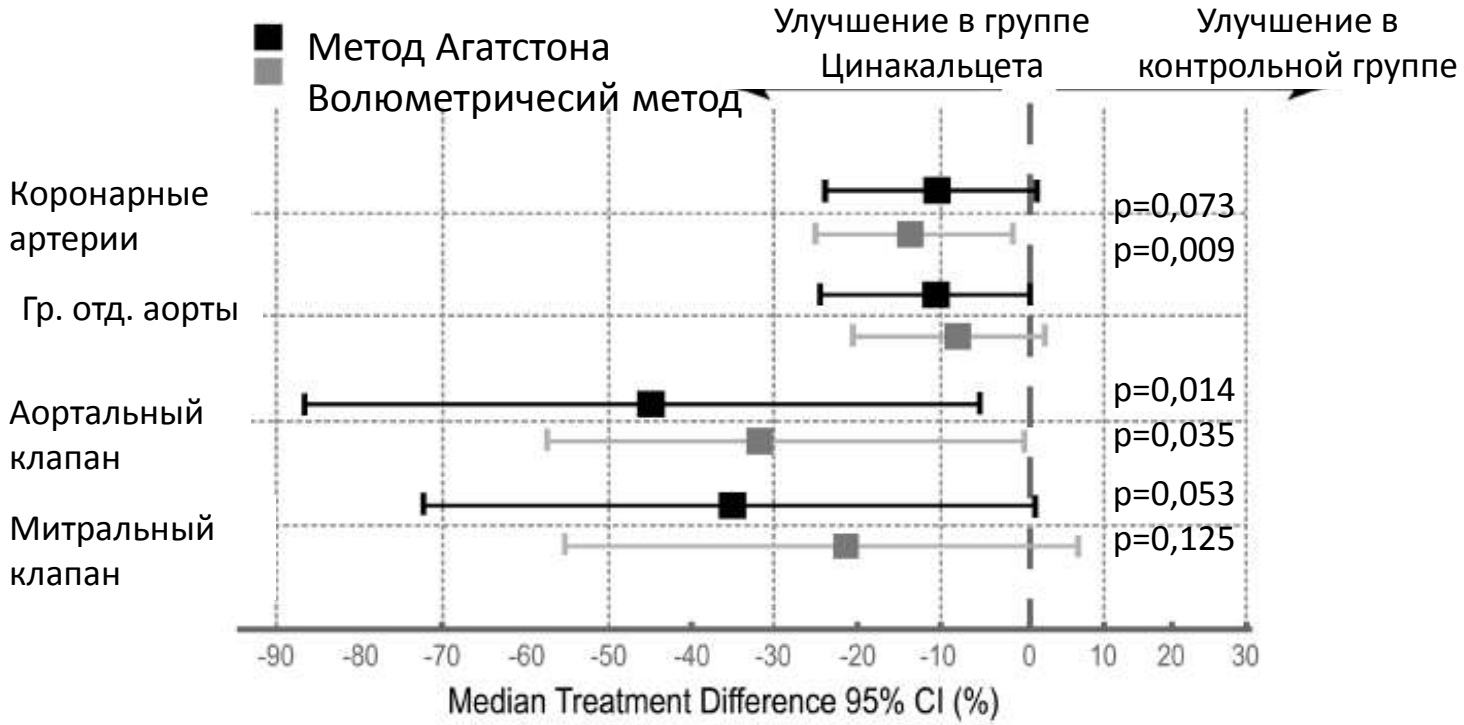


a – ложнооперированные крысы;
b – нефрэктомированные группа плацебо;
c – цинакалцет 5 мг/кг;
d – цинакалцет 15 мг/кг.
Срезы аорты окрашены ализарином красным. Окрашивание показывает кальцификацию медии.

Применение цинакалцета в дозе 15 мг/кг полностью предотвратило кальцификацию, в дозе 5 мг/кг – в значительной степени.

Kawata T et al. Kidney Int 2008;74: 1270-1277

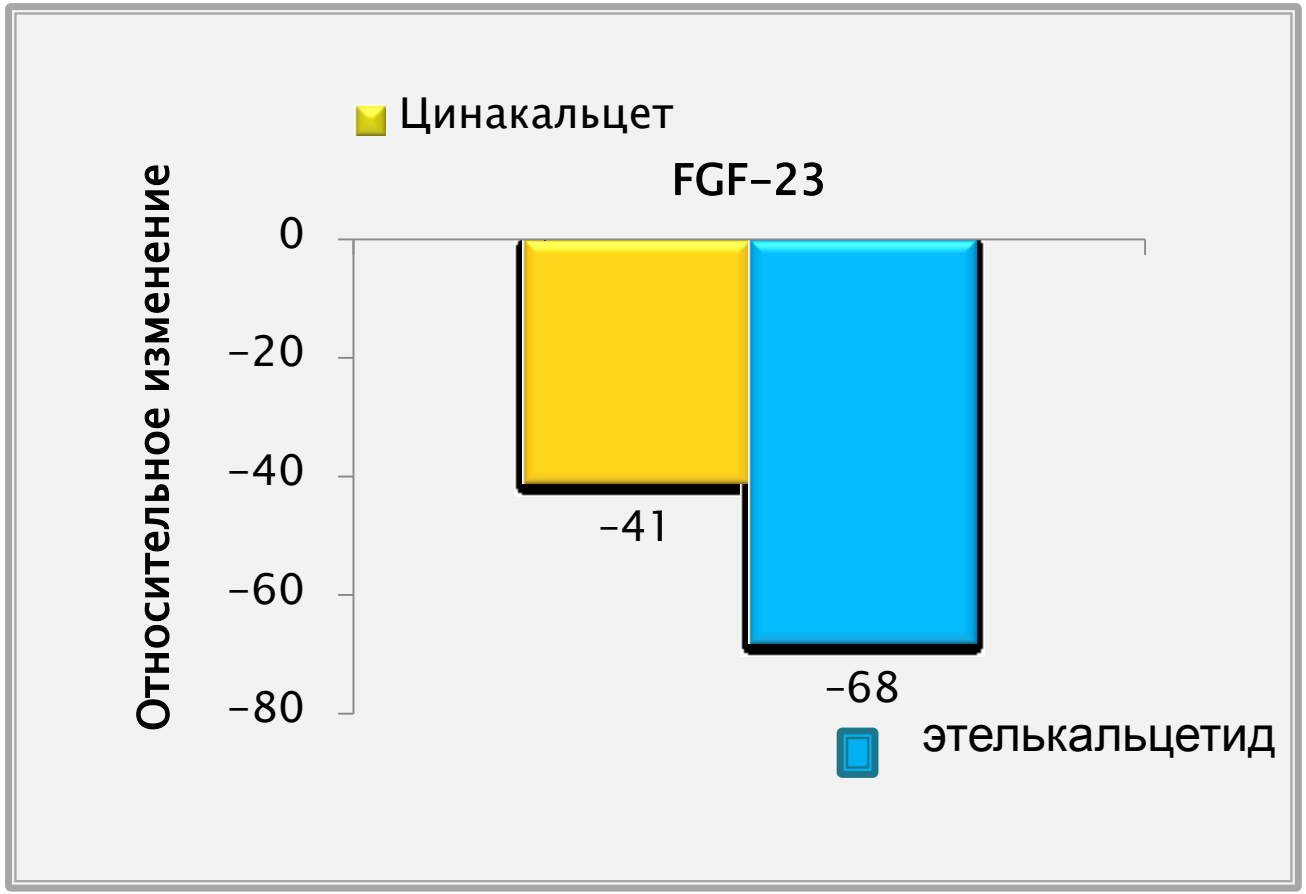
Исследование ADVANCE – РКИ с целью оценки воздействия терапии на основе цинакалцета на развитие кальциноза сосудов в сравнении со схемой на основе витамина Д



Результаты предполагают, что цинакалцет оказывает положительное действие на развитие сосудистой кальцификации

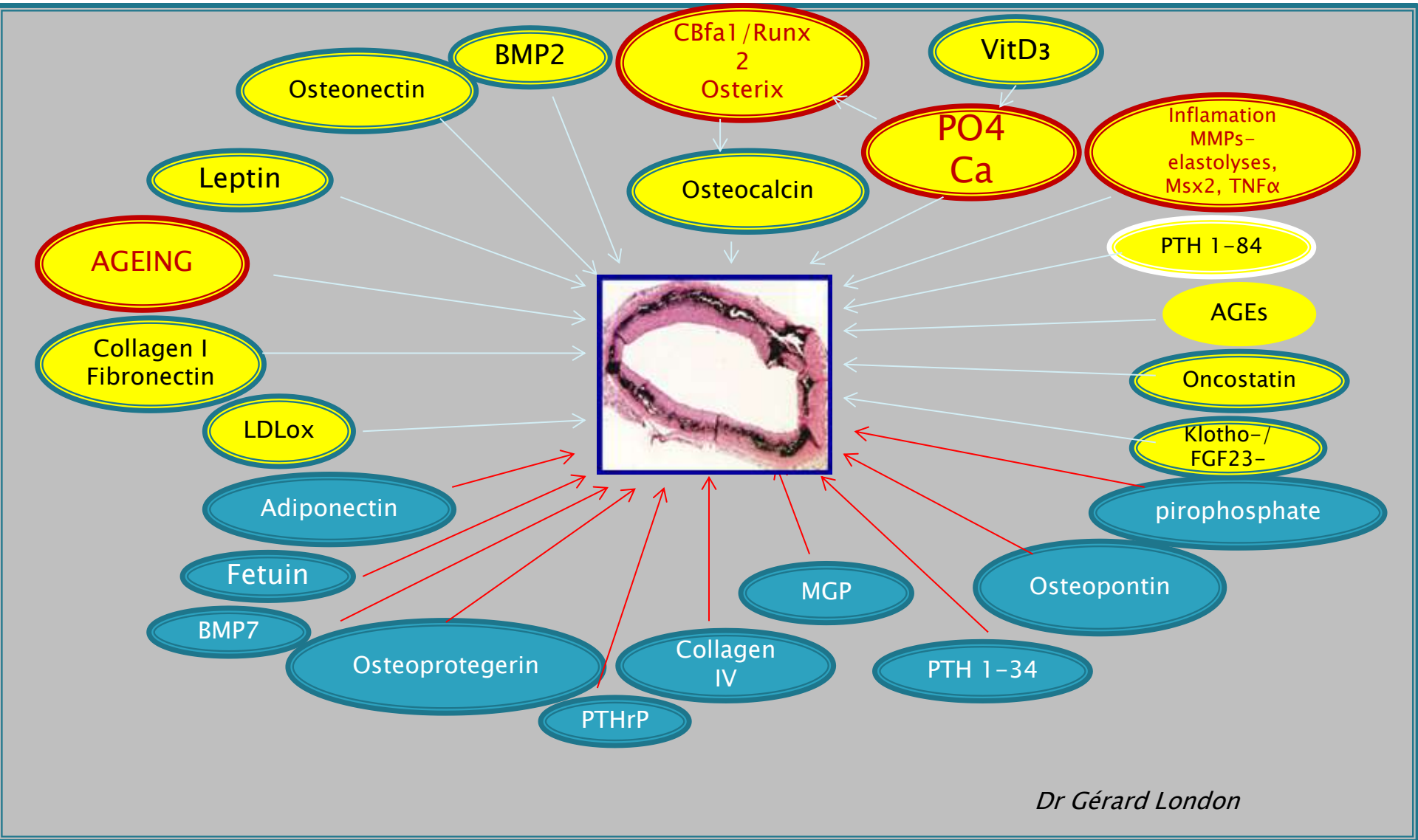
P Raggi et al Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1327–1339

Кальцимиметики снижают FGF 23



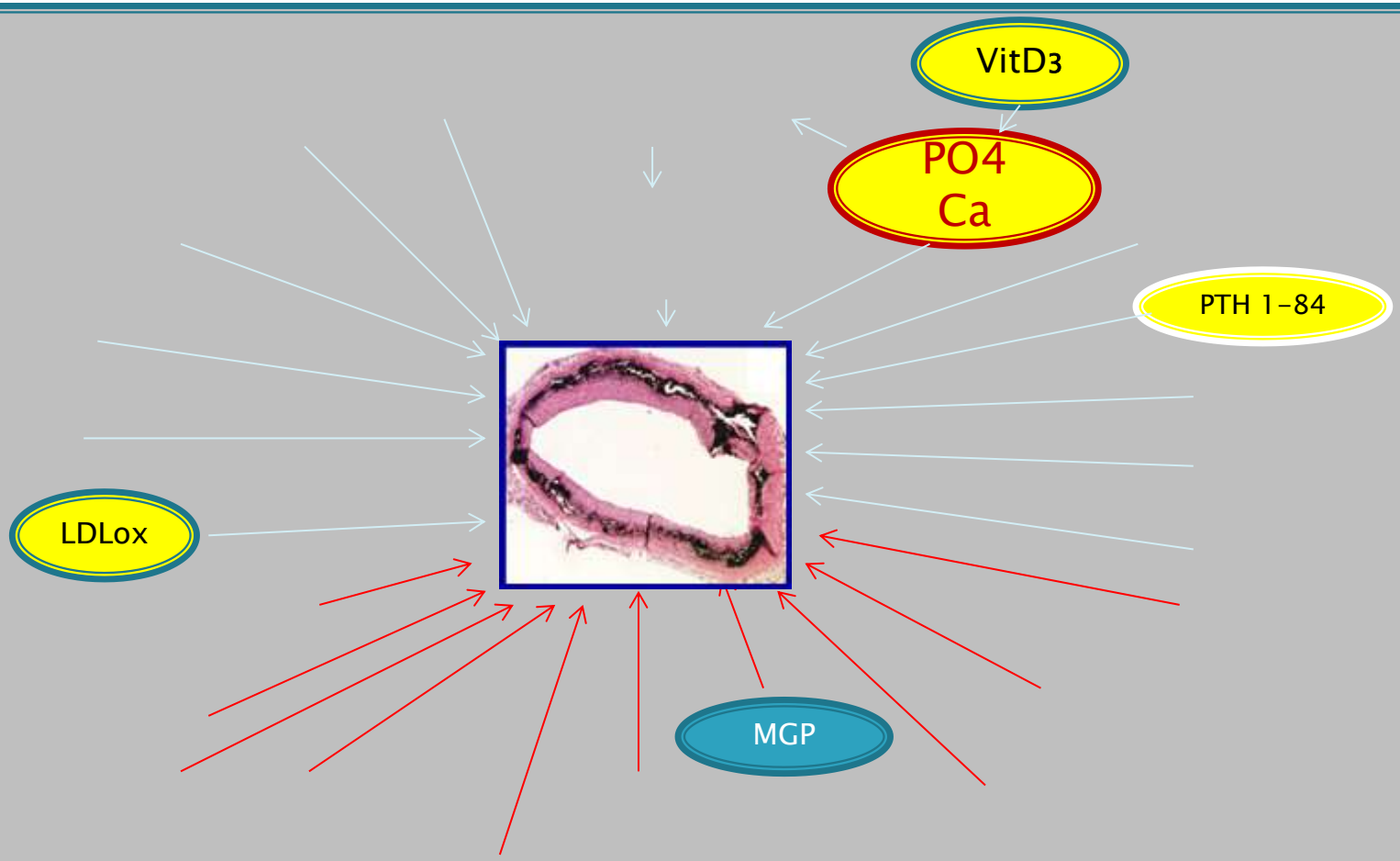
Martin KJ, et al. Poster Presented at the 2015 ASN Annual Meeting;November 3-8, 2015;San Diego, CA (# SA-PO1115).

Индукторы (+) и ингибиторы (-) сосудистой кальцификации



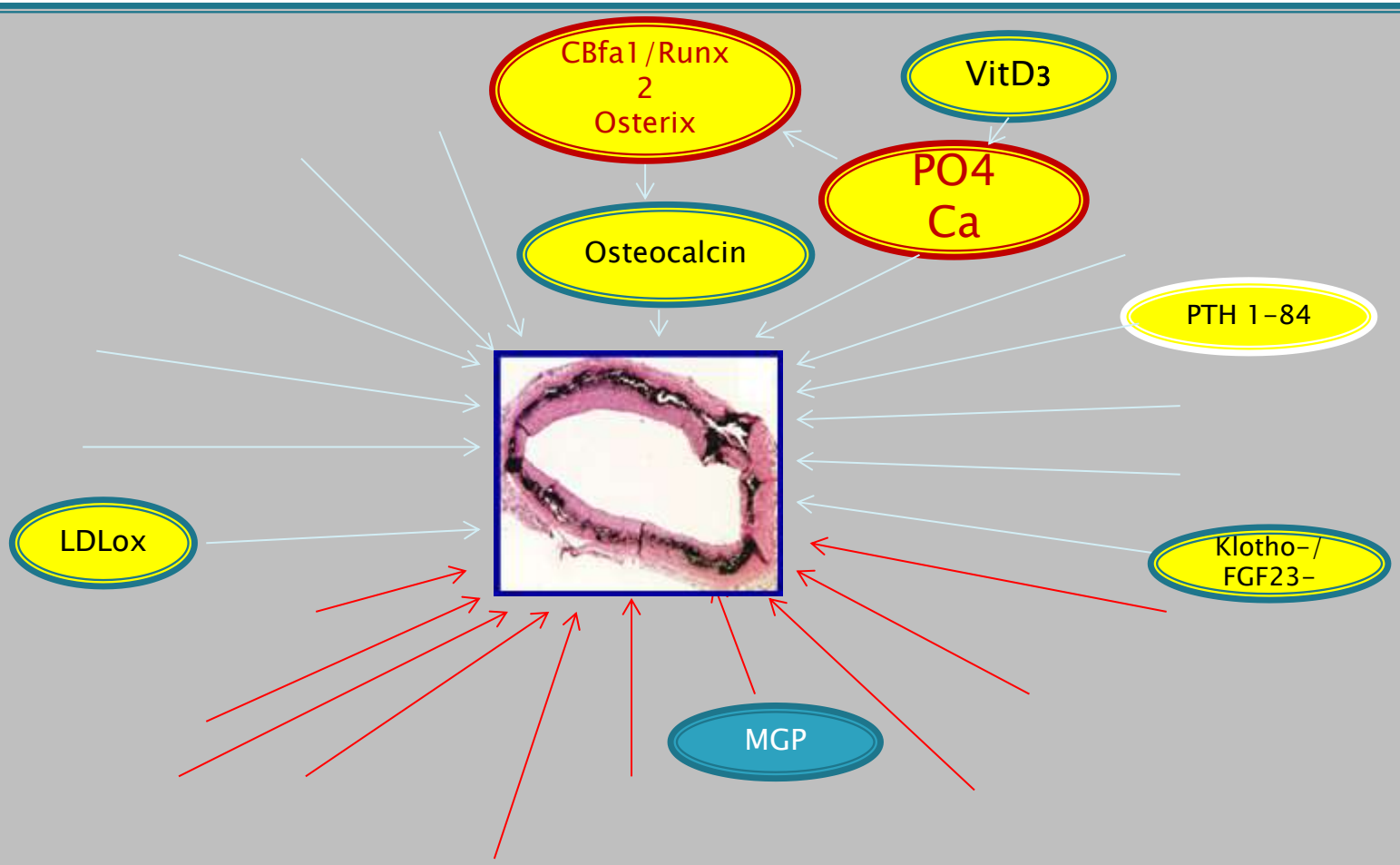
Dr Gérard London

Индукторы (+) и ингибиторы (-) сосудистой кальцификации



Dr Gérard London

Индукторы (+) и ингибиторы (-) сосудистой кальцификации



Dr Gérard London

Виды сосудистой кальцификации – исходы:

Тип	Исход
Кальциноз интимы	Ишемия/инфаркт/НМК
Медиакальциноз	Гипертензия, ГЛЖ, ремоделирование миокарда, сердечная недостаточность
Кальциноз сердечных клапанов	Клапанные пороки (стеноз и/или недостаточность) сердечная недостаточность.
Кальцифицирующая уремическая артериолопатия (кальцифилаксис)	Болезненные поражения кожи, мягких тканей, суставов, лёгких, некрозы, как следствие инфицирование и сепсис.

Сердечнососудистая летальность.

Инфекционная летальность + сердечно-сосудистая.

Пациент А. 61 год.

- Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь.
- «Диализный стаж» 9 лет
- СКФ на старте ЗПТ 10,7 мл/мин/1,73м2
- Средние показатели в процессе лечения:

Ca 2,22 ± 0,14 ммоль/л

P 2,23 ±0,33 ммоль/л

и-ПТГ 272,7 ± 128 пг/мл

Пациент Б. 60 лет

- Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь
- «Диализный стаж» 12 лет
- СКФ на старте ЗПТ 6,9 мл/мин/1,73м2
- Средние показатели в процессе лечения:

Ca 2,34 ± 0,16 ммоль/л

P 2,92 ±0,51 ммоль/л

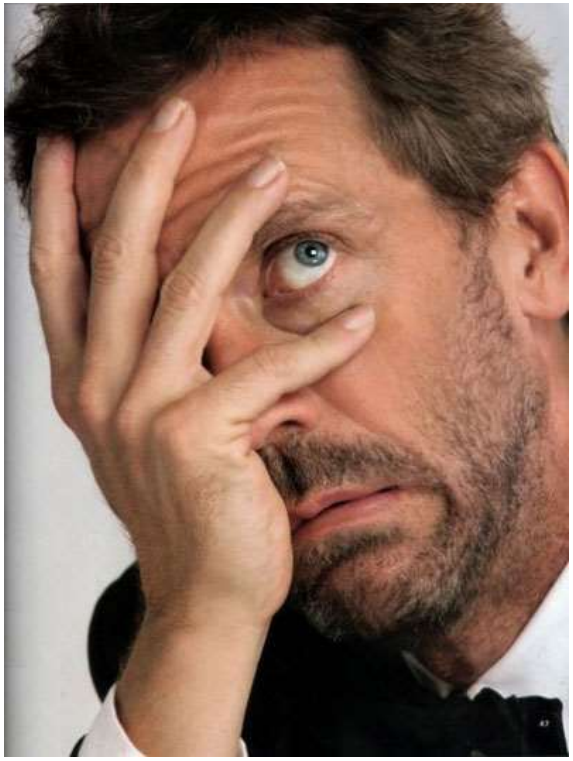
и-ПТГ 1278 ± 194 пг/мл

Пациент А.

Уровень	Поражение сегмента	Балл за сегмент		Общий балл
2014 год		Задняя стенка	Передняя стенка	
L1	1	3	3	6
L2	1	3	2	5
L3	1	3	3	6
L4	1	3	3	5
ВСЕГО	4	12	11	23

Пациент В.

Уровень	Поражение сегмент	Балл за сегмент		Общий балл
2014 год		Задняя стенка	Передняя стенка	
L1	1	0	1	1
L2	1	0	2	2
L3	1	0	2	2
L4	1	1	0	1
ВСЕГО	4	1	5	6

Индивидуальный подход!

Мы лечим не лабораторные анализы, а пациентов.