

Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью

(Обзор литературы)

Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, В.М. Гущина, Г.И. Сторожаков
 Кафедра госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава,
 ГКБ № 12, г. Москва

Chronic kidney disease in chronic heart failure patients

Review

E.V. Reznik, G.E. Gendlin, V.M. Guschina, G.I. Storozhakov

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, дисфункция почек, хроническая болезнь почек, микроальбуминурия, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, прогноз, скорость клубочковой фильтрации.

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) часто развивается хроническая болезнь почек (ХБП), что оказывает неблагоприятное прогностическое влияние. Основными звеньями патогенеза ХБП при ХСН являются снижение сердечного выброса, активация нейрогуморальных систем, воспаление и оксидативный стресс. Для замедления прогрессирования ХБП пациентам с ХСН необходимы строгий контроль АД и гликемии, назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II. Изучается нефропротективное и прогностическое значение блокаторов A1-рецепторов аденозина, антагонистов рецепторов V2 вазопрессина, блокаторов рецепторов к эндотелину, препаратов эритропоэтина.

Chronic kidney diseases are often and associated with bad prognosis in chronic heart failure patients. Decreasing of cardiac output, neurohumoral activation, inflammation and oxidative stress take part in pathophysiology of CKD in CHF. Blood pressure and glycemia control, angiotensin-II converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers may improve outcomes in these patients. Nephroprotective and prognostic value of adenosine 1 and endotelin receptor blockers, antagonists of V2 vasopressin receptors, erythropoietin needs in further evaluation.

Key words: cardiorenal syndrome, renal dysfunction, chronic kidney disease, microalbuminuria, chronic heart failure, renal insufficiency, prognosis, glomerular filtration rate.

В последние годы медицина столкнулась с проблемой «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности [95]. У ряда больных одновременно имеются проявления этих двух клинических состояний, что привело к появлению и внедрению понятия «кардиоренальный синдром» и повышенному вниманию к нему как кардиологов, так и нефрологов [2, 6, 8, 11].

Первично у больного с кардиоренальным синдромом может быть патология почек, приводящая к развитию почечной недостаточности, а затем сердечно-сосудистым осложнениям и сердечной недостаточности. И наоборот, патология сердца может приводить к хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая может осложниться развитием дисфункции почек, хронической болезни почек (ХБП) вплоть до терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). В связи с этим выделяют 5 типов кардиоренального синдрома: тип 1 – острый кардиоренальный синдром (острое повреждение почек при кардиогенном шоке, отеке легких

или декомпенсации ХСН); тип 2 – хронический кардиоренальный синдром (прогрессирующая хроническая болезнь почек при хронической сердечной недостаточности); тип 3 – острый ренокардиальный синдром (острая сердечная недостаточность, аритмии, ишемия, артериальная гипертензия на фоне острой ишемии почек или гломерулонефрита); тип 4 – хронический ренокардиальный синдром (систолическая и диастолическая дисфункция, гипертрофия миокарда, повышенный риск сердечно-сосудистых эпизодов у больных с ХБП); тип 5 – вторичный кардиоренальный синдром, развивающийся при системных заболеваниях, таких, как сахарный диабет, системные васкулиты, системная красная волчанка, амилоидоз, сепсис, которые одновременно поражают и сердце, и почки, приводя к развитию их дисфункции [98]. Эта статья посвящена 2-му типу кардиоренального синдрома, т. е. развитию у больных с ХСН хронического заболевания почек (ХБП).

В ряде случаев ХБП при ХСН может быть связана с при-

соединением сопутствующей патологии почек и почечных сосудов – диабетической нефропатии, ишемической болезни почек [53]. Однако более чем у двух третей больных с ХСН без сопутствующей патологии почек также выявляется ХБП [3].

Патогенетические механизмы развития ХБП при ХСН: снижение сердечного выброса и нейрогуморальные влияния

До настоящего времени механизм развития ХБП у больных с ХСН окончательно не изучен [1, 4, 7, 9]. Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом, снижением сердечного выброса (СВ) и хронической гипоперфузией почек [37, 112]. Однако нет доказательств взаимосвязи снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). СКФ у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, по имеющимся данным, сравнима с СКФ у больных со сниженной ФВ ЛЖ [24]. Показано, что почки обладают удивительной способностью поддерживать СКФ: пока сердечный индекс (СИ = СВ / площадь поверхности тела) остается выше 1,5 л/мин/м², почечный кровоток у больных с сердечной недостаточностью сохраняется. Лишь при снижении СИ ниже указанных значений он уменьшается [53].

В исследовании ESCAPE¹ не было выявлено взаимосвязи между большинством гемодинамических показателей (за исключением давления в правом предсердии), измеренных при катетеризации легочной артерии, и креатинином сыворотки крови у 194 больных [88]. Таким образом, изолированно снижение сердечного выброса и гипоперфузия почек объяснить развитие ХБП у больных с ХСН не могут.

Как известно, снижение СВ (или общего периферического сосудистого сопротивления – ОПСС) при ХСН сопровождается нейрогуморальной активацией, характеризующейся избыточной продукцией вазоконстрикторных медиаторов (норадреналина, ангиотензина, эндотелина, АДГ – вазопрессина) и снижением высвобождения или чувствительности эндогенных вазодилатирующих факторов (простагландинов E2 и I2, оксида азота – NO, натрийуретических пептидов (НУП) – предсердного, мозгового (BNP), С-натрийуретического пептида и уродилатина) [1, 4, 9, 103–105]. Это способствует снижению почечного кровотока, развитию ишемии и повреждения ткани почек. Причем поскольку выносящие артериолы под влиянием ангиотензина II суживаются больше, чем приносящие, на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока, повышаются почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ) и сохраняются нормальные значения СКФ (хотя связанная с этим гиперфильтрация способствует повреж-

дению почечного фильтра и развитию микроальбуминурии, усугубляющей нарушение функционального состояния почек) [58, 75, 105] (рис. 1). При прогрессировании ХСН значительно снижается почечный кровоток, истощаются сосудорасширяющие нефропротективные системы, что способствует выраженному снижению почечного перфузионного давления, ФФ и, следовательно, уменьшению СКФ [10, 23, 56, 77] (рис. 2).

Помимо вазоконстрикторного действия, норадреналин, ангиотензин II, эндотелин и АДГ, несмотря на избыток внеклеточной жидкости, усиливают задержку натрия и воды почками [103–105]. Сначала это способствует сохранению внутрисосудистого объема

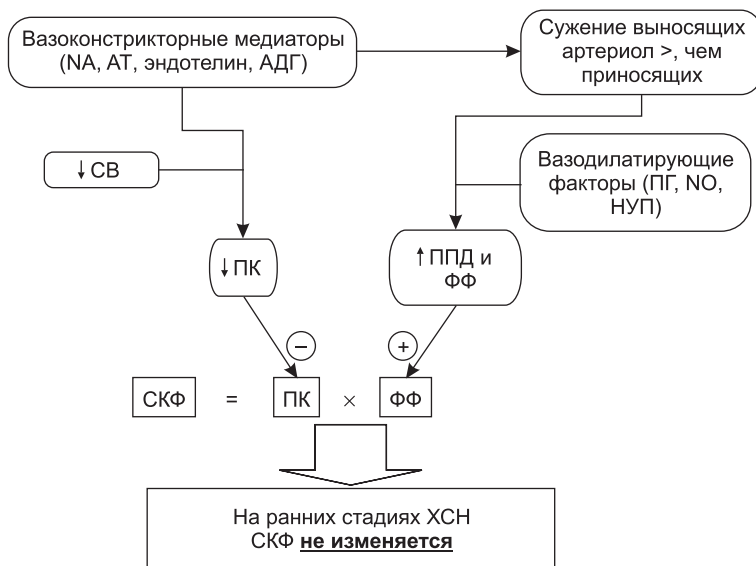


Рис. 1. Почечный кровоток и СКФ на ранних стадиях ХСН: NA – норадреналин, AT – ангиотензин II, АДГ – антидиуретический гормон, СВ – сердечный выброс, ПК – почечный кровоток, ППД – почечное перфузионное давление, ФФ – фильтрационная фракция, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПГ – простагландины, NO – оксид азота, НУП – натрийуретические пептиды

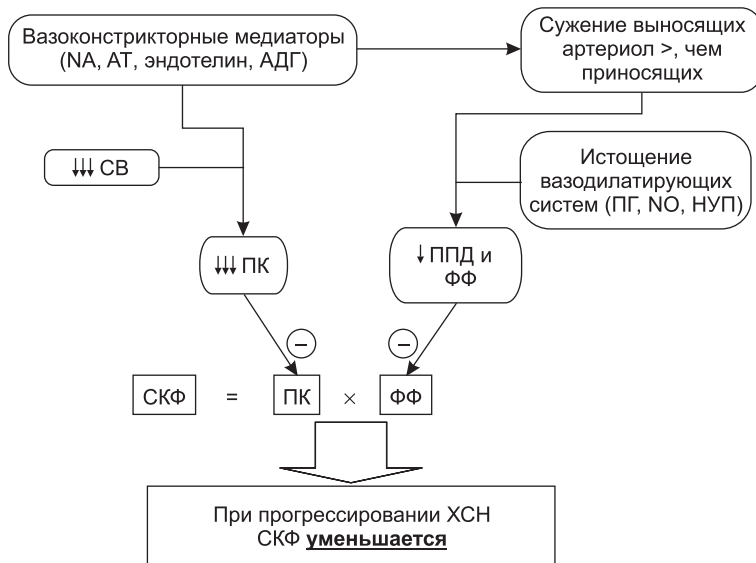


Рис. 2. Почечный кровоток и СКФ при прогрессировании ХСН (см. расшифровку к рис. 1)

¹ ESCAPE – Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness.

(в условиях снижения СВ и/или ОПСС) и поддержанию экскреторной функции почек [99, 100], однако затем усугубляет кардиальную дисфункцию вследствие повышения преднагрузки на сердце, а также связанные с ней нейрогуморальную активацию и, следовательно, нарушение функционального состояния почек [23].

Кроме влияния на почечную гемодинамику и реабсорбцию натрия и воды, ангиотензин II и альдостерон стимулируют продукцию мезангиальными клетками клубочков трансформирующего фактора роста β , под действием которого увеличивается синтез компонентов внеклеточного матрикса, таких, как бигликан, коллаген I типа и фибронектин [60]. Накопление клубочкового матрикса приводит к развитию нефросклероза – морфологического субстрата ХБП и ХПН [78].

Оксидативный стресс и воспаление

Наряду со снижением сердечного выброса и нейрогуморальными влияниями, основными звеньями, участвующими в развитии ХБП при ХСН, являются оксидативный стресс и активация системы воспаления (рис. 3) [28].

В последние годы было доказано наличие оксидативного стресса, ассоциированного с повышением продукции активных радикалов кислорода (АРК) и снижением уровня антиоксидантов, у больных с ХПН [27, 28, 50, 57]. Показано, что оксидативный стресс способствует апоптозу и некрозу кардиомиоцитов, развитию аритмий и эндотелиальной дисфункции [98].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что оксидативный стресс развивается и при ХСН [52]. Так, в миокарде крыс, перенесших инфаркт, выявлено снижение антиоксидантной активности, которое тесно связано с прогрессированием сердечной недостаточности [54]. У больных с ХСН отмечено улучшение антиоксидантного состояния при применении каптоприла, празозина и пропранолола, что также подтверждает развитие оксидативного стресса при этом заболевании [61, 62].

Развитию оксидативного стресса может способствовать активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), т. к. ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, которая в эндотелиальных, гладкомышечных клетках (кардиомиоцитах и клетках почечных канальцев) приводит к формированию АРК. Доказательства повышения активности NADPH-оксидазы и высвобождения АРК были получены в

сердце больных с конечной стадией заболевания почек, а также в клубочках почек соль-чувствительных крыс с ХСН. Причем у последних ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) снижали высвобождение АРК [28]. Также, по данным экспериментальных исследований, повышенной продукции АРК может способствовать активация симпатической нервной системы (СНС) [18].

Неблагоприятное воздействие оксидативного стресса на почки связано с повреждениями ДНК, белков, углеводов и липидов [85, 119]. Согласно экспериментальным данным, АРК приводят к пролиферации клеток внутрисосудистых кровеносных сосудов и, следовательно, прогрессированию нарушений кровоснабжения почек, а также запускают проапоптотический каскад в клетках проксимальных канальцев [25, 26, 28]. Оксидативные повреждения канальцев и интерстиция препятствуют работе механизмов обратной связи, вовлеченных в секрецию ренина [28]. Это может способствовать усилению активности РААС и ее неблагоприятного воздействия на почки. Кроме того, АРК в условиях оксидативного стресса у крыс *in vivo* и *in vitro* увеличивают активность преганглионарных симпатических нейронов [71, 111]. То есть оксидативный стресс может способствовать нарушению функционального состояния почек и непосредственно, и путем активации нейрогуморальных систем [28].

Оксидативный стресс (АРК) является главным инициатором воспалительного ответа с продукцией (или активацией) провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), привлечением и активацией лейкоцитов [28, 120, 121]. Показано, что ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α участвуют в патогенезе повреждения и апоптоза кардиомиоцитов при ХПН [20]. У больных с ХСН повышение плазменного и миокардиального уровня ИЛ-6, ФНО- α связано с прогрессированием заболевания [19, 116]. Для уточнения вклада медиаторов воспаления в генез ХБП при ХСН требуется проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Помимо оксидативного стресса, воспаление индуцируется ангиотензином II через экспрессию провоспалительных генов посредством ядерного фактора каппа В (NF- κ B), что запускает продукцию хемотаксических и адгезивных молекул [28]. СНС тоже может приводить к активации системы воспаления посредством норадреналин-опосредованной продукции цитокинов в печени и сердце. Доказательством

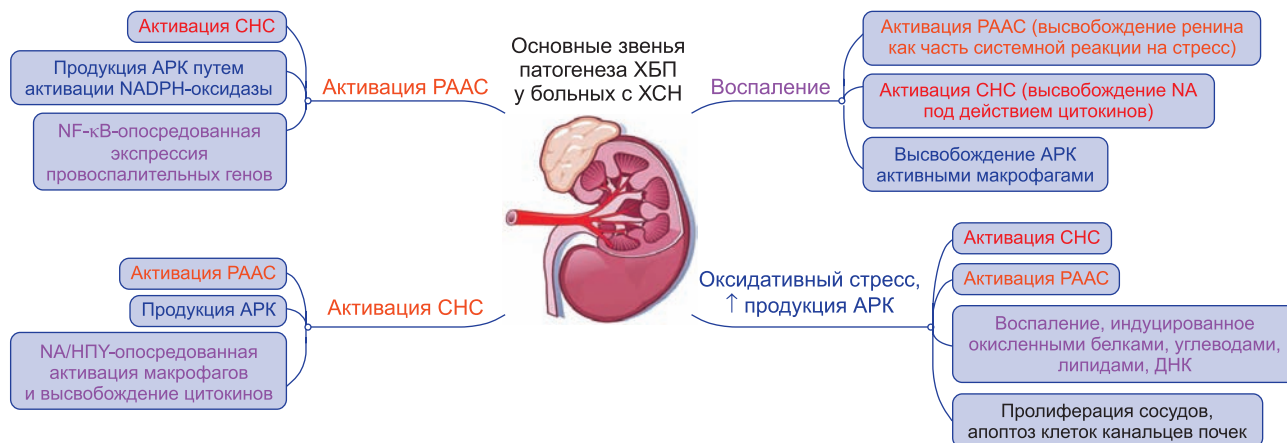


Рис. 3. Основные звенья патогенеза ХБП у больных с ХСН (с изменениями по Bongartz L.G., 2005): РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СНС – симпатoadrenalная система, АРК – активные радикалы кислорода, NF- κ B – ядерный фактор каппа В, NA – норадреналин, НПУ – нейропептид Y

этого служит уменьшение экспрессии генов миокардиальных цитокинов под действием β -адреноблокаторов после экспериментального инфаркта миокарда [28, 69, 97]. Кроме того, СНС может способствовать активации макрофагов и высвобождению цитокинов посредством нейропептида Y. Высокий уровень этого пептида обнаружен у больных с ХСН. Он участвует в длительной вазоконстрикции, действует как фактор пролиферации сосудов, приводящий к образованию новой интимы, усилению гипоксии, а также влияет на иммунный ответ, изменяя высвобождение цитокинов и функцию иммунных клеток [28, 86].

Приведенные данные доказывают наличие оксидативного стресса и хронического воспаления у больных с ХСН и позволяют предположить механизмы их развития. Для подтверждения участия оксидативного стресса и хронического воспаления в развитии ХБП у больных с ХСН требуются дальнейшие исследования [28].

Дефицит эритропоэтина

В последние годы возрастает интерес к патогенетической роли в развитии дисфункции почек при ХСН относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина, который может объясняться снижением его секреции в почках и приводить к развитию анемии. Активация рецепторов к эритропоэтину в сердце может защищать его от апоптоза, фиброза и воспаления. Предварительные клинические исследования показали, что препараты, стимулирующие эритропоэз, приводят к улучшению функции сердца, уменьшению размера ЛЖ и снижению уровня BNP у больных с ХСН, ХБП и анемией [91].

Влияние основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН, на функциональное состояние почек

Помимо сказанного выше, способствовать нарушению функционального состояния почек могут различные лекарственные средства, применяемых для лечения ХСН [32, 37, 77].

Ингибиторы АПФ вызывают расширение выносящих артериол, что способствует снижению почечного перфузионного давления и фильтрационной фракции [37, 79, 87]. Поэтому у ряда больных эти препараты могут приводить к острому снижению СКФ [37]. Этому может способствовать также резкое снижение АД при назначении этих препаратов.

Вероятность ухудшения функции почек под влиянием антагонистов рецепторов ангиотензина сравнима с таковой у ингибиторов АПФ. Так, в исследовании ELITE² увеличение сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл), как при приеме лозартана, так и при приеме каптоприла, встречалось у 10,5% больных с ХСН [93]. Аналогичные данные были получены в исследовании ELITE II [92].

Показано, что у больных с артериальной гипертензией под действием β -адреноблокаторов, за исключением новых поколений препаратов, повышается реабсорбция натрия и приблизительно на 10% снижается перфузия почек [37, 67, 102]. У больных с ХСН начало лечения β -адреноблокаторами сопровождается падением сердечного выброса, что может привести к снижению почечного кровотока и, следовательно, ухудшению функции почек. Однако при длительном приме-

нении β -адреноблокаторов фракция выброса увеличивается, что может способствовать повышению почечного кровотока даже выше исходного [107]. Удивительно, что в крупномасштабных исследованиях по применению β -адреноблокаторов у больных с ХСН практически отсутствовали данные об их влиянии на функцию почек [37], не приводился анализ подгрупп, выделенных на основании функционального состояния почек [107]. Лишь в одном обсервационном исследовании, в котором оценивалось влияние этих препаратов на выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда у больных с дисфункцией ЛЖ, было показано их благоприятное воздействие на выживаемость среди больных с уровнем креатинина в сыворотке как выше, так и ниже 175 мкмоль/л (2,0 мг/дл) [108]. Только в последние годы было показано нефропротективное действие (повышение СКФ, снижение альбуминурии) ряда β -адреноблокаторов. Причем атенолол и метопролол в этом плане уступают ингибиторам АПФ, а лабетолол, бисопролол и, возможно, небиволол сравнимы с ними [1, 9, 21].

Применение высоких доз диуретиков у больных с ХСН коррелирует с повышенным риском развития ухудшения функции почек [29, 64]. Это объясняется тем, что из-за массивного диуреза и гиповолемии снижается почечное перфузионное давление и СКФ, в ряде случаев может развиваться преренальная ОПН [23, 32, 68, 77]. Имеется большое количество доказательств, что диуретики усиливают нейрогуморальную активацию, ухудшают функцию ЛЖ, увеличивают системное сосудистое сопротивление, активность ренина и альдостерона плазмы, уровень норадреналина, АДГ. Высокие дозы диуретиков оказывают прямое токсическое действие на клетки канальцев. Длительное использование петлевых диуретиков приводит к повышению доставки натрия к дистальным отделам нефрона, где петлевые диуретики уже не действуют. Это приводит к перегрузке транспортных каналов, отвечающих за реабсорбцию натрия в этих отделах, их повреждению, гипертрофии и гиперплазии клеток дистальных канальцев [53]. Избежать этого у части больных можно назначением комбинированной мочегонной терапии, включающей петлевой и тиазидный диуретики [53].

Антагонист альдостерона спиронолактон в низких дозах в исследовании RALES³ у больных с тяжелой ХСН III–IV ФК NYHA уменьшал сердечно-сосудистую смертность на 30% [94]. При этом на фоне лечения спиронолактоном отмечалось небольшое, но значимое по сравнению с плацебо увеличение уровня креатинина и калия в сыворотке крови. Концентрация калия увеличивалась в среднем на 0,3 ммоль/л, у 2% больных, получавших спиронолактон, отмечалось развитие тяжелой гиперкалиемии (>6 ммоль/л) [37, 94]. Однако пациенты, включенные в исследование, получали фуросемид в средней дозе 80 мг/сут, что могло снижать вероятность развития у них гиперкалиемии [107]. Широкое внедрение результатов исследования RALES в клиническую практику привело к учащению случаев развития тяжелой гиперкалиемии у больных с ХСН, особенно с высоким исходным уровнем креатинина в сыворотке крови или СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [43, 89, 101, 107]. Тщательный отбор пациентов, включая больных со снижением систолической функции левого желудочка и исключая больных с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (уровнем креатинина выше 2,5 мг/дл) и уровнем калия выше 5 ммоль/л, позволит свести к минимуму количество больных с развитием жизнеугрожающей гиперкалиемии на

² ELITE – Evaluation of Losartan in the Elderly Study.

фоне лечения спиронолактоном [98]. При СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² следует применять его с осторожностью в дозе не выше 25 мг/сут и тщательно контролировать уровень калия и креатинина в крови [107].

Было выявлено, что при назначении амлодипина ухудшение функции почек у больных с ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ наблюдалось чаще, чем в группе плацебо (у 7,7% по сравнению с 3,6%; $p = 0,002$) [37]. Это может быть обусловлено или прямым воздействием антагонистов кальция на почки, или может быть вторичным к нарушению сердечной функции: отрицательный инотропный эффект может приводить к снижению сердечного выброса и ухудшению работы почек [32].

Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты могут ингибировать выработку простагландинов в почках и тем самым индуцировать острую дисфункцию почек. Эти препараты у больных с ХСН необходимо применять с особой осторожностью [23].

Таким образом, развитию ХБП у больных с ХСН способствуют снижение сердечного выброса, нейрогуморальная активация, оксидативный стресс, воспаление и применение, в т. ч. неправильное, некоторых лекарственных препаратов. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза дисфункции почек при ХСН для разработки патогенетически обоснованной терапии.

Прогностическое значение функционального состояния почек при ХСН

Чрезвычайно важной задачей для специалистов является выделение пациентов с высоким риском смерти среди больных с ХСН, т. к. прогноз является основополагающим моментом при направлении больных на трансплантацию сердца [77]. В настоящее время известно большое количество клинических, гемодинамических, биохимических и электрофизиологических факторов, влияющих на прогноз у больных с ХСН [34]. Независимыми предикторами прогноза считают функцию ЛЖ (в т. ч. фракцию выброса ЛЖ), тяжесть клинической симптоматики (например, функциональный класс (ФК) по классификации NYHA⁴) и этиологию заболевания. Дополнительное значение имеют биохимические показатели, включая концентрацию натрия и нейрогормонов (норадреналина, альдостерона), активность ренина и др., в сыворотке крови [77, 105].

Длительное время значение функции почек как прогностического фактора у больных с ХСН недооценивалось или игнорировалось. Даже самые крупные исследования, такие, как CONSENSUS⁵, SOLVD⁶ или V-HeFT⁷, исходно не рассматривали влияние на выживаемость параметров, отражающих функцию почек [77].

Впервые прогностическое значение концентрации креатинина в сыворотке крови у больных с ХСН было показано в середине 90-х гг. XX века [41, 72, 73, 90]. В 2000 г. Hillege и соавт. с помощью многофакторного анализа доказали, что СКФ, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта у больных с ХСН III–IV ФК NYHA и фракцией выброса ЛЖ менее 35%, включенных в исследование PRIME-II⁸ [48, 49, 55], является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой

смертности, даже более сильным, чем функциональный класс и фракция выброса ЛЖ [55, 56].

При СКФ <44 мл/мин (25-й перцентиль) относительный риск смерти был почти в 3 раза выше, чем при СКФ >76 мл/мин (75-й перцентиль) [56]. Dries и соавт., ретроспективно проанализировав данные исследований SOLVD Treatment and Prevention, подтвердили, что расчетные значения СКФ являются важным фактором, определяющим выживаемость больных с ХСН [12, 38].

В метаанализе Smith и соавт., в который было включено 80 098 пациентов с ХСН, смертность в течение года среди больных без дисфункции почек составила 24%, при наличии сопутствующей дисфункции почек (повышения уровня креатинина >1 мг/дл, снижения клиренса креатинина или СКФ <90 мл/мин или повышения цистатина С >1,03 мг/дл) – 38%, при умеренной или тяжелой дисфункции почек (повышении уровня креатинина $\geq 1,5$ мг/дл, снижении клиренса креатинина или СКФ <53 мл/мин или повышении цистатина С $\geq 1,56$ мг/дл) – 51% [114]. Это было подтверждено в работах отечественных исследователей [3, 5].

Учитывая тесную взаимосвязь прогноза при ХСН с нейрогуморальной активацией и слабую корреляцию последней с гемодинамическими параметрами, отражающими нарушение функции сердца, Marenzi и соавт. исследовали функцию почек (концентрацию креатинина в сыворотке крови) в качестве определяющей нейрогуморальной активации. Они показали, что уровень нейрогормонов в плазме является результатом независимой конвергенции и сердечной, и почечной дисфункции [77]. При одинаковой выраженности дисфункции почек концентрации норадреналина, альдостерона и активность ренина в плазме были значительно выше у больных с большим снижением функции сердца, а при одинаковой выраженности дисфункции сердца – у больных с нарушением функции почек [77]. Т. е. при схожих гемодинамических характеристиках отмечалась взаимосвязь нейрогуморальной активации и функции почек. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что степень нейрогуморальной активации определяет состояние функции почек и гиперактивация соответствующих систем приводит к тяжелой дисфункции почек. С другой стороны, повышение концентрации нейрогормонов в крови может быть обусловлено снижением их выведения почками [77].

Было выявлено, что не только исходный уровень креатинина в сыворотке, но и повышение его за время госпитализации по поводу ХСН связано с меньшей выживаемостью, большей продолжительностью и частотой госпитализаций [42, 66, 93]. Gottlieb и соавт. показали, что с неблагоприятными исходами связано увеличение концентрации креатинина даже на 0,1 мг/дл (8,8 мкмоль/л). Увеличение этого показателя на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) позволяло прогнозировать внутрибольничную смертность с чувствительностью 81% и специфичностью 62%, а также продолжительность госпитализации более 10 дней – с чувствительностью 64% и специфичностью 65% [47]. Smith и соавт. показали, что увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови за время госпитализации на 0,2 мг/дл (17,6 мкмоль/л) и более было связано с повышением риска смерти в течение

³ RALES – Randomized Aldactone Evaluation Study.

⁴ NYHA – New York Heart Association.

⁵ CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.

⁶ SOLVD – Studies of Left Ventricular Dysfunction.

⁷ V-HeFT – Vasodilator-Heart Failure Trials.

⁸ PRIME-II – Second Prospective Randomized study of Ibopamine on Mortality and Efficacy.

последующих 6 месяцев на 67% и вероятности повторных госпитализаций на 33%. Причем увеличение концентрации креатинина крови за время госпитализации было более сильным предиктором смертности, чем его исходный уровень [115].

Krumholz и соавт. выделили независимые предикторы повышения концентрации креатинина в сыворотке крови за время госпитализации у больных с ХСН: мужской пол, исходную концентрацию креатинина в сыворотке крови $>1,5$ мг/дл (132 мкмоль/л), неконтролируемую гипертензию (САД >200 мм рт. ст.), ЧСС >100 в минуту и хрипы, выходящие за пределы базальных отделов легких [66]. Cowie и соавт. показали, что к таким предикторам относится также фибрилляция предсердий [35]. Gottlieb, Forman и соавт. выявили значение для развития ухудшения функции почек за время госпитализации возраста, сопутствующей артериальной гипертензии (независимо от абсолютных цифр АД) и сахарного диабета [42, 47].

De Silva и соавт. показали, что предикторами снижения функции почек в течение последующих 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 выше 9 ммоль/л [36]. Не было значительных различий в проценте от максимально рекомендованной дозы ингибиторов АПФ, которая использовалась исходно и после периода наблюдения, у больных со снижением и увеличением СКФ [36]. Исходно назначавшиеся дозы диуретиков не отличались у больных с увеличением и снижением СКФ, однако через 6 месяцев они были значительно выше у больных с ухудшением функции почек [36].

Причем взаимосвязь прогноза и дисфункции почек выявляется как у больных с поражением почек на фоне сопутствующей патологии, такой, как сахарный диабет, так и у больных с «изолированной» ХСН. Причем прогностическое влияние при ХСН имеет не только снижение СКФ, но и наличие микроальбуминурии (экскреции 30–299 мг/сут альбумина с мочой) [3] (рис. 4–5).

Таким образом, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, снижение СКФ, а также микро- и макроальбуминурия у больных с ХСН оказывают неблагоприятное прогностическое влияние.

Распространенность ХБП у больных с ХСН

Работы, показавшие прогностическое значение повышения концентрации креатинина в сыворотке крови и снижения СКФ при ХСН, привели к значительному интересу исследователей к проблеме дисфункции почек у больных с ХСН. На основании ряда баз данных, включающих больных с сердечной недостаточностью, у них была рассчитана СКФ.

Согласно Национальному регистру больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ADHERE[®] [15]), который включает около 100 000 пациентов различного возраста со всевозможной сопутствующей патологией (в т. ч. с терминальной ХПН на фоне первичной патологии почек), госпитализированных в 270 стационаров США в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, средняя СКФ, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта, составила 48,9 мл/мин/1,73 м² у мужчин и 35,0 мл/мин/1,73

м² у женщин [53]. Острая декомпенсация развивалась de novo (вследствие инфаркта миокарда, массивной ТЭЛА и т. д.), на фоне выраженной хронической сердечной недостаточности (в результате острой ишемии миокарда, резкой отмены лекарственной терапии, инфекции и т. д.) или после операций на сердце, особенно в ближайший послеоперационный период (за счет индуцированной кардиоплегией миокардиальной дисфункции, приводившей к резкому снижению сердечного выброса) [23, 53].

Согласно Медицинской информационной системе Правительственной программы медицинской помощи Medicare, СКФ, рассчитанная по формуле MDRD¹⁰, ниже 60 мл/мин/1,73 м² была у 60,4% из 662 пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом ХСН [82]. По данным Bruch и соавт., СКФ, рассчитанная по формуле MDRD2 (упрощенный вариант формулы MDRD1), ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 месяцев была у 50,2% больных с ХСН [30]. В исследовании de Silva и соавт. СКФ (MDRD2) ниже 60 мл/мин/1,73 м² была у 57% больных [36]. В других исследованиях распространенность ХБП среди больных, госпитализированных в стационары с декомпенсацией ХСН, также составляла 50–70% [38, 40, 80, 81, 83, 113].

В 2005 г. McMurray ретроспективно проанализировал базы данных крупных клинических исследований

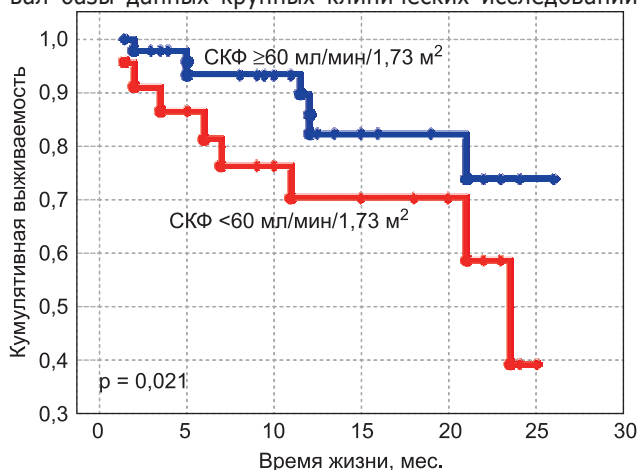


Рис. 4. Кривые выживаемости больных с ХСН в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

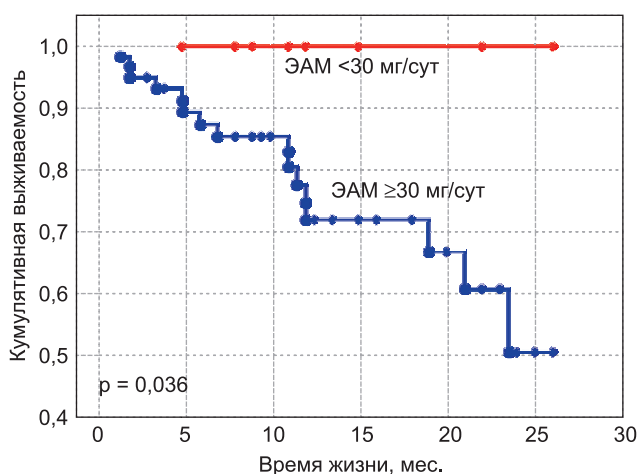


Рис. 5. Кривые выживаемости больных с ХСН в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой (ЭАМ)

CONSENSUS [72], SOLVD [17], DIG¹¹ [16, 110], CIBIS-II¹² [39], COMET¹³ [96], CHARM¹⁴ [84], CARE-HF¹⁵ [33] и выявил, что снижение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта–Голта, или снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, ниже 60 выявлялось у 32–50% больных с ХСН [83]. При этом следует учесть, что возраст больных, включенных в эти исследования, был ниже, а сопутствующая патология выявлялась реже, чем в общей когорте больных с ХСН, и значения концентрации креатинина в сыворотке крови среди участников указанных исследований согласно критериям включения не превышали 175–300 мкмоль/л (2,0–3,4 мг/дл) [83].

В упомянутом выше метаанализе Smith и соавт. дисфункция почек встречалась у 63% больных с ХСН, причем у 29% она была умеренной или тяжелой [114].

Таким образом, в последние годы была показана высокая распространенность снижения СКФ у больных с ХСН. Однако большинство проведенных исследований включали больных с различной сопутствующей патологией, способной приводить к нарушению функции почек. При «изолированной» ХСН ХБП тоже встречается достаточно часто. У таких больных нормальные расчетные значения СКФ (MDRD1 и 2) выявлялись лишь у 22,9% больных. У 47,1% (95% ДИ 34,0–60,2%) СКФ была снижена до 60–89 мл/мин/1,73 м², у 30,0% (95% ДИ 17,9–42,1%) больных – до 30–59 мл/мин/1,73 м². Микроальбуминурия в утренней порции мочи (15–200 мг/л) выявлялась у 58,6% (95% ДИ 45,7–71,5%), в суточной моче (30–299 мг/сут) – у 67,1% (95% ДИ 54,7–79,5%) [3].

Лечение ХБП при ХСН

Прогностическое значение функции почек при ХСН позволяет предположить, что нефропротективные терапевтические подходы могут замедлить прогрессирование кардиоренальной дисфункции и продлить жизнь пациентов [31]. Однако такие методы лечения больных с ХСН пока недостаточно разработаны [109].

Известно, что прогрессирование ХБП замедляют: 1) строгий контроль АД; 2) контроль гликемии; 3) назначение ингибиторов АПФ или АРА II [13, 14]. Согласно концепции, послужившей введению понятия ХБП, эти мероприятия необходимы для замедления прогрессирования дисфункции почек при ХСН [32, 37, 51, 79].

Ингибиторы АПФ

Как известно, ингибиторы АПФ оказывают нефропротективное действие, увеличивая почечный кровоток за счет дилатации приносящих артериол и увеличения сердечного выброса, уменьшения реабсорбции натрия почками, уменьшения протеинурии, оказывая противовоспалительное, антиоксидативное действие, замедляя развитие фиброза [9, 100]. У большинства пациентов при лечении этими препаратами, несмотря на снижение фильтрационной фракции, СКФ остается стабильной благодаря увеличению почечного

кровотока [37, 79, 87]. Длительное применение ингибиторов АПФ за счет дилатации выносящих артериол предотвращает гиперфильтрацию и защищает почки от ее неблагоприятных последствий [53].

Для предотвращения развития острой дисфункции почек на фоне лечения ингибиторами АПФ необходимо начинать их применение с малых доз, давать первую дозу на ночь, отменять диуретики в первый день приема ингибиторов АПФ, избегать одновременного назначения нестероидных противовоспалительных препаратов [79].

В большинстве крупномасштабных контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у больных с ХСН повышение уровня креатинина в сыворотке крови под их действием было сравнимо с плацебо или лишь недостоверно превышало их. Лишь в исследовании SOLVD было показано, что концентрация креатинина в сыворотке крови достоверно чаще увеличивается при назначении эналаприла, чем плацебо (у 10,7% больных по сравнению с 7,7%) [12, 37].

Исследование CONSENSUS, в которое, по сравнению с другими исследованиями ингибиторов АПФ при ХСН, было включено самое большое количество больных с сопутствующей ХПН, показало, что смертность среди больных, получавших эналаприл, была на 31% ниже, чем в группе плацебо. Причем благоприятное влияние на выживаемость было однонаправленным в группах с исходной концентрацией креатинина выше и ниже 123 мкмоль/л (медианы) [107]. У 35% больных, которым назначался эналаприл, уровень креатинина в крови при первом повторном визите увеличивался на 30% и выше. Однако у всех, за исключением нескольких пациентов, он вернулся к нормальному при последующих измерениях даже без снижения дозы ингибиторов АПФ. Важно, что благоприятное влияние на выживаемость было одинаковым как в группах больных с существенным (>30%) повышением уровня креатинина в сыворотке крови после начала приема ингибиторов АПФ, так и без такового [107].

Выделены категории больных с ХСН и повышенным риском снижения функции почек при назначении ингибиторов АПФ. К ним относятся больные с распространенным атеросклерозом, реноваскулярной патологией, исходным нарушением функции почек, гипотензией, гипонатриемией, недавним снижением объема циркулирующей крови (рвота, диарея), сахарным диабетом, получающие лечение другими вазодилататорами и диуретиками. Титрация дозы у этих больных должна проводиться медленно под контролем концентрации креатинина в сыворотке крови [23, 37].

Интересно, что повышение уровня креатинина после назначения ингибиторов АПФ чаще выявляется у больных, которые больше всего нуждаются в их применении [22]. Отмена ингибиторов АПФ приводила к очень высокой смертности (57% в течение 8,5 месяцев) [63]. В связи с этим Shlipak и соавт. считают, что при повышении концентрации креатинина в сыворотке необходимо продолжать прием ингибиторов АПФ, за исключением тех случаев неуклонного нарастания дисфункции почек или развития тяжелой гиперкалиемии [109].

По мнению большинства экспертов, ингибиторы АПФ или

⁹ ADHERE – Acute Decompensated Heart Failure National Registry.

¹⁰ MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study – исследование, в котором разработана формула для расчета СКФ.

¹¹ DIG – Digitalis Investigators Group.

¹² CIBIS-II – Second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study.

¹³ COMET – Carvedilol Or Metoprolol European Trial.

¹⁴ CHARM – Candesartan in Heart Failure: Assessment in Reduction in Mortality and Morbidity.

¹⁵ CARE-HF – Cardiac Resynchronization-Heart Failure.

антагонисты рецепторов ангиотензина II можно назначать при концентрации креатинина в сыворотке крови < 6 мг/дл (528 мкмоль/л) и СКФ ≥ 20 мл/мин/ $1,73$ м², однако перед началом лечения следует исключить наличие стеноза почечных артерий. У больных с СКФ < 30 мл/мин/ $1,73$ м² лечение следует начинать в стационаре, где возможно ежедневное определение креатинина, калия и имеются средства для лечения ОПН. При увеличении уровня креатинина сыворотки у этих больных на 20% в течение нескольких дней после начала лечения ингибиторы АПФ следует отменить [37, 74, 79].

Диуретикорезистентность и пути ее преодоления

У больных с ХБП на фоне ХСН часто появляется резистентность к диуретикам [32]. Диуретикорезистентность развивается вследствие снижения абсорбции этих препаратов в кишечнике, снижения почечного кровотока, снижения экскреции диуретиков в мочу. Одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов тоже может способствовать диуретикорезистентности вследствие снижения синтеза сосудорасширяющих и оказывающих натрийуретическое действие простагландинов. Также неадекватная дозировка препаратов и погрешности в диете, такие, как избыточное употребление поваренной соли, могут формировать клиническую ситуацию, сходную с диуретикорезистентностью [95].

Преодолеть резистентность к диуретикам можно с помощью их внутривенного введения, особенно постоянной внутривенной инфузии (фуросемид со скоростью 5–10 мг/ч), увеличения дозы перорального петлевого диуретика, применения эквивалентных доз других петлевых диуретиков (торасемида и буметанида, которые намного лучше реабсорбируются из ЖКТ, чем фуросемид), комбинации петлевых и тиазидных диуретиков [79]. Возможно внутривенное введение тиазидных диуретиков (гидрохлортиазида с дозы 250–500 мг) [95].

Постоянная внутривенная инфузия диуретиков лучше, чем болюсное введение, предотвращает повышение реабсорбции натрия по завершении действия мочегонного препарата (феномен «повышенной постдиуретической реабсорбции»), способствует достижению адекватного диуреза и приводит к уменьшению длительности госпитализации в среднем на 3,1 (2,2–4,06) дня [95]. Иногда достижение адекватного диуреза указанными агрессивными методами у больных с диуретикорезистентностью приводит к последующему улучшению работы почек.

При недостаточной эффективности указанных мероприятий возможно назначение бессолевого альбумина, поскольку при гипоальбуминемии больные плохо отвечают на диуретикотерапию. Это существенно увеличивает экскрецию натрия у таких больных [95]. Применение гипертонических растворов (1,4 и 4,6% раствора натрия хлорида) совместно с диуретиками также может приводить к уменьшению застойных явлений и снижению активности нейрогормональных систем при СН. В исследовании Licata и соавт. было показано, что сочетание диуретической терапии с назначением гипертонических растворов приводит к большему диуретическому и натрийуретическому эффекту, меньшей вероятности повторных госпитализаций по поводу СН и смертности в течение 31 ± 14 месяцев, чем изолированное назначение диуретиков [70].

В клинической практике часто используют низкие (почеч-

ные) дозы допамина в сочетании с диуретиками, хотя имеющиеся данные клинических исследований четко не говорят о благоприятном воздействии его на почки. В гораздо большей степени он, как было показано, нарушает кинетику кислорода в почках, ингибирует механизмы обратной связи, которые защищают почки от ишемии и, возможно, усугубляет канальцевые повреждения. Проспективное контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование влияния низких доз допамина на показатели почечного сосудистого сопротивления показало, что они могут ухудшать перфузию почек при острой почечной недостаточности [95].

Другие положительные инотропные препараты, включая добутамин, ингибиторы фосфодиэстеразы и сенситизатор кальция левосимендан, показали свое неблагоприятное влияние на выживаемость, за исключением очень ограниченного контингента больных с выраженным снижением СВ – кандидатов для использования поддерживающих устройств или трансплантации сердца [95].

При неэффективности перечисленных мероприятий показана изолированная ультрафильтрация или диализ с ультрафильтрацией. Удаление изотонической жидкости в этих ситуациях приводит к уменьшению отеков, внутрисердечного давления наполнения, улучшению функции миокарда и уменьшению концентрации циркулирующих нейрогормонов. У большинства больных это значительно увеличивает диурез и улучшает клиническое состояние [23].

В исследовании UNLOAD¹⁶, в котором было рандомизировано 200 больных: половине из них проводили ультрафильтрацию, половине назначали диуретики внутривенно, – было показано, что в течение 48 часов ультрафильтрация приводила к большему снижению веса и застойных явлений, чем диуретическая терапия. Более того, в течение последующих 90 дней вероятность и длительность повторной госпитализации с явлениями СН, а также вероятность незапланированных визитов среди больных, которым проводилась ультрафильтрация, были значительно меньше, чем среди больных, которым назначались диуретики [95]. Эти данные требуют дальнейшего подтверждения в более крупных рандомизированных исследованиях [65].

Несиритид

В настоящее время продолжается изучение несиритида – синтетической формы BNP, одобренной FDA¹⁷ для лечения острой декомпенсации СН. Назначение несиритида приводит к расширению вен, артерий и коронарных сосудов, уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, что приводит к увеличению сердечного выброса без инотропного влияния.

В экспериментальных исследованиях было показано его благоприятное воздействие на почки [109]. Однако у больных с ХСН диуретическое действие препарата было менее выражено, чем у здоровых лиц. СКФ под его влиянием не увеличивалась даже у пациентов, у которых этот препарат оказывал натрийуретическое и диуретическое действие [76, 118]. Воздействие несиритида на почечный плазмоток, диурез и экскрецию натрия было сравнимо с плацебо [118].

В исследовании FUSION II¹⁸, которое было недавно завершено, не было показано значительного влияния несиритида (инфузии 1–2 р./нед. на протяжении 12 недель) на прогноз и качество жизни у больных с тяжелой СН (n = 900, у 600 из них СКФ была < 60 мл/мин), но отмечено воздействие на почки – повышение креатинина сыворотки на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) [74, 122].

Анализ рандомизированных контролируемых исследований, выполненный Sackner-Bernstein и соавт., показал, что риск смерти в течение 30 дней был выше в группе больных, леченных несиритидом, чем в группе плацебо. Хотя в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом пилотном исследовании Peacock и соавт. показали безопасность применения несиритида при острой декомпенсации СН. По сравнению с группой 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. Метаанализ семи крупных рандомизированных контролируемых исследований, выполненный Aogo и соавт., показал, что относительный риск смерти в течение 30 и 180 дней в группах несиритида и плацебо достоверно не различались [95]. Следовательно, для окончательного определения места несиритида в лечении больных с кардиоренальной дисфункцией необходимы дополнительные крупномасштабные плацебоконтролируемые исследования.

Разрабатываемые подходы к лечению

Исходя из патогенеза ХБП у больных с ХСН, многообещающими подходами к лечению дисфункции почек являются блокаторы А1-рецепторов аденозина, антагонисты рецепторов V2 вазопрессина, блокаторы рецепторов к эндотелину, препараты эритропоэтина.

Как отмечалось выше, у больных с ХСН наблюдается повышение уровня аденозина в плазме, который снижает кортикальный кровоток и экскрецию натрия. Селективные блокаторы А1-рецепторов аденозина (BG9719, KW3902-ролофиллин) увеличивают диурез и натрийурез. Gottlieb и соавт. показали, что эти препараты при назначении вместе с фуросемидом увеличивали мочевыведение, оказывая нефропротективное действие (СКФ не изменялась по сравнению с плацебо и не уменьшалась, как при изолированном назначении фуросемида) [45–47]. Влияние блокаторов А1-рецепторов аденозина на прогноз у больных с ХСН в настоящее время продолжает изучаться.

Антагонист рецепторов V2 вазопрессина – толваптан – может усиливать диурез без выведения электролитов. В ряде исследований показан мощный акваретический эффект толваптана без повреждения почек у больных с острой декомпенсацией СН [44]. Исследование SALT¹⁹ показало, что этот препарат эффективен и безопасен у больных с СН и гипонатриемией. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EVEREST²⁰, проведенном в 359 центрах Америки и Европы, включившем 4133 пациента, было показано значительное снижение веса и одышки при лечении толваптаном. Однако значительного улучшения клинического состояния, а также влияния на заболеваемость и отдаленный прогноз не было [95]. Неселективный антагонист V1a-, V2-рецепторов к вазопрессину – кониваптан – менее изучен, но было показано, что он эффективен при эу- и гиперволемической гипонатриемии [65, 106].

Еще одним многообещающим лекарственным препаратом, возможное нефропротективное действие которого предстоит изучить, является тезосентан – недавно появившийся бло-

катор рецепторов к эндотелину [117].

Было показано, что растворимые активаторы гуанилатциклазы (BAY 58-2667, цинцигуат, и HMR1766, атисцигуат) также снижают пред- и постнагрузку и повышают СВ у крыс с СН, увеличивают экскрецию натрия с сохранением клубочковой фильтрации [65].

Кроме того, по-видимому, регулярное применение эритропоэтина у больных с анемией и дисфункцией почек способно улучшить функциональное состояние сердца и замедлить прогрессирование дисфункции почек. Однако способен ли эритропоэтин модулировать воспаление, баланс между NO и АПК, СНС и РААС в той или иной степени, пока окончательно не ясно [59, 74].

Таким образом, учитывая значительный вклад ХСН в структуру заболеваемости и смертности населения, неблагоприятное прогностическое значение развития ХБП у этого контингента больных, необходима совместная работа нефрологов, кардиологов и терапевтов по изучению, своевременной диагностике ХБП у больных с ХСН и разработке нефропротективных стратегий для лечения этого опасного «двуэта».

Работа выполнена при поддержке грантами Президента РФ МК-3133.2009.7, НШ-58392008.7.

Литература

1. Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН // Сердечная недостаточность. 2008. Т. 9. № 5 (49). С. 234–249.
2. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 12. С. 699–702.
3. Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. М., 2007. 161 с.
4. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных с хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика и лечение // Сердечная недостаточность. 2005. Т. 6. № 6 (34). С. 45–50.
5. Серов В.А., Шутов А.М., Сучков В.Н., Макеева Е.Р. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Нефрология и диализ. 2008. Т. 10. С. 3–4.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. Т. 9. № 3. С. 7–15.
7. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Поражение почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: Руководство для врачей-терапевтов, врачей общей практики / Под ред. Г.И. Сторожакова, Г.Е. Гендлина. М.: Миклош, 2008. С. 137–149.
8. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности // Лечебное дело. 2009. № 1. С. 27–36.
9. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардиоренального синдрома // Сердечная недостаточность. 2008. Т. 9. № 5 (49). С. 226–230.
10. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Сердце. 2002. Т. 1. № 5. С. 251–256.
11. Шутов А.М., Машина Т.В., Мардер Н.Я. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 2. С. 140–144.
12. 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. Vol. 325 (5). P. 293–302.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 39 (2 Suppl. 1). P. 1–266.
14. NKF takes the next step in K/DOQI process with guidelines for CKD // Nephrol News Issues. 2002. Vol. 16 (4). P. 52–53.

¹⁶ UNLOAD – Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensation Heart Failure.

¹⁷ FDA – Food and Drug Administration.

¹⁸ FUSION II – Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide.

¹⁹ SALT – Studies of Ascending Levels of Tolvaptan.

15. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am Heart J*. 2005. Vol. 149 (2). P. 209–216.
16. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study // *Am J Cardiol*. 2007. Vol. 99 (3). P. 393–398.
17. Al-Ahmad A., Rand W.M., Manjunath G. et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction // *J Am Coll Cardiol*. 2001. Vol. 38 (4). P. 955–962.
18. Amin J.K., Xiao L., Pimental D.R. et al. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes // *J Mol Cell Cardiol*. 2001. Vol. 33 (1). P. 131–139.
19. Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // *Heart*. 2004. Vol. 90 (4). P. 464–470.
20. Arici M., Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? // *Kidney Int*. 2001. Vol. 59 (2). P. 407–414.
21. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease // *Kidney Int*. 2006. Vol. 70 (11). P. 1905–1913.
22. Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? // *Arch Intern Med*. 2000. Vol. 160 (5). P. 685–693.
23. Bellomo R., Ronco C. The kidney in heart failure // *Kidney Int Suppl*. 1998. Vol. 66. P. 58–61.
24. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355 (3). P. 260–269.
25. Bianchi P., Seguelas M.H., Parini A., Cambon C. Activation of pro-apoptotic cascade by dopamine in renal epithelial cells is fully dependent on hydrogen peroxide generation by monoamine oxidases // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14 (4). P. 855–862.
26. Bleeker M.W., De Groot P.C., Pawelczyk J.A. et al. Effects of 18 days of bed rest on leg and arm venous properties // *J Appl Physiol*. 2004. Vol. 96 (3). P. 840–847.
27. Boaz M., Smetana S., Weinstein T. et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2000. Vol. 356 (9237). P. 1213–1218.
28. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26 (1). P. 11–17.
29. Boutros S., Nath R.K., Yuksel E. et al. Transfer of flexor carpi ulnaris branch of the ulnar nerve to the pronator teres nerve: histomorphometric analysis // *J Reconstr Microsurg*. 1999. Vol. 15 (2). P. 119–122.
30. Bruch C., Rothenburger M., Gotzmann M. et al. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure – impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis // *Int J Cardiol*. 2007. Vol. 118 (3). P. 375–380.
31. Burnett J.C., Jr. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G. Alterations in the Kidney in Heart Failure: The Cardiorenal Axis in the Regulation of Sodium Homeostasis // In: *Heart Failure / Mann D.L., eds. Saunders. Philadelphia, Pennsylvania*. 2004. P. 279–289.
32. Butler J., Forman D.E., Abraham W.T. et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients // *Am Heart J*. 2004. Vol. 147 (2). P. 331–338.
33. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study // *Eur J Heart Fail*. 2005. Vol. 7 (2). P. 205–214.
34. Cowburn P.J., Cleland J.G., Coats A.J., Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure // *Eur Heart J*. 1998. Vol. 19 (5). P. 696–710.
35. 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. Vol. 27 (10). P. 1216–1222.
36. 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. Vol. 27 (5). P. 569–581.
37. Delles C., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001. Vol. 38 (1). P. 99–107.
38. 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. Vol. 35 (3). P. 681–689.
39. Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure // *Eur J Heart Fail*. 2001. Vol. 3 (4). P. 469–479.
40. Ezekowitz J., McAlister F.A., Humphries K.H. et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol. 44 (8). P. 1587–1592.
41. 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. Vol. 46 (1). P. 71–77.
42. 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. Vol. 43 (1). P. 61–67.
43. Georges B., Beguin C., Jadoul M. Spironolactone and congestive heart-failure // *Lancet*. 2000. Vol. 355 (9212). P. 1369–1370.
44. 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. Vol. 291 (16). P. 1963–1971.
45. Gottlieb S.S. Renal effects of adenosine A1-receptor antagonists in congestive heart failure // *Drugs*. 2001. Vol. 61 (10). P. 1387–1393.
46. Gottlieb S.S. Adenosine A1 antagonists and the cardiorenal syndrome // *Curr Heart Fail Rep*. 2008. Vol. 5 (2). P. 105–109.
47. 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. Vol. 8 (3). P. 136–141.
48. Hampton J.R. PRIME II (Second Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy): another disappointment in heart failure therapy // *Eur Heart J*. 1997. Vol. 18 (10). P. 1519–1520.
49. Hampton J.R., van Veldhuisen D.J., Kleber F.X. et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators // *Lancet*. 1997. Vol. 349 (9057). P. 971–977.
50. Handelman G.J., Walter M.F., Adhikarla R. et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis // *Kidney Int*. 2001. Vol. 59 (5). P. 1960–1966.
51. Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M. et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors // *Kidney Int*. 1995. Vol. 47 (3). P. 884–890.
52. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2003. Vol. 41 (12). P. 2164–2171.
53. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart Fail Rev*. 2004. Vol. 9 (3). P. 195–201.
54. Hill M.F., Singal P.K. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats // *Am J Pathol*. 1996. Vol. 148 (1). P. 291–300.
55. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D., van Veldhuisen D.J. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure // *Heart Fail Monit*. 2002. Vol. 2 (3). P. 78–84.
56. 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. Vol. 102 (2). P. 203–210.
57. Himmelfarb J., Stenvinkel P., Ikizler T.A., Hakim R.M. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia // *Kidney Int*. 2002. Vol. 62 (5). P. 1524–1538.
58. Ichikawa I., Pfeffer J.M., Pfeffer M.A. et al. Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure // *Circ Res*. 1984. Vol. 55 (5). P. 669–675.
59. Jie K.E., Verhaar M.C., Cramer M.J. et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006. Vol. 291 (5). P. 932–944.
60. Kagami S., Border W.A., Miller D.E., Noble N.A. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells // *J Clin Invest*. 1994. Vol. 93 (6). P. 2431–2437.
61. Khaper N., Rigatto C., Seneviratne C. et al. Chronic treatment with propranolol induces antioxidant changes and protects against ischemia-reperfusion injury // *J Mol Cell Cardiol*. 1997. Vol. 29 (12). P. 3335–3344.

²⁰ EVEREST – The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan.

62. Khaper N., Singal P.K. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats // *J Am Coll Cardiol*. 1997. Vol. 29 (4). P. 856–861.
63. Kittleson M., Hurwitz S., Shah M.R. et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality // *J Am Coll Cardiol*. 2003. Vol. 41 (11). P. 2029–2035.
64. Knight E.L., Glynn R.J., McIntyre K.M. et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) // *Am Heart J*. 1999. Vol. 138 (5 Pt 1). P. 849–855.
65. Krum H., Iyngkaran P., Lekawanvijit S. Pharmacologic management of the cardiorenal syndrome in heart failure // *Curr Heart Fail Rep*. 2009. Vol. 6 (2). P. 105–111.
66. 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. Vol. 85 (9). P. 1110–1113.
67. Krusell L.R., Jespersen L.T., Christensen C.K. et al. Proximal tubular function in essential hypertensives on beta-blocker therapy with atenolol // *Blood Press*. 1997. Vol. 6 (3). P. 166–170.
68. Lapman P.G., Golduber G.N., Le Jemtel T.H. Heart failure treatment and renal function // *Am Heart J*. 2004. Vol. 147 (2). P. 193–194.
69. Liao J., Keiser J.A., Scales W.E. et al. Role of epinephrine in TNF and IL-6 production from isolated perfused rat liver // *Am J Physiol*. 1995. Vol. 268 (4 Pt 2). P. 896–901.
70. Licata G., Di Pasquale P., Parrinello G. et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects // *Am Heart J*. 2003. Vol. 145 (3). P. 459–466.
71. Lin H.H., Chen C.H., Hsieh W.K. et al. Hydrogen peroxide increases the activity of rat sympathetic preganglionic neurons in vivo and in vitro // *Neuroscience*. 2003. Vol. 121 (3). P. 641–647.
72. Ljungman S., Kjekshus J., Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial) // *Am J Cardiol*. 1992. Vol. 70 (4). P. 479–487.
73. Madsen B.K., Keller N., Christiansen E., Christensen N.J. 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. Vol. 1 (3). P. 207–216.
74. Mahapatra H.S., Lalmalsawma R., Singh N.P. et al. Cardiorenal syndrome // *Iran J Kidney Dis*. 2009. Vol. 3 (2). P. 61–70.
75. Makaritsis K.P., Liakopoulos V., Leivaditis K. et al. Adaptation of renal function in heart failure // *Ren Fail*. 2006. Vol. 28 (7). P. 527–535.
76. 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. Vol. 94 (12). P. 3184–3189.
77. Marenzi G., Lauri G., Guazzi M. et al. Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis // *Am J Med Sci*. 2001. Vol. 321 (6). P. 359–366.
78. Matsusaka T., Hymes J., Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice // *J Am Soc Nephrol*. 1996. Vol. 7 (10). P. 2025–2043.
79. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure // *Eur J Heart Fail*. 2002. Vol. 4 (2). P. 125–130.
80. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study // *Circulation*. 2004. Vol. 109 (8). P. 1004–1009.
81. McClellan W.M., Flanders W.D., Langston R.D. et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study // *J Am Soc Nephrol*. 2002. Vol. 13 (7). P. 1928–1936.
82. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease // *J Am Soc Nephrol*. 2004. Vol. 15 (7). P. 1912–1919.
83. McMurray J.J. Chronic kidney disease in patients with cardiac disease: a review of evidence-based treatment // *Kidney Int*. 2005. Vol. 68 (4). P. 1419–1426.
84. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial // *Lancet*. 2003. Vol. 362 (9386). P. 767–771.
85. Miyata T., Sugiyama S., Saito A., Kurokawa K. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity («carbonyl stress») // *Kidney Int Suppl*. 2001. Vol. 78. P. 25–31.
86. Morris M.J., Cox H.S., Lambert G.W. et al. Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans // *Hypertension*. 1997. Vol. 29 (1 Pt 1). P. 137–143.
87. Navis G., Faber H.J., de Zeeuw D., de Jong P.E. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment // *Drug Saf*. 1996. Vol. 15 (3). P. 200–211.
88. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 51 (13). P. 1268–1274.
89. Obialo C.I., Ofili E.O., Mirza T. Hyperkalemia in congestive heart failure patients aged 63 to 85 years with subclinical renal disease // *Am J Cardiol*. 2002. Vol. 90 (6). P. 663–665.
90. Packer M. Why do the kidneys release renin in patients with congestive heart failure? A nephrocentric view of converting-enzyme inhibition // *Eur Heart J*. 1990. Vol. 11 (Suppl. D). P. 44–52.
91. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome // *Am Heart J*. 2007. Vol. 154 (4). P. 645 (e 9–15).
92. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet*. 2000. Vol. 355 (9215). P. 1582–1587.
93. 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. Vol. 349 (9054). P. 747–752.
94. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 341 (10). P. 709–717.
95. Pokhrel N., Maharjan N., Dhakal B., Arora R.R. Cardiorenal syndrome: A literature review // *Exp Clin Cardiol*. 2008. Vol. 13 (4). P. 165–170.
96. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 362 (9377). P. 7–13.
97. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R., Freeman G.L. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // *Circulation*. 2000. Vol. 101 (17). P. 2103–2109.
98. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 52 (19). P. 1527–1539.
99. Ruilope L.M., Segura J., Campo J., Rodicio J.L. Renal participation in cardiovascular risk in essential hypertension // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003. Vol. 1 (2). P. 309–315.
100. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E., Luscher T.F. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // *J Am Coll Cardiol*. 2001. Vol. 38 (7). P. 1782–1787.
101. Schepkens H., Vanholder R., Billiouw J.M., Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases // *Am J Med*. 2001. Vol. 110 (6). P. 438–441.
102. Schmieder R.E., Langenfeld M.R., Gatzka C.D. et al. Impact of alpha-versus-beta-blockers on hypertensive target organ damage: results of a double-blind, randomized, controlled clinical trial // *Am J Hypertens*. 1997. Vol. 10 (9 Pt 1). P. 985–991.
103. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1) // *N Engl J Med*. 1988. Vol. 319 (16). P. 1065–1072.
104. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2) // *N Engl J Med*. 1988. Vol. 319 (17). P. 1127–1134.
105. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 341 (8). P. 577–585.
106. Schrier R.W., Masoumi A., Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome // *Blood Purif*. 2009. Vol. 27 (1). P. 28–32.
107. Shlipak M.G. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency // *Ann Intern Med*. 2003. Vol. 138 (11). P. 917–924.
108. Shlipak M.G., Browner W.S., Noguchi H. et al. Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on

survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction // *Am J Med.* 2001. Vol. 110 (6). P. 425–433.

109. Shlipak M.G., Massie B.M. The clinical challenge of cardiorenal syndrome // *Circulation.* 2004. Vol. 110 (12). P. 1514–1517.

110. Shlipak M.G., Smith G.L., Rathore S.S. et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial // *J Am Soc Nephrol.* 2004. Vol. 15 (8). P. 2195–2203.

111. Shokoji T., Nishiyama A., Fujisawa Y. et al. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* 2003. Vol. 41 (2). P. 266–273.

112. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio-renal anemia syndrome // *Blood Purif.* 2004. Vol. 22 (3). P. 277–284.

113. Smilde T.D., Hillege H.L., Voors A.A. et al. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction // *Am J Cardiol.* 2004. Vol. 94 (2). P. 240–243.

114. 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. Vol. 47 (10). P. 1987–1996.

115. 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. Vol. 9 (1). P. 13–25.

116. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart // *Circulation.* 1996. Vol. 93 (4). P. 704–711.

117. Torre-Amione G., Young J.B., Colucci W.S. et al. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 2003. Vol. 42 (1). P. 140–147.

118. 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. Vol. 110 (12). P. 1620–1625.

119. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillere-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia // *Kidney Int.* 1996. Vol. 49 (5). P. 1304–1313.

120. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T. et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure // *J Immunol.* 1998. Vol. 161 (5). P. 2524–2532.

121. Witko-Sarsat V., Nguyen Khoa T., Jungers P. et al. Advanced oxidation protein products: oxidative stress markers and mediators of inflammation in uremia // *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1998. Vol. 28. P. 321–341.

122. 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. Vol. 1 (1). P. 9–16.

Получено: 25.11.09

Принято к печати: 18.02.10