

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

Колегова Ирина Ивановна

**ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ
У БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ II ТИПА
И НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	17
1.1. Введение.....	17
1.2. Распространенности хронической болезни почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	18
1.3. Развитие кардиоренальных взаимоотношений.....	19
1.3.1. Определение кардиоренальных взаимоотношений.....	19
1.3.2. Морфология и патогенетические механизмы кардиоренального континуума.....	20
1.3.3. Почечная дисфункция у больных ХСН как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых событий.....	22
1.4. Маркеры почечной дисфункции.....	22
1.4.1. Клубочковая дисфункция.....	22
1.4.2. Маркеры канальцевой дисфункции.....	26
1.5. Рекомендуемая терапия больных ИБС и ХСН, оценка ее ренопротективного эффекта.....	29
1.5.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....	29
1.5.2. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.....	30
1.5.3. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов.....	31
1.5.4. Ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибиторы.....	33
1.5.5. Бета-адреноблокаторы.....	34
1.5.6. Ингибиторы If-каналов синусового узла.....	35
1.5.7. Диуретики.....	36
1.5.8. Дополнительные препараты для лечения ХСН, улучшающие прогноз.....	37

1.6. Антиангинальные средства у больных ХСН и ИБС	
в сочетании с ХБП.....	38
1.6.1. Нитраты.....	38
1.6.2. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда.....	39
1.6.3. Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда.....	40
1.6.4. Триметазидин	40
1.6.5. Ранолазин.....	42
1.6.6. Никорандил.....	43
1.7. Заключение.....	43
ГЛАВА 2. Методы исследования и объем наблюдений	46
2.1. Клиническая характеристика включенных	
в исследование больных	46
2.2. Методы исследования	52
2.2.1. Методы диагностики ИБС и стабильной стенокардии	52
2.2.2. Методы диагностики ХСН, ее стабильности и тяжести	54
2.2.3. Методы оценки состояния почек	57
2.2.4. Методы оценки функционального состояния артерий	58
2.3. Оценка эффективности триметазида в лечении	
больных ИБС, ХСН и ХБП 3-й стадии.....	59
2.4. Методики лечения и исходная характеристика больных,	
включенных во второй этап исследования	60
2.5. Дизайн исследования	60
2.6. Статистическая обработка данных	60
ГЛАВА 3. Характеристика хронической сердечной недостаточности	
ишемической этиологии у больных хронической болезнью почек.....	63
3.1. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических	
показателей у больных ХСН и ХБП.....	63
3.2. Особенности формирования ХСН у больных ХСН и ХБП.....	66
3.3. Особенности структурно-функционального ремоделирования	
левых отделов сердца у больных ХСН и ХБП	67

3.4. Особенности нарушения функций почек у больных ХСН и ХБП	71
3.5. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных ХСН и ХБП.....	73
ГЛАВА 4. Антиишемическая эффективность и динамика течения хронической сердечной недостаточности, изменений структурно-функционального состояния сердца, артерий и почек на фоне терапии триметазидином.....	76
4.1. Оценка сопоставимости групп больных, рандомизированных для второго этапа исследования в зависимости от тактики лечения.....	76
4.2. Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности терапии у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП в зависимости от тактики лечения.....	80
4.3. Сравнение динамики показателей, отражающих течение ХСН, у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП в зависимости от тактики лечения	82
4.4. Сравнение динамики структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП в зависимости от тактики лечения.....	84
4.5. Сравнительная динамика структурно-функционального состояния почек у больных ХСН и ХБП в зависимости от тактики лечения	87
4.6. Сравнительная динамика функционального состояния артерий у больных ХСН и ХБП в зависимости от тактики лечения	89
4.7. Сравнительная динамика концентрации TIMP-1 у больных ХСН и ХБП в зависимости от тактики лечения	90
ГЛАВА 5. Обсуждение результатов.....	92
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 95 %ДИ – 95%-ный доверительный интервал
- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II
- АРНИ – антагонисты рецепторов к ангиотензину II и ингибиторы неприлизина
- БАБ – бета-адреноблокаторы
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка
- КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
- КК – клиренс креатинина
- КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка
- КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
- ЛП – левое предсердие
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- Омега-3-ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
- ООП – острое повреждение почек
- ППТ – площадь поверхности тела

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированные клинические исследования
pCKФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
pCKФ_{cre} – pCKФ, основанная на креатинине сыворотки крови
pCKФ_{cys} – pCKФ, основанная на цистатине С сыворотки крови
САД – систолическое артериальное давление
САС – симпатоадреналовая система
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПВ – скорость пульсовой волны
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТМДТ – транмитральный диастолический ток
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожные вмешательства
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭхоКГ – эхокардиография
САVI1 – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс
А – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ
С-АI – индекс аугментации (показатель на сонной артерии)
СКD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
С-PWV – СПВ в сонной артерии
Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ

E/A – отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ

KIM-1 – молекулы повреждения почек 1-го типа в моче

laterale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области боковой стенки ЛЖ

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

NO – оксид азота

Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

PWV_{cf} – СПВ в каротидно-феморальном сегменте

PWV_a – СПВ в аорте

R-ABI и L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева

R-AI – индекс аугментации (показатель плечевой плетизмограммы)

R-PVW и L-PWV – СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева

septale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки

TIMP-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа

UACR – отношение альбумина к креатинину мочи в утренней порции

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная смертность, инвалидность в трудоспособном возрасте, значительные экономические затраты – бремя хронической сердечной недостаточности (ХСН) для здравоохранения России и многих других стран в настоящее время [6, 39, 63, 188].

Одна из основных причин развития ХСН – ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2, 3, 145].

ХСН ишемической этиологии в 25–60 % случаев является триггером развития хронической болезни почек (ХБП), при сочетании с которой формируется кардиоренальный синдром II типа [7, 23, 125, 221]. Объединение этих двух заболеваний является причиной крайне неблагоприятного прогноза: с одной стороны, это приводит к риску развития кардиоваскулярной смертности, с другой стороны, к быстрому формированию терминальной ХБП [13, 37, 221]. Более того, тяжесть ХСН, оцененная по концентрации натрийуретических пептидов в крови, ассоциируется с прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации [26]. И наоборот, при развитии ХБП у больных ХСН нарастает выраженность клинических симптомов и функциональный класс (ФК) ХСН [41].

Способы определения СКФ для выявления больных с ХБП имеют ряд ограничений, которые свойственны как для пробы Реберга-Тареева, так и для расчетных формул [258]. Более точным маркером наличия ХБП может быть оценка цистатина С в крови и основанная на его определении формула для расчета СКФ [96]. Однако данный показатель не включен ни в рекомендации для больных ХСН и ХБП, ни в медико-экономические стандарты и поэтому практически не используется в реальной практике.

Одним из дискуссионных вопросов при формировании и кардиоренального синдрома II типа является вопрос особенностей течения ХСН в условиях снижения фильтрационной функции почек. Так, ряд исследователей считают, что развитию ХСН с сохраненной фракцией выброса левого

желудочка (ФВ ЛЖ) способствует ХБП, что может значительно осложнять выбор жизнеспасующей терапии для данной категории больных [216]. Другие придерживаются мнения, что клубочковая дисфункция может быть связана с ХСН, как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ [177]. Есть также данные о том, что тип дисфункции сердца на фоне ХБП в большей степени связан с этиологической причиной ХСН, например, ИБС и перенесенным инфарктом миокарда, что в большинстве случаев приводит к недостаточности кровообращения со сниженной ФВ ЛЖ [48]. Если у больного основной причиной развития ХСН является артериальная гипертензия, то сценарий развития ХСН будет идти по пути прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка при сохраненной ФВ ЛЖ [58].

Данная проблема представляет большой интерес не только для исследователей, но и для клиницистов, ее решение позволит прогнозировать особенности течения ХСН в условия ХБП и определить адекватный выбор терапии, а также обеспечить как профилактику прогрессирования самой ХСН, так и развитие ХБП.

Известно, что ХБП взаимосвязана с развитием и прогрессированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), эндотелиальной дисфункцией у больных артериальной гипертензией (АГ) [140].

При ХСН в условиях ХБП закономерности ремоделирования органов-мишеней (артерий, сердца) изучены недостаточно. Так, есть данные о том, что у больных ХСН и ХБП снижается синтез оксида азота в эндотелиоцитах артерий [170]. Но коллагенообразующая, проводящая и демпфирующая функции артерий в таких условиях практически не изучались. Как будет представлена перестройка левого желудочка при ХСН и ХБП: по механизму развития фиброза в миокарде или же атрофией и дистрофией кардиомиоцитов – также является нерешенным вопросом.

Практически не исследованной остается проблема диагностики, распространенности заболевания и прогноза у больных с ренальной дисфункцией, когда фильтрационная функция почек сохранена, а имеют место

тубулоинтерстициальные нарушения почек. Есть данные о том, что у больных ХСН более ранним маркером ренальной дисфункции является не снижение СКФ, а канальцевые нарушения [100]. Ранее выявление канальцевой дисфункции могло бы помочь в выборе адекватной терапии и предотвращении клубочковых нарушений. Однако валидность методов для выявления канальцевых нарушений не определена, что является важнейшей проблемой как для больных ХСН без ренальной дисфункции, так и для пациентов с ХБП.

Известно, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) обладают нефропротективным действием как у больных АГ, так и у больных ХСН и ХБП [110, 184]. Некоторые субанализы рандомизированных клинических исследований (РКИ) демонстрируют, что бета-адреноблокаторы, ивабрадин не утрачивают своего благоприятного влияния на прогноз у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ХБП [69, 259]. Однако петлевые диуретики, дигоксин у больных ХСН в определенных условиях могут сами приводить к ухудшению фильтрационной функции почек и канальцевым нарушениям [130, 209]. Более того, при назначении любого препарата больному ХСН при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² следует обращать особое внимание на способы элиминации лекарственного средства и его фармакокинетические характеристики. Так, например, дапаглифлозин из нового класса препаратов, рекомендованных для больных ХСН и сахарным диабетом 2-го типа, противопоказан пока при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин.

Поэтому поиск новых лекарственных подходов к лечению больных ХСН при наличии ХБП, обладающих как кардио-, так и вазопротективным действием, является актуальной кардиологической задачей [245].

В последние годы появились работы, в которых триметазидин – частичный ингибитор окисления свободных жирных кислот, предлагается не только как антиангинальное средство, но и как один из препаратов, обеспечивающих улучшение качества жизни и даже прогноз у больных ХСН за счет его способности подавлять окислительный стресс [186]. Также

существуют экспериментальные работы, в которых показана способность триметазида предупреждать острое почечное повреждение [274]. Нефропротективные эффекты триметазида при ХБП практически не исследованы.

Следовательно, изучение закономерностей течения ХСН в условиях ХБП, особенностей ремоделирования сердца и сосудов и поиск новых подходов к лечению данной категории пациентов является современным и перспективным направлением в кардиологии.

Цель исследования – изучить закономерности течения ХСН и перестройки органов-мишеней при кардиоренальном синдроме II типа в условиях множественной коморбидной патологии, а также оценить эффективность и безопасность применения триметазида у данной категории больных.

Были поставлены для реализации цели работы следующие **задачи**:

1. Определить частоту встречаемости снижения фильтрационной функции почек и канальцевых нарушений у больных стабильной ХСН на фоне ИБС и АГ в амбулаторных условиях наблюдения.

2. Изучить закономерности течения ХСН при множественной коморбидной патологии у больных кардиоренальным синдромом II типа в сравнении с больными без ренальной дисфункции.

3. Оценить особенности перестройки левых отделов сердца у больных кардиоренальным синдромом II типа по данным эхокардиографического исследования и маркеров фиброза.

4. Дать характеристику структурно-функциональной перестройки артериальной стенки у больных кардиоренальным синдромом II типа в сравнении с больными ХСН без ренальной дисфункции.

5. Изучить эффективность и безопасность применения триметазида в лечении больных ХСН и ИБС в сочетании с ХБП 3-й стадии.

Гипотеза исследования: в условиях ренальной дисфункции на фоне множественной коморбидной патологии течение ХСН и ремоделирование

органов-мишеней имеет определенные особенности, которые требуют особого подхода к диагностике данных состояний и выбору терапии с учетом наличия при ее назначении нефропротективного эффекта.

Новизна исследования. В проведенном диссертационном исследовании было установлено, что частота встречаемости ХБП у больных ХСН с ее оценкой по расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) (СКD-EPI), основанной на сывороточном креатинине, составляет 40,7 %. Инновационным в работе явилось использование новых маркеров поражения клубочкового аппарата и канальцевых нарушений, что статистически значимо показало более высокую частоту ренальной дисфункции у больных ХСН – 52,5 % по данным pСКФ (СКD-EPI), основанной на цистатине С в сыворотке крови, 54,9 % – по оценке молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1) в моче и 63,6 % – по данным UACR > 30 мг/г.

Важным выводом работы стало определение закономерностей формирования ХСН у больных кардиоренальным синдромом II типа в условиях высокой частоты коморбидной патологии – ИБС, АГ, сахарный диабет 2-го типа. ХСН на фоне ХБП характеризовалась более выраженными нарушениями диастолической функции при сохранной ФВ ЛЖ у 71,2 % больных за счет повышенного коллагенообразования с его оценкой по концентрации универсального маркера фиброза в крови TIMP-1, более тяжелым течением по концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), в сравнении с больными без ренальной дисфункции.

Снижение фильтрационной функции почек у больных ХСН ассоциировано с развитием и прогрессированием ГЛЖ, а также с повышением истинной жесткости артерий.

Представляют большой научный интерес выводы о том, что ХСН вносит не меньший негативный вклад, чем ХБП, в развитие канальцевых нарушений. При этом клубочковая дисфункция при ХСН и ХБП характеризовалась более выраженными нарушениями фильтрационной функции почек в сравнении с больными ХСН и pСКФсге выше 60 мл/мин/1,73 м².

Впервые у больных ХСН ишемической этиологии и ХБП 3-й стадии выявлены нефропротективный эффект триметазида и его способность обеспечивать регресс ГЛЖ.

Практическая значимость. В целях ранней диагностики ренальной дисфункции и профилактики ее прогрессирования у больных ХСН на фоне ИБС и АГ рекомендуется определение не только рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, но и рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на определении цистатина С крови, а также оценка UACR в утренней порции мочи и КІМ-1 в моче.

У больных ХСН и кардиоренальным синдромом II типа рекомендуется оценивать состояние органов-мишеней с целью своевременной коррекции их перестройки. Методами выбора для выявления ранней структурно-функциональной перестройки артерий следует избрать определение сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (САVІ1) по данным сфигмоплетизмометрии, значение которого не зависит от уровня артериального давления (АД), и определение ТІМР-1 в крови, отражающего процесс коллагенообразования в тканях.

Для лечения стенокардии и ХСН у больных ХБП 3-й стадии дополнительно может быть назначен препарат триметазидин, обладающий нефропротективным и вазопротективным эффектами.

Положения, выносимые на защиту:

1. В зависимости от метода оценки состояния клубочкового аппарата почек и тубулоинтерстициальных структур частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ХСН в сочетании с ИБС и АГ различна: по данным рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, – 40,7 %; по результатам рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на цистатине С в сыворотке крови, – 52,5 %, по оценке КІМ-1 – 54,9 %, по UACR > 30 мг/г – 63,6 %. Более тяжелая ХСН преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ и выраженными диастолическими нарушениями левого желудочка в условиях высокой частоты

коморбидной патологии формируется у больных кардиоренальным синдромом II типа.

2. Поражение органов-мишеней у больных ХСН с ХБП представлено ремоделированием сердца с ГЛЖ и повышенным коллагенообразованием в миокарде, перестройкой артерий, проявляющейся увеличением их истинной жесткости. Выраженность канальцевых нарушений определяется не только наличием ХБП, но и развитием и тяжестью ХСН.

3. С целью обеспечения не только антиишемического и антиангинального эффектов, но и нефро- и вазопротективного действия в сочетании с коррекцией ГЛЖ дополнительным препаратом для лечения стенокардии и ХСН у больных ХБП 3-й стадии может быть избран триметазидин.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе терапевтических отделений и кардиологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн» и первичного сосудистого отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье». Материалы работы также внедрены в рабочую программу дисциплины «Пропедевтика внутренних болезней № 2» и используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России).

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации – 115030310059.

Апробация работы. Полученные данные в ходе диссертационного исследования были доложены в виде устных и постречных докладов на Европейской конференции по ХСН (Греция, Афины, 2014), Всероссийской конференции по сердечной недостаточности (Москва, 2014), Европейском кардиологическом конгрессе (Германия, Мюнхен, 2018).

Публикации. Результаты работы опубликованы в 3 статьях, входящих в базу данных Scopus, Web of Science и список ВАК, остальные публикации представлены в международной печати на английском языке.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Совместно с научным руководителем автором была разработана гипотеза исследования, самостоятельно разработан дизайн, скрининговые карты больных и карты наблюдения за больными, которые были включены на второй этап исследования. Соискатель лично проводила выборку больных для первого этапа исследования, осуществляла деление больных на группы в зависимости от наличия и отсутствия ХБП с учетом критериев отбора. На втором этапе автор самостоятельно осуществляла рандомизацию пациентов для определения эффективности и безопасности исследуемой терапии. Клиническое обследование больных, ЭКГ, ВЭМ, суточное мониторирование ЭКГ, объемную сфигмоплетизмографию, назначение и интерпретация эхокардиографии, лабораторных исследований диссертант выполняла самостоятельно. Все показатели, включенных в исследовании больных, автор лично заносила, кроме карт на бумажном носителе, в собственную электронную базу данных, систематизировала их и проводила статистическую обработку.

Все публикации, автореферат, собственно диссертацию соискатель написал самостоятельно.

Структура и объем работы. Диссертация написана на русском языке. Объем диссертации составляет 144 страницы текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, первая глава – обзор литературы,

вторая глава – материалы и методы, третья и четвертая главы – собственные результаты, пятая глава – обсуждение, далее представлены выводы, практические рекомендации и список литературы, с включением 244 иностранных источников, 43 – российских авторов. Часть результатов исследования представлена в виде 18 таблиц и 9 рисунков.

I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Масштабные наблюдательные исследования последних лет показали, что ХСН приобретает характер неинфекционной эпидемии и становится не только медицинской проблемой, но и общечеловеческой, угрожающей увеличением риска неблагоприятных исходов и, соответственно, затрат на их лечение и профилактику. В развитых странах мира распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5–2,0 % [6, 39, 63, 188].

Проблема ХСН занимает ведущее место в кардиологии. Это связано с несколькими причинами:

- постоянно увеличивающимся числом пациентов;
- неблагоприятным течением заболевания;
- крайне высокой смертностью, несмотря на внедрение в практику современных методов лечения [64, 145].

Новые научные данные последнего десятилетия указывают на то, что в формировании ХБП и ХСН все более значимую роль начинают играть коморбидные заболевания и состояния, такие как метаболический синдром и нарушения углеводного обмена, начиная с предиабета, повышение АД в рамках гипертонической болезни и вторичных АГ, избыточная масса тела и выраженное ожирение, а также такие факторы риска, как курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем и другие [66, 254].

В 2007 году был предложен термин «кардиоренальный синдром» с делением на 5 типов, который, как предполагалось, более точно отражает взаимосвязь между острой, хронической сердечно-сосудистой патологией, а также в рамках системных заболеваний, с ренальной дисфункцией, представленной острым или хроническим почечным повреждением, как в прямом, так и обратном направлении [24, 34]. Одним из аргументов необходимости выделения термина «кардиоренальный синдром» стало

значительное увеличение распространенности в мировом масштабе как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ХБП, [7, 23, 125, 221].

ХСН и ХБП объединяют не только возрастающая частота встречаемости в популяции, но и общие факторы риска, этиологические причины, патогенетически взаимосвязанные механизмы, некоторые медикаментозные воздействия. [263].

В литературе в последние годы нередко встречается термин «кардиоренальный континуум», который представляет тесные взаимосвязи между ХСН и ХБП на каждом этапе их формирования: от факторов риска до терминальных состояний [24, 33, 42, 169].

Утверждается системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений в последние годы. I. Muhlberg и соавт. установили наличие 280 генов, имеющих значение в формировании кардиоренальных связей на основании подробного поиска в литературе. Первое место заняли гены ренин-ангиотензиновой системы [183].

1.2. Распространенность хронической болезни почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Распространенность ХБП среди больных с ХСН колеблется от 9,3 [61, 85] до 66,5 % [260].

По данным В.А. Серова и соавт. распространенность ХБП среди больных ХСН составила 34,4 % [33]. Гендерный анализ показал, что в большинстве исследований чаще у мужчин с ХСН наблюдается нарушение фильтрационной функции почек, чем у женщин, но увеличение частоты встречаемости ХБП отмечено и в женской популяции с ХСН.

Кроме выше сказанного, эпидемиология ХСН имеет расовые различия. Так, F.C. Drosius и соавт. выявили СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² у 68 % белых с ХСН и у 54 % афро-американцев, причем риск смертельных событий увеличивался на 15 % у белых и на 10 % у лиц негроидной расы при

возрастнии концентрации сывороточного креатинина на каждые 50 мкмоль/л [61].

Развитие ХБП у больных, у которых первично сформировалась ХСН, как осложнение кардиоваскулярных и коморбидных заболеваний, рассматривается как кардиоренальный синдром 2-го типа, в основе которого лежат единые патогенетические механизмы: от активации нейрогуморальных систем до возникновения и прогрессирования фиброза в тканях и органах [22, 91, 214].

В свою очередь, развитие и усугубление фильтрационной функции почек, а как показывают наблюдательные длительные исследования последних лет, и нарушение функционирования канальцевого аппарата почек, ведет к дальнейшему прогрессированию ХСН, поражению других органов и систем, увеличению частоты госпитализаций, связанных с ее декомпенсацией, и смертельных исходов [8, 14, 13, 30, 37, 43, 154].

1.3. Развитие кардиоренальных взаимоотношений

1.3.1. Определение кардиоренальных взаимоотношений

По данным литературы выделяют следующие варианты кардиоренальных взаимоотношений [11, 12, 38]:

- кардиоренальный континуум как патофизиологическая концепция;
- кардиоренальный синдром как клиническая концепция.

Кардиоренальный континуум является патофизиологическим континуумом, в котором почка может быть как причиной сердечно-сосудистого заболевания, так и жертвой последнего.

В Санкт-Петербургской школе, возглавляемой академиком РАН Ю.В. Наточиним, физиологи-нефрологи представили почку не как орган-мишень, а как активно функционирующий орган, у которого неэксреторные функции непосредственно задействованы в патогенезе самой сердечно-сосудистой болезни [36].

Определение кардиоренального синдрома было представлено на согласительной конференции по кардиоренальному синдрому под руководством Acute Dialysis Quality Initiative, но и сегодня у кардиологов и нефрологов существуют различные взгляды на анализируемую проблему [38, 213].

Классификация кардиоренального синдрома была представлена С. Ronco и соавт. [214]:

1-й тип – острый кардиоренальный синдром: тяжелое нарушение функции сердца (кардиогенный шок, декомпенсация хронической сердечной недостаточности) приводит к острому почечному повреждению;

2-й тип – хронический кардиоренальный синдром: хроническая сердечная недостаточность приводит к ухудшению функции почек (хроническая болезнь почек);

3-й тип – острый ренокардиальный синдром: острое быстро прогрессирующее повреждение почек (тромбоз почечных артерий, острый гломерулонефрит) приводит к острой сердечной недостаточности, в том числе на фоне тяжелых желудочковых нарушений ритма;

4-й тип – хронический ренокардиальный синдром: длительное снижение фильтрационной функции почек приводит к ХСН, обусловленной, как развитием ГЛЖ, так и дилатацией левых отделов сердца, с различными вариантами миокардиальной дисфункции;

5-й тип – вторичный кардиоренальный синдром: системная патология (например, сепсис) приводит к миокардиальному повреждению, снижению СКФ и канальцевой дисфункции.

1.3.2. Морфология и патогенетические механизмы кардиоренального континуума

Н. Yoshida и соавт., изучив у пациентов среднего возраста с нормотензией и тяжелой застойной ХСН биопсии почек, получили данные о

морфологической картине «сердечной» нефропатии [276]. Мезангиолитическая дегенерация представляется типичной чертой гистологической картины биоптатов почек при ХСН, характеризующаяся гипертрофией и патологической структурной и функциональной перестройкой клубочков.

Повышение давления в клубочках почек при ХСН авторы аргументируют тем, что в биоптатах почек имеется их гиперемия при окрашивании и расширение капилляров клубочков.

Ряд исследователей не исключают, что в формировании ХБП при ХСН может играть роль неспецифическое воспаление. Инфильтрация клубочков лейкоцитами и макрофагами является отражением этой реакции [20].

Ишемия почек как следствие вазоконстрикции, вызванной активацией нейрогуморальных систем при ХСН, является еще одним патогенетическим механизмом изменений мезангиальных структур почек в сочетании с их разрушением [139].

Следовательно, характерной чертой течения ХСН является нарушение кровоснабжения почек [25, 163]. При возникновении ХБП у больных ХСН запускается «порочный» круг» поддержания некоторых неблагоприятных механизмов прогрессирования недостаточности кровообращения, которые, в свою очередь для почек являются компенсаторными реакциями. Так, активация тканевой РААС в клубочках почек утяжеляет течение ХСН, но способствует поддержанию более высокого уровня СКФ, необходимого для адекватной работы клубочков. Длительное поддержание высокого уровня ангиотензина II в клубочках ведет, с одной стороны к нарастанию задержки натрия и воды в организме, с другой стороны, к хронической внутриклубочковой гипертензии и повышенному коллагенообразованию не только в почках, но и других органах и тканях.

Повышение давления в клубочках является самостоятельным механизмом фиброза и склероза нефронов и механически повреждает фенестрированный эндотелий гломерулярных капилляров, мезангиальные клетки и подоциты [21].

1.3.3. Почечная дисфункция у больных ХСН как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых событий

Важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных ХСН является нарушенная функция почек, и даже более значимым, чем тяжесть сердечной недостаточности и фракция выброса левого желудочка. При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и сниженной систолической функции ЛЖ риск смертности увеличивается в 2,1 раза, в 3,8 раза возрастает риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности [46, 83, 171].

Снижение СКФ является – это независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [35, 102, 251].

Недавние исследования показали, что у людей с нарушенной работой почек риск инфаркта, инсульта и декомпенсации ХСН возрастает значительно [5, 10, 15, 93, 98, 116, 223, 242].

Иными словами, именно состояние почек в первую очередь определяет «молодость» сердечно-сосудистой системы и организма в целом.

Механизмами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХБП являются не только развитие порочного круга активации РААС и симпатoadреналовой системы (САС), обеспечивающего дополнительную вазоконстрикцию и ишемию органов и тканей, в том числе сердечно-сосудистой системы, прогрессирование окислительного стресса, но и нарастание апоптоза и коллагенообразования в миокарде, что ведет к нарушению функций левого желудочка и развитию ишемических событий, прогрессированию ХСН и смертельных исходов.

1.4. Маркеры почечной дисфункции

1.4.1. Клубочковая дисфункция

Оценка функции почек клиренсовыми методами (по клиренсу вводимых в кровь экзогенных веществ: ⁵¹Cr-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота),

инулина, ^{125}I -йоталамата или йогексола, $^{99\text{mTc}}\text{DTPA}$ (диэтилентриаминопентауксусная кислота) является золотым стандартом изучения клубочковой дисфункции, отражающим фильтрационную функцию почек. Но данные методики технически сложны, отличаются высокой стоимостью и используются в тех случаях, когда необходимо с высокой точностью показать значение СКФ (у больных, которым планируется назначить нефротоксичные препараты, или оценить состояние почек у лиц, которые дали согласие на пересадку донорской почки), и в научных целях.

Другим способом является метод оценки СКФ по клиренсу эндогенного вещества – креатинина. Естественным образом эндогенный креатинин поступает в кровь в процессе самообновления мышечной ткани. Проба Реберга – Тареева, основанная на сборе мочи в течение 24 ч, используется для реализации этого метода. При выполнении пробы производится сбор мочи в течение суток с оценкой ее суточного объема. Обязательным условием пробы является определение сывороточного креатинина после сбора суточной мочи, а также креатинина в моче, собранной в течение суток. Для расчета СКФ применяется специальная формула. На площадь поверхности тела пациента необходимо стандартизировать полученный результат.

Накопленный клинический опыт применения пробы Реберга – Тареева показал, что данный метод имеет ряд значительных недостатков, а именно:

1. Концентрация креатинина в крови и моче может в ряде случаев не соответствовать истинным значениям, так как на ее уровень влияют такие факторы, как возраст, половая принадлежность, энергетические процессы в мышцах, лекарственные препараты, нарушения водно-электролитного баланса. Из-за большого функционального резерва почек концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует, что также негативно отражается на точности результата пробы.

2. Более высокие уровни СКФ, не соответствующие истинным значениям, могут быть получены, когда имеет место более выраженная секреция

креатинина в канальцах, не редко представляющая собой компенсаторную реакцию в ответ на снижение фильтрационной функции почек. При каких-либо острых изменениях функции почек сывороточный креатинин недостаточно точно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилизация состояния, что чаще всего происходит только спустя два-три дня после инициации поражения.

3. Для амбулаторных пациентов, сбор суточной мочи представляет определенные затруднения.

4. С неточным измерением объема мочи, с неправильным ее сбором высокая вероятность ошибки.

Суточный диурез должен быть достаточным (не менее 1000 мл) для точности пробы [168, 258].

Поэтому в последние годы в рутинной практике для определения СКФ все чаще применяются расчетные методы клубочковой фильтрации с использованием специальных формул, такие как Кокрофта – Голта, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [224].

Но и эти расчетные формулы для определения СКФ также имеют свои недостатки [104, 159].

Значительно усложняет расчеты то условие, что при использовании формулы Кокрофта – Голта полученное значение СКФ для представления корректного результата следует рассчитать к площади поверхности тела больного [62].

При истинной СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² применение формулы MDRD дает неточные (заниженные) результаты [131, 235]. у представителей монголоидной расы формула MDRD неточно отражает уровень СКФ, также у ряда этносов [132], что для многонационального населения России актуально.

Более того, существуют ситуации, в которых использование расчетных формул СКФ некорректно, так как в этих случаях результаты будут заведомо искажены [250, 269], а именно:

1. Нестандартные размеры тела (ситуации, при которых площадь поверхности тела не соответствует истинной).
2. Снижение ИМТ менее 17 кг/м^2 или увеличение более 40 кг/м^2 .
3. Дегенеративные заболевания скелетной мускулатуры, протекающие с дистрофией мышечной ткани.
4. Лица, соблюдающие вегетарианскую диету.
5. Острое повреждение почек на фоне собственно заболеваний почек или при воздействии токсических веществ [25, 26].
6. Параплегия и квадриплегия.
7. В дебюте гемо- и перитонеального диализа.
8. При решении вопроса о трансплантации почки.
9. Для оценки необходимости и определении дозы при назначении нефротоксичных препаратов и лекарственных средств, выводимых почками.
10. Беременность.

К высокочувствительным маркерам хронического повреждения паренхимы почек СКФ нельзя причислить, но на сегодняшний день она является пока наиболее удобным и валидизированным методом для определения наличия ХБП наряду с увеличением экскреции белка с мочой [36].

В ситуациях, когда расчетная СКФ неприменима, альтернативным методом считается определение в сыворотке крови цистатина С и, соответственно, формула оценки СКФ, основанная на данном показателе [87, 96].

Определение цистатина С в крови было одобрено для оценки фильтрационной функции почек в 2004 году. Цистатин С – это фермент белкового происхождения, который производится в различных органах и тканях, но не синтезируется в почках, стабильно выделяется в кровь, распадается на метаболиты полностью в канальцевом аппарате почек.

Накопленный опыт больших наблюдательных и РКИ показал, что метод оценки СКФ на основании определения цистатина С в крови имеет более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с определением сывороточного креатинина у лиц старше 16 лет [162, 166, 207].

Так имеются данные о том, что при туболоинтерстициальном некрозе чувствительность определения концентрации цистатина С в крови для оценки острого почечного повреждения составила 86 %, а специфичность – 82 %. Эти показатели значительно превысили соответствующие значения при определении сывороточного креатинина с этой же целью [264]. Более точные показатели СКФ при остром почечном повреждении позволяют более точно определить потребность в заместительной терапии. Авторы указывают также, что определение цистатина С в крови является не только более точным, но и более ранним показателем, отражающим снижение фильтрационной функции почек. Эта особенность цистатина С крови как маркера снижения СКФ связана с тем, что его концентрация не зависит от пола и возраста (кроме детей до 1 года), от метаболизма в скелетной мускулатуре, фермент не реабсорбируется и не секретировается в канальцах почек.

Кроме этого, увеличение цистатина С в крови – предиктор не только неблагоприятных событий с позиции повреждения почек, но и риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, например, у больных ХСН [60, 79, 210, 230].

Контроль положительных или неблагоприятных эффектов препаратов в лечении ХСН преимущественно оценивается по динамике сывороточного креатинина и/или СКФ или клиренса креатинина [153, 204]. Такой контроль нередко поздно отражает уже развившееся почечное повреждение [87, 181, 204, 273].

Использование цистатина С с целью оценки динамики фильтрационной функции почек на фоне лечения ИБС, ХСН в рутинной практике практически не встречается и недостаточно представлено в научных исследованиях [229].

1.4.2. Маркеры канальцевой дисфункции

Оценка канальцевых нарушений – одно из самых недостаточно валидизированных направлений определения почечной дисфункции [17, 32, 16].

В ряде исследований для оценки преимущественно острых канальцевых нарушений использовались такие маркеры, как KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1), NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2), IGFBP7 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) и другие [4, 19, 76, 118, 121, 142, 160].

KIM-1, один из самых изученных показателей канальцевой дисфункции, представляет собой трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина [128]. Первые упоминания о биомаркере KIM-1 были представлены в 1998 году.

В норме содержание KIM-1 в почках регистрируется на минимальном уровне, при экспериментальной ишемии почек концентрация данного маркера в проксимальных канальцах начинает стремительно нарастать, опережая значительно повышение маркеров нарушения фильтрационной функции клубочков [255, 256].

В клиническом исследовании значительное увеличение KIM-1 было продемонстрировано у больных с острым тубулоинтерстициальным некрозом в 2002 году [122]. Авторы показали, что у 7 больных с острым канальцевым некрозом концентрация KIM-1 была значительно выше, чем у 16 пациентов с острым повреждением клубочкового аппарата почек: 2,9 против 0,63 нг/мл.

В одной из работ было найдено, что у 123 пациентов, подлежащих кардиохирургическому вмешательству, с высоким риском канальцевых нарушений, еще до оперативного вмешательства было зарегистрировано повышение концентрации KIM-1 [136].

Интересные данные были представлены в исследовании, в котором у 63 больных с трансплантацией почек определяли, наряду с биопсией почек и маркерами снижения фильтрационной функции, показатели, отражающие канальцевые нарушения, такие как KIM-1, NGAL и ИЛ-18 в моче [240]. Многофакторный анализ показал, что по мере увеличения KIM-1 в моче значительно увеличивалась частота смертельных исходов.

У больных с недиабетической нефропатией, протекающей с выраженной протеинурией, было также обнаружено значительное увеличение концентрации КИМ-1 в крови [103]. Причем увеличение КИМ-1 имело прямые статистически значимые корреляции с выраженностью протеинурии, а при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) снижался, как уровень протеинурии, так и КИМ-1. Однако авторы исследования выявили, что даже устранение протеинурии не обеспечивало достижение концентрации КИМ-1 до референсных значений, что предполагает более медленный регресс канальцевых нарушений в сравнении с клубочковыми.

Одним из этапов изучения маркера канальцевых нарушений КИМ-1 была его оценка у больных ХСН. Так, С.G. Jungbauer и соавт. обнаружили значительное увеличение концентрации КИМ-1 у пациентов с ХСН [132]. Причем возрастание уровня КИМ-1 коррелировало со снижением ФВ ЛЖ, а сам маркер был триггером увеличения риска общей смертности и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. С.G. Jungbauer и соавт. выдвинули предположение, что у пациентов ХСН с нормальной клубочковой фильтрацией могут регистрироваться канальцевые нарушения.

Следовательно, проведенные клинические исследования показали, что увеличение концентрации КИМ-1 может быть использовано как диагностический критерий не только ренальной дисфункции, но и ХСН, который отражает тяжесть процесса, а также обладает собственной прогностической значимостью [59, 217, 200, 270].

Однако данный показатель в литературе не представлен как маркер, отражающий позитивное или негативное действие препаратов как для лечения ХБП, так и для терапии ХСН.

С учетом того, что у ряда больных ХСН канальцевые нарушения первичны по отношению к клубочковой дисфункции, контроль их динамики не менее важен, чем, например, СКФ, для оценки действия препаратов, используемых в лечении ИБС и ХСН.

1.5. Рекомендуемая терапия больных ИБС и ХСН, оценка ее ренопротективного эффекта

1.5.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

У больных ХБП выбор терапии ХСН всегда вызывает в клинической практике определенные трудности [9].

ИАПФ – один из основных классов препаратов, применяемый в лечении ХСН, как с целью улучшения клинического состояния, так и обеспечения благоприятного прогноза. Эта группа препаратов подавляет образование ангиотензина II в тканях за счет ингибирования действия ангиотензинпревращающего фермента и опосредованно блокирует активность САС, системы разрушения брадикинина.

Органопротективные свойства ИАПФ и их способность улучшать прогноз у больных ИБС и ХСН доказаны в ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований, таких как HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) с рамиприлом, CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) с эналаприлом, EUROPA (A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) с периндоприлом, AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) с рамиприлом, SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) с каптоприлом и другие [77, 109, 155, 190, 232].

Препараты ИАПФ должны быть использованы при любой стадии ХСН, любом ФК [220]. Чем раньше начинается терапия ИАПФ, тем больше выражена их эффективность как в отношении улучшения клинического состояния, так и в отношении прогноза.

Информация о влиянии ИАПФ на прогноз больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ограничена РКИ PER-CHF (The perindopril in elderly people with chronic heart failure), в котором периндоприл оценивался у пожилых больных с ФВ

ЛЖ > 40 % [74]. Полученные данные были неоднозначны и до сих пор подвергаются критике [73].

Нефропротективные эффекты ИАПФ хорошо известны по многочисленным исследованиям, таким как ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) при использовании периндоприла у больных СД 2-го типа, субанализ РКИ HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) при применении рамиприла у больных высокого сердечно-сосудистого риска и ХБП и другим, и не вызывают сомнений у больных как АГ, так и ИБС и ХСН [110, 161, 184, 282].

У 5–15 % больных ХСН на фоне приема ИАПФ возможно повышение уровня креатинина [27]. Особенно опасно развитие нарушений фильтрационной функции почек у больных с исходной гипонатриемией.

Назначение ИАПФ должно также проводиться с учетом элиминации препарата (лизиноприл выводится через почки в неизменном виде), а при повышении клиренса креатинина должна корректироваться доза [218].

1.5.2. Антагонисты рецепторов ангиотензина II

В современных рекомендациях при ИБС антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) стоят в одном ряду с ИАПФ как препараты, улучшающие прогноз [106, 107, 182].

В лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в РКИ были исследованы и продемонстрировали снижение риска общей смертности и госпитализаций такие препараты, как лозартан в исследовании ELITE II (Losartan Heart Failure Survival Study) и HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan), валсартан в исследовании VAL-HeFT (Valsartan-Heart Failure Trial), кандесартан в исследовании CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [143, 150, 167, 203, 205]. Особенно выраженный положительный эффект был отмечен в группе больных, у которых ранее не проводилась терапия ИАПФ [84].

Установлено также, что использование валсартана у больных инфарктом миокарда (ИМ) снижает риск смертельных исходов как в краткосрочном, так и долгосрочном прогнозе, применение телмисартана у больных высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе АГ, обеспечивает снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, прием ирбесартана и олмесартана тормозит прогрессирование диабетической нефропатии [29, 174, 178, 263].

Среди АРА только при использовании кандесартана в РКИ SHARM-Preserved у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ улучшался прогноз за счет снижения риска госпитализаций, связанных с ХСН [44, 277].

АРА способны предотвращать фибрилляцию предсердий одинаково как у пациентов со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 40\%$) [70, 126].

АРА, как показали РКИ, обеспечивают нефропротективный эффект как у больных АГ, так и при ИБС и ХСН [156, 222].

Тем не менее, как и при назначении ИАПФ, при приеме АРА можно ожидать ухудшения функции почек, которое может проявляться гиперкалиемией более 5,5 ммоль/л, увеличением сывороточного креатинина более чем на 100% в сравнении с предыдущим определением или более 310 мкмоль/л, а также снижением рСКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² [27,138]. В этом случае блокаторы РААС отменяются.

1.5.3. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Долгое время к АМКР в лечении ХСН было настороженное отношение из-за их способности вызывать выраженную гиперкалиемию, особенно в комбинации с ИАПФ или АРА. С другой стороны, подавление образования альдостерона при назначении АМКР не только снижало активность РААС, улучшало клиническое состояние больных, но и обеспечивало антифибротический эффект.

Первое РКИ, выполненное с целью изучения эффективности АМКР спиронолактона, было РКИ RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [224]. На большом контингенте больных ХСН было показано, что применение

спиронолактона в небольших дозах (в среднем 27,5 мг в сутки) в сочетании с комплексной терапией ХСН (диуретики, БАБ, ИАПФ) снижает общую смертность на 30 %. При этом использование АМКР в таких дозах в сочетании с терапией ИАПФ не повлекло за собой развития осложнений у подавляющего большинства больных. Это позволило рекомендовать АМКР как препараты, способные улучшить прогноз и качество жизни больных с ХСН [192].

В настоящее время препаратом выбора среди АМКР в лечении больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ является высокоселективный АМКР – эплеренон, который обладает значительно меньшим спектром побочных эффектов, нежели спиронолактон, реже вызывает снижение клубочковой фильтрации и гиперкалиемию [27].

Доказательная база благоприятного влияния эплеренона на прогноз больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ представлена в РКИ EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) [151]. В субанализе данного исследования также продемонстрировано, что положительный эффект эплеренона сохраняется и у больных ХСН с ХБП [97].

В РКИ TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function with an Aldosterone Antagonist) при приеме спиронолактона у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ отмечено снижение риска госпитализаций из-за ХСН без статистически значимого влияния на смертность.

У больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и ХБП, несмотря на некоторое увеличение креатинина сыворотки крови, сохраняется благоприятное влияние на прогноз спиронолактона по данным субанализа TOPCAT [57].

В рекомендациях ОССН по ХСН отмечается, что при назначении АМКР следует контролировать функцию почек через 2 недели после их назначения при концентрации креатинина сыворотки более 130 мкмоль/л, при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², уровень калия крови при его повышении более 5,2 ммоль/л [27].

1.5.4. Ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибиторы

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II и ингибиторы неприлизина (АРНИ) – новый класс препаратов, который используется в лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Надмолекулярный комплекс, включающий антагонист рецепторов АТ II – валсартан, и ингибитор фермента неприлизина – сакубитрил, обеспечивающий активацию и благоприятные эффекты натрийуретических пептидов, был исследован в РКИ PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) у больных ХСН с ФВ ЛЖ < 40% в сравнении с эналаприлом [234]. Препарат обеспечил статистически значимое снижение общей, сердечно-сосудистой и внезапной смерти в сравнении с эналаприлом.

Более того, субанализ РКИ PARADIGM-HF показал, что препарат сохраняет свое благоприятное влияние на прогноз и у больных с ХБП при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [197].

При использовании валсартана/сакубитрила отмечалась меньшая частота нарушения функции почек по сравнению с эналаприлом [82]. Применение АРНИ вместо иАПФ при сопутствующих нарушениях функции почек способствует лучшему контролю креатинина и СКФ, достоверно понижает уровень мочевой кислоты и риск формирования терминальной ХБП, которая требует остановки терапии [272]. Обращает на себя внимание тот факт, что даже при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² данный препарат может быть назначен при минимальной дозе с последующим ее титрованием [137].

Возможность применения класса АРНИ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в настоящее время изучается в РКИ PARAGON (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction) и ряде других исследований [135, 233].

1.5.5. Бета-адреноблокаторы

Крупномасштабные международные исследования CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) с бисопрололом, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study) с карведилолом, MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure) с метопрололом сукцинатом и SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) с небивололом утвердили в качестве препаратов первого ряда, наряду с блокаторами РААС, бета-адреноблокаторы для лечения пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, подтвердив их безопасность и эффективность [124, 191, 257, 268].

Потенциально БАБ могут улучшать течение ХСН благодаря нескольким механизмам: замедлению частоты сердечных сокращений сердца и в результате этого улучшению диастолического наполнения ЛЖ, уменьшению гипертрофии ЛЖ, снижению прямого токсического эффекта норадреналина и угнетению высвобождения ренина [193].

Отказ от применения БАБ уменьшает шансы пациента на благоприятный исход, так как в настоящий момент БАБ являются эффективным классом лекарственных средств при ХСН в отношении снижения смертности [78, 281].

Использование БАБ для лечения больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ограничено субанализом РКИ SENIORS, в котором были представлены данные о том, что небиволол у пожилых больных при ФВ ЛЖ более 40 % не утрачивает благоприятного влияния на прогноз [257].

Еще одним аргументом в пользу БАБ для лечения больных с сохраненной ФВ ЛЖ являются результаты метаанализа РКИ Н. Fukuta и соавт., в котором среди всех препаратов, используемых в лечении ХСН, только БАБ обеспечили статистически значимое снижение риска общей смертности на 21 % [111].

У больных ХСН, независимо от ФВ ЛЖ, любые БАБ безопасны и оправданы при наличии стенокардии напряжения или мерцательной аритмии [65, 89, 196, 253].

Применение БАБ у больных ХСН с систолической дисфункцией и ХБП при СКФ < 60 мл/мин/1,73м² или при наличии протеинурии, как представлено в когортном исследовании T.I. Chang и соавт., продемонстрировало снижение общей смертности и госпитализаций из-за ХСН на 33 % [69]. Эти данные подтверждаются и в других работах [75].

Но следует помнить при назначении БАБ, что их использование, как и других препаратов, ограничено фармакокинетическими особенностями и способом элиминации. Так, применение БАБ бисопролола возможно до клиренса креатинина 20 мл/мин [55, 157].

1.5.6. Ингибиторы If-каналов синусового узла

У больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом, как представлено в современных рекомендациях, при неэффективности терапии блокаторами РААС и БАБ, при сохранении частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 70 ударов в 1 минуту рекомендуется использовать препарат ивабрадин, который относится к классу ингибиторов If-каналов синусового узла [27]. Ивабрадин может быть назначен вместо БАБ при их непереносимости или при наличии противопоказаний к их применению.

Этот препарат не только облегчает симптомы ХСН, но и улучшает прогноз, как было показано в РКИ SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment With the IF Inhibitor Ivabradine Trial) [239]. Прогностическое значение ивабрадина у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не доказано, но РКИ в этом направлении продолжаются [146, 219].

Обращает на себя внимание тот факт, что препарат может быть использован у больных ХБП, в том числе при тяжелых стадиях, до клиренса креатинина 15 мл/мин [144].

У больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в сочетании с ХБП при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² применение ивабрадина снижает риск возникновения сердечно-сосудистых событий без статистически значимого влияния на

концентрацию креатинина сыворотки крови [259] показал субанализ исследования SHIFT

Поэтому у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ХБП ивабрадин, наряду с блокаторами РААС и БАБ, может быть препаратом выбора.

1.5.7. Диуретики

Клиническая эффективность и необходимость петлевых диуретиков для лечения больных ХСН с синдромом задержки жидкости в организме доказана и не вызывает сомнений [27].

Петлевые диуретики могут назначаться больным ХСН практически при любой стадии ХБП при СКФ > 5 мл/мин/1,75 м² [1, 27].

Более того, анализ завершенных РКИ и метаанализ РКИ показал, что петлевые диуретики (торасемид) у больных ХСН могут снижать риск госпитализаций, связанных с ХСН [269].

В экспериментальных и клинических исследованиях при применении торасемида было продемонстрировано также торможение миокардиального фиброза [252, 265].

Так В. López и соавт. продемонстрировали на основании биоптатов межжелудочковой перегородки ЛЖ, что прием торасемида у больных ХСН II–IV ФК ассоциируется со статистически значимым снижением экспрессии проколлагена I типа и коллагена I типа, в отличие от применения фуросемида, при назначении которого влияние на коллагенообразование в тканях отсутствовало [165]. Антифибротический эффект торасемида авторы связывают с угнетением карбокситермальной протеиназы проколлагена I типа – фермента, который непосредственно участвует в процессе коллагенообразования, и активируется преимущественно чрезмерным образованием альдостерона.

Эксперты выделяют не только антифибротическое действие торасемида, но и антиальдостероновое, доказанное в экспериментальных и клинических исследованиях [45].

Тем не менее все петлевые диуретики в большей или меньшей степени ухудшают функцию почек, вызывая тяжелые, нередко необратимые изменения в канальцах почек [53, 94, 130]. При увеличении дозы петлевых диуретиков в значительной мере нарастает канальцевая дисфункция, которая в дальнейшем обеспечивает и клубочковые нарушения [95]. Поэтому многие эксперты считают, что необоснованное наращивание дозы петлевых диуретиков при ХСН – это путь к терминальной ХБП [86, 247].

1.5.8. Дополнительные препараты для лечения ХСН, улучшающие прогноз

Применение дигоксина при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ выступает на первый план наряду с блокаторами РААС и БАБ при наличии фибрилляции предсердий [27].

До сих пор ведется дискуссия о выборе дозы дигоксина для лечения больных ХСН. Определено, что доза дигоксина зависит массы тела: при массе тела более 85 кг доза дигоксина не должна превышать 0,375 мг в сутки, а при массе тела менее 60 кг - не более 0,125 мг в сутки [28, 47]. Применение более высоких доз дигоксина сопряжено с развитием дигиталисной интоксикации, тяжелых желудочковых нарушений ритма, что может негативно влиять на прогноз.

В проспективном исследовании DIG (the Digitalis Investigation Group), было найдено, что дигоксин у пациентов ХСН и синусовым ритмом не снижает риск смертельных исходов, обеспечивая лишь снижение риска госпитализаций на 30%, связанных с ХСН [27]. Дальнейшие субанализы исследования показали, что влияние дигоксина на прогноз у больных ХСН зависит от концентрации дигоксина в крови при его приеме.

В российских рекомендациях по ХСН указано, что по мере снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² доза дигоксина должна пропорционально уменьшаться [209]. Способность дигоксина к кумуляции у пожилых больных, особенно при снижении СКФ, требует снижения дозы дигоксина до 0,0625–0,125 мг в сутки.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК) изучались в РКИ GISSI-HF (Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure) у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ любой этиологии [246]. Было установлено, что омега-3-ПНЖК статистически значимо снижают риск общей смерти на 9 %.

У больных ХБП, в том числе с терминальной стадией и находящихся на диализе, есть данные о том, что омега-3-ПНЖК могут не только улучшать клинические симптомы, но и снижать риск возникновения сердечно-сосудистых событий [141, 158, 199, 241].

Нефропротективные эффекты данной группы препаратов изучены недостаточно.

1.6. Антиангинальные средства у больных ХСН и ИБС в сочетании с ХБП

1.6.1. Нитраты

Нитраты не рекомендуются для лечения ХСН, но могут быть использованы как вторая линия после БАБ и/или антагонистов кальция у больных стабильной стенокардией для обеспечения антиангинального и антиишемического эффекта [27, 206].

Одним из негативных эффектов длительного приема нитратов является развитие толерантности к ним [248].

Есть данные о том, что практически у 100 % больных, независимо от вида нитрата, через 6–12 месяцев при постоянном приеме развивается толерантность [113].

Вазодилатирующие эффекты нитратов также могут ухудшать качество жизни больных со стенокардией и ХСН, вызывая выраженную головную боль со снижением АД, рефлекторную тахикардию [185].

В литературе описан новый негативный механизм действия нитратов – поддержание и усугубление оксидативного стресса как патогенетического фактора прогрессирования ИБС и ХСН [81].

Существуют данные о том, что у больных ХБП вазодилатирующий эффект нитроглицерина может быть снижен [147].

1.6.2. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда

Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда противопоказаны больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ за исключением амлодипина и фелодипина, которые могут применяться не с целью лечения ХСН, а для коррекции коморбидных состояний (АГ, повышение давления в легочной артерии, стенокардия, клапанная регургитация) [27].

У больных стабильной стенокардией II ФК и выше антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут быть использованы дополнительно к БАБ или в качестве препаратов первого ряда при наличии противопоказаний или непереносимости БАБ, а также при ЧСС в пределах целевой [182].

Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда относятся к антиангинальным препаратам с гемодинамическим действием, характеризующимся выраженным снижением АД и рефлекторной тахикардией (у большинства препаратов) [114]. Поэтому у больных стабильной стенокардией с нормальным АД или склонностью к гипотонии использование данной группы препаратов ограничено.

В ряде исследований доказаны нефропротективные эффекты антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных как АГ, так и ХБП [161, 266]. Но эти эффекты менее выражены в сравнении с блокаторами РААС [249].

1.6.3. Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда

Блокаторы медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда, урежающие ЧСС (верапамил и дилтиазем), не могут быть использованы в лечении ХСН как с низкой, так и с промежуточной ФВ ЛЖ, так как повышают риск развития отека легких и ухудшают клиническое течение [90].

Однако для больных стенокардией без признаков симптомов ХСН антагонисты кальция недигидропиридинового ряда могут быть препаратами первой линии при непереносимости БАБ или противопоказаниях к ним, облегчающими клиническую симптоматику и улучшающими качество жизни [182].

Имеются данные о том, что препараты данной группы обладают нефропротективными эффектами и могут быть назначены при наличии ХБП, особенно в дополнение к блокаторам РААС [54, 212]. Прием верапамила и дилтиазема возможен при любой стадии ХБП.

1.6.4. Триметазидин

Препарат триметазидин относится к группе миокардиальных цитопротекторов, за счет переключения окисления свободных жирных кислот на окисление глюкозы он увеличивает образование аденозинтрифосфата (АТФ) в кардиомиоците на 33 % [173].

Другими механизмами действия триметазида на клеточном уровне, как показано в экспериментальных исследованиях, являются сохранение

нормального функционирования митохондрий, подавление апоптоза кардиомиоцитов и снижение активности нейтрофилов, как участников формирования неспецифического воспаления в сосудах [164].

Препарат отличается отсутствием влияния на параметры системной гемодинамики, наличие высокой антиангинальной и антиишемической эффективности, благоприятное влияние на прогноз как у больных ИБС, так и при ХСН [279, 284, 176].

Триметазидин обладает наибольшей доказательной базой среди других миокардиальных цитопротекторов.

Накопленная доказательная база по эффективности триметазида при ИБС настолько убедительна, что препарат был включен в рекомендации как Российского кардиологического общества, так и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии [182].

Триметазидин является производным пиперазина (пиперизина дигидрохлорид). Он легко проникает через клеточные мембраны, так как находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях pH. Биодоступность триметазида – 90 %, так как после приема внутрь он абсорбируется из желудочно-кишечного тракта практически полностью, легко проникает через гистогематические барьеры, связь с белками плазмы крови – 16 %, выводится почками (около 60 % – в неизменном виде) [120]. Учитывая такой путь элиминации триметазида, рекомендуется снижение его дозы при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² до 35 мг в сутки при однократном приеме, а при снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² применение препарата противопоказано [119].

Несмотря на такое ограничение применения триметазида при снижении СКФ, в последние годы появился ряд исследований, в которых триметазидин предотвращал развитие острого повреждения почек [51, 187]. Есть данные о том, что препарат способен предотвращать контрастиндуцированную нефропатию, а также ОПП при шоке и сепсисе [72, 127].

1.6.5. Ранолозин

Препарат ранолозин относится также к группе миокардиальных цитопротекторов с антиангинальным и антиишемическим действием, который разрешает проблемы энергетического кризиса в кардиомиоцитах за счет активации позднего тока в натриевых каналах [50]. Предполагается, что ранолозин улучшает функцию диастолы, предотвращая и (или) уменьшая индуцированный ишемией переизбыток Ca^{2+} посредством угнетения позднего тока I_{Na} .

На основании выполненных РКИ в рекомендациях Американской коллегии кардиологов препарат ранолозин для больных стенокардией рекомендуется применять дополнительно к БАБ при их недостаточной антиангинальной эффективности или вместо БАБ при наличии противопоказаний к ним [67].

Препарат обладает особым свойством – статистически значимо улучшать углеводный обмен, снижать гликированный гемоглобин у больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [180].

Субанализ РКИ MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes) показал, что ранолозин снижает уровень натрийуретических пептидов и может быть полезен у больных ХСН [194]. В другом субанализе этого РКИ был обнаружен антиаритмический эффект ранолозина в отношении как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий [186, 226].

В настоящее время продолжаются РКИ, в которых изучается возможность применения ранолозина у больных ХБП, в том числе находящихся на гемодиализе [176].

Применение препарата ограничено при клиренсе креатинина (КК) < 30 мл/мин.

1.6.6. Никорандил

Никорандил также относится к группе миокардиальных цитопротекторов с антиангинальным действием и включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по стабильной ИБС как препарат, улучшающий качество жизни [182].

Его действие обусловлено двумя механизмами: активация АТФ-зависимых калиевых каналов и донатор NO [243]. Препарат не влияет на сократимость миокарда, практически не изменяет ЧСС, снижает САД менее чем на 10 %, но противопоказан при САД < 100 мм рт. ст., ХСН III–IV ФК и в течение 3 месяцев после ИМ [244]. При этом ряд исследований показал, что никорандил может снижать смертность у больных ХСН ишемической этиологии [276].

В РКИ IONA (Impact of Nicorandil on Angina) никорандил обеспечил снижение риска смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда, внеплановых госпитализаций в связи с сердечной болью у пациентов со стабильной стенокардией на 17 % ($p = 0,014$) [129].

Фармакокинетика никорандила мало зависит от возраста больного, наличия патологии печени или почек, сопутствующей терапии, но при ХБП назначение его регламентируется как «с осторожностью».

Имеются единичные данные о том, что никорандил может предупреждать контрастиндуцированную нефропатию [271]. А вместе с ИАПФ никорандил проявляет дополнительный нефропротективный эффект [231].

1.7. Заключение

Таким образом, прогноз у больных кардиоренальным синдромом II типа, когда ХСН является триггером и фактором риска развития и прогрессирования ХБП, крайне неблагоприятный, характеризующийся не только увеличением риска смерти и госпитализаций из-за ХСН, но и развитием терминальной ХБП.

Распространенность кардиоренального синдрома II типа в популяции не изучена. Частота встречаемости ХБП при ХСН варьируется в широких пределах и связана с другой коморбидной патологией: сахарным диабетом, АГ, увеличением мочевой кислоты в крови и другими состояниями. Методы оценки СКФ как главного маркера ХБП имеют ряд ограничений, а альтернативные способы не включены в существующие рекомендации, что значительно затрудняет определение истинной частоты встречаемости ХБП у больных ХСН. Более того, вопрос о рассмотрении канальцевых нарушений как при нормальной, так и при сниженной СКФ в качестве критерия ХБП не разработан, хотя эти нарушения нередко регистрируются как первичные по отношению к СКФ.

Известно, что снижение СКФ у больных ХСН ассоциировано со структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца и артерий. Однако закономерности перестройки органов-мишеней у больных ХСН в условиях ХБП не изучены. Более того, данные о течении самой ХСН на фоне снижения фильтрационной функции почек и канальцевых нарушений весьма противоречивы.

Выбор средств для лечения ХСН у больных ХБП ограничивается не только фармакологическими особенностями препаратов, характеризующими путь элиминации их или метаболитов, но и негативным воздействием на клубочковый аппарат или функции канальцев, как, например, при использовании петлевых диуретиков и дигоксина. Другие препараты, используемые как лекарственные средства первой линии для лечения ХСН, такие как ИАПФ, АРА и АМКР, не только благоприятно влияющие на прогноз, но и обладающие нефропротективными свойствами, могут приводить к краткосрочному ухудшению функции почек, что требует их тщательного мониторинга. Влияние таких препаратов, используемых для лечения ХСН, как ивабрадин, омега-3-ПНЖК, на прогноз больных ХБП изучено недостаточно, их нефропротективные эффекты представлены лишь в единичных работах.

Применение антиангинальных препаратов, которые могут назначаться у больных ХСН на фоне ИБС, в условиях ХБП практически не исследовано. Благоприятные эффекты при ренальной дисфункции описаны в некоторых работах при использовании бета-адреноблокаторов (БАБ), антагонистов кальция. Нефропротективные эффекты ранолазина, никорандила неизвестны. Триметазидин в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность предотвращать острое повреждение почек, длительно при ХБП не изучался.

Следовательно, определение распространенности кардиоренального синдрома II типа у больных ХСН, изучение закономерностей течения ХСН и поражения органов-мишеней у больных ХБП, оценка нефропротективных эффектов препаратов, применяемых при недостаточности кровообращения, являются актуальными задачами кардиологии и направлены на профилактику развития и прогрессирования данных состояний, а также снижения риска возникновения сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

2.1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Клиническое исследование было проведено в два этапа.

Первый этап представлял собой одномоментное скрининговое когортное клиническое исследование, в которое последовательно включались больные ИБС трудоспособного возраста в поликлинических условиях.

На первом этапе в течение года было обследовано 288 больных ИБС трудоспособного возраста, в амбулаторных условиях на приеме кардиолога среди которых была выделена когорта из 162 (56,3 %) человек с ХСН II–III функционального класса. ХСН стадии ПА регистрировалась у 91 (56,2 %) пациента, стадии ПБ – у 71 (43,8 %).

Из них у 66 (40,7 %) пациентов была зарегистрирована ХБП почек 3-й и 4-й стадий согласно классификации K/DIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2002) [236]. Алгоритм диагностики ХБП в исследовании был следующий: у больных со СКФ_{cre} (СКD-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м² на скрининге, в амбулаторной карте или в выписке из стационара находили анализ сывороточного креатинина давностью не менее 3 мес. и с учетом этого показателя вновь определяли СКФ_{cre}. Если в 2 анализах СКФ_{cre} была ниже 60 мл/мин/1,73 м², больному выставлялся диагноз ХБП. В дальнейшем у всех больных ХСН определяли однократно UACR, KIM-1, цистатин С, рассчитывали СКФ_{cys} (СКD-EPI). Деление пациентов на 2 группы на первом этапе (ХСН в сочетании с ХБП и ХСН без ХБП) осуществлялось на основании СКФ_{cre} (СКD-EPI).

У 41 (62,1 %) больного была выявлена стадия 3а, у 21 (31,8 %) пациента – стадия 3б, у 4 (6,1 %) обследуемых – 4-я стадия ХБП. На первом этапе не была выделена группа больных ХСН и ХБП 2-й стадии, у которых СКФ_{cre} (СКD-EPI) была более 60 мл/мин/1,73 м², и показатель UACR выше 30 мг/г из-за того,

что в амбулаторных картах больных или выписках из стационара еще один анализ UACR давностью не менее 3 месяцев назад, который бы подтвердил или опроверг наличие ХБП 2-й стадии при увеличении экскреции альбумина с мочой, не был представлен.

На первом этапе исследования критериями включения являлись: возраст больных в диапазоне от 30 до 65 лет; наличие ИБС, которая подтверждалась типичной клинической картиной стабильной стенокардии, данными анамнеза, сведениями из амбулаторных карт, ЭКГ о перенесенном инфаркте миокарда, результатами нагрузочных тестов или суточного мониторирования ЭКГ, при проведении которых регистрировались признаки болевой или безболевой ишемии миокарда на ЭКГ; наличие ХСН II-III ФК, подтвержденной клиническими симптомами и/или признаками, систолической дисфункцией миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или увеличением уровня концентрации в крови NT-proBNP; для одной из групп наличие ХБП, оцененной по уровню СКФ с использованием формулы СКД-EPiсге, основанной на креатинине сыворотки, с повторным подтверждением в течение не менее 3 месяцев; информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом.

Больные не включались в исследование при наличии следующих критериев: острый коронарный синдром давностью менее 3 месяцев до начала исследования; ХСН неишемической этиологии, I и выше стадии ИБ, I и IV ФК; заболевания почек, сопровождающиеся выраженной структурной перестройкой (хронический пиело- и гломерулонефрит, поликистоз, гидронефроз и врожденные аномалии почек); инсульт или транзиторная ишемическая атака, перенесенные в течение последних 3 месяцев; тяжелая печеночная недостаточность; хирургические вмешательства в течение последних 3 месяцев; острые воспалительные и инфекционные заболевания; онкологические заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным.

Состояния, прописанные как критерии невключения, были зарегистрированы в стационарных выписках или амбулаторных картах.

Репрезентативность выборки больных ХСН ишемической этиологии в сочетании с ХБП обеспечивалась следующими расчетами.

Относительной величиной был выражен признак, по которому производится расчет: число больных с ХСН II–III ФК в сочетании с ХБП среди больных с ИБС. Для определения необходимого числа наблюдений (репрезентативной выборки) для относительной величины была выведена формула из формулы «ошибки»:

$$n = t^2 p q / \Delta^2,$$

где n – число наблюдений; t – критерий Стьюдента; pq – среднее квадратичное отклонение, Δ – доверительный интервал расхождения между средним значением признака генеральной и выборочной совокупности.

Пробное исследование не проводилось, так как признак выражен относительным числом. Для исключения ошибок в определении основного признака и его неточности (доверительного интервала) при изучении выбранной статистической совокупности был использован прием Н.А. Плохинского [31], согласно которому сразу используют ориентировочное отношение Δ/G , обозначаемое как K – коэффициент точности, уровень которого выбирает сам исследователь (от 0,5 до 0,1). Для проведения исследования при $p = 0,95$ было выбрано K от 0,4 до 0,5. В табл. 2.1 приводится примерное необходимое число наблюдений в зависимости от желаемой точности и уверенности в результатах исследования.

Для каждой группы в исследовании необходимое число единиц наблюдения для получения устойчивого результата при минимальной точности и достоверности составило 16–25 ($K = 0,4; 0,5; p = 0,95$).

Следовательно, в представленном исследовании выборка больных ИБС и ХСН II–III ФК с ХБП включала 66 человек. Группу контроля больных ИБС и

ХСН II–III ФК без ХБП составили 96 человек, что достаточно для получения достоверного и устойчивого результата.

Таблица 2.1

Необходимый объем выборки

Вид исследования	Желаемая точность исследования $K = \Delta/G$	$t = 2,0$	$t = 2,5$	$t = 3,0$
		$p = 0,95$	$p = 0,98$	$p = 0,99$
1. Ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	56
	0,3	44	69	100
2. Исследование средней точности	0,2	100	156	225
3. Исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

Средний возраст больных ИБС и ХСН ($n = 162$), отобранных для участия в первом этапе, составил $58,7 \pm 1,1$ лет. В исследование включены 77 (47,5 %) мужчин и 85 (52,5 %) женщин. Среди обследованных на первом этапе 49 (30,2 %) человек курили, 78 (48,1 %) имели ожирение II степени и выше при среднем индексе массы тела (ИМТ) $30,23 \pm 9,88$ кг/м². 146 (90,1 %) пациентов страдали ГБ, 55 (34,0 %) больных в прошлом перенесли ИМ, 45 (27,8 %) – чрескожные вмешательства (ЧКВ), 30 (18,5 %) – АКШ. Длительность ГБ составила в среднем $12,9 \pm 4,0$ г., длительность ИБС – $6,8 \pm 1,9$ г. Средний ФК стенокардии составил 2,56 [2,02; 2,98], среднее клиническое систолическое артериальное давление (САД) – $138,2 \pm 11,5$ мм рт. ст., среднее клиническое диастолическое артериальное давление (ДАД) – $87,9 \pm 8,2$ мм рт. ст.

У 41 (25,3 %) больного по данным амбулаторной карты зарегистрирована фибрилляция предсердий, у 14 (8,6 %) человек имеются

сведения о наличии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у 12 (7,4 %) пациентов в анамнезе отмечен инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА), у 64 (39,5 %) обследуемых в анамнезе был СД 2-го типа. По данным лабораторных исследований найдено, что в данной когорте больных среднее значение общего холестерина было равно – $5,31 \pm 1,78$ ммоль/л, глюкозы плазмы натощак – $4,96 \pm 1,89$ ммоль/л.

Средний ФК ХСН у всех больных ИБС и ХСН составил $2,65 \pm 0,50$. Средний балл по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) был равен $5,91 \pm 2,44$. Средняя дистанция при выполнении теста 6-минутной ходьбы составила $287,5 \pm 44,3$ м. У 97 (59,9 %) больных при ЭхоКГ была определена сохраненная ФВ ЛЖ. Средняя ФВ ЛЖ составила $52,8 \pm 8,1$ %. У 126 (77,8 %) пациентов была найдена ДД ЛЖ. Среднее соотношение E/e' составило 12,87 [2,81; 16,62].

Сывороточный креатинин у больных ИБС и ХСН был равен $112,56 \pm 19,23$ мкмоль/л; pСКФ (СКД-EPICre) составила $65,28 \pm 17,15$ мл/мин/1,73 м², средняя концентрация цистатин С в крови – $1006,58 \pm 187,60$ нг/мл, UACR – $128,7 \pm 36,1$ мг/г. UACR > 30 мг/г был выявлен у 103 (63,6 %) больных ИБС и ХСН.

159 (98,1 %) больных ИБС и ХСН получали ИАПФ или АРА, 111 (68,5 %) пациентов – БАБ, 70 (43,2 %) – петлевые и тиазидные диуретики, 22 (13,6 %) человека – АМКР, 20 (12,3 %) больных – дигоксин, 36 (22,2 %) пациентов – антикоагулянты, 126 (77,8 %) – антиагреганты, 129 (79,6 %) – статины, 72 (44,4 %) – антиангинальные средства, 51 (31,5 %) больной – сахароснижающие препараты, 5 (3,1 %) человек – ингаляционные глюкокортикоиды.

Все пациенты с ХСН ишемической этиологии были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ХБП, оцененной на основании показателя pСКФ (СКД-EPICre) <60 мл/мин 1,73м², который определялся дважды с интервалом не менее 3 месяцев. В

первую группу было включено 66 больных, у которых была диагностирована ХБП, во вторую группу – 96 обследуемых без ХБП.

Второй этап представлял собой сравнительное рандомизированное открытое клиническое исследование.

На второй этап было отобрано 62 больных ХСН ишемической этиологии в сочетании с ХБП 3-й стадии согласно критериям включения и невключения. Эти пациенты были рандомизированы на две равные группы по 31 человеку в зависимости от вида медикаментозного лечения ИБС и ХСН. Рандомизация проводилась простым способом с применением метода конвертов.

Дополнительным критерием для включения во второй этап исследования было наличие только 3-й стадии ХБП у больных ХСН и ИБС.

Дополнительные критерии невключения во второй этап исследования следующие: непереносимость триметазидина или противопоказания к его назначению.

Группа больных ХСН ишемической этиологии и ХБП 3-й стадии, сформированная на втором этапе, имела следующие характеристики: средний возраст – $58,4 \pm 3,91$ года, средний ФК ХСН – $2,67 \pm 0,48$, средний ФК стенокардии – $2,64 [2,32; 3,08]$. 32 (51,6 %) мужчины и 30 (48,4 %) женщин были включены в данную группу. Среди них 23 (37,1 %) пациента были курильщиками, у 33 (53,2 %) отмечено ожирение с $ИМТ > 30$ кг/м². У 18 (29,0 %) на ЭКГ или при суточном мониторинге была зафиксирована фибрилляция предсердий, у 6 (9,7 %) человек имелись симптомы ХОБЛ, у 60 (96,8 %) больных в анамнезе была гипертоническая болезнь (ГБ), 7 (11,3 %) больных перенесли в прошлом инсульт или ТИА, у 30 (48,4 %) больных был ранее диагностирован СД 2-го типа. У 26 (41,9 %) пациентов по данным ЭКГ и медицинских документов был в анамнезе перенесенный ИМ, у 12 (19,4 %) обследуемых ранее было выполнено АКШ, у 21 (33,9 %) – ЧКВ. Длительность ХСН составила $4,8 [3,1; 6,9]$ лет, ИБС – $7,0 [1,9; 8,7]$ лет. По шкале ШОКС средний балл составил $6,02 \pm 2,34$. У 47 (71,2 %) больных определена сохраненная ФВ ЛЖ. Средняя ФВ ЛЖ составила $55,9 \pm 8,4$ %. У 48 (77,4 %)

пациентов была найдена ДД ЛЖ. Среднее соотношение E/e' составило 13,01 [3,41; 17,98]. Средний уровень NT-proBNP – 9,07 [1,22; 18,94] фмоль/л.

Сывороточный креатинин у больных ХСН ишемической этиологии и ХБП 3-й стадии был равен $139,43 \pm 17,04$ мкмоль/л; среднее значение СКФ (СКД-EPICre) составило $49,82 \pm 15,12$ мл/мин/1,73м², цистатина С в крови – $1298,49 \pm 228,16$ нг/мл, UACR – $158,6 \pm 56,4$ мг/г. UACR > 30 мг/г было выявлено у 58 (93,5 %) пациентов.

62 (100,0 %) человек при включении в исследование постоянно принимали ингибиторы ИАПФ или АРА, 43 (69,4 %) – БАБ, 12 (19,4 %) – спиронолактон, 28 (45,2 %) – тиазидные и петлевые диуретики, 45 (72,6%) – антиагреганты, 14 (22,6 %) – антикоагулянты, 50 (80,6 %) – статины, 28 (45,2 %) – сахароснижающие препараты, 8 (12,9 %) – дигоксин, 32 (51,6 %) – антиангинальные препараты, 2 (3,2 %) – ингаляционные глюкокортикоиды.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы диагностики ИБС и стабильной стенокардии

У 78,4 % (127) больных в исследовании диагноз стабильной стенокардии подтверждался типичной клинической симптоматикой, у 24,1 % (39) пациентов – положительными нагрузочными пробами, у 42,6 % (69) – позитивными результатами суточного мониторирования ЭКГ. Диагноз ИБС был подтвержден у 34,0 % (55) больных перенесенным ИМ, у 46,3 % (75) – выполненными ЧКВ или АКШ.

ФК стабильной стенокардии был верифицирован по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, которая представлена в табл.2.2.

С целью выявления эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда у больных ИБС, а также для оценки антиишемического эффекта лечения проводилось суточное мониторирование ЭКГ с помощью трехканального аппарата Card(X)plore (Meditech, Венгрия).

ФК тяжести стабильной стенокардии напряжения согласно
классификации Канадской ассоциации кардиологов

ФК	Признаки
I	«Обычная повседневная физическая активность» (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Боли возникают только при выполнении очень интенсивной, или очень быстрой, или продолжительной физической нагрузки
II	«Небольшое ограничение обычной физической активности», что означает возникновение стенокардии при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, после еды или на холоде, или в ветреную погоду, или при эмоциональном напряжении, или в первые несколько часов после пробуждения; во время ходьбы на расстояние больше 200 м (двух кварталов) по ровной местности или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
III	«Значительное ограничение обычной физической активности» – стенокардия возникает в результате спокойной ходьбы на расстояние от одного до двух кварталов (100–200 м) по ровной местности или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
IV	«Невозможность выполнения какой-либо физической нагрузки без возникновения неприятных ощущений», или стенокардия может возникнуть в покое

Развитие ишемии при проведении суточного мониторирования ЭКГ подтверждалось появлением депрессии сегмента ST на 0,1 мВ и более на фоне физической или эмоциональной активности больного (по дневнику пациента), сопровождающейся увеличением ЧСС, продолжительность не менее 1 мин, в

сочетании с ангинозным болевым синдромом или без него. Для оценки антиишемического эффекта лечения до начала терапии и через 6 месяцев определялись динамика суммарного числа всех эпизодов депрессии сегмента ST на 0,1 мВ и более в течение суток, их общей продолжительности в течение суток в минутах, суммарной величины смещения сегмента ST в сутки в мВ. При выполнении суточного мониторирования ЭКГ больные придерживались обычного режима труда и отдыха, уровня двигательной активности.

2.2.2. Методы диагностики ХСН, ее стабильности и тяжести

Для диагностики ХСН у больных ИБС выявлялись клинические симптомы и признаки недостаточности кровообращения, определялась ФВ ЛЖ и показатели, отражающие структурно-функциональную перестройку левых отделов сердца при проведении ЭхоКГ, осуществлялся забор крови для оценки концентрации Nt-proBNP.

У больных с наличием клинических симптомов и признаков ХСН определялась ее тяжесть с установлением ФК по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) [27]. Шкала ШОКС включала 10 вопросов, ответы, на которые имели рейтинговые значения от 0 до 3:

1. Одышка: 0 – нет; 1 – при нагрузке; 2 – в покое;
2. Изменение веса в течение недели: 0 – нет; 1 – да;
3. Ощущение перебоев в работе сердца: 0 – нет; 1 – да;
4. Положение в постели: 0 – горизонтальное; 1 – приподнятый головной конец; 2 – просыпается от удушья; 3 – сидя;
5. Набухание шейных вен: 0 – нет; 1 – лежа; 2 – стоя;
6. Хрипы в легких: 0 – нет; 1 – нижние отделы; 2 – до лопаток; 3 – над всей поверхностью легких;
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет; 1 – да;
8. Печень: 0 – не увеличена; 1 – до 5 см; 2 – более 5 см;

9. Отеки: 0 – нет; 1 – пастозность; 2 – отеки; 3 – анасарка;

10. Уровень САД: 0 – более 120 мм рт. ст.; 1 – 100–120 мм рт. ст.; 2 – менее 100 мм рт. ст.

Если общее количество баллов по шкале ШОКС было равно 0, то результат расценивался, как отсутствие ХСН; при наличии 3 баллов и менее – как I ФК ХСН; при наличии 4–6 баллов – как II ФК ХСН; при наличии 7–9 баллов – III ФК ХСН; при наличии 10 баллов и более – как IV ФК ХСН [27].

При сохранении клинических симптомов и признаков с учетом их балльного рейтинга по шкале ШОКС без изменений в течение 4 недель и более при неизменной терапии недостаточности кровообращения ХСН считалась стабильной.

Для подтверждения клинически определенного ФК ХСН всем больных выполнялся 6-минутный тест ходьбы. Суть теста заключалась в том, что больной проходил определенную дистанцию за 6 минут, которая подсчитывалась в метрах, в максимально быстром для него темпе с включением в общий хронометраж эпизодов времени, затраченных на паузы, необходимого для больного отдыха [27]. В зависимости от дистанции 6-минутной ходьбы, проходимой больным, определялся ФК ХСН, как представлено в табл.2.3.

Таблица 2.3

ФК ХСН по результату теста 6-минутной ходьбы

ФК ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
Отсутствие ХСН	Более 551
I	426–550
II	301–425
III	151–300
IV	Менее 150

ЭхоКГ была проведена всем больным не только для диагностики ХСН, но и для оценки динамики структурно-функциональных изменений левых отделов сердца на фоне терапии на втором этапе исследования. ЭхоКГ проводилась на приборе VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартному протоколу, рекомендованному Американским и Европейским обществом эхокардиографии.

ФВ ЛЖ определялась по методу Simpson [27, 206]. ФВ ЛЖ 50 % и более считали сохраненной, в диапазоне от 40 до 49 % – умеренно сниженной, менее 40 % – сниженной или низкой.

Для оценки структурно-функционального состояния левых отделов сердца при проведении ЭхоКГ определяли конечный систолический и диастолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ), конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ), объем левого предсердия (ЛП, мл), а также объемные показатели, индексированные к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определялась по формуле D. Dubois (1975). Для вычисления массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка (ТЗСЛЖ, ТМЖП). ММЛЖ рассчитывали по формуле R.V. Devereux, N. Reichek (1977, 1985). ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к ППТ. ГЛЖ у больных выявлялась при ИММЛЖ более 110 г/м^2 для мужчин и более 95 г/м^2 для женщин согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013).

Диастолическую функцию ЛЖ определяли при проведении ЭхоКГ, как по трансмитральному диастолическому току крови (ТМДТ), так и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана [27, 206]. При оценке ТМДТ из верхушечного доступа при четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана определяли следующие показатели: максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (Е), максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (А), их соотношение Е/А, время изоволюмического

расслабления ЛЖ (IVRT). Диастолическая дисфункция ЛЖ регистрировалась по данным ТМДТ, если E/A было меньше 1,0 и (или) IVRT более 80 мс или менее 30 мс. По тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана определяли скорость движения в области межжелудочковой перегородки (septale e'), в области боковой стенки (laterale e'), их среднее значение (среднее e'), соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к среднему e' (E/e'). Наличие ДД ЛЖ по данным тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана определяли при septale e' > 8 см/с, laterale e' > 10 см/с, или при их среднем значении e' > 9 см/с, или E/e' > 15, или при комбинация этих показателей.

Для диагностики ХСН, определения тяжести ХСН, оценки эффективности терапии на втором этапе исследования среди натрийуретических пептидов определяли концентрацию в сыворотке крови NT-proBNP методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов «Biomedica Group» (Австрия), которые представляли значения NT-proBNP в фмолях/л, а нормальными значениями считались 4,45–8,25 фмоль/л.

2.2.3. Методы оценки состояния почек

Наличие ХБП определяли по уровню СКФ, рассчитанной по креатинин-зависимой формуле СКД-EPICre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на этапе первого скринингового исследования. Второй анализ был оценен ретроспективно по данным амбулаторных карт и выписок из стационара по уровню креатинина сыворотки крови и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPICre давностью не менее трех месяцев. Кроме этого, по уровню СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPICys с использованием цистатина С, определяемому в сыворотке крови судили о наличии ХБП.

Для определения концентрации цистатина С в сыворотке крови использовался метод иммуноферментного анализа с применением реактива

«BioVendor» (Чехия). При использовании данного реактива нормальными значениями концентрации цистатина С в сыворотке крови считали $1043,1 \pm 107,5$ нг/мл.

Степень экскреции альбумина с мочой устанавливали по соотношению альбумина к креатинину в разовой порции мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio, UACR). Нормальными значениями считали уровень UACR менее 30 мг/г.

С применением реактива «R&D Systems» (США) для оценки канальцевой дисфункции почек определяли молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1) в моче методом иммуноферментного анализа. Нормальными значениями KIM-1 считали 0,003–0,046 нг/мл.

По формуле Кокрофта-Голта перед назначением лекарственных препаратов рассчитывали клиренс креатинина (КК).

2.2.4. Методы оценки функционального состояния артерий

На приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) оценивалась проводящая и демпфирующая функция артериальной стенки. Объемная сфигмоплетизмометрия позволила определить следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV), среднюю СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf); СПВ аорты (PWVa) и сонной артерии (C-PWV); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI); индексы аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы, C-AI – показатель сфигмограммы на сонной артерии); лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI, L-ABI). Нормальными значениями считали для R-PWV, L-PWV, PWVcf < 10 м/с, для CAVI с учетом возраста – от $7,4 \pm 0,63$ до $8,0 \pm 0,67$, для R-ABI и L-ABI > 0,9, для PWVa с учетом возраста – от $7,2 \pm 1,63$ до $7,8 \pm 1,87$ м/с, для R-AI и C-AI с учетом возраста – от $0,82 \pm 0,18$ до $0,98 \pm 0,20$.

Для оценки выраженности процессов коллагенообразования в тканях определялась концентрация интегрального показателя фиброза тканевого

ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) в крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактива «Bio Source EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). При использовании данного реактива нормальные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл.

2.3. Оценка эффективности триметазидина в лечении больных ИБС, ХСН и ХБП 3-й стадии

Для клинической оценки эффективности триметазидина у больных стабильной стенокардией II–III ФК определяли динамику количества приступов стенокардии и потребности короткодействующих нитратов в неделю.

Для оценки антиишемического эффекта триметазидина в сравнении со стандартной терапией больных ИБС проводили суточное мониторирование ЭКГ до начала терапии и через 6 месяцев с помощью трехканального аппарата Card(X)plore (Meditech, Венгрия).

Эффективность триметазидина в сравнении со стандартной терапией в отношении влияния на течение ХСН определяли по динамике ФК ХСН, оцененного по шкале ШОКС и по средней дистанции в метрах по тесту 6-минутной ходьбы, показателей систолической и диастолической функций ЛЖ по данным ЭхоКГ, концентрации NT-proBNP в крови.

Оценка динамики функции почек на фоне приема триметазидина в сравнении со стандартной терапией производилась по показателям СКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI с использованием сывороточного креатинина и цистатина С, концентрации сывороточного цистатина С, концентрации KIM-1 в моче, UACR.

Динамику структурно-функционального состояния артерий на фоне приема триметазидина в сравнении со стандартной терапией оценивали по показателям объемной сфигмоплетизмометрии и концентрации TIMP-1 в крови.

2.4. Методики лечения и исходная характеристика больных, включенных во второй этап исследования

На втором этапе исследования в первой группе пациентов ХСН, ИБС и ХБП 3-й стадии к стандартному лечению ХСН и стабильной стенокардии, назначаемому в соответствии с рекомендациями Российского и Европейского кардиологических обществ (2017, 2016) [27, 206], а также медико-экономическими стандартами, был добавлен препарат триметазидин («Предуктал МВ» фирмы «Servier», Франция), 35 мг 1 раз в день утром в соответствии с инструкцией к препарату. Пациенты второй группы получали только стандартную терапию без применения триметазидина. Длительность терапии составила 6 месяцев.

2.5. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис. 2.1.

2.6. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также медианы и определения 25% и 75% перцентилей. Deskриптивные статистики в тексте

представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение при нормальном распределении признака, или Med (25%; 75% процентиля) при ненормальном распределении признака. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%).

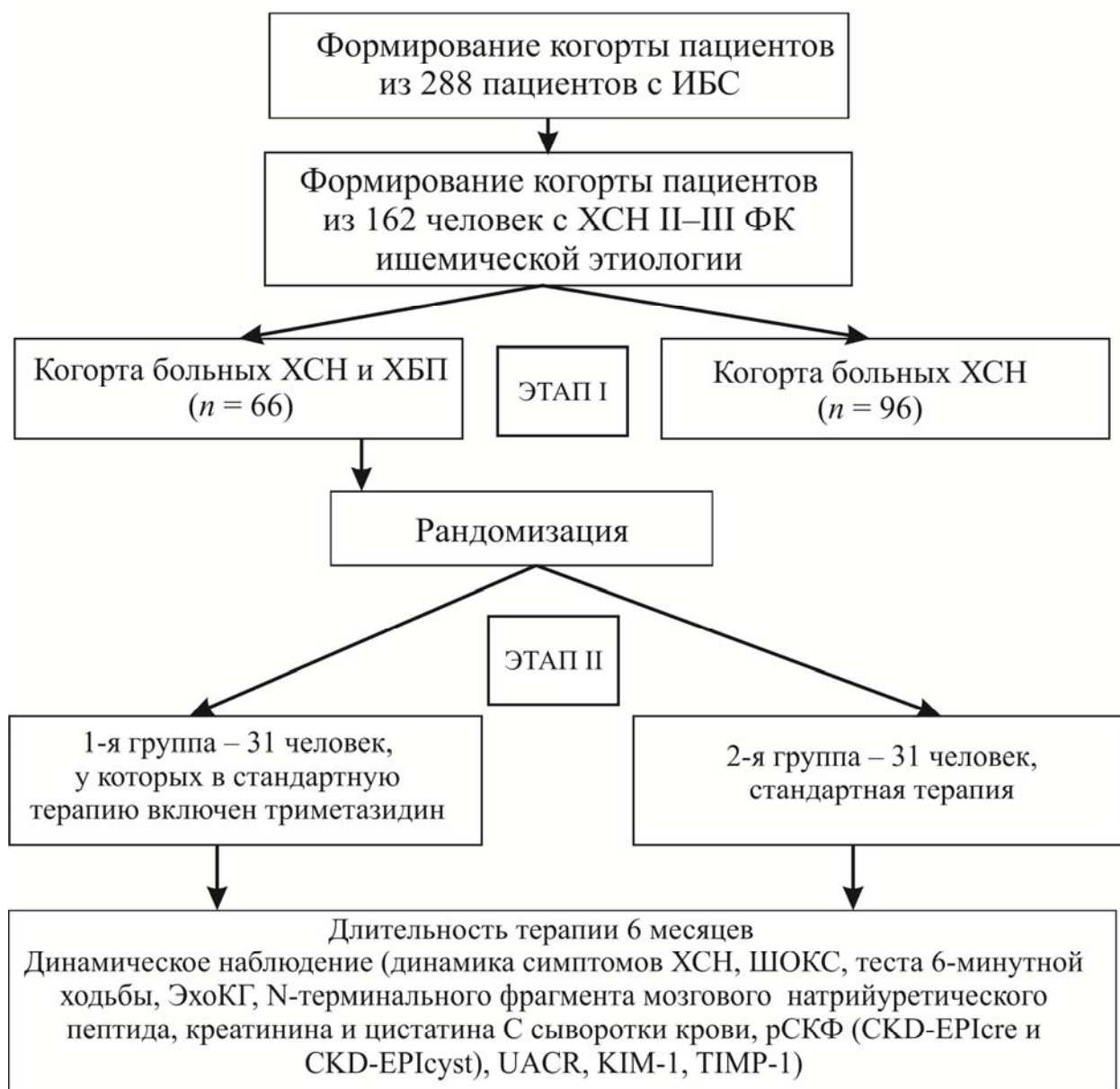


Рис. 2.1. Дизайн исследования

При сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием

непараметрических критериев: для количественных показателей – критерий Манна-Уитни; для качественных показателей – критерий χ^2 .

Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а также методом линейной, экспоненциальной и логарифмической регрессии. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Помимо оценок критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент ϕ , коэффициент контингенции.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

3.1. Сравнительная характеристика

клинико-anamнестических показателей у больных ХСН и ХБП

На первом этапе исследования больные ХСН ишемической этиологии были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них нарушенной фильтрационной функции почек. Первую группу составили больные ХСН и ХБП со СКФ_{cre} < 60 мл/мин/1,73 м² ($n = 66, 40,7\%$), вторую группу – пациенты с ХСН без нарушения функции почек ($n = 96, 59,3\%$).

Частота ХБП, оцененная по СКФ_{сус}, была статистически значимо выше, чем при оценке СКФ_{cre} у больных ХСН, и составила 52,5 % (85 человек) ($p = 0,045$).

Частота канальцевых нарушений, которая определялась по КИМ-1, составила 54,9 % (89 человек) у больных ХСН и была выше частоты ренальной дисфункции, оцененной по СКФ_{cre} ($p = 0,035$). Частота увеличения экскреции альбумина с мочой по данным UACR > 30 мг/г составила 63,6 % (103 человека) у больных ХСН и была выше частоты ренальной дисфункции, оцененной по СКФ_{cre} ($p < 0,001$).

Частота встречаемости сходных по патогенезу с ХСН и ХБП заболеваний была высокой в обеих группах больных, но статистически значимо большей в первой группе: 95,5 % (63 человека) в первой группе и 62,5 % (65 человек) во второй ($p < 0,001$). При расчете частоты двух и более коморбидных заболеваний данный показатель был статистически значимо выше также в первой группе – 66,7 % (44 больных) по сравнению со второй группой – 49,0 % (47) ($p = 0,039$).

Данные клинической картины ИБС и ХСН, анамнеза, факторов сердечно-сосудистого риска, частота приема лекарственных препаратов среди больных первой и второй групп представлены в табл. 3.1 и 3.2 ($n = 162$).

Таблица 3.1

Клинико-anamнестическая характеристика больных по группам ($n = 162$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН + ХБП, $n = 66$)	Вторая группа (больные ХСН, $n = 96$)	p
Пол, абс., м/ж	32/34	45/51	0,841
Возраст, лет	$58,4 \pm 3,91$	$56,7 \pm 1,25$	0,259
Курение, абс./%	23/34,8	26/27,1	0,378
ИМТ > 30 кг/м ² , абс./%	33/50,0	45 /46,9	0,818
ИМТ, кг/м ²	$30,35 \pm 9,66$	$29,37 \pm 10,69$	0,545
ГБ, абс./%	60/90,9	86/89,6	0,993
Длительность ГБ, лет*	$13,7 \pm 4,2$	$10,8 \pm 4,3$	<0,001
Длительность ИБС, лет	$7,0 \pm 2,1$	$6,5 \pm 1,8$	0,117
ИМ в анамнезе, абс./%	26/39,4	29/30,2	0,297
ЧКВ в анамнезе, абс./%	21/32,8	24/25,0	0,440
АКШ в анамнезе, абс./%	12/18,2	18/18,8	0,909
ФК стенокардии	2,64 [2,32; 3,08]	2,31 [2,04; 2,67]	0,016
СД 2-го типа, абс./%	30/45,5	24/25,0	0,011
ХОБЛ, абс./%	6/9,1	8/8,3	0,908
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./%	7/10,6	5/5,2	0,326
Фибрилляция предсердий, абс./%	18/27,3	23/24,0	0,770
САД, мм рт. ст.	$137,8 \pm 12,6$	$134,4 \pm 11,8$	0,086
ДАД, мм рт. ст.	$89,3 \pm 7,3$	$86,7 \pm 9,1$	0,051
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$5,68 \pm 2,05$	$4,79 \pm 1,71$	0,004
HbA1c, %	6,83 [4,67; 8,96]	5,56 [4,12; 7,43]	0,239
Общий холестерин, ммоль/л	$5,33 \pm 1,17$	$5,28 \pm 2,16$	0,850

Примечание. * – здесь и далее в таблицах жирным шрифтом обозначены статистически значимые показатели.

Анализ клинической картины ИБС и ХСН, анамнеза, факторов сердечно-сосудистого риска, частоты приема лекарственных препаратов у больных первой и второй групп показал, что у больных, страдающих ИБС и ХСН в

сочетании с ХБП, отмечен более длительный анамнез АГ ($p < 0,001$), статистически значимо чаще регистрировался сахарный диабет 2-го типа ($p = 0,011$) и, соответственно, прием сахароснижающих препаратов ($p = 0,008$), статистически значимо определялись более высокие уровни глюкозы плазмы натощак, которые не превышали нормальных значений ($p = 0,004$).

Таблица 3.2

Структура постоянно получаемого лечения
больными по группам ($n = 162$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН + ХБП, $n = 66$)	Вторая группа (больные ХСН, $n = 96$)	p
ИАПФ/АРА, абс./%	65/98,5	94/97,9	0,742
Бета-блокаторы, абс./%	43/65,2	68/70,8	0,554
Диуретики, абс./%	28/42,4	41/42,7	0,900
Спиронолактон, абс./%	12/18,2	10/10,4	0,237
Дигоксин, абс./%	9/13,6	11/11,5	0,865
Антикоагулянты, абс./%	16/24,2	20/20,8	0,749
Антиагреганты, абс./%	50/75,8	76/79,2	0,749
Статины, абс./%	52/78,8	77/80,2	0,983
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин, ранолазин), абс./%	32/48,5	40/41,7	0,486
Сахароснижающие препараты/инсулин, абс./%	29/43,9	22/22,9	0,008
Ингаляционные глюкокортикоиды, абс./%	2/3,0	3/3,1	0,669

Пациенты с СД 2-го типа первой и второй групп не сравнивались по критериям достижения компенсации углеводного обмена и особенностям применения сахароснижающей терапии. По остальным показателям статистически значимых различий между группами не было найдено.

При оценке взаимосвязей между рСКФ и показателями, которые статистически значимо отличались между группами в табл.3.1. и 3.2. было определено, что между концентрацией глюкозы плазмы натощак и рСКФ

(СКD-EPIcys) имеется обратная средней степени зависимости корреляция ($r = -0,38$; $p = 0,041$).

Таким образом, у больных ХСН и ИБС частота встречаемости ХБП составила 40,7 %, причем у 41 (62,1 %) человека была выявлена стадия 3а, у 21 (31,8 %) – стадия 3б, у 4 (6,1 %) обследуемых – 4-я стадия ХБП. Частота коморбидной патологии статистически значимо выше у пациентов с ХСН ишемической этиологии и ХБП в сравнении с больными без ренальной дисфункции. Среди коморбидной патологии у больных ХСН ишемической этиологии и ХБП статистически значимо чаще регистрировался сахарный диабет 2-го типа с более высокими средними уровнями глюкозы плазмы натощак.

3.2. Особенности формирования ХСН у больных ХСН и ХБП

Показатели, отражающие особенности и тяжесть ХСН, в первой и второй группах представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН, по группам обследуемых ($n = 162$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН + ХБП, $n = 66$)	Вторая группа (больные ХСН, $n = 96$)	p
ФК ХСН	2,67 ± 0,48	2,63 ± 0,52	0,003
ШОКС, баллы	6,02 ± 2,34	5,78 ± 2,58	0,540
Тест 6-минутной ходьбы, м	259,6 ± 43,9	312,6 ± 49,4	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55,9 ± 8,4	50,3 ± 7,8	<0,001
ФВ ЛЖ ≥ 50 %, абс./%	47/71,2	50/52,1	0,023
E/e' среднее	13,01 [3,41; 17,98]	12,22 [2,29; 15,69]	0,008
Среднее e', см/с	7,02 [2,15; 9,02]	6,56 [2,04; 7,78]	0,012
Наличие ДД ЛЖ, абс./%	48/72,7	78/81,3	0,160
NT-proBNP, фмоль/л	9,07 [1,22; 18,94]	6,14 [0,17; 12,64]	0,018

ФВ ЛЖ более 50% наблюдалась у большинства больных обеих групп: 71,2 и 52,1 % соответственно, но статистически чаще регистрировалась при

наличии ХБП ($p = 0,023$). Средний уровень ФВ ЛЖ был статистически значимо выше в первой группе, чем во второй в диапазоне нормальных значений: $55,9 \pm 8,4$ против $50,3 \pm 7,8$ ($p < 0,001$). У 10 (15,2 %) больных первой группы ФВ ЛЖ была в диапазоне 40–49 %, у 9 больных (13,6 %) – ниже 40 %. Во второй группе у 20 (20,8 %) человек ФВ ЛЖ была в зоне промежуточных значений ($p = 0,479$), у 26 (27,1 %) – ниже 40 % ($p = 0,065$).

У больных первой группы по сравнению со второй отмечена более тяжелая ХСН, оцененная по тесту 6-минутной ходьбы ($p < 0,001$), клинической оценке ФК ХСН ($p = 0,003$), концентрации NT-proBNP ($p = 0,018$). Также у больных ХСН и ХБП наблюдалась более тяжелая ДД ЛЖ по соотношению среднего E/e' ($p < 0,001$) и среднему e' ($p = 0,0002$) по сравнению с больными без ренальной дисфункции.

Корреляционный анализ показал наличие обратных, средней степени зависимости, статистически значимых взаимосвязей между ФВ ЛЖ ($r = -0,42$; $p = 0,011$) и обратных, высокой степени зависимости, статистически значимых взаимосвязей между соотношением E/e' ($r = -0,58$; $p = 0,005$), между концентрацией NT-proBNP в крови ($r = -0,68$; $p = 0,001$) и СКФ (СКД-EPiCys) у больных ХСН и ХБП.

Определенными закономерностями характеризуется ХСН у больных ишемической этиологии в условиях снижения фильтрационной функции почек: более тяжелым течением, оцененным по ФК ХСН и концентрации NT-proBNP в крови, сохраненной ФВ ЛЖ у 71,2 % больных в сочетании ДД ЛЖ со значительными нарушениями релаксации.

3.3. Особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных ХСН и ХБП

Различия по показателям, отражающим сократительную функцию левого желудочка по данным эхокардиографии между группами обследуемых, представлены в табл. 3.4

Сравнительная характеристика показателей, отражающих сократительную функцию левых отделов сердца, по группам обследуемых ($n = 162$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН + ХБП, $n = 66$)	Вторая группа (больные ХСН, $n = 96$)	p
КДР ЛЖ, см	$5,05 \pm 0,10$	$5,08 \pm 0,15$	0,129
КСР ЛЖ, см	$3,38 \pm 0,10$	$3,42 \pm 0,16$	0,052
КДО ЛЖ, мл	$126,59 \pm 21,54$	$129,03 \pm 18,98$	0,458
КСО ЛЖ, мл,	$49,19 \pm 3,59$	$50,24 \pm 6,79$	0,203
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	72,04 [31,04; 101,33]	78,15 [48,92; 112,93]	0,341
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	26,74 [9,58; 49,61]	31,21 [15,72; 59,09]	0,178
ММЛЖ, г	$247,13 \pm 56,81$	$233,04 \pm 64,20$	0,144
ИММЛЖ > 115 г/м ² у муж, > 95 г/м ² у жен; абс./ %	48/72,7	61/63,5	0,292
Объем ЛП, мл	$34,00 \pm 11,77$	$34,92 \pm 12,44$	0,634
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	18,21 [8,67; 29,12]	20,87 [11,91; 38,06]	0,761

По таким показателям структурной перестройки левых отделов сердца как КСР и КСО ЛЖ, КСО ЛЖ/ППТ, КДР и КДО ЛЖ, КД/ППТ, объем ЛП и объем ЛП/ППТ, ММЛЖ группы статистически значимо не отличались,.

У больных первой группы был статистически значимо выше только ИММЛЖ по сравнению со второй группой: $114,48 \pm 14,97$ против $107,15 \pm 17,32$ г/м² ($p = 0,004$) (рис. 3.1).

Показатели диастолической функции ЛЖ по данным ТМДТ и тканевой доплерометрии в первой и второй группе больных даны в табл. 3.5. для сравнения.

Показатели ТМДТ статистически значимо не различались между группами. Также между группами не было выявлено статистически значимых различий по соотношению E/A ($p = 0,371$). IVRT в первой группе составило $92,56 \pm 21,49$ мс, во второй – $83,64 \pm 26,51$ мс без статистически значимых различий между группами ($p = 0,139$).

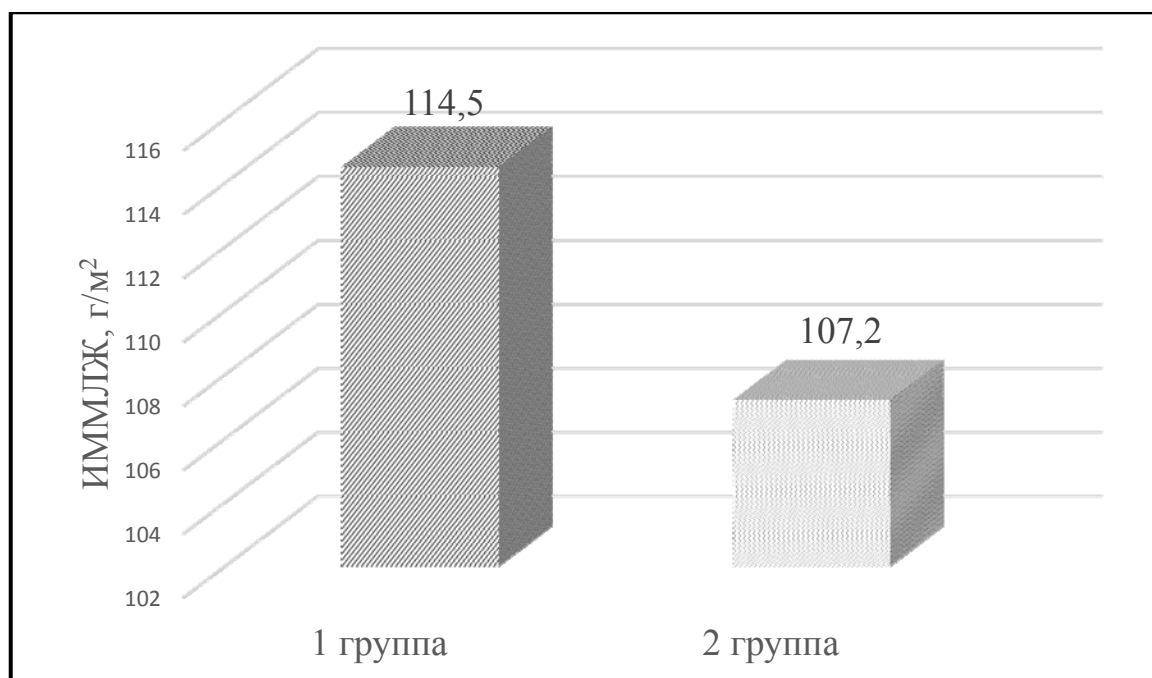
Рис. 3.1. ИММЛЖ по группам обследуемых ($n = 162$)

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика показателей диастолической функции ЛЖ по данным ТМДТ и тканевой доплерометрии в группах обследуемых ($n = 162$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН+ХБП, $n = 66$)	Вторая группа (больные ХСН, $n = 96$)	p
E, см/с	91,12 ± 28,11	80,15 ± 21,72	0,085
A, см/с	74,85 ± 17,56	69,20 ± 21,14	0,429
E/A	1,22 [0,41; 1,73]	1,16 [0,67; 1,56]	0,371
IVRT, мс	92,56 ± 21,49	83,64 ± 26,51	0,156
Septale e', см/с	7,81 [4,67; 9,92]	7,16 [4,24; 10,67]	0,026
Laterale e', см/с	6,63 [2,25; 8,42]	6,05 [2,39; 21,2]	0,018
Среднее e', см/с	7,02 [2,15; 9,02]	6,56 [2,04; 7,78]	0,012
E/ e' septale	11,67 [4,86; 16,17]	11,09 [3,82; 13,56]	0,011
E/e' laterale	13,78 [3,95; 18,74]	13,21 [3,62; 16,70]	0,012
E/e' среднее	13,01 [3,41; 17,98]	12,22 [2,29; 15,69]	0,008

По данным тканевой доплерометрии отмечено уменьшение расслабления ЛЖ в обеих группах, более выраженное в первой группе по сравнению со второй. Также в первой группе зарегистрировано более статистически значимое увеличение наполнения ЛЖ в диастолу в отличие от

второй группы. Так, скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки, боковой стенки была статистически значимо выше в первой группе, чем во второй ($p = 0,026$ для межжелудочковой перегородки; $p = 0,018$ для боковой стенки левого желудочка). При оценке среднего показателя e' в первой группе было найдено, что он был статистически значимо выше, чем во второй группе: 7,02 [2,15; 9,02] см/с против 6,56 [2,04; 7,78] см/с ($p = 0,012$).

Отношение E/e' в различных отделах ЛЖ также статистически значимо различалось между группами с более высоким значением в первой группе по сравнению со второй: E/e' septale – 11,67 [4,86; 16,17] и 11,09 [3,82; 13,56] ($p = 0,011$), E/e' laterale – 13,78 [3,95; 18,74] и 13,21 [3,62; 16,70] ($p = 0,012$), E/e' среднее 13,01 [3,41; 17,98] и 12,22 [2,29; 15,69] ($p = 0,008$).

Статистический анализ, выполненный для определения взаимосвязей между рСКФ (СКД-EPICys) и показателями тканевой доплерометрии, которые статистически значимо отличались между группами, выявил обратные, высокой степени зависимости, статистически значимые корреляции с septale e' , laterale e' , среднее e' ($r = -0,77$; $p = 0,012$; $r = -0,71$; $p = 0,008$; $r = -0,70$; $p = 0,002$ соответственно), E/e' среднее ($r = -0,61$; $p = 0,026$) и при наличии ХСН и ХБП.

Оценка концентрации TIMP-1 в группах показала, что данный показатель повышен у 56 (84,8 %) пациентов первой группы и у 55 (57,3 %) – во второй ($p = 0,043$). Среднее значение концентрации TIMP-1 в первой группе статистически значимо превышало аналогичный показатель во второй группе: 522,8 [104,0; 981,3] против 391,8 [99,7; 698,9] нг/мл ($p = 0,002$) (рис. 3.2).

При выполнении корреляционного анализа были найдены обратные, высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между рСКФ (СКД-EPICys) и ИММЛЖ ($r = -0,71$; $p = 0,005$), а также TIMP-1 ($r = -0,64$; $p = 0,003$) и при наличии ХСН и ХБП.

Таким образом, у больных ХСН ишемической этиологии и ХБП структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца характеризуется статистически значимо более выраженной гипертрофией

левого желудочка, оцененной по ИММЛЖ, за счет более выраженного фиброза межклеточного матрикса миокарда, оцененного по концентрации TIMP-1 в крови, в сравнении с больными без ренальной дисфункции.

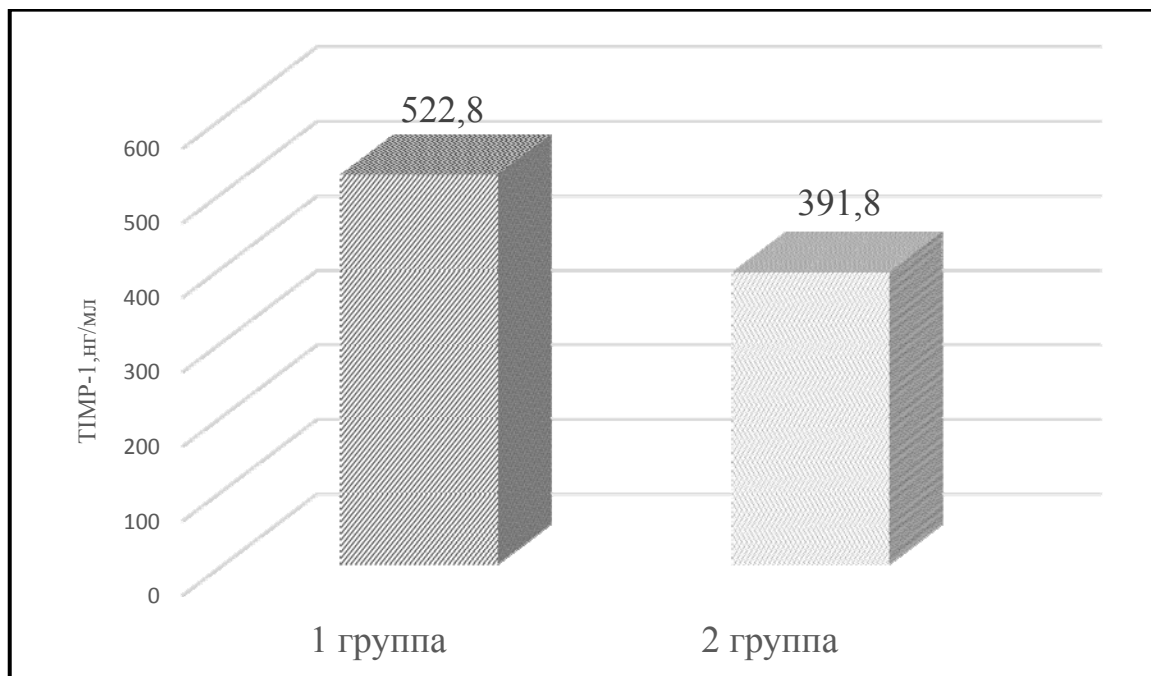


Рис. 3.2. TIMP-1 по группам обследуемых ($n = 162$)

3.4. Особенности нарушения функций почек у больных ХСН и ХБП

В первой группе у 41 (62,1 %) больного ХСН и ХБП была выявлена стадия 3а, у 21 (31,8 %) пациента – стадия 3б, у 4 (6,1 %) – 4-я стадия ХБП.

В табл. 3.6 представлены показатели, отражающие функциональное состояние клубочков и канальцевого аппарата почек в первой и второй группе.

У больных первой группы в сравнении с группой пациентов без ренальной дисфункции была статистически значимо ниже фильтрационная функция почек, оцененная как по концентрации сывороточного креатинина ($p < 0,001$), так и по цистатину С ($p < 0,001$), СКФ (СКД-EPICre) ($p < 0,001$) и СКФ (СКД-EPICys) ($p < 0,001$), UACR ($p < 0,001$).

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, по группам обследуемых ($n = 162$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН + ХБП, $n = 66$)	Вторая группа (больные ХСН, $n = 96$)	p
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	139,43 ± 17,04	81,02 ± 14,39	<0,001
СКФ (СКД-EPICre), мл/мин/1,73 м²	49,82 ± 15,12	69,59 ± 17,63	<0,001
Цистатин С, нг/мл	1298,49 ± 228,16	872,25 ± 53,56	<0,001
СКФ (СКД-EPICys), мл/мин/1,73 м²	45,38 ± 12,91	64,59 ± 17,49	<0,001
UACR, мг/г	158,6 ± 56,4	102,4 ± 29,8	<0,001
UACR > 30 мг/г, абс./ %	58/87,9	45/46,9	<0,001

Статистически значимых различий между группами по показателю КИМ-1, не было найдено: 0,99 [0,23; 1,75] против 0,83 [0,06; 1,41] нг/мл ($p = 0,078$) (рис. 3.3).

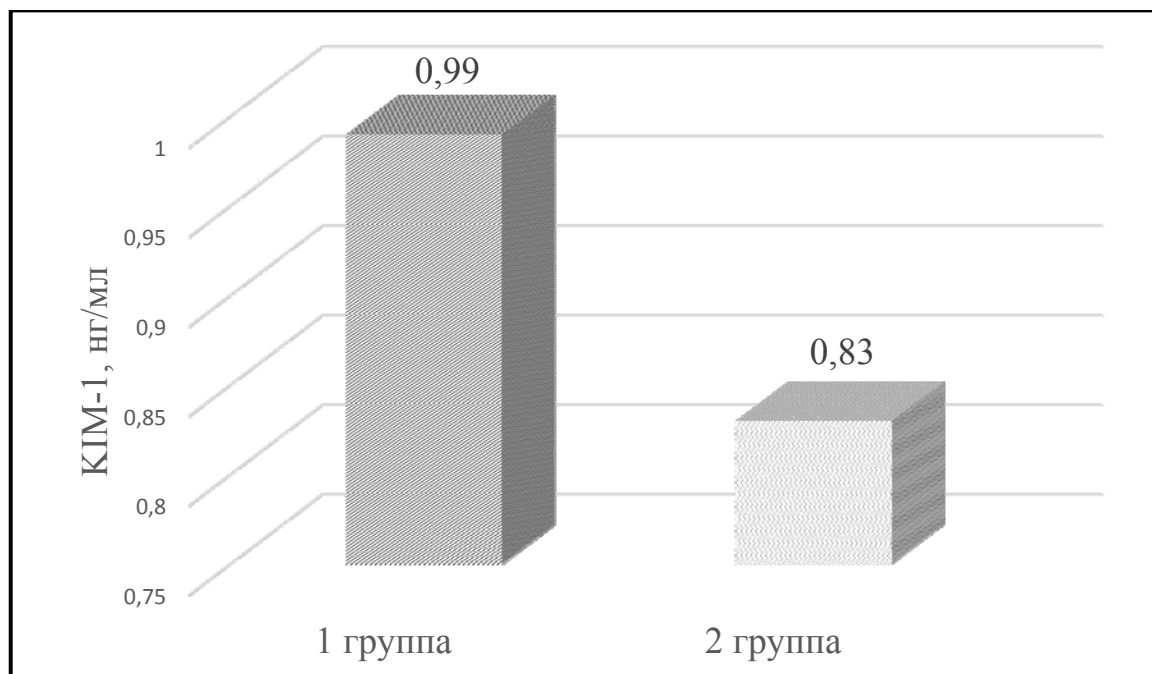


Рис. 3.3. Показатель КИМ-1 в группах обследуемых ($n = 162$)

Результаты корреляционного анализа показали, что между концентрацией KIM-1 в моче и Nt-proBNP, а также TIMP-1 имеются прямые, высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи ($r = 0,65$; $p < 0,001$ для Nt-proBNP) и ($r = 0,58$; $p = 0,003$ для TIMP-1).

Таким образом, ренальная дисфункция при ХСН и ХБП характеризовалась более выраженными нарушениями фильтрационной функции без прогрессирования канальцевой дисфункции в сравнении с больными ХСН и теми, у кого рСКФ выше 60 мл/мин/1,73 м².

3.5. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных ХСН и ХБП

Показатели объемной сфигмоплетизмографии в первой и второй группе представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Сравнительная характеристика показателей объемной сфигмоплетизмографии по группам обследуемых ($n = 162$)

Показатель	Первая группа (больные ХСН + ХБП, $n = 66$)	Вторая группа (больные ХСН, $n = 96$)	p
R-PWV, м/с	13,23 ± 2,05	12,89 ± 2,13	0,309
L-PWV, м/с	13,90 ± 2,31	13,27 ± 2,58	0,106
PWVcf, м/с	13,89 [2,24; 18,39]	12,86 [2,03; 16,87]	0,017
PWV аорты, м/с	7,38 ± 1,79	6,98 ± 2,18	0,203
C-PWV, м/с	3,78 [1,45; 7,01]	3,08 [1,20; 7,56]	0,012
R-AI	1,78 ± 0,19	1,32 ± 0,25	<0,001
C-AI	1,55 [1,06; 1,89]	1,41 [1,01; 2,09]	0,120
R-ABI	1,07 ± 0,11	1,06 ± 0,10	0,556
L-ABI	1,08 ± 0,12	1,07 ± 0,10	0,579

По данным объемной сфигмоплетизмометрии проведена сравнительная оценка показателей функционального состояния артерий. Так, у больных ХСН

в сочетании с ХБП по сравнению со второй группой статистически значимо были выше PWVcf ($p = 0,017$) и индекс аугментации R-AI ($p < 0,001$). Индекс САVI1 был статистически значимо выше в первой группе $9,38 \pm 1,78$ по сравнению со второй – $8,22 \pm 1,34$ ($p < 0,001$) (рис. 3.4).

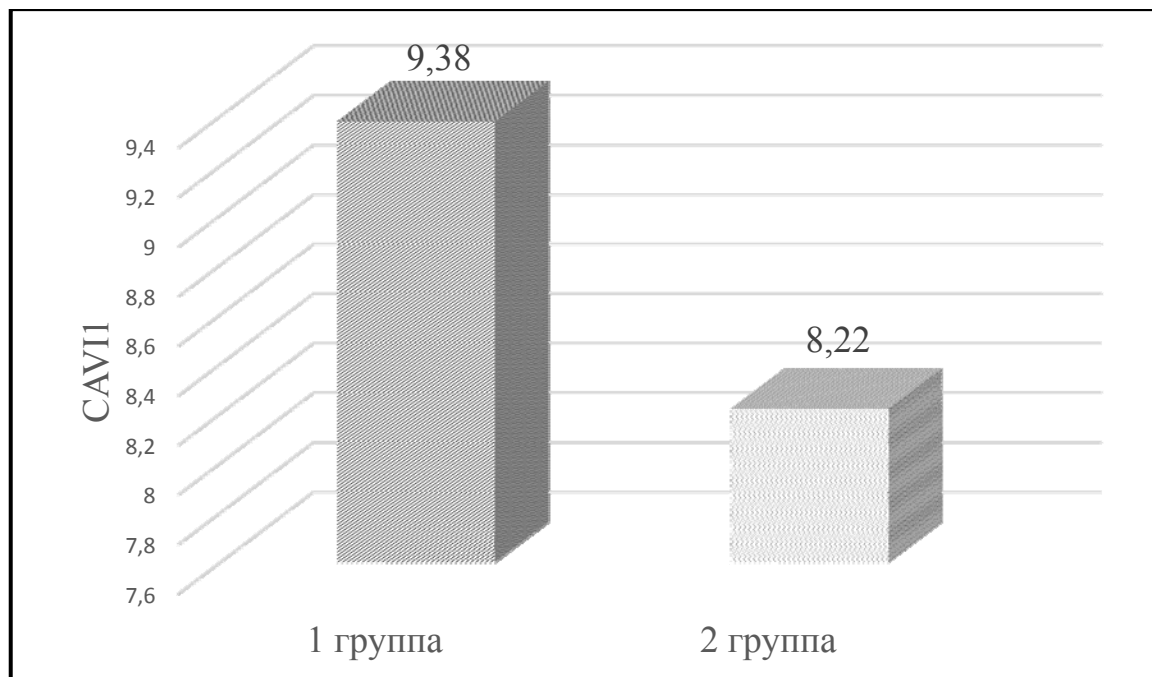


Рис. 3.4. Индекс САVI1 у пациентов разных групп ($n = 162$)

У 80,3 % больных первой группы индекс САVI1 был выше 9, во второй группе – только у 37,5 % ($p = 0,004$). В «серой зоне» от 8 до 9 индекс САVI1 регистрировался у 46,9 % больных второй группы и у 12,1 % пациентов первой группы ($p < 0,001$). В диапазоне нормальных значений индекс САVI1 определялся у 7,6 % больных первой группы и у 15,6 % пациентов второй группы ($p = 0,126$). Остальные показатели объемной сфигмоплетизмометрии между группами не имели статистически значимых различий.

С целью выявления взаимосвязей между рСКФ (СКД-EP1cys) и показателями объемной сфигмоплетизмографии, которые статистически значимо различались между группами, был проведен корреляционный анализ, в ходе которого были найдены обратные, высокой степени зависимости, статистически значимые корреляции с индексом САVI1 ($r = -0,68$; $p < 0,001$) и

индексом аугментации ($r = -0,53$; $p = 0,002$) у больных ХСН в сочетании с ХБП. Следовательно, истинная жесткость артерий, проявляющаяся снижением податливости, сжимаемости и эластичности артериальной стенки была значительно выше у больных ХСН ишемической этиологии на фоне ХБП в сравнении с пациентами без ренальной дисфункции.

Таким образом, у больных ХСН и ИБС частота встречаемости ХБП составила 40,7 %, причем у 41 (62,1 %) человека была выявлена 3а стадия, у 21 (31,8 %) – стадия 3б, у 4 (6,1 %) обследуемых – 4-я стадия ХБП. Частота коморбидной патологии статистически значимо выше у пациентов ХСН ишемической этиологии и ХБП в сравнении с больными без ренальной дисфункции. Среди коморбидной патологии у больных ХСН ишемической этиологии и ХБП статистически значимо чаще регистрировался сахарный диабет 2-го типа с более высокими средними уровнями глюкозы плазмы натощак.

Более тяжелым течением, оцененным по концентрации NT-proBNP, выраженными нарушениями диастолической функции при сохраненной ФВ ЛЖ характеризовалась ХСН у больных ИБС на фоне ХБП в сравнении с больными без ренальной дисфункции. Снижение фильтрационной функции почек у больных ХСН было взаимосвязано с развитием и прогрессированием ГЛЖ, увеличением истинной жесткости артерий. При ХСН и ХБП ренальная дисфункция характеризовалась более выраженными нарушениями фильтрационной функции без прогрессирования канальцевых нарушений в сравнении с больными ХСН и при рСКФ выше 60 мл/мин/1,73 м². Отражающее проградентный процесс патологического коллагенообразования в тканях увеличение TIMP-1 было более выражено у больных ХСН при наличии ХБП.

ГЛАВА 4

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ДИНАМИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА, АРТЕРИЙ И ПОЧЕК НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ

4.1. Оценка сопоставимости групп больных, рандомизированных для второго этапа исследования в зависимости от тактики лечения

Для второго этапа были отобраны 62 больных ХСН II-III ФК, стабильной стенокардией II-III ФК и ХБП 3-й стадии, которые были рандомизированы на 2 равные группы в зависимости от вида медикаментозного вмешательства.

К стандартному лечению ХСН и ИБС, назначаемому в соответствии с рекомендациями Российского и Европейского кардиологических обществ (2017, 2016) [27, 206], а также медико-экономическими стандартами, пациентам первой группы был добавлен препарат триметазидин («Предуктал МВ» фирмы «Servier», Франция), 35 мг 1 раз в день утром в соответствии с инструкцией к препарату. Пациенты второй группы лечились аналогично без применения триметазида. Продолжительность лечения составила 6 месяцев.

Сопоставимость групп по всем изучаемым показателям до начала лечения представлена в табл. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.

Таблица 4.1

Исходная сравнительная клинико-анамнестическая характеристика больных ХСН и ХБП 3-й стадии по группам обследуемых ($n = 62$)

Показатель	Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
Возраст, лет	$59,8 \pm 6,2$	$58,3 \pm 7,3$	0,548
Пол, абс., м/ж	14/17	18/13	0,446/0,446
Курение, абс./%	8/25,8	12/38,7	0,416

Показатель	Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
Длительность курения, лет	$9,9 \pm 3,3$	$11,5 \pm 3,8$	0,194
ГБ, абс./%	31/100,0	29/93,5	0,473
Длительность ГБ, лет	$15,0 \pm 4,9$	$13,5 \pm 4,5$	0,054
Длительность ИБС, лет	6,0 [2,3; 9,6]	8,1 [3,0; 10,4]	0,458
ФК стенокардии	2,45 [2,03; 3,31]	2,62 [2,41; 3,08]	0,840
ИМ в анамнезе, абс./%	14/45,2	11/35,5	0,605
ЧКВ в анамнезе, абс./%	12/38,7	8/25,8	0,416
АКШ в анамнезе, абс./%	6/19,4	6/19,4	0,748
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	4/12,9	2/6,5	0,668
Фибрилляция предсердий в анамнезе, абс./%	10/32,3	7/22,6	0,570
Инсульт/ТИА в анамнезе, абс./%	3/9,7	4/12,9	0,999
СД 2-го типа в анамнезе, абс./%	18/58,1	12/38,7	0,204
САД, мм рт. ст.	$135,8 \pm 17,7$	$138,4 \pm 14,9$	0,451
ДАД, мм рт. ст.	$86,4 \pm 11,9$	$89,5 \pm 12,8$	0,309

Таблица 4.2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей
у больных ХСН и ХБП 3-й стадии по группам ($n = 62$)

Показатель	Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
ОХС, ммоль/л	$5,14 \pm 1,21$	$5,52 \pm 2,25$	0,999
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45 [0,89; 2,89]	1,35 [0,78; 3,01]	0,362
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,75 [1,83; 5,25]	2,54 [1,78; 5,91]	0,435

Показатель	Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
ТГ, ммоль/л	1,72 [1,30; 4,41]	1,56 [1,12; 4,89]	0,689
Глюкоза, ммоль/л	5,18 ± 1,31	5,07 ± 1,56	0,994
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,38 [3,91; 5,89]	4,8 [3,98; 5,66]	0,357
Гемоглобин, г/л	129,38 ± 18,74	122,91 ± 15,83	0,102
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	128,56 ± 21,21	140,72 ± 28,03	0,061
СКФ (СКД-ЕРІcre), мл/мин/1,73 м ²	53,92 ± 18,12	45,17 ± 15,47	0,062
Цистатин С, нг/мл	1189,5 ± 231,6	1097,5 ± 244,8	0,133
UACR, мг/г	137,1 ± 56,8	151,0 ± 35,4	0,243

Таблица 4.3

Сравнительная характеристика показателей,
отражающих особенности ХСН, у больных ИБС
и ХБП 3-й стадии по группам ($n = 62$)

Показатель	Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
Длительность ХСН, лет	4,9 [1,2; 8,7]	4,3 [2,1; 6,9]	0,340
ФК ХСН	2,48 [2,03; 3,12]	2,67 [2,12; 3,15]	0,543
ШОКС, баллы	5,91 [2,31; 7,12]	6,01 [2,12; 7,83]	0,421
NT-proBNP, фмоль/л	8,21 [3,44; 19,87]	11,8 [4,23; 26,12]	0,596
ФВ ЛЖ, %	54,8 ± 9,8	58,3 ± 10,5	0,103
ДД ЛЖ, абс./%	30/96,8	28/90,3	0,606
E/e'	12,87 [3,27; 18,02]	13,01 [2,34; 18,12]	0,722

Структура постоянно получаемой терапии у больных ХСН и ХБП
3-й стадии по группам ($n = 62$)

Показатель, абс./%	Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
ИАПФ/АРА	31/100,0	31/100,0	0,999
Бета-блокаторы	23/74,2	20/64,5	0,582
Диуретики	11/35,5	17/54,8	0,202
Спиронолактон	5/16,1	7/22,6	0,748
Антикоагулянты	8/25,8	6/19,4	0,762
Антиагреганты	20/64,5	25/80,6	0,255
Статины	27/87,1	23/74,2	0,335
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин)	19/61,3	13/41,9	0,204
Сахароснижающие препараты	16/51,6	12/38,7	0,444
Ингаляционные глюкокортикоиды	2/6,5	0/0	0,473

Сравнение представленных в таблицах показателей не выявило статистически значимых различий между группами исходно до начала лечения.

Прием триметазида не был связан с тяжелыми нежелательными побочными эффектами. Ни у одного больного первой группы не возникла потребность в отмене препарата. Лишь у 1 (3,2 %) больного было отмечено незначительное головокружение, еще у 1 (3,2 %) пациента – умеренные диспепсические явления. Во второй группе в ходе лечения у 6 (19,4 %) больных потребовалось усилить антиангинальную терапию, добавив антагонист кальция дигидропиридинового ряда, у 8 (25,8 %) – терапию ХСН, назначив дополнительно диуретик торасемид, без включения в структуру лечения триметазида. Через 6 месяцев терапии достоверных различий по структуре, выбору и дозам используемых препаратов между группами не было выявлено.

4.2. Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности терапии у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП в зависимости от тактики лечения

На фоне 6-месячной терапии триметазидином отмечен статистически значимый антиишемический эффект.

Снизилось количество приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах в неделю. В первой группе это отметил 21 (67,7 %) больной, во второй группе – 11 (35,5 %) пациентов ($p = 0,023$). Среднее количество приступов стенокардии и частота потребности в короткодействующих нитратах в неделю статистически значимо уменьшились как в первой группе – на $54,6 \pm 9,7 \%$ ($p < 0,001$) и $67,8 \pm 10,2 \%$ ($p < 0,001$) соответственно, так и во второй – на $35,1 \pm 8,3$ ($p = 0,012$) и $39,2 \pm 8,4 \%$ ($p = 0,008$) соответственно. Однако процент снижения как приступов стенокардии, так и количества используемых короткодействующих нитратов был статистически значимо выше в первой группе по сравнению со второй ($p < 0,001$ для приступов стенокардии; $p < 0,001$ для количества потребляемых нитратов) (рис. 4.1).

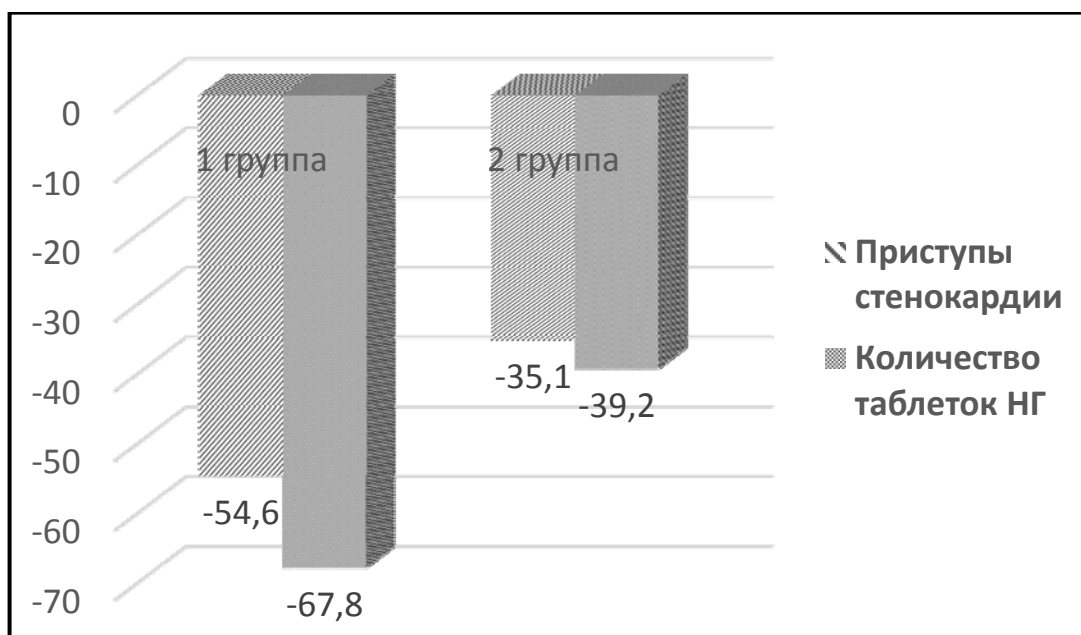


Рис. 4.1. Динамика приступов стенокардии в неделю на фоне 6-месячного лечения в первой и второй группах ($n = 62$)

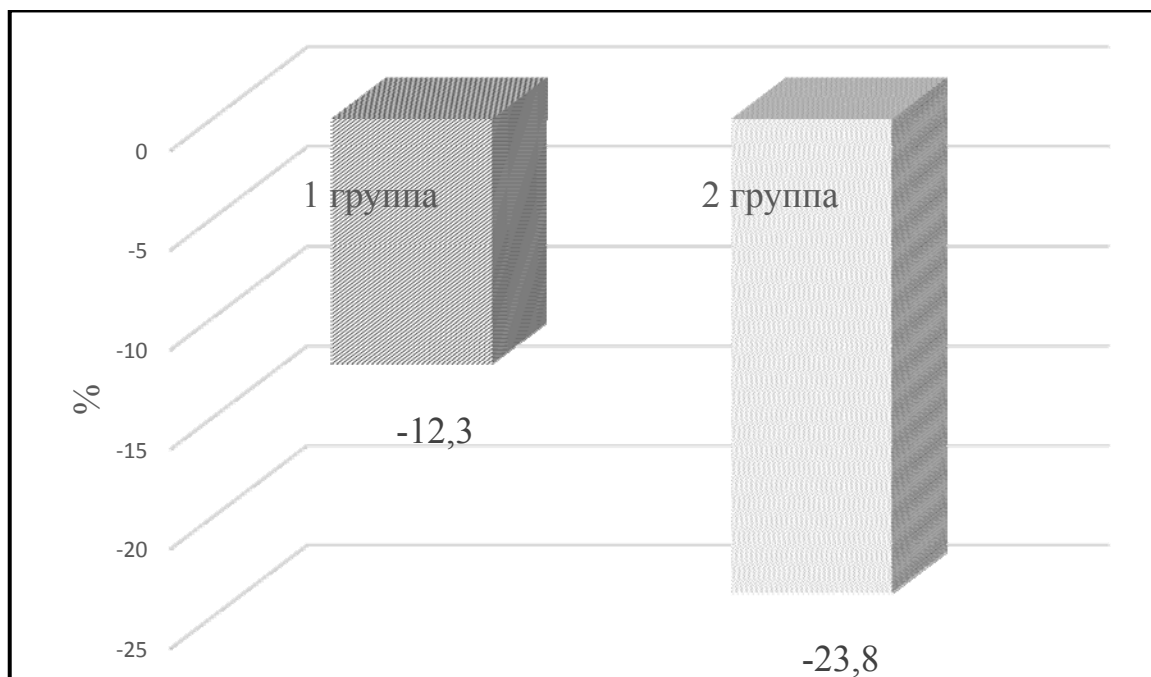


Рис. 4.2. Динамика ФК стенокардии на фоне 6-месячного лечения по группам обследуемых ($n = 62$)

В первой и во второй группах больных наблюдается достоверная положительная динамика ФК стенокардии ($p < 0,001$ для первой группы, $p = 0,014$ – для второй). Снижение ФК стенокардии в первой группе было статистически значимо более выражено – $23,8 \pm 5,2 \%$, чем во второй группе – $12,3 \pm 2,1 \%$ ($p < 0,001$) (рис. 4.2).

При проведении суточного мониторинга ЭКГ до и после 6 месяцев лечения было определено, что снижение суммарной величины смещения сегмента ST в сутки, среднего количества эпизодов ишемии за сутки, суммарной продолжительности ишемии миокарда в сутки в первой группе было статистически значимо более выражено по сравнению со второй группой ($p < 0,001$, $< 0,001$ и $< 0,001$ соответственно) (табл. 4.5).

Таким образом, антиангинальная и антиишемическая эффективность лечения в первой группе с включением в терапию триметазида была статистически более выраженная, чем у больных второй группы, которые получали только стандартную терапию.

**Динамика ишемических изменений по данным
суточного мониторирования ЭКГ на фоне 6-месячного лечения
по группам обследуемых ($n = 62$)**

Показатель, Δ %	Первая группа (стандартная терапия + триметази- дин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
Количество ишемических эпизодов в сутки	$-46,7 \pm 11,8$	$-24,7 \pm 14,2$	$<0,001$
Общая продолжитель- ность ишемических эпизодов в сутки	$-42,3 \pm 8,2$	$-28,1 \pm 18,0$	$<0,001$
Суммарная величина смещения сегмента ST в сутки	$-27,5 \pm 8,7$	$-20,3 \pm 5,4$	$<0,001$

4.3. Сравнение динамики показателей, отражающих течение ХСН, у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП в зависимости от тактики лечения

Динамика диагностических критериев ХСН и ее тяжести в первой и второй группах в зависимости от выбора медикаментозного вмешательства представлена в табл. 4.6.

Динамическое наблюдение за больными как первой, так и второй групп в течение 6 месяцев показало, что клиническая симптоматика ХСН, ФК ХСН, толерантность к физической нагрузке, параметры ДД ЛЖ статистически значимо улучшились по сравнению с исходом ($p < 0,001$ для всех показателей).

Однако в первой группе прием триметазидина в составе традиционной терапии стенокардии и ХСН обеспечил статистически значимое более выраженное улучшение клинической симптоматики, оцененной по шкале ШОКС ($p < 0,001$), динамике ФК ХСН ($p < 0,001$), увеличению дистанции при

проведении теста 6-минутной ходьбы ($p < 0,001$) в сравнении со второй группой. Также на фоне применения триметазидина отмечено более выраженное снижение E/e' , отражающее диастолическую функцию левого желудочка ($p < 0,001$). Статистически значимых различий между группами по динамике ФВ ЛЖ не было выявлено ($p = 0,439$).

Таблица 4.6

Сравнительная динамика диагностических критериев ХСН и ее тяжести по группам обследуемых ($n = 62$)

Показатель, Δ %	Первая группа (стандартная терапия + триметазидин, $n = 31$)	Вторая группа (стандартная терапия, $n = 31$)	p
ФК ХСН	$-46,4 \pm 12,3$	$-17,3 \pm 8,4$	$<0,001$
ШОКС	$-28,8 \pm 9,2$	$-12,7 \pm 5,8$	$<0,001$
Тест 6-минутной ходьбы	$56,4 \pm 13,9$	$16,1 \pm 6,2$	$<0,001$
ФВ ЛЖ	$3,7 [-5,4; 8,7]$	$2,9[-6,8; 7,1]$	$0,439$
E/e' среднее	$-3,6 [-7,4; 0,9]$	$-1,2 [-6,1; 2,9]$	$<0,001$

Группы статистически значимо отличались по динамике снижения NT-проBNP: в первой группе данный показатель снизился на $-34,6 [-71,2; 9,2]$ %, во второй – на $-26,5 [-68,8; 16,4]$ % ($p = 0,002$) (рис. 4.3).

Таким образом, в первой группе на фоне 6-месячной терапии с включением триметазидина отмечена статистически значимая более выраженная положительная динамика клинической симптоматики ХСН, толерантности к физической нагрузке, ФК ХСН, параметров, отражающих диастолическую функцию левого желудочка, снижения миокардиального стресса, оцененная по динамике NT-проBNP, в сравнении со второй группой. Динамика сократительной функции левого желудочка на фоне лечения статистически значимо не отличалась между группами.

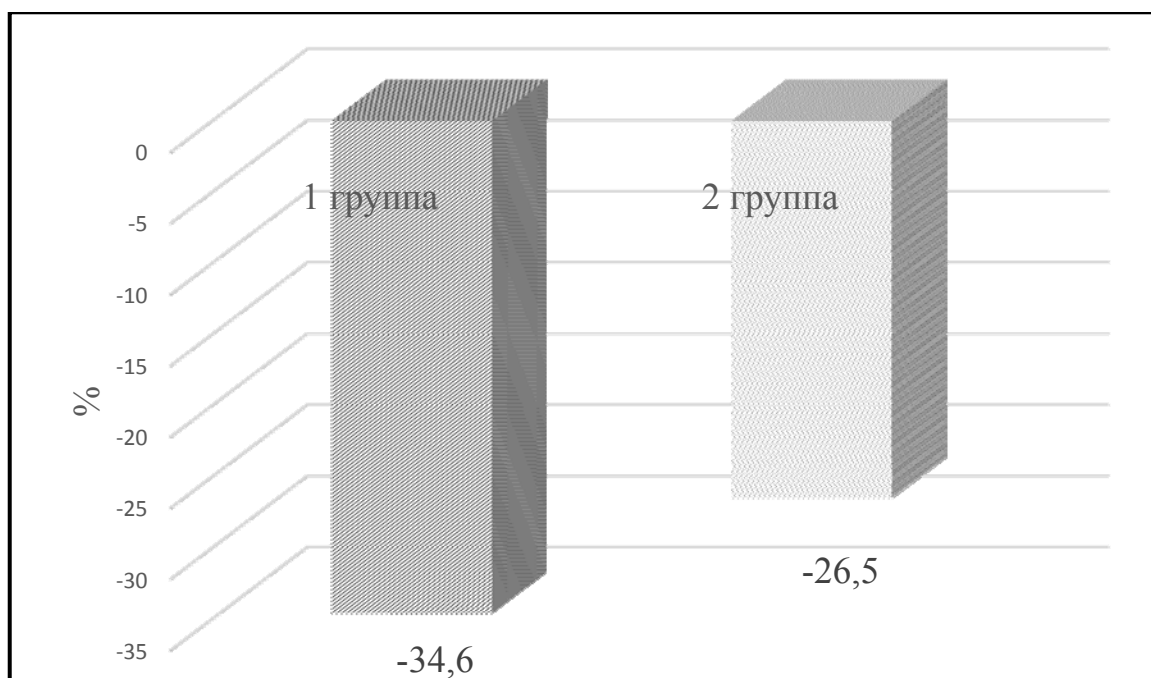


Рис. 4.3. Динамика NT-proBNP (Δ %) на фоне 6-месячного лечения по группам обследуемых ($n = 62$)

4.4. Сравнение динамики структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП в зависимости от тактики лечения

Исходно и через 6 месяцев терапии по результатам ЭхоКГ в динамике в первой группе отмечалось статистически значимое снижение таких показателей, как КДР и КСР ЛЖ ($p < 0,001$ для обоих показателей), КДО и КСО ЛЖ ($p < 0,001$ для обоих показателей), КДО и КСО ЛЖ/ППТ ($p = 0,008$ для КДО, $p = 0,011$ для КСО), ММЛЖ ($p = 0,039$), ИММЛЖ ($p = 0,018$). Объем ЛП и объем ЛП/ППТ статистически значимо на фоне лечения триметазидином в первой группе не изменились ($p = 0,129$ и $p = 0,143$ соответственно).

Во второй группе на фоне 6-месячной терапии статистически значимо изменились следующие показатели: КДР и КСР ЛЖ ($p = 0,036$ для КДР, $p = 0,048$ для КСР), КДО и КСО ЛЖ ($p = 0,002$ для КДО, $p = 0,008$ для КСО), КДО и КСО ЛЖ/ППТ ($p = 0,011$ для КДО, $p = 0,036$ для КСО). Динамика

показателей ММЛЖ, ИММЛЖ, объем ЛП и объем ЛП/ППТ на фоне терапии во второй группе были статистически незначимы.

В табл. 4.7 представлены показатели, отражающие функциональное состояние левых отделов сердца по данным ЭхоКГ на фоне 6-месячного лечения в первой и второй группах.

Таблица 4.7

Динамика показателей, отражающих сократительную функцию левых отделов сердца, по данным ЭхоКГ у больных первой и второй групп на фоне лечения ($n = 62$)

Показатель, Δ %	Первая группа ($n = 31$, стандартная терапия + триметазидин)	Вторая группа ($n = 31$, стандартная терапия)	P
КДР ЛЖ	$-13,4 \pm 3,1$	$-7,1 \pm 2,4$	$<0,001$
КСР ЛЖ	$-11,2 \pm 3,5$	$-8,3 \pm 3,1$	$0,001$
КДО ЛЖ	$-24,6 \pm 7,5$	$-13,9 \pm 5,9$	$<0,001$
КСО ЛЖ	$-15,4 \pm 4,6$	$-11,0 \pm 4,8$	$0,001$
КДО ЛЖ/ППТ	$-21,3 [-51,0; 20,3]$	$-10,6 [-38,9; 11,8]$	$0,003$
КСО ЛЖ/ППТ	$-10,8 [-29,6; 13,1]$	$-6,7 [-18,7; 9,2]$	$0,012$
ММЛЖ	$-15,8 \pm 6,5$	$-13,4 \pm 4,2$	$0,128$
ИММЛЖ	$-7,9 [-24,5; 18,6]$	$-4,1 [-16,7; 21,9]$	$0,036$
Объем ЛП	$-8,7 [-11,4; 3,7]$	$-7,2 [-9,7 \pm 9,5]$	$0,239$
Объем ЛП/ППТ	$-6,1 [-10,3; 7,9]$	$-5,4 [-11,9; 8,1]$	$0,304$

В табл. 4.8 представлена сравнительная динамика показателей, отражающих диастолическую функцию левого желудочка, по данным ЭхоКГ на фоне 6-месячного лечения в первой и второй группах.

На фоне терапии триметазидином у пациентов первой группы, по сравнению со второй, статистически значимо более выражено снизилась скорость раннего наполнения ЛЖ: $-16,23 [-31,29; 3,08]$ % против $-2,18 [-10,20; 7,21]$ % ($p = 0,018$). На фоне лечения при этом динамика скорости наполнения

левого желудочка в позднюю фазу диастолы ($p = 0,098$), отношение E/A ($p = 0,143$) и значение IVRT ($p = 0,168$) статистически значимо не отличались между группами.

Таблица 4.8

Динамика показателей, отражающих диастолическую функцию левого желудочка, по данным ЭхоКГ у больных первой и второй групп на фоне лечения ($n = 62$)

Показатель, $\Delta \%$	Первая группа ($n = 31$, стандартная терапия + триметазидин)	Вторая группа ($n = 31$, стандартная терапия)	p
E	-16,23 [-31,29; 3,08]	-2,18 [-10,20; 7,21]	0,018
A	10,08 [-1,02; 15,74]	7,01 [-0,23; 14,81]	0,098
E/A	-9,76 [-18,61; 2,06]	-7,32 [-12,25; 1,96]	0,143
IVRT	-23,09 [-42,76; 6,24]	-10,58 [-31,39; 8,66]	0,168
Septale e'	-6,08 [-13,67; 2,91]	2,06 [-4,90; 8,01]	<0,001
Laterale e'	-9,96 [-19,71; -2,18]	-2,50 [-6,58; 0,29]	0,024
Среднее e'	-8,58 [17,63; -0,21]	-0,13 [-6,09; 5,67]	<0,001
E/ e' septale	-5,56 [-8,21; 2,35]	-3,24 [-1,51; 7,29]	<0,001
E/ e' laterale	-1,06 [-3,24; 1,12]	1,79 [-4,22; 6,36]	<0,001
E/ e' среднее	-3,63 [-7,44; 0,91]	-1,22 [-6,12; 2,84]	<0,001

По данным тканевой доплерометрии динамика снижения показателей septale e', laterale e' и среднего e' была статистически значимой в первой группе на фоне терапии триметазидином в сравнении с исходом ($p < 0,001$ для всех показателей).

В сравнении с исходом во второй группе на фоне лечения статистически значимо уменьшилась только скорость движения фиброзного кольца митрального клапана боковой стенки левого желудочка ($p = 0,046$).

При сравнении динамики скоростных характеристик движения фиброзного кольца митрального клапана у пациентов обеих групп выявлены

статистически значимые различия по всем показателям ($p < 0,001$ для всех показателей), характеризующиеся их снижением.

Статистически значимо снизилось отношение скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу (E/e') в первой группе на фоне приема триметазидина в области межжелудочковой перегородки и среднее ($p = 0,002$ и $p = 0,011$ соответственно). Во второй группе данный показатель статистически значимо снизился только в области межжелудочковой перегородки ($p = 0,032$).

Отношение скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу (E/e') на фоне лечения между группами статистически значимые различались как в области межжелудочковой перегородки, так и в области боковой стенки и средний показатель ($p < 0,001$ для всех показателей).

Включение в терапию больных ХСН и ХБП триметазидина приводило к статистически значимому снижению скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки, а также соотношения E/e' , что было найдено при анализе динамики показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ.

4.5. Сравнительная динамика структурно-функционального состояния почек у больных ХСН и ХБП в зависимости от тактики лечения

В первой группе на фоне лечения триметазидином в сравнении с исходными данными статистически значимо снизились такие показатели, отражающие функции почек, как цистатин С ($p < 0,001$), рСКФ_{cyst} ($p = 0,008$), UACR ($p = 0,015$), КИМ-1 ($p = 0,012$). Изменение сывороточного креатинина, рСКФ_{cre} в первой группе было статистически незначимо. Во второй группе в течение 6-месячного лечения статистически значимо изменились только рСКФ_{cyst} ($p = 0,036$) и КИМ-1 ($p = 0,018$).

Динамика показателей, отражающих функциональное состояние почек, на фоне терапии по группам обследуемых представлена в табл. 4.9.

Таблица 4.9

Динамика показателей, отражающих состояние функции почек, на фоне терапии по группам обследуемых ($n = 62$)

Показатель, Δ %	Первая группа ($n = 31$, стандартная терапия + триметазидин)	Вторая группа ($n = 31$, стандартная терапия)	p
Креатинин сыворотки крови	-4,52 [-8,12; 2,18]	-2,45 [-4,89; 5,13]	0,238
СКФ (СКD-EPIcre)	3,29 [-3,19; 8,27]	1,87 [-7,13; 4,64]	0,091
Цистатин С	-25,6 [-48,6; -8,4]	-5,3 [-28,6; 8,8]	0,005
СКФ (СКD-EPIcys)	8,23 [-0,74; 14,31]	3,41 [-6,07; 7,04]	0,012
UACR	-5,12 [-8,45; 3,40]	1,24 [-8,31; 13,74]	0,002
KIM-1	-22,74 \pm 6,81	-5,06 \pm 1,78	<0,001

Уровень в сыворотке крови цистатина С статистически значимо больше снизился в группе пациентов, получавших в составе терапии триметазидин, на 25,6 [-48,6; -8,4] %, во второй группе – на 5,3 [-28,6; 8,8] % ($p = 0,005$).

Снижение цистатина С в крови обеспечило увеличение рСКФ (СКD-EPIcys), статистически значимо более выраженное в группе больных, получающих в комплексной терапии триметазидин: 8,23 [-0,74; 14,31] % против 3,41 [-6,07; 7,04] % ($p = 0,012$).

Во второй группе больных на фоне лечения экскреция альбумина с мочой по показателю UACR продемонстрировала незначительный прирост, ее динамика составила 1,24 [-8,31; 13,74] %. По сравнению со второй группой в первой включение в терапию триметазида обеспечило статистически значимое уменьшение данного показателя на 5,12 [-8,45; 3,40] % ($p = 0,002$).

Статистически значимая положительная динамика канальцевых нарушений почек, оцененная по снижению показателя КИМ-1, была также отмечена в первой группе больных, получающих триметазидин, по сравнению со второй группой: $22,74 \pm 6,81$ против $-5,06 \pm 1,78$ % ($p < 0,001$).

Применение триметазида в лечении больных стабильной стенокардией и ХСН в сочетании с ХБП 3-й стадии обеспечивает не только снижение ФК стенокардии, но и нефропротективный эффект, характеризующийся улучшением фильтрационной способностью почек, уменьшением выраженности канальцевых повреждений, вероятно, за счет подавления коллагенообразования в интерстициальной ткани почек.

4.6. Сравнительная динамика функционального состояния артерий у больных ХСН и ХБП в зависимости от тактики лечения

В первой группе при включении в терапию триметазида статистически значимо улучшились в сравнении с исходными данными такие показатели объемной сфигмоплетизмометрии, как L-PWV ($p < 0,001$), R-PWV ($p < 0,001$), САVI1 ($p = 0,005$), PWVcf ($p < 0,001$), R-AI ($p = 0,035$), C-AI ($p = 0,046$), C-PWV ($p = 0,028$). Остальные показатели статистически значимо не изменились.

Во второй группе на фоне 6-месячного лечения статистически значимо изменились только 3 показателя при проведении объемной сфигмоплетизмометрии: L-PWV ($p = 0,048$), R-PWV ($p = 0,018$), PWVcf ($p = 0,012$).

В табл. 4.10 представлена динамика показателей объемной сфигмоплетизмографии, на фоне терапии в течение 6 месяцев в первой и второй группах.

Динамика ряда показателей объемной сфигмоплетизмометрии на фоне лечения статистически значимо отличалась у пациентов разных групп, а именно: L-PWV ($p < 0,001$), R-PWV ($p < 0,001$), САVI1 ($p < 0,001$), PWVcf ($p < 0,001$), R-AI ($p < 0,001$), C-AI ($p < 0,001$), C-PWV ($p = 0,002$). Динамика

остальных показателей пациентов разных групп была статистически незначимой.

Таблица 4.10

Динамика показателей демпфирующей и проводящей функций артерий по данным объемной сфигмоплетизмометрии на фоне терапии по группам обследуемых ($n = 62$)

Показатель, Δ %	Первая группа ($n = 31$, стандартная терапия + триметазидин)	Вторая группа ($n = 31$, стандартная терапия)	p
L-PWV	-15,34 [-29,11; 12,63]	-8,53 [-12,38; 2,51]	<0,001
R-PWV	-13,41 [-27,50; 8,49]	-6,01 [-8,39; 3,04]	<0,001
CAVI1	-8,45 [-11,56; 2,65]	-4,20 [-6,27; 1,45]	<0,001
PWVcf	-13,44 [-18,23; 5,98]	-5,63 [-14,2; 9,41]	<0,001
PWVa	-6,82 [-10,73; 4,50]	-3,89 [-9,56; 3,55]	0,098
C-PWV	-5,14 [-11,32; 2,43]	-3,04 [-8,41; 2,09]	0,002
R-AI	-1,91 [-2,34; -1,56]	-0,35 [-1,34; 0,27]	<0,001
C-AI	-1,54 [-3,02; 0,98]	-0,45 [-0,95; 1,89]	<0,001
R-ABI	0,85 [-3,94; 5,39]	0,23 [-5,09; 5,71]	0,336
L-ABI	1,20 [-4,12; 6,67]	0,89 [-4,64; 5,87]	0,278

4.7. Сравнительная динамика концентрации ТГМР-1 у больных ХСН и ХБП в зависимости от тактики лечения

Группы статистически значимо отличались по динамике снижения ТГМР-1: в первой группе данный показатель снизился на 18,3 %, во второй – на 4,6 % ($p < 0,001$) (рис. 4.4).

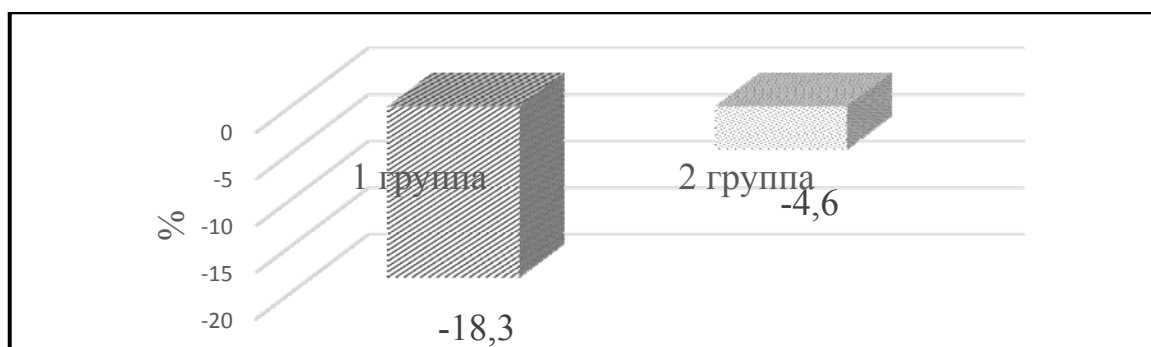


Рис. 4.4. Динамика TIMP-1 (Δ %) на фоне 6-месячного лечения по группам обследуемых ($n = 62$)

Таким образом, при использовании в лечении больных ИБС и ХСН триметазида обеспечивается вазопротективный эффект, который характеризуется уменьшением истинной жесткости артерий, увеличением эластичности и податливости артериальной стенки по данным объемной сфигмоплетизмометрии. Возможным механизмом благоприятной перестройки артерии на фоне приема триметазида можно по данным исследования считать подавление коллагенообразования в межклеточном матриксе, оцененное по динамике интегрального показателя TIMP-1.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первоначально формирование кардиоренального синдрома предполагало развитие состояния, при котором сердечная дисфункция или декомпенсация сердечной деятельности индуцируют повреждение и дисфункцию почек [85, 195]. Внимание исследователей в последнее время было обращено на то, что сердце может вовлекаться вторично у пациентов с первичной хронической болезнью почек на фоне заболеваний мочевыделительной системы. В связи с этим было предложено выделять 5 типов кардиоренального синдрома [214].

Наиболее часто в кардиологической практике встречается II тип – хронический кардиоренальный синдром, при котором хроническая сердечная недостаточность регистрируется в 25–60 % случаев и является триггерным механизмом развития и прогрессирования ренальной дисфункции [80, 85].

В наше исследование были включены больные именно с этим типом кардиоренального синдрома.

Известно, что кардиоренальный синдром у больных ХСН и ишемической болезнью сердца характеризуется не только широкой распространенностью, но и негативным прогнозом в отношении риска возникновения как почечных, так и сердечно-сосудистых исходов.

Так, наличие ХБП, по данным С.А. Rushton и соавт., у больных ХСН значительно ухудшает прогноз и увеличивает риск смертельных исходов более чем в 1,5 раза [215].

Другие авторы указывают на значимость коморбидных состояний в целом, которые сопровождают ХСН ишемической этиологии. Наряду с СД 2-го типа, ХОБЛ и анемией, ХБП является частым заболеванием, сопутствующим ХСН [56, 198].

Ряд исследователей указывают, что больные со снижением ФВ ЛЖ имеют от 4 до 7 и более коморбидных состояний, что приводит к увеличению риска появления полипрагмазии более чем в 4,5 раза. [198]. Полиморбидность

при ХСН и ИБС неизменно ведет к полипрагмазии и риску развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий.

Особенности течения ХСН на фоне ХБП широко обсуждаются в печати, но носят остро дискуссионный характер.

Не определен тип дисфункции левого желудочка, который более типичен для больных ХСН в условиях нарушения фильтрационной функции почек [92].

С другой стороны, недостаточно изучено влияние структурно-функциональной перестройки сердца при ХСН на клубочково-канальцевые взаимоотношения почек. Особенности ремоделирования артериальной стенки в условиях ХСН и ХБП исследованы недостаточно, и сведения об этом носят противоречивый характер. Представленные спорные вопросы затрудняют адекватный выбор терапии больных ХСН и ИБС, которая требует также обеспечения и нефропротективного эффекта лечения [66]. Следовательно, медикаментозные возможности влияния на прогноз больных с кардиоренальным синдромом ограничены.

Согласно современным данным, коморбидная патология может быть главным триггером возникновения ХСН, особенно с сохраненной ФВ ЛЖ, что было показано в обзоре R.J. Mentz и соавт. [177]. Так, ХОБЛ и бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, анемия и ожирение участвуют в развитии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, обструктивное апноэ сна и ХБП могут быть предиктором, как ХСН с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ. У больных ИБС и ХСН в сочетании с ХБП нашего исследования достоверно чаще регистрировалась недостаточность кровообращения с сохраненной ФВ ЛЖ, что с результатами ряда исследований не согласуется. Можно предположить, что в настоящей работе преобладание ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у больных ХБП связано со статистически большей частотой встречаемости СД 2-го типа и, возможно, с более длительным течением АГ в анамнезе.

Кроме этого, есть данные о том, что структура и функции сердца начинают изменяться еще в дебюте ХБП, независимо от других факторов риска, что характеризуется развитием или прогрессированием гипертрофии

левого желудочка, которая может приводить к ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, аритмиям и ишемии миокарда [140, 216]. Некоторые исследователи показывают, что частота регистрации ДД ЛЖ у больных ХБП без ХСН достигает 30 %, что предопределяет вклад ренальной дисфункции в ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [133].

Взаимосвязь артериальной жесткости с формированием ХСН известна. Нами получены данные о взаимонегативном влиянии нарушений фильтрационной функции на артериальное ремоделирование при ХСН и ХБП. Вклад артериальной жесткости в развитие ХБП показан в исследовании S. Sedaghat и соавт. [227]. Так, в Rotterdam Study было установлено, что увеличение жесткости в каротидных артериях на 1 стандартное отклонение ассоциируется с увеличением риска развития ХБП на 13 % (95 % ДИ: 1,05–1,22).

Многие исследователи подтверждают риск формирования фиброза у больных ХСН при наличии ХБП. Однако до сих пор не определен маркер нарушения коллагенолиза, который бы достоверно отражал сдвиг в сторону коллагенообразования [149, 263].

Мнения исследователей о КИМ-1 как маркере канальцевых нарушений при ХБП противоречивы [59, 100, 175]. В нашем исследовании отсутствие различий между группами по концентрации КИМ-1 в крови указывает на то, что не столько наличие ХБП, сколько ХСН обуславливает канальцевые повреждения как за счет ишемии почек, так и, возможно, за счет агрессивной диуретической терапии. Аналогичного мнения придерживаются L.T. Zhou и соавт. [284].

Триметазидин, миокардиальный цитопротектор, хорошо известный антиангинальный и антиишемический препарат, который включен на основании многоцентровых РКИ в российские и международные рекомендации по лечению не только различных форм ИБС, но и ХСН. В результатах последних исследований и их метаанализов триметазидин представлен как препарат, способный предотвращать и лечить контрастиндуцированную

нефропатию со значительным снижением СКФ [186]. В экспериментальных исследованиях триметазидин предупреждал острое повреждение почек при шоке и сепсисе. Данные о влиянии триметазидина на ренальную дисфункцию, особенно на канальцевые нарушения, при ХБП и длительном его применении практически отсутствуют. Ограничением проведения таких исследований является противопоказание для использования триметазидина у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и требование снижения дозы при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин. Представленные выше данные свидетельствуют о существовании разных точек зрения, касающихся влияния триметазидина на ренальную дисфункцию: с одной стороны, это препарат, который проявляет нефропротективные свойства при остром повреждении почек, с другой стороны, имеются значительные ограничения его применения у больных с ХБП.

Следовательно, выбор оптимальной и полипатогенетической терапии для больных ИБС и ХСН на фоне полиморбидности является актуальной задачей кардиологии и терапии. Одним из решений этой задачи могут быть исследования, направленные на изучение дополнительных свойств известных препаратов, которые позволят в определенной мере предотвратить полипрагмазию и лекарственные взаимодействия.

В работе подтвержден антиангинальный эффект триметазидина и его способность уменьшать клиническую симптоматику ХСН, благоприятно влиять на ДД ЛЖ, что согласуется со многими исследованиями [99, 105, 202, 267].

Учитывая большую распространенность ХБП среди больных как ИБС, так и ХСН, высокую частоту назначения антиангинального препарата триметазидина как больным стабильной стенокардией, так и при недостаточности кровообращения ишемического генеза, целью настоящего исследования явилась оценка влияния его на функциональное состояние почек у коморбидных пациентов с ренальной дисфункцией. Тем более известно, что данный препарат выводится почками и при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²

требуется уменьшение его дозы, при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² – препарат противопоказан.

Использование в работе более чувствительных маркеров клубочковых и канальцевых нарушений почек и изучение их динамики на фоне лечения позволило продемонстрировать нефропротективный эффект триметазидина у больных ИБС и ХСН на фоне ХБП 3-й стадии.

В последние годы в литературе накопилось много данных о том, что триметазидин способен предупреждать и устранять острое повреждение почек и контрастиндуцированную нефропатию [187].

Так, в метаанализе РКИ Z. Ye и соавт. было определено, что триметазидин, применяемый в течение 24 часов до процедуры и не более 7 дней после манипуляции, предупреждает развитие КИН на 73 % (95 % ДИ: 0,16–0,46, $p = 0,000$) [274].

Кроме того, этот эффект триметазидина сохраняется и у больных с ХБП. К примеру, в метаанализе РКИ G.N. Nadkarni и соавт. было продемонстрировано, что триметазидин у больных с исходным высоким уровнем сывороточного креатинина в диапазоне 1,3–2,0 мг/дл предупреждал развитие КИН на 89 % (95 % ДИ: 0,06–0,16, $p = 0,01$) [186].

При этом профилактический эффект триметазидина в отношении КИН подтвержден в эксперименте на животных гистологически [49].

Нефропротективный эффект препарата при краткосрочном применении был получен и при шоковых состояниях [280].

В литературе представлено минимальное количество клинических исследований, в которых бы изучался долгосрочный эффект триметазидина у больных с ренальной дисфункцией. Мы смеем предположить, что наше исследование внесет определенный вклад в изучение данной проблемы. В одном из экспериментальных исследований на животных, где оценивался долгосрочный эффект триметазидина при диабетической нефропатии иммуногистохимическим методом, было установлено, что этот препарат оказывает благоприятные эффекты на почечную ткань и канальцы, которые

ассоциировались со снижением фибронектина, экспрессии синтазы оксида азота и уменьшением протеинурии [134].

Механизмы нефропротективного эффекта триметазидина до конца не ясны и широко обсуждаются в литературе. Мы по результатам работы предположили, что одним из механизмов торможения прогрессирования ренальной дисфункции при использовании триметазидина может быть его способность подавлять коллагенообразование в интерстиции почек за счет снижения TIMP-1. Этот вывод подтверждается данным еще одного экспериментального исследования на животных, в котором было показано, что этот препарат уменьшает развитие тубулоинтерстициального фиброза и ограничивает экспрессию рецепторов к альфа-актину гладких мышц и цитруллинированному белку виментину [68].

При обсуждении других механизмов действия триметазидина как нефропротектора высказываются мнения о его способности подавлять оксидативный стресс при почечном повреждении [115, 123], участвовать в регуляции нейропептидов Y-системы, которые могут улучшать микроциркуляцию [71], увеличивать уровень микроРНК-21 на CD4+ рецепторах Т-лимфоцитов, которые участвуют в блокировании апоптоза и развитии фиброза в тканях [238], снижать экспрессию супрессора опухолевого роста PDCD4, транскрипционного ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB, p65), фактора некроза опухоли альфа, обеспечивая подавление неспецифического воспаления сосудистой стенки и контроль экспрессии генов апоптоза [237] и ряд других.

Все эти особые свойства триметазидина являются веским аргументом для перспективного его изучения и при других заболеваниях, не связанных с ИБС и ХСН, таких как периферические заболевания артерий, кардиомиопатия неишемического генеза, сепсис, поражения миокарда на фоне химиотерапии, диабетическая миокардиодистрофия и другие, некоторые из которых уже представлены в различных клинических и экспериментальных исследованиях [286].

В данном исследовании описан одним из новых механизмов действия триметазида – его способность уменьшать ГЛЖ. Это подтвердилось также в одном экспериментальном исследовании, где было показано, что назначение триметазида животным с диабетической ГЛЖ в течение 8 недель не только приводит к подавлению оксидативного стресса, но и уменьшает маркеры, отражающие гипертрофию кардиомиоцитов, предупреждает удлинение интервала QT [208]. Авторы другой работы предполагают, что предупреждение развития ГЛЖ на фоне приема триметазида связано с подавлением энергетической дисфункции миокарда за счет регуляции системы нейропептида Y [71].

Есть экспериментальные данные о том, что раннее назначение триметазида при диабетической кардиомиопатии предупреждает апоптоз клеток и подавляет формирование фиброза в миокарде [278]. Материалы нашей работы свидетельствуют о том, что действительно на фоне приема триметазида обеспечивается подавление коллагенообразования, оцененное по интегральному показателю TIMP-1.

В ряде исследований ранее было показано, что триметазидин у больных ИБС улучшает эндотелиальную функцию артерий, обеспечивая вазопротективный эффект [211]. Имеются данные о том, что препарат способен подавлять острый воспалительный ответ при использовании стентов с лекарственным покрытием [52].

В нашей работе также установлено, что триметазидин влияет на проводящую и демпфирующую функции артериальной стенки, что обеспечивает уменьшение истинной жесткости артерий, оцененной по индексу САVI1 при проведении объемной сфигмоплетизмографии, улучшает их податливость и растяжимость.

Эти данные согласуются с результатами экспериментального исследования S. Zheng и соавт. [283]. Исследователи на модели животных определили, что триметазидин подавляет прогрессирование атеросклероза без влияния на липидный обмен. Предполагается, что антиатеросклеротический

эффект триметазидина связан с уменьшением пролиферации гладкомышечных клеток артерий за счет улучшения в них образования дополнительной энергии.

В одном из клинических исследований с участием большого контингента больных стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа ($n = 737$) было продемонстрировано, что триметазидин не только обладает антиишемическим действием, но и снижает скорость пульсовой волны в артериальном русле [176].

Таким образом, результаты нашей работы внесли определенный вклад в изучение распространенности и формирования кардиоренального синдрома II типа, показали закономерности развития и прогрессирования ХСН у больных ХБП, представили взаимосвязь ренальной дисфункции у больных с недостаточностью кровообращения и поражением других органов-мишеней, доказали необходимость оценивать эффективность и безопасность препаратов, используемых в лечении ХСН и ИБС с позиций органопротективных эффектов, особенно при наличии ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ХСН в сочетании с ИБС и АГ переменна и возрастает в зависимости от способа ее оценки и чувствительности маркеров: 40,7 % по данным рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, 52,5 % по данным рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на цистатине С в сыворотке крови, 54,9 % по оценке КІМ-1 в моче и 63,6 % по данным UACR > 30 мг/г.

2. ХСН у больных ХБП в условиях множественной коморбидной патологии характеризуется более тяжелым течением, оцененным по клиническим симптомам и концентрации NT-proBNP крови, сохраненной ФВ ЛЖ у 71,2 % больных.

3. У 72,7 % больных ХСН и ХБП ремоделирование ЛЖ представлено наличием гипертрофии левого желудочка с выраженными диастолическими расстройствами за счет повышенного коллагенообразования, оцененного по концентрации универсального маркера фиброза в крови TIMP-1, несмотря на высокую частоту перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе (39,4 % пациентов) пациентов.

4. Снижение фильтрационной функции почек у больных ХСН ассоциировано с увеличением истинной жесткости артерий, оцененной по индексу САVІІ при проведении объемной сфигмоплетизмографии, снижением их податливости и растяжимости.

5. Увеличение показателя КІМ-1, характеризующего состояние тубуло-интерстициального аппарата почек, взаимосвязано не только с наличием ХБП, но и с тяжестью ХСН и ее патогенетическими особенностями. По мере нарастания Nt-proBNP и TIMP-1 статистически значимо увеличивается показатель КІМ-1 в моче.

6. Триметазидин у больных ХСН и ХБП, применяемый для лечения стенокардии, продемонстрировал не только антиангинальный и антиишемический эффекты, но и органопротективное действие, в том числе в коррекции нарушений фильтрационной функции почек и канальцевого аппарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения точности ранней диагностики ренальной дисфункции в целях профилактики ее прогрессирования и развития терминальной ХБП у больных ХСН на фоне ИБС и АГ рекомендуется определение не только рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на креатинине сыворотки крови, но и рСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на определении цистатина С крови и КІМ-1 в моче.

2. Учитывая тесную взаимосвязь снижения СКФ с показателями перестройки сердца и сосудов у больных ХСН, рекомендуется оценивать состояние органов-мишеней с целью своевременной коррекции их ремоделирования. Методами выбора для выявления ранней структурно-функциональной перестройки сердца остается ЭхоКГ с оценкой тканевого кровотока, для оценки состояния артерий следует избрать определение индекса САVІІ по данным сфигмоплетизмографии, значение которого не зависит от уровня АД, и определение ТІМР-1 в крови, отражающего процесс коллагенообразования в тканях.

3. Для лечения стенокардии у больных ХСН и ХБП 3-й стадии дополнительным препаратом может быть назначен триметазидин в дозе 35 мг 1 раз утром согласно инструкции, обладающий, кроме антиангинального и антиишемического действия, плеотропными эффектами, которые характеризуются нефро- и вазопротекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин, Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования / Е.Е. Аверин // Медицинский совет. - 2016. - № 13. - С. 81-84.
2. Агеев, Ф.Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. - 2018. - Т. 58, № 12S. - С. 4-10.
3. Агеев, Ф.Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, З.В. Дреева // Сердечная Недостаточность. - 2017. - Т. 18, № 1 (100). - С. 67-71.
4. Василькова, О.Н. Клиническое значение уровней мозгового натрий-уретического пептида и его n-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек / О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева, Т.В. Мохорт, Е.П. Науменко, Н.А. Филипцова // Juvenis scientia. - 2018. - № 2. - С. 4-8.
5. Виллевальде, С.В. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности / С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава, А.Е. Соловьева, В.С. Моисеев // Терапевтический архив. - 2016. - Т. 88, № 6. - С. 40-44.
6. Гаврюшина, С.В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С.В. Гаврюшина, Ф.Т. Агеев // Кардиология. - 2018. - Т. 58, № S4. - С. 55-64.
7. Дзяк, Г.В. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению / Г.В. Дзяк, П.А. Каплан // Почки. - 2012. - № 1. - С. 9-18.

8. Ефремова, Е.В. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов // Нефрология. - 2015. - Т. 19, № 2. - С. 63-67.
9. Ефремова, Е.В. Мотивация к лечению больных хроническим кардиоренальным синдромом / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Е.О. Бородулина // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87, № 12. - С. 13-17.
10. Иванов, В.П. Функциональное состояние почек у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью в зависимости от качества жизни / В.П. Иванов, Ю.В. Савицкая // Сердце и сосуды. - 2016. - № 4 (56). - С. 66-71.
11. Иванов, А.О. Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях / А.О. Иванов, А.Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. - 2018. - Т. 13, № 3. - С. 224-236.
12. Камышникова, Л.А. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, Р.С. Пивовар // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2017. - № 5 (254). - С. 13-21.
13. Каретникова, В.Н. Хроническая болезнь почек в оценке неблагоприятного течения постинфарктного периода / В.Н. Каретникова, В.В. Калаева, М.В. Евсеева, О.В. Груздева, М.В. Зыков, В.В. Кашталап, К.С. Шафранская, О.Л. Барбараш // Клиническая медицина. - 2017. - Т. 95, № 6. - С. 563-570.
14. Каретникова, В.Н. Роль хронической болезни почек в оценке риска неблагоприятного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / В.Н. Каретникова, В.В. Калаева, М.В. Евсеева, А.В. Осокина, В.В. Кашталап, О.В. Груздева,

- К.С. Шафранская, М.В. Зыков, О.Л. Барбараш // Терапевтический архив. - 2016. - Т. 88, № 6. - С. 26-32.
15. Кобалава, Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллелевальде, М.А. Ефремовцева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - Т. 12, № 2. - С. 138-146.
 16. Ковалева, Ю.В. Индекс резистентности почечных артерий – интегральный маркер почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Ковалева, А.А. Кириченко // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2012. - № 4. - С. 015-020.
 17. Климкин, П.Ф. Уровни липокалина в моче у больных острыми формами ишемической болезни сердца / П.Ф. Климкин, М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова // Практическая медицина. - 2014. - № 6 (82). - С. 68-71.
 18. Корж, А.Н. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца / А.Н. Корж. // Почки. - 2015. - № 1 (11). - С. 45-51.
 19. Кравчун, П.Г. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и матриксная протеиназа-9 у больных с кардиоренальным синдромом 2-го типа на фоне хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации / П.Г. Кравчун, А.В. Нарижная, Н.Г. Рындина // Запорожский медицинский журнал. - 2014. - № 5 (86). - С. 24-27.
 20. Кузьмин, О.Б. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом / О.Б. Кузьмин // Нефрология. - 2011. - Т. 15, № 2. - С.20-29.
 21. Кузьмин, О.Б. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии / О.Б. Кузьмин, Н.В. Бучнева, М.О. Пугачева // Нефрология. - 2009. - № 13 (4). - С. 28-36.

22. Куркина, М.В. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М.В. Куркина, А.Г. Автандилов, И.А. Крутовцев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2017. - Т. 13, № 5. - С. 615-621.
23. Кутырина, И.М. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, С.А. Савельева, М.Ю. Швецов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. - 2013. - № 3. - С. 90-96.
24. Кушнарченко, Н.Н. Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек / Н.Н. Кушнарченко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин // Артериальная гипертензия. - 2017. - Т. 23, № 6. - С. 529-542.
25. Ларина, В.Н. Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания в пожилом возрасте: анемия и кардиоренальный анемический синдром / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, Т.Н. Распопова, В.Г. Ларин // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 5. - С. 22-28.
26. Макеева, Е.Р. Хроническая болезнь почек: влияние на частоту, длительность и стоимость госпитализаций у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.Р. Макеева // Сердечная недостаточность. - 2012. - Т. 13, № 1 (69). - С. 32-35.
27. Мареев, В.Ю. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ/ В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. - 2018. - Т. 58, № S6. - С. 8-158.
28. Нарусов, О.В. Клинические, гемодинамические и нейрогуморальные эффекты дигоксина у больных ХСН / О.В. Нарусов, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов // ЖСН. - 2000. - № 1 (1). - С. 26-30.

29. Насыбуллина, А.А. Сартаны и проблема коморбидности / А.А. Насыбуллина, О.В. Булашова, Е.В. Хазова, В.М. Газизянова, М.И. Малкова // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 46-49.
30. Обрезан, А.Г. Влияние хронической болезни почек на течение инфаркта миокарда в госпитальном периоде / А.Г. Обрезан, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, М.В. Александров, А.Н. Федоров // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. - 2014. - № 4. - С. 50-55.
31. Плохинский, Н.А. Достаточная численность выборки / Н.А. Плохинский // Биологические науки. - 1982. - № 2. - С. 101-105.
32. Ребров, А.П. Взаимосвязи функционального состояния почек и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. - 2012. - № 5-6. - С. 19-23.
33. Серов, В.А. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.А. Серов, А.М. Шутов, М.В. Мензоров, Е.Р. Макеева, Д.В. Серова // Нефрология. - 2010. – Т. 14, № 1. - С.50-55.
34. Серов, В.А. Особенности суточного профиля артериального давления у больных хроническим кардиоренальным синдромом / В.А. Серов, А.М. Шутов, Д.В. Серова, С.В. Шевченко, Е.Ю. Шмелькова // Артериальная гипертензия. - 2014. - Т. 20, № 6. - С. 538-545.
35. Серов, В.А. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / В.А. Серов, А.М. Шутов, В.Н. Сучков, Е.Р. Макеева, С.В. Хитева, Д.В. Серова // Нефрология и диализ. - 2008. - Т. 10, № 3-4. - С. 214-219.
36. Смирнов, А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4 / А.В. Смирнов // Нефрология. - 2011. - № 15 (2). - С. 11-19.

37. Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // Нефрология. - 2002. - Т. 6, № 4. - С. 11-17.
38. Смирнов, А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. - № 9(3). – С. 7–15.
39. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Терапевтический архив. - 2017. - Т. 89, № 9. - С. 4-9.
40. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина. - 2014. - Т. 92, № 5. - С. 5-10.
41. Шутов, А.М. Особенности клинико-психологического течения и качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с хронической болезнью почек / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, И.А. Сабитов, М.В. Мензоров, Д.В. Серова, Т.С. Хамидулина // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2013. - № 4. - С. 24-29.
42. Шутов, А.М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы / А.М. Шутов, В.А. Серов // Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 4. - С. 59-63.
43. Шутов, А.М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром / А.М. Шутов, В.А. Серов // Клиническая нефрология. - 2010. - № 1. - С. 44-48.
44. Abdul-Rahim, A.H. Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials / A.H. Abdul-Rahim, A.C. Perez, R.L. MacIsaac [et al.] // Eur Heart J. - 2016. - Vol. 38, № 10. - P.742-750.
45. Adam, O. Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice / O. Adam, C. Zimmer,

- N. Hanke, R.W. Hartmann, B. Klemmer, M. Böhm, U. Laufs // *J Mol Cell Cardiol.* - 2015. - № 85. -T. 140-150.
46. Adams, K.F. 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) / K.F. Adams, G.C. Fonarow, C.L. Emerman [et al.] // *Am Heart J.* - 2005. - № 149. - P. 209-216.
47. Adams, K.F. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial / K.F. Adams, J.H. Patterson, W.A. Gattis, C.M. O'Connor, C.R. Lee, T.A. Schwartz [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2005. - Vol. 46, № 3. - P. 497-504.
48. Agrawal, H. Pharmacological and non pharmacological strategies in the management of coronary artery disease and chronic kidney disease / H. Agrawal, K. Aggarwal, R. Littrell [et al] // *Curr Cardiol Rev.* - 2015. - Vol. 11, № 3. - P. 261-269.
49. Akgüllü, Ç. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy / Ç. Akgüllü, T. Saruhan, U. Eryilmaz, M. Boyacıoğlu, O.A. Onbaşılı, I. Meteoğlu, C. Kum // *Ren Fail.* - 2014. - Vol. 36, № 4. -P. 575-580.
50. Aldakkak, M. Safety and efficacy of ranolazine for the treatment of chronic angina pectoris / M. Aldakkak, D.F. Stowe, A.K. Camara // *Clin Med Insights Ther.* - 2013. - Vol. 2013, № 5. -P. 1-14.
51. Zhang, W. Effect of trimetazidine on preventing contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes / W. Zhang, K. Wu, H. Lin, J. Zhang, S. Chen // *J Med Sci.* - 2018. - Vol. 356, № 6. -P. 576-577.
52. Amber, K.I. Trimetazidine attenuates the acute inflammatory response induced by Novolimus eluting bioresorbable coronary scaffold implantation / K.I. Amber, N.R. Hadi, B.M. Muhammad-Baqir, D.A. Jamil, H.A. Al-Aubaidy // *Int J Cardiol.* - 2016. - № 220. - P. 514-9.

53. Aomatsu, A. Protective effects of diuretics against the development of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: A systematic review / A. Aomatsu, S. Ookawara, K. Ishibashi, Y. Morishita // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* - 2018. - Vol. 16, № 1. - P. 12-19.
54. Arioka, I. Prognostic effects of calcium channel blockers on cardiac events, stroke and end-stage renal disease in patients with angina pectoris. Retrospective comparative study of benidipine, diltiazem and nifedipine / I. Arioka, S. Dohi, K. Sakai // *Arzneimittelforschung.* - 2008. - Vol. 58, № 9. - P. 435-40.
55. Badgett, R.G. Variations in pharmacology of beta-blockers may contribute to heterogeneous results in trials of perioperative beta-blockade / R.G. Badgett, V.A. Lawrence, S.L. Cohn // *Anesthesiology.* - 2010 - Vol. 113, № 3. - P. 585-92.
56. Baron-Franco, B. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care / B. Baron-Franco, G. McLean, F.S. Mair, V.L. Roger, B. Guthrie, S.W. Mercer // *Br J Gen Pract.* - 2017. - Vol. 67, № 658. - P. 314-320.
57. Beldhuis, I.E. Efficacy and safety of spironolactone in patients with HFpEF and chronic kidney disease / I.E. Beldhuis, P.L. Myhre, B. Claggett, K. Damman, J.C. Fang, E.F. Lewis, E. O'Meara, B. Pitt, S.J. Shah, A.A. Voors, M.A. Pfeffer, S.D. Solomon, A.S. Desai // *JACC Heart Fail.* - 2019. - Vol. 7, № 1. - P. 25-32.
58. Bozkurt, B. American heart association heart failure and transplantation committee of the council on clinical cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; and Council on Quality and Outcomes Research / B. Bozkurt, D. Aguilar, A. Deswal, S.B. Dunbar, G.S. Francis, T. Horwich, M. Jessup, M. Kosiborod, A.M. Pritchett, K. Ramasubbu, C. Rosendorff, C. Yancy // *Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus,*

- Hyperlipidemia and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation. - 2016. - Vol. 134, № 23. -P. 535-578.
59. Brankovic, M. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study / M. Brankovic, K.M. Akkerhuis, N. van Boven, S. Anroedh, A. Constantinescu, K. Caliskan, O. Manintveld, J.H. Cornel, S. Baart, D. Rizopoulos, H. Hillege, E. Boersma, V. Umans, I. Kardys // Kidney Int. - 2018. - Vol. 93, № 4. - P. 952-960.
 60. Breidthardt, T. Diagnostic and prognostic value of cystatin C in acute heart failure / T. Breidthardt, Z. Sabti, R. Ziller, F. Rassouli, R. Twerenbold, N. Kozhuharov, E. Gayat, S. Shrestha, S. Barata, P. Badertscher, J. Boeddinghaus, T. Nestelberger, C. Mueller // Clin Biochem. - 2017. - Vol. 50, № 18. -P. 1007-1013.
 61. Brosius, F.C. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group / F.C. Brosius, T.H. Hostetter, E. Kelepouris, M.M. Mitsnefes, S.M. Moe, M.A. Moore, S. Pennathur, G.L. Smith, P.W. Wilson // Circulation. - 2006. - Vol. 114, № 10. -P. 1083.
 62. Brown, D.L. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in

- theCockcroft-Gaultequation / D.L. Brown , A.J. Masselink, C.D. Lalla // Ann Pharmacother. - 2013. - Vol. 47, № 7-8. -P. 1039-44.
63. Brunner-La Rocca, H.P.CHECK-HF Investigators. Contemporary drug treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction: The CHECK-HF registry / H.P. Brunner-La Rocca, G.C. Linssen, F.J. Smeele, A.A. van Drimmelen, H.J. Schaafsma, P.H. Westendorp, P.C. Rademaker, H.J. van de Kamp, A.W. Hoes, J.J. Brugts // JACC Heart Fail. - 2019. - Vol. 7, № 1. -P. 13-21.
 64. Burnett, H. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis / H. Burnett, A. Earley, A.A. Voors, M. Senni , J.J. McMurray, C. Deschaseaux, S. Cope // Circ Heart Fail. - 2017. - Vol. 10, № 1.
 65. Cadrin-Tourigny, J. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: An AF-CHF substudy / J. Cadrin-Tourigny, A. Shohoudi, D. Roy, M. Talajic, R. Tadros, B. Mondésert, K. Dyrda, L. Rivard, J.G. Andrade, L. Macle, P.G. Guerra, B. Thibault, M. Dubuc, P. Khairy // JACC Heart Fail. - 2017. - Vol. 5, № 2. - P. 99-106.
 66. Carubelli, V. Negotiating renal dysfunction when treating patients with heart failure / V. Carubelli, M. Metra, L.H. Lund // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2018. - Vol. 16, № 2. - P. 113-122.
 67. Cavallino C. New anti-anginal drugs: ranolazine / C. Cavallino, M. Facchini, A. Veia, S. Bacchini, R. Rosso, A. Rognoni, F. Rametta, A. Lupi, A.S. Bongo // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. - 2015. - Vol. 13, № 1. -P. 14-20.
 68. Cau, J. Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: a dose effect study / J. Cau, F. Favreau, J.P. Tillement, L.O. Lerman, T. Hauet, J.M. Goujon // J Vasc Surg. - 2008. - Vol. 47, № 4. -P. 852-860.

69. Chang, T.I. Effectiveness of β -blockers in heart failure with left ventricular systolic dysfunction and chronic kidney disease / T.I. Chang, J. Yang, J.V. Freeman, M.A. Hlatky, A.S. Go // *J Card Fail.* - 2013. - Vol. 19, № 3. - P. 176-82.
70. Chaugai, S. Effects of RAAS blockers on atrial fibrillation prophylaxis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Chaugai, W.Y. Meng, A. Ali Sepehry // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* - 2016. - Vol. 21, № 4. -P. 388-404.
71. Chen, A. Trimetazidine attenuates pressure overload-induced early cardiac energy dysfunction via regulation of neuropeptide Y system in a rat model of abdominal aortic constriction / A. Chen, W. Li, X. Chen, Y. Shen, W. Dai, Q. Dong, X. Li, C. Ou, M. Chen // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2016. - Vol. 17, № 16. - P. 225.
72. Chen, J. Trimetazidine prevents macrophage-mediated septic myocardial dysfunction via activation of the histone deacetylase sirtuin 1 / J. Chen, J. Lai, L. Yang, [et al] // *Br J Pharmacol.* - 2015. - Vol. 173, № 3. - P. 545-561.
73. Cleland, J.G. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study / J.G. Cleland, J. Taylor, N. Freemantle, K.M. Goode, A.S. Rigby, M. Tendera // *Eur J Heart Fail.* – 2012. - Vol. 14, № 5. - P. 487-94.
74. Cleland, J.G. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus, N. Freemantle, L. Polonski, J. Taylor // *Eur Heart J.* - 2006. - Vol. 27, № 19. - P. 2338-2345.
75. Coiro, S. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity

- matched-cohort analysis from the high-risk myocardial infarction database initiative / S. Coiro, N. Girerd, P. Rossignol, J.P. Ferreira, A. Maggioni, B. Pitt, I. Tritto, G. Ambrosio, K. Dickstein, F. Zannad // *Eur J Heart Fail.* - 2017. - Vol. 19, № 2. - P. 271-279.
76. Colombo, M. Serum kidney injury molecule 1 and β_2 -microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes / M. Colombo, H.C. Looker, B. Farran [et al.] // *Diabetologia.* - 2018. - Vol. 62, № 1. - P. 156-168.
77. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / CONSENSUS Trial Study Group // *N Engl J Med.* - 1987. - Vol. 316, № 23. - P. 1429-35.
78. Corletto, A. Beta blockers and chronic heart failure patients: prognostic impact of a dose targeted betablocker therapy vs. heart rate targeted strategy / A. Corletto, H. Fröhlich, T. Täger, M. Hochadel, R. Zahn, C. Kilkowski, R. Winkler, J. Senges, H.A. Katus, L. Frankestein // *Clin Res Cardiol.* - 2018. - Vol. 107, № 11. - P. 1040-1049.
79. Correa, S. Cystatin C for risk stratification in patients after an acute coronary syndrome / S. Correa, D.A. Morrow, E. Braunwald, R.Y. Davies, E.L. Goodrich, S.A. Murphy, C.P. Cannon, M.L. O'Donoghue // *J Am Heart Assoc.* - 2018. - Vol. 7, № 20.
80. Cruz, D.N. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) / D.N. Cruz, K.M. Schmidt-Ott, G. Vescovo // *Contrib Nephrol.* - 2013. - № 182. - P. 117-136.
81. Daiber, A. Organic nitrate therapy, nitrate tolerance, and nitrate-induced endothelial dysfunction: emphasis on redox biology and oxidative stress /

- A. Daiber, T. Münzel // *Antioxid Redox Signal.* - 2015. - Vol. 23, № 11. - P. 899-942.
82. Damman, K. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure / K Damman, M Gori, B Claggett, P.S. Jhund, M. Senni, M.P. Lefkowitz, M.F. Prescott, V.C. Shi, J.L. Rouleau, K. Swedberg, M.R. Zile, M. Packer, A.S. Desai, S.D. Solomon, J.V. McMurray // *JACC Heart Fail.* - 2018. - Vol. 6, № 6. - P. 489-498.
83. Damman, K. Progression of renal impairment and chronic kidney disease in chronic heart failure: An analysis from GISSI-HF / K. Damman, S. Masson, D. Lucci, M. Gorini, R. Urso, A.P. Maggioni, L. Tavazzi, L. Tarantini, G. Tognoni, A. Voors, R. Latini // *J Card Fail.* - 2017. - Vol. 23, № 1. - P. 2-9.
84. Damman, K. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme / K. Damman, S.D. Solomon, M.A. Pfeffer, K. Swedberg, S. Yusuf, J.B. Young, J.L. Rouleau, C.B. Granger, J.J. McMurray // *Dec.* - Vol. 18, № 12. - P. 1508-1517.
85. De Vecchis, R. Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management / R. De Vecchis, C. Baldi // *Ther Clin Risk Manag.* - 2014. - № 10. - P. 949-61.
86. De Vecchis, R. In chronic heart failure with marked fluid retention, the i.v. high doses of loop diuretic are a predictor of aggravated renal dysfunction, especially in the set of heart failure with normal or only mildly impaired left ventricular systolic function / R. De Vecchis, A. Ciccarelli, C. Ariano, C. Cioppa, A. Giasi, A. Pucciarelli, S. Cantatrione // *Minerva Cardioangiol.* - 2011 Dec. - Vol. 59, № 6. - P. 543-54.
87. Delanaye, P. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular

- filtration rate / P. Delanaye, E. Cavalier, J.P. Cristol, J.R. Delanghe // *J Nephrol.* - 2014. - Vol. 27, № 5. - P. 467-475.
88. Delanaye, P. Glomerular filtration rate estimation and measurement: The quest for precision / P. Delanaye // *Nephrol Ther.* - 2018. - № 14. – P. 59-66.
89. Delgado-Almeida, A. Beta-blockers for angina: time to reassess the specific impact of drug therapy in coronary heart disease patients / A. Delgado-Almeida // *J Am Coll Cardiol.* - 2014. - Vol. 64, № 24. - P. 2710-2712.
90. Dobre, D. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties / D. Dobre, J.S. Borer, K. Fox, K. Swedberg, K.F. Adams, J.G. Cleland, A. Cohen-Solal, M. Gheorghide, F. Gueyffier, C.M. O'Connor, M. Fiuzat, A. Patak, I.L. Piña, G. Rosano, H.N. Sabbah, L. Tavazzi, F. Zannad // *Eur J Heart Fail.* - 2014. - Vol. 16, № 1. -P. 76-85.
91. Dubin, R.F. Associations of conventional echocardiographic measures with incident heart failure and mortality: The chronic renal insufficiency cohort / R.F. Dubin, R. Deo, N. Bansal, A.H. Anderson, P. Yang, A.S. Go [et al.] // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* - 2017. - Vol. 12, № 1. - P. 60-68.
92. Duni, A. Chronic kidney disease and disproportionately increased cardiovascular damage: does oxidative stress explain the burden / A. Duni, V. Liakopoulos, K.P. Rapsomanikis, E. Dounousi // *Oxid Med Cell Longev.* - 2017. - № 2017.
93. Eckardt, K.U. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / K.U. Eckardt, N. Bansal, J. Coresh [et al.] // *Kidney Int.* - 2018. - Vol. 93, № 6. -P.1281-1292.

94. Ellison, D.H. Treatment of disorders of sodium balance in chronic kidney disease / D.H. Ellison // *Adv Chronic Kidney Dis.* - 2017. - Vol. 24, № 5. - P. 332-341.
95. Ellison, D.H. Diuretic treatment in heart failure / D.H. Ellison, G.M. Felker // *N Engl J Med.* - 2017. - Vol. 377, № 20. -P. 1964-1975.
96. Elsayed, M.S. Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus / M.S. Elsayed, A. El Badawy, A. Ahmed,R. Omar, A. Mohamed // *Diabetes Metab Syndr.* - 2019. - Vol. 13, № 1. -P. 374-381.
97. Eschalier, R. EMPHASIS-HF Investigators. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) / R. Eschalier, J.J. McMurray, K. Swedberg, D.J. van Veldhuisen, H. Krum, S.J. Pocock, H. Shi, J. Vincent, P. Rossignol, F. Zannad, B. Pitt // *J Am Coll Cardiol.* - 2013. - Vol. 62, № 17. -P. 1585-93.
98. Evans, M. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR / M. Evans, M.E. Grams, Y. Sang [et al] // *Kidney Int Rep.* - 2018. - № 3. -P. 625-637.
99. Gao, D. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure / D. Gao, N. Ning, X. Niu, G. Hao, Z. Meng // *Heart.* - 2011. - Vol. 97, № 4. -P. 278-286.
100. Grande, D. Heart failure and kidney disease / D. Grande, M.I. Gioia,P. Terlizze, M. Iacoviello // *Adv Exp Med Biol.* -2018. - № 1067. - P. 219-238.
101. Greene, S.J. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF Registry / S.J. Greene, J. Butler, N.M. Albert, A.D. DeVore, P.P. Sharma, C.I. Duffy, C.L. Hill, K. McCague, X. Mi, J.H. Patterson, J.A. Spertus,L. Thomas, F.B. Williams, A.F. Hernandez, G.C. Fonarow // *J Am Coll Cardiol.* - 2018. - Vol. 72, № 4. - P. 351-366.

102. Fasila, L. Association between function and cardiovascular disease in patients with left ventricular hypertrophy / L. Fasila, V. Bertomeu, V. Bertomeu-Gonzalez [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. - 2009. - Vol. 11, № 6. - P. 303-308.
103. Femke Waanders M.D. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: A post hoc analysis of a randomized controlled trial / M.D. Femke.Waanders [et al] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2009. - Vol. 53, № 1. - P. 16-25.
104. Fernandez-Prado, R. Creatinine clearance is not equal to glomerular filtration rate and cockcroft-gault equation is not equal to CKD-EPI collaboration equation / R. Fernandez-Prado, E. Castillo-Rodriguez, F.J. Velez-Arribas, C. Gracia-Iguacel, A. Ortiz // *Am J Med.* - 2016. - Vol. 129, № 12. - P. 1259-1263.
105. Ferrari, R. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment / R. Ferrari, R. Pavasini, P.G. Camici, F. Crea, N. Danchin, F. Pinto, A. Manolis, M. Marzilli, G.M.C. Rosano, J. Lopez-Sendon, K. Fox // *Eur Heart J.* - 2019. - Vol. 40, № 2. - P. 190-194.
106. Fihn, S.D. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S.D. Fihn, J.C. Blankenship, K.P. Alexander, J.A. Bittl, J.G. Byrne, B.J. Fletcher, G.C. Fonarow, R.A. Lange, G.N. Levine, T.M. Maddox, S.S. Naidu,

- E.M. Ohman, P.K. Smith // J Am Coll Cardiol. -2014. - Vol. 64, № 18. - P. 1929-49.
107. Fihn, S.D. American College of Cardiology Foundation. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons; S.D. Fihn, J.M. Gardin, J. Abrams [et al.] // Circulation. - 2012. - Vol. 126, № 25. - P. 3097-3137.
108. Fonarow, G.C. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham [et al] // J Am CollCardiol. - 2007. - № 50. - P. 768-77.
109. Fox, K.M. EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPAstudy) / K.M. Fox // Lancet. - 2003. - Vol. 362, № 9386. - P. 782-788.
110. Fröhlich, H. Long-term changes of renal function in relation to ace inhibitor/angiotensin receptor blocker dosing in patients with heart failure and chronic kidney disease / H. Fröhlich, C. Nelges, T. Täger, V.Schwenger,R. Cebola, J. Schnorbach, K.M. Goode, S. Kazmi, H.A. Katus, J.G. Cleland, A.L. Clark,L. Frankenstein // Am Heart J. - 2016. - № 178. -P. 28-36.
111. Fukuta, H.The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational

- cohort and randomized controlled studies / H. Fukuta, T. Goto, K. Wakami, N. Ohte // *Int J Cardiol.* - 2017. - № 228. - P. 4-10.
112. George, J.A. Novel glomerular filtration markers / J.A. George, V. Gounden // *Adv Clin Chem.* - 2019. - № 88. - P. 91-119.
113. Giuseppe, C. Use of nitrates in ischemic heart disease / C. Giuseppe, J. Paul, I. Hans-Ulrich // *Expert Opin Pharmacother.* - 2015. - Vol. 16, № 11. - P. 1567-72.
114. Godfraind, T.J. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy / T. Godfraind // *Cardiovasc Pharmacol Ther.* - 2014. - Vol. 19, № 6. - P. 501-15.
115. Gong, W. Trimetazidine suppresses oxidative stress, inhibits MMP-2 and MMP-9 expression, and prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction / W. Gong, Y. Ma, A. Li, H. Shi, S. Nie // *Cardiovasc Ther.* - 2018. - Vol. 36, № 5.
116. Grams, M.E. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate / M.E. Grams, Y. Sang, S.H. Ballew [et al.] for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium // *Kidney Int.* - 2018. - № 93. - P. 1442-1451.
117. Grande, D. Heart failure and kidney disease / D. Grande, M.I. Gioia, P. Terlizze, M. Iacoviello // *Adv Exp Med Biol.* - 2018. - № 1067. - P. 219-238.
118. Grosman-Rimon, L. Biomarkers of inflammation, fibrosis, and acute kidney injury in patients with heart failure with and without left ventricular assist device implantation / L. Grosman-Rimon, S.G. Hui, D. Freedman, G. Elbaz-Greener, D. Cherney, V. Rao // *Cardiorenal Med.* - 2019. - Vol. 9, № 2. - P. 108-116.
119. Guarini, G. Trimetazidine and other metabolic modifiers / G. Guarini, A. Huqi, D. Morrone, P.F.G. Capozza, M. Marzilli // *Eur Cardiol.* - 2018. - Vol. 13, № 2. - P. 104-111.

120. Guarini, G. Pharmacological agents targeting myocardial metabolism for the management of chronic stable angina: an update / G. Guarini, A. Huqi, D. Morrone, M. Marzilli // *Cardiovasc Drugs Ther.* - 2016. - Vol. 30, № 4. - P. 379-391.
121. Haase-Fielitz, A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status / A. Haase-Fielitz, M. Haase, P. Devarajan // *Ann Clin Biochem.* -2014. - № 51. - P. 335-51.
122. Han, W.K. Kidney injury molecule - 1 (KIM-1): anovel biomarker for human renal proximal tubular injury / W.K Han, V. Bailly, J.V. Bonventre // *Kidney Intern.* - 2002. - Vol. 62, № 1. - P. 237-244.
123. Hassanzadeh, G. Trimetazidine prevents oxidative changes induced in a rat model of sporadic type of Alzheimer's disease / G. Hassanzadeh, A. Hosseini, P. Pasbakhsh, M. Akbari, M. Ghaffarpour, N. Takzare, M. Zahmatkesh // *Acta Medica Iranica.* - 2015. - № 53. - P. 17.
124. Hjalmarson, A. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group / A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg [et al.] // *JAMA.* - 2000. - Vol. 283, № 10. - P. 1295-1302.
125. H, S. Cardiorenal, syndrome type 4: A study of cardiovascular diseases in chronic kidney disease / S. H, A. B S, V. Moger, M. Swamy // *Indian Heart J.* - 2017. - Vol. 69, № 1. - P. 11-16.
126. Hsieh, Y.C. Angiotensin-receptor blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor, and risks of atrial fibrillation: A nationwide cohort study / Y.C. Hsieh, C.Y. Hung, C.H. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* - 2016. - Vol. 95, № 20.
127. Ibrahim, T.A. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease / T.A. Ibrahim, R.H. El-Mawardy,

- A.S. El-Serafy, E.M. El-Fekky // *Cardiovasc Revasc Med.* - 2017. - Vol. 18, № 5. - P. 315-319.
128. Ichimura. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury / Ichimura [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1998. - Vol. 273, № 7. - P. 4135-4142.
129. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial / IONA Study Group // *Lancet.* - 2002. - Vol. 359, № 9314. - P. 1269-1275.
130. Ishikawa, S. Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease / S. Ishikawa, S. Naito, S. Iimori [et al] // *Published.* - 2018. - Vol.13, № 2.
131. Jalalonmuhali, M. MDRD vs. CKD-EPI in comparison to ⁵¹Chromium EDTA: a cross sectional study of Malaysian CKD cohort / M. Jalalonmuhali, S.K. Lim, M.N. Md Shah, K.P. Ng // *BMC Nephrol.* - 2017. - Vol. 18, № 1. - P. 363.
132. Jungbauer, C.G. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome / C.G. Jungbauer, C. Birner, B. Jung, S. Buchner, M. Lubnow, C. von Bary, D. Endemann, B. Banas, M. Mack, C.A. Böger, G. Riegger, A. Luchner // *Eur. J. Heart Fail.* - 2011. - Vol. 13, № 10. - P. 1104-1110.
133. Kadappu, K.K. Independent echocardiographic markers of cardiovascular involvement in chronic kidney disease: The value of left atrial function and volume / K.K. Kadappu, K. Abhayaratna, A. Boyd [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2016. - Vol. 29, № 4. - P. 359-367.
134. Karadeniz, T. Experimental comparison of protective characteristics of enalapril and trimetazidine in diabetic nephropathy / T. Karadeniz, T. Cavusoğlu, E. Turkmen, Y. Uyanıkgil, M. Karadeniz, O. Akdemir,

- M.I. Tuglu, U. Ates, O. Erbas // *Ren Fail.* - 2014. - Vol. 36, № 8. - P. 1283-1290.
135. Kario, K. The Sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond / K. Kario // *Curr Cardiol Rep.* - 2018. - Vol. 20, № 1. - P. 5.
136. K/DOQI Clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* - 2003. - Vol. 41, suppl. 4. - P. 91-92.
137. Khder, Y. Sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure / Y. Khder, V. Shi, J.J.V. McMurray, M.P. Lefkowitz // *HandbExpPharmacol.* - 2017. - № 243. - P. 133-165.
138. Kiernan, M.S. Early and late effects of high- versus low-dose angiotensin receptor blockade on renal function and outcomes in patients with chronic heart failure / M.S. Kiernan, D. Gregory, M.J. Sarnak, P. Rossignol, J. Massaro, R. Kociol, F. Zannad, M.A. Konstam // *JACC Heart Fail.* - 2015. - Vol. 3, № 3. - P. 214-23.
139. Kieswich, J.E. A novel model of reno-cardiac syndrome in the C57BL/6 mouse strain / J.E. Kieswich, J. Chen, S. Alliouachene, P.W. Caton, K. McCafferty, C. Thiemermann, M.M. Yaqoob // *BMC Nephrol.* - 2018. - Vol. 19, № 1. - P. 346.
140. Kim, Y. Retinopathy and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: Interrelationship and impact on clinical outcomes / Y. Kim, J.S. Cho, W.K. Cho, H.E. Yoon, Y.A. Hong, Y.K. Chang, C.W. Yang, S.Y. Kim, H.S. Hwang // *Int J Cardiol.* - 2017. - № 249. - P. 372-376.
141. Kim, O.Y. Impact of blood or erythrocyte membrane fatty acids for disease risk prediction: focusing on cardiovascular disease and chronic kidney disease / O.Y. Kim, S.M. Lee, W.S. An // *Nutrients.* - 2018. - Vol. 10, № 10. - P. 1454.

142. Kimmel, M. Risk prediction of acute kidney injury by [TIMP-2]•[IGFBP7] / M. Kimmel, M. Schanz, M.D. Alscher // *Drugs Today (Barc)*. - 2017. - Vol. 53, № 6. - P. 349-356.
143. Konstam, M.A. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial / M.A. Konstam, J.D. Neaton, K. Dickstein, H. Drexler, M. Komajda, F.A. Martinez, G.A. Riegger, W. Malbecq, R.D. Smith, S. Guptha, P.A. Poole-Wilson // *Lancet*. - 2009. - Vol. 374, № 9704. - P. 1840-8.
144. Komajda, M. Ivabradine /M. Komajda // *Handb Exp Pharmacol*. - 2017. - № 243. - P. 167-175.
145. Komajda, M. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis / M. Komajda, M. Böhm, J.S. Borer, I. Ford, L. Tavazzi, M. Pannaux, K. Swedberg // *Eur J Heart Fail*. - 2018. - Vol. 20, № 9. - P. 1315-1322.
146. Komajda, M. PrEServeD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial / M. Komajda, R. Isnard, A. Cohen-Solal, M. Metra, B. Pieske, P. Ponikowski, A.A. Voors, F. Dominjon, C. Henon-Goburdhun, M. Pannaux, M. Böhm // *Eur J Heart Fail*. - 2017. - Vol. 19, № 11. - P. 1495-1503.
147. Kopel, T. Endothelium-dependent and -independent vascular function in advanced chronic kidney disease / T. Kopel, J.S. Kaufman, N. Hamburg, J.S. Sampalis, J.A. Vita, L.M. Dember // *Clin J Am Soc Nephrol*. - 2017. - Vol. 12, № 10. - P. 1588-1594.
148. Kosmala, W. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction / W. Kosmala, A. Rojek,

- M. Przewlocka-Kosmala, L. Wright, A. Mysiak, T.H. Marwick // *J Am Coll Cardiol.* - 2016. -Vol. 68, № 17. - P. 1823-1834.
149. Kousios, A. Matrix metalloproteinases and subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease: A systematic review / A. Kousios, P. Kouis, A.G. Panayiotou // *Int J Nephrol.* - 2016. - № 2016.
150. Krum, H. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT / H. Krum, P. Carson, C. Farsang, A.P. Maggioni, R.D. Glazer, N. Aknay, Y.T. Chiang, J.N. Cohn // *Eur J Heart Fail.* - 2004. - Vol. 6, № 7. - P. 937-945.
151. Krum, H. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study / H. Krum, H. Shi, B. Pitt, J. McMurray, K. Swedberg, D.J. van Veldhuisen, J. Vincent, S. Pocock, F. Zannad; EMPHASIS-HF Study Group // *Circ Heart Fail.* - 2013. - Vol. 6, № 4. -P. 711-718.
152. Kuo, C.F. The Chinese version of the modification of diet in renal disease (MDRD) equation is a superior screening tool for chronic kidney disease among middle-aged Taiwanese than the original MDRD and Cockcroft-Gault equations / C.F. Kuo, K.H. Yu, Y.M. Shen, L.C. See // *Biomed J.* - 2014. - Vol. 37, № 6. -P. 398-405.
153. Kuster, N. Biomarkers of cardiorenal syndrome / N. Kuster, M. Moréna, A.S. Bargnoux, H. Leray, L. Chenine, A.M. Dupuy, B. Canaud, J.P. Cristol // *Ann Biol Clin (Paris).* - 2013. - Vol. 71, № 4. - P. 409-418.
154. Lábr, K. Renal functions and prognosis stratification in chronic heart failure patients and the importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin / K. Lábr, J. Špinar, J. Pařenica, L. Špinarová, F. Málek, M. Špinarová, O. Ludka, J. Jarkovský, K. Benešová, M. Goldbergová-Pávková, R. Lábrová // *Kidney Blood Press Res.* - 2018. - Vol. 43, № 6. - P. 1865-1877.

155. Lam, P.H. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial / P.H. Lam, D.J. Dooley, G.C. Fonarow [et al.] // *Eur J Heart Fail.* - 2018. - Vol. 20, № 2. - P. 359-369.
156. Lambers Heerspink, H.J. De zeeuw estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the reduction of end points in non-insulin-dependent diabetes with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study and irbesartan diabetic nephropathy trial (IDNT) / H.J. Lambers Heerspink, M. Weldegiorgis, L.A. Inker, R. Gansevoort, H.H. Parving, J.P. Dwyer, H. Mondal, J. Coresh, T. Greene, A.S. Levey // *Am J Kidney Dis.* - 2014. -Vol. 63, № 2. - P. 244-250.
157. Lafarge, L. Pharmacokinetic risk factors of beta-blockers overdose in the elderly: Case report and pharmacology approach / L. Lafarge, L. Bourguignon, N. Bernard, T. Vial, M.J. Dehan-Moya, B. De La Gastine, S. Goutelle // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* -2018. - Vol. 67, № 2. - P. 91-97.
158. Lee, S.M. Cardioprotective effects of ω -3 PUFAs in chronic kidney disease / S.M. Lee, W.S. An // *Biomed Res Int.* - 2013. - № 2013.
159. Levey, A.S. GFR estimation: from physiology to public health / A.S. Levey, L.A. Inker, J. Coresh // *Am J Kidney Dis.* - 2014. - Vol. 63, № 5. - P. 820-34.
160. Liao, B. Evaluation of a diagnostic test of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and urine KIM-1 in contrast-induced nephropathy (CIN) / B. Liao, W. Nian, A. Xi , M. Zheng // *Med Sci Monit.* - 2019. - № 25. - P. 565-570.
161. Lin, Y.C. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis / Y.C. Lin, J.W. Lin,

- M.S. Wu, K.C. Chen, C.C. Peng, Y.N. Kang // PLoS One. - 2017. - Vol. 12, № 12.
162. Liu, X. Is the chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly / X. Liu, H. Ma, H. Huang [et al] // Clin Interv Aging. - 2013. - № 8. -P. 1387-1391.
163. Lo, K.B. Echocardiographic and hemodynamic parameters associated with diminishing renal filtration among patients with heart failure with preserved ejection fraction / K.B. Lo, K. Mezue, P. Ram, A. Goyal, M. Shah, P. Krishnamoorthy, S. Gupta, G.S. Pressman, J. Rangaswami // Cardiorenal Med. - 2018. - Vol. 9, № 2. - P. 83-91.
164. Lopatin, Y.M. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure / Y.M. Lopatin, G.M. Rosano, G. Fragasso, G.D. Lopaschuk, P.M. Seferovic, L.H. Gowdak, D. Vinereanu, M.A. Hamid, P. Jourdain, P. Ponikowski // Int J Cardiol. - 2016. - № 203. -P. 909-915.
165. López, B. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure / B. López, A. González, J. Beaumont, R. Querejeta, M. Larman, J. Díez // J Am Coll Cardiol. - 2007. - Vol. 50, № 9. - P. 859-867.
166. Luis-Lima, S. An overview of errors and flaws of estimated GFR versus true GFR in patients with diabetes mellitus / S. Luis-Lima, E. Porrini // Nephron. - 2017. - Vol. 136, № 4. - P. 287-291.
167. Lund, L.H. Heart failure with mid-range ejection fraction: lessons from CHARM / L.H. Lund // Card Fail Rev. - 2018. - Vol. 4, № 2. - P. 70-72.
168. Maillard, N. Exploration of renal glomerular function: estimation of glomerular filtration rate / N. Maillard, P. Delanaye, C. Mariat // Nephrol Ther. - 2015. - Vol. 11, № 1. -P. 54-67.
169. Małyszko, J. Heart failure and mid-range ejection fraction and its relation to acute kidney injury and chronic kidney disease / J. Małyszko,

- Matuszkiewicz-Rowińska // JPol Arch Intern Med. - 2018. - Vol. 128, № 12. -P. 716-718.
170. Martens, C.R. The vascular endothelium in chronic kidney disease: a novel target for aerobic exercise / C.R. Martens, D.L. Kirkman, D.G. Edwards // Exerc Sport Sci Rev. - 2016. - Vol. 44, № 1. - P. 12-9.
171. Mascarenhas, J. Prognostic effect of renal function in ambulatory patients with heart failure and reduced ejection fraction: the kidney is a marker of cardiac function / J. Mascarenhas, O. Laszczynska, M. Severo, F. Friões, M. Alvelos, P. Bettencourt, J. Pimenta, A. Azevedo // Can J Cardiol. - 2018. - Vol. 34, № 10. -P. 1325-1332.
172. Mavrakanas, T.A. Epidemiology and natural history of the cardiorenal syndromes in a cohort with echocardiography / T.A. Mavrakanas, A. Khattak, K. Singh, D.M. Charytan // Clin J Am Soc Nephrol. - 2017. - Vol. 12, № 10. -P. 1624-1633.
173. McCarthy, C.P. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent / C.P. McCarthy, K.V. Mullins, D.M. Kerins // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. - 2016. - Vol. 2, № 4. - P. 266-72.
174. McMurray, J. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / J. McMurray, S. Solomon, K. Pieper, S. Reed, J. Rouleau, E. Velazquez, H. White, J. Howlett, K. Swedberg, A. Maggioni, L. Køber, F. Van de Werf, R. Califf, P. Pfeffer // J Am Coll Cardiol. - 2006. - Vol. 47, № 4. - P. 726-733.
175. Medić, B. Kidney injury molecule-1 and cardiovascular diseases: from basic science to clinical practice / B. Medić, B. Rovčanin, G. Basta Jovanović [et al.] // Biomed Res Int. -2015. - № 2015.
176. Meiszterics, Z. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes /

- Z. Meiszterics, A. Kónyi, G. Hild, Z. Sárszegi, B. Gaszner // *J Comp Eff Res.* - 2017. - Vol. 6, № 8. - P. 649-657.
177. Mentz, R.J. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction/ R.J. Mentz, J.P. Kelly, T.G. von Lueder [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2014. - Vol. 64, № 21. - P. 2281-2293.
178. Messerli, F.H. Angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular events, including the risk of myocardial infarction / F.H. Messerli, S.Bangalore // *Circulation.* - 2017. - Vol. 135, № 22. - P. 2085-2087.
179. Mezincescu, A. Ranolazine: A true pluripotent cardiovascular drug or jack of all trades, master of none / A. Mezincescu, V.J. Karthikeyan, S.K. Nadar // *Sultan Qaboos Univ Med J.* - 2018. - Vol. 18, № 1. - P. 13-23.
180. Mihos, C.G. The use of ranolazine in non-anginal cardiovascular disorders: A review of current data and ongoing randomized clinical trials / C.G. Mihos, R.K. Krishna, N. Kherada, M. Larrauri-Reyes, A. Tolentino, O. Santana // *Pharmacol Res.* -2016. - № 103. - P. 49-55.
181. Mindikoglu, A.L. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis / A.L. Mindikoglu, T.C. Dowling, M.R. Weir, S.L. Seliger, R.H. Christenson, L.S. Magder // *Hepatology.* - 2013. - Vol. 59, № 4. - P. 1532-1542.
182. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *Eur Heart J.* - 2013. - Vol. 34, № 38. - P. 2949-3003.
183. Muhlberg, I. Integrative bioinformatics analysis of proteins associated with the cardiorenal syndrome / I. Muhlberg, K. Moensk, A. Bernthaler [et al.] // *Int. J. Nephrol.* - 2011.

184. Muneer, K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers in heart failure and chronic kidney disease - Demystifying controversies / K. Muneer, A. Nair // *Indian Heart J.* - 2016. - Vol. 69, № 3. - P. 371-374.
185. Münzel, T. Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction / T. Münzel, S. Steven, A. Daiber // *Vascul Pharmacol.* - 2014. - Vol. 63, № 3. - P. 105-13.
186. Nadkarni, G.N. Trimetazidine decreases risk of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized controlled trials / G.N. Nadkarni, I. Konstantinidis, A. Patel, R. Yacoub, D. Kumbala, R.A. Patel, N. Annapureddy, K.C. Pakanati, P.K. Simoes, F. Javed, A.M. Benjo // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* - Vol. 20, № 6. -P. 539-546.
187. Navarese, E.P. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis/ E.P. Navarese, P.A. Gurbel, F. Andreotti [et al.] // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12, № 2.
188. Neumann, T. Heart Failure: the commonest treason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives / T. Neumann, J. Biermann, R. Erbel [et al.] // *DtschArzteblInt.* - 2009. - Vol. 106, № 16. - P. 269-275.
189. Nieminen, T. Relation of T-wave alternans to mortality and nonsustained ventricular tachycardia in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome from the MERLIN-TIMI 36 trial of ranolazine versus placebo / T. Nieminen, B.M. Scirica, J.R. Pegler, C. Tavares, V.P. Pagotto, A.F. Kanas, M.F. Sobrado, B.D. Nearing, A.A. Umez-Eronini, D.A. Morrow, L. Belardinelli, R.L. Verrier // *Am J Cardiol.* - 2014. - Vol. 114, № 1. - P. 17-23.

190. [No authors listed]. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) Study Investigators // *Lancet*. - 1993. - Vol. 342, № 8875. - P. 821-828.
191. [No authors listed]. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. - 1999. - Vol. 353, № 9146. – P. 9-13.
192. Nordqvist, A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists / A. Nordqvist, K.L. Granberg // *Vitam Horm*. -2019. - № 109. - P. 151-188.
193. Ogrodowczyk, M. Beta-blockers: current state of knowledge and perspectives / M. Ogrodowczyk, K. Dettlaff, A. Jelinska // *Mini Rev Med Chem*. - 2016. - Vol. 16, № 1. - P. 40-54.
194. O'Malley, R.G. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial (Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36) / R.G. O'Malley, M.P. Bonaca, B.M. Scirica, S.A. Murphy, P. Jarolim, M.S. Sabatine, E. Braunwald, D.A. Morrow // *Am Coll Cardiol*. - 2014. - Vol. 63, № 16. - P. 1644-1653.
195. Orvalho, J.S. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate / J.S. Orvalho, L.D. Cowgill, L. Di Lullo, A. Bellasi, V. Barbera [et al.] // *Indian Heart J*. - 2017. - Vol. 69, № 2. - P. 255-265.
196. Ozierański, K. Effect of β -blockers on 1-year survival and hospitalizations in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from ESC-HF Pilot and ESC-HF Long-Term Registry / K. Ozierański, A. Kapłon-Cieślicka, P. Balsam, A. Tymińska, A. Wancerz, M. Peller, M. Marchel, M.G. Crespo-Leiro, A.P. Maggioni, J. Drożdż, K.J. Filipiak, G. Opolski // *Pol Arch Intern Med*. - 2018. - Vol. 128, № 11. - P. 649-657.

197. Packer, M. PARADIGM-HF Investigators and coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure / M. Packer, J.J. McMurray, A.S. Desai [et al.] // *Circulation*. - 2015. - Vol. 131, № 1. - P. 54-61.
198. Page, R.L. The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient / R.L. Page, J. Lindenfeld // *Curr Cardiol Rep*. - 2012. - Vol. 14, № 3. - P. 276-284.
199. Panahi, Y. Therapeutic effects of omega-3 fatty acids on chronic kidney disease-associated pruritus: a literature review / Y. Panahi, S. Dashti-Khavidaki, F. Farnood, H. Noshad, M. Lotfi, A. Gharekhani // *Adv Pharm Bull*. - 2016. - Vol. 6, № 4. - P. 509-514.
200. Parikh, C.R. Relationship of kidney injury biomarkers with long-term cardiovascular outcomes after cardiac surgery / C.R. Parikh, J. Puthumana, M.G. Shlipak [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. - 2017. - Vol. 28, № 12. - P. 3699-3707.
201. Park, M. Urine kidney injury biomarkers and risks of cardiovascular disease events and all-cause death: The CRIC Study / M. Park, C.Y. Hsu, A.S. Go, H.I. Feldman, D. Xie, X. Zhang [et al.] // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. - 2017. - Vol. 12, № 5. - P. 761-771.
202. Pavasini, R. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications / R. Pavasini, P.G. Camici, F. Crea, N. Danchin, K. Fox, A.J. Manolis, M. Marzilli, G.M.C. Rosano, J.L. Lopez-Sendon, F. Pinto, C. Balla, R. Ferrari // *Int J Cardiol*. - 2018. - Vol. 283. - P. 55-63.
203. Pfeffer, M.A. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme / M.A. Pfeffer, K. Swedberg, C.B. Granger, P. Held, J.J. McMurray, E.L. Michelson, B. Olofsson,

- J. Ostergren, S. Yusuf, S. Pocock // *Lancet*. - 2003. - Vol. 362, № 9386. - P. 759-66.
204. Piéroni, L. Urinary biomarkers of kidney dysfunction / L. Piéroni, J.P. Cristol // *Ann Biol Clin (Paris)*. - 2015. - Vol. 73, № 2. - P. 151-157.
205. Pitt, B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal, F.A. Martinez, K. Dickstein, A.J. Camm, M.A. Konstam, G. Riegger, G.H. Klinger, J. Neaton, D. Sharma, B. Thiyagarajan // *Lancet*. - 2000. - Vol. 355, № 9215. - P. 1582-1587.
206. Ponikowski, P. Authors/task force members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur Heart J*. - 2016. - № 37. - P. 2129-2200.
207. Porrini, E. Remuzzi estimated GFR: time for a critical appraisal / E. Porrini, P. Ruggenenti, S. Luis-Lima, F. Carrara, A. Jiménez, A.P.J. de Vries, A. Torres, F. Gaspari // *GNat Rev Nephrol*. - 2018.
208. Ramezani-Aliakbari, F. The effects of trimetazidine on QT-interval prolongation and cardiac hypertrophy in diabetic rats / F. Ramezani-Aliakbari, M. Badavi, M. Dianat, S.A. Mard, A. Ahangarpour // *Arq Bras Cardiol*. - 2018.
209. Rathore, S.S. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure / S.S. Rathore, J.P. Curtis, Y. Wang, M.R. Bristow, H.M. Krumholz // *JAMA*. - 2003. - Vol. 289, № 7. - P. 871-878.
210. Ravn, B. Superiority of serum cystatin C over creatinine in prediction of long-term prognosis at discharge from ICU / B. Ravn, J.R. Prowle,

- J. Mårtensson, C.R. Martling, M. Bell // *Crit Care Med.* - 2017. - Vol. 45, № 9. - P. 932-940.
211. Rehberger-Likožar, A. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease / A. Rehberger-Likožar, M. Šebeštjen // *Coron Artery Dis.* - 2015. - Vol. 26, № 8. - P. 651-656.
212. Remuzzi, G. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study / G. Remuzzi, M. Macia, P. Ruggenti // *J Am Soc Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 90-97.
213. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco, P. Mc Cullough, S.D. Anker [et al.] // *Contributions to Nephrology.* - 2010. - № 165. - P. 54-67.
214. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco, P. Mc Cullough, S.D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* - 2010. - Vol. 31, № 6. -P. 703-711.
215. Rushton, C.A. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failurepopulations: A systematic review and meta-analysis / C.A. Rushton, D.K. Satchithananda, P.W. Jones, U.T. Kadam // *Int J Cardiol.* - 2015. - № 196. - P. 98-106.
216. Rutherford, E. What happens to the heart in chronic kidney disease / E. Rutherford, P.B. Mark // *J R Coll Physicians Edinb.* - 2017. - Vol. 47, № 1. - P. 76-82.
217. Rysz, J. Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome / J. Rysz, A. Gluba-Brzóžka, B. Franczyk, Z. Jabłonowski, A. Ciałkowska-Rysz // *Int J Mol Sci.* - 2017. - Vol. 18, № 8. -P. 1702.
218. Saglimbene, V. The long-term impact of renin-angiotensin system (RAS) inhibition on cardiorenal outcomes(LIRICO): A randomized,

- controlled trial / V. Saglimbene, S.C. Palmer, M. Ruospo [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* - 2018. - Vol. 29, № 12. - P. 2890-2899.
219. Santos, M. Effect of ivabradine on heart failure with preserved ejection fraction / M. Santos, A.F. Leite-Moreira // *J Am Coll Cardiol.* - 2014. - Vol. 63, № 6. - P. 608-609.
220. Sayer, G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure / G. Sayer, G.Bhat // *Cardiol Clin.* - 2014. - Vol. 32, № 1. - P. 21-32.
221. Schefold, J.C. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management / J.C. Schefold, G. Filippatos, G. Hasenfuss, S.D. Anker, S. von Haehling // *Nat Rev Nephrol.* - 2016. - Vol. 12, № 10. - P. 610-623.
222. Schievink, B. The renal protective effect of angiotensin receptor blockers depends on intra-individual response variation in multiple risk markers / B. Schievink, D. de Zeeuw, H.H. Parving, P. Rossing, H.J. Lambers Heerspink // *Br J Clin Pharmacol.* - 2015. - Vol. 80, № 4. - P. 678-86.
223. Schroeder, E.B. Predicting 5-year risk of RRT in stage 3 or 4 CKD: development and external validation / E.B. Schroeder, X. Yang, M.L. Thorp [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2017. - № 12. - P. 87-94.
224. Schwandt, A. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes / A. Schwandt, M. Denking, P. Fasching, M. Pfeifer, C. Wagner, J. Weiland, A. Zeyfang, R.W. Holl // *J Diabetes Complications.* - 2017. - Vol. 31, № 9. - P. 1376-1383.
225. Schwinger, R.H. The aldosterone antagonist spironolactone prolongs the survival of chronic heart failure patients. The results of the RALES study / R.H. Schwinger // *The Randomized Aldactone Evaluation Study Dtsch Med Wochenschr.* - 1999. - Vol. 124, № 34-35. - P. 987.
226. Scirica, B.M. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial / B.M. Scirica, L. Belardinelli,

- B.R. Chaitman, J.W. Waks, S. Volo, E. Karwatowska-Prokopczuk, S.A. Murphy, M.L. Cheng, E. Braunwald, D.A. Morrow // *Europace*. - 2015. -Vol. 17, № 1. - P. 32-37.
227. Sedaghat, S. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function / S. Sedaghat, F.U. Mattace-Raso, E.J. Hoorn [et al] // *Clin J Am Soc Nephrol*. -2015. -Vol. 10, № 12. - P. 2190-7.
228. Shah, S.J. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial / S.J. Shah, J.F. Heitner, N.K. Sweitzer [et al.] // *Circ Heart Fail*. - 2013. - Vol. 6, № 2. - P. 184-92.
229. Shao, T. Effects of milrinone on serum IL-6, TNF- α , Cys-C and cardiac functions of patients with chronic heart failure / T. Shao, Y. Zhang, R. Tang [et al.] // *Exp Ther Med*. - 2018. - Vol. 16, № 5. - P. 4162-4166.
230. Shen, G. Increased cystatin C level in ST-elevation myocardial infarction predisposes the prognosis of angioplasty / G. Shen, H. Zhu, H. Ding, C. Sun, K. Zhou, Y. Fan, T. Li, M. Men, Y. Chen, Q. Lu, A. Ma // *Am J Med Sci*. - 2018. - Vol. 355, № 6. - P. 530-536.
231. Shiraishi, T. Combination of ACE inhibitor with nicorandil provides further protection in chronic kidney disease / T. Shiraishi, Y. Tamura, K. Taniguchi, M. Higaki, S. Ueda, T. Shima, M. Nagura, T. Nakagawa, R.J. Johnson, S. Uchida // *Am J Physiol Renal Physiol*. - 2014. - Vol. 307, № 12. - P. 1313-22.
232. Sleight, P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) / P. Sleight // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. - 2000. - Vol. 1, № 1. - P. 18-20.
233. Solomon, S.D. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial / S.D. Solomon, A.R. Rizkala, J. Gong [et al.] // *JACC Heart Fail*. - 2017. - Vol. 5, № 7. - P. 471-482.

234. Srivastava, P.K. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-Neprilysin Inhibition vs Standard Therapy for Patients With Heart Failure With reduced ejection fraction: an analysis of data from the PARADIGM-HF Trial / P.K. Srivastava, B.L. Claggett, S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, M. Packer, M.R. Zile, A.S. Desai, J.L. Rouleau, K. Swedberg, G.C. Fonarow // *JAMA Cardiol.* - 2018.
235. Stevens, L.A. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m² / L.A. Stevens, C.H. Schmid, T. Greene [et al] // *Am J Kidney Dis.* - 2010. - Vol. 56, № 3. - P. 486-95.
236. Stevens, P.E. For the kidney disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline / P.E. Stevens, A. Levin // *Ann Intern Med.* - 2012. - № 158. - P. 825–830.
237. Su, Q. Effects of trimetazidine on PDCD4/NF- κ B/TNF- α pathway in coronary microembolization / Q. Su, L. Li, J. Zhao, Y. Sun, H. Yang // *Cell Physiol Biochem.* - 2017. - Vol. 42, № 2. - P. 753-760.
238. Su, Q. Effects of trimetazidine on periprocedural microRNA-21 expression by CD4⁺ T lymphocytes in patients with unstable angina pectoris / Q. Su, L. Li, J. Zhao, Y. Sun, Yang H // *Oncotarget.* - 2017. - Vol. 8, № 62. -P. 104992-104999.
239. Swedberg, K. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm, J.S. Borer, I. Ford, A. Dubost-Brama, G. Lerebours, L. Tavazzi // *Lancet.* - 2010. - Vol. 376, № 9744. - P. 875-85.

240. Szeto, C.C. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients / C.C. Szeto, B.C. Kwan, K.B. Lai [et al] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2010. - Vol. 4, № 12. - P. 2329-2337.
241. Tam, K.W. Omega-3 fatty acids for dialysis vascular access outcomes in patients with chronic kidney disease / K.W. Tam, M.Y. Wu, F.J. Siddiqui, E.S. Chan, Y. Zhu, T.H. Jafar // Cochrane Database Syst Rev. - 2018. - № 11.
242. Tangri, N. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis / N. Tangri, M.E. Grams, A.S. Levey [et al.] // JAMA. - 2016. - № 315. - P. 164-174.
243. Tarkin, J.M. Nicorandil and long-acting nitrates: vasodilator therapies for the management of chronic stable angina pectoris / J.M. Tarkin, J.C. Kaski // Eur Cardiol. - 2018. - Vol. 13, № 1. - P. 23-28.
244. Tarkin, J.M. Vasodilator therapy: nitrates and nicorandil / J.M. Tarkin, J.C. Kaski // Cardiovasc Drugs Ther. - 2016. - Vol. 30, № 4. - P. 367-378.
245. Tarkin, J. M. Imaging as a surrogate marker of drug efficacy in cardiovascular disease / J. M. Tarkin, R.D. Marc, J. H F Rudd1 // Heart. - 2018. Vol. 105, № 7. P. 567-578.
246. Tavazzi, L. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / L. Tavazzi, A.P. Maggioni, R. Marchioli, S. Barlera, M.G. Franzosi, R. Latini, D. Lucci, G.L. Nicolosi, M. Porcu, G. Tognoni // Lancet. - 2008. - Vol. 372, № 9645. - P. 1223-30.
247. Ter Maaten, J.M. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy / J.M. Ter Maaten, M.A. Valente, K. Damman, H.L. Hillege, G. Navis, A.A. Voors // Nat Rev Cardiol. - 2015. - Vol. 12, № 3. - P. 184-192.

248. Thadani, U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance / U. Thadani // *Am J Cardiovasc Drugs*. - 2014. - Vol. 14, № 4. - P. 287-301.
249. Thamcharoen, N. Effect of N- and T-type calcium channel blocker on proteinuria, blood pressure and kidney function in hypertensive patients: a meta-analysis / N. Thamcharoen, P. Susantitaphong, S. Wongrakpanich, P. Chongsathidkiet, P. Tantrachoti, S. Pitukweerakul, Y. Avihingsanon, K. Praditpornsilpa, B.L. Jaber, S. Eiam-Ong // *Hypertens Res*. -2015. - Vol. 38. - № 12. - P. 847-855.
250. Thongprayoon, C. The comparison of the commonly used surrogates for baseline renal function in acute kidney injury diagnosis and staging / C. Thongprayoon, W. Cheungpasitporn, A. M. Harrison [et al.] // *BMC Nephrol*. - 2016. - № 17. - P. 6-8.
251. Tomaszuk-Kazberuk, A. Patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease more often undergo angioplasty of left main coronary artery - a 867 patient study / A.Tomaszuk-Kazberuk, D.Nikas, P. Lopatowska, E. Młodawska, J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska, S. Dobrzycki, B. Sobkowicz, I. Goudevenos // *Kidney Blood Press Res*.- 2018. - Vol. 43, № 6. - P. 1796-1805.
252. Trippel, T.D. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial) / T.D. Trippel, S. Van Linthout, D. Westermann [et all.] // *Eur J Heart Fail*.-2018. - Vol. 20, № 3. - P. 460-470.
253. Tsujimoto, T. Effects of β -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease / T. Tsujimoto, T. Sugiyama, H. Kajio // *Diabetes Obes Metab*. - 2017. - Vol. 19, № 6. - P. 800-808.

254. Tuegel, C. Heart failure in patients with kidney disease / C. Tuegel, N. Bansal // Heart.-2017. - Vol. 103, № 23. - P.1848-1853.
255. Vaidya, V.S. Urinary kidney injury molecule - 1: asensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury / V.S. Vaidya, N.A. Bobadila, J.V. Bonventre // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. - 2006. - Vol 290, № 2. - P. 517-529.
256. Vaidya, V.S. A rapid urine test for early detection of kidney injury / V.S. Vaidya, G.M. Ford, S.S. Waikar [et al.] // Kidney Int. - 2009. - Vol. 76, № 1. - P. 108-114.
257. Van Veldhuisen, D.J. SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) / D.J. Van Veldhuisen, A. Cohen-Solal, M. Böhm, S.D. Anker, D. Babalis, M. Roughton, A.J. Coats, P.A. Poole-Wilson, M.D. Flather // J Am Coll Cardiol.- 2009. - Vol. 53, № 23. - P. 2150-2158.
258. Vidal-Petiot, E. Measurement and estimation of glomerularfiltrationrate / E. Vidal-Petiot, M.Flamant// Nephrol Ther.- 2017. - Vol. 13, № 7. - P. 560-568.
259. Voors, A.A.SHIFT investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT / A.A.Voor, D.J.van Veldhuisen, M.Robertson, I. Ford, J.S. Borer, M. Böhm, M.Komajda, K.Swedberg, L. Tavazzi // Eur J Heart Fail. - 2014. - Vol. 16, № 4. - P. 426-434.
260. Wagner, M. EUROASPIRE IV investigators. Prevalence of chronic kidney disease and its determinants in coronary heart disease patients in 24 European countries: Insights from the EUROASPIRE IV survey of the European Society of Cardiology / M. Wagner, C. Wanner, K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer, L. Rydén, S. Störk,

- P.U. Heuschmann // *EurJPrevCardiol.*- 2017. -Vol. 24, № 11. - P. 1168-1180.
261. Wang, K. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality and renal outcomes in patients with diabetes and albuminuria: a systematic review and meta-analysis / K. Wang, J. Hu, T. Luo, Y. Wang, S. Yang, H. Qing, Q. Cheng, Q. Li // *Kidney Blood Press Res.*- 2018. - Vol.43, № 3. - P. 768-779.
262. Wang, T.Y. Chronic kidney disease among US adults with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: A national estimate of prevalence by KDIGO 2012 classification / Wang, T, Y. Xi, R. Lubwama, H. Hannanchi, K. Iglay, C. Koro // *Diabetes Metab Syndr.* - 2019. - Vol. 13, № 1. - P. 612-615.
263. Wasung, M.E. Biomarkers of renal function, which and when? / M.E. Wasung, L.S. Chawla, M. Madero // *Clin Chim Acta.*- 2015. - № 438. - P. 350-357.
264. Waring, W.S. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury / W.S. Waring, A. Moonie // *Clin. Toxicol.* - 2011. - Vol. 49, № 8. - P. 720-728.
265. Watanabe, K. Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy / K. Watanabe, R. Sreedhar, R.A. Thandavarayan, V. Karuppagounder, V.V. Giridharan, S. Antony, M. Harima, M. Nakamura, K. Suzuki, H. Suzuki, H. Sone, S. Arumugam // *Biofactors.* - 2017. - Vol. 43, № 2. - P. 187-194.
266. Weinrauch, L.A. Calcium channel blockade and survival in recipients of successful renal transplant: an analysis of the FAVORIT trial results / L.A. Weinrauch, J. Liu, B. Claggett, P.V. Finn, M.R. Weir, J.A. D'Elia // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* - 2017. - № 11. - P. 1-7.

267. Wen, J. Therapeutic efficacy and safety of Shexiang Baoxin Pill combined with trimetazidine in elderly patients with heart failure secondary to ischaemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis / J. Wen, X. Ma, L. Zhang, X. Lu, Y. Yang, J. Wang, Y. Zhao // *Medicine (Baltimore)*.- 2018. - Vol. 97, № 51. – e13580.
268. Wikstrand, J. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF / J. Wikstrand, H. Wedel, D. Castagno, J.J. McMurray // *J Intern Med*.- 2014. - Vol. 275, № 2. - P. 134-143.
269. Wu, M.Y. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / M.Y. Wu, N.C. Chang, C.L. Su, Y.H. Hsu, T.W. Chen, Y.F. Lin, C.H. Wu, K.W. Tam // *J Crit Care*.- 2014. - Vol. 29, № 1. - P. 2-9.
270. Wybraniec, M.T. Association between elevated urinary levels of kidney injury molecule type 1 and adverse cardiovascular events at 12 months in patients with coronary artery disease / M.T. Wybraniec, J. Chudek, K. Mizia-Stec // *Pol Arch Intern Med*. - 2018. - Vol. 128, № 5. - P. 301-309.
271. Xie, J. Effect of nicorandil administration on preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis / J. Xie, M. Jiang, L. L // *Angiology*. - 2018. - № 1. - 3319718785518.
272. Yandrapalli, S. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy / S. Yandrapalli, M.H. Khan, Y. Rochlani, W.S. Aronow // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. - 2018. - Vol. 12, № 8. - P. 217-231.
273. Yang, M. Performance of the creatinine and cystatin C-based equations for estimation of GFR in Chinese patients with chronic kidney disease / M. Yang, G. Xu, L. Ling, J. Niu, T. Lu, X. Du, Y. Gu // *Clin Exp Nephrol*.- 2017. - Vol. 21, № 2. - P. 236-246.

274. Ye, Z. Clinical effect of trimetazidine on prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency: An updated systematic review and meta-analysis / Z.Ye, H. Lu, Q. Su, W. Guo, W. Dai, H. Li, H. Yang, L. Li // *Medicine (Baltimore)*. - 2017. - Vol. 96, № 9. - e6059.
275. Yoshida, H. Mesangiolyticglomerulopathy in severe congestive heart failure / H. Yoshida, M. Yashiro, Ping Liang [et al] // *Kidney Int.* - 1998. - Vol. 53, № 4. - P. 880-889.
276. Yoshihisa, A. Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure / A. Yoshihisa, Y. Sato, S. Watanabe [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* -2017. - Vol. 17, № 1. - P. 141.
277. Yusuf, S. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg, C.B. Granger, P. Held, J.J. McMurray, E.L. Michelson, B. Olofsson, J. Ostergren // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362, № 9386. - P. 777-781.
278. Zhang, L. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy / L. Zhang, W.Y. Ding, Z.H. Wang [et al.] // *J Transl Med.* - 2016. - Vol. 14, № 1. - P. 109.
279. Zhang, L. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / L. Zhang, Y. Lu, H. Jiang, L. Zhang, A Sun, Y. Zou, J. Ge // *J Am Coll Cardiol.* - 2012. - Vol. 59, № 10. - P.913-22.
280. Zhang, R. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock / R. Zhang, J. Wei, H. Yin, Y. Zhu // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* - 2014. -Vol. 26, № 4. - P. 219-222.
281. Zhang, X. A meta-analysis of the effects of β -adrenergic blockers in chronic heart failure / X. Zhang, C. Shen, S. Zhai, Y. Liu, W.W. Yue, L. Han // *Exp Ther Med.* - 2016. - Vol. 12, № 4. - P. 2489-2496.

282. Zhao, H.J. Effect of calcium channels blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system on renal outcomes and mortality in patients suffering from chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis / H.J. Zhao, Y. Li, S.M. Liu, X.G. Sun, M. Li, Y. Hao, L.Q. Cui, A.H. Wang // *Ren Fail.* - 2016. - Vol. 38, № 6.- P. 849-856.
283. Zheng, S. Trimetazidine protects against atherosclerosis by changing energy charge and oxidative stress / S. Zheng, Y. Du, Q. Peng, X. Fan, J. Li, M. Chen // *Med Sci Monit.*- 2018. - № 24. - P. 8459-8468.
284. Zhou, L.T. Are urinary tubular injury markers useful in chronic kidney disease? A systematic review and meta analysis / L.T. Zhou, L.L. Lv, M.M. Pan [et al.] // *PLoS One.*- 2016. - Vol. 11, № 12. - e0167334.
285. Zhou, X. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? / X. Zhou, J. Chen // *PLoS One.* -2014. - Vol. 9, № 5. - e94660.
286. Zou, H. Trimetazidine in conditions other than coronary disease, old drug, new tricks? / H. Zou, X.X. Zhu, Y.H. Ding, Q.Y. Jin, L.Y. Qian, D.S. Huang, X.J. Cen // *Int J Cardiol.* - 2017. - Vol. 234. - P. 1-6.