

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ ПРИ КАРДИОРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

А.М. Минасян

Кафедра терапии № 3 ЕрГМУ им. М. Герацци, Республика Армения

Контакты: Армине Микаеловна Минасян artmine_minasyan@yahoo.com

Сердечно-сосудистые заболевания — главная причина заболеваемости и смертности не только в основной популяции, но и при хронической болезни почек. Возрастающая распространенность хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности способствует увеличению числа случаев кардиоренального синдрома. Среди методов профилактики и лечения кардиоренального синдрома наряду с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторов, антианемических препаратов и диуретиков актуальны и рекомендуются рядом исследований статины. Использование статинов является эффективной мерой профилактики кардиоренального синдрома у пациентов с высоким риском его развития, улучшает качество жизни и выживаемость, а у гемодиализных больных с хронической болезнью почек может служить вторичной профилактикой кардиоваскулярной смертности.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, статины, лечение, профилактика

USE OF STATINS IN CARDIORENAL SYNDROME: POSSIBILITIES FOR ITS TREATMENT AND PREVENTION

A.M. Minasyan

Therapy Department Three, M. Geratsi Yerevan State Medical University, Republic of Armenia

Cardiovascular diseases are the major cause of disease and death not only in the general population, but also in patients with chronic kidney disease. The growing morbidity and mortality from chronic kidney disease and chronic heart failure conduce to an increase in cases of cardiorenal syndrome. Along with angiotensin-converting enzyme inhibitors, β-adrenoblockers, antianemic drugs, and diuretics, statins are appropriate and recommended by a number of trials for the prevention and treatment of the cardiorenal syndrome. Statins are effective in preventing the cardiorenal syndrome in patients at its high risk, improve quality of life and survival; in predialysis patients with chronic kidney disease, they may be secondary prevention of cardiovascular death.

Key words: cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, chronic heart failure, statins, treatment, prevention

Определение и классификация кардиоренального синдрома

Кардиоренальный синдром (КРС) — это расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого [1, 2]. Определение и классификация этого состояния представлены С. Ronco et al. на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 г. [3]. КРС в зависимости от наличия острой/хронической сердечной недостаточности (ОСН/ХСН), а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу подразделяется на 5 основных типов (таблица).

Этиология и механизмы развития

С.А. Hunt et al. представляют КРС как расстройство гемодинамики — от острого отека легких с гипертензией и перегрузкой объемом до кардиогенного

Классификация КРС (по С. Ronco et al [1])

Тип КРС	Характеристика
Острый КРС (1-й тип)	ОСН, приводящая к формированию ОПН
Хронический КРС (2-й тип)	ХСН, приводящая к формированию ХПН
Острый ренокардиальный синдром (3-й тип)	ОПН, приводящая к формированию ОСН
Хронический ренокардиальный синдром (4-й тип)	ХПН, приводящая к формированию ХСН
Вторичный КРС (5-й тип)	Системные состояния, приводящие к формированию ХСН/почечной дисфункции (ОПН, ХПН/ХБП)

Примечание. ОПН — острая почечная недостаточность;
ХПН — хроническая почечная недостаточность;
ХБП — хроническая болезнь почек

шока и гипотензии [4]. Его патофизиология сложнее, чем при обычном понижении сердечного выброса или почечной дисфункции. Такие факторы, как оксид азота, простагландины, натрийуретический пептид и эндотелин, могут воздействовать на почечную перфузию независимо от сердечной гемодинамики, и наоборот [5].

ХБП способствует артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии, что в свою очередь приводит к прогрессированию ХПН. Более того, АГ, дислипидемия и сахарный диабет (СД), вместе взятые, являются факторами риска развития дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза. Увеличение количества медиаторов воспаления и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствуют ускорению развития атеросклероза при ХБП, что приводит к увеличению числа случаев ХСН, ишемической болезни сердца и инсульта. Больные ХПН подвержены большей смертности и заболеваемости в результате сердечно-сосудистой патологии [6].

Распространенность, прогноз, методы профилактики и лечения

Возрастающая распространенность ХБП и ХСН способствует увеличению числа случаев КРС, которое в дальнейшем продолжает расти вследствие повышения выживаемости больных с ХСН и ХБП [7, 8]. Сложная патофизиология КРС затрудняет лечение этой категории больных [9]. Установленные терапевтические подходы, в частности применение диуретиков, часто ассоциируются с резистентностью и ограниченным клиническим успехом [7, 10].

F. Fabian et al. приводят данные об общности таких факторов риска ХСН (2-й тип) и ХБП (4-й тип), как возраст, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе, АГ, СД [11]. Вдобавок авторы отмечают, что ухудшение функции почек также является независимым фактором риска смертности у больных с декомпенсированной ХСН. Более того, больные с ХБП чаще умирают от ССЗ, чем вследствие развития почечной недостаточности [12–14]. Учитывая плохой прогноз КРС [7, 10], P.A. McCullough et al. придают большое значение его профилактике [15]. Методы профилактики КРС зависят от его типа и заключаются в предотвращении декомпенсации ХСН (2-й тип), регулировании артериального давления и гиперволемии, профилактике острой почечной недостаточности (3-й тип), замедлении прогресса ХБП (4-й тип), лечении системных заболеваний, лежащих в основе 5-го типа [7, 9, 10, 12].

Среди методов профилактики и лечения КРС наряду с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [10, 16–18], β -блокаторов [16, 19, 20], антианемических препаратов [21–23] и диуретиков [7, 10, 24] актуальны и рекомендуются рядом рандомизированных исследований статины —

ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы [25–29], которые регулируют функциональное состояние как сердца, так и почек и которые практически не используются для профилактики КРС [25]. Авторы вышеуказанных исследований отмечают у больных, леченных статинами, меньше случаев острого коронарного синдрома (1-й тип), ХСН (2-й тип), ХБП (4-й тип), так как терапия ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы замедляет прогрессирование повреждения почек, а в ряде случаев приводит к его обратному развитию [30, 31].

Роль и механизмы влияния статинов при кардиоренальном синдроме

Статины благоприятно влияют на почечную гемодинамику [32], регулируют эндотелиальную дисфункцию [33], пролиферацию мезангиальных клеток [34], оказывают противовоспалительное [35, 36] и иммуномодулирующее действие [37], повышают почечную перфузию и уменьшают повышенную проницаемость в отношении плазменных белков [33]. При анализе 13 клинических исследований было установлено, что липидснижающая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению протеинурии и торможению прогрессирования поражения почек [38–42].

A.A. House рекомендует при КРС 4-го типа целенаправленное лечение многочисленных факторов риска, таких как липиды, СД, курение, АГ, ожирение, прием алкоголя, с одновременной модификацией образа жизни, что, несомненно, замедлит прогрессирование этого синдрома [12].

Даже 5-й тип КРС частично можно предупредить терапией статинами системных аутоиммунных заболеваний [43], диабетической нефропатии [28], ревматоидного артрита, системной красной волчанки, которые ассоциируются с повышенным риском ССЗ, ранней смертностью и повреждающим влиянием на функцию почек [44–47]. Вовлечение сердечно-сосудистой системы и почек при вышеуказанных нозологиях обусловлено воспалением, эндотелиальной дисфункцией — понижением уровня оксида азота, оксидативным стрессом, нестабильной атеросклеротической бляшкой и прокоагулянтным состоянием в связи с атеросклерозом и в той или иной степени может контролироваться статинами [43, 48]. Более того, результаты недавних исследований причисляют ХБП к факторам высокого риска ССЗ, что также требует лечения статинами [49, 50].

В исследовании GREACE показано, что лечение аторвастатином повышает фильтрацию по сравнению с таковой у не леченных статинами больных с ХСН как при наличии, так и при отсутствии метаболического синдрома или СД [51–53]. При клинически значительном улучшении функции почек на каждые 5 % повышения фильтрации отмечалось понижение риска

сердечно-сосудистых осложнений на 16 % [51]. Исследование TNT выявило зависимость эффекта статинов от дозы применяемого препарата: аторвастатин в суточной дозе 80 мг по сравнению с 10 мг уменьшает риск ССЗ на 32 % у больных с ХБП и на 15 % у больных с нормальной фильтрацией [54].

Назначение статинов при хронических прогрессирующих нефропатиях обосновано результатами экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что присоединение липид-снижающей терапии повышает эффективность препаратов, обладающих нефропротективным действием (ИАПФ) [55–58]. Диабетическая нефропатия уже на стадии микроальбуминурии может рассматриваться как самостоятельное показание к применению статинов [59]. Следовательно, использование статинов, особенно в сочетании с ИАПФ [29], является эффективной мерой профилактики КРС у пациентов с высоким риском его развития, улучшает качество их жизни и выживаемость [13, 60], а у гемодиализных больных с ХБП может служить вторичной профилактикой кардиоваскулярной смертности [39, 60–63].

Однако рандомизированные исследования Die Deutsche Diabetes Dialyse [64] и AURORA [65] не вы-

явили у диализных больных преимущества терапии статинами, отметив лишь уменьшение на 8 и 4 % соответственно кардиоваскулярной смертности, нефатальных случаев инфаркта миокарда и инсульта. В то же время группа SHARP [66] указала на положительный эффект статинов как у гемодиализных больных с ХБП, так и у находящихся на гемодиализе, отметив уменьшение количества сердечно-сосудистых катастроф на 17 %, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости высоких доз статинов у больных с ХБП [26]. Разноречивость литературных данных свидетельствует о недостаточно изученных патогенетических механизмах развития терминальной стадии ХБП у больных, находящихся на гемодиализе, и подтверждает тот факт, что прогрессирующий атеросклероз и высокая частота внезапной смерти от аритмии не поддаются изменению статинами [26]. Резюмируя, можно отметить, что роль статинов в первичной профилактике ССЗ у больных с ХБП нуждается в дальнейшем изучении, необходимы дополнительные исследования для выявления их роли в уменьшении риска кардиоваскулярных осложнений при ХБП с целью предоставления врачам протоколов лечения больных с КРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703–11.
2. House A.A., Haapio M., Lassus J. et al. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *Am J Kidney Dis* 2010;56(4):759–73.
3. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34(5):957–62.
4. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):e1–e90.
5. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):61–7.
6. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. Cardiovascular Involvement in General Medical Conditions. *Circulation* 2007;116(1):85–97.
7. Koniari K., Nikolaou M., Paraskevaidis I., Parissis J. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol* 2010;2011:194910.
8. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y. et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168(9):987–95.
9. Athyros V.G., Katsiki N., Tziomalos K., Karagiannis A. Preventing cardio-renal syndrome rather than treating it: could statins play a role? *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:226–30.
10. Geisberg C., Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73(5):485–91.
11. Fabbian F., Pala M., De Giorgi A. et al. Clinical features of cardio-renal syndrome in a cohort of consecutive patients admitted to an internal medicine ward. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:220–5.
12. House A.A. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol* 2012;32(1):40–8.
13. Bianchi S., Grimaldi D., Bigazzi R. Statins and lipid-lowering strategies in cardiorenal patients. *Contrib Nephrol* 2011;171:143–50.
14. Epstein M., Vaziri N.D. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(4):214–23.
15. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1777–84.
16. House A.A., Haapio M., Lassus J. et al. Pharmacological management of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol* 2011; 2011:630809.
17. Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H. et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006;354(2):131–40.
18. Butler J., Forman D.E., Abraham W.T. et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004;147(2):331–8.
19. Yorgun H., Deniz A., Aytemir K. Cardiogenic shock secondary to combination of diltiazem and sotalolol. *Intern Med J* 2008;38(3):221–2.
20. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70(11):1905–13.

21. McCullough P.A., Lepor N.E. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(1):1–10.
22. Pagourelas E.D., Koumaras C., Kakafika A.I. et al. Cardiorenal anemia syndrome: do erythropoietin and iron therapy have a place in the treatment of heart failure? *Angiology* 2009;60(1):74–81.
23. Solomon S.D., Uno H., Lewis E.F. et al.; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(12):1146–55.
24. Shah R.V., Givertz M.M. Managing acute renal failure in patients with acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6(3):176–81.
25. Athyros V.G., Karagiannis A., Kakafika A. et al. Statins and renal function. Is the compound and dose making a difference? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):963–4.
26. Kalaitzidis R.G., Elisaf M.S. The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011;34(3):195–202.
27. Fellström B., Holdaas H., Jardine A.G. et al.; AURORA Study Group. Cardiovascular disease in patients with renal disease: the role of statins. *Curr Med Res Opin* 2009;25(1):271–85.
28. Athyros V.G., Mitsui E.K., Tziomalos K. et al. Impact of managing atherogenic dyslipidemia on cardiovascular outcome across different stages of diabetic nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(5):723–30.
29. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. et al.; GREACE Study Collaborative Group. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens* 2004;18(11):781–8.
30. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2006–16.
31. Cases A., Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S87–93.
32. Fuiano G., Esposito C., Sepe V. et al. Effects of hypercholesterolemia of renal hemodynamics: study in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1996;73(3):430–5.
33. O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95(5):1126–31.
34. Guijarro C., Keane W.F. Effects of lipids on the pathogenesis of progressive renal failure: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the prevention of glomerulosclerosis. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22(1–3):147–52.
35. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al.; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344(26):1959–65.
36. Ferro D., Parrotto S., Basili S. et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):427–31.
37. Oda H., Keane W.F. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S2–5.
38. Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59(1):260–9.
39. Navaneethan S.D., Pansini F., Perkovic V. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007784.
40. Колина И.Б., Ставровская Е.В., Шилов Е.М. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. *Тер архив* 2004;76(9):75–8.
41. Lacquaniti A., Bolognani D., Donato V. et al. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(2):100–10.
42. Tonelli M., Moyé L., Sacks F.M. et al.; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1605–13.
43. Athyros V.G., Kakafika A.I., Karagiannis A. et al. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis* 2008;200(1):1–12.
44. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9):1303–7.
45. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(5):408–15.
46. Abou-Raya A., Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5(5):331–7.
47. Costenbader K.H., Desai A., Alarcón G.S. et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1681–8.
48. Athyros V.G., Kakafika A.I., Tziomalos K. et al. Pleiotropic effects of statins—clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2009;15(5):479–89.
49. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Editorial: should chronic kidney disease be considered as a coronary heart disease equivalent? *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10(3):374–7.
50. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769–818.
51. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. et al. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. *J Clin Pathol* 2004;57(7):728–34.
52. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Liberopoulos E.N. et al. 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.
53. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Elisaf M., Mikhailidis D.P.; GREACE Study Collaborative Group. Statins and renal function in patients with diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003;19(7):615–7.
54. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. et al.; 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.
55. Christensen M., Su A.W., Snyder R.W. et al. Simvastatin protection against acute immune-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 2006;69(3):457–63.
56. Zoja C., Corna D., Rottoli D. et al. Effect of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. *Kidney Int* 2002;61(5):1635–45.
57. Olbricht C.J., Wanner C., Thüry J., Basten A. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S113–6.

58. Yukawa S., Mune M., Yamada Y. et al. Ongoing clinical trials of lipid reduction therapy in patients with renal disease. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S141–3.
59. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА, 2009.
60. Ponte B., Bourquin V., Stoermann-Chopard C. Statins: what is their place in the treatment of chronic kidney insufficiency? *Rev Med Suisse* 2009;5(192):463–6.
61. Deshmukh A., Mehta J.L. Statins and renal disease: friend or foe? *Curr Atheroscler Rep* 2011;13(1):57–63.
62. Fabbian F., De Giorgi A., Pala M. et al. Evidence-based statin prescription for cardiovascular protection in renal impairment. *Clin Exp Nephrol* 2011;15(4):456–63.
63. Tonelli M., Isles C., Curhan G.C. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110(12):1557–63.
64. Wanner C., Krane V., März W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238–48.
65. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395–407.
66. Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.; 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181–92.