

Назначить нельзя отменить: где запятая в лечении варфарином при ХБП? Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Москва

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
и XIX Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)
Дни нефрологии в Санкт-Петербурге
5-7 ноября 2020г.

Применение антикоагулянтов

В нефрологии

- Комплексная терапия при остром и быстро прогрессирующем гломерулонефритах
- Профилактика и лечение ВТЭО при нефротическом синдроме
- Лечение и профилактика ВТЭ при нефропатиях у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и сахарным диабетом
- Профилактика преэклампсии у беременных пациенток с ХБП и протеинурией более 1,0г/сут.
- Профилактика тромбозов сосудистого доступа
- Проведение процедуры ГД
- Профилактика тромбоза сосудов трансплантированной почки у пациентов с установленными ранее тромбофилиями

Основные показания

- Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен и тромбоемболии лёгочных артерий
- Сопутствующие нарушения сердечного ритма (фибриляция предсердий), профилактика кардиоэмболических осложнений
- **Механические протезы клапанов сердца**
- **Биологические протезы клапанов сердца**
- Клапан-сохраняющие операции
- Пороки клапанов сердца
- Острый коронарный синдром
- Недавнее коронарное стентирование
- **Наличие внутрисердечных тромбов**
- Стабильная ИБС
- Ишемический инсульт
- **Тромбофилии**

Антикоагулянтная терапия при ХБП - хрупкий баланс между риском тромбоэмболических осложнений и кровотечениями (2)

Основные причины, затрудняющие выбор антикоагулянтной терапии у больных с ХБП:

- Не существует оценок тромбоэмболического и геморрагического риска, адекватно определяющих индивидуальный риск;
- На соотношение риска и пользы влияют многочисленные факторы, характерные для ХБП
- Методы, используемые для оценки почечной дисфункции, в разных исследованиях различаются, что, очевидно, приводит к противоречивым результатам;
- Нет единого мнения относительно рекомендаций по пероральной антикоагуляции и применению того или иного вида антикоагулянтов, особенно на стадиях 4-5 ХБП

Знание показаний и преимуществ антикоагулянтов, оценка рисков, связанных с антикоагулянтами, а также осознание преимуществ и недостатков имеющихся в настоящее время антикоагулянтов являются ключевыми факторами в процессе принятия решений

Антитромботические средства

Доклад Козловской Н.Л.

Предназначены для:

- предупреждения тромбообразования
- ограничения тромбообразования
- разрушения образовавшегося тромба

Антиагреганты

ЛС, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов

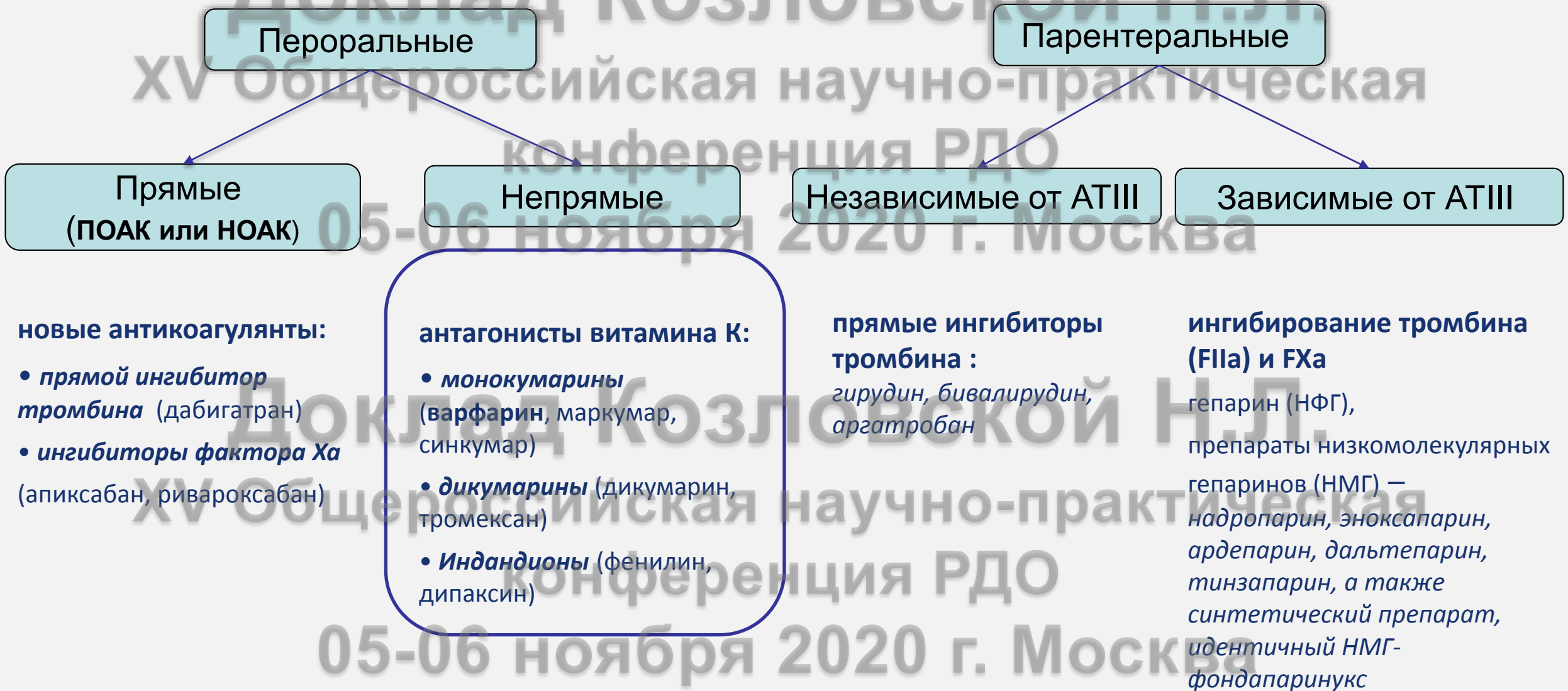
Антикоагулянты

ЛС, препятствующие тромбообразованию путем воздействия на плазменные факторы свертывания крови

Фибринолитики

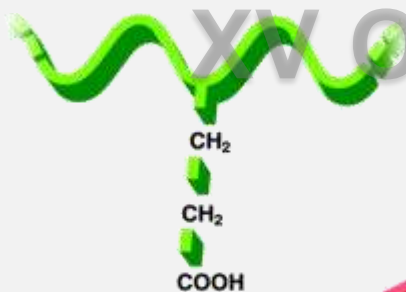
ЛС, разрушающие фибрин, который входит в состав недавно возникшего тромба

Антикоагулянты

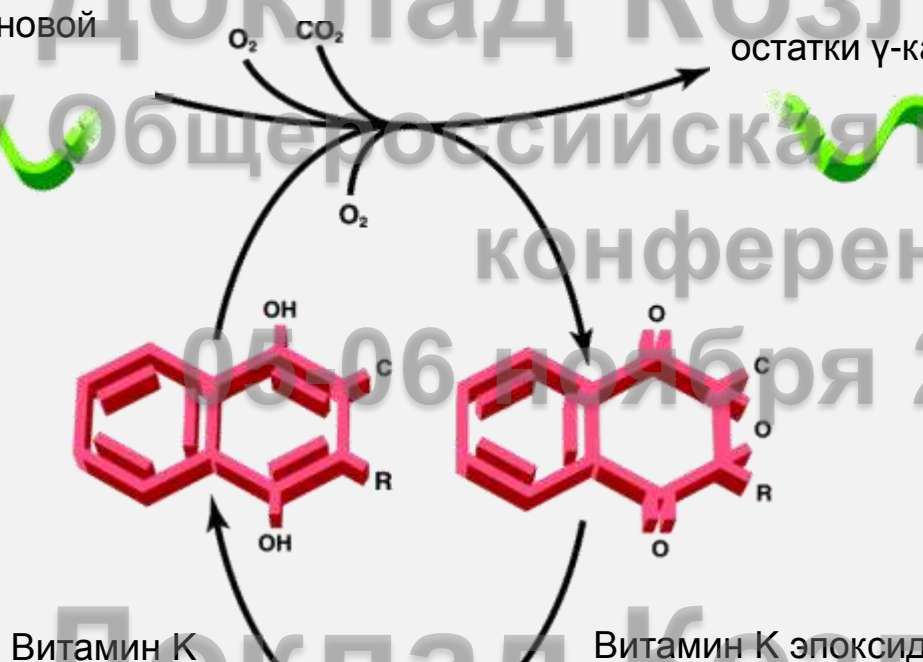
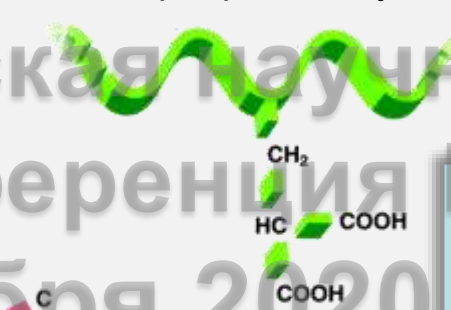


Взаимодействие варфарина и витамина К

Остатки глутаминовой кислоты



остатки γ-карбоксиглутаминовой кислоты



Активность ВитК-эпексид редуктазы

Блокирующее действие Варфарина

Антагонисты витамина К

препятствуют превращению (восстановлению) неактивного Витамина К-эпоксида в активный Витамин К-гидрохинон под действием эпоксидредуктазы и DT-диафоразы, ингибируя эти ферменты.

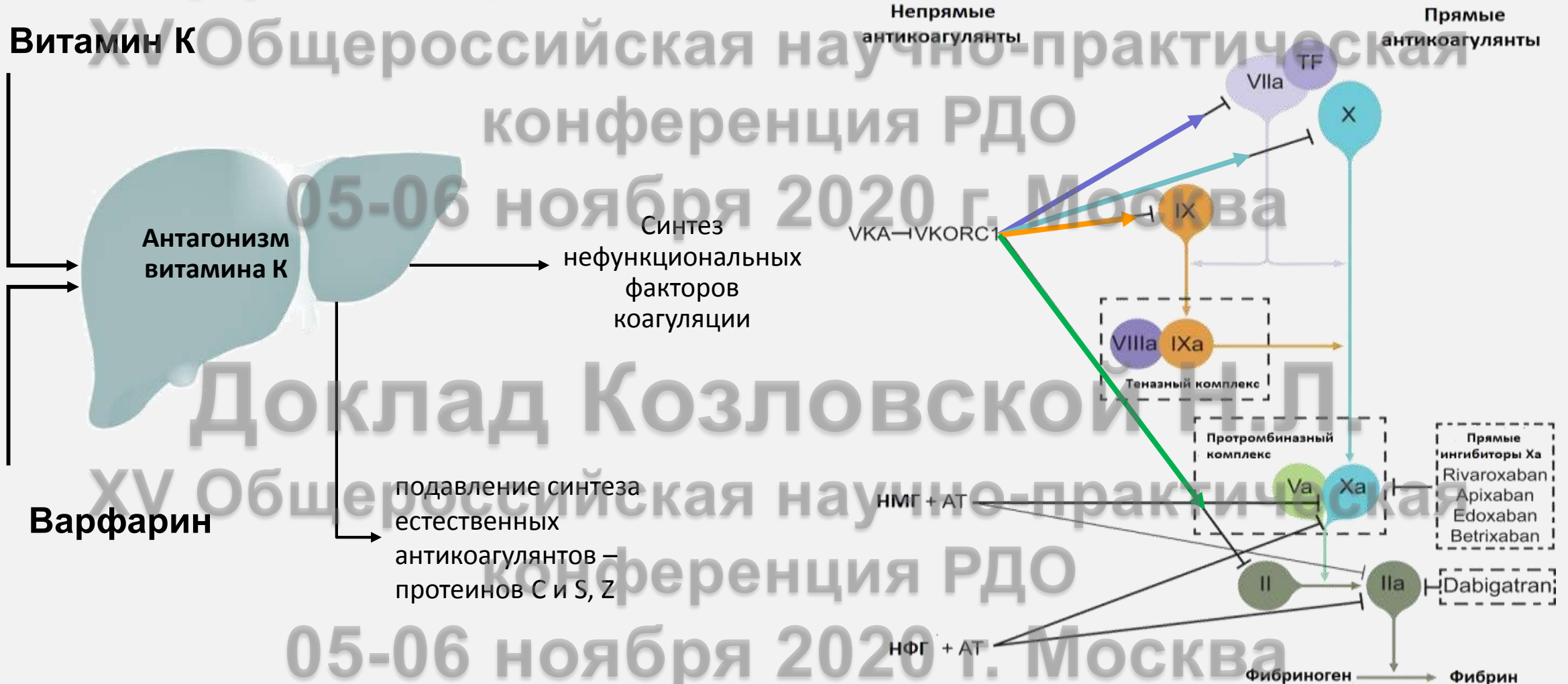
Деплеция активного Вит.К приводит к нарушению карбоксилирования факторов II, VII, IX и X.

Дефект карбоксилирования этих факторов нарушает их способность взаимодействовать с фосфолипидами эндотелия, блокируя каскад коагуляции

CJASN

Механизм действия Варфарина

Доклад Козловской Н.Л.



Варфарин подавляет печеночный и периферический пути участия витамина К в карбоксилировании зависимых белков

Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

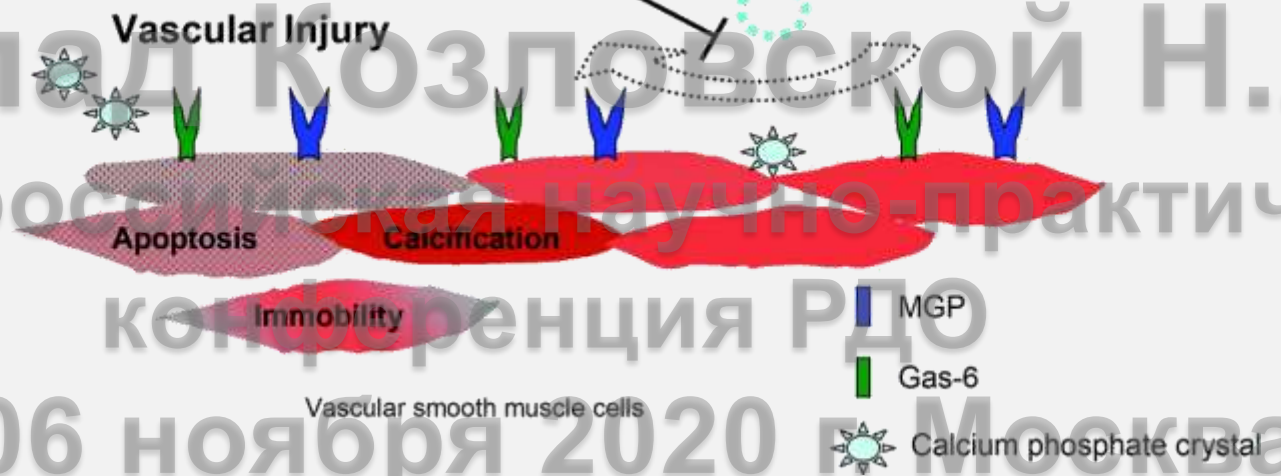
05-06 ноября 2020 г. Москва



Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



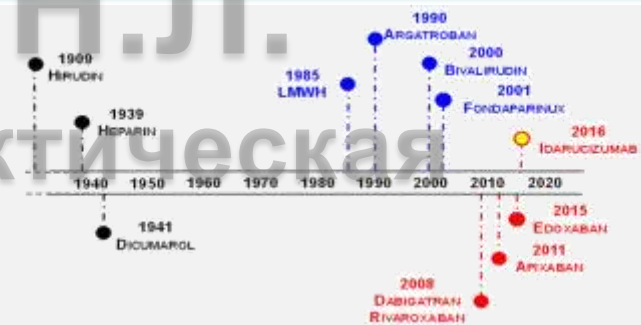
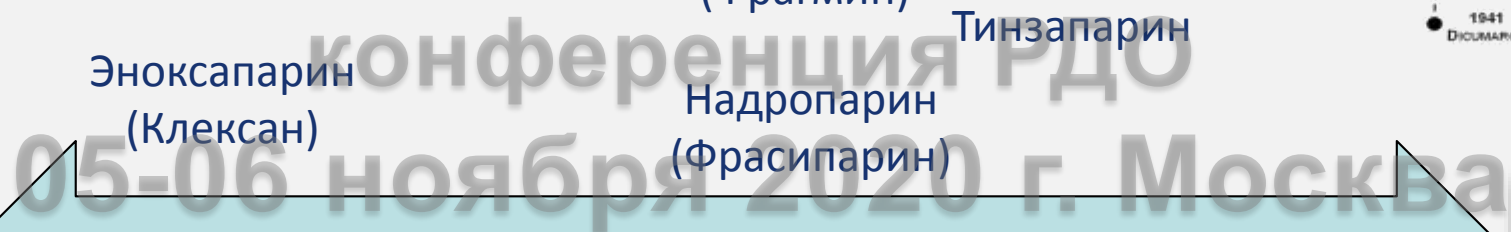
Основные показания к пероральным антикоагулянтам

Показание	Антагонисты витамина К	Прямые пероральные антикоагулянты
Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочных артерий	Не исключены	Плановое протезирование тазобедренного или коленного суставов
Лечение венозного тромбоза и/или ТЭЛА	Все варианты	Проксимальный ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА; данные не для всех категорий больных
Профилактика кардиоэмболических осложнений	Все варианты	При неклапанной ФП
Механические протезы клапанов сердца	Препараты выбора	Противопоказаны
Биологические протезы клапанов сердца	Все варианты	Не исключены, в первые 3 мес имплантации не рекомендуются, малоизучены
Клапан-сохраняющие операции	Все варианты	Не исключены, в первые 3–6 месяцев после операции не рекомендуются, малоизучены
Пороки клапанов сердца	Все варианты	Противопоказаны при умеренном/тяжёлом митральном стенозе; при остальных не исключены, но малоизучены
Острый коронарный синдром	Все варианты	Не исключены, но малоизучены (кроме низких доз ривароксабана в дополнение к антиагрегантам)
Недавнее коронарное стентирование	Все варианты	Не исключены, но малоизучены
Стабильная ИБС	Все варианты	Не исключены, но данные косвенные
Тромбофилии	Все варианты	Малоизучены, особенно при тяжёлых тромбофилиях
Беременность и кормление грудью	Не исключены	Не рекомендуется

Почечный и печеночный пути выведения АК

Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО



Дальтепарин (Фрагмин) НФГ

Тинзапарин

Эноксапарин (Клексан)

Надропарин (Фрасипарин)

Дабигатран (Прадакса)

Эдоксабан (Ликсиана)

Апиксабан (Эликвис) Бетриксабан (Бевикса)

Варфарин

Фондапаринукс (Арикстра)

Ривароксабан (Ксарелто)

Аргатробан



Christine Ribic, and Mark Crowther Hematology 2016;2016:188-195

Arman Qamar, Muthiah Vaduganathan, Norton J. Greenberger, Robert P. Giugliano, Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease, Journal of the American College of Cardiology, Volume 71, Issue 19, 2018, Pages 2162-2175, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.023>.

Функция почек и доза варфарина

Доклад Козловской Н.Д.

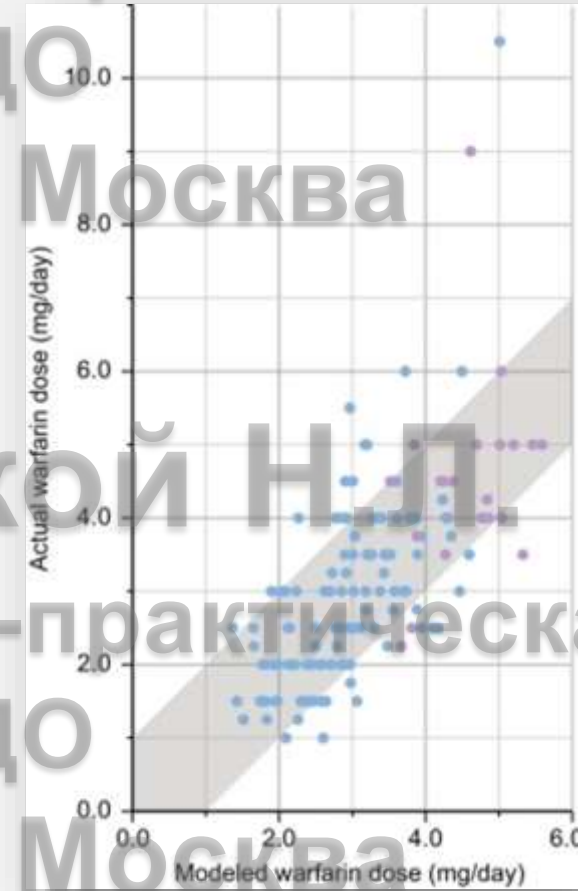
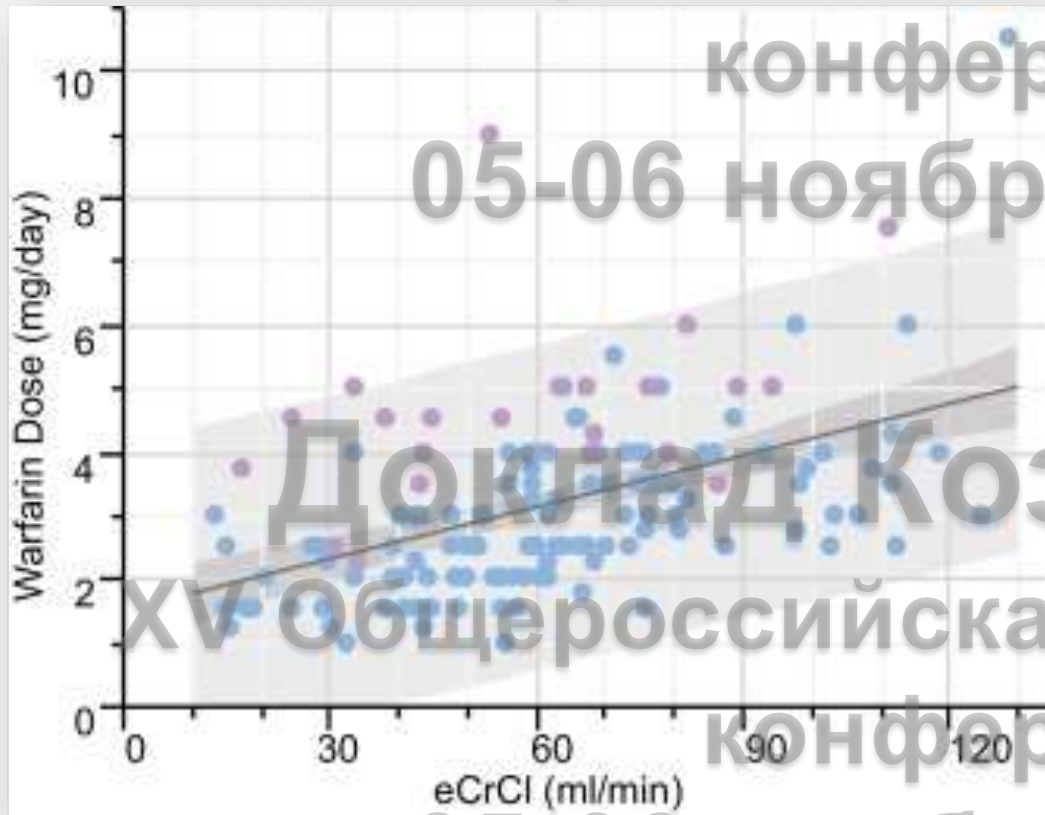
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Козловской Н.Д.

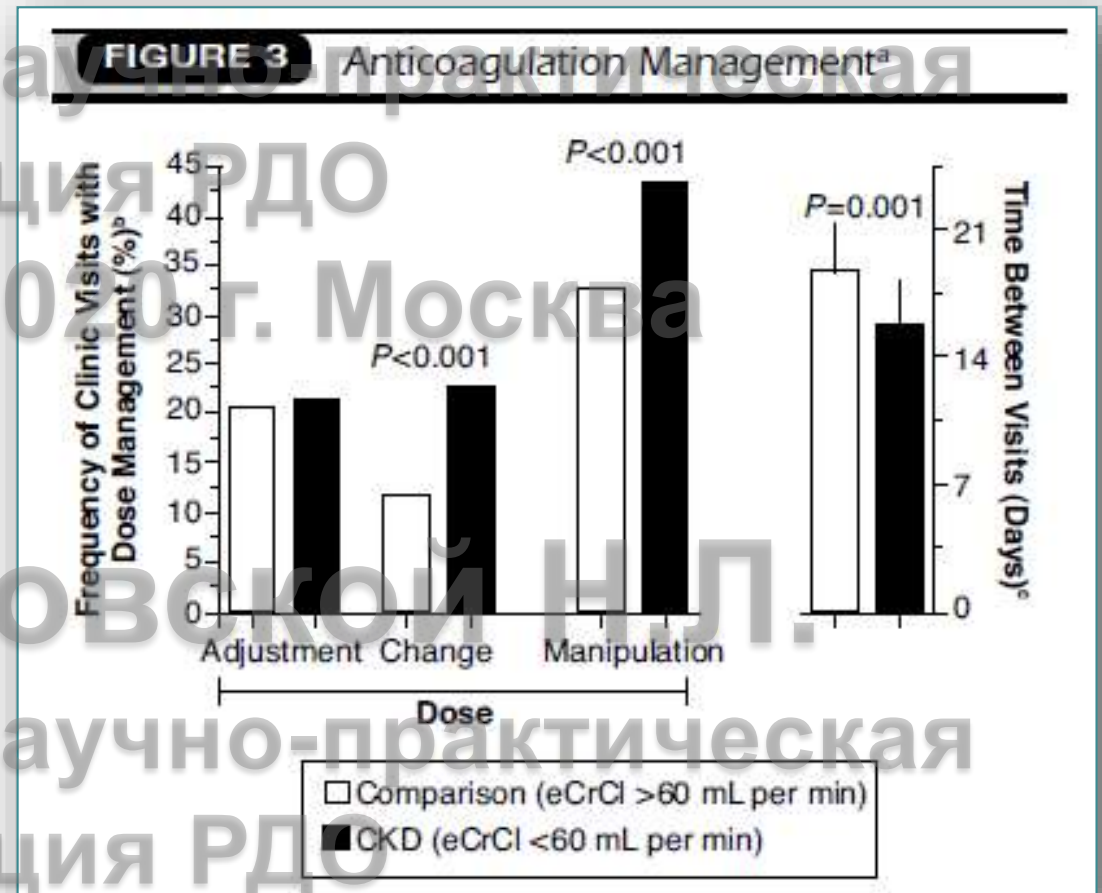
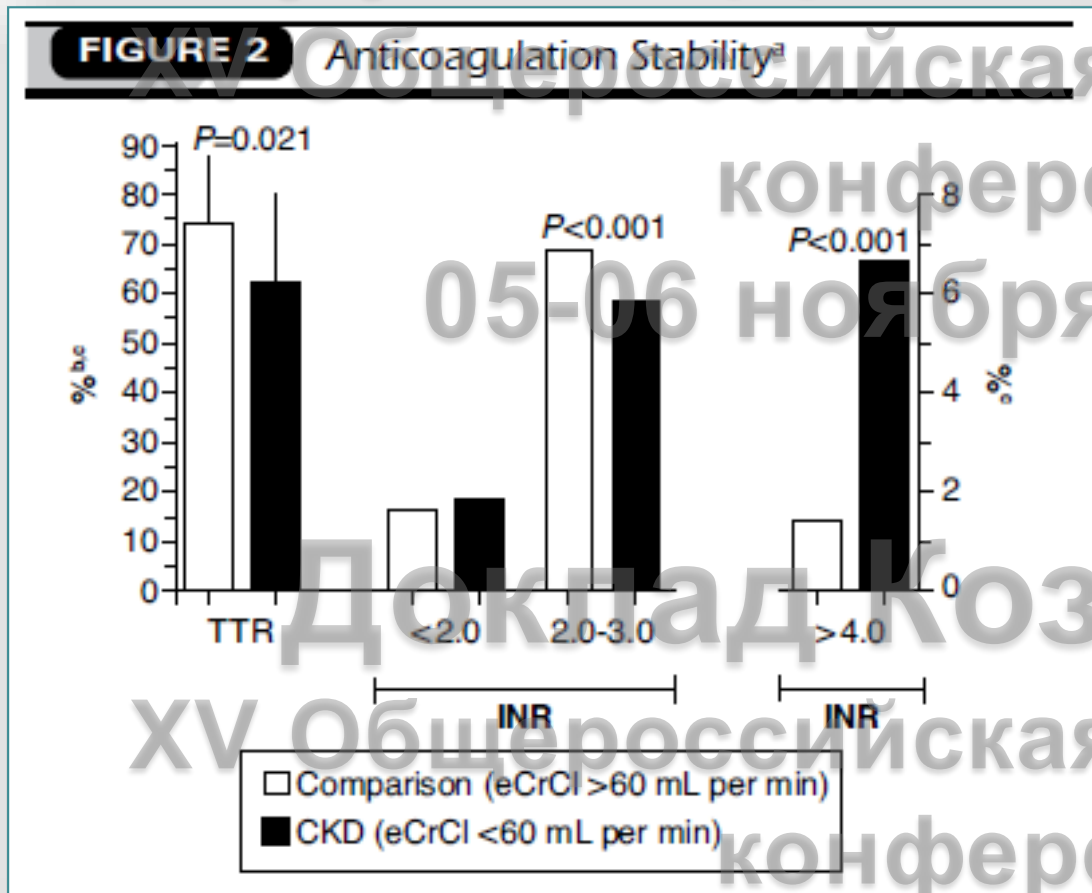
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



Связь стабильности антикоагуляции и необходимости коррекции дозы варфарина со стадиями ХБП

Доклад Козловской Н.Л.



TTR-общее время нахождения в целевом интервале МНО

Влияние Варфарина на общую выживаемость у пациентов с ХБП

Доклад Козловской Н.Л.

Nephrology

Original Report: Patient-Oriented, Translational Research

Warfarin Use and Increased Mortality in End-Stage Renal Disease

Mark C. Lin¹, Elani Streja¹, Melissa Soohoo^{1*}, Medhat Hanna¹, Javed Savoj¹, Kamyar Kalantar-Zadeh^{1,2}, Wei Ling Lau^{1,3}

¹Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, and ²Harold Simmons Center for Kidney Disease Research and Epidemiology, University of California, Irvine, CA and ³Department of Internal Medicine, Harborview University Hospital, University of California, Seattle School of Medicine, Seattle, WA, USA

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics of CKD patients with or without warfarin therapy

	No warfarin	Warfarin treated	<i>p</i> value*
Total number of patients	144	59	
Age, years, mean ± SD	60±15	60±17	0.947
Female, %	45	49	0.603
CKD stage, % (<i>n</i>)			0.006
3	21.5 (31)	42.4 (25)	
4	12.5 (18)	8.5 (5)	
5	0.7 (1)	3.4 (2)	
ERSD/hemodialysis	65.3 (94)	45.8 (27)	
Comorbidity, % (<i>n</i>)			
Diabetes	64.6 (93)	71.2 (42)	0.365
Hypertension	87.5 (126)	93.2 (55)	0.234
Myocardial infarction/heart failure	37.5 (54)	37.3 (22)	0.977
Stroke	17.4 (25)	6.8 (4)	0.075
Indication for anticoagulation [†] , % (<i>n</i>)			
Atrial fibrillation	33.3 (48)	30.5 (18)	0.696
Pulmonary embolism/infarction	13.9 (20)	10.2 (6)	0.472
Other venous embolism/thrombosis	56.9 (82)	45.8 (27)	0.147
Hypercoagulable states	0 (0)	6.8 (4)	0.007
Transient cerebral ischemia	2.1 (3)	1.7 (1)	1.000
Heart valve replacement	2.8 (4)	1.7 (1)	1.000
Peripheral vascular disease	4.2 (6)	5.1 (3)	0.721
Other	-	3.4 (2)	

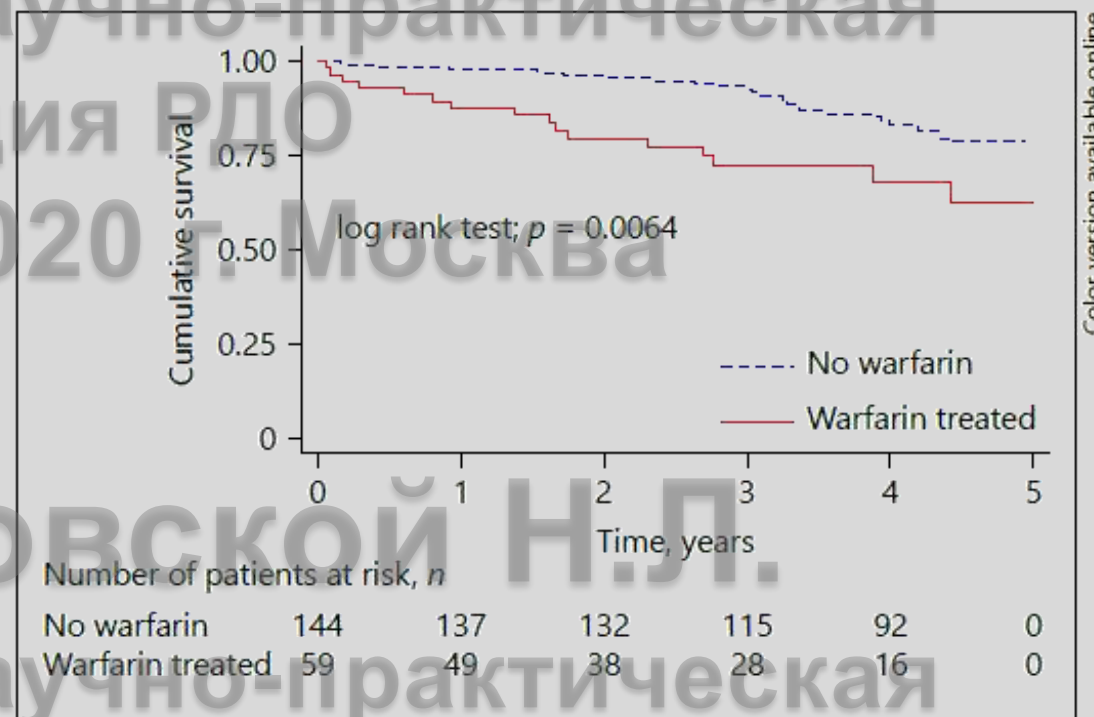


Fig. 1. Kaplan-Meier survival analysis for CKD patients with or without warfarin therapy.

Частота ССЗ и смертей от них у пациентов с ХБП

Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

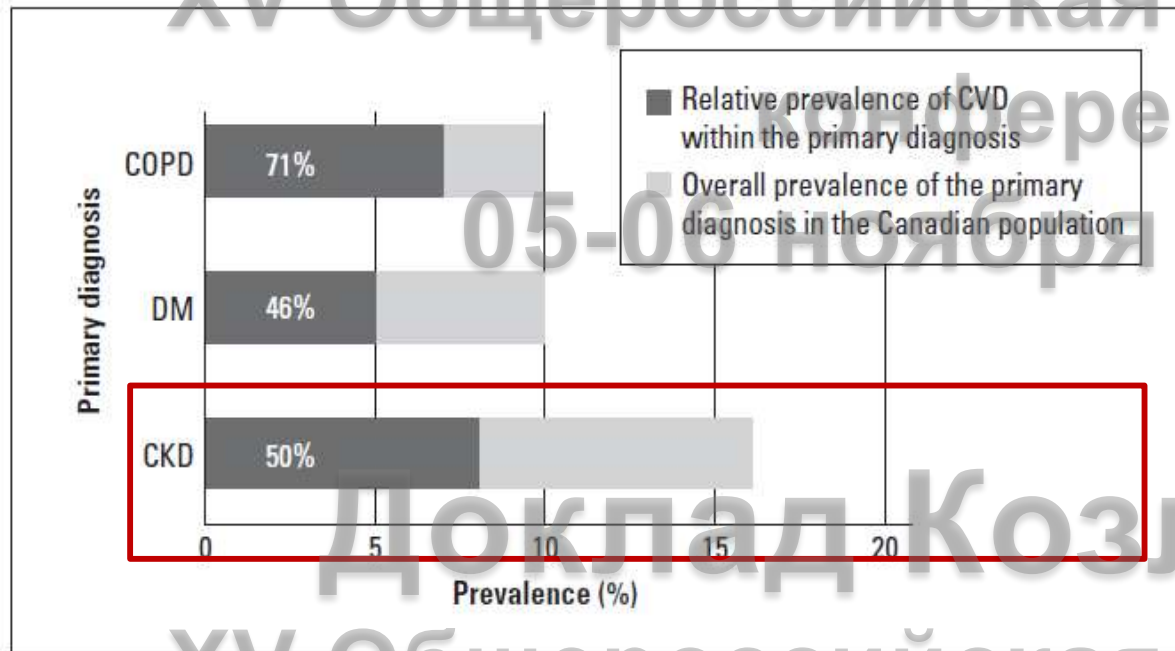


Figure 3. Prevalence of COPD, DM, and CKD in the Canadian population, showing the relative prevalence of CVD within those groups.

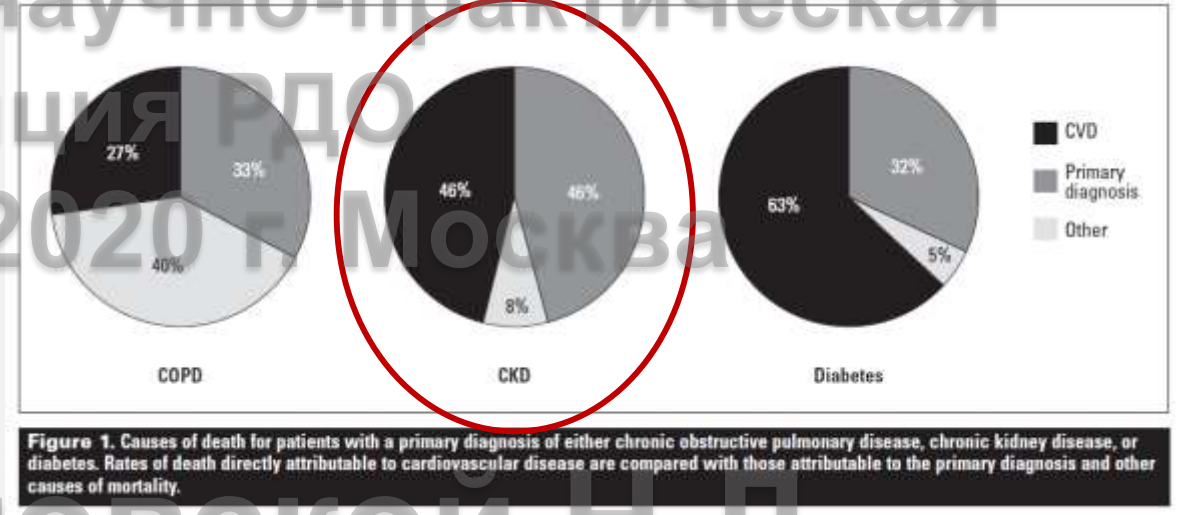


Figure 1. Causes of death for patients with a primary diagnosis of either chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, or diabetes. Rates of death directly attributable to cardiovascular disease are compared with those attributable to the primary diagnosis and other causes of mortality.

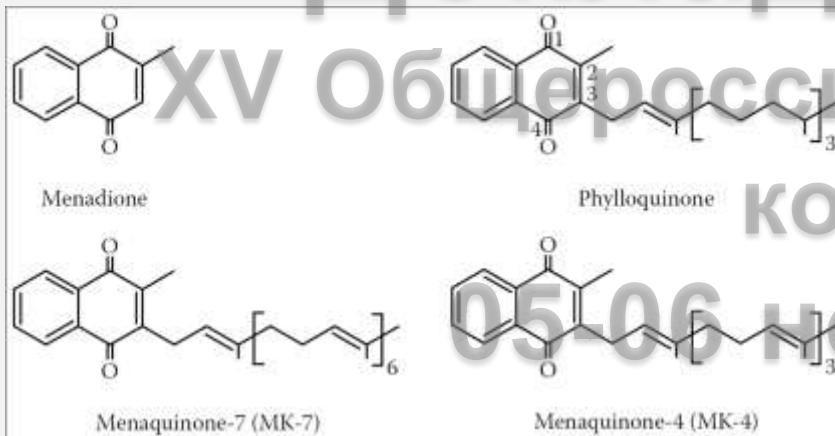
Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Витамин К и сердечно-сосудистые заболевания

Структурные формы витамина К			
	Характеристика	Пищевой источник	
Филлохинон (витамин К ₁)	Фитильная боковая цепь	Зеленые листовые овощи	
Менахиноны (витамин К ₂)	Изопреноидная боковая цепь	МК-4	Мясо, яйца
		МК-7	Натто, Сыр
		МК-9	Сыр, творог, квашеная капуста
Менадион (витамин К ₃)	2-метил-1,4-нафтохинон	Непищевой метаболит. Предшественник МК-4	



- Первые доказательства того, что витамин К связан со здоровьем сосудов, получены из данных Роттердамского исследования. В этом наблюдательном исследовании риск сердечно-сосудистых заболеваний был примерно на 50% ниже у людей с самым высоким тертилем приема менахинона с пищей (МК4 - МК10)
Geleijnse, J.M.; Vermeer, C.; Grobbee, D.E.; Schurgers, L.J.; Knapen, M.H.J.; van der Meer, I.M.; Hofman, A.; Witteman, J.C.M. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study. J. Nutr. 2004, 134, 3100–3105
- В эпидемиологических исследованиях сообщалось, что диетическое потребление менахинонов (МК-4 - МК-10) ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистой смертности
Juanola-Falgarona, M.; Salas-Salvadó, J.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Estruch, R.; Ros, E.; Fitó, M.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; et al. Dietary intake of vitamin k is inversely associated with mortality risk. J. Nutr. 2014, 144, 743–750
- У пациентов, находящихся на диализе, значительно повышен уровень циркулирующего некарбоксилированного MGP (ucMGP) и снижен уровень cMGP, что свидетельствует о субклиническом сосудистом дефиците витамина К**
- Циркулирующие уровни ucMGP положительно связаны с кальцификацией сосудов**
Schlieper, G.; Westenfeld, R.; Krüger, T.; Cranenburg, E.C.; Magdeleyns, E.J.; Brandenburg, V.M.; Djuric, Z.; Damjanovic, T.; Ketteler, M.; Vermeer, C.; et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix Gla protein predicts survival in ESRD. J. Am. Soc. Nephrol. 2011, 22, 387–395

Витамин К и Gla-белок у пациентов на ГД

Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

Relationship of matrix Gla protein and vitamin K with vascular calcification in hemodialysis patients

Sonoo Mizuiri, Yoshiko Nishizawa, Kazuomi Yamashita, Kyoka Ono, Takayuki Naito, Chie Tanji, Koji Usui, Shigehiro Doi, Takao Masaki & Kenichiro Shigemoto

05-06 ноября 2020 г. Москва

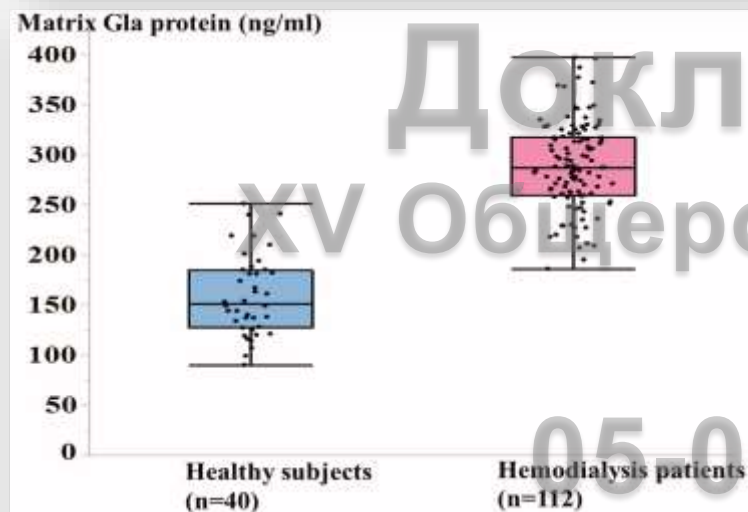
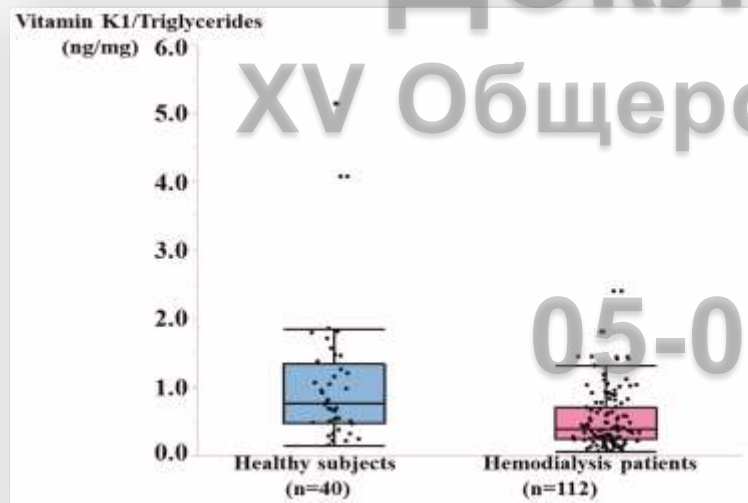


Table 5. Logistic regression analyses for presence of past or present cardiovascular disease in hemodialysis patients (n = 112).

	Univariate analyses			Multivariate analysis					
	OR	95% CI	p	Model 1			Model 2		
				OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Vitamin K1/Triglycerides (ng/mg)	0.43	0.16–1.16	<0.05	0.42	0.12–1.48	0.18			
Matrix Gla protein (ng/mL)	1.01	1.00–1.02	<0.05				1.01	1.00–1.03	<0.05
Log (CACS + 1)	2.13	1.38–3.62	<0.001	1.98	1.23–3.21	<0.01	2.04	1.24–3.36	<0.01
Serum albumin (g/dL)	0.04	0.00–0.39	<0.01	0.20	0.05–0.89	<0.05	0.28	0.07–1.17	0.07
Presence of diabetes mellitus	1.97	0.92–4.27	0.08	1.02	0.38–2.72	0.96	1.40	0.52–3.77	0.51
Presence of hypertension	1.67	0.69–4.04	0.25	1.76	0.60–5.17	0.30	1.86	0.62–5.51	0.27
Vitamin K2 ≤ 0.05 ng/mL	1.19	0.49–3.06	0.70						

All abbreviations are as defined in Tables 2 and 3.

OR: odds ratio, prior to logistic regression analysis, cardiovascular calcium score (CACS) was transformed to Log (CACS + 1). Hypertension: predialysis blood pressure ≥140/90 mmHg. In multivariate analysis for present and past cardiovascular disease, Model 1 included all variables that exhibited significance in univariate analyses as well as the presence of diabetes and the presence of hypertension, but excluded matrix Gla protein. Model 2 was nearly identical to Model 1, but excluded vitamin K1/Triglycerides and included matrix Gla protein.

Частота ФП у пациентов ХБП и ее влияние на риск инсульта и смерти

Доклад Козловской Н.Л.

What is the incidence of AFib in CKD and how does that influence the risk of stroke and death?

CJASN
Clinical Journal of American Society of Nephrology



Распространенность ФП у пациентов с ХБП

- ✓ В 2-3 раза выше, чем в популяции в целом
- ✓ У пациентов с тХПН составляет 7 -20%

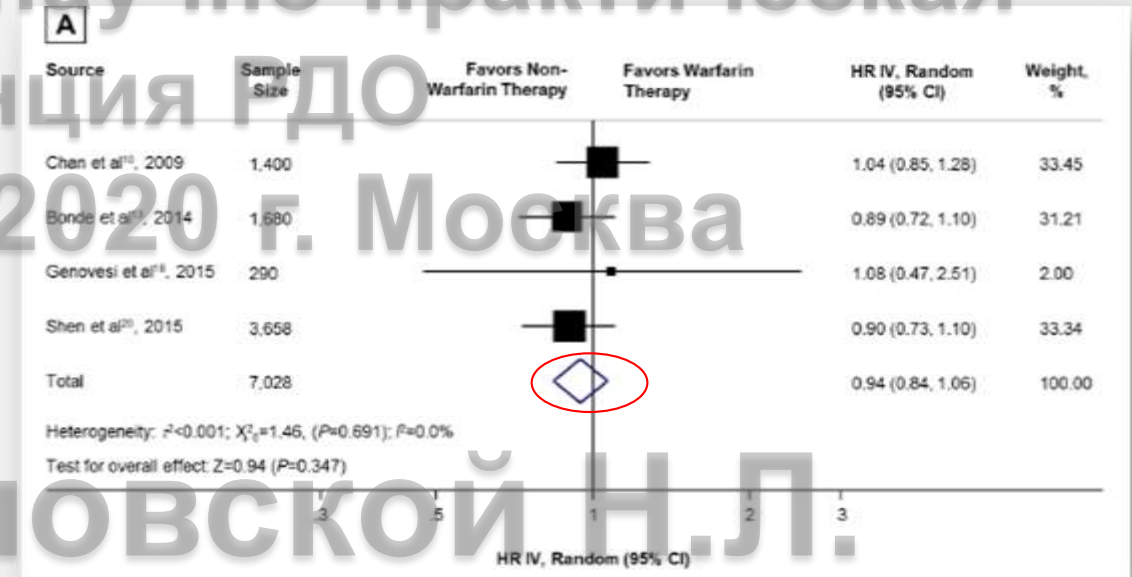
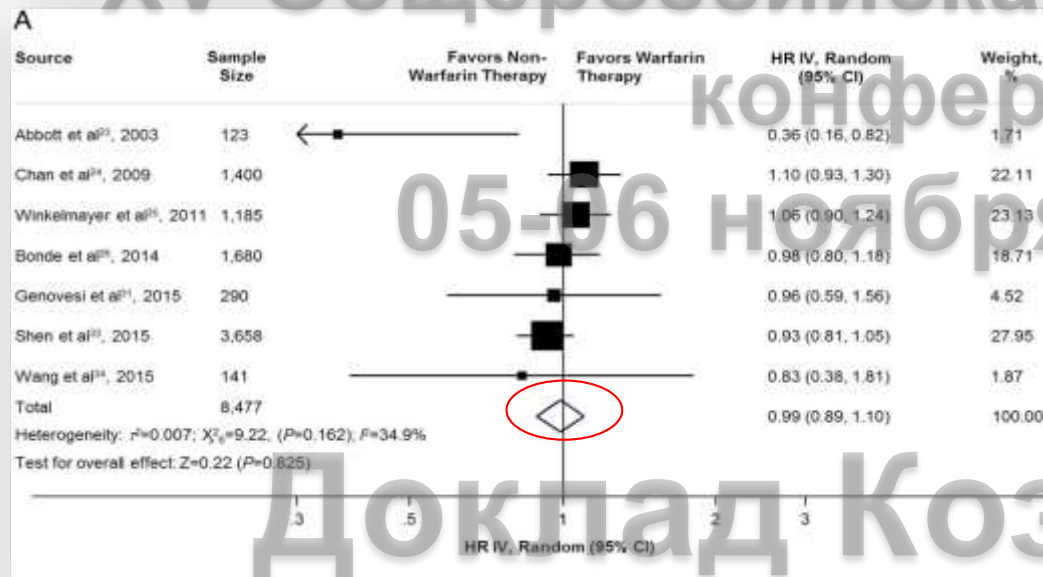
Conclusions CKD, and specifically lower GFR, is associated with incident atrial fibrillation. Patient with CKD who develop atrial fibrillation have a higher rate of stroke and death.

Juan Jesus Carrero, Marco Trevisan, Manish Sood, Peter Bárány, Hong Xu, Marie Evans, Leif Friberg, and Karolina Szummer. *Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project.* doi: 10.2215/04060318

05-06 ноября 2020 г. Москва

Эффективность и безопасность варфарина у диализных пациентов с фибрилляцией предсердий (1)

Влияние Варфарина на общую и сердечно-сосудистую смертность



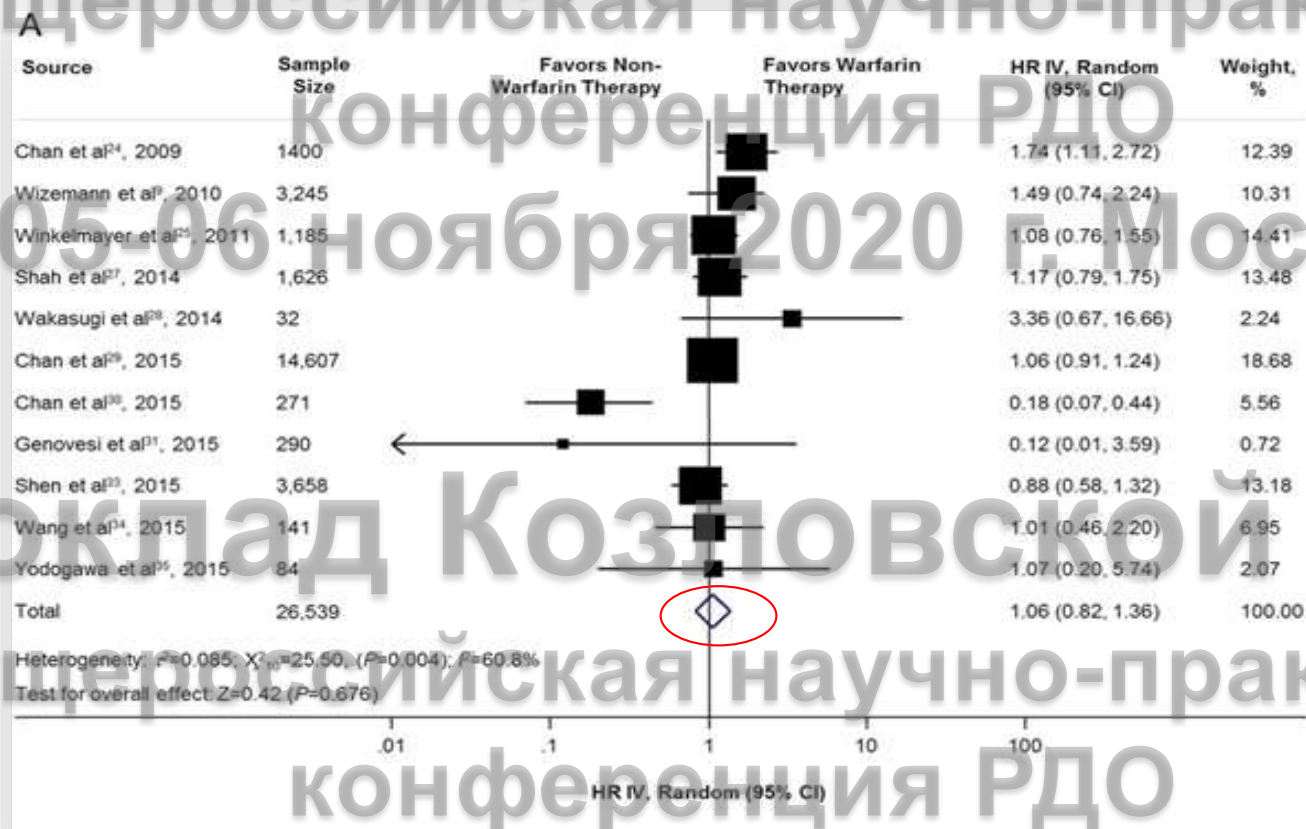
- Риск смерти от всех причин - ОР 0,99 (95% Ди 0,89-1,10; P=0,825; рис.2A)

- Риск смерти от ССК -ОР 0.94 (95% Ди 0,84 до 1,06; P=0.347; см. eFigure 1A)

05-06 ноября 2020 г. Москва

Эффективность и безопасность варфарина у диализных пациентов с фибрилляцией предсердий (2)

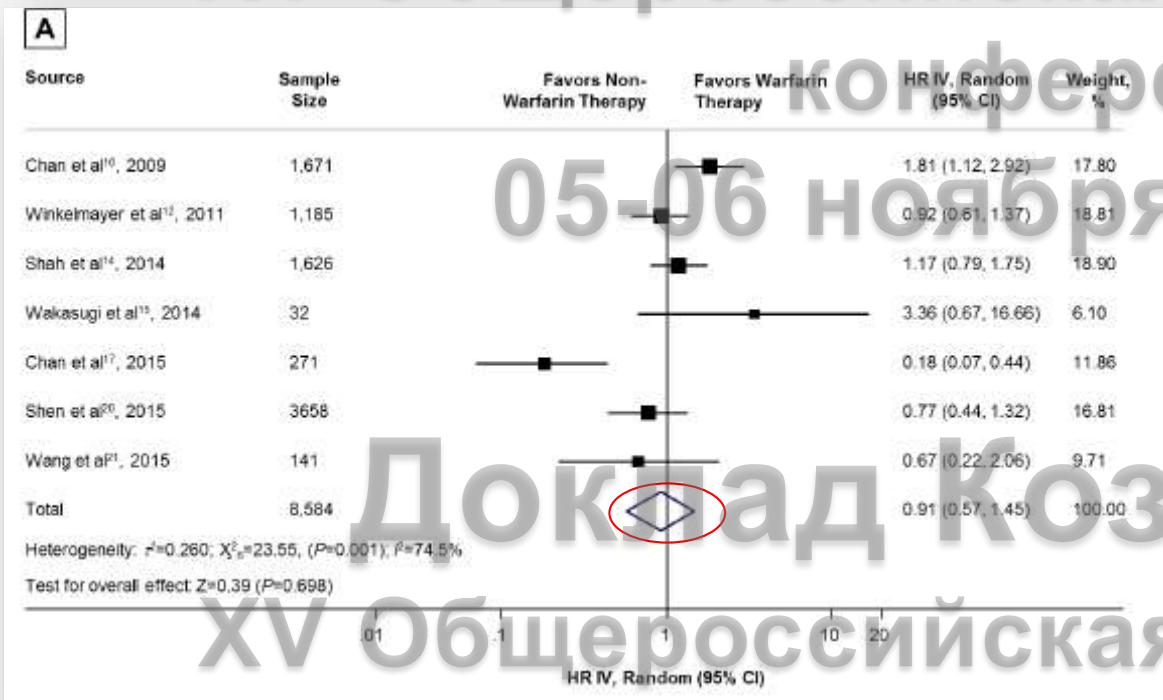
Влияние варфарина на риск ОНМК



Риск ОНМК - ОР 1.06 (95% Ди 0.82 до 1,36; $P=0.676$; рис. 3а), IRR=1.23 (95% Ди от 0,94 до 1.61; $P=0.133$; рис. 3Б)

Эффективность и безопасность варфарина у диализных пациентов с фибрилляцией предсердий (3)

Влияние варфарина на риск ишемического и геморрагического инсультов



Риск ишемического инсульта - ОР 0.91 (95% CI 0.57 to 1.45; p=0.698; eFigure 2A)



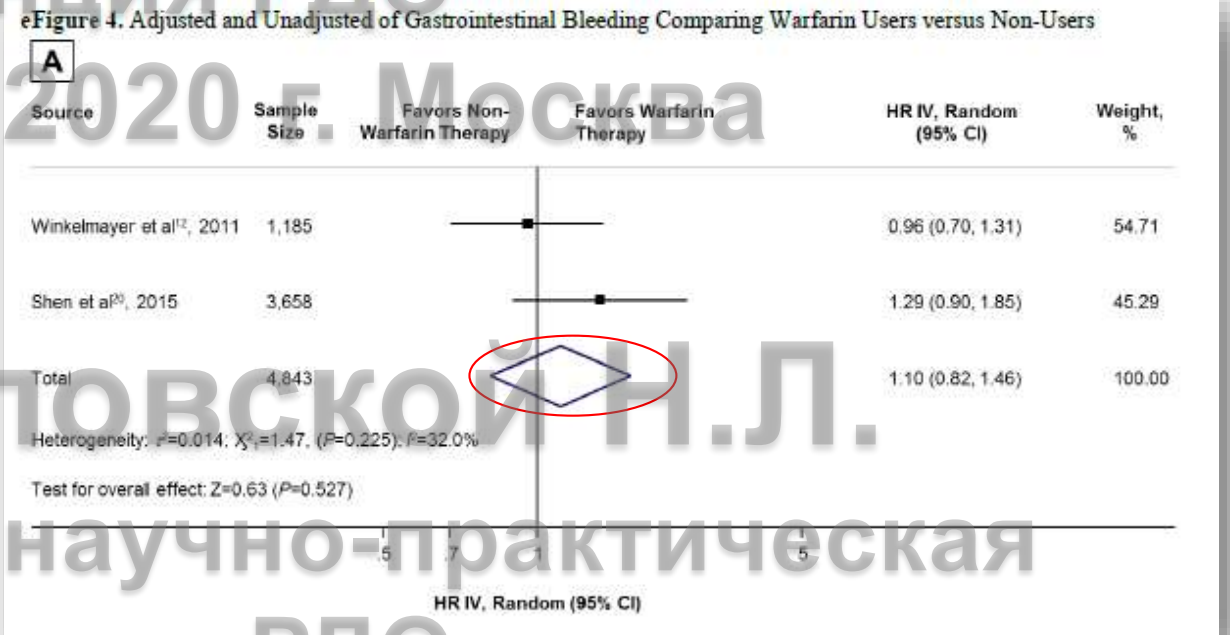
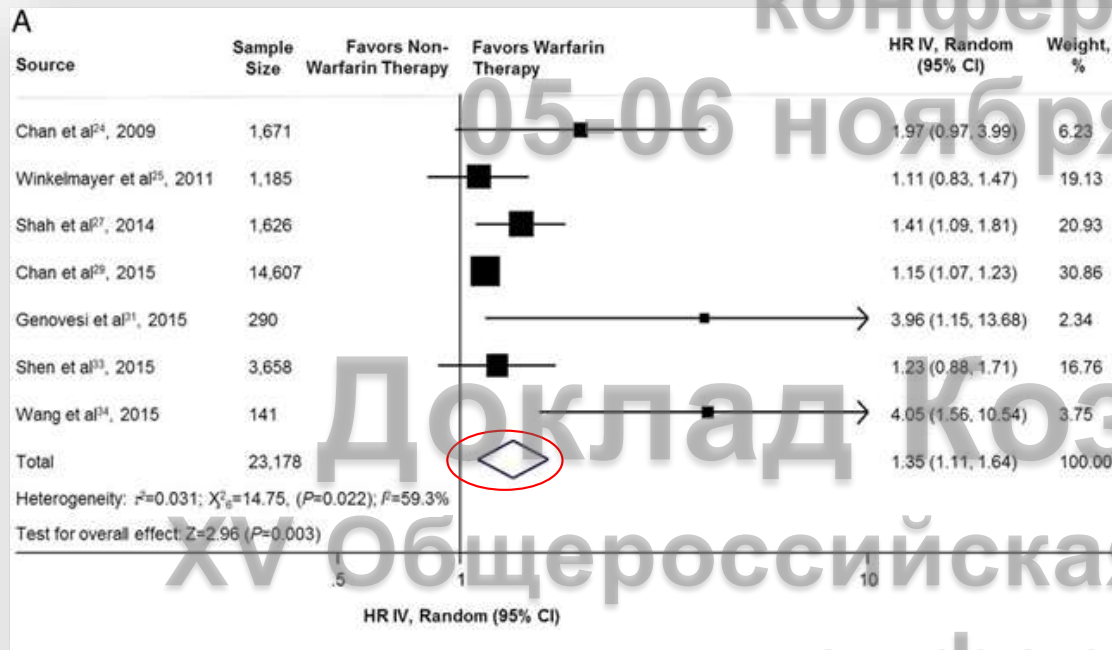
Риск геморрагического инсульта - ОР 1.60 (95% Ди 0.91 до 2,81; P=0.100; eFigure 3A)

Эффективность и безопасность варфарина у диализных пациентов с фибрилляцией предсердий (4)

Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

Влияние варфарина на риск кровотечений



Риск массивных кровотечений- ОР 1,35 (95% Ди 1,11-1,64; P=0,003; рис.4A)

Риск ЖКК- 1.10 (95% Ди 0.82 до 1,46; P=0.527; см. eFigure 4A)

Варфарин: назначать или не назначать?

ЗА

- длительный период использования
- эффективность варфарина для предотвращения тромбозов хорошо известна
- НИЗКАЯ СТОИМОСТЬ
- наличие антидота

ПРОТИВ

- индивидуальная вариабельность реакции на препарат среди пациентов/непредсказуемый ответ
- узкое терапевтическое окно (терапевтическая доза 2,5-10мг)
- медленное развитие/окончание эффекта
- взаимодействия со многими пищевыми продуктами
- взаимодействия со многими лекарственными препаратами
- наличие резистентности
- необходимость постоянного контроля антикоагулянтного эффекта
- необходимость в частой коррекции дозы
- высокий риск развития кровотечений

Варфарин у пациентов с ХБП

- Более низкие дозы варфарина требуются для поддержания терапевтической антикоагуляции у пациентов с умеренным (снижение дозы примерно на 10%) и тяжелым нарушением функции почек (снижение примерно на 20%)
- У пациентов с продвинутыми стадиями ХБП труднее достигается целевой диапазон МНО (примерно 40% анализов вне диапазона)
- У пациентов с поздними стадиями ХБП отмечается повышенный риск чрезмерной антикоагуляции (отношение рисков 1,49 по сравнению с пациентами без почечной дисфункции)

Осложнения при применении варфарина у пациентов на ГД

Доклад Козловской Н.Л.

- **кровотечения** (риск усугубляется уже имеющейся уремической дисфункцией тромбоцитов, сопровождающей прогрессирование ХБП)
- **потенциальное кровотечение в случае незапланированной или экстренной операции** (например, у пациентов, ожидающих трансплантации трупной почки (в этих случаях операция может потребоваться раньше, чем возможна отмена варфарина))
- **некроз кожи**, предположительно вызванный дефицитом витамина К – редкое осложнение варфарина
- **кальцифилаксия** (кальцифицирующая уремическая артериолопатия – КУА)

Кальцифицирующая уремическая артериопатия = кальцифилаксия

- Редкое тяжелое осложнение ХБП, характеризующееся прогрессирующей кальцификацией меди сосудов кожи малого калибра (~100µм), сопровождающейся некрозами кожи и мягких тканей с выраженным болевым синдромом. В основе КУА, кроме кальцификации сосудов МЦР, лежит тромбоз

Частота кальцифилаксии среди пациентов с ТПН, находящихся на хроническом гемодиализе, составляет 3,49 на 1000 пациенто-лет. Однако она может развиваться и на ранних стадиях ХБП. Частота этих случаев среди больных КУА составляет 10-20%

Fresenius Medical Care North America (FMCNA) dialysis units. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. J Am Soc Nephrol. 2016;27:3421–3429. This large case–control study outlines calciphylaxis risk factors in chronic hemodialysis patients

Частота кальцифилаксии ~30 новых случаев в год среди диализных пациентов (Германия)

Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. Nephrol Dial Transplant. 2016 [Epub ahead of print] This study describes experience from German Calciphylaxis Registry for uremic and nonuremic patients with calciphylaxis



Помимо кожи и подкожной клетчатки, при КУА могут поражаться

- ✓ скелетные мышцы
- ✓ головной мозг, глаза
- ✓ лёгкие, кишечник

Частота КУА у пациентов с ХБП



Доклад Козловской Н.Д.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

Table 1. Stage of kidney disease at the time of CUA development

Status of kidney disease prior to CUA development (n = 253)	n (%)
Normal or mildly impaired renal function	7 (3)
CKD, non-dialysis	18 (7)
Functioning kidney graft	10 (4)
PD	25 (10)
Dialysis (HD + HDF)	193 (76)
ESRD (dialysis + transplantation)	228 (90)

Доклад Козловской Н.Д.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Другие причины кальцифилаксии

Наиболее часто КУА развивается у больных с терминальной почечной недостаточностью, однако ее развитие описано и при других состояниях

Заболевания	% случаев
Первичный гиперпаратиреоидизм	27,8
Злокачественные новообразования	22,8
Алкогольный гепатит	16,7
Аутоиммунные заболевания	5,5
Сахарный диабет	5,5
Применение Варфарина	25,0

50% пациентов с неуремической кальцифилаксией получали варфарин (n=170)

Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

% случаев

Женский пол 77

Варфарин 50

Ожирение 33

Аутоиммунные 22

заболевания

Сахарный диабет 32

Первичный 16

гиперпаратиреоз



Richa Bajaj, Marie Courbebaisse, Daniela Kroshinsky, Ravi I. Thadhani, Sagar U. Nigwekar. Calciophylaxis in Patients With Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. Mayo Clinic Proceedings, Volume 93, Issue 9, 2018, Pages 1202-1212, ISSN 0025-6196, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.06.001>

Кальцифилаксия

Терминология: «Кальцифилаксия», Кальцифицирующая уремическая артериолопатия (КУА)

Эпидемиология

- Преимущественно развивается у пациентов, получающих лечение ГД, возможно развитие на ранних стадиях ХБП и у пациентов с нормальной функцией почек¹
- Годичный уровень заболеваемости у гемодиализных пациентов ~ 0,04-1%¹
- Смертность в течение 1 года ~50-80%^{2,3}

Факторы риска^{2,4}

Демография	Заболевания и состояния	Лекарственные препараты
<ul style="list-style-type: none">• Женский пол• Европеоидная раса	<ul style="list-style-type: none">• Ожирение• 4-5 стадия ХБП• Повышение Ca^{2+} & PO_4 в сыворотке• Гиперпаратиреоз• Диабет• Дефицит протеинов C & S• Длительная терапия ГД• Постоянная локальная травматизация (инъекции гепарина, инсулин)• Аутоиммунные заболевания (АФС)	<ul style="list-style-type: none">ВарфаринСтероидыПрепараты кальцияЖелезоИнсулинВитамин D

1. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciophylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2016; e-pub ahead of print

2. Wazny LD, Raymond CB, Sood AR. Sodium thiosulfate, bisphosphonates, and cinacalcet for calciophylaxis. *CANNT J* 2009; 19(4): 25-27.

3. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, et al. Calciophylaxis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(1): 133-46.

4. Angelis M, Wong LL, Myers SA, et al. Calciophylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997; 122(6): 1083

Факторы риска кальцификации сосудов у пациентов с ХБП

Доклад Козловской Н.Л.

Традиционные факторы риска	Нетрадиционные (связанные с ХБП) факторы риска
✓ Артериальная гипертензия	✓ Гиперфосфатемия, продукт с высоким содержанием кальция и фосфата
✓ Дислипидемия	✓ Гипер - или гипопаратиреоз
✓ Сахарный диабет	✓ Высокая дозировка метаболитов витамина D
✓ Курение	✓ Хроническое воспаление
✓ Пожилой возраст	✓ Окислительный стресс
✓ Семейный анамнез преждевременной ишемической болезни сердца	✓ Метаболические нарушения: гипоальбуминемия, гипергомоцистеинемия
	✓ Снижение ингибиторов кальцификации (Фетуин-а)
	✓ Анемия

Кальцификация сосудов

Доклад Козловской Н.Л.

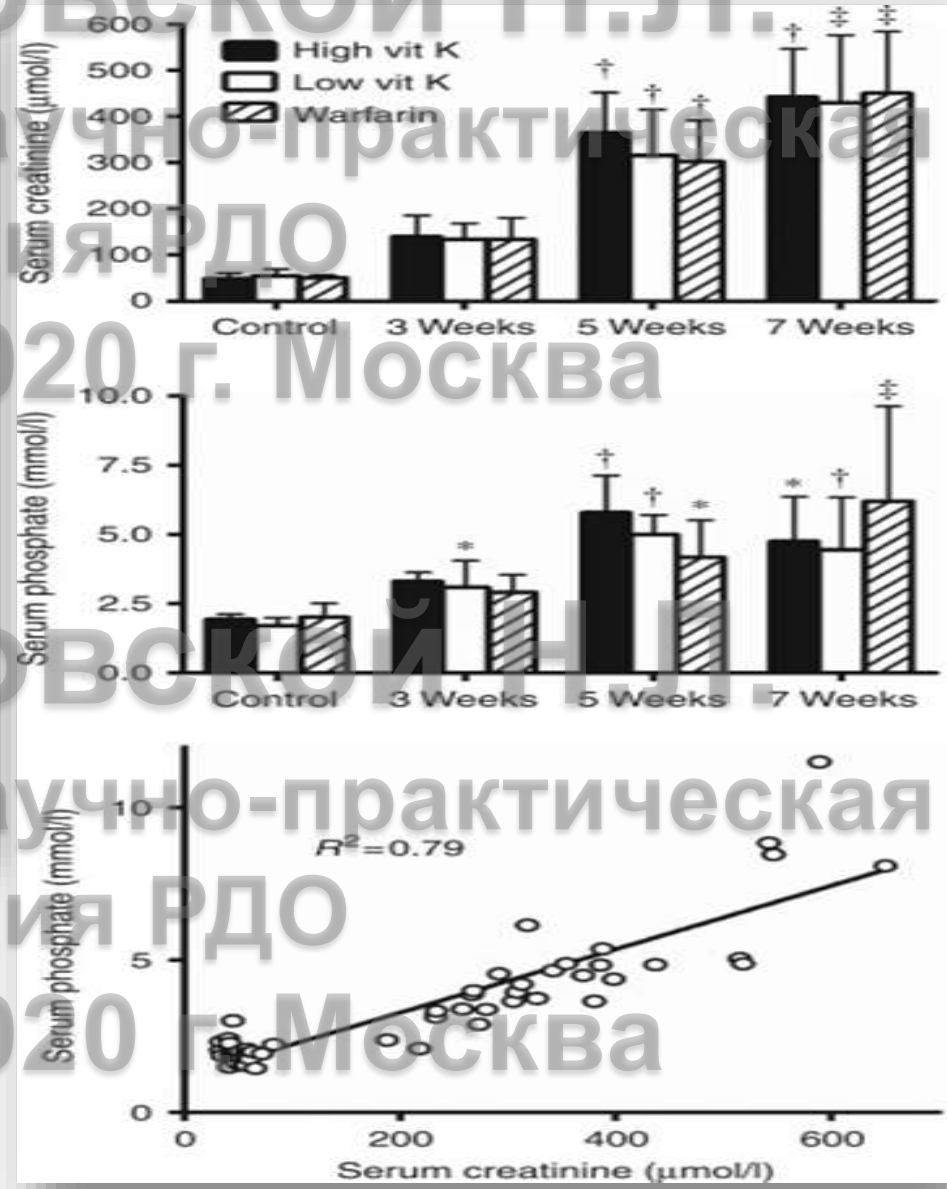
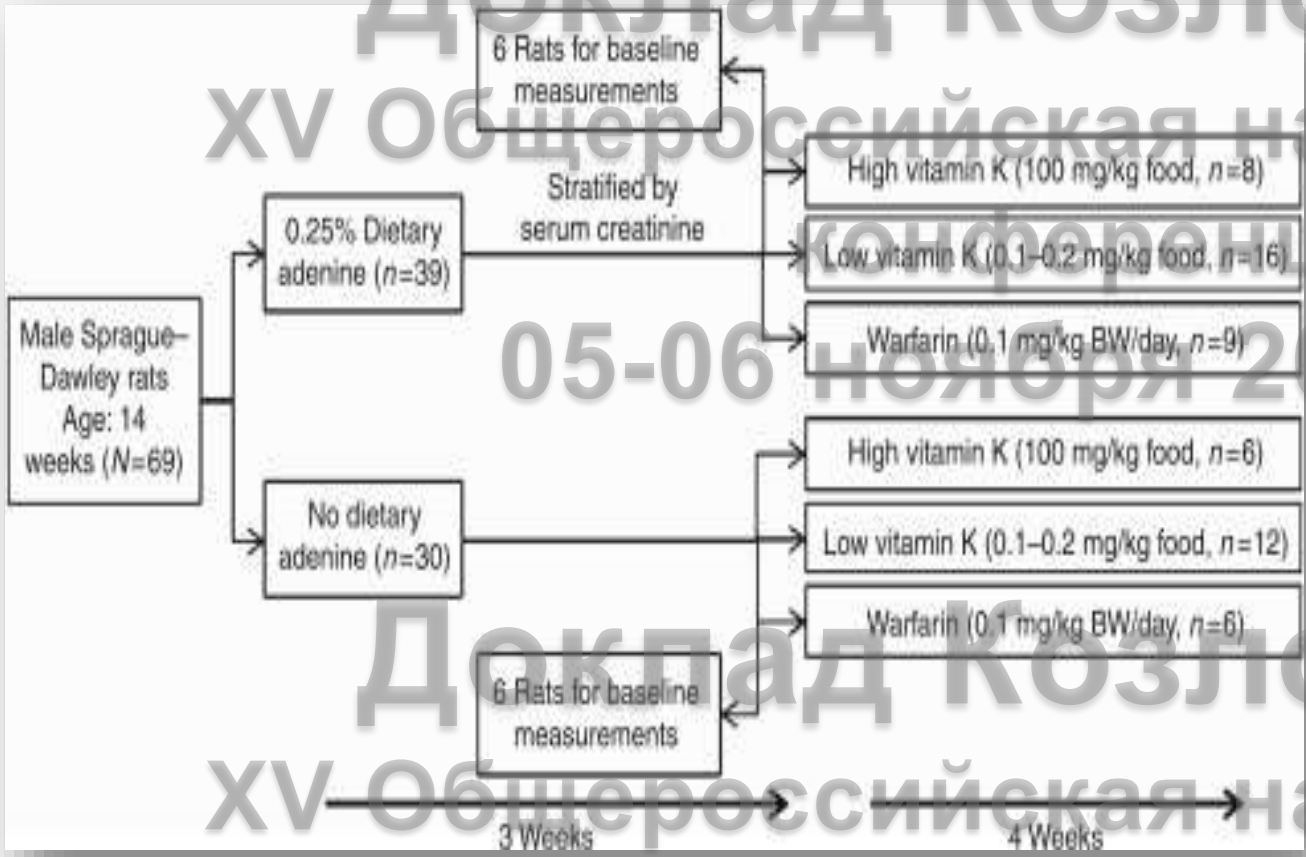
- кальцификация интимы
- кальцификация меди
- кальцификация сердечного клапана
- образование резистентного кальция (кальцифилаксия, кальцифицирующая уремическая артериопатия)
- инфантильная артериальная кальцификация

Table 1. Macrovascular calcification: a histoanatomic view.

Histoanatomic variant	Selected characteristics	Disease example/association
Atherosclerotic calcification	Cellular necrosis and debris Evolution of fibro-fatty plaque Calcium deposition with lipoproteins, cellular lipid debris Macrophages, T cells, endothelial dysfunction, platelet and myofibroblast activation Cartilage metaplasia/calcified cartilage, endochondrial bone formation Marrow formation with hematopoiesis visualized in advanced disease	Atherosclerosis Hypercholesterolemia Hypertension Inflammation Osteoporosis Similar histology in calcifying fibrotic myocardial infarct
Cardiac valve calcification	Interstitial cell activation/inflammation T cells, macrophages, interstitial adipocytes, and myofibroblasts Dystrophic calcium deposition Osteogenesis, intramembranous (nonendochondrial) bone formation Rare cartilage metaplasia/calcified cartilage, infrequent endochondrial bone formation Marrow formation with hematopoiesis visualized in advanced disease	Senile calcific aortic sclerosis Bicuspid aortic valve calcification Bioprosthetic valve calcification Hyperlipidemia Congenital bicuspid valve Rheumatic heart disease
Medial artery calcification (Mönckeberg's medial calcific sclerosis)	Adventitial activation/inflammation Macrophages, T cells, myofibroblasts, adipocytes, medial VSMCs and CVCs Matrix vesicles, with osteogenesis resembling intramembranous (nonendochondrial) bone formation No cartilage formation	Type 1 diabetes Type 2 diabetes End-stage renal disease Hyperphosphatemia
Vascular calciphylaxis	Amorphous calcium phosphate deposition with widespread organ and soft tissue involvement Serum calcium-phosphorus product >60 mg/dl No osteogenesis No chondrogenesis	End-stage renal disease Acute renal insufficiency with muscle injury Tumor lysis Iatrogenic hyperphosphatemia Warfarin overdose

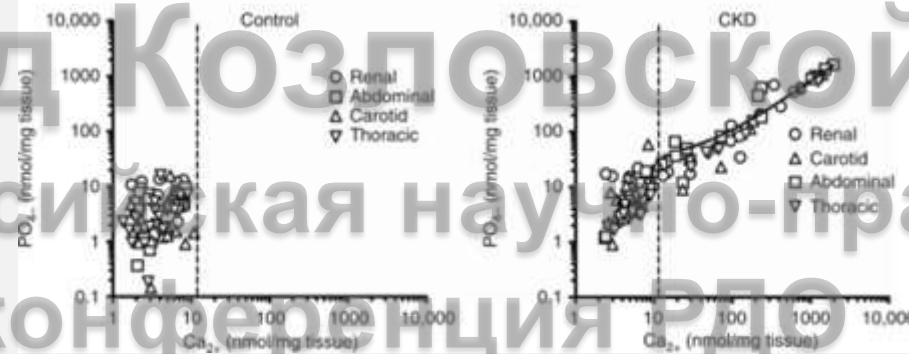
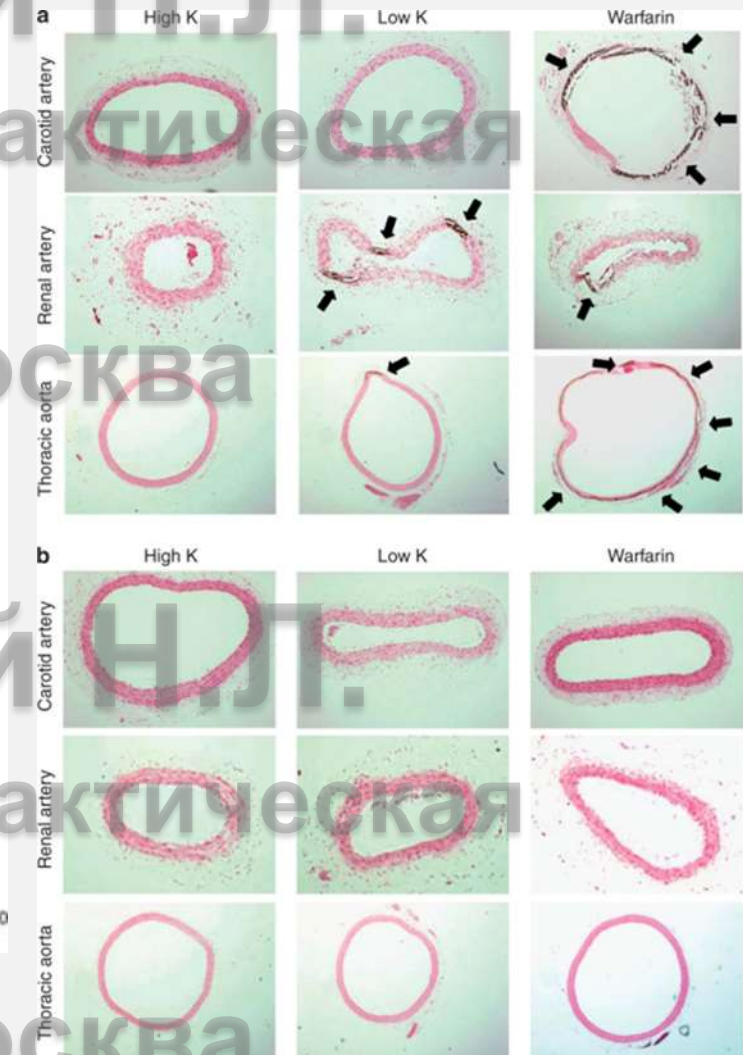
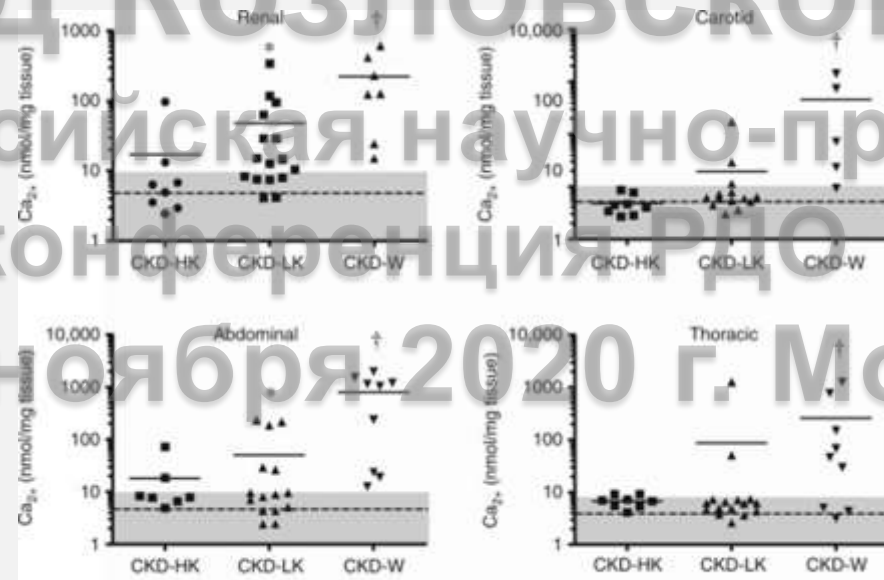
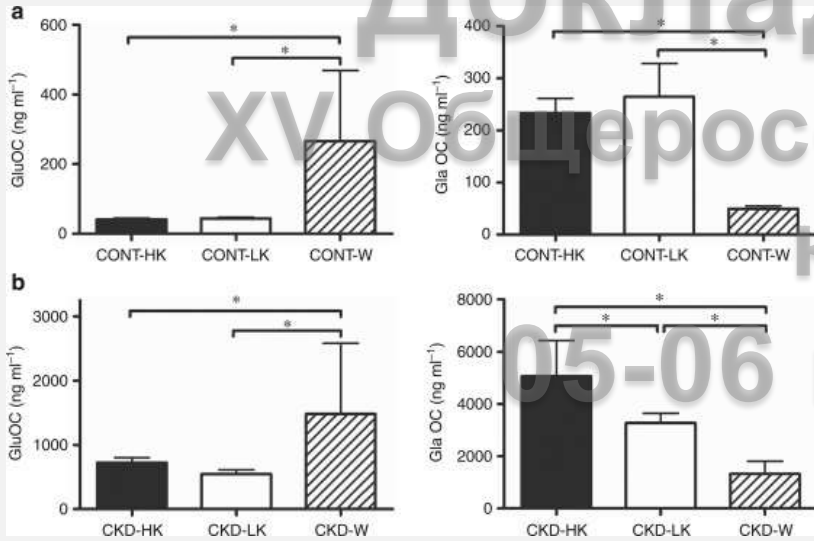
VSMCs – vascular smooth muscle cells; CVCs – calcifying vascular cells (adapted from Vattikuti R, Towler DA: Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004; 286: E686–96).

Роль витамина К в модификации механизмов, приводящих к кальцификации артерий в экспериментальной модели ХБП (1)



McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, Holden RM. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):835-44. doi: 10.1038/ki.2012.477. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23344475

Роль витамина К в модификации механизмов, приводящих к кальцификации артерий в экспериментальной модели ХБП (2)



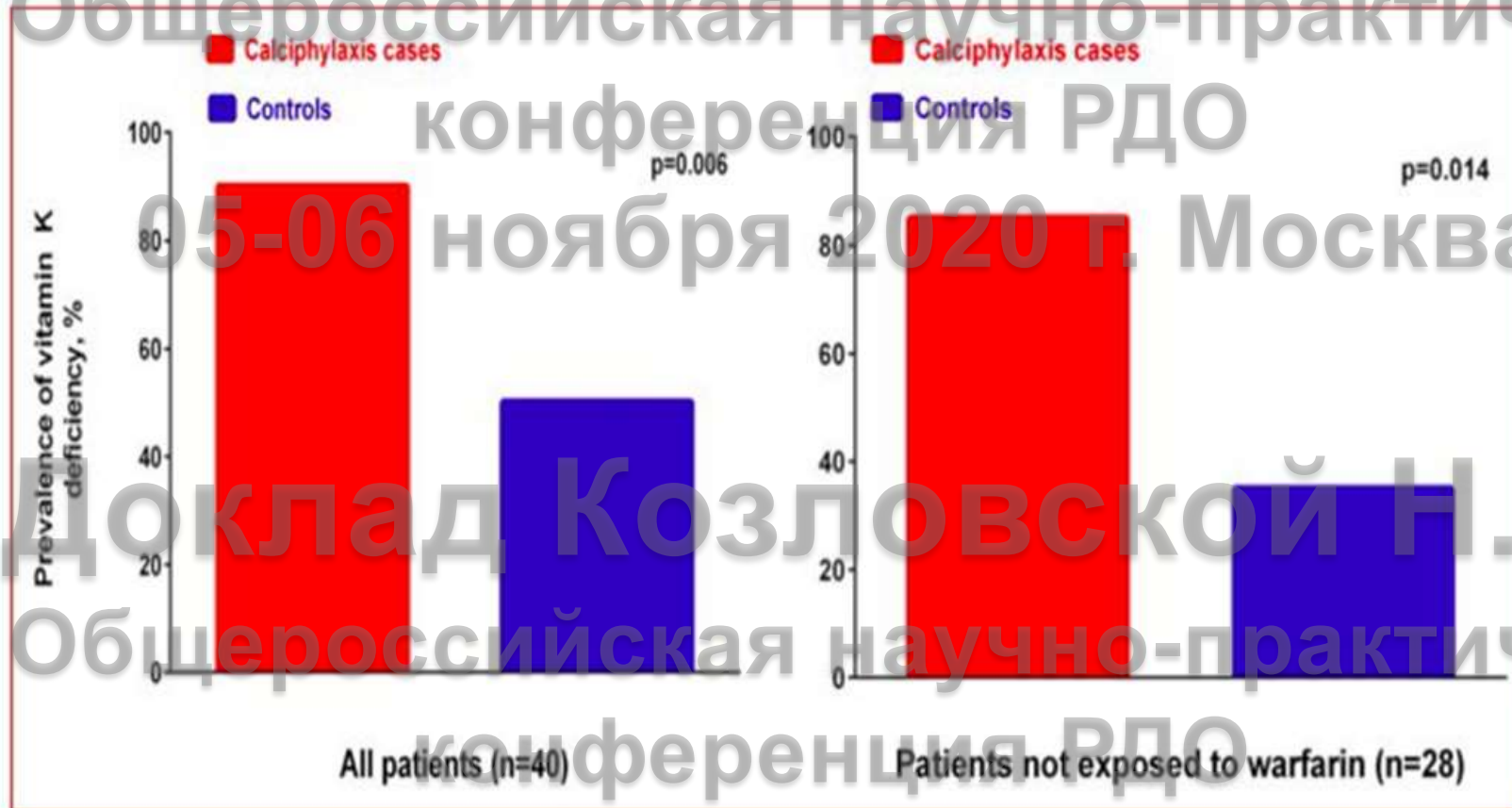
Tissue calcium levels (nmol/mg tissue) in the renal artery, carotid artery, abdominal aorta, and thoracic aorta, and the correlation between vessel calcium and phosphate levels in control and chronic kidney disease (CKD) animals

The effect of dietary vitamin K and warfarin treatment on the level of serum uncarboxylated osteocalcin (GluOC) and carboxylated osteocalcin (GlaOC)

Дефицит витамина К при кальцифилаксии

Доклад Козловской Н.Л.

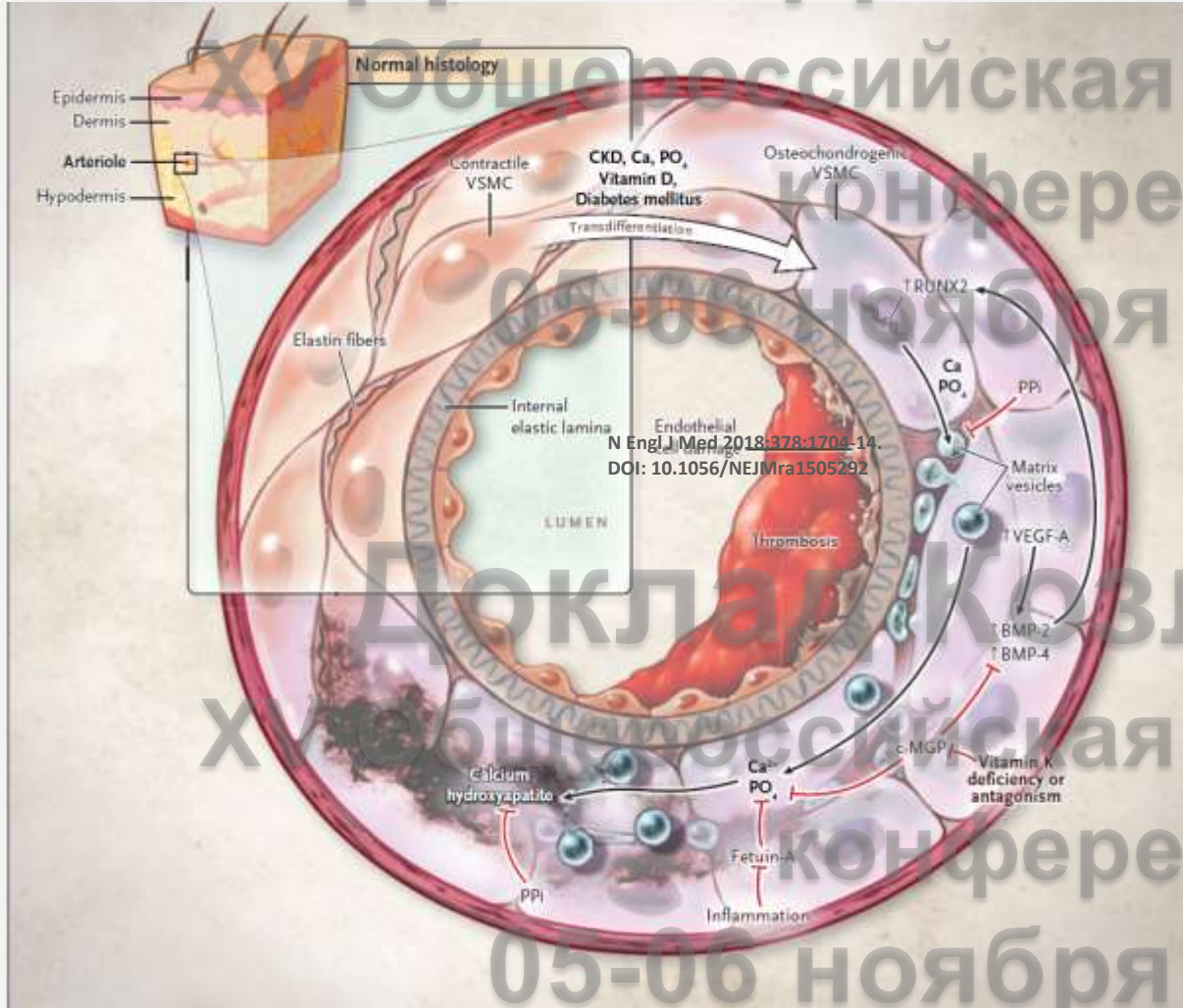
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО



05-06 ноября 2020 г. Москва

Патогенез кальцификации

Доклад Козловской Н.Л.



- При наличии хронической болезни почек (ХБП) гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС), вероятно, трансдифференцируются от сократительного фенотипа к остеохондрогенному фенотипу с помощью активированных факторов транскрипции, таких как RUNX2
- Трансдифференцированные клетки вырабатывают матричные везикулы, содержащие кальций (Ca) и фосфат (PO₄), которые образуют зародыши кристаллического гидроксиапатита во внеклеточном матриксе
- Баланс между промоторами кальцификации (например, BMP-2 и BMP-4) и ингибиторами (например, c-MGP, фетуином-A и PPI) определяет, будет ли артериола кальцифицироваться
- Недостаток или антагонизм витамина К блокирует карбоксилирование MGP, что способствует трансдифференцировке ГМКС и минерализации
- Трансдифференцированные ГМКС продуцируют меньше MGP, что приводит к каскадному эффекту. Адипоциты могут влиять на этот процесс, высвобождая VEGF-A. Кальцификация артериол в сочетании с деструкцией эндотелия и тромбозом в конечном итоге приводит к клиническим проявлениям

Варфарин – основной фактор риска кальцифилаксии в будущем у пациентов, начинающих лечение ГД (n=1030 случаев и n= 2060 контроль)

Доклад Козловской Н.Л.

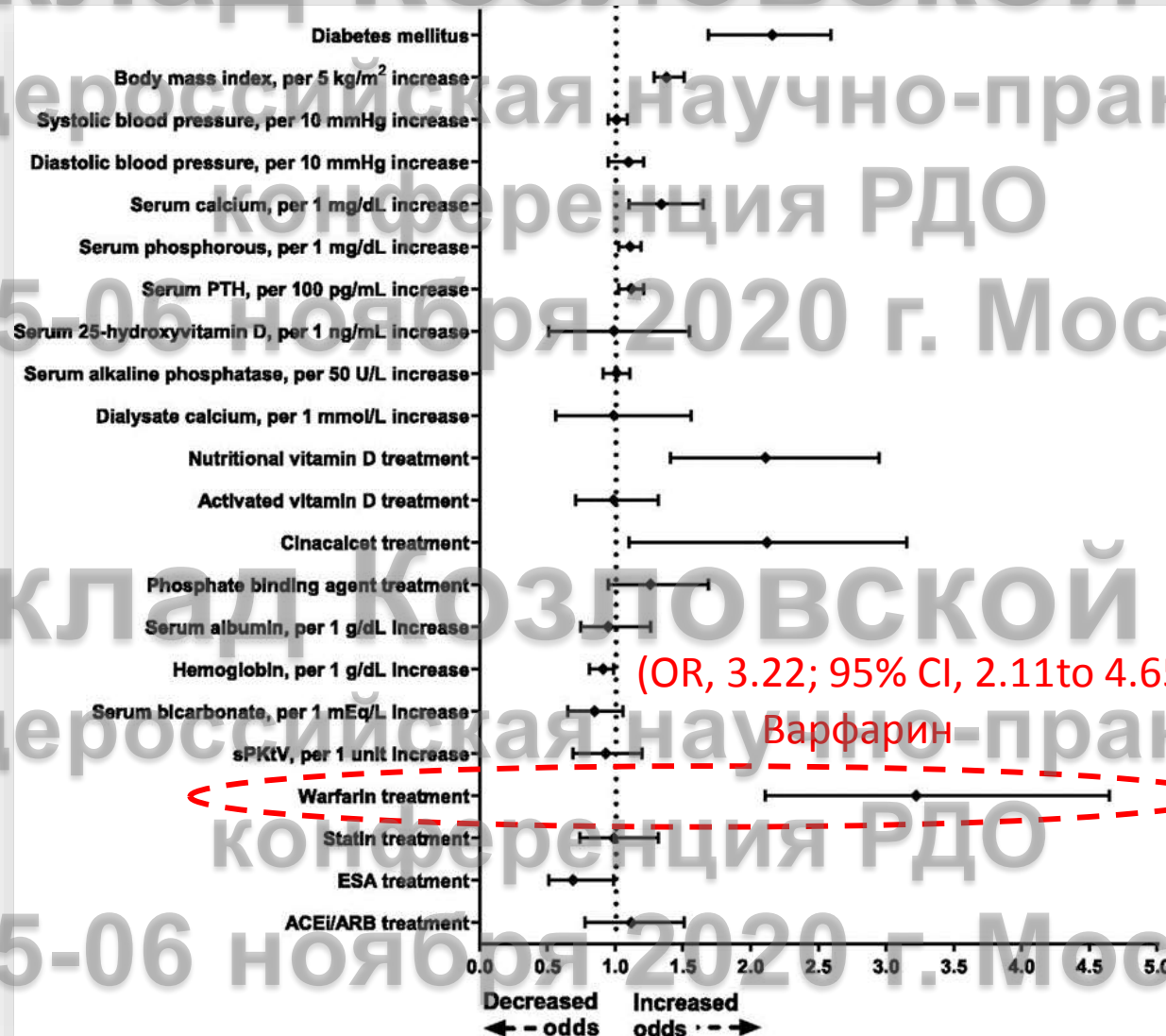
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Козловской Н.Л.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05-06 ноября 2020 г. Москва



CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors

Sagar U. Nigwekar,* Sophia Zhao,* Julia Wenger,[†] Jeffrey L. Hymes,[‡] Franklin W. Maddux,[‡] Ravi I. Thadhani,* and Kevin E. Chan*[‡]

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; [†]Division of Nephrology, University of North Carolina Kidney Center, Chapel Hill, North Carolina; and [‡]Medical office, Fresenius Medical Care North America, Waltham, Massachusetts

Кальцифилаксия: факторы риска, лечение и выживаемость (французская когорта)

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Calciphylaxis epidemiology, risk factors, treatment and survival among French chronic kidney disease patients: a case-control study

Raphaël Gaisne^{1,2*}, Morgane Péré³, Victorio Menoyo⁴, Maryvonne Hourmant¹ and David Larmet-Burgeot^{1,5}



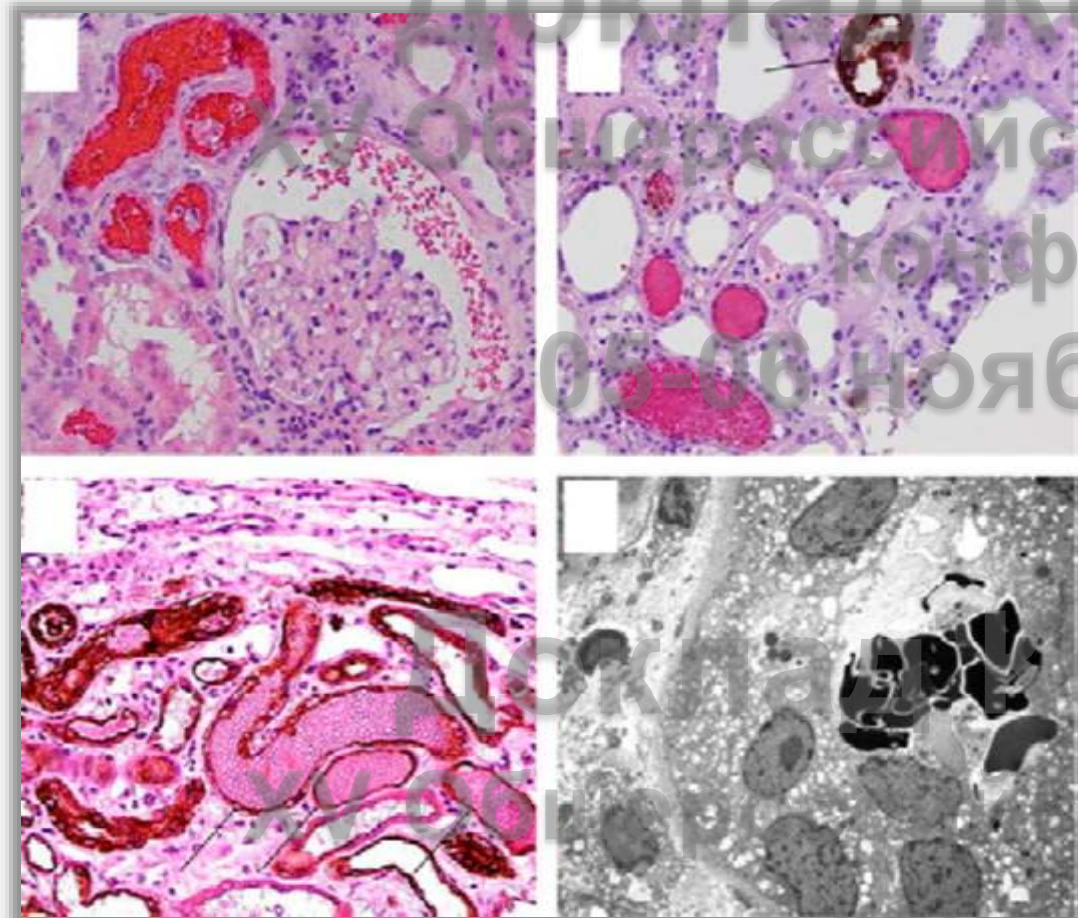
Table 5 Multivariate logistic regression analysis of risk factors of CUA in dialysis cases compared to matched dialysis controls

Parameter	OR (95% CI)	p-value
Body Mass Index, per 5 kg/m ² increase	1.56 (1.08–2.27)	0.02
Loss of weight within 6 months before diagnosis, per 1 kg increment	1.66 (1.22–2.26)	0.001
Coronary artery disease	5.52 (1.07–28.65)	0.04
Albumin variation between diagnosis and 6 months before, per 5 g/L increment	0.19 (0.05–0.70)	0.01
Serum phosphate (worst value within 6 months before onset of CUA), per 1 mmol/L increment	9.27 (1.70–50.68)	0.01
Vitamin K Antagonist	5.11 (1.29–20.29)	0.02

Выживаемость пациентов КУА и группы контроля



Нефропатия, ассоциированная с антикоагулянтами (ARN) (1)



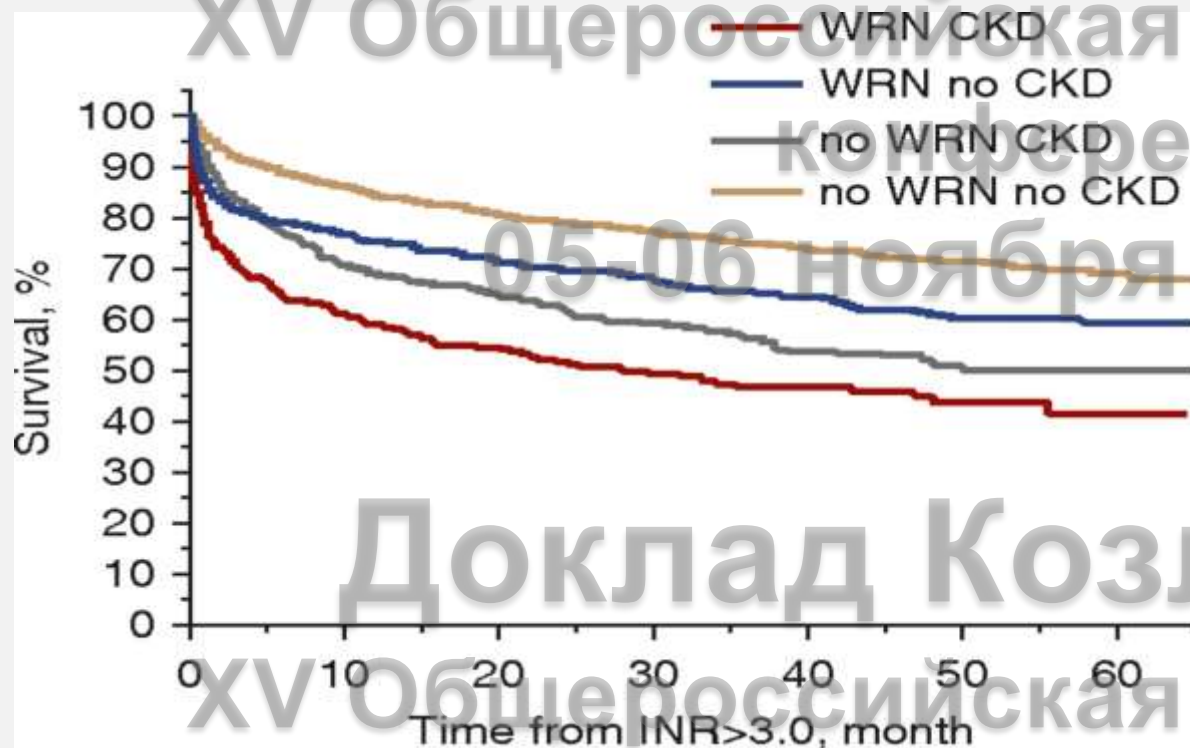
ARN: основные сведения

- Впервые описана в 2009г у пациента, получающего варфарин и имеющего избыточную антикоагуляцию (МНО 8)
- Первоначально названа «варфарин-ассоциированной»
- Ассоциирована с любыми антикоагулянтами, включая ПОАК, НМГ, НФГ , и даже антиагрегантами (двойная терапия)
- Клинические проявления: ОПП, гематурия
- Факторы риска: ХБП, старший возраст, ожирение, ХСН, СД, АГ
- Наиболее часто ARN развивается у пациентов с существующей гломерулопатией : IgA, ГН при ANCA- васкулите, ФСГС
- Распространённость: 20-31% среди получающих антикоагулянты
- В структуре нефробиопсий на долю ARN приходится ~ 0,5%
- Основные морфологические признаки – эритроциты в полости капсулы и эритроцитарные цилиндры в канальцах (отражение гломерулярного генеза гематурии)
- Условие развития ARN – избыточная антикоагуляция (МНО > 3) или начало антикоагулянтной терапии

Острый канальцевый некроз. В канальцах – эритроцитарные цилиндры. Эритроциты в пространстве капсулы Ш-Б.

Нефропатия, ассоциированная с антикоагулянтами (ARN) (2)

Выживаемость пациентов с ARN



Предполагаемые механизмы

- Механизмы развития ARN /WRN многообразны
- Обструкция канальцев эритроцитарными цилиндрами приводит к повреждению канальцевого эпителия
- Свободный гемоглобин из лизированных эритроцитов связывается с рецепторами на поверхности клеток эпителия, освобождая гем
- Гем активирует образование активных радикалов кислорода, перекисное окисление липидов и провоспалительные механизмы

- Повторные эпизоды ARN/WRN способствуют прогрессированию ХБП
- Риск смерти вдвое выше у пациентов ССЗ, у которых в ходе антикоагулянтной терапии развилось ОПП, чем у больных без ОПП

*Brodsky SV et al, J Am Soc Nephrol 2018; 29: 2787–2793,
Glasscock RJ CJASN 2019; 14: 935–937, Borinelli de Aquino Moura K et al.
Clinical Kidney Journal 2019; 12(3): 400–407*

Заключение

- Высокий риск кровотечений
- Развитие кальцифилаксии
- Трудность поддержания целевого МНО
- Зависимость от пищи
- Индивидуальная вариабельность реакции на препарат среди пациентов/непредсказуемый ответ
- Необходимость частого мониторинга
- Варфарин – широкая доступность (низкая цена)
- Длительная история использования
- Доказанный антикоагулянтный эффект

отменить

назначить

Назначить нельзя отменить

Заключение: где поставим запятую?

Доклад Козловской Н.Л.
Назначить нельзя, отменить !



- Женщины
- Ожирение
- Антифосфолипидный синдром (?)
- Дефицит протеинов С и S, антитромбина III
- Сахарный диабет
- Низкая приверженность к лечению
- Есть возможность использовать НОАК (высокая стоимость)

Доклад Козловской Н.Л.
Назначить, нельзя отменить !
05-06 ноября 2020 г. Москва

- Механический протез сердечного клапана

Спасибо за внимание