

Е.В. Резник*, И.Г. Никитин

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ЭТАП КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА (ЧАСТЬ 2): ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

E.V. Reznik*, I.G. Nikitin

Internal Disease № 2 Department of the Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART 2): PROGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

Резюме

Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью — закономерное звено в цепи кардиоренального континуума. С пациентами с кардиоренальным синдромом могут столкнуться врачи различных специальностей: терапевты, кардиологи, нефрологи, реаниматологи, анестезиологи, кардиохирурги и др. В первой части обзора были рассмотрены понятие, классификация, патогенез, критерии диагностики и эпидемиологические данные, касающиеся кардиоренального синдрома у больных с сердечной недостаточностью. Во второй части рассмотрены прогностическое значение, подходы к профилактике и лечению кардиоренального синдрома у больных с сердечной недостаточностью. Они включают в себя лечение сердечно-сосудистой патологии и сердечной недостаточности в соответствии с современными рекомендациями и предотвращение эпизодов острой и декомпенсации хронической сердечной недостаточности; диету; отказ от курения, алкоголя, нефротоксичных веществ; контроль массы тела, артериального давления, гликемии; применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ), статинов; снижение внутрибрюшного давления и другие. Необходима разработка и внедрение новых подходов к нефропротекции у больных с кардиоренальным синдромом, что возможно при совместной работе мультидисциплинарной команды.

Ключевые слова: кардиоренальный континуум, кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, острое почечное повреждение, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, прогноз, смертность, выживаемость, диагностика, нефропротекция, профилактика, лечение, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист рецепторов ангиотензина, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)

Для цитирования: Резник Е.В., Никитин И.Г. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ЭТАП КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА (ЧАСТЬ 2): ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 93-106. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106

Abstract

Cardiorenal syndrome in patients with heart failure is a regular link in the chain of cardiorenal continuum. Physicians of various specialties may encounter patients with cardiorenal syndrome: general practitioners, cardiologists, nephrologists, resuscitators, anesthetists, cardiac surgeons, etc. The currently definition, classification, pathogenesis, diagnosis and epidemiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure were presented in first part of our review. In the second part, prognosis, approaches to the prevention and treatment of cardiorenal syndrome in patients with heart failure are discussed. They include the treatment of cardiovascular pathology and heart failure in accordance with current guidelines for the prevention of episodes of acute and decompensated chronic heart failure; diet; smoking cessation, alcohol, nephrotoxic substances; body

*Контакты/Contacts. E-mail: elenaresnik@gmail.com

weight, blood pressure and glycemia control; angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists or angiotensin receptors and neprilisin inhibitors (ARNI), statins; reducing of the abdominal pressure and others. It is necessary to develop and introduce new approaches to nephroprotection in patients with cardiorenal syndrome, which is possible with the joint work of a multidisciplinary team.

Key words: *cardiorenal continuum, cardiorenal syndrome, chronic heart failure, acute heart failure, chronic kidney disease, acute renal damage, acute kidney injury, glomerular filtration rate, albuminuria, prognosis, mortality, survival, nephroprotection, prevention, treatment, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor antagonist, angiotensin receptors and neprilisin inhibitor (ARNI)*

For citation: Reznik E.V., Nikitin I.G. CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AS A STAGE OF THE CARDIORENAL CONTINUUM (PART 2): PROGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 93-106. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106

АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМТ — индекс массы тела, КРС — кардиоренальный синдром, НУП — натрийуретические пептиды, ОДСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПН — почечная недостаточность, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК, NYHA — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Кардиоренальный синдром (КРС) является закономерным звеном кардиоренального континуума. Он представляет собой одновременное наличие у больного сердечной недостаточности (СН) и почечной недостаточности (ПН). КРС имеется у 32-90,3% больных с СН. Выделяют острый и хронический типы КРС при СН. Острый КРС представляет собой острое повреждение почек (ОПП) при острой сердечной недостаточности (ОСН) или декомпенсации хронической СН (ОДСН) [17, 25, 73, 78, 116]. Хронический КРС представляет собой развитие хронической болезни почек (ХБП) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [81]. Прогностическое значение КРС, подходы к профилактике его развития и предотвращению прогрессирования поражения почек у больных с СН рассмотрено в этой части обзора.

Прогностическое значение нарушения функционального состояния почек, альбуминурии и почечной гемодинамики у больных с СН

Длительное время значение функции почек как прогностического фактора при СН недооценивалось или игнорировалось. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) делался акцент на сердечно-сосудистые события и смертность, а почечные исходы или сообщались в качестве конечных точек безопасности, или не оценивались вообще [39]. Впервые прогностическое значение концентрации креатинина в сыворотке крови у больных с ХСН было показано в середине 90-х годов 20 века [50, 92]. В 2000 году Hillege и соавт. рассчитали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с ХСН III-IV функциональным классом (ФК, NYHA) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%, включенных в исследование PRIME-II [66]. Они показали, что СКФ является независимым предиктором

общей и сердечно-сосудистой смертности, даже более сильным, чем ФК и ФВ ЛЖ [53, 74, 72]. Это было подтверждено многочисленными международными и Российскими исследованиями [9, 11, 18, 19, 49]. Было выявлено, что не только исходный уровень креатинина в сыворотке, но и повышение его за время госпитализации (ухудшение функции почек) связано с большей длительностью, частотой госпитализаций и смертностью [54, 89, 111]. Gottlieb и соавт. показали, что к этому приводит даже увеличение концентрации креатинина на 0,1 мг/дл (8,8 мкмоль/л). Smith и соавт. показали, что увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови за время госпитализации на 0,2 мг/дл (17,7 мкмоль/л) и более связано с повышением риска смерти в течение полугода на 67% и вероятности повторных госпитализаций на 33% [127]. Ее увеличение на $\geq 0,3$ мг/дл (или 26,5 мкмоль/л), что в настоящее время является критерием диагностики ОПП при развитии в течение 48 часов, с чувствительностью 81% и специфичностью 62% позволяло прогнозировать внутрибольничную смертность, а с чувствительностью 64% и специфичностью 65% — продолжительность госпитализации более 10 дней [62]. Причем увеличение концентрации креатинина крови за время госпитализации было более сильным предиктором смертности, чем его исходный уровень [127]. Smith и соавт. в метаанализе 7 исследований с ХСН (n=16106) и 2 исследований с ОСН (n=54305) выявили увеличение риска смерти в отдаленном периоде при тяжелом почечном поражении (СКФ < 53 мл/мин/1,73м²) на 56%. Более того, ухудшение функции почек было ассоциировано с повышением смертности в течение 6 месяцев на 47% [126]. В мета-анализе Damman и соавт. (n=18634) показано, что ухудшение функции почек приводит к повышению риска смерти на 61% и риска повторных госпитализаций на 30% в течение 2-6 месяцев наблюдения [41]. Butler и соавт. в мета-анализе 20 проспективных исследований, 5 субанализов клинических исследо-

ваний и 17 ретроспективных наблюдательных исследований больных с острой СН ($n=275832$, продолжительность наблюдения от 1 месяца до 8 лет, в большинстве — от 6 месяцев до 1 года) подтвердили взаимосвязь поражения почек и ухудшения функции почек (в большинстве исследований — увеличение концентрации креатинина $\geq 0,5$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) за время госпитализации) с внутрибольничной, отдаленной летальностью, частотой повторных госпитализаций, комбинированной конечной точкой госпитализация/смерть, с продолжительностью госпитализаций [22, 30, 37, 52, 54, 83, 84, 89, 91, 103, 106-108, 127, 140]. Neuwald и соавт. показали, что при нарастании тяжести дисфункции почек увеличивалась необходимость проведения сердечно-легочной реанимации, механической вентиляции легких и ультрафильтрации [70]. Forman и соавт. выявили, что ухудшение почек приводило к двукратному повышению вероятности таких больших осложнений, как кардиогенный шок, инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, значимая гипотензия и фибрилляция предсердий [54].

Предикторами ухудшения функции почек за время госпитализации при ХСН являются мужской пол, исходная концентрация креатинина в сыворотке крови $>4,5$ мг/дл (132,6 мкмоль/л), неконтролируемая гипертензия (систолическое АД >200 мм рт.ст.), ЧСС >100 в минуту, хрипы, выходящие за пределы базальных отделов легких [89], фибрилляция предсердий [37], возраста, сопутствующий СД [54, 62]. Предикторами снижения функции почек при СН в течение 6 месяцев после обследования являются сосудистая патология (острые нарушения мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки, заболевания периферических сосудов, стеноз почечной артерии, аневризма брюшного отдела аорты, диагностированные при включении в исследование), лечение тиазидными диуретиками и исходный уровень мочевины в сыворотке крови выше 9 ммоль/л [42]. Значительных различий в проценте от максимально рекомендованной дозы ингибиторов АПФ, которая использовалась исходно и во время наблюдения, у больных со снижением и увеличением СКФ не было [43]. Исходно назначавшиеся дозы диуретиков не отличались у больных с увеличением и снижением СКФ, однако через 6 месяцев дозы диуретиков были значительно выше у больных с ухудшением функции почек, чем без него [42].

Valente MA и соавт. провели исследование, в котором приняли участие 120 пациентов с клинически стабильным течением ХСН с ФВ ЛЖ $<45\%$ и преимущественно II и III ФК по NYHA, период наблюдения составил 3 года, комбинированная конечная точка включала смерть от любых причин, случаи трансплантации сердца и госпитализации по поводу декомпенсации СН. Данное исследование показало равное прогностическое значение для следующих методов определения СКФ: на основании клиренса ^{125}I -иоталамата, расчета по формуле MDRD,

СКД-EPI с сывороточным цистатином С, СКД-EPI с креатинином и сывороточным цистатином С и по формуле Кокрофта-Голта [7]. В исследовании, проведенном ранее Zamora E, et al. (2014), в котором приняли участие 925 пациентов с ХСН, была также сопоставлена прогностическая значимость уравнений СКД-EPI, MDRD и Кокрофта-Голта. Однако, прогнозирование риска смерти оказалось наиболее точным для формулы Кокрофта-Голта, в то время как формулы СКД-EPI и MDRD показали сходную прогностическую эффективность [7]. В мета-анализе 25 проспективных исследований по стратификации риска пациентов с СН на основании СКФ (независимо от ФВ ЛЖ) показано, что формула СКД-EPI обеспечивает лучшую стратификацию риска, чем MDRD [7].

Помимо креатинина крови и СКФ, с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН независимо от них связана альбуминурия. В субисследовании CHARM ($n=2310$) показано достоверное независимое ухудшение прогноза для комбинированной конечной точки (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу ОДСН) у пациентов с СН и микроальбуминурией и макроальбуминурией (ОР составило 1,43 (1,21-1,69); $p<0,0001$ и 1,75 (1,39-2,20); $p<0,0001$, соответственно) [22][7]. Субисследование GISSI-HF ($n=2131$) также подтвердило роль микро- и макроальбуминурии как предиктора общей смертности у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ $33\pm 9\%$ (ОР = 1,42 (1,11-1,81); $p=0,005$) и ОР = 1,70 (1,16-2,50); $p=0,006$) [7]. В Российской популяции микро и макроальбуминурия (уровня А2 и А3) также оказывали неблагоприятное влияние на прогноз у больных с ХСН: смертность пациентов с альбуминурией была достоверно выше, чем без нее [65, 129].

Показатели почечного кровотока также взаимосвязаны с прогнозом. Ennezat PV и соавт. впервые продемонстрировал неблагоприятное прогностическое значение индексов почечного сопротивления у пациентов с ХСН. Это было подтверждено в других зарубежных и отечественных исследованиях [7]. Кроме того, в Российской популяции было показано прогностическое значение снижения объемного почечного кровотока при ХСН [9, 12].

Таким образом, прогноз у больных с при СН связан с нарушением функционального состояния почек, альбуминурией и почечной гемодинамикой. Это может быть обусловлено тем, что наличие дисфункции почек является отражением тяжести СН. Кроме того, дисфункция почек сопряжена с недостаточным выведением токсичных веществ, таких как окисленные катехоламины, уремические факторы и мочевая кислота, увеличением пред- и постнагрузки на сердце, развитием анемии, нарушением кальций-фосфорного обмена и других метаболических процессов, что также может вносить вклад в ухудшение прогноза у данной категории больных [42, 126].

Профилактика и лечение кардиоренального синдрома у больных с СН

В соответствии с патогенетическими механизмами развития кардиоренального синдрома, современными рекомендациями по ведению больных с СН, ХБП, ОПП, для предотвращения развития и прогрессирования кардиоренального синдрома у больных с СН можно использовать следующие подходы.

1. Терапия СН в соответствии с современными рекомендациями [1, 5, 114]. Поскольку эпизоды ОДСН предрасполагают к развитию ОПП, последующему появлению и прогрессированию ХБП [39], с целью нефропротекции крайне важно назначать грамотную терапию СН согласно современным рекомендациям с целью предотвращения и уменьшения частоты декомпенсаций [38]. У большинства больных она должна включать ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При неэффективности указанной комбинации при систолическом артериальном давлении >100 мм рт.ст. возможна замена ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина на сакубитрил/валсартана, при синусовом ритме с ЧСС ≥ 70 — добавление ивабрадина, при QRS ≥ 130 мс — рассмотрение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). При этом для предотвращения эпизодов гиповолемии и гипотензии, способствующих развитию ОПП, необходимо начинать лекарственную терапию с минимальных доз, медленно титровать дозы и корректировать в соответствии с СКФ [5, 6, 8, 13].

2. Диета. Для предотвращения прогрессирования ХБП доказана эффективность диеты с низким содержанием соли (соли <6 г/сутки, натрия <2,4 г/сут), белка (1 г/кг/сут при 1-2 стадиях ХБП и 0,6-0,8 г/кг/сут при 3а-4 стадиях ХБП), замена животных белков на растительные, которые оказывают меньшую нагрузку на почки (протеины сои оказывают не только меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, но и обладают нефро-, кардиопротективным и антисклеротическим действием), низким содержанием калия (>4 г/сут при 1-2 стадиях ХБП и 2-4 г/сут при 3а-4 стадиях ХБП), низким содержанием фосфатов (1,7 г/сут при 1-2 стадиях ХБП и 0,8-1,0 г/сут при 3а-4 стадиях ХБП) [10, 14, 15].

3. Отказ от курения в связи с тем, что оно является дозозависимым фактором риска снижения СКФ и развития микроальбуминурии [110, 136].

4. Ограничение потребления алкоголя [15, 16, 90].

5. Устранение или минимизация действия модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования ХБП. Следует избегать назначения нефротоксичных лекарственных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), нефротоксичных антибиотиков, рентген-контрастных веществ, пищевых добавок (в т.ч. тай-

ских трав, «сжигателей жиров»), питательных смесей для наращивания мышечной массы), которые могут неблагоприятно влиять на функцию почек.

Применение даже малых доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), как и других НПВП, у больных с ХСН связано с ухудшением исхода, потому что эти лекарственные средства блокируют синтез простагландинов, препятствующих негативному влиянию нейрогуморальной активации, и ослабляют эффект препаратов для лечения ХСН — ингибиторов АПФ, диуретиков, спиронолактона, карведилола [3, 23, 55]. Назначение АСК связано с большей частотой госпитализаций по поводу ухудшения ХСН [98]. Это свидетельствует о необходимости избегать назначения НПВП при ХСН (за исключением назначения АСК в раннем периоде до 8 недель после перенесенного инфаркта миокарда), особенно при наличии дисфункции почек [4]. При необходимости антитромбоцитарной терапии может быть показана замена АСК на клопидогрель [48].

Необходимо учитывать, что, начиная с 3б стадии ХБП, снижается эффективность тиазидных диуретиков и растет риск их побочных явлений, в связи с чем следует отдавать предпочтение петлевым диуретикам [8]. Кроме того, при СКФ <30 мл/мин/1,73м² в связи с риском усугубления дисфункции почек и развития гиперкалиемии абсолютно противопоказаны антагонисты альдостерона, а при СКФ 30-60 мл/мин/1,73м² следует применять их с осторожностью в дозе не выше 25 мг/сут и тщательно контролировать на фоне терапии уровень калия и креатинина в крови через 7 дней после начала терапии и изменения дозы, далее еженедельно до 1,5 месяцев, затем 1 раз в 4 месяца [8, 16, 123].

Сердечные гликозиды у больных с КРС необходимо назначать с большой осторожностью, только при наличии фибрилляции предсердий [8]. При назначении дигоксина следует учитывать СКФ, поскольку выведение дигоксина уменьшается при снижении СКФ, и поддерживать концентрацию дигоксина в сыворотке <0,8 нг/мл [104]. С целью безопасности у больных с КРС не рекомендуется начинать лечение с нагрузочных доз, в качестве поддерживающих следует использовать низкие дозы — 0,125 мг, возможно через день [123].

6. Поддержание индекса массы тела (ИМТ) в пределах 20-25 кг/м² за счет коррекции калорийности рациона и достаточной физической активности (30 мин аэробных нагрузок не менее 4-5 раз в неделю), т.к. повышение ИМТ >25 кг/м² даже у молодых здоровых людей ассоциируется с повышением риска развитием терминальной ХПН [74].

7. Строгий контроль АД. Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. при оптимальной ЭАМ <10 мг/г (A0), при более высокой степени альбуминурии (A1-A4) <130/80 мм рт.ст. При этом очень важно для предотвращения снижения почечного кровотока избегать снижения систолического АД <120 мм рт.ст. [15, 79, 95, 138, 139].

8. Строгий контроль гликемии. Целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c зависит от возраста и имеющихся осложнений (Таблица 1), у большинства пациентов он составляет <7% [8].

9. Назначение ингибиторов АПФ/АРА/АРНИ [20]. Нефропротективное действие ингибиторов АПФ и АРА связано с тем, что они увеличивают почечный кровоток за счет дилатации приносящих артериол и увеличения сердечного выброса и блокируют неблагоприятные воздействия на почки ангиотензина II, в т.ч. пролиферацию и гипертрофию мезангиальных клеток [118]. При длительном применении ингибиторов АПФ/АРА дилатация выносящих артериол предотвращает гиперфильтрацию и снижает альбуминурию [69]. Все это приводит к замедлению прогрессирования ХБП и снижению риска развития терминальной ХПН.

Длительное время ингибиторы АПФ были противопоказаны при уровне калия в крови выше 5 ммоль/л и креатинина выше 220 мкмоль/л (2,5 мг/дл). При анализе 20902 участников программы Medicare старше 65 лет с систолической дисфункцией ФВ ЛЖ <40%, снижение смертности в течение 1 года на фоне лечения ингибитором АПФ было более значимым у больных с концентрацией креатинина в сыворотке крови >265 мкмоль/л (3мг/дл), чем у больных с концентрацией креатинина ≤265мг/дл (37% и 16% соответственно) [55]. В связи этим «не существует определенного уровня креатинина, при котором проти-

вопоказано назначение ингибиторов АПФ» [69, 75-77, 80]. По мнению большинства экспертов, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II можно назначать при концентрации креатинина в сыворотке крови <6 мг/дл (528 мкмоль/л) и СКФ≥20 мл/мин, однако перед началом лечения следует исключить наличие стеноза почечных артерий. У больных с СКФ <30 мл/мин/1,73м² лечение следует начинать в стационаре, где возможно ежедневное определение креатинина, калия и имеются средства для лечения острой ПН [44, 94, 100]. У больных с СКФ ≥30 мл/мин/1,73м² необходимо определять концентрации креатинина и калия в сыворотке крови и СКФ через 7 дней от начала приема и увеличения дозы, далее еженедельно до 1,5 месяцев, затем 1 раз в 4 месяца [16]. Если на фоне терапии концентрация креатинина увеличилась менее чем на 50% и остается ниже 266 мкмоль/л, СКФ выше 25 мл/мин/1,73м², калий ниже или равен 5,5 ммоль/л — изменений терапии ингибиторами АПФ или АРА не требуется. При более выраженных изменениях концентрации креатинина и/или калия в крови — необходимо снижение дозы ингибитора АПФ/АРА в 2 раза и контроль креатинина и калия через 1 неделю. При увеличении концентрации калия крови >5,5 ммоль/л, увеличении креатинина более чем на 100% или выше 310 мкмоль/л, снижении СКФ <20 мл/мин/1,73м² — необходима отмена блокаторов РААС и направление к нефрологу (Таблица 2).

Таблица 1. Целевой уровень гликированного гемоглобина у больных с КРС [8]

Table 1. The target level of glycated hemoglobin in patients with cardiorenal syndrome [8]

Уровень гликированного гемоглобина/ HbA1c target, %	Возраст/ Age, years		
	Молодой/ Young adults <45	Средний/ Middle-Age ≥45<70	Пожилой (≥70) или ожидаемая продолжительность жизни <5 лет/ Elderly (≥70) or life expectancy <5 years
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии/ Absence of macrovascular complications and/or hypoglycemia risk	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии/ Presence of macrovascular complications and/or hypoglycemia risk	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Таблица 2. Тактика ведения пациентов с изменением концентрации креатинина сыворотки крови/СКФ на фоне ингибиторов АПФ, АРА [8]

Table 2. Tactics of management of patients with changes in serum creatinine concentration / glomerular filtration rate on the background of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor antagonists (ARB) [8]

Повышение креатинина сыворотки/ Increasing of serum creatinine, %	Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, μmol/l	СКФ, мл/мин/1,73м ² / Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m ²	Калий сыворотки, ммоль/л/ Serum potassium, mmol/l	Изменение дозы ИАПФ /БРА/ Changes in the dose of an ACE inhibitor / ARB
<50%	<266	>25	<5,5	Не требуется/ Not required
50-100%	266-310	20-25	-	↓дозы в 2 раза, контроль через 1 неделю/ Decreasing of the dose 2 times, control after 1 week
>100%	>310	<20	>5,5	Отмена/ Drug's withdrawal

Необходимо временно отменять ингибиторы АПФ и АРА при плановом введении рентгенконтрастных веществ, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами [2, 8].

Комбинация ингибитор АПФ и АРА снижает ЭАМ и АД лучше, чем изолированное назначение каждой из этих групп препаратов, но не предотвращает развитие комбинированной конечной точки: удвоение уровня креатинина, выход на диализ или смерть [96]. В связи с этим комбинация ингибитор АПФ и АРА в настоящее время не рекомендуется.

В состав препарата новой группы АРНИ сакубитрил/валсартана входит АРА и ингибитор неприлизина. Неприлизин — это нейтральная эндопептидаза, которая расщепляет натрийуретические пептиды (НУП), брадикинин и другие пептиды. Ингибирование неприлизина приводит к увеличению в крови уровня НУП, увеличению диуреза, натрийуреза, вазодилатации, улучшению расслабления миокарда, снижению секреции ренина и альдостерона [64, 117]. В исследовании PARADIGM-HF сакубитрил/валсартан снижал сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций по поводу СН на 20%, смертность от всех причин на 15% лучше, чем эналаприл [13, 88].

При субанализе результатов исследования PARADIGM-HF ($n=1872$) на фоне лечения больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сакубитрил/валсартаном СКФ снижалась достоверно меньше, чем на фоне лечения эналаприлом: на 1,61 и 2,04 мл/мин/1,73м²/год соответственно ($p<0,001$), но при этом на фоне лечения сакубитрил/валсартаном отношение альбумин/креатинин увеличивалось больше, чем при лечении эналаприлом: на 1,2 мг/ммоль и 0,9 мг/ммоль соответственно ($p<0,001$) [40]. Аналогичные данные были получены в исследовании PARAMOUNT у больных с сохраненной ФВ ЛЖ [134]. Кроме того, в исследовании PARADIGM-HF среди пациентов, получавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов, на фоне лечения сакубитрил/валсартаном реже встречалась гиперкалиемия, чем на фоне лечения эналаприлом [46].

10. Гиполипидемическая терапия. Для замедления прогрессирования атеросклероза и фиброза почек, способствующих развитию ХБП, показано назначение статинов. По результатам мета-анализа 50 исследований ($n=30144$), статины при различных стадиях ХБП достоверно снижали суточную протеинурию, хотя существенно не влияли на СКФ. Причем позитивные эффекты статинов не зависели от стадии ХБП [128]. В исследовании GREACE показано улучшение фильтрационной способности почек в группе пациентов с ХСН, получавших аторвастатин. Тем не менее, в соответствии с текущими рекомендациями, ввиду отсутствия влияния статинов на твердые конечные точки, в настоящее время не рекомендуется инициация терапии статинами

при ХСН, хотя возможно продолжение терапии у пациентов с ишемической этиологией ХСН [7]. Вероятно, особенно важно продолжение лечения статинами пациентов с КРС.

11. Снижение внутрибрюшного давления. У больных с асцитом можно рассмотреть парацентез с эвакуацией жидкости для облегчения симптомов. Эта процедура за счет уменьшения внутрибрюшного давления может частично увеличить почечное фильтрационное давление и СКФ [1, 10, 105, 114, 133].

Возможные подходы к нефропротекции при КРС

Кроме вышеперечисленных, активно изучался и продолжает исследоваться ряд других подходов к нефропротекции при КРС.

НЕСИРИТИД

Несиритид представляет собой синтетическую форму мозгового натрийуретического пептида (BNP, МНУП). В экспериментальных исследованиях показано его благоприятное воздействие на почки [124]. Однако у больных с ХСН диуретическое действие препарата было менее выражено, чем у здоровых лиц. Воздействие несиритида на почечный плазматок, диурез и экскрецию натрия было сравнимо с плацебо [135]. СКФ под его влиянием не увеличивалась даже у пациентов, у которых этот препарат оказывал натрийуретическое и диуретическое действие [97, 135]. В исследовании FUSION II под влиянием несиритида (инфузии 1-2 р/нед на протяжении 12 недель) повышалась концентрация креатинина сыворотки на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) [94, 141]. В метаанализе Sackner-Bernstein и соавт. выявлено, что риск смерти в течение 30 дней в группе больных леченных несиритидом был больше, чем в группе плацебо. Хотя в исследовании Реасоск и соавт. было показано, что по сравнению с плацебо, у больных, леченных несиритидом, вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней была на 57% меньше, а продолжительность повторной госпитализации в 2,6 раза короче. Мета-анализ семи крупных рандомизированных контролируемых исследований, выполненный Агога и соавт., показал, что относительный риск смерти в течение 30 и 180 дней в группах несиритида и плацебо достоверно не различались [112]. В исследовании ROSE, включавшем 360 пациентов с декомпенсацией СН и СКФ от 15 до 60 мл/мин/1,73м², не было выявлено преимуществ несиритида (0,005 мкг/кг/мин) по сравнению с плацебо в отношении застоя и СКФ [33]. У многих больных отмечалась тахикардия и гипотензия. В связи с этим использование несиритида у больных с КРС ограничено [114, 133].

ИНГИБИТОРЫ ВАЗОПЕПТИДАЗ

Теоретически клиническим преимуществом по сравнению с ингибитором АПФ у больных с ХСН могут обладать ингибиторы вазопептидаз. Первый препарат из этой группы омапатрилат блокировал 3 фермента: АПФ, аминопептидазу Р и неприлизин [109]. Но он часто приводил к аллергическим реакциям, поэтому не рекомендован к применению [88]. Препарат из группы АРНИ, в состав которого входит ингибитор неприлизина, описан выше.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА

Антагонисты почечных (V2) рецепторов вазопрессина увеличивают диурез и акварез (выведение воды без электролитов), позволяют устранить гипонатриемию как при СН, так и в ее отсутствие [54, 59]. В ряде исследований показан мощный акваретический эффект толваптана без повреждения почек у больных ОДСН [56]. Исследование SALT показало, что этот препарат эффективен и безопасен у больных с СН и гипонатриемией. В исследовании EVEREST (n=4133) у больных, госпитализированных по поводу СН, получавших толваптан, лучше уменьшалась масса тела и выраженность клинической симптоматики по сравнению с группой контроля, но благоприятного влияния на смертность, в т.ч. от сердечно-сосудистых причин, и частоту госпитализаций по поводу СН, не было [57, 85, 88, 112]. В других исследованиях у больных с ХСН не было показано преимуществ антагонистов вазопрессина (толваптана, кониваптана) в отношении функции почек по сравнению с фуросемидом [21, 36, 87, 104, 121]. В метаанализе Sen J. и соавт. при анализе данных 17 исследований (n=1597) не было выявлено различий между контрольными группами и толваптаном по изменению СКФ и концентрации креатинина в сыворотке крови [122]. Назначение этих препаратов с целью нефропротекции у больных без гипонатриемии не оправдано [114].

БЛОКАТОРЫ A1 РЕЦЕПТОРОВ АДЕНОЗИНА

Как отмечалось выше, у больных с СН наблюдается повышение уровня аденозина в плазме, который снижает кортикальный кровоток в почках и экскрецию натрия. Селективные блокаторы A1 рецепторов аденозина (BG9719, KW3902 — ролофиллин) увеличивают диурез и натрийурез. Gottlieb и соавт. показал, что при назначении BG9719 вместе с фуросемидом увеличивалось мочевыведение и не изменялась СКФ по сравнению с плацебо [60-62]. В другом исследовании ролофиллин достоверно увеличивал СКФ на 32% и почечный плазматок на 48% [47, 58].

Тем не менее в плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании PROTECT (n=2033) ролофиллин у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН с СКФ 20-80 мл/мин/1,73 м², не улучшал

клинические исходы и уровень креатинина сыворотки по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе ролофиллина чаще наблюдались неврологические осложнения [99, 103, 113, 137]. Еще одно пилотное исследование также подтвердило нейтральное влияние ролофиллина на функцию почек [63]. На сегодняшний день применение ролофиллина с целью нефропротекции при ХСН не оправдано.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К ЭНДОТЕЛИНУ

В двух исследованиях VERITAS внутривенная инфузия блокатора рецепторов к эндотелину тезосентана, несмотря на более благоприятный гемодинамический эффект, не улучшила в сравнении с плацебо симптомов ОСН, не изменила краткосрочного и долгосрочного прогноза заболевания, не доказала нефропротективного действия препарата [102, 131].

АКТИВАТОРЫ И СТИМУЛЯТОРЫ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

Показано, что растворимые активаторы и стимуляторы гуанилатциклазы (BAY 58-2667, динацигуат; HMR1766, атацигуат; BAY 1021189/МК-1242, верицигуат; BAY 63-2521, риоцигуат; BAY60-4552, нелоцигуат) также снижают пред- и постнагрузку и повышают сердечный выброс у животных с СН, увеличивают экскрецию натрия с сохранением клубочковой фильтрации [87, 120]. Эти препараты, в т.ч. с точки зрения нефропротективного действия, в настоящее время у больных с СН изучаются [86].

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА И ЭРИТРОПОЭТИНА

Коррекция анемии при ХСН приводит к повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижает выраженность клинической симптоматики, но не влияет на выживаемость больных [17, 24, 88, 101]. В ряде исследований препараты эритропоэтина оказывали кардиопротективный эффект за счет подавления апоптоза, окислительного стресса, воспаления, уменьшали размер инфаркта, увеличивали ангиогенез и предотвращали развитие аритмий [29]. Был показан ренопротективный эффект эритропоэтина и его аналогов [32], но они приводили к гипертензии, что неблагоприятно влияло на общий исход. Стимулятор синтеза эритропоэтина — дарбопоэтин альфа не улучшает прогноз пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ с легкой и умеренной степенью анемии, но ведет к развитию тромбоэмболических осложнений и поэтому не рекомендуется [4, 5, 114]. В некоторых исследованиях коррекция анемии препаратами железа увеличивала оксидативный стресс [27, 82]. Т.е. в настоящее время нефропротективное влияние препаратов железа и эритропотина у больных с КРС не доказано, назначение их с целью нефропротекции не рекомендуется [4].

РЕЛАКСИН

Релаксин-2 — природный пептид, который участвует в адаптации организма женщины к состоянию беременности, является мощным почечным вазодилататором [35]. В исследовании RELAX-AHF у больных с декомпенсацией СН на фоне лечения серелаксином (человеческим рекомбинантным релаксином-2) по сравнению с плацебо выявлено значимое уменьшение одышки (первичная конечная точка), улучшение СКФ и снижение общей смертности в течение 180 дней (вторичные конечные точки) [130]. Кроме того, назначение серелаксина снижало выраженность застойных явлений, потребность во внутривенных диуретиках [93]. В последующем исследовании RELAX-AHF-EU не подтвердилось влияние препарата на первичную конечную точку (смерть + ухудшение течения СН), в связи с чем дальнейшие исследования и производство потенциально перспективного для лечения КРС препарата были приостановлены.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Улучшения перфузии при ХСН можно достигнуть с помощью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). В одном исследовании СРТ увеличивала СКФ на 2,7 мл/мин/1,73м² в подгруппе больных с СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73м² [28]. Этот вопрос нуждается в тщательном изучении.

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α

Учитывая роль воспаления в генезе СН и поражения почек, появилась идея назначения ингибиторов ФНО- α (инфликсимаба и этанерцепта) для лечения СН, но результаты исследований АТТАСН, RECOVER и RENASSAINCE (RENEWAL) разочаровали. Несмотря на снижение концентрации высокочувствительного С-РБ и ИЛ-6 в плазме, на фоне лечения этими препаратами отсутствовало влияние на прогноз или отмечалось повышение смертности [34, 96]. Однако информации по функции почек в этих исследованиях недостаточно [39].

ВЛИЯНИЕ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Несмотря на доказанную роль окислительного стресса при развитии КРС, возможности терапевтического воздействия на это звено патогенеза остаются малоизученными. Клинические исследования не продемонстрировали эффект от лечения антиоксидантами (витаминами Е, С), что можно объяснить неспецифичностью механизма их действия. В настоящее время на животных изучаются селективные блокаторы различных путей окислительного стресса: ингибиторы NADPH-оксидазы (S17834, gp91ds-tat) и митохондриальный антиоксидант (MitoQ) [7].

ДЕНЕРВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Учитывая роль активации симпатoadреналовой системы в генезе поражения почек при СН, симпатическая денервация почечных артерий предполагалась в качестве одного из возможного подхода к ведению больных с КРС. Однако, учитывая то, что в исследовании SYMPPLICITYHTN-3 не было продемонстрировано преимуществ денервации почечных артерий по сравнению с sham-процедурой, значение этого метода лечения весьма сомнительно [26].

КОМПРЕССИОННАЯ ЛИМФОДРЕНИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

При отеках нижних конечностей, резистентных к диуретикотерапии, может быть целесообразна компрессионная терапия для обеспечения лимфатического дренажа и возврата жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло [132]. Влияние этого на почки не изучено.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ

У большинства больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ и КРС, функция почек улучшалась после имплантации устройств для механической поддержки кровообращения (МПК) [67, 119]. Причем худшая функция почек перед имплантацией этих устройств была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [31]. Более того у лиц, которым МПК проводилась в качестве моста к трансплантации почки, функция почек после трансплантации коррелировала с функцией почек, наблюдавшейся после начала МПК [45, 125]. Однако использование МПК ассоциировано с такими осложнениями в отдаленном периоде, как инфекция, кровотечения и тромбозы, и не может рассматриваться как лечение КРС [133].

Имеющиеся на сегодняшний день подходы к нефропротекции у больных с ХСН обобщены в таблице 3. Дальнейшие направления исследования проблемы: 1) эпидемиологические данные, в т.ч. об ОПП при СН, 2) понимание патогенеза КРС; 3) целесообразность использования панели биомаркеров для диагностики и ведения КРС; 4) разработка новых подходов к нефропротекции [115].

Таким образом, кардиоренальный синдром является закономерной частью кардиоренального континуума [115]. Он имеется у большинства больных с ХСН. С пациентами с кардиоренальным синдромом могут столкнуться врачи различных специальностей: терапевты, кардиологи, нефрологи, реаниматологи, анестезиологи, кардиохирурги и др. С целью профилактики и замедления прогрессирования поражения почек больным с ХСН необходимо рекомендовать лечение в соответствии с современными рекомендациями по СН, ХБП и ОПП. Необходима разработка и внедрение новых подходов к нефропротекции, что возможно при совместной работе мультидисциплинарной команды.

Таблица 3. Подходы к нефропротекции у больных с СН (с изменениями по [38, 68, 133])
Table 3. Approaches to nephroprotection in patients with HF (with changes from [38, 68, 133])

Цель воздействия/ The purpose of the treatment	Имеющие подходы/ Existing approaches	Возможные/изучаемые подходы/ Possible/future approaches
Модификация факторов риска нарушения функции почек / Modification of risk factors for renal dysfunction	Предотвращение декомпенсаций СН/ Prevention of CH decompensation Тщательная титрация доз препарата в зависимости от функции почек/ Careful titration of doses of the drug, depending on renal function Диета/ Diet Отказ от курения, алкоголя/ Smoking cessation, alcohol Ограничение нефротоксических воздействий, в т.ч. лекарственных/ Limitation of nephrotoxic effects, incl. medical Контроль АГ/ Control of hypertension Избежание артериальной гипотензии/ Avoidance of hypotension Контроль гликемии/Glycemic control Поддержание оптимального ИМТ/ Maintain optimal BMI Тщательное мониторирование баланса жидкости, выведения мочи/ Careful monitoring of fluid balance, urine excretion	Аллопуринол/Allopurinol SGLT2 Физические нагрузки/Physical exercise
Нарушения гемодинамики/ Hemodynamic disorders	Адекватная терапия диуретиками/ Adequate diuretic therapy Ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ/ ACE inhibitors / ARB / ARNI СРТ/Cardiac resynchronization therapy МПК/Mechanical support of circulation Трансплантация сердца и/или почек / Heart and / or kidney transplantation	Антагонисты рецепторов вазопрессина V2/ Vasopressin V2 Receptor Antagonists Кальциевые сенситайзеры/ Calcium Sensitizers Антагонисты рецепторов к эндотелину/ Endothelin receptor antagonist Люзо-инотропные агенты (истароксим)/ Luzy-inotropic agents (istaroxime) Активаторы сердечного миозина/ Heart myosin activators Релаксин-2/Relaxin-2
Нейрогуморальная активация/ Neurohumoral activation	Ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ/ ACE inhibitors / ARB / ARNI β-адреноблокаторы/β-blockers	Блокаторы рецепторов FGF-23/ FGF-23 Receptor Blockers Антагонисты рецепторов аденозина A1/ Adenosine A1 receptor antagonists Прямые ингибиторы ренина/ Direct renin inhibitors Физические нагрузки/Physical exercise Денервация почечных артерий/ Renal artery denervation
Атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, тромбоэмболические осложнения/ Atherosclerosis, endothelial dysfunction, coagulation and vascular-platelet hemostasis disorders, thromboembolic complications	Статины/Stains Антитромботическая терапия/ Antiplatelet therapy Антикоагулянты/Anticoagulants	Оксид азота/Nitrogen oxide Физические нагрузки/Physical exercise Антагонисты эндотелиновых рецепторов/ Endothelin receptor antagonists
Мальнутриция, воспаление, окислительный стресс, кахексия/ Minnutritia, inflammation, oxidative stress, cachexia	Нутритивная поддержка/Nutritional support Физические нагрузки/Physical exercise	Грелин/Ghrelin Антиоксиданты/Antioxidants Противовоспалительные препараты/ Anti-inflammatory drugs
Уремия/ Uremia	Перитонеальный диализ/гемодиализ/ Peritoneal dialysis / hemodialysis	Выведение токсинов путем высокопоточной гемофильтрации и/или новых абсорбентов/ Removal of toxins by high-flow hemofiltration and / or new absorbents

Таблица 3. (Окончание)
Table 3. (End)

Цель воздействия/ The purpose of the treatment	Имеющие подходы/ Existing approaches	Возможные/изучаемые подходы/ Possible/future approaches
Анемия, дефицит железа/ Anemia, iron deficiency	Препараты железа/Iron	Диета/Diet Анти-гепсидиновая терапия/ Anti-hepcidin therapy Карнитин/Carnitine Препараты эритропоэтина/ Erythropoietin preparations
Минерально-костные нарушения/ Mineral and bone disorders [14]	Диета/Diet Препараты активной формы витамина D/ Preparations of the active form of vitamin D Селективные активаторы рецепторов витамина D/ Selective Vitamin D Receptor Activators Фосфатсвязывающие препараты/ Phosphate binding agents Кальцимитетики/ Calcimimetics	Блокаторы рецепторов FGF-23/ FGF-23 Receptor Blockers Антитела к FGF-23/Antibodies to FGF-23

Примечание/Note: АГ — артериальная гипертензия, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина, АРНИ — антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МПК — механическая поддержка кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, FGF — фактор роста фибробластов, SGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа/ARA — angiotensin receptor antagonist, ARNI — angiotensin receptor antagonist and neprilysin, ACE — angiotensin converting enzyme, BMI — body mass index, FGF — fibroblast growth factor, SGLT2 — type 2 sodium-glucose transporter inhibitors

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Ponikowski P., Voors A., Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; 141(1): 7-81. Ponikowski P., Voors A. ESC recommendations on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 7-81 [In Russian].
- Джиоева О.Н., Орлов Д.О., Резник Е.В. и др. Современные принципы снижения периперационных кардиальных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. РМЖ. Кардиология. 2018; 6(1): 33-41. Dzhioeva O.N., Orlov D.O., Reznik E.V. et al. Modern principles of reducing perioperative cardiac complications in non-cardiac surgical interventions. RMJ. Cardiology. 2018; 6(1): 33-41 [In Russian].
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность. 2007; 39(1): 4-41. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. National Recommendations of VNOK and OSSN on the diagnosis and treatment of CHF (second revision). Heart failure. 2007; 39(1): 4-41. [In Russian].
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 14(7): 379-472. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. National recommendations of OSSN, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Journal of Heart Failure. 2013; 14(7): 379-472 [In Russian].
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (и острой декомпенсации). 2018; 124 с. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of chronic heart failure (and acute decompensation). 2018: 124 p. [In Russian].
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). 2016; 92 с. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). 2016; 92 p. [In Russian].
- Медведева Е.А., Шилиева Н.В. и др. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал. 2017; 141(1): 136-141. Medvedeva E.A., Shilyaeva N.V. et al., Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. Russian Journal of Cardiology. 2017; 141(1): 136-141 [In Russian].
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал, 2014; 112(8): 7-37. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardiac nephroprotection. Russian Journal of Cardiology, 2014; 112 (8): 7-37 [In Russian].
- Резник Е.В. Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности. Ламбер. 2011; 188 с. Reznik E.V. Kidneys as a target organ for chronic heart failure. Lamber. 2011; 188 p. [In Russian].
- Резник Е.В. Особенности поражения органов-мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2016; 500 с. Reznik E.V. Features of target organ damage in patients with chronic heart failure, in thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow. 2016; 500 p. [In Russian].
- Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. и др. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010; 12(1): 13-24.

- Reznik E.V., Gendlin G.E., Guschina V.M. et al., Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (Literature review). *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(1): 13-24 [In Russian].
12. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Хрипун А.И. и др. Функциональное состояние почек, экскреция альбумина с мочой и почечная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2010; 12(4): 275-286.
Reznik E.V., Gendlin G.E., Khripun A.I. et al. Renal function, urinary albumin excretion and renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Nephrology and dialysis*. 2010; 12(4): 275-286 [In Russian].
 13. Резник Е.В., Никитин И.Г. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8(2): 85-99. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99.
Reznik E.V., Nikitin I.G. ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(2): 85-99. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99
 14. Резник Е.В., Никитин И.Г. Минеральные и костные нарушения у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018; 58(52): 34-54.
Reznik E.V., Nikitin I.G. Mineral and bone disorders in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2018; 58(52): 34-54 [In Russian].
 15. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Бобкова И.Н. НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, СКРИНИНГ, ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. *Нефрология*. 2012; 16(1): 89-115.
Smirnov, A.V., Shilov, E.M., Bobkova, I.N. et al., NATIONAL RECOMMENDATIONS CHRONIC KIDNEY DISEASE: BASIC TERMS, DEFINITION, DIAGNOSTIC, SCRININIG, APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT. *Nephrology* 2012; 16(1): 89-115 [In Russian].
 16. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Левша: Санкт-Петербург*. 2012; 51 с.
Smirnov, A.V., Shilov, E.M., Dobronravov, V.A. et al., National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Lefty: St. Petersburg*. 2012; 51p. [In Russian].
 17. Шилов Е.М., Кутырина И.М., Новикова М.С. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома. *Лечащий врач*. 2012; 1: 8-13.
Shilov E.M., Kutyrina I.M., Novikova M.S. Therapeutic strategies for treating cardiorenal syndrome. *The attending physician*. 2012; 1: 8-13 [In Russian].
 18. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The SOLVD Investigators*. *N Engl J Med*. 1991; 325 (5): 293-302.
 19. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The SOLVD Investigators*. *N Engl J Med*. 1992; 327 (10): 685-91.
 20. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
 21. Abraham W.T., Aranda J.M., Boehmer J.P. et al. Rationale and design of the treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III/IV cardiac patient evaluation (THE BALANCE) study. *Clin Transl Sci*. 2010; 3 (5): 249-53.
 22. Akhter M.W., Aronson D., Bitar F. et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (7): 957-60.
 23. Al-Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M. et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (2): 419-25.
 24. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361 (25): 2436-48.
 25. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol*. 2010; 165: 68-82.
 26. Bakris G.L., Townsend R.R., Liu M. et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (11): 1071-8.
 27. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. The normal hematocrit study-follow-up. *N Engl J Med*. 2008; 358 (4): 433-4.
 28. Boerrigter G., Costello-Boerrigter L.C., Abraham W.T. et al. Cardiac re-synchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail*. 2008; 14 (7): 539-46.
 29. Burger D., Xenocostas A., Feng Q.P. Molecular basis of cardioprotection by erythropoietin. *Curr Mol Pharmacol*. 2009; 2 (1): 56-69.
 30. Butler J., Chirovsky D., Phatak H. et al. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review. *Circ Heart Fail*. 2010; 3 (6): 726-45.
 31. Butler J., Geisberg C., Howser R. et al. Relationship between renal function and left ventricular assist device use. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (5): 1745-51.
 32. Chatterjee P.K. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet*. 2005; 365 (9474): 1890-2.
 33. Chen H.H., Anstrom K.J., Givertz M.M. et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *Jama*. 2013; 310 (23): 2533-43.
 34. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003; 107 (25): 3133-40.
 35. Conrad K.P. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 301 (2): R267-75.
 36. Costello-Boerrigter L.C., Smith W.B., Boerrigter G. et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290 (2): F273-8.
 37. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006; 27 (10): 1216-22.
 38. Cruz D.N. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 20 (1): 56-66.
 39. Cruz D.N., Schmidt-Ott K.M., Vescovo G. et al. 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). *Contrib Nephrol*. 2013; 182: 117-36.

40. Damman K., Gori M., Claggett B. et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018.
41. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007; 13 (8): 599-608.
42. de Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006; 27 (5): 569-81.
43. de Silva R., Rigby A.S., Witte K.K. et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (3): 391-8.
44. Delles C., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38 (1): 99-107.
45. Demirozu Z.T., Etheridge W.B., Radovancevic R. et al. Results of HeartMate II left ventricular assist device implantation on renal function in patients requiring post-implant renal replacement therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (2): 182-7.
46. Desai A.S., Vardeny O., Claggett B. et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2 (1): 79-85.
47. Dittrich H.C., Gupta D.K., Hack T.C. et al. The effect of KW-3902, an adenosine A1 receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment. *J Card Fail.* 2007; 13 (8): 609-17.
48. Dobre D., Rossignol P., Metra M. et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012; 17 (2): 283-90.
49. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 (3): 681-9.
50. Feenstra J. in't Veld B.A., van der Linden P.D. et al. Risk factors for mortality in users of ibopamine. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46 (1): 71-7.
51. Filipatos G., Parissis J.T. Vasopressin antagonists for the treatment of acute decompensated heart failure: when, for whom, for how long, and on what standard therapy? *J Card Fail.* 2008; 14 (8): 648-50.
52. Filipatos G., Rossi J., Lloyd-Jones D.M. et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail.* 2007; 13 (5): 360-4.
53. Fonarow G.C., Adams K.F., Jr., Abraham W.T. et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Jama.* 2005; 293 (5): 572-80.
54. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (1): 61-7.
55. Frances C.D., Noguchi H., Massie B.M. et al. Are we inhibited? Renal insufficiency should not preclude the use of ACE inhibitors for patients with myocardial infarction and depressed left ventricular function. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (17): 2645-50.
56. Gheorghiadu M., Gattis W.A., O'Connor C.M. et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004; 291 (16): 1963-71.
57. Gheorghiadu M., Konstam M.A., Burnett J.C., Jr. et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *Jama.* 2007; 297 (12): 1332-43.
58. Givertz M.M., Massie B.M., Fields T.K. et al. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (16): 1551-60.
59. Goldsmith S.R., Brandimarte F., Gheorghiadu M. Congestion as a therapeutic target in acute heart failure syndromes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 52 (5): 383-92.
60. Gottlieb S.S. Renal effects of adenosine A1-receptor antagonists in congestive heart failure. *Drugs.* 2001; 61 (10): 1387-93.
61. Gottlieb S.S. Adenosine A1 antagonists and the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2008; 5 (2): 105-9.
62. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8 (3): 136-41.
63. Gottlieb S.S., Givertz M.M., Metra M. et al. The effects of adenosine A(1) receptor antagonism in patients with acute decompensated heart failure and worsening renal function: the REACH UP study. *J Card Fail.* 2010; 16 (9): 714-9.
64. Gu J., Noe A., Chandra P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor (ARNi). *Clin Pharmacol.* 2010; 50 (4): 401-14.
65. Halbesma N., Jansen D.F., Heymans M.W. et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (7): 1731-8.
66. Hampton J.R. PRIME II (Second Prospective Randomized Study of Ibuprofen on Mortality and Efficacy): another disappointment in heart failure therapy. *Eur Heart J.* 1997; 18 (10): 1519-20.
67. Hasin T., Topolsky Y., Schirger J.A. et al. Changes in renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59 (1): 26-36.
68. Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J. et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9 (2): 99-111.
69. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev.* 2004; 9 (3): 195-201.
70. Heywood J.T., Fonarow G.C., Costanzo M.R. et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007; 13 (6): 422-30.
71. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D. et al. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure. *Heart Fail Monit.* 2002; 2 (3): 78-84.
72. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102 (2): 203-10.
73. House A.A., Anand I., Bellomo R. et al. Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (5): 1416-20.
74. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; 144 (1): 21-8.
75. Hunt S.A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for

- the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (6): e1-82.
76. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (15): e1-e90.
77. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119 (14): e391-479.
78. Ismail Y., Kasmikha Z., Green H.L. et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *emin Nephrol*. 2012; 32 (1): 18-25.
79. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (4): 244-52.
80. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119 (14): 1977-2016.
81. Jois P., Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012; 32 (1): 26-30.
82. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (8): 639-47.
83. Klein L., Massie B.M., Leimberger J.D. et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail*. 2008; 1 (1): 25-33.
84. Komukai K., Ogawa T., Yagi H. et al. Decreased renal function as an independent predictor of re-hospitalization for congestive heart failure. *Circ J*. 2008; 72 (7): 1152-7.
85. Konstam M.A., Gheorghiade M., Burnett J.C., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *Jama*. 2007; 297 (12): 1319-31.
86. Kraehling J.R., Sessa W.C. Contemporary Approaches to Modulating the Nitric Oxide-cGMP Pathway in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2017; 120 (7): 1174-1182.
87. Krum H., Iyngkaran P., Lekawanvijit S. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009; 6 (2): 105-11.
88. Krum H., Teerlink J.R. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet*. 2011; 378 (9792): 713-21.
89. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2000; 85 (9): 1110-3.
90. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80 (1): 17-28.
91. Logeart D., Tabet J.Y., Hittinger L. et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (2): 228-32.
92. Madsen B.K., Keller N., Christiansen E. et al. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *J Card Fail*. 1995; 1 (3): 207-16.
93. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013; 15 (7): 808-17.
94. Mahapatra, H.S., Lalmalsawma, R., Singh, N.P. et al., Cardiorenal syndrome. *Iran J Kidney Dis*, 2009. Vol. 3 (2): P. 61-70.
95. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2013.
96. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004; 109 (13): 1594-602.
97. Marcus L.S., Hart D., Packer M. et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation*. 1996; 94 (12): 3184-9.
98. Massie B.M., Collins J.F., Ammon S.E. et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009; 119 (12): 1616-24.
99. Massie B.M., O'Connor C.M., Metra M. et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 363 (15): 1419-28.
100. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4 (2): 125-30.
101. McMurray J.J., Anand I.S., Diaz R. et al. Design of the Reduction of Events with Darbeoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11 (8): 795-801.
102. McMurray J.J., Teerlink J.R., Cotter G. et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA*. 2007; 298 (17): 2009-19.
103. Metra M., Nodari S., Parrinello G. et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (2): 188-95.
104. Morrissey R.P., Czer L., Shah P.K. Chronic heart failure: current evidence, challenges to therapy, and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011; 11 (3): 153-71.
105. Mullens W., Abrahams Z., Skouri H.N. et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (3): 300-6.
106. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (13): 1268-74.
107. O'Connor C.M., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008; 156 (4): 662-73.

108. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail.* 2006; 12 (4): 257-62.
109. Packer M., Califf R.M., Konstam M.A. et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2002; 106 (8): 920-6.
110. Pinto-Sietsma S.J., Mulder J., Janssen W.M. et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med.* 2000; 133 (8): 585-91.
111. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997; 349 (9054): 747-52.
112. Pokhrel N., Maharjan N., Dhakal B. et al. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol.* 2008; 13 (4): 165-70.
113. Ponikowski P., Mitrovic V., O'Connor C.M. et al. Haemodynamic effects of rolofylline in the treatment of patients with heart failure and impaired renal function. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12 (11): 1238-46.
114. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 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. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129-2200.
115. Preeti J., Alexandre M., Pupalan I. et al. Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction — A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome. *Curr Cardiol Rev.* 2016; 12 (3): 186-94.
116. Ronco C., Maisel A. Volume overload and cardiorenal syndromes. *Congest Heart Fail.* 2010; 16 Suppl 1: P. Si-iv; quiz Svi.
117. Ruilope L.M., Dukat A., Bohm M. et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010; 375 (9722): 1255-66.
118. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E. et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38 (7): 1782-7.
119. Sandner S.E., Zimpfer D., Zrunek P. et al. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87 (4): 1072-8.
120. Schmidt H.H., Schmidt P.M., Stasch J.P., NO- and haem-independent soluble guanylate cyclase activators. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (191): 309-39.
121. Schrier R.W., Masoumi A., Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. *Blood Purif.* 2009; 27 (1): 28-32.
122. Sen J., Chung E., McGill D. Tolvaptan for Heart Failure in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2018; 27 (8): 928-939.
123. Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003; 138 (11): 917-24.
124. Shlipak M.G., Massie B.M. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation.* 2004; 110 (12): 1514-7.
125. Singh M., Shullo M., Kormos R.L. et al. Impact of renal function before mechanical circulatory support on posttransplant renal outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91 (5): 1348-54.
126. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (10): 1987-96.
127. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003; 9 (1): 13-25.
128. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W. et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008; 336 (7645): 645-51.
129. Tangri N., Stevens L.A., Griffith J. et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *Jama.* 2011; 305 (15): 1553-9.
130. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A. et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 381 (9860): 29-39.
131. Torre-Amione G., Young J.B., Colucci W.S. et al. Hemodynamic and clinical effects of tezoseptan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (1): 140-7.
132. Verbrugge F.H., Dupont M., Steels P. et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (6): 485-95.
133. Verbrugge F.H., Grieten L., Mullens W., Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Cardiorenal Med.* 2014; 4 (3-4): 176-88.
134. Voors A.A., Gori M., Liu L.C. et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17 (5): 510-7.
135. Wang D.J., Dowling T.C., Meadows D. et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation.* 2004; 110 (12): 1620-5.
136. Warmoth L., Regalado M.M., Simoni J. et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci.* 2005; 330 (3): 111-9.
137. Weatherley B.D., Cotter G., Dittrich H.C. et al. Design and rationale of the PROTECT study: a placebo-controlled randomized study of the selective A1 adenosine receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute decompensated heart failure and volume overload to assess treatment effect on congestion and renal function. *J Card Fail.* 2010; 16 (1): 25-35.
138. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow, W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71 (6): e13-e115.
139. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021-3104.
140. Wright S.P., Verouhis D., Gamble, G. et al., Factors influencing the length of hospital stay of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5 (2): 201-9.
141. Yancy C.W., Krum H., Massie B.M. et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail.* 2008; 1 (1): 9-16.

A

Статья получена/Article received 15.10.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
09.12.2018 г.