

Cévní kalcifikace u nemocných s chronickým selháním ledvin: epidemiologie, diagnostika a možnosti terapeutického ovlivnění

F. ŠVÁRA

Interní odd. Strahov, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

SOUHRN

Švára F.: Cévní kalcifikace u nemocných s chronickým selháním ledvin: epidemiologie, diagnostika a možnosti terapeutického ovlivnění

Výskyt cévních kalcifikací (CK) je v populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin významně vyšší než v běžné populaci. Vysoký výskyt CK a jejich progresse je jedním z faktorů vysoké morbidity a mortality této populace. Diagnostika CK je založena nejčastěji na radiologických a ultrazvukových vyšetřeních, metodika kvantifikace výskytu CK je ale značně nejednotná. Medikace, používaná ke komplexní léčbě CKD-MBD, může vývoj CK jak zpomalovat, tak i akcelarovat.

Klíčová slova: cévní kalcifikace, chronické selhání ledvin, fosfátové vazáče, vitamín D, kalcimimetika

SUMMARY

Švára F.: Vascular calcifications in patients with chronic kidney failure: epidemiology, diagnosis and possible therapy

Vascular calcifications (VCs) are significantly more frequent in patients with chronic kidney disease than in the normal population. The high incidence of VCs and their progression are among factors causing high morbidity and mortality in these patients. The diagnosis of VCs is most frequently based on radiological and ultrasound examinations. However, the methods used for quantifying the incidence of VCs are rather varied. Medications used to treat CKD-MBD may both decelerate and accelerate the progression of VCs.

Keywords: vascular calcifications, chronic kidney failure, phosphate binders, vitamin D, calcimimetics

Osteologický bulletin 2012;17(1):8–13

Adresa: MUDr. František Švára, Interní odd. Strahov VFN v Praze, Šermířská 5, 169 00 Praha 6, email: fsvara@atlas.cz

Došlo do redakce: 14. 11. 2011

Přijato k tisku: 23. 3. 2012

Úvod

Výskyt cévních kalcifikací (CK) v populaci pacientů s chronickým selháním ledvin je mimořádně vysoký. V závislosti na použité metodice až 92 % při použití moderních diagnostických zobrazovacích metod [1]. Vysoká prevalence cévních kalcifikací ale není specifickým posledních několika let, kdy se podstatně zvýšil průměrný věk dialyzované populace a podíl pacientů s DM. Starší studie na toto téma ukazují jen mírně nižší prevalenci [2,3] a nárůst v současnosti je spíše podmíněn lepší diagnostikou tohoto jevu.

Vývoj CK není samozřejmě jev specifický pro skupinu pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V epidemiologii, patofyziologii, v morfologii i v léčbě cévních kalcifikací je ale řada odlišností od běžné populace, kterým je třeba věnovat pozornost.

Diagnostika cévních kalcifikací

Diagnostika CK má dvě zásadní úskalí: jakou metodu zvolit a jakou oblast tepenného řečiště vyšetřovat. Obě tyto otázky spolu do jisté míry souvisí. Po stránce metodiky je

možné k diagnóze CK použít metody radiologické, ultrazvukové a v omezené míře autoptické (histologické).

Radiologické metody jsou založeny buď na běžném RTG snímku vybrané anatomické oblasti, nebo na modifikovaném CT vyšetření. Při běžném RTG vyšetření je přítomnost CK vyjádřena kvalitativně (pozitivní/negativní) nebo častěji kvantitativně, resp. semi-kvantitativně za použití indexů, vytvořených pro specifikovanou anatomickou oblast. Anatomicky se tato vyšetření provádějí jako boční snímek břišní aorty [4], aortálního oblouku [5], nebo rukou a pánve [6]. Z výše uvedeného výčtu je zřejmá značná nejednotnost v použití této metodiky, což je její velkou nevýhodou. Recentní klinická doporučení pro kostní problematiku u chronického onemocnění ledvin (KDIGO guidelines) tento problém částečně řeší tím, že jako screeningovou metodu doporučují konvenční RTG boční snímek břišní aorty [7], což pravděpodobně povede k jejímu většímu rozšíření a standardizaci. Výsledek tohoto semikvantitativního hodnocení bývá někdy označován podle svého autora jako Kaupilla score. Největšími výhodami této metody je jistě

téměř absolutní dostupnost, nízká radiační zátěž, nízká cena a jednoduché hodnocení, které nevyžaduje speciální software ani výpočetní techniku.

Hodnocení přítomnosti cévních kalcifikací (resp. jejich kvantifikace) za použití CT techniky se provádí jako tzv. electron beam CT (EBCT), nebo za použití moderních CT přístrojů jako multi-detekční CT (MDCT). Tyto technicky odlišné metody slouží k vlastnímu pořízení CT snímků a technicky jsou považovány za srovnatelné [8]. Cílovým orgánem pro CT vyšetření CK je téměř exkluzivně srdce, takže výsledek tohoto vyšetření popisuje míru přítomnosti CK v koronárních tepnách, v chlopňovém aparátu, event. v samotném myokardu. CT snímky jsou hodnoceny softwarem a výsledkem vyšetření je kvantitativní veličina, vyjádřená jako Agatstonovo skóre [9] nebo jako objemové skóre [10]. Výhodou CT metod je precizní, na lidském faktoru nezávislé hodnocení, které navíc popisuje výskyt cévních kalcifikací v srdci jakožto orgánu, jehož postižení je pro klinické konsekvence CK klíčové. Nevýhodou metod, založených na CT, je vyšší cena, náročnější technické vybavení a nezanedbatelná radiační CT zátěž.

Ultrazvukové techniky detekce a kvantifikace VK se používají v rámci běžného echokardiografického vyšetření [11] nebo při vyšetření specifikovaných periferních tepen, nejčastěji karotid a femorálních tepen. Výhodou metod založených na UZ je, mimo dostupnosti a nízké ceny, také nulová radiační zátěž. Nevýhodou je ale absence podrobnějšího skórovacího systému, takže výsledek vyšetření je jen velmi hrubě semikvantitativní, např. vyjádřený počtem kalcifikovaných chlopní při použití echokardiografie.

Diagnostika CK na základě autoptického vyšetření vzorku cévní stěny je metodou spíše používanou v klinickém výzkumu. Takové vyšetření lze bez poškození pacienta provést např. před renální transplantací odběrem cévní stěny zevní ilické tepny před založením tepenné anastomózy s tepnou renálního štěpu [12].

Epidemiologie CK u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Vysoká prevalence CK v populaci nemocných s chronickým onemocněním ledvin je dána koincidencí nespecifických faktorů rozvoje CK (tzn. takových, které se uplatňují i v běžné populaci, např. vysoký věk a diabetes mellitus) a faktorů specifických pro chronické onemocnění ledvin a jeho léčbu. Vliv specifických, jako je hyperfosfatémie, pozitivní kalciová bilance, oxidativní stres, chronický zánětlivý stav apod., je obzvláště vyjádřen u pacientů s nezvratným selháním ledvin ve stadiu dialyzační léčby.

Studii, které popisují prevalenci CK u nemocných s různým stupněm renální dysfunkce, je celá řada. Vzhledem k metodické, anatomické a populační nejednotnosti nepřekvapí vysoký rozptyl výskytu cévních kalcifikací, kolísající mezi 23 % [13] a 92 % [1]. Pokud bychom výběr zúžili na studie, kde detekce cévních kalcifikací byla provedena metodou EBCT nebo MDCT, pak bychom mohli vysledovat jasný trend k nárůstu výskytu CK v souvislosti s progresí renální insuficience. Ve studii s pacienty v predialyzačním stadiu renální nedostatečnosti (CKD 3-5) byl výskyt CK 51 % [14], u incidentních hemodialyzovaných pacientů (CKD 5D) 63 % [15] a u dlouhodobě dialyzovaných 92 %

[1]. Toto odpovídá celosvětovému konsenzu, že míra výskytu CK a jejich závažnost rostou s tíží renální dysfunkce a délkou event. dialyzační léčby.

Srovnatelná data, která by popisovala výskyt cévních kalcifikací ve všeobecné populaci, jsou jen limitovaná. Z důvodu radiační zátěže nejsou „non-renální“ pacienti vyšetřováni stejnými metodami, takže pro srovnání lze použít data ze studií, které byly cíleny na jinou oblast. Subanalýza španělské větve studie EVOS (zaměřené na osteoporózu) např. prokázala plynulý nárůst prevalence CK v závislosti na věku, ale i v nejvyšším věkovém rozmezí (nad 75 let) byl výskyt CK jen 60 % [16].

Několik neinterventních studií studovalo vývoj CK u pacientů s renální insuficiencí (dialyzovaných i nedialyzovaných) v čase. S určitou mírou zjednodušení lze konstatovat, že „přirozeným“ vývojem CK je pomalá, ale setrvalá progresie. Zajímavým zjištěním, které se v několika studiích opakovalo, byl fakt, že jedním z faktorů progresie byla vlastní přítomnost cévních kalcifikací iniciálně. Tzn. nemocní, kteří neměli CK na počátku sledovaného období, měli značnou šanci setrvat bez kalcifikací po celou dobu sledování (12–36 měsíců), kdežto pacienti s iniciálním průkazem CK většinou významně progredovali [17,18].

Morfologie a patofyziologie a CK u pacientů s onemocněním ledvin

Morfologicky se cévní kalcifikace CK u pacientů s onemocněním ledvin vyskytují ve dvou relativně oddělených formách: a to jako kalcifikace intimální (postihující t. intima) a mediální (postihující t. media).

Intimální cévní kalcifikace CK představují komplikaci pokročilé aterosklerózy (tudíž tento obraz není specifický pro onemocnění ledvin) a histologicky se jedná o kalcifikaci aterosklerotického plátu. Tyto léze bývají často stenózuující, tzn. mají dopad na perfuzi cílové oblasti. Postižení tepen tímto typem CK je většinou nelineární a tvoří jednotlivé léze, které postihují cévní stěnu nekontinuálně.

Mediální cévní kalcifikace CK naproti tomu většinou nevedou k výrazné stenóze tepny, kalcifikace je rovnoměrně rozmístěna po celém obvodu tepny. Hemodynamickým důsledkem mediálních CK není ischemie, ale snížená poddajnost (compliance) a zvýšená cévní rezistence. Průběh mediálních CK je většinou lineární. Mimo toho, že postihují tepennou stěnu po většině jejího obvodu, tak také postupují po stěně tepny kontinuálně v její délce. Tento typ postižení je specifický (i když ne absolutně) pro nemocné s DM a/nebo chronickým onemocněním ledvin. Je zřejmé, že oba typy postižení jsou mezní situace a u významné části nemocných je postižení tepenného řečiště kombinací obou typů CK.

Klinické odlišení typu cévních kalcifikací je možné spíše odhadem na základě analýzy rentgenového obrazu, použití jiných uvedených zobrazovacích metod je v tomto směru problematické. Některé publikace prokazují horší prognózu u pacientů s intimálním typem CK ve srovnání s mediálním typem postižení [19]. Takové rozdělení nemocných v běžné klinické praxi zatím nemá klinický ani terapeutický výstup.

Patogeneze cévních kalcifikací je značně komplexní proces, jehož popis přesahuje rámec této publikace. Původní představa, že se jedná o pasivní, spíše fyzikálně-chemický

(pod vlivem kalcia, fosforu a pH) než biologický proces, je v současnosti zcela opuštěna. Současné teorie vzniku CK považuje za klíčový moment vývoje CK dediferenciaci buněk hladké svaloviny cévních stěn (VSMC) a jejich fenotypovou přestavbu na buňky podobné chondrocytům a osteocytům (chondrocyte/osteocyte like cells). Tento proces probíhá jako důsledek nerovnováhy mezi prokalcifikačními a protikalcifikačními vlivy. Mezi prokalcifikační faktory patří vysoké sérové koncentrace kalcia a fosforu, vyšší věk, DM, podávání nativního vitamínu D, oxidativní stres aj., naopak mezi nejlépe prozkoumané inhibující faktory kalcifikace patří fetuin A, osteoprotegerin a MGP (Matrix Gla protein) [20].

Klinický význam cévních kalcifikací

Výskyt cévních kalcifikací a jejich dopad na dlouhodobé morbiditní a mortalitní ukazatele byl popsán v celé řadě publikací. Tyto práce byly provedeny se všemi skupinami „renálních“ pacientů, tzn. jak s nemocnými, léčenými hemodialýzou [6,19], tak i s pacienty na peritoneální dialýze [21], po transplantaci ledviny [22] nebo s chronickou renální insuficiencí v predialyzačním stadiu [23]. Bez ohledu na rozdílnou použitou metodiku detekce CK bylo ve vzácné shodě ve všech těchto studiích prokázáno, že přítomnost CK nebo jejich progresse jsou nezávislým prediktorem pro celkovou a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Léčba cévních kalcifikací

V současné době není v klinické praxi žádný preparát ani léčebný postup, jehož primární indikací by byla léčba cévních kalcifikací. Hlubší pochopení patofyziologie cévních kalcifikací dává naději, že se takový prostředek v léčbě pacientů s chronickým onemocněním ledvin v budoucnu objeví.

Na druhé straně, řada faktorů rozvoje CK je terapeuticky ovlivnitelná a dobře je např. dokumentován vliv preparátů používaných k léčbě kostní a minerálové poruchy při onemocnění ledvin (CKD-BMD). Jedná se o různé typy fosfátových vazačů, různé typy aktivátorů receptoru vitamínu D (VDRA) a kalcimimetikum cinacalcet.

Fosfátové vazače

Fosfátové vazače jsou podávány dialyzovaným pacientům s cílem snížit absorpci fosfátů přijatých p. o. ve stravě, a tím udržet sérovou fosfatémii na doporučených hodnotách. Z pohledu vlivu na incidenci a prevalenci CK je kruciólní rozdělení používaných fosfátových vazačů na preparáty kalciové a nekalciové.

Mezi **kalciové preparáty** patří zejména kalcium karbonát a kalcium acetát. Jejich používání v indikaci fosfátového vazače je provázeno řadou nežádoucích účinků. Mimo obstrukce a jiných GIT potíží to je zejména indukce hyperkalcémie jako důsledek pozitivní kalciové bilance, ke které dochází absorpcí části orálně podaného kalcia. V podmínkách renální insuficience nebo dialyzační léčby má organismus velmi limitované možnosti exkrece nadbytečného kalcia, a tak je akcelerace tvorby CK logickým následkem. Konkomitantní podávání neselektivních preparátů vitamínu D, např. nativního kalcitriolu, tuto situaci jen zhoršuje.

Progrese CK při podávání kalciových vazačů byla prokázána jak v placebem kontrolovaných studiích [24,25], tak

i ve srovnání s nekalciovými vazači, kde kalciové vazače představovaly kontrolní skupinu [26].

Jasně dokumentovaný potenciál kalciových vazačů indukovat tvorbu CK byl zohledněn v recentních klinických doporučeních [7], které sice zdůrazňují snahu o snížení abnormální fosfatémie, současně ale trvají na udržení normokalcémie a doporučují omezovat používání vazačů na bázi kalcia, a to zejména u pacientů s již prokázaným výskytem CK nebo s adynamickou kostní nemocí (kde není předpoklad inkorporace kalcia do skeletu). Maximální doporučená dávka těmito klinickými doporučeními definována ale není.

První alternativou k fosfátovým vazačům na bázi kalcia byl **sevelamer hydrochlorid (Renagel®)**, uvedený do široké klinické praxe v 90. letech minulého století. Z pohledu ovlivnění laboratorních parametrů CKD-BMD je důležité, že sevelamer nemá z GIT žádnou absorpci a neobsahuje žádné kalcium. Nijak tedy neovlivňuje bilanci kalcia, což mu dává předpoklad pro zpomalení progresse CK. Sevelamer je chemicky příbuzný pryskyřičným hypolipidemikům a částečně si uchovává svoji schopnost vázat cholesterol a řada prací dokumentuje snižování LDL-cholesterolu o cca 30 % jako vedlejší efekt léčby sevelamerem [27,28].

V přímém srovnání s kalciovými vazači formou prospektivní randomizované kontrolované studie (RCT) se ukázalo, že při léčbě sevelamerem dochází ke statisticky významně nižší progresi CK než při použití kalciových vazačů (Treat to goal studie [26], RIND studie [29]). Jiná RCT podobného designu (CARE-2) ale tyto závěry nepotvrdila, resp. prokázala stejnou míru progresse CK za předpokladu, že obě skupiny dosahují stejných parametrů lipidového metabolismu [30]. Je tedy možné, že část benefitu sevelameru ve smyslu zpomalení progresse CK je zprostředkována jinými mechanismy než jen snížením sérové fosfatémie, a to snížením LDL-cholesterolu, nebo ovlivněním zánětlivého stavu (snížením sérového CRP), hyperurikémie nebo oxidativního stresu [31].

Výše uvedené studie dávaly naději, že zpomalení progresse CK při léčbě hyperfosfatémie sevelamerem může snížit celkovou a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Velká prospektivní randomizovaná studie DCOR tento předpoklad ale nepotvrdila [32,33].

Druhým zástupcem skupiny nekalciových vazačů fosfátů je **lanthan karbonát (Fosrenol®)**. Jeho klinická bezpečnost, efektivita a dopad na kostní histomorfometrii byl dokumentován v několika studiích [34–36]. V žádné z těchto relativně velkých studií s lanthan karbonátem nebyl posuzován jeho vliv na rozvoj CK. Na základě známých biochemických vlastností lanthan karbonátu (efektivní vazač fosfátu, nulový obsah kalcia, minimální GIT absorpce) a několika prací, provedených na zvířatech, lze předpokládat, že jeho užívání povede spíše k zpomalení progresse CK. Tento předpoklad částečně potvrdila zatím jediná publikovaná RCT [37]. Jedná se ale o práci z jednoho centra s malým počtem pacientů.

Aktivátory receptoru vitamínu D (VDRA)

Při posuzování vlivu VDRA je nutné (stejně jako u fosfátových vazačů) rozlišovat jednotlivé preparáty, protože jejich vliv na rozvoj CK je právě jedním z důležitých rozdílů mezi jednotlivými molekulami.

Tradičně a dlouhodobě používaný **kalcitriol** je známý svou schopností potencovat rozvoj CK [38]. Tento fenomén je známý z minulosti, kdy byl kalcitriol jednou farmakologickou možností suprese sekundární hyperparathyreózy a byl podáván ve velkých dávkách [39,40]. Nepříznivý prokalcifikační vliv kalcitriolu je částečně zprostředkován jeho mineralotropním působením – zvýšená střevní absorpce kalcia a fosforu zvyšuje sérové koncentrace těchto minerálů. Práce na experimentálních zvířatech ale naznačují, že ve farmakologických dávkách podporuje rozvoj CK také přímo, cestou inhibice exprese PTHrP (PTH related peptide) [41].

Současná léčebná doporučení už nekladou primární důraz na supresi PTH hladin jakožto primární terapeutický cíl, navíc cílové rozmezí pro hodnoty PTH se rozšířilo [7], což obojí vede ke snižování dávek podávaného kalcitriolu. Tato změna taktiky léčby sekundární hyperparathyreózy (spolu s uvedením nekalciových vazáčů fosfátů) snižuje rizika, spojená s potenciálně prokalcifikačním účinkem kalcitriolu.

Mineralotropní nežádoucí účinky kalcitriolu byly jedním ze stimulů pro vývoj syntetických analogů vitamínu D, tzn. molekul, které by si zachovaly schopnost suprese patologicky zvýšené tvorby PTH a pozitivní pleiotropní ovlivnění, ale na druhé straně by postrádaly (či minimalizovaly) negativní efekt na kalcémii a fosfatémii. Tyto molekuly bývají označovány jako selektivní aktivátory receptoru vitamínu D (selective VDRA). V ČR dostupný **parikalcitol (Zemplar®)** je nejvýznamnějším zástupcem této skupiny.

Rozdíly v ovlivnění biochemických parametrů CKD-BMD při léčbě parikalcitolem vs. kalcitriolem byly prokázány řadou prací na zvířecích modelech [42,43] a částečně formou RCT na populaci dialyzovaných pacientů [44]. Snižené ovlivnění sérových koncentrací kalcia a fosforu je logickým předpokladem, aby parikalcitol ve srovnání s kalcitriolem méně potencoval tvorbu CK. Tento fenomén je dobře dokumentovaný, i když v současnosti zatím pouze pracemi, provedenými s laboratorními zvířaty [45,46]. Stejně jako u nekalciových vazáčů fosfátu, i v případě parikalcitolu může být část benefitního působení parikalcitolu zprostředkována jinými mechanismy než ovlivněním kalcémie a fosfatémie, např. cestou snížení chronického zánětlivého stavu [47] nebo cestou ovlivnění fetuinu A [48].

Kalcimimetika

Cinacalcet je první a zatím jedinou látkou ze skupiny kalcimimetik, která byla uvedena do klinické praxe. Mechanismem účinku cinacalcetu je nepřímá aktivace kalcium-sensing receptoru (CaR). Vazbou na transmembránovou část receptoru cinacalcet indukuje konformační změny, které mají za svůj důsledek zvýšení citlivosti na extracelulární koncentraci kalcia. Takové buňky pak reagují podobně, jako kdyby byly vystaveny zvýšené kalcémii. Kalcium sensing receptor byl od doby svého objevení lokalizován v řadě orgánů, terapeuticky je ale zatím využívána pouze jeho vysoká exprese na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek, kde podání cinacalcetu blokuje sekreci parathormonu.

Mimo poklesu sérových koncentrací PTH dochází při léčbě cinacalcetem také k poklesu sérových koncentrací kalcia a fosforu. Z dlouhodobých klinických efektů se ukazuje (na základě hodnocení observačních studií), že cinacalcet ve

srovnání s „běžnou“ léčbou může snižovat riziko parathyroidectomie, zlomeniny a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin [49] a snižovat celkovou mortalitu [50]. Prospektivní RCT, které by potvrdily tyto dlouhodobé klinické efekty, jsou v současnosti krátce před svým dokončením.

Snížení sérových koncentrací PTH, kalcia a fosforu dává jasný předpoklad, že při léčbě cinacalcetem by se měla zpomalovat progres CK, což bylo mj. prokázáno v pracích na zvířecích modelech [51]. K potvrzení této hypotézy v lidské populaci pacientů s chronickým selháním ledvin byla uspořádána velká prospektivní RCT, studie ADVANCE.

Tato studie je jedním z nemnoha sledování, ve kterých je vývoj CK primárním endpointem. Jako metoda sledování CK bylo zvoleno MDCT, přítomnost CK byla kvantifikována v koronárních tepnách, hrudní aortě, mitrální a aortální chlopni jak stanovením Agatstonova, tak i objemového skóre. MDCT vyšetření bylo provedeno při vstupu do studie, po 28 a 52 týdnech (konec sledování). Do studie bylo zařazeno 737 pacientů, ale díky přísným kritériím pro vstup do studie bylo randomizováno 360 prevalentních hemodialyzovaných pacientů. Zařazovací kritéria obsahovala mj. podmínku minimálního (> 30) Agatstonova skóre při vstupu, biochemické parametry musely splňovat indikační kritéria pro cinacalcet, vyloučeno bylo používání nekalciových vazáčů fosfátů. Pacienti byli na vstupu do studie randomizováni k léčbě cinacalcetem + nízkými dávkami libovolného vitamínu D nebo k léčbě variabilními dávkami vitamínu D. Obě skupiny byly mezi sebou adekvátně balancovány ve smyslu laboratorních vstupních parametrů, komorbidit a jiných anamnestických dat, s výjimkou vstupní koncentrace fosforu (vyšší ve skupině cinacalcet + nízké dávky vit. D) a výskytu městnavého srdečního selhání (nižší ve skupině cinacalcet + nízké dávky vit. D). Rovněž výskyt CK na vstupu do studie byl v obou skupinách rovnoměrný [52]. 235 subjektů dokončilo studii a bylo předmětem jejího hodnocení.

Ve všech sledovaných lokalitách (koronární tepny, hrudní aorta, mitrální a aortální chlopeč) a při použití obou kvantifikačních technik se ukázala léčba cinacalcetem a nízkými dávkami vit. D jako benefiitní, i když rozdíl proti kontrolní skupině nedosáhl ve všech lokalitách statistické významnosti. Primární endpoint studie, kterým byl medián % změny (nárůstu) CK v koronárních tepnách, hodnocený metodou Agatstonova skóre nebyl zlepšen statisticky významně ($p = 0,073$), při použití objemového skóre ve stejné lokalitě byl rozdíl ve snížení nárůstu CK v prospěch skupiny intervenované cinacalcetem statisticky významný. Stejně tak byl statisticky významně snížen nárůst kalcifikace aortální chlopně, a to obojí metodikou [53]. Bude-li pozitivní trend v ovlivnění dlouhodobých klinických výsledků cinacalcetem mít dopad i na mortalitu a morbiditu, prokáže mj. v současnosti končící studii EVOLVE.

Závěr

Vysoká prevalence cévních kalcifikací a jejich progresivní vývoj je u skupiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin podmíněn kumulací nespecifických a specifických rizikových faktorů. Vývoj cévních kalcifikací často neprobíhá kontinuálně, ale chová se jako „prahová“ veličina, kdy ke klinicky detekovatelné, akcelerované progresi dochází až po dosažení určité míry kalcifikace v dané oblasti. V současné

době není znám žádný terapeutický postup, který by dokázal vývoj cévních kalcifikací zastavit nebo dokonce umožňoval regresi již vzniklých CK. Dokonce i pacienti po transplantaci ledviny, u kterých je náhrada funkce ledvin zajištěna nekomplexněji, v dalším sledování CK progredují, i když pomaleji než srovnatelná populace, pokračující v dialyzační léčbě [54]. Část faktorů, které se na progresi CK podílejí, je terapeuticky neovlivnitelná.

Současná léčba, resp. spíše management cévních kalcifikací spočívá ve snaze zpomalit vývoj CK u pacientů, kde ještě nejsou CK vytvořeny, a zpomalit progresi CK tam, kde již vytvořeny jsou. Kompenzace laboratorních parametrů CKD-BMD je primárním terapeutickým cílem, preferenčně za použití takových terapeutických postupů, u kterých byl prokázán potenciál progresi cévních kalcifikací zpomalovat.

Literatura:

- Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al. Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* 2004; 27:527–533.
- Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997;77(1):37.
- Meema HE, Oreopoulos DG. Morphology, progression, and regression of arterial and periarterial calcifications in patients with end-stage renal disease. *Radiology* 1986;158(3):671.
- Kaupila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-years follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132:245–250.
- Ogawa T, Ishida H, Matsuda N et al. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009;13:301–306.
- Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, Negrao AP. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480–1488.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; Suppl 113:S1–S130.
- Mieres JH, Shaw LJ, Arai A et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of men with suspected coronary artery disease: *Circulation*. 2005; 111(5):682.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
- Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807–814.
- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2037–2040.
- Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes SC et al. Ultrastructural Analysis of Vascular Calcifications in Uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:689–696.
- Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G et al. Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:479–484.
- Russo D, Corrao S, Miranda I et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27:152–158.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815–1824.
- Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporosis International* 2011;14(6):520–524.
- Sigrist MK, Taal MW, Bungay P et al. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 1241–1248.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815–1824.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
- Nitta, K. Vascular Calcification in Patients With Chronic Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00979.x
- Wang AY, Wang M, Woo J et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:159–168.
- Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005;67: 2015–2020.
- Sigrist MK, Taal MW, Bungay P et al. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 1241–1248.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478.
- Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S et al. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1489.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245.
- Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907.
- Burke SK, Dillon MA, Hemken DE et al. Metaanalysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:133.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815–1824.
- Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952–965.
- Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005;149(5):820.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72: 1130–1137.
- St Peter WL, Liu J, Weinhandl E et al. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008;51:445–454.
- Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65:191–202.
- Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005;100:c8–19.
- Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008;70:284–295.
- Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr PG. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology* 2011;16(3):290–298.
- Tukaj C, Kubasik-Juraniec J, Kraszpulski M. Morphological changes of aortal smooth muscle cells exposed to calcitriol in culture. *Med Sci Monit* 2000; 6(4):668.
- Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990;38(5):931.
- Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997;77(1):37.
- Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998; 98(13):1302.
- Nakane M, Fey TA, Dixon DB et al. Differential effects of Vitamin D analogs on bone formation and resorption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;98:72–77.
- Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂D₂ and 1α-hydroxyvitamin D₂ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 2002;62:1277–1284.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63(4):1483.
- Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72(6):709.
- Wu-Wong JR, Melnick J. Vascular calcifications in chronic kidney failure: role of vitamin D receptor. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(3):237–247.
- Stenvinkel P, Ketteler M, Girndt M et al. IL-10, IL-6, and TNF-α: Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216–1233.
- Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Bohm R

- et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361:827–833.
49. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68(4):1793.
 50. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, Liu J, St Peter WL. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of haemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;78(6):578.
 51. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and acalcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 73:300–307.
 52. Floege J, Raggi P, Block GA et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1916–1923.
 53. Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327–1339.
 54. Moe SM, O'Neill KD, Reslerova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2387.