

# Pacient s chronickým onemocněním ledvin a srdečním selháním z pohledu kardiologa

Doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

*Ambulance srdečního selhání a hypertenze, Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce, Praha*

## SOUHRN

Výskyt chronického onemocnění ledvin u pacientů se srdečním selháním je častý. Je to dáno několika příčinami: společné rizikové faktory, společné patofyziologické mechanismy a stárnutí populace s častějším výskytem obou klinických syndromů u starších nemocných. Vzájemný vztah těchto syndromů bývá v literatuře označován jako kardiorenální syndrom. Přítomnost chronického onemocnění ledvin u pacienta se srdečním selháním má praktický význam především v omezení výběru léčby, zejména optimální farmakoterapie.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** farmakoterapie – chronické onemocnění ledvin – kardiorenální syndrom – srdeční selhání

## Úvod

Výskyt chronického onemocnění ledvin (CKD) je u pacientů se syndromem chronického srdečního selhání (chronic heart failure, CHF) častý. Přítomnost CKD u pacienta s CHF má i negativní prognostický význam. Výskyt obou klinických syndromů v populaci stoupá. Je to dáno zaprvé stárnutím populace, kdy u starších jedinců je výskyt CHF a CKD vyšší. Druhým zásadním faktorem jsou pokroky v léčbě některých kardiovaskulárních onemocnění, akutních koronárních syndromů, hypertenze a v terapii nemocných s diabetes mellitus, kdy se stále více polymorbidních pacientů dostává do stadia pokročilých orgánových poškození. U 30 % pacientů s akutním srdečním selháním (acute heart failure, AHF) je doloženo významné snížení ledvinových funkcí. U pacientů s CHF mělo podle některých autorů odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> až 39 % nemocných s pokročilým CHF ve funkční třídě NYHA (New York Heart Association) IV (klidová dušnost zhoršená jakoukoli zátěží) a až 31 % jedinců ve třídě NYHA III (dušnost při jakékoli aktivitě).<sup>1,2</sup> V současné době je zřejmé, že koexistence srdečního selhání a renálního onemocnění má velmi špatnou prognózu.

Vztah CKD a CHF je velmi těsný a oboustranný. Chronické srdeční selhání představuje komplexní klinický syndrom, který je definován jako symptomatická porucha srdeční funkce a vzniká následkem celé řady kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Výskyt KVO a riziko úmrtí

z kardiovaskulárních příčin jsou u pacientů, kteří dospějí do stadia terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD), velmi vysoké. Více než 43 % ze všech úmrtí u pacientů ve stadiu terminálního selhání ledvin má KV příčinu. Úmrtí na KVO je u pacientů s CKD deset- až dvacetkrát častější než u obecné populace.<sup>3,4</sup> Velmi vysoká je i KV morbidita u pacientů s ESRD. Odhaduje se, že až 75 % nemocných s ESRD má srdeční hypertrofii a přibližně 40 % pacientů ischemickou chorobu srdeční (ICHS). Riziko KV morbidity a mortality je však vysoké ve všech stadiích CKD. Kromě tradičních rizikových faktorů, které jsou společné pro CKD a KVO, jako je hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidemie, se na riziku vzniku KVO zřejmě podílejí i faktory spojené s uremií: renální anémie a poruchy kalciofosfátového metabolismu. Faktory spojenými s rizikem uremické kardiomyopatie jsou: dyslipidemie, hyperhomocysteinemie a oxidační stres. Ovlivnění těchto faktorů je hlavním principem kardioprotekce u pacientů již od časných stadií chronického onemocnění ledvin.<sup>5</sup>

Chronické onemocnění ledvin je významným a nezávislým rizikovým faktorem mortality u pacientů s CHF. Chronické onemocnění ledvin se vyskytuje u pacientů s CHF častěji než u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a normální srdeční funkcí. Vztah mezi stupněm CKD a rizikem úmrtí u pacientů s CHF byl mimo jiné předmětem studie Hillegeho a spolupracovníků. Studie zahrnovala 1 906 pacientů s pokročilým CHF funkční kla-

sifikace NYHA III/IV a s významnou systolickou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí levé komory (EF LK)  $\leq 35\%$ . Průměrná eGFR souboru hodnocená podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice byla 62,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Výchozí eGFR se ukázala být nejvýznamnějším prediktorem mortality, následovala funkční třída NYHA a používání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Pacienti v nejnižším kvartilu eGFR ( $< 44$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) měli téměř třikrát vyšší riziko úmrtí než jedinci v nejvyšším kvartilu eGFR ( $> 76$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) – relativní riziko 2,85,  $p < 0,001$ . Prediktivní hodnota EF LK pro riziko úmrtí nebyla statisticky významná ( $p = 0,053$ ). Tato práce ukázala, že stupeň CKD je silnějším prediktorem mortality než poškození srdeční funkce hodnocené EF LK a funkční třídou NYHA. Stupeň poškození renálních funkcí na EF LK nezávisel.<sup>6,7</sup> Někteří autoři označují spojení CKD a CHF jako kardiorenální syndrom (cardiorenal syndrome, CRS).<sup>8,9</sup> Kardiorenální syndrom je definován jako patofyziologický stav, kdy srdeční a renální dysfunkce vede k progresivnímu selhání individuálních orgánů. Ronco definoval několik klinických typů kardiorenálního syndromu: akutní kardiorenální, akutní renokardiální, chronický kardiorenální, chronický renokardiální a sekundární CRS.<sup>10</sup>

Ukazuje se, že hlavními komponentami kardiorenálního spojení jsou: nadměrná, trvalá a nežádoucí aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), oxidační stres charakterizovaný dysbalancí mezi produkcí oxidu dusnatého a tvorbou volných kyslíkových radikálů, aktivace zánětu a sympatoadrenálního systému (SAS). V rozvoji CKD u pacientů s CHF se tedy zřejmě uplatňuje hned několik faktorů: snížení srdečního výdeje spolu se zvýšením centrálního, renálního žilního a intraabdominálního tlaku,<sup>11–13</sup> nedostatečná blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron,<sup>14</sup> aktivace nervových zakončení sympatiku v ledvinách,<sup>15</sup> oxidační stres,<sup>16</sup> anémie, snížená produkce erythropoietinu<sup>17</sup> a další mechanismy.

### Přehled terapie srdečního selhání u pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory

Léčba srdečního selhání je komplexní a zahrnuje: dietní a režimová opatření, farmakoterapii, přístrojovou nechirurgickou terapii (kardiostimulaci, desynchronizační léčbu, defibrilátory) a chirurgickou terapii (revaskularizaci myokardu, korekci chlopenních vad, implantaci mechanické srdeční podpory, transplantaci srdce). Farmakoterapie CHF je nezbytná u všech pacientů s CHF, má nejvíce důkazů o snížení mortality a morbiditu u pacientů s CHF a sníženou EF LK  $< 40\%$  (heart failure with reduced ejection fraction, HFREF).

Základem farmakoterapie HFREF jsou betablokátory, inhibitory RAAS a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (mineralocorticoid receptor antagonists, MRA). Tyto léky příznivě ovlivňují morbiditu a mortalitu pacientů s HFREF. Dále jsou to diuretika a digoxin, které ovlivňují symptomy.<sup>18</sup> Do moderní farmakoterapie HFREF dále patří ivabradin – selektivní inhibitor kanálu I<sub>f</sub> v sinusovém

uzlu, který zpomaluje srdeční frekvenci. Snižuje riziko úmrtí z KV příčin a riziko hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů s HFREF a tepovou frekvencí  $> 70$ /min při sinusovém rytmu navzdory optimální terapii zahrnující i maximální tolerovanou dávku betablokátoru.<sup>19</sup> Významným mezníkem ve farmakoterapii HFREF byly výsledky studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial).<sup>20</sup> Lék s původním kódovým označením LCZ696 se skládá ze sakubitrilu (inhibitoru neprilysinu) a blokátoru receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II valsartanu. Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vazoaktivních peptidů, zejména natriuretické peptidy v krvi. Inhibice neutrální endopeptidázy prodlužuje příznivý diuretický, natriuretický a vazodilatační účinek zejména natriuretického peptidu typu B v krvi. Sakubitril-valsartan je představitelem nové lékové skupiny označované jako inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI). Sakubitril je prolék, který prostřednictvím aktivní látky (LBQ657) inhibuje neutrální endopeptidázu (neprilysin). Blokáda receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II je zajištěna prostřednictvím valsartanu.

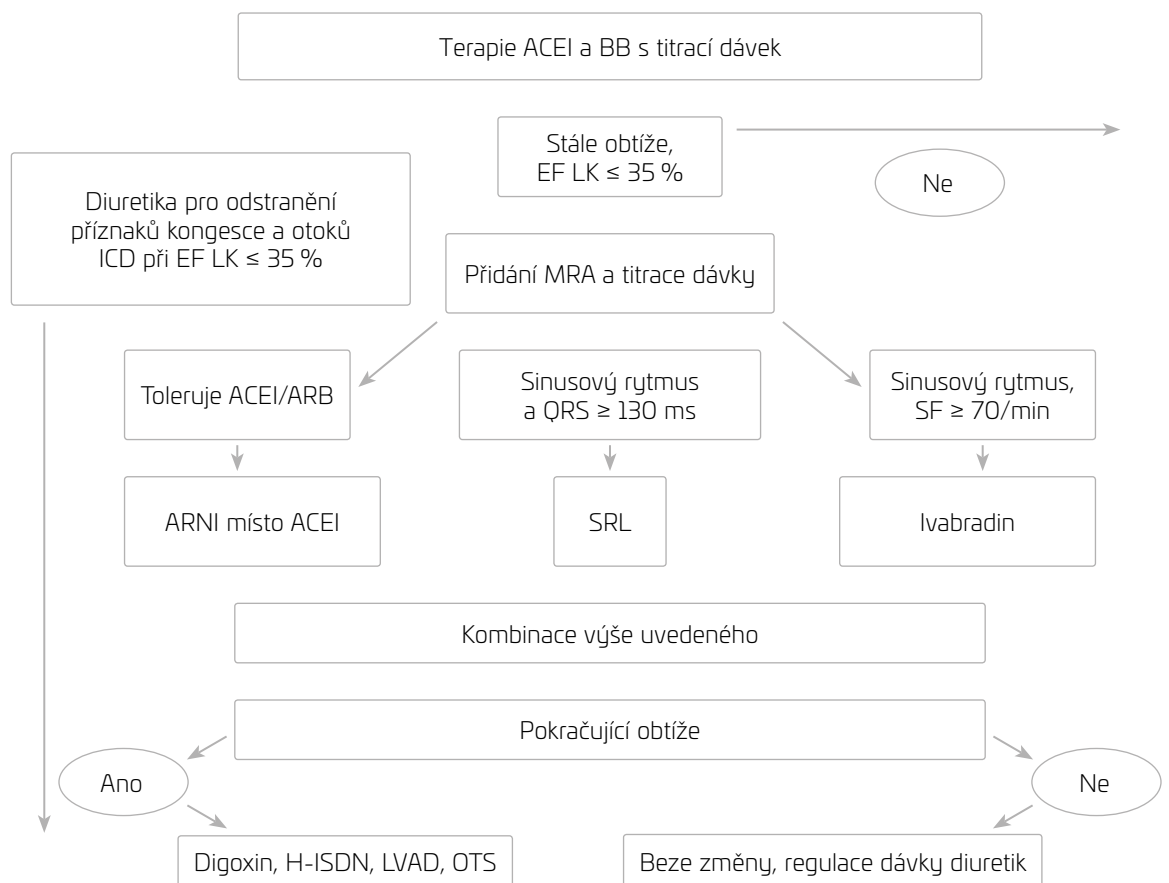
### Farmakoterapie pacientů s CHF a CKD

Výběr léčby nemocných s CHF a CKD musí respektovat nedostatek důkazů o prospěšnosti standardní farmakoterapie srdečního selhání u pacientů se sníženou renální funkcí. Například důkazy o prospěšnosti léčby ACEI máme pro jedince s mírnou a středně závažnou renální insuficiencí (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), důkazy o kardioprotektivním účinku ACEI u pacientů s pokročilým CKD (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) chybějí.<sup>21</sup>

Použití ACEI a antagonistů receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (angiotensin receptor blockers, ARB) u pacientů s CKD může být spojeno s řadou problémů. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu mohou na začátku léčby způsobit pokles glomerulární filtrace se vzestupem koncentrace kreatininu. Je to dáno poklesem rezistence ve vaskulárním systému, a tím poklesem kapilárního tlaku v glomerulu se snížením glomerulární filtrace (GFR). Úvodní dávka ACEI nebo ARB může rovněž způsobit pokles krevního tlaku, což je nežádoucím jevem u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Při pravidelném sledování renálních funkcí a kalemie je možné kompletní blokádu RAAS použít u velkého procenta pacientů.

Z praktického hlediska je vhodné u pacientů s CHF a sníženou eGFR použít ACEI s duálním mechanismem vylučování (například trandolapril).

Spirolakton jako hlavní představitel MRA snižuje mortalitu pacientů s pokročilým CHF NYHA III a IV, subanalýza nemocných s renální insuficiencí ukázala větší riziko vzniku hyperkalemie u této podskupiny.<sup>22,23</sup> V roce 2011 byly zveřejněny výsledky studie EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure). Tato studie prokázala, že



OBR. 1 Algoritmus léčby chronického srdečního selhání se sníženou EF LK.

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – antagonisté receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II; ARNI – antagonisté receptoru angiotenzinu a neprilysinu (angiotensin receptor neprilysin inhibitors); BB – betablokátory; EF LK – ejekční frakce levé komory; H-ISDN – hydralazin-isosorbid dinitrát; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; LVAD – mechanická podpora funkce levé komory (left ventricular assist device); MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů; OTS – ortotopická transplantace srdce; SF – srdeční frekvence; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

přidání selektivního MRA eplerenonu ke standardní terapii CHF (HFREF) je spojeno se snížením rizika úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání i u pacientů s méně pokročilou symptomatologií (NYHA II), ale s významnou systolickou dysfunkcí levé komory (průměrná EF LK byla 26 %).<sup>24</sup> Výsledky této studie tedy rozšířily indikaci MRA u CHF, do zveřejnění této studie byly MRA indikovány pouze u pacientů s pokročilým HFREF NYHA III a IV (spironolakton) a u pacientů se srdečním selháním časné po infarktu myokardu (eplerenon).<sup>25</sup> Na riziko hyperkalemie musíme u pacientů s CHF a CKD vždy myslet. Reálná praxe je jiná než protokol klinické studie, kde byli primárně vyloučeni pacienti s významným CKD a hyperkalemií, kalemie a renální parametry byly v průběhu studie pravidelně monitorovány. Pacienti ve studii RALES dostávali kličkové diuretikum (100 %) a inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (> 90 %) a většinou také digoxin (> 70 %). Proto by MRA měly být podávány u pacientů trpících CHF a CKD vždy pouze v kombinaci s kličkovým diuretikem. Použití kličkových diuretik je u pacientů s kardiorenálním syndromem téměř vždy nezbytné, restrikce příjmu tekutin a soli často nestačí zejména u oligurických nemocných. Lékem volby je furosemid v dávce až 500 mg/den *per os* rozdělené do dvou podání.

Prognózu nemocných s CHF zlepšují také betablokátory. Kardioprotektivní účinek betablokátorů je na stupni renálního poškození zřejmě nezávislý.<sup>26</sup> Prognózu pacientů s CHF podle vědeckých důkazů zlepšují metoprolol sukcinát, karvedilol, bisoprolol a nebivolol. V současné době máme dostatek informací o tom, že použití betablokátorů je bezpečné a prospěšné i pro podskupinu nemocných se sníženou funkcí ledvin.<sup>27</sup>

Použití digoxinu u pacientů s CHF je spojeno se snížením rizika hospitalizací jak u pacientů s fibrilací síní, tak u pacientů se sinusovým rytmem. Jeho použití u pacientů se sníženou funkcí ledvin je však spojeno s významným rizikem kumulace léku v organismu a s výskytem nežádoucích účinků. Vylučování digoxinu je na renální funkci závislé, výskyt nechutenství, nauzey, barevného vidění a poruch srdečního rytmu můžeme tak u pacientů s CKD očekávat častěji, a proto monitorace plazmatické koncentrace digoxinu je u těchto nemocných nutná.

Současná doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání vyhrazují použití digoxinu pro nemocné s pokročilým CHF při vyčerpání ostatních možností léčby.<sup>28</sup> Digoxin u CHF nesnižuje mortalitu, proto zejména u pacientů s CKD je třeba se této terapii i s ohledem na výše uvedená rizika vyhnout.

## Další farmakoterapie CHF u CKD

Sporné je použití hypolipidemické léčby statiny u pacientů s CHF a CKD. Na jedné straně je známo, že dyslipidemie je významným rizikovým faktorem vzniku a progresu renální insuficience.<sup>29</sup> Hypolipidemická terapie statiny u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění má zřejmě nefroprotektivní účinek.<sup>30</sup> Rovněž je známo, že terapie statiny u pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku (například po infarktu myokardu) snižuje kromě celkové mortality a mortality z KV příčin také riziko vzniku srdečního selhání.<sup>31</sup>

Avšak prospektivní studie, které randomizovaly pouze pacienty s CHF, neprokázaly zlepšení klinických výsledků při hypolipidemické léčbě statiny.<sup>32,33</sup>

Ivabradin je indikován pro stabilní CHF se sníženou EF LK třídy NYHA II a III a s klidovou tepovou frekvencí > 70/min při sinusovém rytmu. K exkreci metabolitů dochází v podobné míře stolicí a močí, proto není nutné u pacientů s CKD dávku redukovat. Kontraindikací pro ivabradin je pouze pokročilá CKD s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Sakubitril-valsartan (Entresto) je slibným lékem pro léčbu stabilního CHF se sníženou EF LK. Tento lék by podle současných doporučení měl nahradit ACEI nebo ARB, pokud jsou pacienti nadále symptomatictí a předchozí léčbu ACEI nebo ARB tolerovali. Subanalýza výsledků studie PARADIGM-HF ukázala, že účinnost léku je nezávislá na funkci ledvin. Při terapii sakubitril-valsartanem byl zaznamenán menší vzestup koncentrace kreatininu a menší výskyt významné hyperkalemie > 6,0 mmol/l ve srovnání

s enalapilem při standardní léčbě CHF.<sup>20</sup> Dávku sakubitril-valsartanu je však nutné korigovat podle renálních funkcí. U pacientů s eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> není nutné dávku snižovat a úvodní dávka je 2 × 49 mg/51 mg a cílová dávka 2 × 97 mg/103 mg. U pacientů s hodnotou eGFR < 60 a > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je nutné úvodní dávku snížit na 2 × 24 mg/26 mg s cílovou dávkou 2 × 49 mg/51 mg. Podávání tohoto léku u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je kontraindikováno.

Přehled lékových skupin v algoritmu léčby srdečního selhání se sníženou EF LK ukazuje **obr. 1**.

## Závěr

Současný výskyt srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin je častý. Péče o nemocné se současným CHF a CKD vyžaduje multidisciplinární přístup založený na spolupráci nefrologa a kardiologa. Terapie nemocných s CHF a CKD zahrnuje kromě léčby srdečního selhání specifické postupy léčby nemocných s renální insuficí: léčbu renální anémie, korekci metabolické acidózy, korekci poruch kalciofosfátového metabolismu, terapii hyperurikemie a další. Spolupráce kardiologa a nefrologa je jistě nezbytná u nemocných, kteří se dostanou do pokročilého stadia CHF a CKD. Týká se mimo jiné i volby metody náhradní funkce ledvin u pacientů s CHF a indikace k transplantaci srdce a ledviny.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG160502.

## LITERATURA

- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004–1009.
- Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364–1372.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl. 12):S16–S23.
- Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(5 Suppl):11–17.
- Jungers P, Qualim Z, Nguyen-Khoa T, et al. Cardioprotection: an essential component for predialysis chronic renal failure treatment. *Nephrologie* 2003;24:79–88.
- Cohen N, Gorelik O, Almozino-Sarafian D, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol* 2004;61:177–184.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203–210.
- Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004;110:1514–1517.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11–17.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34:957–962.
- Mullens W, Abrahams T, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:300–306.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589–596.
- Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick SM, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:1722–1732.
- Remuzzi G, Perico N, Mancina M, Ruggerenti P. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;99(Suppl):S57–S65.
- Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:906–913.
- Tojo A, Onozato ML, Kobayashi N, et al. Angiotensin II and oxidative stress in Dahl-sensitive rat with heart failure. *Hypertension* 2002;40:834–839.
- Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:F932–F944.
- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016;58:597–636.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:875–885.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:917–924.

22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:753–755.
23. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, et al. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? *J Card Fail* 2004;10:297–303.
24. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
25. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
26. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patients groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469–479.
27. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al., for MERIT-HF Study Group. The Influence of Renal Function on Clinical Outcome and Response to  $\beta$ -Blockade in Systolic Heart Failure: Insights From Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail* 2009;15:310–318.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
29. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57:728–734.
30. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084–2091.
31. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
32. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. The CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
33. GISSI HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.