

Кардио-ренальный континуум. Вопросы нефропротекции

**Рекомендации
научного общества нефрологов России
2012 г**

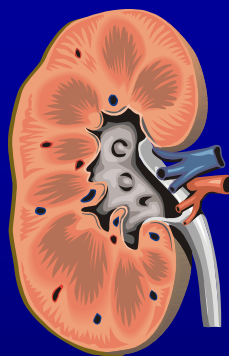
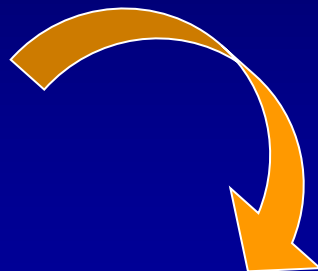
**Национальные рекомендации: Сердечно-
сосудистый риск и ХБП: стратегии
кардио-нефропротекции (2014)**

М.В.Архипов 2015

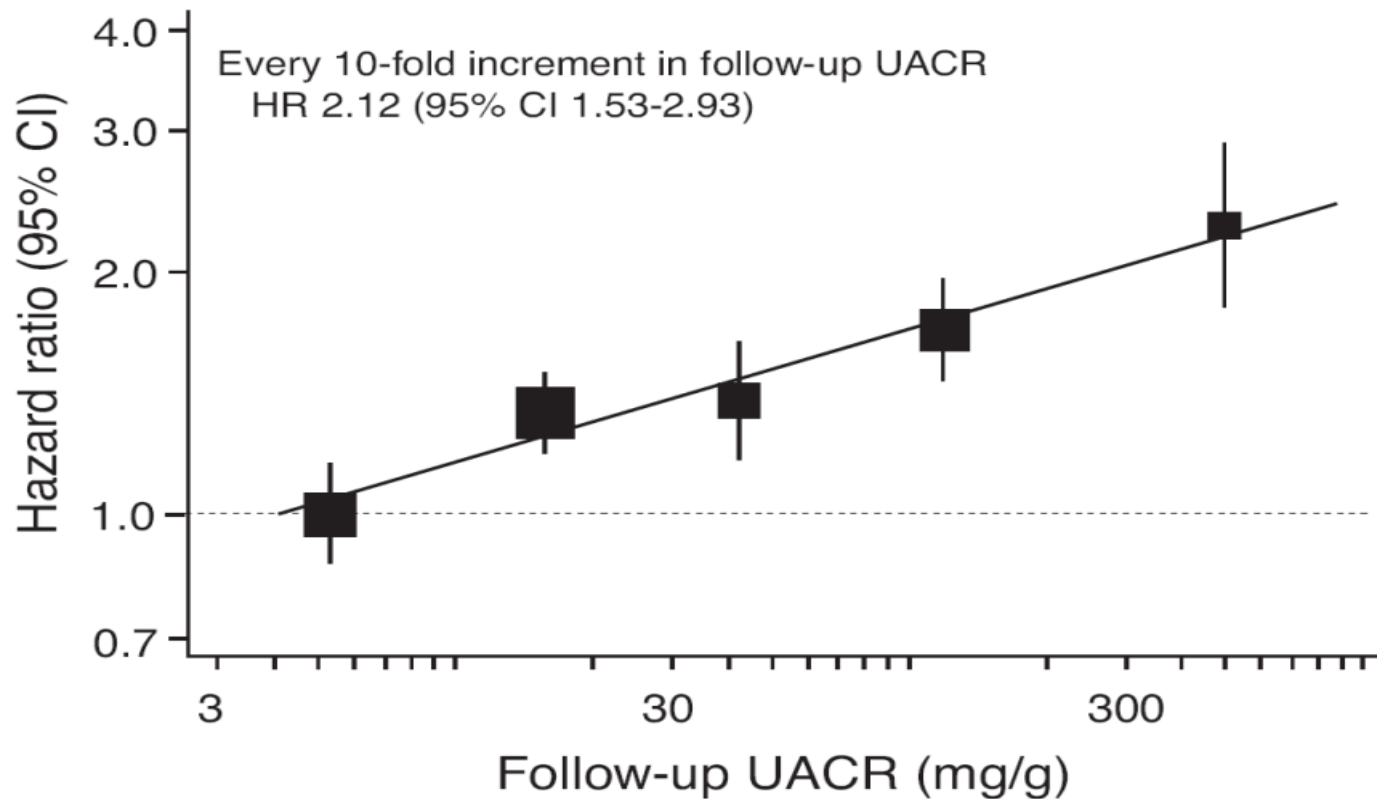


За монографию
"Физиологические
механизмы регенерации
крови" в 1971 году Я. Г.
Ужанский был
удостоен премии АМН
СССР им. А. А.
Богомольца.

В объективе кардиолога почка



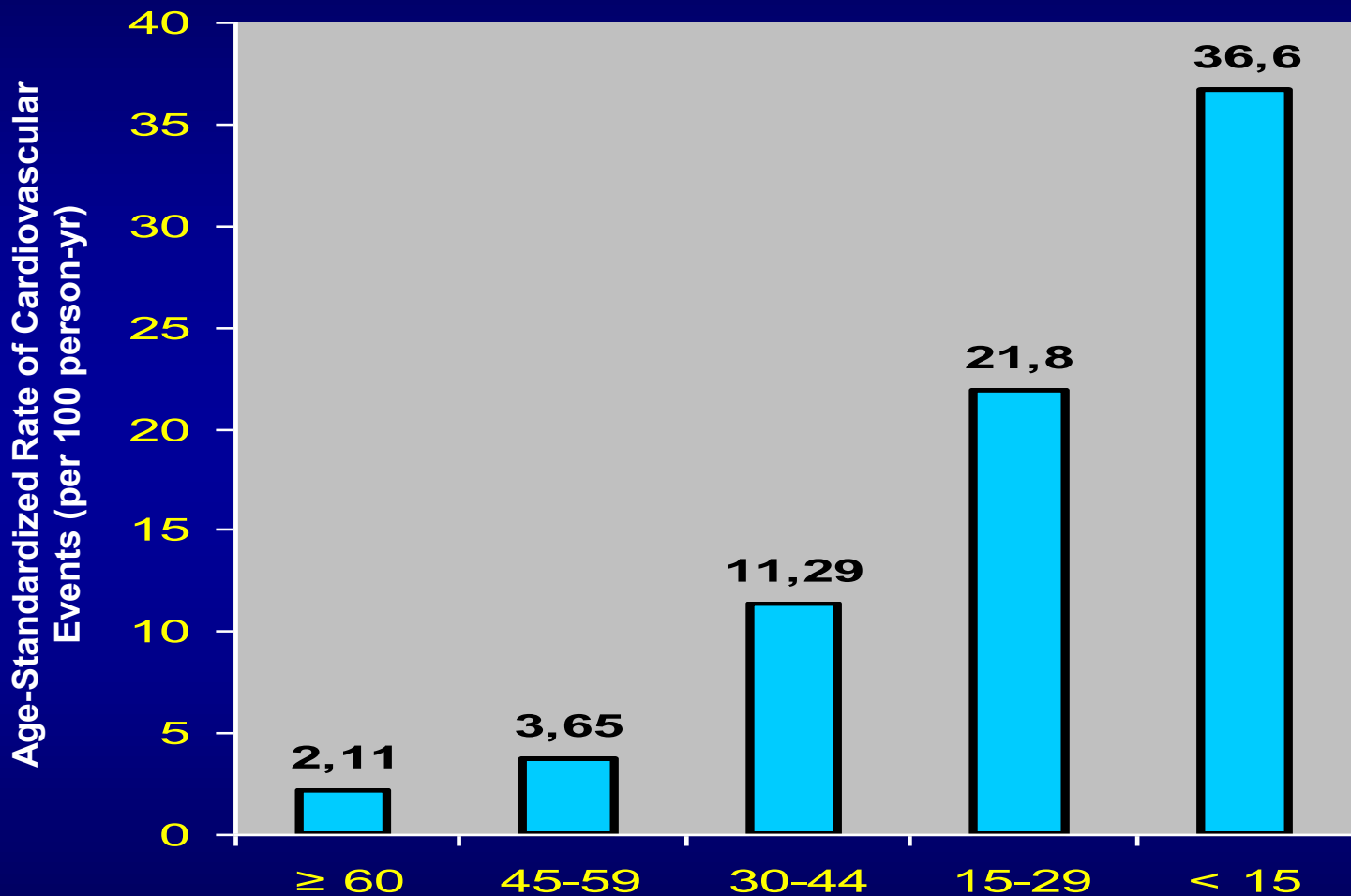
Ассоциация между уровнем альбуминурии при длительном наблюдении и риском развития сердечно-сосудистых событий (данные 2009г.)



*Adjusted for age, sex, HbA_{1c}, serum lipids, BMI, smoking, alcohol use, and study drug

Ninomiya T, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009; On-line.

ХБП предсказывает развитие сердечно-сосудистых заболеваний



Расчетная СКФ (mL/min/1.73 m²)

Go, et al., 2004

**Нетрадиционный («почечный»)
фактор сердечно-сосудистого риска**

СС и почечный континуум



Adapted from Dzau V. and Braunwald E., Am Heart J 1991;121:1244–1263

Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease

A Science Advisory From the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group

Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation

Frank C. Brosius III, MD, FAHA, Chair; Thomas H. Hostetter, MD; Ellie Kelepouris, MD, FAHA; Mark M. Mitsnefes, MD; Sharon M. Moe, MD, FAHA; Michael A. Moore, MD; Subramaniam Pennathur, MD; Grace L. Smith, MPH; Peter W.F. Wilson, MD, FAHA

Рекомендации:

- 1. Класс I.** Величина СКФ по формуле MDRD должна определяться у каждого взрослого больного с сердечно-сосудистым заболеванием. Ее значение < 60 мл/мин/м² должно рассматриваться как патологическое (ур. док. B)
- 2. Класс II а.** Отношение альбумин/креатинин мочи может использоваться для выявления поражения почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Уровень > 30 мг альбумина на 1 г креатинина должен рассматриваться как выходящий за пределы нормальных значений (ур. док. B)
- 3. Все взрослые больные сердечно-сосудистыми заболеваниями должны быть обследованы для выявления снижения функции почек с определением СКФ по формуле MDRD и отношения альбумин/креатинин мочи (ур. док. C)**

Критерии определения хронической болезни почек (ХБП)

- Почечное повреждение в течение ≥ 3 месяцев, выявляемое наличием структурных и функциональных нарушений почек (с или без \downarrow СКФ), которое может вести к снижению СКФ
- СКФ < 60 мл/мин/1.73 м² в течение ≥ 3 месяцев с наличием (или отсутствием) признаков почечного повреждения

Рекомендации научного общества нефрологов России, 2012

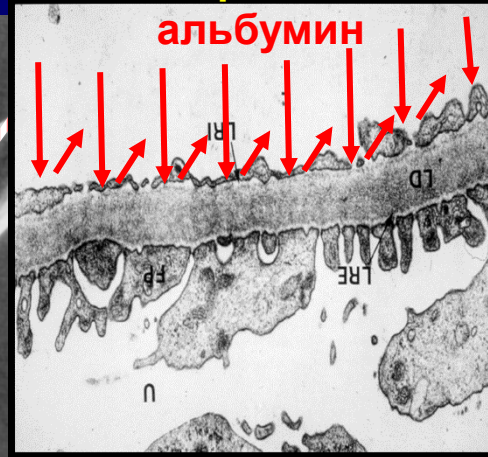
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СКРИНИНГА, ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Индексация альбуминурии/протеинурии

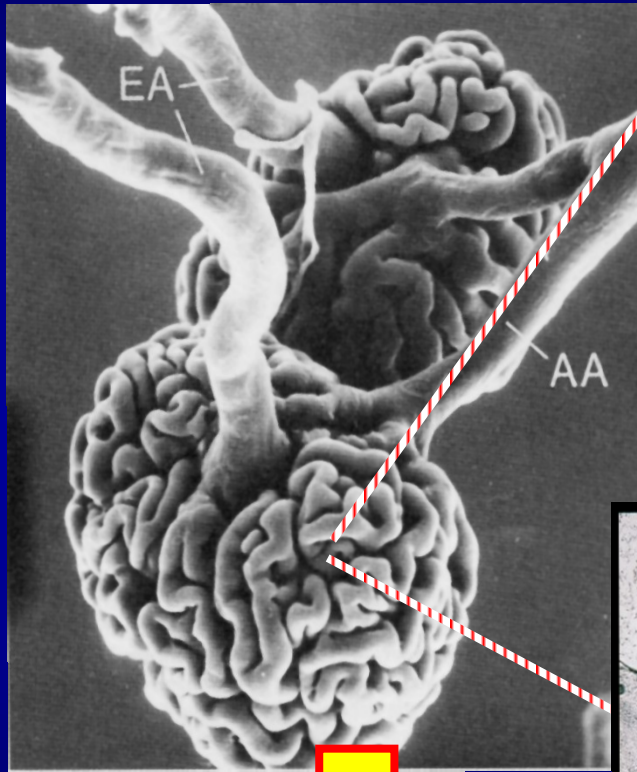
A0	A1	A2	A3	A4
Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
<10	10-29	30-299	300-1999*	≥2000**

Альбинурия – ранний признак повреждения почечных клубочков, а также повсеместного повреждения сосудов

Нормальный кровеносный сосуд

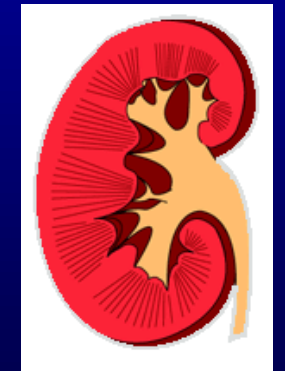
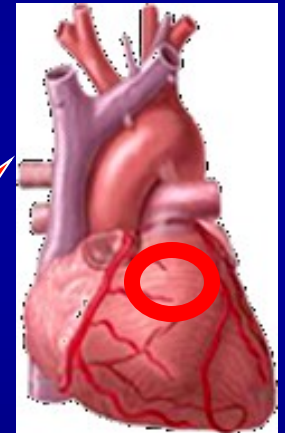
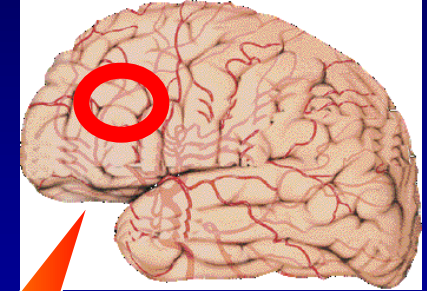


Повреждение сосуда



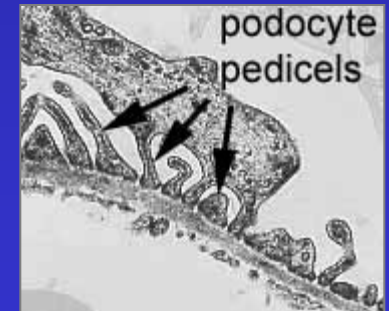
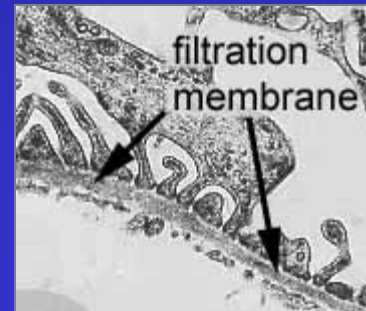
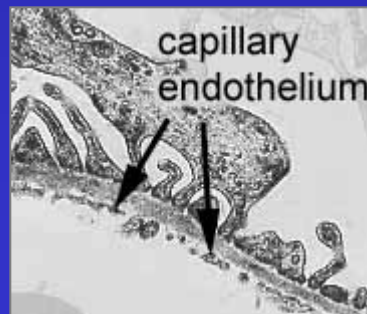
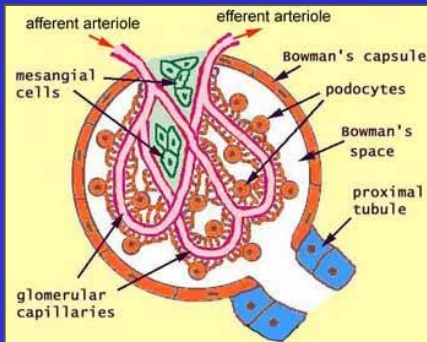
альбинурия

альбинурия



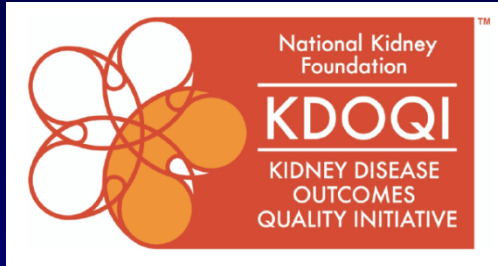
Действительно, развитие эндотелиальной дисфункции проще всего обнаружить, выявив МАУ.....

- Одно из проявлений эндотелиальной дисфункции - **повышение проницаемости сосудов**
- Потеря альбумина сосудами почечного клубочка (микроальбуминурия) может иллюстрировать **системное повышение проницаемости базальной мембраны эндотелия**
- Микроальбуминурия - маркер системной эндотелиальной дисфункции



**Состояние сосудов почек иллюстрирует состояние
сосудов всего организма**





Хроническая болезнь почек (ХБП)

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Признаки поражения почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Поражение почек с начальным снижением СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 или начало ЗПТ

National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. American Journal of Kidney Diseases 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266.

Рекомендации научного общества нефрологов России, 2012

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СКРИНИНГА, ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Стадии хронической болезни почек

Стадии	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

СКФ:

от никогда и нигде,

до всегда и везде

СКФ:

и всем!

Факторы риска развития ХБП

Немодифицируемые

- Пожилой возраст
- Мужской пол
- Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)
- Расовые и этнические особенности
- Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)

Модифицируемые

- Диабет
- Артериальная гипертензия
- Аутоиммунные болезни
- Хроническое воспаление/системные инфекции
- Инфекции и конкременты мочевых путей
- Обструкция нижних мочевых путей
- Лекарственная токсичность
- Высокое потребление белка
- Дислиппротеидемия
- Табакокурение
- Ожирение/ метаболический синдром
- Гипергомоцистеинемия
- Беременность

Факторы риска развития ХБП

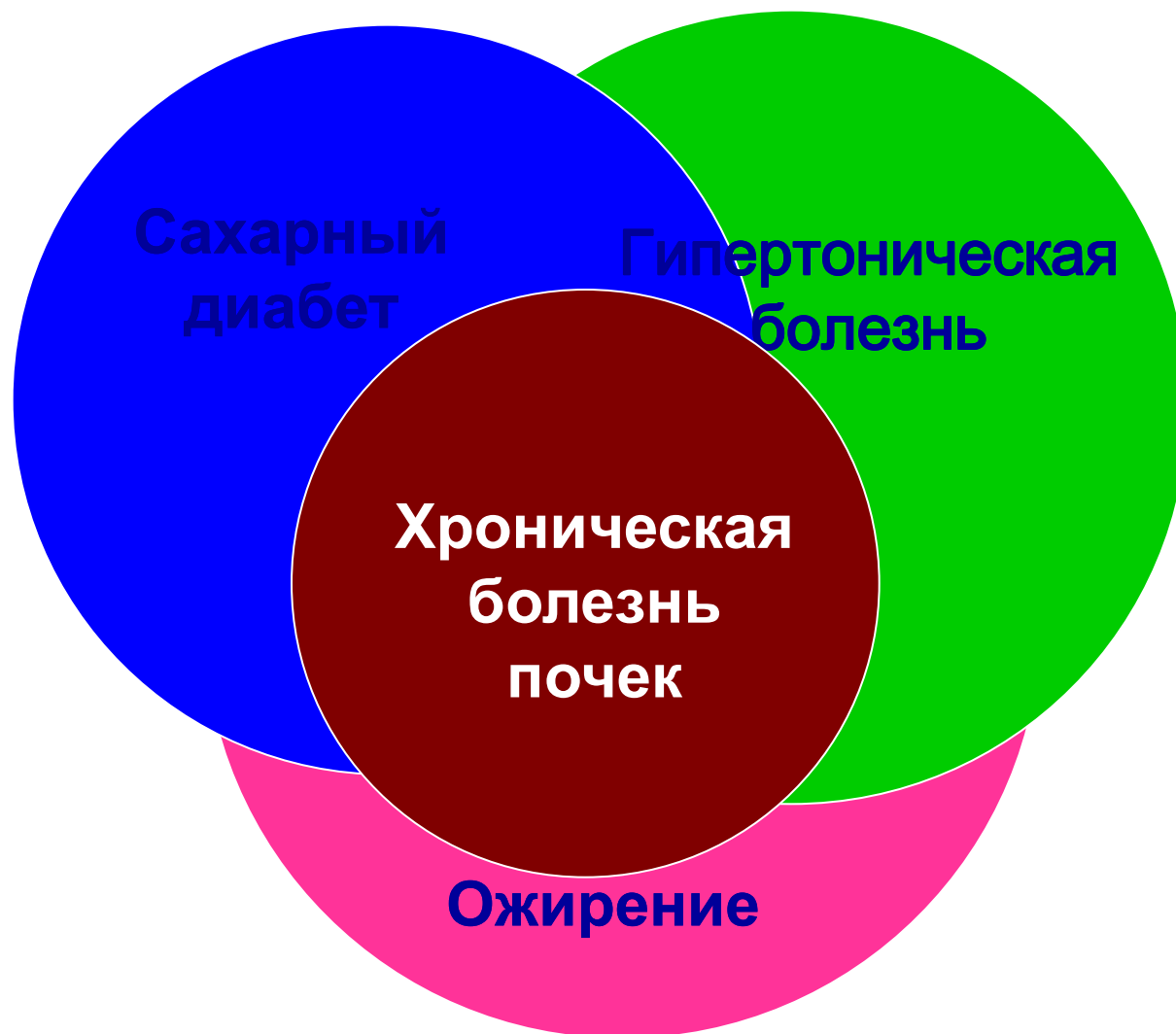
Немодифицируемые

- Пожилой возраст
- Мужской пол
- Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)
- Расовые и этнические особенности
- Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)

Модифицируемые

- **Диабет**
- **Артериальная гипертензия**
- Аутоиммунные болезни
- Хроническое воспаление/системные инфекции
- Инфекции и конкременты мочевых путей
- Обструкция нижних мочевых путей
- Лекарственная токсичность
- Высокое потребление белка
- Дислиппротеидемия
- Табакокурение
- Ожирение/ **метаболический синдром**
- Гипергомоцистеинемия
- Беременность

Взаимоотношение ХБП и других популяционных болезней



АГ

Чем можно помочь? Изменение образа жизни

- ↓ Na⁺ в диете (50-100 ммоль/сут)
- ↓ белка (0,8 г/кг/сут)
- ↑ физической нагрузки (30-50 мин/день)
- ↓ веса тела (ИМТ < 25 кг/м²)
- Отказ от курения

Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации (2013)

Поражение органов-мишеней

Гипертрофия ЛЖ ИАПФ, АК, БАР

Асимпт. атеросклероз АК, ИАПФ

Микроальбуминурия **ИАПФ, БАР**

Поражение почек **ИАПФ, БАР**

Особые клинические ситуации

ИСАГ Диуретики, АК

Метабол. синдром ИАПФ, БАР, АК

Сахар.диабет ИАПФ, БАР

Беременность АК, метилдопа,
ББ

Ассоциированные клинические состояния

Инсульт любой препарат

ИМ ББ, ИАПФ, БАР

Стенокардия ББ, АК, ИАПФ

ХСН АА,диуретики, ББ,
ИАПФ, БАР

Пароксизмальная ФП ИАПФ,БАР

Постоянная ФП ББ, АК недигидр.

ХПН/протеинурия ИАПФ, БАР,
петлевые диурет.

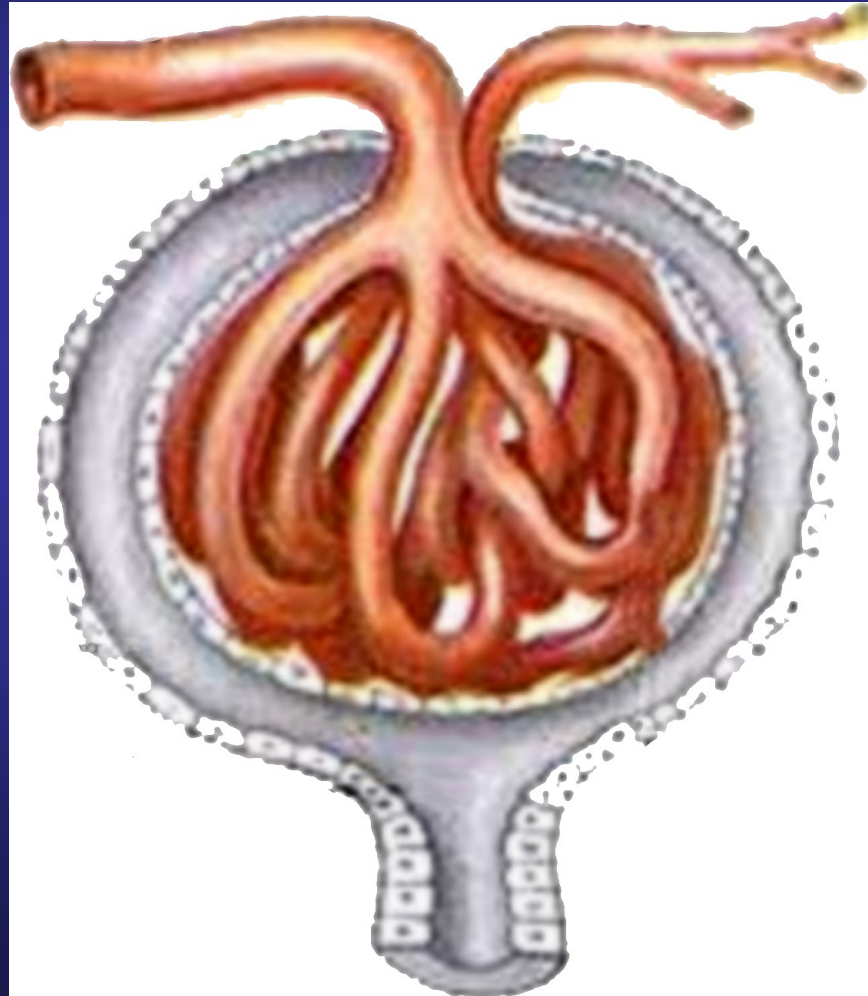
Атеросклероз периферических артерий **АК**

ИСАГ – изолированная систолическая АГ; ИАПФ – ингибиторы АПФ; АК - антагонисты кальция;

ББ – бета-блокаторы; БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; АА – антагонисты альдостерона

Мальпигиев клубочек

Афферентная
(приносящая)
артериола



Эфферентная
(отводящая)
артериола

Рекомендации НОНР «Хроническая болезнь почек», 2012 г.

- Все пациенты с ХБП должны получать иАПФ или АРА2
- независимо от уровня АД (уровень доказанности А)
При СКФ <30 мл/мин. требуется **коррекция стартовой дозы** иАПФ и некоторых АРА2

Primum non nocere - основной принцип нефропротекции

- ⑩ Дифференцированно подходить к назначению иАПФ/БРА у пациентов старше 65 лет, особенно у пациентов с СД**
- ⑩ У пациентов с атеросклерозом проводить скрининг поражения почечных артерий при назначении иАПФ/БРА**

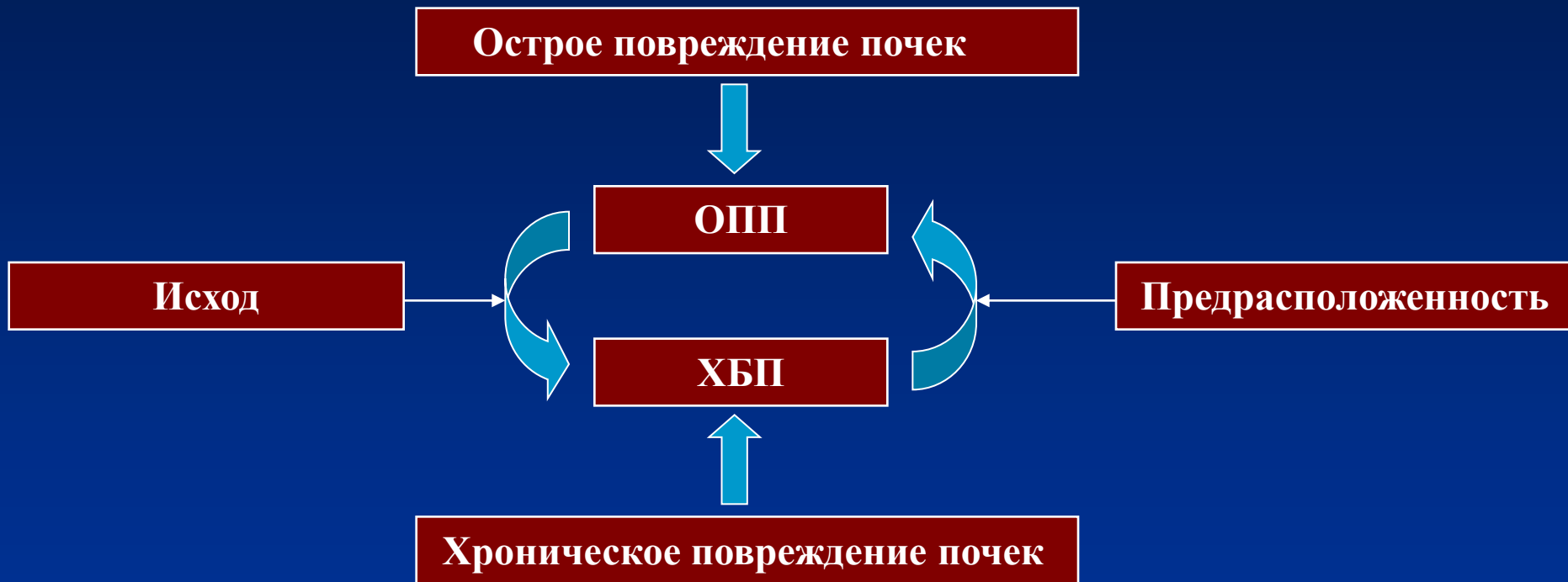
Рекомендации НОНР «Хроническая болезнь почек», 2012 г.

- Транзиторное снижение СКФ в начале лечения является ожидаемым. Снижение СКФ $>30\%$ от исходного уровня требует коррекции дозы
 - **иАПФ и АРА2 необходимо отменить:**
 - при уровне креатинина сыворотки > 265 мкмоль/л или при его повышении $> 50\%$ от исходного
 - при гиперкалиемии $> 6,0$ ммоль/л

Primum non nocere-основной принцип нефропротекции

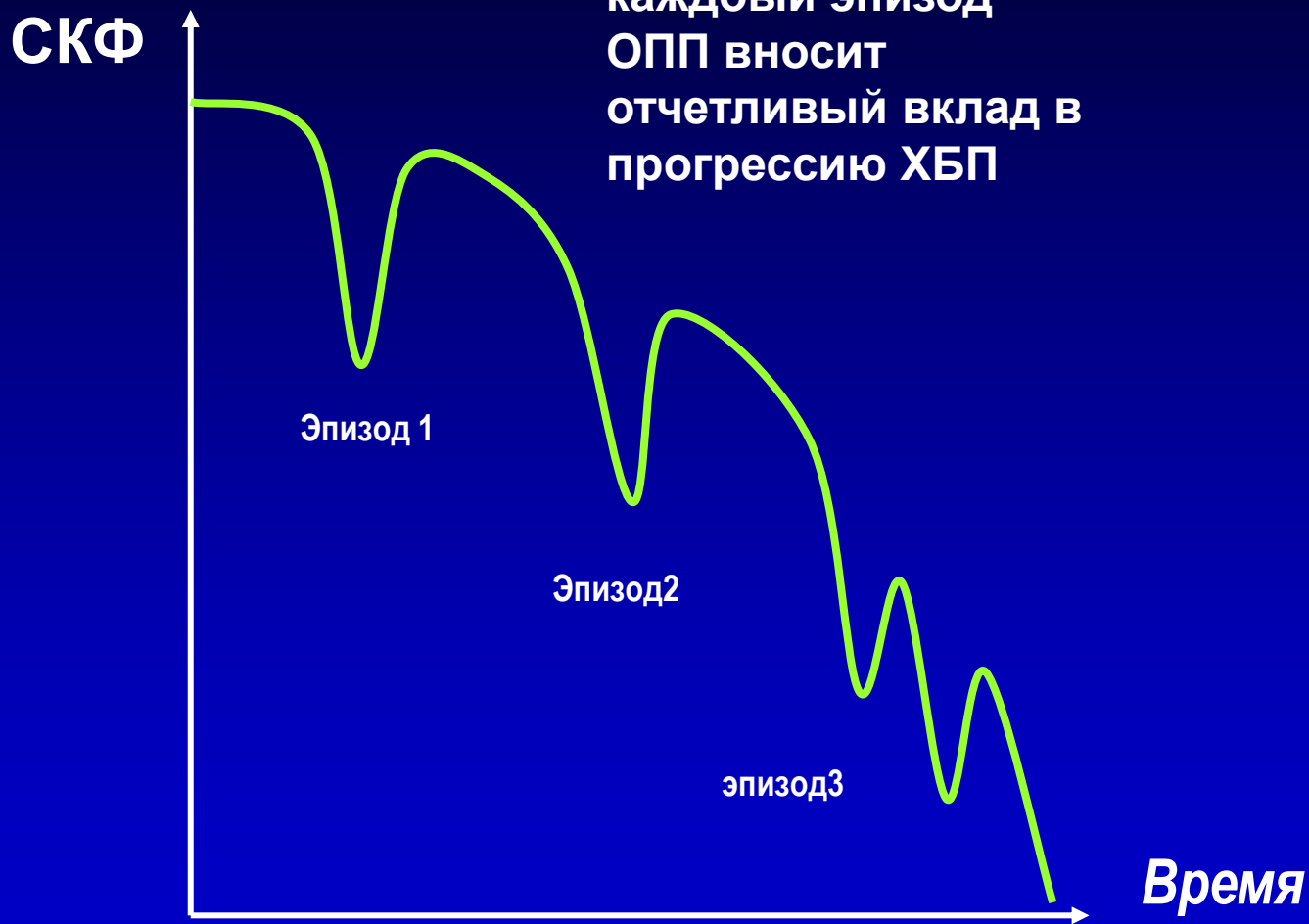
- ⑩ Проводить **профилактику ОПШ** у пациентов, которым предстоят рентгеноконтрастные исследования или оперативные вмешательства:
 - ⌘ Отмена иАПФ/БРА за 2-4 дня (замена их на другие гипотензивные средства)
 - ⌘ Адекватная гидратация за 12 часов до и после процедуры

Взаимосвязь острого и хронического повреждения почек



ОПП и ХБП: высокие отношения

Доказанный факт:
каждый эпизод
ОПП вносит
отчетливый вклад в
прогрессию ХБП



Рекомендации НОНР «Хроническая болезнь почек», 2012 г.

- Имеются данные, что использование комбинации иАПФ и АрА2 у пациентов с выраженной протеинурией и АГ может обладать дополнительным преимуществом по сравнению с монотерапией

Однако...

ONTARGET; достижение вторичной сердечно-сосудистой конечной точки

	Рамиприл n=8576	Телмисартан n=8542	Комбинация n=8502
Реваскуляризация	14,8	15,1	15,3
Госпитализация при ИБС	10,8	11,2	11,2
Прогрессирование и новые случаи ИБС	6,6	6,3	6,3
Новые случаи СД	6,7	7,5	6,1
ХСН	6,0	6,3	5,6
Новые случаи фибрилляции предсердий	6,9	6,7	6,5
Ухудшение функции почек, $p < 0,001$ для комбинации против Рам	10,2	10,6	13,5
ХПН с гемодиализом	0,6	0,6	0,8

Современная стратегия нефропротекции

Общие мероприятия

- раннее выявление больных с почечными заболеваниями
- своевременная ликвидация осложнений

- ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-1
- β -блокаторы
- недигидропиридиновые блокаторы Ca^{++} -каналов
- пролонгированные дигидропиридиновые блокаторы Ca^{++} -каналов
- исключение:
 - Rg-контрастные вещества
 - нефротоксические препараты
- нормализация массы тела ($> 27 \text{ кг/м}^2$)
- прекращение курения
- дозированная физическая нагрузка

• ингибиторы АПФ и антагонисты АТ-1
• β -блокаторы
• недигидропиридиновые блокаторы Ca^{++} -каналов
• пролонгированные дигидропиридиновые блокаторы Ca^{++} -каналов

• ингибиторы АПФ
• антагонисты АТ-1

• Статины

Специальные меры

- адекватная терапия основного почечного заболевания в соответствии с принципами доказательной медицины
- при сахарном диабете интенсивный контроль гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина
- малобелковая диета при $C_{Cr} < 50 \text{ мл/мин}$
- **адекватный контроль АД**
- **адекватный контроль протеинурии**
- лечение дислиппротеидемии
- раннее начало лечения анемии эритропоэтином
- ранняя коррекция метаболических нарушений ПН

Целевые значения АД у пациентов с ХБП



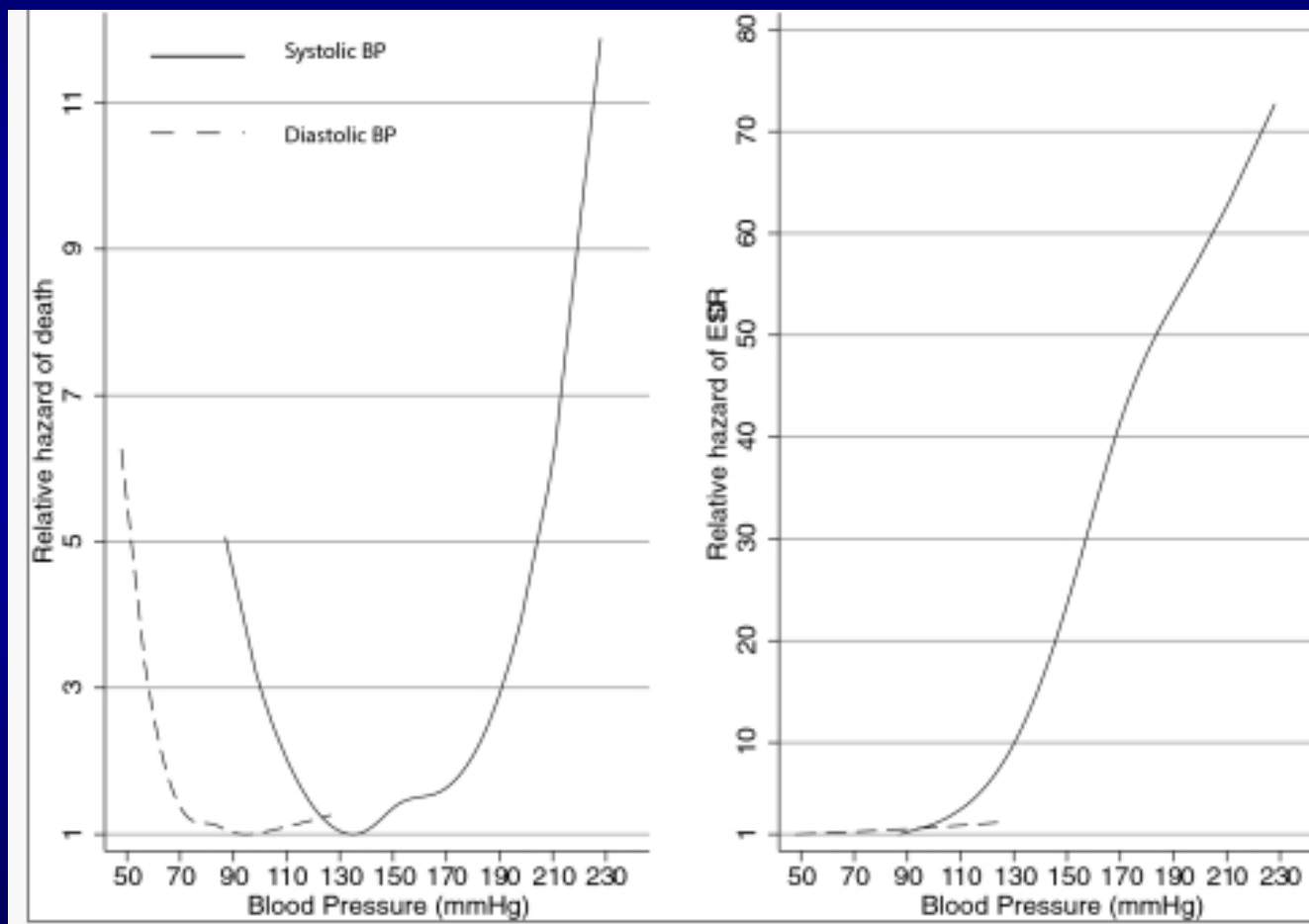
*Интенсивная гипотензивная терапия требует индивидуального подхода с учетом выраженности дисфункции почек

Fagah A., Fafar T.H. Nephron Clin pract 2011;119: с 324-31; Upadhyay H, Uhlig 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

Общая смертность

ТПН



n=218

Agarwal R. Clin JASN 2009;4:830-37

ПРЕСТАНС работает во всем диапазоне повышения АД

АГ 1 степени
АД > 140
мм.рт. ст.

-25

АГ 2 степени
АД > 160
мм.рт. ст.

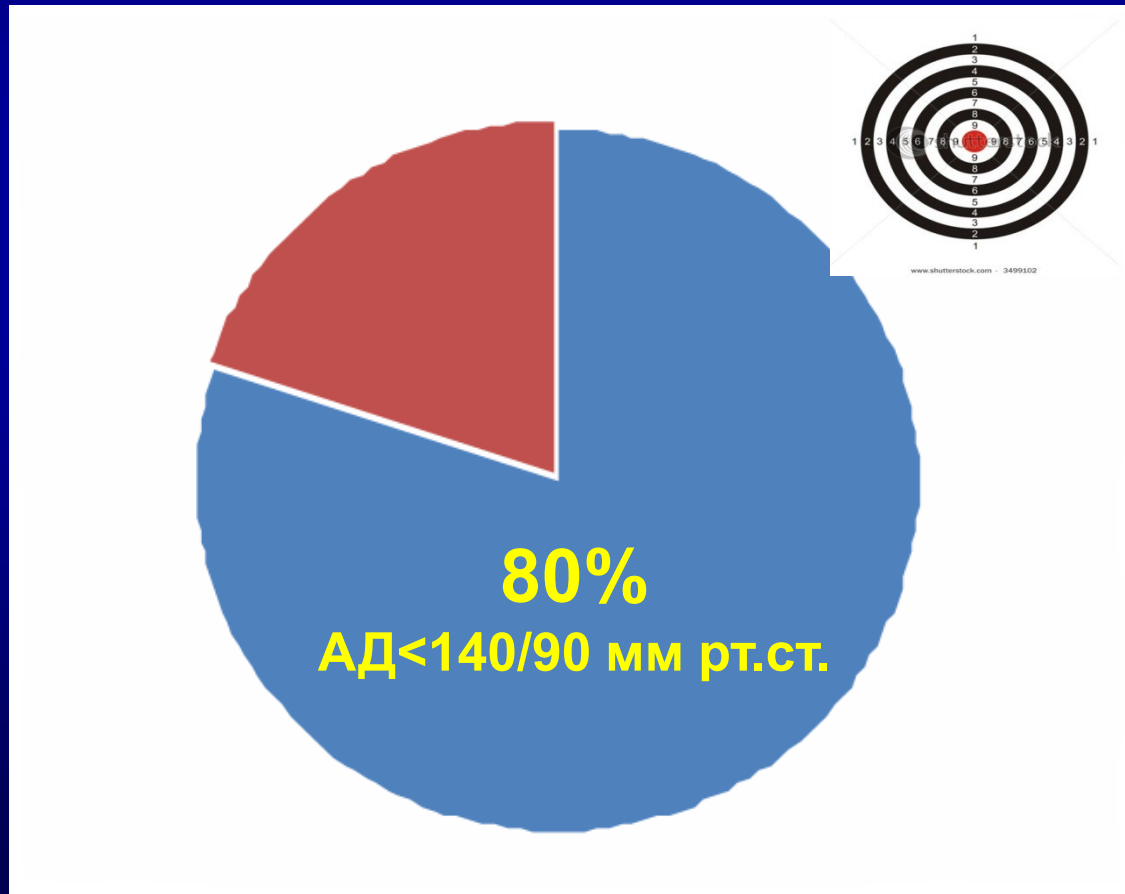
-36

АГ 3 степени
АД > 180
мм.рт. ст.

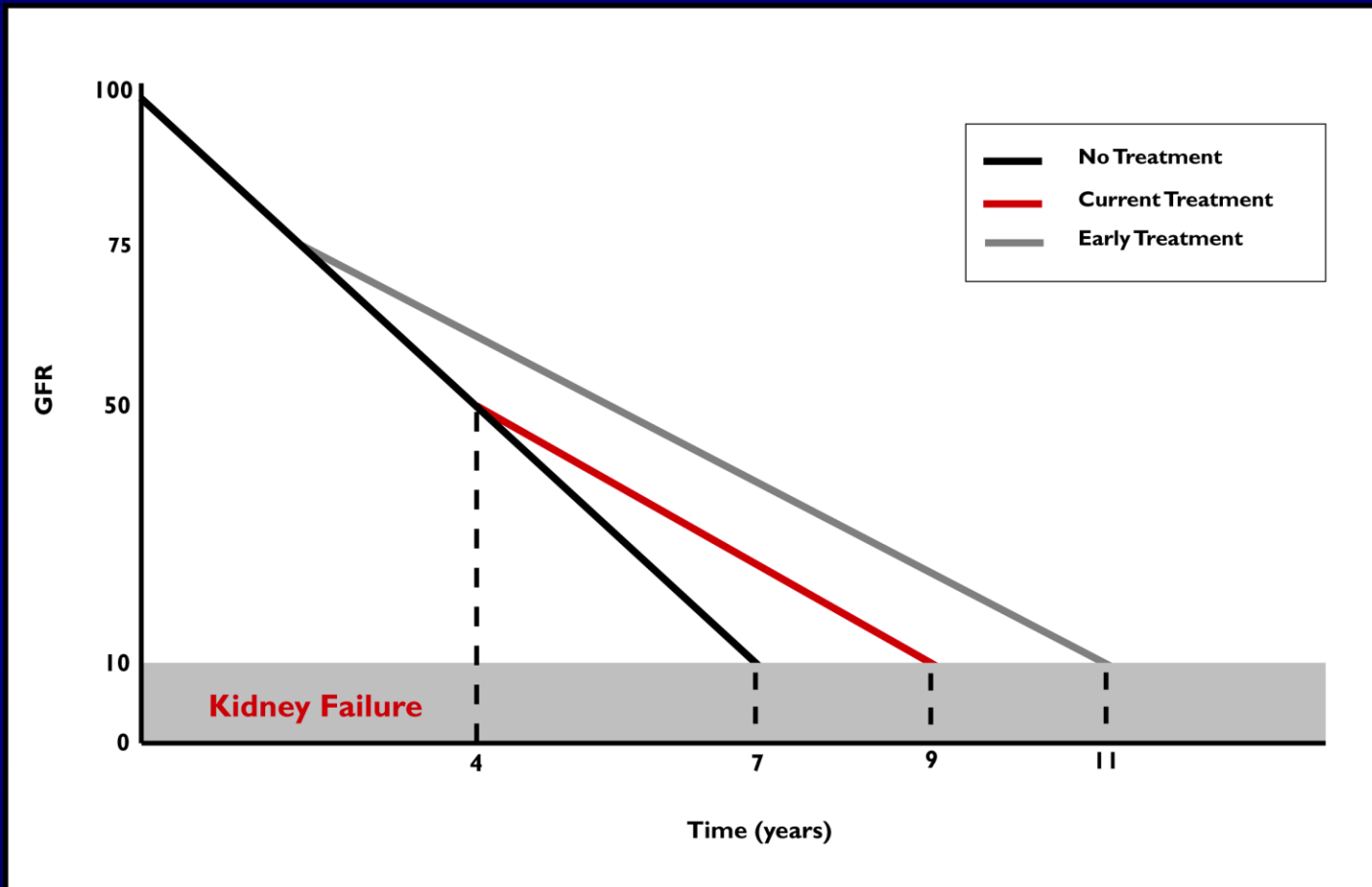
-51

Высокая эффективность лечения Престансом

Достижение целевого АД к 3-му месяцу



Возможности раннего лечения ХБП



**Сегодня доказана непосредственная роль
инсулинорезистентности (ИР)
в развитии и прогрессировании ХБП**



Возможные механизмы почечного повреждения в условиях ИР

- Активация РААС
- Пролиферация мезангиальных клеток в условиях избытка инсулина
- Усугубление оксидативного стресса

**В условиях метаболического
синдрома все начинается с
гиперфилтрации...**

**Причем, на ранних стадиях
состояние гиперфилтрации может
быть обратимым!**

**Итак, инсулинорезистентность /
гиперинсулинемию можно
рассматривать как новый фактор
риска ХБП, а значит как мишень
терапевтического воздействия...**



РЕЗУЛЬТАТЫ:

Исследование завершено досрочно по этическим причинам, поскольку выявлено статистически значимое преимущество

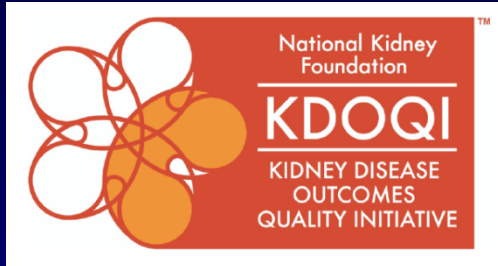
ПРЕСТАНСА, перед комбинацией

ВВ/диуретик по снижению следующих конечных точек:

- Общая смертность – **11 %**
- Сердечно-сосудистая смертность – **24 %**
- Инсульт (фатальный и нефатальный) – **23 %**
- **Риск развития диабета - 30 %**
- Коронарные осложнения - **13 %**
- Риск развития нестабильной стенокардии - **32 %**
- Появление симптомов периферического атеросклероза - **35 %**
- **Нарушения функции почек - 15 %**

**Международная федерация диабета,
Американская диабетическая
ассоциация**

**рекомендуют в качестве терапии
первой линии для снижения ИР
метформин**



Хроническая болезнь почек (ХБП): ниша метформина согласно классическим представлениям

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Признаки поражения почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Поражение почек с начальным снижением СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 или начало ЗПТ

National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. American Journal of Kidney Diseases 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266.

2009 г.

**Международные рекомендации
National Evidence Based Guidelines for
Blood Glucose Control in type 2
diabetes**

**Метформин может применяться у
пациентов с 3-й стадией ХБП,**

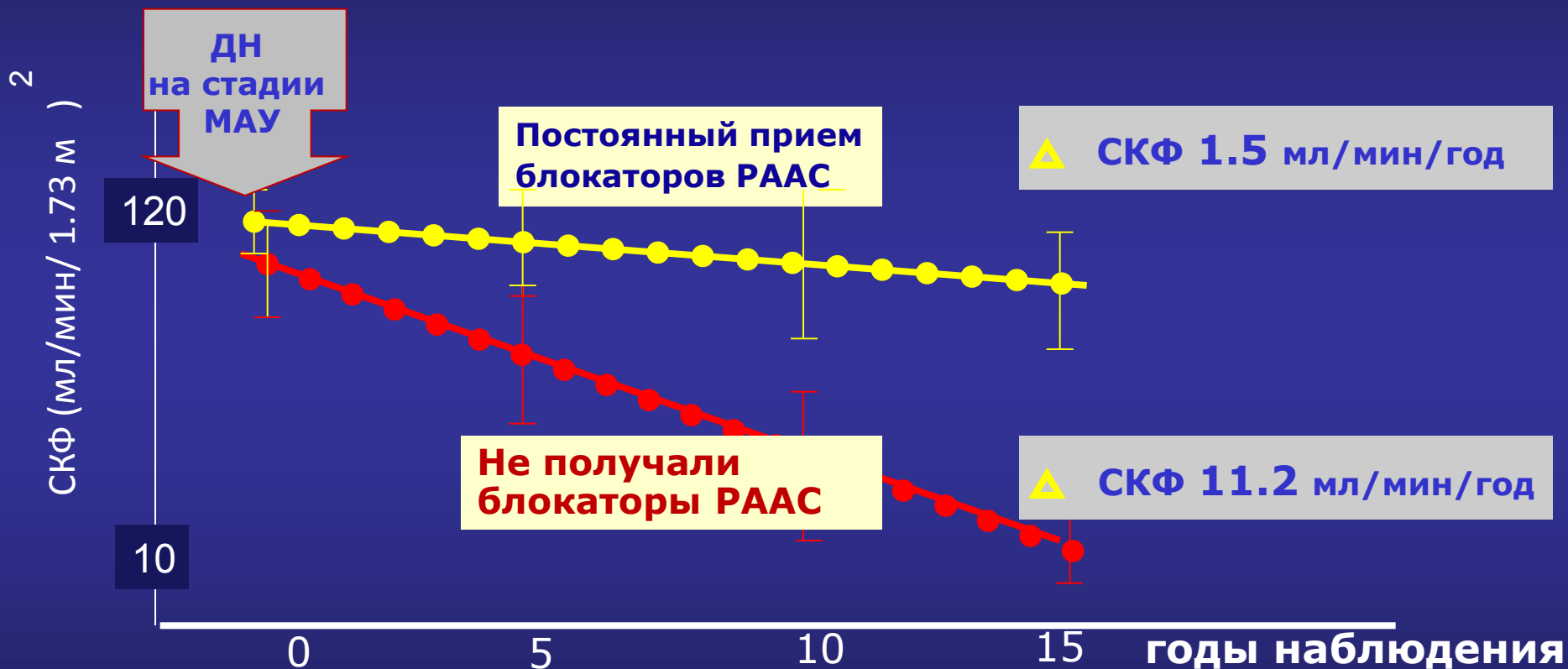
тогда как

**4-я и 5-я стадии являются абсолютным
противопоказанием к его назначению**

«Доказательная» нефропротекция при СД

- Строгий контроль уровня АД**
- Комбинированная блокада РААС**
- Интенсивный контроль уровня гликемии при диабетической нефропатии**
- Адекватный контроль протеинурии**

Темпы прогрессирования ХПН в зависимости от лечения блокаторами РААС при СД 2 типа (по данным ЭНЦ РАМН)



Длительная блокада ренин-ангиотензиновой системы продлевает додиализный период на 17 -20 лет

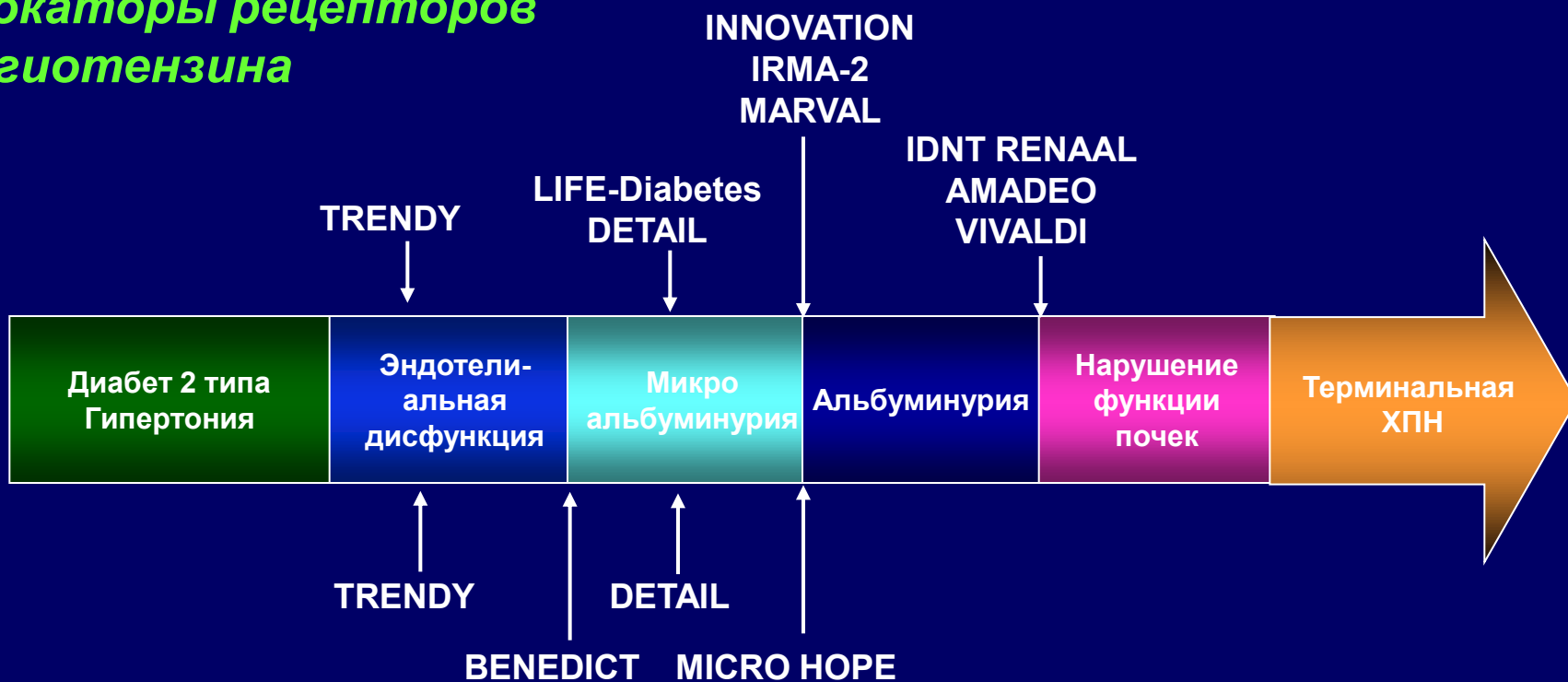
*«Хорошо принять лекарства
от судьбы и государства»*

*Иосиф
Бродский*

Доказательная база по нефропротекции препаратами,

блокирующими ренин-ангиотензиновую систему

Блокаторы рецепторов ангиотензина



Ингибиторы АПФ

Рамки времени до 25 лет



In SCORE, total CV risk is expressed as the absolute risk of dying from CVD within 10 years. Because of its heavy dependence on age, in young patients, absolute total CV risk can be low even in the presence of high BP with additional risk factors. If insufficiently treated, however, this condition may lead to a partly irreversible high-risk condition years later. In younger subjects, treatment decisions should better be guided by quantification of relative risk or by estimating heart and vascular age.

В модели SCORE общий сердечно-сосудистый риск выражается в виде абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет. Поскольку абсолютный общий сердечно-сосудистый риск сильно зависит от возраста, у молодых пациентов он может быть низким даже при сочетании высокого АД с другими факторами риска. Однако при неадекватном лечении подобное состояние годы спустя может трансформироваться в отчасти необратимое состояние высокого риска. У лиц молодого возраста терапевтические решения лучше принимать по результатам количественной оценки относительного риска или путем определения «сердечного возраста» и «сосудистого возраста»

Уменьшение «сосудистого возраста» = уменьшение риска ССО по SCORE

Шкала SCORE для определения риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет

Систол. артериальное давление, мм рт. ст.	ЖЕНЩИНЫ				Возраст, годы	МУЖЧИНЫ														
	Некурящие		Курящие			Некурящие		Курящие												
	4	5	6	7		8	4	5	6	7	8									
180	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	22	26	26	30	35	41	47			
160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34
140	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11	6	8	9	11	13	13	15	17	20	24
120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	4	5	6	7	9	9	10	12	14	17
180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33
160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9	6	7	9	10	12	12	14	17	20	24
140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	8	10	12	14	17
120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22
160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5	4	5	6	7	8	8	9	11	13	16
140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	5	6	8	9	11
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8
180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14
160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10
140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	5	6	7
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	3
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1

Холестерин, ммоль/л

150 190 230 270 310

мг/дл

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний со смертельным исходом в ближайшие 10 лет



САД, мм рт. ст.	ЖЕНЩИНЫ										САД, мм рт. ст.
	Некурящие					Курящие					
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	
>180	76	78	80	81	83	85	86	88	90	93	>180
160-179	72	73	75	77	79	80	81	83	85	87	160-179
140-159	68	69	71	72	74	75	76	78	80	82	140-159
120-139	64	65	67	68	70	70	72	74	76	78	120-139
>180	70	72	73	75	77	78	79	81	83	85	>180
160-179	66	67	69	71	72	73	75	76	78	80	160-179
140-159	62	64	65	67	68	69	70	72	74	76	140-159
120-139	59	60	61	63	65	65	66	68	70	71	120-139
>180	64	65	67	68	70	71	72	74	76	78	>180
160-179	60	62	63	64	66	67	68	70	71	73	160-179
140-159	57	58	60	61	62	63	64	66	67	69	140-159
120-139	54	55	56	58	59	59	61	62	64	65	120-139
>180	58	59	60	62	63	64	65	67	68	70	>180
160-179	55	56	57	58	60	60	61	63	64	66	160-179
140-159	52	53	54	55	57	57	58	59	61	62	140-159
120-139	49	50	51	52	54	54	55	56	58	59	120-139
>180	46	47	48	49	50	50	51	52	53	55	>180
160-179	43	44	45	46	47	47	48	49	51	52	160-179
140-159	41	42	43	44	45	45	46	47	48	49	140-159
120-139	39	40	41	42	43	43	44	45	46	47	120-139

Холестерин, ммоль/л

Холестерин, ммоль/л

Риск



ADVANT'AGE

**Международный, проспективный, наблюдательный
регистр амбулаторных пациентов с артериальной
гипертонией**

Включено в регистр:

- 1342 пациента
- 271 врач
- 47 регионов РФ

**Длительность лечения Престансом 3
месяца**

**Национальный координатор:
Юрий Александрович Карпов**

**д.м.н., профессор, президент
Национального общества по
атеросклерозу, вице-президент
Российского медицинского общества по АГ**



Группы б-х очень высокого СС риска

(ESC/EAS Guidelines, 2011)

1. Осложненные формы ИБС: ОКС, ОИМ,
2. Перенесенный ИМ
3. Не осложнённые формы стабильной ИБС
4. Эквиваленты ИБС (аневризма аорты, ОПА, клин. значимый или выраженный каротидный а-з)
5. Перенесенный ишемический МИ
6. Перенесенная ТИА
7. Перенесенные реконструктивные операции на сердце и сосудах
8. Семейная ГХ с клиническими проявлениями
9. СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²
10. СД 2 типа в сочетании с ССЗ или заб-ми почек, а также без них, но при наличии ≥1 ФР или ПОМ
11. СД 1 типа в сочетании с ССЗ или заб-ми почек, или ПОМ (Standarts of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011, ESC/EASD,2007)
12. Суммарный 10-летний риск фатальных ССО по шкале SCORE ≥10%

Российские рекомендации (2012 г) по диагностике и лечению нарушений липидного обмена (возможны варианты)

Оптимальные значения липидов

	Общий ХС	ХС-ЛНП
Высокий риск	< 4,5	< 2,5
Очень высокий риск	< 4,0	< 1,8

Благодарю за внимание!
Будьте здоровы!