

Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора?

Драпкина О. М.¹, Корнеева О. Н.²

¹ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²Лечебно-диагностический центр "Арт-Мед кардио". Москва, Россия

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском, и требует тщательного контроля дислипидемии. Терапия статинами признана целесообразной для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП. Рассмотрены возможности применения статинов у таких пациентов, эффективность и безопасность их применения на различных стадиях ХБП, необходимость коррекции дозы, выбор конкретного статина. Проведен сравнительный анализ, обсуждены преимущества и недостатки применения розувастатина и аторвастатина при ХБП.

Ключевые слова: гиперлипидемия, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистый риск, аторвастатин, розувастатин, скорость клубочковой фильтрации.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-78-82>

Поступила 19/09-2015

Принята к публикации 21/10-2015

Statins in chronic kidney disease. Is there a drug of choice?

Drapkina O. M.¹, Korneeva O. N.²

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²Diagnostic and Treatment Center "Art -Med", Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is related to increased cardiovascular risk, and requires thorough dyslipidemia control. Statin therapy is expedient for prevention and treatment of cardiovascular disorders in CKD patients. The opportunities are reviewed for the use of statins in these patients, efficacy and safety at different stages of CKD, the need for dosage correction and choice of the exact drug. The comparison performed, benefits and misconveniences discussed of rosuvastatin and atorvastatin in CKD.

Key words: hyperlipidemia, chronic kidney disease, cardiovascular risk, atorvastatin, rosuvastatin, glomerular filtration rate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-78-82>

РКИ — рандомизированные, контролируемые исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Введение

Высокая распространенность хронической болезни почек (ХБП) ставит ее в один ряд с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение. Сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с ХБП в 10 раз выше, чем в общей популяции [1]. Результаты проведенных эпидемиологических исследований в России показали, что признаки ХБП имеют более чем 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц >60 лет; у лиц трудоспособного возраста снижение функции почек отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) частота ХБП возрастает до 26% [2].

ХБП определяется при наличии любых маркеров, связанных с повреждением почек, персистирующим в течение >3 мес. вне зависимости от нозологического диагноза. Маркеры повреждения почек — любые изменения, выявляющиеся при клинико-лабораторном обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани, например: альбуминурия, протеинурия, гематурия, цилиндрурия, изменение электролитного состава мочи и крови, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и др. Критерием снижения функции почек является уровень СКФ, стандартизированной на поверхность тела, находящийся ниже нормальных значений, т.е. <90 мл/мин/1,73 м². Если СКФ <60 мл/мин/1,73 м², наличие ХБП устанавлива-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (925) 356-71-74

e-mail: doctorok@land.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Корнеева О. Н.* — к.м.н., главный врач].

ется даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения (таблица 1) [3].

Наличие ХБП — важный независимый фактор риска развития и прогрессирования ССЗ. По стратегии лечения, пациенты с ХБП приравнены к пациентам с очень высоким риском ССЗ, в т.ч. и в отношении дислипидемии [4]. Гиперлипидемия при ХБП встречается так же часто, как артериальная гипертония — у 75-80% больных, она хуже поддается контролю, чем у людей без ХБП и, к сожалению, часто не получает должной оценки и коррекции. Гиперлипидемия наблюдается не только при нефротическом синдроме, но и умеренной протеинурии, коррелируя со степенью ее выраженности. По мнению ряда исследователей, пациенты с легким или умеренным снижением СКФ в большей степени подвержены развитию сердечно-сосудистых осложнений, нежели прогрессированию ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности [5]. В этой связи терапия статинами признается целесообразной для профилактики и лечения ССЗ у пациентов с ХБП [6]. Однако применение статинов у пациентов с ХБП вызывает множество вопросов, таких как: эффективность и безопасность применения статинов на различных стадиях ХБП, необходимость коррекции дозы, выбор конкретного статина при ХБП и др.

Влияние статинов на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП

Мета-анализ 16 рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) ($n=3594$) показал, что статины оказывают положительное влияние на липидный спектр больных ХБП, не находящихся на диализе, особенно при их длительном применении. У пациентов на диализе статины имели меньшую эффективность [7]. Мета-анализ [8] 12 РКИ ($n=42426$) был проведен для оценки влияния терапии статинами на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с легкой или умеренной ХБП. Пациенты с терминальной ХБП не включались в этот мета-анализ. У больных ХБП терапия статинами привела к 24% снижению риска ССЗ, 21% — риска общей смертности, 34% — риска инфаркта миокарда, к 30% — риска инсульта и к 17% — риска сердечно-сосудистой смертности. Отмечено, что уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², наличие ССЗ служат предикторами сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП, и следует обращать внимание на данные параметры при назначении статинов [8].

Мета-анализ 20 клинических испытаний ($n=6452$) пациентов с ХБП продемонстрировал, что статины могут оказывать значительное нефропротективное действие у пациентов с ХБП в зависимости от длительности лечения, но только у “недиализных” больных [9].

В другом мета-анализе было проанализировано 11 РКИ с участием 21295 пациентов с ХБП, в т.ч. 6857 пациентов на диализе. Доказано, что

у пациентов с ХБП без диализа лечение статинами привело к снижению общей смертности на 34% ($p<0,0001$), сердечно-сосудистой смертности на 31% ($p=0,0012$), сердечно-сосудистых событий на 45% ($p=0,0001$) и инсульта на 34% ($p=0,0022$). У пациентов, находящихся на диализе, лечение статинами не оказывало влияния на общую смертность и развитие инсульта, но приводило к снижению сердечно-сосудистой смертности на 21% ($p<0,05$) и к снижению сердечно-сосудистых событий на 19% ($p<0,05$) [10].

Согласно рекомендациям KDIGO (2013) следует применять статины у пациентов >50 лет с расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², не находящихся на гемодиализе или после трансплантации почки. У пациентов 18-49 лет с ХБП, без диализа и трансплантации почек, статины назначаются при наличии ≥ 1 факторов: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, предшествующий ишемический инсульт или наличие $>10\%$ 10-летнего риска смерти от ишемической болезни сердца или развитие нефатального инфаркта миокарда. Не следует начинать статинотерапию у пациентов, которым планируется проведение диализа, но можно продолжать терапию статинами у “гемодиализных” пациентов, если они ее получали ранее. Данные рекомендации предполагают лечение статинами у взрослых реципиентов почечного трансплантата [11].

Таким образом, эффективность статинов при ХБП обусловлена значимым уменьшением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, снижением общей смертности. Следует отметить, что в большинство исследований не включались больные со значимым снижением функции почек. Данные по применению статинов у больных на гемодиализе неоднозначны и требуют уточнения. В частности, исследование 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) показало плохое прогностическое значение низкого уровня холестерина у больных диабетической нефропатией, получающих гемодиализ в течение 4 лет [12].

Однако все же было продемонстрировано незначительное снижение относительного риска сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта. Необходимы дополнительные исследования с учетом высокого воспалительного и низкого пищевого статуса таких больных. Следует помнить, что важным и не модифицируемым статинами фактором смертности диализных больных могут быть нарушения сердечного ритма [13].

Механизмы действия статинов при ХБП

Применение статинов при ХБП обусловлено замедлением на их фоне процессов атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. Благоприятное воздействие статинов в предотвращении развития почечной дисфункции, по-видимому, не зависит от их гиполлипидемического эффекта [14]. Нефропротективные

Таблица 1

Стадии ХБП [3, 11]

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Дополнительный риск сердечно-сосудистых осложнений
1	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90	Небольшой
2	Повреждение почек с начальным снижением СКФ	60-89	Умеренный
3А	Умеренное снижение СКФ	45-59	Умеренный
3Б	Существенное снижение СКФ	30-44	Высокий
4	Выраженное снижение СКФ	15-29	Очень высокий
5 (5Д)	Терминальная почечная недостаточность	<15 или начало заместительной почечной терапии	Очень высокий

Таблица 2

Коррекция доз статинов при ХБП (по руководству KDOQI, с изменениями) [11]

Препарат	СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м ²	СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м ²	СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²	Примечания
Аторвастатин	Нет	Нет	Нет	-
Розувастатин	Нет	5-10 мг	5-10 мг	Начать с 5 мг/сут. для СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , максимальная доза 10 мг
Симвастатин	Нет	Нет	5 мг	Начать с 5 мг/сут. для СКФ <10 мл/мин/1,73 м ²

свойства статинов объясняются плеiotропными эффектами: положительное влияние на функцию эндотелия, сосудорасширяющее, антиишемическое и антитромбогенное действия, антипролиферативные, противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства. Статины уменьшают накопление липидов в ткани почек, угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза, обладают антипротеинурическим действием [15]. Эффективность терапии статинами в снижении патологической альбуминурии связывают с уменьшением эндотелиальной дисфункции [16].

Казалось бы, целесообразность применения статинов при ХБП не вызывает сомнений. С другой стороны, по данным доклинических исследований, дозы статинов, превышающие терапевтические, действительно могут вызвать перерождение почечных канальцев [17]. В клинической практике частота выявления почечной недостаточности у пациентов, получающих статины, низкая, и составляет 0,5 случая на 1 млн. назначений.

При использовании всех известных статинов достаточно редко регистрируются случаи развития протеинурии и гематурии. Необходимо помнить, что пациенты, принимающие статины, имеют независимые предпосылки к появлению протеинурии, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст и пр. Использование терапевтических доз статинов обычно не сопровождается развитием выраженной протеинурии. Иногда диагностируемая умеренная протеинурия может быть скорее физиологической реакцией, а не следствием токсического воздействия. Это объясняется тем, что снижение концентрации мевалоната под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы нарушает

рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина в проксимальных канальцах, снижая его реабсорбцию и приводя к появлению протеинурии. При исследовании мочевого осадка методом электрофореза было показано, что протеинурия у пациентов, получающих розувастатин, имеет канальцевое происхождение, а не является следствием повреждения клубочков [18].

Убедительно доказано, что прием статинов не может служить причиной развития острой и хронической почечной недостаточности, за исключением случаев развития рабдомиолиза. Для большинства пациентов с 1-2 стадиями ХБП применение статинов достаточно безопасно. Повышение креатинина сыворотки, не связанное с развитием рабдомиолиза, не требует отмены статинов, но в некоторых случаях рекомендуется коррекция дозы (таблица 2).

Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению дислипидемий предлагают в качестве целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) <2,5 ммоль/л для больных ХБП со СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² и <1,8 ммоль/л для больных ХБП со СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [19].

Примечательно, что Национальные рекомендации по ХБП и рекомендации KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) предлагают применять розувастатин в малых и средних дозах при выраженном снижении СКФ. В то время как, противопоказанием для назначения розувастатина служат тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). В этой связи актуальна проблема выбора конкретного статина при ХБП.

“Битва титанов”: аторвастатин или розувастатин у больных ХБП

ХБП не являются противопоказанием для назначения статинов. При наличии ХБП до начала терапии статинами оправдана оценка состояния функции почек, а затем и регулярное мониторирование уровней креатинина и СКФ, позволяющее подобрать наиболее безопасный вариант статинотерапии.

Учитывая, что пациенты с ХБП относятся к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений показано применение “мощных” статинов. Аторвастатин (оригинальный препарат — Липримар®) и розувастатин являются лидерами по липид-снижающему эффекту, и широко применяются в клинической практике. Добиться 50% снижения ЛНП, что и требуется у пациентов очень высокого риска, возможно при применении 40–80 мг/сут. аторвастатина или 20–40 мг/сут. розувастатина [20]. Наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз. Причем коррекция дозы аторвастатина даже при выраженном снижении СКФ не требуется. Аторвастатин — единственный статин, разрешенный к применению у пациентов с финальными стадиями ХБП. Дозу розувастатина необходимо уменьшать до 5–10 мг/сут., начиная с 3 стадии ХБП (таблица 2). Следует подчеркнуть, что клиренс креатинина <30 мл/мин служит противопоказанием к применению розувастатина, и ограничивает прием этого статина у пациентов с выраженным снижением СКФ.

Важным аспектом при выборе статина служит повышение риска острой почечной недостаточности вследствие развития рабдомиолиза при применении высоких доз препаратов. При нарастании уровня креатинина у пациента без признаков рабдомиолиза не показан полный отказ от терапии статинами, однако коррекция дозы представляется целесообразной.

Полипипрагмазия у пациентов с ХБП и ССЗ заставляет практикующих врачей помнить о возможных лекарственных взаимодействиях. Статины, метаболизирующиеся через систему цитохрома печени P450 3A4 (CYP3A4): симвастатин, ловастатин, аторвастатин, требуют осторожности при одновременном приеме препаратов, которые подавляют CYP3A4 — ингибиторы протеазы, циклоспорин, амиодарон, фибраты. В результате повышается концентрация статина в крови, и риск миопатии увеличивается пропорционально дозе препарата. Розувастатин метаболизируется через другой цитохром CYP2C9, и поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов цитохрома P450. С другой стороны розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии, включая рабдомиолиз.

В случае необходимости комбинирования статинов с другими препаратами следует учесть влияние на специфические изоферменты цитохрома P450 или транспортные белки и снизить таким образом риск лекарственных взаимодействий.

Интересны данные исследования [21], в котором 36 пациентов с ХБП с гипертензией и дислипидемией получали в течение 6 мес. комбинацию амлодипина в дозе 5 мг/сут. и аторвастатина в дозе 10 мг/сут. Всем пациентам проводилась неинвазивная оценка функции эндотелия и вазомоторной активности кровеносных сосудов при помощи ультразвуковой доплерографии плечевой артерии. Отмечалось исходное снижение вазомоторной активности сосудов до 2,4%. Выраженность ухудшения вазомоторной активности сосудов коррелировала с тяжестью протеинурии. Через 6 мес. терапии отмечено улучшение показателей липидного профиля, снижения уровня ХС, триглицеридов и ЛНП. Вазомоторная активность повысилась до 2,7% ($p < 0,05$). Побочных явлений не отмечалось. Субанализ группы пациентов с максимальным снижением общего ХС показал значимое снижение протеинурии — с $1,25 \pm 0,28$ до $1,12 \pm 0,24$ г/гКр ($p < 0,05$) и уровня С-реактивного белка — с $1,0 \pm 0,2$ до $0,7 \pm 0,1$ мг/л ($p < 0,05$). Такие результаты свидетельствуют о положительном влиянии аторвастатина на эндотелиальную функцию, вазомоторную активность сосудов, а также липидный профиль у пациентов с ХБП. Объяснением могут служить плеiotропные эффекты аторвастатина: мощное противовоспалительное и антиокислительное действие, улучшение вазомоторной активности за счет увеличения биодоступности оксида азота, ремоделирования сосудов путем повышения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Также статины, в т.ч. применяемый в работе аторвастатин, снижают канальцевую (тубулярную) протеинурию, в итоге повышается способность проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки. На фоне применения статинов улучшается состояние поврежденных подоцитов, тем самым уменьшается гломерулярная потеря белка. Для значимого сокращения протеинурии при помощи статинов, снижение клубочковой потери белка должно быть более выраженной, чем реабсорбция белка в проксимальных канальцах почек [21].

Необходимо подчеркнуть, что лишь 2% метаболитов аторвастатина экскретируются почками, в отличие от розувастатина (10%), чем можно объяснить как его хорошую переносимость, так и служить дополнительным аргументом в пользу применения аторвастатина у больных с патологией почек.

Таким образом, своеобразная “битва титанов” — аторвастатина и розувастатина в отношении применения у больных ХБП, не завершена. Создается впечатление о преимуществах именно аторвастатина при ХБП. Позиционирование аторвастатина как “почечного” статина закреплено в Британских клинических рекоменда-

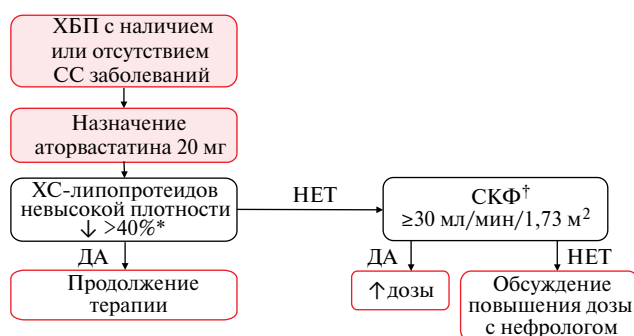


Рис. 1 Клинические рекомендации по ведению пациентов с хронической болезнью почек.

Примечание: * — без динамического контроля лечения. † — СКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации. Пациенты, получающие заместительную терапию исключены из рекомендаций.

циях по коррекции липидного обмена NICE Guidelines (National Institute for Health and Care Excellence), 2014. В разделе NICE-рекомендаций по ведению пациентов с ХБП алгоритм построен на исходном назначении стартовой дозы аторвастатина — 20 мг/сут. При СКФ >30 мл/мин/1,73 м² можно рассмотреть возможность повышения дозы аторвастатина (рисунок 1) [22]. Напомним, что рекомендации NICE основаны на данных систематических обзоров существующей доказательной базы с учетом экономической эффективности терапии. В итоге, преимущество аторвастатина при ХБП объясняется

в т.ч. и фармакоэкономической выгодой. При этом следует отметить, что большая часть доказательной базы была получена в первую очередь на оригинальном препарате Липримар®, поскольку до 2012г дженерики аторвастатина не были доступны в Великобритании.

Заключение

Высокая распространенность ХБП и одновременный повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений заставляют внимательнее относиться к липид-снижающей терапии у данной категории больных. Основными гиполипидемическими препаратами при ХБП служат статины, обладающие выраженным антигиперлипидемическим, умеренным антипротеинурическим, антипролиферативным, вазопротективным действиями. Применение статинов у больных ХБП относительно безопасно и эффективно для профилактики сердечно-сосудистых осложнений практически для всех категорий больных, за исключением диализных больных. Применение статинов у больных 1-2 стадии ХБП не регламентирует особый подход, но при выраженной стадии ХБП необходимо уменьшение дозы. При низкой СКФ целесообразно применение аторвастатина, который не требует коррекции дозы. Аторвастатин имеет “непочечный” путь выведения, практически не экскретируется почками и выгоден с фармакоэкономических позиций при лечении пациентов с ХБП.

Литература

- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382(9889): 339-52.
- Shvetsov MYu, Bobkova IN, Colin IB, Kamyshov ES. Current principles of diagnostics and treatment of chronic kidney disease: manual for doctors. Ed. Shilov EM, Saratov, 2011. Russian (Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. Под ред. Шилов Е.М. Саратов 2011).
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. The national recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment. 2012; 4-6. Russian (Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. 2012; 4-6).
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
- Samak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, 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; 108(17): 2154-69.
- Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354(10): 997-9.
- Nikolic D, Nikfar S, Salari P, et al. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 435-51.
- Zhang X, Xiang C, Zhou Y, et al. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014; 14:19.
- Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013; 168: 5437-47.
- Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy — a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013; 72: 35-44.
- Tonelli M, Wanner C, for the Kidney Disease Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2013.
- Weiner MG, Xie D, Tannen RL. Replication of the Scandinavian Simvastatin Survival Study using a primary care medical record database prompted exploration of a new method to address unmeasured confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(7): 661-70.
- Kolina I.B. Statins in chronic kidney disease: safety application. Effective pharmacotherapy. *Urology and Nephrology. Special issue* 2012: 16-21). Russian (Коллина И.Б. Статины при хронической болезни почек: безопасность применения. Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. Спецвыпуск 2012: 16-21).
- Sukhija R, Bursac Z, Kakar P, et al. Effect of statins on the development of renal dysfunction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 975-9.
- Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2): 529-38.
- Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-Analysis: The Effect of Statins on Albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-24.
- Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9): 2502-3.
- Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WCh. An Assessment of Statin Safety by Nephrologists. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8A): 82C-5.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, Association of Black Cardiologists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and Women Heart: The National Coalition for Women with Heart Disease. *JACC* 2013; 1-85.
- Takenaka T, Takane H, Kikuta T, et al. Statin Improves Flow-Mediated Vasodilation in Chronic Kidney Diseases. *International J Hypertens* 12/2013; 2013:876865. DOI:10.1155/2013/876865.
- National Institute for Health and Care Excellence Lipid modification July 2014. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG181>.