

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Калиев К. Р.

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Данный обзор посвящен анализу особенностей лечения острого коронарного синдрома при присоединении почечной дисфункции.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, хроническая болезнь почек.

КОРОНАРДЫН КУРЧ СИНДРОМУНА БӨЙРӨКТҮН ИШИНИН БУЗУЛУШУ КОШУЛГАНДА ДАРЫЛОО ӨЗГӨЛӨЛҮКТӨРҮ

Калиев К. Р.

Мирсаид Миррахимов атындагы улуттук кардиология жана терапия борбору
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Бул макалада коронардын курч синдромуна бөйрөктүн бузулушу кошулганда дарылоо өзгөчөлүктөрү каралат.

Негизги сөздөр: коронардык курч синдрому, бөйрөктүн өнөкөт илдети.

TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME COMBINED WITH RENAL DYSFUNCTION

Kaliev K. R.

National center of cardiology and therapy named after academic Mirsaid Mirrakhimov
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. This review focuses on the analysis of features of the treatment of acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction.

Keywords: acute coronary syndrome, chronic kidney disease.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП), определяемая как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) $<60\text{мл/мин}/1.73\text{м}^2$, признана неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [1-5]. В ряде исследований продемонстрировали ухудшение прогноза при наличии почечной недостаточности (ПН) у пациентов острым коронарным синдромом (ОКС) как без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) [6-8], так и с элевацией сегмента ST (ОКСПСТ) [9,10]. В 2008г. Клаудио Ронко определил данный феномен как кардиоренальный синдром (КРС), когда острая или хроническая дисфункция одного органа может вызывать острую или хроническую дисфункцию в другом органе [11].

Определение хронической болезни почек, классификация

ХБП - снижение скорости клубочковой фильтрации $<60\text{мл/мин}/1.73\text{м}^2$ в течение трех или более месяцев. По данным последней рекомендации ХБП следует классифицировать по уровню СКФ (табл. 1) и степени альбуминурии (табл. 2), которые являются независимыми прогностическими показателями [12].

Дисфункция почек присутствует у 30-40% пациентов с ОКСБПСТ [13,14]. ХБП связана с неблагоприятным прогнозом [13-16] и является независимым предиктором ранней и поздней смертности, а также риска кровотечений у пациентов с ОКСБПСТ [14]. Риск смертности от сердечно-сосудистых причин увеличивается до 46% у пациентов со СКФ 60-90 мл/мин и до 131% у пациентов, СКФ которых составляет 30-60 мл/

Таблица 1
Классификация ХБП по уровню СКФ

Уровни СКФ	Функция почек	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
C1	Высокая и оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3б	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 2
Степени альбуминурии при ХБП

Категория	Скорость экскреции альбумина (мг/24 часа)	Альбумин/креатинин		Обозначение
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Оптимальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Высокая
A3	>300	>30	>300	Очень высокая

мин независимо от сочетания с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, в том числе с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [17,18]. Биомаркеры ХБП, такие как протеинурия, альбуминурия, расчетная СКФ [19-21], являются простыми и относительно дешевыми для выявления.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST и хроническая болезнь почек

В связи с недостатком пациентов с ОКСБПСТ и ХБП в известных клинических испытаниях, отсутствуют основные данные по изменению тактики лечения у данной группы больных в отличие от пациентов без почечной дисфункции. Тем не менее, учитывая высокий риск развития кровотечений, следует с осторожностью применять антикоагулянты.

Согласно данным из медицинских регистров, пациентов ХБП часто лечат большими дозами антитромбоцитарных препаратов, особенно ингибиторами рецепторов гликопротеинов (ГП) IIb/IIIa и антикоагулянтами, вследствие чего они более

склонны к кровотечениям. В то же время по данным ряда исследований аспирин может безопасно и эффективно применяться в общепринятой дозировке в процессе лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с почечной дисфункцией [22]. Как известно при ХБП должны контролироваться дозировки многих препаратов, которые главным образом или исключительно выделяются через почки. К данным препаратам относятся также эноксипарин, фондапаринукс, бивалирудин и ингибиторы ГП IIb/IIIa (табл.3).

При тяжелой сердечной недостаточности, когда фондапаринукс или эноксипарин противопоказаны, рекомендуется использовать нефракционированный гепарин (НФГ). Согласно регистру GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) НФГ не снижает риск кровотечений. У пациентов, получающих НФГ, замечено постепенное увеличение угрозы кровопотерь вместе с прогрессированием почечной дисфункции. Подобная тенденция была замечена и при использовании низкомолекулярного гепарина (НМГ) [23].

Рекомендации по использованию анитромботических препаратов у пациентов с почечной дисфункцией согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов

Антитромбоцитарные препараты	
Ацетилсалициловая кислота	Недостаток рекомендаций
Клопидогрель	Недостаток рекомендаций у пациентов ХБП
Прасугрель	Недостаток информации по снижению дозы у пациентов СКФ 30-60 мл/мин/1,73м ²
	Противопоказан у пациентов СКФ <30 мл/мин/1,73м ²
Тикагрелор	Коррекция не требуется у пациентов ХБП
Ингибиторы ГП IIb/IIIa	
Абциксимаб	Недостаток информации по использованию или снижению дозы у пациентов ХБП
Тирофибан	У пациентов ХБП доза должна быть уменьшена; у пациентов СКФ <30 мл/мин/ 1,73м ² доза составляет 50% от стандартной
Эптифибадит	С осторожностью использовать у пациентов ХБП. Требуется снижение дозы на 25% у пациентов СКФ <60 мл/мин/1,73м ²
	Противопоказан у пациентов СКФ <30 мл/мин/1,73м ²
Антикоагулянтная терапия	
Нефракционированный гепарин	Снижение дозы зависит от уровня АЧТВ
Эноксипарин и другие низкомолекулярные гепарины	У пациентов СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² доза снижается на 25%
	У пациентов СКФ <30мл/мин/1,73м ² противопоказан или требуется снижение на 50%
Фондапаринукс	Препарат выбора у пациентов СКФ 30-60мл/мин/1,73м ²
	Противопоказан у пациентов СКФ <30мл/мин/1,73м ²
Бивалирудин	У пациентов СКФ 30мл/мин/1,73м ² скорость инфузии следует уменьшить до 1,0 мг/кг/час

Положительные стороны использования НФГ у пациентов ХБП в сравнении с другими антикоагулянтами связаны с более упрощенным контролем антикоагулянтной активности, основанной на уровне активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), и его быстрой нейтрализации в случае кровотечения. Безопасность фондапаринукса в отличие от эноксипарина у пациентов ХБП, подтверждает значительный низкий риск кровотечений, продемонстрированных в исследовании OASIS-5. В работе PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) тикагрелор показал значительное снижение случаев ишемических событий и смертности без увеличения шанса больших кровотечений по сравнению с клопидогрелем [24,25]. Предполагалось, что клопидогрель,

который метаболизируется в печени, не требует регулирования дозы у пациентов с почечной недостаточностью (ПН). Однако, исследование Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) продемонстрировало снижение эффективности клопидогреля у пациентов ХБП легкой и умеренной степени и что, этот результат не связан с увеличением кровотечений в данной группе [26].

Анализ данных от больших регистров и клинических испытаний относительно ОКСБПССТ показывает улучшение прогноза у пациентов от умеренной ХБП до терминальной стадии ПН после инвазивной терапии [27,28].

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST и хроническая болезнь почек

Падение СКФ увеличивает риск

серьезных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с лицами без нарушений почечной функции [29]. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м² обнаружено приблизительно у 40% пациентов с ОКСПССТ. Вместе с прогрессированием почечной дисфункции увеличивается опасность серьезных осложнений, таких как кардиогенный шок, аритмии, атриовентрикулярные блокады и сердечная недостаточность. Плохой прогноз также связан с фактом, что ХБП обычна у лиц пожилого возраст, и они часто одновременно страдают диабетом, коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью [27].

Клиническая картина острого инфаркта миокарда (ОИМ) может быть атипичной при ПН, как и при сахарном диабете. Дополнительной проблемой являются, используемые в общей практике маркеры некроза миокарда у пациентов ХБП, которые обладают низкой прогностической ценностью [30,31]. Лечение ОИМ у пациентов ХБП незначительно отличается от пациентов с нормальной почечной функцией. На современном этапе сохраняются вопросы касательно лечения пациентов ХБП на ранней фазе ОКСПССТ. Тактика реперфузионной терапии у больных ОКС в сочетании ХБП является более сложной, чем в общей популяции. Несколько исследований показали, что, несмотря на высокий риск осложнений у пациентов ОКС, реваскуляризация у больных ХБП улучшает долгосрочный прогноз, тем не менее, отсутствуют крупные клинические испытания, подтверждающие пользу реваскуляризации [27,32,33]. Применение коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики у больных ОКС повышают долгосрочную выживаемость, но при этом увеличивается госпитальная летальность и риск осложнений [34]. Фибринолитическая терапия связана с увеличением частоты инсультов и больших кровотечений у пациентов почечной дисфункцией [35]. В исследовании GRACE более 12000 пациентов ОКСПССТ было показано повышение смертности пятикратно у больных умеренной почечной дисфункцией (СКФ 30-59 мл/мин/1.73м²) и десятикратно у больных тяжелой почечной дисфункцией (СКФ <30 мл/мин/1.73м²) [35-39]. Несмотря на высокий риск развития осложнений, больные ОКСПССТ с почечной дисфункцией редко получают реперфузионную терапию. Это связано с исключением данной группы больных из рандомизированных клинических испытаний

[40] и отсутствием руководств по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных ХБП.

Терапия внутривенными антагонистами ГП IIb/IIIa у пациентов ХБП связана с высокой угрозой кровотечений, хотя значительно снижает риск внутрибольничной смертности. В данной группе больных рекомендуется использование НФГ под контролем АЧТВ. Также необходимо помнить, что ингибиторы АПФ и сартаны могут усугубить ПН [27-29,41].

Общие принципы длительного лечения

В длительной терапии при ОИМ используют антитромбоцитарную терапию, статины и бета-блокаторы [31,42]. Согласно исследованиям у пациентов ХБП аспирин широко не применяется, главным образом, из-за опасений кровотечения. В изучении Скотт Райта и соавт. [43] аспирин применялся только у 61% диализных пациентов и 74% пациентов со СКФ <30 мл/мин в сравнении с 89% пациентов без падения СКФ. Британское исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) показало, что использование низких доз аспирина (100 мг) при тяжелой ХБП (преддиализная, диализная или функционирующая пересаженная почка) повышает риск малых кровотечений в три раза, а также оказывает влияние на частоту больших кровотечений [44]. Мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) показал, что низкие дозы аспирина (75-160 мг) эффективны также как и высокие дозы (325мг) для вторичной профилактики коронарной болезни сердца у пациентов с ХБП и терминальной стадией ПН [45]. Более того, в другом исследовании, включавшем 1000 пациентов с терминальной стадией ПН и 145000 пациентов без терминальной ПН, которые перенесли ОИМ, эффективность аспирина в отношении 30-дневной смертности была идентична показателям у пациентов с нормальной почечной функцией [46]. Другой ретроспективный анализ продемонстрировал снижение частоты ОКСПССТ у пациентов СКФ <60 мл/мин при использовании аспирина, когда отношение шансов (ОШ) составило 0.5, с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0.2-1.0, $p=0.05$ [47].

Не установлена эффективность антиагрегантной терапии парентеральных ингибиторов ГП IIb/IIIa у пациентов ХБП. В исследовании ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrin Therapy)

[48] выяснено, что лечение эптифибатином во время чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов ХБП снижалась частота событий коронарной болезни сердца и необходимость реваскуляризации в сроки более чем 12 месяцев. Такие же показатели были у пациентов без ХБП. Кроме того, в данном исследовании не увеличивался риск кровотечений [48]. Однако, Розарио Фримен и соавт. [49] продемонстрировали удвоения риска больших кровотечений после использования ГП IIb/IIIa. Несмотря на неблагоприятные события, они заметили снижение внутригоспитальной смертности от ОКС у пациентов ХБП (с расчетной СКФ <60мл/мин) [49]. Также субанализ исследования TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome) [50] показал, что пациенты с низким клиренсом креатинина имеют больше ишемических событий и кровотечений. Кроме того, исследование PROTECT (Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy) и CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Registry продемонстрировали рост угрозы кровотечений у пациентов, получавших высокие дозы ингибиторы ГП IIb/IIIa (ОШ: 1.36; 95% ДИ: 1.10-1.68), что дополнительно

увеличивался у пациентов с ПН (ОШ: 4.12; 95% ДИ: 2.65-5.75) [51, 52].

Использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) согласно рекомендациям показано всем пациентам с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией или ХБП в течение 24 часов при отсутствии противопоказаний [53,54]. Ингибиторы АПФ следует использовать для предупреждения повторных ишемических событий [55]. Исследование Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) показал одинаковый результат снижения сердечно-сосудистых событий при лечении рамиприлом пациентов как с ХБП, так и с нормальной функцией почек [56]. Бета-блокаторы также показаны для всех пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка $\leq 40\%$ [57,58].

Терапию статинами следует назначать вскоре после поступления в стационар [59]. Установлены целевые значения липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л [60]. Специальный анализ исследований по снижению липидов у пациентов легкой ХБП обнаружил, что эффекты статинов сопоставимы с теми эффектами, которые наблюдались у пациентов с нормальной функцией почек [61,62].

Дозирование некоторых лекарственных средств при ОКС показаны в таблице 4.

Таблица 4
Требования по дозировке препаратов с учетом СКФ [63-65]

Препарат	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)	Дозы (в процентах от обычной дозировки) в зависимости от уровней СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		
			>50	10-50	<10 (в дни диализа)
Ингибиторы АПФ					
Эналаприл	2,5 мг 2 р/сут	10-20 мг 2 р/сут	100	50-75	50
Рамиприл	2,5 мг/сут	5 мг/сут	100	50-75	25-50
Каптоприл	6,25 мг 3 р/сут	50 мг 3 р/сут	100	75	50
Бета блокаторы					
Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут	100	75	50
Карведилол	3,125 мг 2 р/сут	25-50 мг 2 р/сут	100	100	100
Статины					
Аторвастатин	10 мг/сут	10-80 мг/сут	100	100	50 (от стартовой дозы)
Симвастатин	10 мг/сут	20-40 мг/сут	100	100	50 (от стартовой дозы)

Заключение

ОКС без подъема сегмента ST и ОКССПСТ часто встречаются у пациентов ХБП. Хотя результаты многочисленных исследований и мета-анализов противоречивы, дозы препаратов должны быть протитрованы, чтобы избежать неблагоприятных эффектов. Стандартные процедуры также должны быть реализованы у пациентов ХБП, у которых польза перевешивает риск [33,66,67].

Литература:

1. M. J. Sarnak, A. S. Levey, A. C. Schoolwertp et al. *Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation* 2003; 42 (5): 1050-1065.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements* 2013; 3 (5): 259-305.
3. Г. Арутюнов, Т. Чернявская. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертонией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики. *Артериальная гипертония* 2005; 3: 2-7.
4. О. Кузьмин. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы. *Нефрология* 2007; 11 (1): 28-29.
5. Е. Макеева, А. Шутов, В. Серов и др. Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и стоимость стационарного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2010; 14 (2): 21-55.
6. S. Spilner, S. Inverso, M. Cohen et al. *Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. American Heart Journal* 2003; 146 (1): 33-41.
7. J. Januzzi, C. Cannon, P. DiBattiste et al. *Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). The American Journal of Cardiology* 2002; 90 (11): 1246-1249.
8. C. Gibson, R. Dumaine, E. Gelfand et al. *Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. European Heart Journal* 2004; 25 (22): 1998-2005.
9. C. Gibson, D. Pinto, S. Murphy et al. *Association of creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42 (9): 1535-1543.
10. F. Rodrigues, R. Bruetto, U. Torres et al. *Effects of kidney disease on acute coronary syndrome. Clinical Journal of the Society Nephrology* 2010; 5 (8): 1530-1536.
11. Ronco C. *Cardiorenal syndromes: definition and classification. Contributions to Nephrology* 2010; 164: 33-38.
12. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements* 2013; 3 (5): 1-150.
13. D. Hasdai, S. Behar, L. Wallentin et al. *A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. European Heart Journal* 2002; 23 (15): 1190-1201.
14. I. Goldenberg, I. Subirana, V. Boyko et al. *Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. Archives of Internal Medicine* 2010; 170 (10): 888-895.
15. B. Franczyk-Skóra, A. Gluba, M. Banach et al. *Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. BMC Nephrology* 2012; 13: 162.
16. Ю. Вялкина, С. Шалаев. Клиренс креатинина в долгосрочном прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Клиническая нефрология* 2011; 2: 27-30.
17. W. Couser, M. Riella. *World Kidney Day 2011 – Protect your kidneys, save your heart. Archives of Medical Science* 2011; 7 (1): 1-4.
18. R. van Domburg, S. Hoeks, G. Welten, et al. *Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19 (1): 158-163.
19. J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska, J. Malyszko, et al. *Markers of kidney function in the elderly in relation to the new CKD-EPI formula for estimation of glomerular filtration rate. Archives of Medical Science* 2011; 7 (4): 658-664.
20. Н. Мухин, Г. Арутюнов, В. Фомин. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клиническая нефрология* 2009; 1: 5-10.
21. D. Nair, S. Mehta, D. Mikhailidis. *Assessing renal function – searching for the perfect marker continues! Archives of Medical Science* 2011; 7 (4): 565-567.
22. W. Coats, S. Baig, M. Alpert, K. Aggarwal. *Manage-*

ment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Advances in Peritoneal Dialysis* 2009; 25: 125-128.

23. J. Collet, G. Montalescot, G. Agnelli et al. Non-ST segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. *The Global Registry of Acute Coronary Events. European Heart Journal* 2005; 26 (21): 2285-2293.

24. S. James, A. Budaj, P. Aylward et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122 (11): 1056-1067.

25. M. Kowalczyk, M. Banach, D. Mikhailidis et al. Ticagrelor: a new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? *Medical Science Monitor* 2009; 15 (12): MS24-30.

26. P. J. Best, S. R. Steinhubl, P. B. Berger et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *American Heart Journal* 2008; 155 (4): 687-693.

27. B. Franczyk-Skóra, A. Gluba, M. Banach et al. Acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Current Vascular Pharmacology* 2013; 11 (5): 758-767.

28. C. Hamm, J. Bassand, S. Agewall et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 32 (23): 2999-3054.

29. Н. А. Мухин. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив* 2007; 6: 5-10.

30. C. R. Swanepoel. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular disease. *SA Heart Journal* 2007; 4 (3): 38-43.

31. A. Mercado, H. Lai, W. Aronow et al. Reduction in atherosclerotic events: a retrospective study in an outpatient cardiology practice. *Archives of Medical Science* 2012; 8 (1): 57-62.

32. K. Szummer, P. Lundman, S. Jacobson et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *Journal of Internal Medicine* 2010. 268 (1); 40-49.

33. C. Fox, P. Muntner, A. Chen et al. Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. Use

of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121 (3): 357-365.

34. J. Rhee, S. Wiviott, B. Scirica et al. Clinical Features, Use of Evidence-Based Therapies, and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Chronic Kidney Disease Following Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clinical Cardiology* 2014; 37 (6): 350-356.

35. C. Medi, G. Montalescot, A. Budaj et al. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). *JACC: Cardiovascular Intervention* 2009; 2 (1): 26-33.

36. C. Meisinger, A. Doring, H. Lowel. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *European Heart Journal* 2006; 27 (10): 1245-1250.

37. L. Szczech, P. Best, E. Crowley et al. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 2002; 105 (19): 2253-2258.

38. P. McCullough, S. Soman, S. Shah et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36 (3): 679-684.

39. J. Beattie, S. Soman, K. Sandberg et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 37 (6): 1191-1200.

40. S. Coca, H. Krumholz, A. Garg et al. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296 (11): 1377-1384.

41. А. Николаев, В. Ермоленко. Место блокаторов РАС в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2012; 12 (1): 8-12.

42. H. Lai, W. Aronow, A. Mercado et al. Risk factor reduction in progression of angiographic coronary artery disease. *Archives of Medical Science* 2012; 8 (3): 444-448.

43. R. Wright, G. Reeder, C. Herzog et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137 (7): 563-570.

44. C. Baigent, M. Landray, C. Leaper et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 45 (3): 473-484.

45. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 2002; 324 (7329): 71-86.
46. A. Berger, S. Duval, H. Krumholz. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42 (2): 201-208.
47. A. Sciahbasi, R. Arcieri, M. Quarto et al. Impact of chronic aspirin and statin therapy on presentation of patients with acute myocardial infarction and impaired renal function. *Preventive Cardiology* 2010; 13 (1): 18-22.
48. D. Reddan, J. O'Shea, I. Sarembok et al. Treatment effects of eptifibatide in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT Trial). *American Journal of Cardiology* 2003; 91 (1): 17-21.
49. R. Freeman, R. Mehta, W. Al Badr et al. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41 (5): 718-724.
50. P. Berger, P. Best, E. Topol et al. The relation of renal function to ischemic and bleeding outcomes with 2 different glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome (TARGET) trial. *American Heart Journal* 2005; 149 (5): 869-875.
51. A. Kirtane, G. Piazza, S. Murphy et al. Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatide: observations from the PROTECT-TIMI- 30 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47 (12): 2374-2379.
52. K. Alexander, A. Chen, M. Roe et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294 (24): 3108-3116.
53. S. Basra, P. Tsai, N. Lakkis. Antiplatelet and antithrombotic therapy in ACS patients with CKD: antiplatelet and antithrombotic drugs. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58 (22): 2263-2269.
54. C. Torp-Pedersen, L. Kober. Effects of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced LVEF after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999; 354 (9172): 9-12.
55. G. Dagenais, J. Pogue, K. Fox et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368 (9535): 581-588.
56. J. Mann, H. Gerstein, J. Pogue et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134(8): 629-636.
57. ONTARGET Investigators, S. Yusuf, K. Teo, J. Pogue et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358 (15): 1547-1559.
58. J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *European Heart Journal* 2004; 25 (15): 1341-1362.
59. M. Stepien, M. Banach, D. Mikhailidis et al. Role and significance of statins in the treatment of hypertensive patients. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25 (8): 1995-2005.
60. C. Cannon, E. Braunwald, C. McCabe et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350 (15): 1495-1504.
61. N. Edwards, R. Steeds, C. Ferro et al. The treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *QJM* 2006; 99 (11): 723-736.
62. V. Athyros, A. Hatzitolios, A. Karagiannis et al.; IMPERATIVE Collaborative Group. Improving the implementation of current guidelines for the management of major coronary heart disease risk factors by multifactorial intervention. The IMPERATIVE renal analysis. *Archives of Medical Science* 2011; 7 (6): 984-992.
63. M. Munar, H. Singh. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *American Family Physician* 2007; 75 (10): 1487-1496.
64. R. Scarpioni, M. Ricardi, V. Albertazzi et al. Treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease: Effectiveness and safety of statins. *World Journal of Nephrology* 2012; 1 (6): 184-194.
65. В. Мусеев, Н. Мухин, Ж. Кобалава и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая нефрология* 2014; 2: 4-29.
66. B. Franczyk-Skóra, A. Gluba, M. Banach et al. Treatment of non-ST-elevation myocardial infarction and ST-elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Archives of Medical Science* 2013; 9 (6): 1019-1027.
67. G. Marenzi, A. Cabiati, E. Assanelli. Chronic kidney disease in acute coronary syndromes. *World Journal of Nephrology* 2012; 1 (5): 134-145.