



# Кардио-ренальный синдром в 21 веке

А.М.Шутов  
Ульяновск

I Региональная конференция РДО  
для Северо-Кавказского Федерального Округа  
Ставрополь  
24 апреля 2021

## Конфликт интересов

Автор получал материальное вознаграждение за чтение лекций и участие в клинических исследованиях от компаний:  
Новартис, Астра-Зенека, Пфайзер, Берлин-Хеми, Акрихин, Эгис, КРКА, Фрезениус-Каби, ГлаксоСмитКляйн, Берингер Ингельхайм, Сервье, Тева.

**Настоящий доклад подготовлен  
без какой либо финансовой поддержки**

23-24 апреля 2021

## The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes

### Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease)

Victor J. Dzau, MD; Elliott M. Antman, MD; Henry R. Black, MD; David L. Hayes, MD;  
JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Jorge Plutzky, MD; Jeffrey J. Popma, MD; William Stevenson, MD



От факторов сердечно-сосудистого риска до смерти

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, 2005  
УДК 616.12+616.613]-092-084

*А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков*  
КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ  
ПРЕВЕНТИВНОЙ НЕФРОЛОГИИ

*A.V.Smirnov, V.A.Dobronravov, I.G.Kayukov*

CARDIORENAL CONTINUUM, PATHOGENETICAL GROUNDS OF  
PREVENTIVE NEPHROLOGY

Кафедра преподавания внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия



Рис. 5. Кардио-ренальный континуум.

23-24 апреля 2021

# Кардио – ренальный континуум

ОИМ

Аритмия

Коронарный тромбоз

Гибель КМЦ

Высокая

ть

## КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

В рамках кардиоренального континуума недостаточность одного органа приводит к недостаточности другого.

Не факторы риска, Не заболевание одного органа приводит к заболеванию другого, а недостаточность приводит к недостаточности.

ИБС

Атероск

- А Г

-Диабет

-Дислипидемия

ангиопатия

ХСН приводит к ХБП  
(кардиоренальный синдром)

C. Ronco et al. JACC 2008;52:1527-1539

ХБП

ХБП приводит к ХСН

(ренокардиальный синдром) → СМЕРТЬ

# Кардиоренальный синдром

- **Тип 1 КРС** - тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок или декомпенсация хронической сердечной недостаточности) ведет к острому повреждению почек.
- **Тип 2 КРС** – хроническая сердечная недостаточность приводит к ухудшению функции почек (хронической болезни почек).
- **Тип 3 КРС** – быстрое ухудшение функции почек (ишемия почек, гломерулонефрит) ведет к острой дисфункции сердца (аритмия, острая сердечная недостаточность).
- **Тип 4 КРС** – хроническая болезнь почек приводит к гипертрофии миокарда, снижению функции сердца и увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений.
- **Тип 5 КРС** – системная патология (например, сепсис) приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции.

© А.М.Шутов, В.А.Серов, 2009

УДК 616.12+616.61:616.61+616.12

*А.М. Шутов<sup>1</sup>, В.А. Серов<sup>1</sup>*

## КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ И РЕНОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМЫ

23-24 апреля 2021

Таблица 3

### Классификация кардиоренальных взаимоотношений

1	Кардиоренальный синдром* Острый кардиоренальный синдром Хронический кардиоренальный синдром	Острая или хроническая сердечная недостаточность приводит к почечной дисфункции
2	Ренокардиальный синдром* Острый ренокардиальный синдром Хронический ренокардиальный синдром	Острое почечное повреждение или хроническая болезнь почек приводит к сердечной недостаточности
3	Сочетанная кардиальная и ренальная дисфункция Острая Хроническая	Системная патология (сепсис, амилоидоз, сахарный диабет и др.) приводит к сочетанной острой или хронической кардиальной и ренальной дисфункции

23-24 апреля 2021



# CHRONIC CARDIORENAL SYNDROME. WHAT IS CAUSE AND WHAT IS CONSEQUENCE

A.M.Shutov, V.A.Serov

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ulyanovsk State University,  
Ulyanovsk, Russian Federation



## Objectives:

Kidney dysfunction is common in patients with heart failure. The term cardiorenal syndrome (CRS) has been used in recent years without a well-accepted definition. Recently C. Ronco et al. (2008) [1] propose classification of CRS: acute cardiorenal syndrome, type 1; chronic cardiorenal syndrome, type 2; acute reno-cardiac syndrome, type 3; chronic reno-cardiac syndrome, type 4; and secondary cardiorenal syndrome, type 5. However, in clinical practice type 2 and type 4 cardiorenal syndromes in some patients are difficult to differ. The aim of this study was to investigate heart-kidney relationships in patients with chronic heart failure (CHF).

## Methods:

136 patients (87 females, 49 males, mean age was 61±11 years) with combined heart-kidney dysfunction were studied. Patients had symptomatic chronic heart failure (II-IV NYHA class) and chronic kidney disease with eGFR<60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. 42 (31%) patients had diabetic nephropathy. The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

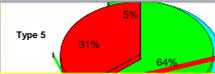
Table 1. Characteristics of patients

Parameters	
Patients with CHF	136
Males	49 (36%)
Females	87 (64%)
Age (years)	61±11
Cause of CHF	
Atrial hypertension (AH)	28 (21%)
Coronary artery disease (CAD)	30 (22%)

ERA-EDTA Congress, Munich, 2010

Cause and consequence combined cardiac and kidney dysfunction are impossible to define in some patients. For this reason necessary to distinguish of chronic cardiorenal syndrome in which CHF leads to kidney dysfunction, and chronic CRS in which cause and consequence combined heart-kidney dysfunction are not clear. Cardiac and kidney dysfunction often develops simultaneously in patients with systemic pathology (DM), not dysfunction of one organ leads to dysfunction another and this is not the cardiorenal syndrome – this is combined cardiorenal dysfunction.

chronic cardiorenal syndrome into two types: type 1 - leading clinical syndrome is CHF and cause and consequence are clear – CHF leads to kidney dysfunction, and type 2 - leading clinical syndrome is CHF but cause and consequence heart-kidney dysfunction are not clear (Fig.2). The cardiorenal



... дисфункция сердца и почек часто развивается одновременно у больных с системной патологией (СД), т.е. не недостаточность одного органа приводит к недостаточности другого и это не кардиоренальный синдром – это комбинированная кардиоренальный дисфункция.

<b>Renocardiac syndrome</b>	dysfunction is unclear.
Acute renocardiac syndrome	Acute kidney injury leads to acute heart failure
Chronic renocardiac syndrome	Chronic kidney disease and consequence of combined kidney/heart dysfunction is clear. CKD leads to chronic heart failure and leading clinical syndrome is CKD
Type 1	Chronic cause and consequence of combined kidney/heart dysfunction is clear. CKD leads to chronic heart failure and leading clinical syndrome is CKD
Type 2	Leading clinical syndrome is CKD, however chronological cause and consequence of combined kidney/heart dysfunction is unclear.
<b>Combined cardiorenal dysfunction</b>	Systemic condition (e.g. sepsis, diabetes mellitus) leads to combined acute/chronic cardiac and kidney dysfunction
Acute	
Chronic	

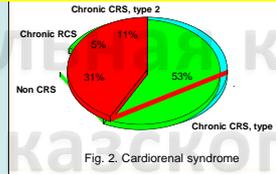


Fig. 2. Cardiorenal syndrome

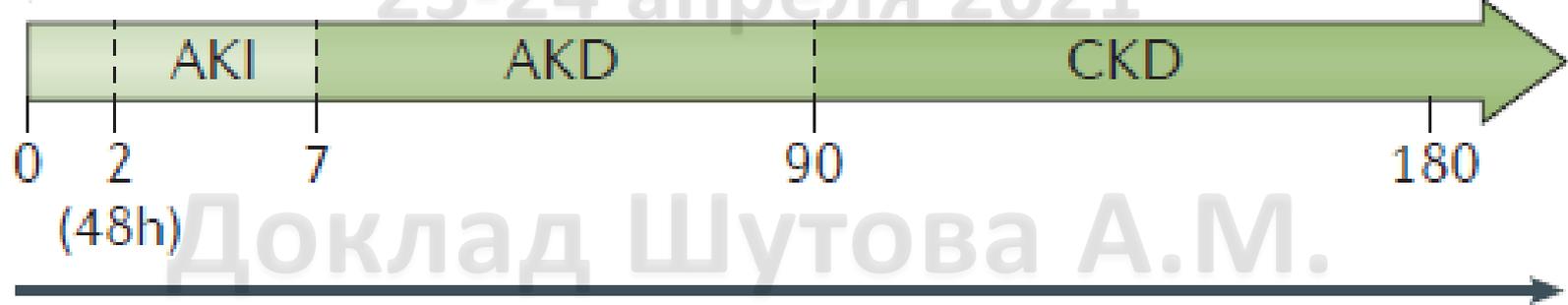
## Conclusions:

Cause and consequence combined cardiac and kidney dysfunction are impossible to define in some patients. For this reason necessary to distinguish of chronic cardiorenal syndrome in which CHF leads to kidney dysfunction, and chronic CRS in which

**У 1/3 больных не ясно, что является причиной, а что следствием.**

# Современная концепция

Injury



**Острое повреждение почек**  
**ОПП**

**Острая болезнь почек**  
**ОБП**

**Хроническая болезнь почек**  
**ХБП**

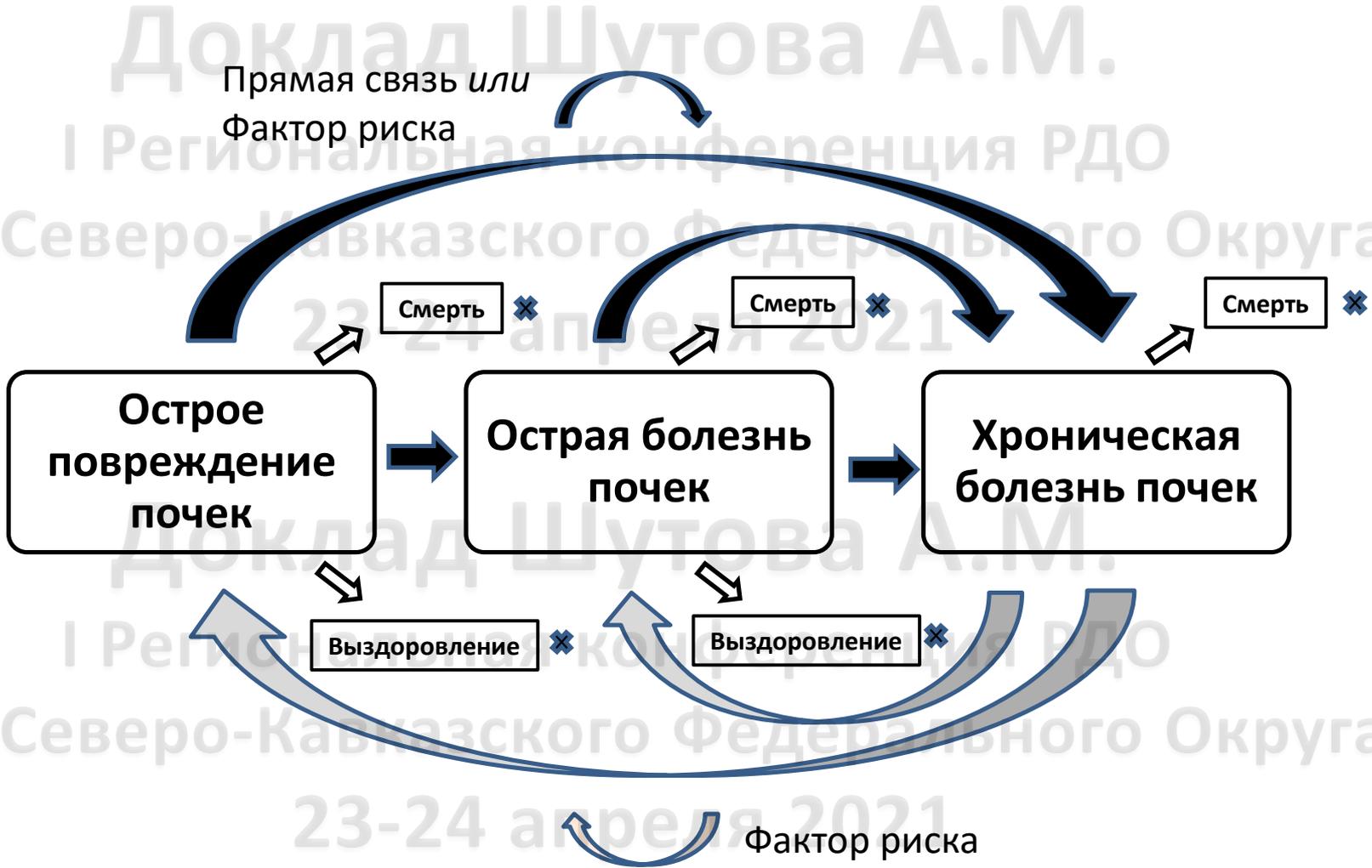


Рис.1. Почечный континуум

Распространенность ХБП в США – 15%

Prevalence of  
CKD in the US **15%** 

 **10%** Awareness of kidney  
disease among  
people with CKD

Awareness in  
advanced CKD,  
stage 4 **57%** 

 **72%** Children with ESRD  
got transplants

Drop in CKD **44%**  
among diabetics **36%** 

 **\$114** Medicare spending  
billion on people with  
CKD & ESRD

Start hemodialysis  
with a catheter **80%** 

 **31%** AKI discharges who  
develop CKD within  
one year

Dialysis mortality **16%**  
is the lowest ever  per year

 **1.7** admits  
per patient  
per year Hospitalization  
with ESRD  
is falling

Emergency dept.  
visits with ESRD **3** visits per  
are rising  per year

 **3%** Drop in kidney  
transplant wait list

# UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM 2018 Annual Data Report

У 31% перенесших ОПП развивается ХБП на протяжении года

I Региональная конференция

для Северо-Кавказского Федерального округа

23-24 апреля 2021

Доклад Шутова А.В.

I Региональная конференция

для Северо-Кавказского Федерального округа

23-24 апреля 2021

# AHA SCIENTIFIC STATEMENT

## Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies

*Circulation.* 2019;139:00–00.

### A Scientific Statement From the American Heart Association

Ресинхрон. кардиостим.	+++	+++	0	(+++) Строгие доказательства
Импл. кард. дефиб.	+++	+++	+	
Нитраты	+	+	0	(++) Умеренные доказательства
Дигоксин	+	+	+	
Ивабрадин	++	++	0	(+) Слабые доказательства
β-блокаторы	+++	+++	++	
Ант. МКР	+++	+++	0	(0) Отсутствие доказательств
ARNI	+++	+++	0	
ИАПФ/БРА	+++	+++	+	
Диуретики	0	0	0	
	ХБП 1-2 ст.	ХБП 3 ст.	ХБП 4-5 ст.	

# Целевые значения офисного артериального давления у больных с артериальной гипертензией

Доклад Шутова А.М.

Возрастные группы	Целевое САД (мм рт ст)					Целевое ДАД (мм рт ст)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+инсульт/ТИА*	
18-65 лет	До 130 или ниже при переносимости <b>Не &lt;120</b>		<b>&lt;140 до 130 при переносимости</b>	До 130 или ниже при переносимости <b>Не &lt;120</b>		70-79
65-79 лет**	До 130-139 при переносимости <b>Не &lt; 120</b>					
≥ 80 лет**	До 130-139 при переносимости					
Величина офисного ДАД (мм рт ст)	70-79					

\* - не относится к пациентам с острым инсультом

\*\* - возможно изменение целевых уровней АД у пожилых ослабленных пациентов

## Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество

**Президиум Рабочей группы:** Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В.\* , Шляхто Е. В.

**Члены Рабочей группы:** Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Вавилова Т. В., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г., Гринева Е. Н., Гринштейн Ю. И., Драпкина О. М., Жернакова Ю. В., Звартау Н. Э., Кисляк О. А., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Котовская Ю. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Небиеридзе Д. В., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Ощепкова Е. В., Ратова Л. Г., Скибицкий В. В., Ткачева О. Н., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чумакова Г. А., Шальнова С. А., Шестакова М. В., Якушин С. С., Янишевский С. Н.

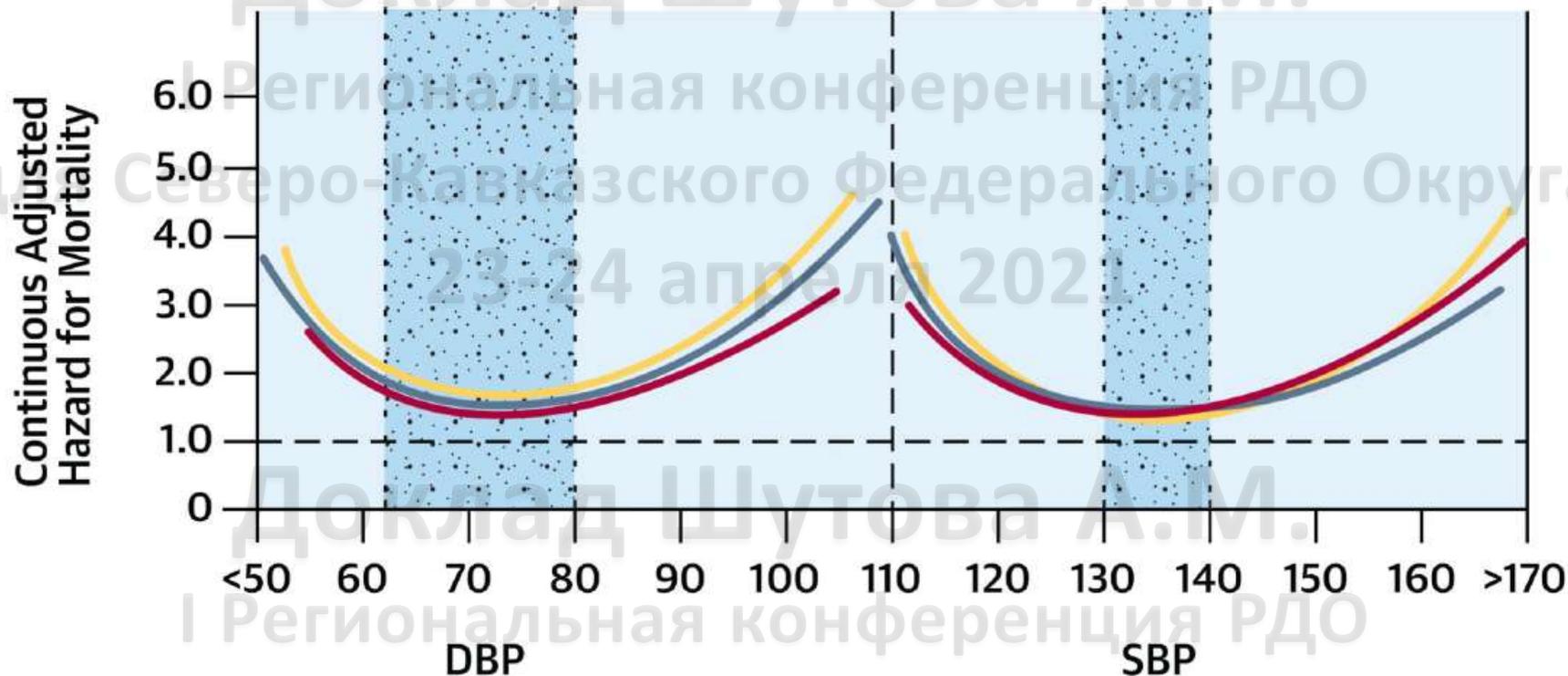
### 3.6.2. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек

- Пациентам с ХБП рекомендуется начинать лечение (изменение образа жизни и лекарственную терапию) вне зависимости от наличия СД при уровне АД, измеренного в медицинском учреждении,  $\geq 140/90$  мм рт.ст. (Прил. Б3) [165, 166].

#### **ЕОК/ЕОАГІА (УУР С, УДД 4)**

- Пациентам с диабетической и недиабетической ХБП рекомендуется снижать САД до значений 130-139 мм рт.ст. в связи с доказанными преимуществами в снижении риска ССС [168].

## Композитный исход (летальность/почечная недостаточность)

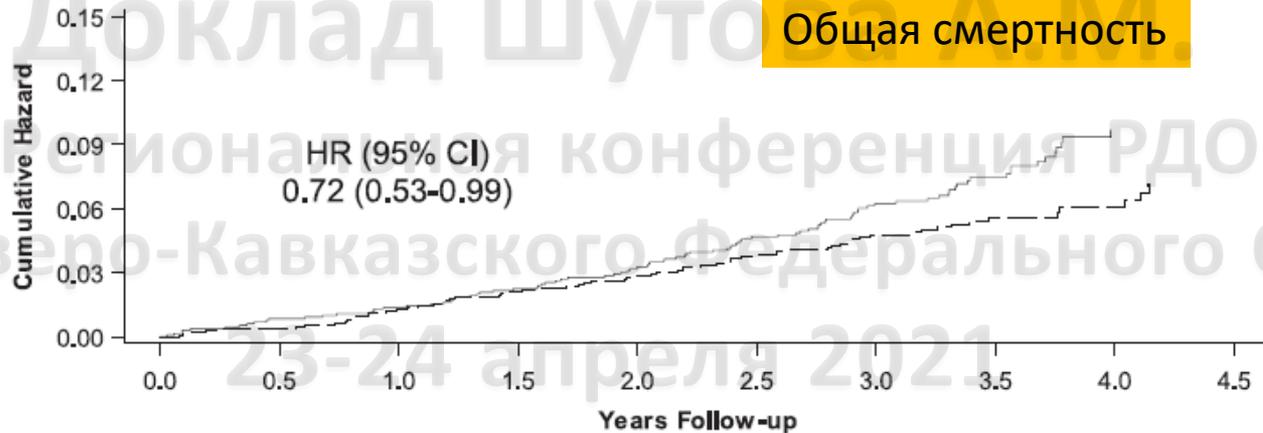


Central Illustration: Where are the ideal blood pressures in those treated for hypertension?

Legend: Cubic spline smoothing based on multi variable cox regression analyses demonstrating mortality/ESRD hazard ratios across ranges of blood pressure. Achieved systolic blood pressure range 130-139 and diastolic blood pressure range 60-79 mm Hg were associated with the best outcomes.

# Влияние интенсивного контроля АД при ХБП (по результатам SPRINT Study)

B



	Number at risk				
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
Standard	1316	1277	1227	865	269
Intensive	1330	1279	1244	859	295

C



	Number at risk				
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
Standard	1316	1277	1227	865	269
Intensive	1330	1279	1244	859	295

САД < 120 мм рт.ст. **против** САД < 140 мм рт.ст.

# 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines

(*Hypertension*. 2020;75:1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.)

Целевое АД у больных моложе 65 лет  
< 130/80 mmHg, если переносится,  
но > 120/70 mmHg



**10.4 У больных СД и артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска целевое АД <130/80 mmHg, если безопасно достигнуто (C)**

**10.5 У больных СД и артериальной гипертензией не высокого сердечно-сосудистого риска целевое АД <140/90 mmHg (A)**

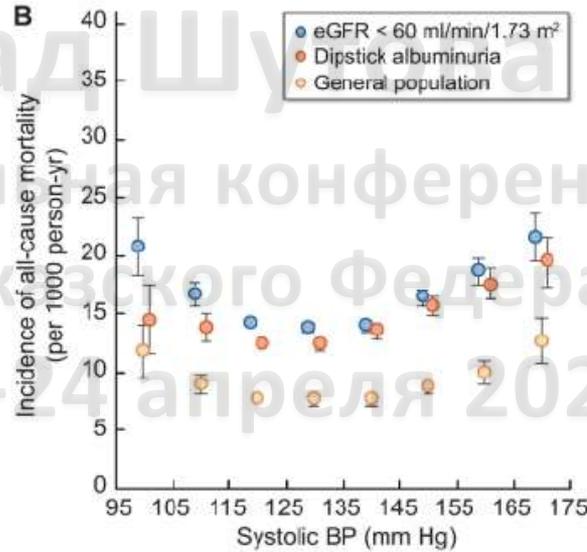
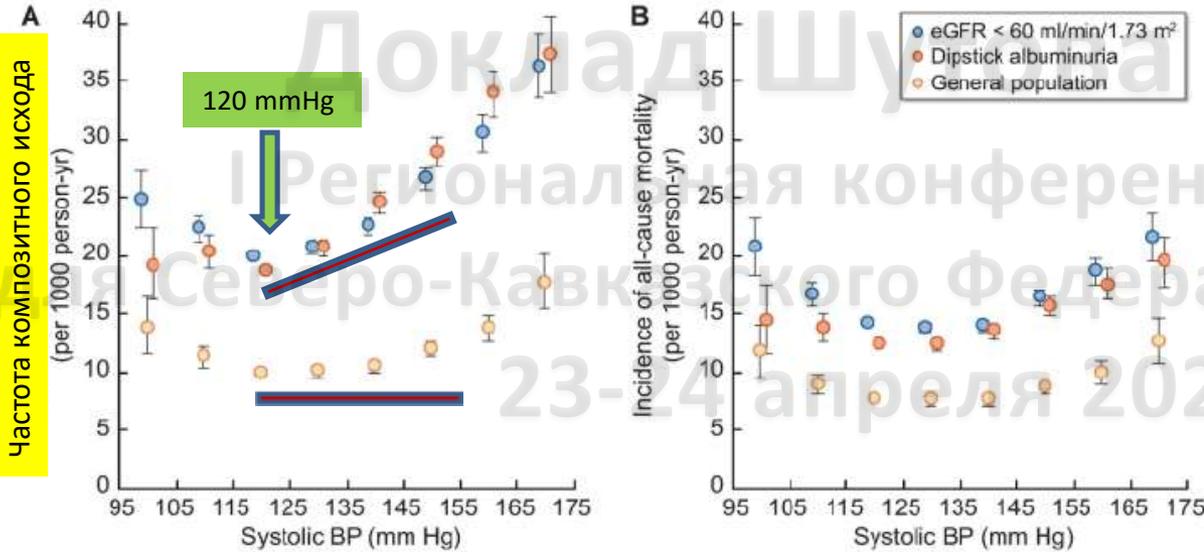
**10.6 У беременных с СД и предшествующей гипертензией целевое АД 110-135/85 mmHg**

**10.4** For individuals with diabetes and hypertension at higher cardiovascular risk (existing atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD] or 10-year ASCVD risk  $\geq 15\%$ ), a blood pressure target of <130/80 mmHg may be appropriate, if it can be safely attained. **C**

**10.5** For individuals with diabetes and hypertension at lower risk for cardiovascular disease (10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk <15%), treat to a blood pressure target of <140/90 mmHg. **A**

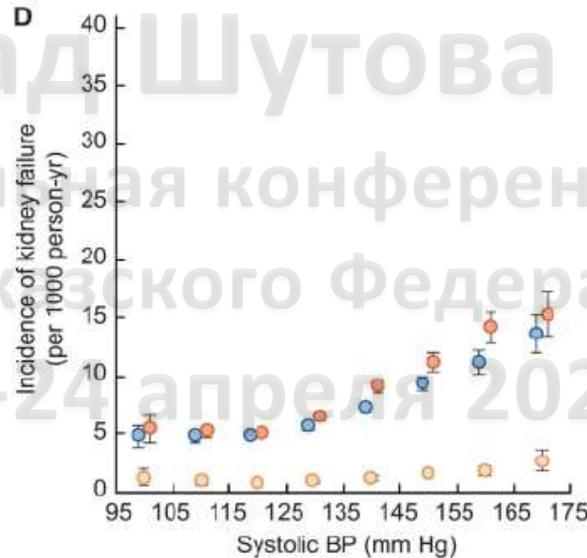
**10.6** In pregnant patients with diabetes and preexisting hypertension, a blood pressure target of 110–135/85 mmHg is suggested in the interest of reducing the risk for accelerated maternal hypertension **A** and minimizing impaired fetal growth. **E**

# Уровень САД и исходы у больных с ХБП

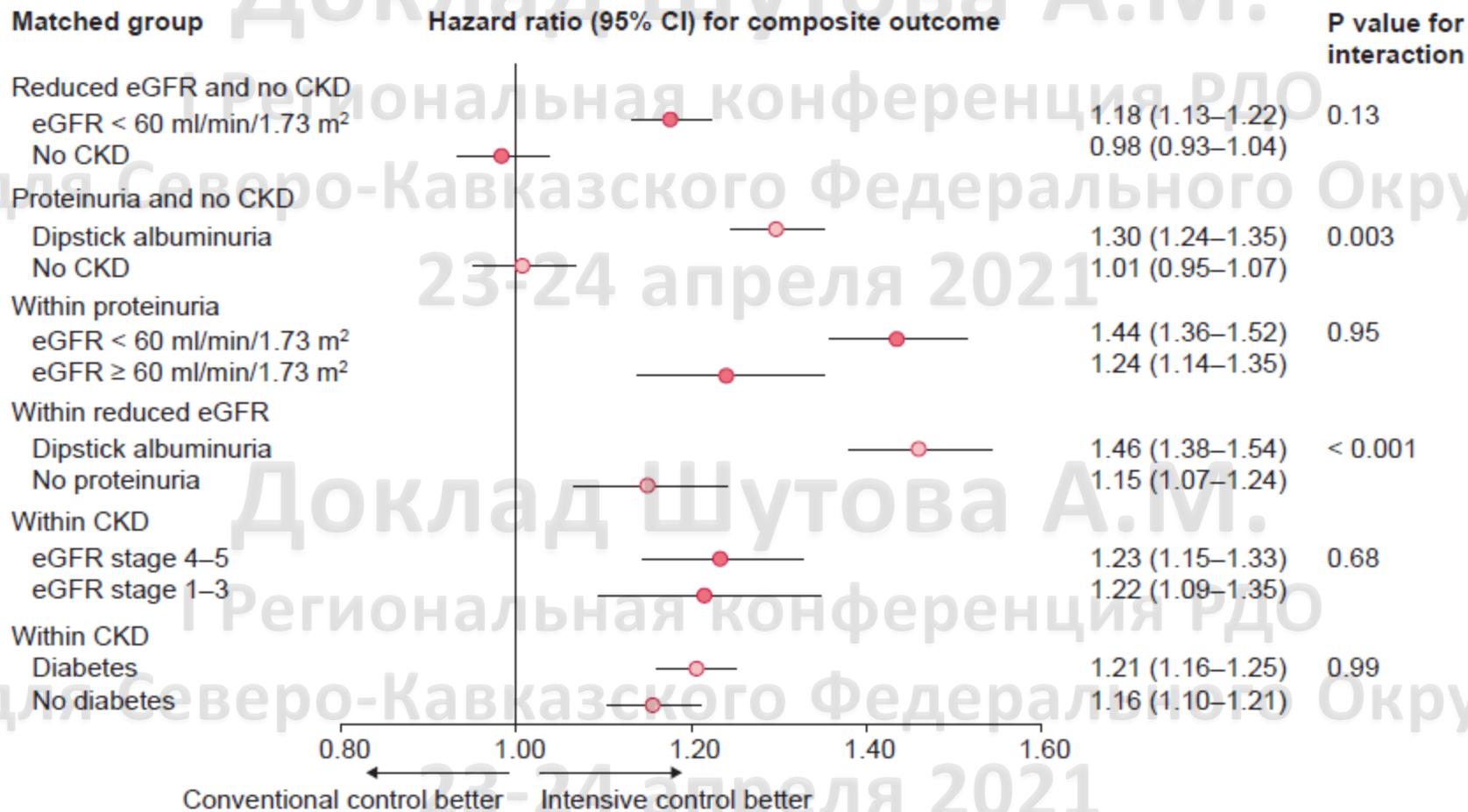


- СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>
- Альбуминурия
- Общая популяция

База данных Южной Кореи  
9 лет наблюдения  
все больные получали  
антигипертензивную терапию



## Интенсивное снижение АД против «принятого»



# KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF BLOOD PRESSURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

## Chapter 3: Blood pressure management in patients with CKD, with or without diabetes, not receiving dialysis

### 3.1. Blood pressure targets

**Целевое систолическое АД при ХБП < 120 mmHg если переносится, используя стандартизированное офисное измерение АД (2B)**

3.1.1. Потенциально опасно рекомендовать САД <120 мм рт.ст., если АД измеряли нестандартизированным методом.

3.2.2. Клиницисты могут менее интенсивно снижать АД при ограниченной продолжительности жизни или симптомах ортостатической гипотензии.

### 3.2 Treatment with antihypertensive drugs, including RAS inhibitors (RASi)

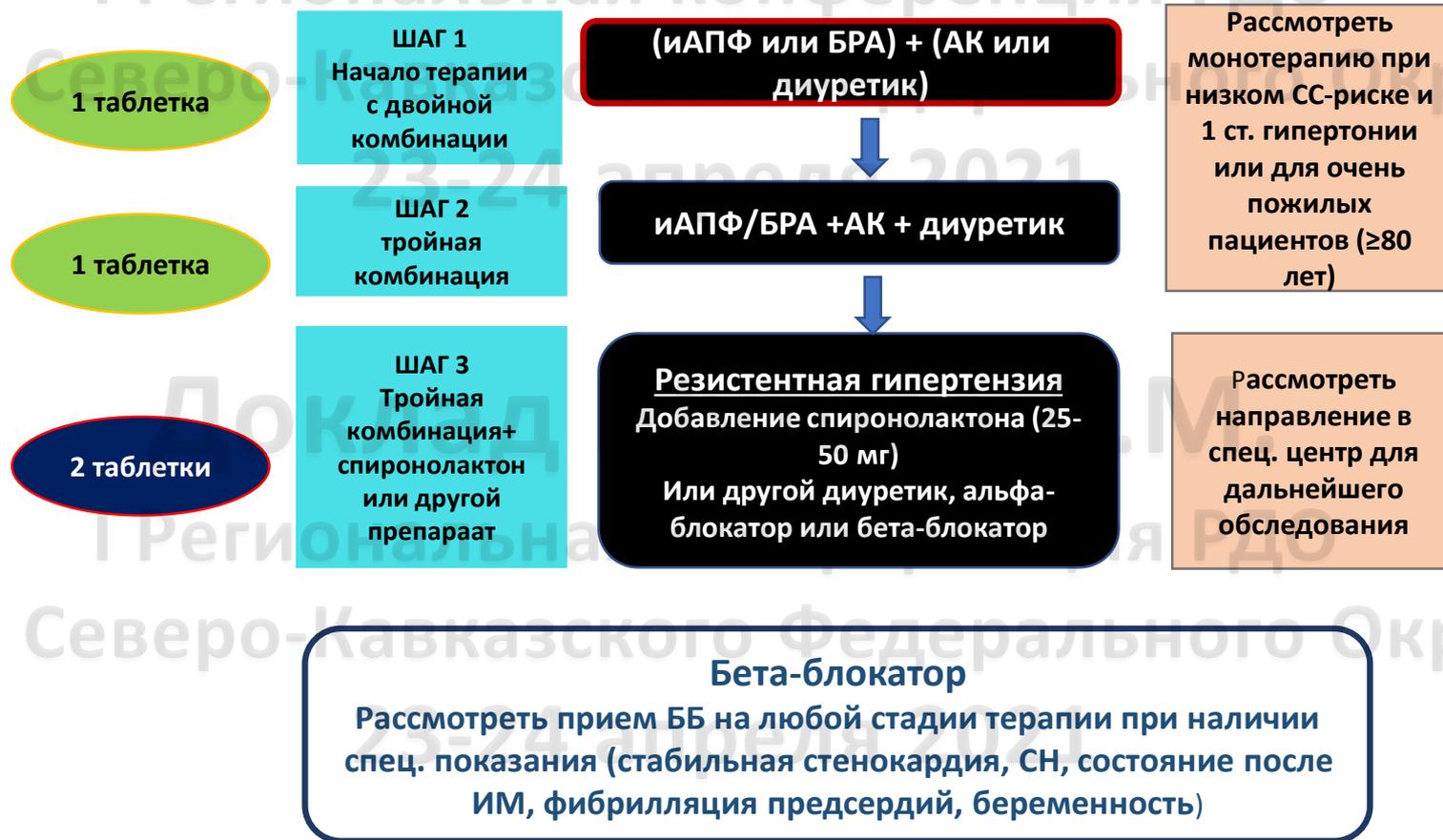
**Recommendation 3.2.1: We recommend starting renin-angiotensin-system inhibitors (RASi) (angiotensin-converting enzyme inhibitor [ACEi] or angiotensin II receptor blocker [ARB]) for people with**

При наличии альбуминурии у **ВСЕХ** лечение начинать с иАПФ или БРА

2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement

**Recommendation 3.2.3: We recommend starting RASi (ACEi or ARB) for people with high BP, CKD, and moderately-to-severely increased albuminuria (G1–G4, A2 and A3) with diabetes (1B).**

# Стратегия лечения артериальной гипертензии

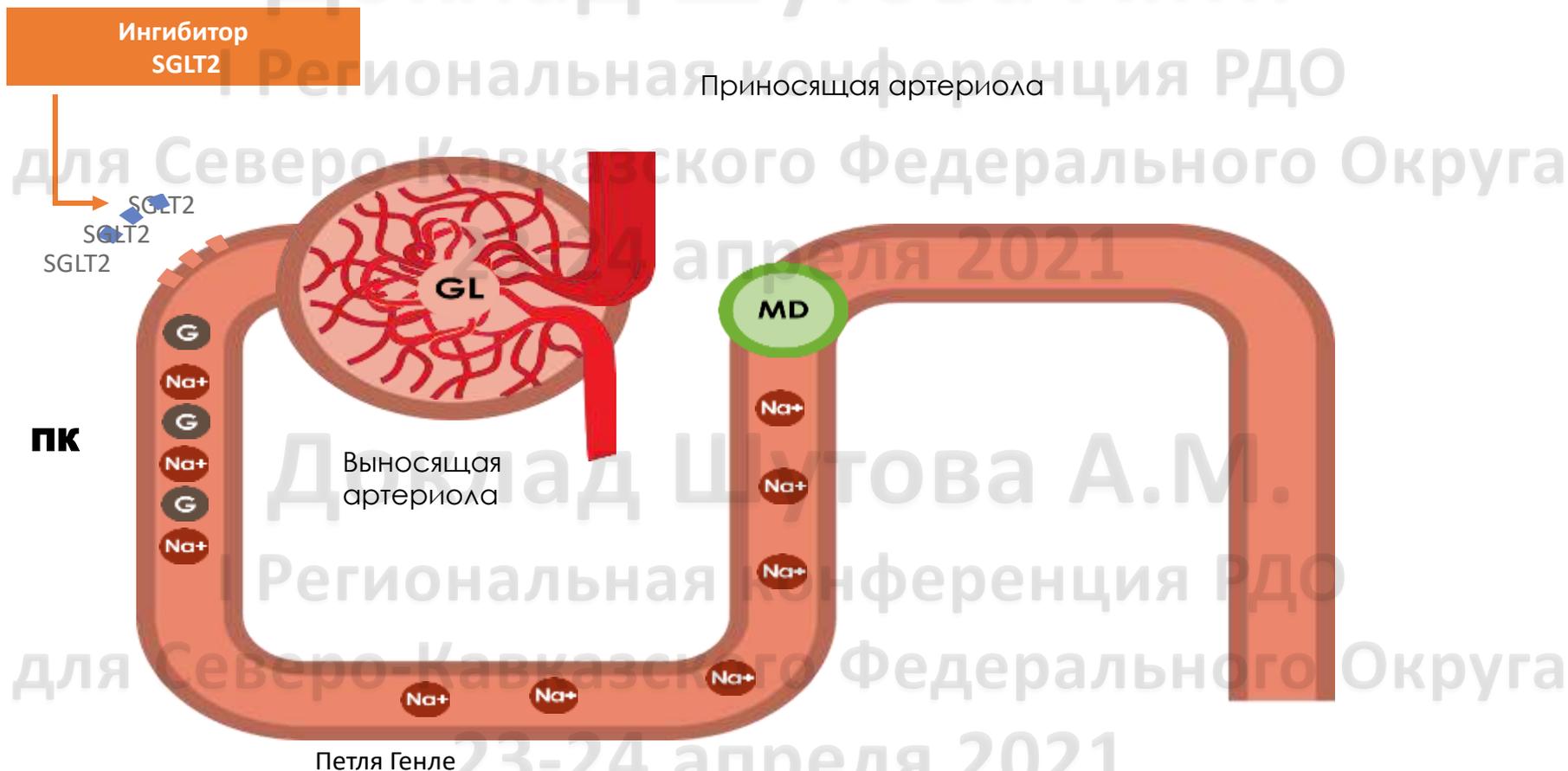


иАПФ или БРА  
в максимально переносимой  
дозе – первая линия лечения  
АГ при СД 2 типа

**10.12** An ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, at the maximum tolerated dose indicated for blood pressure treatment, is the recommended first-line treatment for hypertension in patients with diabetes and urinary albumin-to-creatinine ratio  $\geq 300$  mg/g creatinine **A** or 30–299 mg/g creatinine. **B** If one class is not tolerated, the other should be substituted. **B**

*Initial Number of Antihypertensive Medications.* Initial treatment for people with diabetes depends on the severity of hypertension (**Fig. 10.1**). Those with blood pressure between 140/90 mmHg and 159/99 mmHg may begin with a single drug. For patients with blood pressure  $\geq 160/100$  mmHg, initial pharmacologic treatment with two antihypertensive medications is recommended in order to more effectively achieve adequate blood pressure control (50–52). Single-pill

Когда мы говорим снижена СКФ, имеем ввиду сумму фильтрации во ВСЕХ нефронах, т.е снижение СКФ свидетельствует о снижении массы функционирующих нефронов, при этом в отдельно взятых нефронах СКФ увеличена (гиперфльтрация)

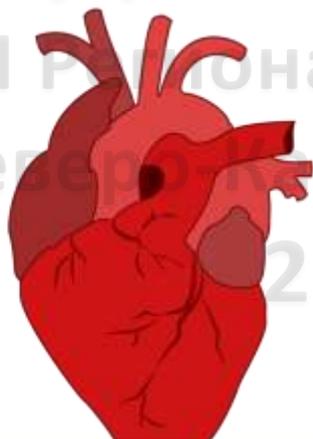


Ингибиторы SGLT2 снижают внутриклубочковое давление

пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском

**Эмпаглифлозин**

**7020** пациентов



Базовая терапия сердечно-сосудистых заболеваний:

- 81% Ингибиторы АПФ/БРА
- 65% Бета-адреноблокаторы
- 77% Статины
- 89% Антикоагулянты и антиагреганты
- 98% Сахароснижающие препараты



# Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с хронической болезнью почек

Доклад Шутова А.М.

I Региональная конференция РДО

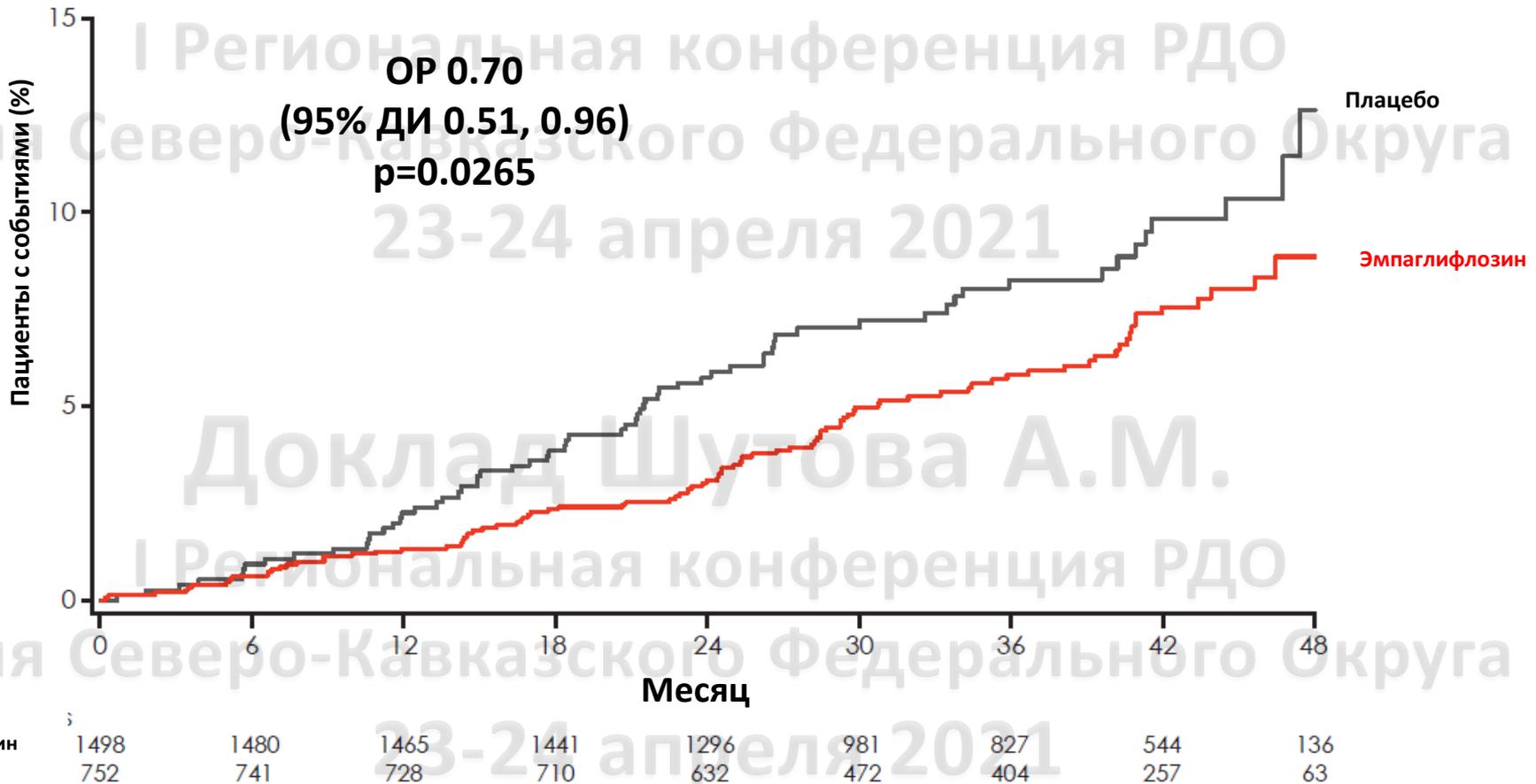
для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

Доклад Шутова А.М.

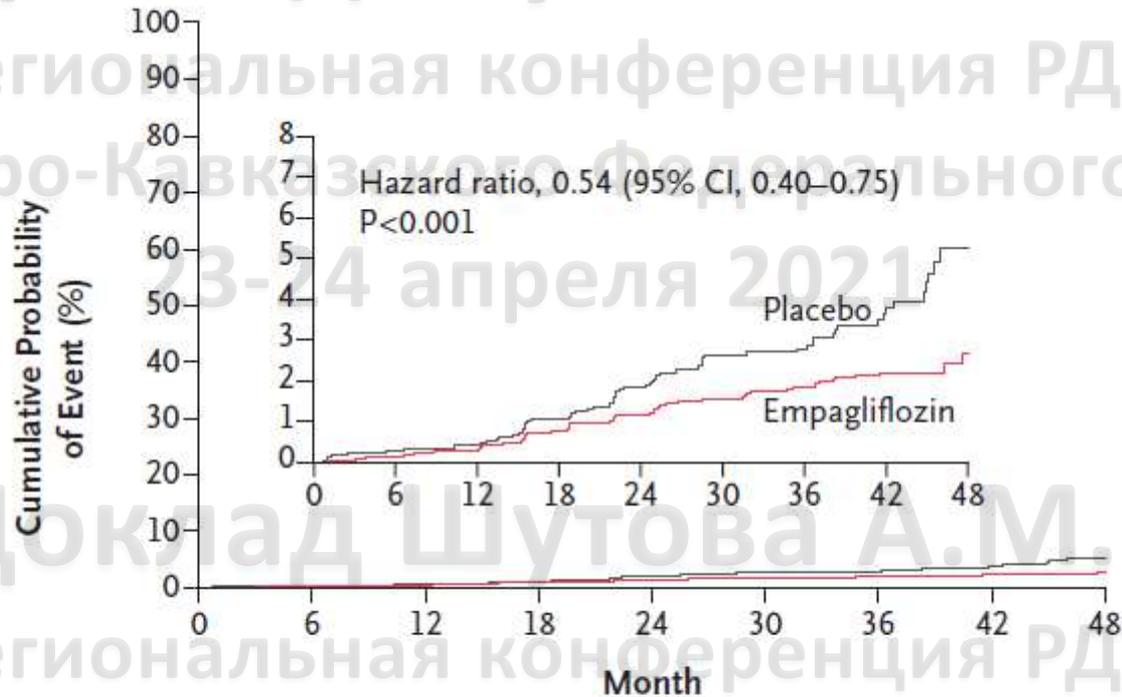
I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа



# Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2016;375:323-34.



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

(композиционная конечная точка: удвоение креатинина сыворотки, начало заместительной терапии или смерть от заболевания почек)

# Общая смертность



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

# Сахарный диабет 2 типа + ХБП и (или) ХСН



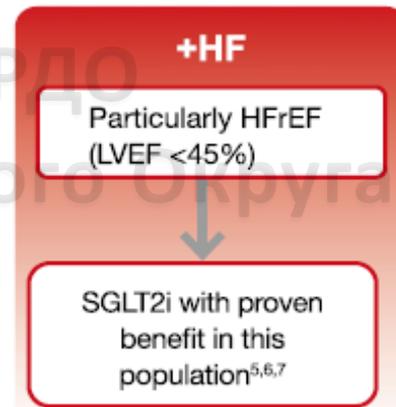
**+ХБП**

**Ингибитор SGLT2**  
с доказанной способностью замедлять прогрессирование ХБП  
(предпочтительно)

или

**GLP 1**

**+ХСН**



**Ингибитор SGLT2**  
с доказанной эффективностью в этой популяции

На основании рекомендаций

Standards of Medical Care in Diabetes—2021.

*Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S111–S124

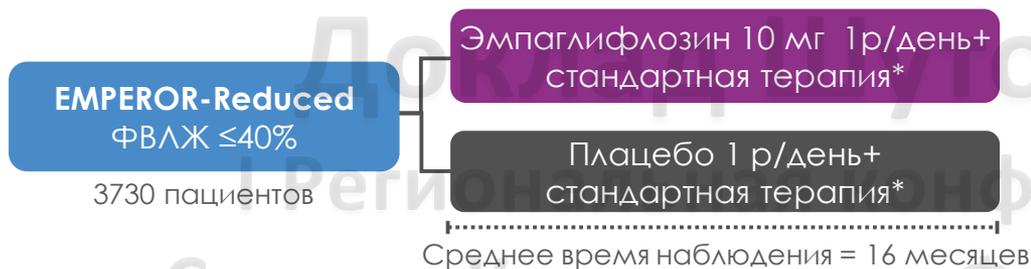
# Исследование EMPEROR-Reduced

## Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III

**Цель:** Изучить безопасность и эффективность эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

**Популяция:** СД2 и без СД2, возраст  $\geq 18$  лет, хроническая сердечная недостаточность (класс II – IV по NYHA)

### Дизайн исследования<sup>1-3</sup>



### Ключевые конечные точки<sup>1,2</sup>

#### КОМБИНИРОВАННАЯ ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

Время до первого случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН

#### ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

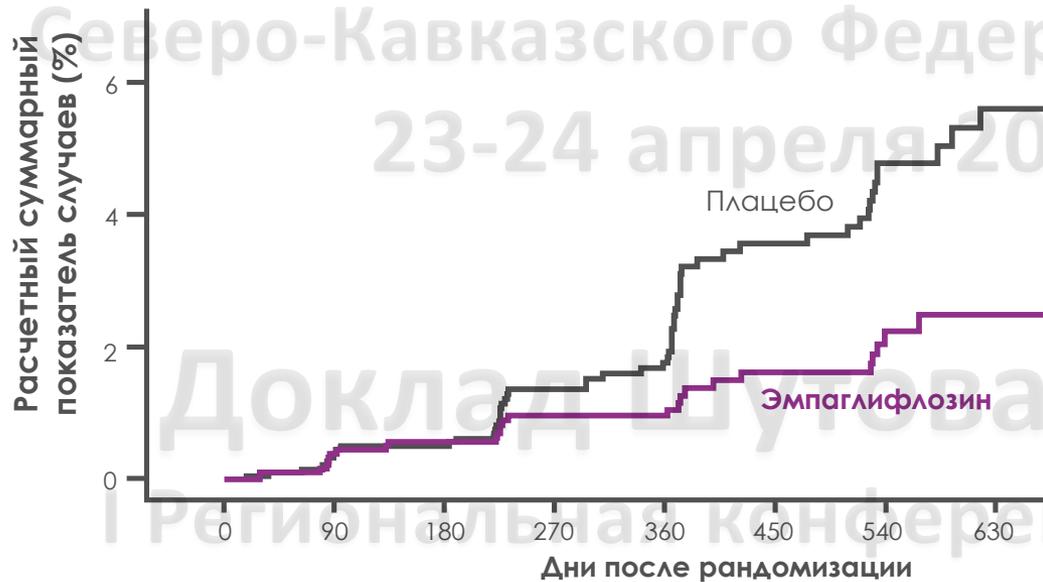
- Первая и повторные госпитализации по причине СН
- Изменение от исходного уровня СКФ

\*Стандартная терапия согласно клиническим рекомендациям; СС, сердечно-сосудистый; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СН, сердечная недостаточность; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка; NYHA, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; СД2, сахарный диабет 2 типа

1. ClinicalTrials.gov. NCT03057977 (accessed Aug 2020); 2. Packer M et al. Eur J Heart Fail 2019;21:1270; 3. Data on file

# Доклад Шутова А.М.

## Комбинированная почечная конечная точка (терминальная стадия хронической болезни почек или стойкое снижение СКФ)



**COP 0.50**  
(95% ДИ 0.32, 0.77)

Эмпаглифлозин:  
30 пациентов с событием  
Частота: 1,6/100 пациенто-лет

Плацебо:  
58 пациентов с событием  
Частота: 3,1/100 пациенто-лет

Комбинированная почечная конечная точка определялась как хронический диализ, трансплантация почки, стойкое снижение СКФ  $\geq 40\%$  или устойчивая СКФ  $< 15$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup> для пациентов с СКФ  $\geq 30$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> на исходном уровне ( $< 10$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup> для пациентов с СКФ  $< 30$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup> на исходном уровне). Диализ считается хроническим, если частота диализа составляет два или более раза в неделю в течение не менее 90 дней. Модель регрессии Кокса, включающая ковариаты возраста, исходного значения СКФ (по формуле СКД-EPI), региона, исходного статуса диабета, пола и исходного значения ФВЛЖ.

СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ФВЛЖ, фракция выброса левого желудочка; CAP - снижение абсолютного риска; COP - снижение относительного риска  
Packer M et al. Eur J Heart Fail 2019;21:1270

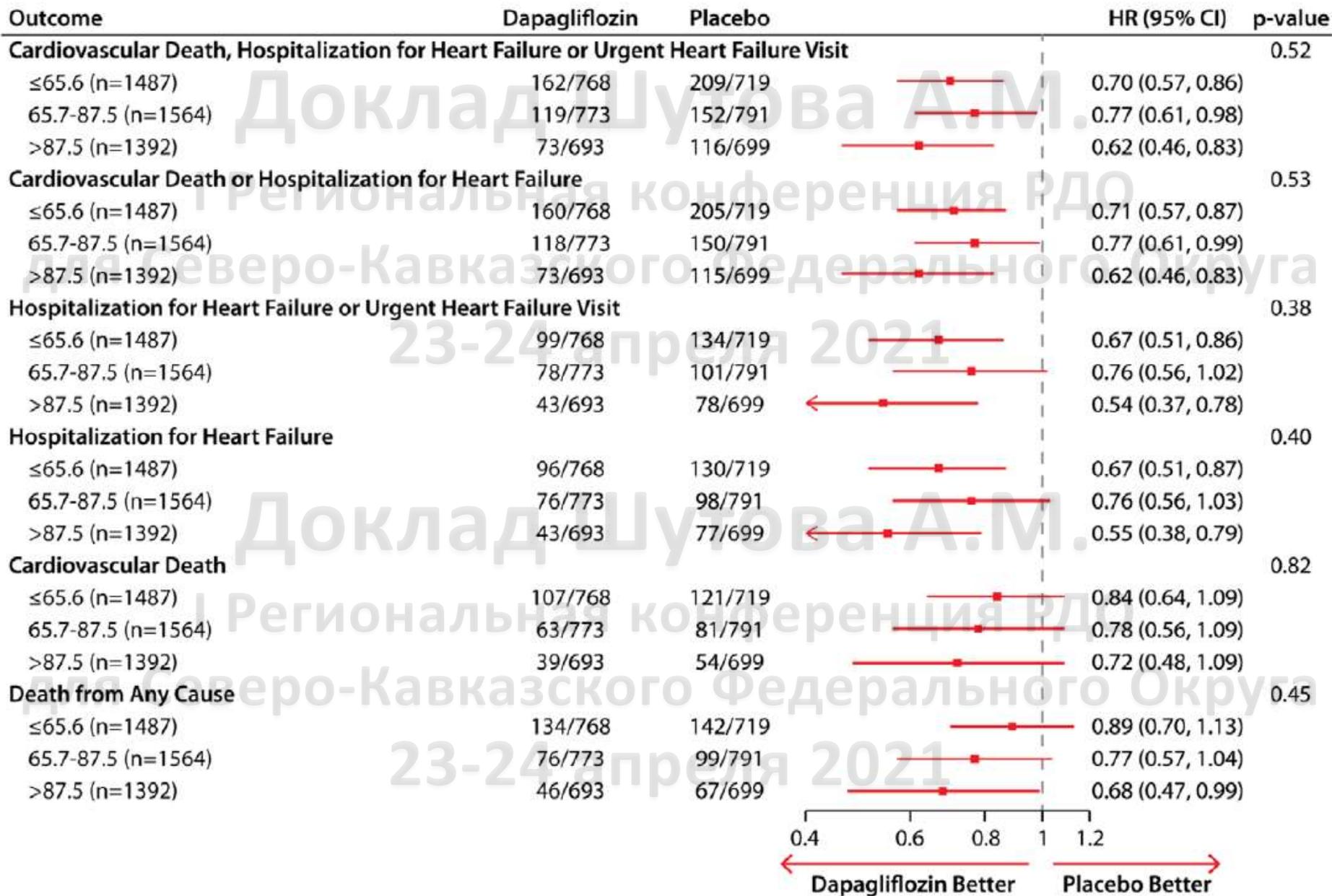
# Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

## Results From the DAPA-HF Trial

Kosiborod M.N. et al. *Circulation*. 2020;141:90–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138

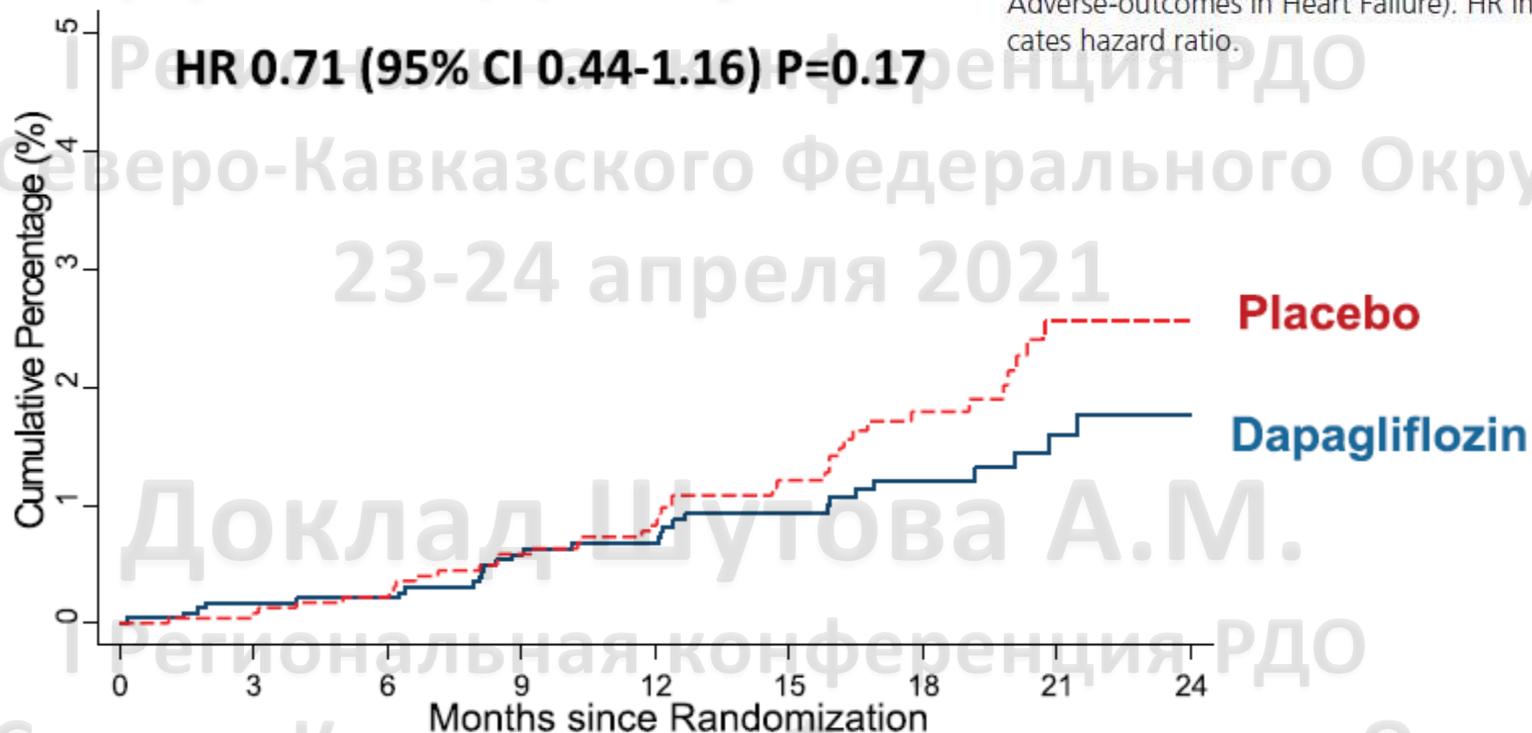
**CONCLUSIONS:** Dapagliflozin reduced cardiovascular death and worsening heart failure across the range of baseline KCCQ, and improved symptoms, physical function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Furthermore, dapagliflozin increased the proportion of patients experiencing at least small, moderate, and large improvements in health status; these effects were clinically important.

Дапаглифлозин снижает сердечно-сосудистую смертность, улучшает клинические проявления и качество жизни при ХСН со сниженной фракцией выброса



Эффект дапаглифлозина на почечные исходы.  
 (Комбинированная точка: снижение СКФ  $\geq 50\%$  или почечная недостаточность или почечная смерть)

**Figure 2.** Effect of dapagliflozin on the prespecified renal composite outcome. Renal outcome was a composite of  $\geq 50\%$  sustained decline estimated glomerular filtration rate or end-stage renal disease or renal death in DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure). HR indicates hazard ratio.



Number at Risk

Dapagliflozin	2372	2294	2226	2141	2008	1570	1153	622	223
Placebo	2370	2276	2200	2117	1975	1537	1132	600	215

The relative risk reduction for the primary composite outcome with dapagliflozin was consistent in participants with type 2 diabetes (hazard ratio [HR] 0.64, 95% CI 0.52-0.79) and those without diabetes (0.50, 0.35-0.72). *David C Wheeler D.C. et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jan;9(1):22-31*

## RCT Protocol

Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD)

Rationale and trial protocol

Multicentre ~ 400  
Target n = 4300

Interventions Follow-up

Primary outcome

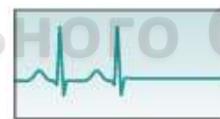
Composite renal endpoint



≥ 50% decline in eGFR



End-stage kidney disease



Renal or cardiovascular death

**Относительный риск снижения  
комбинированного  
почечного исхода составил:  
при СД2 0,64, 95% ДИ 0,52-0,79  
без СД2 0,50, 95% ДИ 0,35-0,72**

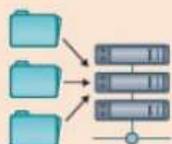
# Meta-analysis

## Комбинация iSGLT2 + иАПФ или БРА при СД 2 типа

### Background

SGLT2 inhibitors and ACEI/ARBs are the future in diabetes management. Safety and tolerability of combination therapy is unknown

### Methods



Electronic databases:  
PubMed, EMBASE,  
Web of Science and  
Cochrane



Up to May 2020



2 independent  
reviewers



7 RCTs, 1757 patients  
with type 2 diabetes

### Results

SGLT-2 inhibitors and ACEI/ARB compared with ACEI/ARB alone

#### Primary outcomes

Kidney function



eGFR

-3.46 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>  
(95% CI) [-4.85 to -2.07]

24 h blood pressure



SBP

-4.59 mmHg  
(-6.54 to -2.63)

DBP



-2.08 mmHg  
(-3.29 to -0.87)

Proteinuria



UACR

-29.70%  
(-42.48 to -16.92)

HbA1C



-0.48  
(-0.68 to -0.28)

#### Safety outcomes

All adverse effects



RR 1.08

(95% CI) (0.96 to 1.22)

Hypoglycaemia



RR 1.37

(1.03 to 1.82)

Genital infection



RR 1.88

(0.90 to 3.95)

Urinary infection



RR 2.04

(0.92 to 4.50)

### Conclusion

Комбинация эффективна, хорошо переносится и имеет дополнительные клинические преимущества. Увеличивается риск гипогликемии

**Больной с СД2 типа и ХБП с целевым HbA1c (HbA1c<7%) на терапии метформином+*другой* рекомендованный препарат..., если *другой* препарат это не ингибитор SGLT2, замените его на ингибитор SGLT2.**

↓  
If not on SGLT-2 inhibitor, consider switching one of additional agents to an SGLT-2 inhibitor with evidence for cardio- and nephroprotection<sup>1</sup>

↓  
If HbA1c remains above target or SGLT-2 inhibitor is not tolerated or is contraindicated

↓  
If not on a GLP-1 receptor agonist, consider switching one of additional agents to a GLP-1 receptor agonist with evidence for cardio- and nephroprotection<sup>2</sup>

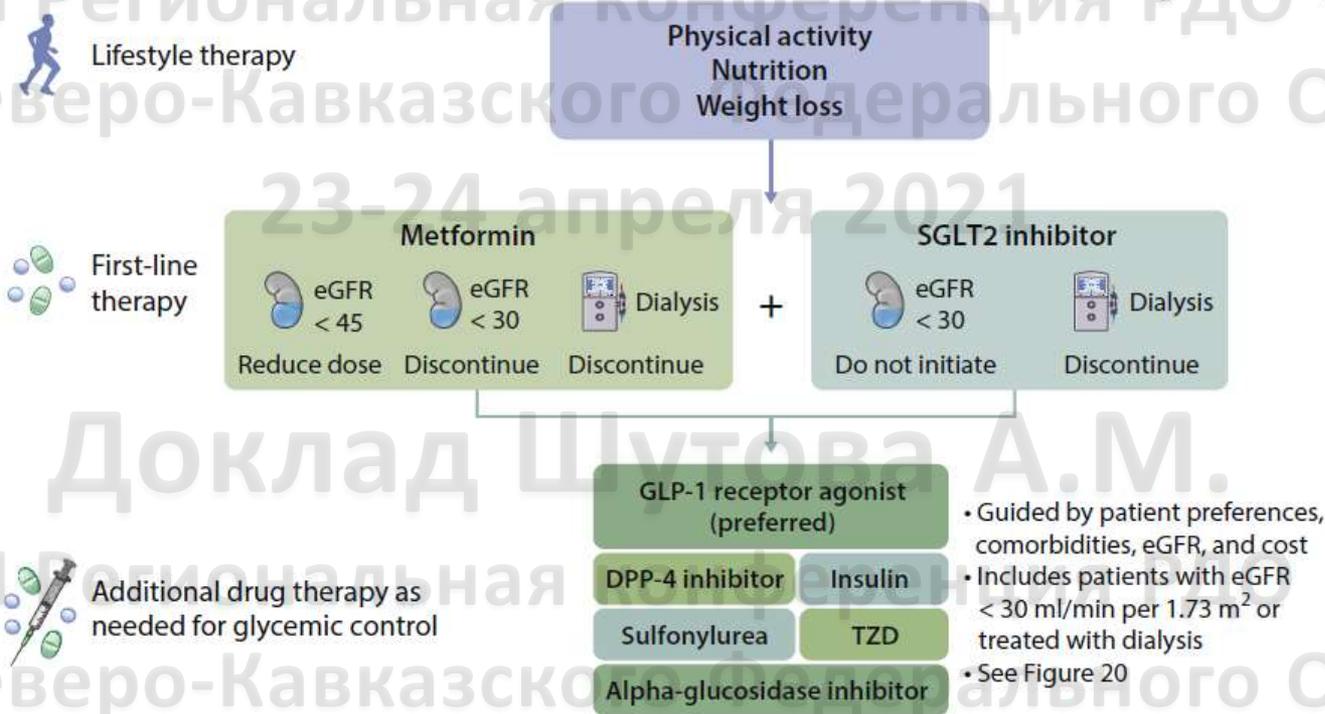
↓  
Reassess HbA1c in 3-months interval and adjust the treatment if above target<sup>3</sup>

1. SGLT-2 inhibitors have been used in EMPA-REG OUTCOME and CANVAS studies up to 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> but their current indication for use is >45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> for empagliflozin and canagliflozin and >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> for dapagliflozin (see text for prescribing information)
2. Consult licensing indications for GLP-1 receptor agonists regarding combination treatment and use according to renal function
3. Follow recent ADA/EASD recommendations and current licensing data for combining antidiabetic agents and use according to renal function

**FIGURE 5:** Recommendations for SGLT-2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist use for patients with type 2 DM and CKD on HbA1c target after first-step or combination treatment.

# KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

*Kidney International* (2020) **98**, S1–S115



**Recommendation 4.2.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR  $\geq 30$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> with an SGLT2i (1A).**

**Рекомендуется лечить больных с СД 2 типа и ХБП со СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> с использованием ингибиторов SGLT2 (1A)**

# KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

*Kidney International* (2020) **98**, S1–S115

**Practice Point 4.2.5:** Если больной имеет риск развития гиповолемии, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков перед началом лечения SGLT2i и следить за объемным статусом во время лечения

**Practice Point 4.2.6:** Временное снижение СКФ при старте SGLT2i может наблюдаться и в общем не является показанием для отмены терапии

**Practice Point 4.2.7:** Если у больного получающего лечение SGLT2i СКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и лечение хорошо переносится и больной не на заместительной почечной терапии

**Practice Point 4.2.8:** лечение SGLT2i можно продолжить

SGLT2i недостаточно изучены у больных с трансплантированной почкой, в этой связи вышеперечисленные рекомендации не распространяются на больных с трансплантированной почкой

для Северо-Кавказского Федерального Округа  
23-24 апреля 2021

# Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis

Jan Menne<sup>1,2\*</sup>, Eva Dumann<sup>1,2\*</sup>, Hermann Haller, Bernhard M. W. Schmidt

Department of Nephrology and Hypertension, Hannover Medical School, Hannover, Germany

112 рандомизированных исследования (n=96722) в 41 из этих исследований отмечены 1089 случаев острого повреждения почек  
Больные на ингибиторах SGLT-2 имели на 25% ниже частоту ОПП

В 5 обсервационных (нерандомизированных) исследованиях включавших 83934 больных из которых у 777 больных развилось ОПП относительный риск развития ОПП был на 60% ниже у получавших ингибиторы SGLT-2

## Conclusions

Ингибиторы SGLT-2 снижают риск развития ОПП, что показано как в рандомизированных исследованиях, так и в реальной клинической практике, несмотря на более частое развитие осложнений, связанных с гиповолемией

# Доклад Шутова А.М.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

Больной с ХБП  
4 стадии



Благодарю за внимание