

Комплексный подход в оценке эффективности ЗПТ

Земченков А.Ю., Санкт-Петербург,
Городская Мариинская больница

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные

Комплексный подход в оценке эффективности ЗПТ

Земченков А.Ю., Санкт-Петербург



РОССИЙСКОЕ
ДИАЛИЗНОЕ
ОБЩЕСТВО

вопросы и ответы

Пациентоориентированный подход в гемодиализе:

новые возможности аппаратов «искусственная почка»

Шило В.Ю., Москва

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Возможности развития **перитонеального** диализа:

очевидное и невероятное

Герасимчук Р.П., Санкт-Петербург



РОССИЙСКОЕ
ДИАЛИЗНОЕ
ОБЩЕСТВО

21 октября 2022, г. Москва

Научно-практическая конференция РДО, посвященная
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге:

«Здоровье почек для всех –
Устранить пробелы в знаниях, чтобы лучше
заботиться о почках»



10 марта 2022 г., Санкт-Петербург

Концепция идеального отделения
диализа: фантазии и реальность
К.А. Вишневский (Санкт-Петербург)



III Клинико-индустриальный симпозиум
"Современные технологии и медикаментозные
средства в нефрологии и диализе"
Как нам реорганизовать ХБП
А.Ш. Румянцев, К.А. Вишневский (Санкт-Петербург)
21 октября 2022, г. Москва

Адекватность гемодиализа

– постановка задачи

В идеалистическом подходе адекватно леченым диализным пациентом можно было бы назвать

физически активного,
с хорошим питанием,
стабильно пребывающего в эуволемии человека,

у которого поддерживается
хорошее качество жизни,

а срок ожидаемой жизни не отличается от здоровых лиц

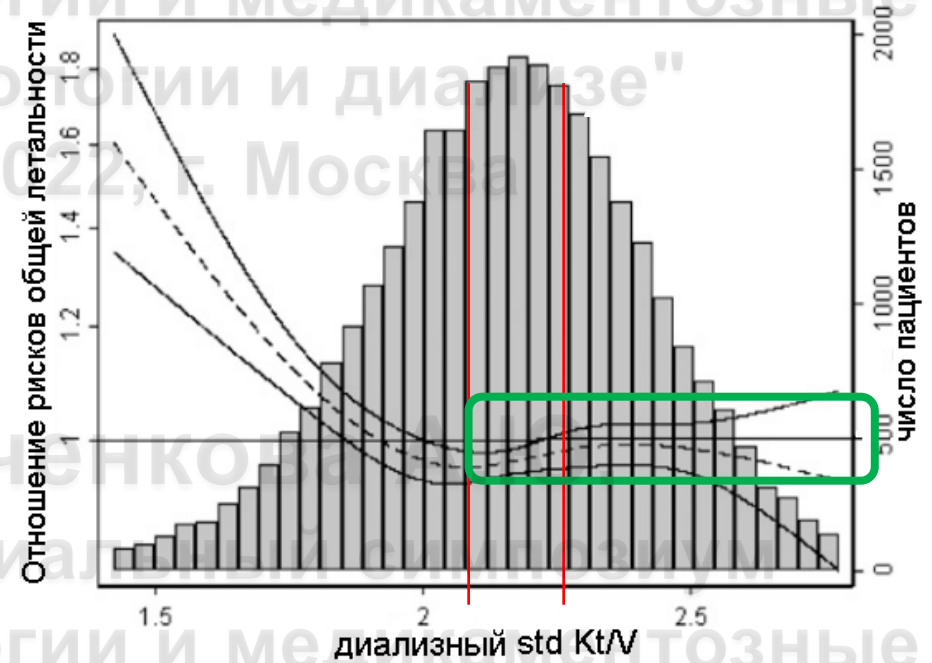
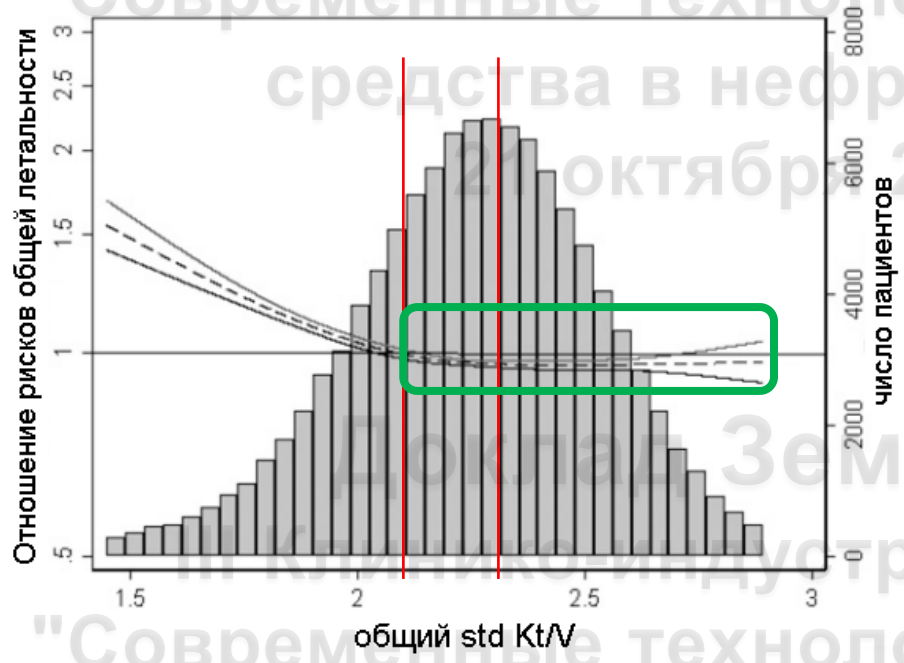
Связь std Kt/V с летальностью

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва



"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Связь std Kt/V коррекцией уремии

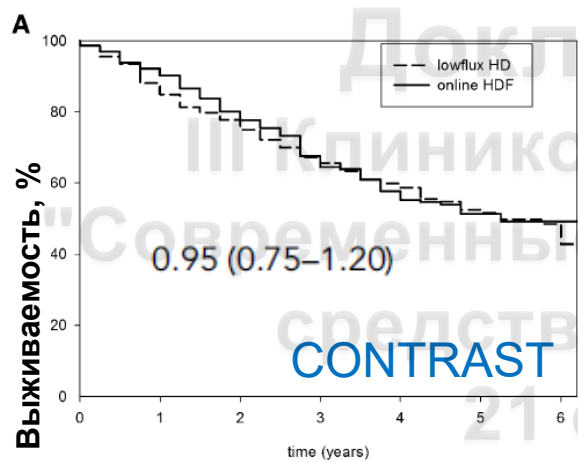
stdKt/V	Величина	P Value
Калий, ммоль/л		
<2.1	+0.02	<0.001
2.1 to <2.3	4.3	Reference
≥2.3	+0.00	0.20
Кальций, ммоль/л		
<2.1	-0,005	<0.001
2.1 to <2.3	2,3	Reference
≥2.3	+0,003	0.20
фосфаты, ммоль/л		
<2.1	+0,006	0.08
2.1 to <2.3	1,87	Reference
≥2.3	-0,01	<0.001
бикарбонаты		
<2.1	-0.3	<0.001
2.1 to <2.3	22.8	Reference
≥2.3	+0.2	<0.001
прибавка веса, кг		
<2.1	-0.7	<0.001
2.1 to <2.3	6.1	Reference
≥2.3	+0.9	<0.001
сист. АД до диализа ммHg		
<2.1	+0.9	<0.001
2.1 to <2.3	148	Reference
≥2.3	-0.2	0.20

, то есть, например:
 доза диализа **менее 2,1** связана с более высокими фосфатами – на 0,006 ммоль/л,
 а доза диализа **выше 2,3** – с более низкими фосфатами – на 0,01 ммоль/л.
 при средней величине 1,87 ммоль/л



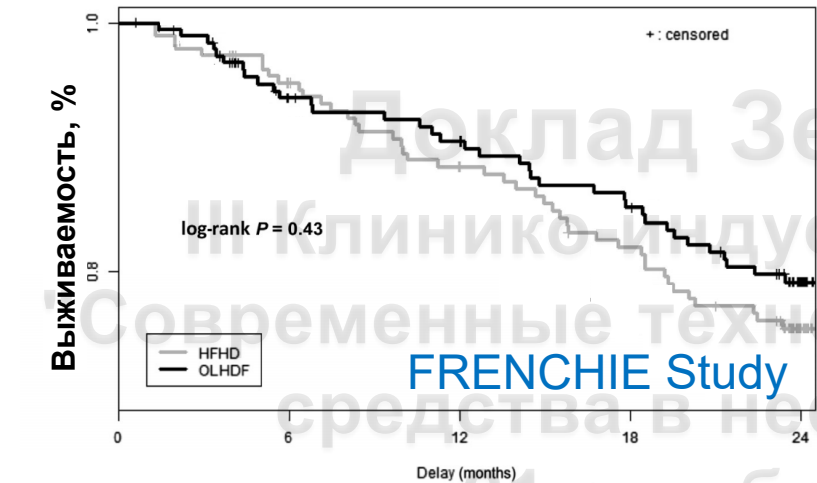
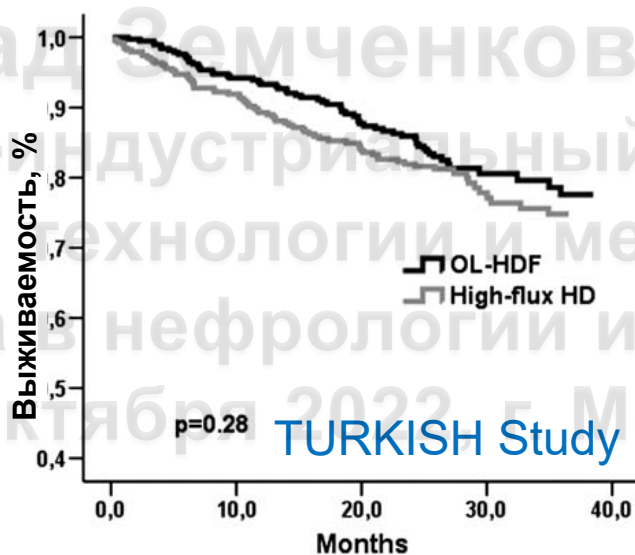
Результаты 4 крупнейших РКИ по ГДФ

Grooteman M. **CONTRAST**
 JASN 2012;23:1087-96
 Ok E. **Turkish OL-HDF Study**.
 NDT 2013;28:192-202
 Morena M. **FRENCHIE Study**
 KI 2017;91:1495-1509
 Maduell F. **ESHOL**
 JASN 2013; 24: 487-497



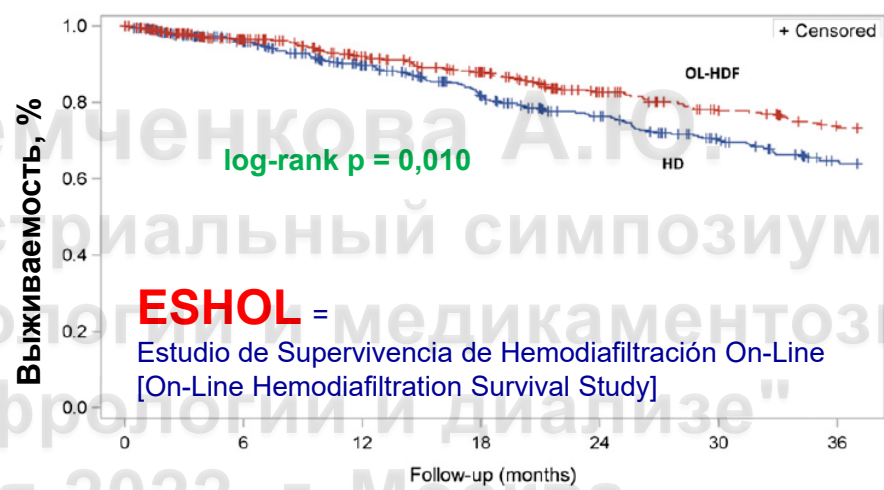
Patients at risk

HD	356	337	307	269	230	201	169	140	102	83	65	52	32
HDF	358	346	324	287	237	203	160	131	103	77	57	44	18



Number of patients at risk:

HFHD:	191	185	169	152	139	128
OLHDF:	190	185	163	154	144	133



HD	450	388	327	275	235	196	165
OL-HDF	456	387	318	284	232	200	179

Анализ выживаемости по конвекционным объемам (объединённые индивидуальные данные 4 РКИ)

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

Cause	Online HDF: BSA-adjusted convection volume (L/session)		
	<19	19-23	>23
All-causes			
Unadjusted	0.91 (0.74; 1.13)	0.88 (0.72; 1.09)	0.73 (0.59; 0.91)
Adjusted	0.83 (0.66; 1.03)	0.93 (0.75; 1.16)	0.78 (0.62; 0.98)
Cardiovascular			
Unadjusted	1.00 (0.71; 1.40)	0.71 (0.50; 1.01)	0.69 (0.48; 0.98)
Adjusted	0.92 (0.65; 1.30)	0.71 (0.49; 1.03)	0.69 (0.47; 1.00)
Infections			
Unadjusted	1.50 (0.93; 2.41)	0.96 (0.56; 1.65)	0.56 (0.30; 1.08)
Adjusted	1.50 (0.92; 2.46)	0.97 (0.54; 1.74)	0.62 (0.32; 1.19)
Sudden death			
Unadjusted	1.24 (0.80; 1.91)	0.91 (0.57; 1.47)	0.60 (0.35; 1.03)
Adjusted	1.09 (0.69; 1.74)	1.04 (0.63; 1.70)	0.69 (0.39; 1.20)

Values are HRs and 95% CI.

Adjusted for age, sex, albumin, creatinine, history of cardiovascular diseases and history of diabetes.

Peters SA et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials.

Nephrol Dial Transplant. 2016;31(6):978-84.

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и лекарственные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Достижение высокоэффективного конвекционного транспорта

$$\text{BloodWater} = \text{TotalBlood} \times [1 - \text{Ht} - \text{Pt}]$$

Ht – гематокрит (% эритроцитов)

Pt – протокрит (% белков)

$$\text{BW} = \text{TB} \times [1 - 0,3 - 0,07] = 0,63 \times \text{TB}$$

$$Q_{\text{BW}} = 0,63 \times Q_{\text{B}}$$

250

400

$$24 \text{ л/4 часа} = 6 \text{ л/час} = 100 \text{ мл/мин}$$

$$100/400 = 25\%$$

$$100/250 = 40\%$$

$$100/300 = 33\%$$

$$100/190 = 55\%$$

Official Title: Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration? ClinicalTrials.gov : NCT01877499

Feasibility Study in Preparation of the Convective Transport Study (**CONTRAST II**)

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Current Primary Outcome Measures ICMJE
(submitted: June 10, 2013)
Percentage of patients with a convection volume of at least 22 liters per treatment [Time Frame: At the end of the step-up protocol (within 6 weeks from the start of the study)] [Designated as safety issue: No]

Current Secondary Outcome Measures ICMJE
(submitted: June 10, 2013)
Intervention
Other: Optimization of HDF key parameters
First, patients actually receiving standard dialysis will be switched to post-dilution HDF.
Then, a stepwise increase in 3 key parameters of the HDF prescription will be applied in a standardized way, in order to obtain the highest achievable convection volume.
Precisely, the following 3 parameters will successively be increased towards a maximal target:
1. Treatment time (up to 4 hours per session);
2. Blood flow rate (up to 400 mL/min);
3. Filtration fraction, defined as the ratio between extracted plasma water flow rate and blood flow rate (up to 33%).
Maximal values for these parameters will be those achieved within pre-specified safety limits.
the maximal convection volume is reached vs. baseline pressure values

Information provided by (responsible party):
M.P.C. Grooteman, VU University Medical Center

Official Title: Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration?

Fe... (CONTRAST II)

Study Details Tabular View **No Results Posted** Disclaimer ? How to Read a

Tracking Information

First Submitted Date	June 6, 2013
First Posted Date	June 13, 2013
Last Update Posted Date	March 3, 2017
Actual Study Start Date	March 28, 2013
Actual Primary Completion Date	March 6, 2015 (Final data collection date for primary outcome measure)

1. Treatment time (up to 4 hours per session);
2. Blood flow rate (up to 400 mL/min);
3. Filtration fraction, defined as the ratio between extracted plasma water flow rate and blood flow rate (up to 33%).

Maximal values for these parameters will be those achieved within pre-specified safety limits.
the maximal convection volume is reached vs. baseline pressure values

M.P.C. Grooteman, VU University Medical Center

Святой Грааль разработчиков мембран



Альбумин, 68 кДа

Классификация мембран

(одна из...)

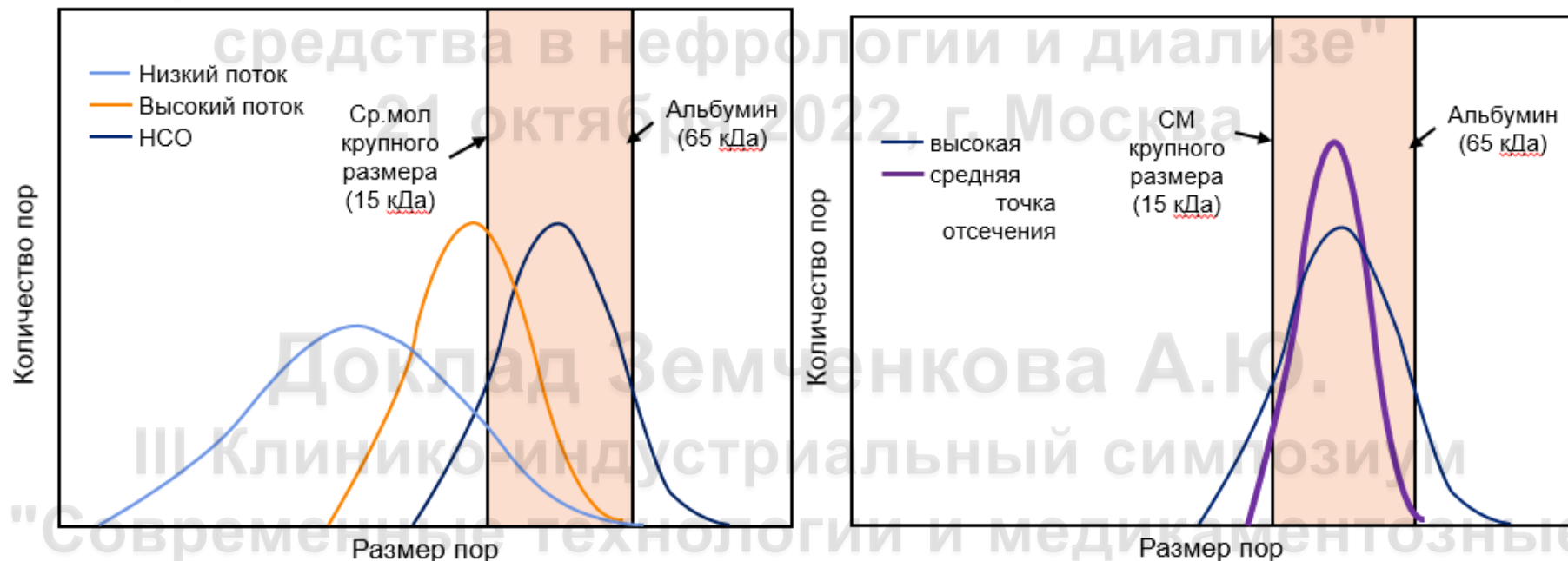
Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные

средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва



средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Сердечно-сосудистые риски MCO vs. HDF-online, РКИ

Корея, N=65



Δ baPWV и эхокардиографических параметров не различались между двумя группами.

Показатели CAC оставались стабильными в группе онлайн-HDF, в группе HDx - тенденция к увеличению (P = 0,012).

Первичные конечные точки:

скорость пульсовой волны (baPWV),
ЭхоКГ параметры
кальцификация коронарных артерий (CAC)

вторичные конечные точки

сердечно-сосудистые биомаркеры крови,
смертность

оценки пациентов

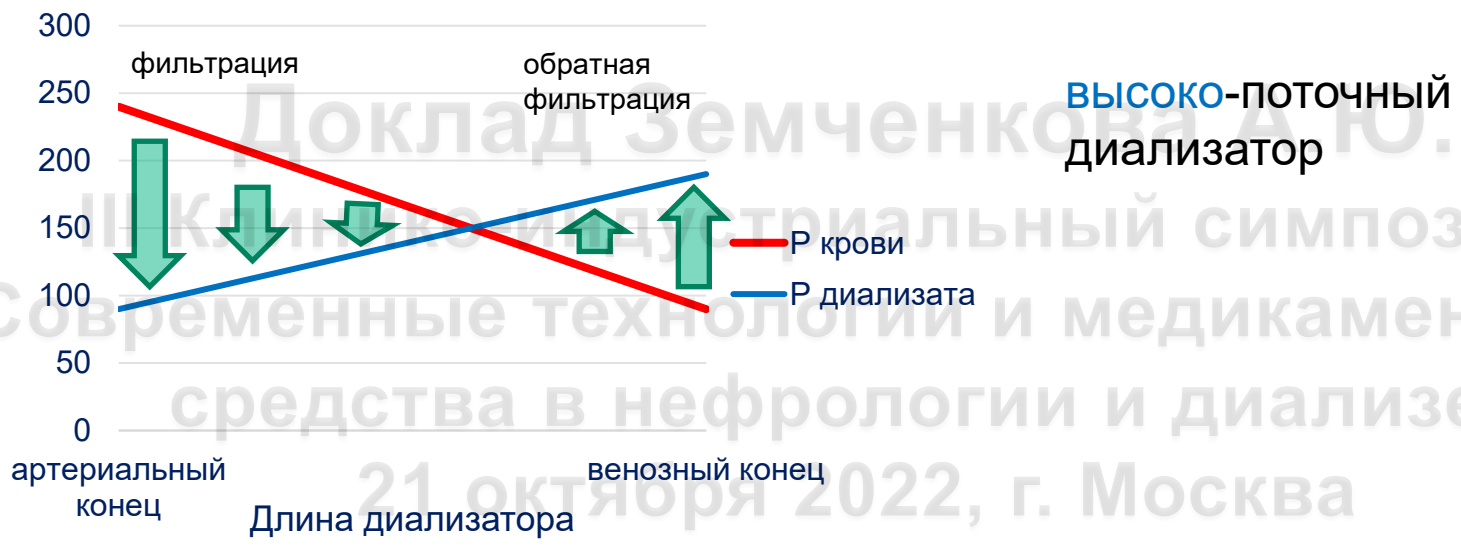
HDx	295 (19-799)	64.6 (0.7 to 128.5)	0.048	154.9 (91.0 to 218.8)	<0.001
Online-HDF	268 (16-678)	23.0 (-43.1 to 89.1)	0.496	36.6 (-29.5 to 102.7)	0.277
Between-group difference		41.6 (-50.3 to 133.6)	0.375	118.3 (26.3 to 210.2)	0.012

Другие конечные точки не различались

Внимание - пациентам с высокими CAC и с тенденцией к её росту

Обратная фильтрация

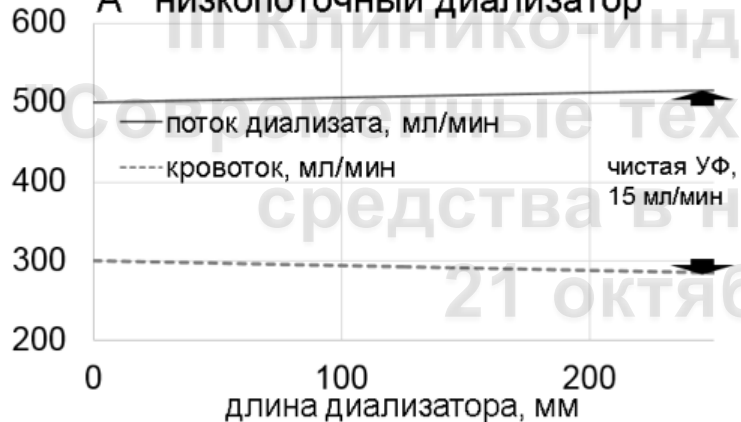
гидравлическое давление в секторе, мм Hg



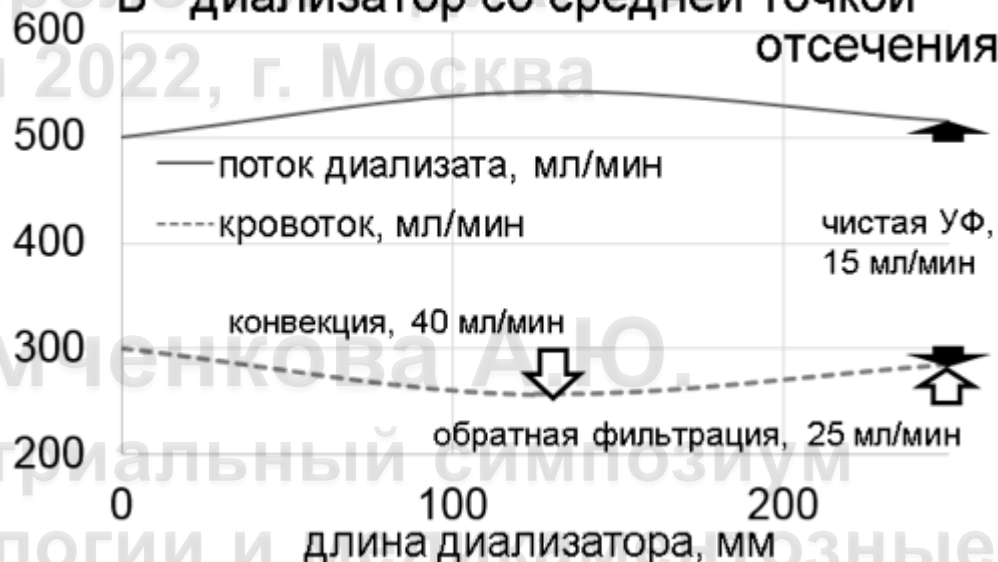
ПОТОКИ В ДИАЛИЗАТОРЕ И КОНВЕКЦИОННЫЙ ОБЪЕМ

Доклад Земченкова А.Ю.

А низкопоточный диализатор



Б диализатор со средней точкой отсечения

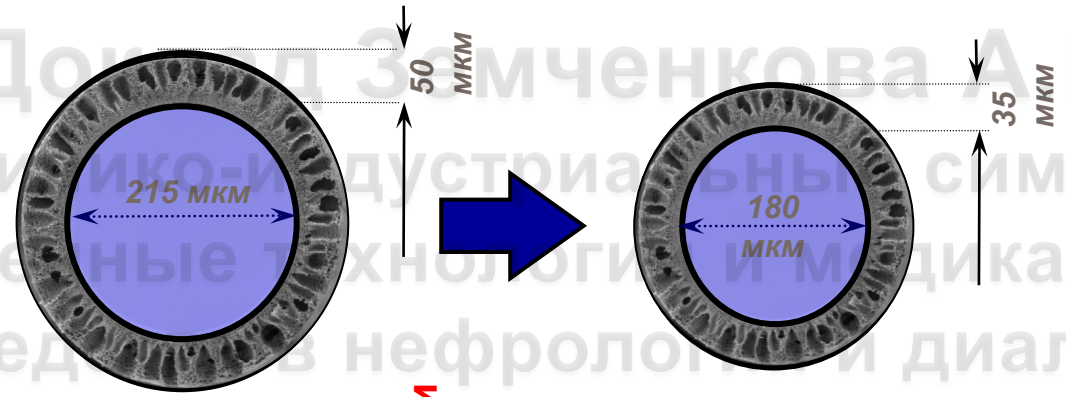


В гемодиафильтрация



замещение 85 мл/мин
(в венозную ловушку)

Изменение геометрии мембран



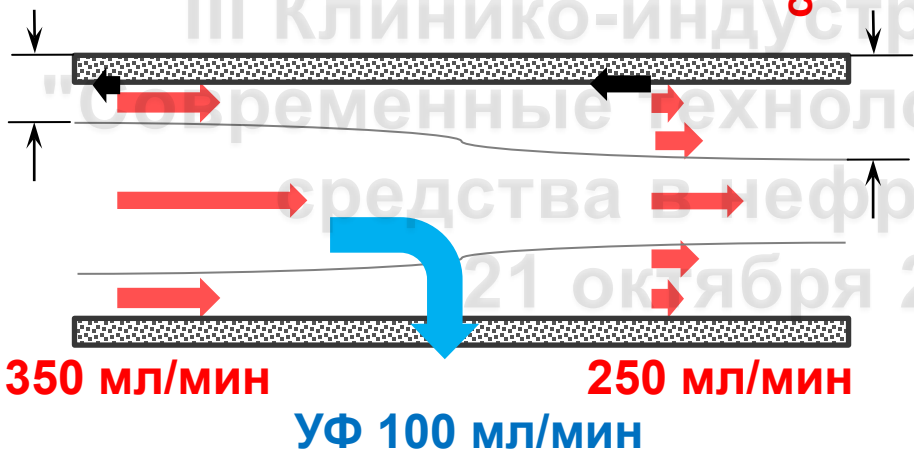
Ограничения ГДФ:

- гемоконцентрация в венозной половине диализатора
- замедление кровотока
- напряжение сдвига
- «утолщение» мембраны

снижение диффузии

Решения в HDx:

- меньшая толщина мембраны
 - увеличение диффузии
 - увеличение линейной скорости кровотока
- меньший внутренний диаметр
 - снижение напряжения сдвига и толщины пограничного слоя
 - увеличение градиента давления по длине диализатора



сохранение диффузии
максимизация внутренней фильтрации

Систематический обзор и мета-анализ Сравнение МСО и High-flux ГД

Доклад Земченкова А.Ю.

Часть 1 – влияние на биоиммаркеры:

- потери альбумина (66 кДа)
- **β-2 микроглобулин (11,8 кДа)**
- **миоглобин (17 кДа)**
- **κ-СЛЦ (22,5 кДа)**
- **λ-СЛЦ (45 кДа)**
- TNF-α (17 кДа)
- IL-6 (24,5 кДа)
- СРБ (пентамер) (120 кДа)

Часть 2 – клинические исходы:

- смерть от всех причин
- **госпитализация (-22%)**
- **инфекционные осложнения**
- **качество жизни**
- **зуд**
- **синдром беспокойных ног**
- **восстановление после сеанса**
- **ЭПО-индекс и потребность в железе**

HFHD: FxCordiax 80 or 60
FX8, 10, 80, 100
Elisio-17H
Diacap
Rexeed-21A
Revaclear 400

HDx:

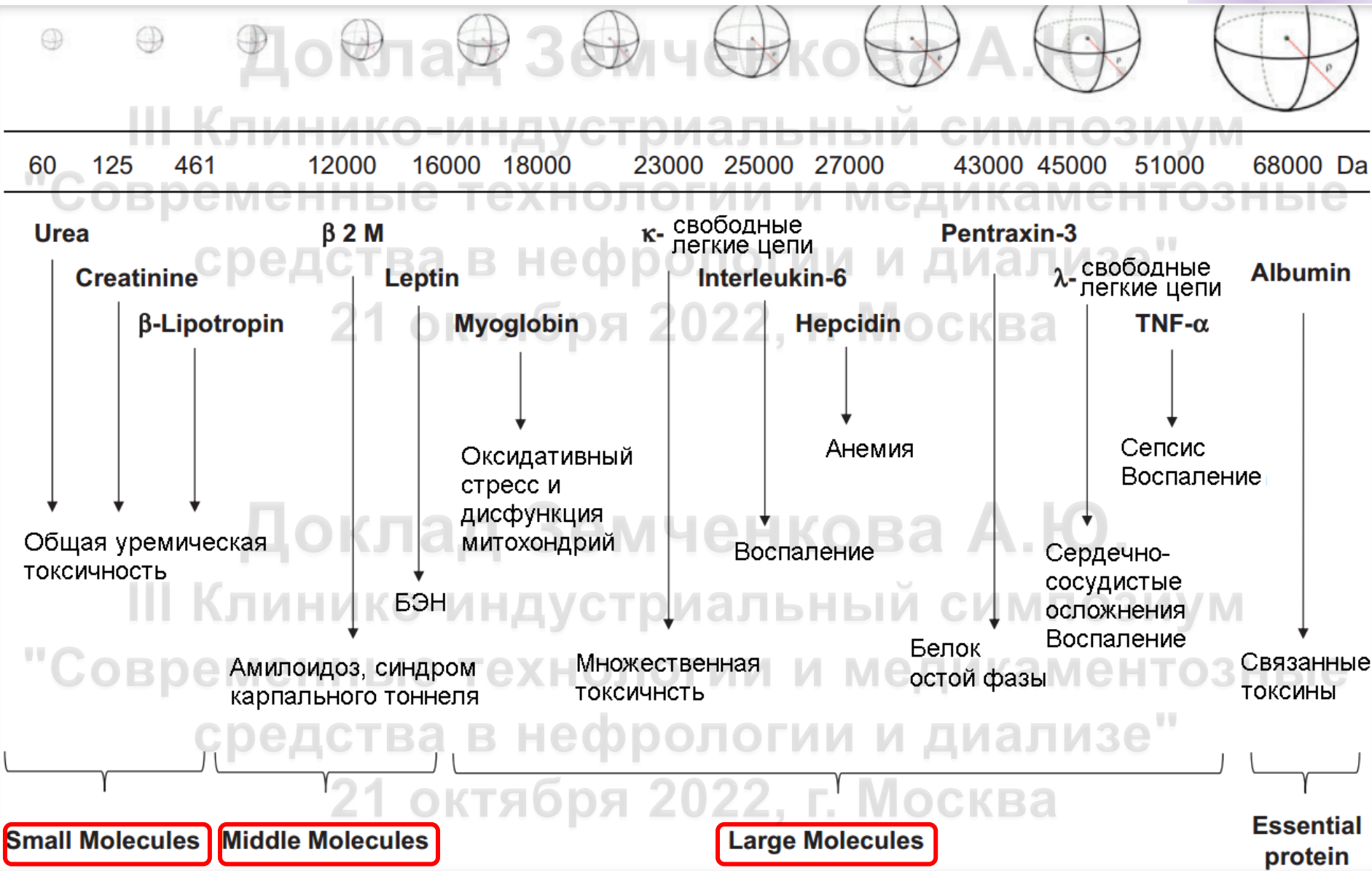
Theranova 400, 500



Kandi M et al. Effects of Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes on **Biomarkers**: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Kidney Health Dis. 2022 Jan 18;9:20543581211067090. doi: 10.1177/20543581211067090.

Kandi M, et al. **Clinical Outcomes** With Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Kidney Health Dis. 2022 Jan 21;9:20543581211067087. doi: 10.1177/20543581211067087.

Уремические токсины сегодня

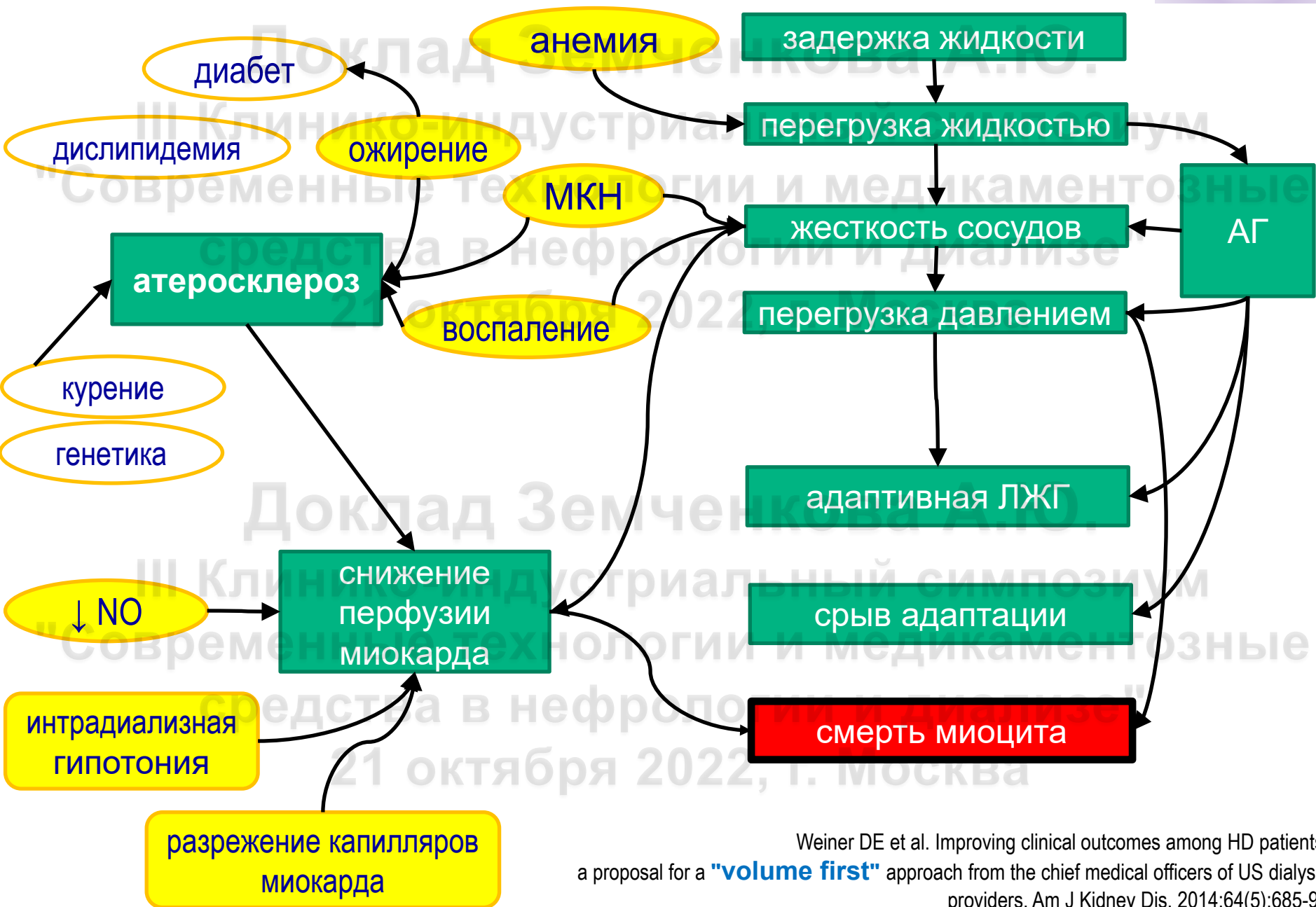


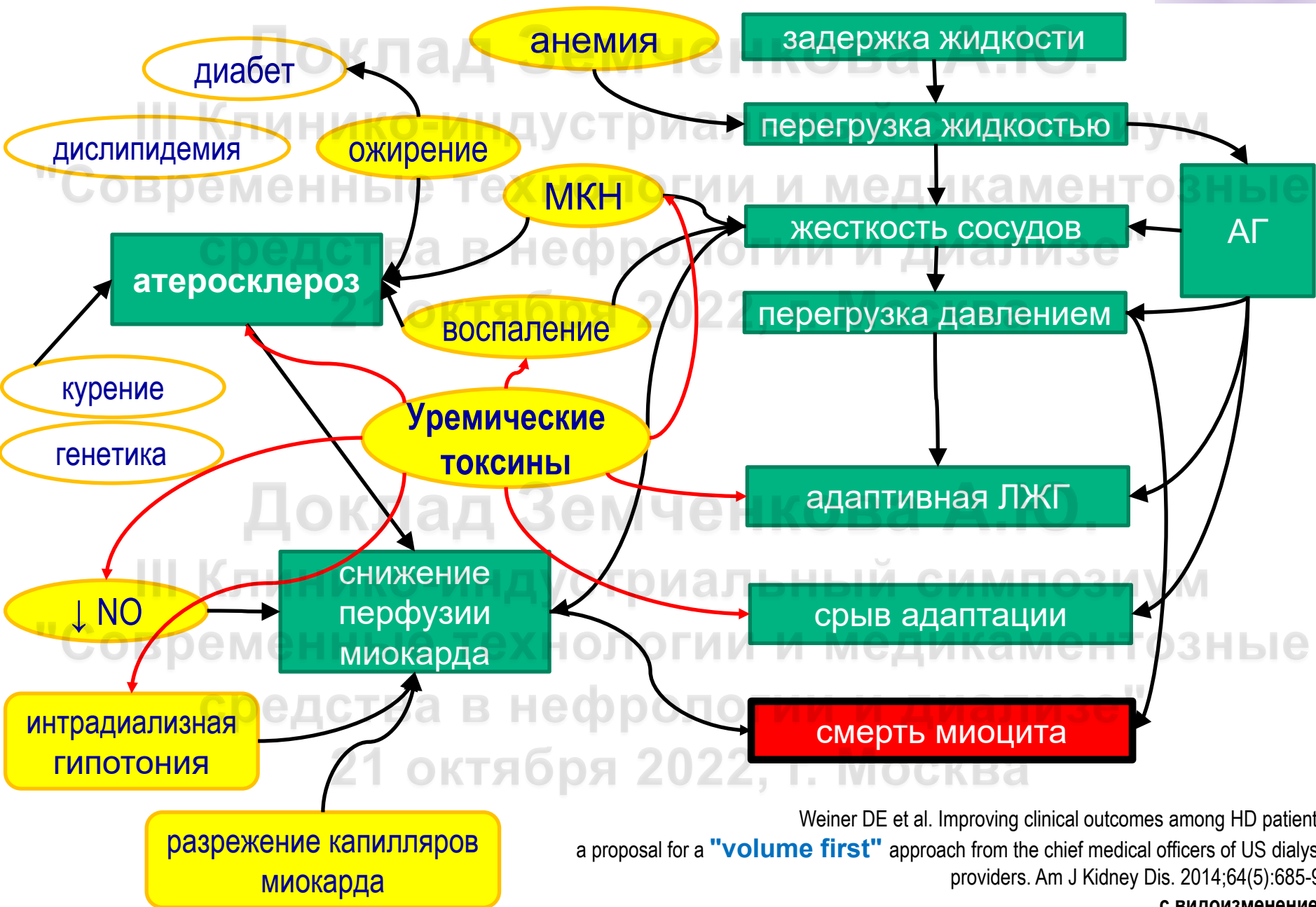
Small Molecules

Middle Molecules

Large Molecules

Essential protein

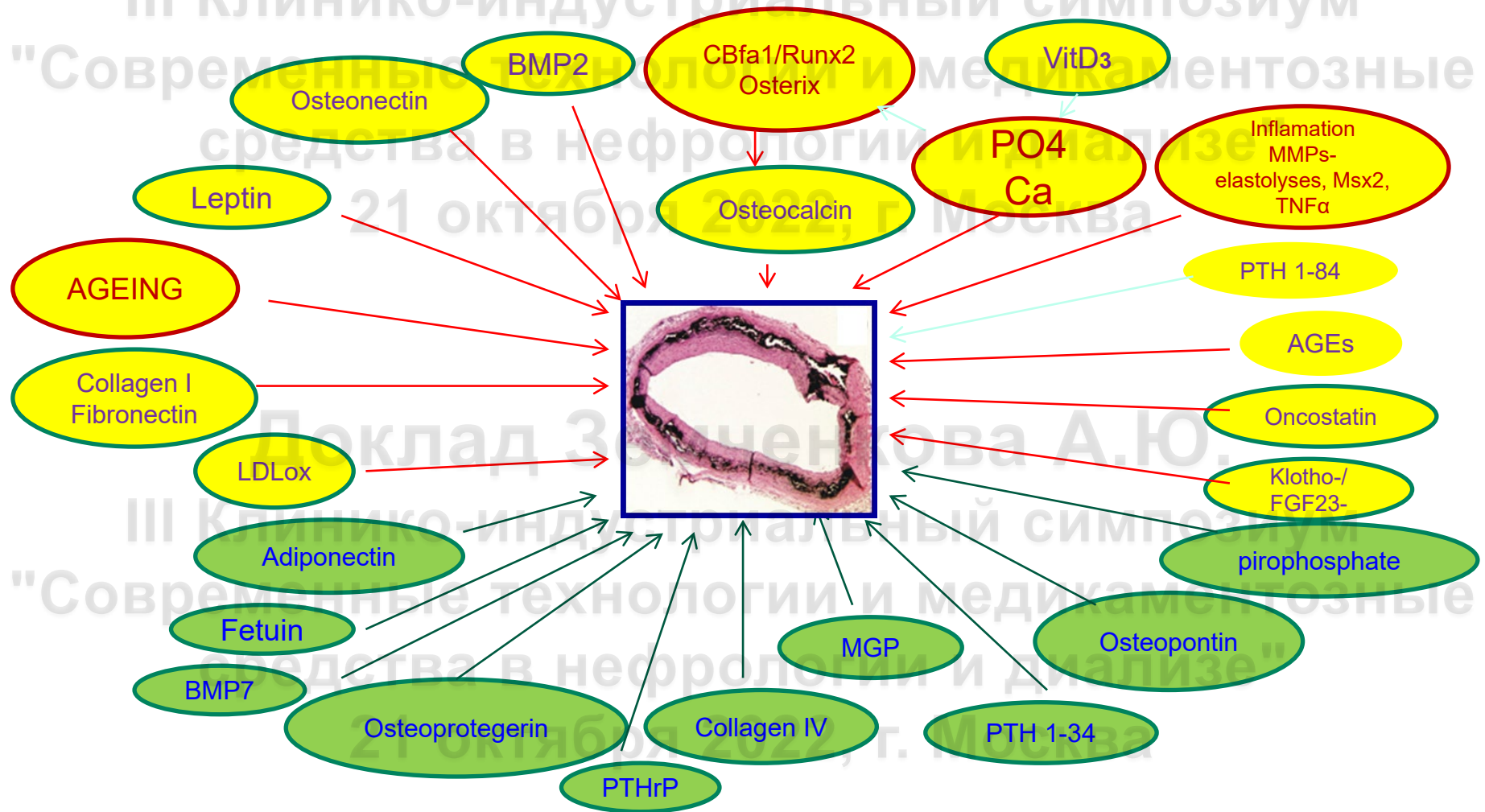


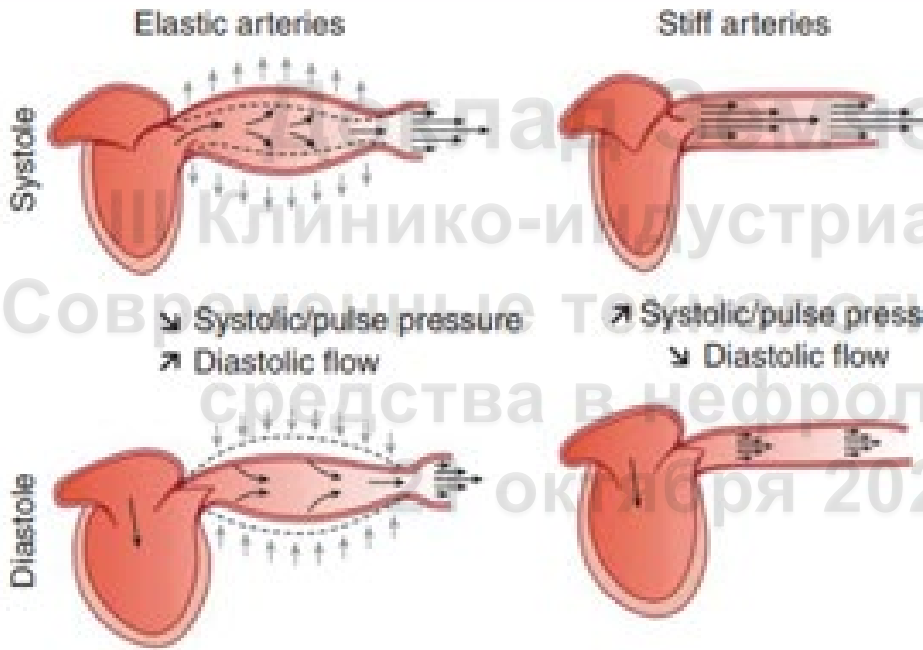


Weiner DE et al. Improving clinical outcomes among HD patients: a proposal for a **"volume first"** approach from the chief medical officers of US dialysis providers. Am J Kidney Dis. 2014;64(5):685-95

с видоизменением

Индукторы и ингибиторы сосудистой кальцификации





кальцификация
меди

кальцификация



(кальцифицирующая артериолопатия)

Доклад Земченкова
III Клинико-индустриальный симпозиум
"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"
21 октября 2022, г. Москва



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

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные
средства в нефрологии и диализе"

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

Доклад Земченкова А.Ю.

диастолическая дисфункция ЛЖ

миокардиальный фиброз

нарушение функции правого желудочка

трактовка ↑ биомаркеров (в т.ч., тропонина)

21 октября 2022, г. Москва

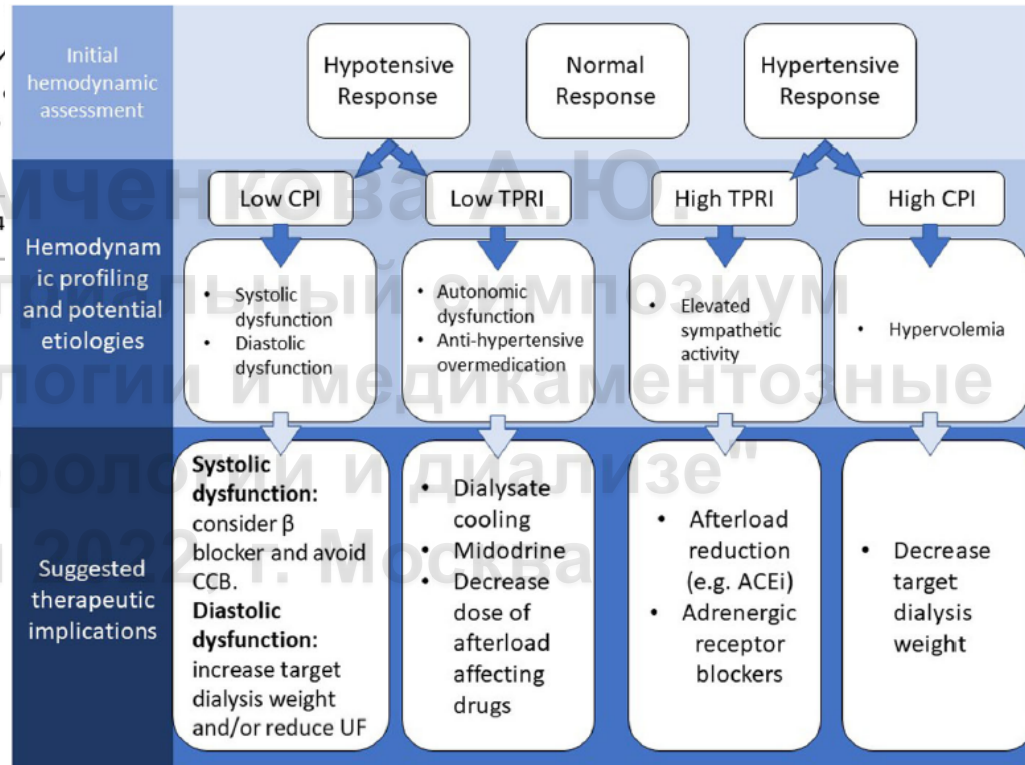
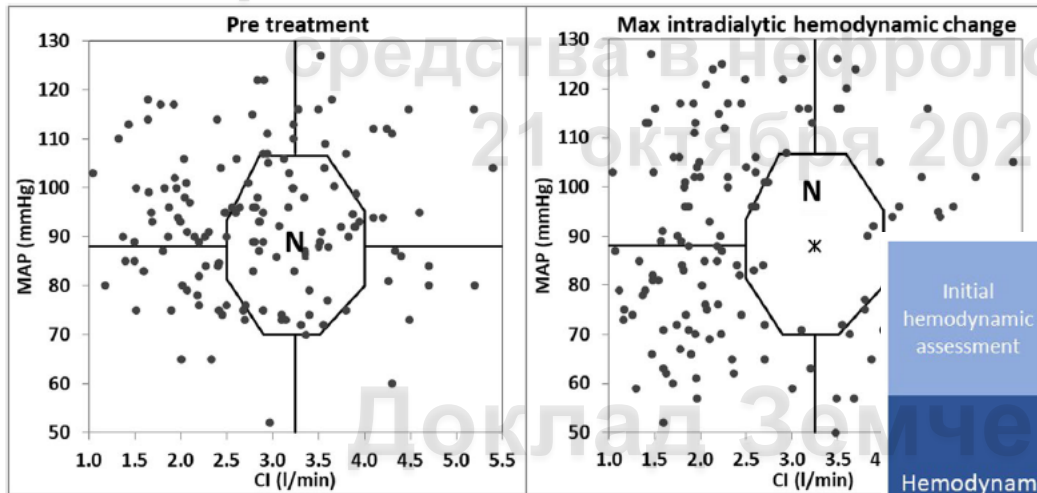
53th ERA-EDTA. Uremic cardiomyopathy. May, 22 2016
Frank Flachskampf, Uppsala, Sweden

Non-invasive assessment of cardiac structure and function - [what nephrologists must know](#)

Новое приложение биоимпеданса

биоимпедансная система всего тела использовалась для оценки:

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




Остеопороз или МКН-ХБП

Доклад Земченкова А.Ю.

Nephrol Dial Transplant (2020) 1–18
doi: 10.1093/ndt/gfaa192



European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D

Pieter Evenepoel ¹, John Cunningham², Serge Ferrari³, Mathias Haarhaus^{4,5}, Muhammad Kassim Javaid⁶, Marie-Hélène Lafage-Proust⁷, Daniel Prieto-Alhambra⁸, Pablo Ureña Torres^{9,10} and Jorge Cannata-Andia¹¹, on behalf of the European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF¹

21 октября 2022, г. Москва

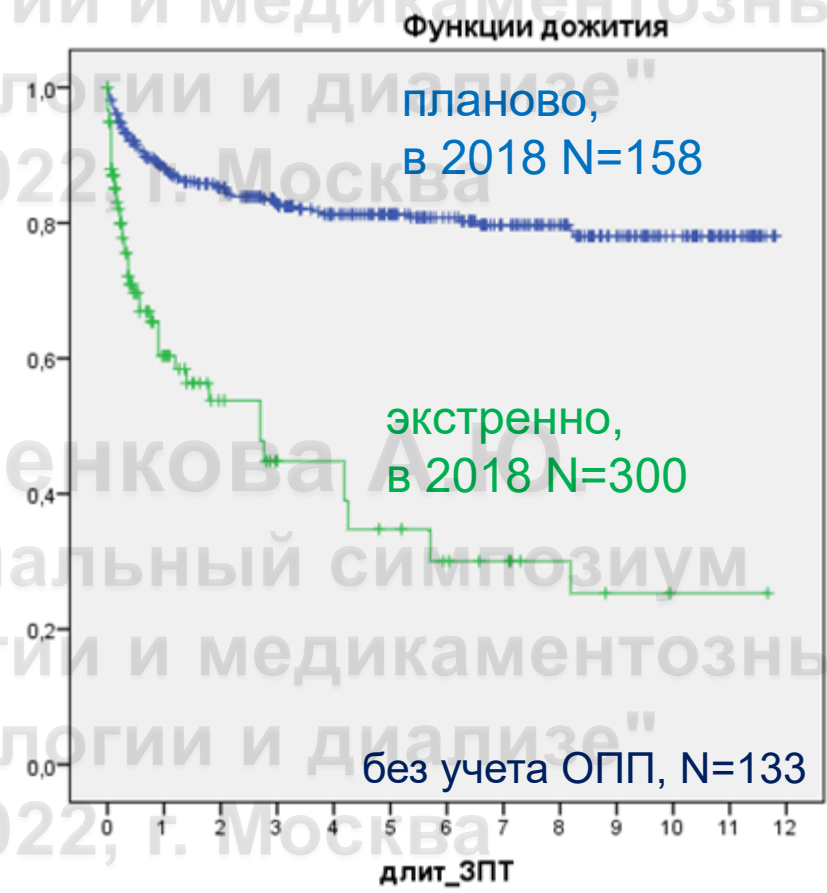
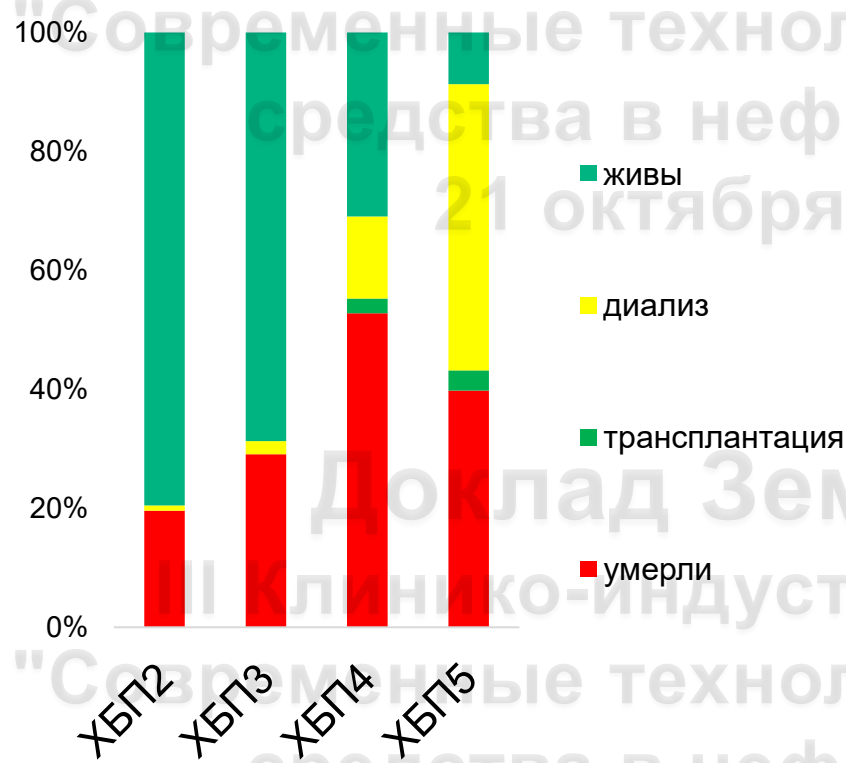
Evenepoel P et al; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 1;36(1):42-59. doi: 10.1093/ndt/gfaa192.

Рутинная практика ведения пациентов на поздних стадиях ХБП не может быть признана оптимальной

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"



на стадии ХБП4 в 4 раза больше пациентов умирают (преимущественно от сердечно-сосудистой патологии), чем доживают до диализа, для ХБП5 эти доли сопоставимы

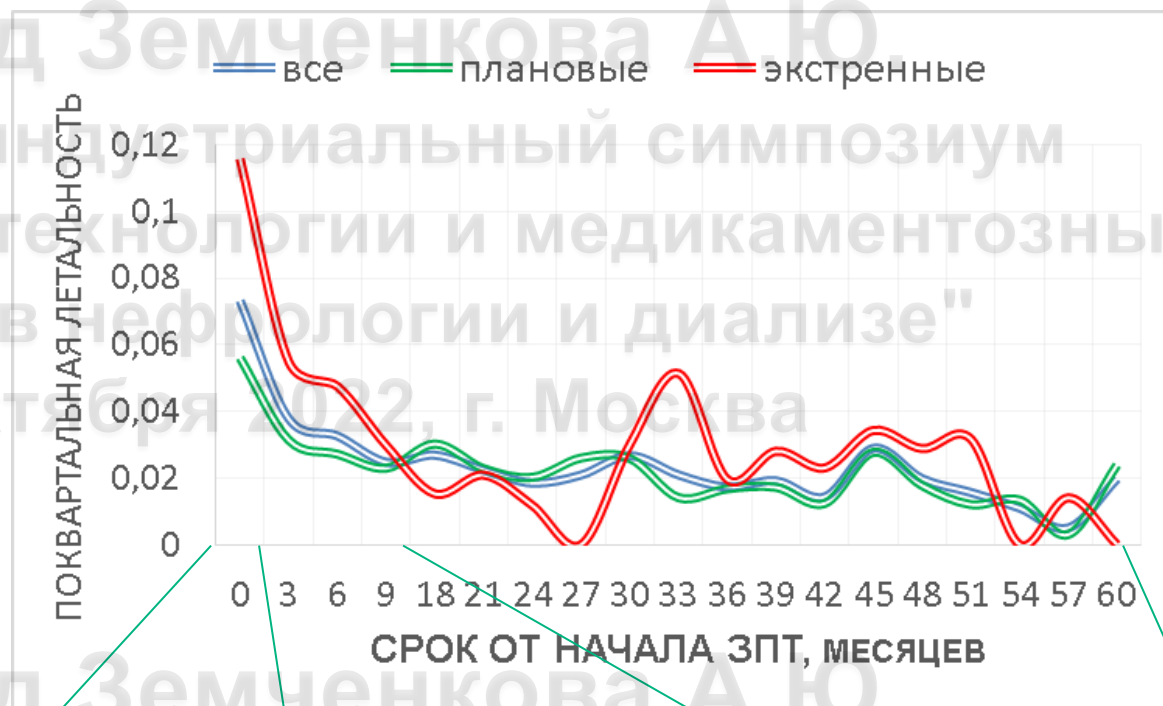
Поквартальная летальность

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва



Доклад Земченкова А.Ю.

летальность	за 3 первых месяца	в среднем за второй-четвертый квартал первого года лечения	в среднем за квартал второго-пятого года лечения
все пациенты (n=2548)	7,3% >	3,2±0,7% ≈	2,0±0,6%
экстренное начало (n=1134) ↕	11,6% >	4,4±1,3% ↕	2,2±1,3%
плановое начало (n=1414) ↕	5,6% >	2,7±0,4% ↕	1,9±0,7%

Земченков А.Ю. и соавт. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на ЗПТ. Нефрология и диализ, 2017; 19(2): 255-270.

Программа нефропротекции в будущих рекомендациях KDIGO

Не обладая надежными способами оценки темпов прогрессирования ХБП, сложно сформировать программу нефропротекции (с учетом неопределенности сроков начала и окончания и других условий использования различных средств из расширяющегося спектра возможностей)

G1			G2			G3a			G3b			G4			G5		
A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
Модификация стиля жизни																	
Прекращение курения																	
блокада РААС (когда остановить -??)																	
оптимизировать АД																	
статины (не начинать на диализе)																	
оптимизировать контроль гликемии																	
и НГЛТ-2																	
антагонисты рецепторов ГПП-1																	
коррекция метаболического ацидоза																	
лечить основное заболевание, исключить нефротоксины, скорректировать дозы лекарств																	

Оценка прогрессирования ХБП

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022 г. Москва

Твердые исходы

удвоение креатинина (=снижение СКФ на 57%)

достижение потребности в ЗПТ

«почечная» смерть

≈летальный исход

≈развитие «больших» сердечно-сосудистых событий



Суррогатные исходы

снижение СКФ на 30% или 40% за 2 года

темп снижения¹ расчётной или измеренной² СКФ

изменения в альбуминурии (**ранние стадии**)

- (1) Hirst JA et al. Change in glomerular filtration rate over time in the Oxford Renal Cohort Study: observational study. Br J Gen Pract. 2022;72(717):e261-e268. doi: 10.3399/BJGP.2021.0477.
 - (2) Stämmler F et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Myo-Inositol, Valine, Creatinine and Cystatin C. Diagnostics (Basel). 2021;11(12):2291. doi: 10.3390/diagnostics11122291.
- Inker LA, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1735-1745. doi: 10.1681/ASN.2019010007.
- 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.

Оценка прогрессирования ХБП

Оценка прогрессирования ХБП и эффективности нефропротективных вмешательств остается нерешенной проблемой, особенно, для поздних стадий ХБП

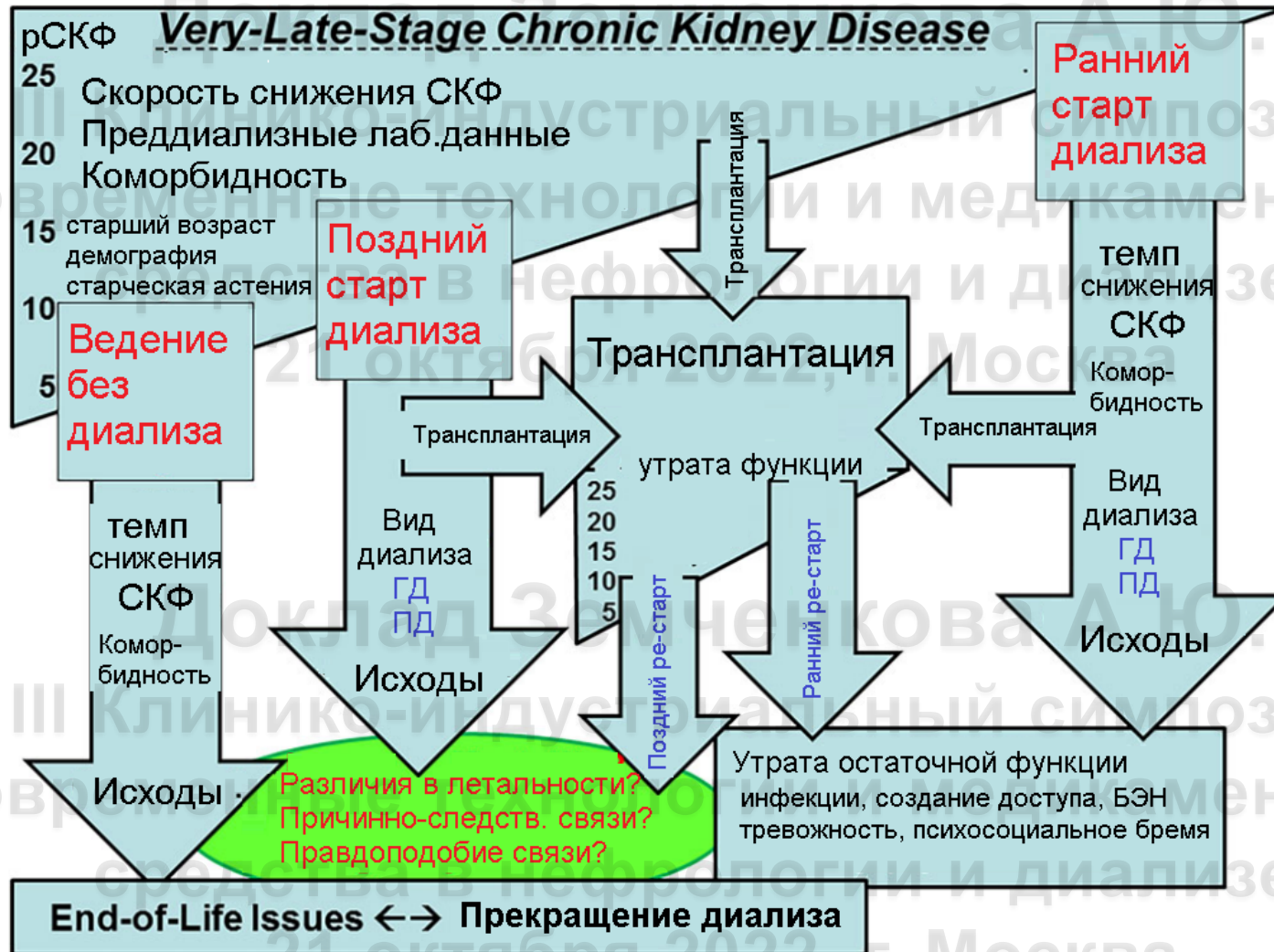
The case for **early** identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

Michael G. Shlipak^{1,2}, Sri Lekha Tummalapalli^{1,2}, L. Ebony Boulware³, Morgan E. Grams^{4,5}, Joachim H. Ix^{6,7,8}, Vivekanand Jha^{9,10,11}, Andre-Pascal Kengne^{12,13}, Magdalena Madero¹⁴, Borislava Mihaylova^{15,16}, Navdeep Tangri¹⁷, Michael Cheung¹⁸, Michel Jadoul¹⁹, Wolfgang C. Winkelmayer²⁰ and Sophia Zoungas^{21,22}; for Conference Participants²³

Shlipak MG, et al; Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.

[Kidney Int. 2021;99\(1\):34-47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012.](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012)

Концепция transition period



Популяции пациентов в исследовании

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные

средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные

средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

наблюдение в городском
нефроцентре на момент
старта исследования

7 696

ХБП 3-5

5 988

пациенты с числом визитов
не менее 5

5 644

пациенты с (числом
визитов более 5 и)
длительностью наблюдения
более года

3 271

пациенты с регулярным
наблюдением
(со средней частотой визитов
не реже раза в 2 месяца)

540

группа, сопоставленная с
экспериментальной

200

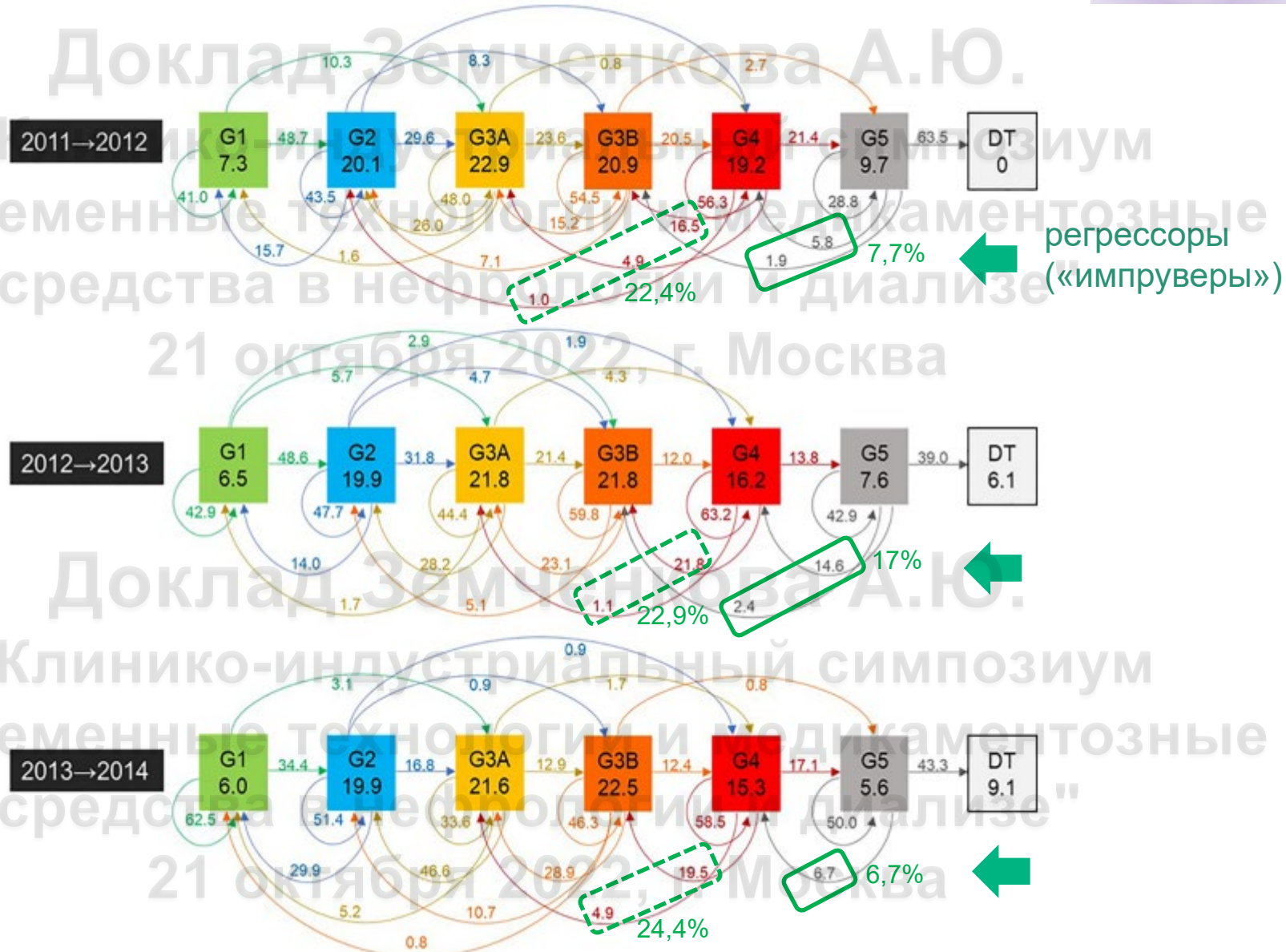
группа
интенсивного
наблюдения
100

Динамика стадий ХБП среди пациентов

с выявленными в ходе наблюдения значениями рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (по крайней мере, однократно) с числом визитов более пяти.



Переходы между стадиями ХБП (Бразилия)



Moraes Júnior CS et al. Multidisciplinary treatment for patients with chronic kidney disease in pre-dialysis minimizes costs: a four-year retrospective cohort analysis. J Bras Nefrol. 2021;43(3):330-339. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0226.

Динамика рСКФ в группе регулярного наблюдения (N=540)

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"
21 октября 2022, Москва



Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

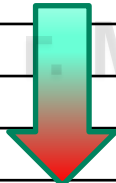
"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"
21 октября 2022, г. Москва

Темпы снижения рСКФ по стадиям ХБП среди пациентов со сроками наблюдения более года (за весь период наблюдения)

Стадия ХБП	Число пациентов	медиана темпа снижения СКФ, (Q1÷Q3), мл/мин/1,73м ² за год
3А	460	-1,38 (-1,84 ÷ -0,51)*
3Б	1342	-2,76 (-3,26 ÷ -2,36)*
4	1018	-4,34 (-5,01 ÷ -3,46)*
5	451	-6,01 (-7,11 ÷ -5,23)*

* – отличие от 0, p<0,001; Q1÷Q3) – интерквартильный размах

медиана для каждой последующей стадии значимо отличается от таковой для предыдущей, p<0,0001

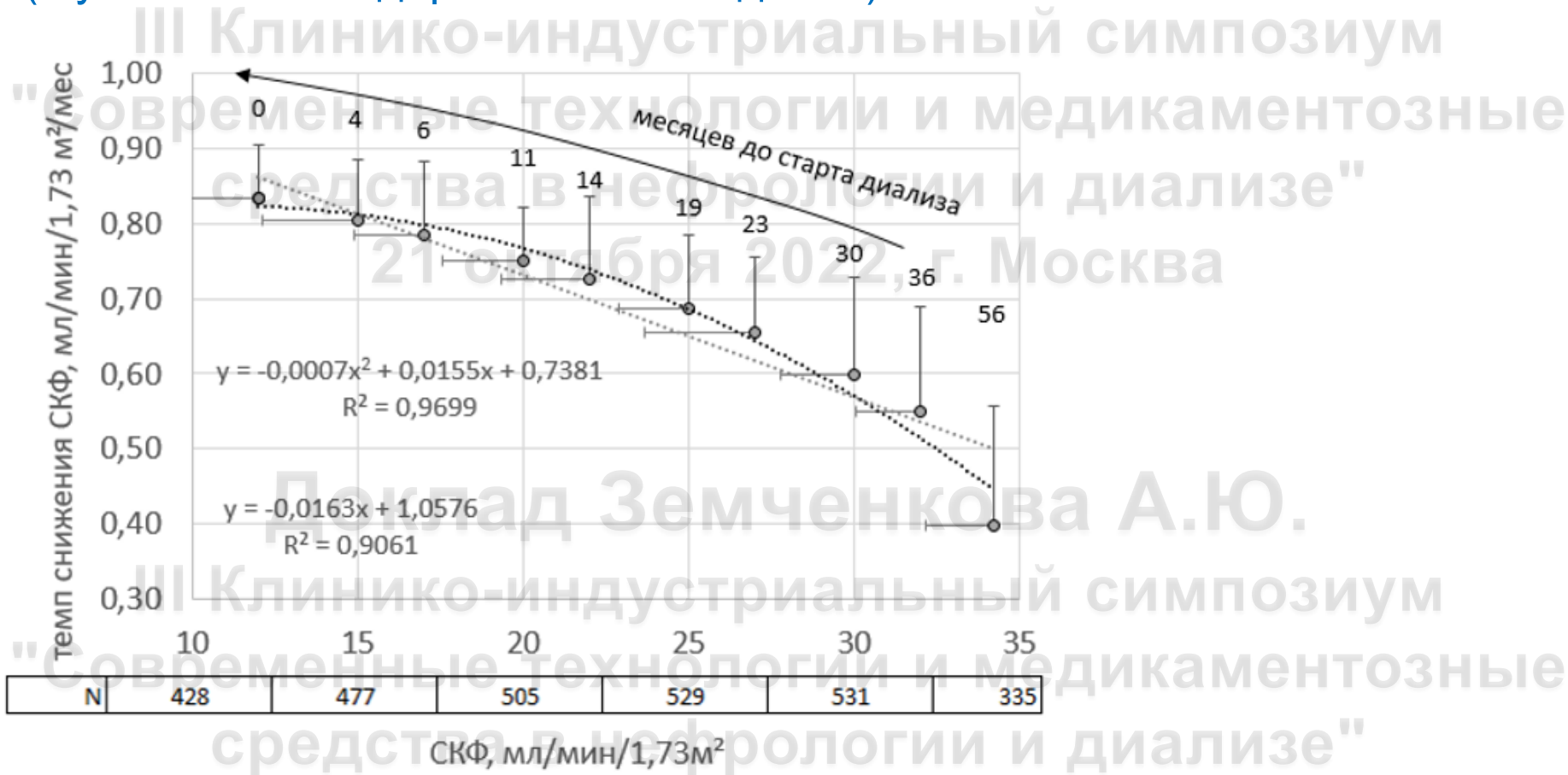


III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Функция для расчета темпа снижения рСКФ по текущему уровню рСКФ (в условиях «стандартного» наблюдения)



Аппроксимирующая данный набор значений кривая ($y = -0,0007x^2 + 0,0155x + 0,7381$, где y – темп снижения СКФ, x – текущий уровень СКФ) предсказывает темп снижения рСКФ по уровню рСКФ для набора данных по пациентам из группы регулярного наблюдения (N=540) в условиях стандартного ведения пациентов в городском нефрологическом центре

Оценка эффекта интенсивного наблюдения на уменьшение темпов снижения рСКФ (N=100)

По модели, предсказывающей темп снижения СКФ по её текущему уровню рассчитан предполагаемый темп прогрессирования *для каждого пациента* в группе интенсивного наблюдения*.



Это прогнозное значение сопоставлено с фактическим темпом прогрессирования ХБП в течение последнего года наблюдения.

Предсказанное значение

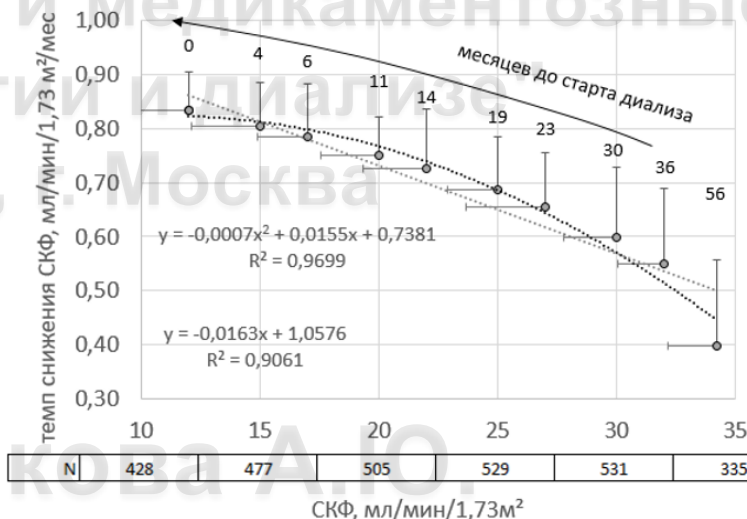
9,06±0,59 мл/мин/1,73м²/год

vs. фактически полученное

5,98±1,69 мл/мин/1,73м²/год,




то есть, в группе интенсивного наблюдения темп снижения СКФ был на **3,09±1,92** мл/мин/1,73м²/год ниже (или на 34±19% меньше прогнозного).

модель, созданная в группе 540 пациентов на регулярном стандартном наблюдении



* средняя величина между темпами на момент включения в исследование и на момент его окончания

Эффекты проведения нефропротективных вмешательств в группе интенсивного наблюдения - 1

	исходно	на фоне лечения	динамика в парных наблюдениях	
			различие	p
назначение блокаторов РААС * (при протеинурии > 1 г/сутки и/или артериальной гипертензии, без эпизодов гиперкалиемии, N=71)				
 протеинурия, г/л	0,61; 0,38±1,12	0,51; 0,27±0,89 p=0,016	-18% (-0,11; +0,03± -0,24)	p<0,001
креатинин, ммоль/л	0,198±0,033	0,234±0,087	+18% (+0,036±0,023)	p<0,001
эпизоды K ⁺ >6 ммоль/л	0/71	4/71	+6%	p=0,042
коррекция артериальной гипертензии (N=51)				
среднее значение сист.АД	151±7	140±8	-8±6	p<0,001
 доля пациентов с гипертензией	51/100 (51%)	20/100 (20%)	31 пациент достиг нормотензии	p<0,001
коррекция анемии** (при Hb≤100 г/л, N=21)				
гемоглобин, г/л	96±3	111±11 p<0,001 ^a	+14±7	p<0,001
 ферритин #, мкг/л	17; 13÷44	104; 88÷243	89; 74÷176	p<0,001
TSAT, %	18±4	22±6	+3±5	p=0,012
коррекция БЭН***				
альбумин, г/л	32±2	34±3	+2±2	p<0,001
при исходном < 35 г/л N=32		p=0,003 ^a		
трансферрин, г/л	1,69±0,29	1,86±0,38	+0,16±0,36	p=0,012
при исходном < 2 г/л N=36		p=0,049 ^a		
лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,48±0,31	1,88±0,32	+0,39±0,52	p<0,001
при исходном <2,0×10 ⁹ /л N=31		p<0,001 ^a		
* - оценка через месяц; ** - оценка через три месяца; *** - оценка через 6 месяцев;				
a – в сравнении с исходной величиной				
# - вне признаков воспаления				

Эффекты проведения нефропротективных вмешательств в группе интенсивного наблюдения - 2

	исходно	на фоне лечения	динамика в парных наблюдениях	
			различие	p
коррекция минеральных и костных нарушений				
фосфаты*, ммоль/л, при исходном $P_H \geq 1,13$ ммоль/л	1,73±0,42 N=77	1,53±0,29 p<0,001 ^a	-0,21±0,18	p<0,001
↓ кальций*, при $Ca_p > 2,5$ ммоль/л	2,66±0,08 N=28	2,51±0,10 p<0,001 ^a	-0,14±0,11	p<0,001
↓ кальций*, при $Ca_p < 2,1$ ммоль/л	1,97±0,09 N=34	2,12±0,11 p<0,001 ^a	+0,16±0,13	p<0,001
log ₁₀ (паратгормон)** при исходном ПТГ > 70 пг/мл; N=56; (в абсолютных величинах, пг/мл)	2,24±0,34 (174; 79÷380)	1,94±0,38 (87; 36÷209) p<0,001 ^a	-0,33±0,42 (-140; -2÷ -278)	p<0,001
↑ витамин 25(OH)D ₃ ***, норма/недостаточность/дефицит	9%/62%/29%	18%/79%/3%	смещение распределения дефицита к норме	от p<0,001
борьба с воспалительными состояниями***				
обострение хронических воспалительных заболеваний			11/100 → 6/100	p=0,205
необходимая санация полости рта			выполнена у 35/78	
↓ СРБ, при исходном > 5 мг/л (N=34)	8; 6÷14	6; 4÷11	2; -1÷3	p=0,023
коррекция кислотно-основного состояния *				
стандартный бикарбонат (при исходном SB<22ммоль/л, N=64)	19±2	23±3; >22 ммоль/л – у 38/64 (59,4%) пациентов,	+5±3	p<0,001

* - оценка через месяц; ** - оценка через три месяца; *** - оценка через 6 месяцев;

^a – в сравнении с исходной величиной

- вне признаков воспаления

задача 4

Суммарные и частные результаты вмешательства

	сопоставленная группа регулярного наблюдения в ГНЦ	группа интенсивного наблюдения	различие (размер эффекта)	достоверность различий
число пациентов	200	100	-	-
Суммарные результаты				
темп прогрессирования ХБП в последний год перед окончанием исследования, мл/мин/1,73м ² /год	-8,51±1,78	-5,98 ± 1,69	на 30% ниже	p<0,0001
Исходы: продолжаете наблюдение	115 (57,5%)	86 (86%)	риск потребности в диализе в 2,2 раза ниже, смерти – в 4 раза	χ ² -тест, p<0,0001
диализ умерли	53 (26,5%)	12 (12%)		
	32 (16%)	4 (4%)		
доля пациентов, выбравших ПД в качестве первого метода	11/119 (9%)	8/12 (67%)	в 7,2 раза чаще	χ ² -тест, p<0,0001
доля пациентов, начавших ЗПТ на постоянном доступе	9/53 (18,8%) – ЦВК + 8/39 (20,5%) АВФ<2 нед т.е., 31/53 (58,5%)	12/12 (100%)	только на постоянном доступе	χ ² -тест, p<0,0001
доля пациентов с ускорением/замедлением прогрессирования ХБП	71%/12%	41%/20%	доля пациентов с замедлением на 67% выше, с ускорением – на 43% ниже	χ ² -тест, p<0,0001
Частные результаты, за период наблюдения				
скорость снижения гемоглобина	с ускорением, 10±6 г/л/год	линейно, 4±3 г/л/год	на 60% меньше	p<0,0001
доля пациентов с гемоглобином ниже 100 г/л	21/200 (10,5%)	2/100 (2%)	> 5 раз меньше	χ ² -тест, p=0,009
скорость роста фосфатов, ммоль/л/год	+0,11±0,10	+0,06±0,04	на 46% меньше	χ ² -тест, p<0,0001
доля пациентов с фосфатами выше 1,13 и выше 1,45 ммоль/л	162/192 (84,4%) 96/192 (50,0%)	78 (78%) 37 (37%)	на 7% меньше на 13% меньше	p=0,033 p=0,034
доля пациентов вне диапазона допустимой кальциемии (2,0÷2,6 ммоль/л), %	112/200 (56%)	43/100 (43%)	на 13% меньше	χ ² -тест, p=0,034
доля пациентов с альбумином крови < 38 г/л	42/197 (21%)	12 (12%)	на 9% меньше	χ ² -тест, p=0,049
доля пациентов с урикемией выше верхней границы нормы	66/165 (40%)	23 (23%)	на 13% меньше	χ ² -тест, p=0,005

Эффект компонентов интенсивного наблюдения на уменьшение темпов снижения рСКФ

в сравнении с ожидаемыми
(в модели множественной категориальной регрессии)

параметр	Стандартизованные коэффициенты β	Бутстреп-оценка (1000) стандартной ошибки	число степеней свободы	критерий F	Значимость, p	важность параметра*
уменьшение фосфатемии	0,434	0,07	3	38,762	<0,001	31,4%
полнота коррекции анемии	0,279	0,068	2	16,956	<0,001	18,0%
эффективность назначения блокаторов РААС	-0,268	0,057	3	21,811	<0,001	14,2%
уменьшение артериальной гипертензии	0,234	0,065	2	12,932	<0,001	12,1%
нормализация кальциемии	0,214	0,062	1	12,083	0,001	6,5%
увеличение альбумина	0,161	0,063	2	6,501	0,002	8,2%
полнота коррекции ацидоза	0,168	0,055	2	9,269	<0,001	4,5%
снижение воспаления	-0,127	0,062	2	4,261	0,017	5,0%

* - оценка в рамках исследования корреляции и толерантности модели

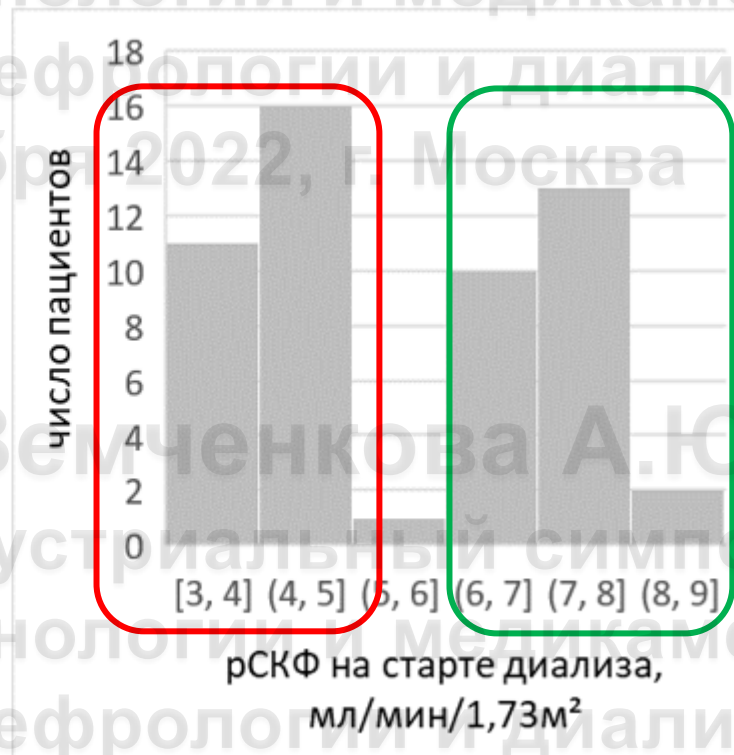
ЗПТ в сопоставленных группах: стартовая рСКФ

6,6±1,5 мл/мин/1,73м²

vs.

6,0±1,7 мл/мин/1,73м²

в сопоставленной группе; p=0,35.



100% плановый старт

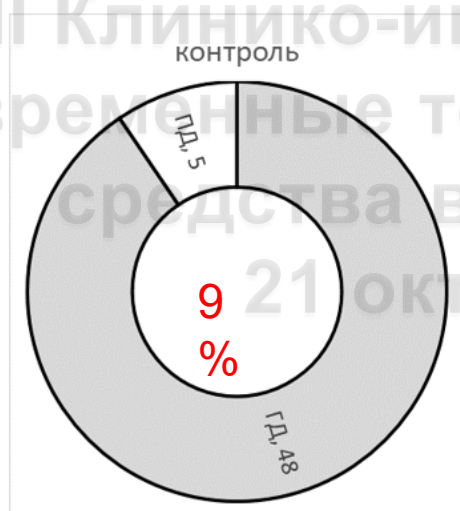
плановый старт 58,5% (31/53), (χ^2 -тест, p<0,0001).

ЦВК - 9/53 (18,8%)

«сокращенное» созревание АВФ 8/39 (20,5%)

ЗПТ в сопоставленных группах:

доля пациентов, выбравших ПД в качестве первого метода



(χ^2 -тест, $p < 0,0001$).

- в группе сравнения 9/53 (18,8%) пациентов начали гемодиализ экстренно с центрального венозного катетера,
- а в 8/39 (20,5%) старта с артерио-венозной фистулы её использование вынужденно началось до истечения 2 недель (минимально приемлемого срока созревания фистулы)
- Таким образом, плановый старт диализа осуществлён в контрольной группе в 58,5% пациентов (31/53), тогда как в экспериментальной группе – во всех случаях (χ^2 -тест, $p < 0,0001$).

Программа интенсивного наблюдения (обследование и организационные вопросы)

Кратность:

ХБПЗБ 1 раз в 2-3 мес

ХБП4 1 раз в 2 мес

ХБП5 1 раз в месяц и чаще по назначению
и чаще по показания

+ удаленные
консультации

Обследование

в каждый визит: Ur, Cr, K⁺, Na⁺, Ca общ., P_{неорг} расчет СКФ, в сомнительных случаях – измерение СКФ: (клиренсы по Cr и Ur) /2

раз в квартал: ПТГ, ферритин, Mg

раз в полугодие: VitD

Однократно: ЭхоКГ, УЗИ органов бр.полости, денситометрия у пожилых,
По показаниям: биоимпеданс, консультация сосудистого хирурга, консультация психолога, сцинтиграфия и УЗИ паращитовидных желез

Орг.вопросы

Совместное планирование и выбор метода ЗПТ, оценка возможности родственной трансплантации

Вакцинация против гепатита В, пневмококка

Восстановление доступа к льготным лекарственным препаратам

Содействие в необходимых консультациях специалистов, плановые госпитализации

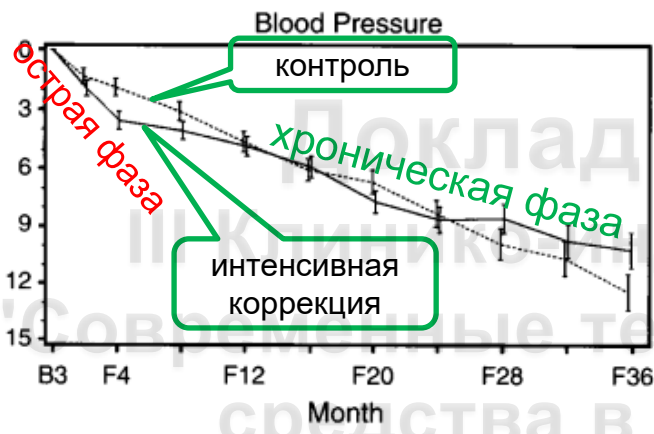
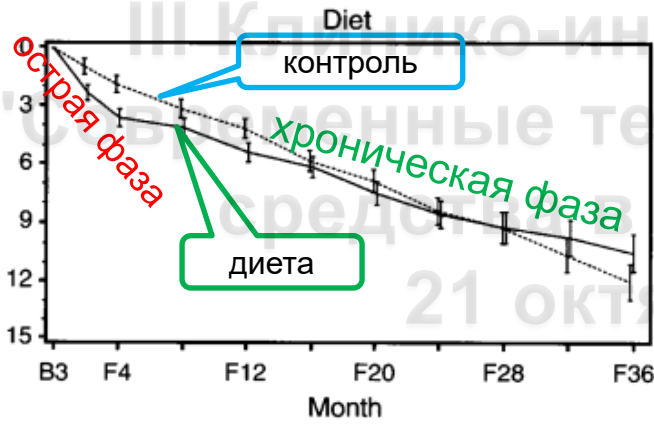
Программа интенсивного наблюдения (вмешательства)

Вмешательства

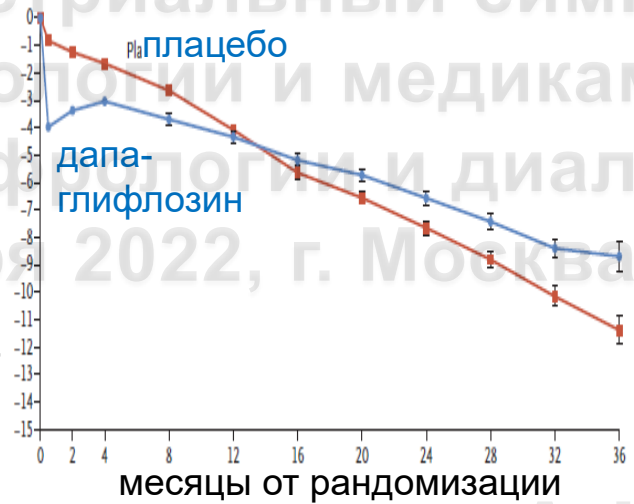
- модификация стиля жизни (физ.активность, вес, курение)
- ограничение потребления соли (у отдельных пациентов – по суточному выведению Na), оценка водных объемов по биоимпеденсу в сомнительных случаях)
- ограничение потребления белка (0,6-0,8 г/сут) (у отдельных пациентов – по суточному выведению мочевины)
- ограничение потребления /восполнение дефицита калия
- назначение блокаторов РААС при протеинурии > 1 г/сутки;
- назначение гипотензивной терапии, целевое АД <140/90 или инд. уровень;
- коррекция фосфатемии (<1,45 ммоль/л) и кальциемии (в целевой диапазон 2,15-2,5 ммоль/л), ВГПТ (целевые диапазоны по стадиям) - [диета, исключение избыточной нагрузки, редко – ФСП, торможение ВГПТ – VitD нутритивный и альфакальцидол];
- коррекция анемии до Hb 110-120 г/л [в/в железо под контролем ферритина >100 мкг/л и СРБ<5 мг/л, затем ЭПО];
- коррекция ацидоза [бикарбонат натрия, диета] до SB=22 ммоль/л;
- коррекция урикемии
- статины при высоком риске СС событий (по KDIGO, Росс.КР);
- замена варфарина на ПОАК при фибрилляции предсердий;
- назначение ингибиторов НГЛТ-2 (совместно с эндокринологом) при СД (с 2019 г.)
- восполнение дефицита магния
- осуществимая коррекция воспалительных состояний

Острые и хронические эффекты лечебных воздействий на темпы снижения СКФ

снижение рСКФ, мл/мин/1,73м²



снижение рСКФ, мл/мин/1,73м²



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.

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

$R_{\text{взаимодействие}} = 0,24$

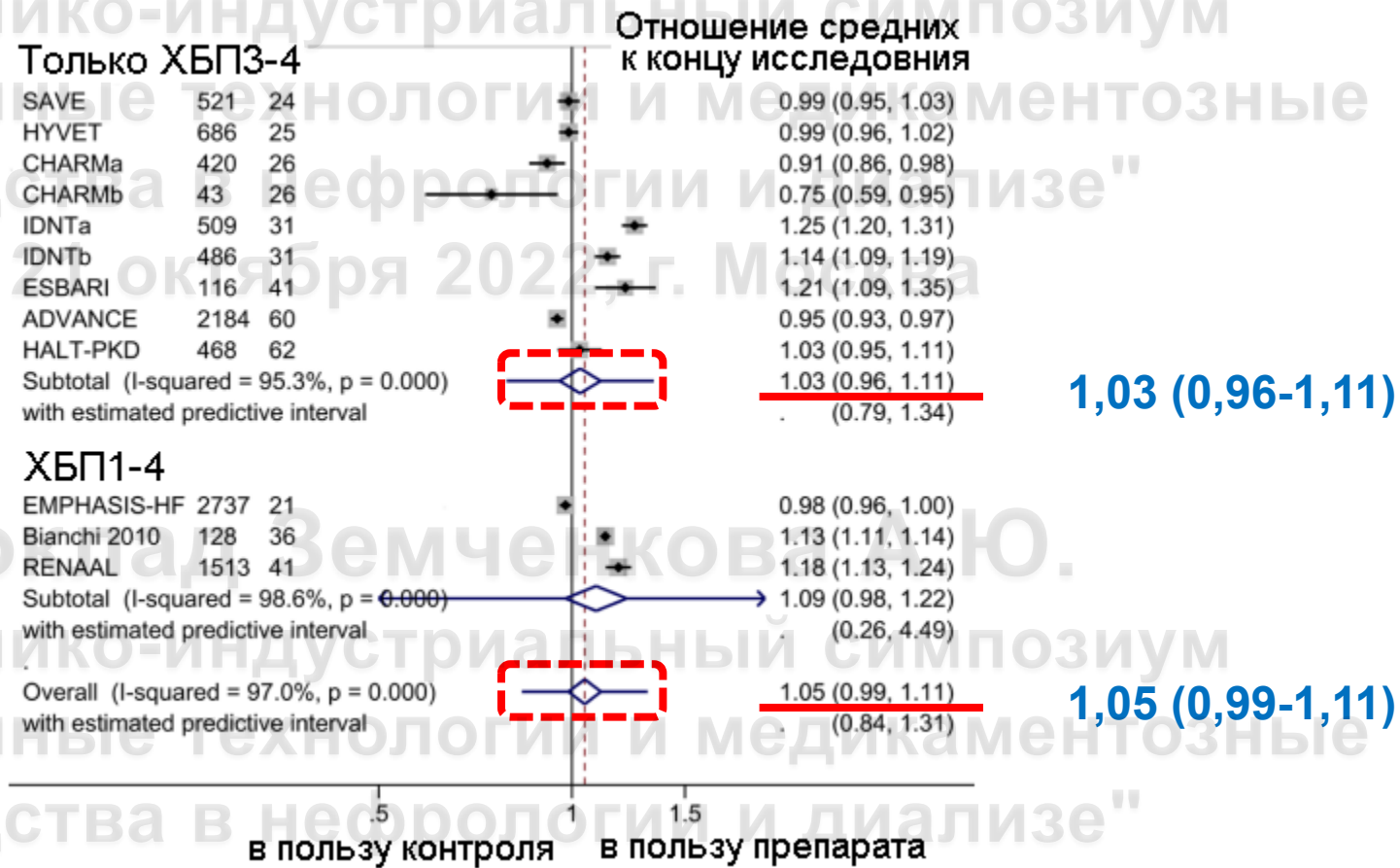
Klahr S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. [Modification of Diet in Renal Disease Study](#) Group. N Engl J Med. 1994;330(13):877-84. doi: 10.1056/NEJM199403313301301.

Мета-анализ 2019:

свидетельства замедления прогрессирования ХБП блокадой РААС **неубедительны**

каптоприл
инднпамид+
периндоприл
кандесартан
ирбесартан
амлодипин

иАПФ+БРА
лозартан



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

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

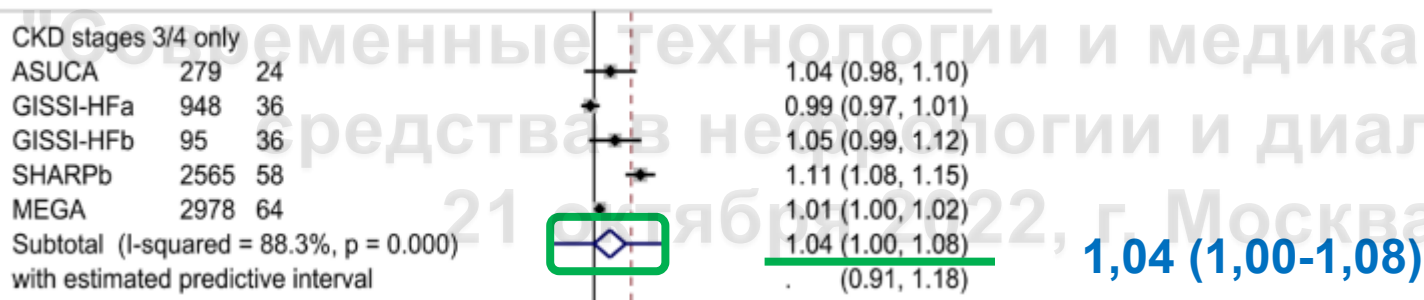


риски достижения первичной композитной точки

	число пациентов	Marginal structural model	
		HR (95% CI)	p value
все пациенты			
Overall	219,701	1.02 (0.97–1.08)	0.447
+CKD	52,637	1.08 (1.00–1.17)	0.050
-CKD	167,064	1.00 (0.92–1.06)	0.729
вновь назначена гипотензивная терапия			
Overall	121,738	1.11 (1.03–1.20)	0.007
+CKD	29,867	1.12 (1.00–1.25)	0.052
-CKD	91,871	1.12 (1.01–1.24)	0.027
Overall proteinuria subgroup			
+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
Overall proteinuria subgroup			
+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

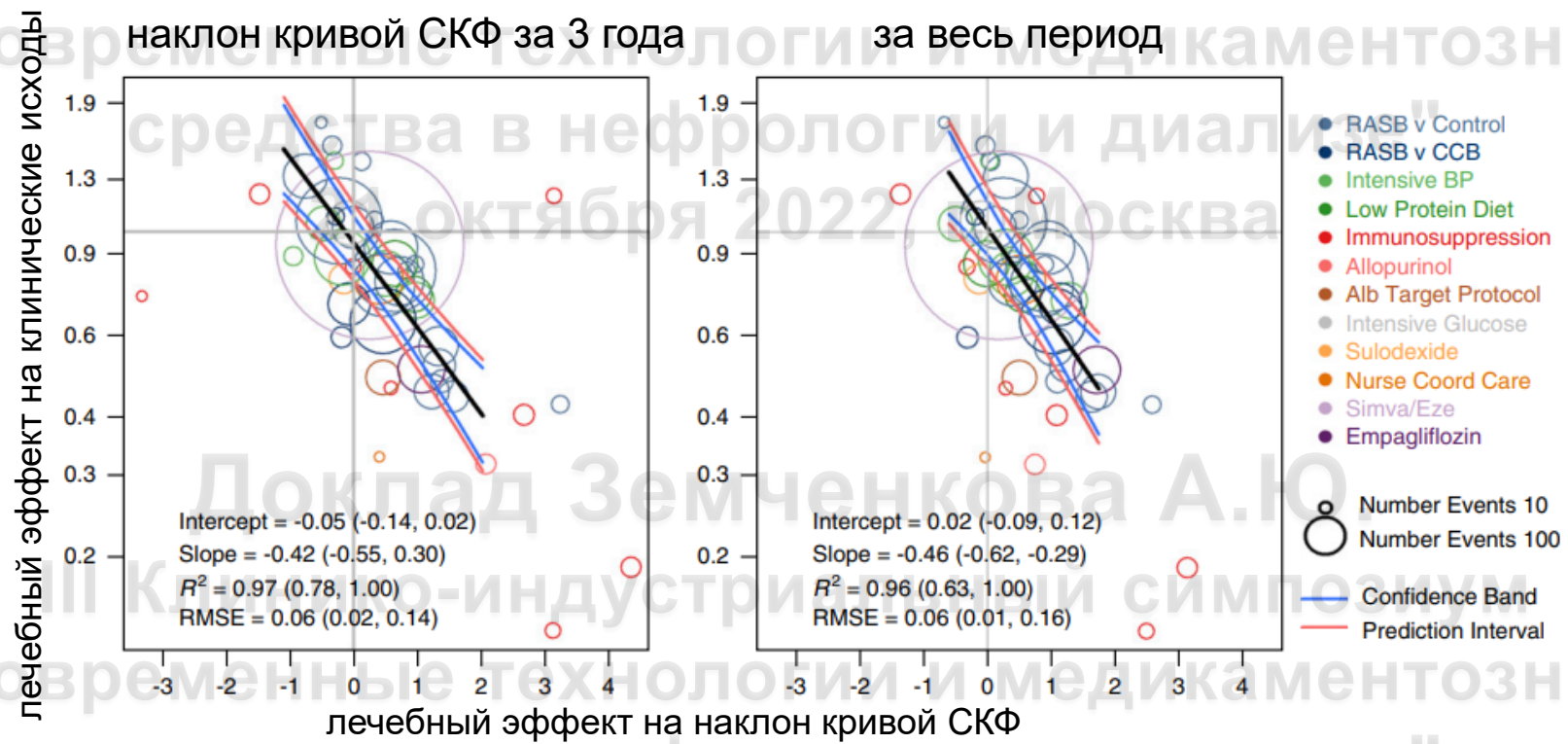


Taylor K et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep 20;9(9):e030596. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030596.

Наклон кривой СКФ в оценке эффективности вмешательств в сравнении с клиническими исходами

(Систематический обзор и мета-анализ)

III Клинико-индустриальный симпозиум



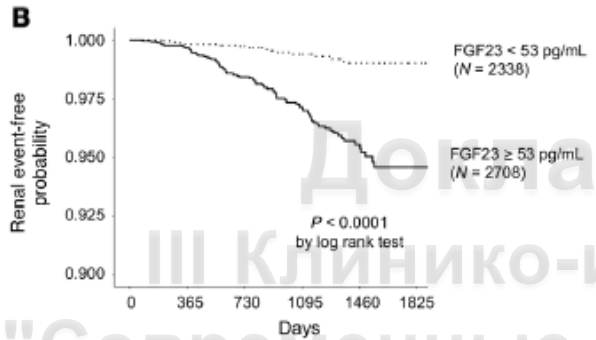
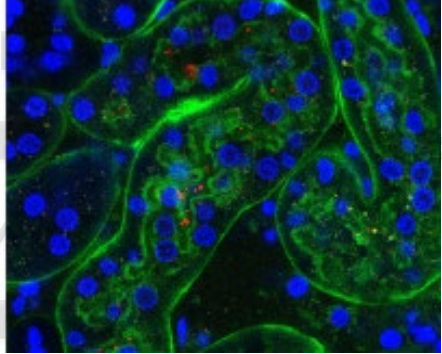
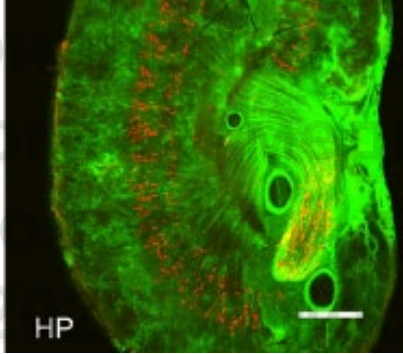
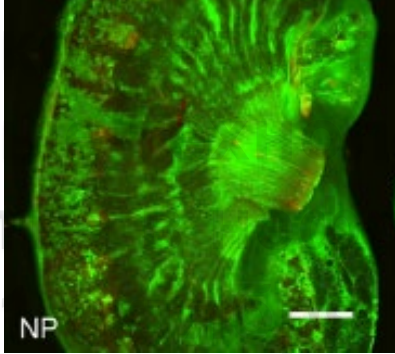
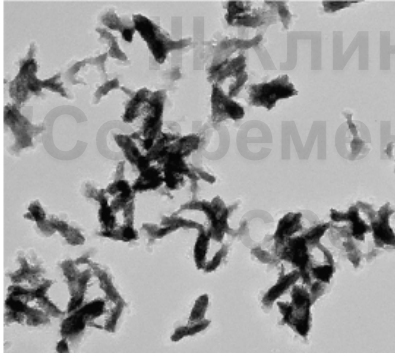
клинические исходы:

- достижение СКФ < 15 мл/мин/1,73м²
- потребность в диализе
- удвоение креатинина

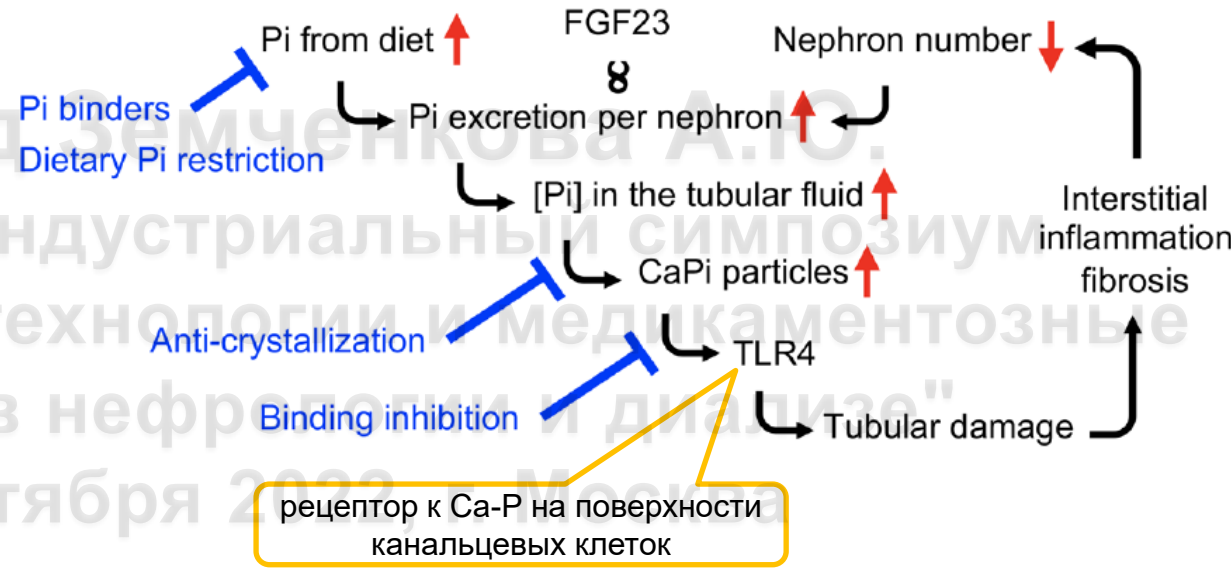
Inker LA et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Nephrol. 2019;30(9):1735-1745. doi: 10.1681/ASN.2019010007.

Са-фосфатные частицы в канальцах – один из механизмов снижения функции почек

Доклад Земченкова А.Ю.



Number at risk	0	365	730	1095	1460	1825	Days
< 53 pg/mL	2336	2218	1973	1181	427	30	
≥ 53 pg/mL	2703	2581	2301	1424	595	49	



Исходом было нарушение функции почек, определяемое как начало хронического диализа или повышение Cr в сыворотке крови по меньшей мере в 2 раза ($\text{Cr} > 1,5$ мг/дл).

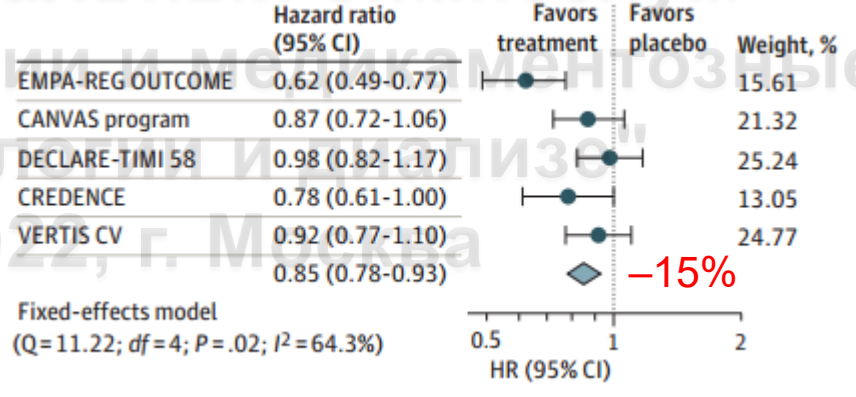
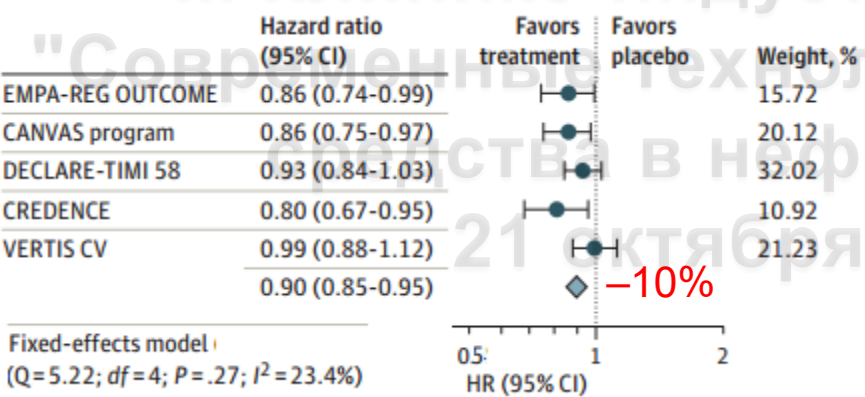
Shiizaki K, ... Kuro-O M. Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. J Clin Invest. 2021;131(16):e145693. doi: 10.1172/JCI145693.

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

Доклад Земченкова А.Ю.

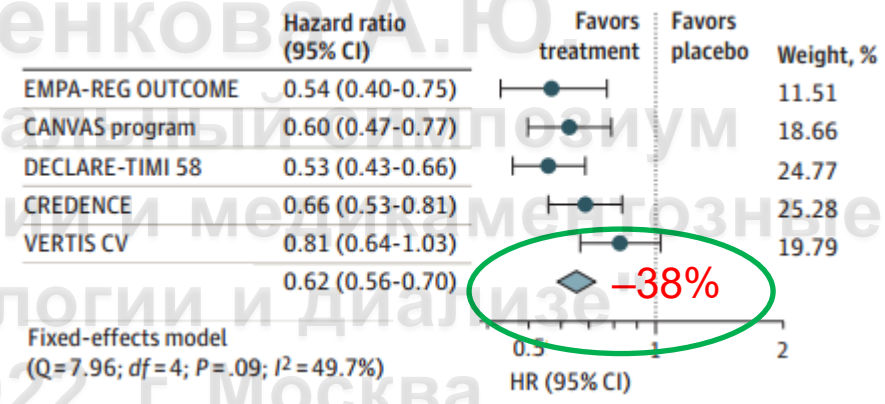
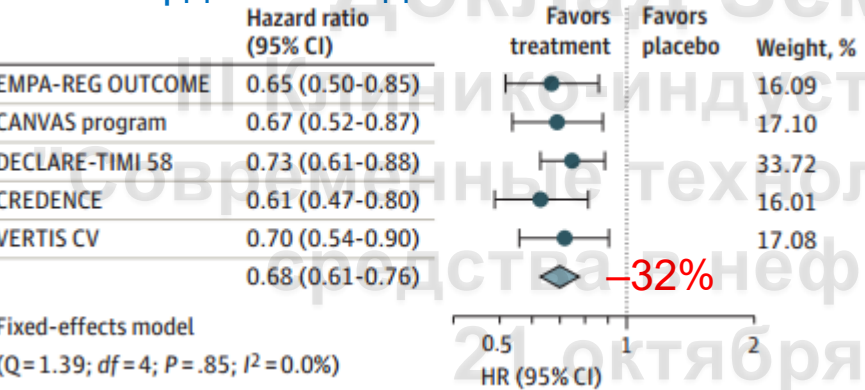
большие сердечно-сосудистые события

сердечно-сосудистая летальность



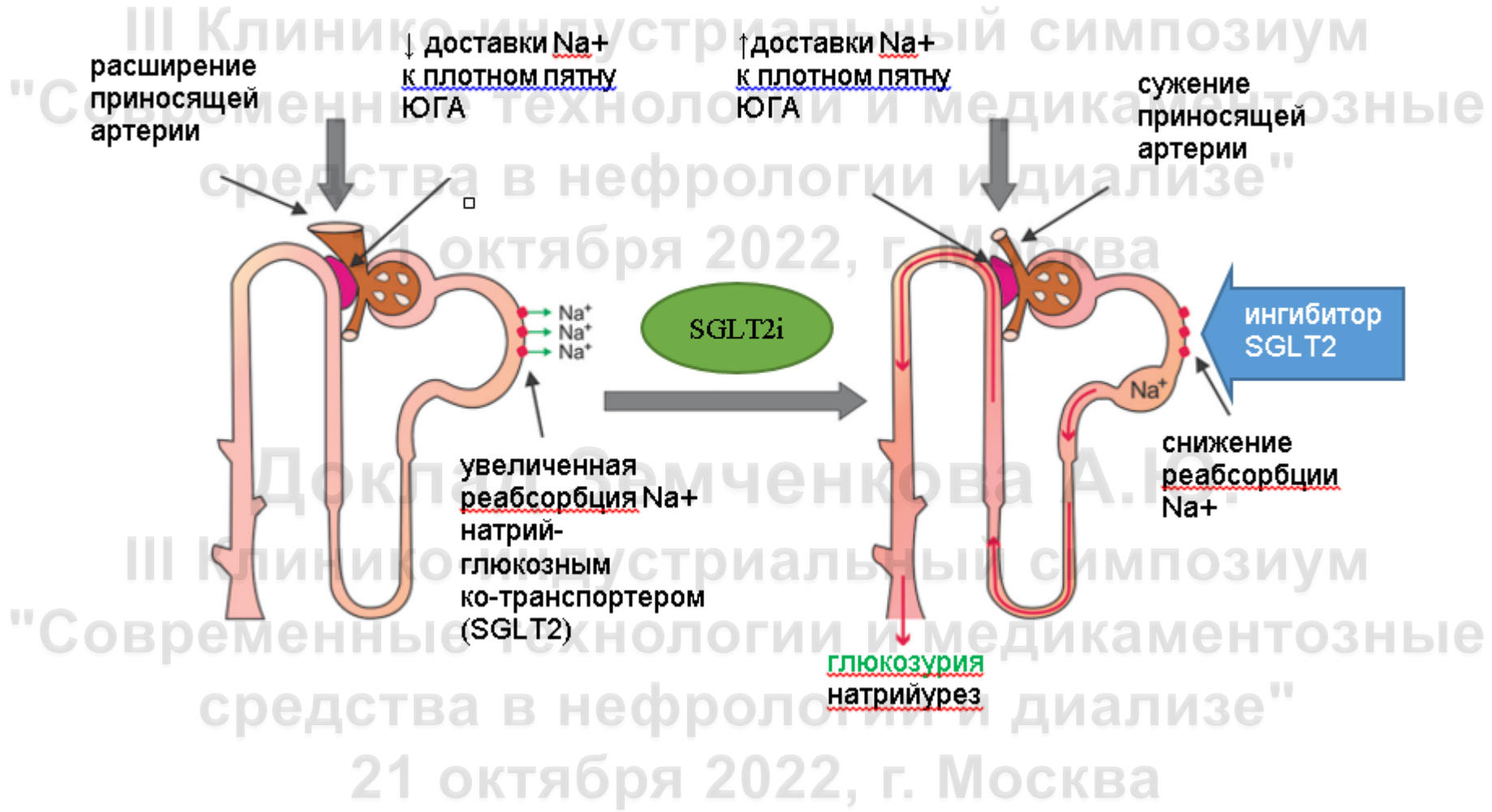
госпитализация из-за сердечной недостаточности

почечные исходы



Механизм действия SGLT2i

Доклад Земченкова А.Ю.



de Boer IH et al. DM in CKD: A Consensus Report by the ADA and KDIGO. Diabetes Care. 2022 Oct 3:dci220027. doi: 10.2337/dci22-0027. Epub ahead of print.

	Stage 3b (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ²)	Stage 4 (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²)	Stage 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ²)
Metformin	Reduce dose to 1000 mg/day	Contraindicated	
Insulin	Initiate and titrate conservatively to avoid hypoglycemia		
SGLT2 inhibitors*			
Canagliflozin	Maximum 100 mg daily	Initiation not recommended; may continue 100 mg daily if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
Dapagliflozin	10 mg daily [†]	Initiation not recommended with eGFR <25 mL/min/1.73 m ² ; may continue if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
Empagliflozin	10 mg daily [‡]	Initiation not recommended with eGFR <20 mL/min/1.73 m ² ; may continue if tolerated for kidney and CV benefit until dialysis	
Ertugliflozin	Use not recommended with eGFR <45 mL/min/1.73 m ²		
GLP-1 receptor agonists[§]			
Exenatide	Caution initiating or increasing dose; avoid once-weekly formulation	Use not recommended	
Dulaglutide	No dose adjustment required		
Liraglutide	No dose adjustment required		
Lixisenatide	No dose adjustment required	Use not recommended	
Semaglutide	No dose adjustment required		
DPP-4 inhibitors			
Alogliptin	Maximum 12.5 mg daily	Maximum 6.25 mg daily	
Linagliptin	No dose adjustment required		
Saxagliptin	Maximum 2.5 mg daily		
Sitagliptin	Maximum 50 mg daily	Maximum 25 mg once daily	
Sulfonylureas (2nd generation)			
Glimepiride	Initiate conservatively at 1 mg daily and titrate slowly to avoid hypoglycemia		
Glipizide	Initiate conservatively (e.g., 2.5 mg once daily) and titrate slowly to avoid hypoglycemia		
Glyburide	Use not recommended		
Thiazolidinediones			
Pioglitazone	No dose adjustment required		
α-Glucosidase inhibitors			
Acarbose	No dose adjustment required	Use not recommended	
Miglitol	No dose adjustment required	Use not recommended	

Антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

FIDELIO-DKD - РКИ по эффективности Finerenone (Kerendia) – нестероидного антагониста минерал-кортикоидных рецепторов **в замедлении прогрессирования нефропатии** при СД-II

5674 пациентов (в том числе, 528 – на SGLT2) с 37 тыс. определений UACR и 78,132 - pСКФ

21 октября 2022 г. Москва

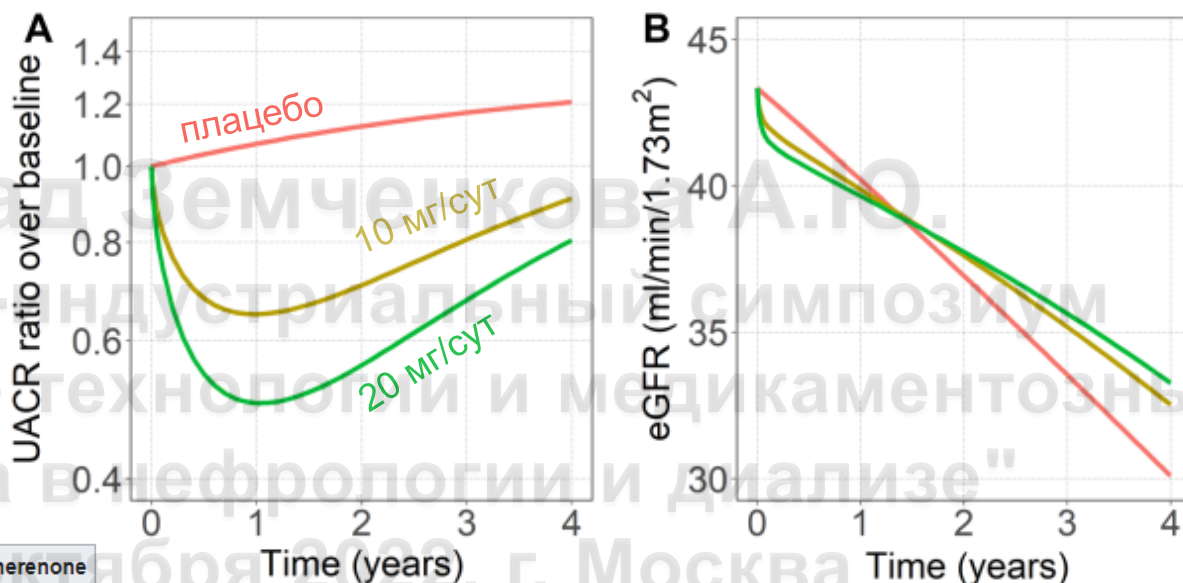
Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022 г. Москва

блокирующие концентрации препаратов в отношении стероидных гормонов



	Spironolactone	Eplerenone	Finerenone
Mineralocorticoid receptor	24	990	18
Glucocorticoid receptor	2400	22,000	>10,000
Androgen receptor	77	21,200	>10,000
Progesterone receptor	740	31,200	>10,000

Goulooze SC et al. Dose-Exposure-Response Analysis of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone on UACR and eGFR: An Analysis from FIDELIO-DKD. Clin Pharmacokinet. 2022;61(7):1013-1025. doi: 10.1007/s40262-022-01124-3.

Медикаментозно: **риски гиперкалиемии**

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

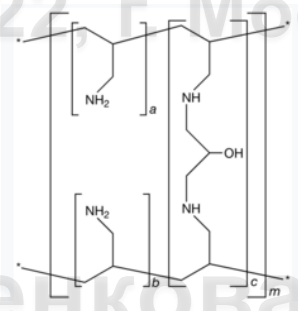
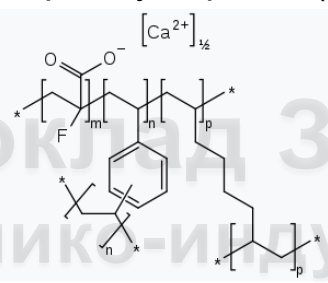
Einhorn LM. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch. Intern. Med. 2009, 169, 1156–1162.

При ХБП – может стать реальной проблемой у значительной части пациентов

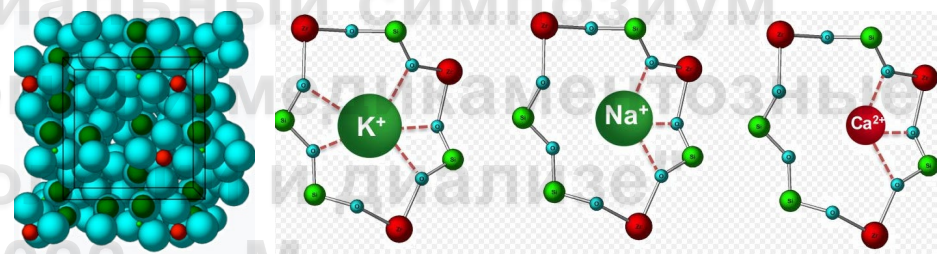
Одно из решений – калиевые сорбенты

давно известный - полистерен сульфонат (Калимейт)

патиромер (Veltassa)
40 тыс.руб/мес



циркония циклосиликат
(Локелма)



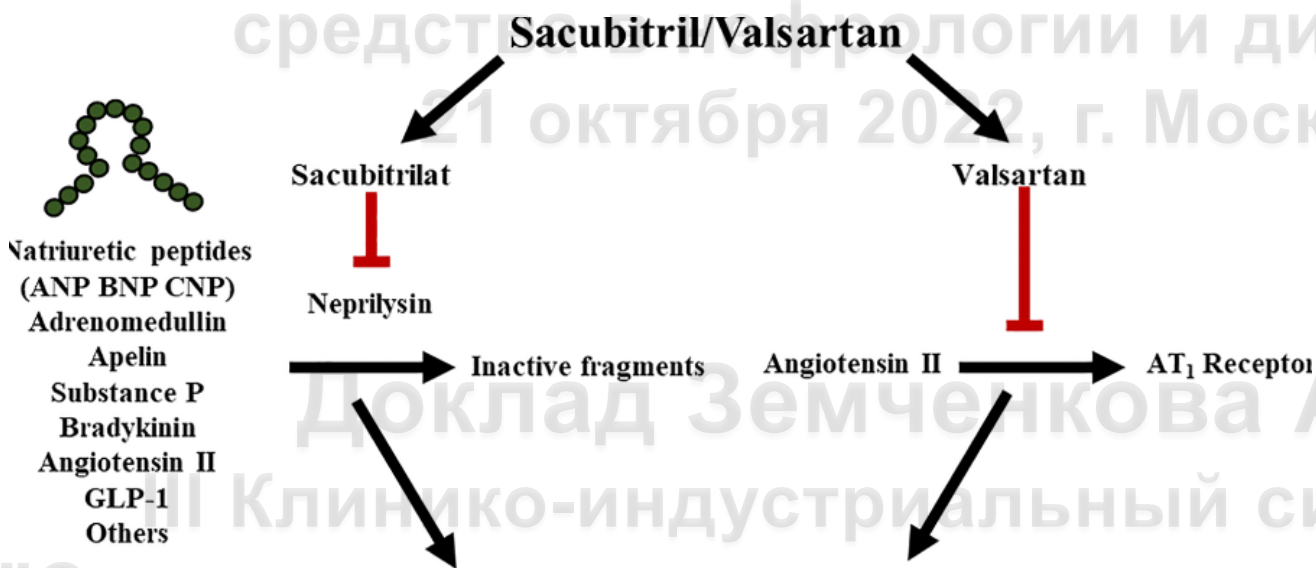
новые препараты не продемонстрировали существенно лучшего эффекта

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 (Юперлио, Интресто)

БРА +

подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (*neutral endopeptidase, NEP*) веществом LВQ657

⇒ 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]).

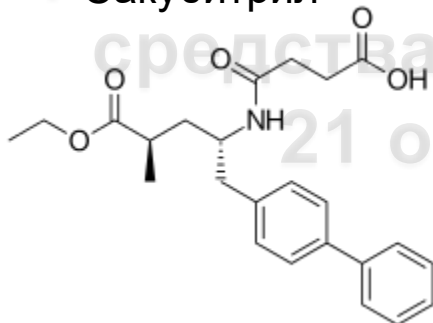
Нет различий в **развитии хронических почечных событий**
(OR 0,92, [0,8÷ 1,05])

или **гиперкалиемии**
(OR 1,02, [0,84÷ 1,23])

почти как AN69

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

Сакубитрил

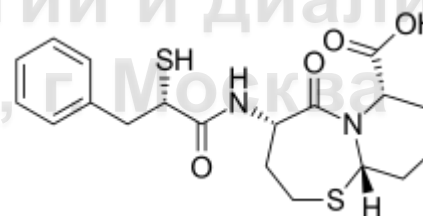


Novartis

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

Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

Реальные цели сегодня

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

блокада РААС
предотвращение
гиперфильтрации
(эффективно при
значимой протеинурии и
при ее снижении в ходе
терапии)



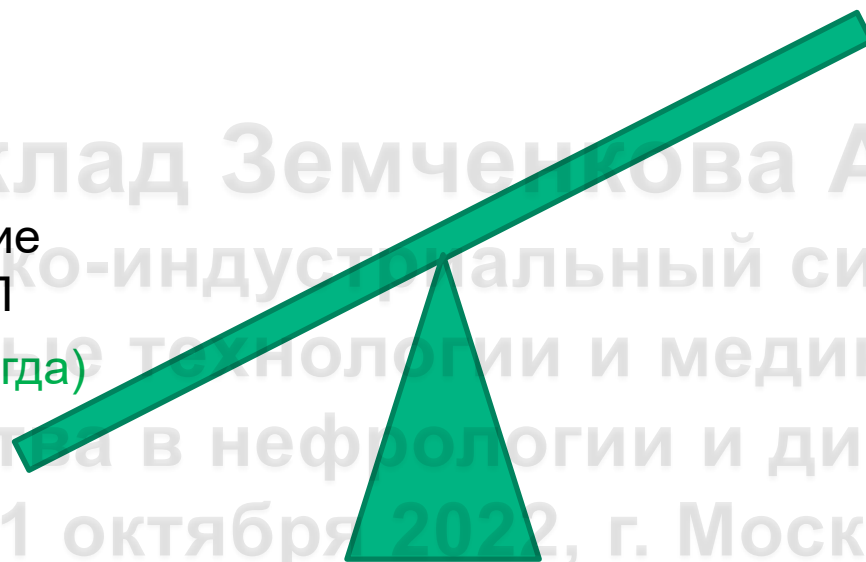
предотвращение
эпизодов ОПП
(эффективно всегда)

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва

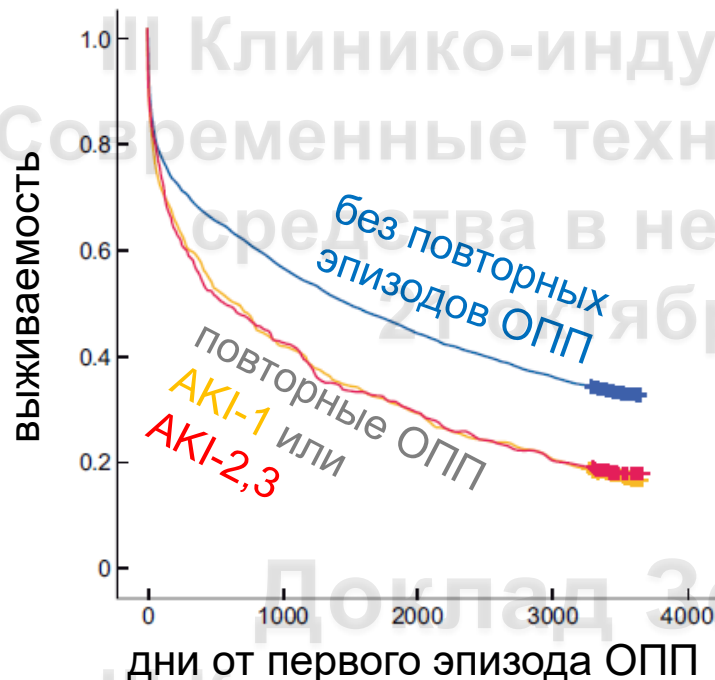


Повторные ОПП (регион в Шотландии)

риск летальности в модели Кокса

Variable	HR (95% CI)	P-value
Recurrent AKI	1.249 (1.141–1.368)	<0.001
No diabetes mellitus	1.00 (reference)	
Type 1 diabetes mellitus	0.975 (0.666–1/426)	0.895
Type 2 diabetes mellitus	0.981 (0.892–1.078)	0.686
AKI		
Stage 1	1.00 (reference)	
Stage 2	1.524 (1.369–1.696)	<0.001
Stage 3	1.900 (1.673–2.158)	<0.001
Sex (F = 0, M = 1)	1.220 (1.124–1.324)	<0.001
Age at last AKI event, years	1.045 (1.042–1.049)	<0.001
Diuretic	1.084 (0.993–1.182)	0.07
ACEi/ARB	0.716 (0.657–0.781)	<0.001
NSAIDS	0.808 (0.704–0.928)	0.002
β-blocker	0.893 (0.814–0.979)	0.016
Deprivation (least 1–3)	1.00 (reference)	
Deprivation (middle 4–7)	1.052 (0.96–1.153)	0.227
Deprivation (most 8–10)	1.159 (1.042–1.29)	0.007
MI	1.161 (1.038–1.298)	0.009
Peripheral vascular disease	1.305 (0.863–1.974)	0.207
Cerebrovascular disease	1.170 (1.057–1.296)	0.002
Baseline eGFR ≥60	1.00 (reference)	
Baseline eGFR 45–59	1.121 (1.002–1.255)	0.046
Baseline eGFR 30–44	1.236 (1.084–1.409)	0.002
Baseline eGFR 15–29	1.112 (0.901–1.372)	0.323
Baseline eGFR <15	0.984 (0.573–1.689)	0.953

+25%



Анемия и темпы снижения СКФ

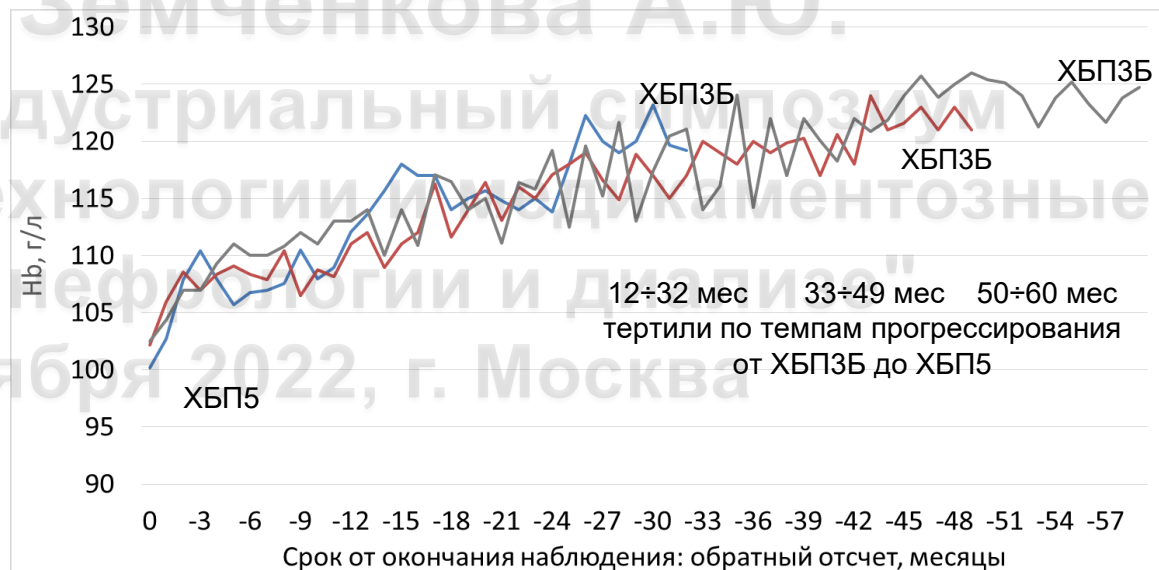
Влияние уровней гемоглобина и железа на скорость снижения СКФ

мужчины	Скорость снижения СКФ, мл/мин/1,73 м ² за год		при гемоглобине		достов. различия
	< 13	> 13 норма	<129	>129 норма	
при железе сыворотки, мкг/л	< 13	> 13 норма	5,22±8,19 N=41	4,32±7,93 N=210	p=0,19
при железе сыворотки, мкг/л	< 13	> 13 норма	4,02±7,02 N=24	2,11±8,41 N=582	p<0,001
достоверность различия			p=0,05	p<0,001	

женщины	Скорость снижения СКФ, мл/мин/1,73 м ² за год		при гемоглобине		достов. различия
	< 11,5	> 11,5 норма	<117	>117 норма	
при железе сыворотки, мкг/л	< 11,5	> 11,5 норма	3,87±7,11 N=41	1,57±6,22 N=241	p<0,001
при железе сыворотки, мкг/л	< 11,5	> 11,5 норма	3,55±9,22 N=27	1,70±6,41 N=400	p<0,001
достоверность различия			p=0,05	p=0,8	

Земченков А.Ю., Конакова И.Н.
Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП.
Нефрология и диализ. 2015;17(1):34-51.

N = 302



Анемия и темпы снижения СКФ

Доклад Земченкова А.Ю.

Результаты множественного регрессионного анализа зависимости скорости снижения СКФ от ряда факторов

	B	SEM	β	p	95% ДИ для B
константа	-5,90	3,208		0,066	-12,19 ÷ 0,39
мужской пол	-0,94	,48	-0,058	0,052	-1,88 ÷ 0,01
исходная СКФ, на 10 мл/мин/1,73 м ²	0,94	0,17	0,171	<0,001	0,59 ÷ 1,27
альбумин, 2 г/л	0,27	0,050	0,080	0,008	0,08 ÷ 0,46
фосфаты, 0,1 ммоль/л	-0,29	0,92	-0,102	0,001	-0,47 ÷ -0,11
мочевая к-та, 0,2 ммоль/л	-0,31	0,12	-0,077	0,008	-0,54 ÷ -0,08
гемоглобин, 5 г/л	0,33	0,08	0,136	<0,001	0,17 ÷ 0,48
протеинурия, 0,5 г/л	-0,30	0,10	-0,092	0,003	-0,51 ÷ -0,10

B – натуральный коэффициент в модели, SEM – стандартная ошибка B;
 β – стандартизованный коэффициент регрессии; p – статистическая значимость B

на каждые 5 г/л снижения уровня гемоглобина
 темп падения СКФ увеличивался на 0,33 мл/мин/год
 (на 10%)

21 октября 2022, г. Москва

Частота применения ЭСС на преддиализе

Доклад Земченкова А.Ю.

14 РКИ (2616 пациентов)



в пользу двухнедельного в пользу еженедельного



в пользу ежемесячного в пользу двухнедельного

Не-эритропоэтические эффекты ЭПО

активация сосудистых
гладкомышечных
клеток

↑ РААС

↑ эндотелина-1

↑ тромбоксана

↓ простаглицлин

↑ асимм. ДМА → ↓NO



артериальная
гипертензия

пролиферация
сосудистых
гладкомышечных
клеток

пролиферация
эндотелия

ангиогенез



стеноз сосудистого
доступа

пролиферативная
ретинопатия

ремоделирование
сосудов

↑ продукции
тромбоцитов

активация
тромбоцитов

↑ E и P –селектина

↑ фактора
Виллибрандта

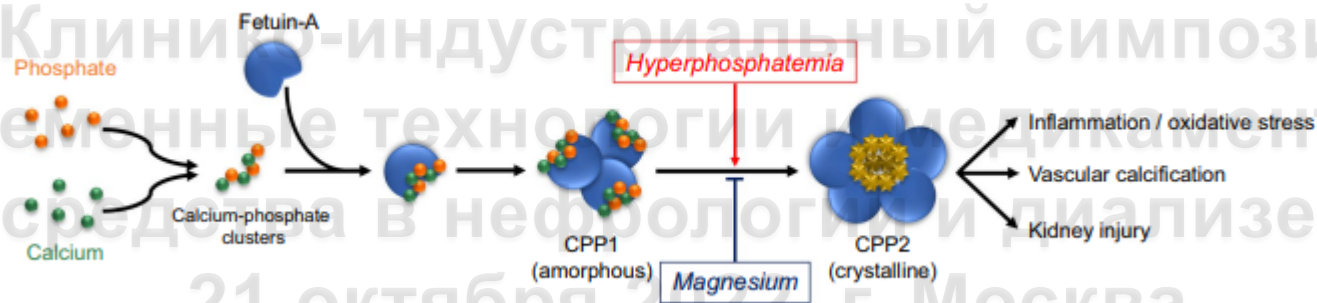
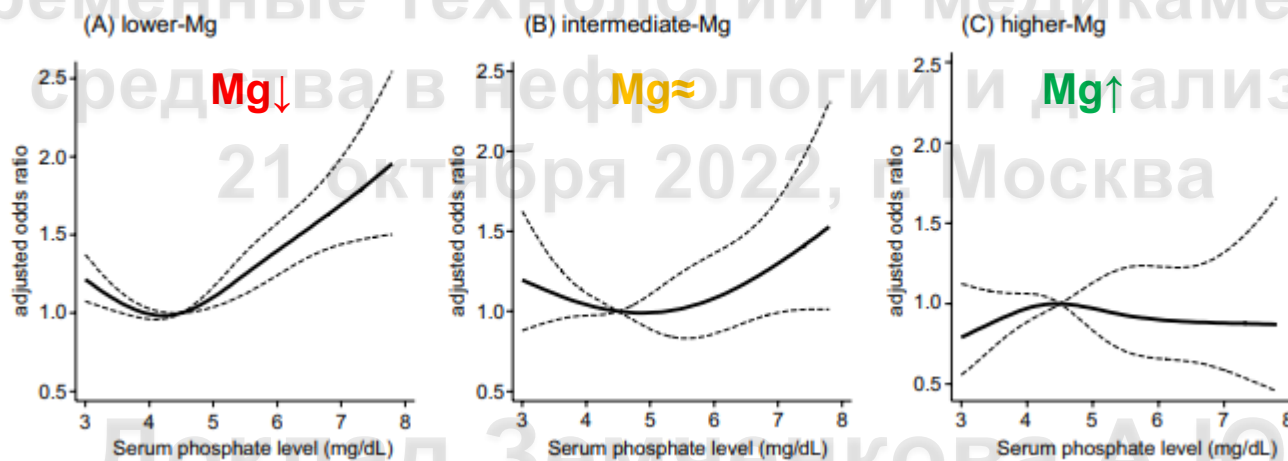
↑ PAI-1



тромбозы

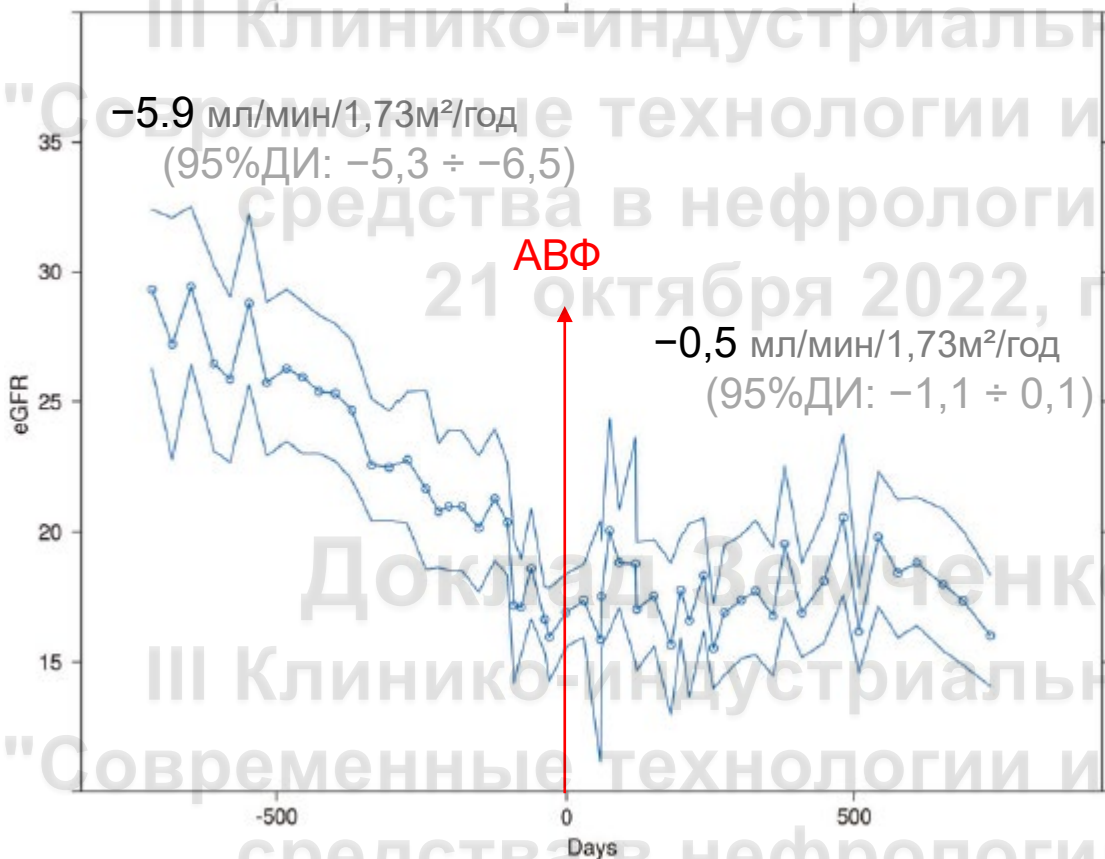
Коррекция минеральных и костных нарушений: магний

Известно, что низкий уровень магния способствует остеогенной трансформации сосудистых гладкомышечных клеток, провоцируя тем самым, сосудистую кальцификацию





Доклад Земченкова А.Ю.



123 последовательно **успешно** созданные фистулы в 2005-2010 годах

68 лет (59–76)

число визитов до АВФ 9 (6–11)

средняя рСКФ 17 ± 7 мл/мин/1,73м².

медиана срока наблюдения после - 549 дней

число визитов - 10 (6–14)

средняя рСКФ **на конец периода наблюдения** 16 ± 9 мл/мин/1,73м².

К моменту публикации:

72 – ГД (59%)

37 – наблюдение

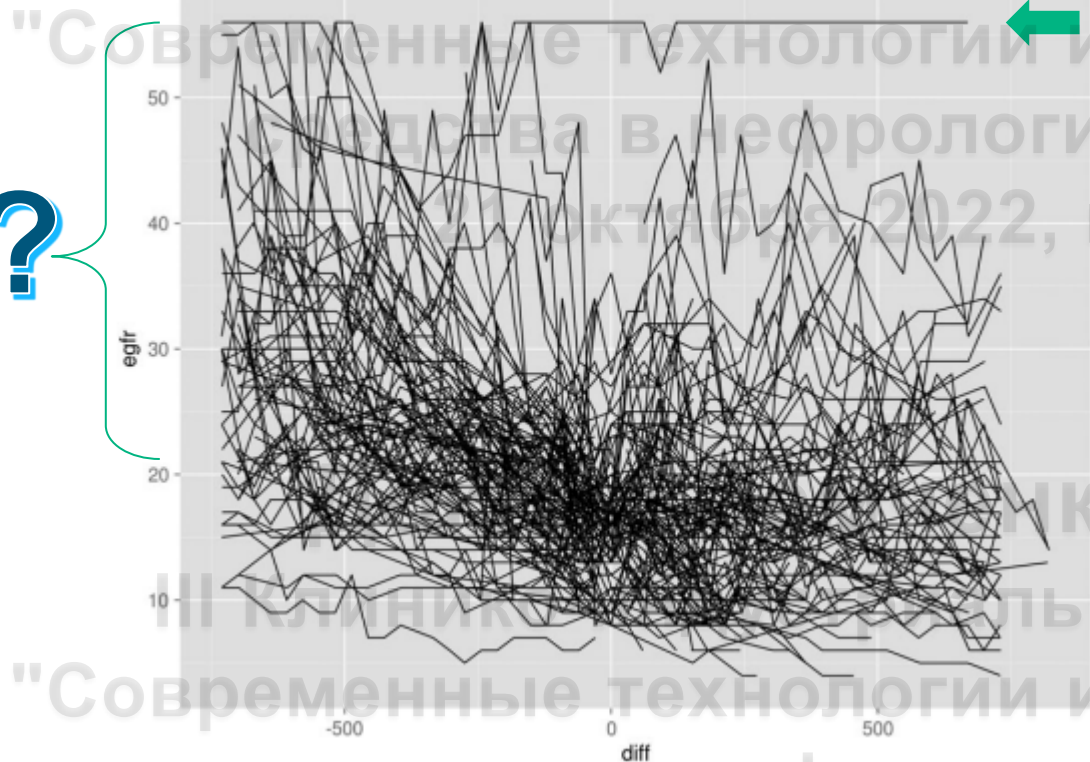
6 – АТП

4 - умерли

Создание AVF и темп снижения рСКФ (2015)

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум



Пациенту 17 была создана АВФ для повторных плазмаобменов при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, и рСКФ оставалась неизменной (>50 мл/мин) в течение периода наблюдения.

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум
"Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе"
21 октября 2022, г. Москва

Темп снижения рСКФ после создания А-В фистулы

Доклад Земченкова А.Ю.

-3,6±4,0 мл/мин/1,73м²/год

1,28 мл/мин/1,73м²/год

-2,28±3,56 мл/мин/1,73м²/год

146 пациентов

61% - диабет

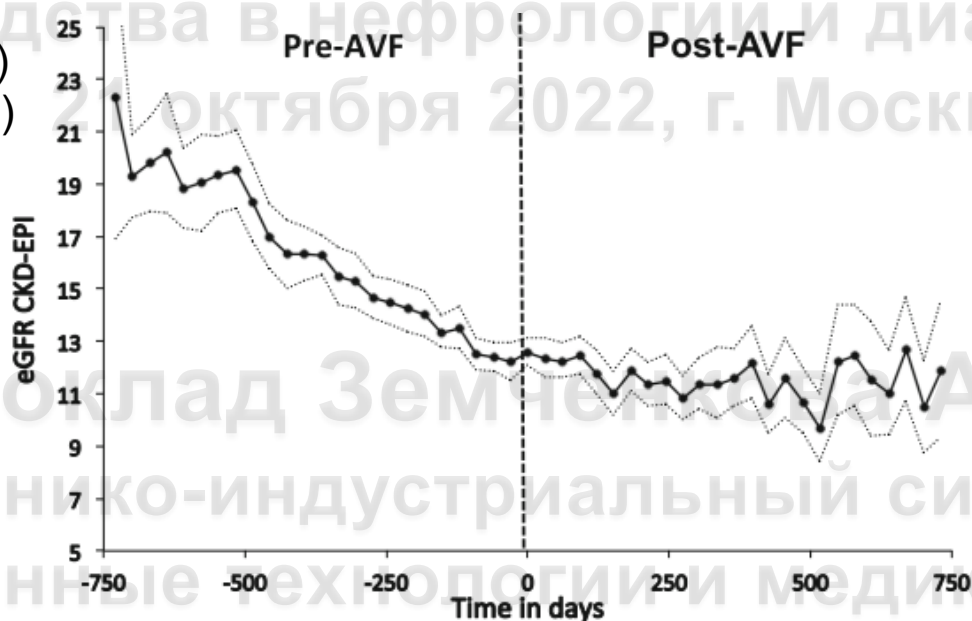
ДН – 35%

ИМТ - 30 (27–34) кг/м²

рСКФ:

исходно 18 (15–22)

при АВФ 13 (11–14)



ИСХОД:

ГД – 53%

8.2 6.9–9.9

смерть – 3%

9.0 6.5–17.2

АТП – 4%

10.7 9.3–13.5

набл. – 40%

12.3 8.8–15.1

patients 38

123

146

83

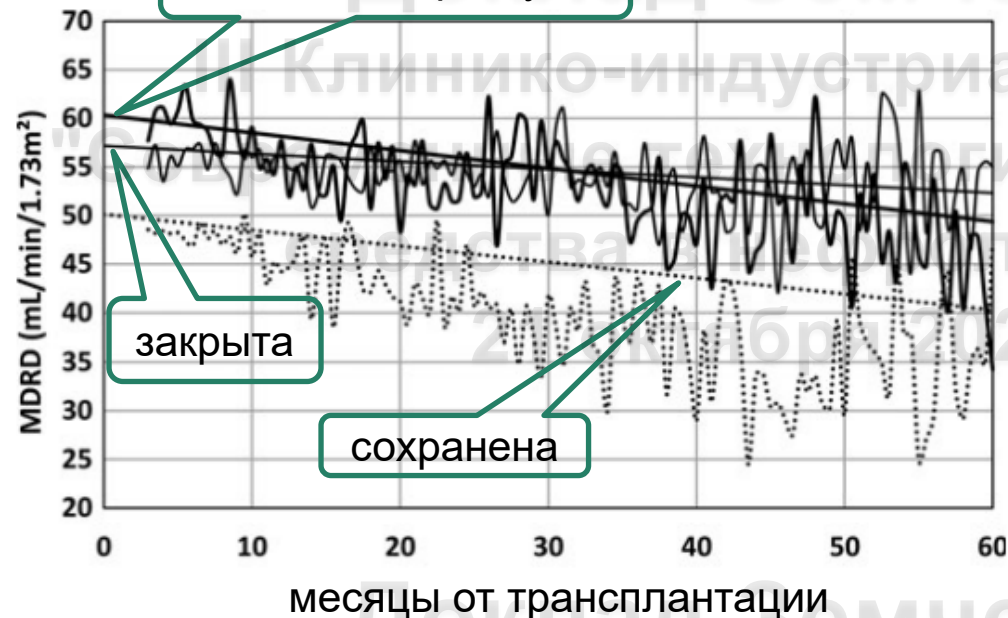
36

рСКФ в момент создания АВФ 12,8 (ИР 11,3–14,0) мл/мин/1,73м²/год

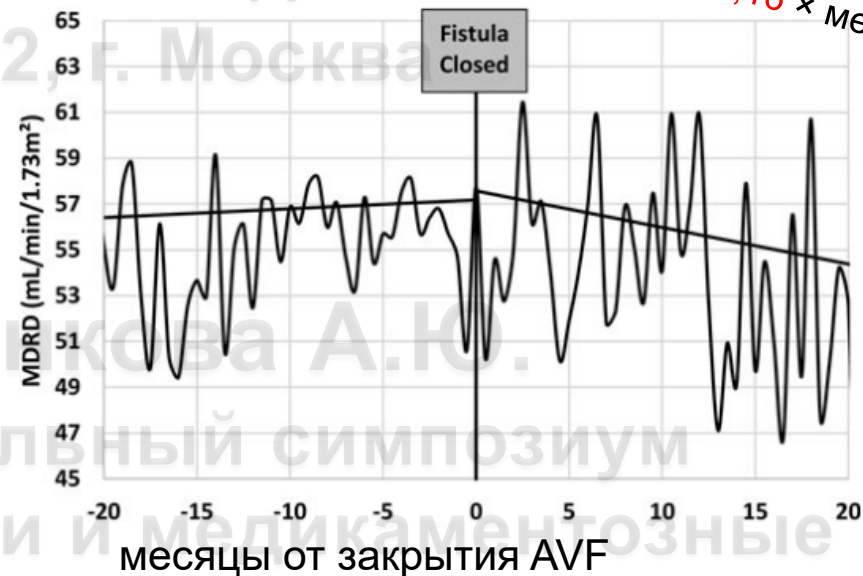
21 октября 2022, г. Москва

AVF и судьба трансплантата

на АТП без фистулы



$$eGFR = 57,2 + 0,04 \times \text{мес}$$
$$eGFR = 57,2 - 0,16 \times \text{мес}$$

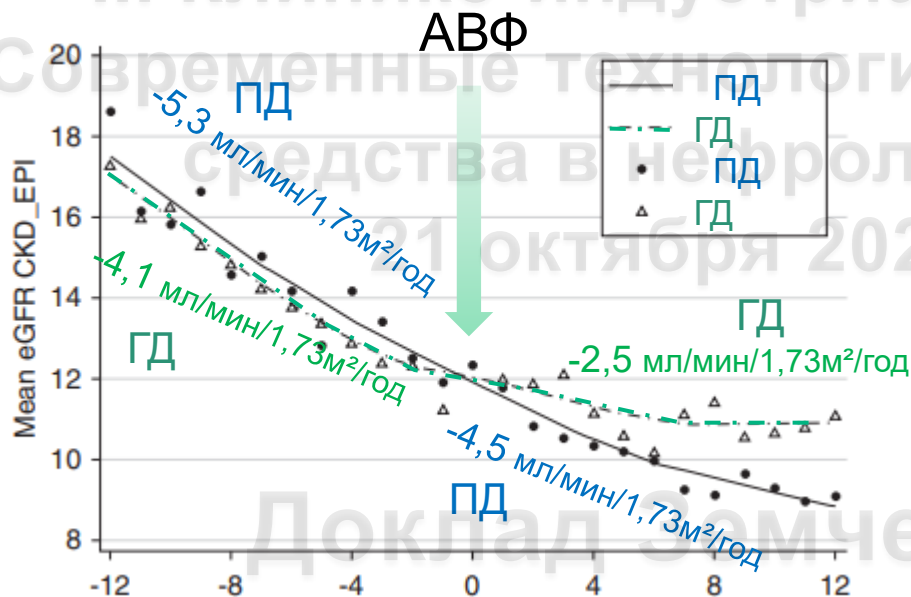


«+» – после закрытия; «-» - до

ретроспективно оценены 285 реципиентов
АТП с 2007 по 2013
90 – АТП без AVF
114 – AVF закрыта (через 653 ± 441 дней)
81 – AVF сохранена

21 октября 2022, г. Москва

Темпы снижения СКФ после создания AVF: сопоставленная группа пациентов, ориентированных на ПД



месяцы от точки **zero**

(создание фистулы в ГД группе
сопоставленная точка для группы ПД)

Создание АВФ – «кардио-панацея»

43 пациента: за 2 недели до АВФ
и через 2 недели и 3 месяца после

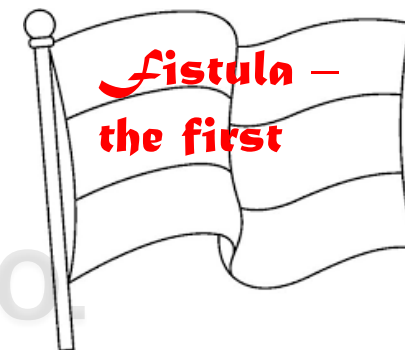
- скорость пульсовой волны между каротидной и бедренной артериями (CFPWV)
- кровотоков в АВФ - УЗИ-доплер
- биоимпедансный анализ,
- серия ЭхоКГ

Через две недели:

ОПС	↘ (-17±18%,	p = 0,001),
ударный объем	↗ (12 ± 30 мл,	p = 0,053)
ЧСС	↗ (4 ± 8 ударов в минуту,	p = 0,01)
сердечный выброс	↗ (1,1 ± 1,5 л/мин,	p = 0,001)
Сист. и диаст. АД	↘ (-9±18 мм рт.ст.; -9±10 мм рт.ст.;	p ≤ 0,006),
CF-PWV	↘ (-1,1 ± 1,5 м/с,	p = 0,004)
Фракция выброса ЛЖ	↗ (6 ± 8%,	p < 0,001).

Все изменения в значительной степени **сохранялись через 3 месяца.**

Никаких **изменений** в состоянии **гидратации/составе тела** не было.



21 октября 2022, г. Москва

Темп снижения рСКФ после создания А-В фистулы (систематический обзор и мета-анализ)

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные

создание АВФ =>

снижению темпа падения СКФ

21 октября 2022, г. Москва

стандартизованное различие средних (SMD):

-1,57 (стандартных отклонения)

95% ДИ -3,08 ÷ -0,07, $p < 0,001$.

Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные

средства в нефрологии и диализе

21 октября 2022, г. Москва

$$\text{стандартизованное различие средних (SMD)} = \frac{(\bar{x}_{\text{treatment}} - \bar{x}_{\text{control}})}{\sqrt{\frac{s_{\text{treatment}}^2 + s_{\text{control}}^2}{2}}}$$

What did he say?



Доклад Земченкова А.Ю.

III Клинико-индустриальный симпозиум

Интенсификация сеанса диализа (как ГД, так и ПД), возможно, достигла предела в части улучшения важных исходов

поиск путей эффективного выведения уремических токсинов
большой массы

21 октября 2022, г. Москва

Возможные пути поиска лучших исходов ЗПТ лежат также и в области долгосрочной подготовки к ЗПТ

замедление прогрессирования ХБП, в том числе, на поздних стадиях

контроль прогрессирования ключевых синдромов ХБП

СС патология

МКН-ХБП

анемия

...

средства в нефрологии и диализе"

21 октября 2022, г. Москва