

Опыт применения низко- кальциевого диализирующего раствора: риски и решения

Сорокина Н.И., Тольятти


Земченков А.Ю., Санкт-Петербург


Санкт-Петербург

8 июня 2018

Баланс кальция на диализе

 Поступление с пищей
и Са-содержащими ФСП

 с учетом всасывания в кишечнике, зависимо от имеющегося дефицита/недостаточности D₃, корректируемого дозой альфакальцидола


 ~~выведение с мочой~~


 поступление / выведение на сеансе диализа


 снижение / увеличение костной массы

 эктопическая кальцификация (мягкие ткани / СОСУДЫ!)

Баланс кальция на диализе

 Поступление с пищей
и Са-содержащими ФСП

 с учетом всасывания в кишечнике, зависимо от имеющегося
дефицита/недостаточности D₃, корректируемого дозой
альфакальцидола

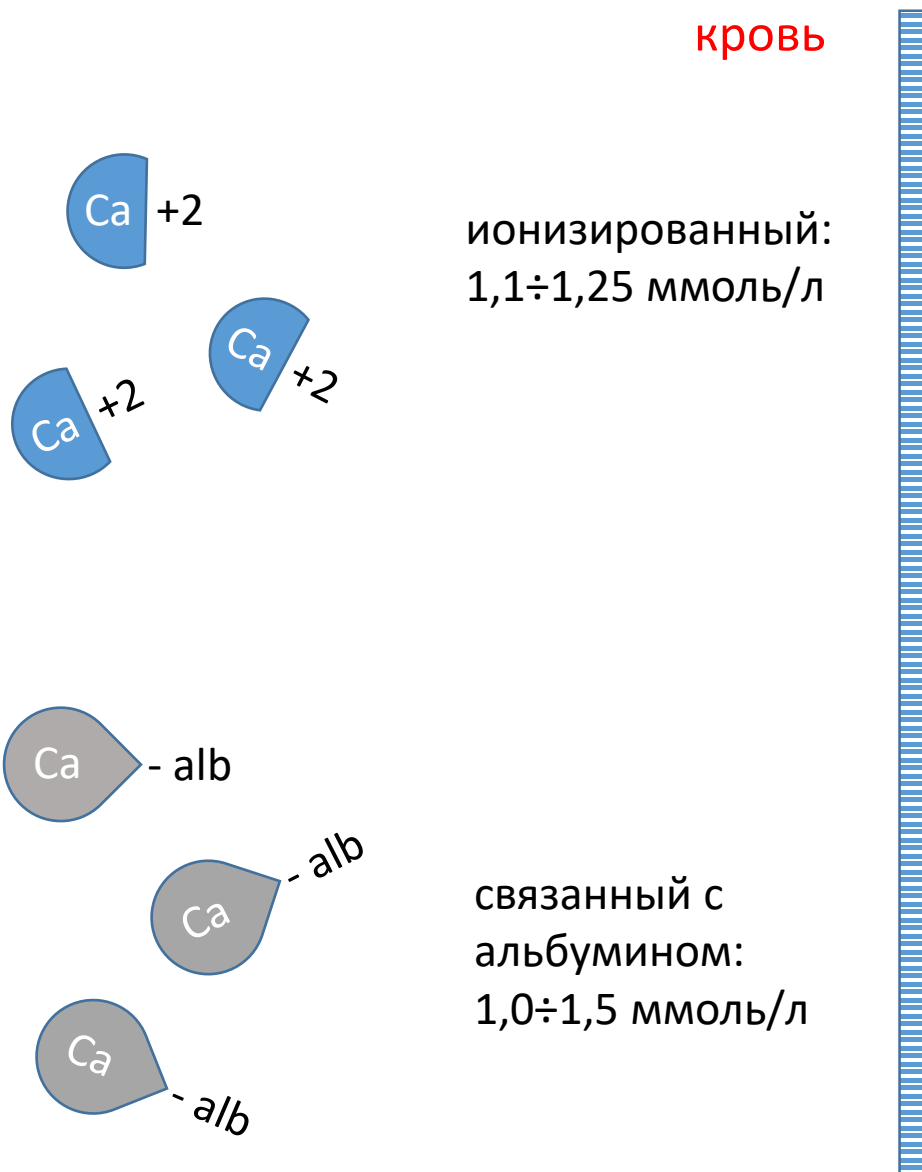
 ~~выведение с мочой~~

 **поступление / выведение на сеансе диализа**

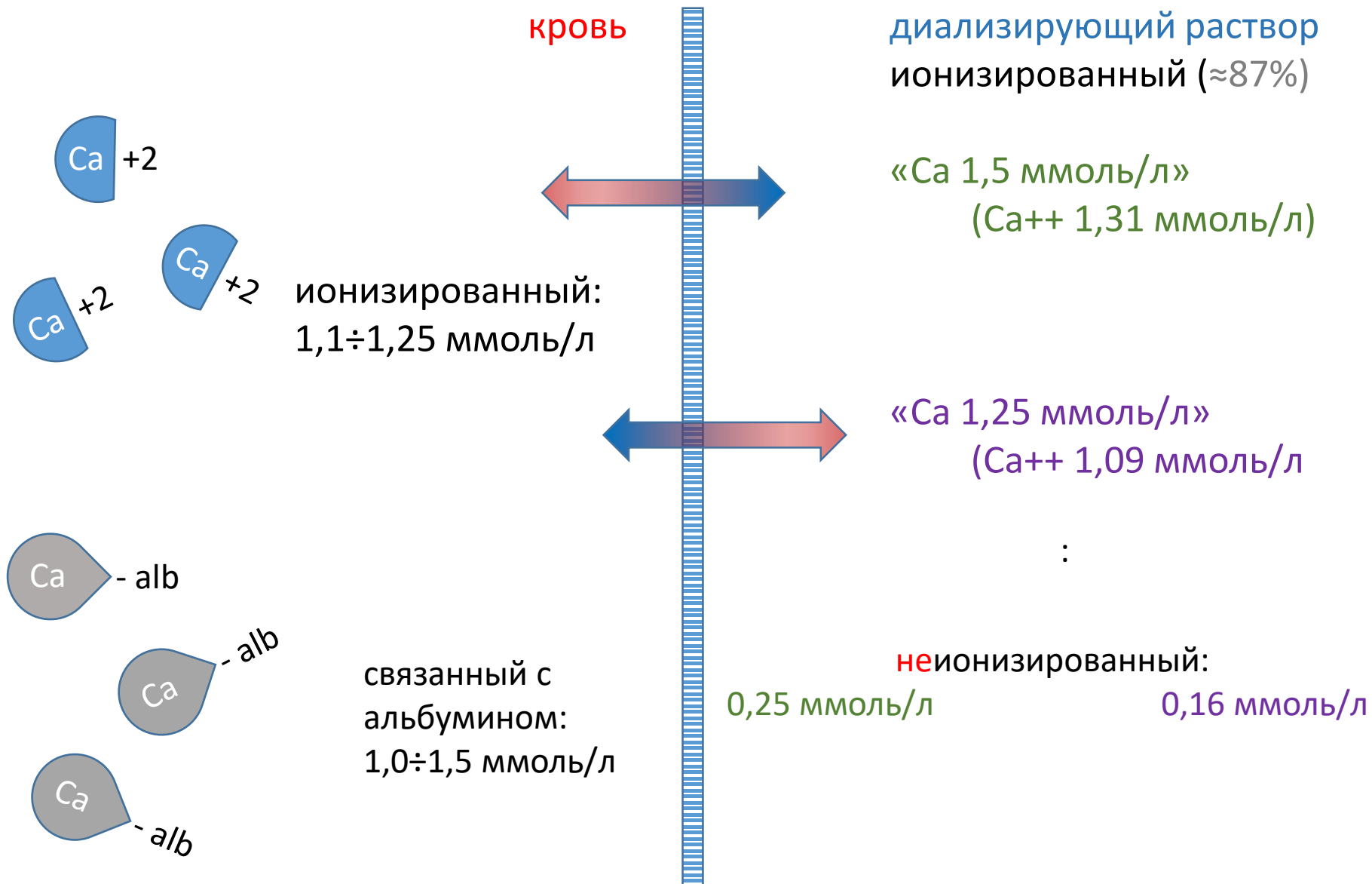
 снижение / увеличение костной массы

 эктопическая кальцификация (мягкие ткани / СОСУДЫ!)

Баланс кальция на диализе



Баланс кальция на диализе



История диализа в зеркале Ca_D

бикарбо-
натный
диализ,
один бак;
Ca=0

ацетат-
ный
диализ,
один бак;
Ca=1,5

подавление
гиперпара-
тиреоза;
Ca=1,75

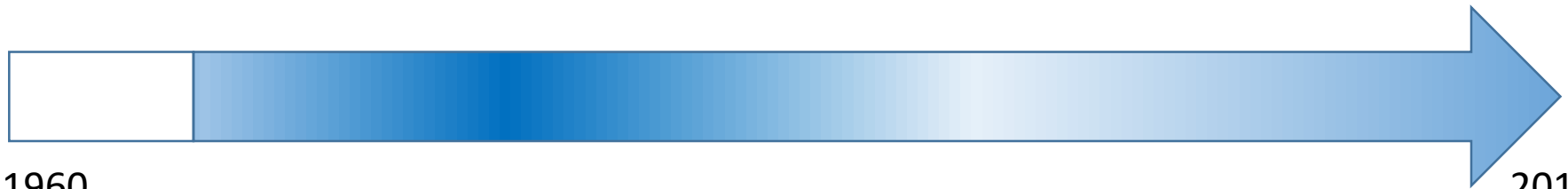
Vit D;
Ca=1,5

кальци-
фикация
сосудов;
Ca =
1,25 ÷ 1,0

СС риски
гипо-
кальциемии

KDIGO
2009 – 2017
1,25 ÷ 1,50

1960



KDIGO, обновление 2017

4.1.4: In patients with CKD G5D, we suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l) **(2C)**.

KDIGO 2009:

4.1.3. In patients with CKD G5D, we suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l) **(2D)**.

Ok et al.: 425 ГД пациентов с ПТГ<300 пг/мл с CaD 1.5 ÷ 1.75 ммоль/л переведены на CaD **1,25** или **1,75** ммоль/л (JASN. 2016;27(8):2475-86)

Spasovski G et al. 52 пациента с ПТГ<100 пг/мл переведены на CaD **1,25** или **1,75**, ммоль/л с улучшением гистоморфометрии. Bone. 2007;41(4):698-703.

Kim HW et al. Среди 1182 пациентов риски смерти были ниже при CaD 1,25 ммоль/л в сравнении с 1,75, но не 1,50 ммоль/л. Medicine (Baltimore). 2015; 94(40): e1694



KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

KDIGO, обновление 2017: обоснования



425 ГД пациентов с ПТГ<300 пг/мл с CaD 1,5 ÷ 1,75 ммоль/л переведены на:
CaD 1,25 ммоль/л или 1,75 ммоль/л

Прогрессирование кальцификации	1.25 Calcium Group (n=120)	1.75 Calcium Group (n=104)	различие прогрессии кальцификации	P Value
Absolute difference				
ΔCAC score—Agatston	160±299	303±624	-138 (-265 to -12)	0.03
ΔCAC score—volume	115±208	234±482	-118 (-214 to -22)	0.01
Transformed difference				
ΔCAC score—Agatston	3.01±3.94	4.79±6.22	-1.77 (-3.13 to -0.42)	0.01
ΔCAC score—volume	2.50±3.38	4.21±5.46	-1.70 (-2.88 to -0.52)	<0.01

Ok E et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on HD. J Am Soc Nephrol. 2016;27(8):2475-86.



KDIGO, обновление 2017: обоснования



425 ГД пациентов с ПТГ < 300 пг/мл с CaD 1,5 ÷ 1,75 ммоль/л переведены на:
CaD 1,25 ммоль/л или 1,75 ммоль/л

Bone Histomorphometry Parameters	1.25 Calcium Group (n=55)			1.75 Calcium Group (n=53)		
	Baseline	Month 24	P Value	Baseline	Month 24	P Value
Bone turnover костный обмен						
Bone formation rate/bone surface (normal: 1.80–3.80 mm ³ /cm ² per yr)	1.03±1.33	3.24±2.77 ^a	<0.001	1.41±1.61	1.93±1.37	0.07
Activation frequency (normal: 0.49–0.72 yr ⁻¹)	0.22±0.28	0.67±0.56 ^a	<0.001	0.29±0.34	0.41±0.28	0.06
Osteoblast no./bone perimeter (normal: 10–200/100 mm)	61.5±87.2	144±199 ^b	<0.01	103±180	66.7±124	0.12
Osteoclast no./bone perimeter (normal: 1–53/100 mm)	28.9±31.2	48.0±44.8	<0.01	23.9±23.8	39.8±42.4	0.01
Mineralization минерализация						
Osteoid thickness (normal: <20 μm)	10.1±2.9	13.1±5.5	<0.001	11.1±4.8	11.0±6.1	0.87
Mineralization lag time (normal: <100 d)	165±178	126±127	0.09	109±95	83±73	0.17
Osteoid maturation time (normal: <35 d)	17.88±6.10	17.25±7.35	<0.001	16.12±6.33	15.21±8.39	<0.001
Volume объём кости						
Bone volume/tissue volume (normal: 16.8%–22.9%)	18.6±8.0	21.3±6.6 ^b	0.02	18.9±6.1	18.0±7.1	0.43
Trabecular thickness (normal: 99–142 μm)	90.6±28.7	98.5±24.7 ^c	0.05	93.1±23.3	88.4±25.9	0.26
Cortical thickness (normal: 0.52–1.65 μm)	710±530	550±350	0.14	620±470	540±560	0.33
Cortical porosity (normal: 1.9%–10%)	2.47±2.22	14.78±7.34	<0.001	2.69±2.75	10.88±6.27	<0.001

Ok E et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on HD. J Am Soc Nephrol. 2016;27(8):2475-86.

KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)



KDIGO, обновление 2017: обоснования

425 ГД пациентов с ПТГ<300 пг/мл с CaD 1,5 ÷ 1,75 ммоль/л переведены на:
CaD 1,25 ммоль/л или 1,75 ммоль/л

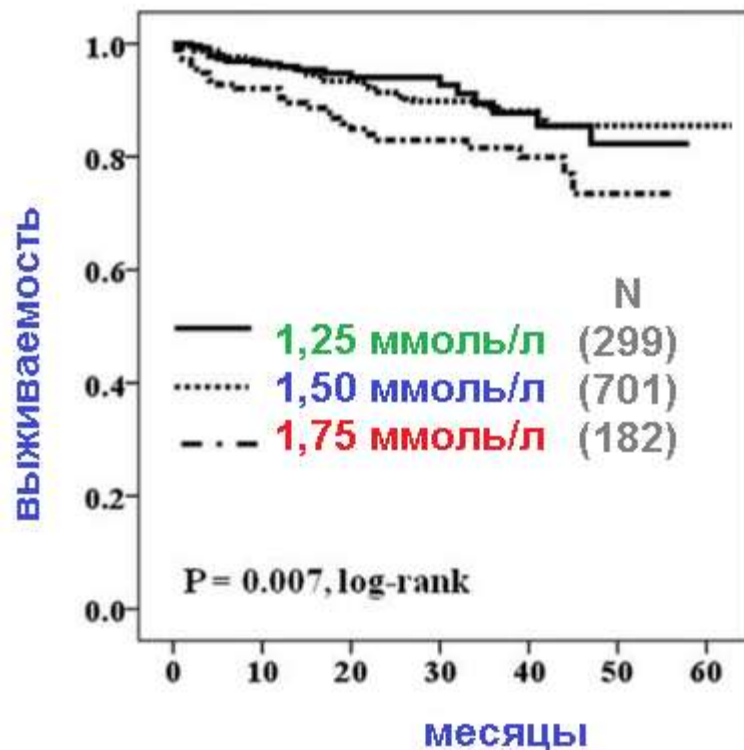
Adverse Events	1.25 Ca Group (n=212)	1.75 Ca Group (n=213)	P Value
	No. of Patients (%)	No. of Patients (%)	
Any adverse event	95 (44.8)	117 (54.9)	0.04
Any serious adverse event	79 (37.2)	97 (45.5)	0.08
Requiring permanent discontinuation	0	15 (7.0)	NA
Death	31 (14.6)	37 (17.3)	0.44
Cardiovascular causes	13 (6.1)	15 (7.0)	0.70
Sudden death	6 (2.8)	4 (1.8)	0.51
Noncardiovascular causes	18 (8.4)	22 (10.3)	0.51
Infection ^b	7 (3.3)	10 (4.6)	0.46
Nonfatal cardiovascular events ^d	3 (1.4)	6 (2.8)	0.31
Infection ^e	9 (4.2)	11 (5.1)	0.65
Gastrointestinal disorders ^f	6 (2.8)	3 (1.4)	0.35
Hepatic disorders ^g	2 (0.9)	0	NA
Hospitalization ^h	27 (12.7)	24 (11.2)	0.64
Fracture	1 (0.4)	1 (0.4)	>0.99

Ok E et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on HD. J Am Soc Nephrol. 2016;27(8):2475-86.

KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)



Корея: когорта новых пациентов 2009-2014 гг.



исходные группы

	риск	95% ДИ	p
1,75 v. 1,25	3.67	1.78–7.55	<0.001
1,75 v. 1, 50	2.23	1.28–3.90	0.005
1,50 v. 1,25	1.64	0.85–3.16	0.14

сопоставленные группы

	риск	95% ДИ	p
1,75 v. 1,25	4.25	1.64–11.03	0.003
1,75 v. 1, 50	2.52	1.04–6.07	0.04
1,50 v. 1,25	1.69	0.55–5.14	0.36

скорректировано по: возраст, ИМТ, eGFR, АД, диабет, ССЗ, Са, Р, альбумин, ПТГ, терапия D₃, ФСП, доступ

Корея: когорта новых пациентов 2009-2014 гг.

	1,25 ммоль/л	1,50 ммоль/л	1,75 ммоль/л	
Age (years)	58 ± 14	59 ± 14	58 ± 13	0.60
Diabetes mellitus, n (%)	203 (67.9)	433 (62.1)	92 (50.5)	0.001
Cardiovascular disease, n (%)	147 (49.2)	191 (27.6)	51 (28.2)	<0.001
Causes of ESRD, n (%)				0.001
Diabetes mellitus	186 (62.2)	388 (55.6)	84 (46.2)	
Glomerulonephritis	18 (6.0)	92 (13.2)	26 (14.3)	
Others/unknown	95 (31.8)	218 (31.2)	72 (39.6)	
Hemoglobin (g/dL)	8.7 ± 1.3	8.7 ± 1.7	8.9 ± 1.7	0.61
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	7.9 ± 3.8	7.3 ± 3.8	8.0 ± 4.4	0.04
Serum albumin (g/dL)	3.2 ± 0.6	3.3 ± 0.6	3.4 ± 0.6	0.005
Serum calcium (mg/dL), albumin-corrected	8.5 ± 1.0	8.2 ± 1.0	8.2 ± 1.1	<0.001
Serum phosphorus (mg/dL)	5.4 ± 2.0	5.6 ± 2.1	5.6 ± 2.0	0.29
Calcium-phosphorus product (mg ² /dL ²)	41.8 ± 13.9	42.5 ± 14.2	41.8 ± 14.1	0.72
Serum hsCRP (mg/dL)	0.63 (0.10–4.50)	0.53 (0.10–2.45)	0.35 (0.08–2.57)	0.24
Serum intact parathyroid hormone (pg/mL)	226 (132–359)	221 (125–346)	225 (110–393)	0.80
Medications				
Calcitriol or vitamin D analogs, n (%)	43 (14.4)	139 (19.8)	28 (15.4)	0.078
Calcium-containing phosphorus binder, n (%)	156 (52.2)	390 (55.6)	88 (48.4)	0.18
Noncalcium-containing phosphorus binders, n (%)	3 (1.0)	27 (3.9)	8 (4.4)	0.037
ACEi or ARB, n (%)	156 (52.2)	381 (54.5)	107 (58.8)	0.37
Vascular access				0.019
Arteriovenous fistula, n (%)	55 (18.4)	160 (23.1)	46 (25.3)	
Arteriovenous graft, n (%)	23 (7.7)	28 (4.0)	4 (2.2)	
Catheter, n (%)	221 (73.9)	505 (72.9)	132 (72.5)	
spKt/V	1.38 ± 0.40	1.33 ± 0.33	1.40 ± 0.37	0.15

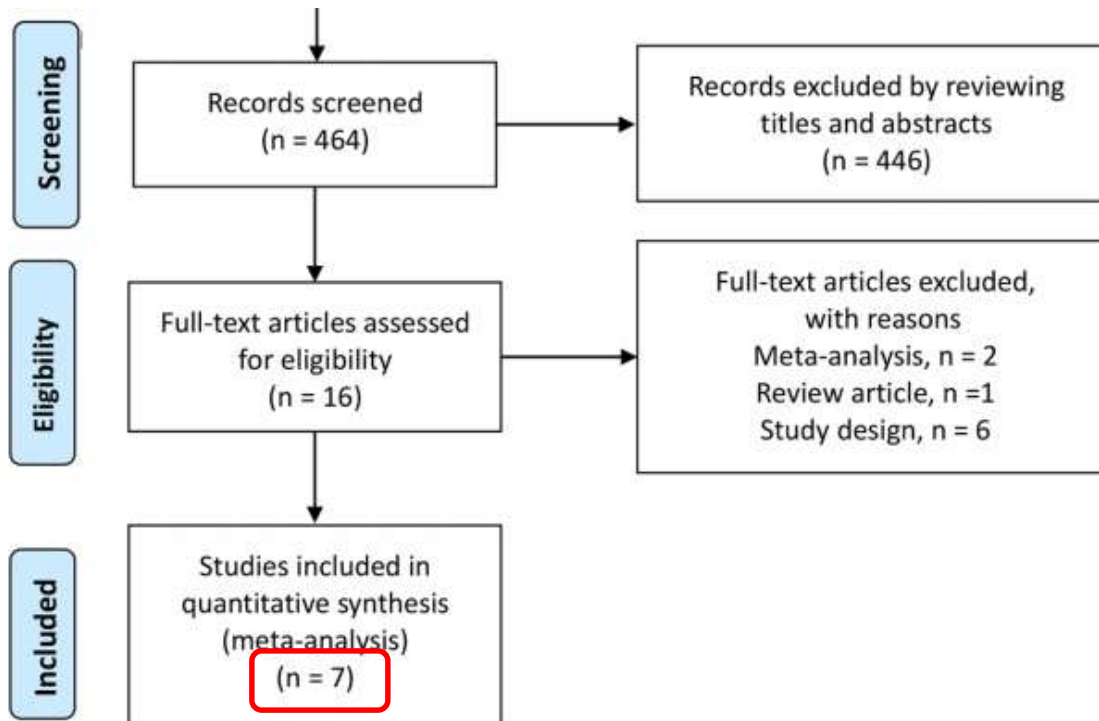
Kim HW et al. Impact of Dialysate Calcium Concentration on Clinical Outcomes in Incident HD Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1694.

Long-term effects of low calcium dialysates on the serum calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review and meta-analysis

Received: 26 September 2017
Accepted: 19 March 2018
Published online: 28 March 2018

Masahiro Yoshikawa^{1,2},
Matsuhiko Hayashi³, Ts

Records identified
through PubMed and CENTRAL
until July 2017

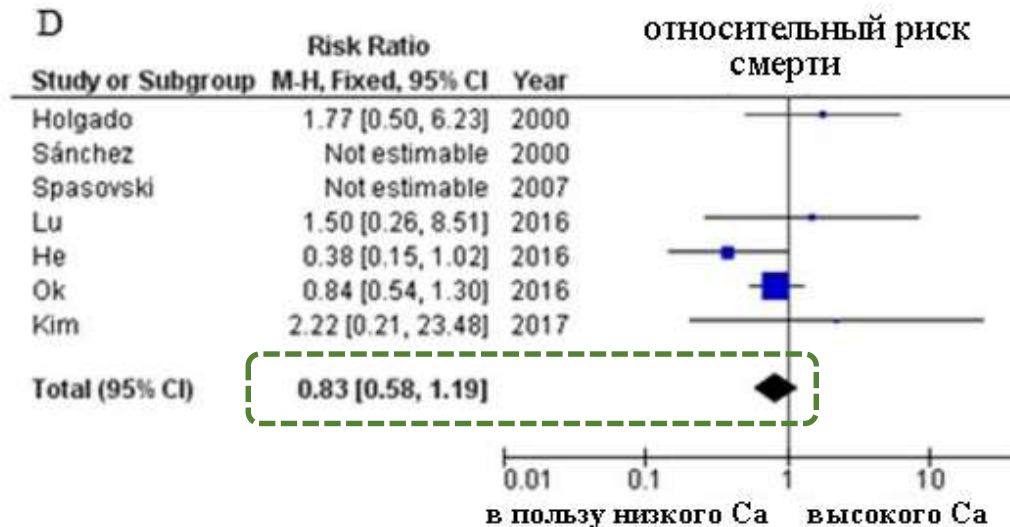
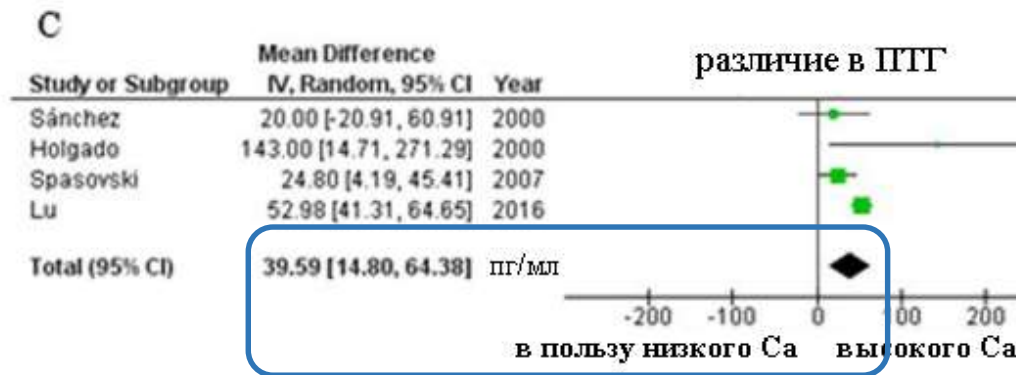
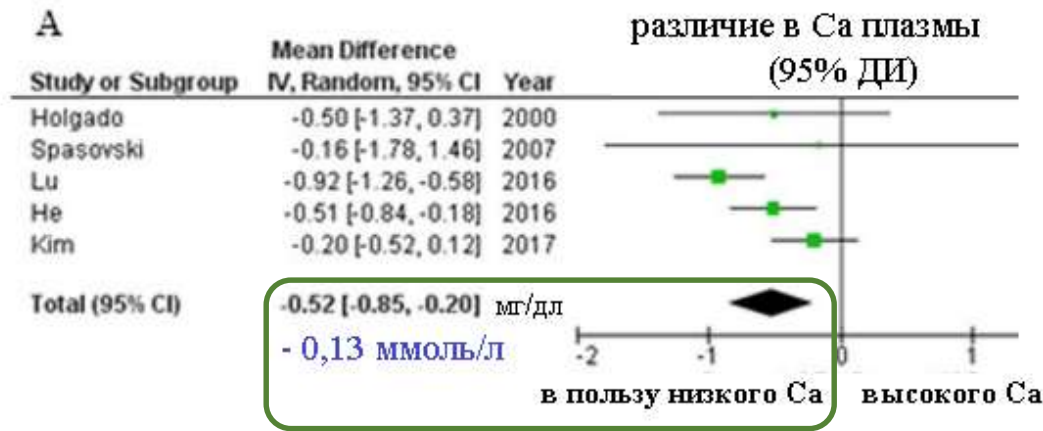


Низкий кальций в диализате: систематический обзор и мета-анализ

Author, year	Dialysate Ca (mmol/L)	Number of patients	Baseline characteristics of patients	Serum Ca (mean ± SD)	Serum P (mean ± SD)	Serum iPTH (pg/mL)
Kim, 2017 Корея	LCD = 1.25 HCD = 1.50	LCD = 30 HCD = 34	Ca ≥ 2,0 mmol/L, iPTH ≤ 300 pg/mL	LCD = 2,0 ± 0,2 mmol/L, HCD = 2,35 ± 0,15 mmol/L, corrected Ca, p = 0.3812	LCD = 1,74 ± 0,6 mmol/L, HCD = 1,42 ± 0,5 mmol/L, p = 0.411	LCD = 151.0 (114.6 to 198.9), HCD = 71.6 (52.2 to 98.1), p = 0.0007
He, 2016 Китай	LCD = 1.25 HCD = 1.50	LCD = 59 HCD = 51		LCD = 2,27 ± 0,2 mmol/L HCD = 2,40 ± 0,2 mmol/L, p < 0.05	LCD = 1,91 ± 0,6 mmol/L, HCD = 2,05 ± 0,5 mmol/L, n.s.	LCD = 250 (182–402), HCD = 192 (110–319), n.s.
Ok, 2016 Турция	LCD = 1.25 HCD = 1.75	LCD = 150 HCD = 132	Ca ≤ 2,55 mmol/L, iPTH ≤ 300 pg/mL			
Lu, 2016 Китай	LCD = 1.25 HCD = 1.50	LCD = 35 HCD = 38	Ca > 2.37 mmol/L, iPTH < 100 pg/mL	LCD = 2.35 ± 0.17 mmol/L, HCD = 2.58 ± 0.20 mmol/L, p < 0.01	LCD = 1.68 ± 0.22 mmol/L, HCD = 2.11 ± 0.27 mmol/L, p < 0.01	LCD = 121.62 ± 33.82, HCD = 68.64 ± 10.23, p < 0.01
Spasovski, 2007 Македония	LCD = 1.25 HCD = 1.75	LCD = 26 HCD = 26	ABD, iPTH < 100 pg/mL	LCD = 2.50 ± 1.02 mmol/L, HCD = 2.54 ± 0.26 mmol/L, n.s.	LCD = 1.48 ± 0.46 mmol/L, HCD = 1.58 ± 0.45 mmol/L, n.s.	LCD = 78.6 ± 44.7, HCD = 53.8 ± 29.6, p < 0.05
Holgado, 2000 Испания	LCD = 1.125 or 1.25 HCD = 1.50 or 1.75	LCD = 11 HCD = 10	diabetes, iPTH < 300 pg/mL	LCD = 2.25 ± 0,11 mmol/L, HCD = 2,37 ± 0,11 mg/dL, n.s.	LCD = 1,74 ± 1,0 mmol/L, HCD = 1,73 ± 1,1 mmol/L, n.s.	LCD = 252 ± 59*, HCD = 109 ± 28*, p = 0.04
Sánchez, 2000 Испания	LCD = 1.25 HCD = 1.50	LCD = 11 HCD = 9	iPTH < 120 pg/mL	n.s.	n.s.	LCD = 99 ± 69, HCD = 79 ± 5,

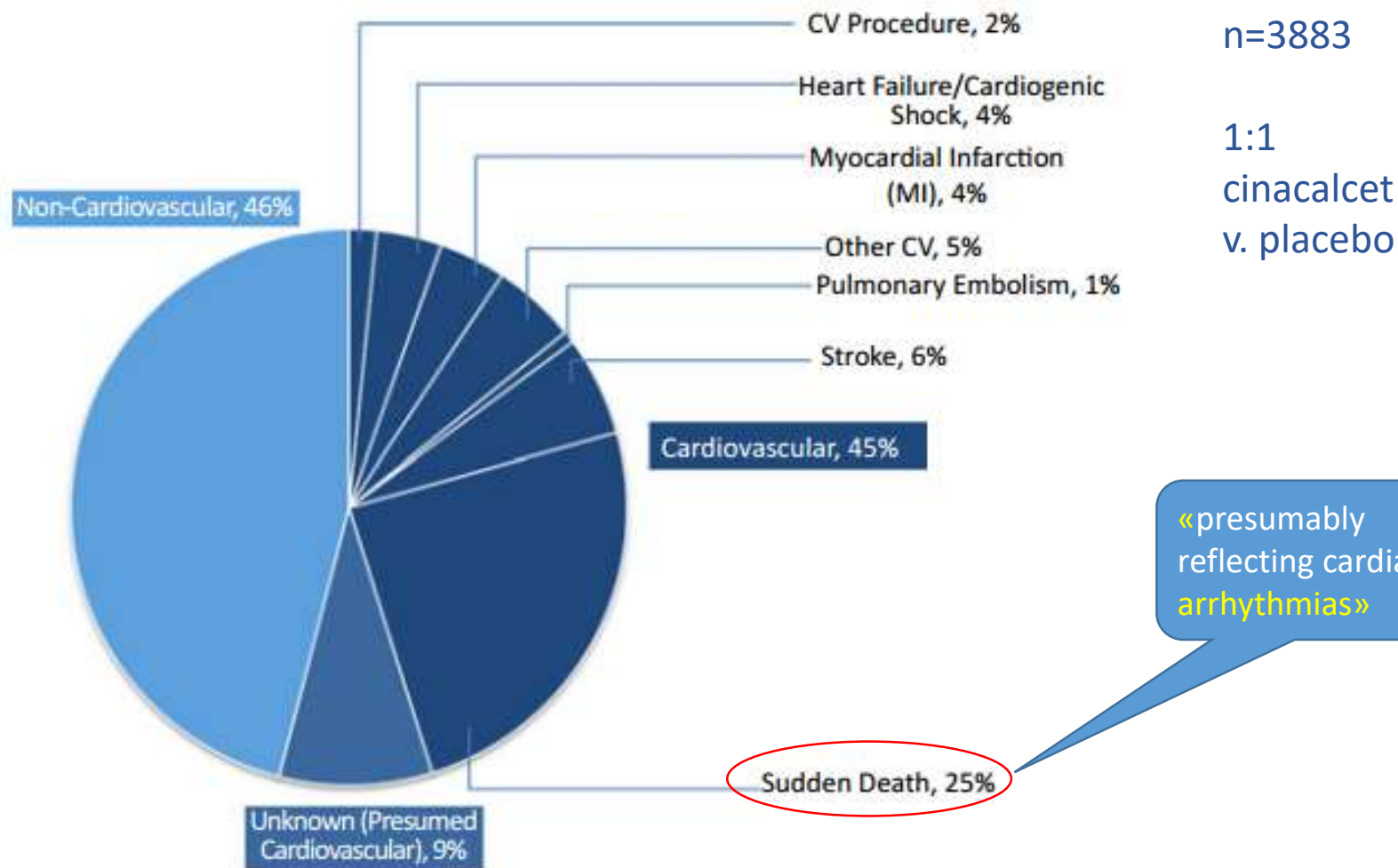
Yoshikawa M et al. Long-term effects of low Ca dialysates on the serum calcium levels during maintenance HD treatments: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018; 28;8(1):5310

Низкий кальций в диализате: систематический обзор и мета-анализ



Yoshikawa M et al. Long-term effects of low Ca dialysates on the serum calcium levels during maintenance HD treatments: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018; 28;8(1):5310

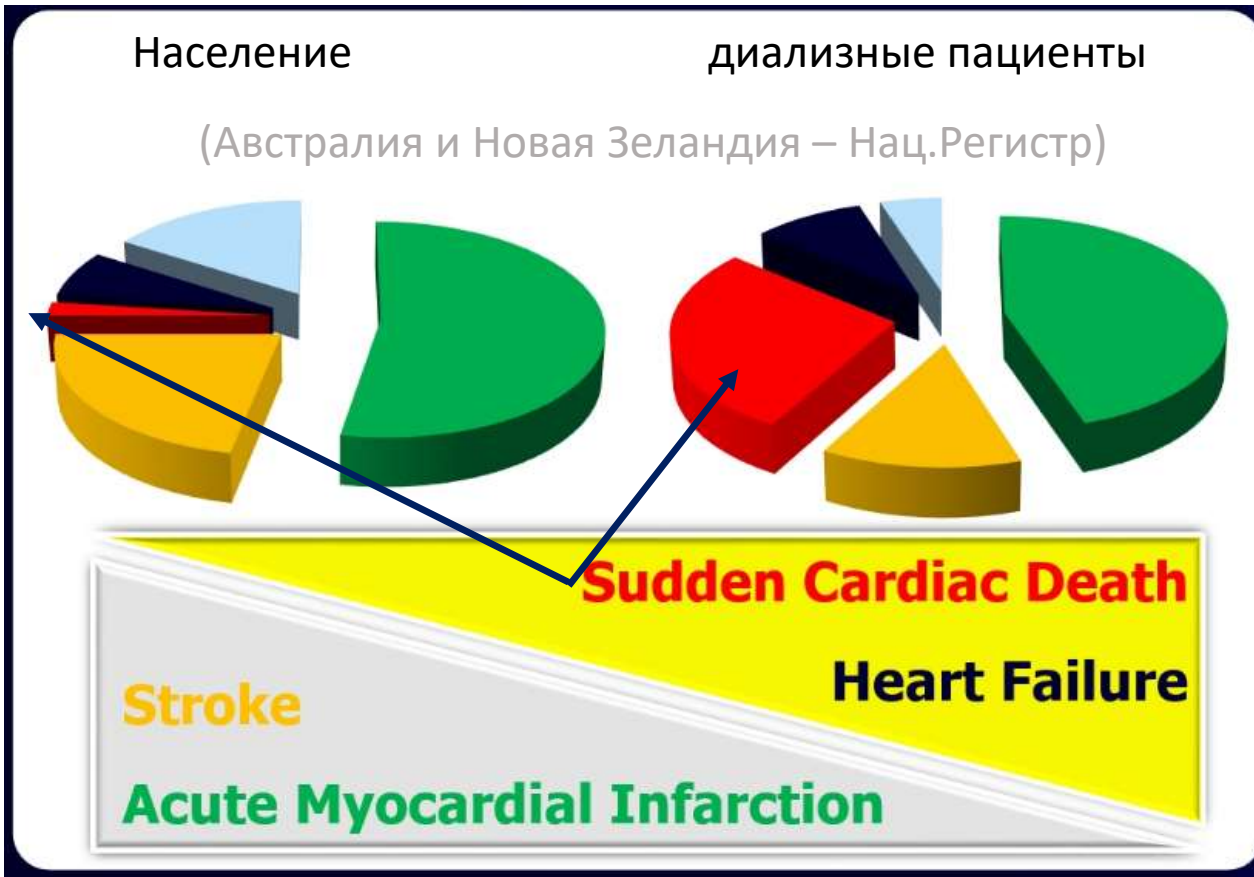
Сердечно-сосудистые и другие исходы в EVOLVE



Wheeler DC et al. Effects of cinacalcat on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving HD: EVOLVE trial. J Am Heart Assoc. 2014;3(6):e001363.

Gunnar Henrik Heine:

How to prevent sudden death in CKD



34 741 пациентов
93 112 пациенто-лет
7 267 СС смертей

Roberts MA et al. Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population. Am J Kidney Dis. 2011;58(1):64-72.

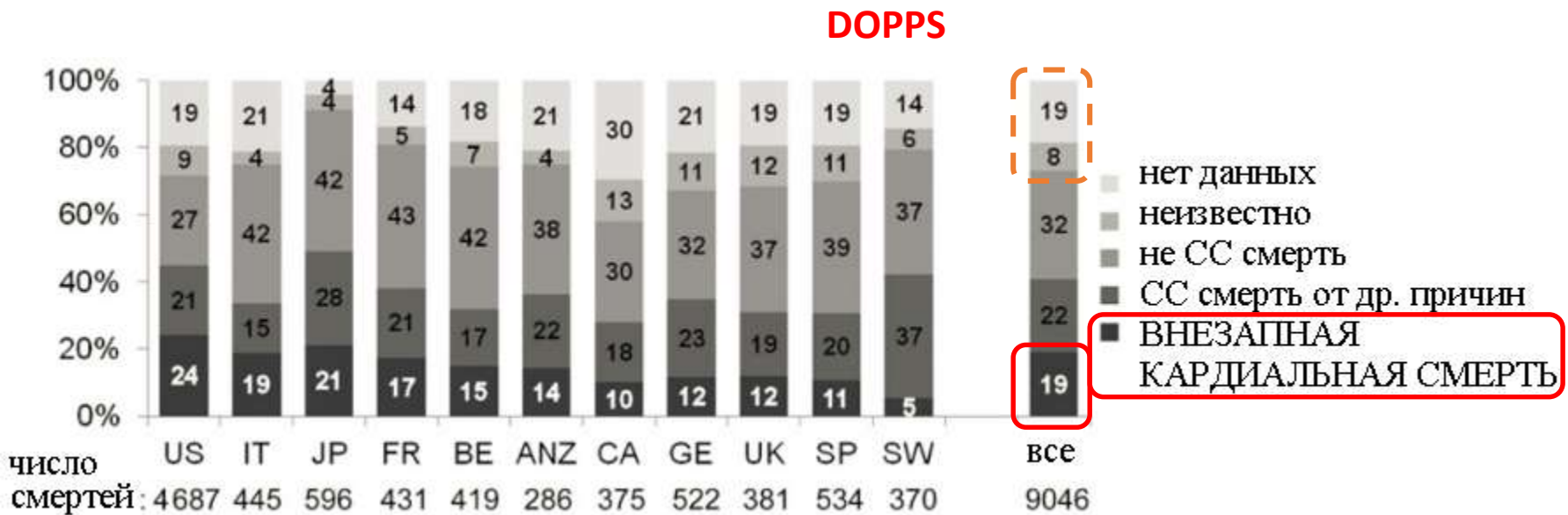
53th ERA-EDTA. A preview of the future in cardiovascular risk management in CKD. May, 21 2016

EURECA-m Working Group

(EUropean REnal and CArdiovascular Medicine)

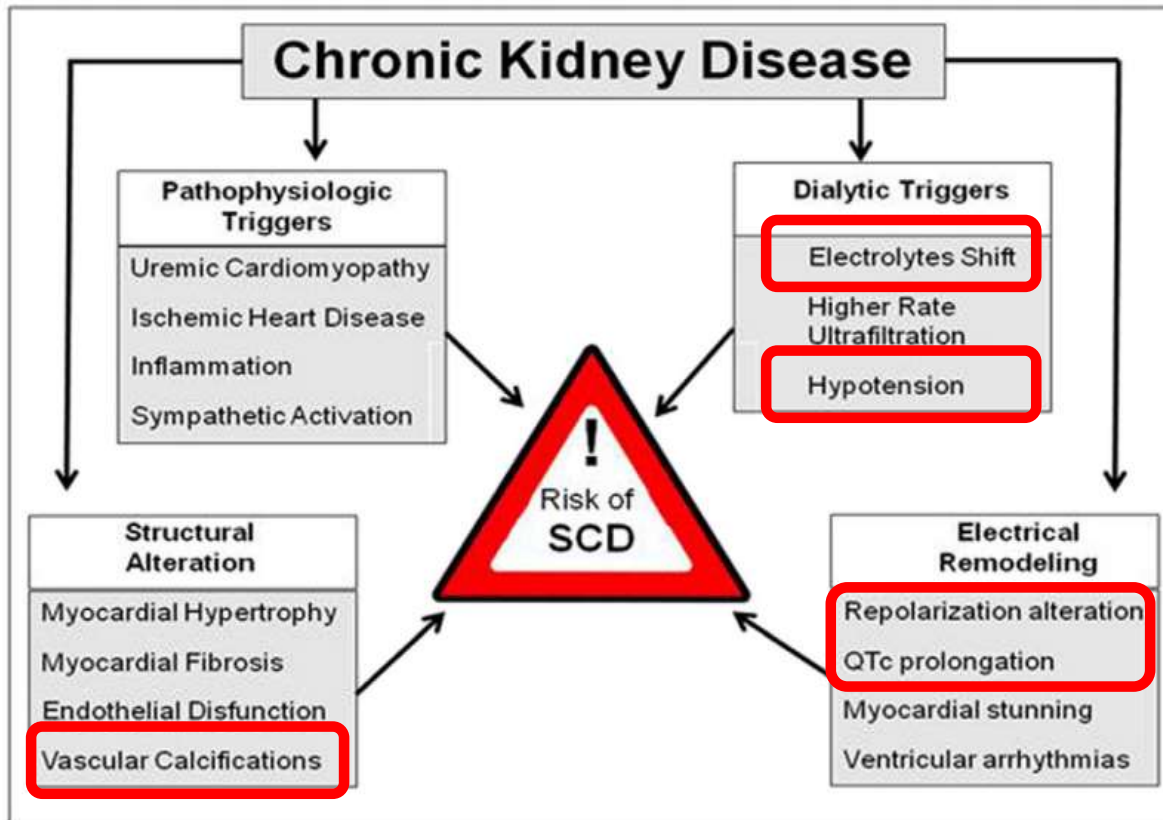
Gunnar Heine, Homburg/Saar, Germany

Частота внезапной смерти, DOPPS



Jadoul M et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the **DOPPS**. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(5):765-74.

Причины и структура внезапной кардиальной смерти на диализе



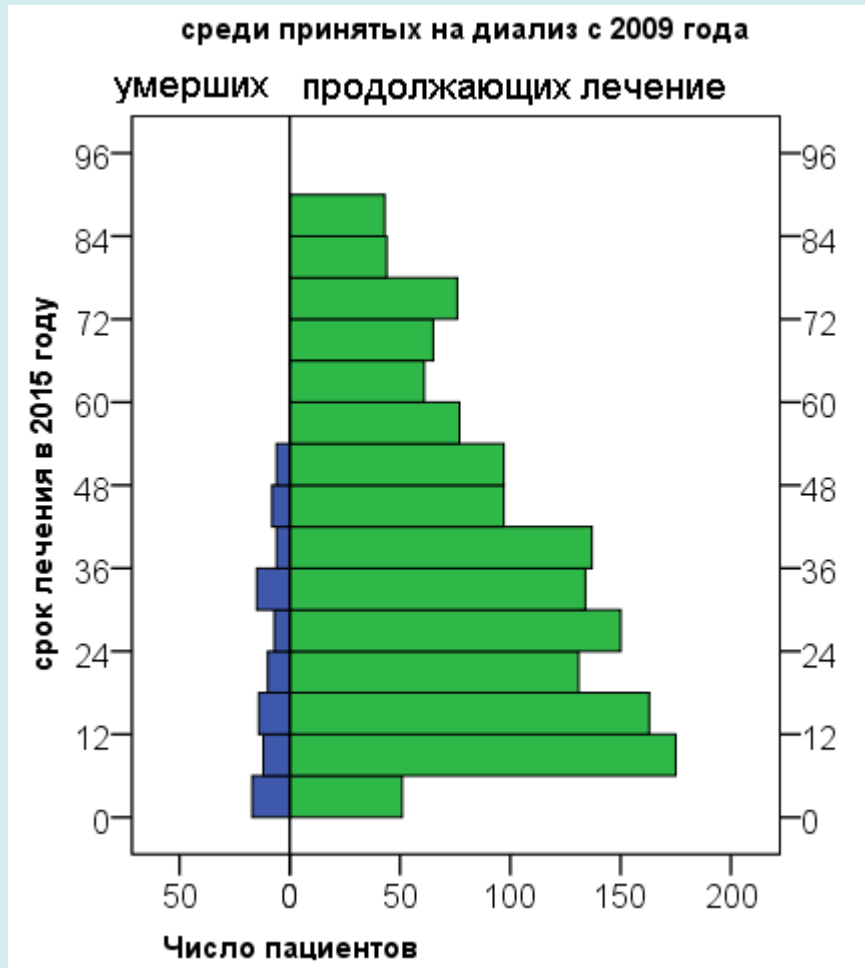
USRDS database:

arrhythmias may be responsible for:

56% of all cardiac deaths or 25% of all-cause mortality in PD, and

65% of all cardiac deaths or 27% of all-cause mortality in HD

Sudden Cardiac Death (SCD) Внезапная кардиальная смерть (ВКС)



Смерть

- **не** в первый месяц лечения
- **вне** периода госпитализации
- **не** в течение двух недель после госпитализации

(база данных ОМС СПб)

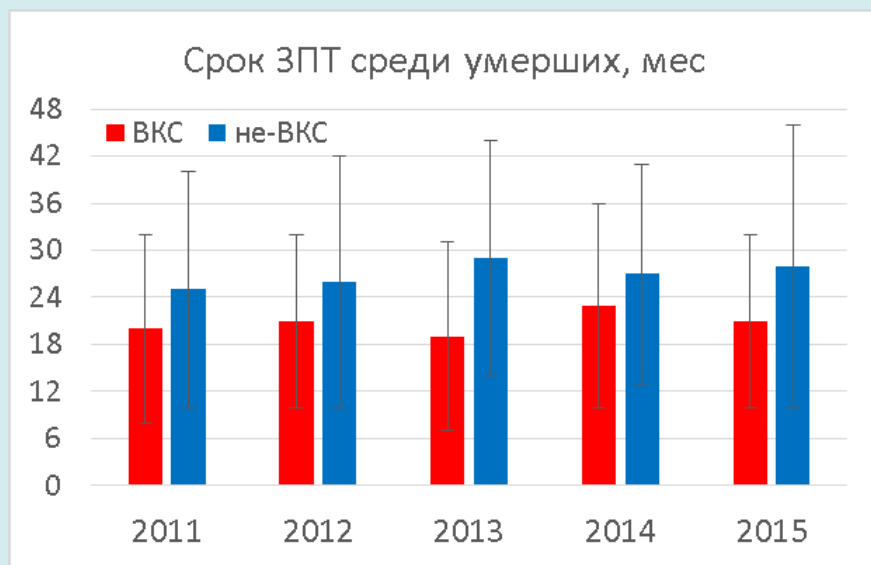
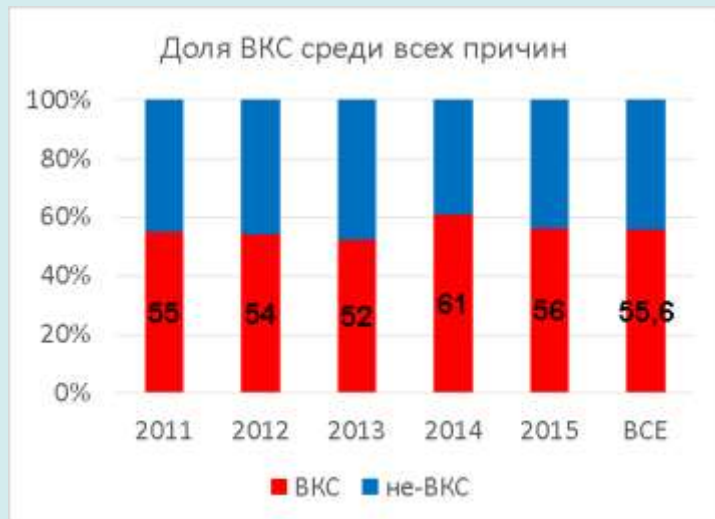
- **не** при отказе от лечения диализом

(данные регистра ЗПТ)

Сабодаш А.Б. и соавт. Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016; 18(4):394-403.

Sudden Cardiac Death (SCD)

Внезапная кардиальная смерть (ВКС)



Смерть

- **не** в первый месяц лечения
- **вне** периода госпитализации
- **не** в течение двух недель после госпитализации

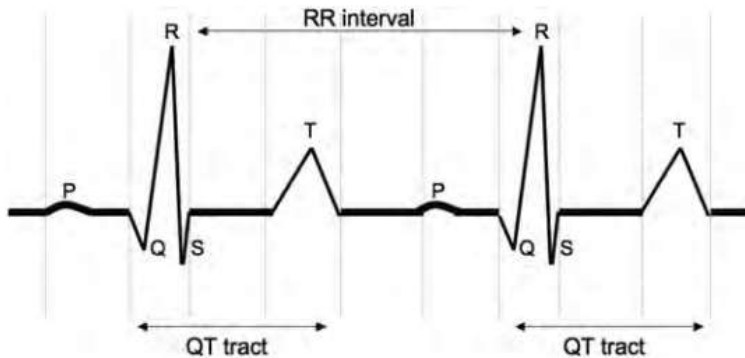
(база данных ОМС СПб)

- **не** при отказе от лечения диализом

(данные регистра ЗПТ)

Сабодаш А.Б. и соавт. Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016; 18(4):394-403

QT интервал



QTc - QT_{corrected}

$$QTc = QT / (RR)^{1/2}$$

Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart. 1920;7:353–370

(n=39)

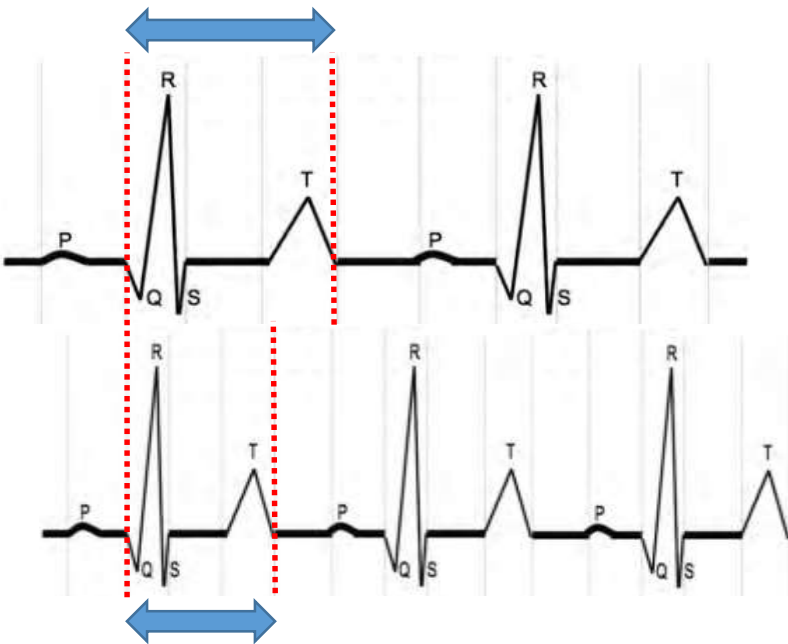
$$QTc = QT / (RR)^{1/3}$$

Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. Acta Medica Scandinavica. 1920;53:469–486.

$$QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$$

Sagie A et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) Am J Cardiol. 1992;70:797–801

(n=5018)



QT интервал

Норма:

QTc – 300-440 мсек
(до 450 мсек для женщин)

QTd – дисперсия – диапазон между
самыми длинным и коротким QTc

риск аритмий:

< 30 мсек	- низкий
30-60 мсек	- средний
> 60 мсек	- высокий

QT интервал: факторы, связанные с отклонениями в общей и ХБП популяциях

Генетические

Дефекты натрий-калиевых каналов в миокарде

Дефекты калиевых каналов в миокарде

Электролитные сдвиги во время диализа

Низкий уровень **калия** в диализирующем растворе (2 ммоль/л)

Низкий уровень **кальция** в растворе (1,25 ммоль/л)

Высокий уровень **бикарбоната** в растворе (34 ммоль/л)

Использование Са-содержащих **ФСР**

Препараты:

антиаритмические

антибиотики

антигистаминные

психотропные

противосудорожные

противовирусные

гипотензивные

Коморбидность (сосудистая кальцификация, ИБС, ГЛЖ)

QT интервал (ХБПЗ-4)

1192 пациента с рСКФ 50 ± 10 мл/мин
 75 ± 6 лет

«большие» аномалии

(AV блок I ст., МА, ГЛЖ, значимые изменения Q, S, ST, внутрижелудочковые блокады)

ОР СС событий 2.15 (95% ДИ, 1.56–2.98)

ОР смерти 2.27 (95% ДИ, 1.56–3.30)

удлинение QT



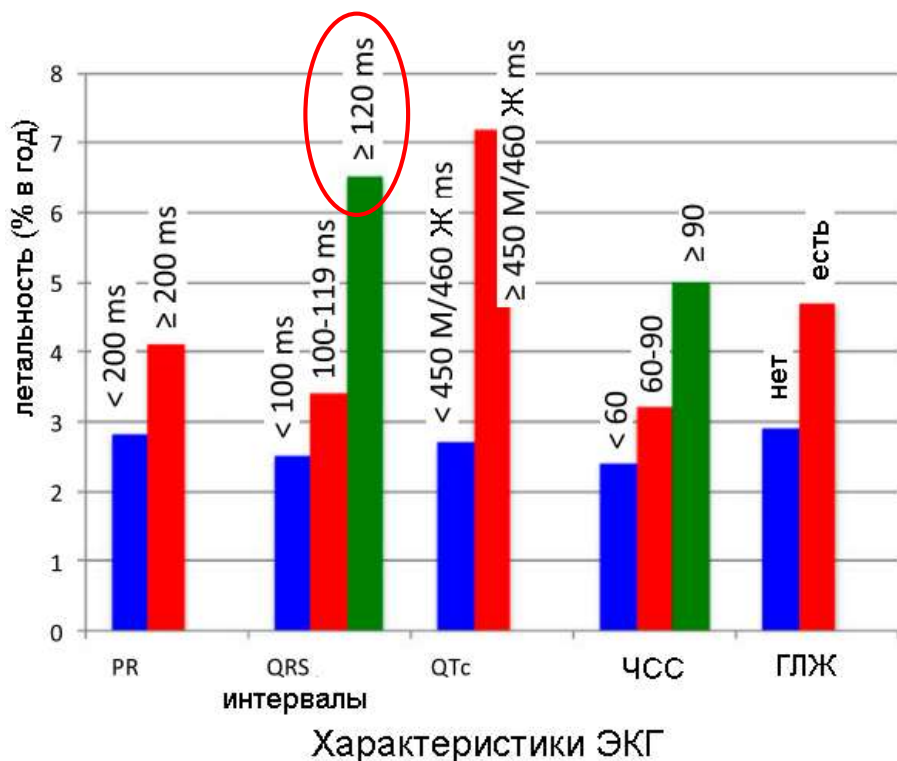
ОР СС событий 1.61 (95% ДИ, 1.16–2.23)

ОР СС смерти 1.66 (95% ДИ, 1.17–2.35)

Dobre M. et al. Electrocardiogram abnormalities and cardiovascular mortality in elderly patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. **2012**;7(6):949-56.

Риски летальности при ХБП 3-5, связанные с отклонениями параметров ЭКГ

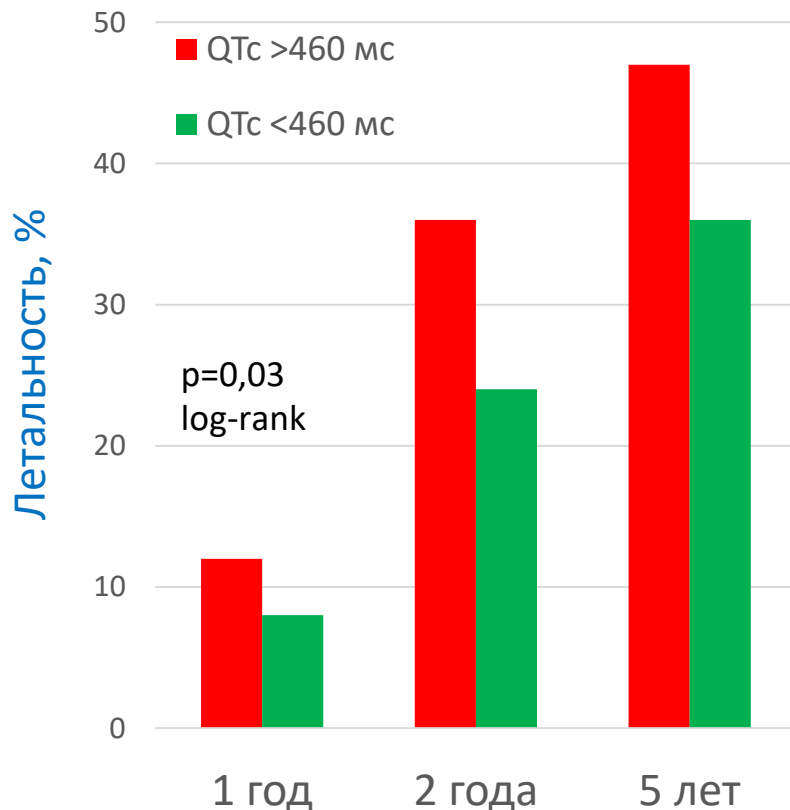
исследование CRIC - 3939 пациента



QRS interval	ОР (95% ДИ)
QRS < 100 ms;	1.00 (ref)
QRS 100–119 ms;	1.13 (0.93–1.36)
QRS ≥ 120 ms;	1.41 (1.11–1.80)
На 10 мсек увеличения	1.05 (1.01–1.10)
QT _c interval	
QT _c < 450 ms M/460 ms Ж	1.00 (ref)
QT _c ≥ 450 ms M/460 ms Ж	1.46 (1.16–1.84)
На 10 мсек увеличения	1.06 (1.02–1.09)

QT интервал

- 280 пациентов ГД (53±9 лет, 40±28 мес наблюдения)
– кандидатов на АТП, прошедших коронарографию
- 39% - QTc > 460 мсек



+ 1 мсек QTc =
= +0,8% риска смерти
(0,1%÷1,6%)

Hage FG et al. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. Clin Cardiol. **2010**; 33: 361–366

QT интервал: эффект состава диализирующего раствора

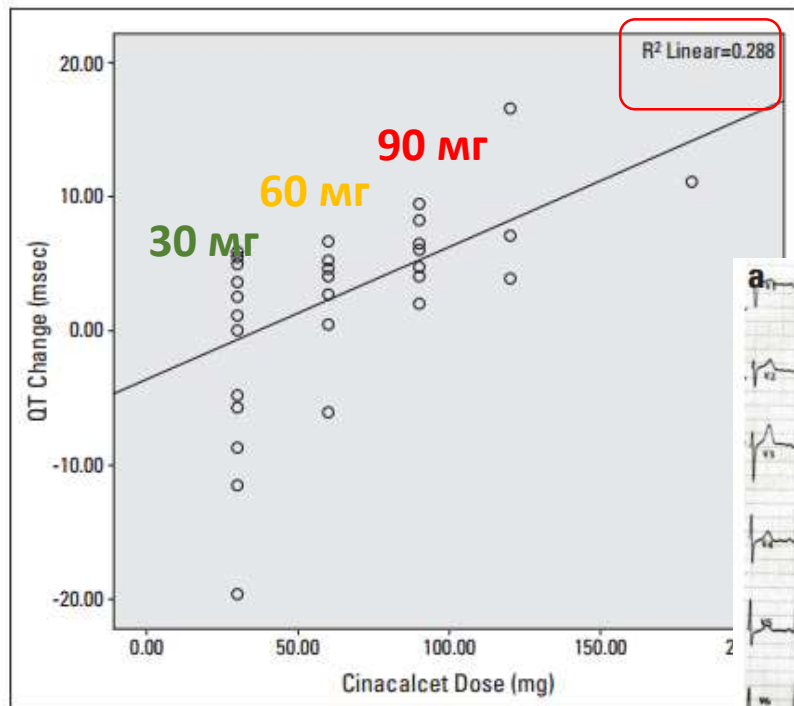
22 пациента

ЭКГ: за час до сеанса
сразу после окончания
каждые 4 часа после сеанса

K+	3	v.	2	ммоль/л
Ca ⁺⁺	1,75		1,25	
HCO ₃ ⁻	30		34	
QTc	+ 2±2 мсек → + 40±10 мсек			

QT интервал на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после
назначения цинакалцета



37 пациентов
13±7 мес терапии
цинакалцетом

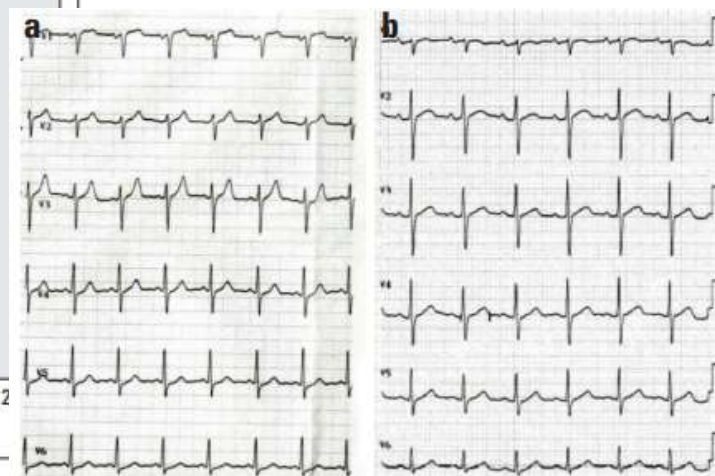


Figure 3. The ECG samples of a patient before (a) and after (b) cinacalcet treatment

Ca: 2,31±0,21 → 2,27±0,21

ммоль/л

ПТГ: 1405±590 → 1186±564

пг/мл

корреляция: ↓ПТГ ~ ↑QTc ($r=0.327$, $p=0.05$)
в отсутствие гипокальциемии

=> непосредственное влияние цинакалцета
на миокард ?

QT интервал на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после
назначения цинакалцета

33 пациента
3-6 мес терапии цинакалцетом

QTc
409±37ms → 425±42ms

Qtc > 450 ms:
9% → 21%

Ca: 2,43±0,20 → 2,23±0,213
ммоль/л

ПТГ: 647±329 → 466±361
пг/мл

↑QTc не связано с:
дозой цинакалцета
K+, HCO₃⁻, ПТГ

Borrego-Utiel FJ et al. Cinacalcet may prolong the QT interval in patients on HD with SHPT. Nefrologia. **2013**;33(2):272-3.

QT интервал на фоне терапии цинакалцетом

изменение QT после
назначения цинакалцета

33 пациента

3-6 мес терапии цинакалцетом

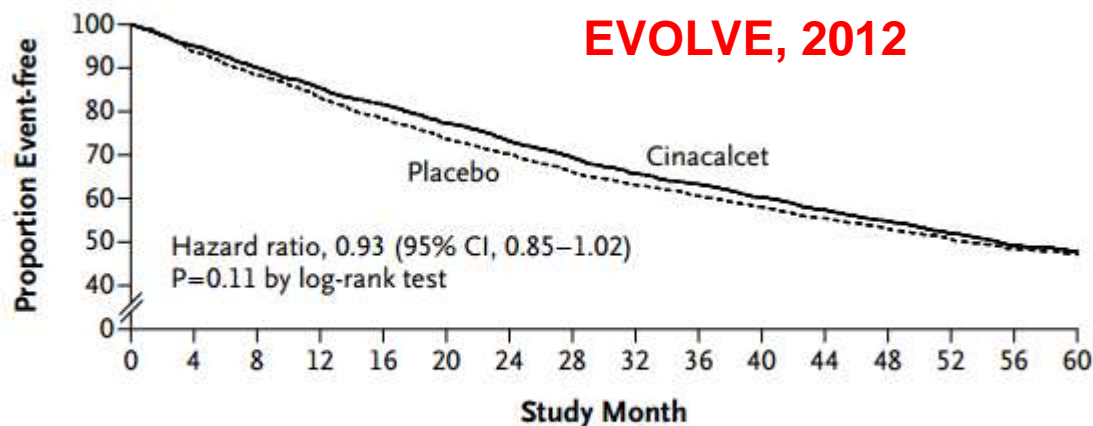
QTc

409±37ms → 425±42ms

Qtc > 450 ms:

9% → 21%

A Primary Composite End Point



Ca: 2,43±0,20 → 2,23±0,213

ММОЛЬ/Л

ПТГ: 647±329 → 466±361

пг/мл

No. at Risk

Placebo

1935 1804 1693 1579 1476 1384 1312 1224 1160 1109 1053 996 940 650 404 114

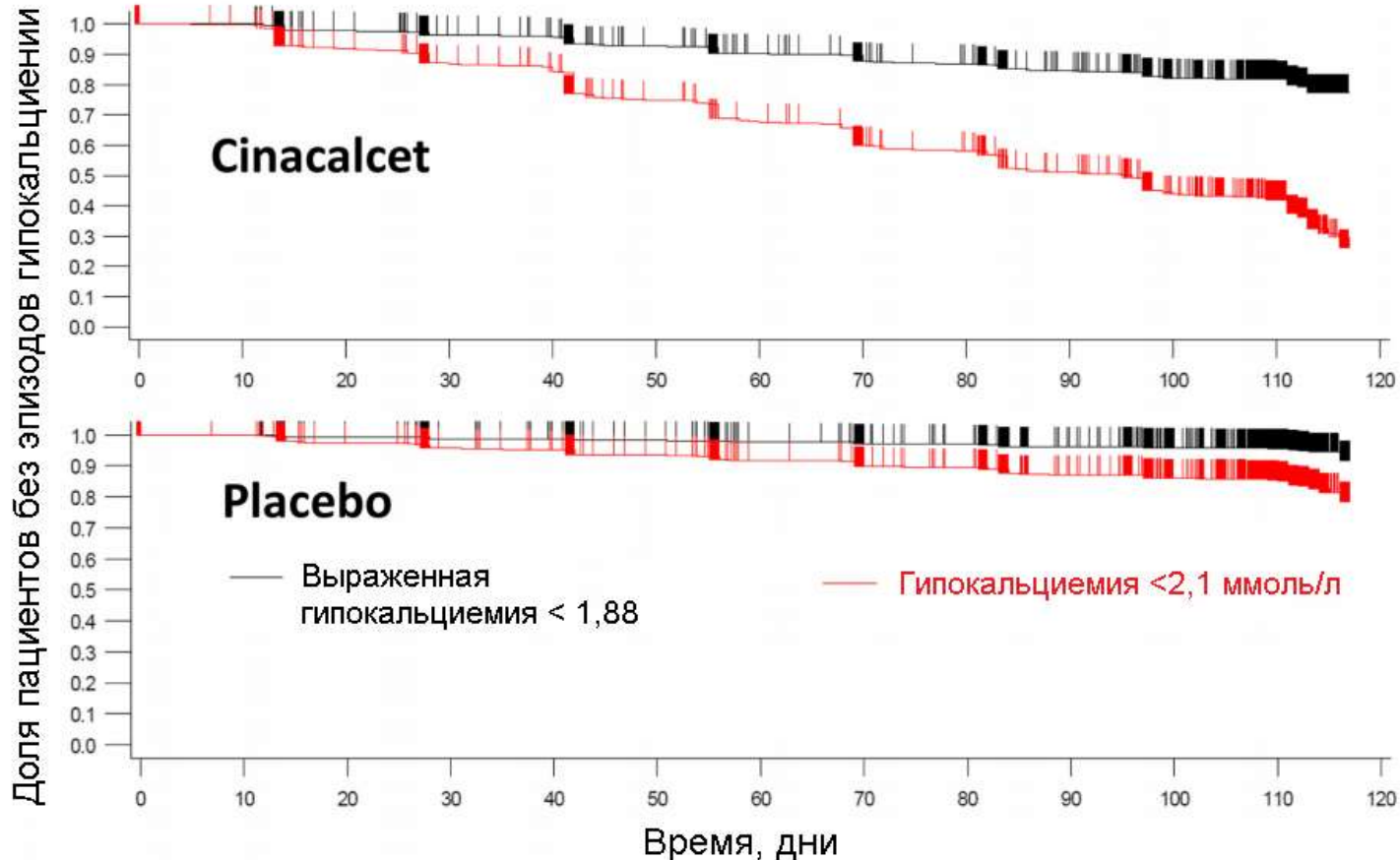
Cinacalcet

1948 1842 1739 1638 1556 1472 1384 1303 1230 1177 1115 1051 989 679 399 113

↑QTc не связано с:
дозой цинакалцета
K+, HCO3-, ПТГ

Borrego-Utiel FJ et al. Cinacalcet may prolong the QT interval in patients on HD with SHPT. Nefrologia. 2013;33(2):272-3.

Гипокальциемия в EVOLVE: предикторы и последствия



Floege J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1475-1482. Epub 2018 Mar 7.

Гипокальциемия в EVOLVE: предикторы и последствия

предикторы уровня $\text{Ca} < 1,88$ ммоль/л

Россия (v. США) – в 2,95 раза ($p < 0,001$)

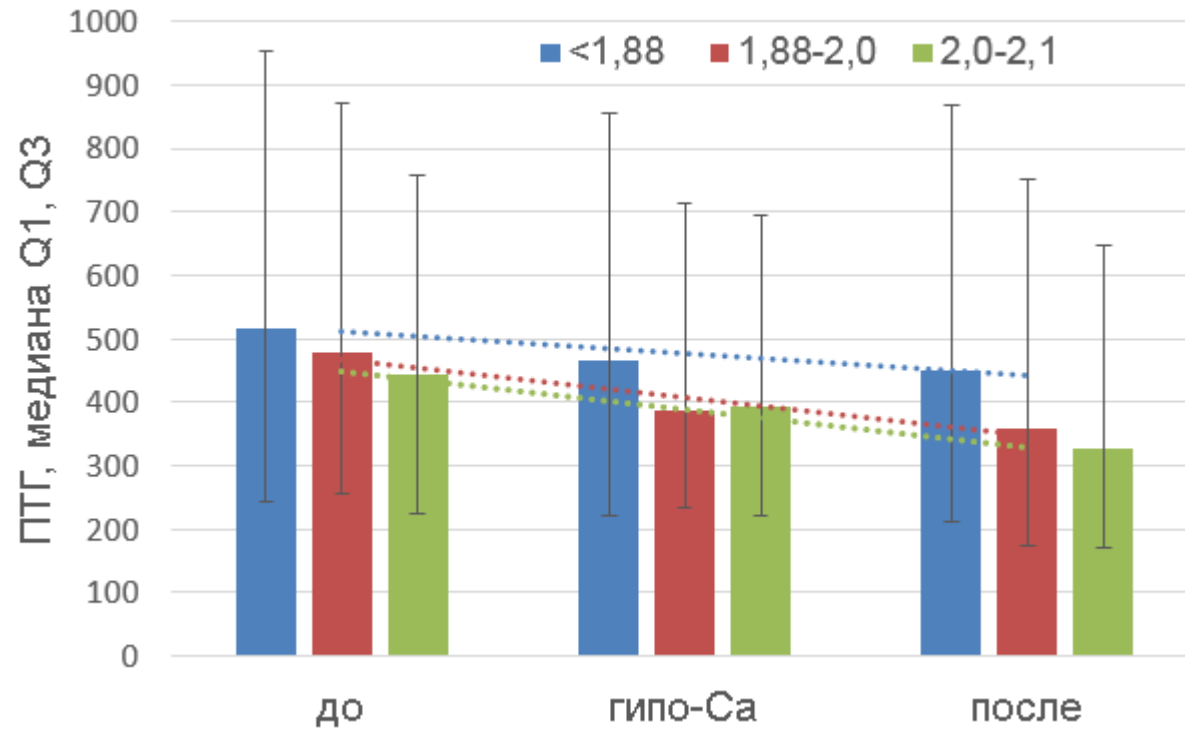
Европа (v. США) – в 1,55 раза ($p < 0,001$)

ИМТ (на 1 кг/м ²)	+2% риска ($p = 0,02$)
ПТГ (на 100 пг/мл)	+4% риска ($p < 0,001$)
Ca (на $-0,1$ ммоль/л)	+15% риска ($p < 0,001$)
ЩФ (на 100 МЕ/л)	+14% риска ($p < 0,001$)

Floege J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1475-1482. Epub 2018 Mar 7.

Гипокальциемия в EVOLVE: предикторы и последствия

эпизоды гипокальциемии сопровождались снижением уровней ПТГ



Floege J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1475-1482. Epub 2018 Mar 7.

Гипокальциемия в EVOLVE: предикторы и последствия

изменение в дозе цинакалцета	изменение в дозе активного витамина D	изменение в дозе Са- фосфат биндера	изменение уровня Са при эпизоде гипокальциемии					
			<7.5 mg/dl (N = 356)		≥7.5 to <8.0 mg/dl (N = 398)		≥8.0 to <8.4 mg/dl (N = 376)	
			n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
No change	No change	No change	182	1.46 (1.22)	226	0.63 (0.62)	203	0.57 (0.60)
Reduced/discontinued	No change	No change	32	1.83 (1.15)	11	0.96 (0.73)	10	0.97 (0.89)
Increased	No change	No change	36	1.20 (1.22)	54	0.53 (0.66)	59	0.54 (0.62)
Increased	Initiated/increased	No change	10	1.56 (0.50)	10	0.88 (0.59)	6	0.58 (0.69)
No change	Initiated/increased	No change	40	1.38 (1.04)	44	0.69 (0.63)	47	0.53 (0.64)
No change	Reduced/discontinued	No change	16	1.61 (0.88)	19	0.53 (0.54)	20	0.46 (0.65)
No change	No change	initiated	5	1.06 (0.60)	9	0.48 (0.43)	11	0.89 (0.39)

Floege J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1475-1482. Epub 2018 Mar 7.

Гипокальциемия в EVOLVE: предикторы и последствия

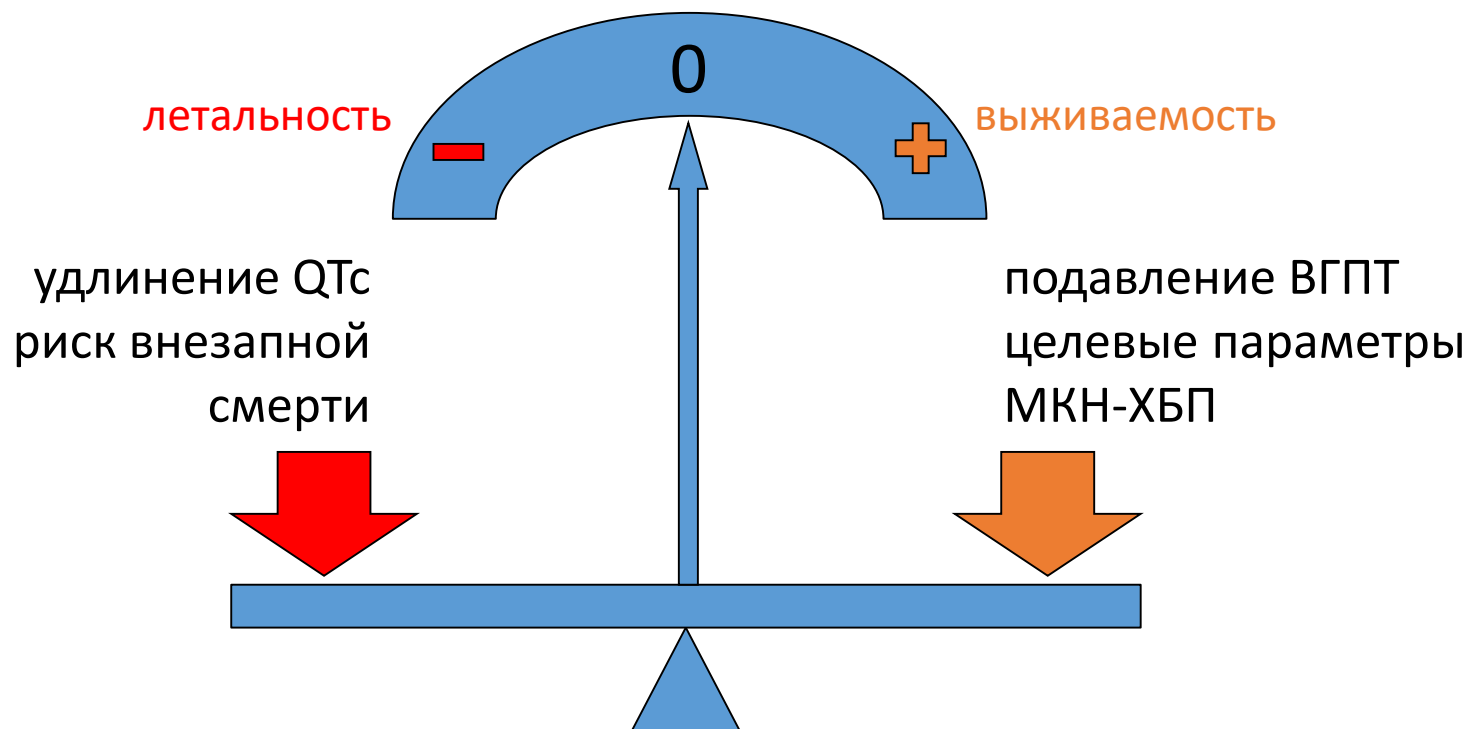
There was no evidence to suggest that low calcium influenced the onset of the primary end point (composite of death, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, heart failure, or peripheral vascular event), even after adjustment for baseline parameters (data not shown).

Не было свидетельств в пользу предположения, что низкий кальций влиял на наступление первичной конечной точки (одно из: смерть, ОИМ, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, сердечная недостаточность, событие в бассейне периферических сосудов), даже после коррекции на исходные параметры (данные не показаны)

вывод в заключение и в резюме не вынесен;
данные по QTc не представлены

Floege J et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018 Jun;93(6):1475-1482. Epub 2018 Mar 7.

Возможный баланс эффектов в EVOLVE



QT интервал: эффект VitD

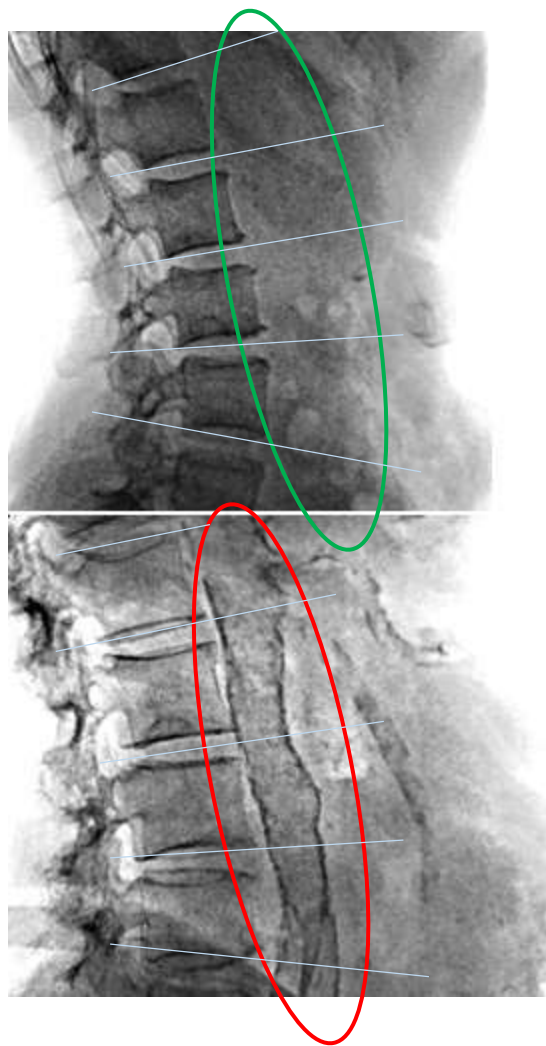
сопоставленные группы по 25 человек
с ПТГ > 450 пг/мл
лечение кальцитриолом 15 недель

терапия кальцитриолом
сокращала QTc(max)
и дисперию QTc

*Множественный регрессионный анализ:
в отношении исходных величин QTc и дисперсии QTc
ПТГ, ИММЛЖ – независимые предикторы для QTc
ИММЛЖ – единственный независимый предиктор для dQTc*

Kim HW et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in SHPT on HD. Nephron Clin Pract. **2006**;102(1):c21-9.

QT интервал – связан с кальцификацией брюшной аорты



193 пациента, обследованных перед трансплантацией
удлинение QTc – 26%

в множественном регрессионном анализе –
связь QT с кальцификацией (p=0,004)

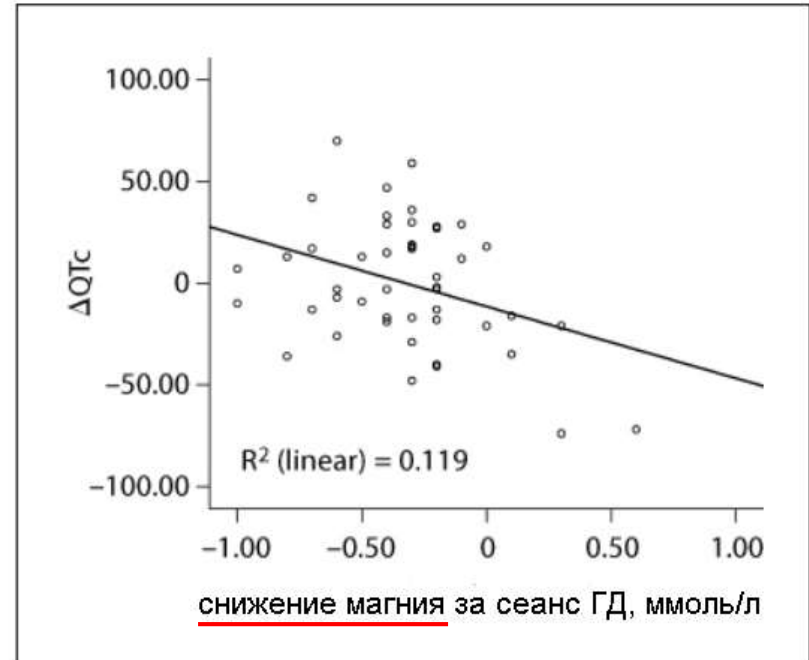
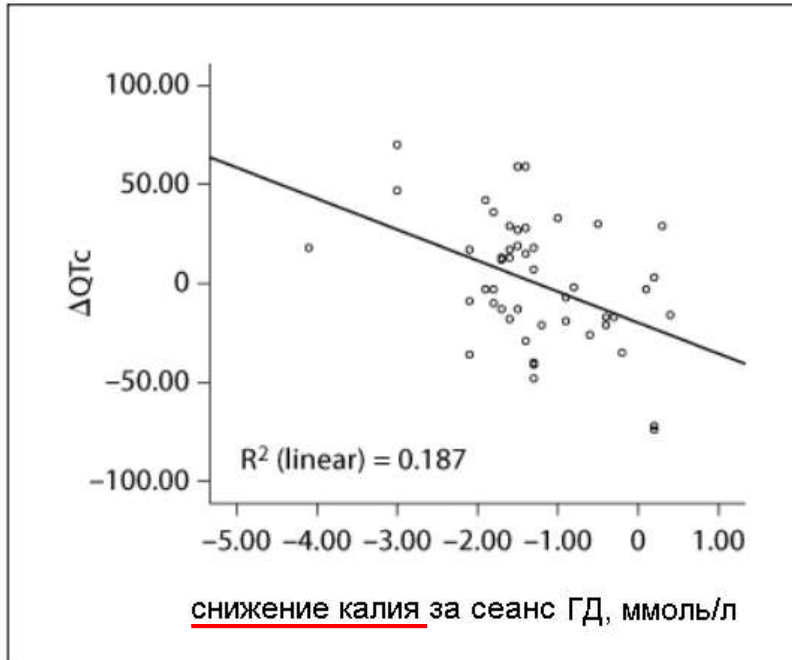
независимо от:

- возраста,
- пола,
- СС-анамнеза,
- уровня электролитов
- параметров МКН-ХБП

Claes KJ et al. Impact of vascular calcification on corrected QT interval at the time of renal transplantation. Am J Nephrol. **2012**;35(1):24-30.

QT интервал удлиняется при снижении калия и магния в ходе сеанса ГД

50 пациентов, 43±12 лет



K^+ 2 ммоль/л,
ацетат – 3 ммоль/л,

Ca^{++} 1,5 ммоль/л,
бикарбонат - 33 ммоль/л.

Mg^{++} 0,5 ммоль/л,

Уровни кальция и риски фатальных нарушений ритма

510 пациентов, умерших ВКС в клинике

v. 1560 сопоставленных пациентов контроля

относительный риск
внезапной кардиальной смерти (95% ДИ)

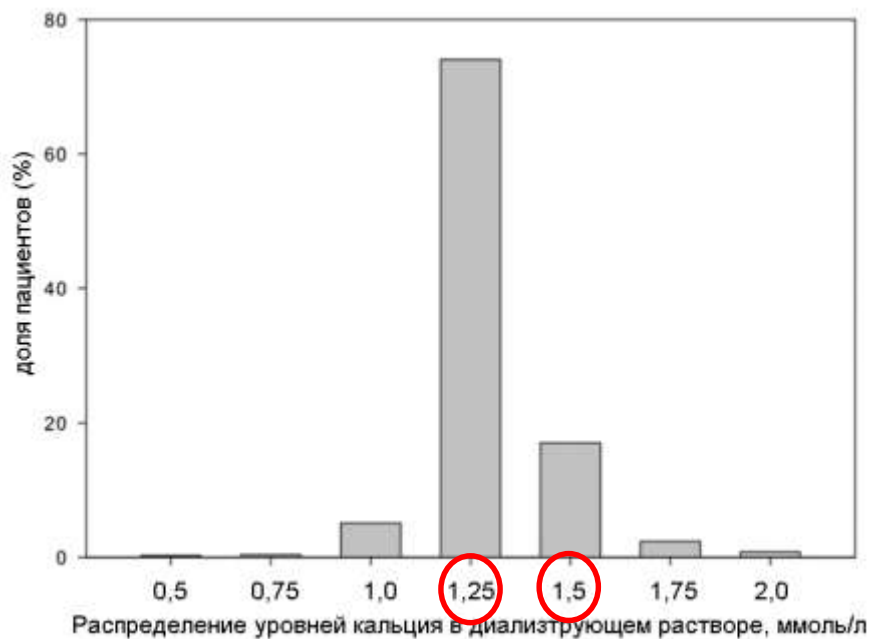
Са до диализа	(+0,25 ммоль/л)	1,10	(1,00÷1,30)	p=0,05
Са диализата	< 1,25 ммоль/л	2,00	(1,40–2,90)	p=0,001
градиент Са _р – Са _д	(+0,5 ммоль/л)	1,40	(1,10–1,80)	p=0,002
медикаменты, влияющие на QT		1,00	(0,80–1,30)	p=0,80

Pun PH et al. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. **2013**;8(5):797-803.

Уровни кальция и риски фатальных нарушений ритма

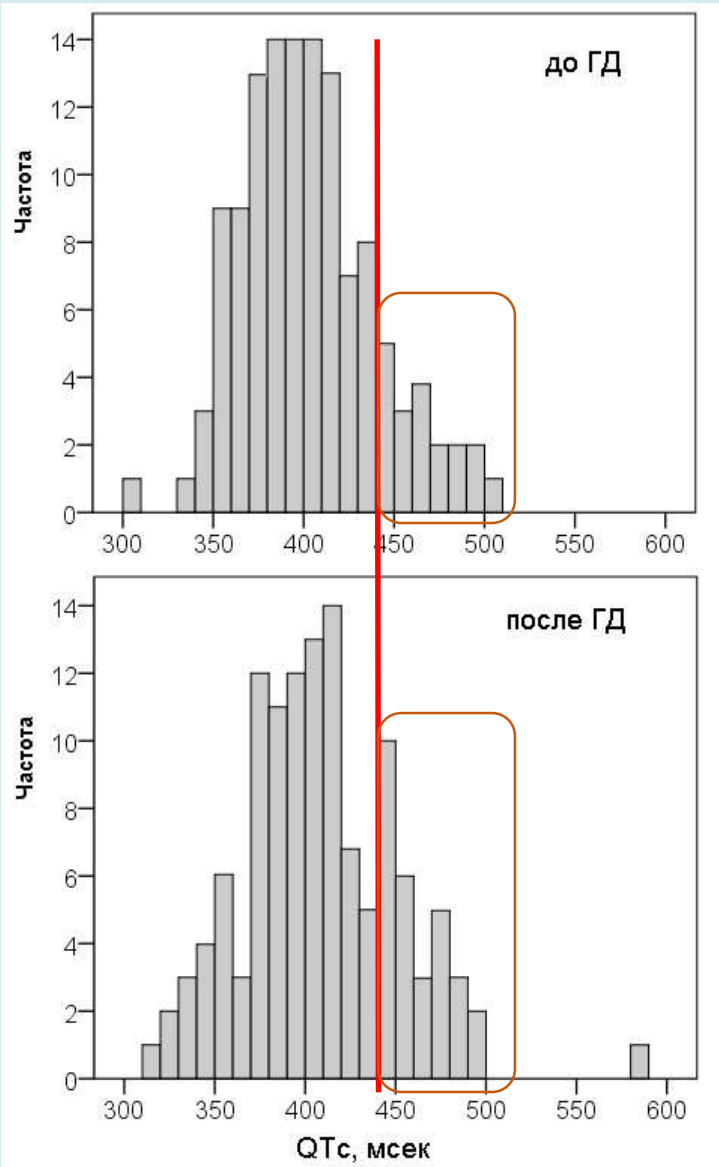
относительный риск
внезапной кардиальной смерти (95% ДИ)

Ca до диализа	(+0,25 ммоль/л)	1,10	(1,00÷1,30)	p=0,05
Ca диализата	< 1,25 ммоль/л	2,00	(1,40–2,90)	p=0,001
градиент Ca _p – Ca _D	(+0,5 ммоль/л)	1,40	(1,10–1,80)	p=0,002



Pun PH et al. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. **2013**;8(5):797-803.

QT интервал до и после сеанса ГД



QTс, средние величины

$404 \pm 38 \rightarrow 407 \pm 43$ мсек

(NS)

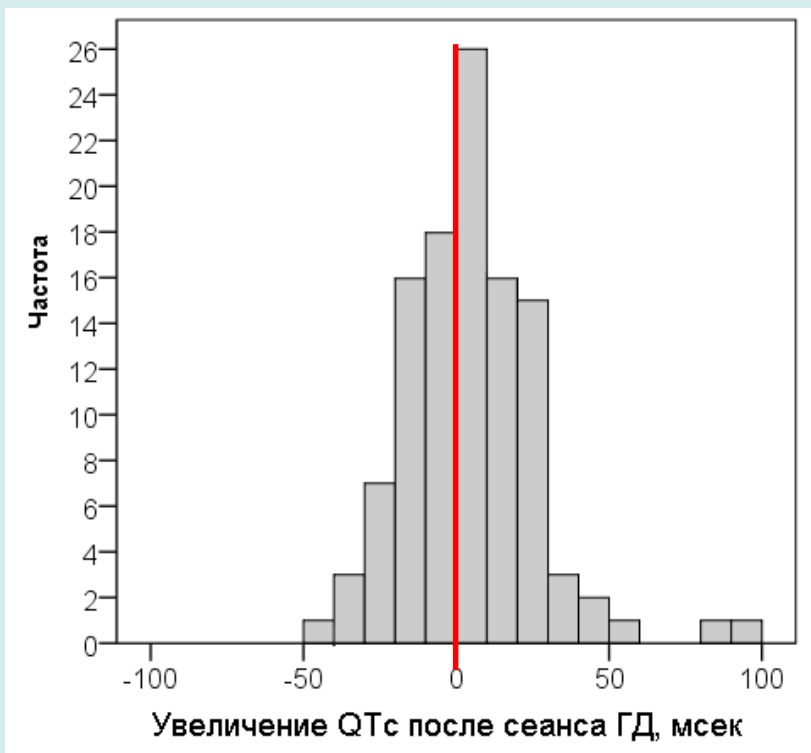
Δ QTс, инд. динамика

$+6 \pm 35$ (95% ДИ $-1 \div 12$) мсек

($p=0,059$)

Сабодаш А.Б. и соавт. Внезапная смерть и интервал QTс у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016; 18(4):394-403.

QT интервал до и после сеанса ГД



Δ QTc, инд. динамика

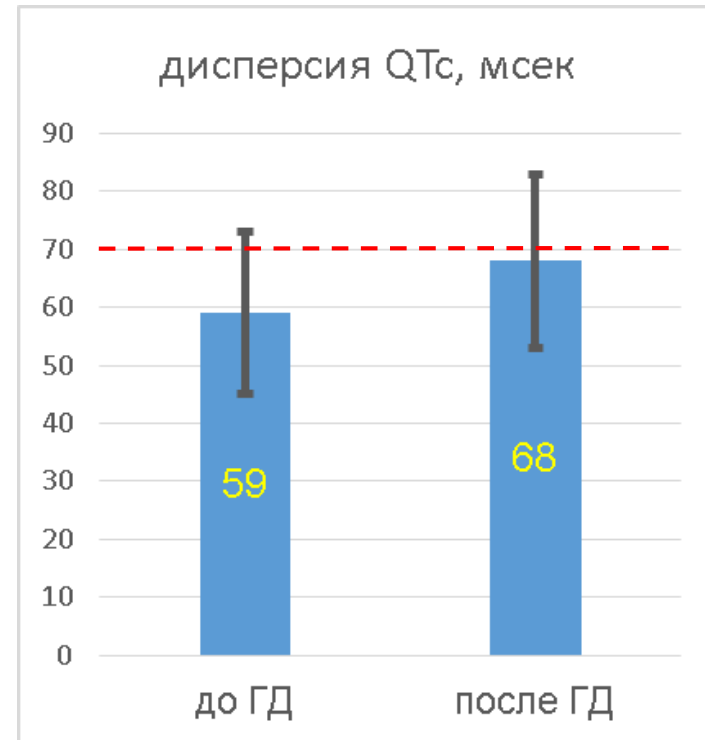
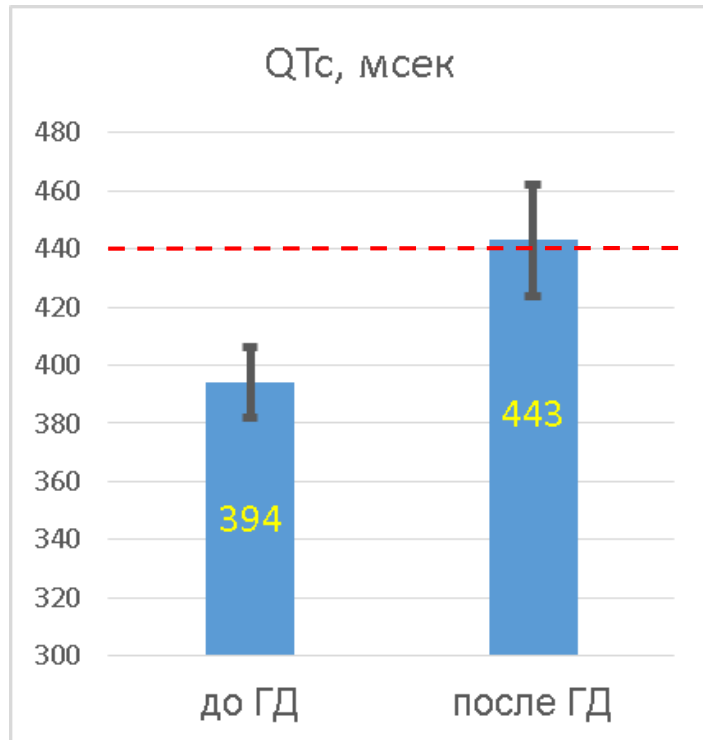
+6±35 мсек

(p=0,059)

Сабодаш А.Б. и соавт. Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016; 18(4):394-403.

QT интервал: изменения за сеанс диализа

58 пациентов



Множественный регрессионный анализ:

Δ Ca, P, Na, K, Cr, Ur;

возраст, пол, ФВ%, дАД - не связаны с Δ QTc-d после ГД

Khosoosi Niaki MR et al. Changes in QT interval before and after HD. Caspian J Intern Med. **2013**; 4(1):590-4.

Амбулаторный диализный центр



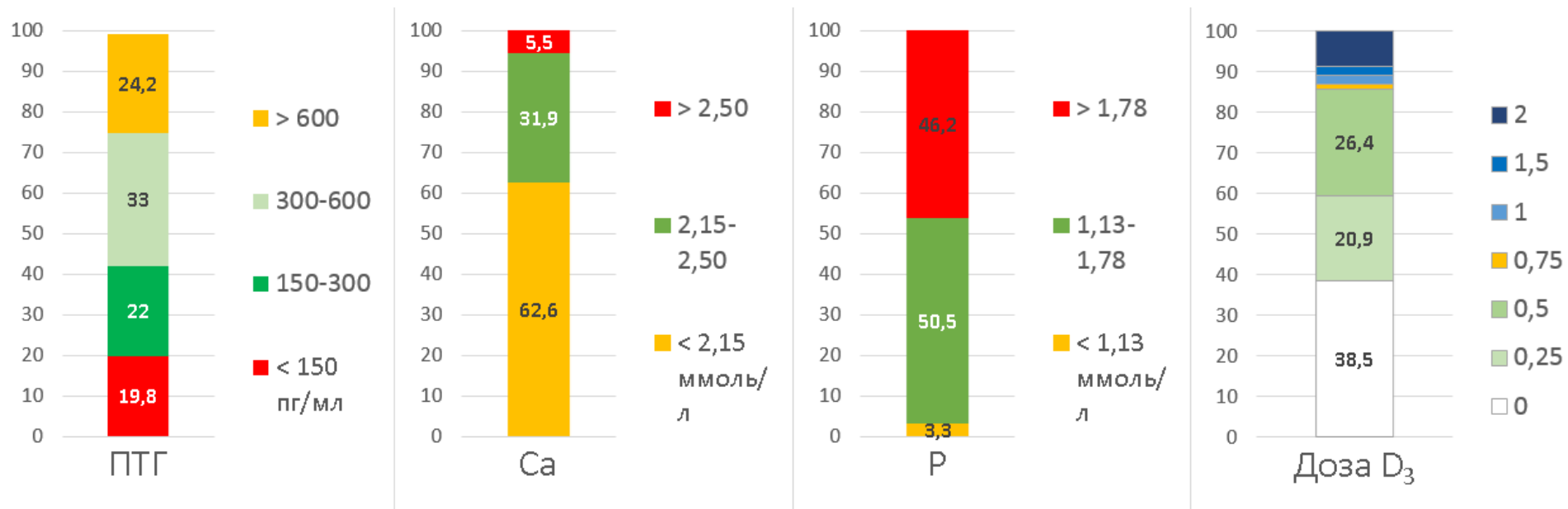
Центр нефрологии и диализа
на территории ГБУЗ Самарской
области «Тольяттинская городская
клиническая больница №5»

cnd_tlt@medservice-company.ru

<http://msc-russia.ru/>



Тольятти: Параметры МКН-ХБП

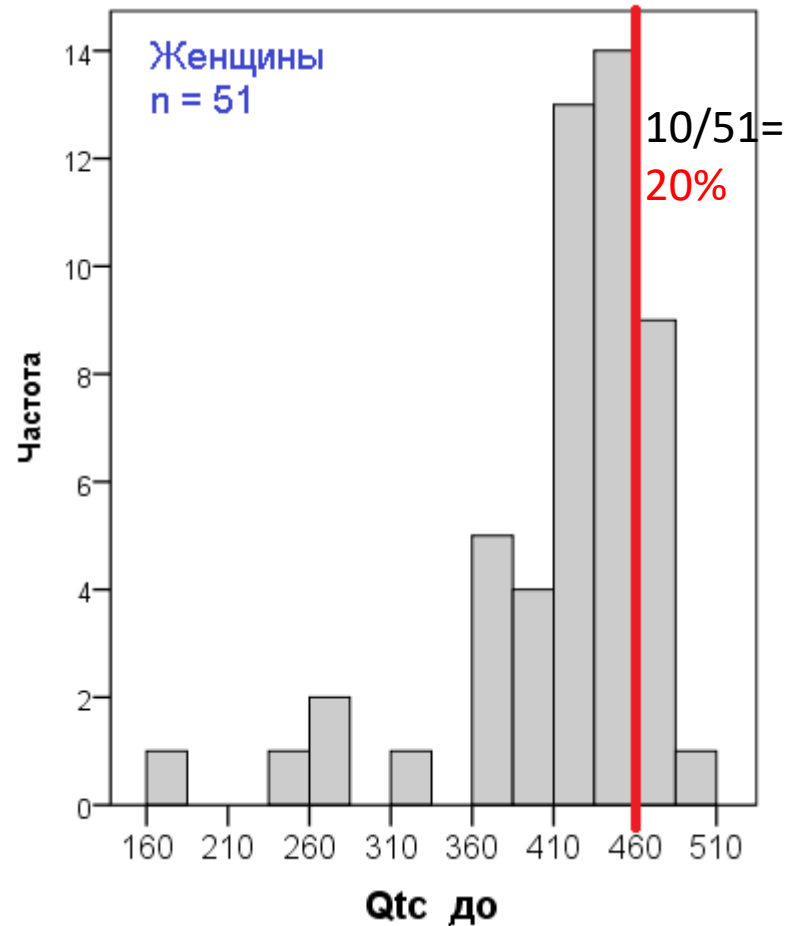
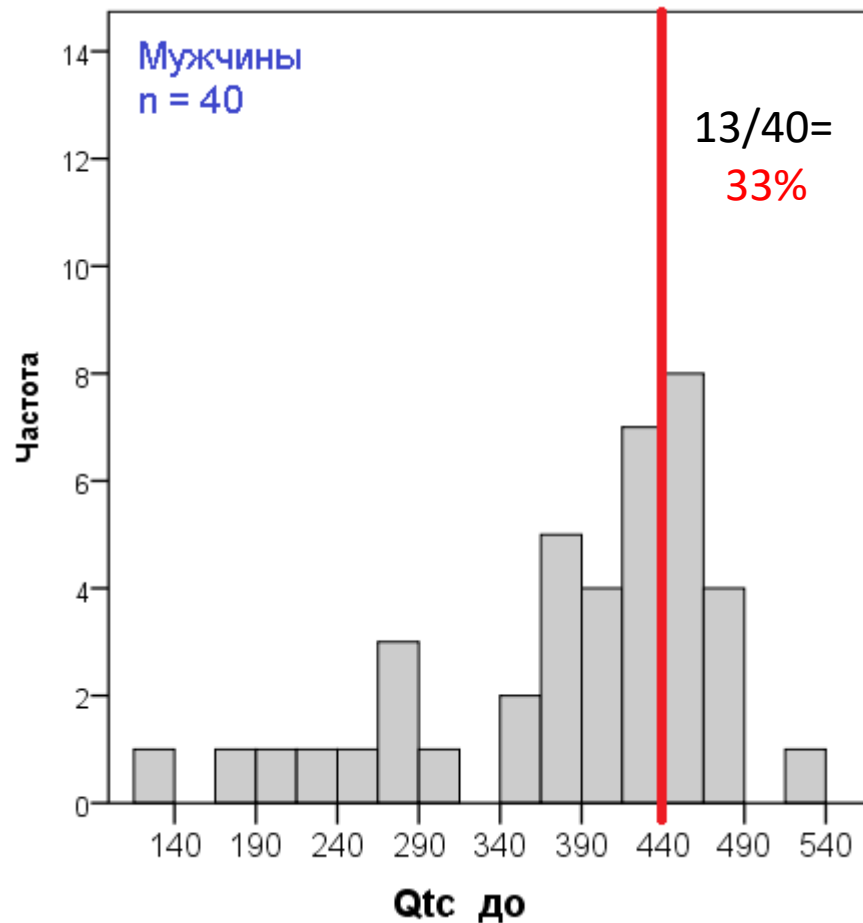


n=91

возраст: 61±12 лет

Срок ЗПТ: 68±54 месяца

Тольятти: QТс до сеанса ГД



Тольятти: QTc до сеанса ГД

определяющие факторы в множественном логистическом анализе

риски превышения исходного QTc

	B	SD	Вальд	p	Риск	95% ДИ
пол (муж)	-1,194	0,591	4,082	0,043	0,303	0,095-0,965
возраст	0,026	0,013	4,031	0,045	1,026	1,001-1,053
срок_ЗПТ	0,009	0,004	5,063	0,024	1,007	1,001-1,017
P_k			6,095	0,047		
P 1,13-1,78	-0,219	0,399	0,301	0,6	0,803	0,367-1,756
P >1,78	1,733	0,87	3,968	0,046	5,658	1,028-31,13
Константа	0,574	1,533	0,14	0,708	1,775	0,088-35,83

женский пол × 3 раза
возраст (на 1 год) + 2,6%
срок ЗПТ (на 1 год) + 8,4%
фосфаты > 1,78 ммоль/л × 5,5 раз

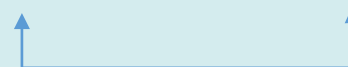
QT интервал до и после сеанса ГД – в зависимости от параметров МКН-ХБП

n=159

Не обнаружена связь:

- Ca, категория: <2,1 ↔ 2,1÷2,5 ↔ >2,5 ммоль/л
- PTH, logPTH, категория: <150 ↔ 150÷600 ↔ >600 пг/мл

- фосфаты, категория: <1,13 ↔ 1,13÷1,78 ↔ >1,78 ммоль/л
404±24 **402±36** **416±40**



p=0,02

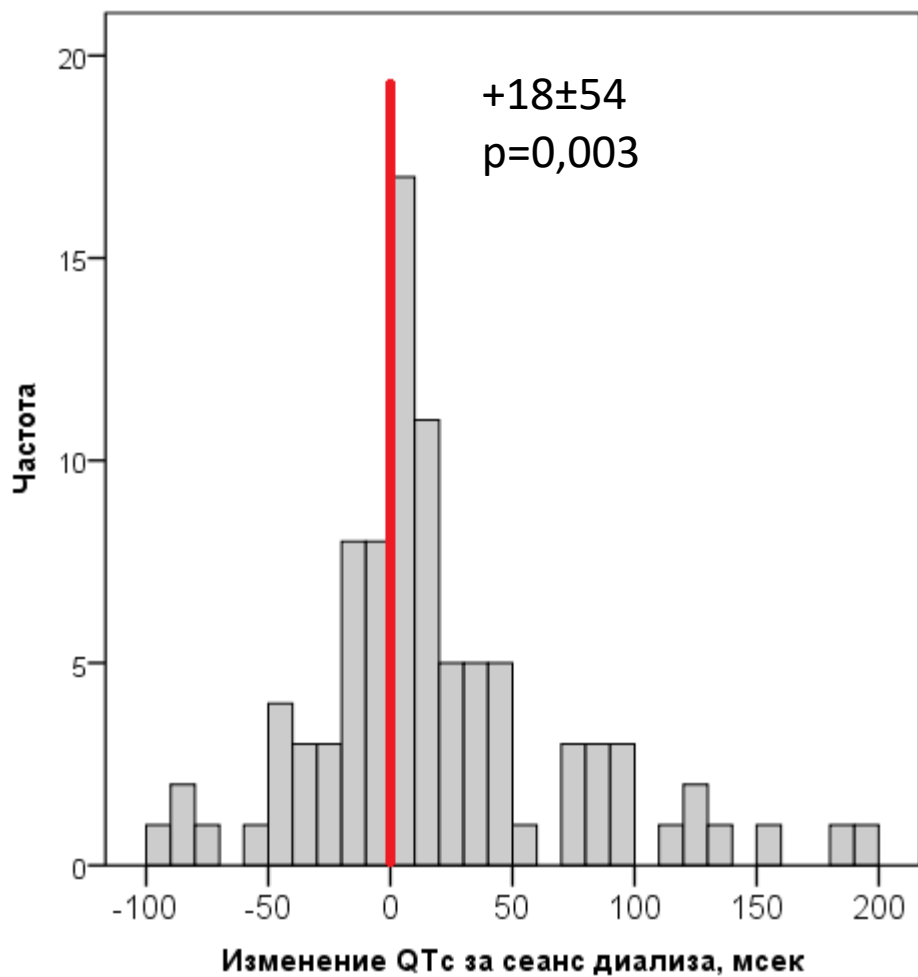
QTс до сеанса ГД

+ 3 ± 1 мсек / каждые +0,1 ммоль/л фосфатов

(p<0,01)

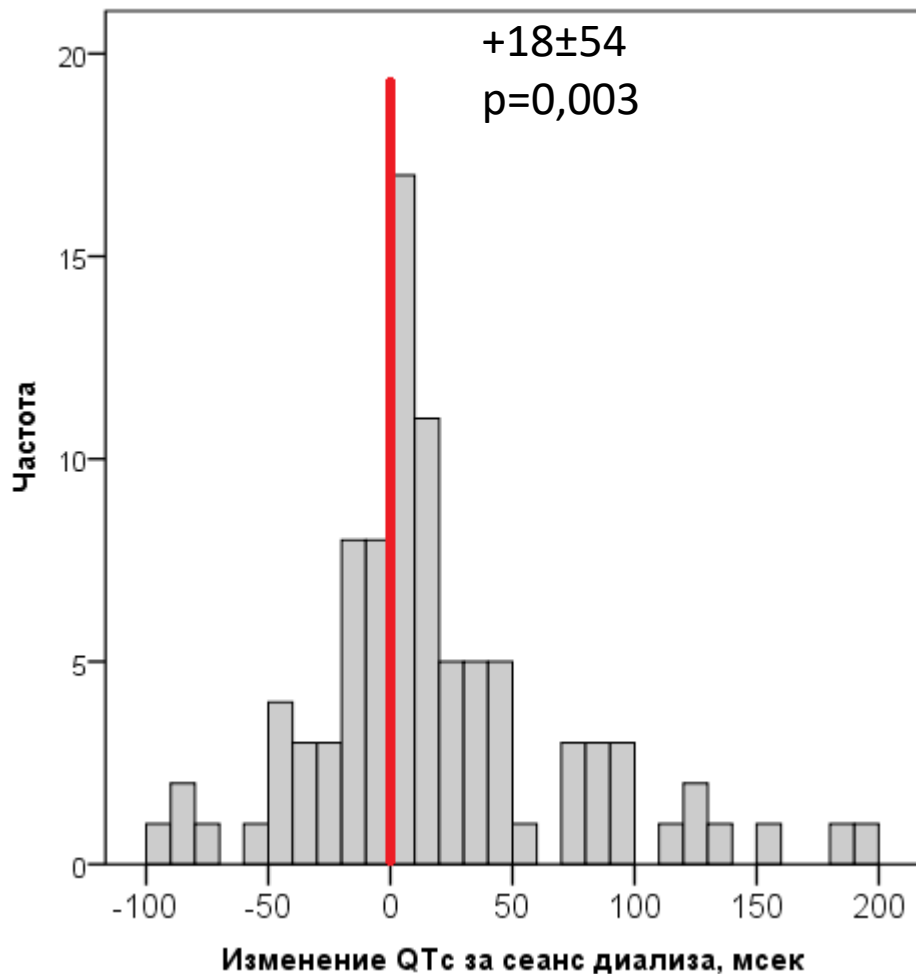
Сабодаш А.Б. и соавт. Внезапная смерть и интервал QTс у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016; 18(4):394-403.

Тольятти: динамика QTc за сеанс ГД

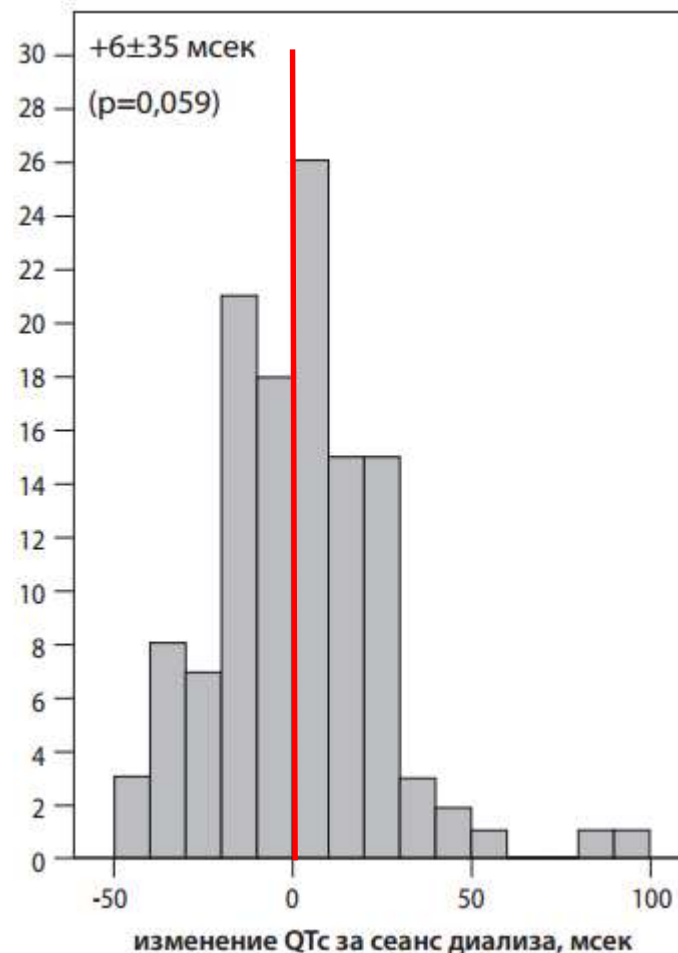


Тольятти: динамика QTc за сеанс ГД

CaD=1,25ммоль/л

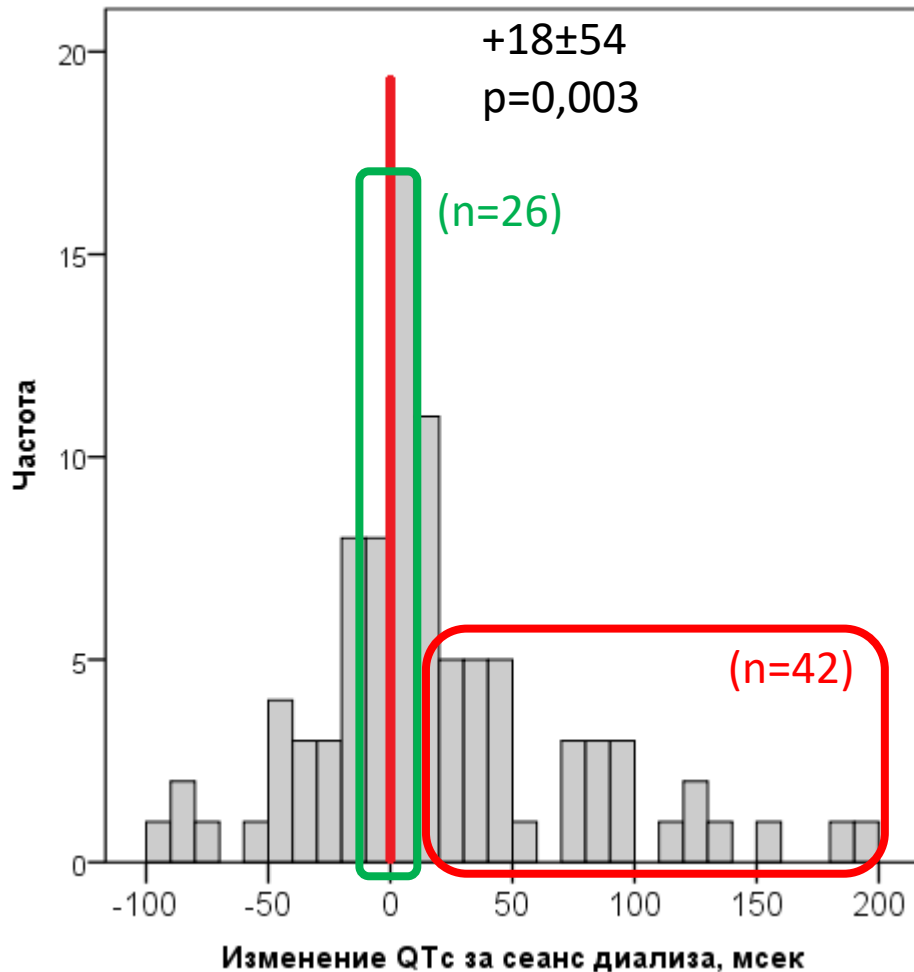


СПб (CaD=1,50ммоль/л):



Сабодаш А.Б. и соавт. Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016; 18(4):394-403.

Тольятти: динамика QTc за сеанс ГД



пациенты с удлинением QTc > 10 мсек
(n=42)

в сравнении с пациентами без
динамики (± 10 мсек)
(n=26)

были старше

63±7 в. 55±14 лет (p=0,012)


имели меньший диализный стаж

62±49 в. 92±62 месяцев (p=0,012)

но не различались по уровням Ca, P

в множественном логистическом
регрессионном анализе низкие (<150
пг/мл) и высокие (>600 пг/мл) значения
ПТГ были связаны с удлинением QTc

Динамика показателей МКН-ХБП при смене уровня кальция в диализирующем растворе с 1,25 ммоль/л на 1,5 ммоль/л

Са, ммоль/л $1,90 \pm 0,18$ => $2,14 \pm 0,20$ $p < 0,001$ 

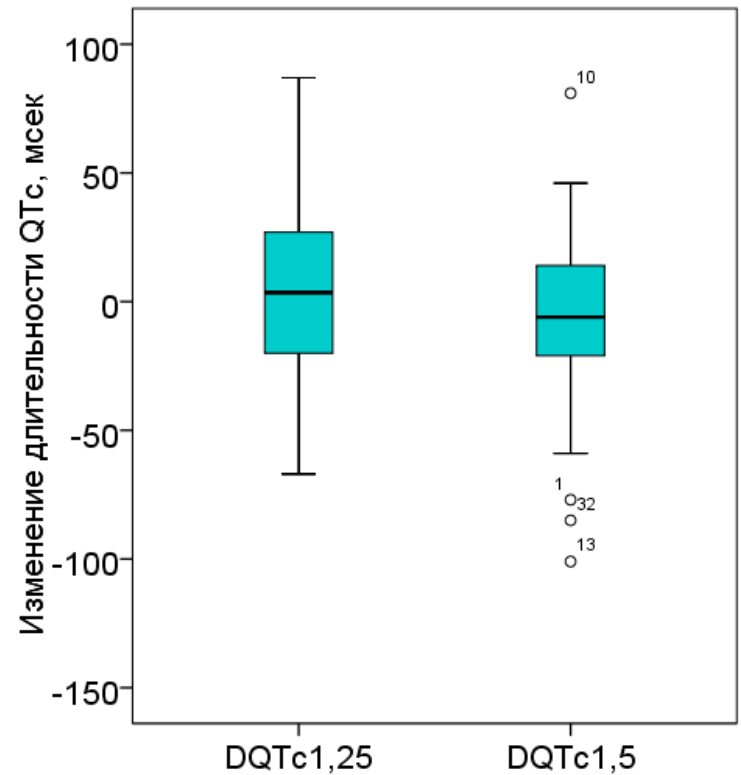
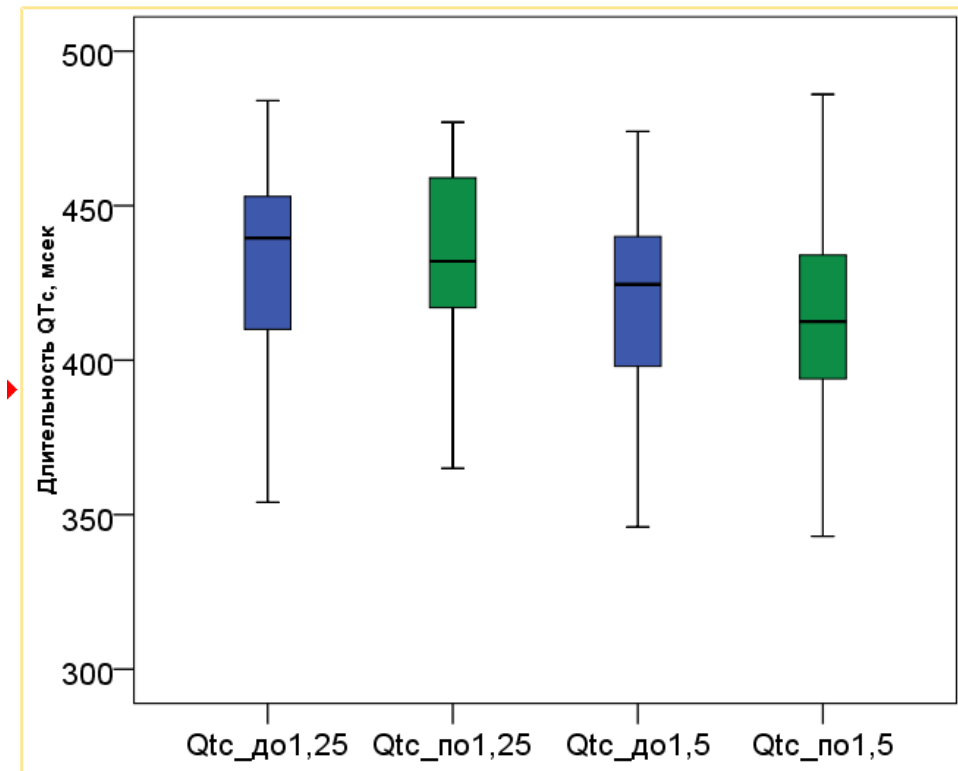
P, ммоль/л $1,68 \pm 0,39$ => $1,53 \pm 0,35$ $p = 0,016$ 

ПТГ, пг/мл 240 (95 ÷ 467) => 233 (96 ÷ 496) $p = 0,8$

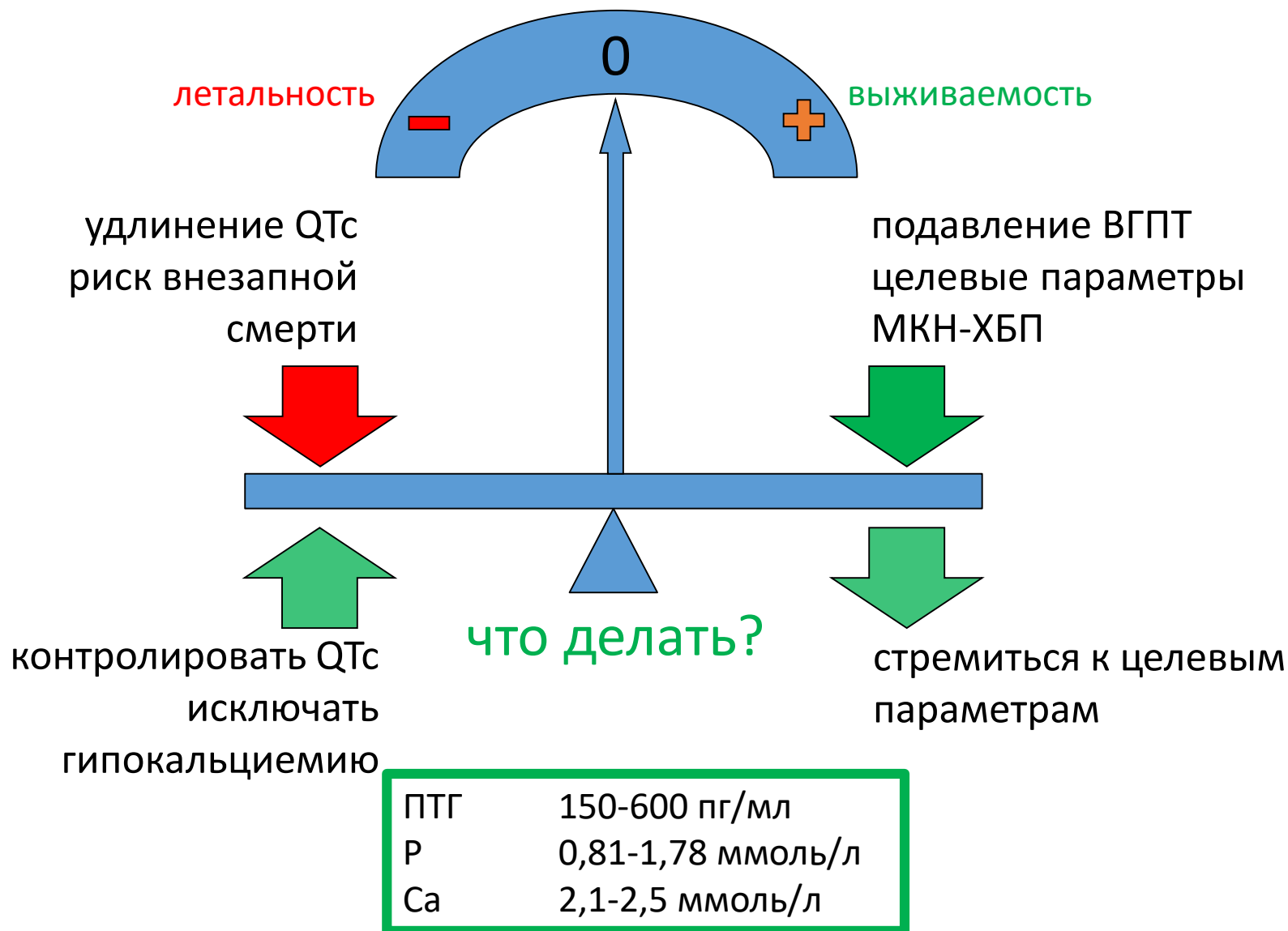
Доза

витамина D $0,47 \pm 0,62$ => $0,47 \pm 0,69$ $p = 0,7$

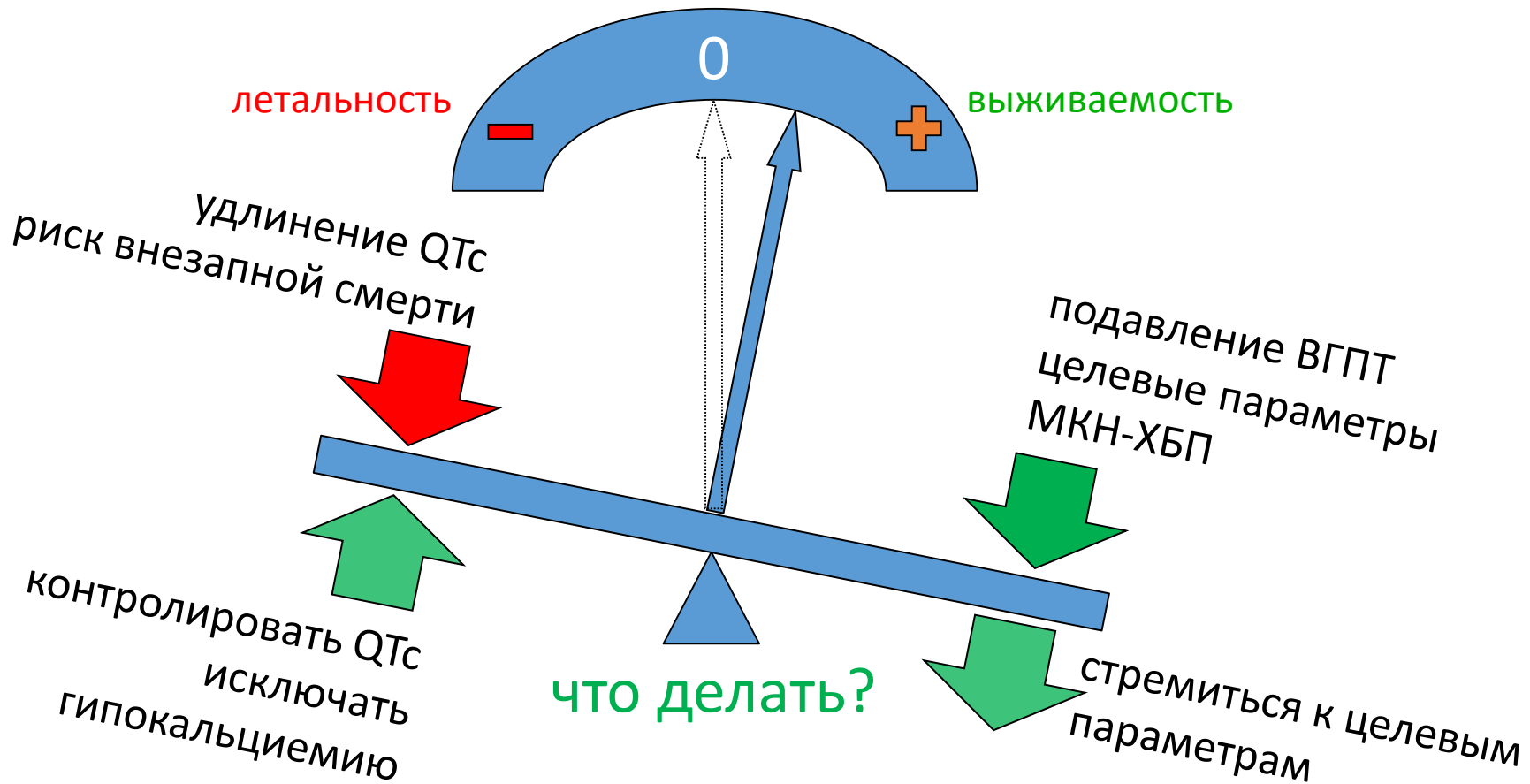
Динамика длительности интервала QTc при смене уровня кальция в диализирующем растворе с 1,25 ммоль/л на 1,5 ммоль/л



Возможный баланс эффектов в EVOLVE



Beyond EVOLVE



ПТГ	150-600 пг/мл
P	0,81-1,78 ммоль/л
Ca	2,1-2,5 ммоль/л

