

Вопросы безопасности аторвастатина у больных с хронической болезнью почек

Н. Г. Гоголашвили

ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», г. Красноярск Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

Абстракт

Хроническая болезнь почек (ХБП) имеет высокую распространенность как у пациентов с отдельными сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и в популяциях в целом. В многочисленных крупномасштабных исследованиях показано значение ХБП как независимого предиктора риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. На данный момент выполнен ряд исследований, в ходе которых изучалась эффективность и безопасность отдельных статинов у больных с ХБП. Большое количество исследований проведенных с аторвастатином позволило оценить высокую безопасность последнего у больных с ХБП, заключающуюся не только в уменьшении снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), но и в ряде случаев, в увеличении значения этого показателя. Результаты post hoc анализов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали возможность аторвастатина снижать риск неблагоприятных клинических исходов у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, статины, аторвастатин, скорость клубочковой фильтрации, сердечно-сосудистые заболевания.

Safety issues of atorvastatin usage in patients with a chronic kidney disease

N. G. Gogolashvili

Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russia Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) has a high prevalence in patients with some cardiovascular diseases, as well as in the general population. In many large-scale studies have shown the value of CKD as an independent predictor of the risk of cardiovascular complications and death. At the moment, a number of studies carried out, during which studied the efficacy and safety of individual statins in patients with CKD. A large number of studies conducted with atorvastatin possible to evaluate the safety of the latest high in patients with CKD is not only to reduce the decrease in glomerular filtration rate (GFR), but in some cases, to increase the value of this indicator. The results of a post hoc analysis of large randomized clinical trials (RCTs) have demonstrated the possibility of atorvastatin to reduce the risk of adverse clinical outcomes in patients with various cardiovascular diseases and CKD

Keywords: chronic kidney disease, statins, atorvastatin, glomerular filtration rate, cardiovascular disease.

Хроническая болезнь почек – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3х и более месяцев признаками поражения почек и/или снижением их функции [1]. Современная классификация ХПБ подразумевает выделение 5 стадий (с подразделением 3 стадии на стадии 3а и 3б), по уровню скорости клубочковой фильтрации и на 3 стадии по уровню альбуминурии [1–3].

В литературе широко обсуждается вопрос об эффективности и возможности применения статинов

у больных с ХБП. Целью данного обзора является анализ безопасности использования аторвастатина в этой группе пациентов.

Распространенность и клиническая значимость ХБП

Данные о распространенности ХБП достаточно противоречивы и во многом зависят от особенностей отдельных популяций и способов диагностики ХБП.

На сегодняшний день наиболее точным методом оценки СКФ остается метод измерения клиренса экзогенных гломерулотропных веществ, таких как $[51\text{Cr}]-\text{EDTA}$ (этилендиамин тетрауксусная кислота), $[99\text{mTc}]-\text{DTPA}$ (диэтилентриамин пентауксусная кислота), $[125\text{I}]-\text{иоталамат}$. Из формул, используемых для расчета СКФ у взрослых, на сегодняшний день наиболее совершенной является формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), дающая результаты наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса $99\text{mTc}-\text{DTPA}$ [1, 2].

Однако в подавляющем большинстве крупных исследований ХБП диагностировали на основании оценки уровня СКФ, определяемого расчетным путем с использованием формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation).

В программу KEEEP (The Kidney Early Evaluation Program) был включен 6071 житель США в возрасте от 18 до 101 года. Значение СКФ рассчитывалось по MDRD формуле. Уровень СКФ менее $60\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ отмечался в 15,6% случаев. Распространенность 3–5 стадий ХБП у мужчин и женщин существенно не отличалась: 14,4% и 16,2% соответственно; $p=0,09$ [4]. При анализе данных 1 120 295 человек, в возрасте 20 лет и старше, включенных в Kaiser Permanente Renal Registry снижение СКФ менее $60\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ было выявлено у 17,5% обследованных [5]. В ходе обследования 65604 жителей Норвегии в возрасте 20 лет и старше ХБП (СКФ менее $60\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) была выявлена в 4,7% случаев [6]. Coresh J. и соавт. провели сравнительный анализ данных программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) 1988–1994 и 1999–2004 годов, в ходе которой осуществлялась национальная репрезентативная выборка населения в возрасте 20 лет и старше. Авторами было выявлено увеличение распространенности 1–4 стадий ХБП с 10% до 13,1% [7]. Анализ объединенных данных участников этой же программы (NHANES 1999–2000 и 2001–2002 годов) показал несколько меньшую распространенность ХБП, составившую только 5,4% [8]. Whaley-Connell A.T. и соавт. провели сравнительный анализ данных 61675 участников программы KEEEP и 14632 участников программы NHANES (1999–2004 года). В ходе этих программ 1–2 стадии ХБП диагностировались на основании уровня СКФ и уровня альбуминурии, 3–5 стадии диагностировались на основании уровня СКФ, определяемого по MDRD формуле. При отсутствии существенных различий в возрастном – половом составе участников, распространенность ХБП 1–5 стадий в программе KEEEP оказалась значительно выше: 27,1% и 15,3% соответственно. В обеих программах отмечались значимые связи возраста, курения, сахарного диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с наличием ХБП [9]. По данным системного анализа,

объединившего результаты 26 исследований, распространенность ХБП в возрастной группе 30 лет и старше составила 7,2%. В возрасте 64 года и старше, распространенность ХБП варьировала от 23,4% до 35,8%. Авторы отметили сильную зависимость распространенности ХБП от способа расчета СКФ и высказали мнение о том, что использование MDRD формулы более обосновано, чем использование формулы Кокрофта–Гаулта (Cockcroft-Gault) [10]. В ходе крупного исследования, проведенного в Великобритании, были проанализированы данные 743935 человек. Оценка уровня СКФ осуществлялась с использованием MDRD формулы. По результатам этого исследования ХБП 3–5 стадии (СКФ менее $60\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) была выявлена у 6,76% обследованных [11]. По данным когортного исследования SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) проведенного в Индии (5588 человек в возрасте 18–98 лет) распространенность ХБП составила 17,2%. Протеинурия отмечалась у 79,5% пациентов с ХБП [12]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [13–16].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти существенно возрастает при наличии ХБП [5, 17, 18].

Так, по данным Go A.S. и соавт. риск неблагоприятных исходов возрастал в зависимости от стадии ХБП. За время наблюдения (медиана 2,84 года) частота смерти от всех причин возрастала с 0,76 на 100 человеко-лет в группе с уровнем СКФ $60\text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и более, до 14,14 на 100 человеко – лет в группе с уровнем СКФ менее $15\text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Частота сердечно-сосудистых событий в данных группах составила соответственно 2,11 и 36,6 на 100 человеко-лет [5]. По данным программы KEEEP частота комбинированной точки (сумма событий: инфаркт миокарда, инсульт, смерть от всех причин) была значительно выше в группе пациентов с ХБП: 9,15 % и 4,24% соответственно [18].

Большое количество исследований посвящено изучению распространенности ХБП в группах пациентов с отдельными ССЗ [19].

У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) наличие ХБП выявляется весьма часто, снижая эффективность лечебных мероприятий [20] и существенно увеличивая частоту неблагоприятных исходов [21]. Masoudi F.A. и соавт. при обследовании 2706 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией (НС) нормальную функцию почек (СКФ $>90\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) выявили только у 16% обследованных. Незначительное снижение СКФ ($60\text{–}89\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) наблюдалось у 43%, умеренное снижение СКФ ($30\text{–}59\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) у 32%, выраженное снижение СКФ ($<30\text{ мл/мин/1,73 м}^2$) у 9% обследованных пациентов [22]. Риск смерти от всех причин был значительно выше у пациентов с ХБП, составив для группы с незначительным сни-

жением СКФ – 1,76; 95% ДИ 0,93–3,33, для группы с умеренным снижением СКФ – 2,72; 95% ДИ 1,43–5,15, для группы с выраженным снижением СКФ – 6,18; 95% ДИ 3,09–12,36. В исследование Fox C.S. и соавт. было включено 19029 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST) и 30462 пациента с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). Распространенность ХБП 3–5 стадий в группе пациентов с ИМспST составила 30,5%, в группе пациентов с ИМбпST – 42,9%. Вне зависимости от типа ИМ риск смерти возрастал пропорционально стадии ХБП [23].

В ряде исследований у пациентов с ОКС и ХБП отмечалось увеличение частоты неблагоприятных исходов при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в сравнении с пациентами без ХБП. Так, в ходе анализа данных регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) у пациентов с ИМспST, процедура ЧКВ приводила к снижению госпитальной летальности только в группе с уровнем СКФ 60 мл/мин/1,73 м² и более: 1,9% и 3,7%; $p=0,001$. Не отмечалось значимого снижения госпитальной летальности после процедуры ЧКВ в группах пациентов с уровнем СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²: 13,6% и 15,1%; $p=0,41$; а также с уровнем СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²: 29,2% и 31,5%; $p=0,51$ [24]. Hanna E. B. и соавт., проанализировав данные пациентов с ИМбпST (40 074 пациентам была проведена процедура ЧКВ, 13 872 пациентам реваскуляризация не проводилась), выявили увеличение риска госпитальной летальности и больших кровотечений у пациентов с ХБП 3–5 стадии вне зависимости от стратегии лечения [25, 26]. Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [27–29].

Влияние ХБП на течение заболевания и прогноз у больных со стабильными формами ИБС, также широко обсуждается [30, 31].

В ходе вторичного анализа данных исследования CARE (Cholesterol and Recurrent Events), в которое включались больные с ранее перенесенным ИМ, ХБП диагностировалась на основании наличия протеинурии и (или) снижения уровня СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Из 4098 пациентов, ХБП была выявлена у 1259 человек (30,7%). Частота первичной конечной точки (смерть от всех причин), в этой группе составила 27,2%, что было значительно выше, чем у пациентов без ХБП – 7,1%; $p<0,001$. В группах пациентов только с протеинурией и только со сниженной СКФ, частота этого показателя составила соответственно 12,9% и 10,5% [32]. В ходе обследования 6447 пациентов с ИБС van Domburg R.T. и соавт. выявили ХБП (СКФ 90 мл/мин/1,73 м² и менее) у 44% обследованных. Легкое снижение СКФ (60–90 мл/мин/1,73 м²) наблюдалось у 29%, умеренное снижение СКФ (30–59 мл/мин/1,73 м²) у 11%, выраженное снижение СКФ (менее 30 мл/мин/1,73 м²) у 4%

обследованных. За период наблюдения (37 392 человеко-лет) риск смерти от всех причин и риск сердечно-сосудистой смерти был значимо выше во всех группах со сниженной СКФ, в сравнении с группой без ХБП [33].

В отдельных исследованиях оценивалось влияние ХБП на эффективность и безопасность ЧКВ. В исследовании Kitagai S. и соавт. было показано, что у больных с ХБП риск периоперационного ИМ при elective ЧКВ значительно выше, чем у пациентов с сохранной функцией почек: 20,9% и 4,3% соответственно; $p<0,0001$ [34]. При обследовании 25018 пациентов с выполненным ЧКВ, снижение СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) отмечалось у 26,4%, диализ получали 1,9% пациентов. У остальных СКФ была выше 60 мл/мин/1,73 м². Госпитальная летальность в группе «диализных» пациентов составила 2,1%, в группе с снижением СКФ – 1,3%, в группе с уровнем СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² – 0,3%; $p<0,001$ в обоих случаях [35].

По данным Kaneko H. и соавт. наличие ХБП является независимым предиктором риска развития новых атеросклеротических поражений коронарного русла (ОР 2,459; 95% ДИ 1,042–5,803; $p=0,04$) у пациентов с ранее выполненным ЧКВ [36]. В то же время post hoc анализ данных исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) показал отсутствие влияния ХБП на качество жизни и эффективность лечения как в группе пациентов с ЧКВ и медикаментозной терапией, так и в группе пациентов, получавших только медикаментозное лечение [37].

На данный момент выполнено большое количество исследований, посвященных изучению распространенности и влияния ХБП на прогноз при хронической сердечной недостаточности [38–41], цереброваскулярных заболеваниях [42–44], сахарном диабете (СД) [45, 46]. На основании результатов этих исследований значение ХБП, как предиктора высокого риска смерти и сердечно – сосудистых катастроф совершенно очевидно, что наглядно подтверждается результатами крупного мета-анализа van der Velde M. и соавт. [47].

Эффективность статинов у больных с ХБП. Данные мета-анализов

В литературе широко обсуждается вопрос об эффективности и возможности применения статинов у больных с ХБП [48–52]. На данный момент опубликованы результаты нескольких мета-анализов, в которых оценивалось влияние терапии статинами как на ренальные конечные точки (уровень СКФ, протеинурию), так и влияние на частоту клинических исходов.

Целью мета-анализа Sandhu S. и соавт. была оценка влияния терапии статинами на уровень СКФ и уровень протеинурии. В данный мета-анализ

было включено 27 исследований, объединивших 39 704 пациента. В ходе мета-анализа, получены данные о значимом влиянии терапии статинами на уровень СКФ. Изменение взвешенной разницы средних (weighted mean differences) для СКФ на 1,22 мл/мин в год было меньше (95% ДИ 0,44–2,00), в группе пациентов, получавших статины. Анализ в подгруппах показал, что статистически значимое влияние терапии статинами на уровень СКФ имело место только у пациентов с ССЗ. В подгруппах пациентов с артериальной гипертензией (АГ), СД и гломерулонефритом статистически значимого влияния терапии статинами выявлено не было.

Влияние на уровень протеинурии также было статистически значимо. Стандартизированная разница средних (standardized mean difference) для уменьшения протеинурии, была выше в группе пациентов получавших статины (0,58 ед.; 95% ДИ 0,17–0,98). Данный эффект был наиболее выражен у пациентов с ССЗ [53].

В мета-анализ Nikolic D. и соавт. было включено 20 исследований с 6452 пациентами, имевших ХБП. Терапия статинами, в сравнении с плацебо приводила к значимому снижению уровня протеинурии за 12 месяцев терапии (–0,77 г/24 ч, 95% ДИ: от –1,24 до –0,29; $p < 0,02$). Отмечалось и увеличение уровня СКФ (0,29 мл/мин/1,73 м², 95% ДИ: 0,01–0,58; $p = 0,04$) в сроки от 1 до 3 лет терапии [54].

В отличие от этих мета-анализов, в мета-анализе Strippoli G.F. и соавт. не было получено данных о благоприятном влиянии статинов на динамику СКФ. Всего в этот мета-анализ было включено 50 исследований, 30 144 пациента. Данные о динамике СКФ были представлены в 11 исследованиях, у 548 пациентов. В результате проведенного анализа, выявлено статистически незначимое увеличение этого показателя у пациентов получавших статины: 1,48 мл/мин, 95% ДИ: от –2,32 до 5,28. В данном мета-анализе оценивалось и влияние терапии статинами на клинические исходы. Терапия статинами значимо снижала частоту фатальных (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,90) и нефатальных (ОР 0,78; 95% ДИ 0,73–0,84) кардиоваскулярных событий, но не влияла на частоту смерти от всех причин (ОР 0,92; 95% ДИ 0,82–1,03). Однако анализ проведенный в подгруппах показал значимое влияние терапии статинами на общую смертность в группе пациентов не получавших диализ («до-диализные пациенты») (ОР 0,81; 95% ДИ 0,74–0,89). В этой группе также достоверно снижалась частота фатальных (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,90) и нефатальных (ОР 0,75; 95% ДИ 0,66–0,85) кардиоваскулярных событий. В подгруппах пациентов с трансплантатом почки и получавших диализ («диализные пациенты») значимого влияния на клинические исходы терапия статинами не оказывала. Исключением является снижение частоты нефатальных кардиоваскулярных событий

в группе «диализных пациентов» (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99) [55].

Аналогичные результаты были получены в ходе крупного мета-анализа Palmer S.C. и соавт., в который было включено 80 исследований, 51 099 пациентов. Терапия статинами, в сравнении с плацебо или отсутствием лечения, достоверно снижала риск смерти от всех причин (ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,97), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78–0,95), больших кардиоваскулярных событий (ОР 0,78; 95% ДИ 0,72–0,85), а также фатального и нефатального ИМ (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68–0,86). При анализе отдельных подгрупп значимое снижение риска развития вышеперечисленных исходов наблюдалось только в группе пациентов, не получавших диализ. В группах пациентов с почечным трансплантатом и получавших диализ эффекта от терапии статинами не наблюдалось [56]. В ходе мета-анализа Hou W. и соавт. оценивалась эффективность терапии статинами у больных с ХБП 2–5 стадий, в том числе получавших диализ. Первичная конечная точка (фатальный или нефатальный ИМ, фатальный или нефатальный инсульт, процедура реваскуляризации, сердечно-сосудистая смерть, сердечная недостаточность) достоверно реже отмечалась у пациентов получавших статины (ОР 0,77; 95% ДИ 0,70–0,85). Риск развития событий, составляющих первичную конечную точку, значимо снижался при всех стадиях ХБП. Терапия статинами достоверно снижала риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, коронарных событий и инсульта, но только у пациентов, не получавших диализ [57]. Аналогичные результаты были получены и в других мета-анализах, включавших пациентов как не получавших, так и получавших диализ [58, 59]. Сравнение результатов двух таких мета-анализов показало сопоставимые эффекты терапии статинами в отношении ряда клинических исходов [60].

Таким образом, все вышеперечисленные мета-анализы продемонстрировали возможности снижения риска неблагоприятных исходов только у больных с ХБП, не получавших диализ и отсутствие подобного эффекта у диализных больных.

Кокрановский обзор, обобщивший результаты исследований эффективности статинов только у пациентов получавших диализ, также не показал значимого влияния терапии статинами на частоту клинических исходов [61].

В свою очередь, мета-анализы исследований, в которые включались только больные не получавшие диализ, показали высокую эффективность статинов у больных с ХБП.

В один из таких мета-анализов было включено 20 исследований проведенных у пациентов с ХБП 1–5 стадий [62]. Исключались исследования в которых участвовали пациенты с почечным трансплантатом и получавшие диализ. Терапия статинами значимо снижала риск основных клинических исходов. В группе пациентов получавших



статины, снижение риска смерти от всех причин составило 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72–0,86), риска ИМ – 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,52–0,83). Риск сердечно-сосудистой смертности снизился на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,93), риск инсульта на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,85).

Аналогичные результаты были получены в ходе Кокрановского обзора Palmer S.C. и соавт. [63]. В сравнении с плацебо, терапия статинами привела к снижению риска смерти от всех причин на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91), риска больших кардиоваскулярных событий на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,66–0,79), риска развития ИМ на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,42–0,72).

В одном из последних мета – анализов Yan Y-L. и соавт. оценивалась эффективность различных режимов терапии статинами у больных с ХБП [64].

Более интенсивная терапия статинами (аторвастатин 80 мг/сут, розувастатин 20/40 мг/сут) приводила к достоверному снижению риска развития инсульта в сравнении с режимом меньшей интенсивности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,85). Преимуществ интенсивного режима терапии статинами в отношении других клинических исходов выявлено не было.

В ходе анализа данных регистра KICS (The Kumamoto Intervention Conference Study) также сравнивалась эффективность различных режимов терапии статинами [65]. В данный регистр был включен 5801 пациент с выполненным elective стентированием, у 43,4% отмечалась ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Интенсивный режим терапии (аторвастатин, питавастатин, розувастатин) использовался у 52% пациентов, режим умеренной интенсивности (симвастатин, правастатин, флувастатин) у 19% пациентов, 29% пациентов не получали статины. У пациентов с ХБП III стадии (30 ≤ рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне интенсивного режима терапии частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, тромбоз стента, инсульт) составила 3,0%, у пациентов не получавших статины – 10,7% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,31–0,81; p < 0,001). У пациентов с режимом умеренной интенсивности значимого снижения риска не наблюдалось (ОР 0,65; 95% ДИ 0,36–1,18; p = 0,160).

Результаты рандомизированных клинических исследований у больных получающих диализ

Отсутствие эффекта от терапии статинами у диализных пациентов показано не только в вышеперечисленных мета-анализах, но и в отдельных рандомизированных клинических исследованиях. В данный момент выполнено 2 РКИ у больных с ХБП, получавших диализ: исследование 4D с аторвастатином и исследование AVRORA с розувастатином. В исследование 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) было включено 1255 пациентов с СД 2 типа

рандомизированных к приему аторвастатина в дозе 20 мг/сут (n = 619) или плацебо (n = 635). За 4 года наблюдения первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, инсульт) отмечалась у 37% пациентов в группе аторвастатина и 38% пациентов в группе плацебо (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77–1,10; p = 0,37). В тоже время в группе аторвастатина достоверно снижалась частота вторичной конечной точки – все кардиальные события (смерть от всех причин, нефатальный ИМ, ЧКВ, коронарное шунтирование, другие интервенционные вмешательства на коронарных артериях): 33% и 39% соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99; p = 0,03) [66]. Marz W. и соавт. провели post hoc анализ исследования 4D, оценив эффективность аторвастатина в подгруппе больных с уровнем холестерина – липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – 3,76 ммоль/л и более. Терапия аторвастатином в этой подгруппе больных снизила риск развития ряда клинических исходов. Снижение риска для первичной конечной точки составило 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,49–1,0), для кардиальной смерти – 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,34–0,99), для внезапной смерти – 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,25–0,94), для смерти от всех причин – 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,99) [67].

В исследовании AURORA (A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events) оценивалось влияние 10 мг розувастатина на выживаемость и частоту основных сердечно-сосудистых событий у пациентов находящихся на диализе. В исследование было включено 2773 пациента (1389 в группу розувастатина и 1384 в группу плацебо), получавших диализ в течение 3 месяцев до включения. Длительность наблюдения составила в среднем 3,2 года. Первичной конечной точкой было время до основных сердечно-сосудистых событий: нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин. Частота первичной конечной точки между группами не различалась: 9,2 событий на 100 пациенто-лет в группе розувастатина и 9,5 событий на 100 пациенто-лет в группе плацебо; p = 0,59. Не наблюдалось достоверных различий в частоте отдельных компонентов первичной конечной точки [68]. Holdaas H. и соавт. провели post hoc анализ исследования AURORA, оценив эффект розувастатина у больных с СД 2 типа. В подгруппе больных с СД 2 типа розувастатин также не снижал частоту первичной конечной точки (ОР 0,84; 95% ДИ 0,65–1,07; p = 0,17), но снизил риск комбинированной конечной точки (кардиальная смерть или нефатальный ИМ) (ОР 0,68; 95% ДИ 0,51–0,90; p = 0,008) [69].

В исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) было включено 9270 пациентов с ХБП, рандомизированных к комбинации симвастатина 20 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут или плацебо. Око-

ло трети пациентов (3023 человека) находились на диализе. Протоколом исследования подразумевался как анализ во всей популяции пациентов, так и отдельный анализ в подгруппах больных получавших и не получавших диализ. В группе комбинации достоверно снизилась частота больших атеросклеротических событий – первичная конечная точка (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,94) и риск инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,94). Анализ в подгруппах показал снижение частоты первичной конечной точки у пациентов не получавших диализ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,91), но в группе диализных пациентов достоверного снижения риска не отмечалось (ОР 0,90; 95% ДИ 0,75–1,08) [70]. В ходе отдельного субанализа исследования SHARP оценивалось влияние комбинации симvastатина и эзетимиба на риск развития терминальной стадии ХБП, определенной как инициация диализа или трансплантация почки в группе пациентов, не получавших диализ на момент включения в исследование [71]. В группе комбинации в сравнении с плацебо значимого снижения развития терминальной стадии ХБП не отмечалось: 33,9% и 34,6%, (ОР 0,97; 95% ДИ 0,89–1,05; $p=0,41$). Терапия комбинацией в сравнении с плацебо также не оказывала значимого влияния на общую смертность: 20,4% и 20,3% (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90–1,12; $p=0,93$), а также на частоту комбинированного показателя (развитие терминальной стадии ХБП + смерть): 47,4% и 48,3% соответственно, (ОР 0,97; 95% ДИ 0,90–1,04; $p=0,34$). Не отмечалось достоверного влияния на снижение уровня СКФ, а также на частоту удвоения уровня креатинина.

Таким образом, на настоящий момент отсутствуют данные, подтверждающие эффективность статинов у больных получающих диализ, что нашло отражение в ряде современных клинических рекомендаций, согласно которым не рекомендована инициация гиполипидемической терапии, в том числе статинами у диализных пациентов. В тоже время не рекомендовано и прекращение терапии в случае ее более раннего назначения [1,72].

Аторвастатин в лечении больных с ХБП

С аторвастатином проведено большое количество исследований в многообразных клинических ситуациях, с использованием различных режимов применения последнего. Все это делает аторвастатин одним из наиболее изученных представителей своего класса [73–75]. Что касается использования аторвастатина у больных с ХБП, то возможности последнего в этой группе больных обусловлены особенностями фармакокинетики – менее 2% от принятой дозы препарата выводится почками [76], что делает возможным безопасное применение аторвастатина у больных с ХБП, без коррекции дозы в зависимости от стадии ХБП [12, 77].

Возможность использования аторвастатина в группе пациентов с ХБП была изучена в целом ряде исследований, в ходе которых оценивалось влияние терапии аторвастатином как на ренальные конечные точки (СКФ, уровень протеинурии), так и на отдельные клинические исходы.

Влияние терапии аторвастатином на ренальные конечные точки у больных с ХБП

Возможности улучшения функции почек на фоне терапии аторвастатином у пациентов без учета исходного наличия ХБП было показано в ходе вторичных анализов исследования GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation). В одном из таких субанализов было показано значимое увеличение уровня клиренса креатинина (КК) у пациентов входящих в группу интенсивного лечения аторвастатином: на 12% от исходного уровня; $p<0,0001$. В группе стандартного лечения были выделены пациенты не получавшие статинов. В этой подгруппе, наоборот, отмечалось значимое снижение КК: на 5,2% от исходного уровня; $p<0,0001$ [78]. Аналогичные результаты были получены и в подгруппах пациентов с метаболическим синдромом (МС) и СД. У пациентов с МС, рандомизированных к терапии аторвастатином уровень СКФ увеличился на 13,2% от исходного; $p<0,0001$. В группе пациентов с МС не получавших статины отмечалось снижение уровня СКФ на 5,8% от исходного уровня; $p=0,0003$ [79]. В подгруппе пациентов с СД, рандомизированных к активной терапии аторвастатином отмечалось увеличение СКФ на 10,9% от исходного уровня; $p=0,0003$. В группе не получавших статины уровень СКФ снизился на 4,9%; $p=0,01$ [80].

Одним из первых исследований у больных с ХБП, в котором было показано благоприятное влияние терапии аторвастатином на ренальные исходы является исследование Bianchi S. и соавт. [81]. Проспективное рандомизированное открытое исследование в которое было включено 56 пациентов с ХБП, получавших терапию иАПФ или АРА II. Пациентов рандомизировали в группу аторвастатина (доза титровалась до достижения уровня ХС-ЛПНП менее 3,1 ммоль/л или до снижения на 40% от исходного уровня, максимальная доза составляла 40 мг/сут) и группу контроля (не получавшую терапию статинами). Длительность исследования составила 1 год, оценивалось влияние терапии аторвастатином на уровень протеинурии и прогрессирование ХБП. В группе аторвастатина отмечалось значимое уменьшение протеинурии: с 2,2 г/24ч до 1,0 г/24ч; $p<0,01$. В группе контроля отмечалось незначительное снижение протеинурии: с 2,0 г/24ч до 1,8 г/24ч; $p>0,05$. В группе аторвастатина отмечалось замедление прогрессирования ХБП: значение КК снизилось недостоверно с 51 мл/мин до 49,8 мл/мин;

$p > 0,05$. В группе контроля снижение этого показателя было статистически значимо: с 50 мл/мин до 44,2 мл/мин; $p < 0,01$.

В ходе вторичного анализа данных исследования IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering), проведенного в группах пациентов с ХБП и без ХБП, отмечалось увеличение значения СКФ у пациентов с ХБП, получавших аторвастатин, в среднем на 5,21 мл/мин/1,73 м², группе пациентов получавших симвастатин на 4,3 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,026$ [82].

Благоприятный профиль безопасности аторвастатина в дозе 80 мг/сут в отношении почек был продемонстрирован в двух рандомизированных проспективных исследованиях PLANET I и PLANET II у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией. Протоколы исследований были идентичны. Различия заключались в том, что в PLANET I включали пациентов с СД 1 и 2 типов (включено 325 человек), в PLANET II – пациентов без СД (включено 220 человек). Уровень ХС-ЛПНП при включении в исследования должен был превышать 2,35 ммоль/л, критерием протеинурии было отношение «белок мочи/креатинин мочи» 500–5000 мг/г. Продолжительность наблюдения составила 52 недели. Эффективность лечения оценивали по динамике отношения «белок мочи/креатинин мочи».

В исследовании PLANET I аторвастатин снизил уровень протеинурии на 13% от исходного уровня; $p = 0,033$, значение СКФ при этом значимо не менялось: $-1,61$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,21$. У лиц без СД (PLANET II) действие аторвастатина на почечную функцию было аналогичным: снижение уровня протеинурии составило 24% от исходного уровня; $p = 0,0026$, значимого влияния на значение СКФ также не отмечалось: $-1,74$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,28$ [83].

В 2015 году были опубликованы объединенные данные исследований PLANET I и PLANET II. По результатам этого анализа аторвастатин снизил уровень протеинурии на 18 % от исходного уровня; $p = 0,0003$, уровень СКФ значимо не снижался: $-1,67$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,097$. Также был проведен post hoc анализ исследования PLANET I, в ходе которого было оценено влияние терапии аторвастатином на уровень СКФ, на основании определения уровня цистатина С. Данный анализ также показал безопасность терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут у пациентов с СД и ХБП. Снижение уровня СКФ определенной на основании уровня цистатина С было статистически незначимым: $-0,9$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,69$ [84].

В ходе исследования URANUS (Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus) сравнивалось влияние розувастатина в дозе 10–40 мг/сутки и аторвастатина в дозе 10–80 мг в сутки у больных с СД 2 типа, в том числе на уровень альбуминурии и СКФ. Значимого влияния на уровень альбуминурии и СКФ

в ходе 16 недель терапии аторвастатином и розувастатином выявлено не было. Однако, анализ подгруппы пациентов с исходно сниженной СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м²) показал значимое увеличение этого показателя. В частности, в группе аторвастатина, уровень СКФ увеличился с 53,4 до 59,1 мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$ [85].

В ходе вторичного анализа исследования CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) был проанализирован эффект аторвастатина в дозе 10 мг/сут у пациентов с СД и ХБП (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) в сравнении с плацебо. Исходно ХБП отмечалась у 970 пациентов (34%): в группе аторвастатина у 482 пациентов, в группе плацебо у 488 пациентов. В целом, аторвастатин в дозе 10 мг/сутки увеличивал СКФ в среднем на 0,18 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,04–0,32; $p = 0,01$). В группе больных с исходной альбуминурией на фоне терапии аторвастатином, отмечалось уменьшение скорости снижения СКФ на 0,38 мл/мин/1,73 м² в год (95% ДИ 0,04–0,72; $p = 0,03$). Таким образом, СКФ увеличивалась у пациентов с нормоальбуминурией и уменьшалась скорость снижения СКФ у пациентов с альбуминурией [86].

Позитивное влияние на функцию почек аторвастатина, но уже в дозе 80 мг/сут против плацебо было показано в post hoc анализе исследования SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels). В данном исследовании оценивалось влияние терапии аторвастатином на риск повторной транзиторной ишемической атаки или инсульта. В ходе post hoc анализа была выделена группа больных с ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²). Из 1600 пациентов с ХБП, 789 получали аторвастатин, 811 плацебо. В целом, за 5 лет наблюдения значение СКФ в группе аторвастатина увеличилось на $3,46 \pm 0,33$ мл/мин/1,73 м², в группе плацебо на $1,42 \pm 0,34$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,001$. Анализ проведенный в подгруппе больных с СД показал увеличение СКФ в группе аторвастатина на $1,12 \pm 0,92$ мл/мин/1,73 м² и уменьшение СКФ в группе плацебо на $1,69 \pm 0,92$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,001$. У пациентов с исходной ХБП в группе аторвастатина уровень СКФ увеличился на $4,24 \pm 0,60$ мл/мин/1,73 м², в группе плацебо только на $2,53 \pm 0,60$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,008$ [87].

В ходе post hoc анализа исследования ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events) оценивалось влияние на СКФ интенсивной терапии аторвастатином (в дозах до 80 мг/сут), в сравнении с обычным лечением. Из 2442 пациентов, включенных в это исследование у 1768 (1046 в группе аторвастатина и у 722 в группе сравнения) имелась информация об уровне креатинина, что позволило рассчитать СКФ (MDRD формула). В целом, в группе пациентов получавших аторвастатин, прирост СКФ составил

0,8 мл/мин/1,73 м², в группе плацебо отмечалось снижение СКФ, в среднем на 1,36 мл/мин/1,73 м²; $p=0,008$. Исходно ХБП наблюдалась у 23,7% пациентов. У пациентов с ХБП на момент окончания исследования прирост СКФ в группе аторвастатина составил в среднем 2,31 мл/мин/1,73 м² и только 0,2 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. [88].

Дозозависимый эффект на СКФ аторвастатина был показан в ходе *post hoc* анализа исследования TNT (Treating to New Target). Из 10001 пациента включенного в данное исследование, ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) исходно была выявлена у 3078 человек: 1492 в группе аторвастатина 10 мг/сут и 1586 в группе аторвастатина 80 мг/сут. За 5 лет наблюдения в группе пациентов с более интенсивным режимом терапии отмечался более выраженный прирост СКФ: 9,9% и 6,6% от исходного уровня; $p<0,0001$. В группе с исходным уровнем СКФ 60 мл/мин/1,73 м² и более, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² достоверно реже наблюдалось в группе аторвастатина 80 мг/сут: 6,6% и 9,2% соответственно; $p<0,0001$. В группе пациентов с исходной ХБП, увеличение СКФ до 60 мл/мин/1,73 м² и более, значительно чаще отмечалось в группе с более интенсивным режимом терапии: 45,6% и 37,8%; $p<0,0001$ [89].

Аналогичные результаты были получены и в ряде других исследований [90–92].

Благоприятный профиль безопасности аторвастатина в отношении почек был продемонстрирован и в ряде мета-анализов.

В ранее упомянутом мета-анализе Sandhu S. и соавт. [53] не только оценивалось влияние на СКФ терапии статинами в целом, но и был проведен анализ влияния отдельных статинов. В отличие от симвастатина и правастатина, которые значимо не влияли на СКФ, аторвастатин увеличивал значение СКФ в сравнении с контрольной группой: взвешенная разница средних для СКФ составила 2,65 мл/мин в год (95% ДИ 1,71–3,59).

В мета-анализ Takagi H., Umemoto T. было включено 9 РКИ, в которых оценивалось влияние аторвастатина на СКФ у 4194 пациентов с ХБП не получавших диализ [93]. По данным проведенного анализа, терапия аторвастатином, в сравнении с контролем увеличивала значение СКФ: стандартизированная разница средних составила 0,144; 95% ДИ 0,084–0,205; $p<0,001$. Поскольку включенные в мета-анализ исследования имели значительные различия в продолжительности: от 16 недель до 5 лет, был проведен дополнительный анализ, в ходе которого из анализа поочередно исключалось каждое из исследований. Результаты вторичного анализа значимо не отличались от результатов первичного анализа, а выполненный мета-регрессионный анализ не показал статистически достоверной связи между длительностью наблюдения и стандартизированной разницей средних для СКФ; $p=0,742$.

В два последующих мета-анализа [94, 95] включались исследования, в которых оценивалось влияние терапии аторвастатином или розувастатином в сравнении с плацебо, а также исследования, в ходе которых осуществлялось прямое сравнение эффектов этих двух статинов на СКФ и протеинурию у пациентов с различными заболеваниями, в том числе и с ХБП.

В мета-анализ Wu Y. и соавт. было включено 16 исследований: в 4 исследованиях розувастатин сравнивался с плацебо, в 7 исследованиях с плацебо сравнивался аторвастатин, в 5 исследованиях аторвастатин сравнивался с розувастатином. В результате проведенного анализа оба статина увеличивали СКФ в сравнении с плацебо. Значение стандартизированной разницы средних составила для аторвастатина 0,59; 95% ДИ 0,12–1,06; $p=0,01$; для розувастатина значение этого показателя составило 0,04; 95% ДИ 0,01–0,07; $p=0,01$. Достоверных различий между аторвастатином и розувастатином во влиянии на СКФ при прямом сравнении выявлено не было [94].

В мета-анализ Savarese G. и соавт. было включено 23 исследования, 29147 пациентов [95]. По результатам всего анализа в группе плацебо отмечалось значимое снижение СКФ по сравнению с пациентами, получавших статины: стандартизированная разница средних составила 0,056; 95% ДИ 0,028–0,083; $p<0,01$. Достоверное снижение СКФ в группах плацебо отмечалось как в сравнении с аторвастатином: стандартизированная разница средних 0,084; 95% ДИ 0,008–0,161; $p=0,031$, так и в сравнении с розувастатином: стандартизированная разница средних 0,052; 95% ДИ 0,022–0,081; $p=0,001$.

Однако, при анализе исследований включавших исключительно пациентов с ХБП значимое повышение СКФ наблюдалось только на фоне терапии аторвастатином: стандартизированная разница средних 0,246; 95% ДИ 0,024–0,468; $p=0,03$.

Влияние аторвастатина на клинические исходы у больных с ХБП

Данные о влиянии аторвастатина на клинические исходы были получены, в основном, в ходе *post hoc* анализов крупных РКИ.

В *post-hoc* анализе исследования ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial a Gear Arter Coronary Event) оценивалось влияние ХБП на частоту больших кардиоваскулярных событий (смерть от всех причин, повторный ОКС, инсульт), у пациентов с ОКС и процедурами ЧКВ. Наличие ХБП значимо увеличивало частоту неблагоприятных клинических исходов. Снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² приводило к увеличению риска клинических исходов на 30% (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14–1,49; $p<0,001$). Раннее назначение



аторвастатина снижало частоту неблагоприятных исходов, в том числе у пациентов с ХБП на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ 0,28–0,97; $p=0,04$) [96].

В исследовании CARDS аторвастатин в дозе 10 мг/сутки назначался пациентам с СД 2 типа, имевших хотя бы один фактор риска ИБС. В группу аторвастатина было рандомизировано 1428, в группу плацебо 1410 пациентов. Всего включено 2838 пациентов. Первичная конечная точка – наступление одного из событий: смерть от ИБС, нефатальный ИМ, успешная реанимация, госпитализация с НС, реваскуляризация, инсульт. Вышеперечисленные события достоверно реже наблюдались в группе аторвастатина, по сравнению с группой плацебо: 5,8% и 9,0% соответственно (ОР 0,63; 95% ДИ 0,48–0,83; $p=0,001$) [97]. В ходе *post-hoc* анализа исследования CARDS риск развития клинических исходов оценивался в группе больных без ХБП и у больных с ХБП [86]. Терапия аторвастатином достоверно снижала частоту первичной конечной точки в обеих группах. В группе больных с ХБП частота первичной конечной точки составила: 5,19% и 8,61% соответственно (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,96; $p=0,03$). В группе больных с сохранной функцией почек: 6,13% и 9,22% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,47–0,91; $p=0,01$). Таким образом, аторвастатин показал высокую эффективность вне зависимости от наличия у пациентов ХБП. В группе больных с ХБП терапия аторвастатином также достоверно снижала частоту инсульта: 1,24% и 3,07%; $p=0,04$.

Результаты исследования CARDS представляют особый интерес по двум причинам. Во-первых, это исследование было плацебо-контролируемым и данные о нефропротекторных эффектах аторвастатина были получены в сравнении с плацебо. Во-вторых, пациенты с СД и ХБП имеют крайне высокий риск развития неблагоприятных исходов [98]. Данные о сопоставимой эффективности аторвастатина в отношении снижения риска неблагоприятных исходов в этой группе пациентов в сравнении с общими результатами CARDS представляют несомненную ценность.

В исследовании ALLIANCE первичной конечной точкой было наступление кардиоваскулярного события, включая кардиальную смерть, нефатальный ИМ, остановку сердца с успешной реанимацией, реваскуляризацию, госпитализацию по поводу НС. В группе пациентов получавших аторвастатин, первичная конечная точка отмечалась в 23,7%, в группе сравнения в 27,7% случаев (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p=0,026$) [99]. По данным проведенного *post-hoc* анализа ХБП отмечалась у 23,7% пациентов. Частота первичной конечной точки в этой группе составила 31,6%, в группе пациентов без ХБП только 23,6% (ОР 1,41; 95% ДИ 1,18–1,68; $p<0,001$). В группе пациентов с ХБП терапия аторвастатином снизила риск первичной конечной точки на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,97; $p=0,02$). Частота побочных

эффектов значимо не различалась у пациентов с ХБП и без ХБП. На фоне терапии аторвастатином частота повышения аспартатаминотрансферазы (выше трех верхних пределов нормы) составила 0,3% в группе с ХБП и 0,8% в группе без ХБП. Частота повышения аланинаминотрансферазы составила 0,3% и 1,6% соответственно. На фоне терапии аторвастатином не отмечалось повышения креатинфосфокиназы выше 10 верхних пределов нормы, а также документированных случаев рабдомиолиза [88].

В исследовании TNT первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с последующей реанимацией, фатальный и нефатальный инсульт) наблюдалась у 10,9% больных принимавших 10 мг аторвастатина и у 8,7% больных принимавших дозу 80 мг/сутки. Снижение риска составило 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69 – 0,89; $p<0,001$) [100].

В ходе субанализа исследования TNT оценивалось влияние интенсивного и умеренного режима терапии аторвастатином в группе пациентов с ХБП на возникновение клинических исходов. В группе пациентов с ХБП первичная конечная точка отмечалась достоверно реже при интенсивном режиме терапии аторвастатином, в сравнении с умеренным режимом: 9,3% и 13,4% соответственно. Снижение риска составило 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84; $p=0,0003$). Значимо снижалась и частота клинических исходов отнесенных к вторичным конечным точкам. Риск развития любого кардиоваскулярного события снизился на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,67–0,86), больших коронарных событий на 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,51–0,83), цереброваскулярных событий на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89), госпитализаций по поводу ХСН на 46% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,38–0,77). Частота побочных эффектов значимо не отличалась у пациентов с ХБП при обоих режимах терапии, в сравнении с пациентами без ХБП [101].

Следует отметить, что большая часть накопленных данных в отношении аторвастатина была получена при использовании оригинального аторвастатина (Липримар). Это касается как рандомизированных клинических исследований (ALLIANCE, CARDS, GREACE, SPARCL, TNT), так и большинства мета-анализов, в которые чаще всего включались результаты именно рандомизированных исследований. Таким образом, экстраполяция имеющихся данных на генерические формы аторвастатина представляется не вполне обоснованным.

Заключение

В данный момент имеется большое количество доказательств клинической значимости ХБП, ввиду высокой распространенности и негативного влияния последней на риск развития неблаго-

приятных клинических исходов, в том числе и у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Возможности статинов в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП достаточно очевидны.

Аторвастатин, показав свою эффективность в этой группе пациентов как в отношении ре-

нальных, так и клинических исходов, в сочетании с высокой безопасностью представляется оптимальным препаратом данного класса у больных с ХБП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZHD, Bobkova IN, Villeval'de SV, Efremovtseva MA, Kozlovskaya LV, Shvetsov MYu, Shestacova MV, Arutyunov GP, Boytsov SA, Galyavich AS, Grinshtein YuI. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Recommendations by the Joint Expert Committee of the Russian Society of Cardiology (RSC), the Scientific Society of Russian Nephrologists (SSRN). The Russian Association of Endocrinologists (RAE), the Russian Society of Hypertension (RSH), the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS), and the Russian Scientific Society of Internal Medicine (RSSIM) Russian Journal of Cardiology 2014;8(112):7-37. Russian (Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ, Кобалава ЖД, Бобкова ИН, Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2014;8(112):7-37.)
2. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu, Tsygin AN, Shutov AM. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnostics, prevention and approaches to treatment. Nephrology 2012;16(1):89-115. Russian (Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Бобкова ИН, Швецов М.Ю., Цыгин АН, Шутов АМ. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012;16(1):89-115.)
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl.). 2013;3:1-150.
4. Brown WW, Peters RM, Obmit SE, Keane WF, Collins A, Chen SC, King K, Klag MJ, Molony DA, Flack JM. Early Detection of Kidney Disease in Community Settings: The Kidney Early Evaluation Program. Am J Kid Dis. 2003;42(1):22-35.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-305.
6. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow up of cross sectional health survey. BMJ. 2006;333(7577):1047.
7. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007;298(17):2038-47.
8. Bang H, Vupputuri S, Shobam DA, Klemmer PJ, Falk RJ, Mazumdar M, Gipson D, Colindres RE, Kshirsagar AV. SCreening for Occult RENal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2007;167(4):374-81.
9. Whaley-Connell AT, Sowers JR, McFarlane SI, Norris KC, Chen SC, Li S, Qiu Y, Wang C, Stevens LA, Vassalotti JA, Collins AJ; Kidney Early Evaluation Program Investigators. Diabetes mellitus in CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 1999-2004. Am J Kidney Dis. 2008;51(4 Suppl 2):S21-9.
10. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health. 2008;8:117.
11. Kearns B, Gallagher H, de Lusignan S. Predicting the prevalence of chronic kidney disease in the English population: a cross-sectional study. BMC Nephrology. 2013;14:49.
12. Singh AK, Farag YM, Mittal BV, Subramanian KK, Reddy SR, Acharya VN, Almeida AF, Channakeshavamurthy A, Ballal HS, P G, Issacs R, Jasuja S, Kirpalani AL, Kher V, Modi GK, Nainan G, Prakash J, Rana DS, Sreedhara R, Sinha DK, V SB, Sunder S, Sharma RK, Seetharam S, Raju TR, Rajapurkar MM. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India - results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study. BMC Nephrology. 2013;14:114.



13. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, Atkins RC. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7 Suppl 2):S131-8.
14. Li ZY, Xu GB, Xia TA, Wang HY. Prevalence of chronic kidney disease in a middle and old-aged population of Beijing. *Clin Chim Acta.* 2006;366(1-2):209-15.
15. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Kenta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(6):621-30.
16. Kwon KS, Bang H, Bombardier AS, Koh DH, Yum JH, Lee JH, Lee S, Park SK, Yoo KY, Park SK, Chang SH, Lim HS, Choi JM, Kshirsagar AV. A simple prediction score for kidney disease in the Korean population. *Nephrology.* 2012;17(3):278-284.
17. Manjunath G, Tigheuart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003;63(3):1121-9.
18. McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen SC, Li S, Norris KC, Whaley-Connell A; KEEP Investigators. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diab Rep.* 2011;11(1):47-55.
19. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, D'Zurek J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80(6):572-86.
20. Narala KR, Hassan S, LaLonde TA, McCullough PA. Management of coronary atherosclerosis and acute coronary syndromes in patients with chronic kidney disease. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38(5):165-206.
21. Marenzi G, Cabiati A, Assanelli E. Chronic kidney disease in acute coronary syndromes. *World J Nephrol.* 2012;1(5):134-45.
22. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;147(4):623-9.
23. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD; 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):357-65.
24. Medi C, Montalescot G, Budaj A, Fox KA, Lypez-Sendyn J, FitzGerald G, Brieger DB; GRACE Investigators. 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 Cardiovasc Interv.* 2009;2(1):26-33.
25. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Wiviott SD, Fox CS, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(9):1002-8.
26. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction found to have significant coronary artery disease on coronary angiography and managed medically: Stratification according to renal function. *Am Heart J.* 2012;164(1):52-7.
27. Sanchez Hidalgo A, Pou M, Leiro R, Lypez-Gomez D, Martinez Ruiz M, Saurina A, Esteve V, Fulquet M, Ramirez de Arellano M, de Miguel M. Renal failure stages as predictors of mortality following acute coronary syndrome. *Nefrologia.* 2009;29(1):53-60.
28. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, Singh R, Al Thani H, Akbar M, Bulbanat B, Al-Hamdan R, Almahmmed W, Al Suwaidi J. In-hospital Major Clinical Outcomes in Patients With Chronic Renal Insufficiency Presenting With Acute Coronary Syndrome: Data From a Registry of 8176 Patients. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):332-40.
29. Hachinohe D, Jeong MH, Saito S, Ahmed K, Hwang SH, Lee MG, Sim DS, Park KH, Kim JH, Hong YJ, Ahn Y, Kang JC, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi D, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Park SJ; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Management of non-ST-segment elevation acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2011;108(2):206-13.
30. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(3):340.
31. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):331-9.
32. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ.* 2006;332(7555):1426.
33. van Domburg RT, Hoeks SE, Welten GM, Chonchol M, Elhendy A, Poldermans D. Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):158-63.

34. Kumagai S, Ishii H, Amano T, Uetani T, Kato B, Harada K, Yoshida T, Ando H, Kunitura A, Shimbo Y, Kitagawa K, Harada K, Hayashi M, Yoshikawa D, Matsubara T, Murohara T. Impact of chronic kidney disease on the incidence of peri-procedural myocardial injury in patients undergoing elective stent implantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1059–63.
35. Parikh PB, Jeremias A, Naidu SS, Brener SJ, Lima F, Shlofmitz RA, Pappas T, Marzo KP, Gruberg L. Impact of severity of renal dysfunction on determinants of in-hospital mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(3):352–7.
36. Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Matsuno S, Funada R, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, Aizawa T, Yamashita T. Role of arterial stiffness and impaired renal function in the progression of new coronary lesions after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28(1):56–62.
37. Sedlis SP, Jurkovic CT, Hartigan PM, Kolm P, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Teo KK, Boden WE, Weintraub WS; COURAGE Study Investigators. Health Status and Quality of Life in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease Treated With Optimal Medical Therapy or Percutaneous Coronary Intervention (Post Hoc Findings from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1703–8.
38. Patel UD, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW, Albert NM, Ellrodt G, Fonarow GC. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: A Get With the Guidelines – Heart Failure Program study. *Am Heart J*. 2008;156(4):674–81.
39. Iyngkaran P, Thomas M, Majoni W, Anavekar NS, Ronco C. Comorbid heart failure and renal impairment: epidemiology and management. *Cardiorenal Med*. 2012;2(4):281–97.
40. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937398.
41. Coffin ST, Waguespack DR, Haglund NA, Maltais S, Dwyer JP, Keebler ME. Kidney dysfunction and left ventricular assist device support: a comprehensive perioperative review. *Cardiorenal Med*. 2015;5(1):48–60.
42. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):823–33.
43. Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, Grau-Sepulveda MV, Saver JL, Bhatt DL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC. Patterns of Care Quality and Prognosis Among Hospitalized Ischemic Stroke Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000905.
44. Toyoda K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *Journal of Stroke*. 2015;17(1):31–7.
45. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380(9844):807–14.
46. Park YH, Shin JA, Han JH, Park YM, Yim HW. The Association between Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125338.
47. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, de Jong P, Gansevoort RT; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Gansevoort RT, Levey A, El-Nahas M, Eckardt KU, Kasiske BL, Ninomiya T, Chalmers J, MacMahon S, Tonelli M, Hemmelgarn B, Sacks F, Curhan G, Collins AJ, Li S, Chen SC, Hawaii Cohort KP, Lee BJ, Ishani A, Neaton J, Svendsen K, Mann JF, Yusuf S, Teo KK, Gao P, Nelson RG, Knowler WC, Bilo HJ, Joosten H, Kleefstra N, Groenier KH, Auguste P, Veldhuis K, Wang Y, Camarata L, Thomas B, Manley T. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341–52.
48. Wanner C. Chronic kidney disease and statin therapy: to treat or not to treat? *Eur Heart J*. 2013;34(24):1772–4.
49. Aronow WS. Use of Statins in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *J Clin Nephrol Res*. 2014;1(1):1001.
50. Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol*. 2015;4(1):83–91.
51. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur Heart J*. 2015;36(43):2988–95.
52. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. Fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(10):1449–61.
53. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2006–16.

54. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, Salari P, Mikhailidis DP, Totb PP, Abdollahi M, Ray KK, Pencina MJ, Malyszko J, Rysz J, Rizzo M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. 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(6):5437-47.
55. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336(7645):645-51.
56. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):263-75.
57. Hou W, Lu J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34(24):1807-17.
58. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):251-62.
59. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Totb PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. 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.
60. Upadhyay A. Statins in chronic kidney disease: what do meta-analyses tell us? *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(2):278-81.
61. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Sep 11;9:CD004289.
62. Zhang X, Xiang C, Zhou YH, Jiang A, Qin YY, He J. 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 Cardiovasc Disord.* 2014;14:19.
63. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD007784.
64. Yan YL, Qiu B, Wang J, Deng SB, Wu L, Jing XD, Du JL, Liu YJ, She Q. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(5):e006886.
65. Ishii M, Hokimoto S, Akasaka T, Fujimoto K, Miyao Y, Kaikita K, Oshima S, Nakao K, Shimomura H, Tsumoda R, Hirose T, Kajiura I, Matsumura T, Nakamura N, Yamamoto N, Koide S, Oka H, Morikami Y, Sakaino N, Matsui K, Ogawa H; Kumamoto Intervention Conference Study (KICS) Investigators. *Circ J.* 2015;79(5):1115-24.
66. Wanner C, Krane V, Mörz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48.
67. Mörz W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, Stojakovic T, Scharnagl H, Winkler K, Holme I, Holdaas H, Wanner C; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):1316-25.
68. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grunbagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Sleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wöhrlich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-407.
69. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, Jardine AG, Zannad F, Norby GE, Fellström BC; AURORA study group. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1335-41.
70. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Kairittichai U, Ophascaroensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grunbagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92.
71. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, Craig JC, de Zeeuw D, Feldt-Rasmussen B, Fellström B, Levin A, Wheeler DC, Walker R, Herrington WG, Baigent C, Landray MJ; SHARP Collaborative Group; SHARP Collaborative Group. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1825-33.

72. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. (Suppl.) 2013;3:259-305.*
73. Gogolashvili NG. Atorvastatin or rosuvastatin? Select from the perspective of evidence-based medicine. *Kardiologia. 2012;51(7):84-92. Review. Russian (Гоголашвили НГ. Аторвастатин или розувастатин? Выбор с позиции доказательной медицины. Кардиология. 2012;51(7):84-92).*
74. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruany VL, O'Keefe JH. Statin wars: the heavyweight match – atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease. *Postgrad Med. 2013;125(1):7-16.*
75. Gogolashvili NG. Statins and percutaneous coronary intervention. Focus on atorvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(4):438-43. Russian (Гоголашвили НГ. Статины и чрескожные коронарные вмешательства. Фокус на аторвастатин. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):438-43).*
76. *Instruction for medical use of the drug Liprimar. www.pfizer.ru/sites/ru/products/Pages/AllProducts.aspx.*
77. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis. 2012;60(5):884-930.*
78. Athyros VG, Mikkilidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Peblivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study. *J Clin Pathol. 2004;57(7):728-34.*
79. Athyros VG, Mikkilidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. A subgroup analysis of the GREACE Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant. 2007;22(1):118-27.*
80. Athyros VG, Papageorgiou AA, Elisaf M, Mikkilidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Statins and renal function in patients with diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin. 2003;19(7):615-7.*
81. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis. 2003;41(3):565-70.*
82. Holme I, Fayyad R, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Larsen ML, Lindahl C, Holdaas H, Pedersen TR; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group. Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial. *J Intern Med. 2010;267(6):567-75.*
83. de Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials». 2010 European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress; 2010; June 27, Munich, Germany.
84. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJ, Molitoris BA, Monyak JT, Parving HH, Remuzzi G, Sowers JR, Vidt DG. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET 1): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(3):181-90.*
85. Sorof J, Berne C, Siewert-Delle A, Jurgensen L, Sager P; URANUS study investigators. Effect of rosuvastatin or atorvastatin on urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract. 2006;72(1):81-7.*
86. Colboun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, DeMicco DA, Fuller JH; CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis. 2009;54(5):810-9.*
87. Amarenco P, Callaban A 3rd, Campese VM, Goldstein LB, Hennerici MG, Messig M, Sillesen H, Welch KM, Wilson DJ, Zivin JA. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial. *Stroke. 2014;45(10):2974-82.*
88. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, Fayyad RS, Zuckerman A, Reed DP; ALLIANCE Investigators. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis. 2009;53(5):741-50.*
89. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK; Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: The Treating to New Targets (TNT) Study. *Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(6):1131-9.*
90. Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Coombes JS. Effect of atorvastatin on kidney function in chronic kidney disease: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis. 2010; 213(1):218-24.*
91. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Takeuchi M, Maeda S, Yamagishi S. Atorvastatin reduces proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease patients partly via lowering serum levels of advanced glycation end products (AGEs). *Oxid Med Cell Longev. 2010;3(5):304-7.*



92. Deedwania PC, Stone PH, Fayyad RS, Laskey RE, Wilson DJ. Improvement in Renal Function and Reduction in Serum Uric Acid with Intensive Statin Therapy in Older Patients: A Post Hoc Analysis of the SAGE Trial. *Drugs Aging*. 2015;32(12):1055-65.
93. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of randomized trials for effects of atorvastatin on renal function in chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2011;152(2):242-4.
94. Wu Y, Wang Y, An C, Dong Z, Liu H, Zhang Y, Zhang M, An F. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J*. 2012;76(5):1259-66.
95. Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: A meta-analysis, *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2482-9.
96. Dobi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2906-11.
97. Colbourn HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
98. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):489-95.
99. Koren MJ, Hunningbake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1772-9.
100. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
101. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK; TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1448-54.