СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ С ВТОРИЧЕН ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗЪМ

Светлана Стайкова

*УС по нефрология, хемодиализа и токсикология,
Катедра по вътрешни болести,
Факултет по медицина,
Медицински университет - Варна*

РЕЗЮМЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) се установяват често при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и са водеща причина за заболяемост и смъртност при пациенти на диализно лечение. Рискът от ССЗ е по-висок при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) – 5-ти стадий, при който смъртността достига почти 100 пъти, отколкото в общата популация. Около 80% от пациентите на диализа имат левокамерна хипертрофия (ЛКХ) още преди започване на екстракорпоралното лечение. ЛКХ е адаптивен процес, който се развива в резултат на повишената работа на сърцето, поради продължително и прекомерно увеличено налягане (повишено преднатоварване) и обемно натоварване (повишено преднатоварване). Задълбочаването на анемичният синдром, неконтролираната артериална хипертония, доказаният захарен диабет и вторичния хиперпаратиреоидизъм, са широко разпространени при пациенти с ХБЗ. Артериалната калцификация е описана, като пасивно отлагане на аморфен материал в условията на хиперфосфатемия и преходни увеличения на нивата на серумният калций, регистрирани в хода на ХБЗ.

Ключови думи: сърдечно-съдов риск, ХБЗ, калцификати, хиперфосфатемия

ВЪВЕДЕНИЕ

Наличието на рисковите фактори - АХ, хранителен статус, възпалителни заболявания, хиперфосфатемия имат значение, не само за ВтХПТ, но и за повишаване на ССЗ. Консенсус по отношение на оптималната паратиреоидна функция все още не е приет. Важно е да се контролира и поддържа Р и Са в оптималният им диапазон, още преди да се започне контролирането на паратиреоидния хормон (PTH) (3,6).

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) се установяват често при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и са водеща причина за заболяемост и смъртност при пациенти на диализно лечение. Рискът от ССЗ е по-висок при пациенти с ХБЗ – 5-и стадий, при който смъртността достига

CARDIOVASCULAR ARCHITECTURAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Svetla Staykova

*ES Nephrology, Dialysis and Toxicology,
Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are common in patients with chronic renal failure and are the leading cause of morbidity and mortality in patients on dialysis treatment. The CVD score is higher in patients with chronic kidney disease (CKD) (5th stage), where mortality reaches almost 100 times that of the general population.

Approximately 80% of the patients on dialysis have left ventricular hypertrophy (LVH) even before extracorporeal treatment is started. LVH is an adaptive process that develops as a result of increased heart rate due to continuous and excessively increased pressure (increased overload) and bulk load (increased overload). Deepening of anemic syndrome, uncontrolled arterial hypertension, proven diabetes mellitus and secondary hyperparathyroidism are widespread in patients with CKD.

Initially, arterial calcification was described as passive deposition of amorphous material under conditions of hyperphosphatemia and transient increases in calcium levels recorded during CKD.

Keywords: cardiovascular risk, CKD, calcifications, hyperphosphatemia

INTRODUCTION

The presence of risk factors – arterial pressure, nutritional status, inflammatory diseases, hyperphosphatemia are important not only for cardiovascular diseases, but also for elevation of secondary hyperparathyroidism (SHPT). Consensus on the optimal parathyroid function has not yet been reached. It is important to control and maintain P and Ca in their optimal range even before PTH (parathyroid hormone) control is initiated (3,6).

Cardiovascular diseases (CVD) are common in patients with chronic renal failure and are the leading cause of morbidity and mortality in patients on dialysis treatment. The CKD score is higher in patients with chronic kidney disease (CKD) at the 5th stage where the mortality rate is almost 100 times higher than that of the general population.

Today, heart disease is defined as a unique, power-

почти 100 пъти, отколкото в общата популация. Днес сърдечните заболявания се определят като уникален самостоятелен, мощен сърдечно-съдов фактор, съчетаващ взаимно потенциращи се субфактори, някои с доказано самостоятелно значение.

Бъбречните нарушения са причина за повишаване на артериалното кръвното налягане, като в патогенезата на ренопаренхимната хипертония има специфични механизми, свързани с бъбречното заболяване и прогресията му - ограничаването на филтрационната повърхност и ГФ, ретенцията на натрий, повишена активност на симпатикуса, неадекватно активираната РААС, променена концентрация на натриуретичен пептид, ендотелна дисфункция.

Сърдечната недостатъчност е често срещано усложнение при пациенти на диализа, както и важна предпоставка за високата смъртност и заболяемост при тях (2).

Около 80% от пациентите на диализа имат левокамерна хипертрофия (ЛКХ) още преди започване на екстракорпоралното лечение. ЛКХ е адаптивен процес, който се развива в резултат на повишената работа на сърцето, поради продължително и прекомерно увеличено налягане (повишено преднатоварване) и обемно натоварване (повишено преднатоварване). Задълбочаването на анемичния синдром, неконтролираната артериална хипертония, доказаният захарен диабет и вторичният хиперпаратиреоидизъм, са широко разпространени при пациенти с ХБЗ (10) - фиг. 1.

При пациенти на диализа доминираща е диастолната дисфункция, като те трудно толерират дори и малки наддавания на телесното тегло в междудиализния период. От друга страна пациентите са ниско толерантни при извличането на повишената екстрацелуларна течност по време на диализната процедура и често реагират с тежка хипотония.

Епидемиология и честота на ССЗ

Сърдечната недостатъчност е прогресиращо и тежко усложнение с неблагоприятна прогноза при пациентите с хронични бъбречни заболявания. Проучвания установяват, че при реципиентите на бъбречен трансплантат, случаите на коронарна и сърдечна недостатъчност се оценяват - 1,22 и 1,26 събития на 100 пациенто-години, като в същата пациентска популация рискът от смъртност се увеличава с намаляване на бъбречната функция (12,21).

При започване на диализното лечение при значителна част от пациентите се доказва левокамерна

ful cardiovascular factor combining mutually potentiating subfamilies, some of which have proven self-importance.

Renal disorders are a cause of elevated arterial blood pressure, with specific mechanisms associated with renal disease and its progression in the pathogenesis of renal parenchymal hypertension - limitation of the filtration surface and glomerular filtration (GF), sodium retention, increased sympathetic activity, inadequately activated renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), natriuretic peptide concentration, and endothelial dysfunction.

Heart failure is a common complication in dialysis patients as well as an important prerequisite for their high mortality and morbidity (2).

About 80% of the patients on dialysis have left ventricular hypertrophy (LVH) even before extracorporeal treatment is initiated. LVH is an adaptive process that develops as a result of increased heart rate due to continuous and excessively increased pressure (increased overload) and bulk load (increased overload). Deepening of anemic syndrome, uncontrolled arterial hypertension, proven diabetes mellitus and secondary hyperparathyroidism are widespread in CKD patients (10) - fig. 1.

Diastolic dysfunction is predominant in dialysis patients, and they are difficult to tolerate even small body weight gains during the dialysis period. On the other hand, the patients are with poor tolerance in terms of the extraction of extracellular fluid during the dialysis procedure and often respond with severe hypotension.

Epidemiology and Frequency of CVD

Heart failure is a progressive and severe complication with an unfavorable prognosis in patients with CKD. Studies have found that for renal transplant recipients, cases of coronary heart failure and heart failure are estimated to be 1.22 and 1.26 events per 100 patient years, and the risk of mortality increases with the decrease in renal function in the same patient population (12,21).

Patients undergoing dialysis treatment have been

Fig.1. Changes in the rheology of the vessel

хипертрофия. Най-често високата ѝ честота се свързва с преживян остър миокарден инфаркт, малигнена артериална хипертония, наблюдавана при болните на хроничен диализ. Асимптомно коронарно артериално заболяване (дефинирано като >50% стеноза в коронарните артерии) се установява при 44-50% от пациентите на диализно лечение. Наличието на сърдечна недостатъчност при пациенти, започващи бъбречно-заместващо лечение е приблизително 40%. Сърдечно-съдовата смъртност е 10-20 пъти по-разпространена сред тях в сравнение с общата популация.

Острата сърдечна декомпенсация, независимо от причината (напр. остра исхемия или аритмия), може да причини остра бъбречна недостатъчност чрез няколко различни механизма - особено важни са реналната хипоперфузия или конгестия.

Хиперволемиата, която се индуцира от бъбречната функция, в качеството на основен регулатор на натриевата и водна екскреция, се влошава значително по време на декомпенсация на сърдечната дейност (15,17).

Установено е, че рентгенови и хирургични интервенции, проведени по време на острата фаза на сърдечната патология, повлияват бъбречната функция. Незначителното повишаване на серумния креатинин (C_с - над 25 μmol/l) след коронарна ангиопластика може да удължи хоспитализацията и да увеличи смъртността на пациентите с доказана ХБЗ. Все още не е уточнено, дали повишаването на нивата на серумния креатинин вследствие на нефропатията, индуцирана от контрастното вещество или от ангиографската процедура е показател и/или влошаването на бъбречната функция е маркер за тежестта на сърдечно-съдовото заболяване и за повишен риск от смърт.

Ниският сърдечен дебит, асоцииран с хронична сърдечна недостатъчност води до хипотония и хипоперфузия, а увеличената бъбречна продукция на ангиотензин II и алдостерон индуцира ретенция на електролити, причинявайки макросъдови и микросъдови заболявания. Всички те водят до терминален стадий на увреждане на целевите органи - сърце, кръвоносни съдове и бъбреци (14,22).

При пациентите със застойна сърдечна недостатъчност анемията е съпътстваща. Хемодилуцията, установена в резултат на хиперволемиата и повишения плазмен обем, заедно с отока на гастроинтестиналния тракт, причиняващ малабсорбция и/или малнутриция, са сред възможните етиологични фактори за нея. Релативният или абсолютен еритропоетинов (рЕПО) дефицит често е отго-

shown to have LVH. Most commonly, the high incidence is associated with survival after acute myocardial infarction, and malignant arterial hypertension is observed in chronic dialysis patients. Asymptomatic coronary artery disease (defined as > 50% coronary artery stenosis) was found in 44-50% of the patients on dialysis treatment. The incidence of heart failure in patients starting renal replacement therapy is approximately 40%. Cardiovascular mortality is 10 to 20 times more common among patients in the general population.

Acute cardiac decompensation, regardless of the cause (e.g. acute ischemia or arrhythmia), can cause acute renal failure through several different mechanisms - renal hypoperfusion, or congestion, is particularly important.

The development of hypovolemia is one of the compensatory mechanisms in the chronic reduction of the cardiovascular system. Hypervolemia, which is induced by renal function, as the major regulator of sodium and water excretion, is significantly worsened during the decompensation of cardiac activity (15,17). X-ray and surgical interventions during the acute phase of cardiac pathology have been shown to affect renal function. A minor increase in serum creatinine (C_{max} - 25 μmol/l) following coronary angioplasty may prolong hospitalization and increase the mortality of patients with CKD. It has not yet been determined whether elevation of serum creatinine due to contrast-induced nephropathy substance or angiographic procedure is an indicator and whether the deterioration of renal function is a marker for the severity of the cardiovascular disease and an increased risk of death. The low heart rate associated with chronic heart failure leads to hypotension and hypoperfusion, and the increased renal production of angiotensin II and aldosterone induces electrolyte retention, causing macrovascular and microvascular disease. All of these lead to end-stage damage to target organs - heart, vessels and kidneys (14,22).

In patients with congestive heart failure, anemia is concomitant. Hemodilution found as a result of hypervolemia and increased plasma volume, along with gastrointestinal tract infections causing malabsorption and/or malnutrition, are among the possible etiological factors for it. Relative or absolute erythropoietin (EPO) deficiency is often responsible for the development of anemia - symptomatic renal anemia. It exacerbates the progression of compensatory heart failure by activating the neuro-humoral system (20,21).

The development and progression of atherosclerosis is significantly increased in chronic dialysis patients compared to the general population with normal renal

ворен за развитието на анемия - симптоматична ренална анемия. Тя задълбочава прогресирането на компенсаторната сърдечна недостатъчност чрез активиране на нервно-хуморалната система (20,21).

Развитието и прогресирането на атеросклерозата се увеличава значимо при хроничодиализните пациенти в сравнение с общата популация с нормална бъбречна функция. Увеличението на атеросклерозата и на коронарната болест е изключително показателно върху фона на намалена гломерулна филтрация преди започване на диализното лечение. Съществува обратно пропорционална връзка между степента на бъбречната функция, ССЗ и смъртността (1,18).

С напредването на бъбречната недостатъчност, нарушенията в серумния фосфор, калций и повишеното производство на $\text{Ca} \times \text{P}$ са фактори, водещи до сърдечно-съдова калцификация и повишен сърдечно-съдов риск. При пациенти с $\text{GF} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ е доказано, че калцинозата е 8-кратно повишена, особено на митралната и аортна клапа. Това явление е в пъти по-често при пациенти с ХБЗ – терминален стадий, отколкото в изследваната контролна група – общата популация (фиг. 2).

Вторичният хиперпаратиреодизъм (ВтХПТ) е тежко ендокринно нарушение, изявяващо се рано в хода на прогресивната загуба на бъбречната функция, при което се доказва увеличение на размерите на паращитовидните жлези с неадекватно висока продукция на паратхормон (PTH), обуславящо нарушенията в калциево-фосфорната обмяна. PTH е мощен токсин, повлияващ неблагоприятно костно-минералната обмяна и се проявява като независим кардиоваскуларен рисков фактор при тези пациенти.

ПАТОГЕНЕЗА НА ХИПЕРФОСФАТЕМИЯТА

Хиперфосфатемията е едно от най-честите нарушения на ХБЗ, което корелира с ендотелната дисфункция и повишен FGF-23. При несвоевременно лечение води до пруритус, костни болки, анемия, сърдечно-съдови усложнения, инвалидизация и намалена преживяемост. Съдовата калцификация – водещ механизъм за повишената смъртност, може да индуцира ендотелната дисфункция, която директно стимулира съдови гладко-мускулни клетки, претърпяващи фенотипни промени (19,23).

В най-ранните етапи нормален серумен фосфор се поддържа чрез увеличаване на фракционната му екскреция. Основните отговорни механизми са повишената секреция на PTH и на секретирания от

function. The increase in atherosclerosis and coronary artery disease is highly indicative of a background of reduced glomerular filtration prior to dialysis treatment. There is an inverse relationship between renal function, CVD and mortality (1,18).

With the progression of renal insufficiency, serum phosphorus, calcium and elevated Ca^{2+} production are factors leading to cardiovascular calcification and increased cardiovascular risk. In patients with $\text{GF} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, it has been shown that calcinosis is increased 8-fold, especially the mitral and the aortic valve. This phenomenon is often more common in patients with terminal stage CKD than in the general population (Fig.2).

Fig.2. Stenosis and obstruction of a carotis

SHPT is a severe endocrine disorder, manifested early in the progressive loss of renal function, demonstrating an increase in parathyroid gland size with an inadequately high PTH production that causes calcium-phosphorus disruption. PTH is a potent toxin that affects adversely bone mineral metabolism and manifests itself as an independent cardiovascular risk factor in these patients.

PATHOGENESIS OF HYPERPHOSPHATEMIA

Hyperphosphatemia is one of the most common CKD abnormalities that correlate with endothelial dysfunction and elevated fibroblast growth factor 23 (FGF-23). In case of untimely treatment, it leads to pruritus, bone pain, anemia, cardiovascular complications, disability and reduced survival. Vascular calcification,

костите FGF-23 (фибробластен растежен фактор). Намалването на гломерулната филтрация (ГФ) с 40% води до нарастване на нивата на фосфора, а прогресивното влошаване на бъбречната функция обуславя пропорционалното му покачване.

През 1941 г. за първи път е документирано клиничното значение на хиперфосфатемията при хронично бъбречно заболяване и се въвеждат хелатори за свързване на фосфора. През 60-те години фокусът на внимание е значението на високото калциево-фосфорно произведение ($\text{Ca} \times \text{P}$) за появата на калцификати в тъканите и ставните структури. През 70-те се изяснява и ролята на хиперфосфатемията като водещ фактор в патогенезата на вторичния хиперпаратиреоидизъм. Тогава се акцентира вниманието и на висцералните калцификати, особено тези в кръвоносните съдове, миокарда и сърдечните клапи. Калциевите и фосфорни отлагания притежават аморфна структура и имат способността да предизвикват тъканно увреждане предимно чрез обемно отлагане, а не чрез индукция на възпалителния отговор и фиброза. През 80-те и 90-те години хиперфосфатемията, високите нива на РТН и високото калциево-фосфорно произведение (резултат от хиперфосфатемията и допълнителния прием на калциев карбонат, като хелатор на фосфора) категорично са идентифицирани за самостоятелни и уникални сърдечно-съдови фактори с повишен риск за болните с ХБЗ (24,13).

Атеросклеротичните плаки в кръвоносните съдове са динамични структури, като процесът най-често стартира с ендотелна дисфункция, последваща инфилтрация на съдовата стена с моноцити, локална пролиферация на съдовите гладко-мускулни клетки и ексудация с хиалиноподобната белтъчна материя в увредената и пропусклива стена. Крайният резултат - стабилизация или руптура с насложена тромбоза, зависи от една страна от баланса между процесите на отлагане на колаген-подобни белтъци, а от друга страна - от протеолитичната (възпалителна активност, провокирана от активирани - цитокини, макрофаги и миоцити. Наличието на калцификати в оформените плаки е белег на сериозна трансформация, а в некротизиращото ядро калций се отлага много лесно и бързо. В този процес са участват гени, кодиращи синтеза на белтъците, които имат роля в регулацията на калциево-фосфорния метаболизъм - остеопонтин и остеокалцин. В условията на хиперфосфатемия при ХБЗ съдовите калцификати се асоциират с повишен риск от сърдечно-съдова смърт (фиг. 3).

Първоначално артериалната калцификация е описана като пасивно отлагане на аморфен материал в

а leading mechanism for increased mortality, can induce endothelial dysfunction that directly stimulates vascular smooth muscle cells undergoing phenotypic changes (19,23).

In the earliest stages, normal serum phosphorus is maintained by increasing its fractional excretion. The main responses are increased secretion of PTH and bone-secreted FGF-23. Reduction of GF by 40% leads to an increase in phosphorus levels and the progressive deterioration of renal function determines its proportional rise.

In 1941, the clinical significance of hyperphosphatemia in chronic renal disease was documented for the first time and phosphorus binding was introduced. In the 1960s, the focus of attention was on the importance of the high calcium phosphorus product ($\text{Ca} \times \text{P}$) for the occurrence of calcifications in tissues and joint structures. In the 1970s, the role of hyperphosphatemia was also clarified as a leading factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Then attention is also paid to visceral calcifications, especially those in the blood vessels, myocardium and heart valves. Calcium and phosphorus deposits have an amorphous structure and have the ability to cause tissue damage primarily by volume deposition rather than induction of inflammatory response and fibrosis. In the 1980s and 1990s, hyperphosphatemia, high levels of PTH and high calcium phosphorus, a result of hyperphosphatemia, and the additional intake of calcium carbonate as a phosphorus binder have been categorically identified as single and unique cardiovascular risk factors for CKD patients (24,13).

Atherosclerotic plaques in the blood vessels are dynamic structures, the process most often starts with endothelial dysfunction followed by infiltration of the wall with monocytes, local proliferation of vascular smooth muscle cells and exudation with the hyaline-like protein in the injured and permeable wall. The end result - stabilization or rupture with overlapping thrombosis, depends on the balance between the collagen-like protein deposition processes on the one hand and the proteolytic/inflammatory activity induced by an active cyanobacteria, macrophages and myocytes, on the other hand. The calcifications in the formed plaques are a sign of a major transformation, and the calcium necrosis nucleus is deposited very easily and quickly. In this process are involved genes coding for the synthesis of proteins that have a role in the regulation of calcium-phosphorus metabolism, osteopontin and osteocalcin. Sodium calcifications in hyperphosphatemia in CKD are associated with an increased risk of cardiovascular mortality (Fig.3).

Initially, arterial calcification was described as pas-

условията на хиперфосфатемия и преходни увеличения на нивата на калция, регистрирани в хода на ХБЗ. Днес обаче има редица доказателства, че това е един сложно регулиран метаболитен процес. Някои от тези отлагания съдържат хидроксиапатит - кристална форма на калция, която се открива в костите. Белтъци, които нормално участват в регулирането на калциево-фосфорната обмяна, като остеокалцин и паратиреоид-свързани пептиди и матриксен GLA-протеин (MGP), се експресират от калциевите отлагания в съдовия ендотел. Цитратът и фетуинът, които са циркулиращи инхибитори на калцификацията, вероятно модулират или намаляват риска за отлагане на калций в съдовете при състояние на свръхнаситеност на метаболитната среда. При определени условия *in vitro*, ако се култивират в среда, богата на фосфор, тези клетки могат да променят фенотипната си характеристика, като наподобяват костни клетки (osteoblast-like cells). Те могат да експресират костно-свързани и костно-специфични белтъци като osteocalcin и Cbfa-1. При този експеримент степента на експресия на протеините и степента на калцификация са в пряка връзка в усвояването на фосфора, което налага извода, че съществуват и други механизми за калцификация, освен директното отлагане на минералите в съдовите стени (15,25).

Хиперфосфатемията може да се явява и като самостоятелен кардиотоксин. Доказани са зависимости между високите нива на серумния фосфор и ангиографски изследваните плаки в коронарните съдове. Хиперфосфатемията повлиява сърдечно-съдовата прогноза основно чрез способността си да модифицира морфологията на атеросклеротичната плака на ниво големи и средни съдове. Въпреки утвърдените класически терапевтични схеми за корекция на хиперфосфатемията, 70% от болните с ХБЗ имат много високо ниво на фосфора. Това е сериозен проблем при пациентите, започващи хроничен диализ и не толкова добре проследен при болните в преддиализния стадий. В последните проучвания за хемодиализната популация се доказва, че при 40% от стартиращите диализно лечение не се откриват съдови калцификати. Те се установяват сравнително бързо след започване на извънбъбречния метод на почистване, въпреки адекватното и своевременно медикаментозно лечение. Причините са комплексни, но ключът е хиперфосфатемията, приемът на високи дози калций, което акцелерира процеса на съдово калциране (5,7).

Има публикувани данни, доказващи че през последните години преживяемостта на диализните

Fig. 3 Pathoanatomic visualization of plaques

sive deposition of amorphous material under conditions of hyperphosphatemia and transient increases in calcium levels recorded during CKD. However, today there is a number of evidence that this is a complexly regulated metabolic process. One of these deposits is hydroxyapatite - a crystalline form of calcium that is found in the bones. Cells normally involved in regulation of calcium phosphate metabolism, such as osteocalcin and parathyroid-related peptides, and matrix GLA-protein (MGP), are expressed by calcium deposits in the vascular endothelium. The citrate and fetuin, which are circulating calcification inhibitors, are likely to modulate or reduce the risk of calcium deposition in vessels in a supernatant state of the metabolic environment. Under certain *in vitro* conditions, if cultured in an environment rich in phosphorus, these cells can alter their phenotypic characteristics by mimicking osteoblast-like cells. They can express bone-bound and bone-specific proteins, such as osteocalcin and Cbfa-1. In this experiment, the level of excipient protein expression and the extent of calcification are in direct relation to the absorption of phosphorus, which implies that there are other mechanisms of calcification, in addition to the direct deposition of minerals in the vascular walls (15,25).

Hyperphosphatemia may also appear as a single cardiotoxin. Relationships between high levels of serum phosphorus and angiographically tested plaques in coronary vessels are indicated. Hyperphosphatemia influences cardiovascular prediction mainly by its ability to modify the morphology of the atherosclerotic plaque at the level of large and medium vessels. Despite the established classic therapeutic regimens for correction of hyperphosphatemia, 70% of patients with CKD have a very high level of phosphorus. This is a serious problem in a patients starting chronodialysis and a not well monitored issue in patients at the pre-dialysis stage. Recent studies on the hemodialysis population proved that in 40% of the patients starting

пациенти относително нараства. Това се дължи най-вече на ранното лечение на хиперфосфатемията още в преддиализния стадий, адекватната употреба на калций-съдържащи фосфатни уловители и въвеждането на нови класове медикаменти за лечение на хиперфосфатемията, несъдържащи калций (хелатори-Lanthanum carbonate, Sevelamer) (4,11).

Наскоро се появили калцимитиците (Cinacalcet), които са нови, принципно различни медикаменти за лечение на усложненията при ВтХПТ. Те модулират калциевите рецептори, правейки ги по-чувствителни на ефектите на екстрацелуларния калций и водят до потискане на РТН секрецията. Консенсус по отношение на оптималната паратиреоидна функция все още не е определен. Много важно е да се контролира и поддържа Р и Са в оптималният им диапазон – в референтни граници, още преди да се започне контролирането на РТН. Остава неясно дали сърдечно-съдовите увреждания са продукт на директното действие на високия фосфор или ефектът е индиректен - потенциран от фосфора и високата секреция на паратхормон. Най-вероятно механизмите са комплексни (8,26) - фиг. 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За повлияване на хиперфосфатемията е желателно да се прилагат медикаменти без калций, защото водят до сърдечно-съдови калцификати, въпреки че намаляват нивото на Р. Препоръчително е приложението на Р-свързващи байндери, съдържащи калций да не е през устата. Диетата, по-дългите и качествени диализи, беседите и диалозите с болните и техните близки за прием на селективни и неселективни VDR-анализи е ключът към успешното лечение!!! Необходим е правилен терапевтичен подход за лечение на едновременно няколко компонента на ХБЗ при пациенти с костно-минерални нарушения. Изследването на съвременните биомаркери - FGF-23 и α -Klotho имат важно значение за качествено и своевременно определяне на костните промени при пациентите с ХБЗ (14). Хиперфосфатемичните пациенти с ХБЗ имат 52% по-висок риск за коронарен инцидент, 26%-за внезапна смърт, 34%-за смърт от други сърдечно-съдови заболявания и 39%-за мозъчно-съдов инцидент в сравнение с болните с нормален фосфор. Това налага извода, че хиперфосфатемията е „спешен и критичен сърдечно-съдов рисков фактор“ за пациентите с ХБЗ.

dialysis treatment had no vascular calcification. They are detected relatively quickly after the onset of the non-renal method of cleansing despite the adequate and timely medication treatment. The reasons are complex, but the key is hyperphosphatemia and high calcium intake that accelerates the process of vascular calcification (5,7).

Data has been published to prove that in recent years the survival rate of dialysis patients has had a relative increase. This is mainly due to early treatment of hyperphosphatemia, pre-dialysis, adequate use of calcium-containing phosphate traps, and the introduction of new classes of medication to treat of hyperphosphatemia - no calcium / chelating agents - Lanthanum carbonate, Sevelamer / (4,11)

Recently, calcium mimetics (Cinacalcet), which are new, principally different drugs for the treatment of complications in SHPT, have recently been developed. They modulate calcium receptors, making them more sensitive to the effects of extracellular calcium and leading to suppression of PTH secretion. Consensus on optimal parathyroid function has not yet been reached. It is very important to control and maintain P and Ca within their optimal range - in reference ranges, even before PTH control is started. It remains unclear whether cardiovascular injuries are product of the direct action of high phosphorus or the effect is indirect - potentiated by phosphorus and high secretion of PTH. Most likely, the mechanisms are complex (8,26) (Fig.4).

Fig.4. Affecting PTH and hyperphosphatemia in treatment with phosphor-bound binders

CONCLUSION

To treat of hyperphosphatemia, it is desirable to administer calcium-free medications because they lead to cardiovascular calcifications, although they decrease the level of P. It is advisable to avoid oral ad-

Адрес за кореспонденция:

Светла Стайкова
УС по нефрология, хемодиализа и токсикология,
Катедра по вътрешни болести,
Факултет по медицина,
Медицински университет - Варна
e-mail: svetlastaykova@abv.bg

ministration of P-binding calcium-containing binders. Diet, longer and quality dialysis, talks and dialogues with patients and their relatives about the intake of selective and non-selective vitamin D receptor (VDR) analogues is the key to a successful treatment!!! Adequate therapeutic approach is needed to treat multiple CKD components in patients with bone-mineral disorders. The research of modern biomarkers - FGF-23 and α -Klotho - is important for the qualitative and timely assessment of bone changes in CKD patients (17). Patients with hyperphosphatemia and CKD have a 52% higher risk for coronary events, 26% for sudden death, 34% for death from other cardiovascular diseases and 39% for cerebrovascular accidents compared to patients with normal phosphorus. This leads to the conclusion that hyperphosphatemia is an "emergency and critical cardiovascular risk factor" for patients with CKD.

Address for correspondence:

Svetla Staykova
ES Nephrology, Dialysis and Toxicology
Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine,
Medical University of Varna
e-mail: svetlastaykova@abv.bg

REFERENCES

1. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, Malnutrition, and Cardiac Disease as Predictors of mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 1:S28-36.
2. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J.* 2005;26(1):11-7.
3. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Non-coronary heart disease in dialysis patients: Sudden Cardiac Death and Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis.* 2008;21(4):300-7. doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00455.x.
4. 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.* 2001; 62:245-252.
5. Calabrese D. Management of cardiovascular disease in chronic kidney disease: Implications for managed care. *Am J Manag Care.* 2011;17(Suppl. 15):S412-8.
6. Foley RN, Collins AJ. A novel model of cardiovascular risk based of kidney function. *Am J Nephrol.* 2011;34(6):505-11. doi: 10.1159/000332997.
7. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Zdorov

- vyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, et al. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150(2):330-7. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.055.
8. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2364-73. doi: 10.2215/CJN.02180311.
9. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2008;8(3):136-41.
10. Hassan NA, D'Orsi ET, D'Orsi CJ, O'Neill WC. The risk for medial arterial calcification in CDK. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):275-9. doi: 10.2215/CJN.06490711.
11. Resić H, Prnjavorac B, Masnić F, Ajanović S, Kukavica N, Bećiragić A. Evaluation and treatment of cardiovascular diseases in patients on hemodialysis – single center experience. *Med Glas (Zenica)*. 2011;8(1):158-62.
12. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):639-47. doi: 10.1016/j.jacc.2008.
13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* . 2005;45(4), Suppl. 3:1-153.
14. Jager KJ, Lindholm B, Goldsmith D, Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? *ISN. Kidney Int Suppl* (2011). 2011;1(1):21-3. doi: 10.1038/kisup.2011.7.
15. London G, Coyne D, Hruska K, Malluche HH, Martin KJ. The new kidney disease : improving global outcomes (KDIGO) guidelines - expert clinical focus on bone and vascular calcification. *Clin Nephrol*. 2010 Dec;74(6):423-32.
16. Sonician M, Parissis JT. Cardiovascular disease and hemodialysis : novel strategies for diagnosis, prevention and treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2003;44:206-17.
17. McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1585-98. doi: 10.2215/CJN.01930408.
18. Mittalhenkle A, Stehman-Breen CO, Shlipak MG, Fried LF, Katz R, Young BA, et al. Cardiovascular risk factors and incident acute renal failure in older adults: the cardiovascular health study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(2):450-6. doi: 10.2215/CJN.02610607.
19. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions : insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008, 51(13):1268-74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.072.
20. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anemia in heart failure : a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2008;62(2):281-6. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01650.x
21. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):755-62. doi: 10.2215/CJN.02730608.
22. Agarwal R, DeBella YT, Giduma HD, Light RP. Long-term retinal, renal and Cardiovascular outcomes in diabetic chronic kidney disease without proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):310-7. doi: 10.1093/ndt/gfr320.
23. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):957-62. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.
24. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:287-96. doi:10.1038/nrneph.2009.42.
25. Veila S, Silva V, et al. Cardiovascular disease in patients with ESRD on hemodialysis in developing country. *Saudi J Kidney Dis Transp*. 2012;23(2):262-6.
26. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRD waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1788-93. doi: 10.1681/ASN.2004040275.