

29. *Poirel L.* Plasmid-mediated quinolone-resistance; interactions between human, animal and environmental ecologies / L. Poirel, V. Cattoir, P. Nordmann // *Frontiers in Microbiology*. – 2012. – №3(24). – P. 1–7.
30. *Pontikis K.* Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria / Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2014. – № 43(1). – P. 52-59.
31. *Rodriguez-Bano J.* Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* / Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2008.- №168. – P. 1897-1902.
32. *Sanchez GV.* In vitro antimicrobial resistance of urinary *E. coli* among U.S. outpatients from 2000 to 2010 / G.V. Sanchez, R.N. Master, J.A. Karlowsky // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – №56. – P. 2181-2183.
33. *Schito G. C.* The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / G. C. Schito, K. G. Naber, H. Botto [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2009. – №5. – P. 407-413.
34. *Schwaber MJ.* An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae / Schwaber MJ, Carmeli Y // *Clin Infect Dis*. – 2014.- № 6. – P. 123-125.
35. *Tan TY.* CTX-M and AmpC Beta-lactamases Contributing to Increased Prevalence of Ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* in Changi General Hospital, Singapore / Tan TY, Ng LS, He J [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis*. – 2010. – №13(2). – P. 210-213.
36. *Tzouvelekis L.S.* Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions / Tzouvelekis L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M. // *Clin Microbiol Rev*. – 2012. – №25(4). – P. 682-707.
37. *Valenza G.* Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community / Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2014. – № 58(2). – P. 1228-1230.
38. *Veldman K.* International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries / Veldman K, Cavaco LM, Mevius D [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2011.- № 66(6). – P. 1278-1286.
39. *Wailan AM.* The spread and acquisition of NDM-1: a multifactorial problem / Wailan AM, Paterson DL // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2014. - № 12(1). – P. 91-115.
40. *Wolska K.* Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics / Wolska K, Kot B, Piechota M [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2013. - №16. – P. 1300-1311.

Надійшла до редакції 20.02.2014

Прийнята до друку 08.05.2014

© Лобода О.М., Дудар І.О., 2014

УДК: 616.61:616-002.2

О. М. ЛОБОДА, І. О. ДУДАР

ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

O. M. LOBODA, I. O. DUDAR

DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, прогресування, серцево-судинні захворювання, дисліпідемії, ліпід-знижувача терапія, статини

Key words: chronic kidney disease, progression, cardiovascular disease, dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins.

Резюме. В обзоре литературы представлены данные о нарушениях липидного обмена на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП), в том числе и на диализе. Обсуждается возможное влияние дислипидемии на прогрессирование ХБП, а также возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. Освещены вопросы применения гиполипидемической терапии, в том числе и статинов, у пациентов с ХБП на додиализе и диализе.

Лобода Олена Миколаївна
nephrology@ukr.net

Summary. Data about lipid disorders at different stages of chronic kidney disease (CKD), including those on dialysis are presented in the review. The possible influence of dyslipidemia on the progression of CKD, as well as the onset and progression of cardiovascular complications in patients with CKD are discussed. The questions of lipid-lowering therapy use, including statins, in patients with CKD on dialysis and predialysis, are discussed.

Порушення обміну ліпідів, або дисліпідемія, є досить поширеним у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) [43, 64]. Однак характер дисліпідемії не є однаковим у різних категорій хворих на ХХН. Так, при нефротичному син-

дромі виявляється підвищення рівнів загального холестерину (ЗХ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), гіпертригліцеридемія. Рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у таких пацієнтів здебільшого є нормальним. Найбільш поширеним порушенням обміну ліпідів у пацієнтів із ХХН без нефротичного синдрому і у пацієнтів на гемодіалізі є збільшення концентрації тригліцеридів у сироватці крові і зниження концентрації ЛПВЩ. У хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, як правило, спостерігається високі рівні ЗХ і ЛПНЩ [33, 35]. Узагальнені дані характеру порушень ліпідного обміну у пацієнтів з ХХН представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Порушення ліпідного обміну у пацієнтів з хворобами нирок

	ЛПНЩ та ХС	ТР	ЛПВЩ
Нефротичний синдром	↑↑	↑	N
ХХН без нефротичного синдрому	N↓	↑	↓
Гемодіаліз	N↓	↑	↓
Перитонеальний діаліз	↑	↑↑	↓

Примітка. ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ХС – холестерин, ТР – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Цікавим є висвітлення двох аспектів впливу наявності дисліпідемії та її корекції: на прогресування самої ХХН, а також розвиток та прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на ХХН.

Дисліпідемія та прогресування ХХН. Навіть у практично здорових осіб відмічається зниження функції нирок з плином часу. У віці старше 30 років зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) становить в середньому від 0,7 до 0,9 мл/хв за рік [40]. При ушкодженні нирок, незалежно від етіології, зниження ШКФ може бути більш швидким через наявність багатьох факторів, зокрема гіпертензії, протеїнурії, та, можливо, дисліпідемії.

При дослідженнях на тваринах було показано, що дисліпідемія пов'язана з пошкодженням клубочків, яке призводить до розвитку гломерулосклероза [3, 29, 36]. Однак, ці дані не корелюють з даними, отриманими при спостереженні за особами, які мають високий рівень ліпідів - при сімейній гіперліпідемії, яка не призводила до клінічно видимої пошкодження нирок. Можливо, це пов'язано з більш раннім розвитком серйозних ССЗ або цільової інтервенційної терапії. З іншого боку, при наявності ХХН було продемонстровано зв'язок між прогресуванням ниркової недостатності і гіперліпідемією [42].

Однак дані, що підтримують теорію впливу дисліпідемії на прогресування ХХН, були в

основному отримані при *post-hoc* аналізі декількох великих досліджень. Доказова база при цьому може бути обмежена через наявність інших факторів, які неможливо врахувати:

- В дослідження The Helsinki Heart Study було включено 2702 осіб з дисліпідемією (холестерин не-ЛПВЩ > 5,2 ммоль/л) та «нормальною функцією нирок» (визначалася як концентрації сироваткового креатиніну 115 мкмоль/л), хоча 30 осіб були включені з рівнями від 116 до 135 мкмоль/л [21]. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи: ті, які отримували 1200 мг гемфіброзилу щоденно плюс дієтичні рекомендації та ті, які отримували плацебо та дієтичні рекомендації. Через п'ять років спостереження середній рівень креатиніну збільшився в середньому на 3% в обох групах (збільшення приблизно від 5 до 6 мкмоль/л). Співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ >4,4 у пацієнтів, яким лікування не проводилося порівнянно з таким <3,2 при призначенні гемфіброзилу було пов'язано з статистично достовірним на 20% більш швидким падінням ШКФ.
- В дослідження The Physicians' Health Study було включено 4483 здорових особи, період спостереження склав з 1982 по 1996 р. Первинними кінцевими точками були підвищення рівня креатиніну >133

мкмоль/л, та зниження кліренсу креатиніну <55 мл/хв. Показники обміну ліпідів включали ЗХ (<200, 200 до 239, and >240 мг/дл), ЛПВЩ (<40 мг/дл), загальний не-ЛПВЩ холестерин, та співвідношення ЗХ до ЛПВЩ. Через 14 р., 134 особи (3%) мали підвищений рівень креатиніну сироватки та 244 (5,4%) – зменшення кліренсу креатиніну. Дисліпідемія достовірно асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку ниркової дисфункції у осіб із початково нормальним рівнем креатиніну (<133 ммоль/л): відносний ризик 1,68 для ЗХ >240 мг/дл, 2,12 для ЛПВЩ <40 мг/дл, 2,22 для найбільшого квартилю співвідношення ЗХ/ЛПВЩ [>6,8] та 2,03 для найбільшого квартилю не-ЛПВЩ холестерину [>196,1 мг/дл] [10].

- В рамках дослідження the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial досліджували вплив зниження холестерину за допомогою холестираміну на функцію нирок серед 3603 осіб середнього віку, рандомізованих в групу лікування в порівнянні з контролем [58]. Після 7 років спостереження відбулося значне зниження ЗХ і холестерину ЛПНЩ у групі лікування, і не було суттєвої різниці в контрольній групі. Середня початкова ШКФ була 86 мл/хв на 1,73 м² в обох групах, зі схожим збільшенням ШКФ в обох групах (по 4 мл/хв на 1,73 м²).

Хоча ці та інші дослідження вивчали взаємодію між дисліпідемією і зменшенням ниркової функції, деякі з виявлених ефектів були досить скромними. Такі post-hoc аналізи через наявність різних неврахованих факторів, які тісно корелюють з дисліпідемією, не змогли дати чіткої відповіді про вплив дисліпідемії на прогресування ХХН. Наприклад, в post-hoc аналізі дослідження Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [49], виявлений зв'язок між гіпертригліцеридемією і низьким рівнем ЛПВЩ та збільшенням концентрації креатиніну сироватки значно послаблюється після коригування за резистентністю до інсуліну.

Статини та прогресування ХХН. Ряд досліджень оцінювали вплив статинів на ниркові наслідки у пацієнтів з ХХН. Кінцеві точки включали екскрецію білка з сечею і прогресування ХНН.

Аналізи першого постмаркетингового року, що надходили до FDA США показали різні темпи збільшення екскреції білка при застосуванні різних статинів [62]. Більш високі темпи спостерігалися при використанні симвастатину і розувастатину, ніж при використанні правастатину і аторвастатину. Однак, клінічні дослідження, які спеціально оцінювали ефект статинів на рівень екскреції білка привели до суперечливих резуль-

татів: одні демонстрували зниження протеїнурії [2, 44, 57], а інші не показували жодного ефекту [20, 59].

Вдвох мета-аналізах з використанням аналогічних критеріїв включення підсумовано результати невеликих рандомізованих дослідженнях (у межах від 18 до 82 пацієнтів) щодо впливу статинів на альбумінурію або протеїнурію [22, 44]. В першому мета-аналізі, який включав результати обробки даних 382 пацієнтів, було показано достовірне зменшення на 48% відсотків екскреції альбуміну при застосуванні статинів у пацієнтів з мікро- (від 30 до 300 мг/добу) та макроальбумінурією (більше 300 мг/добу) [44]. Згідно результатів іншого мета-аналізу, що включав 311 пацієнтів, було відмічено достовірне зменшення екскреції альбуміну на 730 мг/добу у пацієнтів з макроальбумінурією [22]. При цьому тільки в одному з досліджень, включених до мета-аналізу було використано блокатори ангіотензину, в той час як принаймні в чотирьох з включених досліджень не використовувався жодний блокатор РААС.

Два наступних великих рандомізованих дослідження не виявили достовірного впливу статинів на рівні альбумінурії у хворих, які отримували оптимальну терапію для уповільнення прогресування ХХН, включаючи блокатори ангіотензину і добрий контроль артеріального тиску:

- У дослідженні PREVENT-IT 864 пацієнтів з рівнем екскреції альбуміну з сечею від 15 до 300 мг/добу і середнім АТ 130/76 мм рт.ст. на початку дослідження були рандомізовані згідно 2x2-факторного дизайну до групи правастатина або плацебо і фозіноприлу або плацебо [59]. Не було виявлено впливу правастатину на рівні альбумінурії при 4-річному спостереженні як в осіб, які отримували фозіноприл, так і у тих, хто його не отримував.
- В дослідженні ESPLANADE оцінювався ефект флувастатина в порівнянні з плацебо на рівні протеїнурії протягом 6 міс. у 186 пацієнтів зі стійкою протеїнурією (не менш ніж 500 мг/добу), які попередньо застосовували подвійну блокаду РААС та мали добрий контроль АТ [20]. Зниження протеїнурії при застосуванні флувастатину не спостерігалось.

Існує мала кількість досліджень, що вивчають зниження холестерину The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis на функцію нирок, як первинну кінцеву точку у пацієнтів з і без порушення функції нирок. Тому відносини між цими факторами як правило оцінювалися шляхом post-hoc аналізу підгруп пацієнтів, включених

у клінічні випробування серцево-судинних подій. Хоча більшість з цих досліджень передбачало виключення пацієнтів із ХХН (діагностоване тільки за концентрацією сироваткового креатиніну), багато осіб зі зниженою рШКФ все ж були ненавмисно включені.

Існують суперечливі дані про вплив статинів на прогресування ХНН. Деякі дослідження показують, що статини здатні уповільнити темпи зниження функції нирок у пацієнтів з незначною та помірною нирковою дисфункцією, в той час як інші показують, що вплив статинів на зниження ниркової функції не відрізняється від плацебо [1, 8, 15, 23, 24, 45, 46, 50, 52, 55, 56, 60, 63].

Нижче наведені приклади досліджень, які повідомили позитивний вплив статинів на швидкість прогресування ХХН:

- В дослідженні CARE (Cholesterol And Recurrent Events) брали участь 4159 осіб з наявністю гіперліпідемії та інфарктом міокарда в анамнезі [50]. Пацієнти були рандомізовані в групи правастатину або плацебо, оцінювалася серцево-судинна захворюваність та смертність протягом п'яти років. Після post-hoc аналізу підгрупи з 690 пацієнтів із рШКФ менше 60 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ на початку дослідження було показано, що зниження ШКФ протягом тривалого часу в групі правастатину достовірно не відрізнялася від такої в групі плацебо (0,1 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ /рік повільніше).

Однак, переваги спостерігалися у пацієнтів із початковою протеїнурією і тих, що мали більш низьку початкову рШКФ (зниження ШКФ в групі правастатину було на 0,6 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ /рік менше, ніж у групі плацебо у пацієнтів із вихідною рШКФ < 50 мл/хв і на 2,5 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ /рік менше в групі рШКФ < 40 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ на початку дослідження) [23]. Отримані переваги можливо були пов'язані з поліпшенням маркерів запалення [8].

- В аналізі підгруп Treating to New Targets (TNT) дослідження порівнювався вплив 80 проти 10 мг аторвастатину на прогресування рШКФ у 10001 пацієнтів із ішемічною хворобою серця (базова рШКФ 65 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$) [9, 16]. Після 5-ти річного спостереження середня рШКФ підвищилася в обох групах, більш виражене збільшення рШКФ було в групі застосування 80 мг аторвастатину (збільшення 5,2 проти 3,5 мл/хв на рік).
- В проекті The Prospective Pravastatin Pooling project об'єднані дані з трьох досліджень, які порівнюють вплив правастатину проти плацебо за період спостереження 5 років: CARE опи-

сане вище, WOSCOPS, та LIPID [18]. Включено 3400 осіб із помірною ХХН (рШКФ за формулою MDRD від 30 до 59 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$). Використання інгібітора АПФ і рівень АТ на початку дослідження та при подальшому дослідженні були схожими в групах правастатину і плацебо. Загальний темп зниження ШКФ становив 0,7 мл/хв на рік; швидкість прогресування у групі правастатину була знижена на 34% (абсолютна різниця становила 0,2 мл/хв на рік). Однак не було ніякого достовірного ефекту правастатину на поліпшення функції нирок.

Проте, існують і інші дослідження, в яких не показано позитивного впливу статинів на швидкість прогресування ниркової дисфункції:

- Вторинний аналіз дослідження PREVEND-IT, яке включало 864 пацієнта з альбумінурією і відносно збереженою ШКФ, не виявив відмінностей у зміні ШКФ в групах правастатину і плацебо протягом чотирьох років [59].
- Post-hoc аналіз дослідження ALLHAT-LLT показав, що правастатин і плацебо мали схожий вплив на темпи прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності і зменшення ШКФ протягом шестирічного періоду спостереження [52].
- Систематичний огляд і мета-аналіз 2009 не виявив достовірного поліпшення кліренсу креатину при застосуванні статинів в 11 дослідженнях 548 пацієнтів (середня різниця 1,58 мл/хв, 95 % ДІ 2,32-5,28) [28].
- У дослідженні Study of Heart and Renal Protection (SHARP) комбінована терапія симвастатином/ezetимібом в порівнянні з плацебо не зменшувала ризик прогресування ХХН у пацієнтів, які отримували лікування діалізом на початку дослідження (33,9 порівняно з 34,6 %) [61].
- В мета-аналізі 2012, який включав два дослідження, опубліковані в 2008 і 2010 р., не знайдено зниження ризику розвитку термінальної ниркової недостатності, хоча можна стверджувати, що 95% довірчий інтервал відносного ризику (ВР 0,98, 95 % ДІ 0.62-1.56) включає в себе клінічно важливі зменшення або збільшення ниркової функції [55]. Результати цього мета-аналізу, таким чином, не є переконливими.

Слід відмітити, що в рекомендаціях KDIGO 2012 з ведення ХХН [38], дисліпідемія, поряд з причиною ХХН, рівнем ШКФ, рівнем альбумінурії, віком, статтю, расою, підвищеним АТ,

гіперглікемією тощо, розглядається як фактор, пов'язаний із прогресуванням ХХН (розділ 2.2.1). Разом з тим, як KDIGO 2012 з ведення ХХН, так і в рекомендаціях KDIGO з лікування порушень обміну ліпідів при ХХН [39] немає рекомендацій щодо застосування статинів чи інших ліпідознижуючих засобів для зменшення рівнів альбумінурії/протеїнурії та сповільнення прогресування ХХН.

Таким чином, враховуючи ці суперечливі результати, **терапія статинами не може бути стандартно рекомендована виключно з ренопротективною метою** до отримання нових даних.

Дисліпідемія та серцево-судинні захворювання при ХХН. Більшість пацієнтів із ХХН, зокрема й ті, що лікуються діалізом, помирають від прискореного розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), а не ниркової недостатності *per se* [12, 13, 25, 26, 32, 37, 47, 48, 51, 54]. За результатами мета-аналізів та обсерваційних досліджень пацієнти з ХХН мають в 1,4-3,7 вищі показники смертності від ССЗ, ніж особи без ХХН [11]. Ще гірше ситуація у хворих, які лікуються гемодіалізом: вірогідність смерті від ССЗ у них в 10-30 разів вища, ніж у загальній популяції [37].

Слід відмітити, що високий рівень ССЗ сприяє високій вартості лікування пацієнтів з ХХН.

На відміну від загальної популяції, в якій основною причиною серцево-судинної захворюваності та смертності є ішемічна хвороба серця (ІХС), при термінальній нирковій недостатності поряд з ІХС, важливу роль грають інші ССЗ, зокрема артеріосклероз, кардіоміопатія (гіпертрофічна та/або дилатаційна), а також підвищений ризик раптової серцевої смерті в результаті аритмії. Існуючі докази про те, що тип і тяжкість атеросклерозу у пацієнтів із ХХН від-

різняється від такої у загальній популяції [14] та накопичення знань про ці відмінності повинні забезпечити раціональну основу для визначення відповідних стратегій профілактики і лікування ССЗ у пацієнтів із ХХН.

Патогенез ССЗ у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю та лікування цієї категорії пацієнтів був та залишається одним із основних напрямків інтересів дослідників. Слід також враховувати, що ця популяція має високу частоту важких коморбідних станів, зокрема цукрового діабету і гіпертонії, але ці традиційні фактори ризику ССЗ не можуть пояснити суттєвого збільшення серцево-судинної смертності. Інші фактори ризику ССЗ, які були виділені в цій популяції, включають оксидативний стрес, запалення, інсулінорезистентність, дисліпідемію, анемію і порушення мінерального обміну (зокрема порушення в обміні калію і гомеостазі кальцію та фосфору) [65]. Ліпід-модулююча терапія, насамперед застосування статинів (інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензім А [HMG-CoA] редуктази), має потенціал, щоб поліпшити деякі з цих факторів ризику, зокрема дисліпідемію, оксидативний стрес і запалення.

Отже, лікування статинами здавалося виправданою стратегією зниження серцево-судинних подій у пацієнтів на діалізі. Більшість інформації про вплив статинів в цій ситуації, було отримано з аналізу підгрупи або *post hoc* аналізу даних із великих досліджень, присвячених використанню статинів для вторинної профілактики ССЗ [4, 6, 32, 53].

Основні положення щодо терапевтичних стратегій при дисліпідеміях при ХХН згідно рекомендацій K/DOQI з дисліпідемій (2003 р.) при ХХН [32] представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Терапевтичні стратегії при порушенні ліпідного обміну у хворих на ХХН

Дисліпідемія	Цільовий рівень	Початкова стратегія	При відсутності ефекту	Альтернативна стратегія
ТГ >500 мг/дл (>5,65 ммоль/л)	ТГ <500 мг/дл (<5,65 ммоль/л)	Зміна способу життя	Зміна способу життя + фібрати	фібрати або нікотинова кислота
ЛПНЩ 100-129 мг/дл (2,6-3,35 ммоль/л)	ЛПНЩ <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л)	Зміна способу життя	Зміна способу життя + низькі дози статинів	секвестранти жовчних кислот або нікотинова кислота
ЛПНЩ ≥130 мг/дл (≥3,36 ммоль/л)	ЛПНЩ <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л)	Зміна способу життя + низькі дози статинів	Зміна способу життя + максимальні дози статинів	секвестранти жовчних кислот або нікотинова кислота

Продовження таблиці 13

Дисліпідемія	Цільовий рівень	Початкова стратегія	При відсутності ефекту	Альтернативна стратегія
TG >200 мг/дл (>2,3 ммоль/л) та не-ЛПВЩ >130 мг/дл (>3,36 ммоль/л)	не-ЛПВЩ <130 мг/дл (<3,36 ммоль/л)	Зміна способу життя + низькі дози статинів	Зміна способу життя + максимальні дози статинів	фібрати або нікотинова кислота

Були запропоновані наступні дози гіполіпідемічних препаратів [34] – дані представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Дози ліпід-знижуючих препаратів у дорослих залежно від стадії ХХН

Препарат	без ХХН, ХХН I-II ст.	ХХН III ст.	ХХН 4-5 ст., вкраховуючи пацієнтів, які лікуються діалізом	Пацієнта з нирковим трансплантатом
Статини (мг/добу)				
Аторвастатин	10-80	10-80	10-80	10-20
Флувастатин	20-80	20-80	10-80	10-80
Ловастатин	10-80	10-80	10-40	10-40
Правастатин	10-40	10-40	10-20	10-20
Розувастатин	5-40	5-20	5-10	5
Симвастатин	5-40	5-40	5-20	5-20
Секвестранти жовчних кислот (г/добу)				
Холестирамін	4-16	4-16	4-16	4-16
Фібрати (мг/добу)				
Ципрофібрат	200	Немає даних	Протипоказаний	Немає даних
Фенофібрат	96	48	Протипоказаний	Протипоказаний
Гемфіброзил	1200	1200	600	600
Інші (мг/добу)				
Езетеміб	10	10	10	Немає даних
Ніацин	2000	2000	1000	Немає даних

За останні роки питання корекції дисліпідемії, зокрема застосування статинів, у хворих на ХХН з метою попередження серцево-судинних подій були переглянуті.

Докази в підтримку застосування статинів при ХХН. ХХН асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярної смерті. В результаті, лікування цих пацієнтів проводилося як у таких, які мають ішемічну хворобу серця.

Докази використання статинів у пацієнтів з м'якою та помірною ХХН отримані

- в результаті post-hoc аналізу підгруп рандомізованих досліджень, які не передбачали включення пацієнтів зі зниженою функцією нирок;
- з даних дослідження SHARP, в якому спеціально оцінювали вплив статинів для попередження великих серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН;
- з мета-аналізів.

Post-hoc аналіз підгруп пацієнтів із ХХН.

Ефективність статинів у зниженні рівня несприятливих подій, зокрема серцево-судинної смерті, серед пацієнтів із ХХН, що не вимагають діалізу, оцінювали в мета-аналізі 26 досліджень, що включали 25 017 пацієнтів із ХХН 3 або 4 стадією (швидкість клубочкової фільтрації від 15 до 60 мл/хв на 1,73 м²) [28]. У порівнянні з плацебо, терапія статинами знижує ризик смертності від усіх причин (ВР 0,81, 95% ДІ 0,74-0,89, в 21 дослідженні, які включали 18 781 пацієнтів); серцево-судинної смерті (ВР 0,80, 95% ДІ 0,70-0,90, в 20 дослідженнях, які включали 18 746 пацієнтів) і не смертельних серцево-судинних подій (ВР 0,75, 95% ДІ 0,66-0,85, в 5 дослідженнях, які включали 19 363 пацієнтів). Терапія статинами в цілому добре переноситься.

Аналогічні результати були відзначені в post-hoc аналізі підгрупи дослідження Treating

to New Targets (TNT), яке не було включене в мета-аналіз [31]. У цьому дослідженні, 9656 з 10001 пацієнтів мали повне обстеження нирок; 3107 осіб мали рШКФ <60 мл/хв на 1,73 м². Всі пацієнти були віднесені до однієї з груп, залежно від дози аторвастатину: 80 або 10 мг/добу. Медіана спостереження склала п'ять років. Пацієнти, яким було призначен 80 мг/добу аторвастатину, мали достовірне зниження, на 4,1%, абсолютного ризику серцево-судинних подій у порівнянні з пацієнтами, які отримували 10 мг/добу аторвастатину (9,3 проти 13,4 %). Зниження абсолютного ризику було тільки у 1,4 % пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Дослідження SHARP. В дослідженні SHARP оцінювалась ефективність симвастатину плюс езетімібу в порівнянні з плацебо у зниженні серцево-судинної захворюваності у хворих на ХХН, приблизно одна третина з яких лікувалися діалізом [61].

Спочатку, пацієнти були методом рандомізації розподілені на три групи лікування: таблетки, що містять 20 мг симвастатину і 10 мг езетімібу; 20 мг тільки симвастатину, або плацебо. Після одного року спостереження, пацієнти з групи тільки симвастатину були повторно рандомізовані в групи комбінованого лікування або плацебо. Ця повторна рандомізація групи, в якій пацієнти отримували тільки симвастатин, була заздалегідь запланованою та повинна була відбутися через один рік, якщо небажані явища були б не більше в групі комбінованої терапії порівняно тільки з симвастатином.

В дослідження SHARP було включено 6247 пацієнтів із ХХН, які не потребували лікування діалізом. Середній вік пацієнтів цієї групи був 62 роки; середня ШКФ була 27 мл/хв на 1,73 м²; 23 % осіб мали діабет, і, за дизайном дослідження, жоден не мав в анамнезі інфаркту міокарда або коронарної ревазуляризації. Медіана спостереження склала 4,9 року, за цей час симвастатин/езетіміб знизив частоту виникнення первинної кінцевої точки коронарної смерті, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, або будь-якої процедури ревазуляризації (9,5 проти 11,9 %).

Результати для окремих компонентів цієї комбінованої кінцевої точки були представлені тільки для всієї досліджуваної популяції (пацієнтів на додіалізі та діалізі). Для всієї досліджуваної популяції, перевага симвастатину/езетімібу, склала 1,0 % зниження абсолютного ризику ішемічного інсульту і 1,5% зниження абсолютного ризику необхідності процедури ревазуляризації. Не виявлено достовірної різниці у швидкості розвитку термінальної стадії ХХН. Частота припинення прийому досліджуваного препарату через міальгії була достовірно більшою в групі симвастатин/езетіміб (1,1 проти 0,6 %), але частота інших несприятливих наслідків була подібною між групами лікування і плацебо.

Численні дослідження впливу статинів у групах високого ризику демонструють зниження ризику серцево-судинних подій пропорційно ступеню зниження вмісту ЛПНЩ. Переваги виявлені в дослідженні SHARP стосовно падіння ЛПНЩ були таким самими як і в інших дослідженнях. Поки не ясно, чи має езетіміб вплив на клінічний ефект.

Мета-аналізи — В трьох великих мета-аналізах даних рандомізованих клінічних досліджень оцінювалися переваги застосування ліпід-знижуючих препаратів (зокрема статинів та статинів + езетіміб у двох дослідженнях) у пацієнтів на всіх стадіях ХХН, в тому числі й на діалізі [4, 7].

- В першому аналізі, застосування ліпід-знижуючих препаратів асоціювалося зі зниженням ризику кардіальної смертності (6 досліджень, ВР 0,82, 95% ДІ 0,74-0,91); кардіоваскулярних подій, включаючи необхідність ревазуляризації (9 досліджень, ВР 0,78, 95% ДІ 0,71-0,86); та розвиток інфаркту міокарду (9 досліджень, ВР 0,74, 95% ДІ 0,67-0,81) [4]. Застосування ліпід-знижуючих препаратів сприяло зниженню загальної смертності (ВР 0,91, 95% ДІ 0,83-0,99), але була різниця в достовірності в різних дослідженнях. Ниркові події не покращувалися при застосуванні ліпід-знижуючих препаратів. Інтерпретація даних цього аналізу обмежена через включення пацієнтів на всіх стадіях ХХН, зокрема й тих, які лікуються діалізом та пацієнтів з трансплантованою ниркою.
- В другому мета-аналізі показано зменшення загальної смертності (11 досліджень чи оцінки підгруп, ВР 0,81, 95% ДІ 0,74-0,88); кардіоваскулярної смертності (8 досліджень чи оцінки підгруп, ВР 0,78 95% ДІ 0,68-0,89); та кардіоваскулярних подій (14 досліджень чи оцінки підгруп, ВР 0,76, 95% ДІ 0,73-0,80) серед пацієнтів, які не отримували лікування діалізом. Разом з тим, не було виявлено жодних переваг у тих, хто лікується діалізом [7]. Вплив статинів у пацієнтів з трансплантованою ниркою залишається не визначеним.
- В третьому мета-аналізі показано 23, 22, та 8% зменшення ризику при застосуванні статинів головних кардіоваскулярних подій (22 дослідження), коронарних подій (15 досліджень), та/або загальної смертності (19 досліджень). Однак не відмічено зниження ризику інсульту у пацієнтів з ХХН, зокрема у тих, які лікуються діалізом [19]. Цей мета-аналіз, як і два попередніх, включав 3 найбільших рандомізованих дослідження (4D, AURORA,

та SHARP) [1, 9, 16]. Цей мета-аналіз також включав дані осіб з помірною ХХН, які були включені дослідження з вивчення дисліпідемій із загальної популяції.

Аналіз підгруп показав, що ефект статинів залежав від початкової ниркової функції: зі зменшенням рШКФ ефект статинів був менш вираженим. Так у пацієнтів на діалізі зменшення ризику кардіоваскулярних подій було значно менш вираженим (ВР 0,92, 95% ДІ 0,85-0,99) порівняно з тими, які не отримували лікування діалізом (ВР 0,70, 95% ДІ 0,63–0,88).

Застосування гіполіпідемічних препаратів у діалітичних пацієнтів. Протягом останніх кількох років, три великих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження трьох різних статинів були проведені в діалітичній популяції: 4D (German Diabetes Dialysis Study) [6], AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) [53] та SHARP (Study of Heart and Renal Protection) studies [61].

Відмінності між цими дослідженнями представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

Порівняння досліджень 4D, AURORA та SHARP

Дослідження	Назва дослідження та дизайн	Популяція та лікувальні стратегії	Наслідки
Wanner et al. (2005)	4D: багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, проспективне дослідження	1255 пацієнтів (віком 18-80 років) з ЦД 2 типу на програмному ГД < 2 років;	Немає суттєвої різниці між групами в темпах досягнення первинної кінцевої точки; 1 рік: 12,6% (лікування) vs 11,2% (плацебо); 3 роки: 31,9% (лікування) vs 30,5% (плацебо); кількість фатального інсульту достовірно вища в групі аторвастатину (відносний ризик 2,03, 95% ДІ 1,05–3,93, p=0,04)
März et al. (2011)	<i>Post hoc</i> аналіз даних дослідження 4D	лікування аторвастатином 20 мг щоденно (619 пацієнтів) vs плацебо (636 пацієнтів); медіана спостереження 4 роки	Значно знижені темпи несприятливих подій при застосуванні аторвастатину у пацієнтів з рівнем холестерину ЛПНЩ у вищій квартилі: комбінована первинна кінцева точка (ВР 0,69, 95% ДІ 0,48-1,00); серцева смерть (ВР 0,58, 95% ДІ 0,34-0,99); раптова серцева смерть (ВР 0,48, 95% ДІ 0,25-0,94); не фатальний інфаркт міокарду (ВР 0,62, 95% ДІ 0,33–1,17); всі серцевосудинні події (ВР 0,68, 95% ДІ 0,47-0,98); смертність від усіх причин (ВР 0,72, 95% ДІ 0,52-0,99)
Fellström et al. (2009)	AURORA: багатоцентрове рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	2773 осіб (50-80 років) на ПГД >3 міс.; лікування розувастатином (1389 осіб) vs плацебо (1384 patients); медіана спостереження 3,8 р.	Не було достовірної різниці між групами в смертності чи досягненні первинної чи вторинної кінцевої точки: первинна кінцева точка (подій на 100 пацієнто-років) 9,2 (лікування) проти 9,5 (плацебо), ВР 0,96, 95% ДІ 0,84–1,11; загальна смертність (подій на 100 пацієнто-років) 13,5 (лікування) проти 14,0 (плацебо), ВР 0,96, 95% ДІ 0,86–1,07
Baigent et al. (2011)	SHARP: рандомізоване, подвійне сліпе дослідження	9270 осіб (3023 на діалізі та 6247 не на діалізі); лікування сімвастатином + езетіміб vs плацебо; медіана спостереження 4,9 р.	17% зменшення головних подій, пов'язаних з атеросклерозом (відношення шансів 0,83, 95% ДІ 0,74–0,94, logrank P = 0,002) Не було статистично значущого зменшення смертності або частоти кардіоваскулярних подій в діалітичній популяції в групі активного лікування порівняно з плацебо (15% проти 16,5%, відповідно).

ВР, відношення ризиків

Останнім часом опубліковані три мета-аналізи, в яких вивчалася користь від застосування гіполіпідемічних препаратів (зокрема статинів та статинів й езетимібу) у пацієнтів на всіх стадіях ХХН, в тому числі на діалізі [7, 19, 41].

- В першому мета-аналізі, аналіз підгруп пацієнтів на діалізі показав зменшення ризику серцевої смертності (два дослідження, N = 1986, ВР 0,78, 95% ДІ 0,68-0,89) і інфаркту міокарду (одне дослідження, N = 731, ВР 0,72, 95% ДІ 0,56-0,92) [41]. Аналіз двох досліджень показав збільшення ризику розвитку інсульту (N = 1986, ВР 1,47, 95% ДІ 1,09-2,0). Однак, дослідження, які були включені в цей мета-аналіз мали низьку якість.
- Інший мета-аналіз мав докази середньою та високою якості. В ньому лікування статинами у діалізних пацієнтів мало або низький вплив або відсутність впливу на загальну смертність (ВР 0,96, 95% ДІ 0,88-1,04), кардіо-всакулярну смертність (ВР 0,94, 95% ДІ 0,82-1,07), та головні серцево-судинні події (ВР 0,95, 95% ДІ 0,87-1,03) [7]. Вплив на лікування інфаркту міокарду та інсульту був невизначеним.
- Третій мета-аналіз [19] показав, що застосування статинів незначно знижує відносні ризики (ВР 0,92, 95% ДІ 0,85-0,99) серцево-судинних подій серед пацієнтів на діалізі, але це зниження відносного ризику було значно нижчим, ніж у пацієнтів з ХХН не на діалізі (ВР 0,70, 95% ДІ 0,63-0,88). Не виявлено достовірних відмінностей у зниженні відносного ризику, пов'язаного з застосуванням статинів для серцево-судинних подій (ВР 0,91, 95% ДІ 0,81-1,02) або інсульту (ВР 1,16, 95% ДІ 0,91-1,47).

Якщо терапія статинами проводиться у діалізних пацієнтів, наступні цільові значення є прийнятними, хоча вони й не були підтверджені у діалізних пацієнтів:

- рівні холестерину ЛПНЩ сироватки < 2,6 ммоль/л.
- рівень не-ЛПВЩ (тобто загальний холестерин мінус ЛПВЩ) < 3,36 ммоль/л у пацієнтів, які вже досягли цільового рівня холестерину ЛПНЩ, але мають рівень тригліцеридів натще $\geq 2,26$ ммоль/л).

Загальноприйнята зараз позиція про непризначення статинів у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, може бути невірною для діалізних пацієнтів з високими рівнями ЛПНЩ (наприклад, > 3,8 ммоль/л). Так, в post-hoc аналізі дослідження 4D було показано достовірне зменшення первинної кінцевої точки серед даної підгрупи хворих (відношення ризиків [ВР] 0,69,

95% ДІ 0,48-1,00) [5]. Особливо невизначеним є позиція, яка стосується пацієнтів із дуже високими рівнями ЛПНЩ (наприклад, > 4,9 ммоль/л) через те, що такі пацієнти, ймовірно, не брали у дослідження AURORA через небажання нефрологів включати таких пацієнтів у дослідження. Таким чином, у пацієнтів з дуже високими рівнями холестерину, може бути доцільним застосування статинів.

Зниження тригліцеридів. Немедикаментозна терапія гіпертригліцеридемії у пацієнтів із ХХН подібна до такої у загальній популяції.

Дієтичні обмеження можуть бути корисними при гіпертригліцеридемії у пацієнтів із ХХН. Згідно рекомендаціям із дисліпідемій KDIGO пацієнтам з рівнями тригліцеридів > 500 мг/дл (5,65 ммоль/л) слід рекомендувати зміни способу життя. Модифікація способу життя включає: дієтичні зміни, зниження ваги, підвищення фізичної активності, зниження споживання алкоголю, а також лікування гіперглікемії (при наявності).

Не слід використовувати фібрати одночасно зі статинами у пацієнтів з ХХН [39]. Хоча фібрати знижують ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН, які мають ІХС, вони не показали ніякого впливу на загальну смертність, можуть погіршити функцію нирок, і, особливо при застосуванні разом зі статинами, привести до розвитку міопатій.

Серед гіполіпідемічних препаратів фібрати, такі як гемфіброзил, є найбільш ефективними у зниженні рівня сироваткового тригліцеридів [30].

У дослідженні The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) оцінювалася ефективність гемфіброзилу у пацієнтів з ІХС та ЛПВЩ < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л). Було включено 1046 чоловіки, які мали слабку або помірну ниркову дисфункцію (рШКФ становила від 30 до 75 мл/хв) [27]. Серед цих хворих, терапія гемфіброзилом достовірно знизила ризик коронарної смерті і нефатального інфаркту міокарда (18,2 проти 24,3 %, ВР 0,73, 95% ДІ 0,56-0,96). Але терапія гемфіброзилом не впливала на загальну смертність (ВР 1,03) і була пов'язана зі значним зниженням функції нирок. Крім того, застосування фібратів асоціюється з підвищеним ризиком рабдоміолізу, особливо при одночасному застосуванні зі статинами.

ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. Порушення ліпідного обміну виникають у пацієнтів на всіх стадіях ХХН. Найбільш поширеним видом дисліпідемії у пацієнтів із ХХН є гіпертригліцеридемія. Рівень загального холестерину може бути нормальним або навіть зниженим, ймовірно, через порушення нутритивного статусу.

2. Після того як ушкодження нирок відбулося, щорічне зниження ШКФ може бути прискорене, зокрема й через наявність дисліпідемії. Однак такий вплив дисліпідемії був показаний лише в деяких підгрупах хворих, в яких важко було врахувати дію інших факторів, тісно пов'язаних із дисліпідемією.
3. Існують суперечливі дані про вплив статинів на прогресування ХНН. Деякі дослідження показують, що статини уповільнюють темпи зниження функції нирок у пацієнтів із м'якою та помірною нирковою дисфункцією, в той час як інші показують, що вплив статинів не відрізняється від плацебо. Оцінка впливу статинів на прогресування ХНН була отримана при аналізі підгруп з досліджень, в яких вивчали вплив статинів на кардіоваскулярні захворювання. Таким чином, терапія статинами не може бути рекомендована виключно для ренопротекції.
4. Порушення обміну ліпідів, виявлені у пацієнтів із ХНН, можуть обумовлювати більш високий ризик серцево-судинних захворювань в цій популяції. Ці порушення включають підвищені рівні холестерину ЛПНЩ, зниження вмісту холестерину ЛПВЩ, підвищені рівні ліпопротеїну (а), підвищені пост-прандіальні рівні хіломікронів та збільшення перекисного окиснення ЛПНЩ.
5. Деякі дослідження у пацієнтів із ХНН показали зв'язок між високим рівнем холестерину і ризиком смертності, тоді як інші дослідження говорять про те, що низький рівень загального холестерину пов'язаний з підвищеним ризиком смертності. Це може відображати негативний вплив недоїдання і хронічного запалення на смертність, і як результат – парадоксальний розворот факторів ризику.
6. У дорослих пацієнтів із ХНН старше 50 років і рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², які не знаходяться на програмному діалізі і не мають функціонуючого ниркового трансплантата рекомендовано, згідно рекомендацій із дисліпідемій KDIGO 2013, лікування статинами або комбінацією статин/ezetиміб (1A). У дорослих пацієнтів із ХНН старше 50 років і рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² рекомендуємо лікування статинами. (1B). У дорослих пацієнтів із ХНН у віці 18-49 років, які не перебувають на програмному діалізі і не мають функціонуючого ниркового трансплантата, пропонується призначення статинів при наявності одного або більше наступних станів (2A): доведена ішемічна хвороба серця (інфаркт міокарда або коронарна реваскуляризація в анамнезі); цукровий діабет; ішемічний інсульт в анамнезі; розрахований 10-річний ризик розвитку коронарної смерті або нефатального інфаркту міокарда > 10 %. У дорослих реципієнтів донорської нирки пропонується проводити лікування статинами (2B).
7. У пацієнтів, що знаходяться на програмному діалізі, згідно рекомендацій з дисліпідемій KDIGO 2013, пропонується не починати прийом статинів або комбінацію статин/ezetиміб (2A). У пацієнтів, які вже отримують статин або комбінацію статин/ezetиміб на момент початку програмного діалізу, пропонується продовжувати їх прийом на діалізі. (2C)
8. У пацієнтів із ХНН, які не лікуються діалізом та потребують призначення статинів, пропонується використовувати статини у таких дозах, які показали ефективність у рандомізованих дослідженнях (н/п 20 мг симвастатину у дослідженні SHARP) (2B).
9. Медикаментозна терапія для зниження тригліцеридів сироватки у хворих із ХНН є невизначеною з точки зору загальної користі. Застосування фібратів, з одного боку, знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із ХНН та ІХС. З іншого боку, вони не мають ніякого впливу на загальну смертність, можуть погіршувати функцію нирок і привести до рабдоміолізу, особливо при одночасному застосуванні зі статинами. Насьогодні не існує консенсусу чи слід застосовувати терапію фібратами у хворих із ХНН та гіпертригліцеридемією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease / S. Bianchi, R. Bigazzi, A. Caiazza, V. M. Campese // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 565-570.
2. Add-on and withdrawal effect of pravastatin on proteinuria in hypertensive patients treated with AT receptor blockers / T. M. Lee, M. S. Lin, C. H. Tsai, N. C. Chang // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68. – P. 779-787.
3. Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase-deficient mice / G. Lambert, N. Sakai, B. L. Vaisman [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 15090-15098.
4. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition / Y. Liu, J. Coresh, J. A. Eustace [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 451-459.
5. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis / W. März, B. Genser, C. Drechsler [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1316-1325.
6. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis / C. Wanner, V. Krane, W. März [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 238-248.
7. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / S. C. Palmer, J. C. Craig, S. D. Navaneethan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 157. – P. 263-275.
8. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Pfeffer [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68. – P. 237-245.

9. *Campese V. M.* HMG-CoA reductase inhibitors and renal function / V. M. Campese, J. Park // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 1100-1103.
10. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men / E. S. Schaeffner, T. Kurth, G. C. Curhan [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2084-2091.
11. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2034-2047.
12. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
13. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies / D. E. Weiner, H. Tighiouart, M. G. Amin [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1307–1315.
14. *Drüke T. B.* Atherosclerosis in CKD: differences from the general population / T. B. Drüke, Z. A. Massy // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 723–735.
15. Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin / R. C. Ozsoy, W. A. van der Steeg, J. J. Kasteleij [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1578-1586.
16. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study / J. Shepherd, J. J. Kastelein, V. Bittner [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 1131-1139.
17. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease / M. Tonelli, L. Moyé, F. M. Sacks [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1605-1613.
18. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease / M. Tonelli, C. Isles, T. Craven [et al.] // *Circulation* – 2005. – Vol. 112. – P. 171-178.
19. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J. Lv, V. Perkovic [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1807-1817.
20. Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial / P. Ruggenti, A. Perna, M. Tonelli [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1928-1938.
21. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function / M. Mänttari, E. Tiula, T. Alikoski, V. Manninen // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – P. 670-675.
22. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials / G. F. Strippoli, S. D. Navaneethan, D. W. Johnson [et al.] // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336. – P. 645-651.
23. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease / M. Tonelli, L. Moyé, F. M. Sacks [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1605-1619.
24. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease / M. Tonelli, C. Isles, T. Craven [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 171-182.
25. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report / A. J. Collins [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 1–320.
26. *Foley R. N.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, M. J. Sarnak // *Am. J. Kidney. Dis.* – 1998. – Vol. 32, Suppl. 3. – P. 112–119.
27. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency / M. Tonelli, D. Collins, S. Robins [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1123-1130.
28. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis / S. D. Navaneethan, F. Pansini, V. Perkovic [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 15 (2). – CD007784.
29. Hyperlipidemia aggravates renal disease in B6.ROP O_s/+ mice / A. S. Mühlfeld, M. W. Spencer, K. L. Hudkins [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1393-1399.
30. Hypertriglyceridemia and lowered apolipoprotein C-II/C-III ratio in uremia: effect of a fibric acid, clofibrate / Y. Nishizawa, T. Shoji, H. Nishitani [et al.] // *Kidney Int.* – 1993. – Vol. 44. – P. 1352-1359.
31. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study / J. Shepherd, J. J. Kastelein, V. Bittner [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1448-1454.
32. K/DOQI Clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, Suppl. 3. – P. 1-91.
33. *Kaysen G. A.* Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease / G. A. Kaysen // *J. Ren. Nutr.* – 2009. – Vol. 19. – P. 73-77.
34. K/DOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60 (5). – P. 850-886.
35. Keane W. F. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis / W. F. Keane, J. E. Tomassini, D. R. Neff // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2012. – Vol. 20. – P. 123-133.
36. *Keane W. F.* Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis / W. F. Keane, B. L. Kasiske, M. P. O'Donnell // *Am. J. Nephrol.* – 1988. – Vol. 8. – P. 261-271.
37. 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 / M. J. Sarnak, A. S. Levey, A. C. Schoolwerth [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2154-2169.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // // *Kidney Inter.* – 2013. – Vol. 3, Suppl. – P. 1-150.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical

- Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. // *Kidney inter.* – 2013. – Vol.3, Suppl. – P. 259-305.
40. *Lindeman R. D.* Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age / R. D. Lindeman, J. Tobin, N. W. Shock // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1985. – Vol. 33. – P. 278-285.
 41. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / A. Upadhyay, A. Earley, J. L. Lamont [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 157. – P. 251-262.
 42. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency / O. Samuelsson, H. Mulec, C. Knight-Gibson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12. – P. 1908-1915.
 43. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease / B. C. Kwan, F. Kronenberg, S. Beddhu, A. K. Cheung // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1246-1257.
 44. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria / K. Douglas, P. G. O'Malley, J. L. Jackson // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 117-124.
 45. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
 46. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial / R. Collins, J. Armitage, S. Parish [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 2005-2016.
 47. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 137-147.
 48. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia / P. S. Parfrey, R. N. Foley, J. D. Harnett [et al.] // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 1428-1434.
 49. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study / P. Muntner, J. Coresh, J. C. Smith [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 293-301.
 50. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency / M. Tonelli, L. Moyé, F. M. Sacks [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 98-104.
 51. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure / S. Prichard // *Am. J. Med. Sci.* – Vol. 325. – Vol. 209-213.
 52. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / M. Rahman, C. Baimbridge, B. R. Davis [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52. – P. 412-424.
 53. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis / B. C. Fellström, A. G. Jardine, R. E. Schmieder [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 36. – 1395-1407.
 54. *Sarnak M. J.* Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm / M. J. Sarnak, A. S. Levey // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 117-131.
 55. Screening for monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / H. A. Fink, A. Ishani, B. C. Taylor [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156. – P. 570-581.
 56. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis / S. Sandhu, N. Wiebe, L. F. Fried, M. Tonelli // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2006-2016.
 57. The acute effect of atorvastatin on proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis / R. C. Ozsoy, M. G. Koopman, J. J. Kastelein, L. Arisz // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 63. – P. 245-249.
 58. The effect of cholesterol reduction with cholestyramine on renal function / A. V. Kshirsagar, D. A. Shoham, H. Bang [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 812-819.
 59. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study / J. Athobari, A.H. Brantsma, R. T. Gansevoort [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 3106-3116.
 60. 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 / V. G. Athyros, D. P. Mikhailidis, A. A. Papageorgiou [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 728-734.
 61. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial / C. Baigent, M. J. Landray, C. Reith [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2181-2192.
 62. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis / A. A. Alsheikh-Ali, M. S. Ambrose, J. T. Kuvin, R. H. Karas // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3051-3057.
 63. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study / V. G. Athyros, A. A. Papageorgiou, B. R. Mercouris [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 220-228.
 64. *Vaziri N. D.* Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences / N. D. Vaziri // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 262-272.
 65. *Zoccali C.* Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease / C. Zoccali, F. Mallamaci, G. Tripepi // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 77-80.

Надійшла до редакції 18.03.2014

Прийнята до друку 31.03.2014