



International  
Society  
of Nephrology



# Проблема лечения сопутствующей патологии при хронической болезни почек: 2013

Adeera Levin MD FRCPC

Professor of Medicine University of British Columbia

President-elect International Society of Nephrology



a place of mind

THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

**A. Levin**©

# Обзор

- Что мы знаем
- Чего мы не знаем
- Что мы должны делать

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Обзор

- Что мы знаем
- Чего мы не знаем
- Что мы должны делать

# ХБП проблема здравоохранения

- По всему миру
- 10-13% распространенность
- Имеет значение для пациента, общества и системы для здравоохранения

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

ХБП определение/классификация обновление

---

Неделя Нефрологии РДО 2013

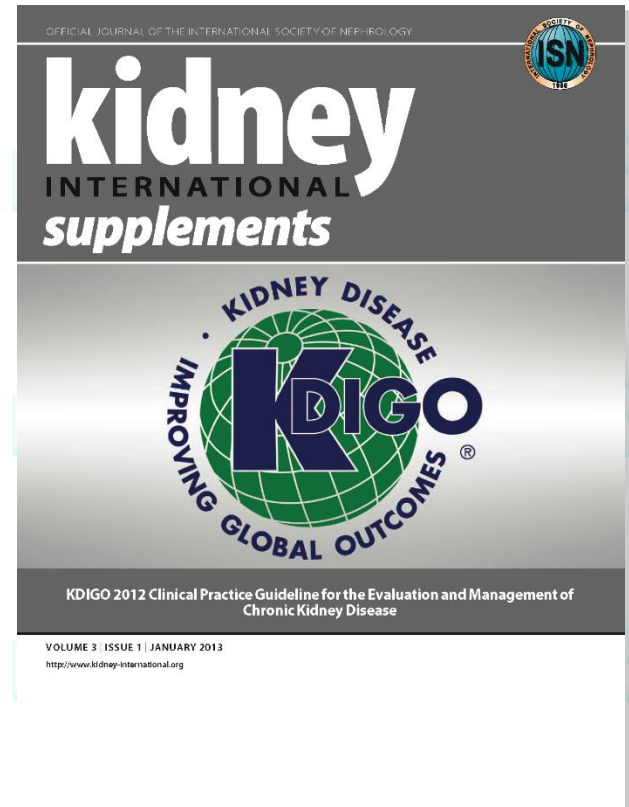
Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# KDIGO 2012 КПР по диагностике и лечению хронической болезни почек\*

- Являются обновлением клинических практических рекомендаций KDIGO 2002 по, оценке, классификации и определению стадии ХБП
- Выпущены после декады исследований, сфокусированных на клинической практике ХБП

\* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.



# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Определение ХБП

---

ХБП определяется как:

- Нарушение структуры почек или их функции
- Присутствует >3 месяцев и имеет **значение для здоровья**

Чем современное определение отличается от определения 2002 KDOQI?

- Определение осталось прежним, но включено “имеет значение для состояния здоровья”
  - Отражает то положение, что могут присутствовать различные нарушения структуры или функции почек, однако не все они имеют **значение для состояния здоровья** пациента и поэтому должны быть концептуализированы.



# Прогноз ХБП в зависимости от уровня СКФ и выраженности альбуминурии

Прогноз ХБП в зависимости от уровня СКФ  
и выраженности альбуминурии KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			



# Современное понимание ХБП

- Риски у больных с ХБП
  - Острое Почечное Повреждение (ОПП)
  - Инфекции
  - Сердечнососудистые заболевания (ССЗ)
  - Летальность
  - Прогрессия тХПН

# Влияние на исход уровня СКФ и Альбуминурии

## Летальность от всех причин

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	1.1	1.5	2.2	5.0
eGFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3
eGFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7
eGFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6
eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9
eGFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6

## Сердечнососудистая летальность

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1

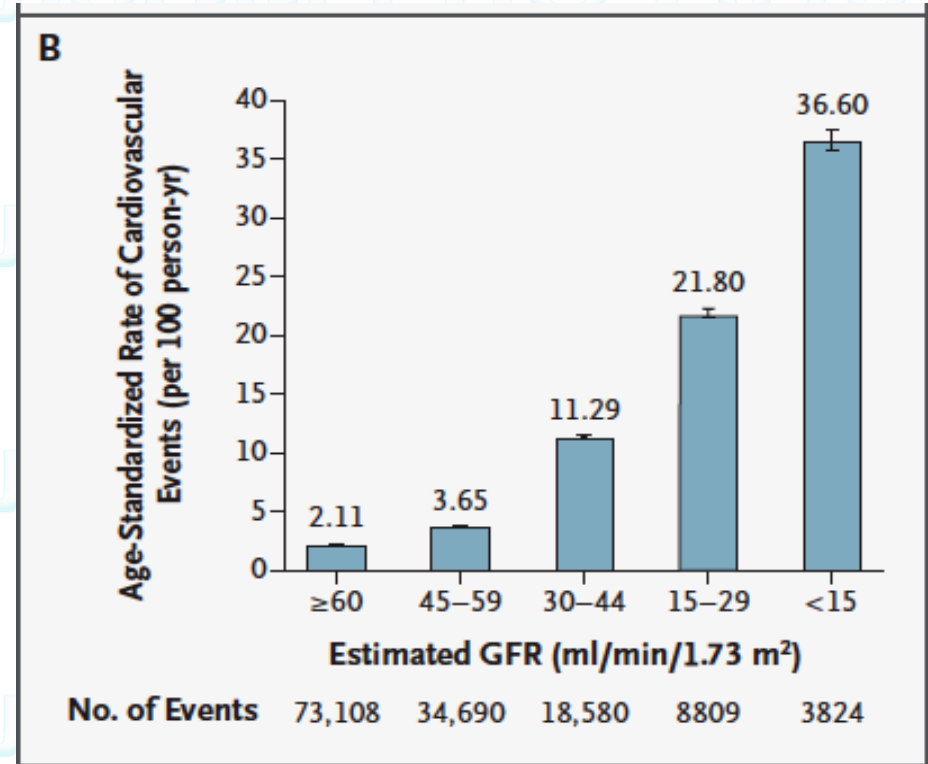
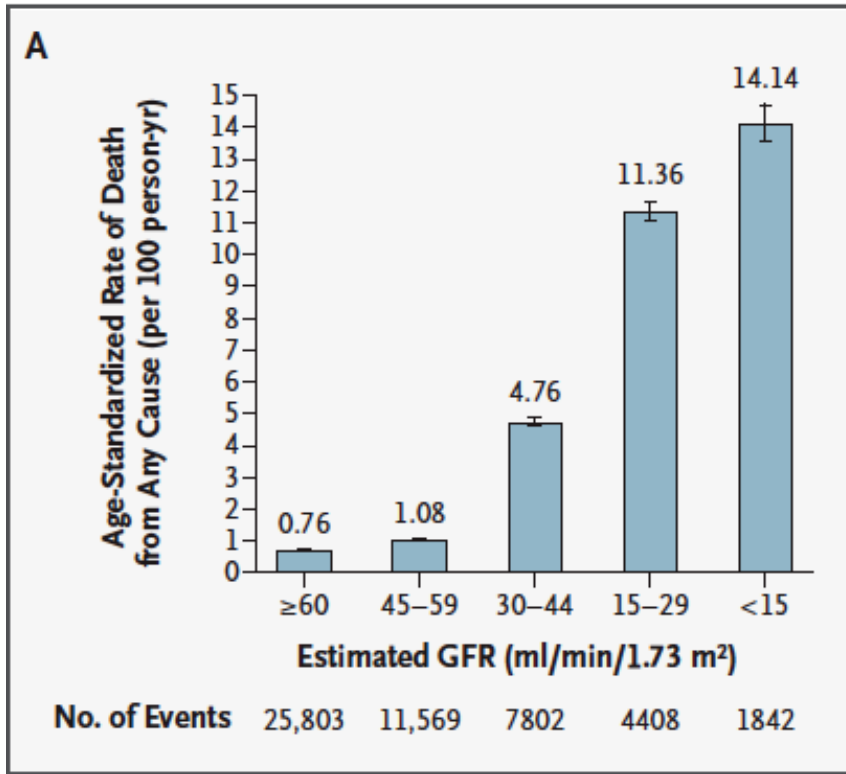
## Терминальная стадия ХПН

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90-105	Ref	Ref	11	20
eGFR 75-90	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60-75	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45-60	5.2	22	40	147
eGFR 30-45	56	74	294	763
eGFR 15-30	433	1044	1056	2286

## Острое почечное повреждение

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	Ref	Ref	2.7	8.4
eGFR 90-105	Ref	Ref	2.4	5.8
eGFR 75-90	Ref	Ref	2.5	4.1
eGFR 60-75	Ref	Ref	3.3	6.4
eGFR 45-60	2.2	4.9	6.4	5.9
eGFR 30-45	7.3	10	12	20
eGFR 15-30	17	17	21	29

# Исходы больных ухудшаются по мере снижения СКФ



# Области активных научных исследований

- Эпидемиология и исходы в популяции пациентов с ХБП
- Механизм развития заболевания
  - Животные модели
  - Модели человека
- Лекарственная терапия
  - Старая и новая
  - Цели и критерии

# Хроническая болезнь почек: комплексное повреждение

Повреждает экскреторную функцию

- Фосфаты
- Ионы водорода
- Калий
- Мочевая кислота
- Мочевина ( и... )
- альбуминурия

Повреждает эндокринную функцию

- Эритропоэтин: Hb
- Гиперпаратиреоз
- Дефицит 125 D и 25 D
- Повышение FGF 23 (фактор роста фибробластов)

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Результаты наблюдений

- Все эти **избытки и дефициты** различных веществ ассоциированы с неблагоприятными исходами в популяции больных с ХБП.....
- Измерение параметров крови
  - Отражает комплекс процессов
  - Достижение определенных уровней может не влиять на исход

# Эпидемиология и исходы ХБП

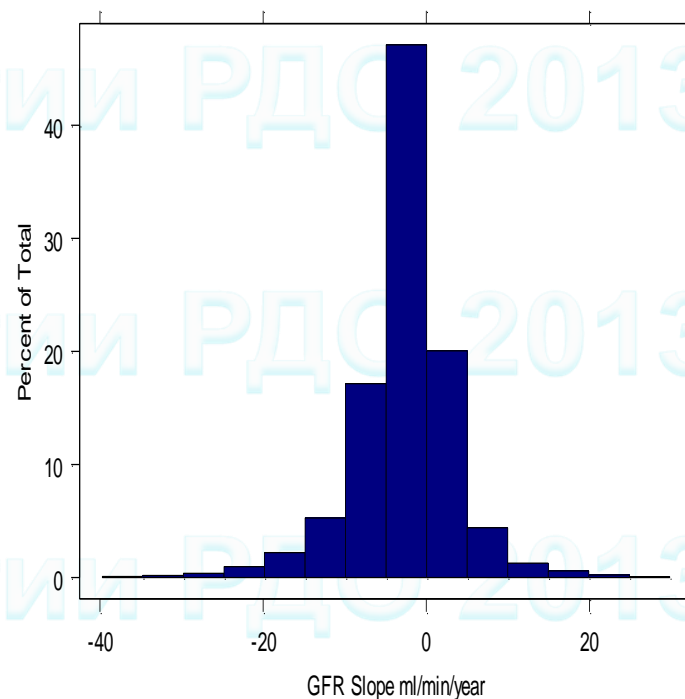
- Вариабильность прогрессии
- Высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность
- Ассоциация ССЗ с традиционными и нетрадиционными факторами риска
- ОПП усиливает риск ССЗ
- Прогностические модели



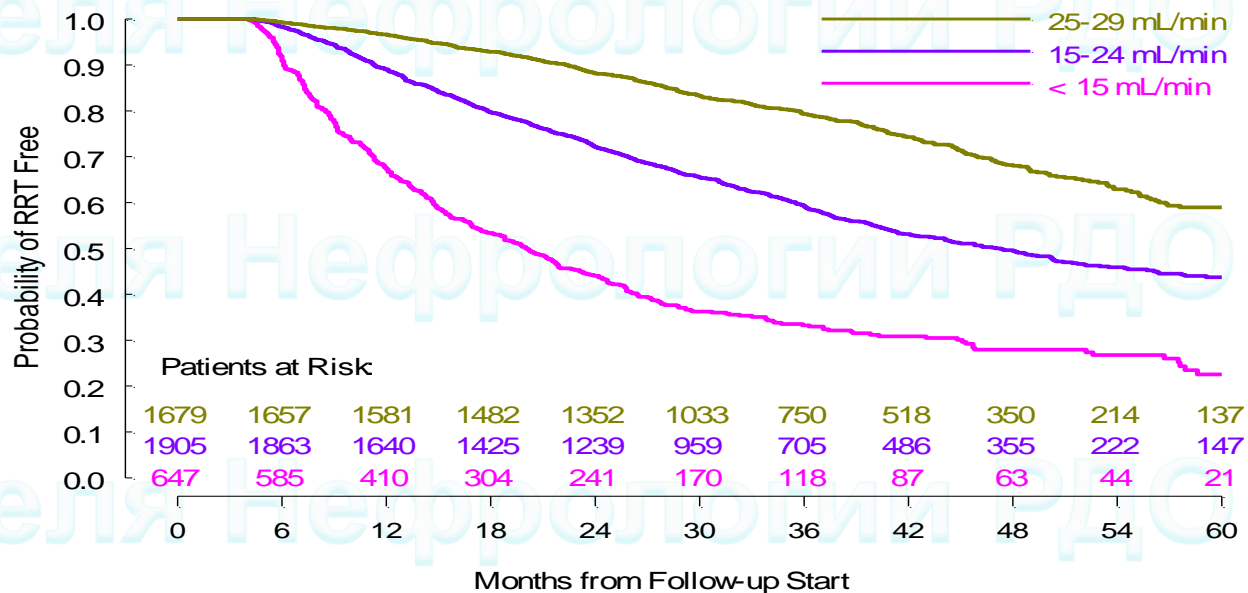
# Вариабельность и факторы риска прогрессии заболевания почек и смерти по достижении 4 стадии ХБП в отдельной когорте больных

*Adeera Levin, MD, FRCPC, Ognjenka Djurdjev, MSc, Monica Beaulieu, MD, FRCPC, and Lee Er, MSc*

- N=~4000 больных
- кривая снижения СКФ  
Медиана: -2.06 (P<sub>25</sub>: -5.22, P<sub>75</sub>: 0.43) мл/мин/год
- 28 % 0 мл/мин/год
- 46 % 0.1 – 5.0 мл/мин/год
- 26 % > 5 мл/мин/год



# Вариабельность прогрессии при низкой расчетной СКФ не вся ХБП---диализ



see commentary on page 415

# Гендерные различия предикторов снижения функции почек в общей популяции

Nynke Halbesma<sup>1</sup>, Auke H. Brantsma<sup>1</sup>, Stephan J.L. Bakker<sup>1</sup>, Desiree F. Jansen<sup>2</sup>, Ronald P. Stolk<sup>2</sup>, Dick De Zeeuw<sup>3</sup>, Paul E. De Jong<sup>1</sup> and Ronald T. Gansevoort<sup>1</sup> for the PREVEND study group

## Гендерные различия при хронической болезни почек

Kunitoshi Iseki<sup>1</sup>

Women live longer than men  
chronic kidney disease (CKD)  
incidence of CKD are discuss

*Kidney International* (2008) **74**, 415–417. doi:10.1053/j.ajkd.2007.08.011

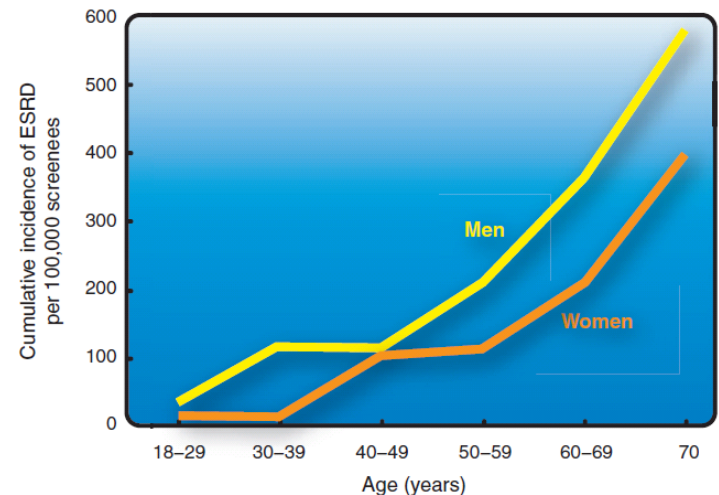
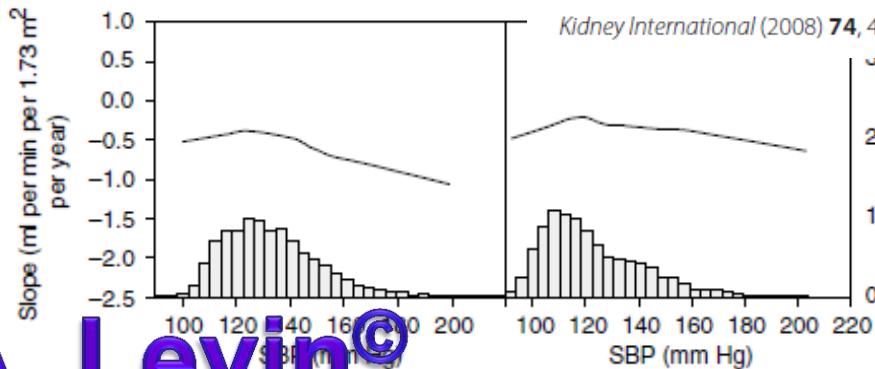
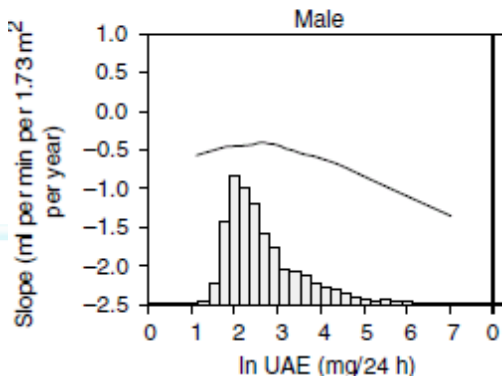
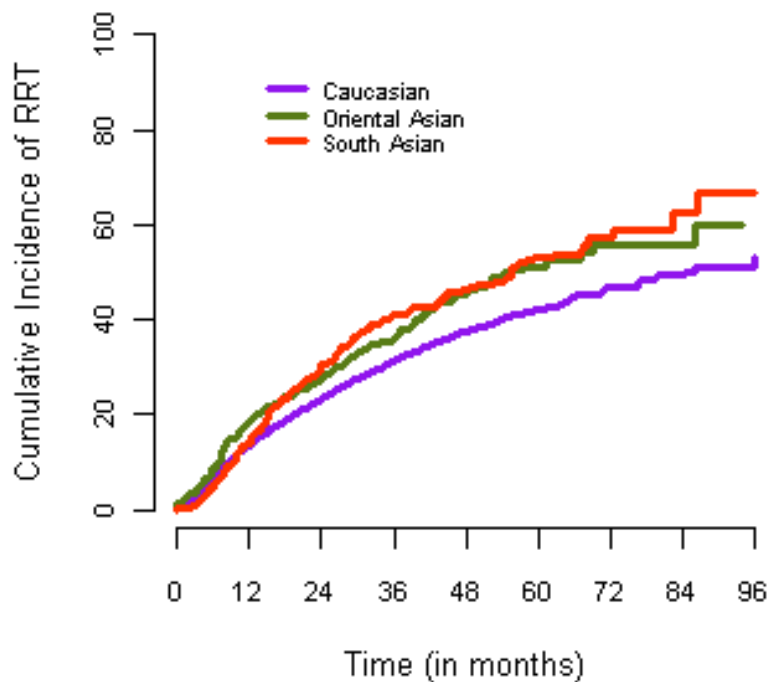


Figure 1 | The cumulative incidence of ESRD per 100,000 screenees, shown by age at screening in both men and women. Figure was created from database of ref. 2.

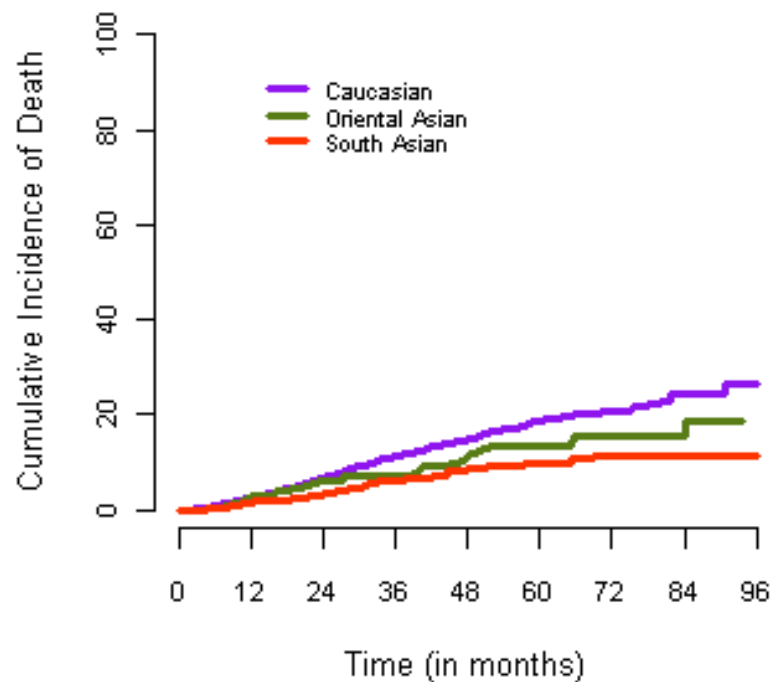
A. Levin©

# Коренное население Азии имеют более быструю прогрессию до тХПН— но лучшую выживаемость

Кумулятивная частота ЗПТ в зависимости от этнической принадлежности



Кумулятивная частота смерти в зависимости от этнической принадлежности



# Предикторы начала ЗПТ или смерти

**Table 4. Многофакторная модель вероятности начала ЗПТ или смерти до ЗПТ**

Variable	RRT Initiation			Death		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age (5 y)	0.914	0.889-0.940	<0.001	1.336	1.247-1.433	<0.001
Men	1.489	1.257-1.763	<0.001			
Diabetes	0.824	0.564-1.206	0.3			
eGFR (5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.747	0.694-0.803	<0.001			
Systolic blood pressure (5 mm Hg)	1.022	1.001-1.043	0.04			
Diastolic blood pressure (5 mm Hg)	1.050	1.011-1.089	0.01	0.919	0.868-0.974	0.004
Hemoglobin (1 g/dL)	0.942	0.899-0.988	0.01	0.890	0.821-0.965	0.005
Phosphate (0.1 mg/dL)	1.019	1.010-1.029	<0.001	1.024	1.006-1.043	0.008
Parathyroid hormone (log pg/mL)	1.278	1.172-1.394	<0.001	1.379	1.158-1.642	<0.001
Albumin (0.1 g/dL)	1.035	0.995-1.076	0.1			
Proteinuria (>1 g/d)	1.485	1.147-1.923	0.003			
ACE inhibitor/ARB use	0.782	0.655-0.934	0.007			
Vitamin D use				0.566	0.412-0.777	<0.001
Diabetes * proteinuria	1.696	1.119-2.571	0.01			
Albumin * proteinuria	0.940	0.901-0.980	0.004			

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Механизм развития болезни

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Упрощенный взгляд на прогрессирование ХБП

Начальное поражение



Патофизиологический фенотип



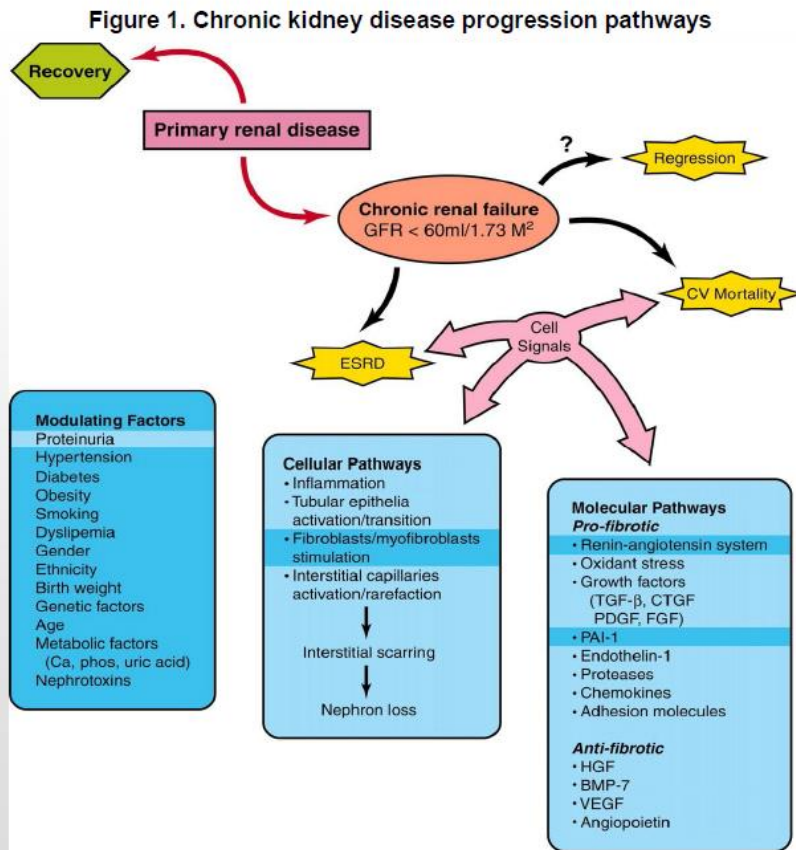
Снижение # *(массы действующих)* нефронов



Усиление фиброза/ интерстициальный склероз



# Но...описано множество составляющих в процессах развития и в патогенезе



- Повреждение клеток
- Восстановление клеток
- Процессы модуляции
- Клеточный метаболизм
- Молекулярный метаболизм

# Множество факторов важно для прогрессии...

## Метаболические факторы:

протеинурия, гипергликемия, дислипидемия, оксидативный стресс, гипоксия

## Паракринные факторы:

ангиотензин 2, эндотелин, фактор роста.

## Генетические факторы

## Гемодинамические факторы:

артериальная гипертензия, гломерулярная гипертензия, гидравлическое давление (*механическое повреждение*).

## Клеточные факторы:

эпителиальная мезенхимальная трансформация (EMT), миофибробласты.

## Воспалительные факторы:

цитокины, хемокины, *Toll-подобные рецепторы*.

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013  
Лечение осложнений ХБП– анемия, минеральный  
метаболизм, ацидоз

---

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

## Осложнения в зависимости от уровня СКФ

Осложнение	Категория СКФ (мл/мин/1.73м <sup>2</sup> )				
	>90	60-89	45-59	30-44	<30
Анемия	4.0%	4.7%	12.3%	22.7%	51.5%
Гипертония	18.3%	41.0%	71.8%	78.3%	82.1%
↓25(ОН) Вит D	14.1%	9.1%	10.7%		27.2%
Ацидоз	11.2%	8.4%	9.4%	18.1%	31.5%
↑фосфаты	7.2%	7.4%	9.2%	9.3%	23.0%
↓альбумин	1.0%	1.3%	2.8%	9.0%	7.5%
↑ПТГ <sup>7</sup>	5.5%	9.4%	23.0%	44.0%	72.5%

## Лечение анемии, связанной с ХБП



- Нет абсолютного правила “соразмерно/несоразмерно” в отношении четкой корреляции между уровнем анемии и функцией почек. Оценивать надо тренд, однако как правило  $Hb < 100$  не бывает при  $рСКФ > 45$  мл/мин
- Целевой уровень насыщения железа, как минимум 0.25. Для его достижения может потребоваться в/в введение препаратов железа: начинать с фумарата железа 300 мг/сут -> до 900 мг/сут.
- Следует рассмотреть начало терапии ЭСА у пациентов с  $Hb$  ниже 90 -100 (целевой 100-115)
  - (у кандидатов на трансплантацию следует особенно избегать гемотрансфузий)
- С осторожностью: при риске инсульта, АГ, при наличии (или после) злокачественного онкологического заболевания



## Лечение нарушений обмена костной ткани при ХБП



- Чем больше мы узнаем, тем меньше знаем!
- Рекомендуется:
  - измерить Ca, PO<sub>4</sub>, PTH, хотя бы однократно при СКФ <45 для определения исходных уровней
  - не исследовать минеральную плотность костной ткани, если СКФ <45
  - не использовать бифосфонаты, если СКФ <30
- Целевые показатели:
  - нормальный Ca<sup>2+</sup> и PO<sub>4</sub>
  - Оптимальный уровень ПТГ не известен
- Рекомендовано не использовать рутинно вит D/ вит D аналоги для подавления ПТГ у пациентов не на диализе если нет подозрения на дефицит вит D

Неделя Нефрологии РДО 2013

Лечение ацидоза при ХБП

Неделя Нефрологии РДО 2013



Нед

Нед

Нед

013

013

013

Неделя Нефрологии РДО 2013

**A. Levin**©

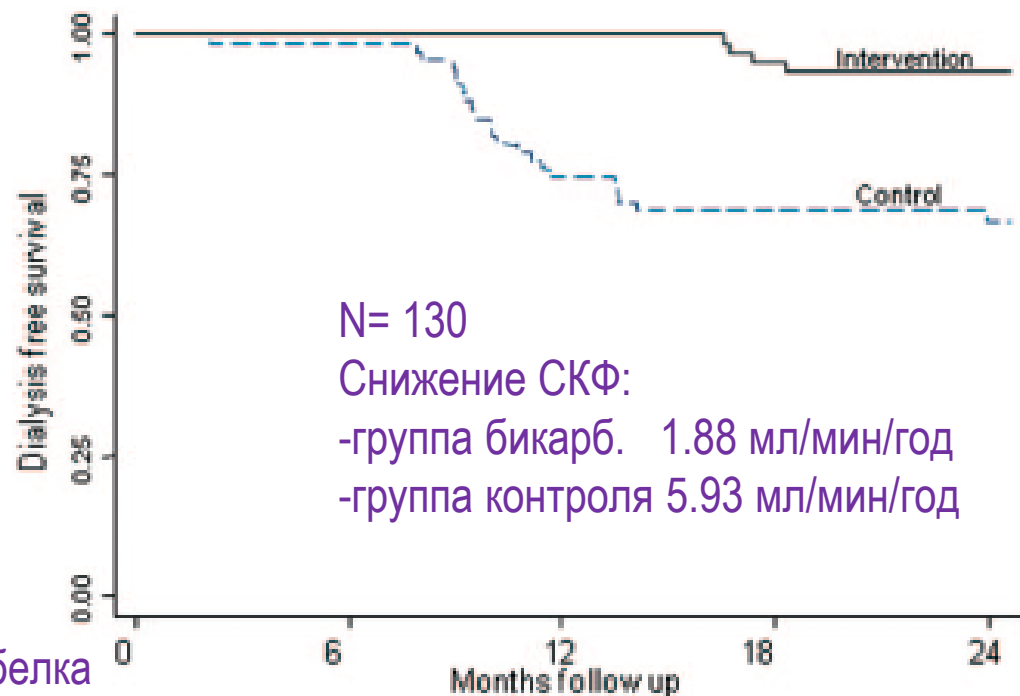


# Добавление бикарбоната замедляет прогрессию ХБП и улучшает нутриционный статус

Ione de Brito-Ashurst, Mira Varaganam, Martin J. Raftery, and Muhammad M. Yaqoob

Department of Renal Medicine and Transplantation, William Harvey Research Institute and Barts and the London

*J Am Soc Nephrol* 20: 2075–2084, 2009. doi: 10.1681/ASN.2008111205



Механизм?

H<sup>+</sup> индуцирует комплемент ?

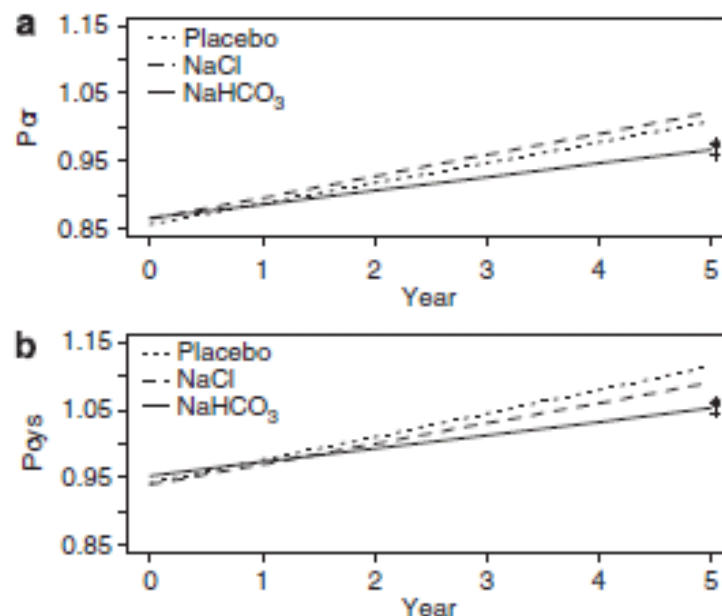
RH вызывает изменения в обработке белка

Figure 3. Kaplan-Meier analysis to assess the probability of reaching ESRD for the two groups.

## Ежедневный прием бикарбоната натрия сохраняет гломерулярную фильтрацию замедляя ее снижение при ранней гипертензивной нефропатии

Ashutosh Mahajan<sup>1,2</sup>, Jan Simoni<sup>3</sup>, Simon J. Sheather<sup>4</sup>, Kristine R. Broglio<sup>4,5</sup>, M.H. Rajab<sup>5</sup>  
and Donald E. Wesson<sup>1,2</sup>

- Небольшое рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало преимущества  $\text{HCO}_3^-$  за 5-летний период



**Figure 1 | Course of plasma values for creatinine and cystatin C.** Trajectories of plasma creatinine (a) and plasma cystatin C (b) in subjects taking placebo, NaCl, or NaHCO<sub>3</sub> for 5 years estimated using linear mixed models (Methods). \* $P < 0.05$  vs placebo; †  $P < 0.05$  vs NaCl.

# Лечение ацидоза при ХБП

---

- Пациенты с ХБП и бикарбонатом  $< 22$  ммоль/л должны, при отсутствии противопоказаний, получать лечение перорально бикарбонатной добавкой для поддержания уровня бикарбоната плазмы в нормальных пределах

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Лечение сердечнососудистых осложнений и  
нарушений липидного спектра

---

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Традиционные факторы риска и балльные системы для прогнозирования исходов при ХБП

Journal of the American College of Cardiology  
© 2007 by the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

Vol. 50, No. 3, 2007  
ISSN 0735-1097/07/\$32.00  
doi:10.1016/j.jacc.2007.03.037

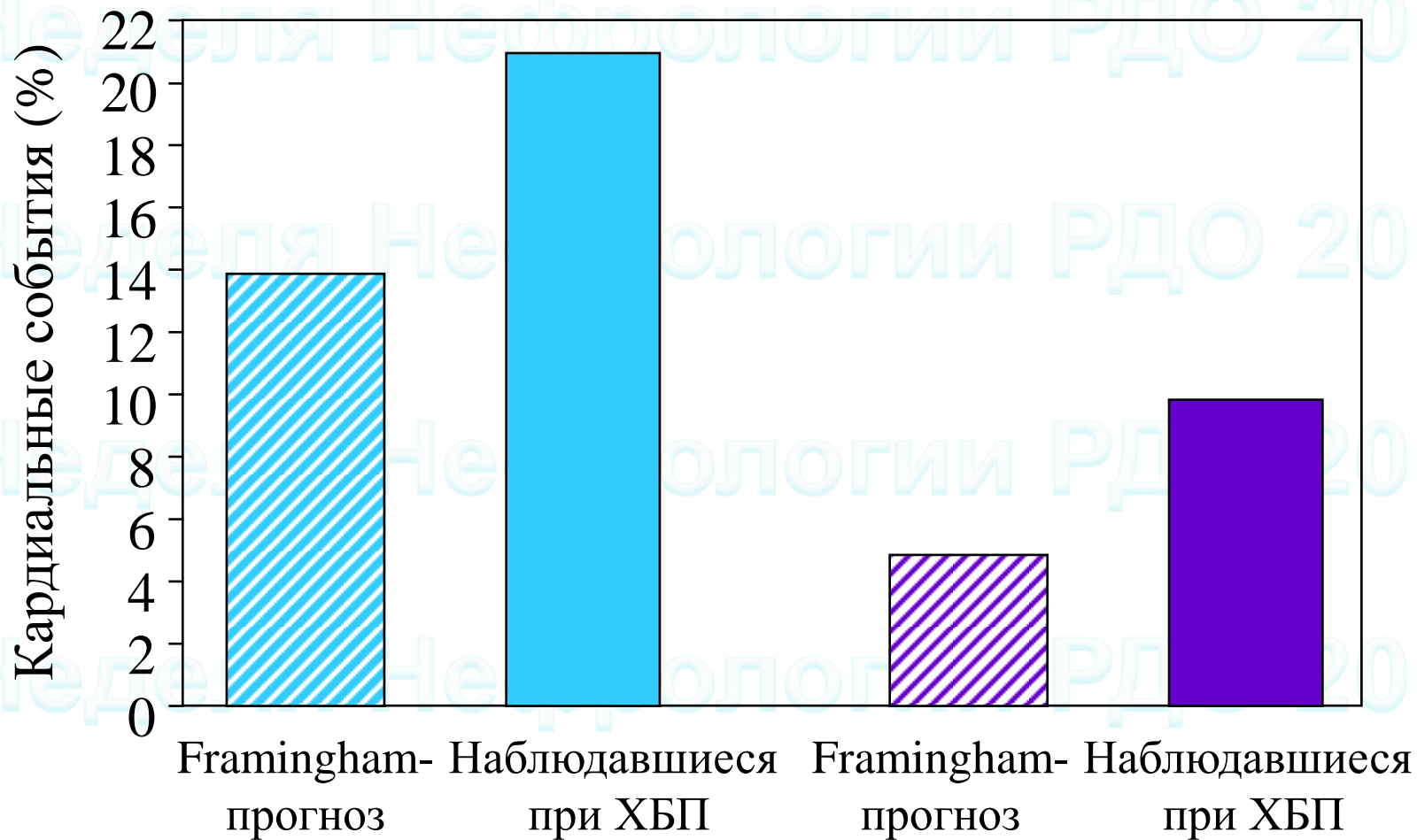
**Coronary Risk Stratification**

## **The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease**

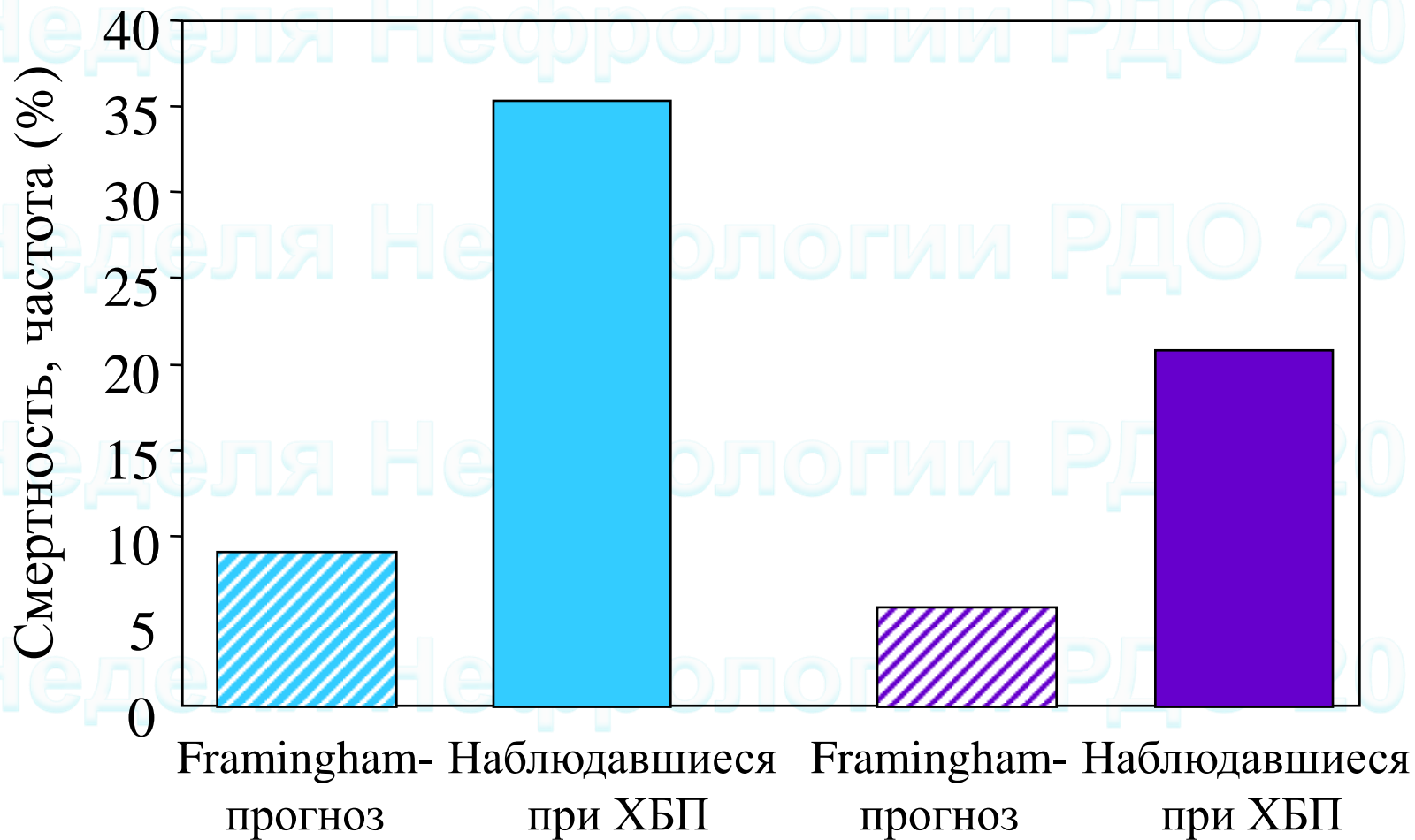
Daniel E. Weiner, MD, MS,\* Hocine Tighiouart, MS,† Essam F. Elsayed, MD,\*  
John L. Griffith, PhD,† Deeb N. Salem, MD, FACC,‡ Andrew S. Levey, MD,\*  
Mark J. Sarnak, MD, MS\*

*Boston, Massachusetts*

# Частота кардиальных событий в когорте пациентов с ХБП в сравнении с предсказанными по Фрамингемской шкале за 10-летний период



# Летальность в когорте пациентов с ХБП в сравнении с предсказанными по Фрамингемской шкале за 10-летний период



Мужчины

женщины



# Структурные и функциональные изменения сердечнососудистой системы при ХБП

Крупные сосуды - Кондуктивность

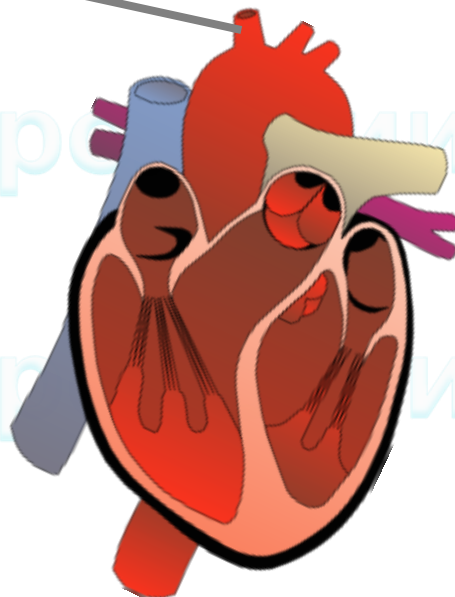
- Атеросклероз
- Артериолосклероз

–Кальцификация (риск) ↑

–Жесткость (риск) ↑

Мелкие сосуды– Сопротивление

- Утолщение стенки артериолы
- Гладкомышечная гипертрофия
- Эндотелиальная дисфункция



Кардиомиопатия

↑ Утолщение стенки ЛЖ

↑ Объем полости

↓ Количество миоцитов

↑ Фиброз

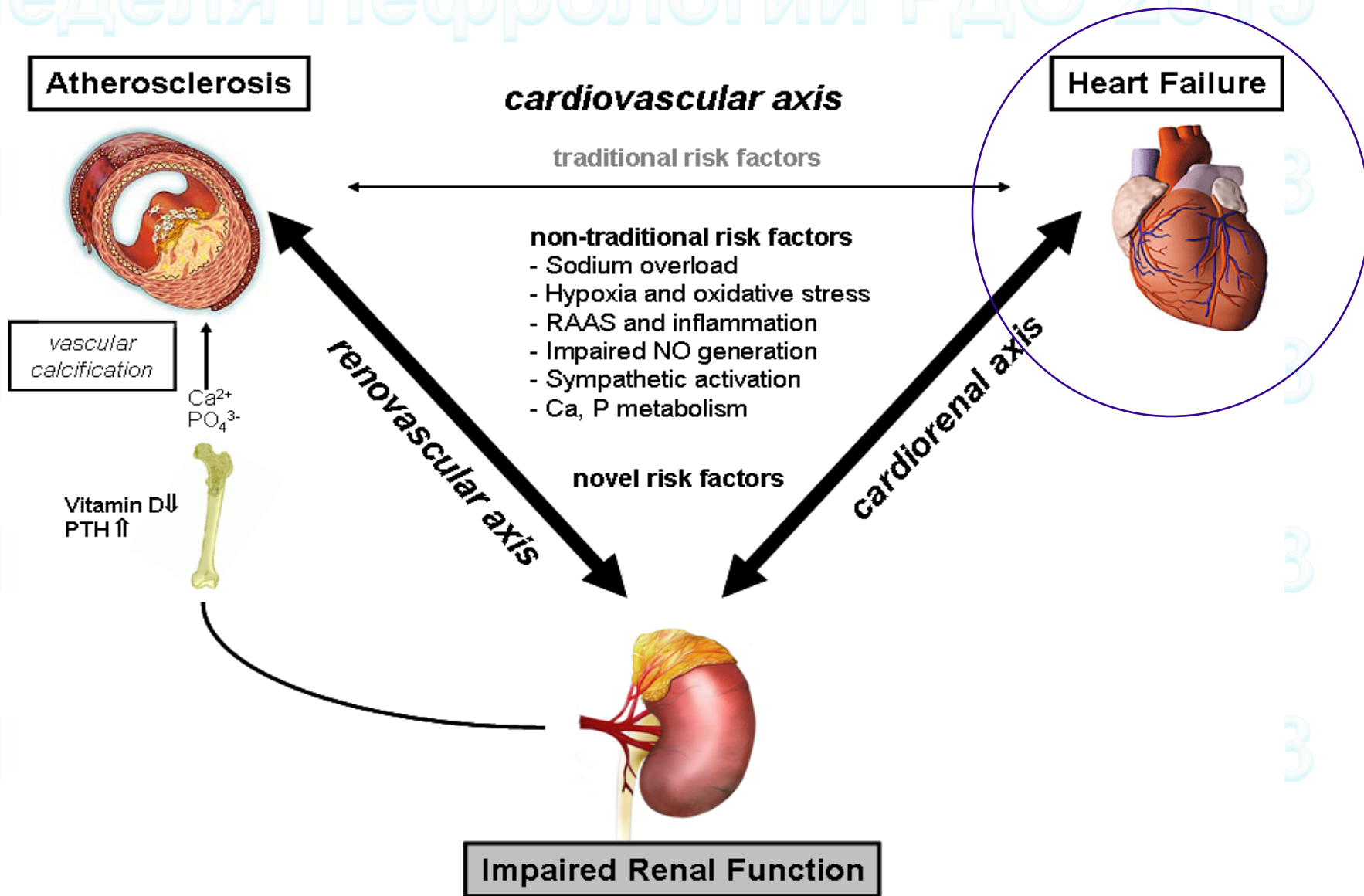
# Факторы, часто ассоциирующиеся с неблагоприятными исходами у пациентов с ССЗ и ХБП

## Традиционные

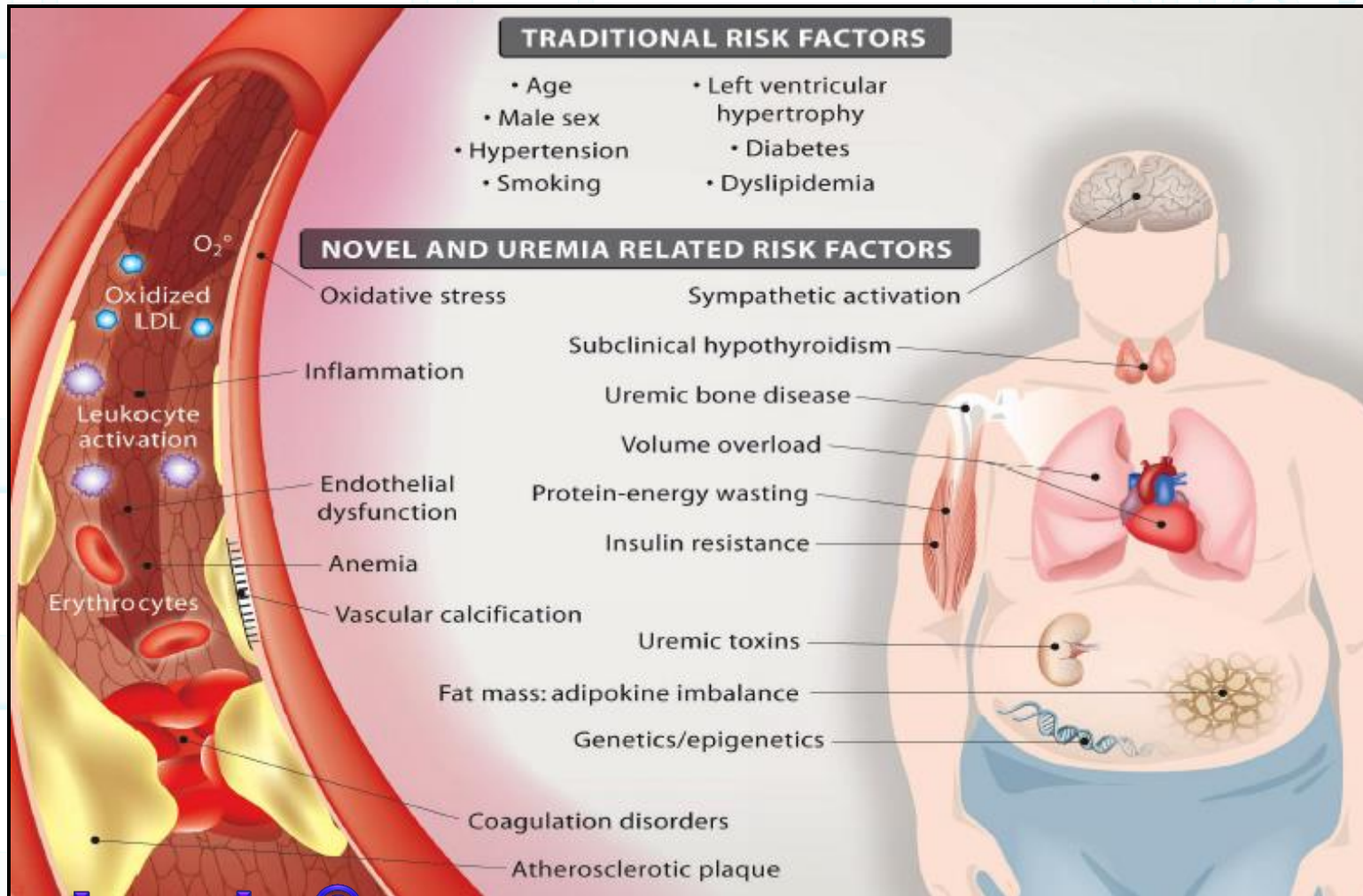
- Гипертония
- Диабет
- *Дислипидемия*
- Семейный анамнез
- Курение
- Ожирение

## ‘Нетрадиционные’

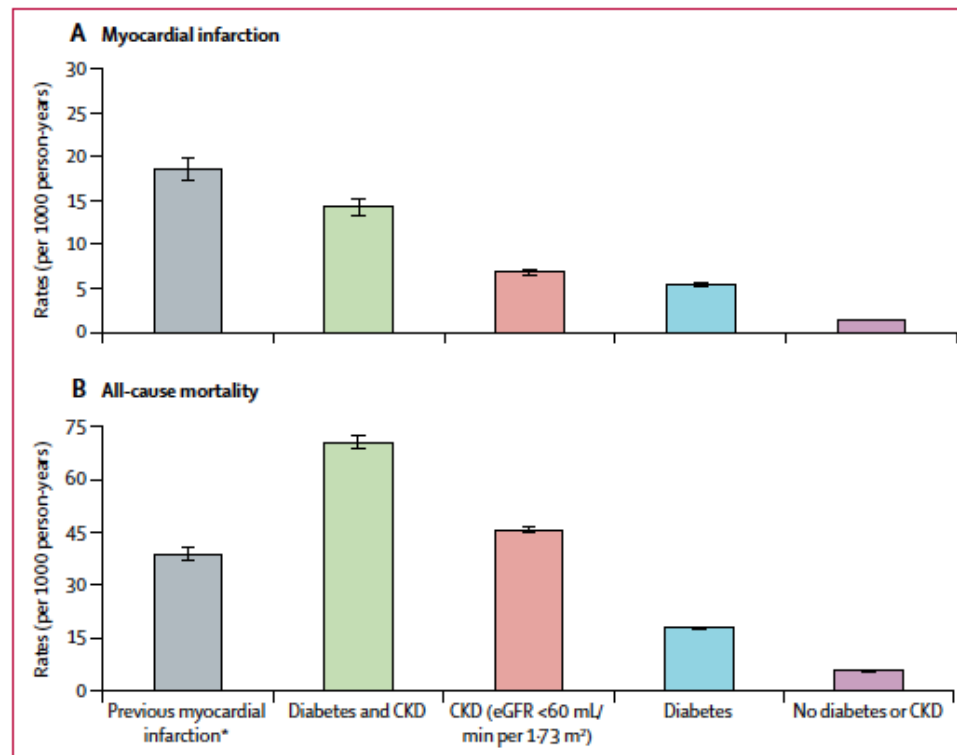
- Функция почек
- Альбуминурия/ Протеинурия
- Анемия
- Повышение iПТГ
- Кальциево-фосфорные нарушения
- *Дефицит витамина D*
- *Мочевая кислота*



# Комплексное взаимодействие между традиционными и нетрадиционными факторами риска при ССЗ

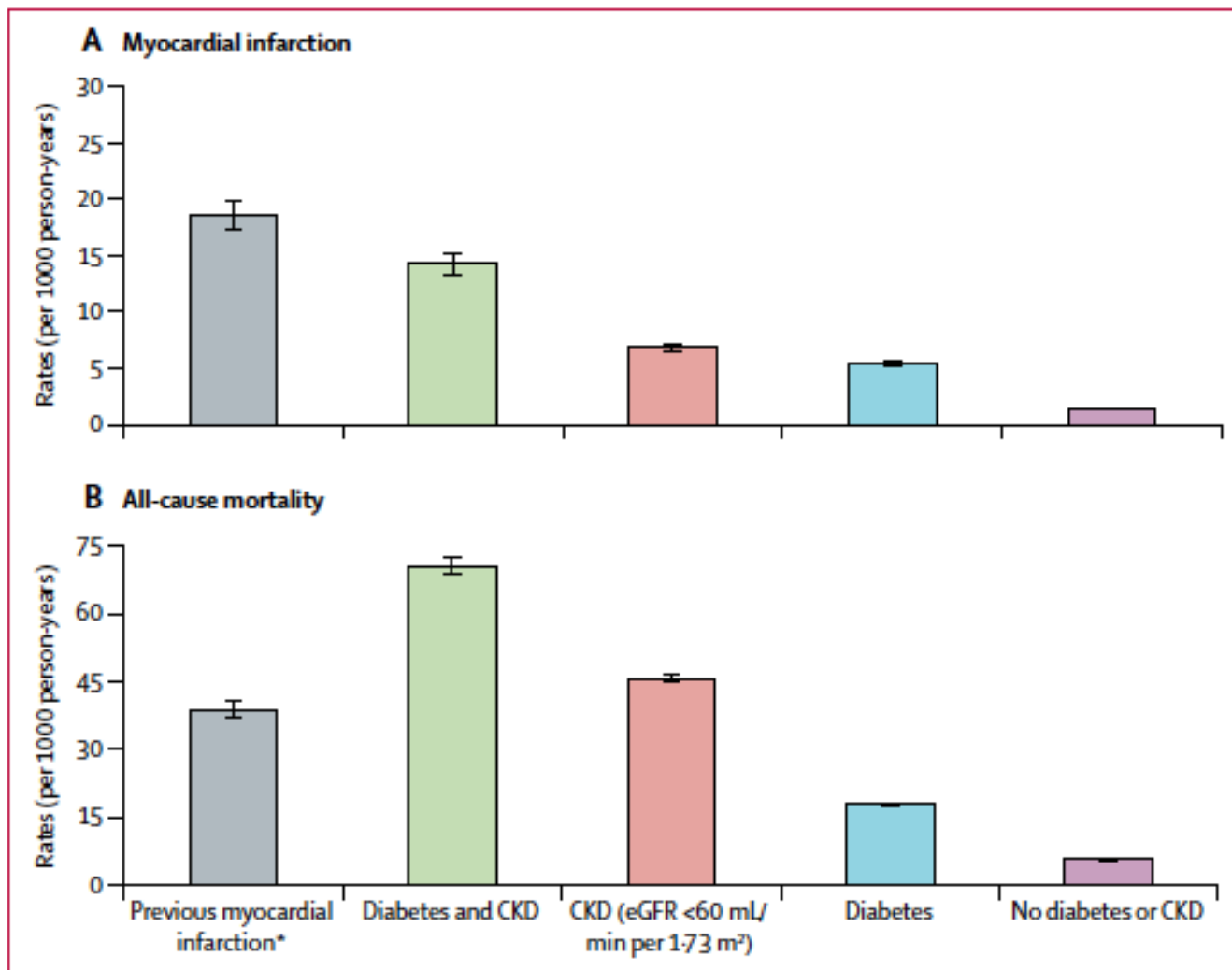


# ХБП прогнозирует смертность



**Figure 1: Unadjusted rates of clinical outcomes in each risk group**  
Unadjusted rates and 95% CIs of myocardial infarction (A) and all-cause mortality (B) per 1000 person-years. Chronic kidney disease is defined as estimated glomerular filtration rate lower than 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> with or without proteinuria. CKD=chronic kidney disease. \*Includes participants with or without diabetes and chronic kidney disease.





**Figure 1: Unadjusted rates of clinical outcomes in each risk group**

Unadjusted rates and 95% CIs of myocardial infarction (A) and all-cause mortality (B) per 1000 person-years. Chronic kidney disease is defined as estimated glomerular filtration rate lower than 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> with or without proteinuria. CKD=chronic kidney disease. \*Includes participants with or without diabetes and chronic kidney disease.



## Неделя Нефрологии РДО 2013

# Лечение артериальной гипертензии при ХБП

---

- Индивидуализировать уровень целевого АД и медикаментозной терапии в зависимости от возраста, другой сопутствующей патологии и толерантности к лечению
- Выяснить по поводу постурального головокружения и регулярно обследовать на предмет постуральной гипотензии
- Лечить до  $<140/90$  у больных с соотношением альбумин/креатинин  $<3$  ммоль/л
- Лечить до  $<130/80$  у больных с соотношением альбумин/креатинин  $>3$  ммоль/л

# Когда лечить иАПФ или БРА?

	АКс* <3	Акс 3-30	Акс >30
СД, нет АГ	Нет	Да	Да
СД, АГ	Да	Да	Да
Нет СД, нет АГ	Нет	<b>Нет</b>	Да
Нет СД, АГ	Нет	Да	Да

*\*АКс – соотношение альбумин/креатинин*

Антипротеинурический эффект улучшается при низконатриевой диете  
или при использовании диуретиков

## Лечение нарушений липидного спектра при ХБП

---

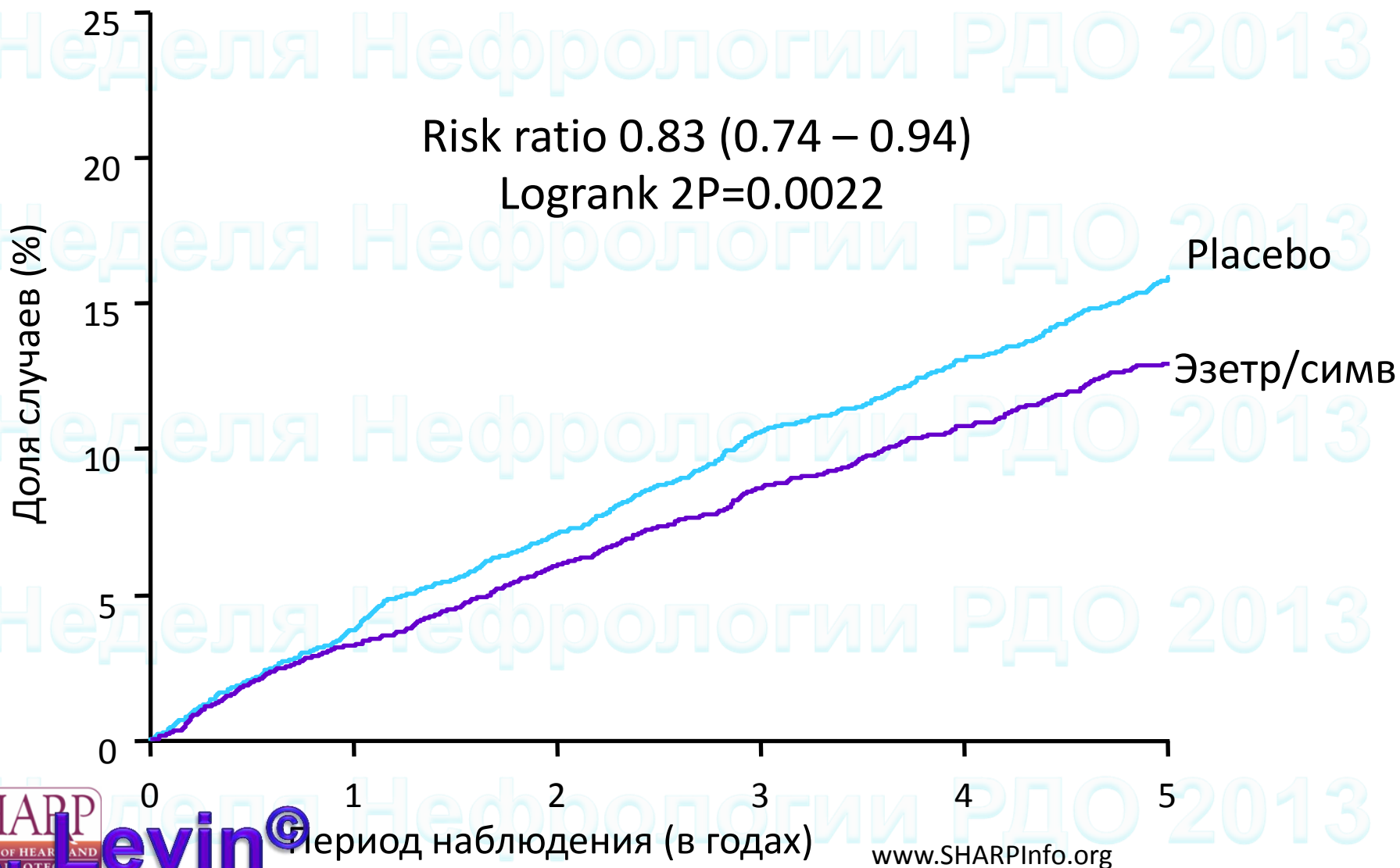
- Рекомендуется проводить гиполипидемическую терапию пациентам с высоким риском атеросклеротической болезни, больным в возрасте 50 лет и старше, вне зависимости от уровня ЛПНП



# SHARP

- Фиксированная доза гиполипидемической стратегии у больных с ХБП
  - Симвастатин и эзетрол
  - Не было критерии включения по уровню липидов
  - Не было целевого уровня
- Положительное влияние на исходы напрямую связанное с терапией: атеросклеротические события
- Не было различий в смертности
  - недостаточно влияния
  - Объясняется комплексными процессами, приводящими к летальному исходу у пациентов с ХБП.

# SHARP: основные атеросклеротические события



# Клинические исследования влияния на исходы при ХБП

- иАПФ, БРА
- Контроль АД
- Блокаторы альдостерона
- Восполнение витамина D
- Терапия бикарбонатом
- Аллопуринол
  
- Антифибротическая терапия  
прямого действия
- Иммуномодуляторы

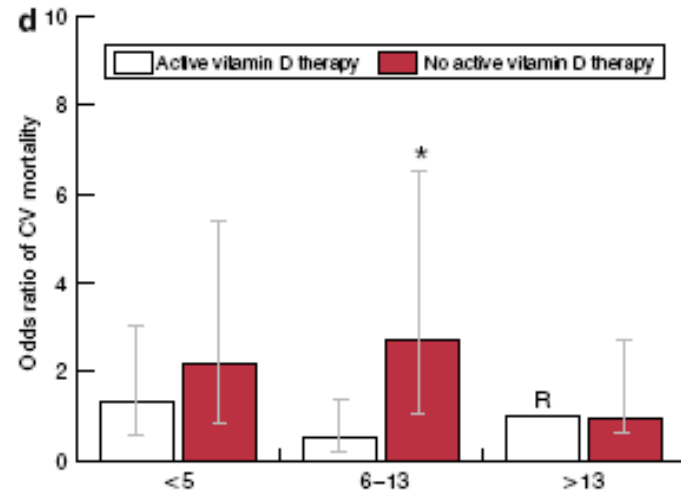
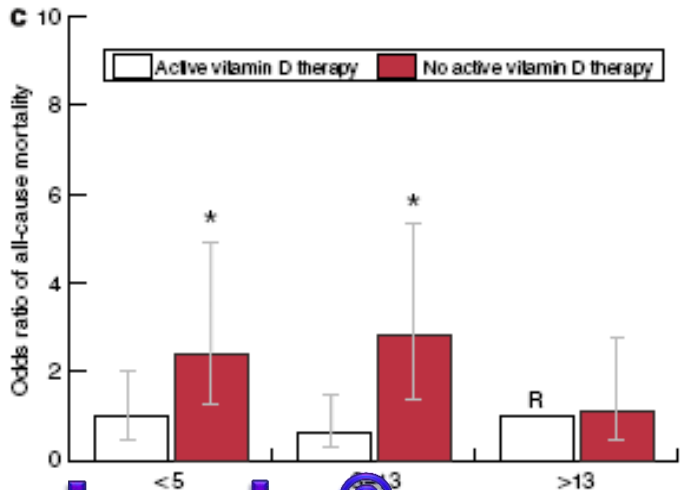
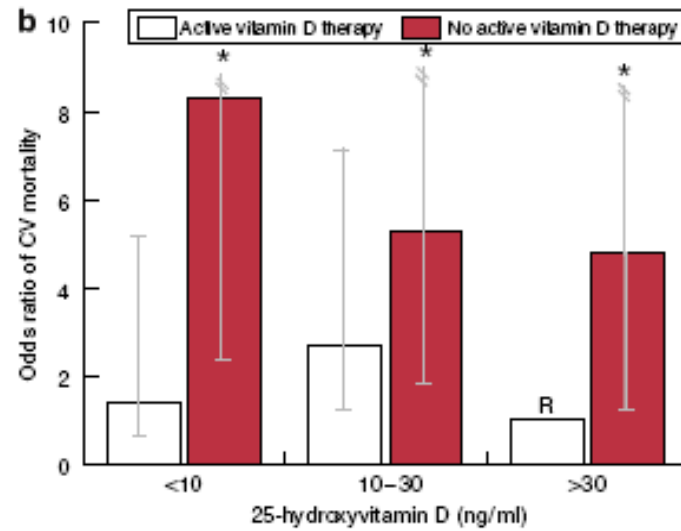
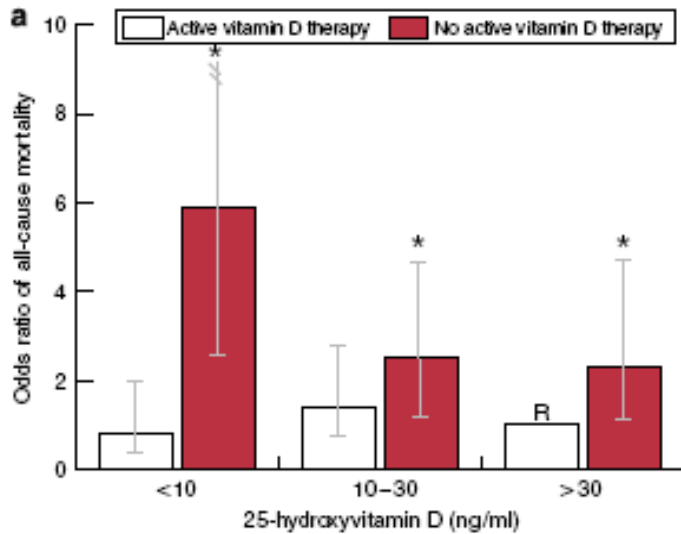
Ограниченное число исследований  
Вариабельные результаты  
Состояние/ в зависимости от  
заболевания  
Профили побочных эффектов?



# Наиболее недавние исследования 'простых' вмешательств....

- Факторы, которые содействуют прогрессии болезни могут быть важны для множества процессов
  - Дефицит витамина D
  - Ацидоз
  - Гиперурикемия
  - Оксидативный стресс

# Терапия витамином D, вне зависимости от его уровня, приводит к снижению сердечнососудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов на гемодиализе



# Модели на животных: витамин D влияет на воспалительные цитокины и трансформирующий фактор роста

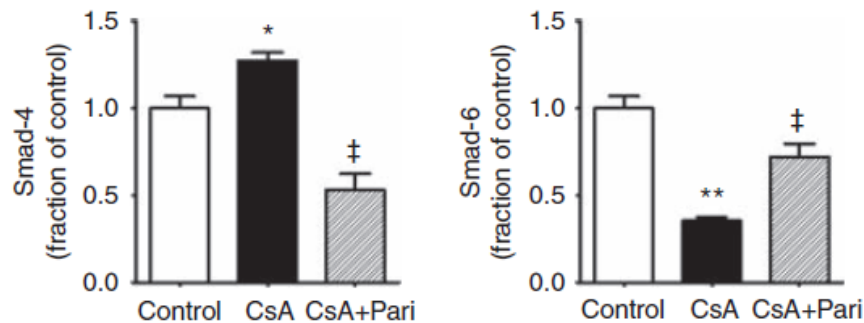
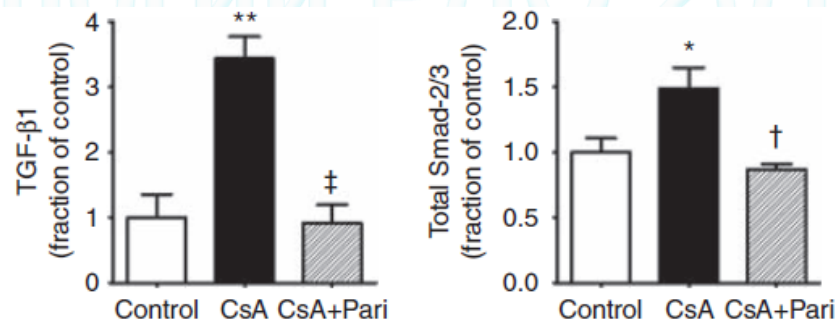
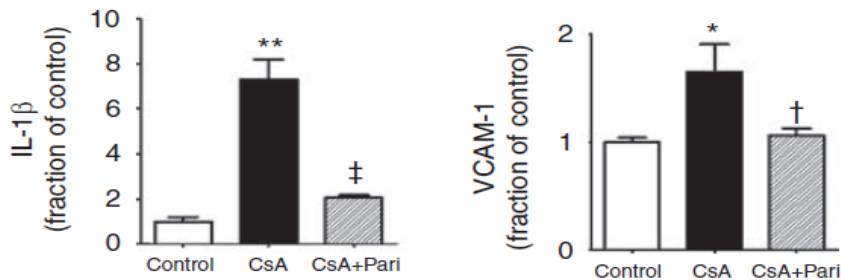
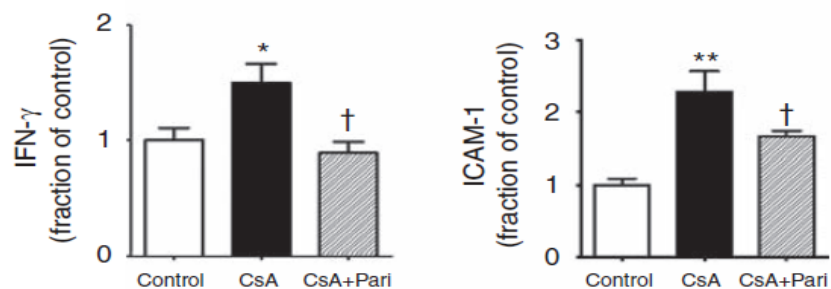
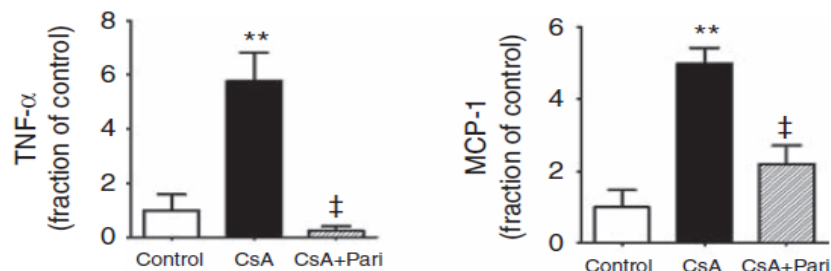


Figure 3 | Effects of paricalcitol on inflammatory cytokines and adhesion molecules. Real-time polymerase chain reaction

Figure 5 | Effects of paricalcitol on transforming growth factor (TGF)-β1 expression and Smad proteins in CsA-induced renal

# И оценка клинических исследований витамина D

Селективная активация рецепторов витамина D парикальцитолом с целью снижения альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (VITAL): рандомизированное контролируемое исследование

Dick de Zeeuw, Rajiv Agarwal, Michael Amdahl, Paul Audhya, Daniel Coyne, Tushar Garimella, Hans-Herrik Parving, Yi Pritchett, Giuseppe Remuzzi, Eberhard Ritz, Dennis Andress

- N=280
- РКИ плацебо vs парикальцитол (VD) продемонстрировало снижение протеинурии ~15%
  - пациенты с СД II она иАПФ или БРА, оптимально контролируемые

Данные подтверждают снижение протеинурии при добавлении витамина D

Нет данных об отдаленных исходах/прогрессии.

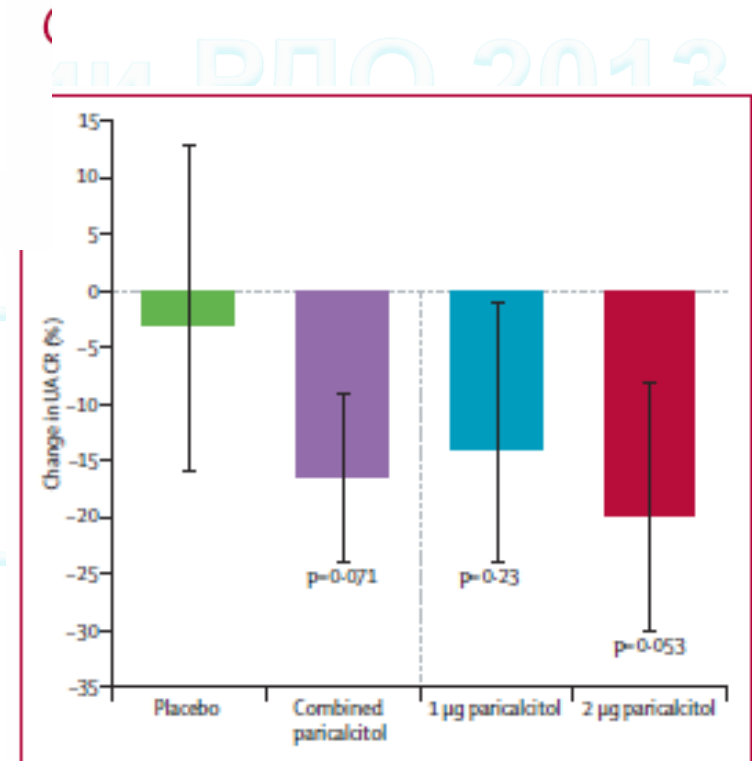


Figure 2: Change in urinary albumin-to-creatinine ratio from baseline to the last measurement during treatment

Error bars represent 95% CIs. p values are for the comparison of paricalcitol

**Lancet 2010; 376: 1543–51**

# Терапия витамином D и кардиальная структура и функция у пациентов с хронической болезнью почек

PRIMO: рандомизированное контролируемое исследование

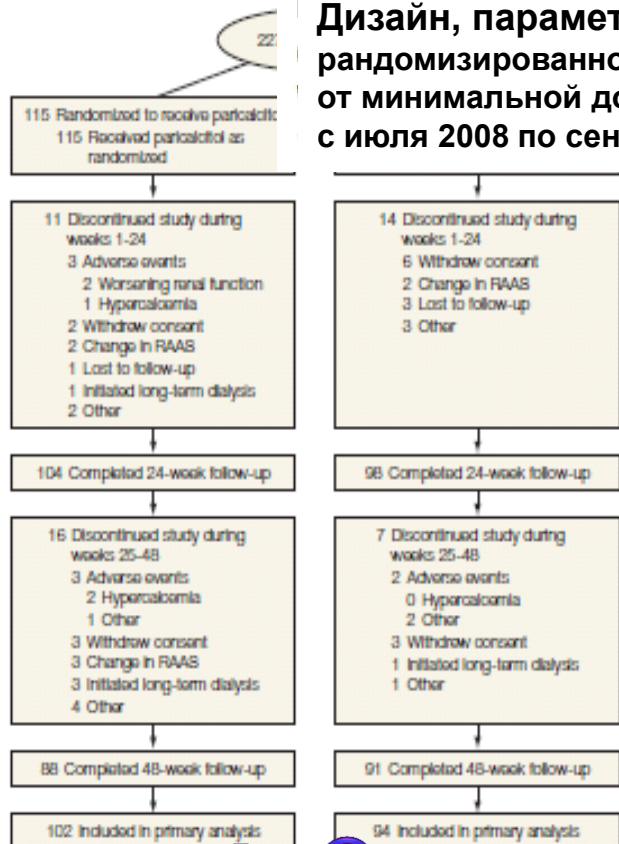
10 2013

JAMA. 2012;307(7):674-684

Corresponding Author: Ravi Thadhani, MD, MPH, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, Bulfinch 127.

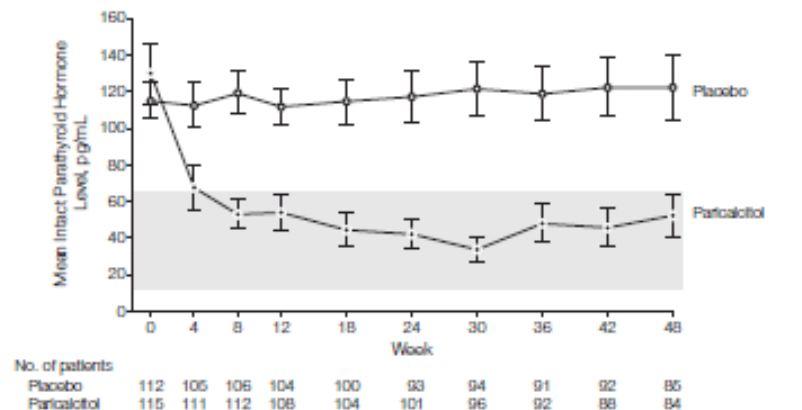
10 2013

Дизайн, параметры, пациенты. Многонациональное, двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 227 больных с ХБП с ГМЛЖ от минимальной до выраженной и сохранной ФВ, набранных в 11 странах в период с июля 2008 по сентябрь 2010.



## Терапия витамин D снижает ПТГ при ХБП 3-4

Figure 2. Blood Levels of Intact Parathyroid Hormone During the Study by Treatment Group



**Table 5. Cardiovascular Hospitalizations by Treatment Group**

Reason for Hospitalization	No. of Participants/ Cardiovascular Events	Follow-up, No. of Person- Years	Event Rate per 100 Person- Years	Study Day at Hospitalization
Placebo group	7/8	91.0	8.8	
Congestive heart failure <sup>a</sup>				16
Congestive heart failure				104
Chest pain				135
Chest pain				163
Aortic dissection				179
Congestive heart failure <sup>a</sup>				241
Congestive heart failure				269
Congestive heart failure				361
Paricalcitol group	1/1	94.3	1.1	
Chest pain				22
P value	.03		.04	

<sup>a</sup> These 2 hospitalizations were for the same participant.

Не влияла на ИМЛЖ

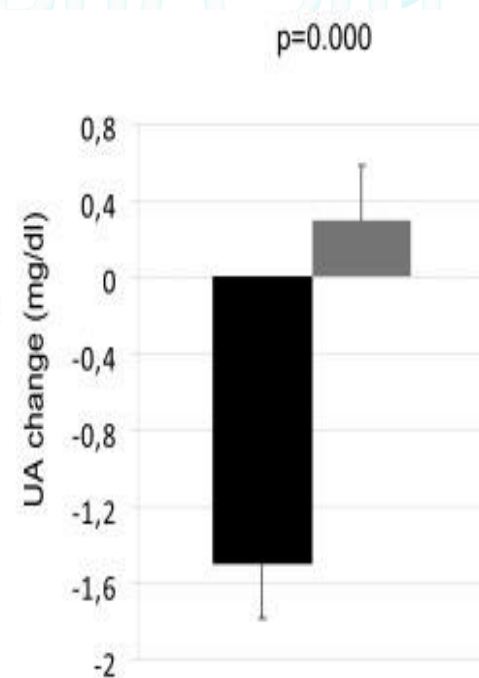
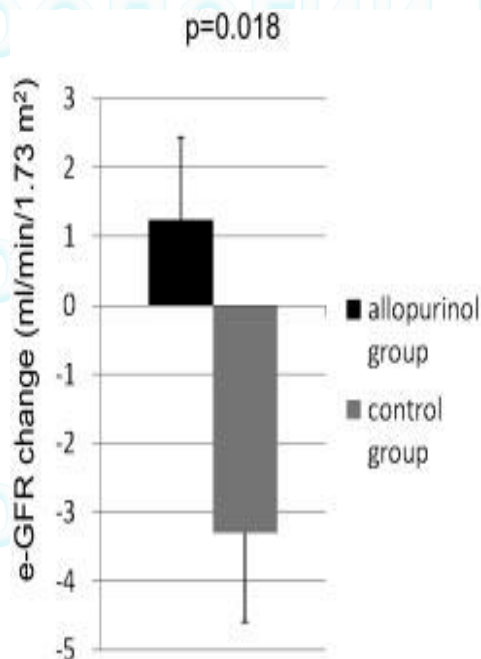
Ассоциировалась  
со снижением госпитализаций  
по поводу ССЗ

Заключение: в этом 48-нед исследовании пациентов с ХБП и с ГМЛЖ легкой-тяжелой степени парикальцитол не приводит уменьшению массы ЛЖ или улучшению некоторых параметров диастолической функции при доплерографии. Терапия парикальцитолом ассоциируется с меньшей частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин, снижает уровень  $\beta$ -предсердного натрийуретического пептида. Но увеличивает частоту гиперкальциемии. Однако эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.



# Исследования аллопуринола

- CJASN: M. Goicoechea et al June 2010
  - РКИ N=113 ; 24 мес
  - Аллопуринол 100 мг vs П
  - Снижение МК, СРБ
  - Дельта рСКФ

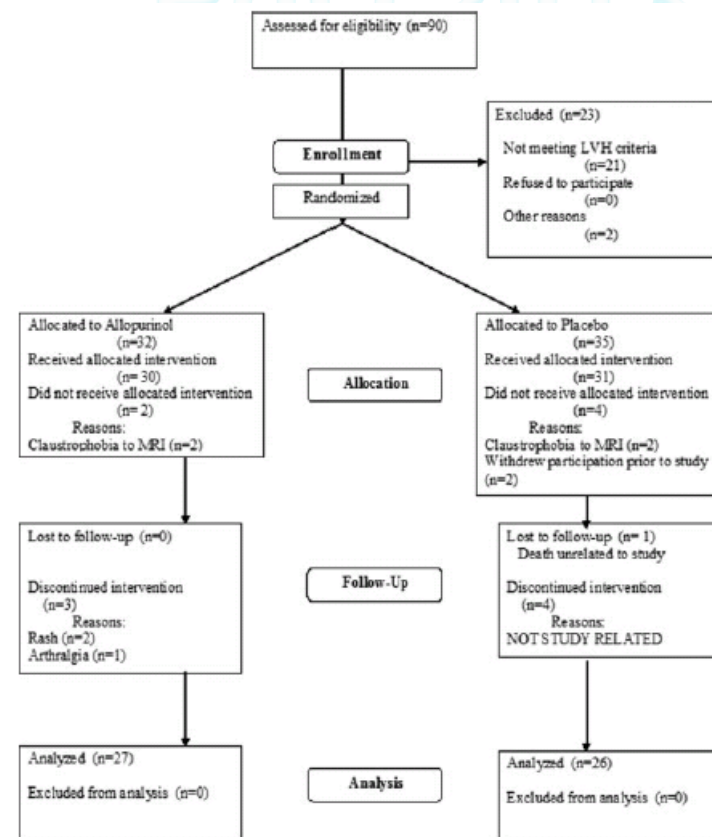


# Аллопуринол улучшает массу левого желудочка и эндотелиальную дисфункцию при хронической болезни почек

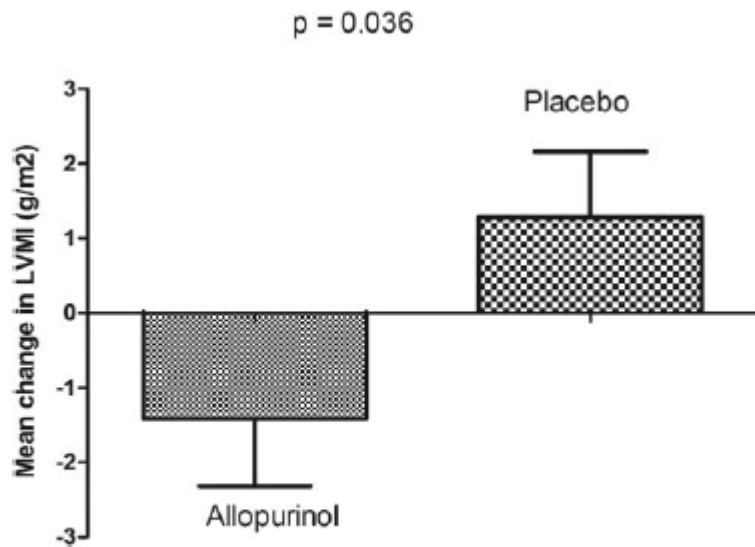
Michelle P. Kao,\* Donald S. Ang,\* Stephen J. Gandy,† M. Adnan Nadir,\* J. Graeme Houston,† Chim C. Lang,\* and Allan D. Struthers\*

\*Division of Medical Sciences and †Department of Radiology, University of Dundee, Ninewells Hospital School, Dundee, United Kingdom

- РКИ аллопуринол vs Плацебо
- N= 67
- Продолжительность 9 мес



# Улучшает ИМЛЖ и другие физиологические параметры



**Figure 2.** Significant regression of LVMI in the allopurinol group compared to the placebo group after 9 months, as measured by cardiac MRI.

Снижает индекс прироста, скорость пульсовой волны, ИМЛЖ, диастолическую дисфункцию

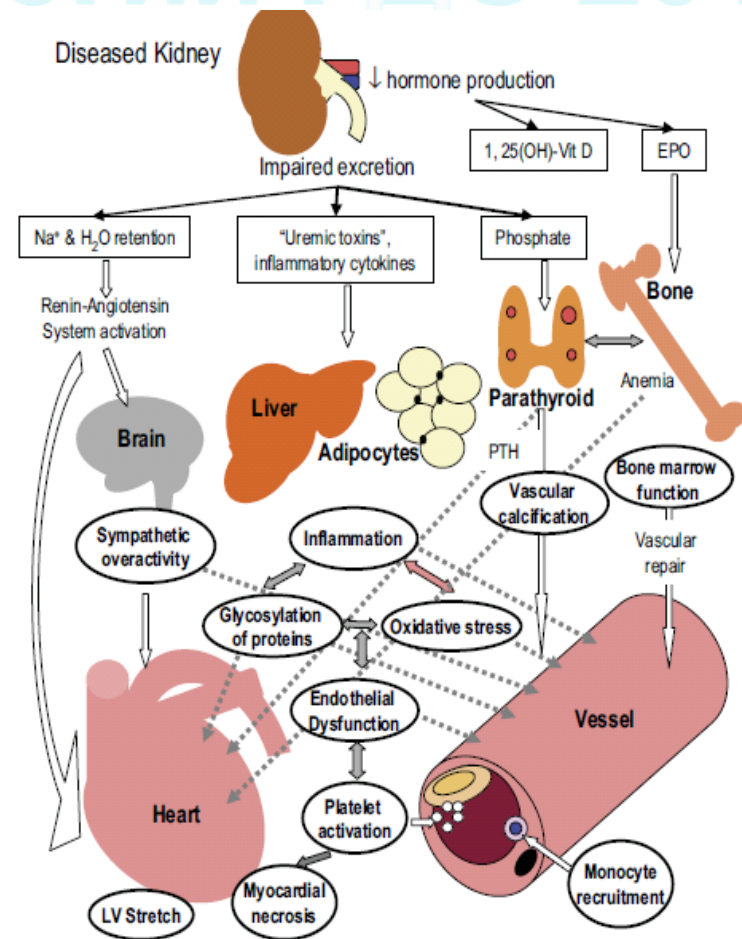
Кратковременное небольшое исследование

**Table 4.** Comparison of changes in parameters between treatment groups at 9 months

	Allopurinol 300 mg (n = 27)	Placebo (n = 26)	P
$\Delta$ BP, mmHg			
SBP at 9 months	-6.9 $\pm$ 14.4	-5.1 $\pm$ 15.1	0.644
DBP at 9 months	-3.3 $\pm$ 8.6	-2.5 $\pm$ 9.1	0.741
SBP at 6 months	-4.9 $\pm$ 17.64	-8.73 $\pm$ 21.36	0.701
DBP at 6 months	-1.85 $\pm$ 11.64	-4.15 $\pm$ 12.95	0.498
$\Delta$ Estimated GFR, ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	+0.2 $\pm$ 6.9	+0.2 $\pm$ 5.5	0.997
$\Delta$ Uric acid, mmol/L	-0.18 $\pm$ 0.08	+0.02 $\pm$ 0.06	<0.00 <sup>a</sup>
$\Delta$ UPCR, mg/mmol	-21.4 $\pm$ 94.0	-5.2 $\pm$ 21.2	0.394
$\Delta$ Cystatin C, ng/ml	+71 $\pm$ 301	+86 $\pm$ 526	0.898
$\Delta$ Glucose, mmol/L	-0.80 $\pm$ 3.22	-0.03 $\pm$ 0.80	0.240
$\Delta$ Hemoglobin A1C, %	-0.07 $\pm$ 0.58	+0.08 $\pm$ 0.16	0.484
$\Delta$ Oxidized LDL	-0.44 $\pm$ 5.64	+1.64 $\pm$ 5.47	0.180
Medication change			
antihypertensives commenced (%)	2 (7%)	5 (19%)	0.150
antihypertensives stopped (%)	5 (18%)	2 (8%)	0.170
Adverse events	1 (4%)	0 (0%)	0.258
Serious adverse events <sup>b</sup>	3 (11%)	3 (12%)	

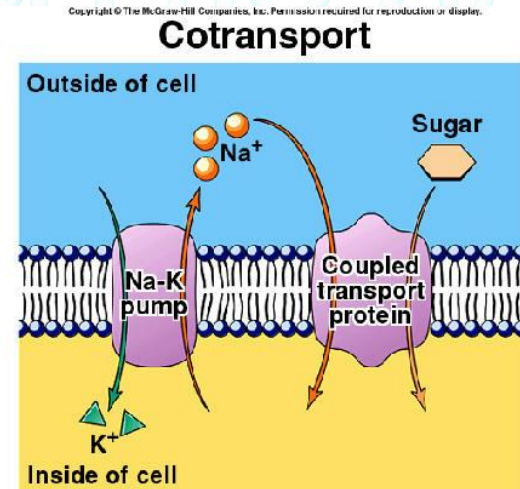
# Почки (& и другие системы): на исходы влияют комплексные процессы

- Воспаление
- Фиброз
- Оксидативный стресс



# Новые препараты...

- Антифибротические (Бардоксалон)
- Антагонисты эндотелина 1
- Ингибиторы протеинкиназы C
- Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы (SGLT-I)





# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Обзор

- Что мы знаем
- Чего мы не знаем
- Что мы должны делать



# Так много вопросов без ответа

- Когда:
  - Время для вмешательства
  - Торможение прогрессии ХБП vs ССЗ
- Что:
  - Какие препараты или какая другая терапия ?
  - Какие исходы: ХБП, ССЗ оба
- Кто?
  - Какая популяция ( уровень рСКФ/ uAKc, СД vs ?)
- Как?
  - Хороший дизайн(ы) исследования

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Обзор

- Что мы знаем
- Чего мы не знаем
- Что мы должны делать

# Исследовать и вводить в практику для лучшего понимания

- Описательные исследования:
  - Большие когортные исследования с биобанком
  - Долговременные исследования для оценки вариабельности
- Физиологические исследования с хорошим дизайном
  - Понимание взаимосвязей и механизмов болезни
  - Физиология человека и комплекс взаимосвязей
- Большие клинические исследования
  - В репрезентативной популяции

# 2013: проблема лечения ХБП

- Увеличение популяции и неблагоприятные исходы
- Вариабельность исходов
- Субсидирование исследований
  - Выявление
  - Физиология
  - Клинические исследования
- Субсидирование лечения
  - Терапия, основанная на доказательствах

# Движение к интегрированному пониманию



Клинические наблюдения

Клинические исследования



Физиология

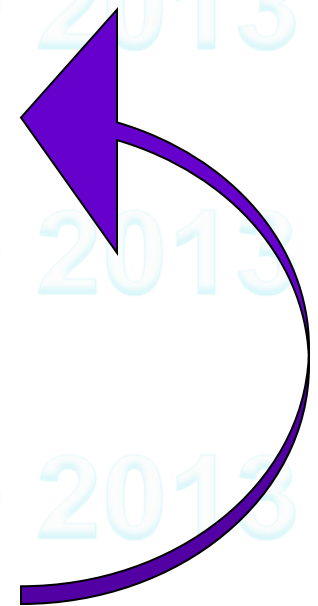
Клеточная биология

Молекулярные механизмы

Новые гипотезы / проверка данных

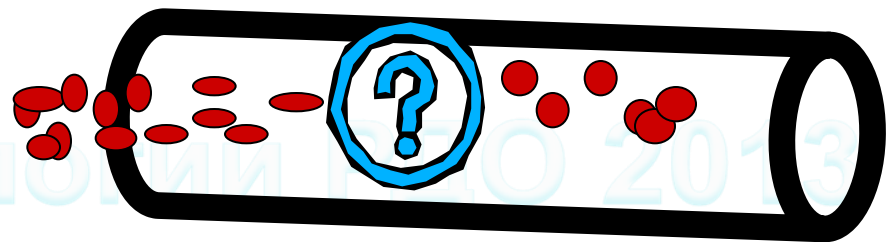
Интерпретации / понимание

Исходы пациентов



# Заключение

- ХБП и ассоциированная с ней сопутствующая патология – комплексные состояния
- Кардиоваскулярная патология формируются под влиянием как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска
- Доказательства подтверждают эффективность использование блокаторов РАС и гиполипидемической терапии для снижения атеросклеротических событий
- Атеросклероз не единственный процесс, утяжеляющий на ХБП: понимание атеросклероза и механизмов повышения жесткости сосудов – является обязательным для улучшения исходов
- Улучшение понимания механизмов и исследования различных агентов могут улучшить результаты лечения





# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Спасибо

