



**Клинические Практические Рекомендации KDIGO  
по Ведению Дислипидемии у Пациентов  
с Хронической Болезнью Почек**

**KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid  
Management in Chronic Kidney Disease**

**Kidney International supplements Volume 3/issue 3/November 2013;**

**doi:10.1038/kisup.2013.29**

**<http://www.kidney-international.org>**

**©2013 KDIGO**

**Перевод с английского И.В. Островской и Е.В. Захаровой**

**под общей редакцией Е.В. Захаровой**

**Перевод выполнен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен KDIGO**

**Все права принадлежат KDIGO**

**Воспроизведение возможно только с разрешения РДО и KDIGO**

# Предисловие к переводу на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO по Ведению Дислипидемии у Больных с Хронической Болезнью Почек

Глубокоуважаемые коллеги!

В этом номере журнала Нефрология и Диализ мы продолжаем серию публикаций переводов на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO, и предлагаем вашему вниманию перевод Рекомендаций по Ведению Дислипидемии у больных с Хронической Болезнью Почек. Как и предыдущие переводы, опубликованные в журнале Нефрология и Диализ, данный перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества с разрешения KDIGO. Руководство РДО и редколлегия журнала «Нефрология и Диализ» надеются, что публикуемый материал будет полезен вам в вашей работе. На сайте журнала «Нефрология и Диализ» и на сайте KDIGO вы можете также найти осуществленные по инициативе РДО переводы на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП, ОПП, Анемии у больных с ХБП, и Гломерулонефритам.

С наилучшими пожеланиями от имени KDIGO и РДО,  
Е.В. Захарова

## Рабочая Группа

### Со-председатели

Марчелло Тонелли, Университет Альберты, Эдмонтон, Канада  
Кристоф Ваннер, Университет Вюрцбурга, Вюрцбург, Германия

### Члены рабочей группы

Алан Касс, Школа Исследований Здоровья, Дарвин, Австралия  
Амит Джарг, Лондонский Научный Центр Здоровья, Лондон, Канада  
Халвард Холдаас, Государственный Госпиталь, Осло, Норвегия  
Алан Жардин, Исследовательский Центр Сердечно-Сосудистых Заболеваний, Глазго, Великобритания  
Ликсин Джанг, Китайская Академия Медицинских Наук, Пекинский Объединенный Медицинский Колледж, Пекин, Китай  
Флориан Кроненберг, Медицинский Университет Инсбрука, Инсбрук, Австрия  
Рулан Парех, Детский Госпиталь, Торонто, Канада  
Тецуи Шоши, Университет Осака, Осака, Япония  
Роберт Уокер, Университет Отаго, Данедин, Новая Зеландия

### Группа обзора доказательств

**Центр Тафтса по разработке и внедрению рекомендаций по заболеваниям почек,  
Медицинский центр Тафтса, Бостон, Массачусетс, США:**

Ашиш Упадхай, руководитель проекта  
Этан Балк, руководитель программы доказательной медицины  
Эми Эрли, координатор проекта  
Шана Хайнес, ассистент  
Дженни Ламон, менеджер

## Work Group Membership

### Work Group Co-Chairs

Marcello A Tonelli, MD, SM, FRCPC University of Alberta Edmonton, Canada  
Christoph Wanner, MD University of Würzburg, Germany

### Work Group

Alan Cass, MBBS, FRACP, PhD Menzies School of Health Research Darwin, Australia  
Amit X Garg, MD, FRCPC, FACP, PhD London Health Sciences Centre London, Canada  
Hallvard Holdaas, MD, PhD Hospital Rikshospitalet Oslo, Norway  
Alan G Jardine, MBChB, MD, FRCP BHF Cardiovascular Research Centre Glasgow, United Kingdom  
Lixin Jiang, MD, PhD Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Beijing, China  
Florian Kronenberg, MD Innsbruck Medical University Innsbruck, Austria  
Rulan S Parekh, MD, MS, FRCPC, FASN Hospital for Sick Children Toronto, Canada  
Tetsuo Shoji, MD, PhD Osaka City University Osaka, Japan  
Robert J Walker, MBChB, MD (Otago), FRACP, FASN, FAHA University of Otago Dunedin, New Zealand

### Evidence Review Team

**Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,  
Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:**

Ashish Upadhyay, MD, Project Director  
Ethan M Balk, MD, MPH, Program Director, Evidence Based Medicine  
Amy Earley, BS, Project Coordinator  
Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant  
Jenny Lamont, MS, Project Manager

## Резюме

Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2013 предоставляют руководство по ведению и лечению дислипидемии у всех категорий пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), включая не диализ-зависимых и диализ-зависимых больных и реципиентов почечного трансплантата. Настоящие Рекомендации содержат главы по оценке липидного статуса и лечению дислипидемии у взрослых и у детей. Созданию этих Рекомендаций предшествовал процесс тщательного поиска и детальной оценки доказательной базы. Подходы к лечению рассмотрены в каждой главе Рекомендаций и основаны на систематическом обзоре соответствующих клинических исследований. Оценка качества доказательной базы и сила рекомендаций соответствовала системе оценки GRADE. В Рекомендациях содержится также обсуждение имеющихся в настоящее время противоречий и ограничений доказательной базы, и предложения по проведению дальнейших исследований.

## Abstract

The 2013 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease (CKD) provides guidance on lipid management and treatment for all patients with CKD (non-dialysis-dependent, dialysis-dependent, kidney transplant recipients and children). This guideline contains chapters on the assessment of lipid status and treatment for dyslipidemia in adults and children. Development of the guideline followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches are addressed in each chapter and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials. Appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE approach. Ongoing areas of controversies and limitations of the evidence are discussed and additional suggestions are also provided for future research.

**Ключевые слова:** холестерин; хроническая болезнь почек; клинические практические рекомендации; дислипидемия; основанные на доказательствах рекомендации; KDIGO; систематический обзор, триглицериды

**Keywords:** cholesterol; chronic kidney disease; clinical practice guideline; dyslipidemia; evidence-based recommendation; KDIGO; systematic review; triglycerides

## Цитирование

При цитировании этого документа необходимо использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 259–305.

## Citation

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 259–305.

## Копирайт

© 2013 принадлежит KDIGO. Все права защищены. Копирование для личного использования разрешено национальными законами об авторском праве. Право копирования по специальным ценам может быть предоставлено образовательным учреждениям, которые пожелают сделать копии для некоммерческого использования. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, дополнена или передана ни в какой форме и никаким способом, электронным или печатными, включая фотокопирование, запись или иную форму хранения информации и воспроизведения, без специального письменного разрешения KDIGO. Подробности получения разрешения на воспроизведение и перевод, и иную информацию по поводу политики KDIGO в отношении разрешений можно получить у Даниеллы Грин, директора по менеджменту, по адресу: [danielle.green@kdigo.org](mailto:danielle.green@kdigo.org)

Согласно законодательству, ни KDIGO, ни издание «Kidney International Supplements», ни Национальный Почечный Фонд (в прошлом являвшийся управляющим агентом KDIGO), ни авторы, ни иные лица, участвовавшие в разработке рекомендаций, ни редакторы, не несут обязательств компенсировать ущерб, нанесенный отдельным лицам или их собственности, и связанный с качеством произведенного продукта, по невниманию или иной причине, или при использовании любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в данном материале.

## Оглавление

Список таблиц и рисунков . . . . .	376
Состав KDIGO . . . . .	377
Номенклатура и описание оценки степени доказательности рекомендаций . . . . .	378
Классификация ХБП . . . . .	379
Перевод единиц измерения . . . . .	379
Список сокращений и акронимов . . . . .	380
Примечания . . . . .	382
Предисловие . . . . .	383
Краткое изложение основных положений рекомендаций . . . . .	384
Краткий обзор положений рекомендаций KDIGO по липид-снижающей терапии у взрослых с ХБП . . . . .	385
Вступление: основания для обновления имеющихся рекомендаций и общий контекст . . . . .	386
Глава 1: Оценка липидного статуса у взрослых пациентов с ХБП . . . . .	388
Глава 2: Медикаментозная холестерин-снижающая терапия у взрослых пациентов . . . . .	392
Глава 3: Оценка липидного статуса у детей с ХБП . . . . .	403
Глава 4: Медикаментозная холестерин-снижающая терапия у детей . . . . .	406
Глава 5: Триглицерид-снижающая терапия у взрослых . . . . .	408
Глава 6: Триглицерид-снижающая терапия у детей . . . . .	411
Благодарности . . . . .	413
Список литературы . . . . .	414

## Таблицы

Таблица 1 Вторичные причины дислипидемии . . . . .	389
Таблица 2. Примеры ситуаций, в которых повторное определение уровня холестерина может или не может изменить тактику лечения в соответствии с Рекомендацией 1.2 . . . . .	390
Таблица 3. Частота коронарной смерти или не-фатального ИМ (в зависимости от возраста и рСКФ) . . . . .	394
Таблица 4. Рекомендованные дозы статинов у взрослых с ХБП . . . . .	395
Таблица 5. Концентрации липидов в плазме у детей и подростков . . . . .	404

## Рисунки

Рис 1. Скорректированное соотношение между ЛПНП и ОР инфаркта миокарда по рСКФ в качестве непрерывной переменной . . . . .	393
Рис 2. Риск возникновения коронарных событий в течение последующих 10 лет, основанный на различных характеристиках пациента . . . . .	393

Дополнительные таблицы и рисунки можно найти в интернете по ссылке:  
<http://www.kdigo.org/home/guidelines/lipids>

## Состав KDIGO

### Основатели KDIGO

Гарабед Экноян  
Норбер Лемер

### Со-председатели KDIGO

Кай-Уве Экхарт (сопредседатель до 2013 г.)  
Бертрам Казиске Дэвид Уилер

### Члены KDIGO

Омар Аббуд	Рикардо Корреа-Роттер
Раджив Агравал	Джонатан Крейг
Шарон Адлер	Мартин Кульман
Шарон Адреоли	Натан Левин
Гэвин Бекер	Жи-Хонг Ли
Фред Браун	Филип Ли
Анжела Ванг	Петер МакГуллоу
Кристоф Ваннер	Пабло Массари
Теодор Воглес	Рафик Мооса
Мохамед Гарби	Мигель Риелла
Гордон Гайат	Адибул Рижви
Симон Дженкинс	Бернардо Родригес-Итурбе
Елена Захарова	Джастин Сильвер
Энуи Имаи	Марчелло Тонелли
Лесли Инкер	Ана Фигуэредо
Поль де Йонг	Аньел де Франсиско
Дэниел Каттран	Дэвид Харрис
Сунгвон Ким	Лай Сеонг Хоон
Адриан Кович	Юсуке Цукамото
Аллан Коллинз	Роберт Шраер
Розанна Коппо	Мишель Ядуль
Джозеф Кореш	

### Группа развития Рекомендаций NKF-KDIGO

Керри Уиллис, старший вице-президент по научной работе  
Майкл Чонг, МА, директор группы развития Рекомендаций  
Шон Шлиффер, ВА, менеджер группы развития Рекомендаций

## Условные обозначения

### НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как **уровень 1, уровень 2** или **«нет градации»**; качество доказательной базы обозначено как **A, B, C и D**.

Степень*	Вывод		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

\* Дополнительная категория «нет градации» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту.
B	Среднее	Истинный эффект, вероятно, близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться.
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта.
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.



**СОВРЕМЕННАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП) ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO**

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек выявляемое в течение более чем 3 месяцев и влияющее на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), СКФ (GFR, категории G1-G5), и Альбуминурии (Albuminuria, категории A1-A3), что сокращается как CGA.

**Прогноз ХБП на основании категорий СКФ и альбуминурии**

				Категория персистирующей альбуминурии		
				Описание и степень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или слегка повышенная	Умеренно повышенная	Значительно повышенная
				<30 мг/с <3 мг/ммоль	30-300 мг/с 3-30 мг/ммоль	>300 мг/с >30 мг/ммоль
				Категория СКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) Описание и стадия	G1	Нормальная или высокая
G2	Слегка сниженная	60-89				
G3a	Слегка или умеренно сниженная	45-59				
G3b	Умеренно или значительно сниженная	30-44				
G4	Значительно сниженная	15-29				
G5	Тяжелая почечная недостаточность	<15				

Зеленый: низкий риск (если нет других маркеров болезни почек, то нет ХБП);

желтый: умеренно повышенный риск; оранжевый: высокий риск; красный: очень высокий риск.

**КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕВОДА ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ ИЗ МЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
В МЕЖДУНАРОДНУЮ СИСТЕМУ ЕДИНИЦ (СИ)**

Показатель	Метрические единицы	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Холестерин (общий, ЛПВП, ЛПНП)	мг/дл	0.0259	ммоль/л
Креатинин (сыворотка, плазма)	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Триглицериды (сыворотка)	мг/дл	0.0113	ммоль/л

Сокращения: ЛПВП, липопротеины высокой плотности; ЛПНП, липопротеины низкой плотности

Примечание: метрическая единица x коэффициент перевода = единица СИ

## Сокращения и акронимы

4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (Немецкое диализное диабетическое исследование)	CHD	Coronary heart disease (Коронарная болезнь сердца)
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial (Действия по Контролю Сердечно-сосудистых Осложнений)	CI	Confidence interval (Доверительный интервал)
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Заключение Рекомендаций по Изучению и Оценке)	CK	Creatine kinase (Креатинкиназа)
ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial (Оценка Лескола у Пациентов После Трансплантации)	CKD	Chronic kidney disease (Хроническая болезнь почек)
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Антигипертензивные и Липидоснижающие Препараты в Профилактике Инфаркта Миокарда)	CKiD	Chronic Kidney Disease in Children study (Хроническая Болезнь Почек у Детей)
ALLIANCE	Aggressive Lipid Lowering Initiation Abates New Cardiac Events trial (Агрессивное Снижение Уровня Липидов Уменьшает Частоту Вновь Возникших Сердечных Осложнений)	COGS	Conference on Guideline Standardization (Конференция по Стандартизации Руководств)
ApoB	Аполипопротеин В	CPG	Clinical practice guideline (Клинические практические рекомендации)
ASPEN	Atorvastatin as Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus trial (Профилактика Коронарных Сердечных Осложнений при Приеме Аторвастатина у Пациентов с Не-инсулинозависимым Сахарным Диабетом)	CVD	Cardiovascular disease (Сердечно-сосудистые заболевания)
ASSIGN	ASSessing cardiovascular risk using SIGN guidelines (Оценка Риска Сердечно-сосудистых Осложнений при Помощи Руководства SIGN)	DAIS	Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (Интервенционное Исследование по Диабету и Атеросклерозу)
ATP	Adult Treatment Panel (Комиссия по Лечению Взрослых)	eGFR	Estimated glomerular filtration rate (Расчетная скорость клубочковой фильтрации)
AURORA	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (Исследование по Оценке Использования Препарата Розувастатин у Пациентов на Гемодиализе: Оценка Выживаемости и Сердечно-сосудистых Осложнений)	ERT	Evidence review team (Группа сбора и оценки доказательств)
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Коллаборативное Исследование Применения Аторвастатина при Диабете)	ESRD	End-stage renal disease (Терминальная стадия заболеваний почек – тХПН)
CARE	Cholesterol and Recurrent Events trial (Холестерин и Рецидивирующие Осложнения)	FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes trial (Снижение Частоты Осложнений при Диабете при Назначении препарата Фенофибрат)
		GFR	Glomerular filtration rate (Скорость клубочковой фильтрации)
		GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (Степени оценки, Развития и Обсуждения Результатов для Рекомендаций)
		HD	Hemodialysis (Гемодиализ, ГД)
		HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol (Липопротеины Высокой Плотности, ЛПВП)
		HR	Hazard ratio (Отношение шансов)
		IDEAL	Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering trial (Пошаговое Снижение Конечных Точек Исследования при Агрессивной Липидо-снижающей Терапии)

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Улучшение Глобальных Исходов Заболеваний Почек)	PROVE IT	Pravastatin or Atorvastatin in Evaluation and Infection Therapy trial (Правастатин или Аторвастатин в исследовании при Инфекционных Осложнениях)
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Инициатива Оценки Качества Исходов Заболеваний Почек)	RCT	Randomized controlled trial (Рандомизированное контролируемое исследование, РКИ)
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol (Липопротеины низкой плотности, ЛПНП)	RR	Relative risk (Относительный риск)
MI	Myocardial infarction (Инфаркт миокарда)	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Project (Проект по Систематической Оценке Коронарного Риска)
NKF	National Kidney Foundation (Национальный Почечный Фонд)	SCr	Serum creatinine (Креатинин сыворотки)
PDAY	Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (Патобиологические Детерминанты Атеросклероза у Молодых)	SEARCH	Study Evaluating Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (Исследование по Дополнительному Снижению Уровней Холестерина и Гомоцистеина)
PICODD	Population, Intervention, Comparator, Outcome, study Design and Duration of follow-up (Популяция, Интервенция, Сравнение, Исходы, Дизайн исследования и Длительность наблюдения)	SHARP	Study of Heart and Renal Protection (Исследование по Нефро- и Кардиопротективной терапии)
PREVEND IT	Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial (Интервенционное Исследование по Предупреждению Терминальной ХПН и Сосудистых Осложнений)	SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol (Профилактика Инсульта Путем Агрессивного Снижения Уровня Холестерина)
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster (Перспективное исследование Кардиоваскулярных Осложнений Münster)	TC	Total cholesterol (Общий холестерин)
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk trial (Перспективное исследование Правастатина у Пожилых Пациентов Группы Повышенного Риска)	TG	Triglyceride (Триглицериды)
QRISK2	QRISK cardiovascular disease risk algorithm version 2 (Алгоритм оценки риска сердечно-сосудистых осложнений – Версия 2.0)	TLC	Therapeutic lifestyle changes (Терапевтическое изменение образа жизни)
		TNT	Treating to New Targets trial (Лечение до Достижения Новых Целей)
		VA-HIT	Veterans' Affairs high-density lipoprotein intervention trial (Исследование по Воздействию на липопротеины высокой плотности у Ветеранов)

## Примечания

### **РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

В основу Клинических практических рекомендаций легла информация, максимально доступная на август 2011 года и дополненная данными 2013 года. Рекомендации, представленные в данном документе, носят общий характер и не содержат специфических протоколов лечения. Они составлены таким образом, чтобы, прежде всего, предоставить врачам информацию и помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении. Каждый врач, использующий данные рекомендации, несет ответственность за их применение в конкретной клинической ситуации.

### **РАЗДЕЛ II: КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

KDIGO прикладывает все усилия для того, чтобы избежать каких-либо реальных или потенциально возможных конфликтов интересов, которые могут возникать в результате внешних связей, профессиональных или бизнес-интересов членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы заполнили и подписали специальную аттестационную форму, в которой описали все свои взаимоотношения, которые могли бы быть причиной конфликта интересов при работе над данными Рекомендациями. Этот документ ежегодно обновляется, и в него вносились соответствующие коррективы. Вся информация, касающаяся возможного возникновения конфликтов интересов членов Рабочей Группы, полностью опубликована в конце текста данных Рекомендаций, в разделе «Биографические данные и уведомление о конфликте интересов членов Рабочей группы» и, кроме того, содержится в архивах KDIGO.

## Предисловие

Мы надеемся, что этот документ будет служить нескольким полезным целям. Наша первая цель – улучшение качества ведения пациентов. Мы надеемся достичь этого в краткосрочной перспективе, помогая клиницистам узнать и лучше понять имеющиеся доказательства (или отсутствие таковых), которые определяют текущую практику ведения пациентов. Формирование комплексных рекомендаций, основанных на доказательной базе, должно также помочь выявить те области, где доказательства отсутствуют и требуются дальнейшие исследования. Помощь в составлении программы исследований является порой недооцененной, но весьма важной составляющей при создании клинических практических рекомендаций.

Для оценки уровня и силы доказательности мы использовали систему GRADE. В целом, было 3 (27,3%) рекомендации с уровнем доказательности «А», в то время как 2 (18,2%) характеризовались уровнем «В», 4 (36,4%) были уровня С и 2 (18,2%) – уровня D. В то же время, существуют причины иные, чем качество доказательности. Несмотря на то, что существуют иные причины, чем уровень доказательности, чтобы создать рекомендацию 1-го и 2-го уровня, в целом, есть соответствие (корреляция) между качеством доказательности и силой рекомендаций. По этой причине в данные рекомендации вошло 4 (36,4%) рекомендации с уровнем 1 и 7 (63,6%) с уровнем 2. Было еще 1 (9,1%) рекомендация с уровнем 1А, 1 (9,1%) с уровнем 1В, 2 (18,2%) с уровнем 1С и ни одного с 1D. Также имелось 2 (18,2%) рекомендации с уровнем 2А, 1 (9,1%) с уровнем 2В, 2 (18,2%) с уровнем «2С» и 2 (18,2%) с уровнем «2D». 2 (15,4%) утверждения не имели градации.

Некоторые специалисты утверждают, что в рекомендации не следует включать положения, доказательная база которых слаба. Однако клиницисты, по-прежнему, должны принимать решения в своей ежедневной работе, и они часто спрашивают: «Что в этой ситуации делают эксперты?» Мы предпочли дать некоторые указания, нежели хранить молчание. Эти рекомендации часто имеют рейтинг «слабых», имеют низкий уровень доказательности, или их достоверность не была оценена. Важно, чтобы пользователи этих рекомендаций отдавали себе в этом отчет (см. Примечания). В каждом случае эти рекомендации предназначены быть для клинициста той основой, с которой он начнет и продолжит свои запросы по специфическому ведению больных в ежедневной практике. Мы благодарим сопредседателей Рабочей группы, докторов Марчелло Тонелли и Кристофа Ваннера, и всех членов рабочей группы за те бесконечные часы, которые они потратили как волонтеры на разработку этих рекомендаций. Мы также благодарим членов Группы оценки доказательности и персонал НКФ, которые сделали возможным этот проект. Наконец мы находимся в особом долгу перед многими членами команды KDIGO, которые потратили свое время на рецензирование этих рекомендаций и сделали весьма полезные предложения.

Бертрам Казиске, со-председатель KDIGO  
Дэвид Уилер, со-председатель KDIGO

## Краткое изложение положений рекомендаций

### Глава 1: Оценка липидного статуса у взрослых пациентов с ХБП

- 1.1: Взрослым пациентам с впервые подтвержденной ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки), мы рекомендуем оценку липидного профиля (общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды). (1C)
- 1.2: У взрослых с ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки) дальнейшая дополнительная оценка показателей липидного профиля в большинстве случаев не требуется. (нет градации)

### Глава 2: Медикаментозная холестерин-снижающая терапия у взрослых пациентов

- 2.1.1: У взрослых в возрасте  $\geq 50$  лет с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, но не получающих лечение хроническим диализом и не являющихся реципиентами почечного трансплантата (СКФ категории G3a-G5) мы рекомендуем лечение статинами или комбинацией статинов с эзетимибом. (1A)
- 2.1.2: У взрослых в возрасте  $\geq 50$  лет с ХБП и рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (СКФ категории G1-G2) мы рекомендуем лечение статинами. (1B)
- 2.2: У взрослых в возрасте 18-49 лет с ХБП, но не получающих лечение хроническим диализом и не являющихся реципиентами почечного трансплантата, мы предлагаем лечение статинами, если имеется один или более дополнительных факторов (2A):
  - коронарная патология в анамнезе (инфаркт миокарда или реваскуляризация)
  - сахарный диабет
  - предшествующий ишемический инсульт
  - 10-летняя вероятность коронарной смерти или не-фатального ИМ  $>10\%$
- 2.3.1: У взрослых с диализ-зависимой ХБП мы предлагаем не начинать применение статинов или статинов в сочетании с эзетимибом. (2A)
- 2.3.2: У пациентов, уже получавших статины или статины в сочетании с эзетимибом на момент начала диализной терапии, мы предлагаем эту терапию продолжать. (2C)
- 2.4: Взрослым реципиентам почечного трансплантата мы предлагаем проводить лечение статинами. (2B)

### Глава 3: Оценка липидного статуса у детей с ХБП

- 3.1: У детей с впервые подтвержденной ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки) мы рекомендуем оценку липидного профиля (общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды). (1C)
- 3.2: У детей с ХБП (включая тех, кто получает диализ и пациентов после трансплантации почки) мы предлагаем ежегодное измерение уровня липидов натощак. (нет градации)

### Глава 4: Медикаментозная холестерин-снижающая терапия у детей

- 4.1: У детей младше 18 лет с ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки), мы предлагаем не начинать лечение статинами или статинами в комбинации с эзетимибом. (2C)

### Глава 5: Триглицерид-снижающая терапия у взрослых

- 5.1: У взрослых с ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки) с повышенным уровнем триглицеридов мы предлагаем, прежде всего, рекомендовать изменение образа жизни. (2D)

### Глава 6: Триглицерид-снижающая терапия у детей

- 6.1: У детей с ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки) и повышенным уровнем триглицеридов мы предлагаем, прежде всего, рекомендовать изменение образа жизни. (2D)



## Краткий обзор положений рекомендаций KDIGO по липид-снижающей терапии у взрослых с ХБП

- (a) Исключить устраняемые причины вторичной дислипидемии.
- (b) Установить показания к лечению (ДА или НЕТ) и выбрать препарат и дозу.
- (c) Лечить по принципу – «назначил и забыл»: то есть не измерять повторно уровень ЛПНП, за исключением случаев, когда результаты измерения могут повлиять на ведение больного

При первичном обращении пациента к нефрологу для установления диагноза ХБП нефролог должен запросить исследование полного липидного профиля в рамках рутинного обследования. В случае направления к нефрологу для подтверждения диагноза ХБП полный липидный профиль уже может быть исследован. Результаты исследования липидного профиля должны быть использованы наряду с другими клиническими показателями для исключения устраняемых причин вторичной гиперлипидемии. После их исключения нефролог должен решить, показаны ли статины (ДА или НЕТ), основываясь на оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Если степень риска предполагает лечение статинами, врач выбирает дозу статинов (таблица 4), доступных в данной стране и прошедших тестирование на безопасность их применения при ХБП.

Современная практика и уже имеющиеся клинические рекомендации подчеркивают важность определения целевого уровня ЛПНП (например, уровень 1,8 или 2,6 ммоль/л [70 или 100 мг/дл]), что требует повторного измерения уровня ЛПНП и последовательного увеличения дозы статинов или комбинации нескольких липид-снижающих препаратов если не достигнут целевой уровень (стратегия «лечи до целевого уровня»). Рабочая группа KDIGO не рекомендует такую стратегию, потому что ни в одном клиническом исследовании не получены доказательства преимуществ такого подхода. К тому же, не получено данных о безопасности применения высоких доз статинов на фоне ХБП. Поэтому Рабочая группа рекомендует стратегию «назначил и забыл» для пациентов с ХБП (см. обоснование Рекомендаций 1.2). Врач может, тем не менее, назначать повторное исследование уровня липидов тем пациентам, у которых такой контроль может оказать положительное влияние на приверженность к лечению или на другие его аспекты.

## Вступление: Основания для обновления имеющихся рекомендаций и общий контекст

В 2003 году американская группа, работавшая над рекомендациями KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), опубликовала Клинические Практические Рекомендации по Ведению Дислипидемии при Хронической Болезни Почек (ХБП). При отсутствии Рандомизированных Контролируемых Исследований (РКИ) рекомендации АТР III (Adult Treatment Panel, Комиссии по Лечению Взрослых) были расценены как в целом применимые для пациентов с расчетной СКФ  $\geq 15$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (категории СКФ G1-G4, ранее ХБП стадии 1-4) со следующими оговорками: (1) ХБП квалифицируется как эквивалент повышенного риска ИБС; (2) осложнения липид-снижающей терапии могут объясняться сниженной функцией почек; (3) показанием к назначению липид-снижающей терапии может являться не только профилактика сердечно-сосудистых заболеваний; (4) устранение протеинурии может само по себе оказывать эффект в отношении устранения дислипидемии<sup>1</sup>. В то время Рабочая группа включила в Рекомендации детей и подростков с ХБП (при развитии таковой в пубертатном возрасте) и рекомендовала для них такие же принципы ведения, как и для взрослых.

В публикации 2003 году было заранее определено, что в течение трех лет с момента опубликования результатов наиболее крупных РКИ как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП, Рекомендации потребуют обновления. Была запланирована оценка результатов следующих исследований: ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), SEARCH (Study Evaluating Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), TNT (Treating to New Targets), IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering), ALLIANCE (Aggressive Lipid Lowering Initiation Abates New Cardiac Events), PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin in Evaluation and Infection Therapy), PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), ASPEN (Atorvastatin as Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), and ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Некоторые исследования у пациентов с ХБП в то время еще не были закончены, в том числе ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation), 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), PREVEND IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial),

AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events), и SHARP (Study of Heart and Renal Protection) [перевод названий исследований – см. список аббревиатур – *прим. ред.*] За прошедший период времени результаты всех этих исследований были опубликованы, и большинство из них суммированы в двух недавних мета-анализах с целью ввести всю информацию в общий контекст.

В 2007 году группа KDOQI выпустила Клинические Практические Рекомендации по Диабету и ХБП и включила туда набор рекомендаций по ведению дислипидемии при диабете и Хронической Болезни Почек<sup>2</sup>. Эти Рекомендации адаптировали тенденции в лечении пациентов с очень высоким риском и рекомендовали лечение до достижения целевого уровня ЛПНП ( $< 2,6$  ммоль/л или  $< 100$  мг/дл) для лиц с диабетом и СКФ категории G1-G4. Целевой уровень  $< 1,8$  ммоль/л ( $< 70$  мг/дл) также рассматривался как один из возможных. Эти Рекомендации включали, в том числе, и результаты исследования 4D, которое к удивлению многих продемонстрировало, что снижение уровня ЛПНП при помощи аторвастатина у пациентов с диабетом 2 типа на гемодиализе (ГД) не обеспечивает статистически значимого уменьшения первичных конечных точек исследования. Это исследование внесло значимый вклад в Рекомендации для ГД-пациентов, которые гласят, что «лечение статинами не следует начинать у пациентов с диабетом 2-го типа, получающих диализную терапию при отсутствии специфических показаний со стороны сердечно-сосудистой системы». 4 года спустя было проведено исследование AURORA, его задачей было прояснить, приносит ли снижение уровня ЛПНП при применении Розувастатина какую либо пользу у ГД-пациентов. Так же как и в исследовании 4D, основные результаты AURORA были негативными. После этого появилось множество гипотез, с помощью которых пытались объяснить эти неожиданные находки. Предполагалось, что причиной неудач является кардио-васкулярная патология, протекающая с увеличением жесткости сосудов, кальцификацией, изменениями структуры миокарда, повышенной активностью симпатической нервной системы, и вносящая вклад в увеличение риска нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности. Результаты исследования SHARP, очень крупного международного исследования, очень значимы в контексте этой дискуссии. Исследование SHARP продемонстрировало значимое снижение числа событий, связанных с атеросклерозом, при применении симвастатина



и эзетимиба по сравнению с плацебо у диализ-зависимых и не-диализных пациентов.

Общая цель Рекомендаций состоит в том, чтобы выработать советы по ведению дислипидемии и применению холестерин-снижающих препаратов у взрослых и детей с установленным диагнозом ХБП. Вопросы, рассматриваемые в Рекомендациях, включают ряд аспектов, в том числе: как и когда оценивать липидный статус; как и когда назначать липидо-снижающие препараты для данной популяции пациентов. Целевая аудитория Рекомендаций включает нефрологов, участковых и семейных врачей, специалистов не-нефрологов (например, кардиологов, диабетологов и т.д.), фармакологов и других практикующих специалистов, имеющих дело со взрослыми и детьми с ХБП во всем мире. Рекомендации также могут быть полезными для использования органами власти и организаторами здравоохранения. Будучи глобальными, Рекомендации могут оказаться особенно уязвимыми в отношении этических и географических аспектов применения, и написаны таким образом, чтобы их можно было использовать в различных условиях организации здравоохранения.

Рабочая группа включала в себя специалистов в области заболеваний почек, диабетологов и кардиологов, эпидемиологов, липидологов и специалистов в области доказательной медицины из разных стран. Детали методов, использованных Группой оценки доказательности, описаны в разделе «Методы формирования Рекомендаций» (этот раздел не включен в русскоязычную версию – *прим. ред.*) вместе с проведенным Группой систематическим обзором данных в областях, идентифицированных членами Рабочей группы.

Рекомендации по проведению исследованиям представлены, чтобы проинформировать международное сообщество о проводимых исследованиях. Рекомендации и утверждения, выработанные здесь, будут служить для указания направлений лечения и исследований в следующем десятилетии. Несколько утверждений в данных Рекомендациях были получены в соответствии с высокой степенью достоверности согласно классификации GRADE.

Этот документ не предназначен для того, чтобы служить учебником по медицине или нефрологии. Если не содержится прямых указаний на противоположное, некоторые аспекты Рекомендаций KDOQI 2003 года, включая дозировку лекарств и их взаимодействие, особенно у трансплантированных пациентов, остаются актуальными.

Настоящие Рекомендации обобщают все доступные доказательства, но главным образом они основаны на результатах нескольких крупных рандомизированных исследований и *post hoc* анализе подгрупп пациентов с ХБП из исследований по статинам в общей популяции. Настоящие Рекомендации предлагают новую концепцию ведения дислипидемии при ХБП в надежде на стимулирующие дискуссии, подталкивающие к серьезным исследованиям и влияющие на политику в области здравоохранения и лабораторной практики. Требования по обновлению Рекомендаций будут оценены в течение 5 лет от даты публикации или ранее, если станут доступными важные новые доказательства. Такие доказательства могут, например, привести к изменению Рекомендаций или могут модифицировать предоставляемую информацию в зависимости от баланса вреда и пользы конкретных терапевтических воздействий.

# Глава 1: Оценка липидного статуса у взрослых пациентов с ХБП

**1.1: Взрослым пациентам с впервые подтвержденной ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки), мы рекомендуем оценку липидного профиля (общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды). (1С)**

## ОБОСНОВАНИЕ

Дислипидемия является распространенным, но не обязательно возникающим осложнением у пациентов с ХБП. Основными факторами, определяющими дислипидемию у пациентов ХБП, являются скорость клубочковой фильтрации (СКФ), наличие сахарного диабета, тяжесть протеинурии, использование иммуносупрессивной терапии, вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) [лечение гемодиализом (ГД), перитонеальным диализом (ПД) или трансплантация почки], сопутствующие заболевания и нутриционный статус<sup>3</sup>.

Первоначальная оценка липидного профиля служит, главным образом, для диагностики тяжелой гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии и потенциально позволяет исключить модифицируемые (вторичные) причины, если таковые присутствуют. Основные причины вторичной дислипидемии перечислены в таблице 1. Точные значения уровней липидов сыворотки или плазмы, которые должны привлекать внимание специалиста, не подкреплены доказательствами, но, по мнению Рабочей группы, уровень триглицеридов (ТГ), измеренный натощак, выше 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл) или ЛПНП выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) должны побудить специалиста к дальнейшей оценке ситуации.

Предыдущие Рекомендации подчеркивали потенциальное значение ЛПНП как показания к фармакологическому лечению липид-снижающими препаратами<sup>1</sup>. Рабочая группа больше не рекомендует этот подход (см. главу 2.1). Изолированное снижение уровня ЛПВП не обязательно означает необходимость специфической терапии у пациентов с ХБП; Рабочая Группа предполагает, что уровень ЛПВП должен быть измерен в рамках исследования общего липидного профиля, потому что это может помочь оценить общий сердечно-сосудистый риск. Измерения липопротеина (а) [ЛП (а)] и других маркеров дислипидемии требуют дальнейшего исследования, прежде чем могут быть рекомендованы для рутинного определения у пациентов с ХБП.

Профиль липидов в идеале должны быть измерен натощак; если это не представляется возможным, значения, полученные не натощак, могут предоставить полезную информацию<sup>4</sup>. Взятие про-

бы натощак, в основном, влияет на значения ТГ и в меньшей степени на значения ЛПНП, согласно оценке по формуле Фридевальда. Взятие проб натощак не оказывает влияния на ЛПВП<sup>4-6</sup>.

Не имеется прямых доказательств, указывающих на то, что измерение липидного статуса способствует улучшению клинических результатов. Тем не менее, такие измерения минимально инвазивны, относительно недороги и имеют потенциал для улучшения здоровья людей с вторичной дислипидемией. По мнению членов Рабочей Группы, пациенты с ХБП придают большое значение потенциальной выгоде от проведения таких обследований и мало обеспокоены возможностью неблагоприятных событий или неудобств, связанных с базовым измерением уровня липидов. По мнению Рабочей Группы, эти соображения оправдывают настоятельную рекомендацию такого обследования, несмотря на низкое качество имеющихся доказательств.

**1.2: У взрослых с ХБП (включая тех, кто получает диализ и пациентов после трансплантации почки) дальнейшая дополнительная оценка показателей липидного профиля в большинстве случаев не требуется. (нет градации)**

## ОБОСНОВАНИЕ

Предыдущие Рекомендации подчеркивали необходимость усиления лечения до достижения целевого уровня ЛПНП путем увеличения дозы статинов и/или комбинированной терапии<sup>1,7</sup>. Учитывая отсутствие данных, подтверждающих этот подход, в популяциях с ХБП и без ХБП<sup>8</sup>, существенную вариабельность результатов измерения ЛПНП у одного и того же пациента<sup>9</sup> или потенциальную токсичность гиполипидемических препаратов, такой подход для популяции с ХБП больше не рекомендуется (см. Рекомендацию 2). Поскольку в настоящее время основным показанием для назначения или подбора гиполипидемической терапии больных с ХБП является высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а не повышение ЛПНП, последующий мониторинг ЛПНП (уже после начального измерения) для многих пациентов может не потребоваться – особенно с учетом снижающей клиническую информативность повторных измерений закономерной вариабельности уровня ЛПНП<sup>10</sup>.

По мнению Рабочей Группы, последующие измерения уровня липидов должны осуществляться лишь в тех случаях, когда их результаты могут повлиять на дальнейшее ведение пациента. Возможные поводы для повторного определения уровня ЛПНП (или повторной оценки липидного профиля) у па-

**Таблица 1 | Вторичные причины дислипидемии**

<b>Медицинские состояния/заболевания</b>	
Нефротический синдром	Злоупотребление алкоголем
Гипотиреоз	Заболевания печени
Диабет	
<b>Лекарственные препараты</b>	
13- <i>cis</i> -ретиноевая кислота	Андрогены
Противосудорожные препараты	Оральные контрацептивы
Высоко-активные антиретровирусные препараты	Кортикостерониды
Мочегонные средства	Циклоспорин
Бета-блокаторы	Сиролимус

Воспроизводится с разрешения Национального Почечного Фонда. Руководство по клинической практике K/DOQI по ведению дислипидемии при ХБП. *Am J Kidney Dis* 41 (Suppl 3):S38, 2003 с разрешения Национального Почечного Фонда;<sup>1</sup> доступ [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_dyslipidemia/pdf/ajkd\\_dyslipidemia\\_gls.pdf](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_dyslipidemia/pdf/ajkd_dyslipidemia_gls.pdf)

пациентов с ХБП могут включать: необходимость оценки приверженности к лечению статинами; изменение вида ЗПТ или подозрение о наличии новых вторичных причин дислипидемии (таблица 1); а также необходимость оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий у пациентов в возрасте <50 лет, не получающих в настоящее время статины (поскольку уточнение уровня ЛПНП в этом случае может продиктовать необходимость начать терапию статинами – см. Рекомендацию 2.2).

По мнению Рабочей Группы, нет необходимости в повторном измерении ЛПНП в ситуациях, когда результаты не будут (или скорее всего, не будут) влиять на изменение терапии. Например, пациентам уже получающим статины (или тем, кому лечение статинами безусловно показано/не показано на основании изменений профиля сердечно-сосудистого риска или клинического состояния) не требуется последующее измерение уровня ЛПНП, потому что результаты не повлияют на лечение. Точно так же, поскольку связь между уровнем ЛПНП и неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ХБП слабее, чем в общей популяции, значение измерений ЛПНП для оценки прогноза остается не ясным.

Поскольку низкий уровень ЛПВП и повышенный – аполипопротеина В (апоВ) или ЛП невысокой плотности (не-ЛПВП), ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых событий в будущем<sup>11</sup>, врач может назначить измерение этих параметров у пациентов с близким к пороговому риску сердечно-сосудистых событий и не получающих статины, с тем чтобы начать их применение. Иными словами, врач может принять решение измерить показатели ЛПВП, апоВ и/или не-ЛПВП, если результаты из этих тестов по его мнению повлияют на решение о назначении терапии статинами.

Документированных данных о том, насколько часто у пациентов с ХБП возникает повышение тощакового уровня ТГ >11,3 ммоль/л (>1000 мг/дл) очень мало. Поскольку клинический опыт показыва-

ет, что это наблюдается редко, регулярное измерение уровня ТГ натощак не рекомендуется. Тем не менее, клиницисты могут предпочесть осуществлять мониторинг ТГ у пациентов с ранее выявленной тяжелой гипертриглицеридемией.

Оптимальная частота измерения ЛПНП, ЛПВП и сыровоточного ТГ не определена. Поскольку преимущества терапии статинами проявляются отсрочено – по прошествии не месяцев или недель, а скорее лет лечения, Рабочая группа предлагает оценивать риск сердечно-сосудистых событий

у большинства пациентов с ХБП ежегодно. Однако в зависимости от клинической ситуации могут быть целесообразными и более частые (или редкие) последующие измерения.

Нет прямых доказательств того, что рутинное мониторирование уровня липидов улучшает клинические исходы или приверженность пациентов к липид-снижающей терапии. В действительности имеющиеся доказательства подтверждают, что случайный разброс показателей уровня холестерина сыворотки у одного и того же пациента весьма значителен ( $\pm 0,8$  ммоль/л [31 мг/дл]), особенно это касается общего холестерина (ОХС); следовательно, повторные измерения не могут достоверно свидетельствовать о хорошей или плохой комплаентности<sup>10</sup>. Однако некоторые пациенты предпочитают знать свой уровень липидов, и эта информация может положительно влиять на результаты лечения (например, за счет более аккуратного приема рекомендованной дозы статинов). По мнению Рабочей Группы, эти соображения можно рассматривать как общее положение без градации. Врачи могут предпочесть повторные определения уровня липидов у больных, для которых эти данные представляются важными и благоприятно влияющими на процесс лечения.

#### **Соображения для международного использования**

Если ресурсы ограничены, приоритет должен быть отдан назначению статинов пациентам с высоким риском, оцененным скорее на основании клинических критериев, чем на измерении исходного липидного профиля или на его последующем контроле. По мнению Рабочей Группы, частота ассоциированного с тяжелой гипертриглицеридемией панкреатита у пациентов с ХБП настолько невелика, что в условиях ограниченных ресурсов измерением уровня ТГ натощак можно пренебречь. И, наоборот, в случаях, когда для назначения статинов требуется документальное подтверждение гиперхолестерине-

**Таблица 2 | Примеры ситуаций, в которых повторное определение уровня холестерина может или не может изменить тактику лечения в соответствии с Рекомендацией 1.2**

	Уже принимает статины?	Повлияет ли измерение уровня холестерина на тактику лечения?
55-летний мужчина с СКФ 35 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>	Да	Нет; пациент уже получает статины
55-летний мужчина с СКФ 35 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup>	Нет	Нет, т.к. статины уже показаны на основании Рекомендации 2.1.1
55-летний мужчина с СКФ 75 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> и САК 110 мг/ммоль (1100 мг/г)	Нет	Нет, т.к. статины уже показаны на основании Рекомендации 2.1.2
45-летний мужчина с СКФ 35 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> , курильщик с сахарным диабетом и гипертонией	Нет	Нет, т.к. статины уже показаны на основании Рекомендации 2.1.3, поскольку прогнозируемый 10-летний риск коронарной смерти или ОИМ >10% независимо от уровня холестерина
45-летний мужчина с СКФ 35 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> , некурящий, без диабета и гипертонии	Да	Нет, пациент уже получает статины
45-летний мужчина с СКФ 35 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> , некурящий, без диабета или гипертонии	Нет	Да, прогнозируемый 10-летний риск коронарной смерти или ОИМ может варьировать от 5 до 20% в зависимости от уровня холестерина. Это может изменить решение о назначении статинов на основе Рекомендации 2.1.3
35-летний мужчина с СКФ 35 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> , некурящий, без диабета или гипертонии	Нет	Нет, прогнозируемый 10-летний риск коронарной смерти или ОИМ <10% независимо от уровня холестерина

Сокращения: САК, соотношение альбумин/креатинин мочи; рСКФ, расчётная скорость клубочковой фильтрации; ОИМ, острый инфаркт миокарда.

мии (как например, в Японии), может оказаться не-обходимыми более либеральный подход или более частое измерение уровня сывороточных липидов.

#### Предлагаемые критерии проверки

- Доля взрослых пациентов, у которых липидный профиль был исследован в течение 1 месяца после обращения.
- Частота обращений к специалисту для дальнейшей оценки нарушений показателей липидного обмена – например, уровень ТГ натощак выше 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл) или уровень ЛПНП выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл).

#### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Дислипидемия часто встречается у пациентов с ХБП, но уровень ЛПНП не позволяет достоверно различить тех из них, у кого имеется низкий или, наоборот, высокий риск сердечно-сосудистых событий.
- Клиницисты должны исследовать липидный профиль при первоначальном обращении пациента с ХБП. Дальнейшее мониторингирование липидного профиля или ЛПНП не требуется, если только результаты мониторингирования не повлекут за собой изменений тактики ведения больного. Примеры пациентов, у которых информация о динамике уровня ЛПНП может изменить тактику ведения, приведены в таблице 2.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Будущие исследования должны:

- Оценить клиническую эффективность и экономические преимущества воздействий, направленных на усиление приверженности к соблюдению этих рекомендаций, особенно тех, которым присвоен уровень 1. Это включает в себя улучшение понимания барьеров, стоящих перед врачом и пациентом при использовании Рекомендаций, и их вклад в полипрагмазию.
- Изучить долговременные тенденции в приверженности к положениям этих Рекомендаций и любые долговременные влияния на исходы у пациентов.
- Подтвердить реальную практическую безопасность использования статинов (за пределами ограничительных критериев, используемых в РКИ). Конкретно необходимо оценить частоту и тяжесть клинически значимых лекарственных взаимодействий статинов в данной популяции, чтобы повысить безопасность их назначения.
- Оценить финансовые последствия более редких повторных измерений уровня холестерина или отказа от повторных измерений и подтвердить, что более редкие измерения не оказывают отрицательного влияния на клинические результаты лечения по сравнению с более частыми измерениями.

- Выполнить по временной анализ значения уровня липидов для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений. Поскольку уровень липидов значительно меняется на различных стадиях ХБП, может оказаться интересным выяснить, обладает ли анализ данных всех измеряемых значений за весь период наблюдения большей предсказательной способностью, чем классический анализ, основанный на одном исходном измерении, выполненном на той или иной стадии ХБП.
- Исследовать, изменяется ли значимым образом связь между уровнем ТГ и риском в зависимости от определения уровня ТГ строго натощак.
- Исследовать независимую связь между Лп (а), апоВ и сердечно-сосудистыми осложнениями в крупных проспективных исследованиях у пациентов с ХБП. Следует провести дальнейшие исследования чтобы выяснить, влияет ли наличие информации о повышении Лп (а), не-ЛПВП и/или апоВ на тактику в отношении других факторов риска, и оказывает ли это какое-либо воздействие на исходы.

## **ЗАЯВЛЕНИЕ**

Поскольку издателями, редакцией и ISN были приняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были приняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.



## Глава 2: Медикаментозная холестерин-снижающая терапия у взрослых пациентов

### ВВЕДЕНИЕ

Изменение образа жизни в качестве лечебной меры по снижению уровня холестерина в сыворотке было широко рекомендовано предыдущими Рекомендациями<sup>1,12</sup>. Однако, исходя из клинических данных, такие меры, как правило, снижают уровень холестерина в сыворотке крови только в незначительной степени, и не оказывают влияния на улучшение клинических исходов (Дополнительные таблицы 1-5). Поэтому Рабочая Группа решила сосредоточить внимание на рекомендациях по лечению с применением фармакологических воздействий. Тем не менее, важно отметить, что многие из мер по изменению образа жизни могут улучшить общее состояние здоровья, независимо от какого-либо их влияния на уровень липидов.

Основная цель назначения препаратов, снижающих уровень холестерина, состоит в том, чтобы уменьшить заболеваемость и смертность от атеросклероза. Несмотря на то, что некоторые клинические данные подтверждают связь между лечением дислипидемии и лучшими исходами заболеваний почек<sup>13</sup>, последние исследования не подтвердили этой гипотезы<sup>14</sup>.

Хотя имеются различные препараты, позволяющие снизить уровень ЛПНП, только схемы, включающие статины (в том числе в комбинации с эзетимибом), убедительно продемонстрировали снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в популяции с ХБП. Следовательно, рекомендуемый подход к фармакологическому лечению ХБП ориентирован на использование статинов (с эзетимибом или без него) у пациентов, подверженных риску сердечно-сосудистых заболеваний.

### ОБОСНОВАНИЕ

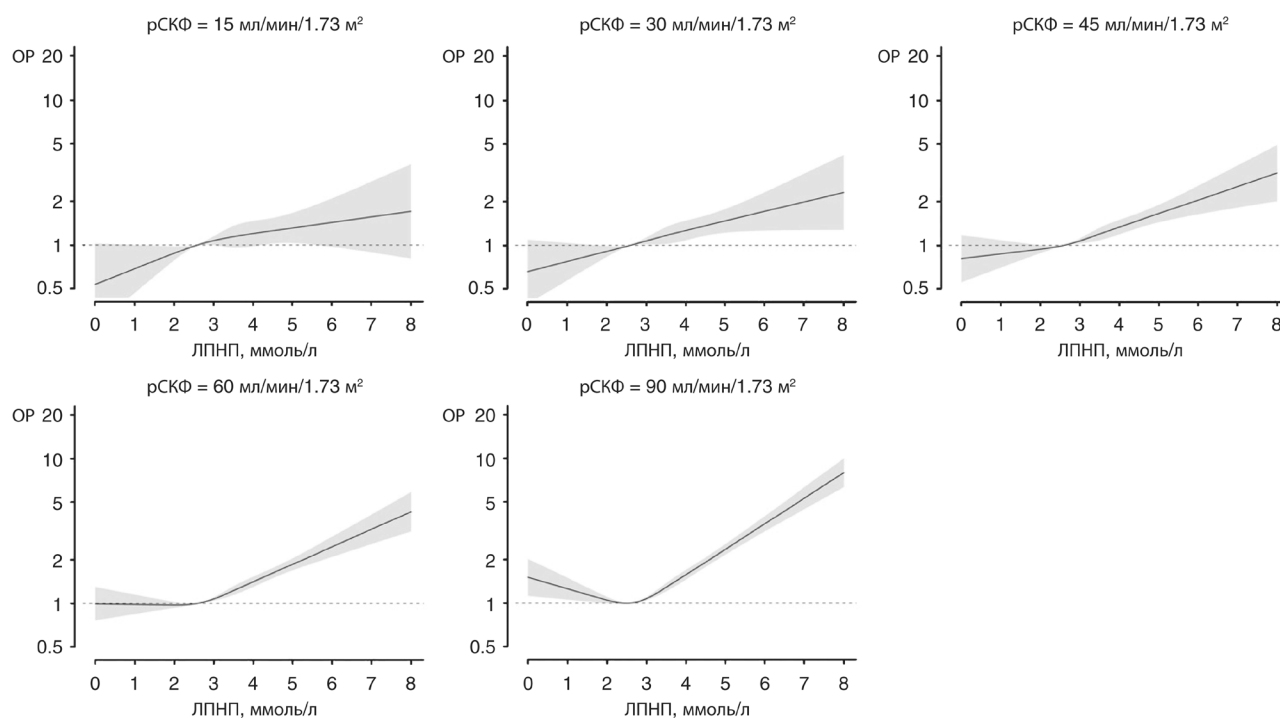
#### Определение уровня ЛПНП не подходит для выявления тех пациентов с ХБП, которым должны быть назначены холестерин-снижающие препараты

ЛПНП сильно и независимо ассоциированы с риском атеросклероза в общей популяции<sup>15</sup>; понимание этой связи способствовало обнаружению того, что статины снижают коронарный риск. Первоначально использование статинов было ограничено теми пациентами, у которых был существенно повышен ЛПНП (>4,5 ммоль/л [>174 мг/дл]), но последующие работы показали, что снижение относительного риска (ОР), ассоциированное с применением статинов, относительно постоянно в широком диапазоне базовых уровней ЛПНП. Это свидетельствует о том, что абсолютная польза от лечения статинами скорее пропорциональна базовому риску коронарных событий, чем базовому уровню ХС ЛПНП.

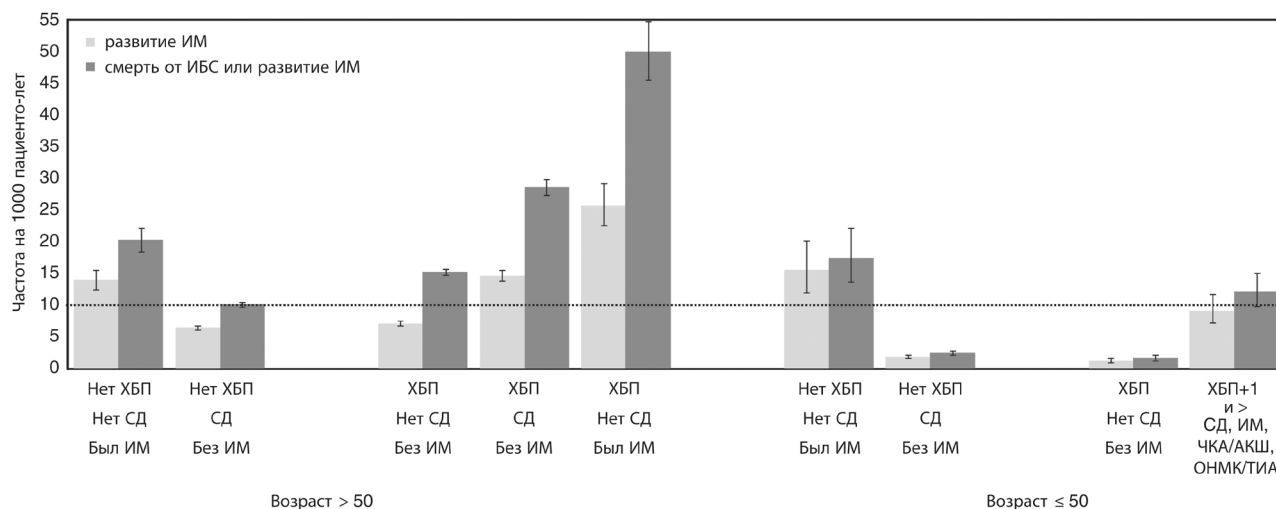
*Связь между ЛПНП и ишемической болезнью сердца у диализных пациентов.* Данные обсервационных

исследований показывают, что все диализные пациенты (как с очень высоким, так и с низким уровнем ЛПНП и ТГ) имеют очень высокий риск неблагоприятных исходов, таких как общая и сердечно-сосудистой смертность<sup>16-19</sup>. Этот парадокс, по-видимому, обусловлен белково-энергетической недостаточностью, воспалением и синдромом нарушенного питания<sup>20,21</sup>, которые распространены у больных с почечной недостаточностью и сами по себе связаны с высоким риском неблагоприятных исходов. Иными словами, пациенты с одним и более из этих трех состояний с высокой долей вероятности имеют также и низкий уровень холестерина, что искажает у них очевидную связь между холестерином и риском сердечно-сосудистой смерти. И, хотя риск сердечно-сосудистых событий повышен у диализных пациентов с более высокими ЛПНП и ТГ, но повышенный уровень холестерина, видимо, не подходит в качестве критерия для назначения статинов у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку он не позволяет идентифицировать тех из них, кто имел исходно низкий уровень холестерина – а эти пациенты также относятся к группе высокого риска.

*Связь между ЛПНП и ишемической болезнью сердца у больных с ХБП и рСКФ >15 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>.* По мере снижения СКФ, величина избыточного риска, связанного с увеличением ЛПНП, также снижается. Например, отношение рисков [hazard ratio, ОР] (95% доверительный интервал [ДИ]) возникновения инфаркта миокарда (ИМ), связанных с повышением ЛПНП >4,9 ммоль/л [>190 мг/дл] (по сравнению с 2,6-3,39 ммоль/л [100-131 мг/дл]) равно 3,01 (2,46-3,69), 2,30 (2,00-2,65) и 2,06 (1,59-2,67) для пациентов с рСКФ ≥90, 60-89,9 и 15-59,9 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> соответственно. Рисунок 1 показывает соотношение между ЛПНП и риском госпитализации по поводу ИМ для некоторых значений исходной рСКФ. На рисунке видно, что соотношение между ЛПНП и риском инфаркта миокарда кажется линейным для ЛПНП выше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Относительный риск (95% ДИ) ИМ, связанный с повышением ЛПНП на 1 ммоль/л (39 мг/дл) свыше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) – составляет 1,48, (1,43-1,54), 1,33 (1,27-1,40), 1,26 (1,18-1,35), 1,20 (1,09-1,30) и 1,13 (1,01-1,27) у пациентов с рСКФ 90, 60, 45, 30 и 15 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> соответственно. Более слабая и тем самым способная ввести в заблуждение связь между ЛПНП и коронарным риском среди пациентов с еще худшей функцией почек (группа, которая находится на самом высоком уровне абсолютного риска), является аргументом против использования ЛПНП для идентификации пациентов с ХБП, которые должны получать холестерин-снижающую терапию.



**Рисунок 1 | Скорректированное соотношение между ЛПНП и ОР инфаркта миокарда по рСКФ в качестве непрерывной переменной.** Данные представляют скорректированный ОР для инфаркта миокарда на протяжении периода наблюдения с медианой 48 месяцев. Данные по 836,060 пациентам когорты Albert Kidney Disease, скорректированные по возрасту, полу, сахарному диабету, гипертонии, происхождению из аборигенов, социально-экономическому статусу, категории протеинурии, применению статинов и коморбидным состояниям по Чарлсон (онкологические заболевания, цереброваскулярная болезнь, застойная сердечная недостаточность, хроническая болезнь легких, деменция, метастазы солидных опухолей, ИМ, заболевания печени, гемиплегия/параплегия, язвенная болезнь, заболевания периферических сосудов и ревматические заболевания). рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОР, отношение рисков; ЛПНП, холестерин липопротеинов низкой плотности; ИМ, инфаркт миокарда. Воспроизводится по Tonelli M., Muntner P., Lloyd A. Связь между ЛПНП и риском развития инфаркта миокарда при ХБП. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 979-986 с разрешения Американского общества Нефрологов<sup>22</sup>, одобрено в Copyright Clearance Center, Inc., доступ <http://jasn.asnjournals.org/content/24/6/979.long>



**Рисунок 2 | Риск возникновения коронарных событий в течение последующих 10 лет, основанный на различных характеристиках пациента.** Данные не скорректированы, получены на 1 268 029 пациентах когорты Albert Kidney Disease. ХБП диагностировалась при рСКФ 15-59,9 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> или при наличии протеинурии. АКШ, аорто-коронарное шунтирование; ИБС, ишемическая болезнь сердца; ХБП, хроническая болезнь почек; ОНМК, нарушение мозгового кровообращения; СД, сахарный диабет; ИМ, инфаркт миокарда; ЧКА, чрескожная коронарная ангиопластика; ТИА, транзиторная ишемическая атака.

**Таблица 3 | Частота коронарной смерти или не-фатального ИМ (в зависимости от возраста и рСКФ)**

	Частота (95% ДИ) коронарной смерти или не-фатального ИМ (на 1000 пациенто-лет)		
	Всего	Мужчины	Женщины
Возраст >40 лет (рСКФ G1-G4)	14,9 (14,6-15,3)	17,4 (16,9-17,9)	12,7 (12,3-13,1)
рСКФ G3a-G4	19,3 (18,8-19,8)	23,4 (22,6-24,2)	16,4 (15,8-17,0)
рСКФ G1-G2	9,7 (9,3-10,0)	12,0 (11,4-12,6)	6,7 (6,3, 7,2)
Возраст >50 лет (рСКФ G1-G4)	17,3 (17,0-17,7)	20,2 (19,6-20,8)	14,8 (14,3-15,3)
рСКФ G3a-G4	19,9 (19,4-20,4)	24,3 (23,4-25,2)	16,9 (16,3-17,5)
рСКФ G1-G2	12,9 (12,4-13,4)	15,2 (14,5-16,0)	9,7 (9,0-10,5)
Возраст 40-50 лет (рСКФ G1-G4)	3,2 (2,9-3,6)	4,7 (4,2-5,4)	1,6 (1,2-2,0)
рСКФ G3a-G4	4,7 (3,7-6,0)	5,9 (4,3-8,1)	3,6 (2,5-5,3)
рСКФ G1-G2	3,0 (2,6-3,3)	4,6 (4,0-5,3)	1,2 (0,9-1,6)

Сокращения: ДИ, доверительный интервал; ХБП, хроническая болезнь почек; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИМ, инфаркт миокарда. Данные не скорректированы, получены на 1 268 029 пациентах когорты Albert Kidney Disease, включая пациентов с диабетом, ИМ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данные не относятся к пациентам после трансплантации почки.

### Какие пациенты с ХБП должны получать лечение холестерин-снижающими препаратами?

Чтобы сделать максимально выгодным соотношение польза/риск и затраты, современная клиническая практика выделяет три потенциальных детерминанты для принятия решения о назначении гиполипидемических препаратов пациентам с нормальной функцией почек: исходный коронарный риск; летальность после ИМ; и доказательства выгоды гиполипидемической терапии<sup>23</sup>.

**Исходный коронарный риск.** 10-летний инцидентный риск коронарной смерти или не-фатального ИМ (численно эквивалентный частоте этих событий на 1000 пациенто-лет) часто используется в качестве критерия оценки будущего коронарного риска; риск у пациентов, ранее уже перенесших ИМ (у которых частота повторного ИМ составляет 20 на 1000 пациенто-лет), как правило, рассматривается как достаточно высокий, и определенно требующий продолжения постоянного применения статинов<sup>12</sup>. Большинство национальных Рекомендаций для общей популяции также включает использование статинов для лечения всех или почти всех пациентов с коронарным риском более низким, чем у тех, кто перенес ИМ, но все еще значительно превышающим средний – например, больных с сахарным диабетом или перенесших инсульт<sup>12,24-26</sup>. Не достигнуто консенсуса по вопросу об уровне коронарного риска, который был бы достаточным, чтобы оправдать терапию статинами, но, по мнению Рабочей Группы, вероятность коронарной смерти или не-фатального ИМ менее 10 на 1000 пациенто-лет вряд ли следует считать общепринятым показанием к лечению статинами.

Частота коронарной смерти или возникновения ИМ у пациентов с ХБП (определяемой по рСКФ 15-59,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или массивной протеи-

нурии) аналогична или даже превышает таковую у пациентов с сахарным диабетом (с ХБП или без нее)<sup>27</sup>. Однако риск, связанный с ХБП, зависит от возраста. Например, частота коронарной смерти или развития ИМ среди пациентов с ХБП в возрасте >50 лет (как мужчин, так и женщин) выше, чем 10 на 1000 пациенто-лет, причем даже у тех, кто не страдает сахарным диабетом и не перенес ИМ (рис. 2; таблица 3). В противоположность этому, частота коронарной смерти или возникновения ИМ среди пациентов с ХБП в возрасте ≥50 лет ниже у больных без диабета, не имевших в анамнезе предшествующего ИМ (рис. 2) – хотя и выше, чем в сопоставимой группе пациентов без ХБП. Последующее рассмотрение абсолютного риска указывает на то, что лица в возрасте 40-50 лет имеют среднюю вероятность смерти от ИБС или возникновения ИМ существенно ниже, чем 10 на 1000 пациенто-лет.

**Летальность после инфаркта миокарда.** Многочисленные исследования показывают, что риск смерти после ИМ повышен среди пациентов с ХБП по сравнению с сопоставимыми группами больных с нормальной функцией почек<sup>27</sup>. Абсолютный риск смерти особенно высок у пациентов на хроническом диализе<sup>28</sup>.

**Доказательства пользы медикаментозного снижения уровня холестерина.** Доказательства в пользу клинических преимуществ лечения статинами у взрослых пациентов (в виде монотерапии или в комбинации с эзетимибом) существенно различаются в зависимости от тяжести ХБП. Они представлены в таблицах 6-18 (Дополнительные материалы он-лайн) и кратко суммированы ниже.

В совокупности, имеющиеся доказательства говорят против использования ЛПНП в качестве критерия назначения холестерин-снижающих пре-



паратов пациентам с ХБП и предлагают вместо этого сосредоточиться на двух факторах: абсолютном риске коронарных событий и убедительных доказательствах пользы такого лечения. Именно этот подход и был принят в изложенных ниже рекомендациях. Предшествующие исследования убедительно показали, что лечение, направленное на предотвращение сердечно-сосудистых событий, систематически недостаточно используется при лечении больных ХБП, несмотря на то что они имеют высокий исходный риск<sup>29,31</sup>. Это означает, что потребуются согласованные усилия, чтобы непременно выявлять и лечить тех пациентов с ХБП, которые наиболее вероятно выиграют при назначении гиполипидемической терапии.

### Как определить дозу холестерин-снижающих препаратов у больных с ХБП?

Рекомендации для общей популяции гласят, что у пациентов, получающих лечение статинами, дозу статинов следует титровать до достижения целевого уровня ЛПНП, который, в свою очередь, определяется предполагаемым коронарным риском для каждого пациента<sup>12</sup>. Этот подход широко распространен, хотя его клиническая польза никогда не была показана в РКИ. Вместо этого, существующие рандомизированные исследования сравнивали статины с плацебо или высокие и низкие дозы статинов (независимо от достижения целевого уровня ЛПНП). Вместе взятые, эти исследования показывают, что более высокие дозы статинов обеспечивают более высокий клинический эффект ценой повышенного риска побочных эффектов.

**Таблица 4 | Рекомендуемые дозы (мг/сут) статинов у взрослых с ХБП**

Препарат	рСКФ G1-G2	рСКФ G3a-G5, включая пациентов на ГД или перенесших трансплантацию почки
Ловастатин	ОП	НД
Флувастатин	ОП	801
Аторвастатин	ОП	202
Розувастатин	ОП	103
Симвастатин / Эзетимиб	ОП	20/104
Правастатин	ОП	40
Симвастатин	ОП	40
Питавастатин	ОП	2

Различные статины могут быть доступны не во всех странах. В странах Азии может быть целесообразным использование более низких доз, чем те, которые используются в крупных исследованиях статинов в популяциях с ХБП. Обратите внимание, что розувастатин в дозе 40 мг ежедневно не рекомендуется для использования при ХБП 1-2 у не-трансплантационных пациентов, т.к. может увеличить риск побочных эффектов со стороны почек. Циклоспорин подавляет метаболизм некоторых статинов, вызывая повышение их уровня в крови. Данные основаны на исследованиях <sup>1</sup>ALERT, <sup>2</sup>4D, <sup>3</sup>AURORA, <sup>4</sup>SHARP. Сокращения: рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОП, общая популяция; НД, не сделано или не изучено.

Пациенты с ХБП более подвержены риску побочных эффектов лекарств, возможно вследствие снижения их экскреции почками, распространенности полипрагмазии, и тяжелого коморбидного фона, свойственных этой популяции больных. Поэтому пациентам с далеко зашедшей ХБП, как правило, рекомендуется снижение дозы статинов. Этому вопросу посвящено исследование SHARP, в котором для достижения целевого снижения ЛПНП примерно до 0,83 ммоль/л (32 мг/дл), в течение периода лечения в 4,9 года<sup>14</sup> использовались более низкие дозы симвастатина (20 мг/сут) с добавлением эзетимиба (10 мг/сут).

Анализ подгруппы в исследовании TNT показал, что применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут уменьшает частоту тяжелых сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем аторвастатин в дозе 10 мг/сут у 3107 пациентов с ХБП (которую определяли по рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и предрасполагающей ИБС (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,84)<sup>32</sup>. Частота серьезных неблагоприятных явлений или прекращения лечения была выше в группе, получавшей высокую дозу статинов, причем как у пациентов с ХБП, так и без неё. ОР этих неблагоприятных событий был численно выше у больных с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП, однако значимость этих различий не была проверена. Все пациенты, участвовавшие в исследовании TNT, получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение предварительной фазы исследования и, следовательно, были заранее отобраны по переносимости аторвастатина. Кроме того, среднее значение рСКФ среди участвовавших в исследовании TNT пациентов с ХБП было примерно 53 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и пациенты с массивной протеинурией были исключены. По-

этому вопрос о том, насколько выводы этого исследования применимы к более широкой популяции пациентов с ХБП, остается открытым.

Учитывая потенциальную токсичность высоких доз статинов и относительное малый объем данных об их безопасности, Рабочая группа предлагает, чтобы назначение статинов пациентам с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или на ЗПТ было основано на режимах и дозах, преимущества которых показаны в рандомизированных исследованиях, проведенных специально на этой популяции (таблица 4). Пациенты с прогрессирующей почечной дисфункцией и с удовлетворительной переносимостью

альтернативных режимов не обязательно должны быть переведены на режим, описанный в таблице 4, хотя снижение дозы может быть оправданным у пациентов с тяжелой почечной дисфункцией, получающих очень агрессивные схемы лечения. Учитывая, что токсичность препаратов вызывает меньшее беспокойство при более сохранной функции почек, у пациентов с рСКФ >60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (и не переносившие ранее трансплантацию почки) могут применяться любые схемы приема статинов, одобренные для использования в общей популяции. По мнению Рабочей Группы, имеющиеся данные не поддерживают необходимость достижения целевых показателей ЛПНП и, следовательно, коррекция дозы статинов в зависимости от уровня ЛПНП не требуется.

Данные по безопасности, полученные в крупных клинических исследованиях свидетельствуют о том, что повышенный риск неблагоприятных явлений, связанных с этими схемами, сходен для пациентов с ХБП и без ХБП. По мнению Рабочей Группы, эти соображения позволяют предложить определение уровня креатинкиназы (КФК) или печеночных ферментов у пациентов без клинических проявлений токсичности не требуется.

Некоторые лекарственные препараты и сок грейпфрута увеличивают концентрацию статинов в крови (Дополнительный таблицы 19, 20 он-лайн). Если такие препараты необходимы пациентам, которым также показано лечение статинами, врачи могут принять одну из двух стратегий. Если речь идет о препаратах, которые необходимы только в течение короткого периода времени (например, антибиотиках), прием статинов может быть временно прекращен. Для лекарств, которые потребуются применять более чем несколько дней, следует перейти на другой препарат из группы статинов или уменьшить дозу статинов, и таким образом снизить риск лекарственной токсичности. Пациенты с ХБП, по-видимому, подвергаются повышенному риску неблагоприятных явлений, если статины и фибраты используются в комбинации (Дополнительные таблицы 21-28 он-лайн). Поэтому Рабочая Группа рекомендует не использовать фибраты одновременно со статинами у больных с ХБП. Как упоминалось ранее, учитывая, что статины обладают большими клиническими преимуществами по сравнению с фибратами, Рабочая Группа рекомендует назначать статины, а не фибраты, когда речь идет о выборе между двумя этими классами препаратов.

Статины противопоказаны при беременности и грудном вскармливании; у пациентов с активным заболеванием печени; и при уровне трансаминаз, в три раза и более превышающем верхнюю границу нормы. Нет доказательств того, что риск нарушения функции печени отличается у лиц с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП. Независимо от тяжести ХБП, Рабочая Группа рекомендует исследовать

исходный уровень трансаминаз до начала лечения статинами. Рутинное повторное определение уровня трансаминаз не рекомендуется, учитывая низкую частоту нарушений функции печени у пациентов с нормальным уровнем ферментов до начала лечения<sup>33</sup>. Аналогично, Рабочая Группа не рекомендует исследовать уровень КФК в начале лечения или в течение периода наблюдения, если у пациента не развиваются симптомы, позволяющие заподозрить миопатию.

**2.1.1: У взрослых в возрасте ≥50 лет с рСКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, но не получающих лечение хроническим диализом и не являющихся реципиентами почечного трансплантата (СКФ категории G3a-G5) мы рекомендуем лечение статинами или комбинацией статинов с эзетимибом. (1A)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Данные о влиянии статинов и комбинации статинов/эзетимиба на диализ-независимых взрослых пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> представлены в Дополнительных он-лайн таблицах 6-10 и 15-17. В исследовании SHARP участвовало 9270 пациентов с ХБП (со средней рСКФ 27 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>), которые ежедневно получали симвастатин 20 мг плюс эзетимиб 10 мг или плацебо и были прослежены на протяжении 5 лет<sup>14</sup>. 33% участников (n=3023) получали диализ на момент рандомизации и 23% (n=2094) страдали сахарным диабетом. Терапия статинами в комбинации с эзетимибом по сравнению с плацебо привела к значительному (на 17%) снижению относительного риска возникновения первичных конечных точек, за которые были приняты основные атеросклеротические события (коронарная смерть, ИМ, не-геморрагический инсульт или необходимость любой реваскуляризации) (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74-0,94). Это обусловлено в основном значительным снижением частоты не-геморрагического инсульта и потребности любой реваскуляризации. Среди 6247 пациентов, не получавших диализа на момент рандомизации, лечение симвастатином в комбинации с эзетимибом не привело к снижению риска прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности (тХПН), требующей ЗПТ. Риск серьезных побочных эффектов в группе лечения и в контрольной группе был одинаковым.

Эти данные подтверждаются результатами *post hoc* анализа подгрупп пациентов, уже имевших ХБП на момент начала терапии, и принимавших участие в рандомизированных исследованиях с применением статинов или плацебо. В целом, этот анализ показывает, что статины снижают относительный риск сердечно-сосудистых событий в равной степени у пациентов с ХБП и без ХБП, но что абсолютная польза от лечения больше у больных с ХБП вследствие более высокого исходного риска у последних<sup>34</sup>. Кроме того, риск неблагоприятных

событий, связанных с лечением статинами, оказался схожим у участников с ХБП и без нее. Однако следует отметить, что большинство пациентов с ХБП, учтенных в этом анализе, имели рСКФ 45-59,9 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> и лишь очень немногие имели рСКФ <30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>.

Поскольку абсолютный риск у диализ-независимых пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> в возрасте >50 лет определенно выше, чем 10 на 1000 пациенто-лет, по мнению Рабочей Группы определение ЛПНП не требуется, чтобы оценить средний коронарный риск в этой популяции. И хотя мультивариантные методы прогнозирования могли бы дать более точные оценки риска, Рабочая Группа приняла суждение, что простой возрастной подход оправдан для пациентов старше 50 лет. Это основано на данных, представленных выше, и будет способствовать внедрению данной рекомендации.

Доказательств того, монотерапия эзетимибом улучшает клинические значимые исходы, не имеется, поэтому такая монотерапия не рекомендуется.

Результаты исследования SHARP, *post hoc* анализ рандомизированных исследований в общей популяции (сфокусированный на субпопуляции с ХБП) и большой объем данных других исследований в общей популяции, взятые вместе, дают весомое обоснование для этого рекомендации. По мнению Рабочей Группы, все эти данные позволяют рассматривать данную рекомендацию как убедительную.

### 2.1.2: У взрослых в возрасте ≥50 лет с ХБП и рСКФ ≥60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (СКФ категории G1-G2) мы рекомендуем лечение статинами. (1B)

#### ОБОСНОВАНИЕ

Риск возникновения коронарных событий у пациентов в возрасте ≥50 лет с ХБП заметно выше, чем у пациентов без ХБП. Частота коронарной смерти или не-фатального ИМ в этой группе населения превышает 10 на 1000 пациенто-лет даже при отсутствии предшествующего ИМ или диабета (таблица 3). У большинства пациентов с ХБП и рСКФ ≥60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> имеется протеинурия, а рСКФ несколько снижена или нормальная; многие такие пациенты могли бы были включены в рандомизированные исследования по применению статинов в общей популяции, поскольку во многих таких исследованиях не оценивали протеинурию на начальном этапе. С другой стороны, такие пациенты были целенаправленно исключены из участия в исследовании SHARP, в котором первичным критерием включения был повышенный уровень креатинина сыворотки [SCr] (и, следовательно, сниженная рСКФ).

Существующие данные свидетельствуют о том, что относительное преимущество назначения статинов не зависит от наличия альбуминурии: в исследованиях CARDS<sup>35</sup> и CARE<sup>36</sup> было исследовано взаимо-

действие между наличием альбуминурии и влиянием лечения статинами на сердечно-сосудистые события. Ни одно из них не обнаружило значимого влияния ( $p=0,7$  и  $p=0,59$  соответственно), и это дает основания полагать, что польза статинов у лиц, имеющих и не имеющих альбуминурии, одинакова.

Рандомизированное исследование применения правастатина в дозе 40 мг в сутки по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП и сохранной СКФ (т.е. рСКФ категории G1-G2), но с микроальбуминурией, не обнаружило значимого снижения риска сердечно-сосудистых событий, связанного с применением правастатина (ОР 0,87; 95% ДИ 0,49-1,57)<sup>37</sup>, хотя число зафиксированных событий было небольшим ( $n=47$ ). *Post hoc* анализ участников исследования CARE с несколько большим числом событий ( $n=60$ ) выявил значительное снижение риска первичных точек исходов (смерть от ИБС или не-фатальный ИМ) в подгруппе пациентов с ХБП и рСКФ категории G1-G2 (относительный риск при применении правастатина по сравнению с плацебо 0,48; 95% ДИ 0,28-0,83).

Учитывая приведенные данные, высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП и рСКФ категории G1-G2, большой массив доказательств, подтверждающих эффективность статинов в общей популяции, и априори отсутствие причины того, что статины могут быть менее эффективны при протеинурии (т.е. отсутствие обоснования для проведения нового исследования именно у пациентов с ХБП и рСКФ категории G1-G2), Рабочая группа полагает, что эту рекомендацию можно отнести к убедительным.

### 2.2: У взрослых в возрасте 18-49 лет с ХБП, но не получающих лечение хроническим диализом и не являющихся реципиентами почечного трансплантата, мы предлагаем лечение статинами, если имеется один или более дополнительных факторов (2A):

- коронарная патология в анамнезе (инфаркт миокарда или реваскуляризация)
- сахарный диабет
- предшествующий ишемический инсульт
- 10-летняя вероятность коронарной смерти или не-фатального ИМ >10%

#### ОБОСНОВАНИЕ

Как упоминалось ранее, риск коронарных событий у пациентов с ХБП зависит от возраста так же как и в общей популяции. И хотя абсолютная частота возникновения таких событий среди пациентов с ХБП и ниже у тех, кто моложе 50 лет, но одновременное наличие других факторов риска существенно увеличивает частоту коронарной смерти или не-фатального ИМ. В подгруппе пациентов с ХБП в возрасте <50 лет с сахарным диабетом или предшествующей сосудистой патологией (ИМ, коронар-



ная реваскуляризация, инсульт или транзиторная ишемическая атака) частота коронарной смерти или развития ИМ превышает 10 за 1000 пациентов-лет: 12,2 (95% ДИ 9,9-15,0) (рис. 2). По мнению Рабочей Группы этот показатель достаточно высок, чтобы оправдать лечение статинами.

Кроме того, некоторые пациенты с ХБП в возрасте 18-50 лет могут не иметь диабета или предшествующих сосудистых заболеваний, но все же иметь несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые значительно увеличивают риск будущих коронарных событий. По мнению Рабочей Группы, расчетная 10-летняя вероятность коронарной смерти или не-фатального ИМ является достаточно высокой, чтобы оправдать лечение статинами. Поскольку повышенный уровень ЛПНП по-видимому увеличивает риск коронарных событий у пациентов с ХБП (хотя и в меньшей степени, чем в общей популяции), повышенные уровни ЛПНП следует учитывать при оценке коронарного риска у пациентов с ХБП в возрасте <50 лет. 10-летняя частота коронарной смерти или не-фатального ИМ может быть оценена с использованием любого валидированного метода прогнозирования рисков, таких как Фрэммингемская шкала<sup>38</sup>, SCORE<sup>39</sup>, PROCAM<sup>40</sup>, ASSIGN<sup>41</sup> или QRISK2<sup>42</sup>. В целом эти методы, как правило, имеют тенденцию переоценивать коронарный риск и обычно включают информацию об уровне ЛПНП. Однако поскольку большинство из них не учитывает в обязательном порядке наличие ХБП (которая, скорее всего, дополнительно увеличивает коронарный риск при любом заданном наборе традиционных факторов сердечно-сосудистого риска), такая завышенная оценка должна быть менее значима в популяции больных с ХБП.

Для пациентов, у которых 10-летний риск коронарной смерти или не-фатального ИМ составляет <10%, может быть выбрано лечение статинами, если сами они придают большее значение некоторому абсолютному снижению риска сердечно-сосудистых событий, чем минимизации рисков полипрагмации и лекарственной токсичности. С другой стороны, пациенты, оценивающие потенциальные преимущества лечения статинами как менее важные по сравнению с его потенциальным вредом, могут выбрать отказ от статинов, даже если их 10-летний риск коронарной смерти или не-фатального ИМ >10%.

**2.3.1: У взрослых с диализ-зависимой ХБП мы предлагаем не начинать применение статинов или статинов в сочетании с эзетимибом. (2A)**

## ОБОСНОВАНИЕ

Есть три крупных РКИ лечения статинами, включавшие диализных больных. Данные этих исследований представлены в Дополнительных таблицах 11-13 и 17 он-лайн.

## Исследование 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie)

4D – многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование, включившее 1255 диализных пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших 20 мг аторвастатина в сутки или плацебо<sup>43</sup>. Через 4 недели лечения аторвастатин снизил медианный уровень ЛПНП на 42%, в то время как плацебо – на 1,3%. Разница в уровне ЛПНП по крайней мере в 1 ммоль/л (39 мг/дл) сохранялась на протяжении всего периода лечения. В ходе 4-летнего наблюдения 469 пациентов (37%) достигли комpositивной первичной конечной точки (кардиальная смерть, не-фатальный ИМ, фатальный или не-фатальный инсульт): 226 из них получали аторвастатин и 243 – плацебо (ОР 0,92; 95% ДИ 0,77-1,10;  $p=0,37$ ). Аторвастатин не оказывал влияния ни на одну из вышеуказанных составляющих первичной конечной точки за исключением фатального инсульта, в котором ОР составил 2,03 (95% ДИ 1,05-3,93;  $p=0,04$ ). Вторичная конечная точка – сочетанные сердечно-сосудистые события (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-0,99;  $p=0,03$ ) была достигнута значимо реже, но достижение других вторичных конечных точек, таких как сочетанные цереброваскулярные события (ОР 1,12; 95% ДИ 0,81-1,55;  $p=0,49$ ) или общая смертность (ОР 0,93; 95% ДИ 0,79-1,08;  $p=0,33$ ) не различалось.

## Исследование AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)

В этом международном двойном слепом рандомизированном исследовании 2776 ГД-пациентов получали розувастатин в дозе 10 мг в день или плацебо, медиана наблюдения составила 3,8 лет<sup>44</sup>. Несмотря на среднее снижение ЛПНП на 43% в группе лечения, частота достижения комбинированной первичной конечной точки – смерть от сердечно-сосудистых причин, не-фатальный ИМ или не-фатальный инсульт – не снизилась (ОР 0,96; 95% ДИ 0,84-1,11;  $p=0,59$ ). Розувастатин также не уменьшил ни риск развития отдельных составляющих первичной конечной точки, ни общей смертности (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86-1,07;  $p=0,51$ ).

## Исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection)

Это международное двойное слепое рандомизированное исследование включало 9270 пациентов в возрасте  $\geq 40$  лет с ХБП, получавших ежедневно 20 мг симвастатина в сочетании с 10 мг эзетимиба или плацебо, период наблюдения составил 4,9 лет<sup>14</sup>. Тридцать три процента пациентов ( $n=3023$ ) получали хронический диализ на момент рандомизации. Остальные 6247 пациентов имели среднюю рСКФ 27 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>. Среднее снижение ЛПНП

в группе лечения составило 0,83 ммоль/л (32 мг/дл) по сравнению с плацебо. Терапия комбинацией статины/эзетимиб сопровождалась значимым по сравнению с плацебо 17%-м снижением ОР первичных исходов, за которые были приняты основные атеросклеротические события (коронарная смерть, ИМ, не-геморрагический инсульт или необходимость любой реваскуляризации) (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74-0,94). Исследование SHARP показало, что риск всех первичных исходов, кроме смерти, снижался при применении симвастатина с эзетимибом у большого количества пациентов с ХБП различных стадий, однако комбинированное лечение существенно не уменьшало риск первичных исходов в подгруппе из более 3000 пациентов, получавших диализ к началу исследования.

Систематический обзор объединенных данных всех имеющихся рандомизированных исследований, проведенных на популяциях с ХБП, выявил значительные различия между пациентами, получавшими и не получавшими ГД, в отношении влияния статинов на основные сердечно-сосудистые события (ОР для диализных больных 0,96; 95% ДИ 0,88-1,03; ОР для не-диализных пациентов 0,76; 95% ДИ 0,72-0,79;  $p$  для различия  $<0,001$ )<sup>34</sup>. Если рассмотреть выводы SHARP, 4D и AURORA вместе, клинические преимущества статинов (в виде монотерапии или в сочетании с эзетимибом) у пациентов, уже находящихся на диализе, не ясны. Другой мета-анализ, в сущности, подтвердил эти результаты, хотя данные были проанализированы другими методами<sup>45</sup>. Даже если статины действительно предотвращают развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов, уже находящихся на диализе, очевидно, что степень любого относительного снижения риска у этих больных существенно меньше, чем на более ранних стадиях ХБП<sup>34</sup>. Однако если эти гипотетические преимущества для диализных больных в последующем будут подтверждены в новых исследованиях, в конечном итоге абсолютные преимущества могут оказаться сравнимыми с преимуществами у пациентов с менее тяжелой ХПН за счет более высокой частоты сердечно-сосудистых событий у диализных пациентов<sup>46</sup>.

Незначительное снижение ОР, отмеченное в исследовании SHARP, может быть обусловлено худшей приверженностью к лечению в подгруппе диализных пациентов. Диализные пациенты в среднем продемонстрировали снижение уровня ЛПНП на 0,60 ммоль/л (23 мг/дл), тогда как у пациентов не-диализной группы ХБП было достигнуто снижение ЛПНП на 0,96 ммоль/л (37 мг/дл).

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов на диализе, нет уверенности в том, что прием статинов обеспечивает клинические преимущества в этой популяции. Поэтому, по мнению из Рабочей группы,

назначение статинов не рекомендуется для большинства пациентов, уже находящихся на ГД. Тем не менее, пациенты имеют основания предпочесть лечение статинами, если они заинтересованы даже в относительно небольшом снижении риска сердечно-сосудистых событий. Поскольку очень высокий уровень ЛПНП может увеличить вероятность благоприятного воздействия статинов у диализных пациентов<sup>47</sup>, пациенты, которые удовлетворяют этому критерию, могут быть более склонны получать статины, признавая, что выгода такого решения остается неопределенной. Другие факторы, которые могут повлиять на решение пациента получать статины, могут включать как недавно перенесенный ИМ или большую ожидаемую продолжительность жизни (оба фактора свидетельствуют в пользу лечения), так и более тяжелый коморбидный фон и большую лекарственную нагрузку (оба фактора говорят в пользу отказа от такого лечения).

**2.3.2: У пациентов, уже получавших статины или статины в сочетании с эзетимибом на момент начала диализной терапии, мы предлагаем эту терапию продолжать. (2C)**

#### ОБОСНОВАНИЕ

Исследования SHARP, 4D и AURORA не касались непосредственно вопроса о том, должен ли быть прекращен прием статинов у пациентов, только начинающих диализ, которые могут отличаться в этом смысле от пациентов, уже находящихся на диализе. Однако 34% пациентов (2141 человек), участвовавших в исследовании SHARP, и не имевших тХПН на момент начала исследования, начали диализ в ходе исследования и были проанализированы в составе не-диализной группы, в которой в целом были отмечены такие преимущества статинов<sup>14</sup>. По мнению Рабочей Группы, разумно продолжить прием статинов пациентам, которые уже получали их на момент начала диализа, признавая, что их клиническая польза может быть ниже, чем у пациентов с диализ-независимой ХБП. Врачам обязательно следует периодически оценивать клинический статус диализных пациентов и заново рассматривать вопрос о назначении статинов.

Учитывая отсутствие прямых доказательств того, что лечение статинами полезно для диализных больных, эта рекомендация оценивается как слабая. Прекращение приема статинов как таковых или их комбинации с эзетимибом может быть оправданным у пациентов, которые придают меньшее значение небольшому снижению риска сердечно-сосудистых событий и большее значение рискам, связанным с полипрагмазией и лекарственной токсичностью.

**2.4: Взрослым реципиентам почечного трансплантата мы предлагаем проводить лечение статинами. (2B)**

## ОБОСНОВАНИЕ

Риск возникновения коронарных событий у реципиентов трансплантированной почки заметно повышен: данные анализа группы плацебо в исследовании ALERT показали, что частота сердечно-сосудистой смерти или не-фатального ИМ составляет примерно 21,5 на 1000 пациенто-лет<sup>48</sup>. Данные о частоте развития не-фатального ИМ в зависимости от возраста для реципиентов почечного трансплантата, отсутствуют, но популяционные исследования, проведенные в Австралии и Новой Зеландии дают основания полагать, что частота лишь одной сердечно-сосудистой смерти составляет примерно 5 на 1000 пациенто-лет даже среди пациентов в возрасте 25-44 лет<sup>49</sup>.

Данные о влиянии статинов у взрослых реципиентов трансплантированной почки представлены в Дополнительных таблицах 29-31 он-лайн. Исследование ALERT было посвящено изучению влияния статинов на снижение сердечно-сосудистых рисков у 2102 пациентов с функционирующим трансплантатом в возрасте от 30 до 75 лет, наблюдавшихся в течение 5-6 лет. Терапия флувастатином (40-80 мг/сут) привела к незначительному 17%-ному снижению частоты первичного исхода (коронарной смерти или не-фатального ИМ) по сравнению с плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ 0,64-1,06). Тем не менее, прием флувастатина привел к 35%-ному относительному снижению риска сердечной смерти или возникновения достоверно не-фатального ИМ (HR 0,65; 95% ДИ 0,48-0,88)<sup>48</sup>, и расслепленное продолжение исследования показало, что рандомизация в группу приема флувастатина была ассоциирована со значительным снижением частоты первичных (как они были определены изначально) исходов через 6,7 лет наблюдения. По мнению Рабочей Группы, очевидные преимущества, наблюдавшиеся в исследовании ALERT, согласуются с влиянием статинов в общей популяции и дают основания полагать, что прием статинов оказывает пользу пациентам с функционирующим почечным трансплантатом. Тем не менее, номинальное отсутствие статистической значимости в исходном анализе и наличие всего одного рандомизированного исследования заставляют рассматривать эту рекомендацию как слабую.

Возраст, в котором должно начаться лечение статинами у реципиентов почечного трансплантата, не определен: риск коронарных событий зависит от возраста, а в исследовании ALERT не было участников моложе 30 лет. Однако тХПН с последующей трансплантацией почки сама по себе является хроническим заболеванием, при котором сердечно-сосудистый риск, видимо, возрастает с течением времени, даже при оптимальной функции трансплантата. По мнению Рабочей Группы, эти соображения оправдывают лечение всех взрослых реципиентов почечного трансплантата. Тем не менее, молодые пациенты (например, моложе 30 лет и без

традиционных факторов сердечно-сосудистого риска) могут отказаться от лечения статинами, если они придадут меньшее значение небольшому абсолютному снижению риска сердечно-сосудистых событий и большее значение минимизации опасности полипрагмазии и лекарственной токсичности.

## Соображения для международного использования

В некоторых азиатских странах дозы статинов, как правило, ниже, чем те, которые используются в западных странах. Это связано с опасениями, касающимися лекарственной токсичности, и наличием данных клинических исследований, указывающих, что такие дозы безопасно снижают уровень ЛПНП<sup>50,51</sup> и улучшают клинические исходы<sup>52,53</sup>. Поэтому врачи, практикующие в таких странах, могут выбрать назначение более низких доз, чем рекомендовано в таблице 4.

## Предлагаемые критерии проверки

- В течение одного года до и после публикации этих Рекомендаций оценить долю взрослых не-диализных пациентов  $\geq 50$  лет с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые получают лечение статинами или статинами в сочетании с эзетимибом.
- В течение одного года до и после публикации этих Рекомендаций оценить долю взрослых пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет с ХБП и рСКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые получают лечение статинами.
- В течение одного года до и после публикации этих Рекомендаций оценить долю взрослых пациентов реципиентов почечного трансплантата, которые получают лечение статинами.
- В течение одного года до и после публикации этих Рекомендаций оценить распространенность использования статинов у взрослых не-диализных пациентов в возрасте 18-49 лет с ХБП и по крайней мере одним из следующих факторов риска: диагностированная ишемическая болезнь (ИМ или необходимость реваскуляризации), сахарный диабет, предшествующий ишемический инсульт или прогнозируемый 10-летний риск смерти от ИБС или не-фатального ИМ  $> 10\%$ .

## КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Коронарный риск достаточно высок, чтобы оправдать назначение статинов пациентам в возрасте  $\geq 50$  с диализ-независимой ХБП или трансплантированной почкой.
- Коронарный риск у пациентов в возрасте  $< 50$  лет с не-диализной ХБП ниже, но наличие дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска может повышать этот риск и оправдывать назначение статинов. Учитывая наличие доказательств того, что лечение статинами может улучшить сосудистые исходы в этой группе населения, оно



рекомендуется пациентам в возрасте <50 лет с не-диализной ХБП и сосудистой патологией (предшествующий ИМ, коронарная реваскуляризация или инсульт), сахарным диабетом или другими факторами, увеличивающими 10-летний риск коронарной смерти или не-фатального ИМ (оцененного с помощью валидированного калькулятора) >10%.

- Диализ-зависимым пациентам не следует начинать лечение статинами или статинами в сочетании с эзетимибом, учитывая недостаток доказательств преимуществ такого лечения. Тем не менее, прием статинов или статинов с эзетимибом не обязательно следует прекращать при начале диализа у пациентов, ранее получавших такое лечение.
- Врачи должны быть осведомлены о возможности проявлений токсичности статинов в результате употребления пациентами веществ, которые повышают уровень статинов в крови (например, грейпфрутовый сок, некоторые лекарственные препараты).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Следует провести продленное обсервационное исследование когорты больных, участвовавших в исследовании SHARP, чтобы определить, будет ли снижение частоты основных атеросклеротических событий в результате 5-летнего поддержания уровня ЛПНП на низком уровне сохраняться в долгосрочной перспективе, и действительно ли снижение уровня ЛПНП значительно сдерживает прогрессирование заболевания почек у пациентов с диализ-независимой ХБП и рСКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>.
- С учетом того, что большинство пациентов с начальными стадиями ХБП наблюдаются в системе первичной помощи, следует провести аудит медикаментозной холестерин-снижающей терапии в этих условиях.
- Данные исследований AURORA, 4D и SHARP (когорта диализных пациентов) следует объединить, чтобы провести мета-анализ индивидуальных данных пациентов и более всесторонне оценить выгоды и риски холестерин-снижающей терапии у больных с диализ-зависимой ХБП.

## ЗАЯВЛЕНИЕ

Поскольку издателями, редакцией и ISN были приняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их за-

казчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были приняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

## Дополнительные материалы (в онлайн-версии можно найти по ссылке <http://www.kdigo.org/home/guidelines/lipids>)

*Дополнительная таблица 1:* Сводная таблица РКИ, изучающих влияние физических нагрузок у пациентов с ХБП 5Д [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 2:* Сводная таблица РКИ, изучающих влияние низкобелковой диеты по сравнению с умеренным ограничением белка у пациентов с ХБП без СД [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 3:* Сводная таблица РКИ, изучающих влияние низкобелковой диеты по сравнению с умеренным ограничением белка у пациентов с ХБП без СД [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 4:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с изменением образа жизни у реципиентов почечного трансплантата без СД [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 5:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с изменением образа жизни у реципиентов почечного трансплантата без СД [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 6:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с обычным ведением пациентов с ХБП без СД [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 7:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с обычным ведением пациентов с ХБП без СД [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 8:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП с СД и без СД [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 9:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП с СД и без СД [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 10:* Подтверждающие данные РКИ, изучающих влияние статинов по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП с СД и без СД

*Дополнительная таблица 11:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению

с плацебо у диализных пациентов с СД и без СД [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 12:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с плацебо у диализных пациентов с СД и без СД [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 13:* Оценка качества доказательности РКИ, изучающих влияние статинов по сравнению с плацебо у диализных пациентов с СД и без СД.

*Дополнительная таблица 14:* Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние статинов по сравнению с плацебо с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП) [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 15:* Сводная таблица РКИ, сравнивающих применение схем симвастатин/эзетимиб и симвастатин/плацебо у пациентов с ХБП без СД [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 16:* Сводная таблица РКИ, сравнивающих применение схем симвастатин/эзетимиб и симвастатин/плацебо у пациентов с ХБП без СД [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 17:* Сводная таблица РКИ, сравнивающих применение схем симвастатин/эзетимиб с плацебо у пациентов с ХБП [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 18:* Сводная таблица РКИ, изучающих влияние дозы аторвастатина у пациентов с ХБП и СД [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 19:* Лекарственные взаимодействия

*Дополнительная таблица 20:* Влияние грейпфрутового сока на фармакокинетику статинов и рекомендации

*Дополнительная таблица 21:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – все побочные явления, отраженные в формах отчетности

*Дополнительная таблица 22:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – побочные явления, непосредственно не связанные с лечением, отраженные в формах отчетности

*Дополнительная таблица 23:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – все побочные явления, ассоциированные с лечением, отраженные в формах отчетности

*Дополнительная таблица 24:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – прекращение терапии из-за побочных явлений, отраженное в формах отчетности

*Дополнительная таблица 25:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – повышение уровня АСТ или АЛТ, отраженное в формах отчетности

*Дополнительная таблица 26:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – повышение уровня КФК, отраженное в формах отчетности

*Дополнительная таблица 27:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – повышение уровня сывороточного креатинина, отраженное в формах отчетности

*Дополнительная таблица 28:* Пациенты на терапии «статины+фибраты» – данные о рабдомиолизе, отраженные в формах отчетности

*Дополнительная таблица 29:* Сводная таблица РКИ, изучающих эффект статинов по сравнению с плацебо у пациентов после трансплантации почки [категориальные исходы]

*Дополнительная таблица 30:* Сводная таблица РКИ, изучающих эффект статинов по сравнению с плацебо у пациентов с трансплантированной почкой [последовательно оцениваемые исходы]

*Дополнительная таблица 31:* Оценка качества доказательности РКИ, изучающих влияние статинов по сравнению с плацебо у реципиентов почечного трансплантата



## Глава 3: Оценка липидного статуса детей с ХБП

**3.1: У детей с впервые подтвержденной ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки), мы рекомендуем оценку липидного профиля (общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды). (1С)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Молодые люди с рСКФ <15 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> имеют по крайней мере 10-кратное увеличение риска смертности от ССЗ по сравнению с общей популяцией<sup>54</sup>. Многие недавние исследования документировали распространенность факторов риска ССЗ у детей с ХБП. Однако из-за ограниченности периода наблюдения, лишь несколько исследований продемонстрировали связь дислипидемии с клиническими сердечно-сосудистыми событиями у подростков и молодых людей, особенно при ХБП.

В общей педиатрической популяции по уровню липидов в детском возрасте можно прогнозировать уровни липидов в последующем и вероятность сердечно-сосудистых событий<sup>55</sup>. Исследование Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) показывает, что начальные жировые прожилки, обнаруженные у подростков с нормальной функцией почек, развиваются в атероматозные бляшки у взрослых молодых людей<sup>56</sup>. Более 50% детей в возрасте 10-14 лет имели ранние жировые прожилки в сосудах и 8% – фиброзные бляшки, тем самым подтверждая, что атеросклероз может начать развиваться в детстве<sup>56</sup>. Дополнительные долгосрочные исследования продемонстрировали связь между уровнем липидов в детстве и началом ИБС во взрослом возрасте<sup>57-59</sup>. Кроме того, атеросклеротические процессы, вероятно, ускоряются при нефротическом синдроме, протеинурии и хронической болезни почек из-за сдвигов липидного обмена и других атерогенных факторов риска, что ставит детей и подростков в опасность развития ССЗ, когда они станут взрослыми. В исследовании Bogalusa Heart Study следующие показатели: индекс массы тела, ХС-ЛПНП, систолическое давление – были связаны с атеросклерозом аорты и коронарных сосудов у детей<sup>56,57</sup>. Последние исследования субклинических форм атеросклеротических ССЗ у детей с семейной гиперхолестеринемией обнаружили у них утолщение комплекса интима-медиа аорты и сонных артерий по сравнению со здоровыми детьми<sup>60</sup>. Таким образом, атеросклероз, по-видимому, начинается в детстве, и дислипидемия у детей может играть важную роль на ранних стадиях патогенеза атеросклероза.

У детей с ХБП связь между дислипидемией и последующими атеросклеротическими клиническими событиями точно не определена из-за ко-

роткого периода наблюдения в observationalных и клинических исследованиях. Недавно группа экспертов Американской Ассоциации Сердца по Популяционным и Профилактическим Исследованиям, занимавшаяся проблемой Снижения Сердечно-Сосудистых Рисков у Педиатрических Пациентов с Высоким Риском (Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science), сделала заявление о том, что профилактика ССЗ при многих хронических детских заболеваниях является оправданной с учётом высокого риска развития ИБС во взрослом возрасте<sup>61</sup>.

В Объединенных Рекомендациях по Здоровью Сердечно-Сосудистой Системы и Снижению Риска ИБС у Детей и Подростков, разработанных в 2011 году группой экспертов Национального Института Здоровья (National Institute of Health), содержатся разделы, специально посвященные вопросам скрининга дислипидемии у детей и подростков, а также лечение дислипидемий.<sup>7</sup> Холестерин и его метаболизм важны для детей, так как холестерин представляет собой основу клеточных мембран, образования миелина, субклеточных органелл и стероидных гормонов, которые являются ключевыми для естественного роста и развития. По мере роста и развития ребенка уровень липидов варьирует в зависимости от возраста, пола и стадии полового созревания.<sup>62</sup> Уровень липидов очень низок при рождении, нарастает в течение первого года жизни [среднее значение ОХС 3,9 ммоль/л (150 мг/дл), ХС-ЛПНП 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), а ЛПВП 1,4 ммоль/л (55 мг/дл)] и остается практически неизменными до 12 лет, при этом он чуть ниже у девочек, чем у мальчиков. В пубертатном периоде у мальчиков происходит снижение уровня ОХС, ЛПНП и небольшое снижение ЛПВП. После завершения периода полового созревания ОХС и ЛПНП увеличиваются до взрослого уровня как у мальчиков, так и у девочек. Мальчики по-прежнему имеют немного сниженный уровень ЛПВП по сравнению с девочками. В связи с этими различиями в уровнях в предыдущих Рекомендациях для определения верхних пределов допустимых значений использовался 95-перцентиль для возраста и пола. В последнее время вместо этого используются специфичные для пола и возраста кривые, отображающие связь уровня липопротеинов с риском возникновения ССЗ в течение 15-20 лет<sup>55,58</sup>. Упрощенный и более практичный подход состоит в том, чтобы определить приемлемый, погранично высокий и высокий уровни концентрации липидов для детей и подростков на основе этих кривых<sup>7</sup> (таблица 5).

**Таблица 5 | Концентрации липидов в плазме у детей и подростков<sup>7</sup>**

Категория	Приемлемый	Погранично высокий (75%)	Высокий (95%)
Общий холестерин	<4,4 (<170)	4,4-5,2 (170-199)	>5,2 (≥200)
ЛПНП	<2,8 (<110)	2,8-3,3 (110-129)	≥3,4 (≥130)
Не-ЛПНП	<3,1 (<120)	3,1-3,7 (120-144)	≥3,8 (≥145)

Сокращения: ЛПНП-ХС, холестерин липопротеинов низкой плотности; Не-ЛПНП-ХС, холестерин липопротеинов не-высокой плотности.

Уровни показателей приведены в ммоль/л (мг/дл). Значения уровней для липидов плазмы и липопротеинов взяты из данных Национальной Образовательной Программы по Холестерину (NCEP), разработанных Группой Экспертов по Уровню Холестерина у Детей. Значения уровней не-ЛПНП-ХС взяты из Heart Study Bogalusa и эквивалентны границам значений ЛПНП-ХС Педиатрической панели NCEP.

Многие исследования свидетельствуют о распространенности дислипидемии среди детей с ХБП и тХПН<sup>63,64</sup>. Как и у взрослых, характер дислипидемии у детей с ХБП сильно зависит от патогенеза основного заболевания и продолжительности ХБП, тяжести протеинурии и вида лечения<sup>63,64</sup>. В связи с этой вариабельностью, распространенность гиперхолестеринемии у детей с ХБП колеблется от 39% до 65%. В обсервационном когортном исследовании SKiD (Chronic Kidney Disease in Children), проведенном в Северной Америке и включавшем 391 ребенка с ХБП, уровни ТГ и не-ЛПНП-ХС в исследуемой популяции повышались по мере снижения величины измеренной СКФ<sup>63</sup>. Напротив, уровень ЛПВП был ниже у пациентов с более низкой СКФ. По результатам многофакторного анализа основными факторами, которые влияли на уровни ТГ, ЛПВП и не-ЛПНП-ХС, оказались, в первую очередь, СКФ, значимая протеинурия и ожирение<sup>63</sup>. Более чем в половине популяции не было выявлено никаких признаков дислипидемии. Из оставшихся обследованных 25% имели ненормальный уровень одного показателя, а остальные 25% имели нарушения двух и более показателей липидного обмена<sup>63</sup>. Наиболее распространенной аномалией была гипертриглицеридемия<sup>63</sup>. Частота этих нарушений предполагает, что врачи должны измерять исходный уровень липидов у детей с ХПН для выявления основных вторичных причин дислипидемии.

Как и для взрослых, нет прямых доказательств того, что измерение состояния липидного обмена у детей будет способствовать улучшению клинических результатов. Тем не менее, такие измерения минимально инвазивны, относительно недороги и могут улучшить здоровье детей с вторичной дислипидемией. По мнению Рабочей Группы дети с ХБП и их родственники придают большое значение этой потенциальной выгоде и меньше озабочены возможностью неблагоприятных побочных явлений или неудобств, связанных с измерением уровней липидов. По мнению Рабочей Группы, эти соображения делают данную рекомендацию сильной несмотря на низкое качество имеющейся доказательной базы.

### **3.2: У детей с ХБП (включая тех, кто получает диализ и пациентов после трансплантации почки) мы предлагаем ежегодное измерение уровня липидов натощак. (нет градации)**

#### **ОБОСНОВАНИЕ**

Имеется мало данных о том, как часто изменяется липидный статус у детей с ХБП, хотя ясно, что если повышенный уровень липидов однажды был выявлен, скорее всего, эти нарушения сохранятся. В отличие от взрослых, рост и развитие детей с течением времени может оказывать потенциальное влияние на уровень липидов. Поэтому Рабочая Группа рекомендует у детей с ХБП контролировать уровень липидов натощак для выявления причин, лежащих в основе вторичной дислипидемии.

Оптимальная частота мониторинга уровня ЛПНП, ЛПВП и ТГ в сыворотке крови неизвестна. У большинства детей с ХБП эти исследования достаточно проводить один раз в год. Однако может потребоваться более (или менее) частый контроль – в зависимости от клинического статуса пациента и потенциального влияния результатов повторных определений на ведение пациента<sup>65</sup>. Возможные изменения в тактике ведения больных в ответ на результаты контрольных измерений могут включать в себя меры по модификации образа жизни (см. Рекомендацию 6.1) или назначение статинов детям с очень высоким уровнем ЛПНП (см. Рекомендацию 4.1).

**Соображения для международного использования**  
Аналогичны описанным в главе 1.

#### **Предлагаемые критерии проверки**

Аналогичны описанным в главе 1.

#### **КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

- У детей с ХБП часто встречается дислипидемия.
- У всех детей с ХБП необходимо проводить скрининг на дислипидемии при первичном обращении.
- Поскольку рост, развитие, а также изменения характера лечения могут влиять на метаболизм липидов, их уровень следует оценивать повтор-

но в ходе последующего наблюдения, а также на момент начала диализной терапии или при трансплантации почки.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ**

- Должны быть проведены исследования для выявления распространенности дислипидемии у детей, которым начинают диализное лечение или выполняют трансплантацию почки.

### **ЗАЯВЛЕНИЕ**

Поскольку издателями, редакцией и ISN были предприняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были предприняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

## Глава 4: Медикаментозная холестерин-снижающая терапия у детей

**4.1: У детей младше 18 лет с ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки) мы предлагаем не начинать лечение статинами или статинами в комбинации с эзетимибом. (2C)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Возможности клинических исследований дислипидемии в педиатрической популяции с ХБП ограничены, учитывая быстрый переход этих больных на диализ и/или выполнение трансплантации, что затрудняет формирование дизайна исследований, набор пациентов и анализ данных (Дополнительная таблица 32 он-лайн). Точно прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний в педиатрической популяции пациентов с ХБП также не представляется возможным, учитывая ограниченное количество имеющихся данных. Кроме того, шкалы оценки риска, обычно используемые у взрослых, не были валидированы в педиатрической популяции. Тем не менее, ожидаемая выживаемость молодых взрослых пациентов в возрасте 20-24, получающих лечение диализом или перенесших трансплантацию почки, значительно ниже, чем в той же возрастной группе в общей популяции<sup>66</sup>.

Лечение дислипидемии у детей должно включать в себя в первую очередь консультации по питанию и диете и назначение, если необходимо, схемы снижения веса для пациентов с ожирением. Недавние исследования в общей популяции показали, что у детей диета с ограничением потребления жиров является безопасной<sup>67-70</sup>. В частности, не было обнаружено никакого неблагоприятного влияния этой диеты на рост и развитие детей<sup>67-70</sup>. Однако у детей с нарушенным питанием диету следует назначать с разумной осторожностью или вообще отказаться от неё. В первую очередь подлежат лечению вторичные причины дислипидемии (таблица 1). Терапевтические меры по изменению стиля жизни должны применяться у всех детей с ХБП.

Было показано, что у детей и подростков в возрасте 8-18 лет терапия статинами, снижающая уровень ЛПНП, не оказывает отрицательного воздействия на рост, развитие или половое созревание<sup>7</sup>. Однако период наблюдения в имеющихся исследованиях значительно варьирует, а данные о безопасности этой терапии у детей с ХБП весьма ограничены. Данные о преимуществах снижения ЛПНП у детей в возрасте <10 лет еще более скудные и в основном касаются пациентов с тяжелой семейной гиперхолестеринемией или больных, перенесших пересадку сердца. В США статины одобрены для использования у подростков – как девочек (после наступления

менархе), так и мальчиков в возрасте 10-18 лет (для правастатина в возрасте старше 8 лет). Статины используются в этой возрастной группе для лечения пациентов с семейной дислипидемией, семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых заболеваний и двумя или более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения повышенных ЛПНП<sup>7</sup>.

У детей с ХБП медикаментозная терапия дислипидемии изучена в четырех рандомизированных исследованиях, в первую очередь эти исследования касались детей с нефротическим синдромом<sup>71-74</sup>. Исследования показали, что статины снижают ЛПНП на срок от 7 месяцев до 5 лет. Рандомизированных исследований, изучающих клинически значимые исходы, такие как сердечно-сосудистые события или смерть, проведено не было.

Было проведено 13 исследований статинов у 1683 детей с дислипидемией и нормальной функцией почек. Эти исследования продемонстрировали, что статины снижают ЛПНП на 17-50% (в зависимости от дозы), но оказывают лишь незначительное воздействие на уровень ТГ или ЛПВП<sup>75-87</sup>. И лишь два исследования были посвящены изучению воздействия статинов в сочетании со вторым препаратом, таким как колестипол или эзетимиб<sup>81,85</sup>.

Эта рекомендация классифицируется как слабая, что отражает отсутствие доказательств, касающихся преимуществ и безопасности долгосрочного лечения. Как и для всех слабых рекомендаций, рассматривая вопрос о лечении, практикующие врачи должны принимать во внимание клиническую ситуацию и предпочтения конкретного пациента. Кроме того, при использовании этой рекомендации Рабочая Группа предполагает учитывать и возраст пациентов.

Из-за очень ограниченного количества данных Рабочая Группа не рекомендует применение статинов у детей с ХБП в возрасте <10 лет. Пациенты (мальчики в возрасте >10 лет и девочки, у которых начались менструации) со значительно повышенным уровнем ЛПНП, для которых, как и для их родителей, более важна потенциальная профилактика сердечно-сосудистых событий, а возможные неблагоприятные события при приеме статинов вызывают меньшую озабоченность, могут быть кандидатами на использование статинов. Особенно это касается тех, у кого имеются несколько дополнительных факторов – семейный анамнез раннего возникновения ишемической болезни, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и терминальная ХПН.

При назначении статинов Рабочая Группа предлагает использовать наиболее низкие доступные



дозы. Данных о целевых значениях ЛПНП у детей (как с ХБП, так и без ХБП) нет, данные долгосрочных исследований по безопасности в педиатрической популяции с ХБП чрезвычайно ограничены, и не было проведено исследований, касающихся повышения дозировок у детей с ХБП, которые подтвердили бы безопасность даже краткосрочного приема более высоких доз статинов.

Учитывая отсутствие доказательств пользы и безопасности комбинированной терапии секвестрантами желчных кислот, колестиполом и эзетимибом в педиатрической популяции с ХБП, Рабочая Группа не рекомендует использование комбинированных режимов лечения с включением указанных препаратов даже у детей со значительно повышенным уровнем ЛПНП.

#### Предлагаемые критерии проверки

- Определить количество детей, получавших статины (и типы применявшихся статинов) и другие виды гиполипидемической терапии в зависимости от тяжести ХБП.
- Документально подтвердить данные о количестве детей с непереносимостью и/или некомплаентностью при приеме статинов или других липид-снижающих препаратов.
- Документально подтвердить данные о количестве детей, которые получают терапию статинами с целью первичной профилактики.

#### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Терапевтические меры, направленные на изменение образа жизни, должны быть рекомендованы всем детям с ХБП и дислипидемией.
- Детей с ХБП и дислипидемии назначение статинов не рекомендуется.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Должны быть проведены исследования, оценивающие кратко- и долгосрочную связь между уровнем липидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием суррогатных исходов, таких как толщина слоя интима-медиа сонных артерий, и клинически значимых исходов, таких как ИМ и инсульт.

#### ЗАЯВЛЕНИЕ

Поскольку издателями, редакцией и ISN были приняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были приняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

**Дополнительные материалы (в онлайн-версии можно найти по ссылке <http://www.kdigo.org/home/guidelines/lipids>)**

*Дополнительная таблица 32:* Сводная таблица РКИ при приеме статинов по сравнению плацебо у детей с ХБП без СД [последовательно оцениваемые исходы]

## Глава 5: Триглицерид-снижающая терапия у взрослых

**5.1: У взрослых с ХБП, (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки) с повышенным уровнем триглицеридов мы предлагаем, прежде всего, рекомендовать изменение образа жизни. (2D)**

### ОБОСНОВАНИЕ

#### Не-фармакологические воздействия при гипертриглицеридемии

Терапевтические меры по изменению стиля жизни (ТИСЖ) включают в себя модификацию диеты, снижение веса, увеличение физической активности, сокращение потребления алкоголя и лечение гипергликемии (если она присутствует). Доказательная база в пользу того, что ТИСЖ способны снизить уровень ТГ сыворотки у пациентов с ХБП, довольно слабая. Однако меры, входящие в ТИСЖ вряд ли нанесут вред, и вместе с тем они могут улучшить общее состояние здоровья пациента. По мнению Рабочей Группы целесообразно рекомендовать пациентам с высоким уровнем ТГ сыворотки натощак ( $>5,65$  ммоль/л [ $>500$  мг/дл]) руководствоваться принципами ТИСЖ. Изменения характера питания, которые могут уменьшить ТГ в сыворотке, включают диету с низким содержанием жира ( $<15\%$  всех потребляемых калорий), снижение потребления моносахаридов и дисахаридов, сокращение общего количества пищевых углеводов и использование рыбьего жира, чтобы заменить некоторые длинноцепочечные ТГ. У лиц с нарушенным питанием диету следует назначать с разумной осторожностью или вообще отказаться от неё. Это слабая рекомендация основана на доказательствах очень низкого качества.

#### Медикаментозное лечение при высоком уровне триглицеридов: влияние на риск панкреатита

Хотя предыдущие рекомендации предложили использовать производные фиброевой кислоты для профилактики панкреатита с тяжелой гипертриглицеридемией<sup>1</sup>, доказательства безопасности и эффективности такого подхода являются чрезвычайно слабыми, особенно у пациентов с ХБП. Поэтому Рабочая Группа больше не рекомендует этот подход, особенно с появлением статинов, которые, по-видимому, предотвращают панкреатит у людей с нормальными или умеренно повышенным уровнем ТГ<sup>88</sup>.

Прием производных фиброевой кислоты можно назначать в редких случаях отдельным пациентам с ХБП и значительно повышенным уровнем ТГ натощак ( $>11,3$  ммоль/л [ $>1000$  мг/дл]). Если такую

терапию назначают, то дозы производных фиброевой кислоты должны быть снижены с поправкой на функцию почек. Существуют ограниченные доказательства преимуществ одной производной фиброевой кислоты над другой при наличии ХПН, и поэтому можно использовать любой из альтернативных препаратов. Как уже упоминалось в главе 2, комбинированная терапия производными фиброевой кислоты и статинами не рекомендуется пациентам с ХБП из-за потенциальной токсичности такого лечения.

Действие никотиновой кислоты не было достаточно хорошо изучено у пациентов с далеко зашедшей ХБП и, следовательно, не рекомендуется для лечения тяжелой гипертриглицеридемии, учитывая риск токсичности (особенно гиперемии кожи и гипергликемию).

Рабочая Группа считает рекомендацию против использования производных фиброевой кислоты у людей с ХБП слабой. Однако, по мнению Рабочей Группы, доказательств для рекомендации в пользу или против использования производных фиброевой кислоты в этой группе населения, недостаточно. Лечение производными фиброевой кислоты может быть оправдано у пациентов, которые придают большее значение предотвращению панкреатита, и меньшее – риску полипрагмазии и медикаментозной токсичности.

#### Медикаментозное лечение при высоком уровне триглицеридов: влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний

Мета-анализ данных 18 рандомизированных исследований, включивших 45 058 участников взятых из общей популяции (то есть без учета специфики ХБП), продемонстрировал умеренное 10%-ное снижение ОР (95% ДИ 0-18;  $p=0,048$ ) основных сердечно-сосудистых событий, и сокращение на 13% ОР коронарных событий (95% ДИ 7-19;  $p<0,0001$ ) при терапии фибратами. Но эти преимущества менее значимы по сравнению с 20%-ным снижением сосудистых событий и 10%-ным снижением смертности, приходящимися на 1 ммоль/л снижения ЛПНП под действием статинов<sup>14,89,90</sup>.

Как упоминалось в Главе 1, при дислипидемии, связанной с ХБП, особенно уместна терапия с производными фиброевой кислоты, которая влияет на уровень богатых ТГ липопротеинов в большей степени, чем на уровень ЛПНП, являющихся основной мишенью статинов. Это наблюдение породило гипотезу, что фибраты могут быть особенно эффективны для профилактики сосудистых событий в популяции с ХБП.

Ниже кратко обобщены результаты рандомизированных исследований, которые изучали влияние фибратов по сравнению с плацебо у пациентов с сахарным диабетом и ХБП. При *post hoc* анализе 297 пациентов с низкой рСКФ (СКФ  $<75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и диабетом, проведенном на материале исследования VA-HIT (Veterans' Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial), были обнаружены доказательства того, что гемфиброзил снижает риск основных сердечно-сосудистых событий (т.е. фатальной ИБС, ИМ и инсульта) на 42% по сравнению с плацебо (ОР 0,58; 95% ДИ 0,38-0,89)<sup>91</sup>.

Исследования Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DIAS)<sup>92</sup> и FIELD<sup>93</sup> показали, что лечение фенофибратами по сравнению с плацебо значительно снижает риск возникновения микроальбуминурии (ОР 0,87 для пациентов с сахарным диабетом 2 типа; 95% ДИ 0,77-0,97). В совместном анализе этих двух исследований оказалось, что фенофибраты также способствовали регрессии микроальбуминурии до нормоальбуминурии (ОР 1,15; 95% ДИ 1,04-1,28;  $n=2260$ ). Ни в одном из других исследований терапии фибратами при диабете не представлено данных об исходах ССЗ или заболеваний почек для подгруппы пациентов с ХБП.

Крупное рандомизированное двойное слепое исследование FIELD включало 9795 участников в возрасте 50-75 лет с сахарным диабетом 2 типа, получавших микролизированный фенофибрат 200 мг ежедневно или плацебо; медиана периода наблюдения составила 5 лет<sup>93</sup>. К исследованию были допущены пациенты, не получавшие липид-модифицирующую терапию и не имевшие отчетливых показаний к ней на момент включения в исследование. Пациенты с почечным повреждением, определяемым по уровню креатинина в плазме  $>130$  мкмоль/л ( $>1,47$  мг/дл), были исключены. Наблюдалась значительная разница в доле участников с прогрессирующим альбуминурией, которую анализировали в категориях изменения до/от нормо-, микро- и макроальбуминурии (466 [9,5%] с прогрессирующим и 462 [9,4%] с регрессом в группе фенофибрата против 539 [11,0%] с прогрессирующим и 400 [8,2%] с регрессом в группе плацебо; т.е. в группе фенофибрата было на 2,6% больше пациентов, с регрессирующей или не прогрессирующей альбуминурией по сравнению с плацебо,  $p=0,002$ ). Важно отметить, что только 5% (519 из 9795) рандомизированных участников исследования имели исходный уровень рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, так что в этой подгруппе произошло только 117 сердечно-сосудистых событий. Значимые эффекты лечения, представленные у лиц с рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (в качестве исходов выбрали коронарная реваскуляризация, сердечно-сосудистая летальность, общее число всех сердечно-сосудистых событий) были основаны на слишком малом числе событий, чтобы на них можно было полагаться. Следовательно, не существует надежных до-

казательств того, что влияние лечения сердечно-сосудистые исходы различается у пациентов с исходным снижением рСКФ и без такового.

Ting и его коллеги также рассматривали вопрос, влияет ли назначение фенофибрата на функцию почек, но не смогли сделать определенных выводов в связи с недостаточной статистической мощностью исследования<sup>94</sup>. В другой статье с более подробным анализом исследование FIELD высказано предположение, что если исключить скачкообразное повышение уровня креатинина на 10-12 мкмоль/л (0,11-0,14 мг/дл) в начале приема фенофибрата, распределение в группу фенофибрата в действительности ассоциировалось с замедлением скорости изменения рСКФ (-1,19 против -2,03, абсолютное различие в  $\sim 1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год;  $p<0,001$ )<sup>95</sup>. Но необходимо отметить, что неточность определения рСКФ при значениях свыше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и использование суррогатных исходов, таких как скорость изменения рСКФ и альбуминурия, могут иметь большое значение при оценке данного утверждения. Более того, распределение в группу фенофибрата было также ассоциировано с повышенным риском удвоения уровня креатинина плазмы (148 [3,0%] против 90 [1,8%],  $p<0,001$ ), что не может быть объяснено только лишь за счет небольших скачков уровня креатинина в начале терапии.

ACCORD Lipid, другое большое (5518 участников) рандомизированное исследование по изучению действия фибратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, оценивало добавление фенофибрата в суточной дозе 160 мг к симвастатину в суточной дозе 10-40 мг (доза симвастатина менялась в период проведения в связи с изменениями в Рекомендациях)<sup>96</sup>. Опять же, это в исследование не включали больных с нарушением функции почек (креатинин  $>133$  мкмоль/л ( $>1,5$  мг/дл)), и таким образом только у 141 участника исходная рСКФ была ниже 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В конечном счете и в исследование FIELD и в исследование ACCORD Lipid было включено слишком мало участников с рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, чтобы обеспечить надежную информацию о безопасности или эффективности фенофибрата в этой группе.

Недавнее крупное обсервационное исследование у пациентов в возрасте  $>66$  лет показало четкую связь между приемом впервые назначенных производных фиброевой кислоты и повышением суточного креатинина, а также выявило небольшое увеличение риска госпитализации и потребности в консультации нефролога<sup>97</sup>. Таким образом, остается не ясным, приносят ли производные фиброевой кислоты пользу (в общеклиническом смысле) пациентам с ХБП.

По этим причинам, использование производных фиброевой кислоты для снижения риска сердечно-сосудистых событий пациентам с ХБП не рекомендуется.

### **Предлагаемые критерии проверки**

Учитывая отсутствие доказательств в поддержку этой рекомендации, никаких критериев проверки не предложено.

### **КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

- Терапевтические меры, направленные на изменение образа жизни, должны быть рекомендованы всем взрослым пациентам с ХБП и гипертриглицеридемией.
- Производные фиброевой кислоты не рекомендуются применять для предотвращения панкреатита или уменьшения сердечно-сосудистого риска у взрослых с ХБП и гипертриглицеридемией

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ**

- В настоящее время нет опубликованных рандомизированных исследований по применению производных фиброевой кислоты у пациентов с ХБП, и очень малое количество больных с ХБП было включено в предыдущие исследования, чтобы обеспечить надежную информацию. Другие препараты, такие как ниацин и ингибитор белка-переносчика эфиров холестерина – аناцетрапиб, в настоящее время изучаются в ходе клинических исследований в общей популяции, и заслуживают отдельного изучения у пациентов с ХБП.
- Регистры больных с ХБП должны сообщать данные обо всех случаях панкреатита, индуцированного гипертриглицеридемией, чтобы определить его истинную встречаемость.
- Необходимо провести исследования, чтобы подтвердить, что панкреатит, связанный с повышенным уровнем ТГ выше 11,3 ммоль/л (1000 мг/дл), встречается у пациентов на ГД редко.

### **ЗАЯВЛЕНИЕ**

Поскольку издателями, редакцией и ISN были приняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были приняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.



## Глава 6: Триглицерид-снижающая терапия у детей

**6.1: У детей с ХБП (включая тех, кто получает хронический диализ и пациентов после трансплантации почки) и повышенным уровнем триглицеридов мы предлагаем, прежде всего, рекомендовать изменение образа жизни. (2D)**

### ОБОСНОВАНИЕ

#### Не-фармакологические воздействия при гипертриглицеридемии

ТИСЖ включают модификацию диеты, снижение веса, увеличение физической активности, сокращение потребления алкоголя и лечение гипергликемии (если она присутствует). Как и у взрослых, доказательная база в пользу того, что ТИСЖ могут снизить уровень ТГ и/или улучшить клинические исходы, слабая. Тем не менее, по мнению Рабочей Группы, целесообразно рекомендовать детям с высоким уровнем ТГ в сыворотке натощак ( $>5,65$  ммоль/л [ $4500$  мг/дл]) следовать принципам ТИСЖ по тем же соображениям, которые указаны в Положении 5.1. Изменения характера питания, которые могут уменьшить уровень ТГ сыворотки, включают диету с очень низким содержанием жиров ( $<15\%$  общей калорийности), и употребление среднецепочных ТГ и рыбьего жира, чтобы заменить некоторые длинноцепочечные ТГ. У детей с нарушенным питанием диету следует назначать с разумной осторожностью или вообще отказаться от неё. Вклад социальных работников может быть полезен, если есть опасения, что пациент или его/ее родители не могут безопасно осуществлять ТИСЖ.

#### Медикаментозное лечение при высоком уровне триглицеридов: влияние на риск панкреатита

Хотя предыдущие рекомендации предлагали использовать производные фиброевой кислоты для профилактики панкреатита на фоне тяжелой гипертриглицеридемии, доказательная база безопасности и эффективности такого подхода крайне слаба – особенно у детей с ХБП. Поэтому Рабочая Группа больше не рекомендует такой подход.

Доказательства того, что очень высокая триглицеридемия может вызвать панкреатит у детей, происходят из сообщений об отдельных наблюдениях и о малых сериях пациентов с семейной дислипидемией<sup>98,99</sup>. Безопасность и эффективность снижения ТГ при помощи фибратов и ниацина у подростков установлена не была; исследования были весьма непродолжительными и с очень малым размером выборки<sup>100-102</sup>. Были проведены 4 исследования эффективности рыбьего жира у детей с гломерулярными заболеваниями, приведшими к ХБП, и одно исследование у детей на диализе. Складывается впечатление, что рыбий жир снижает уровень сывороточных

ТГ уже через такой короткий промежуток времени как 12 недель от начала терапии<sup>103-106</sup>, но долгосрочные преимущества, вред и переносимость такого лечения остаются неясными.

Таким образом, медикаментозное лечение гипертриглицеридемии детям с ХБП не рекомендуется. Это слабая рекомендация, отражающая отсутствие доказательной базы клинической эффективности и безопасности. Назначение лечения может рассматриваться у детей с очень резко выраженной гипертриглицеридемией ( $>11,3$  ммоль/л [ $>1000$  мг/дл]); таких пациентов следует направлять к специалистам по липидным нарушениям у детей, чтобы исключить семейную гипертриглицеридемию или редкие наследственные расстройства, такие как дефицит липопротеинлипазы или аполипопротеина С-II.

#### Предлагаемые критерии проверки

- Проверка числа педиатрических пациентов с ХБП, получавших лечение ТИСЖ, соблюдавших диету и добивавшихся нормализации веса для снижения ТГ.
- Проверка числа педиатрических пациентов с ХБП, получавших медикаментозную терапию для снижения ТГ.
- Регистрация числа педиатрических пациентов с ХБП лекарственной непереносимостью и/или некомплаентностью.

#### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Детям с ХБП и гипертриглицеридемией должны быть рекомендованы ТИСЖ.
- Назначение производных фиброевой кислоты для предотвращения панкреатита или уменьшения риска сердечно-сосудистых событий у детей с ХБП и гипертриглицеридемией не рекомендуется.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Будущие исследования должны быть проведены, чтобы:

- Определить распространенность гипертриглицеридемии в педиатрической популяции реципиентов почечного трансплантата.
- Определить эффективность диеты и нормализации веса для снижения уровня ТГ среди педиатрических пациентов с ХБП.

#### ЗАЯВЛЕНИЕ

Поскольку издателями, редакцией и ISN были предприняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения,

содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были приняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

Разделы «Методы создания Рекомендаций» и «Биографические данные и раскрытие конфликта интересов членов Рабочей Группы» на русский язык не переведены, при необходимости с ними можно ознакомиться в оригинальной версии Рекомендаций – *прим. ред.*

## Благодарности

Мы приносим огромную благодарность со-председателям KDIGO Бертраму Казиске и Дэвиду Уилеру, и всей команде KDIGO за неоценимую помощь в создании этих рекомендаций. Мы особо благодарим членов команды сбора доказательств: Ашиша Упадаян, Этана Балк, Эми Эрли, Шану Хайнес и Дженни Ламон за их значительный вклад в скрупулезную оценку доступных доказательств. Мы также должны специально поблагодарить членов Рабочей Группы за их экспертную работу в ходе всего процесса обзора литературы и извлечения данных, за участие в рабочих совещаниях, написание и редактирование положений, без которых публикация этих рекомендаций была бы невозможна. Мы высоко ценим их щедрый вклад, их время и самоотверженность. И наконец, от лица Рабочей Группы мы отдаем дань благодарности всем и каждому из 268 внешних рецензентов за тщательную оценку черного варианта рекомендаций. Рабочая Группа приняла во внимание все ценные комментарии, и предложенные изменения были по возможности внесены в окончательный вариант, предназначенный для публикации.

Марчелло Тонелли  
Кристоф Ваннер  
Со-председатели Рабочей Группы

KDIGO выражает признательность спонсорам-учредителям, National Kidney Foundation (NKF, Национальному Почечному Фонду) и консорциуму компаний-спонсоров, которые сделали наши инициативы выполнимыми: Abbott, Amgen, Bayer Schering Pharma, Belo Foundation, Bristol-Mayers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Fresenius Medical Care, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, International Society of Nephrology (ISN, Международному Обществу Нефрологов), JC Penney, Kyowa Hakko Kirin, Правлению Директоров NATCO (Организации профессионалов трансплантации NKF), Novartis, Pharmacosmos, PUMC Pharmaceutical, Robert and Jane Cizik Foundation, Shire, Takeda Pharmaceutical, Transwestern Commercial Services, Vifor Pharma и Wyeth.

**Положение о спонсорстве:** KDIGO поддерживается консорциумом спонсоров, и никакие средства не принимаются для финансирования отдельных его положений.

## Список литературы

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41: S1-92.
2. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49: S1-180.
3. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32: S142-156.
4. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995; 41: 1414-1420.
5. Stein EA, Myers GL. National Cholesterol Education Program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995;41: 1421-1426.
6. Warnick GR, Wood PD. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995; 41: 1427-1433.
7. National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5): S213-256.
8. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5: 2-5.
9. Takahashi O, Glasziou PP, Perera R et al. Lipid re-screening: what is the best measure and interval? *Heart* 2010;96: 448-452.
10. Glasziou PP, Irwig L, Heritier S et al. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med* 2008;148: 656-661.
11. Jafri H, Karas RH, Alsheikh-Ali AA. Meta-analysis: Statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010;153: 800-808.
12. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-2497.
13. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2006-2016.
14. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. 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: 2181-2192.
15. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370: 1829-1839.
16. Chiang CK, Ho TI, Hsu SP et al. Low-density lipoprotein cholesterol: association with mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005;23: 134-140.
17. Coresh J, Longenecker JC, Miller III ER et al. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: S24-S30.
18. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M et al. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61: 1887-1893.
19. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15: 458-482.
20. Krane V, Winkler K, Drechsler C et al. Association of LDL cholesterol and inflammation with cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 902-911.
21. Liu Y, Coresh J, Eustace JA et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291: 451-459.
22. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al. Association between LDL-C and Risk of Myocardial Infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 979-986.
23. Grundy SM. Diabetes and coronary risk equivalency: what does it mean? *Diabetes Care* 2006;29: 457-460.
24. Cooper A, Nherera L, Calvert N et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, London, 2008.
25. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2): S1-113.
26. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32: 1769-1818.
27. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380: 807-814.
28. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339: 799-805.
29. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after

myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.

30. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1587-1592.

31. Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ et al. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2: 37-45.

32. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. 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: 1448-1454.

33. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376: 1916-1922.

34. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD et al. Benefits and harms of statin therapy for persons With chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157: 263-275.

35. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. 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: 810-819.

36. Tonelli M, Jose P, Curhan G et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006;332: 1426.

37. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110: 2809-2816.

38. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97: 1837-1847.

39. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33: 1635-1701.

40. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PRO-CAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.

41. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93: 172-176.

42. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336: 1475-1482.

43. Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353: 238-248.

44. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360: 1395-1407.

45. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL et al. Lipid-lowering therapy in persons With chronic kidney disease: A systematic Review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157: 251-262.

46. Hou W, Lv J, Perkovic V et al. 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: 1807-1817.

47. Marz W, Genser B, Drechsler C et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1316-1325.

48. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361: 2024-2031.

49. Pilmore H, Dent H, Chang S et al. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89: 851-857.

50. Saito Y, Goto Y, Dane A et al. Randomized dose-response study of rosuvastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10: 329-336.

51. Saito Y, Goto Y, Nakaya N et al. Dose-dependent hypolipidemic effect of an inhibitor of HMG-CoA reductase, pravastatin (CS-514), in hypercholesterolemic subjects. A double blind test. *Atherosclerosis* 1988; 72: 205-211.

52. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368: 1155-1163.

53. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y et al. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009; 206: 512-517.

54. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32: S112-119.

55. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002;110: e29.

56. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281: 727-735.

57. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338: 1650-1656.

58. Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R et al. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood: evidence from the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) study, Cardiovascular Risk in Young Finns Study, and Bogalusa Heart Study. *Cir-*



ulation 2008;117: 32-42.

59. Schrott HG, Bucher KA, Clarke WR et al. The Muscatine hyperlipidemia family study program. *Prog Clin Biol Res* 1979;32: 619-646.

60. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104: 2943-2947.

61. Kavey RE, Allada V, Daniels SR et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114: 2710-2738.

62. Olson RE. Atherogenesis in children: implications for the prevention of atherosclerosis. *Adv Pediatr* 2000; 47: 55-78.

63. Saland JM, Ginsberg H, Fisher EA. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr* 2002;14: 197-204.

64. Saland JM, Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 2007;22: 1095-1112.

65. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis* 2009;53: S1-124.

66. USRDS. US Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, 2004.

67. Kwiterovich PO Jr, Barton BA, McMahon RP et al. Effects of diet and sexual maturation on low-density lipoprotein cholesterol during puberty: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Circulation* 1997;96: 2526-2533.

68. Niinikoski H, Koskinen P, Punnonen K et al. Intake and indicators of iron and zinc status in children consuming diets low in saturated fat and cholesterol: the STRIP baby study. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Babies. *Am J Clin Nutr*. 1997;66: 569-574.

69. Niinikoski H, Lapinleimu H, Viikari J et al. Growth until 3 years of age in a prospective, randomized trial of a diet with reduced saturated fat and cholesterol. *Pediatrics* 1997;99: 687-694.

70. Niinikoski H, Viikari J, Ronnema T et al. Regulation of growth of 7- to 36-month-old children by energy and fat intake in the prospective, randomized STRIP baby trial. *Pediatrics* 1997;100: 810-816.

71. Coleman JE, Watson AR. Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1996;10: 171-174.

72. Garcia-de-la-Puente S, Arredondo-Garcia JL, Gutierrez-Castrellon P et al. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol* 2009;24: 1205-1210.

73. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997;130: 470-474.

74. Yoshimura N, Oka T, Okamoto M et al. The effects of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients.

*Transplantation* 1992;53: 94-99.

75. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 1121-1126.

76. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005; 116: 682-688.

77. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia.

*J Am Coll Cardiol* 2002;40: 2117-2121.

78. de Jongh S, Ose L, Szamosi T et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002;106: 2231-2237.

79. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996;39: 867-871.

80. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics* 1996;97: 619-628.

81. McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G et al. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res* 2002;51: 715-721.

82. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;143: 74-80.

83. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116: 664-668.

84. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281: 137-144.

85. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1421-1429.

86. van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC et al. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Acta Paediatr* 2006;95: 1461-1466.

87. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292: 331-337.

88. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308: 804-811.

89. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376: 1670-1681.

90. Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 1875-1884.



91. Tonelli M, Collins D, Robins S et al. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66: 1123-1130.
92. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45: 485-493.
93. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
94. Ting RD, Keech AC, Drury PL et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* 2012;35: 218-225.
95. Davis TM, Ting R, Best JD et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54: 280-290.
96. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362: 1563-1574.
97. Zhao YY, Weir MA, Manno M et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults a population-based study. *Ann Intern Med* 2012;156: 560-569.
98. Chen HH, Lin LH. Recurrent pancreatitis secondary to type V hyperlipidemia: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2000;41: 276-278.
99. Spratt P, Esmore D, Keogh A et al. Comparison of three immunosuppressive protocols in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1989;21: 2481-2483.
100. Chicaud P, Demange J, Drouin P et al. [Action of fenofibrate in hypercholesterolemic children. 18-month follow-up]. *Presse Med* 1984; 13: 417-419.
101. Steinmetz J, Morin C, Panek E et al. Biological variations in hyperlipidemic children and adolescents treated with fenofibrate. *Clin Chim Acta* 1981;112: 43-53.
102. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK et al. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child* 1985;60: 34-37.
103. Cerkauskiene R, Kaminskas A, Kaltenis P et al. Influence of omega-3 fatty acids on lipid metabolism in children with steroid sensitive nephrotic syndrome]. *Medicina* 2003;39(Suppl 1): 82-87.
104. Chongviriyaphan N, Tapaneya-Olarn C, Suthutvoravut U et al. Effects of tuna fish oil on hyperlipidemia and proteinuria in childhood nephrotic syndrome. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1): S122-S128.
105. Goren A, Stankiewicz H, Goldstein R et al. Fish oil treatment of hyperlipidemia in children and adolescents receiving renal replacement therapy. *Pediatrics* 1991;88: 265-268.
106. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 467-474.
107. Owens DK, Lohr KN, Atkins D et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions- agency for healthcare research and quality and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol* 2010;63: 513-523.
108. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328: 1490.
109. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336: 1049-1051.
110. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;70: 2058-2065.
111. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12: 18-23.
112. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-498.
113. Institute of Medicine. *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.
114. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. National Academies Press: Washington, DC, 2011.