СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: СТРАТЕГИИ КАРДИО-НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:
Сопредседатели: Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В.

Члены рабочей группы: Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевальде С. В., Ефремовцева М. А., Козловская Л. В., Швецов М. Ю., Шестакова М. В.

Комитет экспертов: Арутюнов Г. П., Бойцов С. А., Галявич А. С., Гринштейн Ю. И., Добронравов В. А., Драпкина О. М., Ермоленко В. М., Карпов Ю. А. (президент НОА), Каюков И. Г., Котовская Ю. В., Кухарчук В. В., Мартынов А. И. (президент РНМОТ), Моисеев С. В., Морозова Т. Е., Оганов Р. Г. (почетный президент РКО), Подзолков В. И., Рожинская Л. Я., Терещенко С. Н., Фомин В. В., Хирманов В. Н., Чазова И. Е. (президент РМОАГ), Шамхалова М. Ш., Шилов Е. М., Шляхто Е. В. (президент РКО), Шутов А. М.

Национальные рекомендации составлены на основании соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций по хронической болезни почек, профилактике и лечению атеросклероза, артериальной гипертонии, сахарного диабета и сердечной недостаточности.

Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 7–37

CARDIOVASCULAR RISK AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: CARDIO-NEPHROPROTECTION STRATEGIES

Recommendations by the Joint Expert Committee of the Russian Society of Cardiology (RSC), the Scientific Society of Russian Nephrologists (SSRN), the Russian Association of Endocrinologists (RAE), the Russian Society of Hypertension (RSH), the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), and the Russian Scientific Society of Internal Medicine (RSSIM).

Russian Journal of Cardiology 2014, 8 (112): 7–37

Оглавление

Сокращения и условные обозначения ... 8
Введение ... 9
1. Определение, диагностические критерии и классификация хронической болезни почек ... 9
2. Методы оценки функции почек ... 12
3. Оценка альбуминурии/протеинурии ... 13
4. Алгоритм выявления хронической болезни почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ... 13
5. Принципы ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек ... 13
5.1. Артериальная гипертония ... 15
5.2. Нарушения липидного обмена ... 17
5.3. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа ... 19
5.4. Хроническая сердечная недостаточность ... 20
6. Острое повреждение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ... 22
6.1. Острое повреждение почек при острой сердечной недостаточности и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности ... 23
6.2. Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме ... 24
7. Особенности наблюдения пациентов при хронической болезни почек с разным риском прогрессирования ... 24
8. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек ... 25
8.1. Изменения образа жизни ... 25
8.2. Особенности назначения медикаментозных препаратов ... 27
8.3. Визуализирующие исследования ... 27
Приложения ... 27
Приложение 1. Классы рекомендаций и уровни доказательств ... 27
Приложение 2. Номограмма определения площади поверхности тела взрослого человека. ... 28
Приложение 3. Номограмма определения стадии хронической болезни почек по формуле CKD-EPI ... 29
Приложение 4. Основные клинические исследования у больных с нарушением функции почек ... 33
Литература ... 36

Сокращения и условные обозначения

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
Ал — альбумин
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ККр — клиренс креатинина
Кр — креатинин
ЛЖ — левый желудочек
МС — метаболический синдром
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОКС — острый коронарный синдром
ОПП — острое повреждение почек
ОР — относительный риск
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТПН — терминальная почечная недостаточность
ХБП — хроническая болезнь почек
ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
AASK — The Ramipril Efficacy In Nephropathy
ACCOMPLISH — Avoiding cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
ALTITUDE — Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints
CARRESS-HF — Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure
HOT — Hypertension Optimal Treatment
IDNT — Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IRMA — Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria
MDRD — Modification of Diet in Renal Disease
MRFIT — Multiple Risk Factor Intervention Trial
ONTARGET — ONgoingTelmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial
REIN — The Ramipril Efficacy In Nephropathy
RENAAL — Reduction of End Points In Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan
ROADMAP — Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention
SHARP — Study of Heart and Renal Protection

Введение

Концепция хронической болезни почек (ХБП) была сформулирована экспертами Национального почечного фонда США в 2002г и к настоящему времени получила признание мирового медицинского сообщества. В 2007г ХБП была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра, а термин "хроническая почечная недостаточность" был из нее изъят как устаревший [1].

В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сопоставимая с распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД). Результаты изучения прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП и риском развития острого повреждения почек (ОПП) [2].

В 2008г была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий, выделены разные типы кардиоренального синдрома [3]. За период с 2008г завершилось несколько крупных рандомизированных клинических исследований, позволивших оценить эффективность и безопасность антигипертензивных, липидмодифицирующих, диуретических препаратов и ультрафильтрации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХБП, разработать новую стратегию и тактику кардионефропротекции. Результаты исследований ACCOMPLISH, ADVANCE, ALTITUDE, CARRESS-HF, ONTARGET, ROADMAP, SHARP [4–12] и некоторых других легли в основу современных национальных и международных рекомендаций по ХБП [13–15], ОПП [16], артериальной гипертонии (АГ) [17], кардиоваскулярной профилактике [18,19], нарушениям липидного обмена [20–22]. ХБП признана независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску сердечно-сосудистых осложнений [21,22].

Первые совместные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России "Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска" были опубликованы в 2008г [23]. Основной целью выпуска новой версии национальных междисциплинарных рекомендаций является внедрение в клиническую практику ключевых подходов к ранней диагностике ХБП, прогнозированию сердечно-сосудистого риска и риска развития терминальной почечной недостаточности (ТПН), а также принципов эффективной и безопасной терапии больных с кардиоренальной патологией. В данных рекомендациях определены основные термины и понятия, используемые для характеристики функционального состояния почек, представлены наиболее обоснованные с точки зрения доказательной медицины и применения в широкой клинической практике методы оценки функции почек для стратификации риска и выбора медикаментозной терапии. Настоящие рекомендации не касаются вопросов коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена и анемии. Учитывая, что они имеют преимущественное значение на поздних стадиях ХБП, эти вопросы детально освещены в специальных рекомендациях [24–26].

Новая версия рекомендаций является не только обобщением принятых в мире подходов к решению проблемы ХБП и сердечно-сосудистого риска, но и попыткой адаптации накопленного международного опыта к условиям отечественного здравоохранения. Рекомендации предназначены для широкого круга врачей различных специальностей: врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, нефрологов и эндокринологов.

1. Определение, диагностические критерии и классификация хронической болезни почек

Определение. ХБП — наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции.

В случае сохранной или повышенной СКФ, а также у больных с ее начальным снижением ($60 \leq$СКФ< 90 мл/мин/1,73 м^2) для диагноза ХБП необходимо присутствие признаков повреждения почек (альбуминурия ≥30 мг/сут или отношение Ал/Кр в моче ≥30 мг/г (≥3 мг/моль), изменение осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения, трансплантация почки в анамнезе). При СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 ХБП диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек (табл. 1). Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом величины СКФ (табл. 2) и уровня альбуминурии (табл. 3), поскольку СКФ и экскреция альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, новые рекомендации предполагают разделение 3 стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3а и 3б, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3 стадии с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м^2 и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м^2. Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м^2 весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с уровнем СКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м^2 риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [13,14].

бликованных ранее Российских рекомендациях по ХБП 2012г [13]. Поскольку подходы к нефропротективной терапии у пациентов с альбуминурией <10 и 10-29 мг/г не различаются, предлагается градации А0 и А1 (по Российским рекомендациям 2012г) рассматривать вместе, называя “Оптимальная или незначительно повышенная альбуминурия”, и обозначать как А1. Это же касается стадий А3 и А4 (по Российским рекомендациям 2012 г), которые объединены в одну градацию “Очень высокая альбуминурия”, индекс А3 (табл. 3).

Таблица 4

Соответствие стадий хронической болезни почек кодировке МКБ–10 [1,13]

Стадии ХБП	Код МКБ-10
С1	N 18.1
С2	N 18.2
С3а	N 18.3
С3б	
С4	N 18.4
С5	N 18.5
Стадия не уточнена	N 18.9

Применение ранее использовавшихся терминов “нормоальбуминурия”, “микроальбуминурия” и “макроальбуминурия” в настоящее время представляется нежелательным. Очевидно, что у больных, получающих лечение постоянным гемодиализом или перитонеальным диализом, необходимости в индексации альбуминурии/протеинурии нет.

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек. В диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), а затем — стадию ХБП по степени снижения СКФ и категорию альбуминурии.

Примеры диагностических заключений с учетом категорий СКФ и альбуминурии

1. Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4. Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая и гипертоническая нефропатия. ХБП С3а А3.

2. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Нефротический синдром. Артериальная гипертония

Таблица 5

Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии [14]

				Альбуминурия**		
				А1	А2	А3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73м2)	С1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	С2	Незначительно снижена	60–89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	С3а	Умеренно снижена	45–59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	С3б	Существенно снижена	30–44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	С4	Резко снижена	15–29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	С5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: * — низкий риск — как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП, ** — альбуминурия — определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ — рассчитывается по формуле CKD-EPI.

Таблица 6

Формула CKD-EPI, 2009г, модификация 2011г

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	≤0,7	144* (0,993) Возраст*Кр/0,7) –0,328
Белые и остальные	Женский	>0,7	144* (0,993) Возраст*Кр/0,7) –1,21
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	141* (0,993) Возраст*Кр/0,9) –0,412
Белые и остальные	Мужской	>0,9	141* (0,993) Возраст*Кр/0,9) –1,21
Азиаты	Женский	≤0,7	151* (0,993) Возраст*Кр/0,7) –0,328
Азиаты	Женский	>0,7	151* (0,993) Возраст*Кр/0,7) –1,21
Азиаты	Мужской	≤0,9	149* (0,993) Возраст*Кр/0,9) –0,412
Азиаты	Мужской	>0,9	149* (0,993) Возраст*Кр/0,9) –1,21

Примечание: не приведены формулы для негроидной расы, испаноамериканцев и индейцев.

3 стадии, риск 4. ХБП 5д (постоянный гемодиализ с 12.05.2013).

В новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра для обозначения ХБП используется код N18 (который прежде применялся для обозначения хронической почечной недостаточности). Коды N18.1-N18.5 были присвоены 1–5 стадиям ХБП (табл. 4), а код N18.9 предназначен для обозначения ХБП с неуточненной стадией [1]. Данные коды необходимо использовать во всех случаях, когда имеются признаки ХБП, это важно для регистрации новых случаев ХБП и учета ее распространенности.

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП имело важные последствия. За десять лет, прошедших с момента принятия концепции ХБП, значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения. Введение автоматического расчета СКФ в лабораториях и включение ее величины в результаты лабораторного исследования в дополнение к уровню креатинина сыворотки способствовало увеличению первичного обращения к нефрологу пациентов с ХБП на 68,4% [27].

Использование категорий СКФ и альбуминурии позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность) (табл. 5).

2. Методы оценки функции почек

Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП необходимо определение СКФ, которая может быть измерена **клиренсовыми методами**, либо рассчитана при помощи специальных формул по концентрации в сыворотке крови креатинина или других веществ, которые выводятся из организма путем клубочковой фильтрации. **Расчетный метод** определения СКФ является предпочтительным для широкой практики как более простой и доступный.

Из формул, используемых для расчета СКФ у взрослых, на сегодняшний день наиболее совершенной является формула **CKD-EPI**, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Расчет СКФ по этой формуле по сравнению с другими формулами (Кокрофта-Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса ^{99}mTc-DTPA, в том числе и при сохранной функции почек [28]. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП (табл. 6).

Для расчета СКФ по формуле CKD-EPI можно воспользоваться калькуляторами, представленными в интернете (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm), специальными приложениями для мобильных устройств (QxMDCalculator), номограммами (приложение 3).

Оценка СКФ клиренсовым методом с использованием 24-часовой пробы Реберга-Тареева характеризуется высокой точностью при условии правильного проведения и точного измерения объема мочи, который должен быть не менее 1000 мл. Она может использоваться при специализированном стационарном обследовании. Существуют ситуации, когда использование формул некорректно и клиренсовый метод остается единственно возможным для оценки СКФ: беременность, нестандартные размеры тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек. При необходимости назначения нефротоксичных препаратов больным с нарушенной функцией почек, когда требуется особо точная оценка функционального состояния почек для определения безопасной дозы препаратов и при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии также следует использовать клиренсовые методы определения СКФ.

Наиболее точным методом оценки СКФ остается метод измерения клиренса экзогенных гломерулотропных веществ, например радиофармацевтических препаратов [^{51}Cr] -EDTA (этилендиамин тетрауксусная кислота) [^{99}mTc] -DTPA (диэтилентриамин пентауксусная кислота), [^{125}I] -иоталамат. Радиоизотопное исследование СКФ позволяет раздельно оценить функцию каждой почки, что имеет большое значение при односторонних поражениях.

В качестве альтернативного маркера для оценки функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается **цистатин С**, уровень которого, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, что позволяет более точно определять СКФ у людей с нестандартным телосложением, дефицитом или избыточным развитием мышечной массы, детей, пожилых, больных СД, ожирением, беременных. Уровень цистатина С в сыворотке крови более динамично меняется по сравнению с креатинином при остром нарушении функции почек, что дает ему большие преимущества в ранней диагностике ОПП. Однако высокая стоимость данного исследования в настоящее время ограничивает его широкое применение. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С.

3. Оценка альбуминурии/протеинурии

Существуют качественные/полуколичественные и количественные методы оценки экскреции альбумина и общего белка (всех фракций белка, в т.ч. альбумина) с мочой. Качественную оценку альбуминурии/протеинурии выполняют с использованием тест-полосок (метод сухой химии), что привлекает доступностью, удобством, невысокой стоимостью определения. Однако данный метод характеризуется довольно большой погрешностью. Для количественного определения альбуминурии используются иммуноферментные, иммунотурбидиметрические и радиоиммунные методы. Наиболее чувствительными и точными методами определения общего белка в моче являются фотометрические (в частности, с использованием красителя пирогалоллового красного), широко используемые в России.

Организация исследования протеинурии/альбуминурии

• Для скрининговых исследований и обследования *лиц с отсутствием факторов риска ХБП* могут использоваться *тест-полоски*, дающие качественное или полуколичественное определение альбумина/общего белка в моче, что позволяет существенно снизить стоимость исследования.

• Лицам с положительными результатами исследования при помощи тест-полосок необходимо провести точное *количественное* определение.

• Обследование *лиц с высоким риском развития ХБП* целесообразно начинать *сразу с количественных методов*.

• При проведении скрининговых исследований среди *условно здорового населения* в качестве *начального теста* целесообразно определение *уровня альбуминурии*.

• У пациентов *с выраженной потерей белка* (>0,5 г/сут) целесообразно с точки зрения экономии бюджета *вместо определения альбуминурии* проводить *исследование общего белка* в суточной моче или отношения Об/Кр в утренней порции мочи.

• Для исследований, требующих *повышенной точности* (уточнение диагноза, выбор и оценка эффективности лечения, оценка прогноза, экспертиза и т.д.), применяется количественное определение альбумина или общего белка *в суточной моче*, однако это требует правильного сбора и измерения объема мочи, поэтому больше подходит для стационарных обследований.

• Анализ разовых порций мочи дает приблизительный результат, поскольку на концентрацию белка влияют случайные факторы (в частности, водный режим). Исследование *утренней пробы мочи* дает более *воспроизводимые результаты*, чем в случайной порции, взятой в течение суток.

• Методом, *повышающим точность оценки* степени протеинурии/альбуминурии по разовой или утренней порции мочи, является *поправка на уровень креатинина мочи*, которая нивелирует искажения результатов, связанные с водным режимом.

• При оценке протеинурии/альбуминурии необходимо учитывать *внепочечные факторы*, влияющие на их уровень (интенсивная физическая нагрузка, лихорадка, злоупотребление белковой пищей), целесообразно соблюдение условий, *минимизирующих вариабельность* показателя протеинурии/альбуминурии.

• Впервые выявленная повышенная протеинурия/альбуминурия нуждается в подтверждении 1–2 повторными анализами с интервалом в 1–2 недели.

4. Алгоритм выявления хронической болезни почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

• Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или повышенным риском их развития необходимо определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать СКФ по формуле CKD-EPI. Если рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, повторить исследование через 3 месяца или ранее. В утренней порции мочи определить отношение Ал/Кр. Если отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее. Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

• Если значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и/или отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца, диагностируется ХБП, показано лечение в соответствии с рекомендациями.

• Если СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 или быстро снижается или отношение Ал/Кр>300 мг/г (>30 мг/ммоль), пациента следует направить к нефрологу.

• Если признаки ХБП отсутствуют, рекомендуется ежегодный контроль выше названных показателей.

5. Принципы ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек

Несмотря на снижение сердечно-сосудистой смертности в последние десятилетия, ССЗ остаются основной причиной заболеваемости, смерти и инвалидизации как в развитых, так и развивающихся странах. По данным различных популяционных регистров и исследований распространенность почечной патологии составляет 10–13%, достигая в группах высокого риска 20%. При этом рост числа больных с почечной патологией в последние годы происходит за счет их вторичного поражения в рамках АГ и СД. Смерть, обусловленная ССЗ, в 10–20 раз чаще встре-

Таблица 7

Терапевтические стратегии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек [14]

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска ССЗ	I	A
При лечении ИБС у пациентов с ХБП следует исходить из существующих рекомендаций при отсутствии противопоказаний*	I	A
Антитромбоцитарная терапия может назначаться пациентам с ХБП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если не повышен риск кровотечения*	II	B
Лечение СН при ХБП следует проводить в том же объеме, что и у пациентов без ХБП*	II	A
При болях в грудной клетке пациенты с ХБП должны обследоваться так же, как и пациенты без ХБП	I	B

Примечание: * — необходима коррекция дозы препаратов с учетом СКФ, [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Таблица 8

Изменения диагностических критериев поражения почек в европейских рекомендациях по АГ

	2007 [40]	2013 [17]
Поражение органов-мишеней		
Незначительное повышение креатинина сыворотки	Мужчины: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл); Женщины: 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл)	Нет
Низкая СКФ или клиренс креатинина	<60 мл/мин/1,73 м^2 <60 мл/мин	ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2
Микроальбуминурия	30–300 мг/24 час или Ал/Кр в моче: ≥22 мг/г (у мужчин) или ≥31 мг/г (у женщин)	30–300 мг/24 час или Ал/Кр 30–300 мг/г, 3,4–34 мг/ммоль (преимущественно в утренней разовой порции мочи)
Ассоциированные клинические состояния. Заболевания почек		
Почечная недостаточность	Креатинин сыворотки >133 мкмоль/л у мужчин, >124 мкмоль/л у женщин	ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
Протеинурия	>300 мг/сут	>300 мг/сут

Сокращения: Ал/Кр — отношение альбумин/креатинин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

чается среди больных с ХБП, чем в популяции, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25–100 раз выше, чем риск ТПН [29–31].

Заболевания сердца и почек имеют общие "традиционные" факторы риска (АГ, СД, ожирение, дисдипидемия и др.), а при их сочетании действуют и "нетрадиционные" почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти независимо от других факторов риска. Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации [32]. Частота новых сердечно-сосудистых осложнений составляет 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возрастает почти вдвое при 3–4 стадиях [33]. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. При ТПН частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и ИБС составляет, соответственно, около 75 и 40%. У половины пациентов с ТПН инфаркт миокарда развивается в течение двух лет от начала диализа [30]. Более половины смертей при ТПН связаны с ССЗ [34, 35].

Почечная дисфункция ассоциируется с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, тромболитической терапии, чрескожном коронарном вмешательстве и аорто-коронарном шунтировании.

При сочетании любых двух факторов сердечно-сосудистого риска вероятность снижения СКФ до уровня <60 мл/мин/1,73 м^2 в 3,7 раза больше, чем при отсутствии факторов риска, а у трети больных, перенесших инфаркт миокарда, диагностируют ХБП 3–5 стадии [36–38]. При сердечной недостаточности (СН) уровень смертности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса ЛЖ или функциональный класс СН [39].

Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание

ХБП независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений. Пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Соответственно пациенты с ХБП должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний (табл. 7). В то же время при проведении терапии, особенно СН, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.

Следует иметь в виду, что при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП С3а-С5) сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов могут быть повышены и должны оцениваться с учетом функционального состояния почек и клинической картины (IB) [14].

5.1. Артериальная гипертония

В европейских рекомендациях 2013г по АГ был изменен почечный раздел [17] (табл. 8). В рубриках "Поражение органов-мишеней" и "Ассоциированные клинические состояния" исключены диагностические критерии по креатинину сыворотки, а критерии по СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2 (3 стадии) относятся к имеющим поражение органов-мишеней, а пациенты с ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 4–5 стадий) — ассоциированные клинические состояния.

Вопрос о целевом уровне артериального давления (АД) у пациентов с ХБП до настоящего времени не имеет однозначного решения. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между АГ и ХБП/ТПН. Данные исследования MRFIT (332544 мужчины, средняя длительность наблюдения 16 лет) показали, что у лиц с высоким нормальным АД риск ТПН в 1,9 раз выше, чем у лиц с оптимальным АД (<120/80 мм рт.ст.). На основании этих и других данных в середине 1990-х гг. был выдвинут тезис: "чем ниже АД, тем меньше риск ТПН".

Однако проведенные до настоящего времени интервенционные исследования не дали достаточного обоснования для более строгого (<125–130/75–80 мм рт.ст.) контроля АД при ХБП. Число исследований, посвященных определению целевого уровня АД при ХБП, намного меньше, чем исследований, где изучается эффективность тех или иных препаратов. Для доказательства пользы и безопасности строгого контроля АД требуется исследование, включающее очень большое число пациентов и предусматривающее многолетнее наблюдение. На фоне приема блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обладающих помимо антигипертензивного выраженным антипротеинурическим и нефропротективным действием, различия в скорости прогрессирования ХБП при разном целевом уровне АД не доказаны. Наконец, у большинства пациентов с ХБП не удается достичь цифр АД <125–130/75–80 мм рт.ст.

Исследование MDRD, в котором было изучено влияние сочетания малобелковой диеты и строгого контроля АД на скорость снижения функции почек, показало, что более строгий контроль АД (<125/75 мм рт.ст.) и ограничение потребления белка по сравнению со стандартной терапией (АД <140/90 мм рт.ст.) снижал риск ТПН у больных с выраженной протеинурией. У больных с протеинурией <1 г/сут различий в группах с разным целевым уровнем АД не было. Оценка отдаленных исходов вне рамок основного исследования показала тенденцию к снижению риска неблагоприятного почечного исхода у больных с более строгим контролем АД, малобелковой диетой и выраженной протеинурией [41]. Анализ отдаленных результатов исследования AASK у больных ХБП в целом также не показал различий по влиянию более строгого и стандартного контроля АД на прогрессирование ХБП, однако достоверные различия были получены у больных с протеинурией. Таким образом, анализ результатов исследований, в которых больные ХБП были рандомизированы для достижения более низкого (<125–130 мм рт.ст.) и обычного (<140 мм рт.ст.) целевого уровня систолического АД, не выявил достоверных различий между группами по риску развития почечной недостаточности или смерти, однако в подгруппе пациентов с выраженной протеинурией более строгий контроль АД имел преимущества.

С позиций доказательной медицины у пациентов с ХБП диабетической и недиабетической природы следует достигать уровня систолического АД <140 мм рт.ст. (IIaB). При наличии протеинурии или альбуминурии А3 можно рассмотреть достижение целевого уровня АД <130 мм рт.ст. при условии мониторирования динамики СКФ (IIbB) [17].

Данные об оптимальном уровне диастолического АД при ХБП ограничены, в большинстве исследований в качестве целевого показателя использовались цифры систолического АД. На сегодняшний день принято, что целевой уровень диастолического АД при ХБП составляет <90 мм рт.ст. для всех пациентов, а для больных с СД в качестве целевых рассматриваются уровни между 80 и 85 мм рт.ст. (IA), которые обычно хорошо переносятся и безопасны.

По данным проспективных рандомизированных исследований (REIN, IDNT, RENAAL и др.) снижение протеинурии при использовании препаратов, подавляющих РААС, ведет к достоверному снижению скорости прогрессирования ХБП, что позволяет считать их основным компонентом кардио-нефропротективной стратегии. Убедительно показано, что бло-

Таблица 9

Терапевтические стратегии у больных АГ и ХБП [17]

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У всех больных с ХБП следует снижать систолическое АД <140 мм рт.ст.	IIa	B
Целевое диастолическое АД <90 мм рт.ст. для всех больных, <85 мм рт.ст. при СД	I	A
При наличии протеинурии или альбуминурии А3 оправдана попытка снижения систолического АД <130 мм рт.ст. при условии мониторирования изменений расчетной СКФ	IIb	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии/протеинурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии повышенной альбуминурии или явной протеинурии	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется несмотря на то, что она может быть более эффективной в снижении выраженной протеинурии,	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 10

Изменение состояния органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии: чувствительность, время ожидаемых изменений и прогностическое значение [17]

Маркеры поражения органов-мишеней	Чувствительность к изменениям	Время изменения	Прогностическое значение изменений
ГЛЖ/ЭКГ	Низкая	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/ЭХО КГ	Средняя	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/МРТ	Высокая	Среднее (>6 месяцев)	Нет данных
СКФ	Средняя	Очень медленно (годы)	Нет данных
Протеинурия	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Среднее
Толщина интимы-медиа сонной артерии	Очень низкая	Медленно (>12 месяцев)	Нет
Скорость распространения пульсовой волны	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Ограниченные данные
Лодыжечно-плечевой индекс	Низкая	Нет данных	Нет данных

Сокращения: ЭКГ — электрокардиография, ЭХО КГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

каторы РААС, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА), более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении высокой альбуминурии (IRMA-II).

В настоящее время мы не располагаем данными исследований, сравнивающих режимы более или менее агрессивного снижения протеинурии в отношении почечных или сердечно-сосудистых исходов. В большинстве исследований по нефропротекции достигали снижения исходного уровня протеинурии/альбуминурии в 1,5 раза, которое обеспечивалось использованием средних и субмаксимальных доз препаратов, что может быть использовано в качестве ориентира при выборе тактики лечения. Максимальный антипротеинурический эффект наступает через 3–6 месяцев после начала терапии.

Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии. Сочетание ингибиторов АПФ либо БРА с диуретиками в 1,5 раза увеличивает их антигипертензивный и антипротеинурический эффект. В исследовании ADVANCE у больных с СД добавление фиксированной комбинации периндоприла 4 мг/индапамида 1,25 мг (Нолипрел-Форте) к обычной антигипертензивной терапии ассоциировалось как со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, коронарных событий, так и со снижением почечных осложнений (на 21%; p<0,0001), в основном за счет снижения риска умеренного повышения альбуминурии (на 21%; p<0,0001), замедления дальнейшего прогрессирования альбуминурии (на 31%, p=0,0074). Эффект лечения не зависел от уровня исходного АД [6, 7]. Это позволяет рекомендовать данную фиксированную комбинацию у пациентов с СД 2 типа и АГ для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Важно учитывать, что тиазидные диуретики, широко используемые в составе фиксированных комбинаций, становятся малоэффективны, начиная с 3б стадии ХБП, и связаны с высоким риском гиперурикемии. Для поздних стадий ХБП предпочтительно использование петлевых диуретиков.

В исследовании ACCOMPLISH комбинация ингибитора АПФ с блокатором кальциевых каналов по сравнению с комбинацией ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком была более эффективна в отношении предотвращения повышения креатинина сыворотки, но менее эффективна в отношении профилактики протеинурии [5, 6].

Бета-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы, альфа-бета адреноблокаторы также могут использоваться при тяжелой АГ в качестве препаратов 3–4 ряда.

Возможности комбинированного назначения двух блокаторов РААС (ингибитор АПФ+БРА, БРА+ингибитор ренина, ингибитор АПФ+ингибитор ренина) с целью более полного антипротеинурического эффекта активно изучались в последние годы. Было установлено, что при выраженной протеинурии эти комбинации оказывают более выраженный антипротеинурический эффект по сравнению с монотерапией, однако преимущества комбинации в отношении темпов снижения СКФ остаются недоказанными. При альбуминурии уровня А1-А2 преимуществ комбинации двух блокаторов РААС в отношении снижения альбуминурии не установлено, в то же время по сравнению с монотерапией значительно повышается риск ОПП и гиперкалиемии, особенно у пожилых пациентов [8, 10]. На сегодняшний день комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется для широкого применения, несмотря на то, что она может быть эффективна при протеинурии более 1 г/сут, персистирующей на фоне монотерапии.

Антагонисты альдостерона обладают хорошим антигипертензивным эффектом, а также благоприятно воздействуют на процессы ремоделирования миокарда и фиброгенеза в почках и могут назначаться в дополнение к ингибитору АПФ или БРА, однако они могут усугублять гиперкалиемию, особенно при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. Применение неселективного антагониста альдостерона спиронолактона у мужчин приводит к гормональным нарушениям (гинекомастия) и повышает риск развития рака грудной железы, поэтому длительный его прием у мужчин нежелателен. Селективный антагонист альдостерона эплеренон более безопасен и не имеет гендерных ограничений по длительности применения.

Основные терапевтические стратегии у больных АГ с ХБП суммированы в таблице 9.

В некоторых исследованиях было показано, что регресс признаков поражения органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии отражает снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и позволяет оценить эффективность избранной терапевтической стратегии. Такая лекарственно обусловленная ассоциация была выявлена в отношении регресса электрокардиографических и эхокардиографических признаков ГЛЖ, протеинурии и умеренной повышенной альбуминурии [42–46]. Представляется целесообразным мониторировать выраженность изменений органов-мишеней на фоне проводимой терапии, выбрав наиболее информативные и доступные методы исследования (табл. 10).

В исследовании HOT было показано, что прием аспирина ассоциировался со значимым снижением сердечно-сосудистых событий, в том числе и риска смерти, эта связь была особенно заметной у пациентов с АГ и рСКФ <45 мл/мин/1,73 м^2, при этом риск кровотечений был значительно ниже, чем положительные сердечно-сосудистые эффекты [47]. Таким образом, сохраняют свою силу европейские рекомендации 2007г: низкие дозы аспирина показаны пациентам с контролируемой АГ и анамнезом сердечно-сосудистых осложнений, о назначении его следует подумать также у пациентов с АГ и сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском [40].

5.2. Нарушения липидного обмена

ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2011г, диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012г, пациенты с ХБП (определяемой по рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска [18, 20]. Однако представляется, что разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2) и очень высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) риска в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ. Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике предлагают в качестве целевых уровни ХС-ЛПНП <2,5 ммоль/л для больных ХБП с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2 и <1,8 ммоль/л для больных ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 [19].

Вторичный анализ, анализ в подгруппах и метаанализ результатов крупных исследований по применению статинов демонстрируют их эффективность и безопасность в снижении риска основных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП

Таблица 11

Рекомендации по лечению нарушений липидного обмена при ХБП [22]

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У взрослых пациентов с впервые диагностированной ХБП (включая больных на диализе и после трансплантации почки) рекомендуется исследование липидного профиля (общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды).	I	C
У взрослых пациентов с ХБП (включая больных на диализе и после трансплантации почки) последующие исследования липидного профиля не требуются для большинства больных.	без градации класса рекомендаций и уровня доказательств	
У взрослых пациентов ≥50 лет и рСКФ <60 мл/мин/1,73м^2, не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата (категории СКФ С3а-С5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статин/эзетимиб.	I	A
У взрослых пациентов с ХБП ≥50 лет и рСКФ ≥60 мл/мин/1,73м^2 (категории СКФ С1-С2) рекомендуется лечение статинами		B
У взрослых пациентов с ХБП в возрасте 18–49 лет, не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата, показано лечение статинами в следующих ситуациях: доказанная ИБС (инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация); СД; ишемический инсульт в анамнезе; 10-летний риск коронарной смерти или несмертельного инфаркта миокарда >10%.	II	A
Пациентам, находящимся на диализе, рекомендуется не начинать лечение статинами или комбинацией статин/эзетимиб.		A
У пациентов, уже получающих статин или комбинацию статин/эзетимиб к моменту начала диализа, рекомендуется продолжить их прием на диализе.	II	C
У реципиентов донорской почки рекомендуется лечение статинами.		B
Взрослым пациентам с ХБП (включая больных на диализе и с трансплантированной почкой) и гипертриглицеридемией предлагается дать рекомендации по изменению образа жизни.	II	D

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Таблица 12

Дозирование липидснижающих препаратов при ХБП [15]

Препарат	Нет ХБП или ХБП 1–2 стадии	ХБП 3 стадии	ХБП 4–5 стадии	Почечный трансплантат
Статины (мг/сутки)				
Аторвастатин	10–80	10–80	10–80	10–20
Флувастатин	20–80	20–80	10–80	10–80
Ловастатин	10–80	10–80	10–40	10–40
Правастатин	10–40	10–40	10–20	10–20
Розувастатин	5–40	5–20	5–10	5
Симвастатин	5–40	5–40	5–20	5–20
Фибраты (мг/сут)				
Безафибрат	400–600	200		
Ципрофибрат	200	Неизвестно		Неизвестно
Фенофибрат	96	48		
Другие (мг/сутки)				
Эзетимиб	10	10	10	Неизвестно
Никотиновая кислота	2000	2000	1000	Неизвестно

1–3 стадии. Данные об эффективности и безопасности липидмодифицирующей терапии у больных ХБП 4 стадии до недавнего времени отсутствовали. Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании высоких доз статинов или комбинированной гиполипидемической терапии, что объясняет настороженность в отношении риска развития миопатии и обосновывает применение комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимиба у больных с тяжелыми нарушениями функции почек.

В рандомизированном исследовании SHARP у больных ХБП комбинированная терапия симвастатином 20 мг и эзетимибом 10 мг по сравнению с плацебо приводила к снижению уровня ХС-ЛПНП на 0,85 ммоль/л и соответствующему снижению риска основных атеросклеротических осложнений на 17% [12]. На основании результатов исследования SHARP Министерство здравоохранения Российской Федерации зарегистрировало новое показание для препарата Инеджи (симвастатин/эзетимиб) в дозе 20/10 мг — профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.

Таблица 13

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} [52]

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Сокращение: ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни.

Таблица 14

Применение сахароснижающих препаратов при ХБП [14,15]

Препарат	Умеренная ХБП		Тяжелая ХБП	ТПН
	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)			
	60–45	45–30	30–15	<15 или диализ
Метформин*	Коррекции дозы не требуется	Не показан		
Глибенкламид	Не показан			
Гликлазид и гликлазид МВ	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	Не показан
Глимепирид	Коррекции дозы не требуется		Не показан	
Гликвидон	Коррекции дозы не требуется			
Глипизид и глипизид ГИТС	Коррекции дозы не требуется			
Репаглинид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Натеглинид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Пиоглитазон	Коррекции дозы не требуется			
Росиглитазон	Коррекции дозы не требуется			
Ситаглиптин	Коррекция дозы**			
Вилдаглиптин	Коррекция дозы**			
Саксаглиптин	Коррекция дозы**			
Линаглиптин	Коррекции дозы не требуется			
Эксенатид	Коррекции дозы не требуется		Не показан	
Лираглутид	Коррекции дозы не требуется, применять с осторожностью		Не показан	
Акарбоза	Коррекции дозы не требуется		Не показан	
Инсулины***	Коррекция дозы не требуется			

Примечание: * — прием метформина может быть продолжен до СКФ >45 мл/мин/1,73 м^2 при отсутствии других противопоказаний, ** — коррекция дозы при СКФ <50 мл/мин/1,73 м^2, *** — при прогрессировании ХБП снижается потребность в инсулине, что может привести к гипогликемии.

В обновленных рекомендациях KDIGO 2013г по лечению нарушений липидного обмена при ХБП расширены показания к применению статинов, а комбинация статин/эзетимиб рассматривается как терапия первого ряда у взрослых пациентов ≥50 лет и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, не находящихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата (табл. 11) [22].

Дозирование липидснижающих препаратов при ХБП представлено в таблице 12.

5.3. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений, а также о ведущей роли обменных нарушений в сочетании с АГ в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией.

Не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые факторы риска являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. Скринингу на наличие умеренной альбуминурии подлежат те же лица, у которых необходим прицельный поиск ССЗ, особенно страдающие метаболическим синдромом (МС). МС увеличивает вероятность развития ХБП не менее чем в 2,6 раза, однако и каждая из его составляющих ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и снижения СКФ, сочетание же пяти компонентов увеличивает риск почти в 6 раз. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при МС является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, активация симпатической нервной системы и РААС, гиперурикемия и развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к стойкой вазоконстрикции и активации тромбогенеза [48, 49].

Изучение взаимосвязей ХБП с МС позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в популяции определяется, главным образом, нефропатиями метаболического генеза (диабетического, уратного, ассоциированного с ожирением), а также гипертоническим нефроангиосклерозом. Факторы, приводящие к их развитию, во многом связаны с особенностями образа жизни, их своевременное и, по возможности, полное устранение представляет собой один из основных подходов к глобальной профилактике ХБП.

Ожирение, особенно абдоминальное, является самостоятельным фактором риска необратимого ухудшения функции почек: увеличение индекса массы тела на 10% обусловливает увеличение вероятности стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза, что связано с развитием относительной олигонефронии при ожирении [50]. Патогенетические механизмы поражения органов-мишеней при ожирении реализуются через воздействие адипокинов и, прежде всего, лептина на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Сочетание СД и АГ повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, инсульта — в 2–3 раза, полной потери зрения — в 10–25 раз, уремии — в 15–20 раз и гангрены нижних конечностей — в 20 раз в сравнении с пациентами, не страдающими АГ. При неконтролируемой АГ функция почек прогрессивно ухудшается, а снижение СКФ может достигать 13% в год [51]. Частота сердечно-сосудистых событий на 100 человеко-лет среди пациентов без СД и ХБП составила 14,1, при наличии ХБП — 35,7, а при сочетании ХБП и СД — 49 случаев. При ХСН частота осложнений возрастала еще более драматически — с 8,6 до 30,7 при наличии ХБП и до 52,3 случаев на 100 человеко-лет в случае сочетания ХБП и СД [34].

У пациентов с ХБП и СД контроль гликемии является частью нефро- и кардиопротективной стратегии, наравне с антигипертензивной и гиполипидемической терапией, с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и замедления прогрессирования ХБП. Для предупреждения и замедления прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений СД, в том числе и диабетической нефропатии, у пациентов рекомендуется поддерживать гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) на индивидуально выбранном уровне с учетом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска развития тяжелых гипогликемических состояний (табл. 13) [52].

При назначении сахароснижающей терапии больным СД с диабетической нефропатией необходима оценка функции почек и, при необходимости, коррекция дозы препаратов при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (табл. 14). Необходимо также помнить о повышении риска развития гипогликемии при инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек, что требует снижения дозы инсулина.

Гиперурикемия встречается с высокой частотой у больных с АГ, СД, МС, ожирением. По-видимому, существует генетическая общность между этими нарушениями. Кроме того, немалую роль в развитии нарушений пуринового обмена играет широкое применение диуретиков, в первую очередь, тиазидов. Существует тесная взаимосвязь между гиперурикемией и ХБП: повышение уровня мочевой кислоты может быть следствием снижения функции почек, с другой стороны, гиперурикемия может приводить к хроническим заболеваниям почек (хронический интерстициальный нефрит, камнеобразование) и ОПП (уратный криз).

В эксперименте показано неблагоприятное влияние гиперурикемии на системное АД, почечную гемодинамику, состояние эндотелия. Повреждающее действие повышенных уровней мочевой кислоты связано, по-видимому, с инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации [53, 54]. Однако данных эпидемиологических исследований о роли гиперурикемии как возможного самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и ТПН недостаточно. Так, концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией, а у пациентов с АГ и гиперурикемией чаще отмечается ГЛЖ. Вместе с тем определяется сильная независимая связь уровня мочевой кислоты с риском развития сердечно-сосудистой патологии у женщин по сравнению с мужчинами, у представителей негроидной расы по сравнению с белой, а также у больных с АГ или застойной ХСН по сравнению с общей популяцией.

Всем пациентам с гиперурикемией показана низкопуриновая диета и, по-возможности, исключение препаратов, нарушающих пуриновый обмен. Вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции гиперурикемии с целью нефро- и кардиопротекции при отсутствии клинических признаков подагрического артрита, уратного уролитиаза и уратного хронического интерстициального нефрита остается открытым в связи с отсутствием доказательной базы. Однако, по мнению экспертов такая тактика целесообразна [53, 54].

5.4. Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25% до 60%. Сочетание ХСН и ХБП описывается термином “хронический кардиоренальный

синдром 2-го типа" [55]. Нарушенная функция почек является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН наравне с тяжестью ХСН и фракцией выброса ЛЖ. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза, при неизмененной систолической функции — в 2,9 раза. При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера — увеличением плазменной концентрации натрийуретических пептидов [56, 57].

У пациентов с ХСН, особенно при уже имеющихся признаках почечной дисфункции, прогрессирующее нарастание креатинина сыворотки нередко наблюдают после назначения блокаторов РААС и спиронолактона. Именно нарушение функции почек в наибольшей степени ограничивает применение этих классов препаратов у больных с ХСН, что всегда приводит к значительному снижению эффективности лечения последней, особенно с позиции улучшения долгосрочного прогноза. Следует подчеркнуть высокий риск дальнейшего ухудшения функции почек при ХСН, обусловленной назначением ингибиторами АПФ в больших дозах без должного контроля креатинина и калия сыворотки, передозировкой петлевых или тиазидных диуретиков, применением некоторых антибактериальных препаратов, рентген-контрастных агентов, а также нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

У пациентов с ХСН и ХБП проводимая терапия должна соответствовать требованиям современных рекомендаций [14], однако необходим тщательный контроль функции почек, а лечение следует начинать с назначения минимальных доз препаратов (табл. 15).

Алгоритм назначения блокаторов РААС (ингибиторов АПФ и БРА) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек

• Противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий, беременности, анамнезе ангионевротического отека.

• Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.

• Назначение блокаторов РААС требует особой осторожности в следующих ситуациях: калий сыворотки >5,0 ммоль/л, креатинин сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, систолическое АД <90 мм рт.ст.

• Начинать лечение с минимальных доз (табл. 15).

• Удвоение дозы следует проводить не ранее, чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно у больных в стационаре при тщательном мониторировании состояния больного и функции почек.

• Следует стремиться к достижению целевых или, по крайней мере, максимально переносимых доз препаратов (табл. 15).

• Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и через 1–2 недели после последнего повышения дозы, после чего — 1 раз в 4 месяца.

• При назначении блокаторов РААС следует ожидать некоторого ухудшения функции почек и повышения уровня калия.

• Повышение уровня креатинина менее, чем на 50% от исходного или до уровня <266 мкмоль/л (3 мг/дл), снижение рСКФ до 25 мл/мин/1,73 м^2, повышение калия до ≤5,5 ммоль/л допустимо, никаких изменений терапии не требуется.

• Если уровень креатинина после назначения блокатора РААС повысился на 50–100% от исходного, следует уменьшить дозу блокатора РААС в 2 раза и оценить уровни креатинина и калия через 1–2 недели.

• При повышении уровня калия >5,5 ммоль/л, креатинина более, чем на 100% или >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 блокаторы РААС следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

• При повышении уровней мочевины, креатинина или калия следует оценить возможность отмены нефротоксичных (прежде всего НПВС, аминогликозидов) и калийсодержащих и калийсберегающих препаратов, при отсутствии признаков застоя — уменьшения дозы диуретиков.

• Уровни креатинина и калия следует мониторировать до их стабилизации.

Алгоритм назначения диуретиков пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек

• Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.

• Назначение диуретиков требует особой осторожности, если уровень креатинина сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, поскольку может привести к ухудшению функции почек (или не дать диуретического эффекта).

• Комбинация с ингибиторами АПФ или БРА может привести к гипотонии.

• Комбинация с другими диуретиками (петлевые+тиазидные) повышает риск гиповолемии, гипотонии, гипокалиемии и ухудшения функции почек.

• Комбинация с НПВС уменьшает диуретический эффект.

• Начинать лечение с минимальных доз (табл. 16)

• Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и после повышения дозы.

Таблица 15

Дозирование болезнь-модифицирующих препаратов при хронической СН и после инфаркта миокарда с коррекцией по СКФ [58, 59]

Препарат	Начальная доза (мг)	Целевая доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м^2)		
			>50	10–50	<10
Ингибиторы АПФ					
Каптоприл	6,25 мг х 3 р/сут	50 мг х 3 р/сут	100	75	50
Эналаприл	2,5 мг х 2 р/сут	10–20 мг х 2 р/сут	100	75–100	50
Лизиноприл	2,5–5,0 мг/сут	20–35 мг/сут	100	50–75	25–50
Рамиприл	2,5 мг/сут	5 мг/сут	100	50–75	25–50
Трандолаприл	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 мг х 2 р/сут	160 мг х 2 р/сут			
Лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут			
Бета-блокаторы					
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут	100	75	50
Карведилол	3,125 мг х 2 р/сут	25–50 мг х 2 р/сут	Коррекции дозы не требуется		
Метопролол (CR/XL)	12,5–25 мг/сут	200 мг/сут			
Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут	100	100	50
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут	Не показан при СКФ <50 мл/мин/1,73 м^2		
Спиронолактон	25 мг/сут	25–50 мг/сут	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2		

При ухудшении функции почек

- Исключить гиповолемию/дегидратацию.
- Отменить нефротоксичные препараты.
- Воздержаться от назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР).
- При использовании комбинации петлевого и тиазидного диуретика, отменить тиазидный диуретик.
- При необходимости — уменьшить дозу ингибиторов АПФ/БРА.

Алгоритм назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек

- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.
- АМКР следует назначать с особой осторожностью в исключительных случаях при уровне калия сыворотки >5,0 ммоль/л, креатинина сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 [58].
- Начинать лечение с минимальных доз (табл. 15, 16).
- Повышение дозы, если необходимо, следует начинать через 4–8 недель от начала терапии.
- Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1 и 4 недели после начала терапии или повышения дозы, затем — на 8 и 12 неделе, через 6, 9 и 12 месяцев, после чего — 1 раз в 4 месяца.
- Если уровень калия >5,5 ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, следует уменьшить дозу в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина.
- Следует избегать комбинации с калийсодержащими препаратами, калийсберегающими диуретиками, нефротоксичными препаратами (НПВС); некоторые заменители соли содержат значительное количество калия.
- Тройная комбинация АМКР, ингибиторов АПФ и БРА противопоказана.
- При повышении уровня калия >6,0 ммоль/л, креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 препарат следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

6. Острое повреждение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Термин ОПП был принят в 2004г вместо понятия “острая почечная недостаточность”, диагностические критерии которой не были четко установлены, вследствие чего оценить реальную распространенность этой патологии было сложно. В 2012г опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ОПП [16]. Диагностическими критериями ОПП являются повышение сывороточного креатинина хотя бы на >0,3 мл/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов либо в 1,5 раз в течение предшествующих 7 дней и/или снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч за 6 часов. Стадия ОПП определяется на основании уровня креатинина и/или диуреза (табл. 17).

Риск развития ОПП повышается как в присутствии факторов риска ОПП (критическое состояние больного, сепсис, шок, травмы и ожоги, кардиохирургические и большие хирургические вмешательства, нефротоксичные и рентгенконтрастные препараты, отравле-

Таблица 16

Дозирование диуретиков при острой и хронической СН (с сохранной и сниженной фракцией выброса) с коррекцией по СКФ [58, 59]

Препарат	Начальная доза (мг)		Обычная доза (мг)		Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м^2)		
					>50	10–50	<10
Петлевые							
Фуросемид	20–40 мг		40–240 мг		Коррекции дозы не требуется		
Буметанид	0,5–1,0 мг		1-5 мг				
Торасемид	5–10 мг		10–20 мг				
Тиазидные							
Гидрохлортиазид	25 мг		12,5–100 мг		Не рекомендуется при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2		
Индапамид	2,5 мг		2,5–5 мг		Не эффективен при СКФ <10 мл/мин/1,73 м^2		
Калийсберегающие							
Спиронолактон/ Эплеренон	+ИАПФ/БРА	-ИАПФ/БРА	+ИАПФ/БРА	-ИАПФ/БРА	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 /<50 мл/мин/1,73 м^2		
	12,5–25	50	50	100–200			
Триамтерен	25	50	100	200	Не рекомендуется при СКФ <50 мл/мин/1,73 м^2		

Таблица 17

Стадии острого повреждения почек [16]

Стадия	Критерии креатинина сыворотки*	Критерии диуреза*
1	Повышение Кр в 1,5–1,9 раза от исходного уровня или на >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час в течение 6–12 часов
2	Повышение Кр в 2,0–2,9 раза от исходного уровня	<0,5 мл/кг/час в течение >12 часов
3	Повышение Кр в 3,0 раза от исходного уровня или на >4,0 мг/дл (>353,6 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, или снижение СКФ <35 мл/мин/1,73 м^2 у пациентов младше 18 лет	<0,3 мл/кг/час за >24 часа или анурия >12 часов

Примечание: * — ОПП диагностируется при наличии хотя бы одного из критериев.

Таблица 18

Дозирование антитромботических препаратов при ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2) [71]

Препарат	Рекомендации
Аспирин	Изменения дозы не требуется.
Клопидогрел	Изменения дозы не требуется.
Прасугрел	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТПН/диализе.
Тикагрелор	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТПН/диализе.
Эноксапарин	Не требуется изменения болюсной дозы. После тромболизиса при ККр <30 мл/мин вводится обычная доза подкожно 1 раз/сут.
Нефракционированный гепарин	Не требуется изменения болюсной дозы.
Фондапаринукс	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТПН/диализе.
Бивалирудин	• При СКФ 30–59 мл/мин начальную скорость введения следует снизить до 1,4 мг/кг/час. Болюсная доза не требует изменения. • При СКФ <30 мл/мин и у пациентов на диализе противопоказан.
Абциксимаб	• Рекомендации отсутствуют. Тщательная оценка риска кровотечения.
Эптифибатид	• При СКФ ≥30, но <50 мл/мин внутривенная болюсная доза — 180 мкг, затем непрерывная инфузия в дозе 1,0 мкг/кг/мин. • При СКФ <30 мл/мин противопоказан.

ния) [60–65], так и при наличии состояний, повышающих восприимчивость пациента к факторам риска ОПП (дегидратация, пожилой возраст, женский пол, негроидная раса, острые и хронические заболевания, СД, рак, анемия, проводимая терапия) [66–68]. Пациенты с риском развития ОПП нуждаются в тщательном контроле уровня креатинина и диуреза, при этом частота и длительность мониторинга определяется индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации.

Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев для оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП.

6.1. Острое повреждение почек при острой сердечной недостаточности и острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности

У трети больных с острой СН и в 25–70% случаев острой декомпенсации ХСН развивается ОПП; сочетанное повреждение сердца и почек описывается термином острый кардиоренальный синдром 1-го типа

Таблица 19

Частота обследований в год в зависимости от степени риска прогрессирования ХБП (снижения СКФ и выраженности альбуминурии) [14]

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 2	Незначительно снижена	60–89	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45–59	1	2	3
	Стадия 3б	Существенно снижена	30–44	2	3	3
	Стадия 4	Резко снижена	15–29	3	3	4+
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

Примечания: окраска ячеек: серый — низкий риск (в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), светло-голубой — умеренный, голубой — высокий риск, темно-голубой — очень высокий риск. Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и альбуминурии в год. * — альбуминурия — определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле CKD-EPI.

[55]. Установлено, что у больных с острой декомпенсацией ХСН развитие ОПП ассоциируется с более продолжительной госпитализацией и большей частотой повторных госпитализаций по поводу ХСН, прогрессированием ХБП, повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Нарушение функции почек лимитирует назначение этой популяции больных блокаторов РААС и АМКР, а нарастающая уремия и гипергидратация могут привести к необходимости проведения заместительной почечной терапии. Среди пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом, 33% имеют диагноз ХСН, смертность у этих пациентов значительно выше, чем у больных с ТПН без признаков ХСН. Проведение диализа при тяжелой ХСН, особенно у пожилых пациентов с наличием других сопутствующих заболеваний, представляет сложную задачу и не всегда приводит к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни.

6.2. Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме

Нарушение функции почек встречается у 30–40% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), а при кардиогенном шоке у 70% пациентов [69]. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 является независимым предиктором (относительный риск (ОР) 2,13, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7–2,6) смерти от инфаркта миокарда, рецидива инфаркта миокарда, развития сердечной недостаточности, инсульта и кровотечений при ОКС как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST [69]. Результаты объединенного анализа регистров больных с ОКС свидетельствуют о том, что снижение СКФ ассоциировано с повышением 30-дневной (ОР 1,19, 95% ДИ 1,12–1,27, p<0,001) и 6-месячной (ОР 1,16, 95% ДИ 1,11–1,22, p<0,001) смертности [70].

Пациенты с ОКС, имеющие нарушение функции почек, часто не получают адекватную терапию [71, 72], что объясняется как отсутствием данных о клинических исследованиях в этой популяции, так и высоким риском осложнений, прежде всего кровотечений и дальнейшего ухудшения функции почек. Есть данные, что у больных ХБП часто развиваются кровотечения вследствие передозировки антитромботических препаратов, дозы которых, при преимущественно почечном пути выведения, нуждаются в коррекции с учетом функционального состояния почек (табл. 18) [73–75].

Снижение функции почек предрасполагает к неблагоприятным исходам процедур реваскуляризации миокарда. Интраоперационная смертность при аортокоронарном шунтировании у больных со стойким ухудшением функции почек возрастает более чем в 7 раз. Влияние СКФ на смертность больных, перенесших аорто-коронарное шунтирование, остается значимым и при длительном (>15 лет) наблюдении.

7. Особенности наблюдения пациентов при хронической болезни почек с разным риском прогрессирования

У пациентов с ХБП необходимо оценивать уровень СКФ и альбуминурии не реже одного раза в год, чаще следует мониторировать функцию почек у больных с высоким риском прогрессирования и в тех случаях, когда величины этих показателей следует учитывать при назначении терапии (табл. 19). При этом следует иметь в виду, что небольшие изменения СКФ встречаются достаточно часто и не всегда указывают на прогрессирующее течение заболевания.

Прогрессирование ХБП определяется при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

Таблица 20

Алгоритм наблюдения пациентов с ХБП [14]

				Альбуминурия		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90		Наблюдение терапевта	Консультация/ наблюдение нефролога
	Стадия 2	Незначительно снижена	60–89		Наблюдение терапевта	Консультация/ наблюдение нефролога
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45–59	Наблюдение терапевта	Наблюдение терапевта	Наблюдение нефролога
	Стадия 3б	Существенно снижена	30–44	Наблюдение терапевта	Наблюдение терапевта	Наблюдение нефролога
	Стадия 4	Резко снижена	15–29	Консультация/ наблюдение нефролога	Консультация/ наблюдение Нефролога	Наблюдение нефролога
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	Наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога

Примечание: окраска ячеек: серый — низкий риск (в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), умеренный, светло-голубой — высокий риск, темно-голубой — очень высокий риск.

- Снижение уровня СКФ на категорию или больше (≥90 [С1] → 60–89 [С2] → 45–59 [С3а] → 30–44 [С3б] → 15–29 [С4] → <15 [С5] мл/мин/1,73 м^2). Не вызывающее сомнений снижение рСКФ определяется как снижение категории СКФ в сочетании со снижением рСКФ не менее, чем на 25% от предыдущего значения.
- Под ускоренным прогрессированием следует понимать стабильное снижение рСКФ более, чем на 5 мл/мин/1,73 м^2/год (физиологическое снижение СКФ с возрастом составляет около 1 мл/мин/1,73 м^2/год).
- Чем чаще мониторируется уровень сывороточного креатинина и дольше период наблюдения, тем выше вероятность выявления прогрессирования ХБП.
- Пациентам с прогрессирующим течением ХБП необходима коррекция проводимой терапии, а также дополнительное обследование для выявления обратимых причин ухудшения функции почек. При необходимости показана консультация специалиста. Больные с СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП С1–3) в большинстве случаев должны находиться под наблюдением терапевтов, а наблюдение нефролога показано всем больным с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП С4–5) (табл. 20).

Консультация нефролога необходима пациентам в следующих ситуациях:

- Развитие ОПП или подтвержденное снижение СКФ.
- Постоянная выраженная альбуминурия (Ал/Кр>300 мг/г или 30 мг/ммоль или экскреция альбумина с мочой >300 мг/сут) или стойкая протеинурия.
- Прогрессирование ХБП.
- Появление эритроцитарных цилиндров или эритроцитов >20 в поле зрения в моче.
- ХБП и резистентная АГ.
- Стойкое снижение или повышение уровня калия в сыворотке крови.
- Стойкая депрессия удельного веса мочи, полиурия, глюкозурия при нормальном уровне глюкозы крови.
- Нефролитиаз (с частым образованием и/или большим количеством конкрементов показана консультация уролога).
- Наследственные заболевания почек.

Под поздним обращением к нефрологу следует понимать обращение менее чем за год до начала заместительной почечной терапии [14].

8. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек

8.1. Изменения образа жизни

Пациентам с ХБП рекомендуются физические нагрузки с учетом состояния сердечно-сосудистого здоровья и переносимости (по крайней мере 30 минут физических упражнений 5 раз в неделю), поддержание веса в оптимальном диапазоне (индекс массы тела 20–25 кг/м^2), прекращение курения (ID) [14].

Всем пациентам с ХБП рекомендуется консультация диетолога, а также обучение в рамках образовательных программам соответственно тяжести заболевания и необходимости ограничения поваренной соли, фосфатов, калия и белка в рационе (IB) [14]. Высокобелковая диета (содержание белка в пище более 1,3 г/кг/сут) является фактором риска развития и прогрессирования ХБП. На 1–2 стадиях ХБП рекомендуемое суточное потребление белка составляет 1,0 г/кг веса тела. На 3а и 3б стадиях ХБП как пациентам без СД, так и с СД рекомендуется малобелковая диета, то есть ограничение содержания белка в пище до 0,8–0,6 г/кг/сут. На 4 и 5 (до начала диализа) стадиях ХБП рекомендуется низкобелковая

Таблица 21

Особенности назначения медикаментозных препаратов пациентам с ХБП [14]

Препараты	Рекомендации по применению
Антигипертензивные/кардиологические	
• Блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, АМКР, прямые ингибиторы ренина)	• Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии • Начинать с более низких доз при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 • Контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы • Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами • Не отменять при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, если нет противопоказаний (нефропротективный эффект)
• Дигоксин	• Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций
Антикоагулянты	
• Низкомолекулярные гепарины	• Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 • Попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание анти-фактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений
• Варфарин	• Повышенный риск кровотечений при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 • Использовать низкие дозы и строго контролировать международное нормализованное отношение при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
Обезболивающие	
• НПВС	• Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 • Нежелателен длительный прием при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Не применять вместе с препаратами лития • Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС
• Опиаты	• Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Назначать с осторожностью при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2
Антибиотики	
• Пенициллин	• Риск кристаллурии при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 и назначении высоких доз • Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут)
• Аминогликозиды	• Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Контроль сывороточной концентрации • Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов (фуросемид)
• Макролиды	• Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
• Фторхинолоны	• Уменьшить дозу на 50% при СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2
• Тетрациклины	• Уменьшить дозу при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2; может усилить уремию
Противогрибковые	
	• Избегать назначения амфотерицина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 • Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2
Химиотерапевтические	
• Цисплатин	• Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 • Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 • Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2
• Мелфалан	• Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2
• Метотрексат	• По возможности избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
Другие препараты	
• Литий	• Нефротоксичен, может вызвать канальцевую дисфункцию при длительном приеме даже в терапевтической дозе • Контроль СКФ, электролитов, концентрацию лития каждый месяц или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается • Избегать одновременного приема НПВС • Гидратация при интеркуррентных заболеваниях • Оценка соотношения риск/польза в особых ситуациях

диета (0,6–0,3 г/кг/сут). Пациентам с ХБП, соблюдающим малобелковую и низкобелковую диету, необходим обязательный контроль пищевого рациона и питательного статуса для профилактики синдрома белково-энергетической недостаточности. Назначение комплекса кетоаналогов незаменимых аминокислот (кетостерил по 1 таб. на 5 кг массы тела в сутки или 0,1 г/кг/сут) и высокая калорийность рациона (30–35 ккал/кг/сут) позволяют безопасно ограничивать потребление белка, при этом наблюдается замедление прогрессирования ХБП (IIC) [13], отмечается более эффективный контроль АГ, протеинурии, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, дислипидемии, инсулинорезистентности, ассоциированных с ХБП.

8.2. Особенности назначения медикаментозных препаратов

Дозирование лекарственных препаратов у пациентов с ХБП следует осуществлять с учетом уровня СКФ (IA) [14]. При необходимости точного дозирования препарата из-за его высокой токсичности или узкого терапевтического окна и в ситуациях, когда использование расчетных формул, включающих в себя сывороточный креатинин, противопоказано, рекомендуется использовать методы оценки функции почек, основанные на определении концентрации цистатина С или клиренса креатинина (IC) [14].

Пациентам с ХБП С3а-С5, тяжелыми интеркуррентными заболеваниями и высоким риском развития ОПП показана временная отмена потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечным путем выведения, к которым относятся блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, БРА, АМР, прямые ингибиторы ренина), диуретики, НПВС, метформин, препараты лития, дигоксин и др. (IC) (табл. 21) [14].

Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, независимо от уровня СКФ и наличия ХБП, необходимо проводить регулярный контроль уровня СКФ, электролитов и сывороточной концентрации препарата (IA) [13]. Всем пациентам с ХБП следует разъяснить недопустимость приема каких-либо препаратов, в том числе и биологических добавок и трав, без предварительной консультации с врачом (IB) [14].

Антикоагулянты при фибрилляции предсердий у пациентов с ХБП

Решение вопроса о лечении антикоагулянтами пациентов с ХБП, имеющих фибрилляцию предсердий, должно основываться на оценке риска тромбоэмболических осложнений и риска кровотечения. Целесообразно использовать шкалу CHA_2DS_2-VASc для оценки риска инсульта и системных тромбоэмболий, а также шкалу HAS-BLED для оценки риска кровотечений (IA).

Варфарин может использоваться у пациентов с ХБП 1–4 стадий, основываясь на соотношении тромбоэмболический риск/риск кровотечения (IIaC). Варфарин с большой осторожностью может использоваться у пациентов с ХБП 5 стадии. Крупных многоцентровых клинических исследований эффективности варфарина у больных с ХБП 5 стадии и фибрилляцией предсердий нет. Решение принимается исходя из соотношения тромбоэмболический риск/риск кровотечения (IIbC). Убедительных данных об эффективности и безопасности варфарина у больных, получающих лечение гемодиализом нет. Варфарин может быть использован у больных с ФП, получающих лечение гемодиализом, в случае явного преобладания риска тромбоэмболий над риском кровотечения (IIbC).

Дабигатран не используется при СКФ <30 мл/мин/ 1,73 м^2. Ривароксабан не используется при СКФ <15 мл/мин/ 1,73 м^2, при СКФ от 15 до 49 мл/мин/1,73 м^2 доза составляет 15 мг 1 раз в сутки. Апиксабан не используется при СКФ <25 мл/мин/1,73 м^2, при креатинине сыворотки >133 мкмоль/л доза составляет 2,5 мг 2 раза в сутки. Данных об эффективности и безопасности дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов, получающих лечение гемодиализом нет, следовательно они не могут быть рекомендованы у этой категории больных (IIIC).

8.3. Визуализирующие исследования

Пациенты с ХБП входят в группу высокого риска развития ОПП (IA) [14] и требуют особой осторожности при проведении исследований и назначении препаратов, которые могут вызвать ухудшение функции почек. При решении вопроса о необходимости проведения визуализирующих исследований с применением рентгенконтрастных препаратов необходимо тщательно взвесить диагностическую и терапевтическую ценность ожидаемых результатов и риск развития ОПП. Исследования с внутривенным введением йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов у пациентов с ХБП С3а-С5 должны проводиться с учетом клинических рекомендаций по ОПП [16]:

- Избегать применения высокоосмолярных препаратов (IB)
- Использовать минимально возможную дозу рентгенконтрастного препарата
- Отмена потенциально нефротоксичных препаратов до и после исследования (IC)
- Адекватная гидратация пациента с использованием физиологического раствора до, во время и после проведения исследования (IA)
- Оценка СКФ через 48–96 часов после исследования (IC)

Применение гадолиний-содержащих контрастных препаратов при ХБП С5 не рекомендуется и допустимо только при невозможности заменить его другими методами исследования (IB). Для пациентов с ХБП С4-С5 рекомендуется использовать гадолиниевые препараты на основе макроциклических хелатных комплексов (IIB).

Приложения

Приложение 1. Классы рекомендаций и уровни доказательств

Класс I: Условия, при которых, согласно данным исследований и/или общему мнению экспертов, выполнение процедур или лечения полезно и эффективно.

Класс II: Условия, при наличии которых данные исследований противоречивы и имеются различия во мнениях экспертов о полезности /эффективности процедуры или лечения.

Класс IIa: Данные исследований и мнения экспертов склоняются в сторону полезности и эффективности выполнения процедур.

Класс IIb: Полезность и эффективность процедуры или лечения не так хорошо установлены согласно данным исследований или мнениям экспертов.

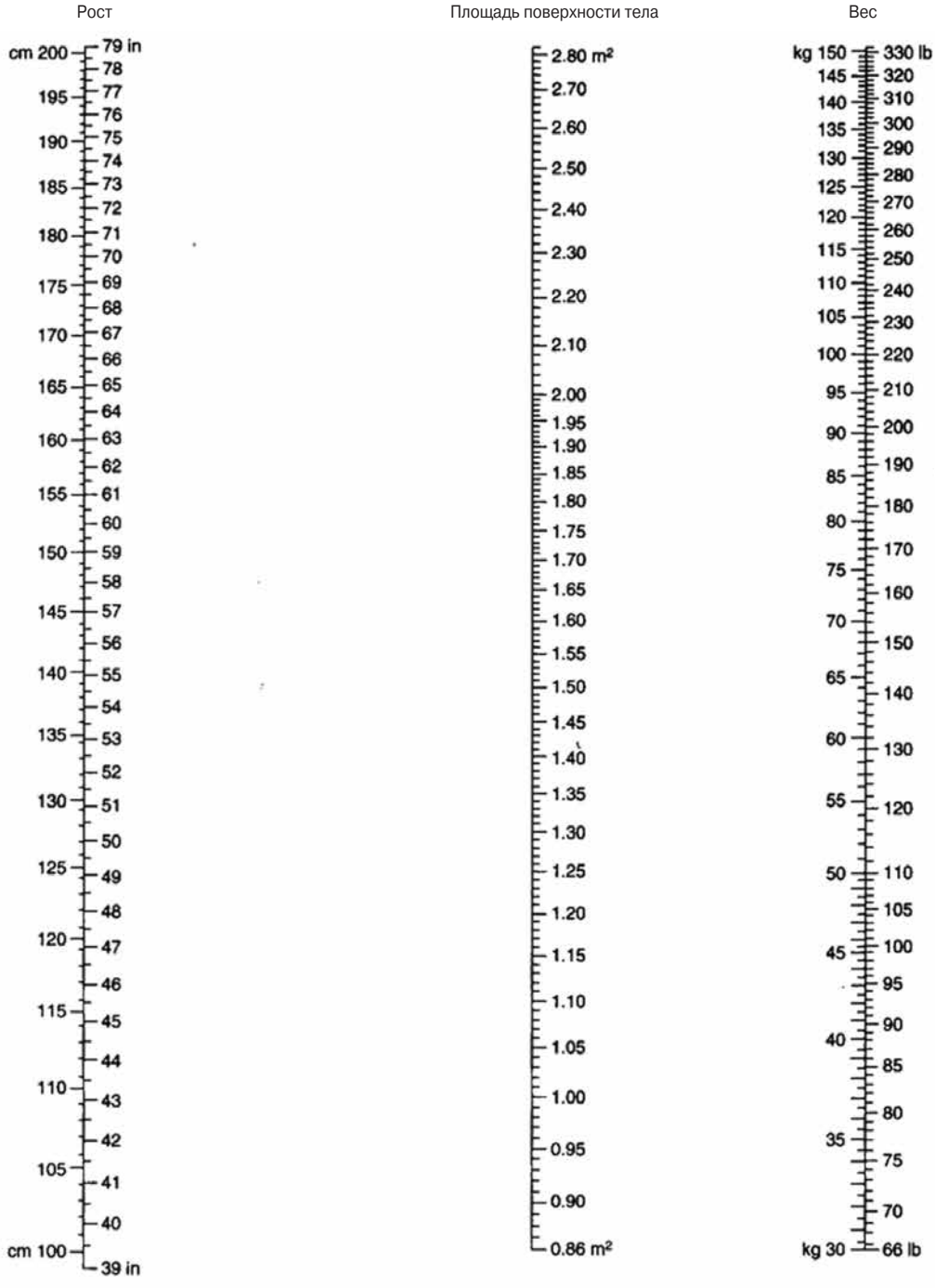
Класс III: Условия, при которых согласно имеющимся данным, общему мнению экспертов процедуры не полезны и не эффективны, а в отдельных случаях вредны.

Уровень доказательств А: данные основаны на результатах многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований.

Уровень доказательств В: данные основаны на результатах единственного рандомизированного или нерандомизированных исследований.

Уровень доказательств С: данные основаны на общем согласии экспертов.

Приложение 2. Номограмма определения площади поверхности тела взрослого человека*



Примечания: Для получения площади поверхности тела пациента соедините значения его роста и массы прямой линией, точка пересечения прямой со средней шкалой будет площадью поверхности тела пациента. * — Lentner C. Geigy Scientific Tables: Units of Measurement, Body Fluid, Composition of Body, and Nutrition (8th ed.). Basel, Switzerland: Novartis Medical Education. 1981.

Приложение 3. Номограмма определения стадии хронической болезни почек по формуле CKD-EPI [http://medpro.ru/groups/khronicheskaya_bolezn_pochek_prilozhenie]

Женщины, европеоидная раса								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**Возраст, лет**							**Стадия ХБП**
	20	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	
40	144	135	125	117	109	102	95	**1**
50	134	125	117	109	101	94	88	**2**
60	126	118	110	102	95	89	83	
70	108	100	94	87	81	76	71	
80	92	85	80	74	69	65	60	
90	80	74	69	64	60	56	52	**3а**
100	70	65	61	57	53	49	46	
110	62	58	54	51	47	44	41	**3б**
120	56	52	49	45	42	40	37	
130	51	48	44	41	38	36	33	
140	47	43	40	38	35	33	31	
150	43	40	37	35	32	30	28	**4**
160	40	37	34	32	30	28	26	
170	37	34	32	30	28	26	24	
180	34	32	30	28	26	24	23	
190	32	30	28	26	24	23	21	
200	30	28	26	25	23	21	20	
210	29	27	25	23	22	20	19	
220	27	25	23	22	20	19	18	
230	26	24	22	21	19	18	17	
240	24	23	21	20	18	17	16	
250	23	22	20	19	17	16	15	
260	22	21	19	18	17	16	14	**5**
270	21	20	18	17	16	15	14	
280	20	19	18	16	15	14	13	
290	19	18	17	16	15	14	13	
300	19	17	16	15	14	13	12	
310	18	17	15	14	13	13	12	
320	17	16	15	14	13	12	11	
330	17	15	14	13	12	12	11	
340	16	15	14	13	12	11	10	
350	15	14	13	12	12	11	10	
360	15	14	13	12	11	10	10	
370	14	13	12	12	11	10	9	
380	14	13	12	11	11	10	9	
390	13	13	12	11	10	9	9	
400	13	12	11	11	10	9	9	
410	13	12	11	10	10	9	8	
420	12	11	11	10	9	9	8	
430	12	11	10	10	9	8	8	

Мужчины, европеоидная раса								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**Возраст, лет**							**Стадия ХБП**
	20	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	
40	163	152	141	132	123	114	107	**1**
50	148	138	129	120	112	104	97	
60	138	128	120	111	104	97	90	
70	129	120	112	105	98	91	85	**2**
80	122	114	106	99	92	86	80	
90	106	98	92	85	80	74	69	
100	93	87	81	75	70	65	61	
110	83	77	72	67	63	58	54	**3а**
120	75	69	65	60	56	52	49	
130	68	63	59	55	51	48	44	**3б**
140	62	58	54	50	47	44	41	
150	57	53	49	46	43	40	37	
160	53	49	46	43	40	37	35	
170	49	46	42	40	37	34	32	
180	46	43	40	37	34	32	30	
190	43	40	37	35	32	30	28	**4**
200	40	37	35	33	30	28	26	
210	38	35	33	31	29	27	25	
220	36	33	31	29	27	25	23	
230	34	32	29	27	26	24	22	
240	32	30	28	26	24	23	21	
250	31	29	27	25	23	22	20	
260	29	27	25	24	22	21	19	
270	28	26	24	23	21	20	18	
280	27	25	23	22	20	19	18	
290	26	24	22	21	19	18	17	
300	25	23	21	20	19	17	16	
310	24	22	21	19	18	17	16	
320	23	21	20	18	17	16	15	
330	22	20	19	18	17	15	14	**5**
340	21	20	18	17	16	15	14	
350	20	19	18	17	15	14	13	
360	20	18	17	16	15	14	13	
370	19	18	17	15	14	13	13	
380	18	17	16	15	14	13	12	
390	18	17	16	14	14	13	12	
400	17	16	15	14	13	12	11	
410	17	16	15	14	13	12	11	
420	16	15	14	13	12	12	11	
430	16	15	14	13	12	11	10	
440	15	14	13	13	12	11	10	
450	15	14	13	12	11	11	10	
460	15	14	13	12	11	10	10	
470	14	13	12	12	11	10	9	
480	14	13	12	11	11	10	9	
490	14	13	12	11	10	10	9	
500	13	12	12	11	10	9	9	

Женщины, монголоидная раса								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**Возраст, лет**							**Стадия ХБП**
	20	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	
40	151	141	132	123	114	107	99	**1**
50	141	131	122	114	106	99	92	
60	133	124	115	107	100	93	87	**2**
70	113	105	98	92	85	80	74	
80	96	90	84	78	73	68	63	
90	83	78	72	68	63	59	55	**3а**
100	73	68	64	59	55	52	48	
110	65	61	57	53	49	46	43	**3б**
120	59	55	51	48	44	41	39	
130	53	50	46	43	40	38	35	
140	49	46	42	40	37	34	32	
150	45	42	39	36	34	32	29	**4**
160	42	39	36	34	31	29	27	
170	39	36	34	31	29	27	25	
180	36	34	31	29	27	25	24	
190	34	31	29	27	25	24	22	
200	32	30	28	26	24	22	21	
210	30	28	26	24	23	21	20	
220	28	26	25	23	21	20	19	
230	27	25	23	22	20	19	18	
240	25	24	22	21	19	18	17	
250	24	23	21	20	18	17	16	
260	23	22	20	19	17	16	15	
270	22	21	19	18	17	16	14	**5**
280	21	20	18	17	16	15	14	
290	20	19	18	16	15	14	13	
300	19	18	17	16	15	14	13	
310	19	17	16	15	14	13	12	
320	18	17	16	15	14	13	12	
330	17	16	15	14	13	12	11	
340	17	16	15	14	13	12	11	
350	16	15	14	13	12	11	11	
360	16	15	14	13	12	11	10	
370	15	14	13	12	11	11	10	
380	15	14	13	12	11	10	10	
390	14	13	12	11	11	10	9	
400	14	13	12	11	10	10	9	
410	13	12	12	11	10	9	9	
420	13	12	11	10	10	9	8	
430	13	12	11	10	9	9	8	

Мужчины, монголоидная раса								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	172	160	149	139	130	121	113	1
50	157	146	136	127	118	110	103	
60	145	136	126	118	110	102	95	
70	136	127	119	111	103	96	90	
80	129	120	112	105	98	91	85	2
90	112	104	97	90	84	78	73	
100	98	92	85	80	74	69	64	
110	87	82	76	71	66	62	57	3а
120	79	73	68	64	59	55	52	
130	71	67	62	58	54	50	47	
140	65	61	57	53	49	46	43	3б
150	60	56	52	49	45	42	39	
160	56	52	48	45	42	39	36	
170	52	48	45	42	39	36	34	
180	48	45	42	39	36	34	32	
190	45	42	39	37	34	32	30	
200	42	40	37	34	32	30	28	4
210	40	37	35	32	30	28	26	
220	38	35	33	31	29	27	25	
230	36	33	31	29	27	25	24	
240	34	32	30	28	26	24	22	
250	32	30	28	26	24	23	21	
260	31	29	27	25	23	22	20	
270	30	28	26	24	22	21	19	
280	28	26	25	23	21	20	19	
290	27	25	24	22	20	19	18	
300	26	24	23	21	20	18	17	
310	25	23	22	20	19	18	16	
320	24	22	21	19	18	17	16	
330	23	22	20	19	17	16	15	
340	22	21	19	18	17	16	15	
350	22	20	19	17	16	15	14	5
360	21	19	18	17	16	15	14	
370	20	19	18	16	15	14	13	
380	20	18	17	16	15	14	13	
390	19	18	16	15	14	13	12	
400	18	17	16	15	14	13	12	
410	18	17	15	14	13	13	12	
420	17	16	15	14	13	12	11	
430	17	16	15	14	13	12	11	
440	16	15	14	13	12	12	11	
450	16	15	14	13	12	11	10	
460	15	14	13	13	12	11	10	
470	15	14	13	12	11	11	10	
480	15	14	13	12	11	10	10	
490	14	13	12	12	11	10	9	
500	14	13	12	11	11	10	9	

Приложение 4. Основные клинические исследования у больных с нарушением функции почек

Основные клинические исследования у больных ХБП недиабетической природы

Название	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
ESPIRAL Effects of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency, 1996	Открытое, 3 года	ХБП недиабетической природы (гломерулонефрит 31%, нефросклероз 26%, поликистоз почек 19%). N=241, Кр 1,5–4,0 мг/дл и АД ≥140/90 мм рт.ст.	Фозиноприл 10–30 мг/сут Нифедипин GITS 30–60 мг/сут	Преимущество ингибиторов АПФ по сравнению с антагонистами кальция в отношении замедления скорости прогрессирования почечной недостаточности
VVANNTT Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril, 1998	Двойное слепое, 12 мес	ХБП недиабетической природы, протеинурия ≥2 г/сут, Кр <3 мг/дл или ККр ≤20 мл/мин, АД >125/75 мм рт.ст.	Трандолаприл 2 мг/сут+ верапамил 180 мг/сут Трандолаприл 2 мг/сут+амлодипин 5 мг/сут	Дополнительное назначение дигидропиридинового антагониста кальция к ингибитору АПФ не приводит к увеличению антипротеинурического эффекта
REIN The Ramipril Efficacy In Nephropathy, 1999	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	ХБП недиабетической природы (протеинурия ≥ 1 г/сут и ККр 20–70 мл/мин) и АГ N=352	Рамиприл 1,25–5 мг/сут Плацебо	Ингибитор АПФ замедляет прогрессирование почечной недостаточности
Nephros Study The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease, 2001	Открытое, 2 года	ХБП недиабетической природы и АГ N=158	Рамиприл 1,25–5 мг/сут Фелодипин 2,5–5 мг/сут Рамиприл 1,25–5 мг/сут + фелодипин 2,5–5 мг/сут дополнительно к исходной терапии диуретиками и ББ	Преимущество добавления комбинации ингибитор АПФ и антагонист кальция по сравнению с фелодипином
AASK African American Study of Kidney Disease and Hypertension, 2001, 2002	Двойное слепое, 3 года	Гипертоническая нефропатия и протеинурия N=1094 (афро-американцы), исходная СКФ 20–65 мл/мин/1,73 м^2	Амлодипин 5–10 мг/сут Рамиприл 2,5–10 мг/сут Метопролола сукцинат 50–200 мг/сут Целевой уровень среднего АД ≤92 мм рт.ст. или 102–107 мм рт.ст.	Преимущество ингибитора АПФ по сравнению с антагонистом кальция и недостаточная эффективность бета-блокатора по сравнению с ингибитором АПФ и антагонистом кальция в отношении замедления прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией. Не отмечено дополнительных благоприятных эффектов более жесткого контроля АД
COOPERATE Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease, 2003	Двойное слепое одноцентровое, 3 года	ХБП недиабетической природы, N=301, 18–70 лет, Кр 133–398 мкмоль/л или СКФ 20–70 мл/мин/1,73 м^2	Трандалоприл 4 мг/сут Лозартан 100 мг/сут Трандолаприл 4 мг/сут + лозартан 100 мг/сут	Комбинированная терапия лозартаном и трандолаприлом безопасна и замедляет прогрессирование недиабетической почечной недостаточности сопоставимо с монотерапией лозартаном или трандолаприлом
REIN-2 Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease, 2005	Рандомизированное открытое, 3 года	ХБП недиабетической природы (протеинурия ≥1 г/сут и ККр <70 мл/мин) N=338	Все пациенты получали терапию рамиприлом 2,5–5 мг/сут Обычный контроль АД: ДАД <90 мм рт.ст. Жесткий контроль АД: <130/<80 мм рт.ст. путем дополнительного назначения фелодипина 5–10 мг/сут	У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, более интенсивный контроль АД с дополнительным назначением антагониста кальция не приводит к замедлению прогрессирования нефропатии

Основные исследования у больных ХБП диабетической природы

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
MICRO-HOPE Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation, 1996	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 4 года	СД 2 типа с и без нефропатии, N=3577 Исходно альбуминурия А2 N=1140	Рамиприл 10 мг/сут Плацебо	Эффективность ингибитора АПФ в предупреждении развития и прогрессирования нефропатии у больных СД 2 типа
CALM Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study, 2000	Двойное слепое, 24 нед	АГ, СД 2 типа и альбуминурия А2, N=199	Кандесартан 16 мг/сут Лизиноприл 20 мг/сут Кандесартан 16 мг/сут + лизиноприл 20 мг/сут	Двойная блокада РААС более эффективна в отношении снижения АД и умеренно повышенной альбуминурии у больных СД 2 типа
IDNT Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, 2001	Двойное-слепое, плацебо контролируемое, 2,6 года	Диабетическая нефропатия N=1715	Ирбесартан 75–300 мг/сут Амлодипин 2,5–10 мг/сут Плацебо	АД-независимый нефропротективный эффект БРА
RENAAL Reduction of End Points In NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) with Angiotensin II Antagonist Losartan, 2001	Двойное слепое, плацебо-контролируемое 3,4 (2,3–4,6) года	СД 2 типа и нефропатия N=1513	Лозартан 50–100 мг/сут Плацебо	БРА замедляет прогрессирование нарушения функции и уменьшает риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности
IRMA II Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study II, 2001	Двойное слепое, плацебо-контролируемое 2 года	СД 2 типа, умеренно повышенная альбуминурия А2, АГ N=590	Ирбесартан 150 мг/сут Ирбесартан 300 мг/сут Плацебо	АД-независимый, дозозависимый нефропротективный эффект БРА
MARVAL Microalbuminuria Reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect, 2002	Двойное слепое с активным контролем, 24 недели	СД 2 типа и альбуминурия А2 N=332	Валсартан 80 мг/сут Амлодипин 5 мг/сут	АД-независимый нефропротективный эффект БРА Преимущество БРА по сравнению с антагонистом кальция
NESTOR Natrilix SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with Microalbuminuria, 2003	Двойное слепое, 52 недели	СД 2 типа, АГ и умеренно повышенная альбуминурия N=570	Индапамид ретард 1,5 мг/сут Эналаприл 10 мг/сут	Сопоставимая эффективность тиазидоподобного диуретика и ингибитора АПФ в отношении снижения умеренно повышенной альбуминурии
BENEDICT BergamoNephrologic Diabetes Complications Trial, 2004	Двойное слепое, плацебо контролируемое, 3 года	СД 2 типа, АГ, без повышения альбуминурии N=1204	Трандолаприл 2 мг/сут Верапамил 180 мг/сут Трандолаприл 2 мг/сут + верапамил 180 мг/сут Плацебо	Ингибитор АПФ в монотерапии и в комбинации с антагонистом кальция снижает риск умеренного повышения альбуминурии у больных СД 2 типа и АГ
AMADEO CompArison of telMisartanvslosArtat in hypertensive type-2 DiabEtic patients with Overt nephropathy, 2008	Двойное слепое, плацебо контролируемое, 52 недели	СД 2 типа, АГ (АД >130/80 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии), ХБП диабетической природы, N=687	Телмисартан 80 мг/сут Лозартан 100 мг дополнительно к антигипертензивной терапии, не включающей ИАПФ или БРА	Преимущество телмисартана в отношении уменьшения протеинурии при сопоставимом контроле АД
AVOID Aliskiren in the EValuation of PrOteinuria In Diabetes, 2008	Двойное слепое, плацебо контролируемое, 24 недели	АГ, СД 2 типа и ХБП диабетической природы N=599	Дополнительно к предшествующей 14 недельной оптимальной антигипертензивной терапии, включавшей лозартан 100 мг/сут добавлялся алискирен 150–300 мг/сут или плацебо	Преимущество ингибитора ренина по сравнению с плацебо в отношении снижения отношения Ал/Кр

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR ControlledEvaluation), 2008, 2010	Двойное слепое, плацебо контролируемое,	СД 2 типа, N=10640 (без ХБП — 6125, ХБП 1–2– 2482, ХБП 3 стадии — 2033)	Фиксированная комбинация периндоприл/индапамид vs плацебо дополнительно к текущей терапии независимо от АД	Активное лечение периндоприлом/ индапамидом предотвратило 5 крупных сосудистых исходов, 49 почечных событий, 4 сердечно-сосудистые смерти, 8 общих смертей в группе высокого риска и 12, 54, 15 и 8 соответствующих событий в группе очень высокого риска. Снижение частоты нефропатии на 21% в группе активной терапии. Снижение частоты почечных событий на фоне снижения систолического АД <120 мм рт.ст. Более выраженное снижение абсолютного риска у пациентов с ХБП.
DROP Diovan Reduction of Proteinuria, 2010	Двойное слепое, 30 недель	АГ, СД 2 типа, альбуминурия А3, N=391	Валсартан 160 мг/сут Валсартан 320 мг/сут Валсартан 640 мг/сут	Независимое от АД преимущество высоких доз для уменьшения протеинурии независимо от снижения АД
ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), 2011	Двойное слепое, плацебо контролируемое, 3,2 года	СД 2 типа + ≥1 фактор риска, без повышения альбуминурии, N=4447	Олмесартан 40 мг/сут vs плацебо дополнительно к антигипертензивной терапии без ИАПФ или БРА для достижения целевого АД <130/80 мм рт.ст.	Более позднее развитие умеренно повышенная альбуминурии при использовании олмесартана по сравнению с плацебо при достижении контроля АД в обеих группах
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints), 2012	Двойное слепое, плацебо контролируемое, 32 мес	СД 2 типа + СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 или альбуминурия А2, N=8561	Алискирен 300 мг/сут vs плацебо дополнительно к терапии с включением ИАПФ или БРА	Дополнительное назначение алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или БРА у больных СД с нарушенной функцией почек не улучшает сердечно-сосудистые и почечные исходы. Дополнительное назначение алискирена ассоциировано с повышением риска нежелательных явлений, в т.ч. гиперкалиемиии гипотонии

Основные исследования у больных с ХБП диабетической и недиабетической природы

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
AIPRI The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study, 1996	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	N=583, исходный уровень Кр от 1,5 до 4,0 мг/дл и ККр (в 24-часовой порции мочи) 30–60 мл/мин.	Беназеприл 10 мг/сут Плацебо	Ингибитор АПФ замедляет прогрессирование нарушения функции почек различного происхождения. Антипротеинурический эффект ингибитора АПФ
MDRD The Modification of Diet in Renal Disease, 1995, 1997	Проспективное, рандомизированное, 2,2 года	N=840, исходный уровень Кр 1,2–7,0 мг/дл (106–619 мкмоль/л) для женщин и 1,4–7,0 мг/дл для мужчин (124–619 мкмоль/л) или ККр <70 мл/мин. 724 пациента (86%) имели АГ	Обычный контроль АД (среднее АД ≤107 мм рт.ст. для пациентов ≤60 лет и ≤113 мм рт.ст. для пациентов >60 лет) Строгий контроль АД (среднее АД ≤92 мм рт.ст. для пациентов ≤60 лет и ≤98 мм рт.ст. для пациентов >60 лет)	Протеинурия — независимый фактор риска прогрессирования почечной недостаточности. Преимущество более строгого контроля АД и ограничения белка для замедления прогрессирования ХБП при выраженной протеинурии
ONTARGET (ONgoingTelmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial), 2008	Двойное слепое, 56 мес	Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, N=25620	Рамиприл 10 мг /сут Телмисартан 80 мг/сут Рамиприл 10 мг/сут + телмисартан 80 мг/сут	Сопоставимые эффекты телмисартана и рамиприла в отношении почечных исходов. Более выраженное снижение протеинурии, но ухудшение других почечных исходов при применении комбинации по сравнению с монотерапией
ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), 2008, 2010	Двойное слепое, 2,9 года	Изолированная систолическая АГ, N=11506	Беназеприл 40 мг + Амлодипин10 мг Беназеприл 40 мг + Гидрохлоротиазид 25 мг	При применении беназеприла/ амлодипина по сравнению с беназеприлом/ гидрохлоротиазидом ниже риск удвоения креатинина сыворотки, но реже восстановление нормоальбуминурии и регресса повышенной альбумиурии

Литература

1. WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007. http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf
2. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375 (9731):2073–81.
3. Ronco C, McCullough P, Anker S, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J 2010;31:703–11.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417–28.
5. Bakris GL, Sera dis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different xed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomized controlled trial. Lancet 2010;375: 1173–81.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829–40.
7. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:883–92.
8. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204–13.
9. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367 (24):2296–304.
10. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind controlled trial. Lancet 2008;372:547–53.
11. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907–17.
12. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377 (9784):2181–92.
13. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Нефрология. 2012. Т. 16. №1. С.89-115.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl.) 2013;3:1–150.
15. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis 2012;60 (5):850–886.
16. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int, (Suppl) 2012;2:1–138.
17. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159–219.
18. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011; 10 (6). Приложение 2. http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/
19. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635–701.
20. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва, 2012 г. http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf
21. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–818.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. (Suppl.) 2013;3:259–305.
23. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7 (6), Приложение 3.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Inter., Suppl. 2012;2:
25. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012. Нефрология и диализ 2013;15 (1):14–53.
26. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество. Нефрология и диализ. 2011;13 (1):33–51.
27. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Tonelli M; Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration/ A decade after the KDOQI CKD Guidelines: a perspective from Canada. Am J Kidney Dis. 2012;60 (5):723–4.
28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604–12.
29. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant 2006;21:88–92.
30. Segura J, Garcia-Donair J, Praga M, et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients J Am Soc Nephrol 2006;17 (Suppl 2.):136–40.
31. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45 (Suppl 3): S1–153.
32. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296–1305.
33. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol 2003;41 (1):47–55.
34. Foley R, Murray A, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol 2005;16:489–95.
35. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Soc Nephrol 2002;13 (5):1338–49.
36. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004;351:1285–95.
37. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis 2009;53 (Suppl 3): 71–7.
38. Herzog C. Kidney disease in cardiology. Nephrol Dial Transplant 2008;23 (8):42–46.
39. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. Am J Kidney Dis 2008;51 (Suppl 2):38–45.
40. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28,1462–1536.
41. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 2005;142:342–51.
42. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004;292: 2343–2349.
43. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004;292:2350–6.
44. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). Circulation 2009;119:1883–91.
45. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. J Hypertens 2006;24:775–81.
46. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol 2011;22:1353–64.
47. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2010;56:956–65.
48. Wilson P, D'Agostino Rb, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005;112:3066–72.
49. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;4:4–7.
50. Despres J.— P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. Eur Heart J 2006;8 (suppl. B):4–12.
51. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. Diabetes Care 2003;26:360–6.
52. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 6-й вып. М., 2013. http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/algoritm.pdf
53. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев В.С. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Терапевтический архив 2004;9:5–10.

54. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота — ключевой компонент кардиометаболического континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;4:95–100.
55. Ronco C, McCullough P, Anker S, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J 2010;31:703–11.
56. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). Am Heart J 2005;149:209–16.
57. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. J Am Coll Cardiol 2007;50:768–77.
58. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33:1787–847.
59. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Phys 2007;75 (10):1487–96.
60. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. J Cardiovasc Med 2008;9:375–81.
61. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? Crit Care Med 2008;36:1129–37.
62. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. Intensive Care Med 2009;35:871–81.
63. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2007;99 (7):939–42.
64. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. J Am Soc Nephrol 2006;17:2886–91.
65. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. J Card Fail 2002;8:136–41.
66. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥65 years of age with heart failure. Am J Card. 2000;85:1110–3.
67. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). Eur Heart J 2006;27:1216–22.
68. Ronco C, Bellomo R, McCullough PA. Cardiorenal syndromes in critical care. Contrib Nephrol. 2010; Basel, Karger, 2010, vol 165, 366 p.
69. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF, et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. Am Heart J 2008;155:725–31.
70. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al: Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Observations in 13,307 patients in five TIMI trials. Eur Heart J 2004;25 (22):1998–2005.
71. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012;33:2569–619.
72. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. J Intern Med 2010;268:40–9.
73. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2007;147:304–10.
74. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation 2010;122:1056–67.
75. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005;294:3108–16.