

**А.В.Смирнов**

**Современные подходы к  
нефропротекции**

**НИИ Нефрологии С.-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова**

Дни нефрологии в С.-Петербурге  
Петергоф 9 июня 2012 года

**«Доказательная»  
нефропротекция при ХБП**

Ограничение животного белка в диете  
Строгий контроль уровня АД  
Комбинированная блокада РААС  
Интенсивный контроль уровня гликемии при  
диабетической нефропатии

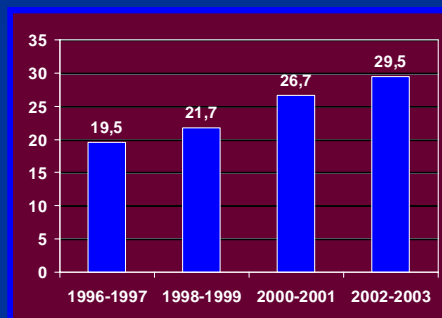
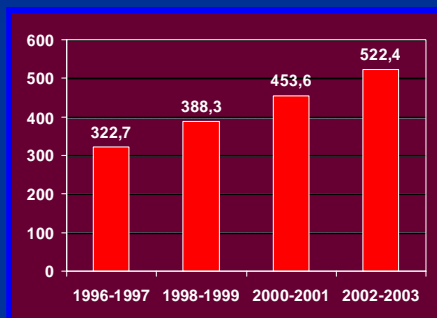
## Современные представления о повреждении почек



Частота выявления новых случаев ОПП на 100000 населения в США с 1996 по 2003 годы.

А – не нуждающиеся в ЗПТ

Б – получавшие ЗПТ

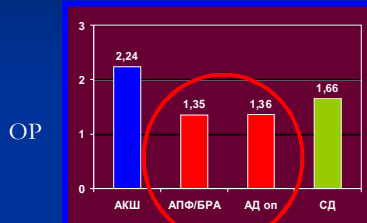


Hsu C-y. et al. Kidney Int. 2007; 72 (2): 208-212

## Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина-II и относительный риск дисфункции почек

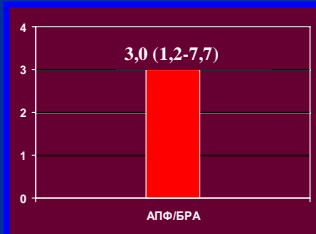
СС-хирургия: 4ТКА/АКШ (n=1358)

В среднем риск ОПШ при АПФ/БРА 30%



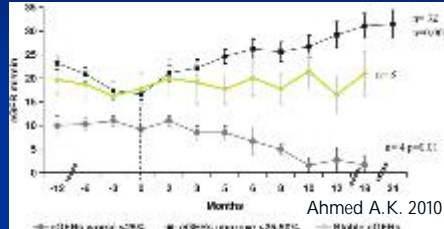
Agora P. 2008

Контрастная нефропатия Через 72 ч (n=412)



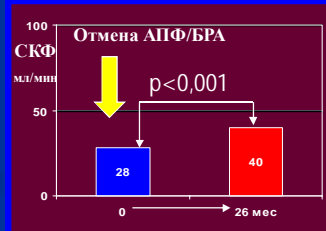
Kiski D. 2010

Отмена АПФ/БРА при ХБП 4-5 ст. (n=52)



Ahmed A.K. 2010

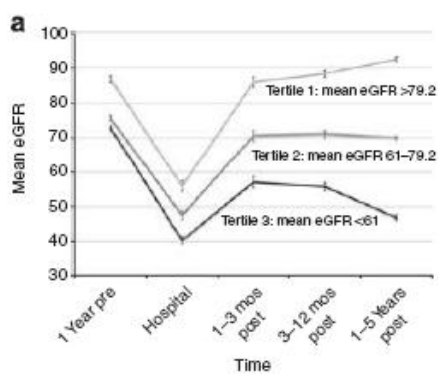
Стеноз (1- или 2-х) почечной артерии (n=19)



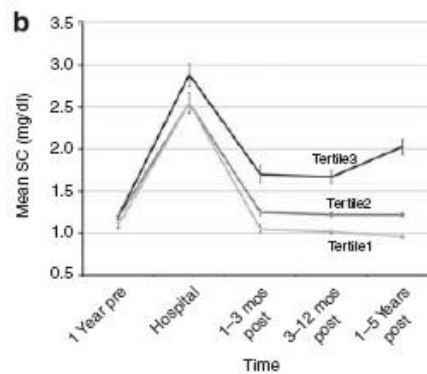
Onnigbo MAC 2007

## ОПП как причина формирования ХБП

СКФ



Креатинин



n=11589

Chawla L.S. KI 2011;79: 1361-1369

## Основные принципы и направления нефропротекции

Основной принцип

Primum non nocere

Основные направления

- Терапевтическое изменение стиля жизни
- Нефропротективная терапия

## Primum non nocere- основной принцип нефропротекции

Анамнез: вес при рождении <2.5 кг, преэклампсия (у женщин), перенесенное ОПП, нефротоксичные медикаменты, инфекция мочевыводящих путей.

Эффективные схемы иммуносупрессии (ПЗ, CsA, ритуксимаб) при мембранозной нефропатии и ФСГС, позволяющие достичь полной или неполной ремиссии НС в 70% случаев

Интенсивная блокада РААС в комбинации со статинами при АДПК (Ваптаны? m-TOR-ингибиторы?)

Адекватная и дифференцированная (патогенетическая) терапия сахарного диабета типа 2

**Primum non nocere-основной принцип нефропротекции (продолжение)**

Дифференцированно подходить к назначению АПФ/БРА у пациентов старше 65 лет, особенно у пациентов с СД

У пациентов с атеросклерозом проводить скрининг поражения почечных артерий при назначении АПФ/БРА

Любую комбинацию препаратов, блокирующих РААС (АПФ, БРА, алискирен, спиронолактон, эплеренон), использовать только у пациентов с высокой протеинурией и СКФ > 60 мл/мин. Контролировать результаты терапии регулярно: уровень  $K^+$  сыворотки крови (не > 6 ммоль/л), СКФ ( $\downarrow$  не >, чем на 20% от базального уровня)

**Primum non nocere-основной принцип нефропротекции (продолжение)**

При СКФ > 30 мл/мин использовать преимущественно тиазидные диуретики, а на более поздних стадиях ХБП комбинировать их с петлевыми

Проводить профилактику ОПП у пациентов, которым предстоят рентгеноконтрастные исследования или оперативные вмешательства:

Отмена АПФ/БРА за 2-4 дня (замена их на другие гипотензивные средства)

Адекватная гидратация за 12 часов до и после процедуры

0.45% NaCl 1 мл/кг/час до диуреза 150 мл/час

Метилксантины

Ацетицистеин

Фенолдопам 0.1 мкг/кг/мин

Предсердный натрийуретический гормон

**Здоровый образ жизни – предмет валеологии**  
**Терапевтическое изменение стиля жизни**  
**(ТИСЖ) – предмет клинической медицины**

Основные принципы реализации ТИСЖ:

- Информированность пациента
- Психологическую поддержку на всех этапах наблюдения
- Самоконтроль пациента за динамикой своего состояния
- Объективный контроль со стороны врача за динамикой состояния пациента и эффективностью лечебных мероприятий

**Информированность пациента**  
**90% пациентов с 4-мя и 84% с 5-**  
**ю маркерами ХБП не осведомлены**  
**о своей болезни**

[Tuot D.S. Clin. JASN 2011; 6:1838]

Разъяснительные беседы во время  
каждого приема пациента

Научно-популярная литература, листовки,  
плакаты

Школа пациентов

Общество пациентов с ХБП

Интернет-ресурсы

Сайты для пациентов с ХБП

Forum. Twitter

## **Психологическая поддержка и самоконтроль**

Переход от патернализма к партнерским отношениям (врач и пациент по одну сторону баррикады с болезнью)

Рациональная психотерапия, направленная на борьбу с фаталистическим отношением к ХБП [Boulware L.E. 2009] «Вера в болезньюсть болезнь» Ницше Ф.

Ориентация пациента на достигнутые результаты

Вовлечение в процесс лечения членов семьи

### **Организация самоконтроля**

Самоконтроль АД с электронной записью полученных результатов

Ведение пищевого дневника (Na<sup>+</sup>, белок, калории)

Контроль PS и АД во время проведения физических упражнений с записью результатов

Доступность врача для заочной консультации в установленные часы:

Телефон

E-mail

Контроль уровня гликемии при СД

## **Объективный контроль за состоянием пациента и эффективностью лечебных мероприятий**

рСКФ, протеинурия (МАУ) 1 р в 2 мес

Суточная экскреция с мочой (1 р в 2 мес):

Азота и K<sup>+</sup> (оценка суточного потребления белка)

Na<sup>+</sup> (оценка суточного потребления соли)

P<sub>i</sub> (оценка суточного потребления фосфатов)

Липидограмма крови, АЛТ, АСТ, КФК, глюкоза, γ-ГТП – 1 раз в 0.5 года

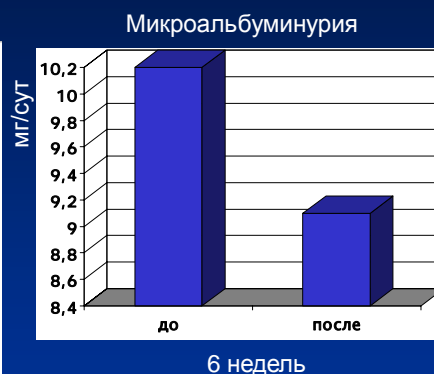
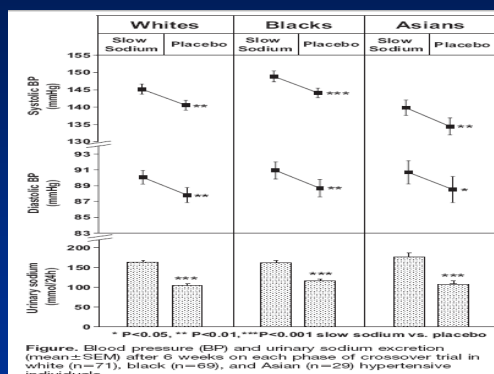
Суточное мониторирование АД – 1 раз в 0.5 года

Контроль гликированного гемоглобина при СД не менее 4 р в год

## Комплекс мероприятий по ТИСЖ

- Диета
  - Уменьшение потребления  $\text{Na}^+$  (50-100 ммоль/сут); белка (0.8 г/кг/сут); фосфатов (850-1000 мг/сут)
  - Увеличение потребления полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон
  - Белковые (соевый белок) и аминокислотные (кетостерил) пищевые добавки
- Дозированные физические нагрузки: 30-50 мин/сут
- Снижение массы тела ( $\text{ИМТ} < 27 \text{ кг/м}^2$ )
- Отказ от курения (фармакологическая поддержка)
- Вакцинация против факторов риска

## Гипотензивный и антипротеинурический эффект умеренного ограничения соли (5 г/сут) у лиц с мягкой артериальной гипертензией

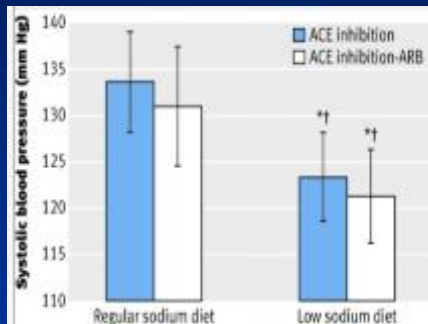


He F.J. Hypertension 2009;54:482-488

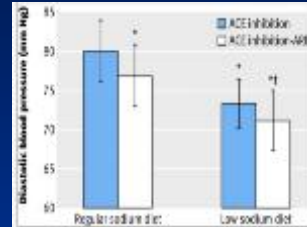


**Умеренное ограничение соли в диете (с 12 г до 2.5 г/сут) интенсифицирует антипротеинурический эффект и-АПФ (лизиноприл 40 мг/сут) или их комбинации с БРА (вальсартан 320 мг/сут) у больных с недиабетическими гломерулопатиями (n=52)**

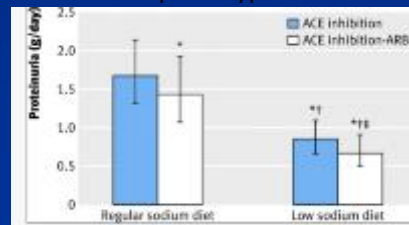
Систолическое АД



Диастолическое АД



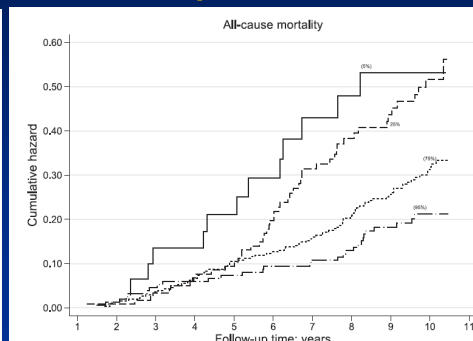
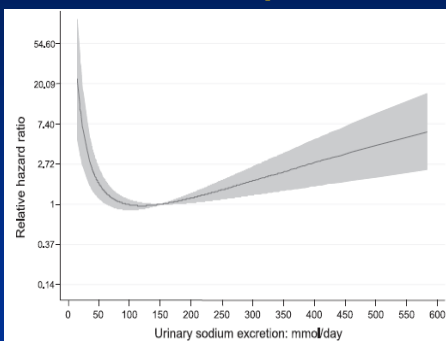
Протеинурия



Slagman MCJ BMJ2011;343

**«Обычно люди придерживаются одной из двух экстремальных точек зрения – белой или черной, однако, истина, как правило, имеет разнообразные оттенки серого цвета» Vanholder R. 2012**

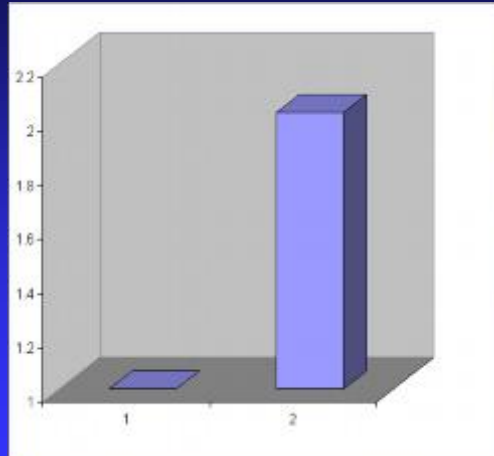
**Потребление NaCl и общая смертность**



Thomas M.C. Diabetes Care 2011;34:861

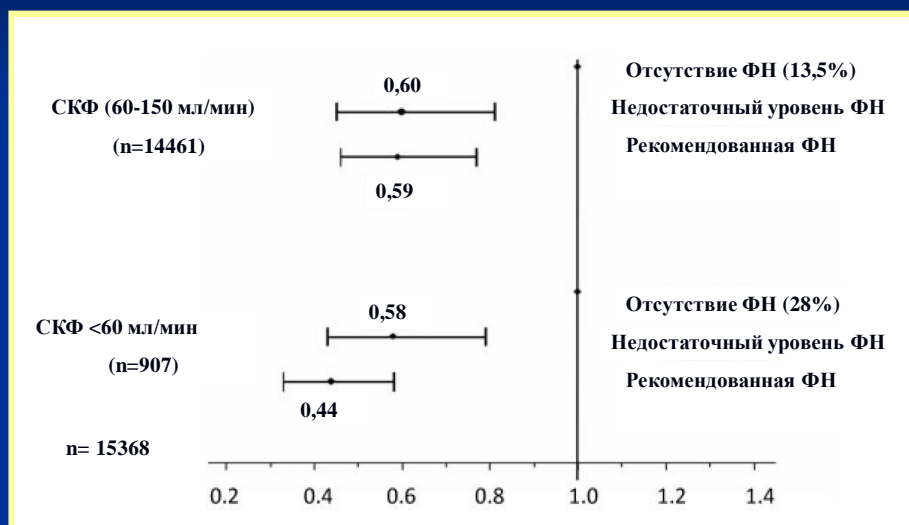
Ekinci E.I. Diabetes Care 2011;34:703

Высокобелковая диета (50% SUPRO 760) приводит к двукратному снижению уровня экспрессии NFκB в почечной паренхиме в экспериментальной модели обструктивной нефропатии



Относительный уровень экспрессии NFκB после ООМ у крыс (1 – рацион, содержащий 50% SUPRO 760; 2 – стандартный рацион)

Уровень физической нагрузки (ФН) и относительный риск общей смертности в общей популяции населения и среди лиц с ХБП по данным NHANES III

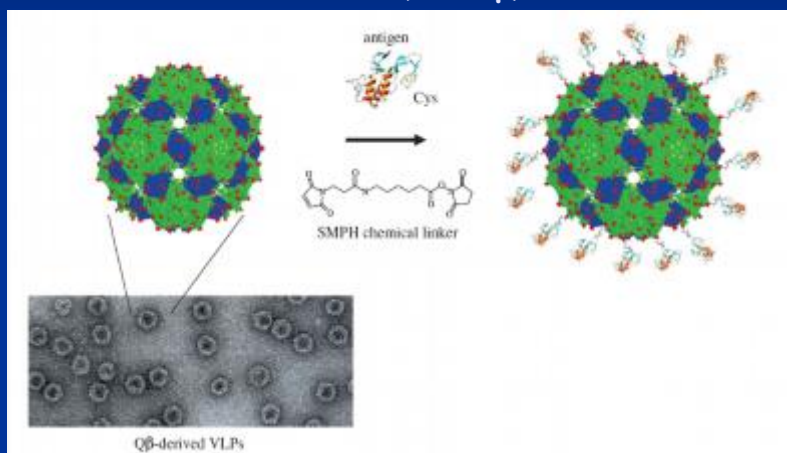


Beddhu S. Clin JASN 2009; 4: 1901-1906

### Влияние курения на величину СКФ



Вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLP) в качестве мер по контролю за факторами риска курение (никотин); артериальная гипертензия (А-II); сахарный диабет (ИЛ-1 $\beta$ )



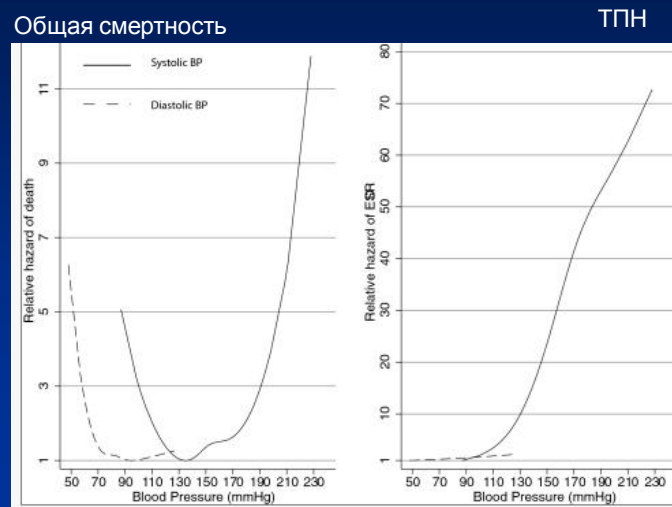
## Целевые значения АД у пациентов с ХБП



\*Интенсивная гипотензивная терапия требует индивидуального подхода с учетом выраженности дисфункции почек

Fagah A., Fafar T.H. Nephron Clin pract 2011;119: с 324-31; Upadhyay H, Uhlrig K. Curr Opin Cardiol 2012 [Epub ahead of print]

## Относительный риск общей смертности и развития ТПН у пожилых пациентов с ХБП в зависимости от уровня АД



## ONTARGET-OFF THE TARGET??

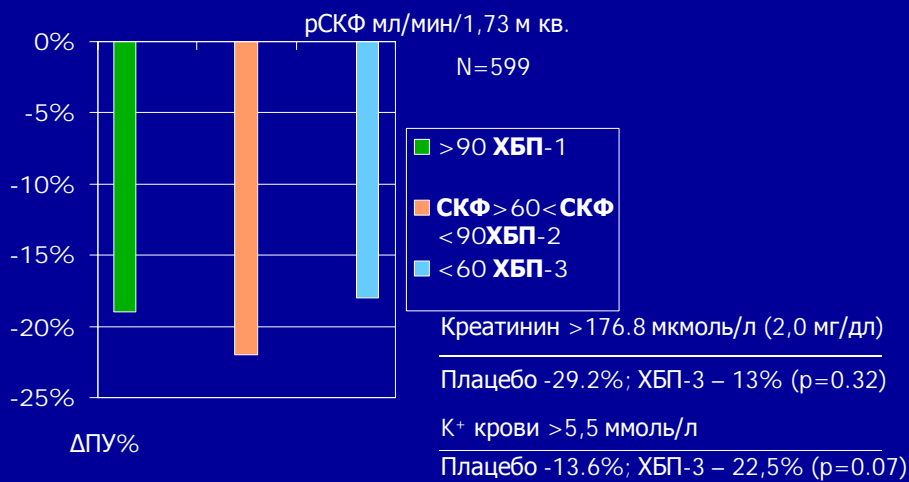
Телмисартан эквивалентен по эффективности рамиприлу у больных с сосудистой патологией и/или сахарным диабетом. Комбинация двух препаратов приводит к нарастанию числа побочных эффектов без клинических положительных результатов

Исходы	Рамиприл (n=8576)%	Телмисартан (n=8542)%	Комбинация P+T	TvsP	KTvsP
Относительный риск (95%ДИ)					
СС смертность	7	7	7,3	1,00 (0,89-1,12)1,05	1,04 (0,93-1,17)
Сердечная недостаточность	6,0	6,3	5,6	(0,93-1,07)	0,94(0,83-1,07)
«Ренальное ухудшение»*	10,2	10,6	13,5	1,04(0,96-1,14)	1,33(1,22-1,44)p<0.001
ТПН, диализ	0,6	0,6	0,8	1,09(0,74-1,61)	1,37(0,94-1,98)н.д.

Примечание: \*Не использовались каких-либо определенных критериев. Учитывалось мнение исследователя о том, что наблюдалось «почечное ухудшение» в связи с которым препараты отменялись.

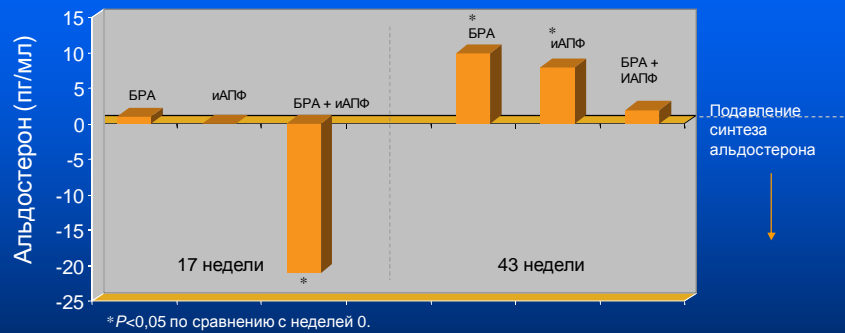
КТ-комбинированная терапия, Т-Телмисартан, Р-Рамиприл. [Yusufs S. et al. NEJM 2008; 358:1547-1556]

Присоединение алискирена (расилеза) к терапии лазартаном (100 мг) больных с СД 2 типа приводит к снижению альбуминурии вне зависимости от стадии ХБП (AVOID)



Persson F. et al. 2010

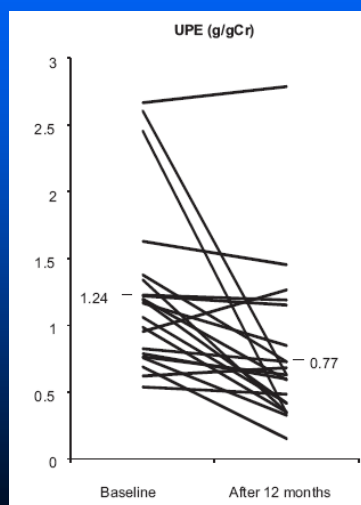
## «Эффект рикошета», несмотря на блокаду ангиотензина II и ингибирование АПФ



- Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) не обеспечивают стойкой блокады альдостерона

С изменениями из McKelvie et al. *Circulation*. 1999;100:1056-1064.

## Лечение эплереноном больных с ХБП II-III ст. (недиабетические нефропатии) приводит к значительному снижению суточной протеинурии (-38%), резистентной к действию ингибиторов РАС



n=21; 12 мес

Эплеренон 25-50 мг/сут

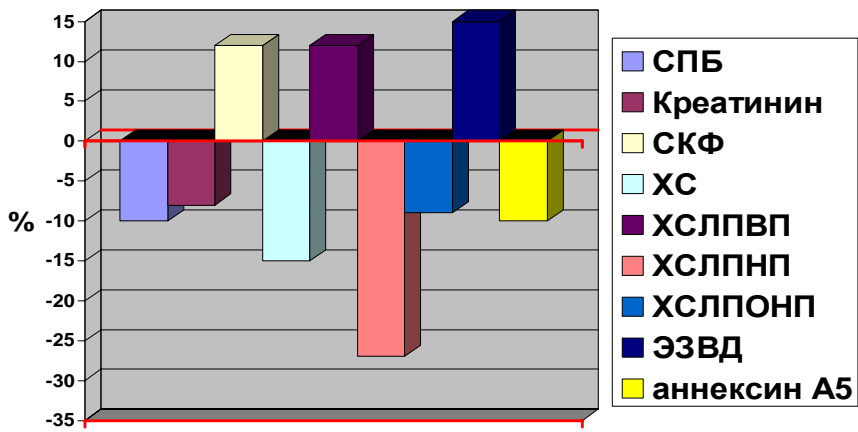
Статистически незначимое повышение калия; СКФ= const

8-недельный курс эплеренона приводит к снижению ПУ (14%), повышению  $K^+$  на 0.1 ммоль/л; СКФ=const

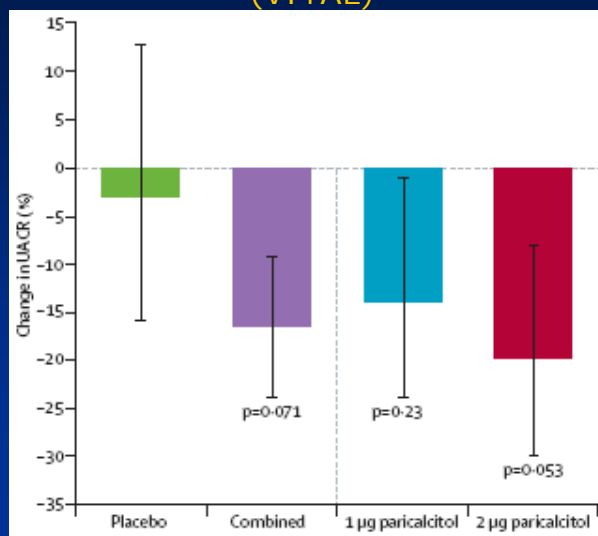
Woesby L. 2011

Tsuboi N. *JRAAS* 2011; 13:113-117

**Влияние 3-месячного курса комбинированной терапии статинами и ИАПФ на клинично-лабораторные показатели у больных ХБП (парный тест Вилкоксона,  $p < 0,05$ )**

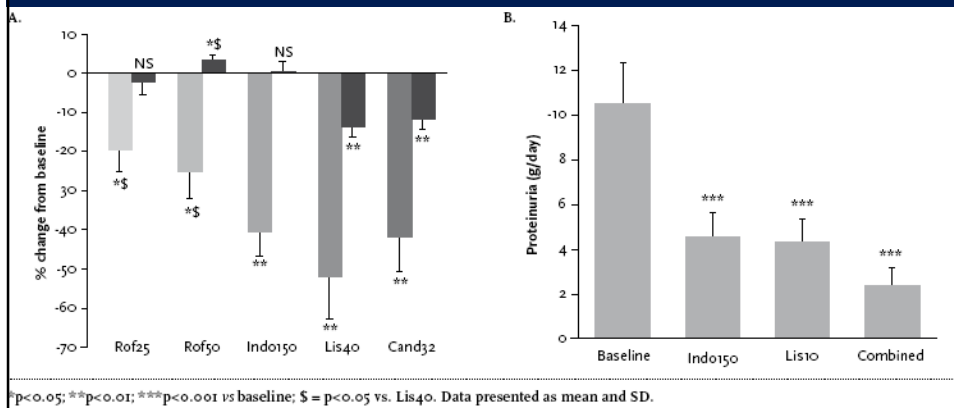


**Дополнительный антипротеинурический эффект парикальцитола у пациентов с СД типа 2 и ХБП 3-4 ст. (VITAL)**



De Zeeuw D. et al. 2010

## Антипротеинурический эффект НПВП (рофеноксиб, индометацин) в сравнении с лизиноприлом



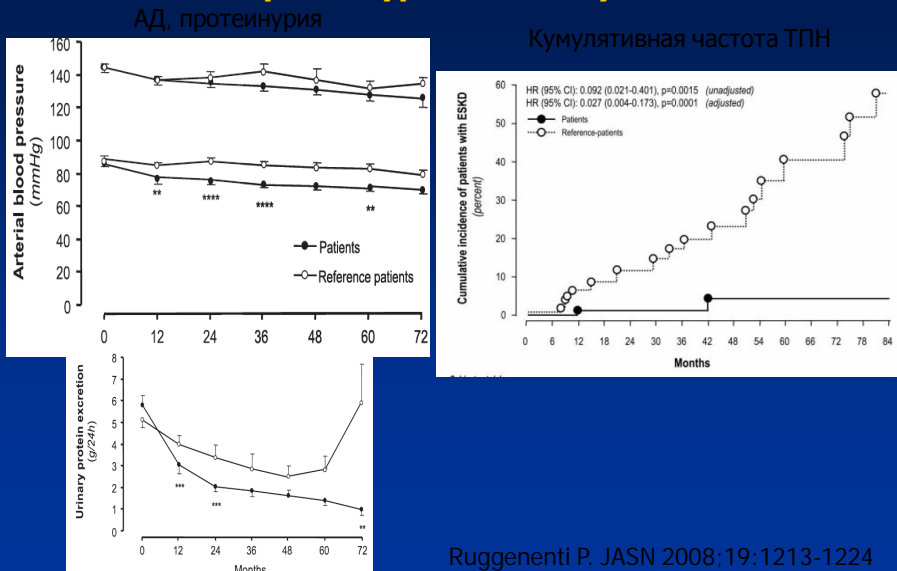
Vogt L. The Netherlands J.Med.2010;68:400-407

## Программа «Клинической ремиссии» - The Remission Clinic Programme

- ТИСЖ (терапевтическое изменение стиля жизни)
    - ↓ Na<sup>+</sup> в диете (50-100 ммоль/сут)
    - ↓ белка (0,8 г/кг/сут)
    - ↓ фосфатов (850-1000 мг/сут)
    - ↑ физической нагрузки (30-50 мин/день)
    - ↓ веса тела (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>)
    - Отказ от курения
  - Верапамил (80-120 мг/сут)
  - и-АПФ, БРА или их комбинация, под контролем K<sup>+</sup> сыворотки крови (<6 ммоль/л) и СКФ (<30% от базального уровня)
  - Статины (аторвастатин 10-20 мг/сут)
  - Длительность лечения 7 лет
- Ruggenenti P. JASN 2008; 19:1213-24; The Remission Clinic Task Force J Nephrol 2011; 24:274-81



## Результаты реализации семилетней программы «Клиническая Ремиссия» у 56 пациентов с ХБП и протеинурией >3 г/сут



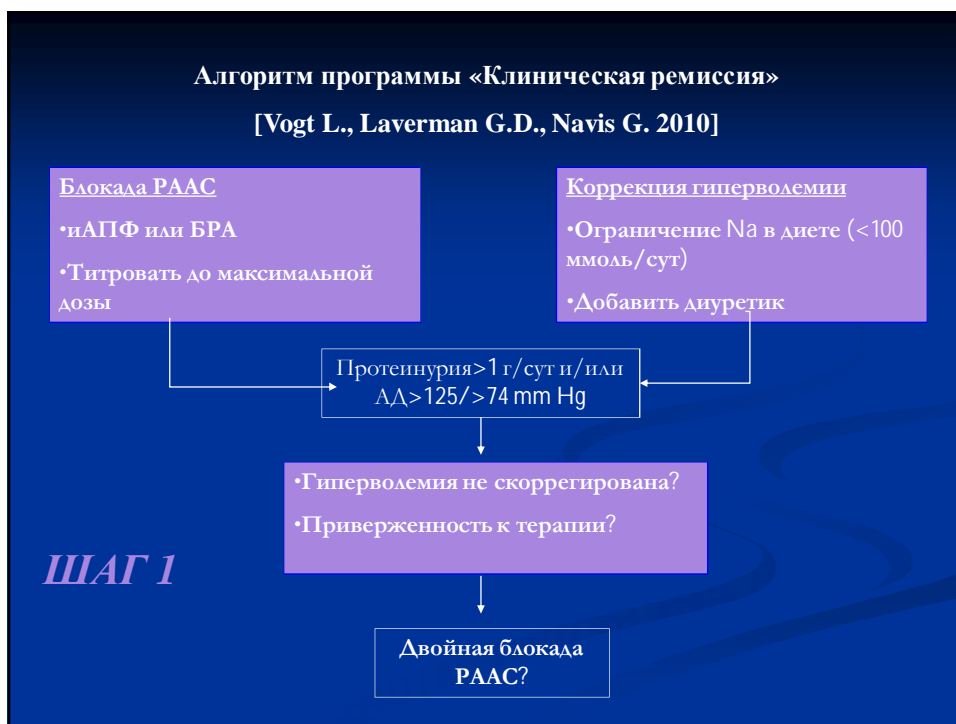
### Алгоритм программы «Клиническая ремиссия»

[Vogt L., Laverman G.D., Navis G. 2010]



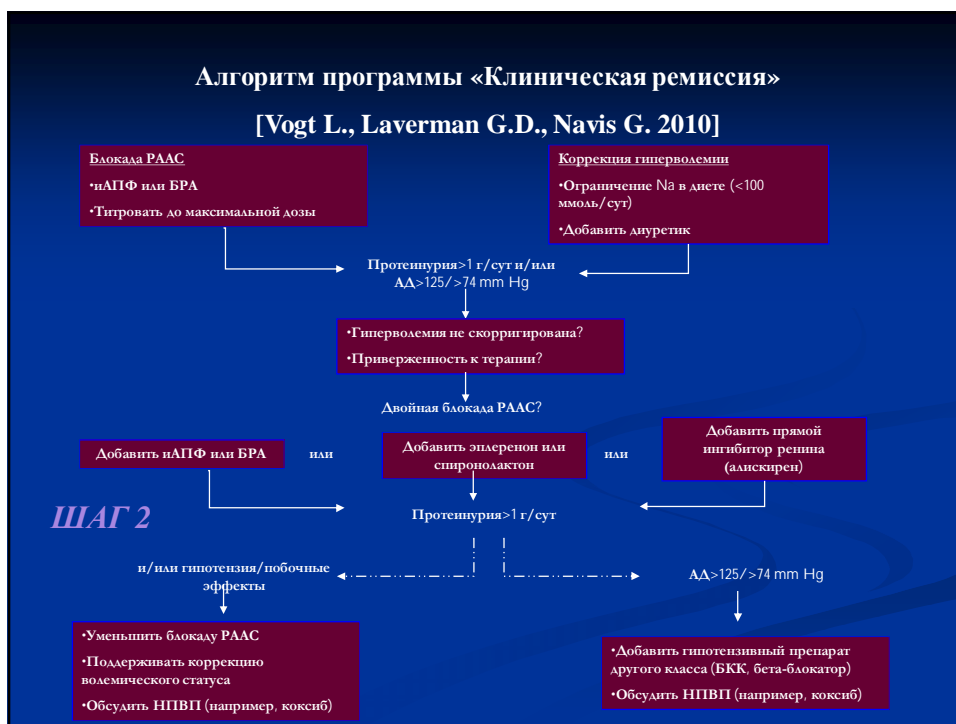
### Алгоритм программы «Клиническая ремиссия»

[Vogt L., Laverman G.D., Navis G. 2010]



### Алгоритм программы «Клиническая ремиссия»

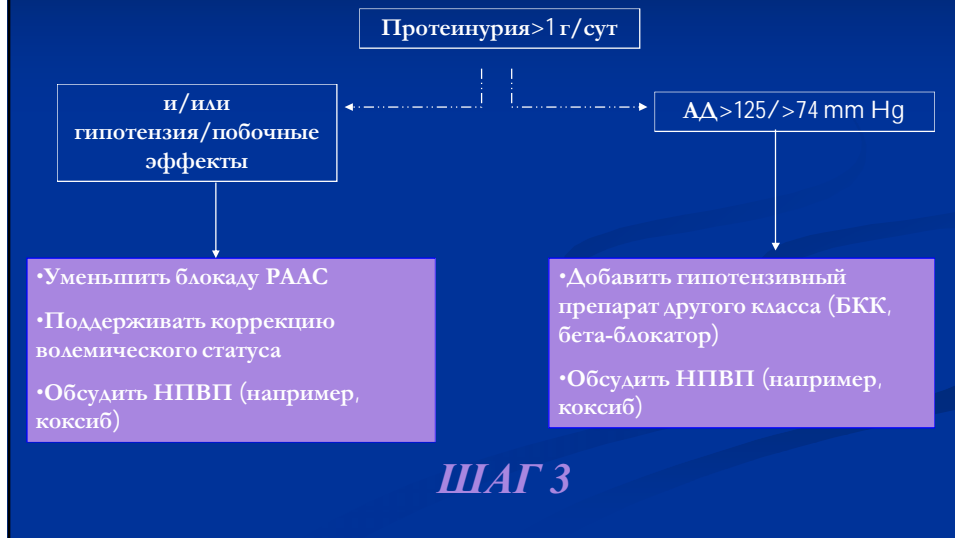
[Vogt L., Laverman G.D., Navis G. 2010]





### Алгоритм программы «Клиническая ремиссия»

[Vogt L., Laverman G.D., Navis G. 2010]



### ■ Медицина XXI века

- Системный биологический подход на основе: генома, транскриптома, протеома, метаболома
- От медицины, основанной на доказательствах, к точной медицине формата П4 (Galas D.J., Hood L. 2009)
  - Предсказательная (predictive)
  - Превентивная (preventive)
  - Персонализированная (personalized)
  - Партнерская (participatory)

*Спасибо за внимание!*

