



Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И.И. Мечникова

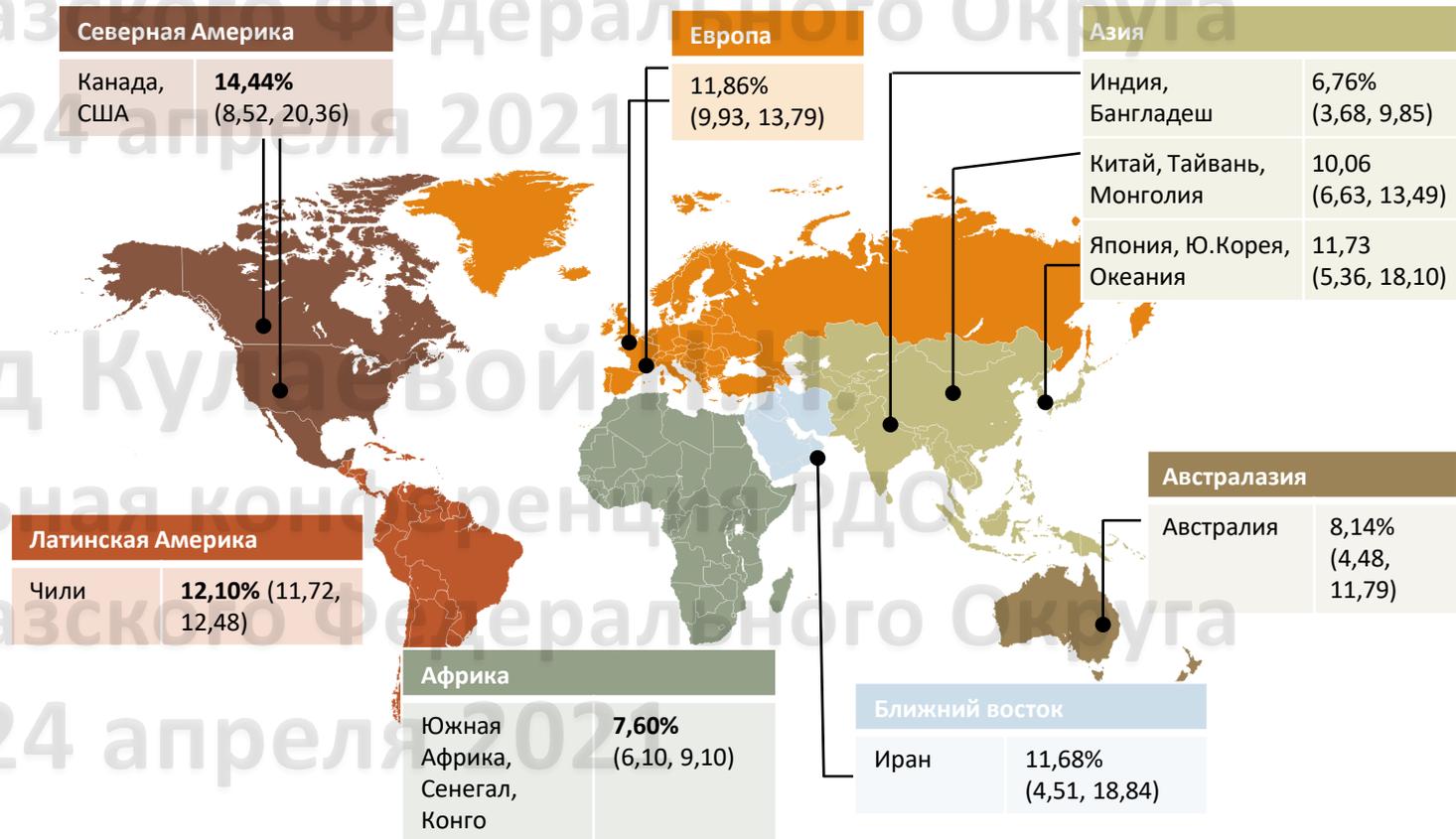
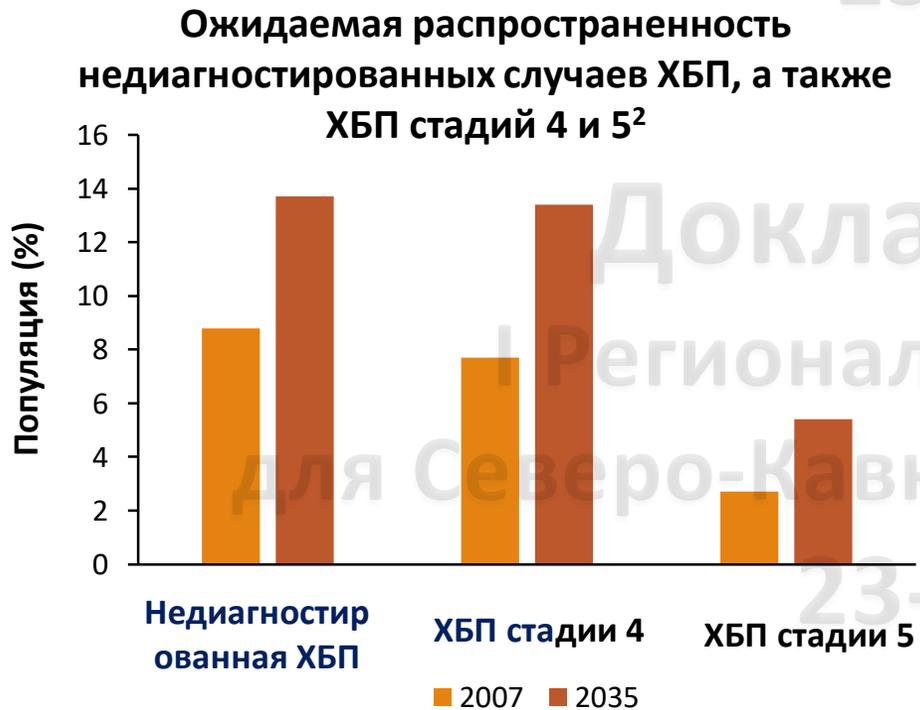
## Нефропротективная терапия вчера и сегодня

Н.Н. Кулаева, доцент кафедры  
внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии  
г. Санкт-Петербург.

# Проблема ХБП актуальна во всем мире

- Распространенность ХБП во всем мире составляет **698 млн случаев**<sup>1</sup>
- Заболеваемость ХБП во всем мире превышает **19 млн**<sup>1</sup>

Расчетная оценка глобальной распространенности ХБП (стадий 3-5) по результатам мета-анализа<sup>3</sup>



ХБП = хроническая болезнь почек

1. Global Burden of Disease Collaborators 2017. *Lancet* 2018;392:1789–1858; 2. Wong LY, et al. *Int J Nephrol* 2018;2018:5196285; 3. Hill NR, et al. *PLoS One* 2016;11:e0158765

# Высокая распространенность недиагностированных случаев ХБП, особенно на ранних стадиях заболевания

Была проведена оценка распространенности ХБП среди 9307 пациентов с СД2 в 466 медицинских центрах первичного звена в США; эти данные были использованы для определения категорий поставленного диагноза, ранее поставленного врачом первичного звена, как истинно положительные (диагноз ХБП), ложноотрицательные (недиагностированная ХБП), истинно отрицательные (без ХБП) или ложноположительные (без ХБП)<sup>1</sup>



**Высокая распространенность недиагностированной ХБП может быть обусловлена бессимптомным течением ХБП на ранних стадиях. Как правило, симптоматика проявляется на стадиях 4 или 5<sup>2,3</sup>**

<sup>а</sup> Процент исследуемой популяции с ХБП на указанной стадии.

ХБП = хроническая болезнь почек; СД2 = сахарный диабет типа 2

# Хроническая болезнь почек – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистая смертность среди больных хронической болезнью почек в 10-20 раз выше, чем в популяции

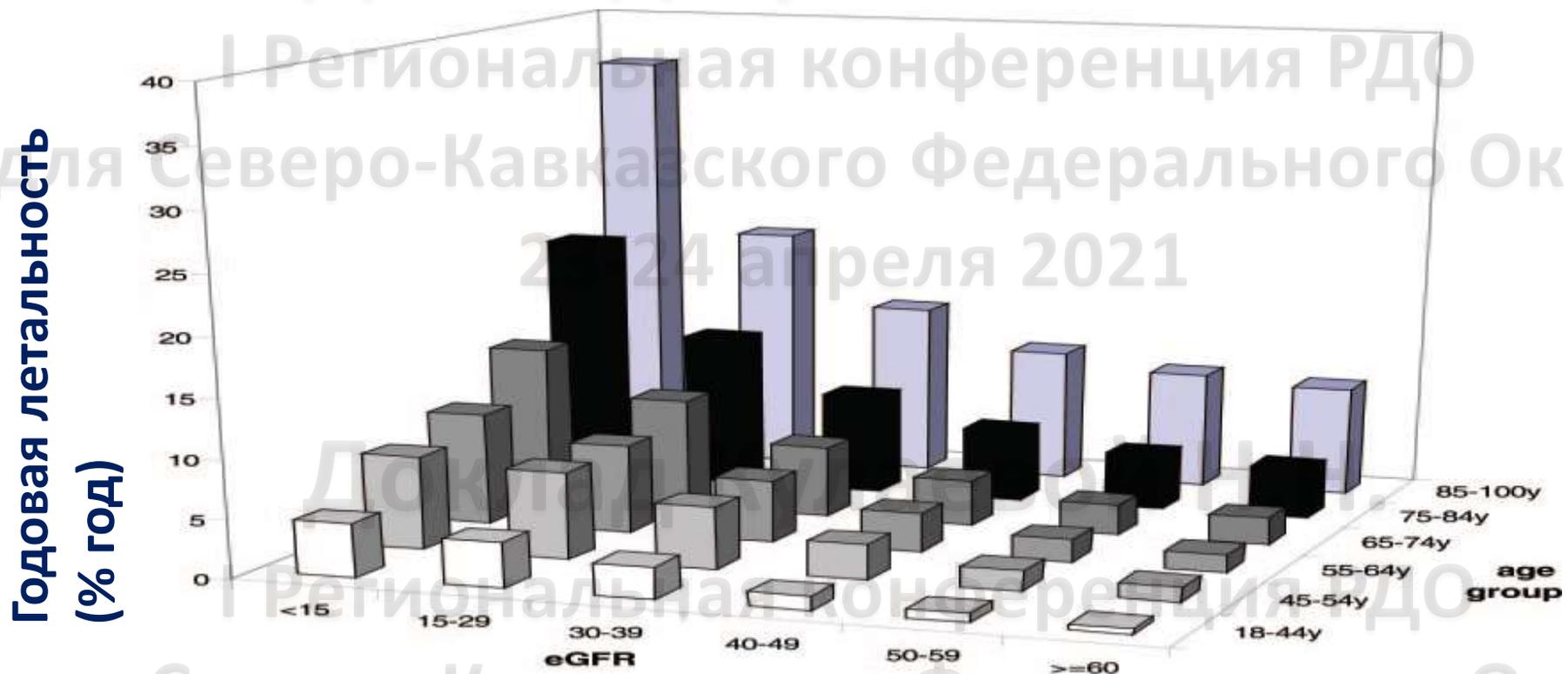
Заболевания сердца самая частая (более 50%) причина смерти пациентов, находящихся на гемодиализе

Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациента с ХБП в 25 -100 раз выше, чем риск терминальной почечной недостаточности

Моисеев В.В. и соавт. Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 7-37

Wanner et al. Lancet 2016; 388: 276-288

# Снижение СКФ сопровождается увеличением риска смерти во всех возрастных группах (128 центров США, n=2 598 548)



	18-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-100
≥ 60	0.42	1.25	1.48	2.31	4.40	9.47
50-59	0.76	1.73	1.95	2.62	4.78	10.07
40-49	1.20	2.99	3.33	3.92	6.19	11.40
30-39	2.68	5.30	5.33	6.08	8.60	14.74
15-29	3.81	7.42	7.54	9.50	13.16	20.95
<15	4.55	7.96	9.54	13.32	21.24	35.99

# Нефропротективную терапию определяют

I Региональная конференция РДО

**ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП**      **ФАКТОРЫ, ОСЛОЖНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ ХБП**

Высокая степень протеинурии

ССЗ

Плохо контролируемая АГ

Минеральные и костные нарушения

Плохой контроль гликемии

Анемия

Курение

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

Adopted from: K/DOQI clinical practice guidelines for CKD: evaluation, classification, and stratification. American Journal of kidney diseases, 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266

# Нефропротективная терапия

Замедление темпов прогрессирования ХБП (специфическая ренопротекция)

**Предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений**  
(неспецифическая кардиоренопротекция):

нормализация артериального давления

коррекция дислипидемии

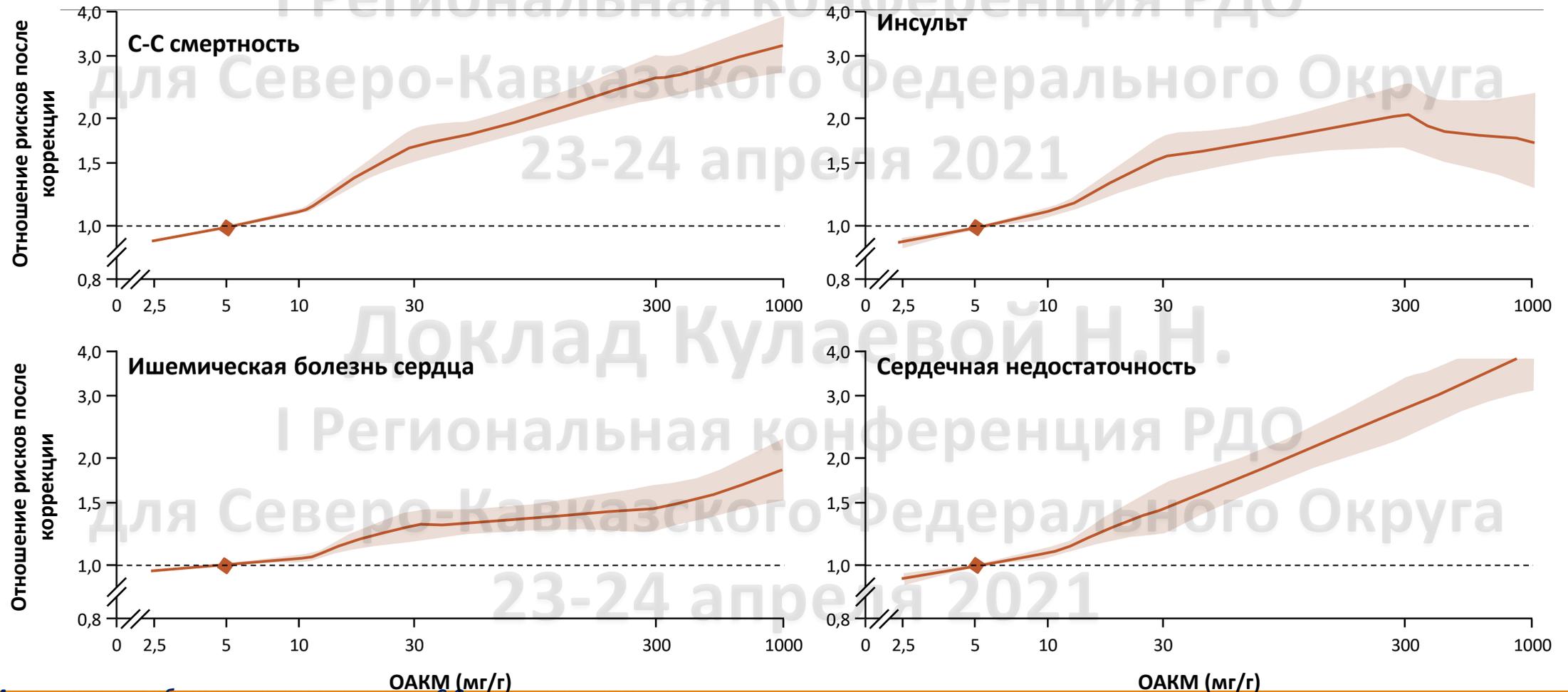
коррекция гипергликемии

коррекция костно-минеральных нарушений

лечение анемии

# Протеинурия - фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности

Сердечно-сосудистые исходы в зависимости от ОАКМ<sup>а</sup>



ОАКМ = отношение альбумина к креатинину в моче; С-С = сердечно-сосудистая.

<sup>а</sup> Референсное значение – 5 мг/г (указано ромбами)

# Блокада РААС – основа нефропротекции

Доклад Кулаевой Н.Н.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

Недиабетические  
нефропатии с  
протеинурией

СД 2 типа + АГ

Диабетическая  
нефропатия с  
протеинурией

СД 2 типа с  
МАУ

Ингибиторы АПФ

Блокаторы рецепторов  
ангиотензина II

EUCLID

AIPRI

REIN

AASK

MICRO  
HOPE

RENAAL

IDNT

ROADMAP

MARVAL

IRMA2



# Дозирование блокаторов РААС по СКФ

Препарат		Начальная доза (мг)	Максимальная доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ мл/мин		
				> 50	10-50	<10
иАПФ	каптоприл	6.25 x 3 p/сут	50 x 3 p/сут	100	75	50
	эналаприл	2,5 x 2 p/сут	10-20 x 2 p/сут	100	75-100	50
	лизиноприл	2.5-5 мг/сут	20-35 мг/сут	100	50-75	25-50
	рамиприл	2,5 мг/сут	5 мг/сут	100	50-75	25-50
	трандоприл	0.5 мг/сут	4 мг/сут	100	50-100	50
БРА	кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут	коррекции дозы не требуется		
	Валсартан	40 X 2p/сут	160 x2 p/сут			
	лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут			

# Нормализация артериального давления.

Целевые уровни АД:

У больных с оптимальной степенью альбуминурии (менее 10 мг/г) – систолическое АД менее 140 и диастолическое менее 90 мм рт. ст.;

при более высокой степени альбуминурии или наличии протеинурии – систолическое АД менее 130 и диастолическое менее 80 мм рт. ст.

Строгий контроль АД – опасен у пожилых пациентов, при распространенном атеросклерозе со склонностью к развитию эпизодов гипотонии. У этих больных приемлемым уровнем систолического АД следует считать 140–160 мм рт. ст.

KDIGO Clinical Practice Guideline 2012. Практические Клинические рекомендации KDIGO 2012.

Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению». Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России. Руководитель группы А.В.Смирнов. Москва, 2012. – 45с. <http://journal.nephrolog.ru/ckd>.

# Антигипертензивная терапия

в общей популяции – лучший результат в защите сосудов и снижении альбуминурии - при интенсивном лечении.

*Xie X et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016*

При ХБП – цель: АД < 140/90 ммHg (или < 130/80 при протеинурии > 1 г/сут) , 387, 435–443.

- попытки интенсифицировать гипотензивную терапию до достижения АД < 120/80 ммHg приводили к ускорению снижения функции почек (правда, при снижении рисков СС событий). Чаще развивались эпизоды ОПП
- нефропротективный эффект гипотензивной терапии был существенно ниже при протеинурии < 1 г/сут
- В целом, более интенсивный контроль АД способствует улучшению выживаемости при ХБП3-5

Malhotra R et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in CKD3-5:

A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern. Med. 2017, 177, 1498–1505

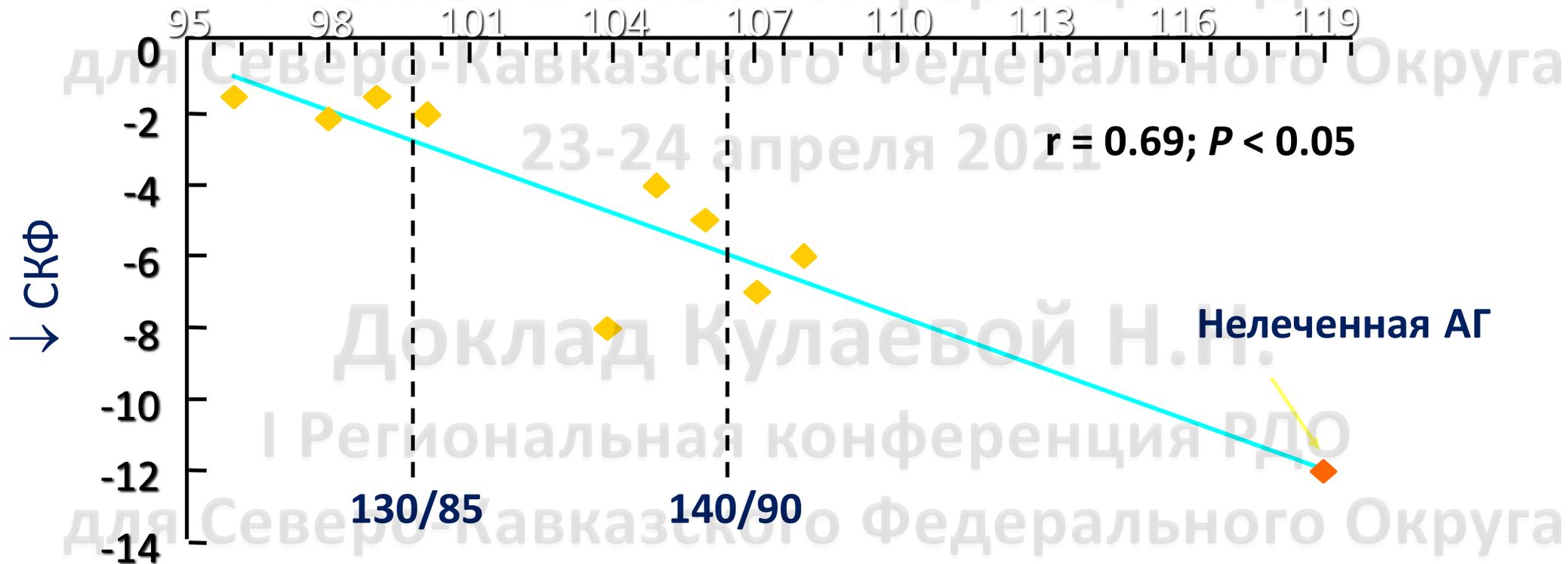
# Целевые цифры артериального давления

Возраст (лет)	Целевые значения офисного САД (мм рт ст)					Целевые значения офисного ДАД
	Гипертония	+ Диабет	+ХБП	+ИБС	+ инсульт/ТИА	
18-65	130 -120	130 -120	<140 до 130	130 -120	130 -120	70-79
65-79	130-139	130-139	130-139	130-139	130-139	70-79
≥ 80	130-139	130-139	130-139	130-139	130-139	70-79
Целевые значения офисного ДАД	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79

# Рекомендации по лечению АГ у больных ХБП



# Достижение стабильного целевого АД - главное условие эффективной нефропротекции



# Фибрилляция предсердий и ХБП



Риск фибрилляции предсердий

Риск инсульта и системных эмболий

Риск кровотечений

**РКИ**

- ✓ Антикоагулянты уменьшают риск инсульта и системных эмболий
- ✓ ПОАК как минимум не хуже варфарина

**Когортные исследования**

- ✓ Антикоагулянты уменьшают /не уменьшают риск инсульта и системных эмболий

**РКИ**

- ✓ Нет завершённых исследований ПОАК против варфарина
- ✓ РКИ планируются или идут

**Внимание!**

- ✓ ПОАК медленнее выводятся почками при ХБП 4-5 ст
- ✓ Варфарин стимулирует кальцификацию/ прогрессирующее ухудшение функции почек

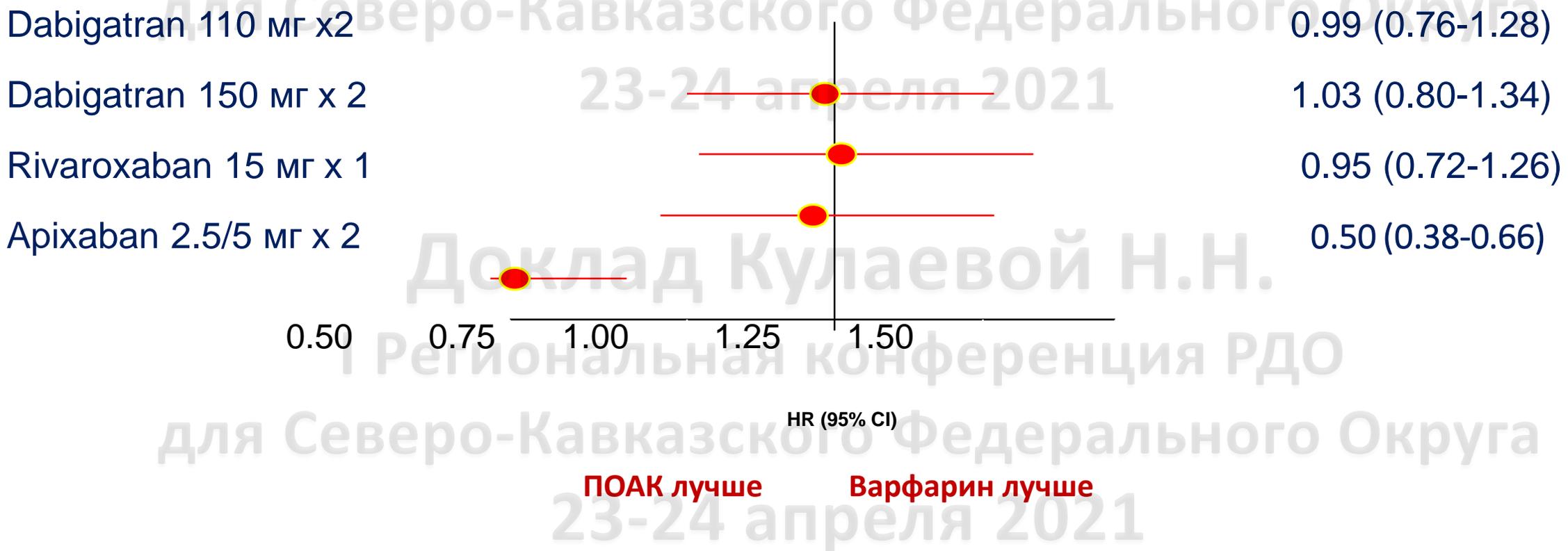
ХБП – хроническая болезнь почек  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
РКИ – рандомизированные клинические исследования

# Клиническая характеристика пациентов и подбор дозового режима в исследованиях III фазы ПОАК у пациентов с ФП

	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET-AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)	Эдоксабан (ENGAGE AF-TIMI)
<b>Почечный клиренс</b>	<b>80%</b>	<b>35%</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>
число пациентов	18 113	14 264	18 201	21 105
<b>Доза</b>	150 мг или 110 мг 2 раза в день x 2	20 мг x 1 раз в день	5 мг x 2 раза в день	60 мг или 30 мг 1 раз в день x
<b>Критерий исключения по ХБП</b>	<b>КК &lt; 30 мл/мин</b>	<b>КК &lt; 30 мл/мин</b>	<b>КК &lt; 25 мл/мин</b>	<b>КК &lt; 30 мл/мин</b>
<b>Снижение дозы по СКФ</b>	нет	15 мг x 1 раз в день если КК < 30-49 мл/мин	2,5 мг 2 раза в день при наличии как минимум 2 факторов из 3: возраст ≥ 80 лет; вес ≤ 60 кг; креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л	30 мг (или 15 мг) x 1 раз в день если КК < 50 мл/мин
<b>% пациентов с ХБП</b>	20% с КК 30-49 мл/мин	21% с КК 30-49 мл/мин	15% с КК 30-50 мл/мин	19% с КК < 50 мл/мин
<b>↓ риска инсульта и системной эмболии</b>	Нет связи с ХБП	Нет связи с ХБП	Нет связи с ХБП	N/A
<b>↓ риска больших кровотечений по сравнению с варфарином</b>	Снижение риска больших кровотечений при СКФ > 80 мл/мин вне зависимости от дозы	Такой же риск больших кровотечений	Снижение риска больших кровотечений	N/A

# ПОАК против варфарина при нарушениях функции почек (pСКФ <50 мл/мин)

**Большие кровотечения** **OR (95% CI)**



Hart RG, et al. Nat Rev Nephrol 2012; 8: 569-78. Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009; 361:1139. Fox KAA et al. Euro Heart J 2011; 32: 2387. Granger C, et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981.

# Антикоагулянтная терапия

Риск тромбоземболических событий, особенно на фоне ФП привел к широкому распространению антикоагулянтной терапии.

Начиная с ХБПЗ-Б стадии по многочисленным статистикам варфарин не снижает риски тромботических осложнений, но увеличивает риски геморрагических осложнений.

Keskar V et al. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int.* 2017, 91, 928-36.

Варфарин – антагонист витамина К – важнейшего ингибитора сосудистой кальцификации, к которой склонны пациенты с ХБП

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) - нижняя граница СКФ для их применения только недавно достигла выраженных степеней ХБП, и убедительная информация ещё отсутствует.

Vanholder R et al. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in CKD. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6). pii: E237 Loss in CKD. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6). pii: E237.

# Влияние на кальцификацию сосудов АВК и ПОАК



По сравнению с варфарином АВК – антагонисты витамина К; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

1. Van Gorp RH, Schurgers LJ. Nutrients 2015;7:9538–9557.

# EHRA 2018: пациентам с ФП рекомендован регулярный контроль функции почек, даже если у них нет диагноза ХБП



Частота контроля функции почек	Группы пациентов, получающие ОАК
Ежегодно	Все пациенты с ФП
<b>1 раз в «КлКр/10» месяц</b>	<b>Пациенты с ФП и КлКр <math>\leq 60</math> мл/мин</b>
Как минимум 1 раз в 6 месяцев	Пациенты $\geq 75$ лет (особенно при терапии дабигатраном) или у ослабленных пациентов <sup>#</sup>
По потребности	Каждый раз при подозрении на ухудшение функции почек: <ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекция</li> <li>• использование нефротоксичных сопутствующих препаратов</li> <li>• признаки гиповолемии и дегидратации</li> </ul>

<sup>#</sup> – ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПРИ НАЛИЧИИ 3 ИЛИ БОЛЕЕ КРИТЕРИЕВ: БЕСПРИЧИННАЯ ПОТЕРЯ ВЕСА; ЖАЛОБЫ НА УТОМЛЯЕМОСТЬ; СНИЖЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ РУК;

ФФП- фибрилляция предсердий; ХБП- хроническая болезнь почек; ОАК – пероральные антикоагулянты;

КлКр – клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта

# Дислипидемия и ХБП

В общей популяции – коррекция гиперхолестеринемии статинами предотвращает СС-события, а у пациентов с другими рисками – даже в отсутствие гиперхолестеринемии.

Collins R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016, 388, 2532–2561.

При ХБП у части пациентов холестеринемия снижается в рамках снижения показателей нутриционного статуса. В результате гиперхолестеринемия по мере снижения функции почек все в меньшей степени определяет прогноз.

**KDIGO** предлагает терапию статинами не на основе уровня ХС, а на основе наличия факторов риска СС-патологии (без контроля уровня ХС – кроме случаев тяжелой или вторичной гипер-холестеринемии или -триглицеридемии)

В мета-анализе статины не замедляли прогрессирование ХБП, хотя и снижали протеинурию.

Vanholder R et al. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in CKD. Toxins (Basel). 2018;10(6). pii: E237.

Замедление снижения функции происходило при ХБПЗБ-5 (но не ХБП1-3А) и при протеинурии >1 г/сут (но не при < 1 г/сут)

Hu PJ et al. Effect of Statins on Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients. Sci Rep. 2018 Nov 2;8(1):16276.



# 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

**The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)**

**Authors/Task Force Members: François Mach\*** (Chairperson) (Switzerland), **Colin Baigent\*** (Chairperson) (United Kingdom), **Alberico L. Catapano<sup>1\*</sup>** (Chairperson) (Italy), **Konstantinos C. Koskinas** (Switzerland), **Manuela Casula<sup>1</sup>** (Italy), **Lina Badimon** (Spain), **M. John Chapman<sup>1</sup>** (France), **Guy G. De Backer** (Belgium), **Victoria Delgado** (Netherlands), **Brian A. Ference** (United Kingdom), **Ian M. Graham** (Ireland), **Alison Halliday** (United Kingdom), **Ulf Landmesser** (Germany), **Borislava Mihaylova** (United Kingdom), **Terje R. Pedersen** (Norway), **Gabriele Riccardi<sup>1</sup>** (Italy), **Dimitrios J. Richter** (Greece), **Marc S. Sabatine** (United States of America), **Marja-Riitta Taskinen<sup>1</sup>** (Finland), **Lale Tokgozoglul<sup>1</sup>** (Turkey), **Olov Wiklund<sup>1</sup>** (Sweden)

# Целевые значения ЛПНП

Рекомендация	Класс	Уровень
При <b>вторичной профилактике</b> у пациентов <b>очень высокого риска</b> ЛПНП необходимо снизить $\geq 50\%$ от исходного значения и <b>добиться целевого значения <math>&lt; 1.4</math> ммоль/л</b> ( $< 55$ mg/dL)	I	A
При <b>первичной профилактике</b> у пациентов <b>очень высокого риска</b> , но без семейной гиперхолестеринемии ЛПНП необходимо снизить $\geq 50\%$ от исходного значения и <b>добиться целевого значения <math>&lt; 1.4</math> ммоль/л</b> ( $< 55$ mg/dL)	I	C
При первичной профилактике у пациентов очень высокого риска с семейной гиперхолестеринемией ЛПНП следует рассмотреть снижение $\geq 50\%$ от исходного значения и добиться целевого значения $< 1.4$ ммоль/л ( $< 55$ mg/dL)	IIa	C
У пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые перенесли повторные сосудистые события в течение 2-х лет (не обязательно в том же бассейне, что и первое событие) несмотря на максимальные переносимые дозы статинов, можно рассмотреть снижение ЛПНП $< 1.0$ ммоль/л ( $< 40$ mg/dL)	IIb	B
У пациентов <b>высокого риска</b> ЛПНП необходимо снизить $\geq 50\%$ от исходного значения и добиться целевого значения <b><math>&lt; 1.8</math> ммоль/л</b> ( $< 70$ mg/dL)	I	A
У пациентов умеренного риска ЛПНП следует добиться целевого значения $< 2.6$ ммоль/л ( $< 100$ мг/дл)	IIa	A
У пациентов низкого риска можно рассмотреть снижение ЛПНП $< 3.0$ ммоль/л ( $< 116$ mg/dL)	IIb	A

# Лечение дислипидемий у пациентов ХБП 3-5 ст.

Рекомендации	Класс	Уровень
Статины или комбинация статины/эзетемиб рекомендованы не диализ-зависимым пациентам с ХБП 3-5 стадии	I	A
В случае, если пациенты к моменту инициации диализа находятся на терапии статинами, эзетемибом или их комбинацией, должно быть принято решение о продолжении этой терапии, в частности, у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями	IIa	C
У пациентов с диализ-зависимой ХБП, не имеющих атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, инициация терапии статинами не рекомендована	III	A

## Статины – нефропротективное действие

**снижают ЛПНП и ЛПОНП** (фактор прогрессирования ХБП, индуктор эндотелиальной дисфункции и тромбогенеза, модулируют процессы воспаления и фиброза почечной ткани)

**снижают риск сосудистых осложнений:** коронарных, мозговых (атеросклеротические)

Прямое противовоспалительное действие (*Ridker P.M. et al., 2001*)

Коррекция эндотелиальной дисфункции (*O'Driscoll G. et al., 1997*)

Улучшение клубочковой гемодинамики (*Fuiano G et al., 1996*)

Препятствие активации эндотелий зависимого звена гемостаза

Способны подавлять выработку профиброгенных факторов (*Guijarro C. et al., 1996*)

Умеренный антипротеинурический эффект (*Vanholder R et al., 2018. Hu PJ et al. 2018*)

# Рекомендации по коррекции гипертриглицеридемии

**Лечение статинами в качестве первого препарата** для снижения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким риском развития гипертриглицеридемии (Тр более 2,3 ммоль/л).

I-B

У пациентов с высоким риском (Тр -1,5-5,6 ммоль/л) несмотря на лечение статинами следует **рассматривать n3 ПНЖК в сочетании со статином**

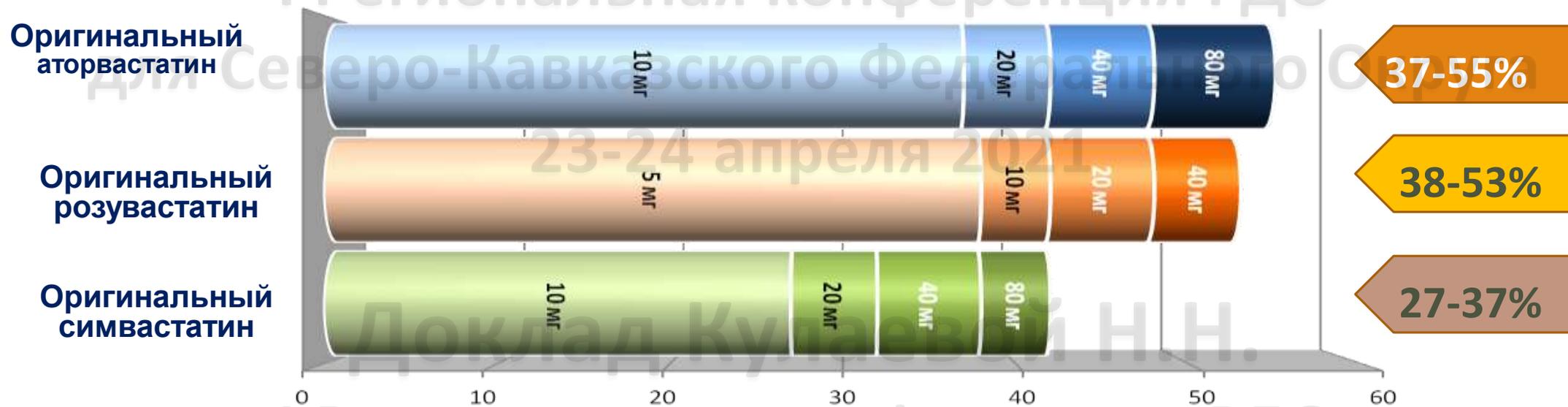
II A-B

Максимально переносимая доза статина – (высокая доза) – статин+эзетимиб. Если цель не достигнута – комбинация с ингибитором PCSK9. Рекомендовано для первичной и вторичной профилактики.

I-A

European Heart Journal (2019) 00, 178 ESC/EAS GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz455

# Аторвастатин (липримар®) в эквивалентных дозах снижает уровень ХС-ЛНП также эффективно как розувастатин и значительно более эффективно, чем симвастатин



- Липримар снижает уровень ХС ЛНП >50%<sup>1,2</sup>  
а также:
- снижает уровень триглицеридов на 14-33%
- повышает уровень ХС ЛВП на 5,1-8,7%

# Коррекция дозы статинов при ХБП

Препарат	СКФ 60-90 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>	СКФ 15-59 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>	СКФ <15 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>	Примечания
<b>Аторвастатин</b>	нет	нет	нет	
Флувастатин	нет	Не определено	Не определено	↓ дозу до ½ при СКФ <30 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>
Ловастатин	нет	↓ до 50%	↓ до 50%	↓ дозу до ½ при СКФ <30 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>
Правастатин	нет	нет	нет	Начать с 10 мг/сут при СКФ <60 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>
<b>Розувастатин</b>	нет	<b>5-10 мг</b>	<b>5-10 мг</b>	Начать с 5 мг/сут при СКФ <30 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> Макс. доза 10 мг/сут
Симвастатин	нет	нет	5 мг	Начать с 5 мг/сут при СКФ <10 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>

# Ингибиторы PCSK9 (защищают рецепторы ЛПНП печени от деградации),

## Показания к назначению

**пациенты с атеросклеротическим ССЗ, очень высокого риска, у которых отмечается значительное повышение уровня холестерина ЛПНП несмотря максимально переносимые дозы статинов с или без параллельного приема эзетимиба, следовательно имеющие чрезвычайно высокий риск неблагоприятного прогноза;**

**пациенты с атеросклеротическим ССЗ и очень высоким сердечно-сосудистым риском, у которых отмечается непереносимость как минимум трех различных статинов и, следовательно, повышенные уровни холестерина ЛПНП;**

**пациенты с семейной гиперхолестеринемией с клинически диагностированным атеросклеротическим ССЗ, высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском и значительно повышенным уровнем холестерина ЛПНП.**

Рекомендация Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза (ESC/EAS) по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов с АССЗ и семейной гиперхолестеринемией (версия 2017 г.)

# Минеральные и костные нарушения при ХБП

Доклад Кулаевой Н.Н.

Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

Изменение лабораторных показателей<sup>1-3,5</sup>

Минеральные и костные нарушения<sup>4</sup>

Кальцификация<sup>1,2</sup>

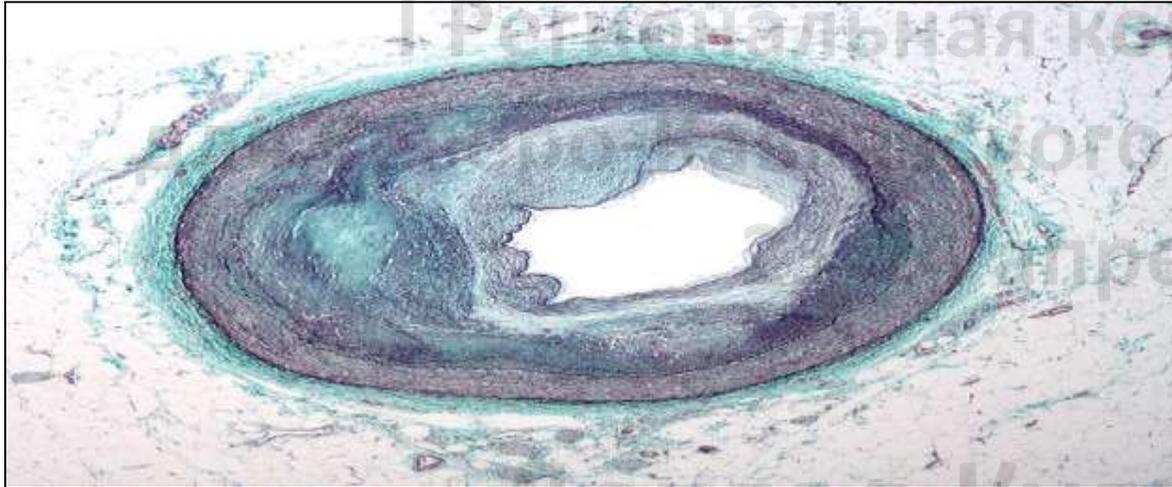
Поражение костей<sup>1</sup>

**МКН при ХБП – системное нарушение, характеризующееся наличием не менее, чем одного из следующих признаков:**

1. Изменение лабораторных показателей (Ca, P, ПТГ или витамин D)
2. Поражение костей (оборот, минерализация, объем, линейный рост, плотность)
3. Кальцификация мягких тканей и/или сосудов

1. Moe S, et al. *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953; 2. Goodman WG. *Semin Dial.* 2004;17:209-216; 3. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201; 4. Goodman WG, et al. *Kidney Int.* 2008;74:276-288; 5. Urena Torres P, et al. *Kidney Int.* 2008;73:102-107.

# Кальцификация сосудов : два типа .



**Интима – атеросклероз**



**Медиа – МКН-ХБП**

**Последствия**

Разрыв бляшки, окклюзия сосуда, ишемия

Жесткость артерии, пульсовое АД, ГЛЖ

**Проявление**

Распространенные заболевания сердечно-сосудистой системы

ХБП, сахарный диабет, старение (склероз Менкеберга)

**Факторы развития**

Липиды, макрофаги, ГМКС, воспаление

Эластин, ГМКС

# Минеральные и костные нарушения: фосфаты

Гиперфосфатемия на всех стадиях ХБП связана с неблагоприятными прогнозами (ускорение прогрессирования ХБП, сосудистая кальцификация, летальность).

У лиц с сохранной функцией почек пребывание в верхней половине нормального диапазона фосфатов связано с повышенными сердечно-сосудистыми рисками (ОИМ, ХСН, ИБС, СС-летальность)

Ограничить потребление органических фосфатов сложно, поскольку они тесно связаны с белками, а ограничение белков грозит развитием белково-энергетической недостаточности.

**Обязательно надо ограничить (лучше исключить) потребление неорганических фосфатов в качестве технологических добавок в полуфабрикаты (исключить полуфабрикаты)**

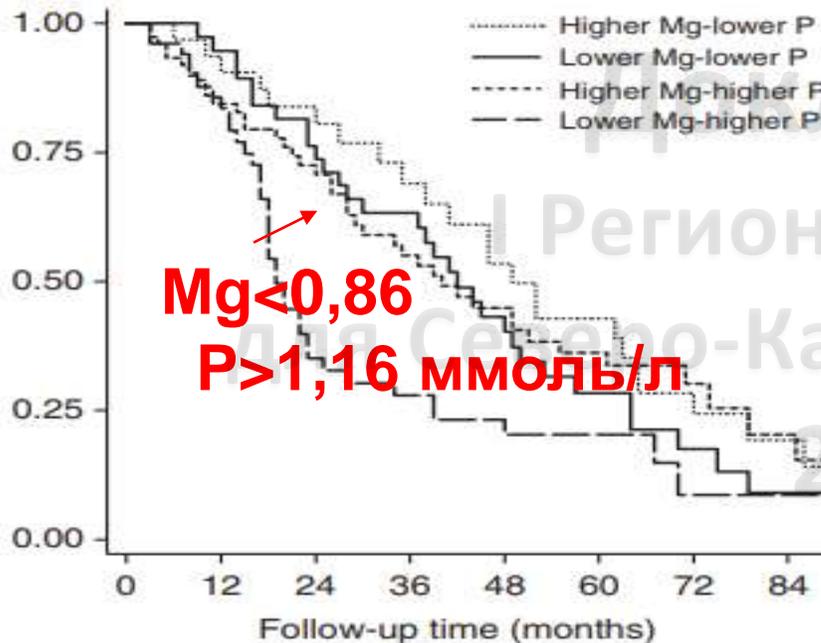
Применение на преддиализных стадиях фосфат - связывающих препаратов, возможно, связано с риском сердечно-сосудистой кальцификации, несмотря на снижение фосфатов и ПТГ

# Минеральные и костные нарушения: магний

Низкий уровень магния способствует остеогенной трансформации сосудистых гладкомышечных клеток, провоцируя сосудистую кальцификацию

В наблюдательном исследовании сравнили 4 группы с высокими-низкими уровням магния ( $> 0,86$  ммоль/л  $>$ ) и фосфатов ( $> 1,16$  ммоль/л  $>$ )

Хуже выживаемость (до тХПН) была только при низком магнии и высоких фосфатах



Sakaguchi Y et al. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(4):833-42.

Death and Dialysis: *Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in CKD.*

*Toxins (Basel).* 2018;10(6). pii: E237.

# Стратегии управления гиперфосфатемией



**Проблему гиперфосфатемии при ХБП необходимо решать комплексно, воздействуя на все звенья патогенеза МКН-ХБП**

**Не существует универсального средства контроля гиперфосфатемии**

# Значение почечной анемии

Увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений

---

Предиктор развития гипертрофии левого желудочка и ИБС

Самостоятельный фактор риска смерти (*обусловлено хронической перегрузкой объемом, развитием ГЛЖ и ХСН*)

Увеличивает частоту госпитализаций у пациентов с ХБП

Ухудшение качества жизни и снижение толерантности к физической нагрузке

Locatelli F. и соавт., 2003

Анемия – фактор увеличивающий экономические потери, связанные с расходами на здравоохранение

# Условия эффективности лечения почечной анемии

Доклад Кулаевой Н.Н.

I Региональная конференция РДО

1. Адекватный режим заместительной почечной терапии (для пациентов, получающих диализ)
2. Оптимальные запасы железа и его назначение
3. Минимизация воспалительной активности
4. Назначение стимуляторов эритропоэза (эпоэтины)

23-24 апреля 2021

Доклад Кулаевой Н.Н.

I Региональная конференция РДО

Российские рекомендации по диагностике и лечению анемии при ХБП, 2016  
для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

# Контроль гликемии

В общей популяции – интенсивный контроль диабета I и II типа приводил к снижению частоты развития альбуминурии.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993, 329, 977–986.  
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998, 352, 837–853.

При ХБП – суб-анализ исследования ACCORD показал в 1,3-1,4 раза большую летальность при интенсивном контроле диабета II типа.

**Коррекция гликемии сложнее при ХБП из-за больших рисков гипогликемий, целевой уровень HbA1C требуется индивидуализировать**

Потребность в инсулине при достижении поздних стадий ХБП снижается со снижением метаболических потребностей

# Варианты пероральной сахароснижающей терапии для пациентов с СД 2 типа и факторами сердечно-сосудистого риска

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны / нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	иНГЛТ-2 аГПП1	метформин, ПСМ, иДПП*4. ТЗД. акарбоза	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза	иНГЛТ-2 аГПП1	метформин. ПСМ. иДПП-4. аргПП-1. ТЗД. акарбоза	ПСМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	иНГЛТ-2	метформин. ПСМ. иДПП-4. аргПП-1, акарбоза	ПСМ (глибенкламид). ТЗД. иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С 1-3а (СКФ * 45 мл/мин/1,73 м2)	иНГЛТ-2 Гликлазид МВ	метформин, ПСМ, иДПП-4, аргПП-1. ТЗД. акарбоза	ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1.73 м2)
ХБП С 3б-5 (СКФ <45 мл/мин/1,73 м2)		метформин (до ХБП С3б), ПСМ (до ХБП С4). иДПП-4	метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1.73 м2). ПСМ (глибенкламид). иНГЛТ-2. ТЗД, акарбоза, иДПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	метформин иНГЛТ-2 аГПП1	идПП-4. акарбоза	ПСМ. ТЗД
Гипогликемии	препараты с низким риском: метформин, иДПП-4. иНГЛТ-2. ТЗД, акарбоза		препараты с высоким риском: ПСМ/глиниды

# Контроль гликемии: ингибиторы котранспортера натрия и глюкозы II типа (SGLT-2)

перенос внимания от глюкозо-центричной к кардио-нефро-протективной терапии сахарного диабета II типа:

уменьшение числа СС-событий  
замедление снижения СКФ, снижение альбуминурии  
(нефропротективный эффект реализуется через снижение доставки Na к ЮГА)

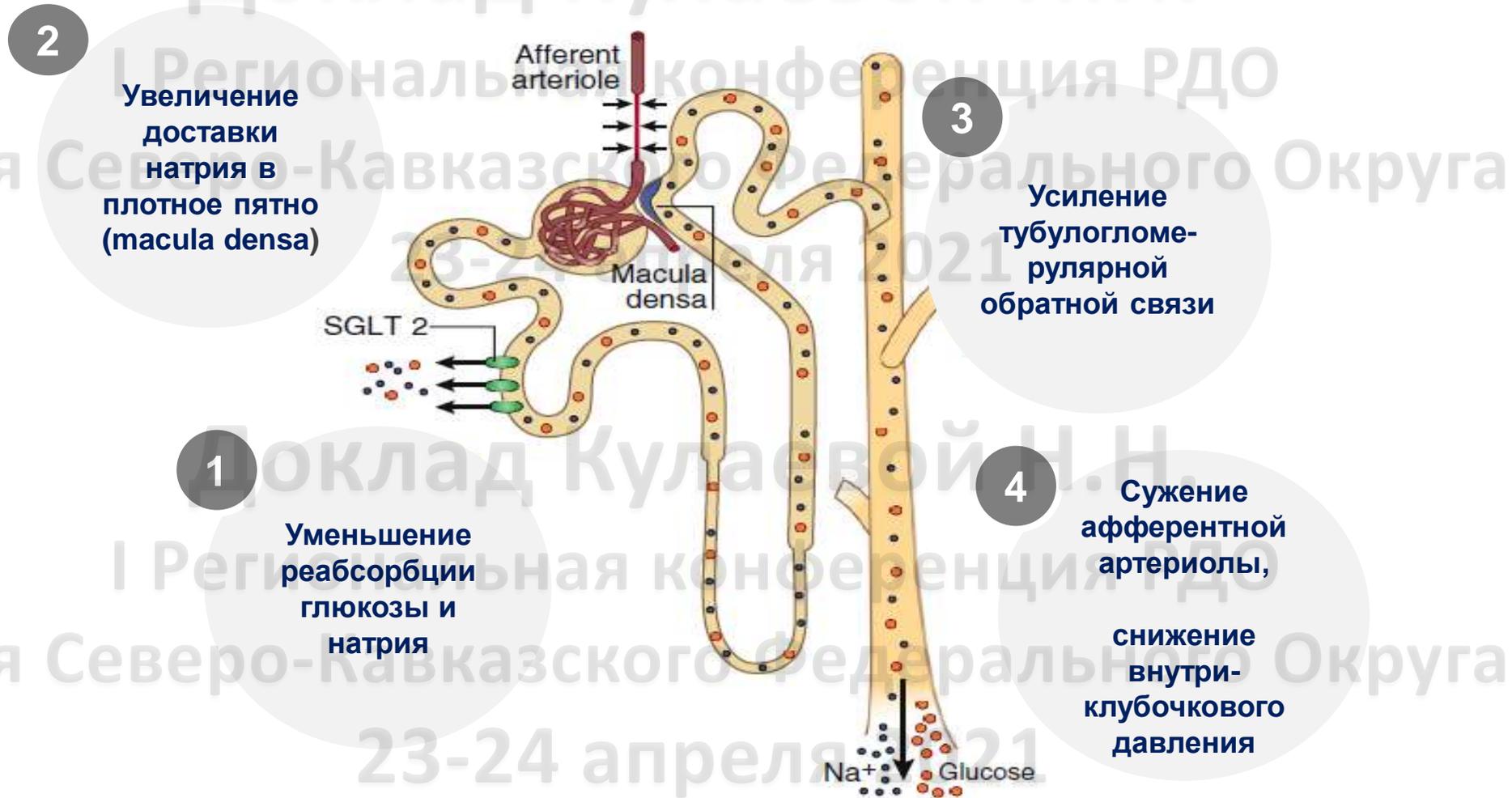
*Abdul-Ghani M. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. Diabetes Care 2016, 39, 717–725.*

*Wanner C. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2016, 375, 323–334. Vanholder R et al. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of*

*Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in CKD. Toxins (Basel). 2018;10(6). pii: E237.*

23-24 апреля 2021

# Механизм действия ингибитора котранспортера натрия и глюкозы II типа (SGLT-2)



# SGLT 2- ингибиторы котранспортера натрия и глюкозы II типа (глифлозины): потенциальные механизмы нефропротективного действия

- Уменьшение артериального давления
- Уменьшение жесткости артериальных сосудов
- Улучшение эндотелиальной функции
- Уменьшение интерстициального объема по сравнению с интраваскулярным объемом
- Уменьшение преднагрузки и постнагрузки
- Увеличение гематокрита
- Уменьшение активации симпатической нервной системы

Сосудистые  
и  
гемодинамические  
эффекты

Почечные  
эффекты

- Уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы
- Уменьшение внутриклубочкового давления
- Увеличение натрийуреза, глюкозурии и урикозурии
- Уменьшение альбуминурии
- Уменьшение ренального оксидативного стресса
- Сохранение функции почек
- Увеличение эритропоэтина

Механизмы и  
эффекты  
иНГЛТ-2

- Уменьшение гипертрофии миокарда и фиброза
- Обратное ремоделирование сердца
- Улучшение энергетики миокарда
- Уменьшение кардиального оксидативного стресса
- Ингибирование Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обменника
- Уменьшение накопления эпикардального жира

Кардиальные  
эффекты

Метаболические  
эффекты

- Потеря веса
- Уменьшение общего и висцерального ожирения
- Увеличение захвата мышцами свободных жирных кислот
- Повышение чувствительности к инсулину
- Снижение уровня мочевой кислоты
- Уменьшение стеатоза печени и гепатоцеллюлярного повреждения

# DAPA-SKD: Дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек<sup>1,2</sup>

## Цель

Оценить, снижает ли лечение дапаглифлозином по сравнению с плацебо риск почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП с СД2 или без него, которые получали стандартную терапию, включая максимальную переносимую дозу иАПФ или БРА



ТПН определяется как потребность в диализе (перитонеальный или гемодиализ) в течение не менее 28 дней или трансплантации почки или устойчивое снижение рСКФ  $< 15$  мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> в течение не менее 28 дней.

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; АНЦА - антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности; СД – сахарный диабет; UACR – соотношение альбумин/креатинин мочи.

# Страны, участвовавшие в исследовании DAPA-CKD<sup>1,2</sup>

Доклад Кулаевой Н.Н.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

## Северная Америка

Канада (n=280)

США (n=533)

## Западная Европа:

Дания (n=45)

Германия (n=138)

Испания (n=260)

Швеция (n=40)

Великобритания (n=60)

## Восточная Европа:

Венгрия (n=140)

Польша (n=103)

**Россия (n=255)**

Украина (n=192)

## Азия

Китай (n=210)

Индия (n=201)

Япония (n=244)

Филиппины (n=115)

Южная Корея (n=294)

Вьетнам (n=282)

## Латинская Америка

Аргентина (n=235)

Бразилия (n=302)

Мексика (n=154)

Перу (n=221)

21  
страна



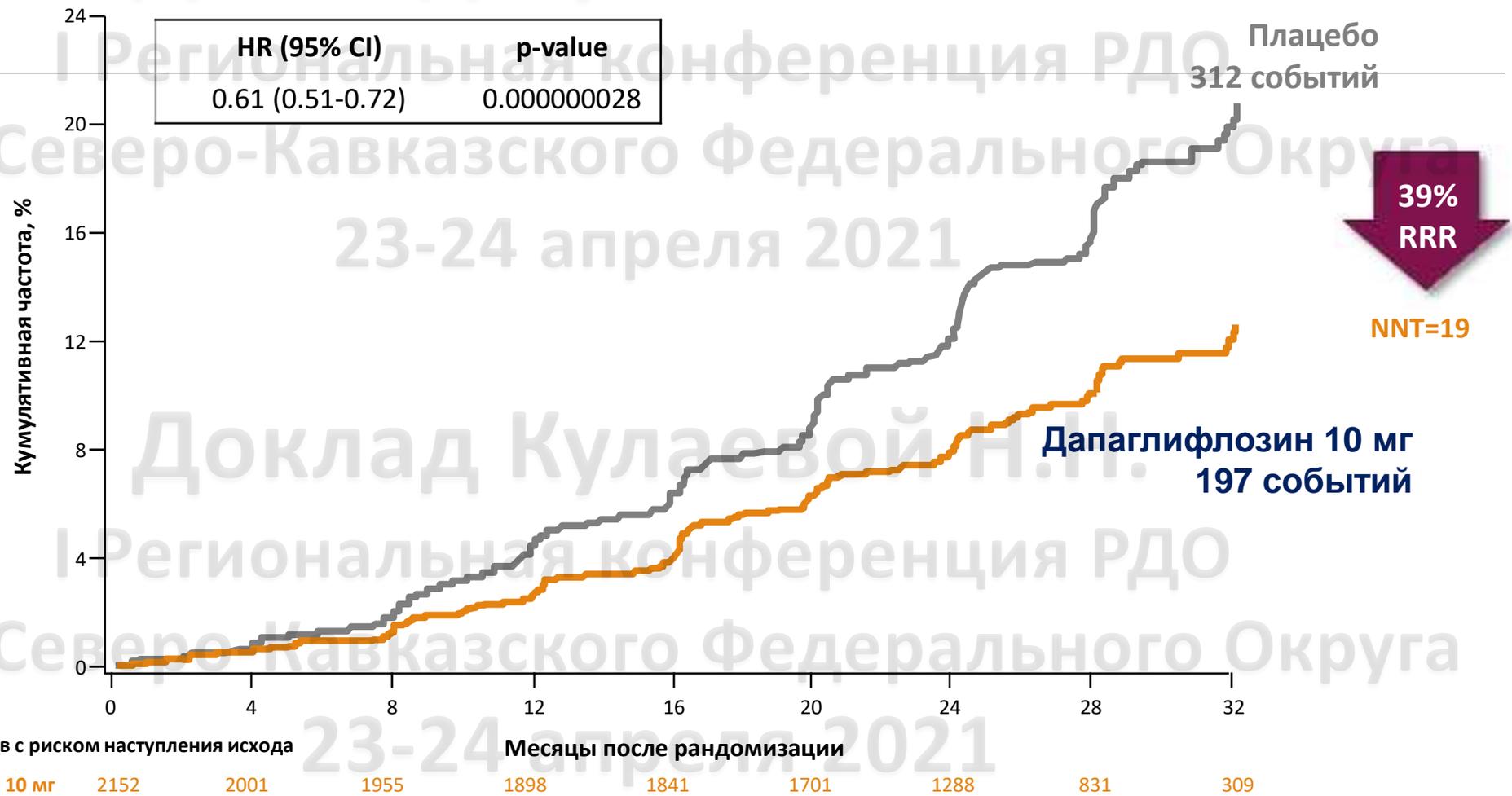
386  
центров



пациент  
а4304



# Первичная конечная точка: устойчивое снижение рСКФ $\geq 50\%$ , ТПН, почечная или сердечно-сосудистая смерть<sup>a</sup>



<sup>a</sup>ТПН определяется как потребность в диализе (перитонеальном или гемодиализе) в течение не менее 28 дней и ли трансплантации почки или рСКФ  $<15$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup> не менее 28 дней. Почечная смерть определялась как смерть из-за ТПН, когда диализ был намеренно прекращен по какой-либо причине.<sup>2</sup> СС – сердечно-сосудистый; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HR – отношение рисков; ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности; NNT = number needed to treat (число больных, которых необходимо пролечить); RRR = снижение относительного риска.

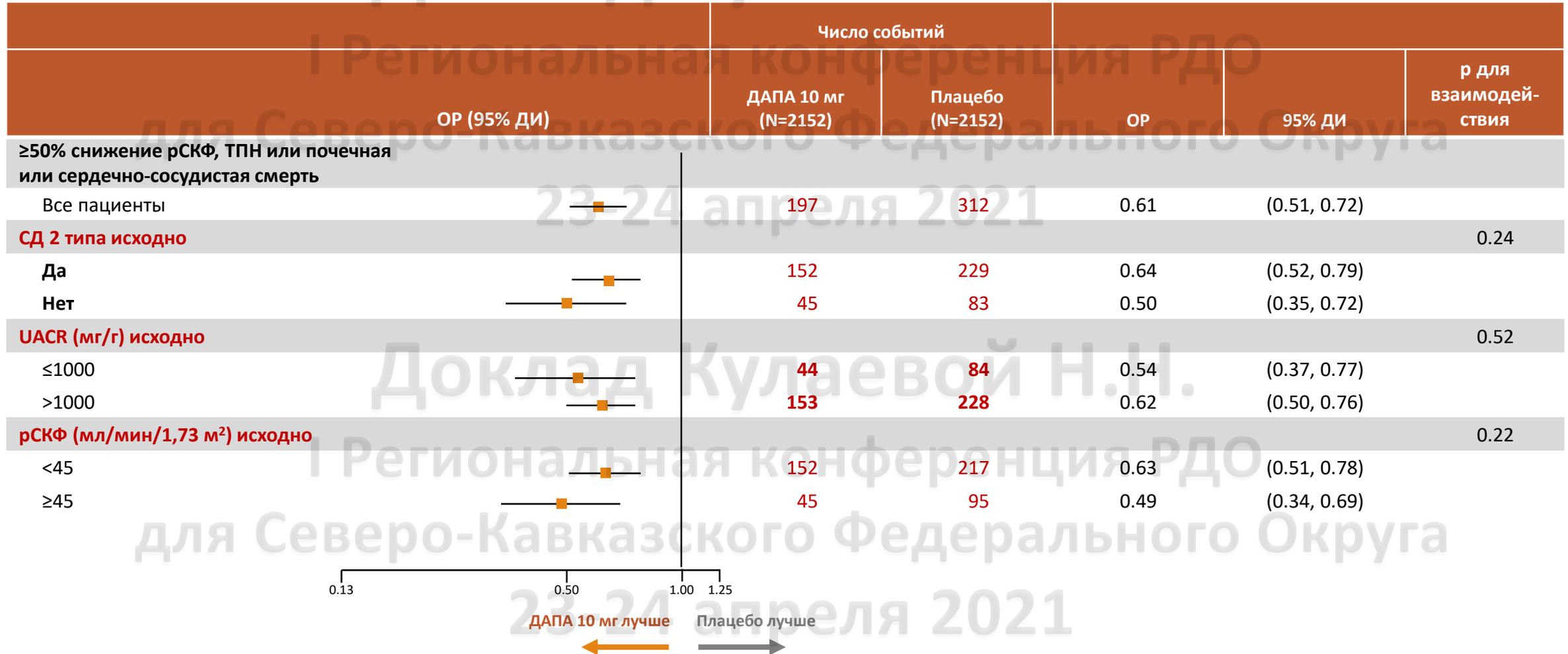
# Первичная конечная точка: преимущество от лечения характерно для всех заранее определенных подгрупп

Доклад Кулаевой Н.Н.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021



Доклад Кулаевой Н.Н.

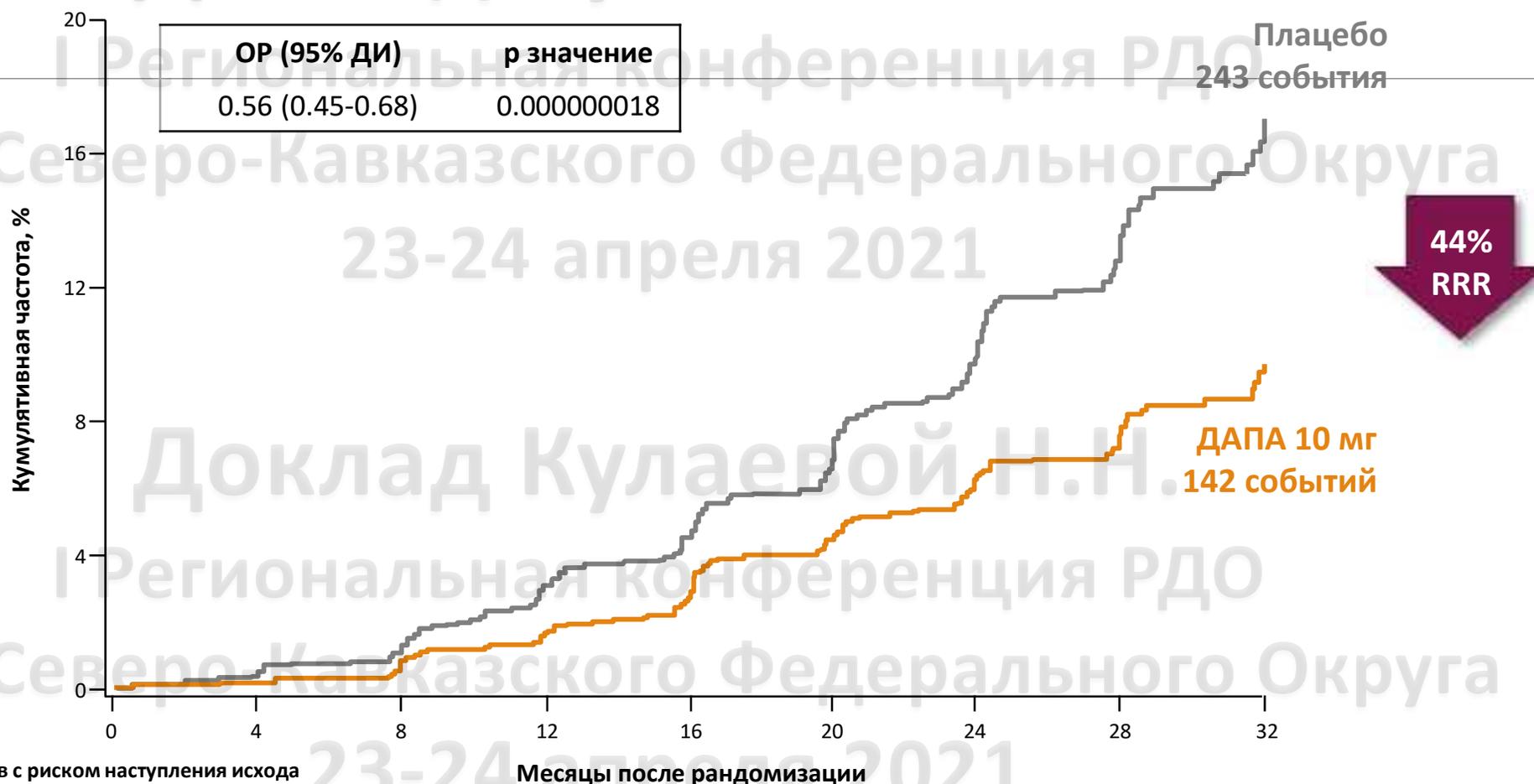
I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

СС – сердечно-сосудистый; ДАПА - дапаглифлозин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ОР – отношение рисков; UACR – соотношение альбумин-креатинин

# Вторичная конечная точка: стойкое $\geq 50\%$ снижение рСКФ, ТПН или почечная смерть<sup>а</sup>



<sup>а</sup>ТПН определяется как потребность в диализе (перитонеальном или гемодиализе) в течение не менее 28 дней и ли трансплантации почки или рСКФ <15 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> не менее 28 дней. Почечная смерть определялась как смерть из-за ТПН, когда диализ был намеренно прекращен по какой-либо причине.<sup>2</sup> СС – сердечно-сосудистый; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HR – отношение рисков; ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности; NNT = number needed to treat (число больных, которых необходимо пролечить); RRR = снижение относительного риска.

## Пациент с ХБП – это коморбидный пациент

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

### Основные причины развития ХСН:

АГ - 95,5 %

ИБС - 69,7 %

СД -15,9 %

Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН

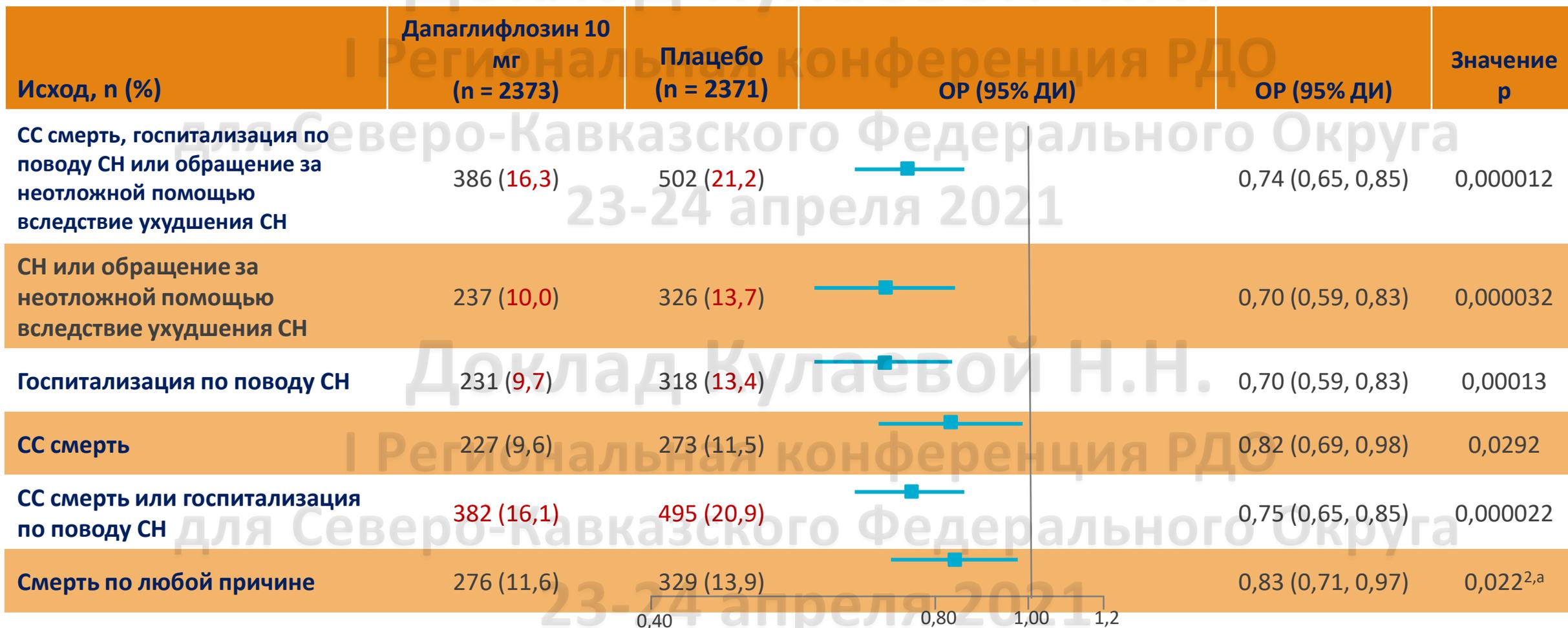
Перенесенные ИМ/ОКС - 15,3 %

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

# Терапия дапаглифлозином статистически значимо снижала смертность и частоту ухудшений СН в исследовании DAPA-HF 1-3



a номинальное значение p.

сс = сердечно-сосудистый; СН = сердечная недостаточность; гСН = госпитализация по поводу сердечной недостаточности; ОР = отношение рисков.

1. McMurray JJV et al. Supplementary material. N Engl J Med. 2019;381:1995-2008; 2. McMurray J. Presented at: ESC Congress; August 31-September 4, 2019; Paris, France; 3. In House Data, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. CSP D1699C00001.

# Дапаглифлозин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в исследовании DAPA- HF

Пациенты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата	Дапаглифлозин (n=2368)	Плацебо (n=2368)	Значение p
<b>Нежелательные явления (НЯ), представлявшие интерес (%)</b>			
Гиповолемиа <sup>+</sup>	7,5	6,8	0,40
НЯ со стороны почек <sup>‡</sup>	6,5	7,2	0,36
Переломы	2,1	2,1	1,00
Ампутации	0,5	0,5	1,00
Эпизоды значимой гипогликемии	0,2	0,2	-
Диабетический кетоацидоз	0,1	0,0	-
НЯ, приведшие к отмене терапии (%)	4,7	4,9	0,79
Любые серьезные нежелательные явления (включая смерть) (%)	38	42	<0,01

<sup>+</sup> Серьезные нежелательные явления, связанные с гиповолемией, у 29 пациентов, получавших дапаглифлозин (1,2%), и у 40 пациентов, получавших плацебо (1,7%), p=0,23 <sup>‡</sup> Серьезные нежелательные явления со стороны почек у 38 пациентов, получавших дапаглифлозин (1,6%), и у 65, получавших плацебо (2,7%), p=0,009

# HFA-ESC Июль 2020 Позиция по применению иНГЛТ2 при СН

## Заключительные положения

- **иНГЛТ2 (Дапаглифлозин, Эмпаглифлозин, Канаглифлозин) могут быть рекомендованы для снижения риска гСН для пациентов с СД2, либо установленными ССЗ, или относящихся к группе высокого СС риска.**
- **Дапаглифлозин может быть рассмотрен для лечения пациентов СНнФВ, с СД2 и без него.**

## Обоснование:

### Результаты исследования DAPA-HF требуют пересмотра роли иНГЛТ2 для пациентов с СНнФВ.

- Дапаглифлозин продемонстрировал преимущества для терапии пациентов с ХСНнФВ независимо от фоновой терапии СН и статуса СД2.
- Преимущества терапии Дапаглифлозином были отмечены в течении нескольких недель от начала терапии. Учитывая, что СН ассоциирована с серьезным снижением выживаемости, своевременное начало приема препарата с доказанной эффективностью клинически важно.
- Дополнительно Дапаглифлозин обеспечивает клинически значимое улучшение качества жизни, измеренное по данным Канзасского опросника по кардиомиопатии.
- **Дапаглифлозин - безопасен и эффективен для пациентов, у кого есть проблемы с титрацией дозы до дозы соответствующей рекомендациям, включая пожилых пациентов и пациентов с ХБП (за исключением пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>).**

HFA-ESC = ассоциация по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов; гСН – госпитализация по поводу сердечной недостаточности; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2 – сахарный диабет 2 типа; СС = сердечно-сосудистые; СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

## Уильям Ослер — Sir William Osler (канадский врач) 1849 – 1919

Начинающий врач  
выписывает по 20 лекарств  
для каждой болезни, а  
опытный врач выписывает  
одно - для 20 болезней.



Благодарю за внимание!