

Хроническая болезнь почек современная концепция. Скрининг и профилактика.

г. Донецк

к. м. н. Ткаченко Лариса Ивановна

Зав. отделением нефрологии

ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

Главный внештатный нефролог МЗ ДНР

ХБП - определение

- 1. Существующее на протяжении 3 и более месяцев изменения в анализах мочи независимо от того, имеется ли снижение функции почек или нет**
- 2. Существующее на протяжении 3 и более месяцев снижение функции почек – при уровнях клубочковой фильтрации менее 60мл/мин, независимо от наличия изменений в анализах мочи**

Классификация ХЗП/ХПН 2005

Стадия ХЗП	Характеристика	КФ 9мл/мин/1,73м ²	Креатинин (ммоль/л)	Рекомендации
I	ХБП с нормальной или ↑ КФ	≥90	<0,123	Лечение ХБП
II	ХБП с ХПН при умеренно ↓ КФ	60-89	0,123-0,176	Лечение ХБП, ренопротекция
III	ХБП с ХПН при средней ↓ КФ	30-59	0,177-0,352	Лечение ХБП, ренопротекция, лечение осложнений
IV	ХБП с ХПН при выраженном ↓ КФ	15-29	0,353-0,528	Лечение ХБП, ренопротекция, лечение осложнений, подготовка к ЗПТ
V	ХБП с терминальной ХПН	<15	>0.528	ЗПТ, лечение осложнений

КФ- клубочковая фильтрация; ЗПТ- терапия замещающая почки (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация)

Оценка функции почек при ХБП

В соответствии с современными представлениями, ***уровни креатинина сыворотки крови во многих случаях не позволяют достоверно оценивать состояние функции почек***

Формула для подсчёта клубочковой фильтрации **Cockroff, Gault** при уровнях клубочковой фильтрации **>10-15 мл/мин**

Формула Cockroft, Gault (применяется наиболее часто, однако при уровнях клубочковой фильтрации - < 10-15 мл/мин может давать искажения):

$$КФ = \frac{1,228 \times (140 - \text{возраст(лет)}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$$

Например, для женщины в возрасте 60 лет, массой тела 50 кг с уровнем креатинина плазмы крови 200 мкмоль/л: $КФ = 1,228 \times [(140-60) \times 50 \times 0,85] / [200] = 20,9$ мл/мин

Формула MDRD (особенно применима для тяжелой и терминальной ХПН - при уровнях клубочковой фильтрации < 10-15 мл/мин):

$$K\Phi = 32788 \times C_r \text{ пл (мкмоль/л)} - 1,154 \times \text{возраст} - 0.203 \times 0.742 \text{ (для женщин)}$$

где C_r плазмы - креатинин плазмы

Формула MDRD при уровнях клубочковой фильтрации <10-15 мл/мин

Проба Реберга — Тареева

$$F = C_m / C_p * V$$

где F - скорость клубочковой фильтрации,
C_m- содержание креатинина в моче,
C_p- содержание креатинина в плазме крови,
V- объем мочи, выделенной за одну минуту в мл.
Норма составляет 65 - 125 мл/мин

Подсчет клубочковой фильтрации по уровням U_r и C_r сыворотки и мочи (за 24 часа):

$$K\Phi = V \text{ мочи (мл)} / 2t \times (U_r \text{ мочи} / U_r \text{ сыв} + C_r \text{ мочи} / C_r \text{ сыв}) \times 1,73/S,$$

где t - длительность сбора мочи (мин) - обычно 1440,

C_r сыв - креатинин сыворотки,

U_r сыв – мочевины сыворотки,

C_r мочи - креатинин мочи,

U_r мочи - мочевины мочи,

V мочи - объем мочи

Независимым факторы, обуславливающие развитие АГ при ХБП:

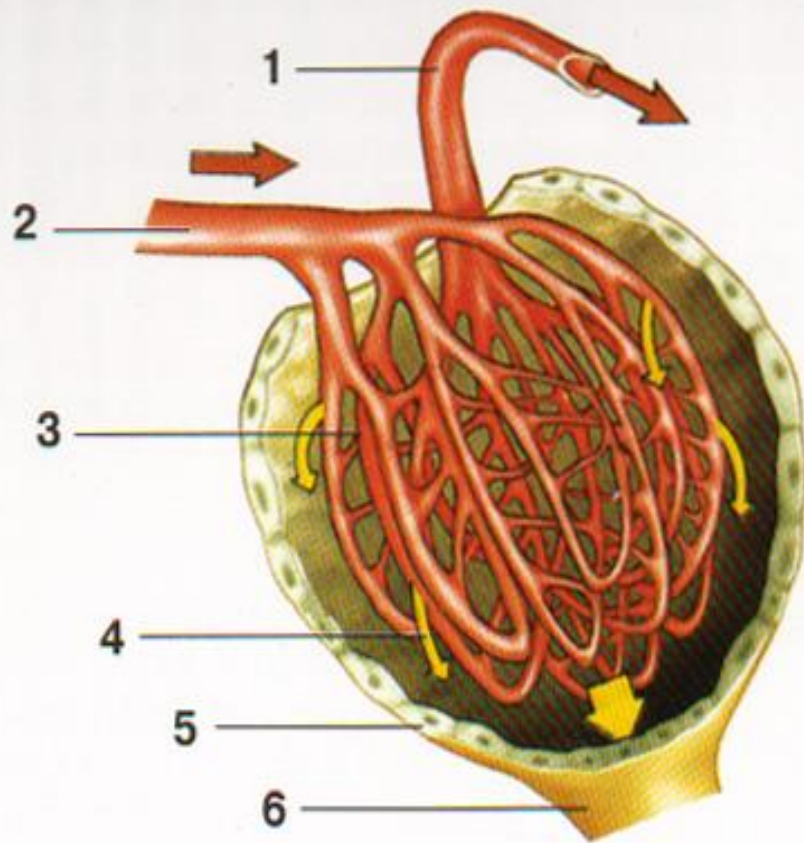
- **Возраст старше 50 лет,**
- **Гипертриглицеридемия,**
- **Большая протеинурия**
- **Сахарный диабет**

Гемодинамические изменения на гломерулярном уровне:

- возрастает резистентность афферентных артериол,
- в меньшей степени увеличивается резистентность эфферентных артериол

Вследствие этих процессов:

- *снижается почечный плазматок,*
- *возрастает интрагломерулярное давление, развивается гиперфльтрация, с последующей гломерулярной гипертрофией и поражением эпителиальных клеток клубочка*



- 1 – Виносна артеріола
- 2 – Приносна артеріола
- 3 – Клубочок
- 4 – Порожнина капсули
Шумлянського-Боумена
- 5 – Зовнішній листок капсули
- 6 – Каналець

К патофизиологическим факторам, определяющим прогрессирующее поражение нефронов при АГ, относят

- **интрагломерулярную агрегацию тромбоцитов,**
- **гиперметаболизм сохранившихся нефронов,**
- **комплемент-зависимое тубуло-интерстициальное поражение;**
- **увеличение мезангиального матрикса;**
- **гиперлипидемия**

Роль АГ в прогрессировании ХБП

При нелеченой АГ умеренной и выраженной степени скорость снижения клубочковой фильтрации может достигать 10-12 мл/ мин/год.

Таким образом, в течение нескольких лет пациент даже с исходно сохранной функцией почек (при уровнях клубочковой фильтрации более 90 мл/мин) может показывать развитие тяжелой и терминальной ХПН.

СД ассоциируется с развитием как микро- так и макроваскулярных осложнений

Микроваскулярные осложнения включают :

- - ретинопатию,**
- -нейропатию,**
- -нефропатию**

Результаты многочисленных контролируемых исследований показали,

что при диабетических и недиабетических ХЗП более ***высокие уровни протеинурии ассоциируются с повышенным риском прогрессирования почечных поражений*** - у больных с минимальной протеинурией (т.е. $<1,0$ г/сутки) обычно имеет место медленное снижение скорости клубочковой фильтрации (около 3-4 мл/мин/год). Напротив, при большой протеинурии (т.е. >3 г/сутки) наблюдается более быстрое снижение клубочковой фильтрации (около 7-14 мл/мин/год).

Пациенты с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском кандидаты для лечения комбинированной терапией первой линией

- Тяжелая гипертония: САД ≥ 180 мм рт ст и/или ДАД ≥ 110 мм рт ст
- Изолир систолич АГ: САД ≥ 160 мм рт ст с низким ДАД (< 70 мм рт ст)
- **Сахарный диабет**
- Метаболический синдром
- ≥ 3 СС факторы риска
- **≥ 1 ПОМ (поражение органов – мишеней)**
- ССЗ или **заболевания почек**

Рекомендуемые уровни АД

- Для общей популяции 130/85
- Для больных с уровнем протеинурии более 1 г/сутки 125/75

Классы лекарственных препаратов, которые могут использоваться для лечения АГ при ХБП

- Могут применяться *все базисные классы* антигипертензивных средств.
- Подавляющему большинству больных для реального контроля АД будут необходимы комбинации различных антигипертензивных препаратов (*нередко включающие 4, 5 и даже более лекарственных средств*)
- Препаратами выбора являются *ингибиторы АПФ и БРА* - обе эти группы оказывают выраженное ренопротекторное действие как при диабетических (I и II типы СД), так и при недиабетических ХЗП

Рекомендованные комбинации (1-я линия) в общей популяции

Диуретик + ИАПФ

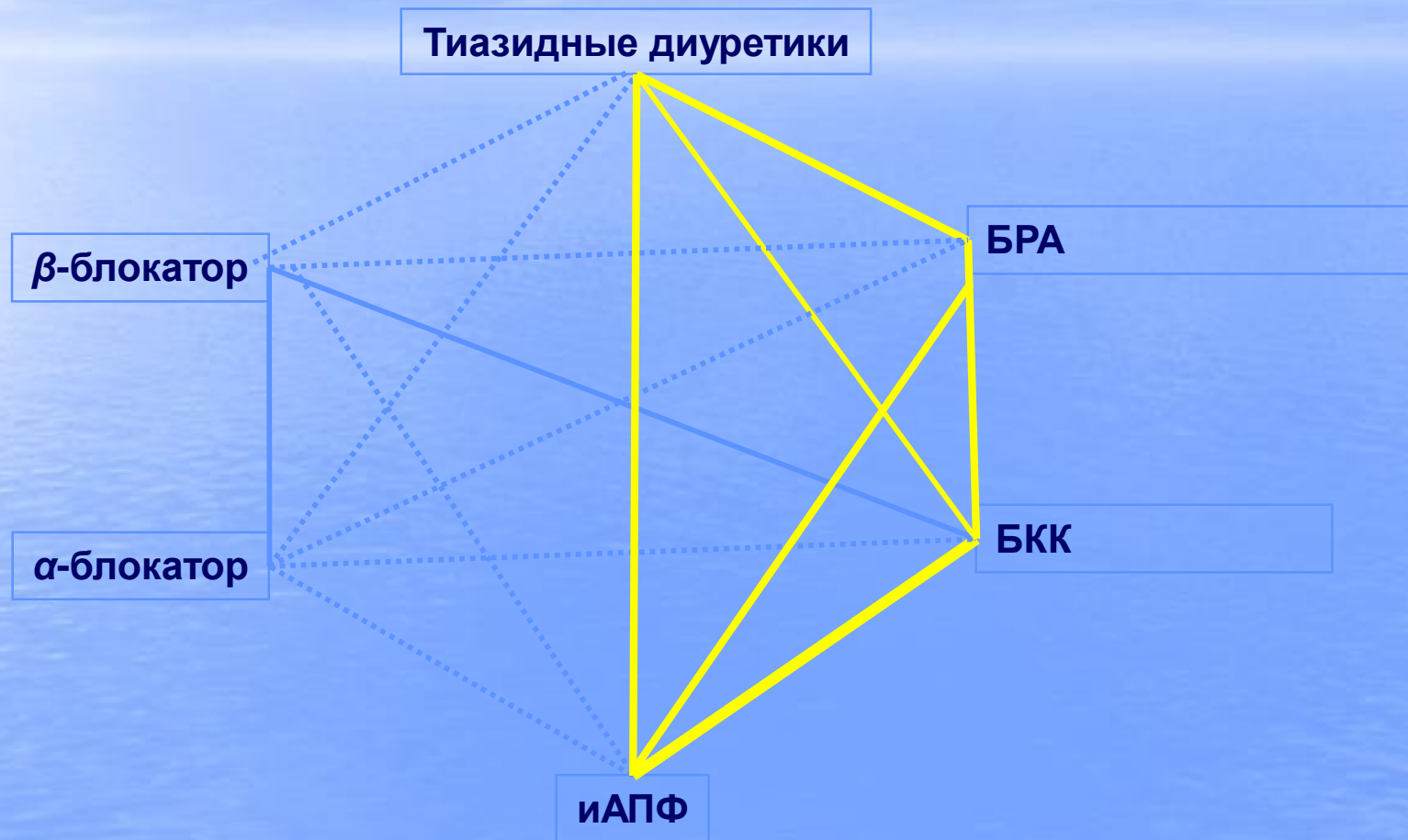
Диуретик + БРА

Бета – блокатор + дигидропиридиновый АК

ИАПФ + АК

БРА + АК

Возможные комбинации различных классов антигипертензивной терапии



Комбинации препаратов

- Препаратами первого выбора являются БРА или ИАПФ – основная цель даже не контроль АГ, а нефропротективное действие, как маркер – снижение протеинурии менее 1г/сутки

В качестве комбинированной терапии к ним целесообразно присоединять

- АК - предпочтительнее недигидропиридиновые (верапамил или дилтиазем) , хотя они могут снижать нефропротективное действие ИАПФ, также не забываем, что их нельзя использовать при ХСН
- Тиазидные диуретики в низких дозах при уровне креатинина сыворотки менее 0,2 ммоль/л (1-2 ст.)(гипотиазид 12.5 до 25 мг в сутки, индапамид) т.е. безопасность зависит от дозы

Комбинации препаратов

- Петлевые диуретики при уровне креатинина сыворотки более 0,2 ммоль/л (3-5 ст. ХЗП) (лазикс, торасемид)
- При наличии показаний к назначению или неэф. комбин. тер. – липофильные селективные бета-блокаторы (напр. бетаксол - Локрен)
- Препараты центрального действия – клофелин или лучше клондин

Комбинация сартанов и ИАПФ (с 2009 года) возможна только у пациентов с протеинурией более 1 г/сут

Пациенты с заболеванием почек и диабетической нефропатией

Препаратами первого выбора являются ИАПФ или БРА – **основная цель даже не контроль АГ, а нефропротективное действие –**

снижение протеинурии, как маркера улучшения функции почек происходит в первые недели или месяцы лечения

«частичная ремиссия» – протеинурия – менее 2,5 г/сут,

«полная ремиссия» - снижение протеинурии менее 0,5 г/сут

Отсутствие эффекта снижения протеинурии в течение 3-6 месяцев применения препаратов – маркер для их отмены/замены

Подходы к использованию ИАПФ

- Не назначать ИАПФ при уровнях креатинина сыворотки крови $\geq 0,45 - 0,50$ ммоль/л (4-5 ст. ХЗП)
- Снижать дозу при уровнях креатинина сыворотки крови $\geq 0,55$ ммоль/л
- Не назначать ИАПФ при двухстороннем стенозе почечных артерий, ангионевротическом отеке, беременности, гиперкалиемии
- Учитывать, что ИАПФ ослабляют действие человеческого рекомбинантного эритропоэтина
- Начало применения ИАПФ на наиболее ранних этапах ХЗП, даже при нормальном АД, при СД и СН, ИБС

Сартаны (БРА)

Не имеют преимуществ перед некоторыми ИАПФ при нефропатии

и

у пациентов после ИМ уступают ИАПФ по классу рекомендаций
(кроме случаев кашля у пациентов на фоне применения ИАПФ)

ESC Guidelines for the management of acute
myocardial infarction in patients presenting
with/without ST-segment elevation 2011-2102 year

Цены гораздо выше у сартанов
(сравнение оригинальные препараты)

Например:

оригинальный рамиприл (тритаце) 5 мг – 75 грн. 28 таблеток,

оригинальный сартан микардис – 220 грн. 28 таблеток

Разница в цене в 3 раза

Противопоказаны препараты

- **Калийсберегающие диуретики: (Верошпирон, Мидамор, Триамтерен) !**
- **При «подагрической» нефропатии – тиазидные диуретики !**
- **При БА и АВ блокаде 2-3 степени – бета-блокаторы!**

Выбор ИАПФ

Следует помнить:

- **Препараты, которые можно принимать 1 раз в сутки воспринимаются пациентом лучше – т.е. каптоприл и эналаприл – сюда не вписываются**
- **Юридические аспекты – какие ИАПФ зарегистрированы к применению у пациентов с патологией почек?**

Юридические аспекты

Зарегистрированное показание к применению в инструкции «патология почек» имеют три ИАПФ (раздел инструкции - «показанию к применению препаратов»):

- Каптоприл - диабетическая нефропатия (прием 3 раза в сутки за 1 час до или 2 часа после еды)
- Лизиноприл - диабетическая нефропатия (прием 1 раз в сутки, не зависит от приема пищи)
- – рамиприл (Тритаце) – диабетическая и недиабетическая явная клубочковая или начальная (прием 1 раз в сутки, не зависит от приёма пищи)

Показания к применению

Источник – раздел в инструкциях по препаратам - показания к назначению препаратов

Препарат	АГ(артериальная гипертензия)	СН (сердечная недостаточность)	Острый Инфаркт	Нефропатия	Инсульт	Профилактика инфаркта, инсульта
рамиприл	+	+	+ (с подъемом ST и без ST)	+ (любая)	+	(проф-ка инсульта, инфаркта и СС смерти) + у пациентов высокого риска или с одним фактором ССС риска
эналаприл	+	+				
лизиноприл	+	+	+ (только с подъемом ST при АД выше 90)	+ (диабетическая)		
периндоприл	+	+			+	(проф -ка инсульта, ИМ) + у пациентов с доказанной стабильной стенокардией
трандалоприл	+					
квинаприл	+	+				
фозиноприл	+	+				
моэксиприл	+					
Каптоприл	+		+ (только у клинически стабильных), исп. до 6 недель	+ (диабетическая)		

MICRO-HOPE: дизайн исследования

- Цель
 - Оценить снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек у больных сахарным диабетом
- Дизайн
 - Мультицентровое, многонациональное, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое в параллельных группах (2x2)
- Группа наблюдения
 - **3577 пациентов** (включенных в исследование HOPE) в возрасте **55 лет и старше** с сердечно-сосудистыми заболеваниями (коронарных артерий, инсульта, периферических артерий) или **с сахарным диабетом** плюс как минимум одним кардиоваскулярным фактором риска
- Продолжительность наблюдения – 4,5 года

Недиабетическая нефропатия

В исследовании REIN (Ramipril-Efficacy-In-Nephropathy) приняли участие 352 пациента (не страдающих сахарным диабетом) с хронической нефропатией (клиренс креатинина 20-70 мл/мин/1,73 м²) - 2 - 4 ст. ХПН и протеинурией (≥ 1 г/24 часа), до 8 г/24 часа.

Это рандомизированное исследование проводили двойным слепым методом в течение 27 месяцев, с дополнительным контрольным исследованием в течение 36 месяцев.

Цель исследования - выявить влияние ИАПФ на протеинурию у этих пациентов и способность препарата воздействовать на развитие заболевания. Поэтому основными конечными контрольными точками исследования были избраны следующие показатели: изменение снижения скорости гломерулярной фильтрации (ГФС) и период до проявления конечной стадии почечной недостаточности

Результаты REIN (подгруппа 1)

Риск развития конечной стадии почечной недостаточности удалось снизить с помощью лечения ИАПФ (рамиприлом)

на 58%, т.е. практически вдвое:

при рамиприле прогрессия заболевания зашла столь далеко у 9 из 99 пациентов, что статистически значимо меньше, чем в контрольной группе (18 из 87 пациентов).

Кроме того, следует обратить внимание на то, что конечная стадия почечной недостаточности, начиная с 48 месяца после начала исследования, не наблюдалась ни у одного из пациентов, которых лечили рамиприлом, но она была зафиксирована у 7 пациентов контрольной группы

Результаты REIN (подгруппа 2)

Окончательный анализ результатов исследования REIN, включая дополнительное контрольное исследование, дал следующие результаты в отношении пациентов с нефропатией подгруппы 2 (протеинурия ≥ 3 г/сутки): с помощью длительного применения **рамиприла можно сдержать снижение почечной функции, даже добиться ремиссии в смысле увеличения скорости клубочковой фильтрации.**

Таким образом, рамиприл оттягивает необходимость диализа, следовательно, у пациентов с риском развития и прогрессирования нефропатии, следует применять его как можно раньше и как можно дольше.

Дозы рамиприла при нефропатии

От 2,5 мг до 5 мг

Если клиренс креатинина составляет 50–20 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела, обычно применяется **начальная суточная доза для взрослых 1,25 мг** (3-4 ст. ХЗП).

Максимальная **суточная доза** в этом случае составляет **5 мг**

Доза 10 мг у данной категории пациентов применялась, но **изучена недостаточно – не использовать**

Благодарю за внимание!