

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ЦЕРЕБРОКАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛА А В СОЧЕТАНИИ С ИНДАПАМИДОМ

Шеметова В. Г.², Орлова Г. М.¹, Небесных А. Л.¹, Марханова Е. С.¹

Цель. Оценка развития кардио- и цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек, оценка органопротективного действия периндоприла в сочетании с индапамидом (препараты Нолипрел А и Нолипрел А форте).

Материал и методы. Осуществлено трехлетнее проспективное наблюдение 52 амбулаторных больных с АГ. Диагноз ХБП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDOQI, 2002. Все пациенты получали антигипертензивную терапию с включением Нолипрела в дозе 2,5 + 0,625 мг (Нолипрел А) — (10) или в дозе 5 + 1,25 мг (Нолипрел А форте) — (42). Группа сравнения — 25 пациентов, получающих антигипертензивную терапию без Нолипрела.

Первичной конечной точкой считали развитие ХБП или достижение следующей, более тяжелой стадии ХБП. Вторичные точки: кардио- или цереброваскулярное событие (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака).

Результаты. В группе пациентов, принимавших комбинацию периндоприла А с индапамидом, первичная конечная точка достигнута у 12 (23%) больных, в группе без данной комбинации достижение конечной точки зарегистрировано у 12 (48%) пациентов, $p=0,05$. Регресс тяжести ХБП зарегистрирован у 5 (15,15%) пациентов в основной группе, и ни у одного больного с исходной ХБП в группе сравнения.

В основной группе с ХБП кардиocereбральные события произошли у 11 (33,3%) пациентов, в группе без почечного поражения 1 (5,25%) пациент имел кардиocereбральное событие, $p<0,05$. Между основными группами и группой сравнения также обнаруживаются существенные различия в частоте инфаркта миокарда и ишемического инсульта: 12 (23%) против 14 (56%), $p=0,009$. В группе пациентов, не получавших комбинацию периндоприла А с индапамидом, кардиоваскулярные события происходят почти в 10 раз чаще, чем в основной группе без ХБП, и почти в 2 раза чаще, чем в группе больных с ХБП, принимающих данную комбинацию.

Заключение. Проспективное наблюдение обнаружило более высокую частоту развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки,

а также кардиоваскулярного события в группе пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с группой пациентов без почечного поражения. Динамическое наблюдение за больными с АГ, использование комбинации периндоприла с индапамидом (Нолипрел А, Нолипрел А форте) позволяет достичь антигипертензивной и органопротективной цели.

Российский кардиологический журнал 2014, 8 (112): 38–42

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, кардиocereбральное событие, Нолипрел А, Нолипрел А форте.

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск; ²Медицинская автономная некоммерческая организация — Лечебно-диагностический центр, Ангарск, Россия.

Шеметова В. Г. — к.м.н., зав. терапевтическим отделением, Орлова Г. М.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Небесных А. Л. — аспирант кафедры госпитальной терапии, Марханова Е. С. — аспирант кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vicgal@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, МАУ — микроальбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, NGAL — липокаин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов.

Рукопись получена 18.04.2014

Рецензия получена 25.04.2014

Принята к публикации 15.05.2014

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CEREBROCARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION: RESULTS OF PERINDOPRIL A USAGE WITH INDAPAMID

Shemetova V. G.², Orlova G. M.¹, Nebesnykh A. L.¹, Markhanova E. S.¹

Aim. To evaluate the development of cardio- and cerebrovascular complications in arterial hypertension depending on presence or absence of kidney injury, to evaluate organoprotective activity of perindopril with indapamide (the medications Nolicrel A and Nolicrel A Forte).

Material and methods. The three-year prospective investigation has been performed on 52 outpatients with AH. The diagnosis of CKD was set according to KDOQI 2002 guidelines. All patients received antihypertensive therapy with Nolicrel 2,5 + 0,625 mg (Nolicrel A) — (10) or 5 + 1,25 mg (Nolicrel A Forte) — (42). Control group — 25 patients on antihypertensive treatment without Nolicrel.

Primary endpoint was the development of CKD or worsening of already persisting CKD to the next stage. Secondary endpoints: cardio- and cerebrovascular accident (myocardial infarction, ischemic stroke, transitory ischemic attack).

Results. In the group of therapy with combination of perindopril A with indapamide primary endpoint was reached by 12 (23%) patients, in the group without this combination in 12 (48%) patients, $p=0,05$. Regression of severity of CKD was marked in 5 (15,5%) patients in the main group and in no one in comparison group.

In the main group with CKD the cardiocerebral events occurred in 11 (33,3%) patients, in the group without kidney injury in 1 (5,25%) patient had cardiocerebral

event, $p<0,05$. Between the main and the comparison groups there are also significant differences by the prevalence of myocardial infarction and ischemic stroke: 12 (23%) vs. 14 (56%), $p=0,009$. In the group of patients not taken combination of perindopril A with indapamide, cardiovascular accidents occur almost 10 times more often than in the main group without CKD, and almost 2 times more often than in CKD group with drug combination.

Conclusion. Prospective observation has shown higher prevalence of ischemic stroke and transient ischemic attack, and cardiovascular accidents in the group of patients with chronic kidney disease comparing to the group without kidney injury. Dynamic observation of the AH patients, use of perindopril+indapamide combination allows to reach antihypertensive and organoprotective aim.

Russ J Cardiol 2014, 8 (112): 38–42

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, cardiocerebral event, Nolicrel A, Nolicrel A forte.

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk; ²Medical Autonomic Non-commercial Organization — Centre for Treatment and Prophylaxy, Angarsk, Russia.

Существуют разноречивые мнения о частоте почечного поражения при артериальной гипертонии (АГ). По данным Российского регистра заместительной почечной терапии (ЗПТ), гипертонический нефросклероз как причина терминальной хронической почечной недостаточности находится на 5 месте [1]. Орловой Г. М. (2007) в прибайкальском регионе обнаружено 1,2% больных с гиперкреатинемией в популяции больных с эссенциальной АГ [2]. Наше более позднее исследование (2012) установило частоту почечного поражения, диагностируемого в соответствии с рекомендациями K-DOQI (2002), у больных с АГ — 62%. Высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП) ассоциирован со следующими факторами: возраст старше 60 лет, систолическое АД 150 мм рт.ст. и выше, длительность АГ больше 10 лет, индекс коморбидности Чарстона 3 балла и выше [3]. Выявление высокой частоты ХБП у больных с АГ диктует необходимость своевременной и адекватной нефропротекции. В настоящее время актуальным является не только своевременная диагностика почечного поражения и назначение адекватной нефропротекции, но и оценка эффективности мероприятий, препятствующих прогрессированию ХБП, развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Многочисленные исследования убедительно показали, что ХБП является фактором риска ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. Менее определена взаимосвязь заболеваний почек и развития ишемического инсульта (ТИА). В ряде исследований показано, что почечная дисфункция является фактором риска нарушения мозгового кровообращения независимо от локализации мозгового сосудистого события или наличия других факторов риска, таких как артериальная гипертония, диабет и альбуминурия [4, 5]. По данным Vos M. J. et al., снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин — сильный фактор риска для геморрагического, но не ишемического инсульта [6]. A Garg A. X. et al. в своих исследованиях продемонстрировали отсутствие ассоциаций между ХБП и цереброваскулярными заболеваниями [7].

Одной из целей нашего исследования была оценка развития кардио- и цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертонией в зависимости от наличия или отсутствия поражения почек как органа-мишени.

Другая цель исследования заключалась в оценке органопротективного действия периндоприла — блокатора ренин-ангиотензиновой системы, обладающего высокой тканевой афинностью, — в сочетании с индапамидом (препараты Нолипрел А, Нолипрел А форте).

Для достижения этих целей осуществлено проспективное наблюдение амбулаторных больных с АГ.

Материал и методы

В проспективное исследование длительностью 3 года случайным образом включено 59 пациентов с АГ 2–3 стадии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Всем пациентам проведено обследование: тест на микроальбуминурию (МАУ), общеклинический анализ мочи, биохимическое исследование крови с обязательным определением уровня креатинина, расчет СКФ по формуле MDRD. Микроальбуминурией считался уровень 20 мг/л и выше. У 48 пациентов с помощью метода иммуноферментного анализа с реагентами БиоХимМан — R&D определен уровень липокаина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (NGAL), в крови и моче. Нормой считали уровень NGAL в крови 37–106 нг/мл, в моче 0,7–9,8 нг/мл.

Диагноз ХБП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDOQI, 2002. Целевым уровнем АД считали 130/85 мм рт.ст.

Хроническая болезнь почек обнаружена у 33 больных (группа ХБП+), 26 больных не имели почечного поражения (группа ХБП-). В дальнейшем связь с 7 пациентами из группы ХБП была утрачена, в связи с чем исследование завершили 52 пациента. Среди них мужчин 21 (40,4%), средний возраст которых составил 62,0±8,6 л (без различий между женщинами и мужчинами). Группы ХБП+ и ХБП- существенно отличались по возрасту пациентов: 68,5±8,7 лет против 55,1±8,5 лет, $p=0,001$). Сравнимые группы отличались также по длительности АГ: 20 (10;30) лет против 10 (4;19) лет, $p=0,004$.

Все пациенты получали комбинацию периндоприл А + индапамид: 10 пациентов — в дозе 2,5+0,625 мг (Нолипрел А), остальные — в дозе 5+1,25 мг (Нолипрел А форте). 19 пациентов для достижения антигипертензивного эффекта принимали дополнительно препараты других групп: 11 больных — бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов — 5 больных, агонисты имидазолиновых рецепторов 3 больных. Комбинированная трехкомпонентная антигипертензивная терапия (Нолипрел А или Нолипрел А форте + бета-блокатор + агонист имидазолиновых рецепторов) применялась для лечения 3 пациентов.

Частота визитов составила 1 раз в 3 месяца. Во время визита осуществлялся опрос больного, физикальное обследование, уточнялась функция почек. Первичной конечной точкой считали развитие ХБП (в группе ХБП-) или достижение следующей более тяжелой стадии ХБП (в группе ХБП+). Вторичные точки: кардио- или цереброваскулярное событие (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака).

Формирование и включение в исследование группы сравнения больных, не получающих адек-

Таблица 1

Сравнительная характеристика АГ и почечной функции у больных с АГ в начале исследования

Признак	ХБП+1 N=10	ХБП+2 N=23	Вся группа ХБП+ N=33	Вся группа ХБП- N=19	P1-4	P2-4	P3-4
	1	2	3	4			
Медиана САД, мм рт.ст.	135 [130;160]	155 [130;160]	150 [130;160]	130 [130;150]	>0,05	<0,001	0,002
Больные с САД 160 мм рт.ст. и > (абс., % к п по столбцу)	4 40	13 56,5	17 51,5	5 26,3	>0,05	0,004	0,006
Креатинин крови, ммоль/л	0,10±0,03	0,25±0,04	0,116±0,03	0,093±0,012	>0,05	<0,001	0,005
СКФ, мл/мин	65±8,1	52,4±7,3	55,7±9,2	69,1±8,4	>0,05	<0,001	<0,001

ватной нефропротективной терапии, представляется неэтичным. В связи с этим группа сравнения была сформирована случайным образом путем ретроспективного анализа медицинской документации 25 больных с АГ 2–3 стадии, наблюдавшихся в том же лечебном учреждении, что и основная группа, не отличающихся от основной группы по полу (мужчин 10; 40%), возрасту (средний возраст — 61,3±9,0 л), длительности АГ (медиана 20 лет). Исследование на МАУ не было проведено, поэтому оценка почечного поражения и определение доли больных с ХБП были осуществлены приблизительно, по уровню протеинурии и СКФ. Хроническая болезнь почек определена у 8 (32%) пациентов группы сравнения. В группе сравнения по тяжести ХБП пациенты распределились следующим образом: ХБП 2 стадии обнаружена у 2 больных, 3 стадии — у 6 больных. Все пациенты получали антигипертензивную терапию, в том числе ингибиторы АПФ (чаще — генерические препараты эналаприла) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (чаще — генерические препараты лозартана) — 12 пациентов, бета-блокаторы — 8 пациентов, блокаторы кальциевых каналов — 8, диуретики — 4. Комбинированная терапия применялась у 8 пациентов. В ряде случаев лечение имело “хаотический” характер, когда производилась безосновательная замена одного препарата другим, врачебный осмотр и коррекция лечения осуществлялись только при обращении больного за медицинской помощью (т.н. “рутинная” практика).

Статистический анализ включал определение различий между группами больных по параметрическим (критерий Стьюдента) и непараметрическим (критерий Манна — Уитни, для категориальных переменных — критерий χ^2) критериям. Для определения вида распределения использовался критерий Шапиро — Уилка. Для анализа связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Расчеты выполнялись с помощью программ “Биостатистики” версия 4.03 и “Статистики”, версия 6.

Результаты и обсуждение

Пациенты группы ХБП+ в начале исследования по характеру и тяжести почечного поражения распределялись следующим образом: МАУ выявлена у 4 (12,1%) больных, протеинурия — у 6 (18,2%), почечная недостаточность с СКФ ниже 60 мл/мин — у 23 (69,7%) больных. У всех больных с МАУ и с явной протеинурией СКФ была выше 60 мл/мин. Среди 23 пациентов с почечной недостаточностью у половины (12 пациентов, 52,2%) обнаруживалось сочетание двух признаков ХБП: СКФ ниже 60 мл/мин + протеинурия (7) или МАУ (5). Таким образом, в структуре ХБП 30,3% пациентов с изолированным мочевым синдромом (МАУ или протеинурия), а преобладает почечная недостаточность, обнаруженная почти у 70% пациентов. В дальнейшем пациенты с изолированным мочевым синдромом объединены в одну группу “ХБП+1”, а больные с почечной дисфункцией обозначены как группа “ХБП+2”.

Первая стадия почечного заболевания не обнаружена ни у одного пациента этой группы, 2 стадия ХБП зарегистрирована у 10 (30,3%) пациентов, 3 стадия ХБП — у 20 (60,6%) пациентов, 4 стадия ХБП — у 3 (9,1%) пациентов. В группе больных с ХБП 3 и 4 стадии лишь у 14 (60,8%) регистрируется гиперкреатининемия.

Характеристика систолического АД и почечной функции у больных с АГ в группах ХБП+ и ХБП- в начале исследования представлена в таблице 1.

Как видно, больные с ХБП характеризуются более высокими показателями САД. Различия по уровню креатинина крови и СКФ очевидны.

В группе ХБП+ целевой уровень систолического АД 130 мм рт.ст. был достигнут у 14 (42,4%) пациентов, в том числе у 5 пациентов с нормальной почечной функцией и у 9 пациентов из группы ХБП+2. В группе больных без почечного поражения целевой уровень систолического АД 130 мм рт.ст. был достигнут у 15 (78,9%) пациентов. Почечное поражение ассоциируется с более тяжелой и резистентной к лекарственной терапии артериальной гипертензией. Анализ медицинской документации показал, что

Таблица 2

Частота инфаркта миокарда и ишемического инсульта у больных с АГ в зависимости от наличия почечного поражения

Признак	ХБП+ N=33	ХБП- N=19	Группа сравнения N=25	p
	1	2	3	
ИМ (абс.; % к п по столбцу)	2; 6,1	1; 5,25	3; 12	>0,05
ИИ/ТИА (абс.; % к п по столбцу)	9; 27,3	1; 5,25	11; 44	>0,05
ИИ/ТИА +ИМ (абс.; % к п по столбцу)	11; 33,3	1; 5,25	14; 56	p ₁₋₂ =0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ =0,01

в группе сравнения целевой уровень АД был достигнут лишь у 3 (12%) пациентов.

Конечная точка (следующая более тяжелая стадия ХБП) достигнута у 11 (33,3%) больных с ХБП, в том числе у больных с исходной 2 стадией ХБП — у 3 пациентов, с исходной 3 стадией — у 7 пациентов и с исходной 4 стадией — у 1 пациента. У всех этих пациентов целевой уровень АД не был достигнут.

Отсутствие прогрессирования ХБП отмечено у всех больных с целевым уровнем АД, а также у 8 пациентов, у которых, несмотря на коррекцию антигипертензивной терапии, сохранялось высокое АД.

Необходимо отметить, что лечение комбинацией периндоприл А + индапамид (Нолипрел А, Нолипрел А форте) привело к стабильному исчезновению МАУ у 3 из 4 пациентов с исходной микроальбуминурией, исчезновению явной протеинурии у 2 из 6 пациентов с исходной протеинурией.

У 1 пациента в группе ХБП в течение исследования зарегистрировано появление МАУ, т.е. конечная точка достигнута лишь у 5,25% больных (рис. 1). У этого пациента в конце исследования уровень систолического АД был выше 130 мм рт.ст.

В группе сравнения через 3 года обнаружено 9 новых пациентов с ХБП: у 4 выявлена явная протеинурия, у 5 пациентов — протеинурия в сочетании со снижением СКФ ниже 60 мл/мин. Утяжеление исходной ХБП отмечено у 3 пациентов. В результате в группе сравнения регистрируется 17 (68%) пациентов с ХБП: 2 стадии — 5 пациентов, 3 стадии — 12 пациентов, 4 стадии — 1 пациент (рис. 1).

Таким образом, в группе пациентов, принимавших комбинацию периндоприла А с индапамидом (Нолипрел А, Нолипрел А форте), первичная конечная точка достигнута у 12 из 52 больных (23%), в основном у пациентов с исходным почечным поражением. А в группе без данной комбинации достижение конечной точки зарегистрировано у 12 из 25 больных (48%), p=0,05. Регресс тяжести ХБП зарегистрирован у 5 из 33 пациентов с исходной ХБП (15,15%) и ни у одного больного с исходной ХБП в группе сравнения.

В течение 3 лет в группе с ХБП у 2 пациентов произошёл инфаркт миокарда (ИМ), у 9 пациентов —

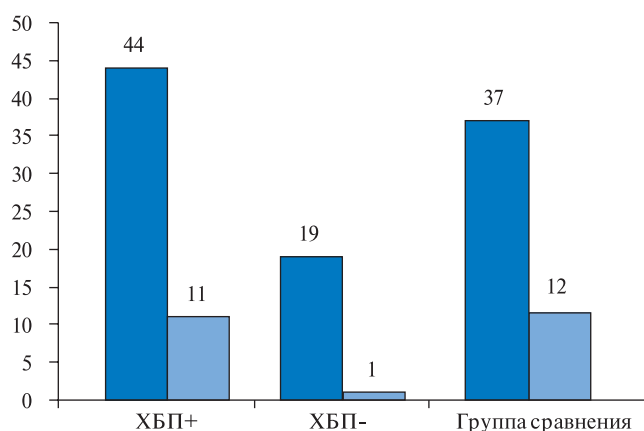


Рис. 1. Доля больных, достигших первичной конечной точки (развитие или утяжеление ХБП).

ишемический инсульт (ИИ) или была зарегистрирована транзиторная ишемическая атака (ТИА). Таким образом, кардиоцеребральные события произошли у 11 (33,3%) пациентов группы ХБП+.

В группе без почечного поражения за 3 года наблюдения у одного пациента развился инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Таким образом, 1 (5,25%) пациент имел кардиоцеребральное событие.

Результаты нашего исследования подтверждают, что цереброваскулярные заболевания и хроническая болезнь почек взаимосвязаны. Инфаркт миокарда и ишемический инсульт достоверно чаще развиваются у больных с исходным почечным поражением по сравнению с больными, у которых в начале исследования не зафиксированы признаки ХБП.

Сравнение частоты кардиоцеребральных событий в группах больных с АГ представлено в таблице 2.

Между основными группами и группой сравнения также обнаруживаются существенные различия в частоте инфаркта миокарда и ишемического инсульта: 12 (23%) против 14 (56%), p=0,009. В группе без комбинации периндоприла А с индапамидом (Нолипрел А, Нолипрел А форте) кардиоваскулярные события происходят почти в 10 раз чаще, чем в группе ХБП-, и почти в 2 раза чаще, чем в группе ХБП+ с применением данной комбинации.

Таблица 3

Корреляция между показателями почечной функции и уровнем NGAL крови и мочи

Признак	NGAL крови	NGAL мочи
Креатинин крови	R +0,56, p=0,07	R +0,76, p=0,001
СКФ	R — 0,51, p=0,016	R —0,73, p=0,001

Нами впервые осуществлена оценка уровня нового раннего маркера почечного поражения — липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) — в крови и моче больных с АГ.

Анализ уровня NGAL крови и мочи демонстрирует тенденцию к обнаружению более высоких значений у больных с ХБП. Так, у больных с ХБП NGAL крови 271,8 [95,7; 302,1] нг/мл, мочи — 256,2 [101,9; 298,4] нг/мл, а у больных без почечного поражения NGAL крови 60,5 [20,3; 82,4] нг/мл, мочи — 40,2 [28,35; 60,4] нг/мл (p=0,062 и 0,075, соответственно).

Установлено, что наличие, тяжесть АГ, ее длительность и другие характеристики не приводят к существенным изменениям уровня NGAL. Этот показатель является маркером почечной дисфункции у больных АГ. Чем тяжелее почечное поражение, тем выше уровень NGAL в крови и моче (табл. 3).

Таким образом, определение NGAL в крови и, в особенности, в моче может быть использовано для дополнительной оценки почечной функции у больных с АГ, а, возможно, и для прогнозирования течения гипертонической нефропатии.

Заключение

Проспективное наблюдение обнаружило более высокую частоту развития ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также кардиоваскулярного события в группе пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с группой пациентов без почечного поражения.

Полученные результаты позволяют утверждать, что динамическое наблюдение за больными с АГ, использование комбинации периндоприла А с индапамидом эффективно и позволяет достичь как антигипертензивной, так и органопротективной цели. Применение фиксированной комбинации периндоприла А с индапамидом (Нолипрел А, Нолипрел А форте) является эффективным методом профилактики развития и прогрессирования почечного поражения при артериальной гипертонии. В группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию периндоприла А с индапамидом (Нолипрел А, Нолипрел А форте), частота кардиоцереброваскулярных событий достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, не леченных данными препаратами (“рутинная практика”).

Определение NGAL расширяет возможности оценки тяжести почечного поражения при артериальной гипертонии.

Литература

1. Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998–2009. *Nephrology and Dialysis* 2011; 139 (3): 152–264. Russian (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. *Нефрология и диализ* 2011; 13 (3): 152–264).
2. Shemetova VG, Orlova GM, Sasina MS. Chronic kidney disease in patients with arterial hypertension. *Sib. Med. Z.* 2007; 2: 36–8. Russian (Орлова Г.М. Хроническая болезнь почек у амбулаторных больных с артериальной гипертонией. *Сибирский медицинский журнал* 2007; 2: 36–8).
3. Shemetova VG. Chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: prevalence, risk factors, clinical meaning and prognosis. Irkutsk: 2012. Russian (Шеметова В.Г. Хроническая болезнь почек у больных артериальной гипертонией: частота, факторы риска развития, клиничко-прогностическое значение: автореф. дис. канд. мед. наук. Иркутск: 2012).
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351 (13): 1296–305.
5. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 417–25.
6. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2007; 38: 3127–32.
7. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: Results from the NHANES I. *Kidney Int.* 2007; 61: 1486–94.