

**ХБП и ХСН:  
необходимость  
и возможности одновременного  
воздействия**

Земченков А.Ю.,  
Городской нефрологический центр  
Санкт-Петербург

**XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО**

26-27-28 мая 2023 г. • Санкт-Петербург

# протокол о намерениях

ХБП 1-2

ХБП 3А

ХБП 3Б

ХБП 4-5

**ХБП 5D**

СН со **сниженной**  
фракцией выброса

СН с **сохранной**  
фракцией выброса

АД

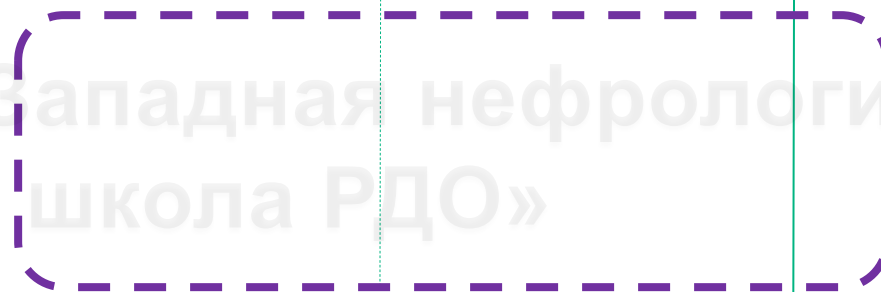
Способы и  
возможности  
дегидратации

АВФ как шунт слева направо  
и как прекондиционирование

# протокол о намерениях

ХБП 1-2    ХБП 3А    ХБП 3Б    ХБП 4-5    ХБП 5D

СН со **сниженной**  
фракцией выброса



СН с **сохранной**  
фракцией выброса

АД

Способы и  
возможности  
дегидратации

АВФ как шунт слева направо  
и как прекондиционирование

Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Земченкова А.Ю.

СН со сниженной фракцией выброса:

**диагноз**

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Диагностика СН - *beyond* клинической картиной

систолическая дисфункция ЛЖ	трансторакальная ЭхоКГ
<b>ИБС</b>	
У молодого пациента без других факторов риска ИБС может быть целесообразна коронарная компьютерная томография-ангиография, поскольку она имеет высокую отрицательную прогностическую ценность и может исключить аномальное происхождение коронарных артерий	
ПЭТ > SPECT	на ПЭТ качество изображения, SPECT. ПЭТ предоставляет данные о резерве кровотока в миокарде, которые могут быть полезны для различения нормальной перфузии миокарда от диффузной многососудистой ишемии (так называемой "сбалансированной ишемии",) Данные о резерве кровотока в миокарде также могут выявить коронарную микрососудистую дисфункцию/ Однако ПЭТ сердца стоит дороже, чем ОФЭКТ, и менее широко доступен.
MPT	MPT с визуализацией перфузии с использованием сосудорасширяющих средств и визуализацией с последующим усилением гадолинием является отличным выбором для комплексной оценки состояния миокарда, поскольку позволяет выявить ишемию, рубцы и воспаление и часто считается золотым стандартом количественной оценки систолической функции ЛЖ и правого желудочка. Хотя контраст на основе гадолиния I группы в прошлом считались индукторами нефрогенного фиброза у пациентов с ХБП и ТПН, препараты II группы, такие как гадобенат димеглюмин, гадобутрол и гадотеридол, по-видимому, безопасны для применения у таких пациентов. Рекомендуют диализ как можно скорее после введения гадолиния, хотя остается неясным, дает ли это дополнительную пользу.
Стресс-эхокардиография	с физической нагрузкой или добутамином; часто неоднозначна и, следовательно, менее полезна у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, чем у пациентов с неишемической кардиомиопатией может проявляться менее выраженной, чем обычно, гипердинамической реакцией на стресс
Коронарография	может быть целесообразна у пациентов с известной ИБС, стенокардией или симптомами, эквивалентными стенокардии, или аномальным неинвазивным тестированием, указывающим на ИБС. Однако дисфункция почек, вызванная контрастированием, была связана с увеличением смертности от всех причин Таким образом, у пациентов с прогрессирующей ХБП, которые нетем не менее, в зависимости от диализа следует рассмотреть стратегии минимизации использования контраста во время чрескожных коронарных вмешательств и гидратации перед процедурой, основанные на конечном диастолическом давлении в левом желудочке

# Диагностика СН - *beyond* клинической картиной

систолическая дисфункция ЛЖ	трансторакальная ЭхоКГ
<b>Клапанная патология</b>	
<p>У пациентов с ХБП, как правило, развивается кальцификация аортального клапана и митрального аппарата. У пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), распространенность клапанной патологии, по оценкам, составляет 14% против 7% в общей популяции, охваченной программой Medicare. Кроме того, стеноз аорты прогрессирует быстрее у пациентов с ХБП (0,2 см2/год против 0,1 см2/год) (Perkovic et al., 2003). Поражения клапанов, включая стеноз аорты, аортальную регургитацию и митральную регургитацию, могут вызывать или усугублять дилатацию ЛЖ и систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, и мы рекомендуем лечение этих поражений в соответствии с действующими рекомендациями</p>	
<b>амилоидоз сердца, гемохроматоз, саркоидоз, аномалии щитовидной железы кардиомиопатия, ассоциированная с ВИЧ</b>	
- рассмотреть в зависимости от факторов риска.	

# Диагностика СН - *beyond* клинической картиной

систолическая дисфункция ЛЖ	трансторакальная ЭхоКГ
Клинический диагноз <b>уремическая кардиомиопатия</b>	
<p>, состояния, которое возникает в результате системной гипертензии и повышенного внутрисердечного давления наполнения, частично зависит от сроков развития дисфункции левого желудочка в связи со снижением функции почек. СН с высоким выбросом может возникать из-за АИФ и при других состояниях с СН с высоким выбросом, таких как хроническая тяжелая анемия.</p>	
Хотя рутинная катетеризация правых отделов сердца не рекомендуется, она может быть полезна некоторым пациентам, у которых состояние не улучшается или которые неспособны переносить медикаментозную терапию из-за гипотензии или ухудшения функции почек, для уточнения состояния объема и сердечного выброса	

## Group 4:

# Optimal Dialysis Adequacy and Symptom Control

Согласительная конференция KDIGO по критериям начала диализа, выбору модальности и режиму диализа, 2018



1. Как следует определять адекватность диализа по следующим параметрам?

- a) Биохимические индексы
- b) Водный статус
- c) Контроль симптомов
- d) Нутриционный статус
- e) Новые физиологические индексы

(например, исключение субклинических гемодинамических нарушений)





# «Новые» физиологические индексы адекватности гемодиализа

гипертрофия левого желудочка  
толщина интимы-медии каротидной артерии  
вариабельность ритма  
частота эпизодов желудочковой аритмии

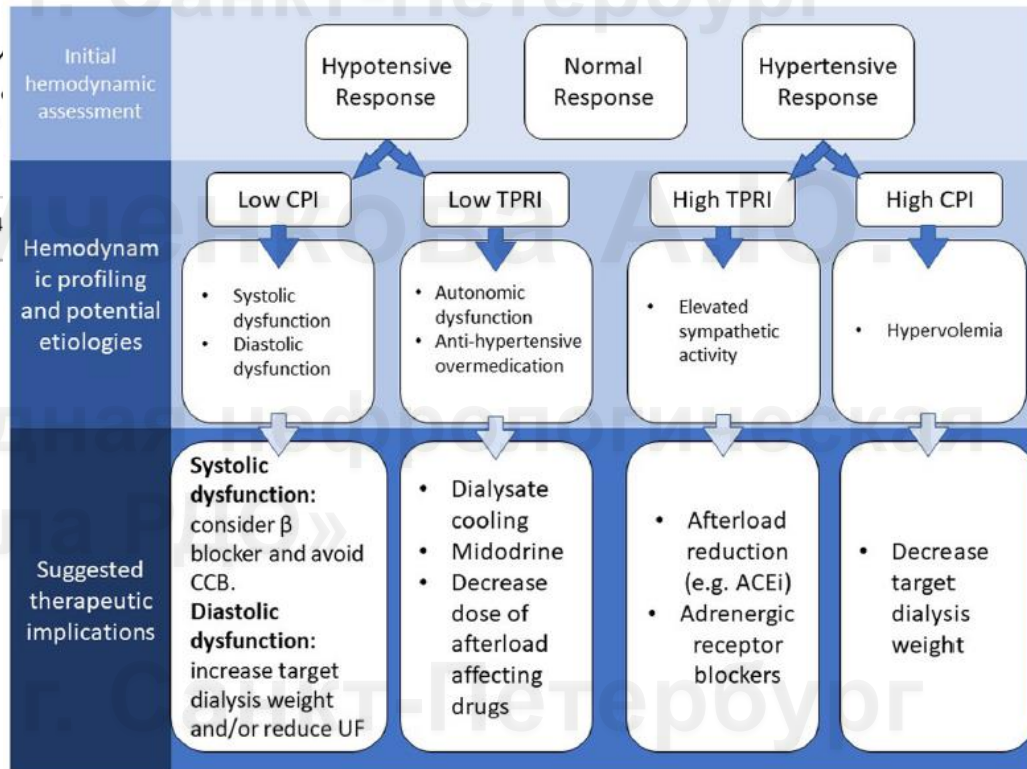
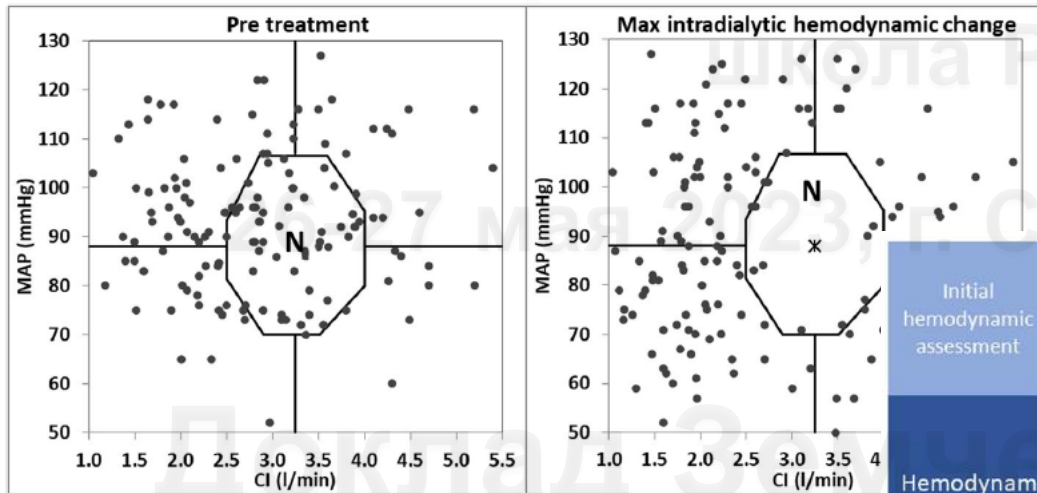
Perl J et al. The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy – Moving beyond Small Solute Kinetics. Clin JASN. 2017;12(5):839-847.

нарушение функции продольных волокон при сохраненной фракции выброса  
диастолическая дисфункция ЛЖ  
миокардиальный фиброз  
нарушение функции правого желудочка  
трактовка ↑ биомаркеров (в т.ч., тропонина)

# Новое приложение биоимпеданса

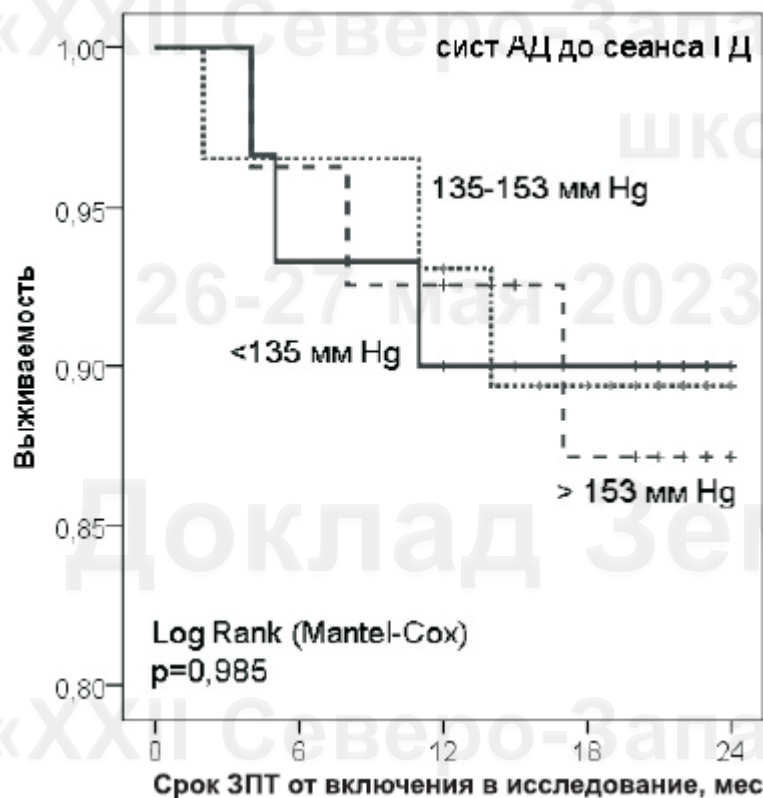
биоимпедансная система всего тела использовалась для оценки:

- сердечного индекса (CI),
- индекса общего периферического сопротивления (TPRI),
- индекса сердечной мощности (CPI).

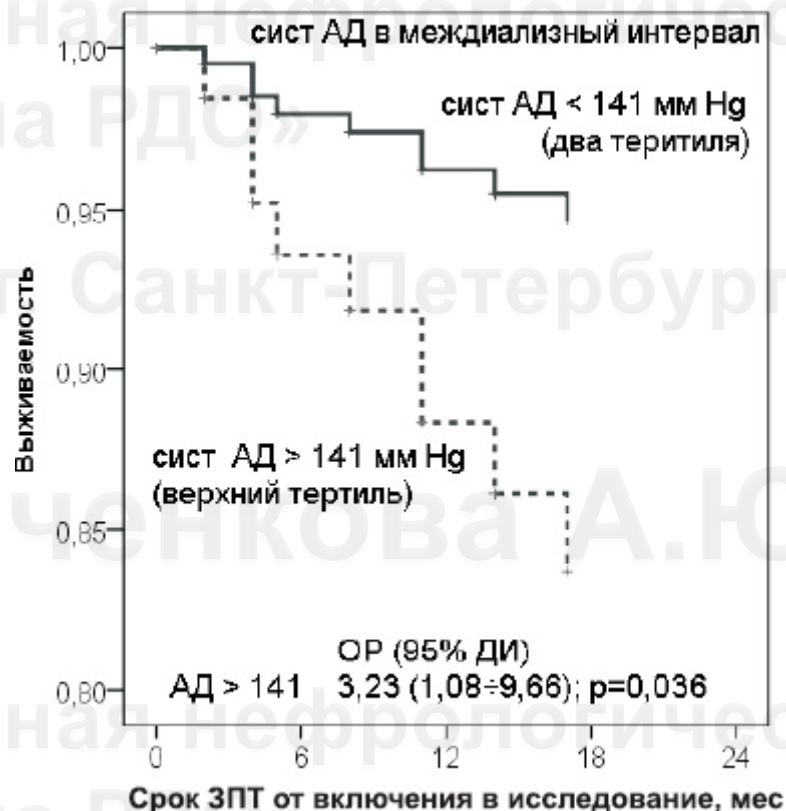


# По какому АД оценивать гипертензию у пациентов на гемодиализе

до сеанса ГД



между сеансами ГД



# Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Доклад Земченкова А.Ю.

СН со сниженной фракцией выброса:  
**фармакотерапия**

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Фармакологический ландшафт ХБП-ХСН

Свидетельства

Свидетельства

слабые/нет

средней

твердые

твердые

средней

слабые/нет

силы

силы

ACEi SGLT2i Vericiguat  
ARB H-ISDN  
MRA Digoxin  
ARNI Ivabradine  
BBL Omecamtiv-Mecarbil

ACEi SGLT2i Vericiguat  
ARB H-ISDN  
MRA Digoxin  
ARNI Ivabradine  
BBL Omecamtiv-Mecarbil

ХБП5

ARNI  
SGLT2i  
Omecamtiv-Mecarbil  
Vericiguat  
H-ISDN  
Ivabradine  
Digoxin

иАПФ, ББ,  
БРА, АМР

ХБП4

иАПФ,  
иНГЛТ2, ОМ\*,  
VG\*\*, дигоксин

БРА, АМР

ARNI  
BBL  
H-ISDN  
Ivabradine

Omecamtiv-Mecarbil  
Vericiguat  
H-ISDN  
Ivabradine  
Digoxin

БРА

иАПФ

ХБП3Б

иАПФ, АРНИ,  
иНГЛТ2, АМР,

ХБП3А

Omecamtiv-Mecarbil  
Vericiguat  
H-ISDN  
Ivabradine  
Digoxin

БРА

АРНИ

иНГЛТ2

ХБП2

ББ, БРА,  
ОМ\*, VG\*\*,  
иНГЛТ2, АМР,

ОМ\* - omecamtiv-  
mecarbil, -

Omecamtiv-Mecarbil  
Vericiguat  
H-ISDN  
Ivabradine  
Digoxin

БРА

АМР

ББ

ХБП1

иНГЛТ2, АМР,  
ББ, БРА,  
ОМ\*, VG\*\*,  
H-ISDN, IvaB<sup>a</sup>  
дигоксин

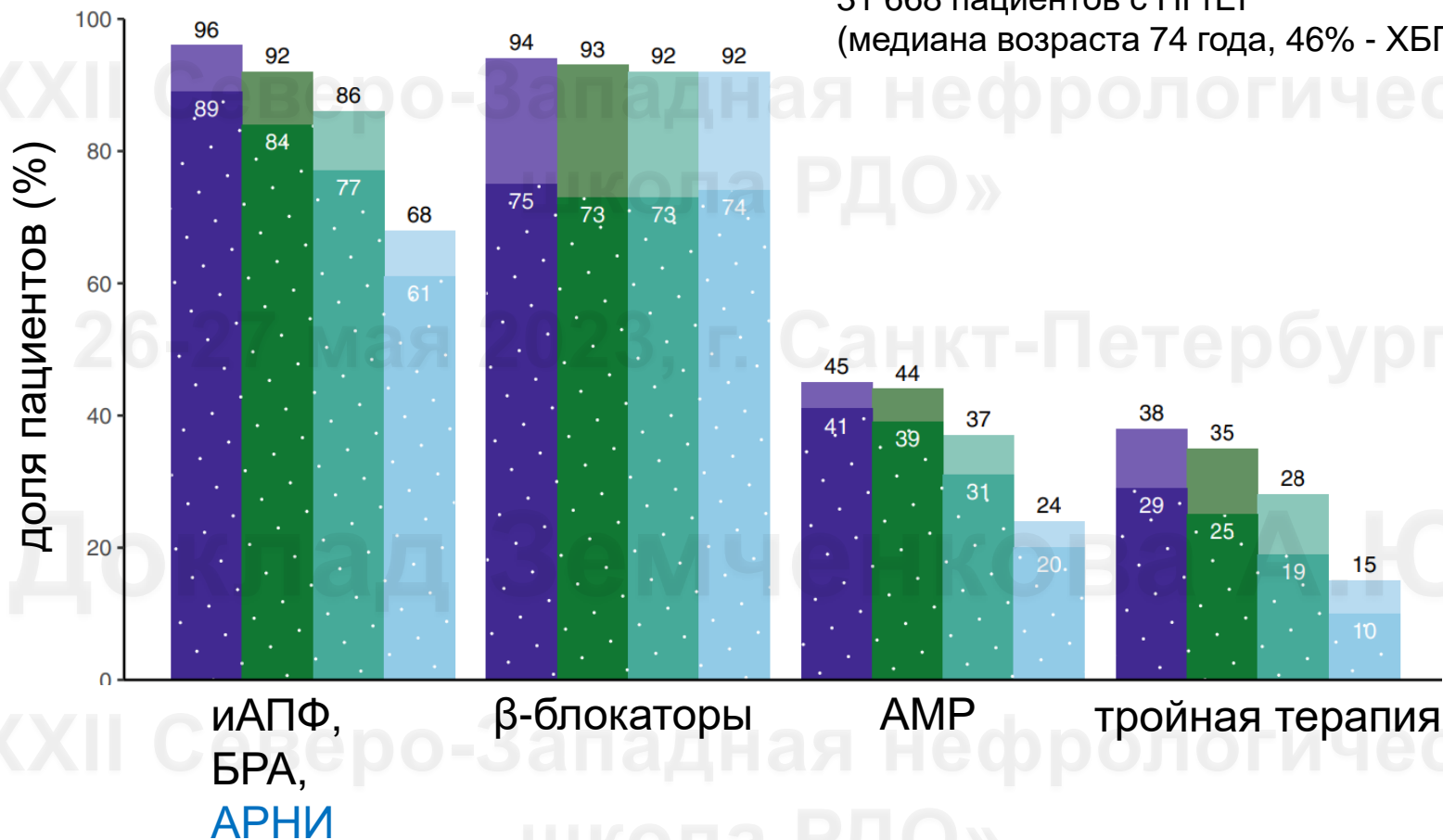
активатор миозина  
VG\*\* - Vericiguat –  
прямой стимулятор  
гуанилат-циклазы

Общая летальность

СС летальность / госпитализации по СН

# Следование кардиологическим рекомендациям по СН при прогрессировании ХБП

Swedish Heart Failure Registry in 2009-2018  
31 668 пациентов с HFrEF  
(медиана возраста 74 года, 46% - ХБП)



Ангиотензин-Рецептора и Неприлизина Ингибиторы

Janse RJ et al. Use of guideline-recommended medical therapy in patients with heart failure and chronic kidney disease: from physician's prescriptions to patient's dispensations, medication adherence and persistence. Eur J Heart Fail. 2022 Nov;24(11):2185-2195. doi: 10.1002/ejhf.2620.

# Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Доклад Земченкова А.Ю.

СН со сниженной фракцией выброса:

**фармакотерапия:**

**иАПФ и БРА**

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

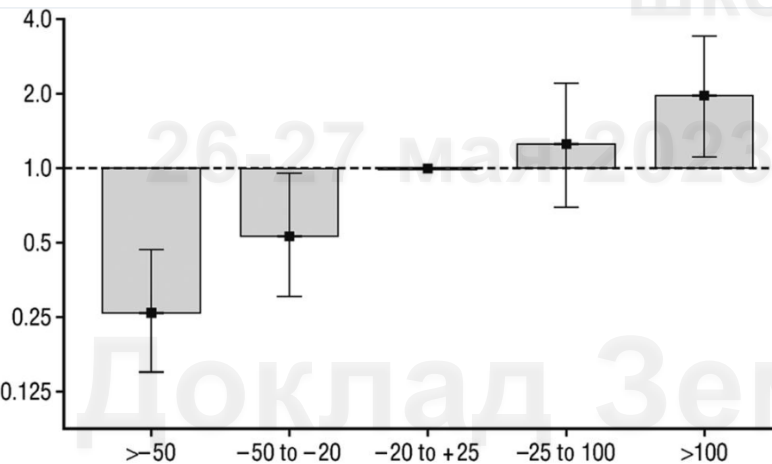


# Блокада РААС

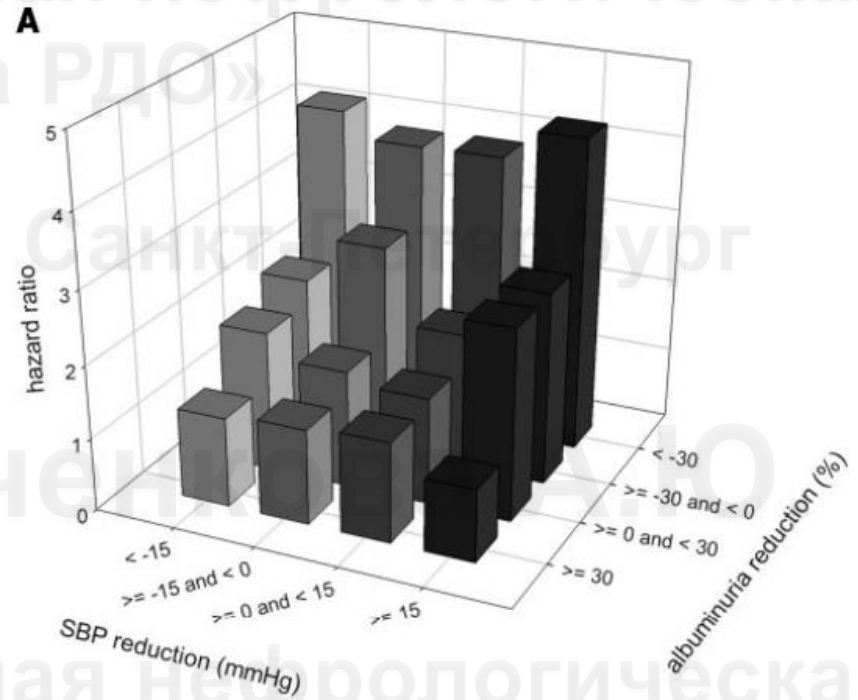
иАПФ, БРА:

результаты получены при высокой протеинурии и зависят от эффекта на протеинурию

Отн. риск развития ТХПН



Динамика протеинурии через 6 мес в %



Lea J et al: The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of ESRD: Results of the **African American Study of Kidney Disease and hypertension**. Arch Intern Med 165 :947 –953,2005

Eijkelkamp WB, ... **Brenner BM** et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. J Am Soc Nephrol. 2007 May;18(5):1540-6. doi: 10.1681/ASN.2006050445.

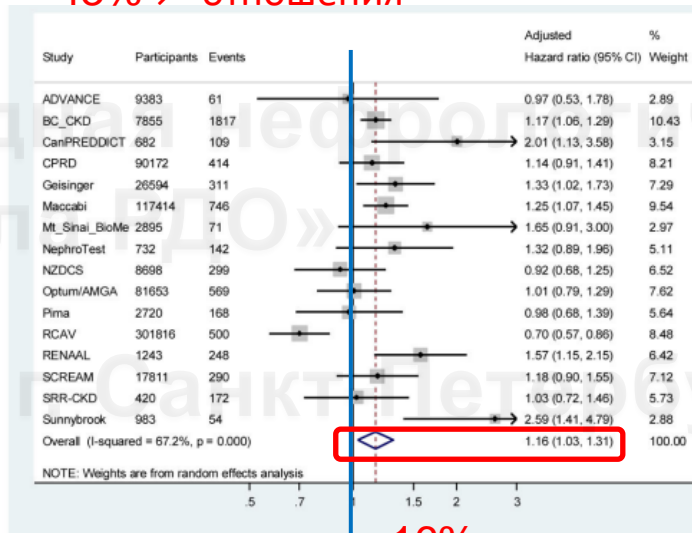
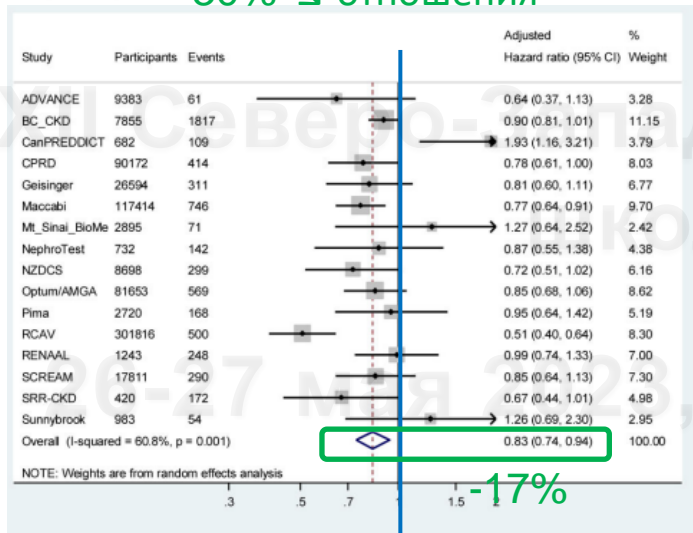


# Риски развития ХБП5 в зависимости от динамики альбуминурии (отдельные исследования в мета-анализе)

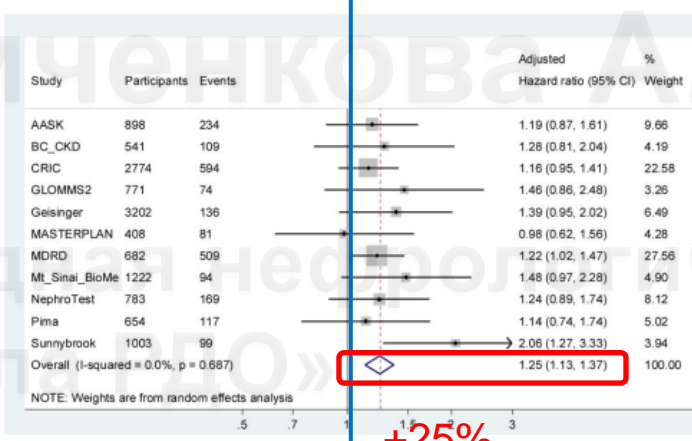
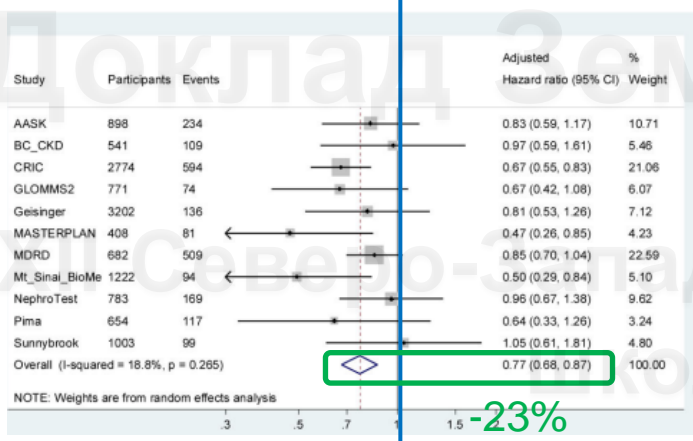
30% ↘ отношения

43% ↗ отношения

Alb/Cr в моче

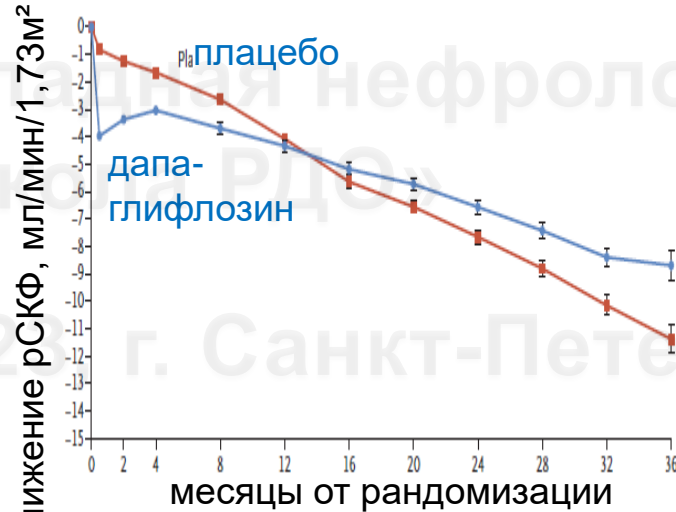
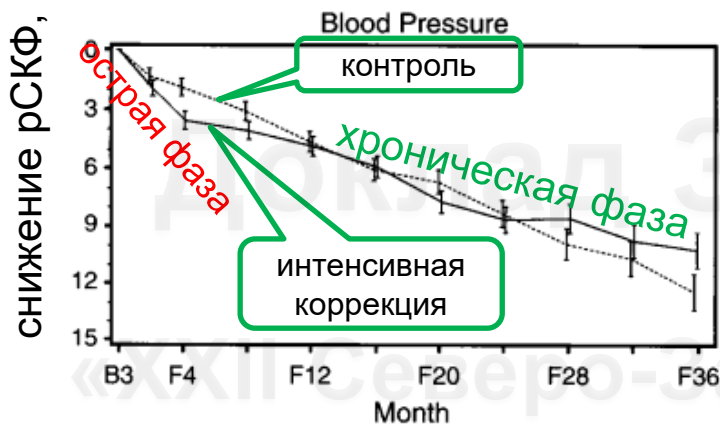
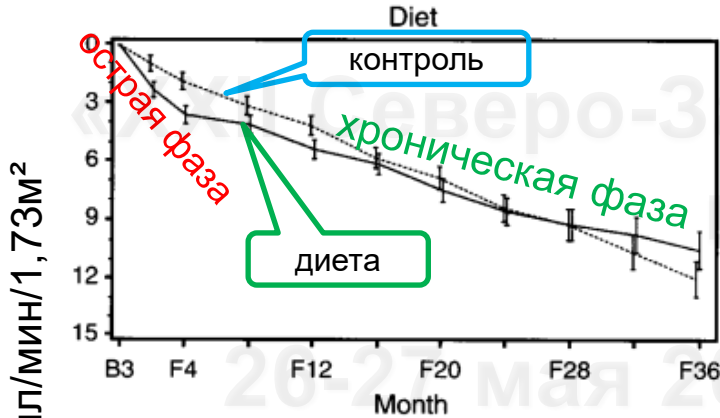


белок/Сr в моче



Coresh J, ... *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an **individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies**. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):115-127. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.

# Острые и хронические эффекты лечебных воздействий на темпы снижения СКФ



Heerspink HJL, **DAPA-CKD** Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

Первичный исход - сочетание устойчивого снижения рСКФ по меньшей мере на 50%, ХБП5 или смерти, связанной с почками или СС заболеваниями.

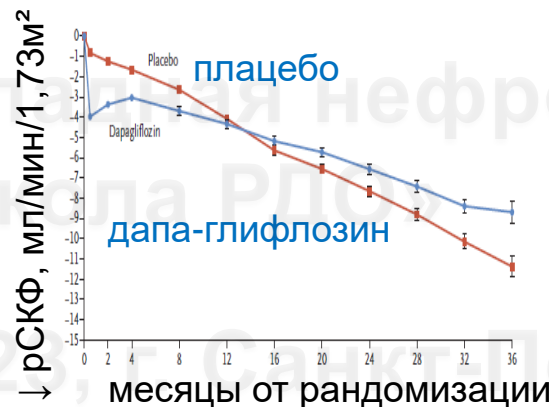
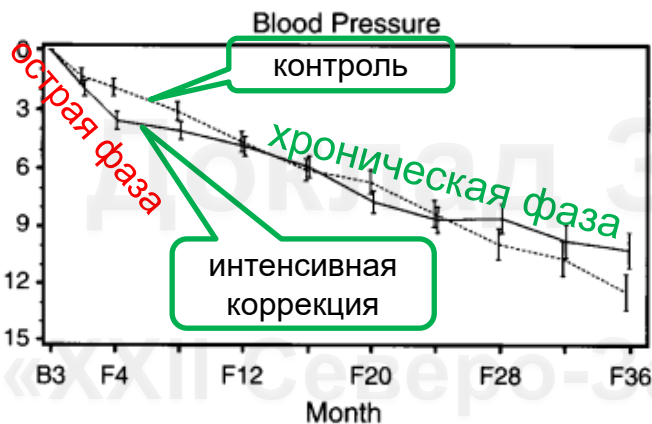
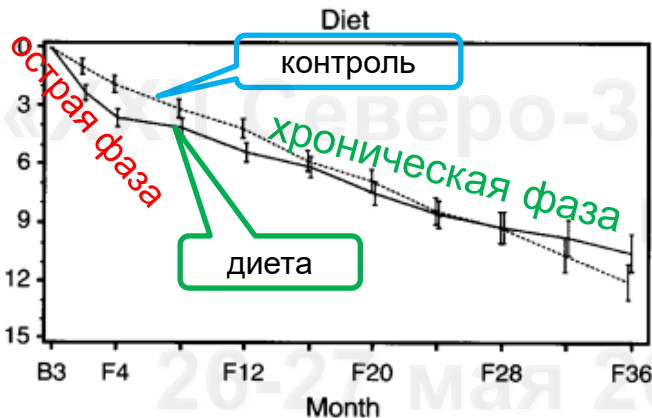
ОР = -36% 0,64, (95% ДИ 0,52-0,79) при СД  
-50% 0,50, ( 0,35-0,72) без диабета

$R_{\text{взаимодействие}} = 0,24$

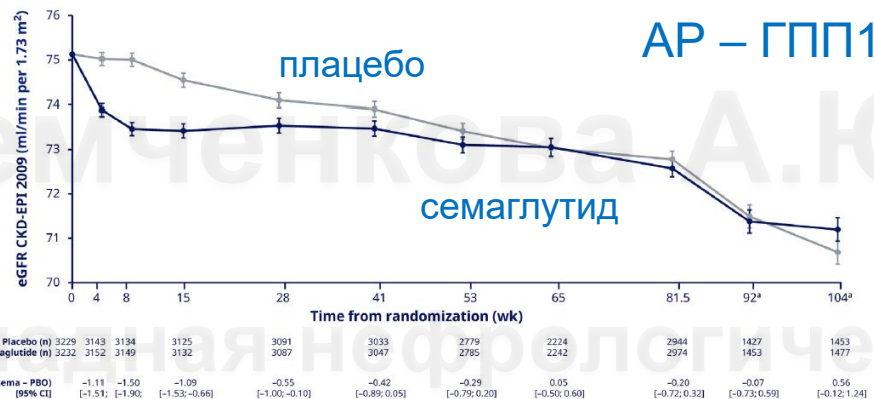
Klahr S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. **Modification of Diet in Renal Disease Study** Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84. doi: 10.1056/NEJM199403313301301.

# Острые и хронические эффекты лечебных воздействий на темпы снижения СКФ

снижение рСКФ, мл/мин/1,73м<sup>2</sup>



Heerspink HJL, **DAPA-CKD** Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

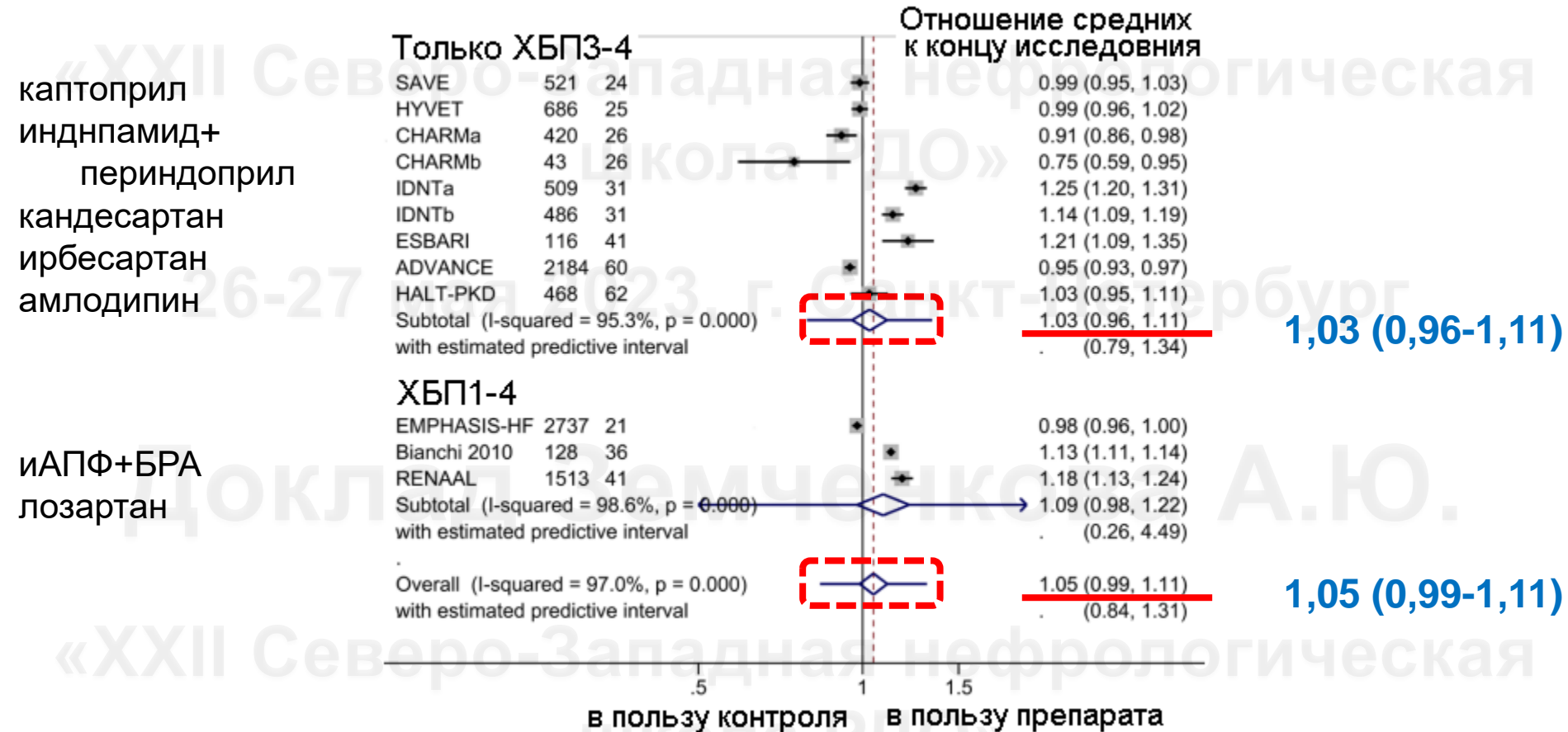


Klahr S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. **Modification of Diet in Renal Disease Study** Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84. doi: 10.1056/NEJM199403313301301.

Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int* (2023) 103, 772–781; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>

# Мета-анализ 2019:

свидетельства замедления прогрессирования ХБП блокадой РААС  
**неубедительны**



Taylor K et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030596. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030596.

# При ожирении блокада РААС может повышать риски возникновения / прогрессирования ХБП

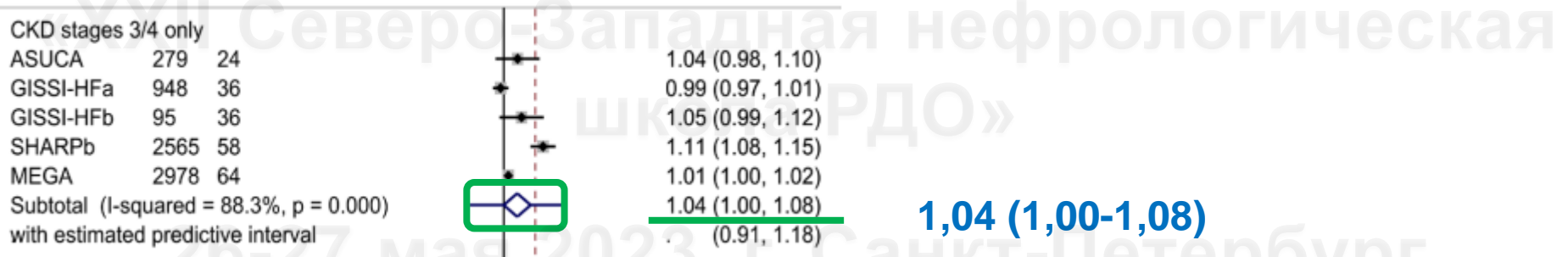


## риски достижения первичной композитной точки

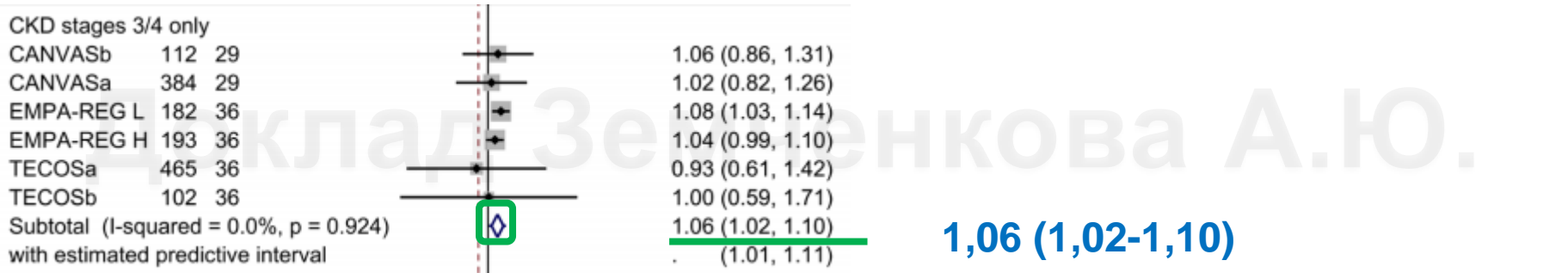
	число пациентов	Marginal structural model	
		HR (95% CI)	p value
<b>все пациенты</b>			
Overall	219,701	1.02 (0.97–1.08)	0.447
+CKD	52,637	<b>1.08 (1.00–1.17)</b>	<b>0.050</b>
-CKD	167,064	1.00 (0.92–1.06)	0.729
Overall proteinuria subgroup	55,963	1.03 (0.93–1.13)	0.577
+Proteinuria and +CKD	564	0.61 (0.31–1.21)	0.158
-Proteinuria and +CKD	16,141	1.06 (0.92–1.23)	0.395
-Proteinuria and -CKD	39,258	1.00 (0.89–1.13)	0.916
<b>вновь назначена гипотензивная терапия</b>			
Overall	121,738	<b>1.11 (1.03–1.20)</b>	<b>0.007</b>
+CKD	29,867	<b>1.12 (1.00–1.25)</b>	<b>0.052</b>
-CKD	91,871	<b>1.12 (1.01–1.24)</b>	<b>0.027</b>
Overall proteinuria subgroup	30,753	1.12 (0.97–1.29)	0.125
+Proteinuria and +CKD	273	0.54 (0.22–1.35)	0.189
-Proteinuria and +CKD	8,754	1.15 (0.92–1.43)	0.212
-Proteinuria and -CKD	21,726	1.13 (0.94–1.35)	0.211

# Мета-анализ 2019:

... в отличие от результатов использования липид-снижающей терапии или контроля гликемии



**1,04 (1,00-1,08)**



**1,06 (1,02-1,10)**

Taylor K et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep 20;9(9):e030596. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030596.

# Медикаментозно: риски гиперкалиемии

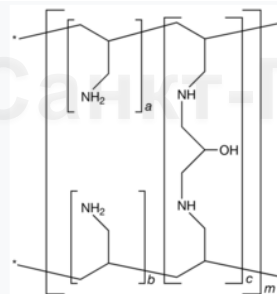
в общей популяции – терапия иАПФ, БРА и антагонистами альдостерона может вызывать гиперкалиемию, но значительно реже, чем на фоне ХБП.

*Einhorn LM. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch. Intern. Med. 2009, 169, 1156–1162.*

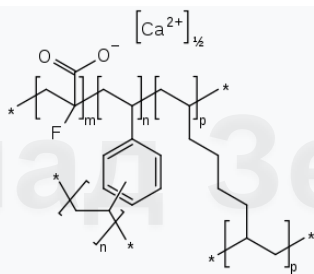
При ХБП – может стать реальной проблемой у значительной части пациентов

Одно из решений – калиевые сорбенты

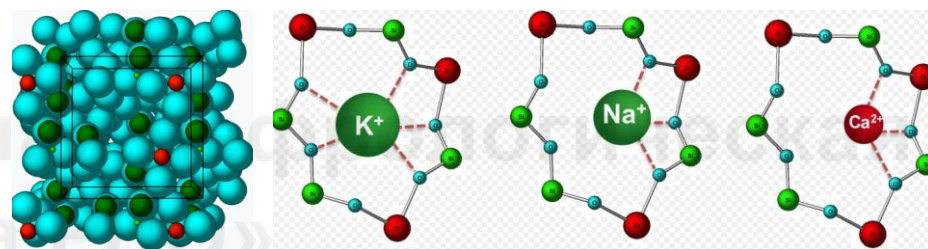
- давно известный - полистерен сульфонат (Калимейт)



- **патиромер** (Veltassa)
- 40 тыс.руб/мес



- **циркония циклосиликат**  
(Локелма)



новые препараты не продемонстрировали существенно лучшего эффекта

# Резюме по блокаторам РААС

Доклад Земченкова А.Ю.

Пациентам с прогрессирующим снижением функции почек и недавно диагностированной СНсФВ мы рекомендуем начать обсуждение между кардиологом, нефрологом и пациентом рисков и преимуществ блокады РААС с оговоркой, что прием препаратов следует начинать с минимальных доз при тщательном мониторинге рСКФ и калия в сыворотке крови.

После начала диализа у таких пациентов обычно возможно начало блокады РААС, если она была отложена до этого, хотя гиперкалиемия может ограничить титрование дозы в сторону увеличения.

За исключением фозиноприла и рамиприла, большинство ингибиторов АПФ поддаются диализу, поэтому, возможно, лучше всего назначать их после диализа, чтобы максимизировать воздействие на пациента.

Joseph MS et al. Management of heart failure in patients with end-stage kidney disease on maintenance dialysis: a practical guide.

Rev Cardiovasc Med. 2020 Mar 30;21(1):31-39. doi:

10.31083/j.rcm.2020.01.24.



# Оценки рисков интенсивного контроля АД в SPRINT

ИСХОДЫ	сАД ≤ 120 ммHg		сАД < 140 ммHg		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	СОБЫТИЙ (%)	% В ГОД	СОБЫТИЙ (%)	% В ГОД		
<b>ВСЕГО ПАЦИЕНТОВ</b>	<b>(N=4678)</b>		<b>(N=4683)</b>			
первичная конечная точка	243 (5.2)	1.65	319 (6.8)	2.19	<b>0.75</b> (0.64–0.89)	<0.001
<b>вторичные исходы</b>						
ОИМ	97 (2.1)	0.65	116 (2.5)	0.78	0.83 (0.64–1.09)	0.19
ОКС	40 (0.9)	0.27	40 (0.9)	0.27	1.00 (0.64–1.55)	0.99
Инсульт	62 (1.3)	0.41	70 (1.5)	0.47	0.89 (0.63–1.25)	0.50
ХСН	62 (1.3)	0.41	100 (2.1)	0.67	<b>0.62</b> (0.45–0.84)	0.002
смерть от СС причины	37 (0.8)	0.25	65 (1.4)	0.43	0.57 (0.38–0.85)	0.005
смерть от любой причины	155 (3.3)	1.03	210 (4.5)	1.40	0.73 (0.60–0.90)	0.003
перв. точка или смерть	332 (7.1)	2.25	423 (9.0)	2.90	<b>0.78</b> (0.67–0.90)	<0.001
<b>пациентов с ХБП</b>	<b>(N=1330)</b>		<b>(N=1316)</b>			
компонитный почечный исход, 50% снижение рСКФ, потребность в диализе, появление альбуминурии						>0,3
<b>пациентов без ХБП</b>	<b>(N=3332)</b>		<b>(N=3345)</b>			
>30% снижения рСКФ до < 60 мл/мин	127 (3.8)	1.21	37 (1.1)	0.35	<b>3.49</b> (2.44–5.10)	<0.001
появление альбуминурии	110/1769 (6.2)	2.00	135/1831 (7.4)	2.41	0.81 (0.63–1.04)	0.10

# Ингибиторы Ангиотензин-Превращающего Фермента (иАПФ)

Study Name (year)	Active	Control	Primary Endpoint	HR (95% CI) for primary outcome	Mean median eGFR / CrCl	Renal function exclusion (Creatinine (mg/dL))
CONSENSUS (1987) <sup>20</sup>	Enalapril	Placebo	ACM	0.73	45	> 3.4 mg/dL
SOLVD T (1991) <sup>21</sup>	Enalapril	Placebo	ACM	0.84 (0.74-0.95)	66	> 2.0 mg/dL
SAVE (1992) <sup>35</sup>	Captopril	Placebo	ACM	0.81 (0.68-0.97)	70	> 2.5 mg/dL
AIRE (1993) <sup>36</sup>	Ramipril	Placebo	ACM	0.73 (0.60-0.89)	NA	NA
TRACE (1995) <sup>37</sup>	Trandolapril	Placebo	ACM	0.78 (0.61-0.91)	NA	> 2.3 mg/dL

## СНИЖЕНИЕ

общей летальности      СС-летальности Госпит. по СН

CKD Stages (eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	16-27%	24-28%
CKD stage 1 (> 90)	13-16%	20-26%
CKD stage 2 (60-89)		
CKD stage 3A (45-59)	7-28%	4-13%
CKD stage 3B (30-44)		
CKD stage 4 (15-29)	ограниченные данные нет данных о вреде +21% - 53%	
CKD stage 5 (<15/Dialysis)	нет данных по СНсФВ	

Early decline in eGFR after initiation (up to 5-10 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>26,27</sup>  
 WRF during uptitration of ACEi-inhibition not associated with worse outcomes<sup>39</sup>  
 Long term slope ~ - 0.5-1.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year (not different from placebo in SOLVD)<sup>26</sup>

## тактика дозирования – титрование вверх

Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Max serum potassium (mmol/L)
< 50	2.5 mg/dL	30	5.0
50-100	3.5 mg/dL	20	5.5
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20	> 5.5

## ДЕЙСТВИЯ

ничего или ↗ дозу, оценивая СКФ и электролиты  
 оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть снижение дозы в 2 раза  
 оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть отмену с переназначением

# Блокаторы Рецепторов Ангиотензина (БРА)

Study Name (year)	Active	Control	Primary Endpoint	HR (95% CI) for primary outcome	Mean/median eGFR	Renal function exclusion (Creatinine (mg/dL))
ValHeFT (2001) <sup>24</sup>	Valsartan	Placebo	ACM	1.02 (0.88-1.18)	58	> 3.4
CHARM-Added (2003) <sup>40</sup>	Candesartan	Placebo	CV Death or HF Hospitalization	0.85 (0.75-0.96)	74	> 3.0
CHARM-Alternative (2003) <sup>41</sup>	Candesartan	Placebo	CV Death or HF Hospitalization	0.77 (0.67-0.89)	68	> 3.0
HEAAL (2009) <sup>42</sup>	Losartan 100 mg	Losartan 50 mg	ACM or HF Hospitalization	0.90 (0.82-0.99)	69	> 2.5

## СНИЖЕНИЕ

общей летальности      СС-летальности Госпит. по СН

Stages (eGFR in mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	общей летальности	СС-летальности Госпит. по СН
CKD stage 1 (> 90)	7-14%	8-24%
CKD stage 2 (60-89)	NS	NS
CKD stage 3A (45-59)	3-22%	6-24%
CKD stage 3B (30-44)	NS	NS
CKD stage 4 (15-29)	ограниченные данные 4-52% NS	нет данных о вреде 14-35% NS
CKD stage 5 (<15/Dialysis)	нет данных по СНсФВ	нет данных по СНсФВ

Early decline in eGFR after initiation (up to 6.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>32</sup>

WRF during uptitration of ARB-inhibition not associated with worse outcomes<sup>39,43</sup>

Long term slope not different from placebo in CHARM HFREF subgroup and ValHeFt<sup>32,33</sup>

## тактика дозирования – титрование вверх

Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Max serum potassium (mmol/L)
< 50	2.5 mg/dL	30	5.0
50-100	3.5 mg/dL	20	5.5
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20	> 5.5

## ДЕЙСТВИЯ

ничего или ↗ дозу, оценивая СКФ и электролиты

оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть снижение дозы в 2 раза

оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть отмену с переназначением

# Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Доклад Земченкова А.Ю.

СН со сниженной фракцией выброса:

**фармакотерапия:**

антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Эволюция основных клинических исследований по оценке нефропротективных эффектов АМР.

автор, название исследования (год)	Дизайн	Участники	препараты и дозировки	срок, лет	Основная конечная точка	Полученные результаты
Бьянки (2006)	Открытое РКИ	n = 165, ХГН	Спиронолактон 25 мг/день	1	Отношение белка к Cr в моче	АМР: от <b>2,1±0,1</b> → <b>0,89±0,1</b> (p<0,001); контроль: от <b>2,0±0,1</b> → <b>2,11±0,1</b>
Эпштейн (2006)	Двойное слепое РКИ	n = 240, СД 2 с альбуминурией	Эплеренон 50 мг/день или 100 мг/день	0,25	Изменение UACR по сравнению с исходным (%)	эплеренон 50 мг/день, <b>-41,0%</b> ; эплеренон 100 мг/день, <b>-48,4%</b> ; плацебо, <b>-7,4%</b> (оба p < 0,001 по сравнению с плацебо)
Андо, EVALUATE (2014)		n = 314, недиабетическая ХБП с альбуминурией	Эплеренон 50 мг/день	1	Изменение UACR по сравнению с исходным (%)	эплеренон 50 мг/день, <b>-17,3%</b> (95%ДИ: -33,5 ÷ -0,9%); плацебо, <b>+10,3%</b> (95%ДИ: -6,75 ÷ 22,3%) (p=0,02)
Ито, ESAX-DN (2020)		n = 449, СД 2 с АГ и альбуминурией	Эзаксеренон 1,25–2,5 мг/день	1	Частота ремиссии UACR *	<b>22%</b> в группе эзаксеренона vs. <b>4%</b> в группе плацебо (p < 0,001).
Бакрис, ARTS-DN (2015)		n = 764, СД 2 с альбуминурией	Финеренон 1,25–20 мг/день	0,25	UACR на 90-й день по сравнению с исходным	<b>-21%</b> для дозы 7,5 мг/день, <b>-24%</b> для дозы 10 мг/день, <b>-33%</b> для дозы 15 мг/день и <b>-38%</b> для дозы 20 мг/день
Бакрис, FIDELIO-DKD (2020)		n = 5674, СД 2 с альбуминурией	Финеренон 10 или 20 мг/день	2,6	Сочетание ТПН, ↓ рСКФ >57%, смерти от почечных причин	Первичный исход: <b>17,8%</b> в группе финеренона vs. <b>21,1%</b> в группе плацебо ( <b>ОР 0,82</b> ; 95%ДИ 0,73÷0,93; p=0,001)


UACR - отношения альбумина к креатинину в моче, г/г Cr

# Эффект AMP по всему диапазону СКФ

RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study),  
EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure),  
TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist),  
EPHESUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study)

12 700 пациентов,  
в т.ч, 331 (2,6%) с рСКФ  $\leq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>  
(среднее рСКФ:  $26,8 \pm 3,2$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).

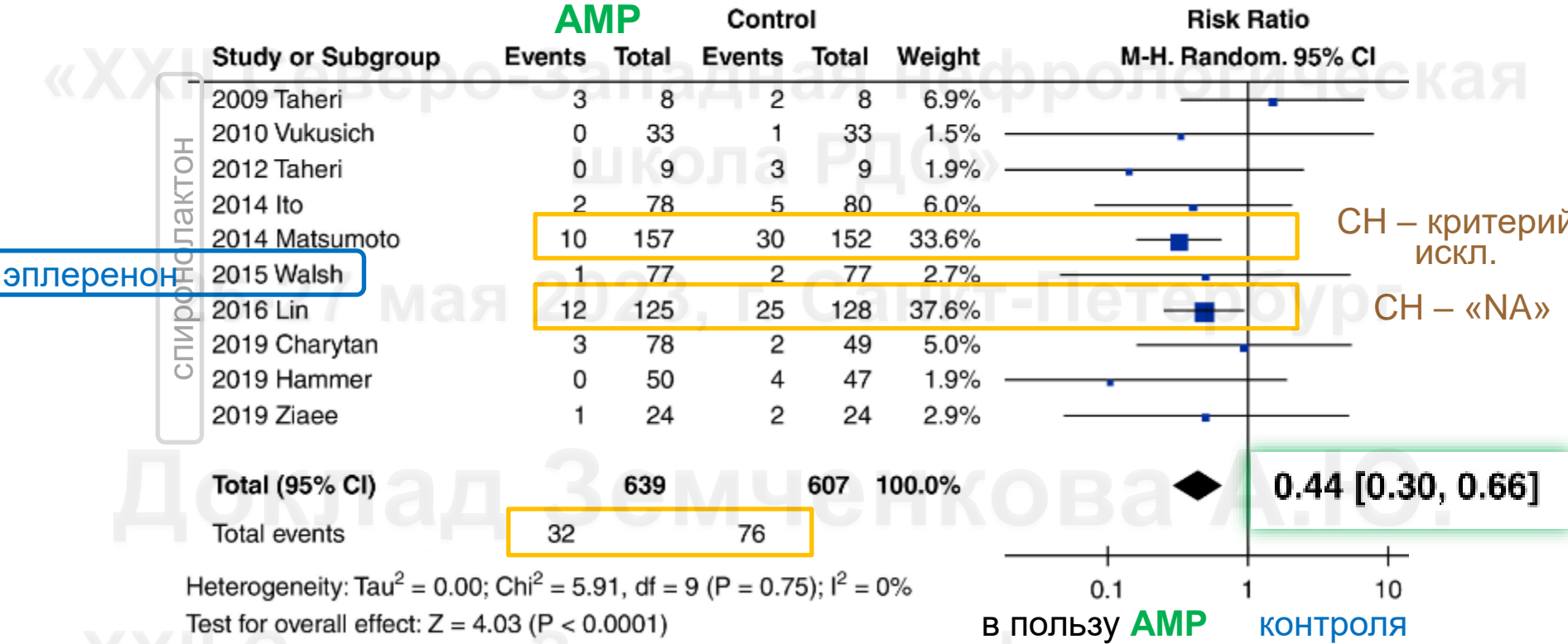
AMP (по сравнению с плацебо) снижали комбинированный показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по поводу СН, но эффект ослаблялся по мере снижения рСКФ:

частота событий	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	95%ДИ
14,6%	>90 :	0,62 (0,49-0,78);
	61-90 :	0,69 (0,61-0,77);
	46-60 :	0,84 (0,74-0,95);
	31-45 :	0,79 (0,68-0,91);
	41,6% $\leq 30$ :	0,96 (0,70– <b>1,32</b> )

(взаимодействие лечения и рСКФ,  $p$  для тренда = 0,033).

# Антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов на диализе (мета-анализ РКИ)

Сердечно-сосудистая летальность



эплеренон  
спиронолактон

CH – критерий  
искл.  
CH – «NA»

Риск гипер-К+ 1,12; (95%ДИ 0,91 – 1,36; p=0,29).

# Антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов на диализе (Cochrane - РКИ)

16 РКИ (14 параллельных и 2 перекрестных), 1446 человек.  
13 – спиронолактон, 1 - эплеренон (vs. плацебо).

Большинство - неясный или высокий риск предвзятости.

АМК, вероятно,

- ↘ риск смерти (от любой прич.): ОР **0,45**, 95% ДИ 0,30-0,67;
  - умеренная достоверность доказательств). - 9 РКИ
- ↘ риск смерти от ССЗ: ОР **0,37**, 95% ДИ от 0,22 до 0,64;
  - умеренная достоверность доказательств) – 6 РКИ
- ↘ риск смерти от ССЗ и ЦВЗ: ОР **0,38**, 95% ДИ от 0,18 до 0,76;
  - умеренная достоверность доказательств) – 3 РКИ
- ↗ риск гинекомастии: ОР **5,95**, 95% ДИ от 1,93 до 18,3;
  - умеренная достоверность доказательств), - 4 РКИ
- не влияли на риск гиперкалиемии: ОР 1,41, 95% ДИ от **0,72 до 2,78**;
  - низкая достоверность доказательств – 9 РКИ
- оказывали незначительное влияние на МЛЖ: SMD -0,42, 95% ДИ от -0,78 до 0,05;
- уменьшали на 72 число смертей на 1000 пролеченных (95% ДИ от 47 до 98),
- (NNTB: пролечить 14 человек, чтобы получить 1 дополнительный благоприятный исхода (95% ДИ от 10 до 21).
- Гинекомастия развивалась в 26 случаях на 1000 участников (95% ДИ от 15 до 39), т.е.,
- (NNTH) 1 дополнительный случай развивался при лечении 38 (95% ДИ от 26 до 68).



# Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease (ACHIEVE)

Recruitment Status ⓘ : Recruiting  
First Posted ⓘ : January 13, 2017  
Last Update Posted ⓘ : February 24, 2023

<u>Condition or disease</u> ⓘ	<u>Intervention/treatment</u> ⓘ	<u>Phase</u> ⓘ
Endstage Renal Disease	Drug: Spironolactone 25Mg Tablet Drug: Placebo Oral Tablet	Phase 3

Actual Study Start Date ⓘ : July 7, 2017  
Estimated Primary Completion Date ⓘ : December 2024  
Estimated Study Completion Date ⓘ : January 2025

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01848639

Recruitment Status ⓘ : Active, not recruiting

First Posted ⓘ : May 7, 2013

Last Update Posted ⓘ : November 23, 2022

Condition or disease ⓘ	Intervention/treatment ⓘ	Phase ⓘ
End Stage Renal Failure on Dialysis	Drug: Spironolactone Drug: Placebo	Phase 3

Actual Study Start Date ⓘ : June 2013

Estimated Primary Completion Date ⓘ : November 2022

Estimated Study Completion Date ⓘ : November 2022

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Антагонисты Минерал-кортикоидных Рецепторов

Study Name (year)	Active	Control	Primary Endpoint	HR (95% CI) for primary outcome	Mean/median eGFR	Renal function exclusion (Creatinine (mg/dL) /eGFR)
RALES (1999) <sup>45</sup>	Spirolactone	Placebo	ACM	0.70 (0.60-0.82)	60	> 2.5
EPHESUS (2003) <sup>46</sup>	Eplerenone	Placebo	ACM	0.85 (0.75-0.96)	79	> 2.5
EMPHASIS-HF (2010) <sup>47</sup>	Eplerenone	Placebo	CV Death or HF Hospitalization	0.63 (0.54-0.74)	71	< 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>

## СНИЖЕНИЕ

общей летальности      СС-летальности Госпит. по СН

Early decline in eGFR after initiation (2.3 to 6.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>48</sup>

Long term slope in eGFR slightly steeper with eplerenone vs placebo (-0.3 vs -0.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year)<sup>48,51</sup>

Long term slope in eGFR slightly steeper with eplerenone vs placebo (-0.3 vs -0.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year)<sup>48,51</sup>

Overall	15 – 30%	13-37%
<b>CKD Stages (eGFR in mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>		
CKD stage 1 (> 90)	34%	8-24%
CKD stage 2 (60-89)		
CKD stage 3A (45-59)	32%	34-38 %
CKD stage 3B (30-44)		
CKD stage 4 (15-29)	ограниченные данные нет данных о вреде	
CKD stage 5 (<15/Dialysis)	нет инфо	

## тактика дозирования – титрование вверх

Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Max serum potassium (mmol/L)
< 50	2.5 mg/dL	30	5.0
50-100	3.5 mg/dL	20	5.5
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20	> 5.5

## ДЕЙСТВИЯ

ничего или ↗ дозу, оценивая СКФ и электролиты

оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть снижение дозы в 2 раза

оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть отмену с переназначением

# Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Доклад Земченкова А.Ю.

СН со сниженной фракцией выброса:

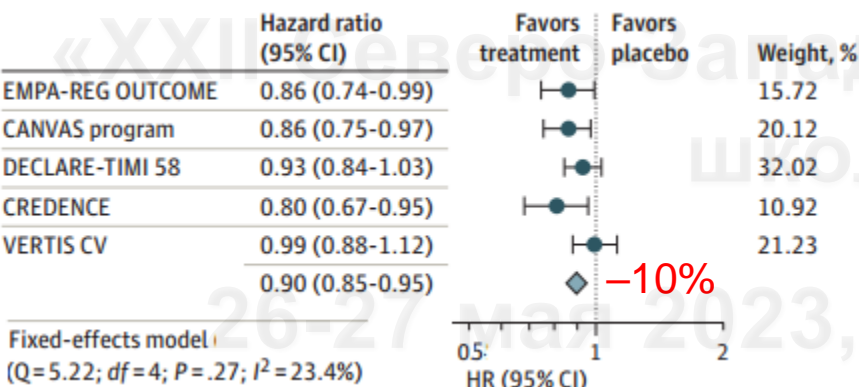
**фармакотерапия:**

**ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2**

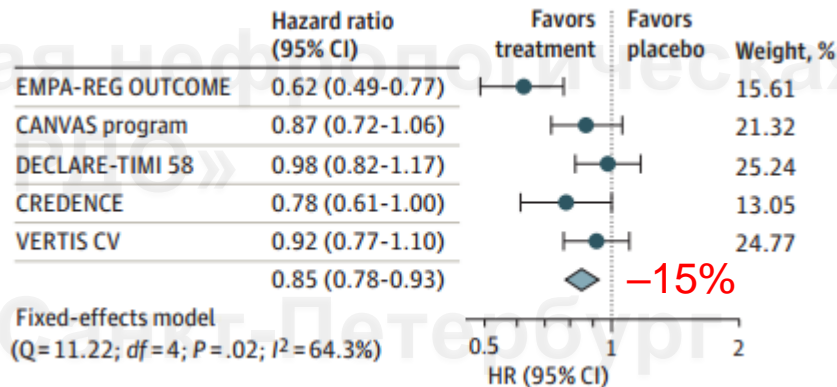
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Сердечно-сосудистые и почечные исходы при терапии SGLT2i в мета-анализе 2020

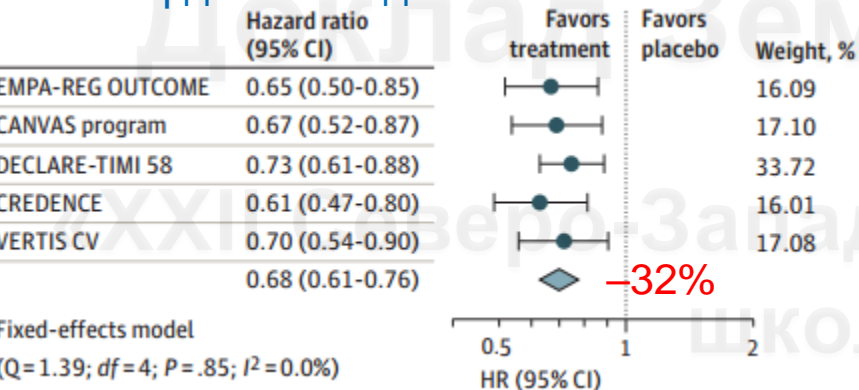
## большие сердечно-сосудистые события



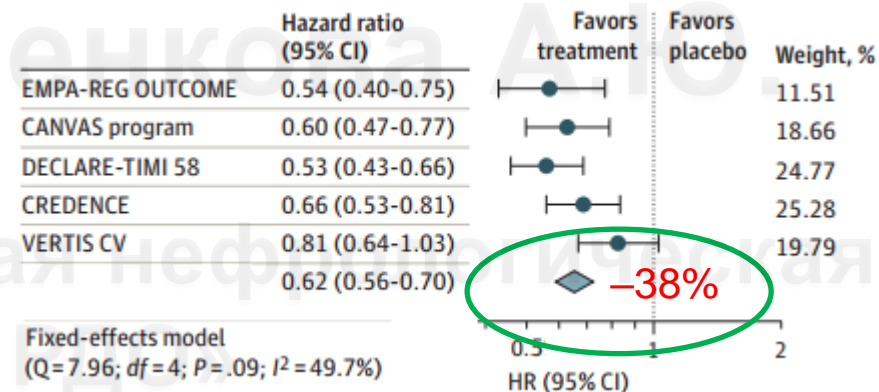
## сердечно-сосудистая летальность



## госпитализация из-за сердечной недостаточности

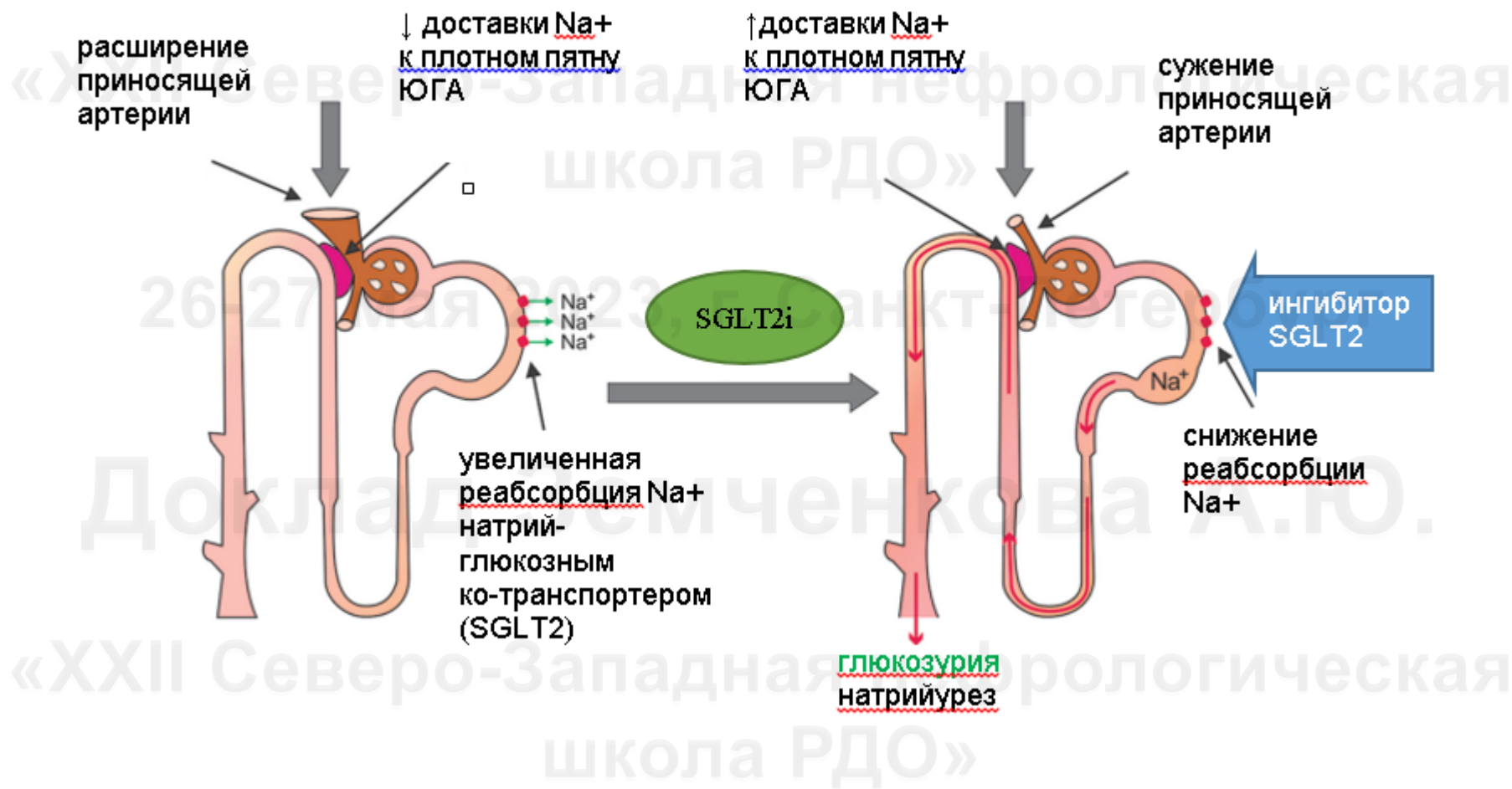


## почечные исходы



# Механизм действия SGLT2i

Доклад Земченкова А.Ю.



26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

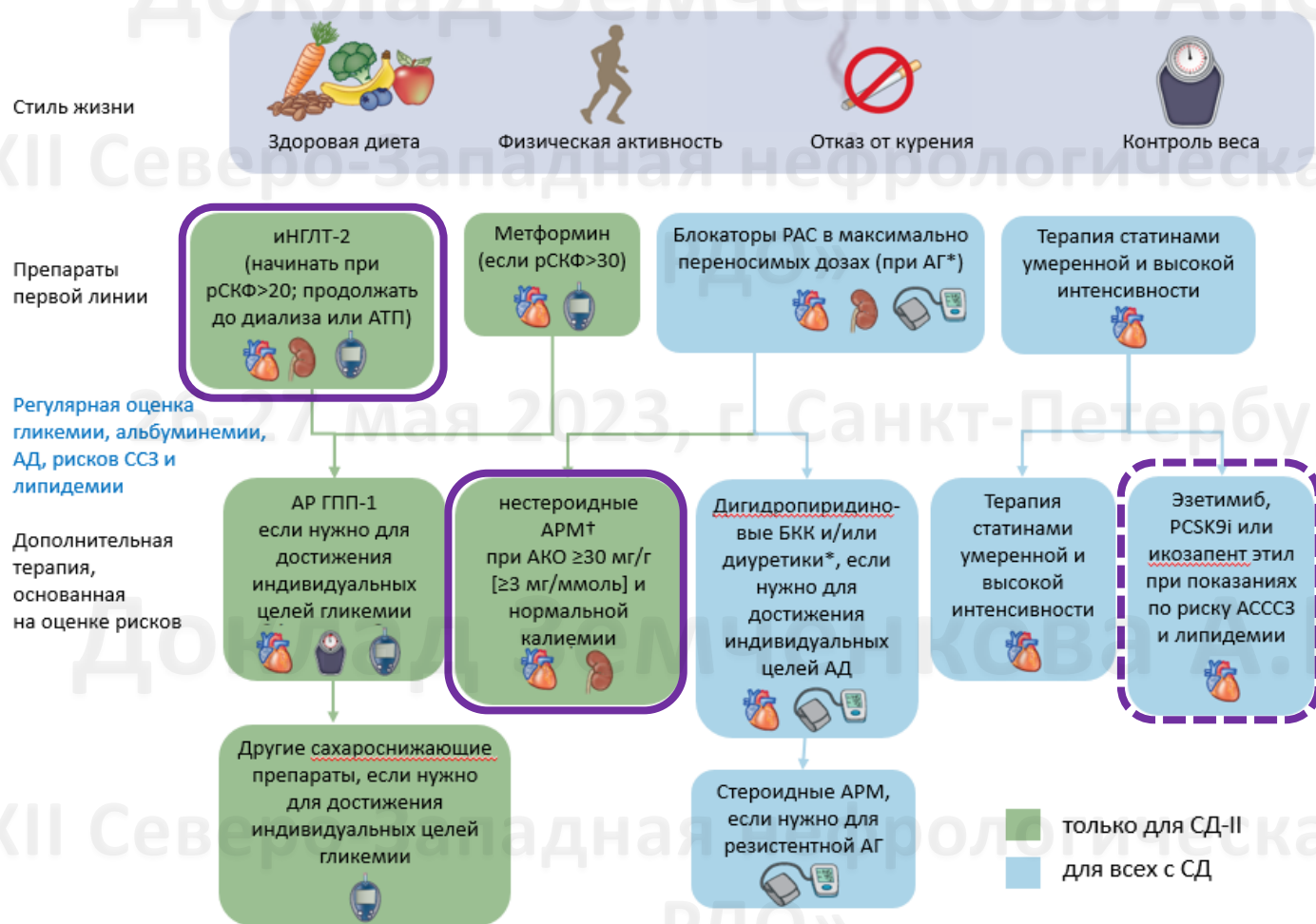
# Консенсусный Отчет Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и KDIGO, октябрь, 2022

Таблица Б. Рекомендованные дозы сахароснижающих препаратов при СКФ <45 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; (представленная информация извлечена в большей мере из инструкций по применению, чем из Консенсусного отчета).

	ХБП 3Б, (СКФ 30-44 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	ХБП5 (СКФ <15 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
метформин	↘ дозу до 100 мг/день	противопоказано	
инсулин	назначать и титровать осторожно для предотвращения гипогликемии		
<b>ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2)</b>			
канаглифлозин	max 100 мг/день	начинать не рекомендуется, можно продолжать 100 мг/сут при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
дапаглифлозин	10 мг/день†	начинать не рекомендуется при СКФ <25 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , можно продолжать при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
эмпаглифлозин	10 мг/день‡	начинать не рекомендуется при СКФ <20 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , можно продолжать при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
эртуглифлозин	не рекомендуется при СКФ < 45 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>		

# ADA+KDIGO released a Consensus Report on October 3, 2022

## Лечебная тактика



Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 — фермент-гидролаза, отщепляет от ферментов пептид, ингибирующий их каталитическую активность. Важна роль в гомеостазе холестерина



# SGLT2 Inhibition (Dapagliflozin) in Diabetic and Non-diabetic Hemodialysis Patients With and Without Residual Urine Volume: a Prospective Randomized, Placebo-controlled, Double-blinded Phase II Trial

(DAPA-HD) - NCT05179668

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05179668

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting

[First Posted](#) ⓘ : January 5, 2022

[Last Update Posted](#) ⓘ : October 25, 2022

See [Contacts and Locations](#)

<a href="#">Condition or disease</a> ⓘ	<a href="#">Intervention/treatment</a> ⓘ	<a href="#">Phase</a> ⓘ
Kidney Failure Hemodialysis Diabetes Mellitus, Type 2 Chronic Kidney Disease Left Ventricular Hypertrophy	Drug: Dapagliflozin 10 MG Drug: Placebo	Phase 2

[Actual Study Start Date](#) ⓘ : October 1, 2022

[Estimated Primary Completion Date](#) ⓘ : April 1, 2025

[Estimated Study Completion Date](#) ⓘ : September 30, 2025

# Ингибиторы Натрий-Глюкозного коТранспортера-2 (иНГЛТ2)

Study Name (year)	Active	Control	Primary Endpoint	HR (95% CI) for primary outcome	Mean/medn an eGFR	Renal function exclusion (Creatinine (mg/dL) /eGFR)
DAPA-HF (2019) <sup>82</sup>	Dapagliflozin	Placebo	CV Death or HF Hospitalization	0.74 (0.65-0.85)	66	< 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
EMPEROR-Reduced (2020) <sup>83</sup>	Empagliflozin	Placebo	CV Death or HF Hospitalization	0.75 (0.65-0.86)	52	< 20 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
SOLOIST-WHF (2020) <sup>84</sup>	Sotagliflozin	Placebo	CV Death or Total number of HF Hospitalizations	0.67 (0.52-0.85)	50	< 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>

**СНИЖЕНИЕ**  
 общей летальности      СС-летальности Госпит. по СН

Early decline in eGFR after initiation (0.3-4.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>85,86</sup>

Long term slope in eGFR less with SGLT2i vs Placebo: -0.6 to 1.09 vs. -2.3 to 2.9 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year<sup>85,86</sup>

Drop in eGFR with SGLT2i no reason to discontinue

Overall	8-18 %	25-29%
<b>CKD Stages (eGFR in mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>		
CKD stage 1 (> 90)	3 -19%	10 – 27%
CKD stage 2 (60-89)		
CKD stage 3A (45-59)	9 - 15%	9 – 15%
CKD stage 3B (30-44)		8 – 41%
CKD stage 4 (15-29)	нет данных	32%
CKD stage 5 (<15/Dialysis)	по СНсФВ	

## ДЕЙСТВИЯ

Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>
< 50	2.5 mg/dL	30
50-100	3.5 mg/dL	20
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20

ничего, оценивая СКФ регулярно

продолжать, если СКФ приемлема, исключить другие причины. Гиперкалиемии не бывает

не ожидается; исключить другие причины, продолжать при тщательном наблюдении

# Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Доклад Земченкова А.Ю.

СН со сниженной фракцией выброса:

**фармакотерапия:**

**ингибитор неприлизина**

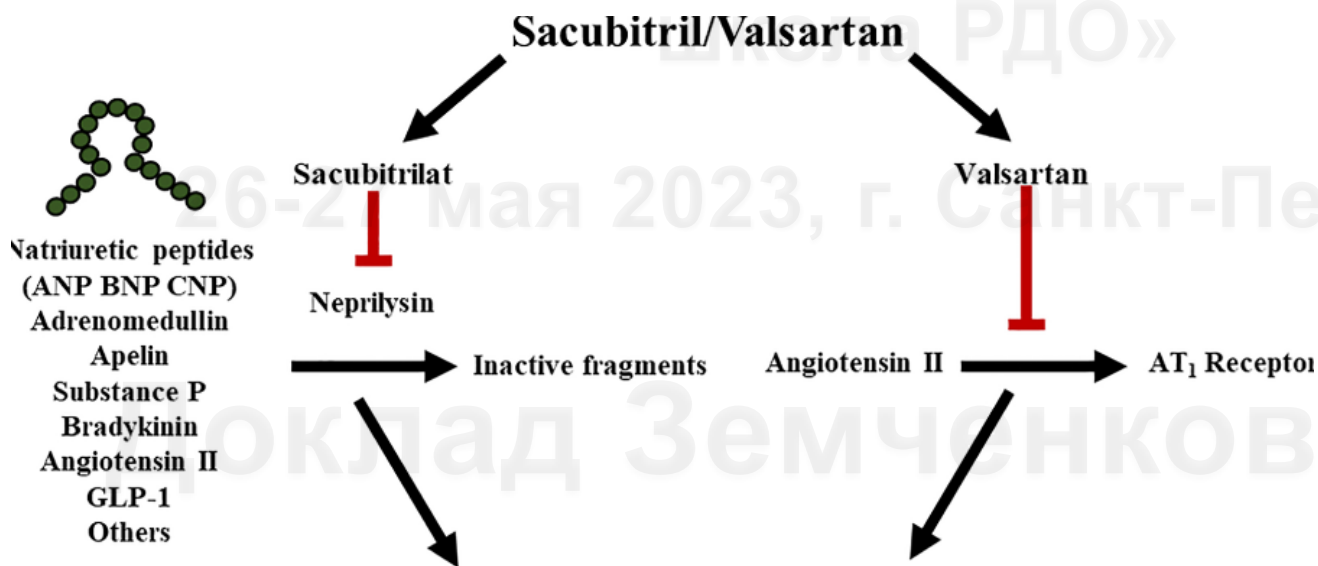
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Валсартан + Сакубитрил (Юпердио, Интресто)

БРА + подавление активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (*neutral endopeptidase, NEP*)) веществом LBQ657

⇒ замедление разрушения **натрийуретических пептидов**

⇒ вазодилатация, снижение активности РААС, натрийурез, диурез, торможение пролиферативной и профиботической активности



## Potential Mechanisms of Benefit

- ↑ Vasodilatation
- ↓ Sympathetic nervous system activity
- ↑ Parasympathetic nervous system activity
- ↑ Natriuresis/diuresis
- Favorable cardiac remodeling
- ↓ Cardiac fibrosis/hypertrophy
- ↓ Risk of arrhythmia

# Валсартан + Сакубитрил (Юпердио, Интресто)

БРА +

подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (*neutral endopeptidase, NEP*) веществом LBQ657  
⇒ замедление разрушения **натрийуретических пептидов**  
⇒ вазодилатация, снижение активности РААС, натрийурез, диурез, торможение пролиферативной и профиботической активности

17 РКИ:

ниже риск любого почечного события (OR 0,82, [0,7÷ 0,97]) **-18%**  
по сравнению с лечением только ИАПФ или БРА.

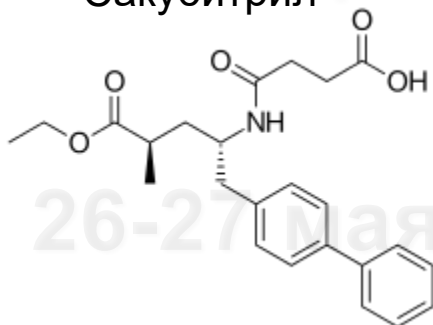
снижение риска тяжелых острых почечных осложнений (OR 0,8, [0,69÷ 0,93])  
, а также — **-20%**  
меньшее снижение рСКФ  
(средняя разница **-0,58 мл/мин**, [-0,83÷ -0,33 мл/мин]).

Нет различий в **развитии хронических почечных событий**  
(OR 0,92, [0,8÷ 1,05])  
или **гиперкалиемии**  
(OR 1,02, [0,84÷ 1,23])

# почти как AN69

ингибируют нейтральную эндопептидазу (неприлизин), разрушающую мозговой и предсердный Na-уретические пептиды

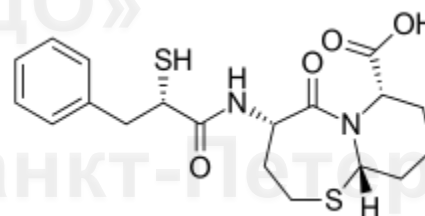
Сакубитрил



Novartis

повышает уровень брадикинина (ответствен за отеки у пациентов на этом препарате).  
Не рекомендуется пациентам с отеком легких в анамнезе при применении ингибиторов АПФ

Омапатрилат

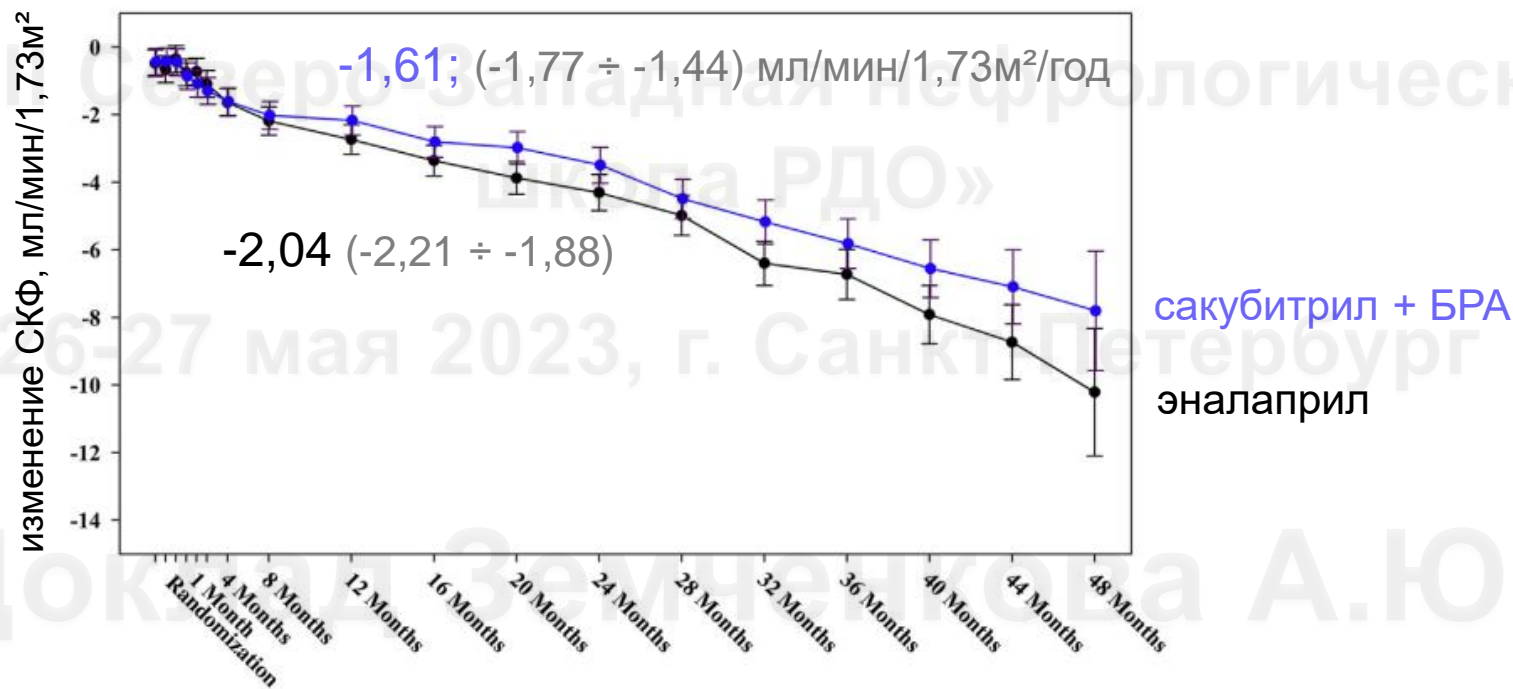


Bristol-Myers Squibb

**потерпел неудачу в клинических испытаниях** в качестве потенциального средства для лечения застойной СН из-за опасений по безопасности, поскольку он вызывает ангионевротический отек

# PARADIGM-HF - неприлизин+БРА vs. эналаприл: динамика СКФ

Доклад Земченкова А.Ю.



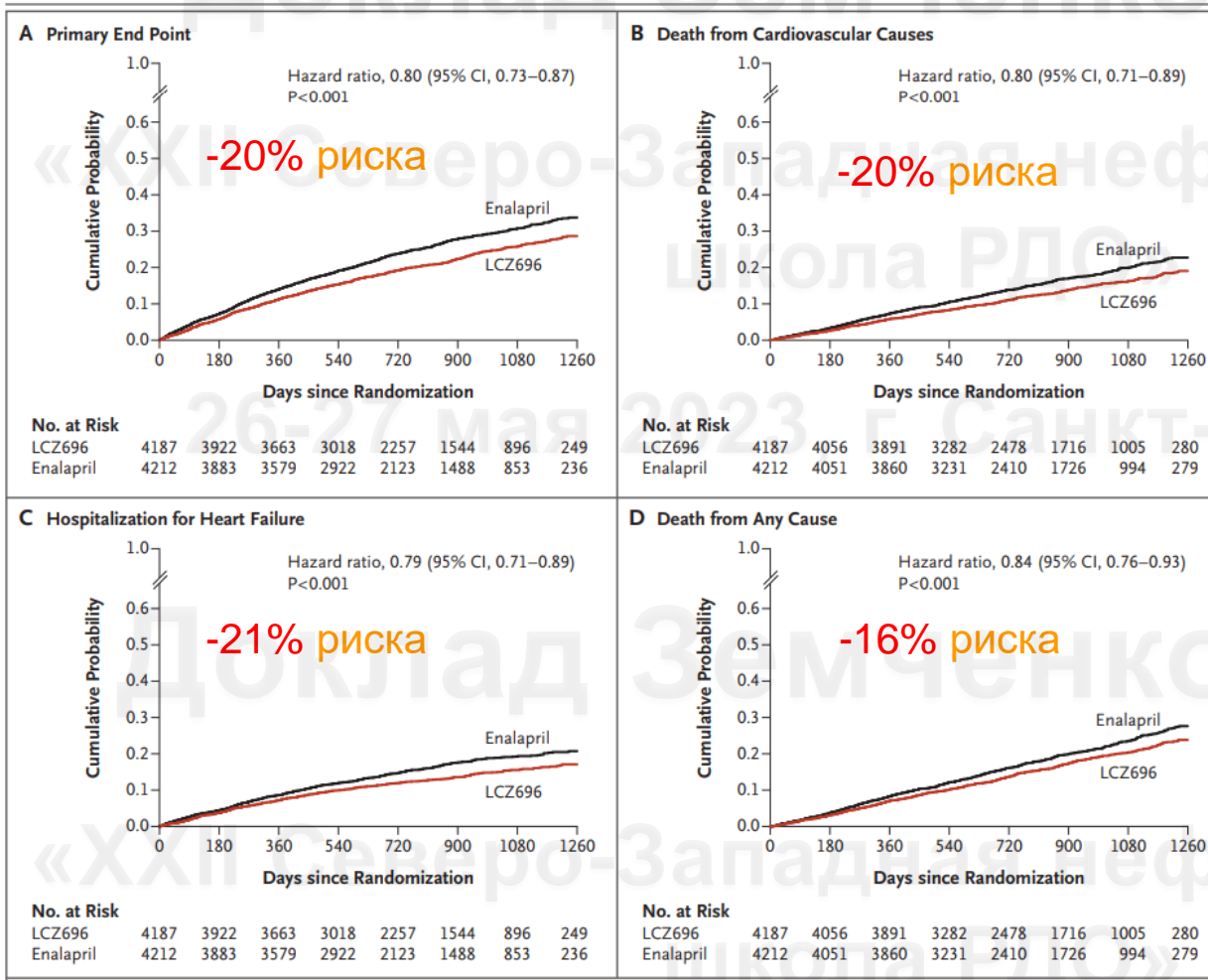
«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»  
26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Post hoc композитный почечный исход  
(>50% снижения рСКФ или ТПН)

37 (0,9%) vs. 58 (1,4%)  
OR =0,63 (0,42–0,95) p=0,028

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# PARADIGM-HF - неприлизин+БРА vs. эналаприл



СН с ФВ ≤ 40%

В группе LCZ696

> гипотоний и  
нетяжелых  
ангионевротических  
отеков,

но

< нарушений функции почек,  
гиперкалиемии и  
кашля,

чем в группе эналаприла.

ХБП – 33%  
рСКФ – 49 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>



# Эффект перевода с БРА на БРА+сакубитрил

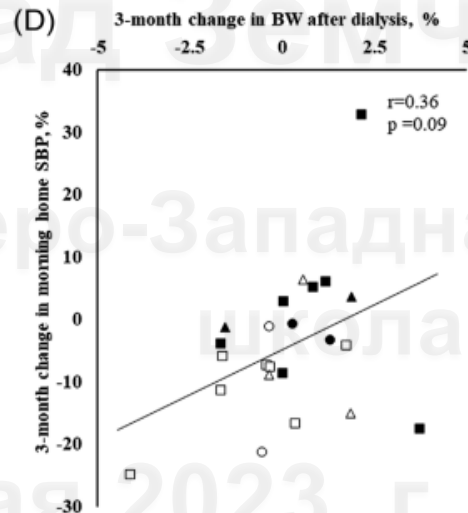
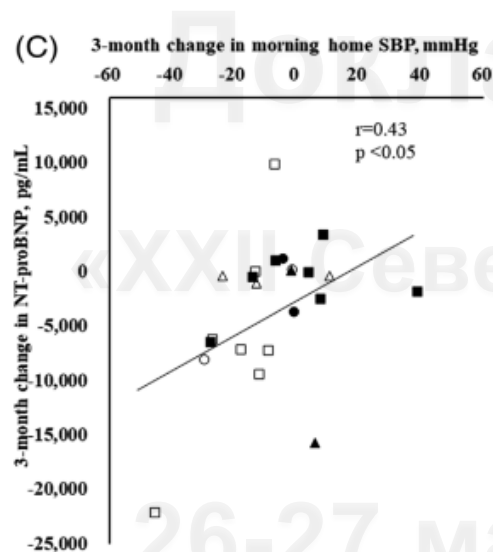
вне сеанса ГД

на сеансе ГД

Variables	Baseline	After 3 months	P
Nighttime home BP, mmHg			
Systolic BP	153 ± 19	144 ± 16	<.05
Diastolic BP	79 ± 13	75 ± 10	.06
Morning home BP, mmHg			
Systolic BP	155 ± 17	147 ± 16	<.05
Diastolic BP	80 ± 12	76 ± 11	<.05

Blood pressure during dialysis, mmHg			
Systolic BP			
Pre HD	155 ± 17	153 ± 19	.58
Nadir	130 ± 13	126 ± 14	.30
Post HD	152 ± 20	150 ± 19	.66
Diastolic BP			
Pre HD	76 ± 13	76 ± 13	.66
Nadir	68 ± 11	70 ± 13	.53
Post HD	77 ± 15	77 ± 13	.86

NT-proBNP: 8124 (2620–13 394) → 6271 (1570–9591) пг/мл (p <0,05)



Iwashima Y et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan after switching from azilsartan in hemodialysis patients with hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich).2023;25(3):304-308. doi: 10.1111/jch.14635.

# АРНИ – Ангиотензина Рецептора блокатор и Неприлизина Ингибитор

Study Name (year)	Active	Control	Primary Endpoint	HR (95% CI) for primary outcome	Mean/median eGFR	Renal function exclusion (Creatinine (mg/dL) /eGFR)
PARADIGM-HF (2014) <sup>77</sup>	Sacubitril / Valsartan	Enalapril	CV Death or HF Hospitalization	0.80 (0.73-0.87)	70	< 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
PIONEER (2019) <sup>81</sup>	Sacubitril / Valsartan	Enalapril	Change in NTproBNP	NA	58	< 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>

Early decline in eGFR after initiation (0.5-1.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>‡</sup>

Long term slope in eGFR less with ARNI vs ACEi: -1.61 vs. -2.04 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/year)<sup>80</sup>

Overall	общая летальность 16%	СС-летальность Госпит. по СН 20%
<b>CKD Stages</b>		
CKD stage 1 (> 90)	23%	23%
CKD stage 2 (60-89)	7%	17%
CKD stage 3A (45-59)	29%	27%
CKD stage 3B (30-44)	7%	10%
CKD stage 4 (15-29)		
CKD stage 5 (<15/Dialysis)	<b>нет данных по СНсФВ</b>	

## тактика дозирования – титрование вверх

Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Max serum potassium (mmol/L)
< 50	2.5 mg/dL	30	5.0
50-100	3.5 mg/dL	20	5.5
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20	> 5.5

## ДЕЙСТВИЯ

ничего или ↗ дозу, оценивая СКФ и электролиты

оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть снижение дозы в 2 раза

оценить клинику, исключить другие причины, рассмотреть отмену с переназначением

# Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Доклад Земченкова А.Ю.

СН со сниженной фракцией выброса:

**фармакотерапия:**

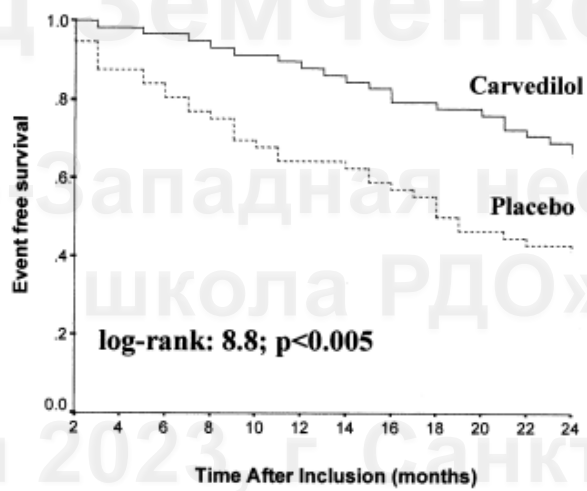
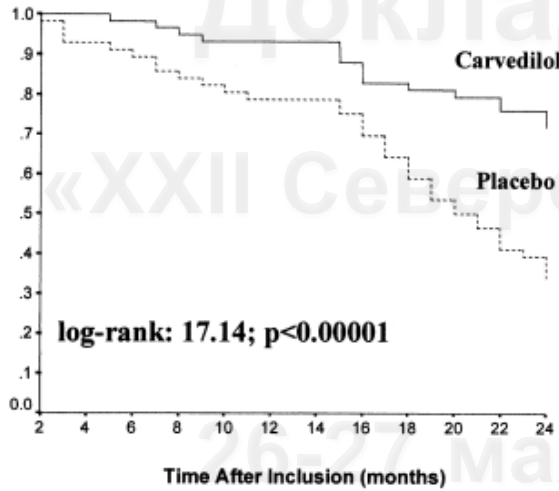
другое

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# β-блокаторы

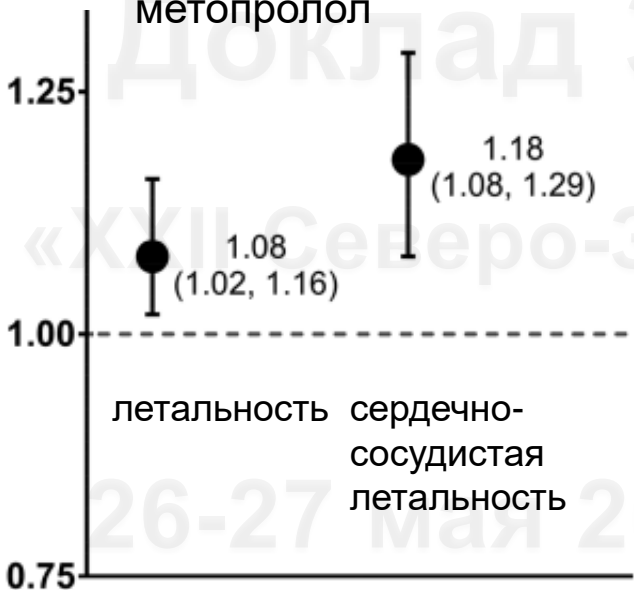
Доклад Земченкова А.Ю.



Cice G et I. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2003;41(9):1438-44. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00241-9.

26-27 мая 2023 г. Санкт-Петербург

карведилол vs. метопролол



Post hoc анализ: различия обусловлены интрадиализной гипотонией (чаще – у карведилола).

карведилол не диализируется у метопролола – высокий клиренс

Assimon MM. A Comparative Study of Carvedilol Versus Metoprolol Initiation and 1-Year Mortality Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2018;72(3):337-348. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.350.

26-27 мая 2023 г. Санкт-Петербург

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

# β-блокаторы

Study Name (year)	Active	Control	Primary Endpoint	HR (95% CI) for primary outcome	Mean/median eGFR	Renal function exclusion (Creatinine (mg/dL) /eGFR)
US-Carvedilol (1996) <sup>55</sup>	Carvedilol	Placebo	ACM	0.35 (0.20-0.61)	NA	Clinically important renal disease
CIBIS-II (1999) <sup>59</sup>	Bisoprolol	Placebo	ACM	0.66 (0.54-0.81)	65	> 3.4
MERIT-HF (1999) <sup>58</sup>	Metoprolol	Placebo	ACM	0.66 (0.53-0.81)	67	NA
CAPRICORN (2001) <sup>56</sup>	Carvedilol	Placebo	ACM or CV Hospitalization	0.92 (0.80-1.07)	NA	Renal Impairment
COPERNICUS (2001) <sup>57</sup>	Carvedilol	Placebo	ACM	0.65 (0.52-0.81)	45	> 2.8
BEST (2001) <sup>60</sup>	Bucindolol	Placebo	ACM	0.90 (0.78-1.02)	NA	> 3.0
SENIORS (2005) <sup>61</sup>	Nebivolol	Placebo	ACM or CV Hospitalization	0.88 (0.71-1.08)	65	Significant Renal Dysfunction

## СНИЖЕНИЕ

общей летальности      СС-летальности Госпит. по СН

No acute change in eGFR after initiation<sup>62</sup>

Long term slope in eGFR similar with Beta-blocker and placebo<sup>62</sup>

In CKD stage 3-4 long term slope in eGFR steeper with Beta-blocker (possibly due to survival effect)

Overall	10-75 %	8-24%
<b>CKD Stages (eGFR in mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>		
CKD stage 1 (> 90)	12-53%	7-22%
CKD stage 2 (60-89)	24-43%	
CKD stage 3A (45-59)	14-38%	19-25%
CKD stage 3B (30-44)	13-42%	
CKD stage 4 (15-29)	нет данных по СНсФВ	
CKD stage 5 (<15/Dialysis)	нет данных по СНсФВ	

## ДЕЙСТВИЯ

Max serum creatinine	Min eGFR
Substantial increases / more than expected	

оценить клинику, исключить другие причины, снижение СКФ может отражать утяжеление СН

## Другое:

**Гидралазин** и **изосорбида динитрат** часто используются у пациентов с ХСН для снижения постнагрузки и контроля АД, поскольку они легко титруются и не вызывают гиперкалиемии.

Taylor AL et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.

**Дигоксин** снижает количество госпитализаций в популяции СНнФВ, хотя на смертности не влиял. Поскольку дигоксин выводится почками и имеет узкий терапевтический диапазон, необходимо тщательно взвесить риски и пользу у пациентов с ТПН, дигоксин может вызывать различные бради- и тахиаритмии

Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.

При применении **ивабрадина** у пациентов с ХСН II-IV (NYHA) с ФВЛЖ менее 35% показано снижение риска наступления осложнений СН на 18%.

Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.

Совсем другое:

Прямой стимулятор растворимой гуанилат-циклазы улучшает энергетику миокарда

Voors AA et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. Eur J Heart Fail. 2021;23(8):1313-1321. doi: 10.1002/ejhf.2221.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

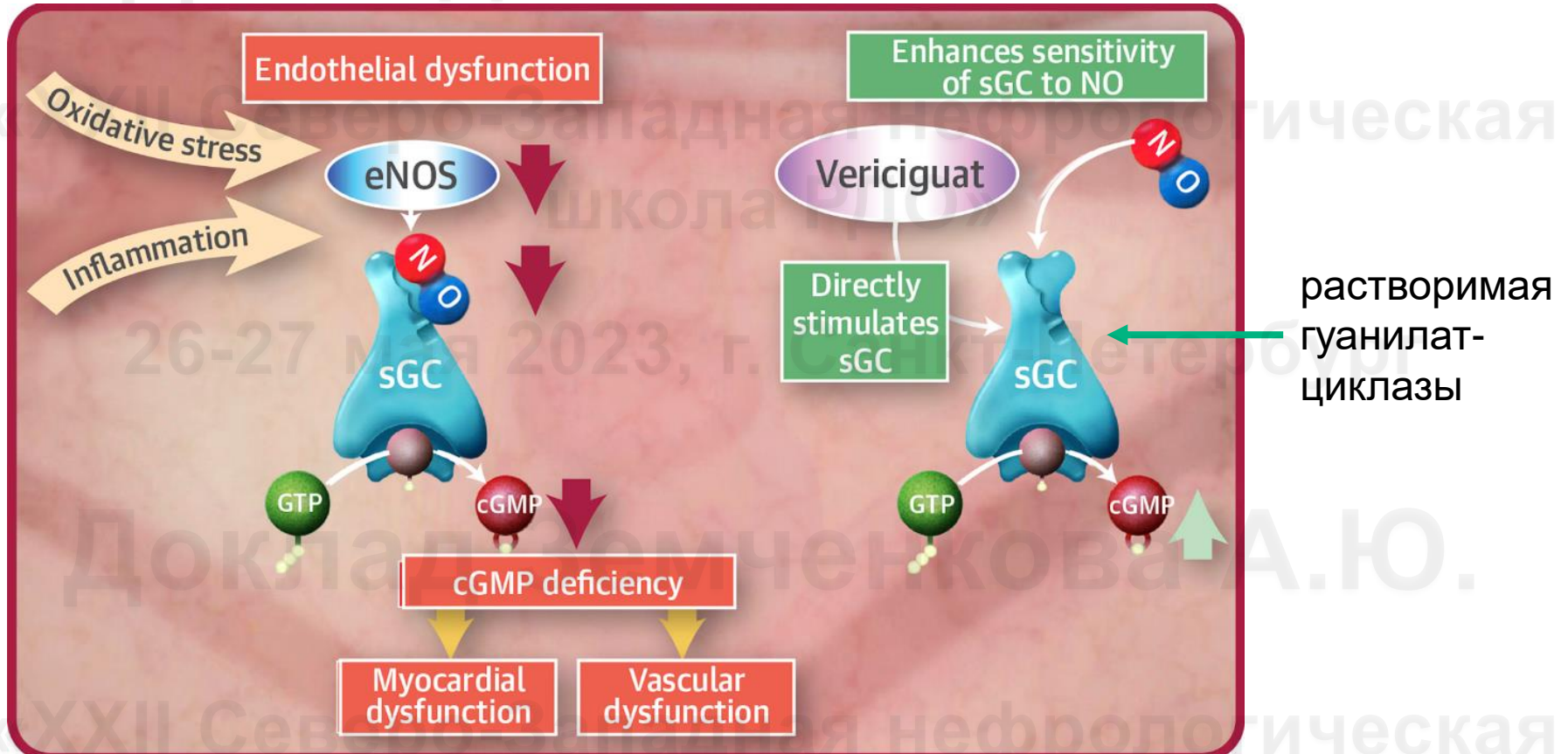
Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Прямой стимулятор растворимой гуанилат-циклазы

Доклад Земченкова А.Ю.



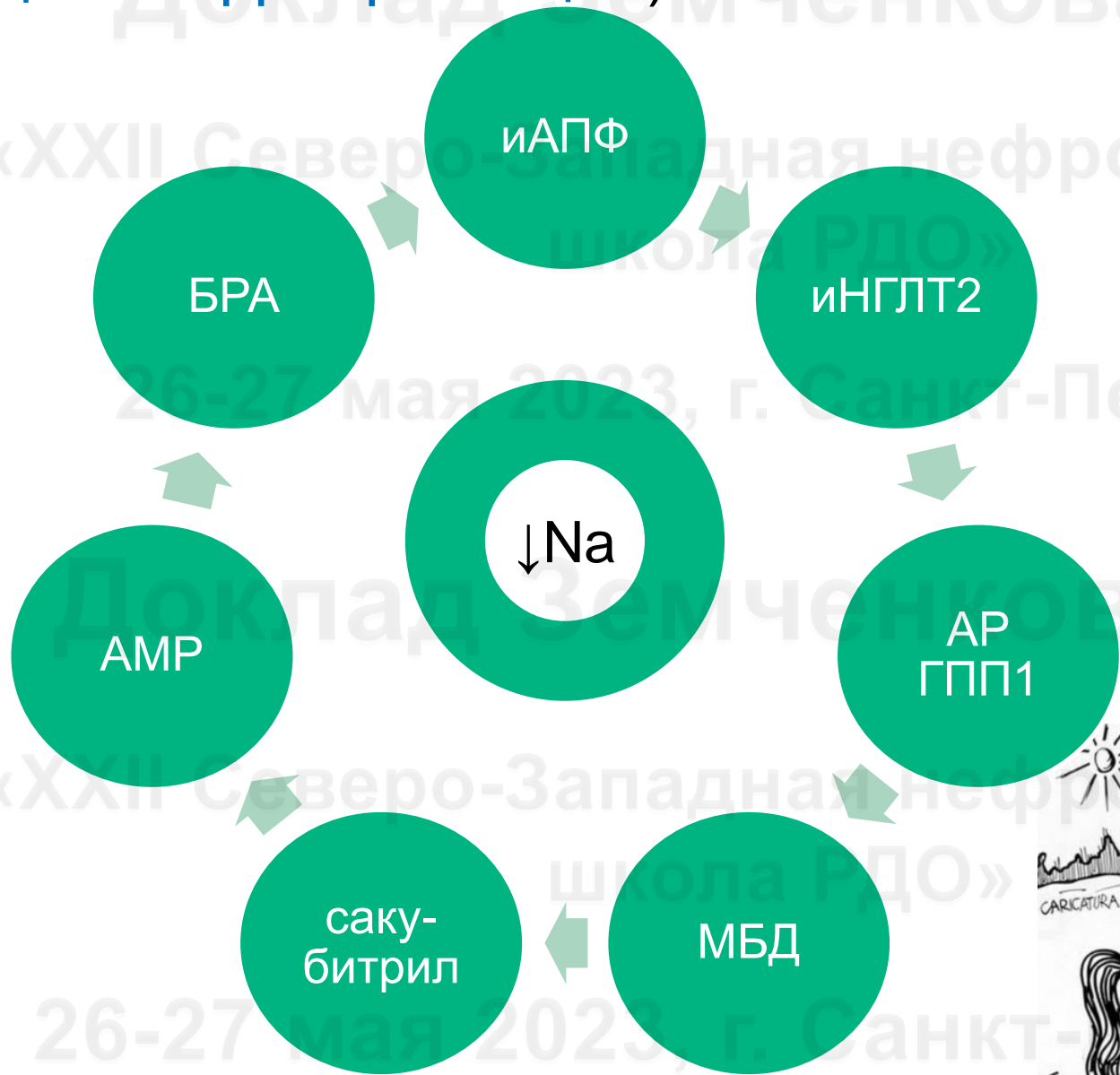
растворимая гуанилат-циклазы

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза  
cGMP – цГМФ  
sGC - soluble guanylate cyclase

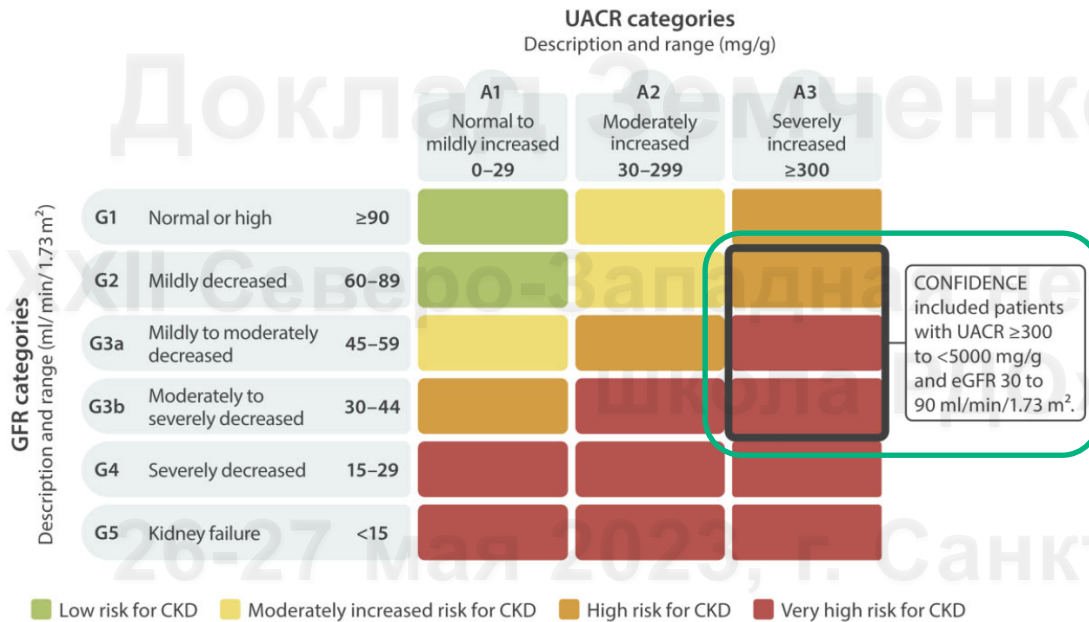
Voors AA et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. Eur J Heart Fail. 2021;23(8):1313-1321. doi: 10.1002/ejhf.2221.



# Круговорот блокады (гемодинамика в клубочке) (для нефропротекции)



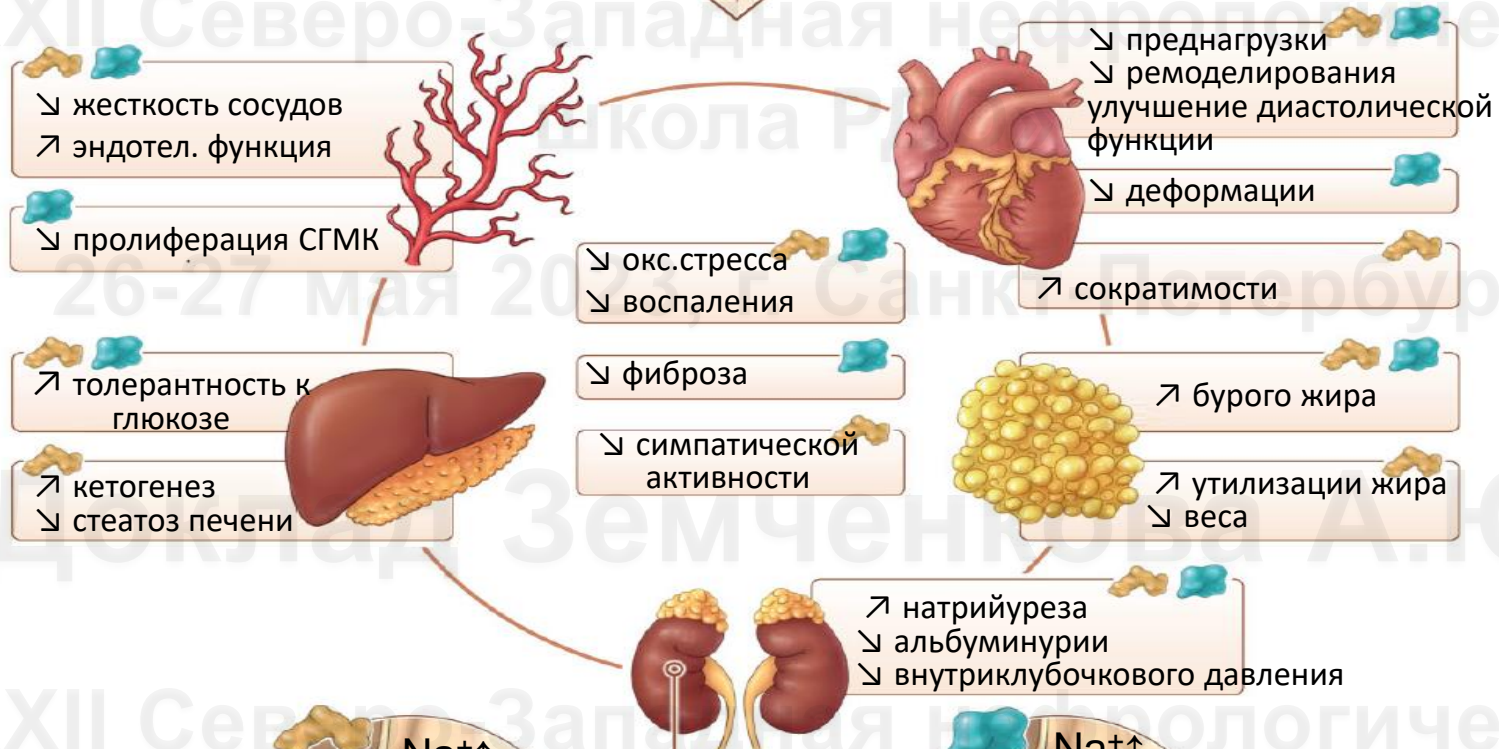
# AMP + иНГЛТ2



CONFIDENCE included patients with UACR ≥300 to <5000 mg/g and eGFR 30 to 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Green JB et al. Design of the COmbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). Nephrol Dial Transplant. **2023 Mar 31**; 38(4):894-903. doi: 10.1093/ndt/gfac198.

Исследование FIND-CKD было начато в сентябре 2021 г. и включает пациентов с ХБП **без диабета** с pСКФ 25–90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и UACR от **≥200** до ≤3500 мг/г Cr



# Опубликованный (2022) дизайн исследования

(нестероидный АМР + иНГЛТ2) vs.

vs. (нсАМР) - vs.

vs. - (иНГЛТ2)

## Design of the COmbination effect of FInerenone and EmpaglifloziN in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE)

### Background

Both finerenone (nonsteroidal MRA) and empagliflozin (SGLT2i) can reduce kidney and cardiovascular events in people with CKD and T2D.

CONFIDENCE (NCT05254002) investigates whether dual therapy with finerenone and empagliflozin is superior to either agent alone in reducing albuminuria.

### Participants



- 807 participants
- 125 centres
- 13 countries

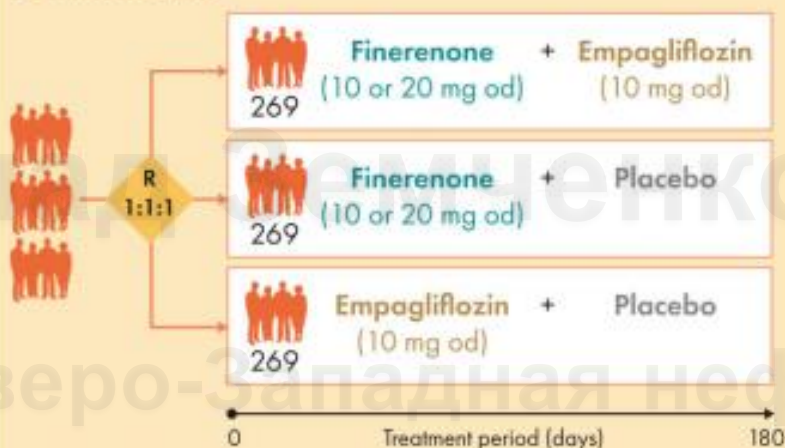


- ≥ 18 years
- T2D, CKD stage 2-3
- UACR ≥ 300 to < 5000 mg/g



- T1D
- Serum K<sup>+</sup> > 4.8 mmol/L
- Treatment with SGLT1/2i or MRA

### Treatment arms



### Primary outcomes

Relative change in UACR from baseline to 180 days in:



Dual therapy vs. Finerenone

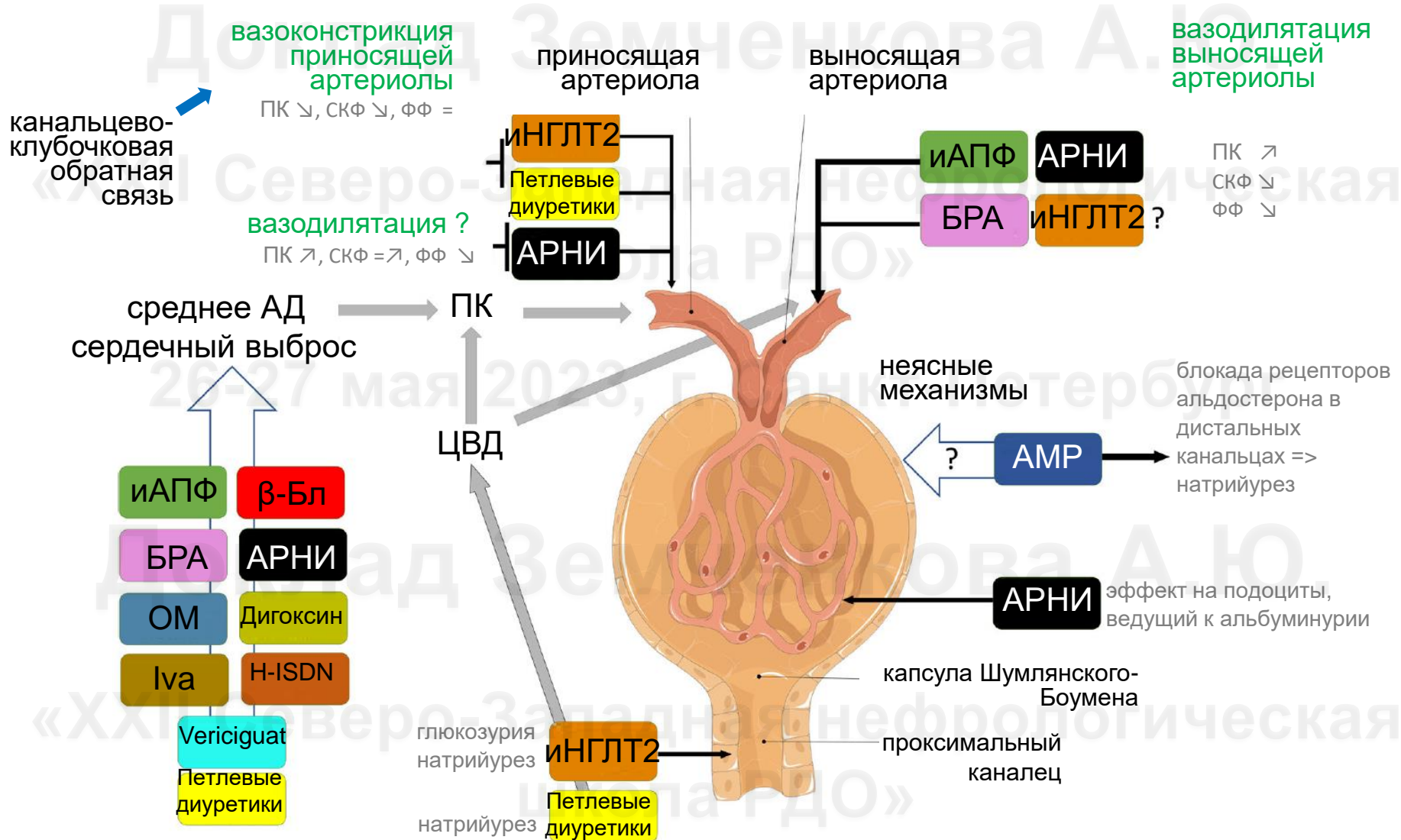


Dual therapy vs. Empagliflozin

### Conclusion

Should an additive effect be shown, early and efficient intervention with dual finerenone and SGLT2i therapy could slow disease progression and provide long-term benefits for people with CKD and T2D.

# Резюме фармако-терапии СН при ХБП



Доклад Земченкова А.Ю.

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

Доклад Земченкова А.Ю.

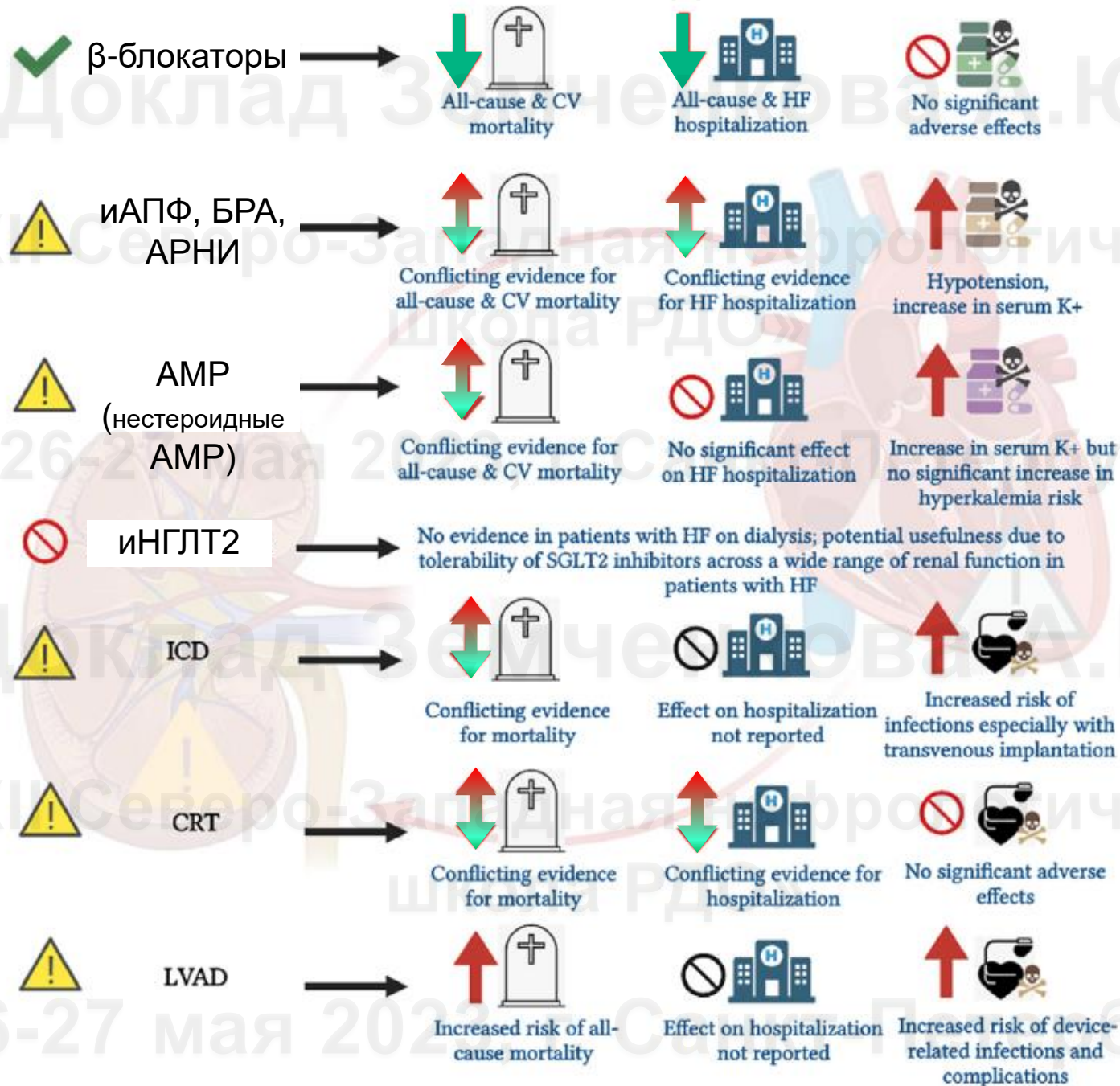
СН со сниженной фракцией выброса:

диализ

«XXII Северо-Западная нефрологическая  
школа РДО»

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Резюме по лечению СН на диализе 2023



# Fantasy: Team approach к коррекции СН при ХБП5Д

## Доклад Земченкова А.Ю.

### Диализный персонал:

- оценить водный статус перед сеансом
- Мониторировать симптомы и ЧСС/АД/ЧД в ходе сеанса
- Сообщить нефрологу, что цель УФ не достигается или о гипотониях
- Обучать пациента

### Диализный нефролог:

- оценить водный статус перед сеансом
- установить оптимальный сухой вес
- определить целевую УФ
- определить дозу и время приема препаратов
- корректировать гипотонию
- обучать пациента

### Диализный пациент:

- ограничить соль и воду
- придерживаться медикаментозного режима и сообщать о проблемах
- мониторировать вес
- мониторировать симптомы

### Кардиолог:

- определить тяжесть СН
- установить оптимальный сухой вес
- максимизировать приверженность кардио-рекомендациям
- определить дозу и время приема препаратов
- обучать пациента

### ВОП:

- корректировать коморбидность
- помочь в выборе сухого веса (изменяемого при острой патологии, коррекции веса и активности)
- Обучать пациента



# от NYHA к ADQI

**Table 2 Echocardiography Criteria\***

LVH (LV mass index  $>110 \text{ g/m}^2$  for women and  $>130 \text{ g/m}^2$  for men or  $>47 \text{ g/m}^{2.7}$  for women and  $>50 \text{ g/m}^{2.7}$  for men). Latter measure is LV mass calculated by the area-length method and indexed to height (22,38,39).

Increased LV volume index  $>86 \text{ ml/m}^2$  diastolic or  $>37 \text{ ml/m}^2$  systolic.

Left atrial enlargement (left atrial volume index  $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ ).

Diastolic dysfunction (ASE grade  $\geq 2$ ).

Moderate to severe mitral or aortic valvular disease (stenosis or regurgitation).

RV systolic dysfunction by accepted criteria (e.g., TAPSE  $<17 \text{ mm}$ ).

LV ejection fraction  $\leq 45\%$ .

Regional wall motion abnormality of LV ( $>10\%$  of the myocardium).

\*At least 1 (of 8) listed criteria must be abnormal to fulfill the definition of echocardiographic evidence of heart disease.

LV = left ventricle; LVH = left ventricular hypertrophy; RV = right ventricle; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion.

The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th edition. Boston, MA: Little Brown, 1964.

**R** - relieved with RRT/UF

Класс CH	Симптомы
1	Бессимптомный, с ЭхоКГ признаками болезни сердца
2R	Одышка при физической нагрузке, купируемая ЗПТ/УФ до уровня NYHA I
2NR	Одышка при физической нагрузке, не купируемая ЗПТ/УФ до уровня NYHA I
3R	Одышка при обычной активности, купируемая ЗПТ/УФ до уровня NYHA II
3NR	Одышка при обычной активности, не купируемая ЗПТ/УФ до уровня NYHA II
4R	Одышка в покое, купируемая ЗПТ/УФ до уровня NYHA III
4NR	Одышка в покое, не купируемая ЗПТ/УФ до уровня NYHA III

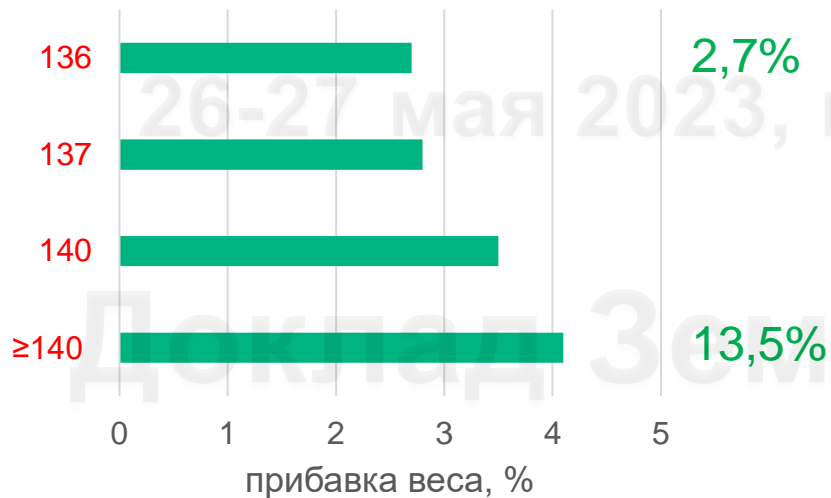
Chawla LS et al. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the acute dialysis quality initiative (ADQI) XI workgroup. J Am Coll Cardiol. 2014;63(13):1246-1252. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.020.

# Стратегии для минимизации гипотоний

- Удлинить сеанс гемодиализа
- Увеличить частоту сеансов с 3 до 4-6 раз в неделю  
(1-2 в неделю - можно только УФ).
- Снизить температуру диализата  
(переносимость может быть ограничена)
- Не принимать гипотензивные препараты перед диализом  
(при хорошей переносимости принять после диализа).
- Прекращение приема гипотензивных средств, которые, не доказали способность снижать летальность у пациентов с СН  
(например, клофелин, миноксидил, блокаторы Са каналов).
- Применение мидодрина или флудрокортизона  
(NB: мидодрин связан с худшими исходами после АТП)
- Переход с гемодиализа на перитонеальный диализ

# Пан-Темзинский почечный аудит the PanThames Renal Audit

На в диализном  
растворе

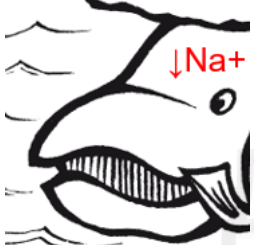


334 км длиной  
65 м<sup>3</sup>/с

2187 пациентов  
срез за 1 неделю

Davenport A, Cox C, Thuraisingham R, Group PRA: The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the PanThames Renal Audit.

Int J Artif Organs, 31:411–417, 2008



# Ограничение соли

(комби-почечный исход:  
удвоение Cr, - 50% СКФ, ТПН)

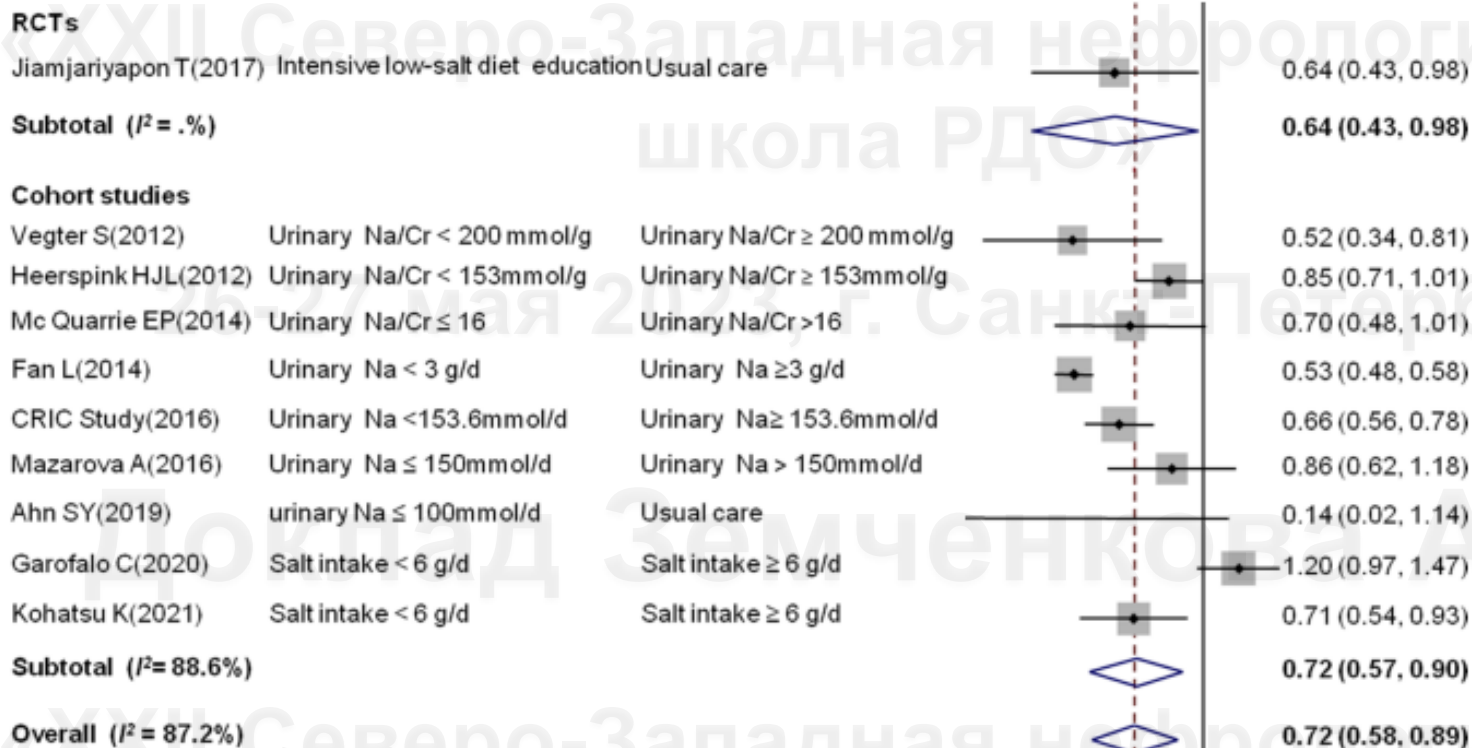
13 РКИ

19 когортных

Срок (Q1÷Q3) 3÷21 мес

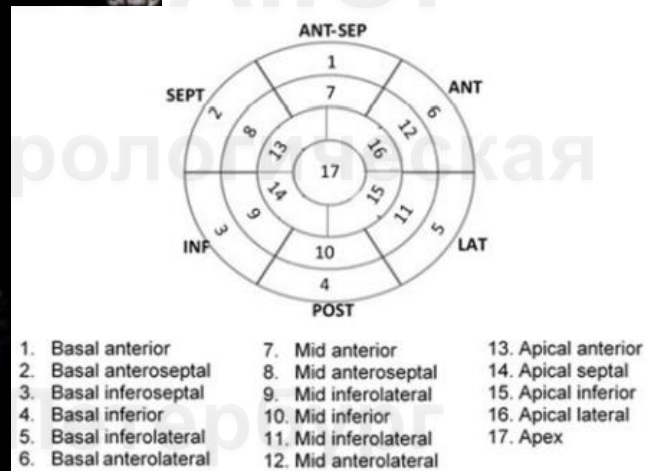
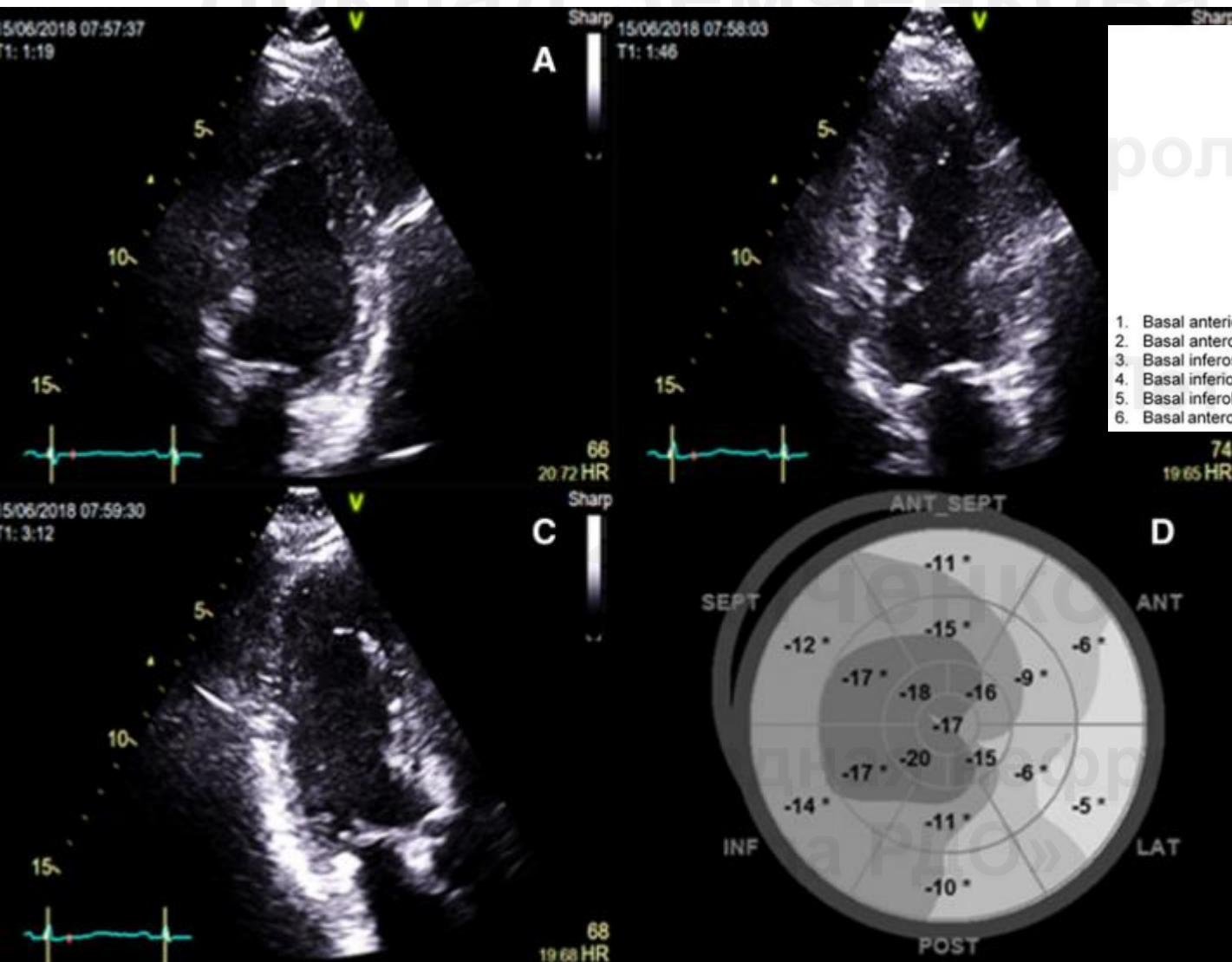
Возраст 56 лет

СКФ 47 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>

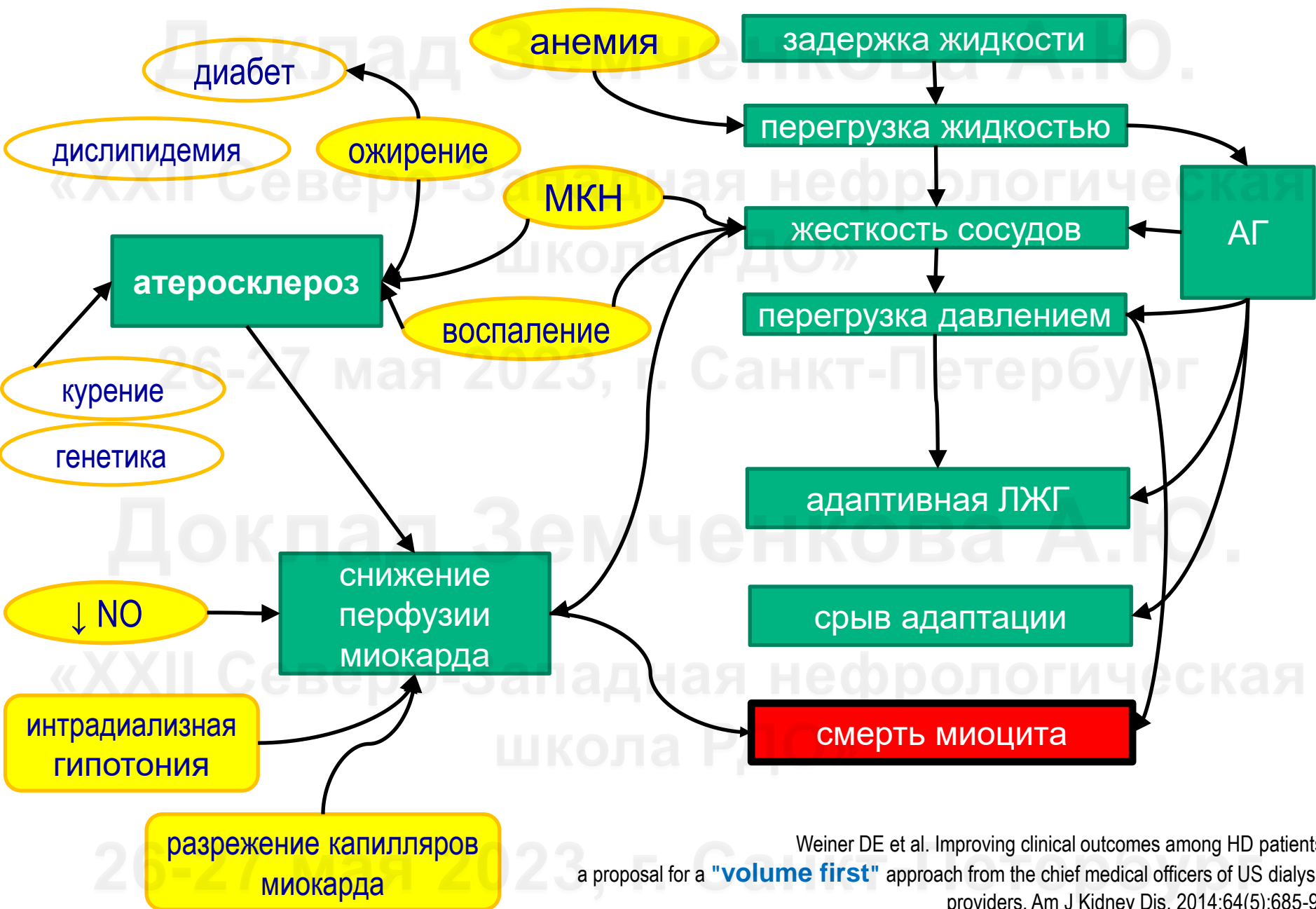


Ограничение соли **лучше** | **хуже**

# Физическая активность на диализе уменьшала оглушение миокарда

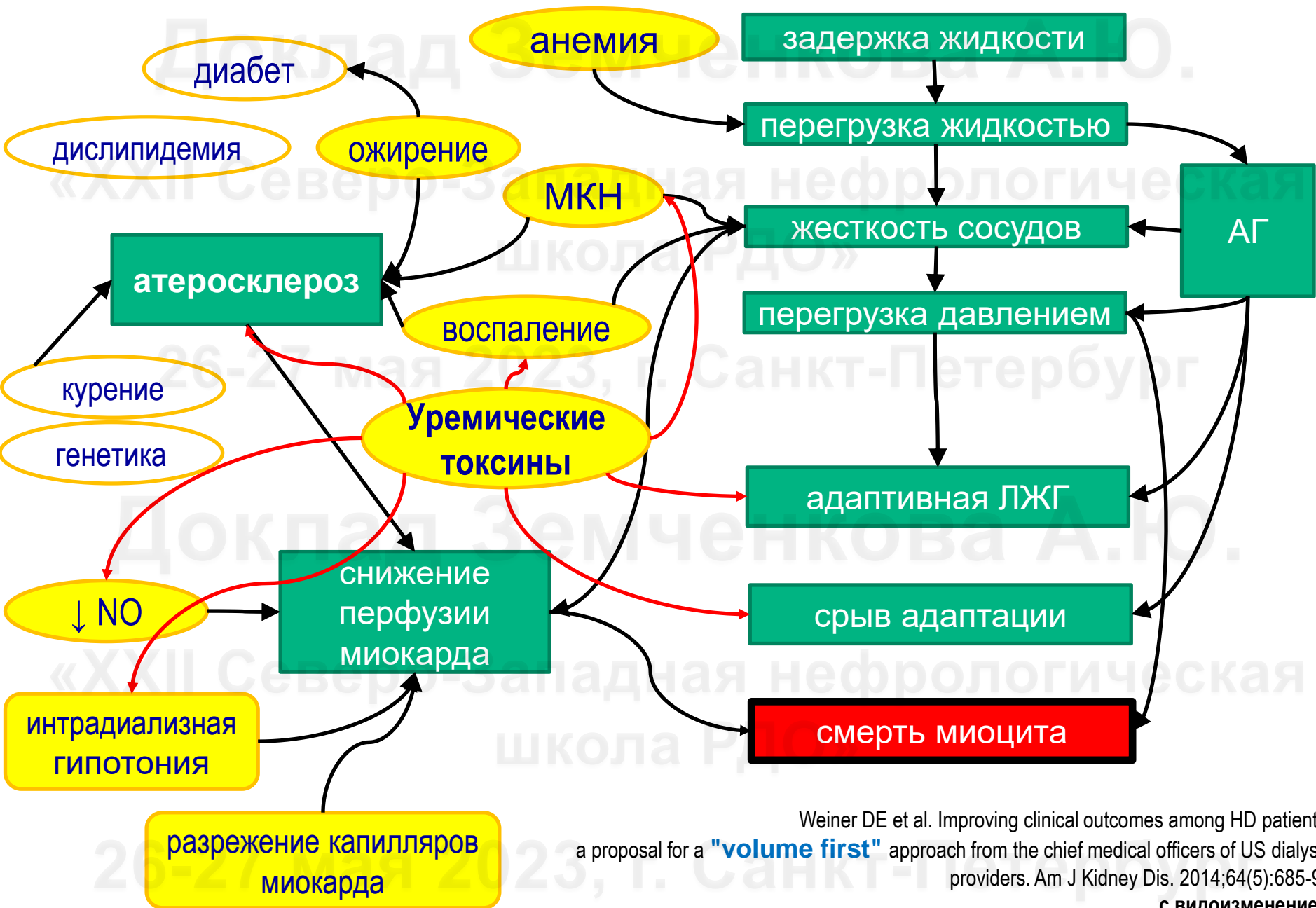


# Патогенез диализной кардиопатии 2014



Weiner DE et al. Improving clinical outcomes among HD patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. Am J Kidney Dis. 2014;64(5):685-95

# Патогенез диализной кардиопатии 2019



Weiner DE et al. Improving clinical outcomes among HD patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. Am J Kidney Dis. 2014;64(5):685-95

с видоизменением

# Дозирование при ХБП5 и диализируемость

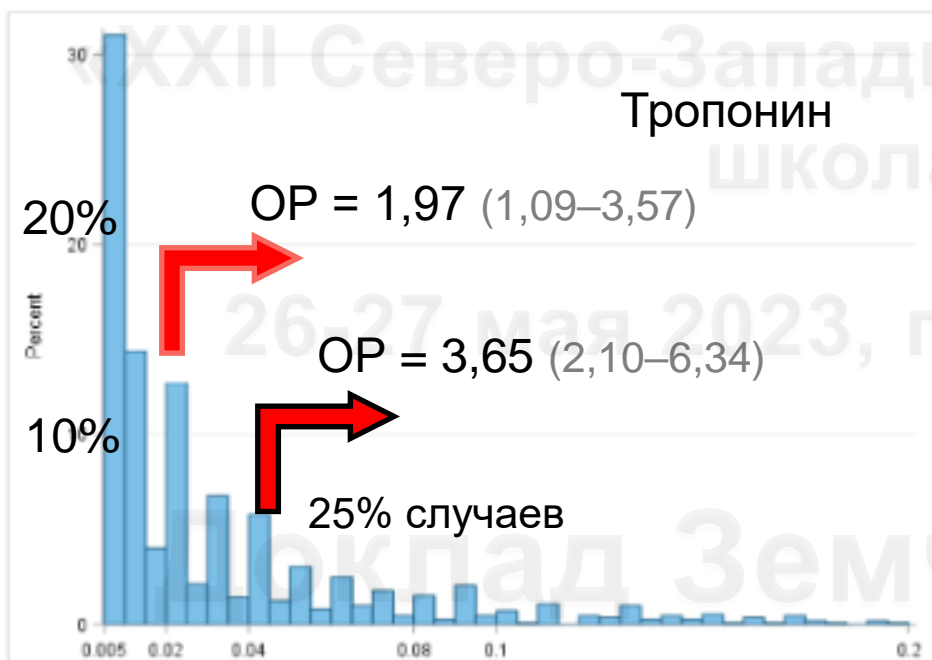
Medication class	Medications	Dialyzability	Minimum Dose*
ACE inhibitors	Captopril	Dialyzable	1 mg TID (liquid)
	Enalapril	Dialyzable	2.5 mg daily
	Fosinopril	Not dialyzable	5 mg daily
	Lisinopril	Dialyzable	2.5 mg daily
	Quinapril	Dialyzable	2.5 mg daily
	Ramipril	Not dialyzable	1.25 mg BID
Angiotensin II receptor blockers	Candesartan	Not dialyzable	4 mg daily
	Losartan	Not dialyzable	12.5 mg daily
	Valsartan	Not dialyzable	20 mg BID
Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors	Sacubitril/valsartan	Unknown	24/26 mg twice daily
Beta-blockers	Bisoprolol	Not dialyzable	2.5 mg daily
	Carvedilol	Not dialyzable	3.125 mg BID
	Metoprolol succinate	Dialyzable	12.5 mg daily
	Nebivololol	Not dialyzable	2.5 mg daily
Cardiac glycosides	Digoxin	Not dialyzable	62.5 mcg every 48 hours (recommended dosing in dialysis)
HCN blockers	Ivabradine	Unknown	2.5 mg BID
Mineralocorticoid receptor antagonists	Eplerenone	Poorly dialyzed	12.5 mg daily
	Spirolactone	Not dialyzable	12.5 mg daily
Vasodilators	Hydralazine	Not dialyzable	10 mg BID or TID
	Isosorbide dinitrate	Not dialyzable	10 mg TID



# Тропонин и NT-BNP в DOPPS (Япония, 2022)

1152 пациента

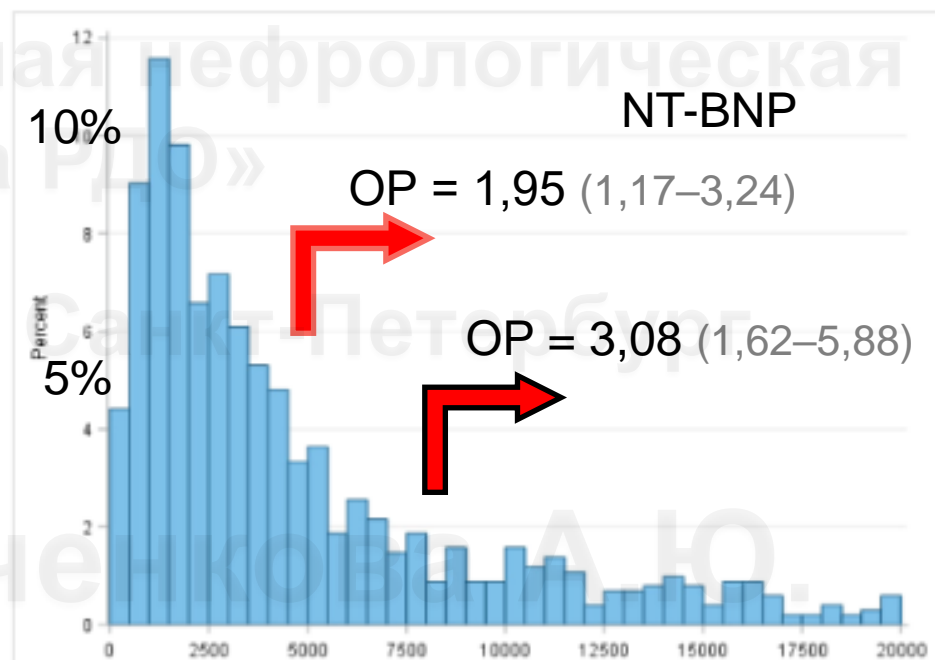
Доклад Земченкова А.Ю.



0,02 0,04 нг/мл

↑  
медiana

↑  
99 процентиль

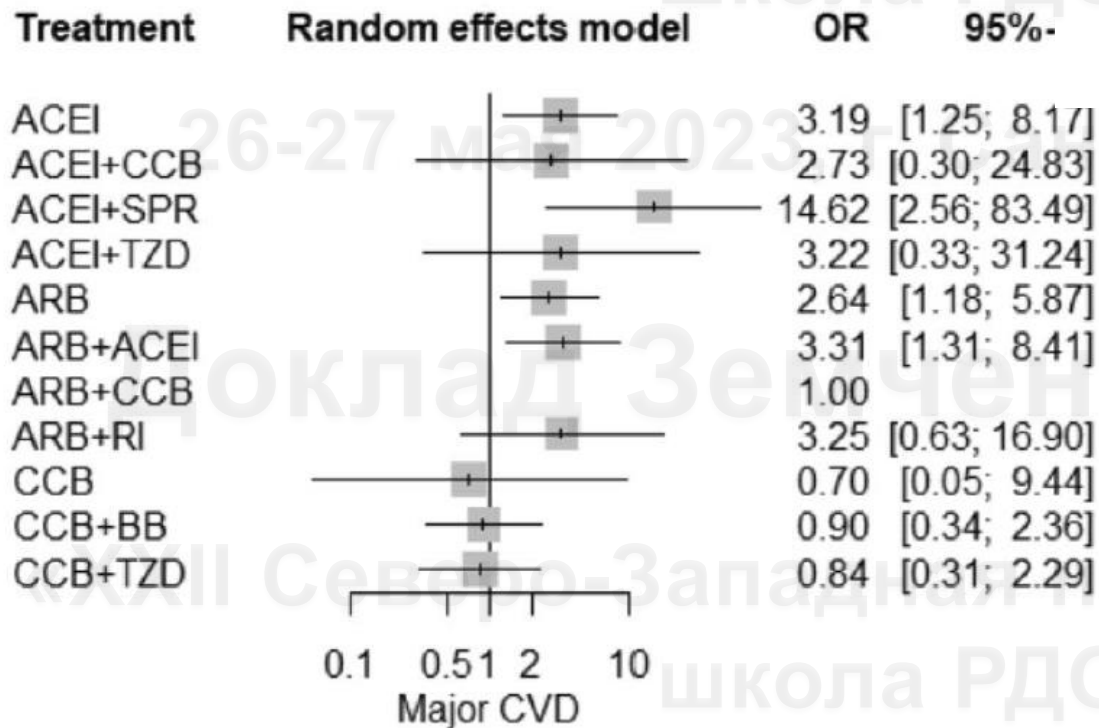
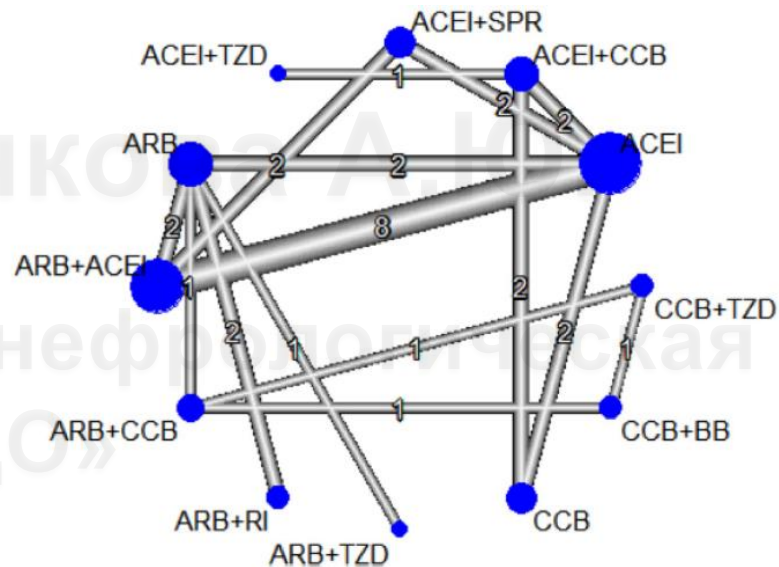


4000 8000 пг/мл

в популяции без ХБП  
>125 пг/мл = СН

26-27 мая 2023, г. Санкт-Петербург

# Большие СС события в практике коррекции АГ



# Выводы

## Доклад Земченкова А.Ю.

### Наличие СН

- усложняет лечение пациентов с поздними стадиями ХБП
- усложняет диагностику, оценку состояния объемов
- оптимальное фармакологическое лечение у этих пациентов.

### Ведение этой популяции пациентов

- может быть трудоемким
- требует сотрудничества между нефрологами и кардиологами
- дополнительного обучения пациентов
- и тщательного клинического наблюдения.