



Суджаева О.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Влияние хронической болезни почек на прогноз у кардиологических пациентов: мифы и реальность

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.01.2025

Принята: 25.03.2025

Контакты: sujayeva@bk.ru

Резюме

В статье приведен обзор данных литературы, посвященный взаимосвязи между хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Отражены значение традиционных факторов риска (гипертонии, диабета, дислипидемии) у пациентов с ХБП и существующие подходы к их коррекции. С учетом опубликованных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и других сообществ (Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца – ACC/АНА, Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании – NICE, Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек – KDIGO) изложены подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска и лечению основных ССЗ (ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности) у пациентов с ХБП. Отдельное внимание уделено различиям между сложившейся клинической практикой и современными рекомендациями, имеющими достаточную доказательную базу и постоянно обновляющимися.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, прогноз, смертность, факторы риска, калькулятор, сердечно-сосудистый риск, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность

Sujoyeva V.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Impact of Chronic Kidney Disease on Predicting Cardiac Patients' Outcomes: Myths and Reality

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.01.2025

Accepted: 25.03.2025

Contacts: sujoyeva@bk.ru

Abstract

The article provides a literature review on associations between chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular diseases (CVD). The importance of conventional risk factors (hypertension, diabetes, and dyslipidemia) in patients with CKD and existing approaches to their correction are reflected. Based on published recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and other scientific communities (the American College of Cardiology / The American Heart Association – ACC/AHA, the National Institute for Health and Care Excellence – NICE, and Initiatives to Improve Global Kidney Disease Outcomes – KDIGO), approaches to cardiovascular risk stratification and major CVD (coronary artery disease and heart failure) treatment in CKD patients are outlined. Special attention is paid to discrepancies between established clinical practice and current recommendations having a sufficient evidence base and constantly updated.

Keywords: cardiovascular diseases, chronic kidney disease, prognosis, mortality, risk factors, calculator, cardiovascular risk, adverse cardiovascular events, coronary heart disease, heart failure

Кардиоренальная коморбидность находится в фокусе врачей-специалистов с XIX в. Ричард Брайт, британский врач, был первым, кто сообщил о связи хронической болезни почек (ХБП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Интерес к проблеме взаимосвязи ХБП с ССЗ то угасает, то разгорается, в зависимости от имеющихся на данный момент знаний о патофизиологии развития как кардиальных, так и почечных изменений, результатов новых эпидемиологических исследований о распространенности ССЗ и ХБП.

Согласно актуальным данным [2], пациенты с ХБП имеют повышенный сердечно-сосудистый риск (ССР): 50% всех пациентов с ХБП 4–5 стадии имеют ССЗ, а сердечно-сосудистая смертность составляет примерно 40–50% всех смертей у пациентов с прогрессирующей ХБП (стадия 4), а также с терминальной стадией 5 по сравнению с 26% в контрольной группе с нормальной функцией почек [3, 4].

Помимо высокого риска фатальных осложнений, связанных с атеросклерозом, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, сердечно-сосудистая смерть также является результатом сердечной недостаточности (СН) и фатальных аритмий, особенно на поздних стадиях ХБП [5]. В более чем 70 исследованиях у недиализных пациентов с ХБП коррекция классических и даже менее классических сердечно-сосудистых (СС)

факторов риска (ФР), таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и дислипидемия, не нейтрализовала влияние ХБП на ССР [6].

У 25–34-летних пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ежегодная смертность увеличивается в 500–1000 раз и соответствует таковой у 85-летней общей популяции [7]. В связи с этим крайне важным представляется доведение информации не только до врачей-специалистов (кардиологов, нефрологов), но и до оказывающих первичную медицинскую помощь врачей общей практики и терапевтов, которые имеют возможность выявлять как ССЗ, так и ХБП на начальных стадиях, когда эффективны профилактические вмешательства (в первую очередь влияние на общие для ХБП и ССЗ модифицируемые ФР). Тем не менее в отношении фармакологических вмешательств, обладающих доказанным нефропротективным эффектом (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и статины), именно у специалистов первичного звена существуют предубеждения из-за исторически укоренившихся заблуждений об опасности и даже вреде указанных вмешательств. На развенчании данных мифов с учетом современной изученности вопроса и наличия доказательной базы считаем целесообразным остановиться ниже.

Определение и классификация ХБП были введены Инициативой по качеству результатов лечения заболеваний почек Национального фонда почек в 2002 г. [8] и Международной группой по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек в 2004 г. [9]. ХБП определяется как анатомическое либо структурное повреждение почек (альбинурия/протеинурия, изменение осадка мочи, признаки патологии почек при инструментальном обследовании) и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², которые присутствуют в течение >3 месяцев и оказывают влияние на здоровье [8].

Поскольку появляется все больше доказательств, указывающих на постоянную связь между альбинурией и кардиоренальным риском в почечной и непочечной популяции [10], альбинурия считается прогностическим маркером сердечно-сосудистого, почечного риска и/или обоих [11]. Более высокие уровни альбинурии указывают на постепенное увеличение риска смертности независимо от СКФ [12].

В дополнение к традиционным СС ФР считается, что 2 основных механизма способствуют развитию ССЗ при ХБП. С одной стороны, почки могут выделять гормоны, ферменты и цитокины в ответ на повреждение или почечную недостаточность, что приводит к характерным изменениям в сосудистой системе. С другой стороны, медиаторы, связанные с ХБП, а также гемодинамические нарушения способствуют повреждению сердца [5].

В отношении подходов к стратификации ССР у пациентов с ХБП и влияния ХБП на исходы у пациентов с диагностированными ССЗ единая точка зрения отсутствует. В Руководстве Европейского общества кардиологов по профилактике (2021 г.) [13] умеренная ХБП (расчетная СКФ (рСКФ) 30–44 мл/мин/1,73 м² и отношение альбумин/креатинин (ОАК) <30 , или рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и ОАК 30–300, или рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и ОАК >300) относится к категории высокого ССР, т. е. риск смерти от ССЗ на протяжении 10 лет ≥ 5 и $<10\%$. Пациенты с тяжелой ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² и ОАК >30) относятся к категории очень высокого ССР – 10-летний риск смерти $\geq 10\%$.

В то же время Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) Соединенного Королевства (Великобритания) выступает за оценку риска с помощью инструмента QRISK и обновляет ее каждый год [14]. Шкала QRISK оценивает 10-летний риск ССЗ, включая ИМ, ИБС, инсульт. В калькулятор QRISK2 среди анализируемых факторов, неблагоприятно влияющих на ССЗ, вошла ХБП 4–5-й ст., в обновленную QRISK3 – ХБП 3–5-й ст. [14].

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2019 г. по первичной профилактике ССЗ [15] оценивается риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). При этом выделяется 4 категории ССР (низкий, пограничный, промежуточный, высокий), а ХБП (рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² с альбуминурией или без нее; без диализа или трансплантации почек) является модификатором ССР.

Вместе с тем решение о начале, способе и интенсивности лечения СС ФР (АГ, СД и дислипидемии), согласно всем рекомендациям упомянутых кардиологических сообществ, принимается на основе вычисленного ССР.

Традиционные СС ФР широко распространены у пациентов с ХБП, и их вклад в АССЗ особенно важен на ранних стадиях ХБП. АГ, инсулинорезистентность (ИР) / СД, дислипидемия и курение способствуют не только атеросклеротическим сердечно-сосудистым и цереброваскулярным нарушениям, но и прогрессированию ХБП из-за их воздействия на крупные (например, стеноз почечной артерии) и более мелкие (например, нефросклероз) сосуды почек (см. таблицу) [5].

Лечение АГ является неотъемлемой частью при лечении ХБП, как недавно подтвердили результаты исследования SPRINT, но оптимальное целевое артериальное давление (АД) у пациентов с ХБП по-прежнему остается предметом дискуссии [16].

Инициатива по качеству результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) создала рабочую группу для обзора руководства

Традиционные и нетрадиционные сердечно-сосудистые факторы риска при хронической болезни почек [5]

Conventional and non-conventional cardiovascular risk factors in CKD [5]

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП	Конкретные аспекты / варианты лечения по сравнению с популяцией без ХБП	Ссылка
Традиционные		
АГ	Оптимальное целевое артериальное давление еще не установлено	[16]
Дислипидемия	Характерный липидный профиль: гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности	[17]
Курение	–	
Гипергликемия	Интенсивный контроль за уровнем глюкозы полезен для предотвращения микрососудистых осложнений	[18]
Нетрадиционные		
Сосудистые кальцификаты	Лечение электролитного дисбаланса магнием	[19–21]
	Прием витамина К может быть полезным	[21]
Воспаление	Ингибирование провоспалительной эффекторной молекулы интерлейкина-1β (ИЛ-1β) канакинумабом после ИМ	[22]
Повышенная протеинурия	иРААС	[23]

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2021 г. по лечению АГ при ХБП [24]. Для общей взрослой популяции с ХБП KDIGO рекомендует целевое систолическое артериальное давление (САД) менее 120 мм рт. ст. на основе результатов исследования SPRINT и вторичных анализов исследования ACCORD-BP [25].

Вторичные комбинированные анализы исследований SPRINT и ACCORD-BP продемонстрировали аналогичное снижение первичного составного исхода ССЗ в исследовании SPRINT и стандартной гликемической группе исследования ACCORD-BP [26].

Еще одна нерешенная проблема лечения АГ при ХБП состоит в том, что с учетом имеющейся доказательной базы нет убедительных данных, позволяющих предложить нижний целевой порог для диастолического артериального давления (ДАД) при попытке достичь целевого САД <120–130 мм рт. ст. На сегодня, если у пациентов появляются симптомы при достижении интенсивно сниженного целевого САД, рекомендуется индивидуализация терапии [26]. В наблюдательных исследованиях участников SPRINT те испытуемые, у которых было более низкое ДАД, подвергались более высокому риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, но уровни ДАД, по-видимому, не отменяли положительного влияния интенсивного снижения САД на сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин в SPRINT [27, 28].

Врачи могут обоснованно предлагать менее интенсивную терапию по снижению АД пациентам с очень ограниченной продолжительностью жизни или симптомной постуральной гипотензией [24].

Рекомендовано начинать прием иРААС (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА)) лицам с высоким АД, ХБП и значительно повышенной альбуминурией (G1–G4, A3) без диабета (1B) [24].

Также рекомендовано начинать терапию иРААС (иАПФ или БРА) лицам с высоким АД, ХБП и умеренно повышенной альбуминурией (G1–G4, A2) без диабета (2C) [24].

У пациентов с высоким АД, ХБП и отсутствием альбуминурии, с диабетом или без него может быть целесообразным лечение с помощью иРААС (иАПФ или БРА) [24].

Существует мало исследований, проверяющих пользу иРААС у пациентов с ХБП, не вторичной по отношению к диабету и без протеинурии (особенно по сравнению с другими антигипертензивными средствами). Руководство KDIGO поддерживает этот практический пункт посредством обширной ссылки на исследование HOPE [29]. Однако HOPE было исследованием, проведенным у пациентов с повышенным ССР (и не обязательно с АГ) и сравнивавшим иАПФ с плацебо, а не с различными классами антигипертензивных средств.

Другие исследования, такие как ALLHAT, не обнаружили превосходства иРААС над блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиками в подгруппе участников с ХБП [30].

В исследовании AASK применение иАПФ (рамиприла) превосходило БКК (амлодипин) у пациентов с умеренной ХБП, но применение иАПФ не превосходило бета-адреноблокаторы (БАБ) по составному результату прогрессирования заболевания почек или смерти, а преимущество иАПФ по сравнению с БКК было в первую очередь отмечено в подгруппе участников с протеинурией [31].

Таким образом, диуретик или БКК будут одинаково разумны в качестве препарата первой линии для лечения высокого АД у пациентов с ХБП без диабета и без альбуминурии. Выбор антигипертензивного препарата первой линии должен основываться



на сопутствующих заболеваниях пациента, которые могут повлиять на решение о выборе подходящего класса. Пациентам с ХБП может потребоваться несколько различных классов антигипертензивных препаратов для достижения надлежащего контроля за АД.

Ингибиторы РААС следует назначать в максимально допустимой дозе, которая переносится пациентом, для достижения преимуществ, поскольку они были достигнуты в ходе испытаний с использованием этих доз. Эта практическая точка зрения применяется в первую очередь к пациентам с умеренной или сильно повышенной степенью протеинурии. Данная рекомендация не применяется к пациентам без протеинурии. Кроме того, лечение иРААС следует начинать с малой дозы, а затем титровать ее с тщательным контролем за функцией почек, калием и АД [24].

Вопреки бытующим мифам, рекомендовано продолжать терапию иАПФ или БРА, если уровень креатинина в сыворотке не поднимется более чем на 30% в течение 4 недель после начала лечения или увеличения дозы. Рассмотреть возможность уменьшения дозы либо отмены иАПФ или БРА при симптомной гипотензии / неконтролируемой гиперкалиемии, несмотря на медикаментозное лечение, либо для уменьшения симптомов уремии при лечении почечной недостаточности ($\text{pСКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$).

STOP-ACE представляет собой многоцентровое исследование, в котором у пациентов с ХБП 4-й или 5-й стадии случайным образом прекращали или продолжали прием иАПФ, БРА или обоих препаратов. Также были проведены наблюдательные исследования, которые показали, что продолжение ингибирования РААС может быть полезным даже для пациентов с ХБП 4-й или 5-й стадии, особенно в том, что касается связанного риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [32–34]. Индивидуализация терапии целесообразна при лечении пациентов с высоким АД и низкой функцией почек [24].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMR) эффективны для лечения рефрактерной гипертонии, но могут вызывать гиперкалиемию или обратимое снижение функции почек, особенно у пациентов с низкой СКФ. Именно вследствие этого AMR на практике не назначаются лицам с ХБП.

Рабочая группа KDOQI рекомендует избегать любой комбинации терапии AMR, иАПФ, БРА и прямого ингибитора ренина [24].

Рекомендовано проводить лечение взрослых с высоким АД и ХБП с целевым САД $< 120 \text{ мм рт. ст.}$ при хорошей переносимости, используя стандартизированное измерение АД в кабинете врача (2В) [24].

У пациентов с ХБП и СД рекомендован более интенсивный контроль за АД. Эта рекомендация в значительной степени основана на результатах исследования SPRINT, которое продемонстрировало более низкий риск смерти по любой причине при интенсивном целевом значении САД $< 120 \text{ мм рт. ст.}$ по сравнению со стандартным целевым значением САД $< 140 \text{ мм рт. ст.}$ в подгруппе с ХБП. SPRINT исключил пациентов с диабетом, хотя эффективность интенсивной антигипертензивной терапии у пациентов с преддиабетом была аналогична общему опыту [24].

Из стандартной гликемической группы исследования ACCORD-BP, в которой интенсивное целевое значение САД $< 120 \text{ мм рт. ст.}$ приводило к более низкому риску сердечно-сосудистых событий у лиц с СД 2-го типа, были исключены 12 пациентов с сывороточным креатинином $> 1,5 \text{ мг/дл}$ [24].

Метаанализы, поддерживающие интенсивный контроль за АД у пациентов с СД, включали несколько пациентов с ХБП. Рабочая группа KDOQI считает, что целевое значение САД <130 мм рт. ст. является более разумным для пациентов с диабетической ХБП [24].

Таким образом, в настоящий момент недостаточно данных о почечных исходах и смертности от всех причин, сбалансированных с неблагоприятными событиями из-за снижения САД <120 мм рт. ст. у пациентов с ХБП и СД. Неизвестно, может ли интенсивное снижение АД влиять на почечные исходы и смертность от всех причин, отличаться у пациентов с нормальной функцией почек или ХБП стадии 3а по сравнению с пациентами с более поздней стадией ХБП. Хотя рекомендация ACC/ANA по целевому показателю САД <130 мм рт. ст. у пациентов с ХБП и диабетом основана на аналогичных экстраполяциях рекомендации KDIGO, она потенциально является более разумным балансом известных рисков и преимуществ [35].

Реализация более интенсивного контроля за САД у пациентов с ХБП и диабетом создает несколько проблем. В исследовании SPRINT ХБП была независимым фактором риска неспособности достичь цели интенсивного АД [36]. Это наблюдение согласуется с клиническим опытом многих нефрологов и усугубляется высокой распространенностью рефрактерной гипертензии у пациентов с ХБП и диабетом [37].

Гипергликемия тесно связана с развитием и прогрессированием как ХБП, так и ССЗ. Улучшение гликемического контроля при СД 2-го типа в основном способствует снижению вероятности микрососудистых событий, таких как нефропатия, хотя различные исследования не показали значительного влияния на макрососудистые события. Так, исследование ADVANCE продемонстрировало на примерно 11 000 пациентов с диабетом 2-го типа, что интенсивный контроль за глюкозой по сравнению со стандартной терапией приводит к снижению комбинированного результата основных макрососудистых и микрососудистых событий, но этот эффект был в основном обусловлен снижением нефропатии без значительного влияния на макрососудистые события [38].

Исследование ACCORD [39] не смогло продемонстрировать, что лечение, направленное на практически нормальный гликемический контроль, снижает риск сердечно-сосудистых событий примерно у 10 000 пациентов с СД 2-го типа, а интенсивный контроль за уровнем глюкозы по сравнению со стандартным у пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа не оказал существенного влияния на показатели основных сердечно-сосудистых событий, смерти или микрососудистых осложнений в исследовании VADT, включавшем 1791 пациента [40].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), которые в настоящее время используются для лечения пациентов с СД 2-го типа, продемонстрировали беспрецедентные сердечно-сосудистые и почечные защитные эффекты. В исследованиях сердечно-сосудистых исходов, таких как EMPA REG OUTCOME [41], у более чем 7000 пациентов с ССЗ и СД 2-го типа сердечно-сосудистая смертность была значительно снижена в группе SGLT2.

С другой стороны, использование эмпаглифлозина (EMPA REG OUTCOME) [42] и канаглифлозина (CANVAS) [43] у пациентов с СД 2-го типа подтвердило замедление прогрессирования альбуминурии на 27–38% и сохранение рСКФ даже на поздних стадиях ХБП.

Положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость было также продемонстрировано в исследованиях сердечно-сосудистых исходов с канаглифлозином [43] и дапаглифлозином [44].

CREDENCE [45] стало первым исследованием III фазы с ингибитором SGLT2 у пациентов с СД 2-го типа с ХБП (n=4400): в течение 2,5 года канаглифлозин значительно снизил риск проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), удвоив сывороточный креатинин и увеличив смертность, вызванную почечной недостаточностью, на 33%.

В DAPA-CKD [44] дапаглифлозин привел к значительному снижению первичной составной конечной точки – устойчивому снижению СКФ $\geq 50\%$, почечной или сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу СН, а также снижению смертности по любой причине, независимо от наличия диабета.

Таким образом, ингибиторы SGLT2 улучшают функцию почек, регулируя реабсорбцию натрия почками, возникающую в результате этого гломерулярную гиперфильтрацию и гипертонию.

Учитывая выявленное положительное влияние ингибиторов SGLT2 у пациентов с ССЗ как с СД, так и без него, гипогликемические препараты этого класса вошли в обновленные версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению хронических коронарных синдромов (ХКС) 2024 г. [44]. Они рекомендованы пациентам с СД 2-го типа и ХКС для уменьшения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, независимо от исходного уровня HbA1c и от сопутствующего приема сахароснижающих препаратов (IA).

Согласно [44], ХБП увеличивает риск прогрессирования ИБС и связана с высокими показателями смертности из-за сердечно-сосудистых причин. Пациенты с ХБП имеют большую тяжесть и выраженность атеросклероза. Вместе с тем диагностика ХКС у пациентов с ХБП представляет собой серьезную и пока неразрешенную проблему. Так, неинвазивное диагностическое тестирование у пациентов с ХБП часто менее точно для объективизации поражения коронарного русла, а рекомендации, связанные с использованием фармакологической и интервенционной терапии, ограничены из-за недостаточной представленности пациентов с ХБП в клинических испытаниях [44].

Тщательная оценка соотношения риска и пользы необходима у пациентов с ХБП перед решением вопроса о назначении рентгеноконтрастных методов исследования: инвазивной коронароангиографии (ИКАГ), компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий (КТА КА) или неинвазивных тестов, требующих введения других нефротоксичных агентов.

Существующая ранее ХБП является основным ФР, связанным с пациентом, для развития острого повреждения почек (ОПП) при проведении вышеупомянутых диагностических тестов, а также при проведении интервенционных и кардиохирургических вмешательств на сердце и сосудах. И хотя оптимальная нефропротективная стратегия до сих пор не разработана, наибольшей доказательной базой по предотвращению ОПП обладает использование минимально необходимой общей дозы низкоосмолярных или изоосмолярных препаратов и достаточная пред- и постгидратация.

ХБП повышает риски, связанные как с аортокоронарным шунтированием (АКШ), так и с чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ).

Исследование ISCHEMIA-CKD [45] включало 777 пациентов с прогрессирующей ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или диализ) и ХКС с умеренной или тяжелой ишемией миокарда, выявленной с помощью стресс-теста. После медианного периода наблюдения в 2,2 года между группами наблюдалась разница в первичной составной конечной точке смерти или нефатального ИМ. Инвазивная стратегия была связана со значительно более высокой частотой инсульта, чем консервативная стратегия, и с более высокой частотой смерти или начала диализа.

Еще одна очевидная проблема, связанная с ухудшением прогноза у коронарных пациентов с ХБП, – менее очевидная польза антиагрегантных препаратов; напротив, они увеличивают риск кровотечений, что, возможно, перевешивает потенциальную пользу [46].

В анализе с сопоставлением показателей предрасположенности, включающем 5920 пациентов с ХБП (2960 пар), ЧКВ с использованием стентов с медикаментозным покрытием (DES) второго поколения показало снижение риска смерти, инсульта и повторной реваскуляризации через 30 дней по сравнению с АКШ. Однако ЧКВ было связано с более высоким риском повторной реваскуляризации в долгосрочной перспективе. Напротив, среди пациентов на диализе результаты были в пользу АКШ по сравнению с ЧКВ. Метаанализ 11 регистров выявил более низкие показатели смертности, ИМ и повторной реваскуляризации у АКШ по сравнению с ЧКВ среди пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Наблюдается заметное отсутствие крупных РКИ, сравнивающих методы реваскуляризации среди пациентов с ХБП [44].

У пациентов с ХБП наблюдается характерный атерогенный липидный профиль с выраженной гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при относительно невысоком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Влияние стратегий снижения уровня липидов на снижение ССР при ХБП зависит от тяжести ХБП. В исследовании SHARP (Исследование защиты сердца и почек) [47] изучался эффект симвастатина 20 мг/день по сравнению с симвастатином 20 мг/день плюс эзетимиб у 9438 пациентов с прогрессирующей ХБП без истории ИМ или коронарной реваскуляризации; было обнаружено значительное относительное снижение – на 17% – первичной конечной точки, сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации.

Напротив, исследование 4D (Deutsche Diabetes Dialysis Study) [48] и исследование AURORA [49] не смогли показать значительного снижения сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и нефатального инсульта при применении аторвастатина или розувастатина соответственно по сравнению с плацебо у пациентов, находящихся на гемодиализе. Эти данные свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистый эффект липидоснижающей терапии ослабевает у пациентов с низкой СКФ и ограничен/отсутствует у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе [50].

Еще одна проблема ведения пациентов с ССЗ и ХБП – недополучение оптимальной медикаментозной терапии, иногда из-за распространенных мифов. Так, крупное регистрационное исследование пациентов с острым ИМ показало, что пациенты с ХБП с меньшей вероятностью получали статины, БАБ и антиагрегантную терапию по сравнению с пациентами без ХБП, что также может способствовать существенно более высоким показателям смертности [51].



Текущие терапевтические возможности для пациентов с СН в значительной степени основаны на исследованиях сердечно-сосудистых исходов, в которых оценивалось влияние как медикаментозной, так и интервенционной терапии на снижение заболеваемости и смертности. Однако пациенты с ХБП были исключены из большинства клинических исследований СН, и рекомендации для пациентов с ХБП должны быть экстраполированы из анализов подгрупп. В 2023 г. опубликовано целевое обновление 2023 г. Рекомендаций ESC 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [52]. В этом обновлении представлены новые рекомендации по профилактике СН у пациентов с ХБП и СД 2-го типа. Предыдущие испытания показали эффективность БРА в профилактике СН у пациентов с диабетической нефропатией [53]. Как в документе KDIGO [54], так и в стандартах медицинской помощи при диабете Американской диабетической ассоциации 2022 г. указана необходимость назначения иАПФ или БРА у пациентов с ХБП, диабетом и гипертонией или альбуминурией [55].

На стадии симптомной СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40% в качестве терапии первой линии рекомендуется применение иАПФ и БАБ [55].

В Шведский регистр СН включено в общей сложности 2410 пациентов с СН со сниженной ФВ и ХБП (сывороточный креатинин 2,5 мг/дл или клиренс креатинина <30 мл/мин) с иРААС или без них [56]. У пациентов, принимавших иРААС, общая смертность была значительно ниже через 1 год по сравнению с пациентами без иРААС.

Последние полученные данные крупных испытаний подчеркивают преимущества терапии БАБ у пациентов с ХБП 3–4-й стадий с СН и ФВ ЛЖ <50%, синусовым ритмом [57].

Если у пациентов с СН со сниженной ФВ сохраняются симптомы, несмотря на лечение иАПФ и БАБ и если ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, показано введение АМР, но с особой осторожностью у пациентов с прогрессирующей ХБП. Спиронолактон и эплеренон улучшают прогноз у пациентов с СН со сниженной ФВ, и эта терапия эффективна у пациентов с СН и ХБП стадий 1–3 [58].

В исследовании DONAS 309 пациентов с ХБП стадии 5D были рандомизированы либо на 25 мг спиронолактона в день, либо только на стандартное лечение. По сравнению с контрольной группой комбинированная первичная конечная точка смертности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний была значительно снижена в группе спиронолактона [59].

В недавних плацебо-контролируемых исследованиях спиронолактон оказался безопасным в тщательно контролируемых поддерживающих когортах пациентов с ХБП 5-й стадии [60]. Поскольку спиронолактон увеличивал частоту умеренной, хоть и не тяжелой, гиперкалиемии у пациентов с ХБП 4–5-й стадий [60, 61], АМР формально по-прежнему противопоказаны при запущенной ХБП. Текущее исследование ALCHEMIST (ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial) изучает влияние альдостерона на сердечно-сосудистые исходы (включая СН) у пациентов на хроническом гемодиализе. Новые терапевтические стратегии с калийсвязывающими препаратами могут предоставить дополнительный вариант для пациентов с гиперкалиемией.

Диуретики показаны пациентам со II функциональным классом (ФК) СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) с задержкой

жидкости и, как правило, пациентам со стадией III–IV по классификации NYHA для снижения риска декомпенсации, однако данные, демонстрирующие прогностическое преимущество диуретиков в отношении смертности, отсутствуют [52, 55].

Если у пациентов, получающих комбинированную терапию иАПФ или БРА, БАБ и АМР, сохраняются симптомы СН, а иРААС хорошо переносятся, рекомендуется назначение ингибитора рецепторов ангиотензина/неприлизина [52, 55].

Ингибиторы неприлизина, такие как сакубитрил, – относительно новый класс препаратов, ингибируют фермент неприлизин, тем самым продлевая период полувыведения вазоактивных пептидов, таких как BNP (натрийуретический пептид типа В). Сакубитрил назначается в сочетании с валсартаном. Для препарата сакубитрил/валсартан было продемонстрировано снижение общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по сравнению с эналаприлом, и этот эффект также наблюдался у пациентов с ХБП 3–5-й стадий [62]. Таким образом, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина кажутся эффективными у пациентов с СН и ХБП [52, 55].

Терапия ингибитором I[f]-каналов ивабрадином может быть рассмотрена после того, как будет установлена максимально переносимая терапия БАБ. Доказательства для этой рекомендации получены из исследования SHIFT, которое показало значительное снижение комбинированной первичной конечной точки сердечно-сосудистой смертности или госпитализации из-за СН по сравнению с плацебо у пациентов, лечившихся ивабрадином [63]. Частота первичной конечной точки была одинаковой как у пациентов с ХБП (стадии 3–5), так и без нее.

Более 2/3 смертности на поздних стадиях ХБП являются результатом внезапной сердечной смерти (ВСС), которая в основном вызвана желудочковыми аритмиями. Частота ВСС составляет 59 смертей на 1000 пациенто-лет в популяции с ХБП стадии 5D, тогда как в общей популяции она составляет 1 смерть на 1000 пациенто-лет [5].

Пациенты с ХБП имеют четкие отличия от общей популяции с точки зрения патофизиологии и причины ВСС. В общей популяции >80% ВСС связаны с ИБС. Несмотря на то что у пациентов с ХБП 5D стадии высокая заболеваемость ИБС, частота ВСС непропорционально высока по сравнению с заболеваемостью ИБС. Более того, даже полная реваскуляризация может лишь частично снизить риск ВСС у пациентов с ХБП.

Согласно текущему уровню знаний, компоненты миокарда, кровеносные сосуды и кровь в целом вносят свой вклад в высокий риск у этих пациентов. Кроме того, сам диализ является фактором риска ВСС с самым высоким риском в течение первых 12 часов после диализа и после длительного периода без диализа. Потенциальные механизмы включают объем и внезапные сдвиги электролитов после диализа, а также перегрузку объемом и нарушение электролитов. Соответственно, пациенты с перитонеальным диализом, по-видимому, демонстрируют более низкий риск ВСС. На сегодня неинвазивные стратегии, такие как оценка вариабельности сердечного ритма, поздних потенциалов, дисперсии QT или чередования волн, не смогли адекватно предсказать риск ВСС у пациентов с диализом.

По сравнению с медикаментозной терапией (например, антиаритмическими препаратами) имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) приводят к значительному снижению смертности у пациентов с ССЗ в качестве первичной и вторичной профилактики, но пациенты с ХБП снова в основном исключались из проведенных исследований. Метаанализ эффективности и важности имплантации ИКД

показал, что у пациентов с ИКД и ХБП наблюдается повышенная смертность, и поэтому ценность имплантации ИКД в этой группе подвергается сомнению [64].

Несмотря на небольшое количество пациентов, находящихся на диализе в клинических исследованиях, текущие руководства рекомендуют первичную профилактическую имплантацию ИКД, если ФВ <35%. В настоящее время также неясно, в какой степени диализные пациенты с ФВ >35% имеют повышенный риск аритмии и могут ли они получить пользу от первичной профилактической имплантации ИКД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь между ХБП и ССЗ является доказанной и реализуется за счет множества патофизиологических механизмов. ХБП и ССЗ имеют общие традиционные СС ФР (курение, ожирение, АГ, СД и дислипидемия). Пациенты с ХБП имеют повышенный ССР, проявляющийся в виде ИБС, СН, аритмий и ВСС. Частота и распространенность сердечно-сосудистых событий значительно выше, начиная с ранних стадий ХБП по сравнению с общей популяцией. Пациенты с поздними стадиями ХБП имеют еще более высокий ССР. Сердечно-сосудистые заболевания, а не терминальные стадии заболевания почек (стадия 5 ХБП) являются основной причиной смерти в этой группе. ХБП вызывает системное хроническое провоспалительное состояние, способствующее процессам ремоделирования сосудов и миокарда, которые приводят к атеросклеротическим поражениям, кальцификации и старению сосудов, а также фиброзу миокарда и кальцификации клапанов сердца. ХБП имитирует ускоренное старение сердечно-сосудистой системы. Однако ССЗ часто остаются недодиагностированными и недолеченными у пациентов с ХБП. В свою очередь, ХБП не достаточно диагностируется у пациентов с ССЗ, особенно на начальных стадиях, когда эффективны профилактические мероприятия. Крайне важно, чтобы клиницисты различных специальностей (нефрологи, кардиологи, врачи общей практики и терапевты) осознали, что пациенты с ХБП являются группой с высоким риском развития ССЗ и неблагоприятных исходов, а у пациентов с ССЗ должна оцениваться ХБП. Необходимы дополнительные исследования, посвященные более глубокому пониманию стратификации ССР с учетом наличия ХБП, для разработки и внедрения профилактических и лечебных стратегий с целью снижения высокой заболеваемости и смертности указанной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev*. 1836 Jul 1;25(49):23–35.
2. Thompson S, James M, Wiebe N, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2504–2511. doi: 10.1681/ASN.2014070714
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017;389:1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
4. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143:1157–1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
5. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs*. 2001;24:695–725. doi: 10.1177/039139880102401004
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 suppl 3):S112–S119. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
7. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1–266.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089–2100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x

9. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–2081. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
10. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, et al. Subclinical kidney damage in hypertensive patients: a renal window opened on the cardiovascular system. Focus on microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:279–306. doi: 10.1007/5584_2016_85
11. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80:17–28. doi: 10.1038/ki.2010.483
12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484 Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458
13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007 Jul 21;335(7611):136. doi: 10.1136/bmj.39261.471806.55
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e563–e595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677 Erratum in: *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e647–e648. doi: 10.1161/CIR.0000000000000724 Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4):e59. doi: 10.1161/CIR.0000000000000754 Erratum in: *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e773. doi: 10.1161/CIR.0000000000000770
15. Roehm B, Weiner DE. Blood pressure targets and kidney and cardiovascular disease: same data but discordant guidelines. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:245–250. doi: 10.1097/MNH.0000000000000492
16. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L, et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2017;38:1597–1607. doi: 10.1093/eurheartj/ehx118
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
18. Ter Braake AD, Shanahan CM, de Baaij JHF. Magnesium counteracts vascular calcification: passive interference or active modulation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1431–1445. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309182
19. Salem S, Bruck H, Bahlmann FH, et al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am J Nephrol*. 2012;35:31–39. doi: 10.1159/000334742
20. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, et al. Slower progress of aortic valve calcification with vitamin K supplementation: results from a prospective interventional proof-of-concept study. *Circulation*. 2017;135:2081–2083. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027011
21. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Inhibition of interleukin-1 β by canakinumab and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2405–2414. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.490
22. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. 2016. Accessed February 25, 2021. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>
23. Drawz PE, Beddhu S, Ray Bignall II O.N., et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79(3):311–327.
24. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those without Diabetes Mellitus: Reconciling Results from ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 18;7(18):e009326. doi: 10.1161/JAHA.118.009326
25. King J.B., Berchie R.O., Derington C.G. et al. New Users of Angiotensin II Receptor Blocker–Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor–Based Antihypertensive Medication Regimens and Cardiovascular Disease Events: A Secondary Analysis of ACCORD-BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(17):e030311. DOI: 10.1161/JAHA.123.030311
26. Beddhu S, Chertow GM, Cheung AK. Influence of baseline diastolic blood pressure on effects of intensive compared with standard blood pressure control. *Circulation*. 2018;137:134–143.
27. Chang TI, Wei G, Boucher R. Baseline diastolic blood pressure and cardiovascular outcomes in SPRINT participants with chronic kidney disease. *Kidney360*. 2020;1:368–375.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
29. Rahman M, Ford CE, Cutler JA. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:989–1002.
30. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2719–2728.
31. Qiao Y, Shin J-I, Chen TK. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Int Med*. 2020;180:718–726.
32. Fu EL, Evans M, Clase CM. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:424–435.
33. Weir MR, Lakkis JJ, Jaar B. Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:873–884.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. 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:e13–e115.
35. Wang KM, Stedman MR, Chertow GM. Factors associated with failure to achieve the intensive blood pressure target in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Hypertension*. 2020;76:1725–1733.
36. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37:1797–1804.
37. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
38. Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122:844–846. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960138

39. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes November 26, 2015. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
41. Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, et al., on behalf of the EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Relationship Between Hypoglycaemia, Cardiovascular Outcomes, and Empagliflozin Treatment in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Eur Heart J*. 2020;41:209–17.
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
43. Vrints C, Andreotti F, Koskinas K, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
44. Bainey KR, Fleg JL, Hochman JS, et al. Predictors of outcome in the ISCHEMIA-CKD trial: Anatomy versus ischemia. *Am Heart J*. 2022 Jan;243:187–200. doi: 10.1016/j.ahj.2021.09.008
45. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:445–459. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007
46. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):785–794. e10. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012
47. Wanner C, Krane V, März W, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238–248. doi: 10.1056/NEJMoa043545
48. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177
49. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:263–275. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007
50. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1123–1149. doi: 10.1161/CIR.0000000000000183
51. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
52. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
53. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45:3075–90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
54. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2019;95:1304–17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
55. Edner M, Benson L, Dahlström U, et al. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:2318–2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehv268
56. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2893–2904. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.059
57. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492
58. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:528–536. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056
59. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al.; Hemodialysis Novel Therapies Consortium. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int*. 2019;95:973–982. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.034
60. Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, et al.; MiRENda Study Group. A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2019;95:983–991. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.025
61. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
62. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
63. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481–2488. doi: 10.1056/NEJMoa041489
64. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace*. 2009;11:1469–1475. doi: 10.1093/europace/eup282