

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

МУМИНОВ ИЛХОМХОДЖА ИБРАГИМОВИЧ

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ
У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор РАН
А.О. ШЕВЧЕНКО

Москва 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Введение	4
Глава 1. Клиническое значение применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца (обзор литературы)	11
1.1. Особенности патофизиологии трансплантированного сердца и факторы, определяющие прогноз после трансплантации	12
1.2. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Механизм действия.....	16
1.3. Гиполипидемическое действие статинов	19
1.4. Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ...	22
1.5. Клиническая эффективность применения статинов у реципиентов сердца.....	26
1.6. Нежелательные эффекты при приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.....	30
1.7. Взаимодействие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с другими лекарственными препаратами	31
1.8. Заключение.....	33
Глава 2. Материалы и методы исследования	35
2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование	35
2.2. Методы обследования пациентов	37
2.3. Исследование лабораторных показателей	39
2.4. Оценка эффективности и безопасности применения препаратов.....	40
2.5. Оценка отдаленного прогноза выживаемости.....	41
2.5. Статистическая обработка результатов исследования	42

Глава 3. Оценка клинических и лабораторных данных пациентов до и после трансплантации сердца.....	...43
3.1. Клиническая характеристика реципиентов сердца43
3.2. Рандомизация и сравнительный анализ реципиентов сердца, включенных в группу сравнения и группу получающих статины51
Глава 4. Анализ гиполипидемического и плеiotропных эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с трансплантированным сердцем60
4.1. Сравнительная характеристика пациентов, принимающих разные препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы60
4.2. Оценка безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы64
4.3. Анализ влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на концентрацию такролимуса в крови.....	...67
4.4. Анализ гиполипидемического эффекта ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.....	...68
4.5. Анализ противовоспалительного и иммуномодулирующего действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.....	...72
Глава 5. Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации76
Обсуждение85
Выводы94
Практические рекомендации96
Список сокращений97
Литература99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Трансплантация сердца является признанным методом лечения, с доказанной эффективностью, у пациентов с конечной стадией сердечной недостаточности. В последние годы в нашей стране в силу значительного и многократного увеличения числа операций по пересадке донорского сердца, а также благодаря снижению периоперационной смертности и улучшению ближайших клинических результатов трансплантации, возросло и продолжает увеличиваться число пациентов, живущих с трансплантированным сердцем [12, 30].

Несмотря на достижения и существенный прогресс в лечении реципиентов, продолжительность и качество жизни пациентов в отдаленные сроки после трансплантации в значительной степени зависят от развития осложнений, в первую очередь – хронического отторжения трансплантата, злокачественных опухолей, болезни коронарных артерий трансплантированного сердца [7, 13, 53].

Среди факторов, влияющих на выживаемость пациентов, большое значение имеет подбор адекватной фармакотерапии. Особенностью реципиентов трансплантированного сердца является потребность в постоянной иммуносупрессии. Учитывая, что иммуносупрессивные препараты, используемые для профилактики и лечения отторжения, обладают узким терапевтическим диапазоном, для снижения риска нежелательных взаимодействий лекарственных средств у пациентов с трансплантированным сердцем с особой осторожностью подходят к решению вопроса обоснованности, безопасности дополнительного назначения лекарств.

В последние годы появились данные о том, что назначение препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) в составе комплексной посттрансплантационной терапии является эффективным профилактическим

средством, позволяющим улучшить прогноз у пациентов, перенесших трансплантацию сердца [41, 56, 85, 100].

Статины обладают не только гиполипидемическим действием, блокируя эндогенный синтез холестерина в гепацитах и снижая концентрацию холестерина в крови. Они также снижают активность воспаления, что проявляется в понижении концентрации С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, растворимого рецептора ИЛ-2R; обладают иммуномодулирующими свойствами: подавляют активность натуральных киллеров, экспрессию моноцитами тканевого фактора, улучшают функции эндотелия коронарных сосудов трансплантированного сердца и др.

Множественные позитивные эффекты статинов при трансплантации сердца, обнаруживаемые в экспериментальных, а также подтвержденные в отдельных клинических исследованиях, требуют изучения [76, 77, 126].

Использование статинов у реципиентов с трансплантированным сердцем ассоциировано с их потенциальным взаимодействием с иммуносупрессивной терапией, риском побочных эффектов и изучено недостаточно.

Цель исследования

Определить клиническую эффективность и безопасность применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с трансплантированным сердцем.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинические и лабораторные данные пациентов до и после трансплантации сердца и оценить ближайшие и отдаленные клинические результаты трансплантации.

2. На основании клинических данных и динамики биохимических показателей оценить переносимость и безопасность применения ингибиторов

ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии у пациентов с трансплантированным сердцем; проанализировать влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на уровень такролимуса в крови реципиентов.

3. Изучить динамику показателей липидного профиля: уровня общего холестерина (ОХс), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП), триглицеридов (ТГ) и оценить гиполипидемический эффект статинов у реципиентов сердца.

4. Охарактеризовать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие статинов на основании оценки динамики биомаркеров воспаления (С-реактивного белка), воспаления и костимуляции лимфоцитов – растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L), неоангиогенеза – плацентарного фактора роста (PlGF).

5. Оценить влияние статинов на риск развития нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

Научная новизна

Впервые в проспективном исследовании репрезентативной группы пациентов доказана клиническая эффективность и безопасность применения статинов у реципиентов трансплантированного сердца, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Доказано и объективно оценено влияние препаратов статинов на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации.

Новыми являются данные об отсутствии влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на концентрацию такролимуса в крови реципиентов.

Новыми являются данные о наличии статистически значимой связи концентрации растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) и С-реактивного белка (СРБ) в крови пациентов с трансплантированным сердцем с приемом

препаратов статинов и отсутствие таковой для плацентарного фактора роста (PIGF).

Впервые охарактеризованы независимость и последовательность проявления противовоспалительного (2 недели), иммуномодулирующего (12 недель), гиполипидемического (6 недель) эффектов препаратов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с трансплантированным сердцем.

Определены эффективные сроки назначения статинов: доказано, что назначение реципиентам препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ранние сроки (30 дней) после трансплантации сердца способствует улучшению выживаемости в отдаленные (2-5 лет) сроки после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлено снижение частоты посттрансплантационных сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца на фоне лечения препаратами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, что позволяет рассматривать данную группу препаратов как неотъемлемую часть комплексной терапии пациентов с трансплантированным сердцем.

Полученные в настоящей работе данные о снижении концентрации в крови реципиентов биомаркеров воспаления и активации (костимуляции) лимфоцитов, потенциально значимых при развитии сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца, могут служить объективным патогенетическим обоснованием клинической эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии пациентов с трансплантированным сердцем.

Доказана безопасность применения препаратов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца, длительно получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Практическое значение имеют данные сравнительного анализа, подтверждающие клиническую эффективность трех различных препаратов статинов у реципиентов сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы пациентами с трансплантированным сердцем на фоне длительной комбинированной иммуносупрессивной терапии не вызывает побочных эффектов, изменения биохимических показателей функции печени и не влияет на концентрацию такролимуса в крови в течение 48 недель наблюдения.

2. У пациентов с трансплантированным сердцем, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы оказывает гипогликемический и иммуномодулирующий эффекты, которые проявляются изменением концентрации показателей обмена липидов, специфических биомаркеров воспаления и костимуляции лимфоцитов в крови реципиентов, вне зависимости один от другого.

3. Применение препаратов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии реципиентов сердца связано с улучшением отдаленных клинических результатов трансплантации: увеличением выживаемости без нежелательных событий, уменьшением частоты и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (322 пациента, обследованных до и после трансплантации сердца; проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности статинов у 278 реципиентов сердца) с использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов обследования и анализа.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Изучение биологических аспектов взаимодействия трансплантата и реципиента и разработка путей пролонгирования функции трансплантата в организме реципиента», «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких».

Апробация работы состоялась 31 августа 2016 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова), кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на VI, VII, VIII Всероссийских съездах трансплантологов с международным участием (Москва, 2012, 2014, 2016 гг.)

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в работе консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Красноярск); КГБУЗ «Краевой клинической больницы» (г. Красноярск); в 1-м кардиологическом отделении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г.Екатеринбург); в

учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществлял отбор, обследование и ведение пациентов до и после трансплантации сердца. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, 5 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 143 источника: 47 отечественных и 96 зарубежных. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 24 рисунками.

ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, сердечная недостаточность является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения развитых стран [33, 35, 40]. Трансплантация сердца остается единственным радикальным методом лечения больных терминальной стадией сердечной недостаточности и значительно улучшает качество жизни [14, 18, 21, 29].

Ежегодно в мире выполняется более 4000 трансплантаций сердца. По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) в 1982–2013 гг. однолетняя выживаемость всех пациентов (n = 112 521 дети и взрослые) составила 82%, 5-летняя – 69% [140].

ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова является головным российским трансплантологическим центром с 30-летним опытом проведения уникальных операций, в котором в настоящее время производится более половины всех трансплантаций сердца (ТС), выполняемых в стране. Начиная с 2013 года, ФНЦТИО стабильно занимает лидирующее положение в мире по числу их выполнения в год [12, 39]. При этом, несмотря на значительное увеличение количества проводимых операций, более тяжелый клинический статус пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, расширение критериев органного донорства, отмечается достоверное снижение периоперационной смертности и улучшение 5-летней выживаемости реципиентов сердца [38]. Столь позитивные результаты достигнуты благодаря совершенствованию организации донорства, улучшению качества оперативного лечения, изменению протоколов иммуносупрессии и модернизации протоколов ведения пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде [13].

1.1. Особенности патофизиологии трансплантированного сердца и факторы, определяющие прогноз после трансплантации

Ведение больных после трансплантации сердца определяется рядом специфических факторов: взаимодействие организма реципиента и трансплантата; пожизненный прием иммуносупрессантов; особенность течения основного заболевания, приведшего к терминальной стадии сердечной недостаточности; аспекты психологической, физической и социальной адаптации [13, 26, 28]. Необходимо учитывать особенности физиологии трансплантированного сердца, являющегося денервированным органом. Денервация подразумевает отсутствие передачи регуляторных импульсов по симпатическим и парасимпатическим путям передачи нервных импульсов, которые оказывали влияние на частоту сердечных сокращений, скорость проведения электрического импульса и силу сокращения кардиомиоцитов [38], и как следствие – отсутствие болевой чувствительности у реципиентов сердца. Поэтому ишемия миокарда у пациентов с трансплантированным сердцем не сопровождается ангинозными приступами, и основными ее клиническими проявлениями являются разной степени выраженности симптомы сердечной недостаточности и/или нарушений ритма сердца [22, 48].

Показано, что пресинаптическая денервация трансплантата влияет на постсинаптическую передачу адренергических сигналов. Трансплантат сердца обладает повышенной чувствительностью к катехоламинам [13].

Еще одним следствием денервации сердечного трансплантата является отсутствие ожидаемого эффекта от лекарственных средств, механизм действия которых связан с вегетативной нервной системой. Например, для купирования эпизода брадикардии атропин будет неэффективен в связи с тем, что механизм его действия связан с блокадой парасимпатических нервных импульсов. Вместо атропина у реципиентов сердца при брадикардии можно использовать изопротеренол, синтетический катехоламин, обладающий прямым воздействием

на бета-1- и бета-2- адренорецепторы, при этом не оказывающий влияние на альфа-адренорецепторы [38].

К факторам риска развития ранних посттрансплантационных осложнений относятся инсулин-зависимый сахарный диабет, использование систем вспомогательного кровообращения и искусственной вентиляции легких до операции, бактериальные и вирусные инфекции (в том числе – цитомегаловирус), злокачественные новообразования в анамнезе, заместительная почечная терапия и др. [59, 104, 139]. Основными причинами смерти в раннем послеоперационном периоде являются первичная дисфункция сердечного трансплантата, острое клеточное и гуморальное отторжение трансплантата и инфекции [27, 28].

Среди наиболее частых причин смерти в отдаленном периоде – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС, васкулопатия трансплантата), почечная недостаточность, онкологические заболевания [8, 84, 140].

Васкулопатия трансплантированного сердца остается одним из основных факторов, ограничивающих выживаемость в отдаленные сроки, несмотря на повышение эффективности иммуносупрессивной терапии и снижение частоты отторжения сердечного трансплантата, отмечающихся в последние годы [116]. Сердечный трансплантат – денервированный орган, этим объясняется бессимптомное развитие васкулопатии трансплантата. БКАПС обычно не сопровождается клиническими проявлениями и выявляется только на поздних стадиях заболевания, когда развиваются инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушения ритма, внезапная сердечная смерть [7, 8, 115]. Частота развития васкулопатии трансплантата в течение 1-го года составляет 8%, через 5 лет – 30% и достигает 50% через 10 лет [62, 75, 84, 138]. В связи с этим, основным и обязательным методом скринингового обследования для выявления изменений в коронарных артериях является ангиографическое исследование [22, 101].

Ранняя профилактика, направленная на уменьшение воздействия «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, – наиболее эффективный способ предупреждения развития нежелательных сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных васкулопатией трансплантата [95].

Современное представление о патогенезе трансплантированного сердца предлагает сочетанное влияние как иммунных, так и неиммунных факторов на процесс повреждения эндотелия сосудов трансплантата и развитие БКАПС [97] (Рисунок 1).

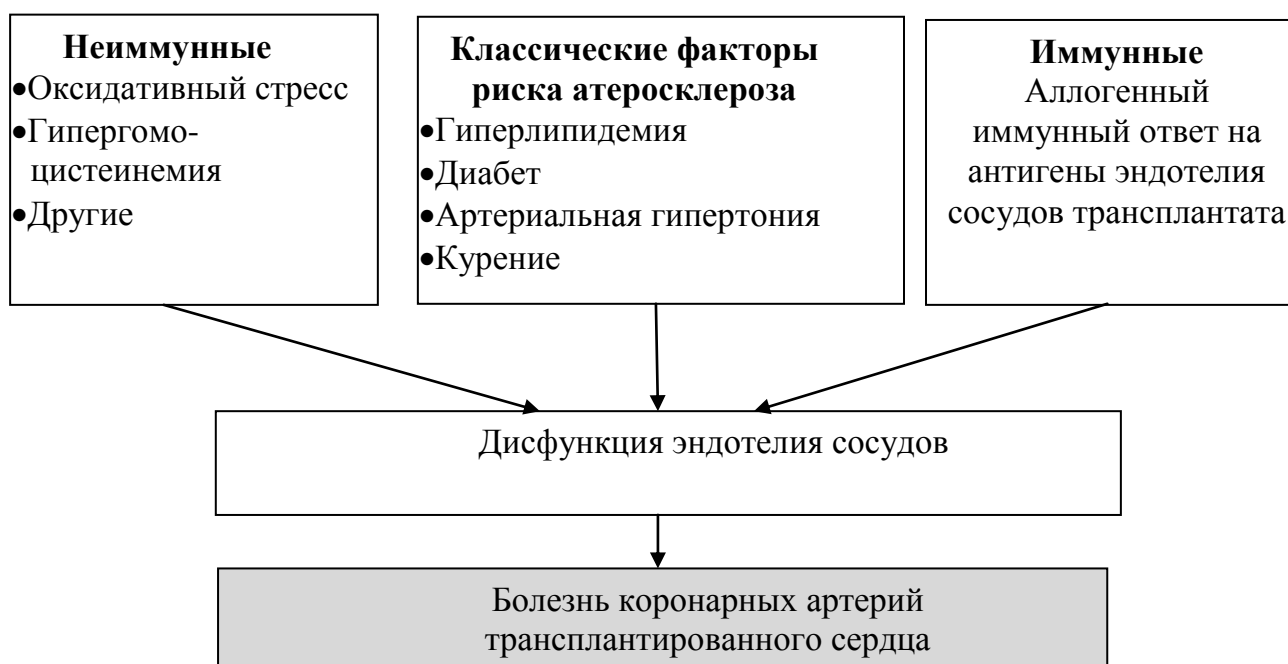


Рисунок 1. Синергизм влияния иммунных и неиммунных факторов на развитие васкулопатии трансплантированного сердца

Патогенез БКАПС не до конца изучен, тем не менее васкулопатию трансплантата рассматривают как мультифакторное осложнение, ключевую роль в котором играют механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа наряду с неиммунными механизмами, которые могут модифицировать иммунный ответ на трансплантированный орган [3, 8, 42, 143]. Эндотелиальная дисфункция, гиперлипидемия, а также повышенная выработка молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, а также, как в последнее время обнаружено,

толл-подобных рецепторов (клеточные рецепторы, которые распознают структуру микроорганизмов и активируют клеточный ответ), могут привести к развитию васкулопатии в трансплантированном органе, что в конечном итоге приводит к дисфункции трансплантата. Повышенный уровень холестерина, сопряженный с низким уровнем ЛПВП или с изолированным увеличением перечисленных факторов, увеличивает риск развития БКАПС [23, 49, 54, 94]. Важную роль в описанном процессе также играют такие факторы, как HLA-несовместимость донора и реципиента, иммуносупрессивные препараты и цитомегаловирусная инфекция [73, 84]. Также следует отметить значимую разницу между атеросклерозом в нативных коронарных артериях, который поражает все слои проксимальных сегментов артерий эпикарда, и изменения в коронарных сосудах трансплантированного сердца, который развивается очень быстро, в диффузной и прогрессивной форме, без кальцифицирования, поражая внутренние слои, как артерий, так и вен в их медиальных и дистальных сегментах [15, 19, 59, 88].

Появляются все более убедительные доказательства того, что классические факторы сердечно-сосудистого риска, такие как ожирение, сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия, влияют на развитие и прогрессирование БКАПС [9, 91]. Табакокурение – фактор риска развития не только васкулопатии трансплантата у реципиентов сердца, но и онкологических осложнений вследствие иммуносупрессивной терапии [89, 117].

Данные о влиянии ожирения на выживаемость пациентов после трансплантации сердца неоднозначны. Однако, вероятность развития сахарного диабета у реципиентов сердца достаточно высока и достигает 30% в течение 1-го года после операции [138]. Установлено, что между уровнями гликозилированного гемоглобина в крови и выраженностью васкулопатии в коронарных артериях пересаженного сердца существует положительная корреляция, поэтому необходим строгий контроль уровней глюкозы в крови реципиентов сердца [13, 105]. Больным после трансплантации сердца показаны

физические тренировки и диета с низким содержанием животных жиров и легкоусвояемых углеводов.

Профилактика БКАПС включает предупреждение повреждения эндотелия донорского сердца при его изъятии и имплантации, развития острого отторжения и цитомегаловирусной инфекции [30, 109].

Несмотря на высокую эффективность специфических противовирусных средств (антицитомегаловирусный иммуноглобулин, ганцикловир и валганцикловир), убедительные данные в пользу снижения риска развития БКАПС отсутствуют [7, 8].

Артериальная гипертензия, которая также является фактором риска развития васкулопатии трансплантата, требует назначения антагонистов кальция. Совместное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция позволяет достичь лучшего контроля артериального давления и улучшить отдаленный прогноз после трансплантации сердца.

Препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы были впервые использованы у реципиентов сердца в 90-х годах прошлого века с целью профилактики и лечения васкулопатии трансплантата, наряду с антипролиферативными и иммуносупрессивными препаратами [124].

1.2. Статины. Механизм действия

В 1985 г. японским биологом А. Эндо из плесневого грибка *Aspergillus terreus* было выделено вещество, конкурентно ингибирующее действие фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А - редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), названное компактином. На основе данного вещества началась разработка препаратов статинов, которые в течение короткого времени получили широкое применение в клинике [44].

Холестерин – важная составная часть клеточных мембран животных клеток, матрикс для синтеза желчных кислот и стероидных гормонов, который поступает в организм с приемом пищи, а также синтезируется эндогенно (мевалонатный путь), преимущественно в гепатоцитах [44].

В синтезе холестерина можно выделить три основные стадии:

I – превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту,

II – образование сквалена из мевалоновой кислоты,

III – циклизация сквалена в холестерин.

Ключевую роль в данной цепи реакций играет регуляторный фермент ГМГ-КоА редуктаза, которая участвует в восстановлении ГМГ-КоА с отщеплением кофермента А. ГМГ-КоА-редуктазная реакция – первая практически необратимая реакция в цепи биосинтеза холестерина. Установлено, что данная реакция лимитирует скорость биосинтеза холестерина. Статины являются ингибиторами вышеописанного фермента. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина, клетка печени увеличивает количество мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) на своей поверхности, которые связывают и выводят из кровотока ЛНП, таким образом снижая его концентрацию в крови [1, 74].

Одна из частей молекулы статинов (лактоновое кольцо) по своей структуре схожа с частью фермента редуктазы ГМГ-КоА. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора кофермента (коэнзима) А, к которой прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидроксиметилглутарата в мевалонат, промежуточной субстанции в синтезе молекулы холестерина [78, 90]. Ингибирование активности редуктазы ГМГ-КоА приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходит компенсаторное повышение активности рецепторов липопротеидов низкой плотности и соответственно ускорение катаболизма холестерина ЛНП (Рисунок 2).

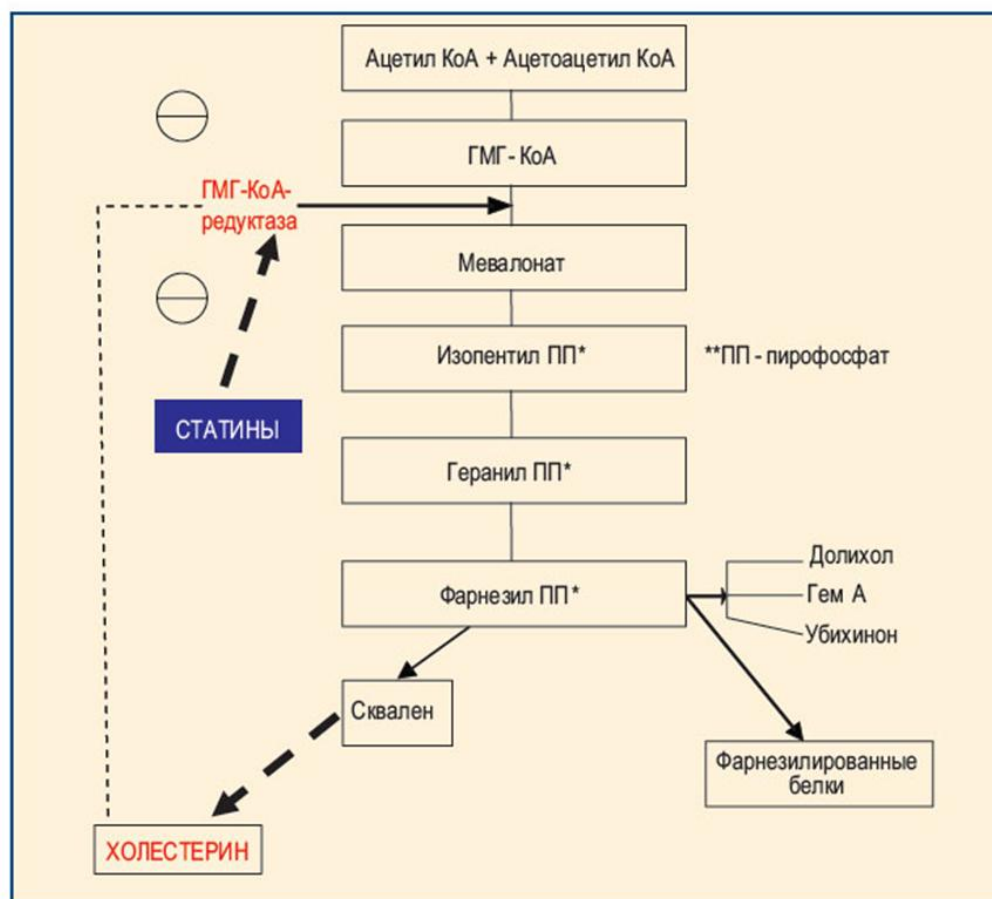


Рисунок 2 . Влияние статинов на синтез эндогенного холестерина [42]

Благодаря блокированию цепи реакций синтеза холестерина на раннем этапе, не происходит накопления в клетке нежелательных метаболитов, что обуславливает безопасность и хорошую переносимость препаратов.

Препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы по химическому строению представляют собой гетерогенную группу. Группа статинов подразделяется на полусинтетические (ловастатин, правастатин и симвастатин) и синтетические (флувастатин, аторвастатин, розувастатин). Длительный прием статинов сопровождается снижением содержания в сыворотке общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, что является стимулом для активации на поверхности клеток печени рецепторов к аполипипропротеинам В и Б и приводит к увеличению захвата липопротеинов из плазмы крови и уменьшению содержания в крови липопротеинов, содержащих апо-В и апо-Е белки (липопротеины очень низкой (ЛОНП), низкой, промежуточной (ЛПП) плотности и ремнантные частицы) [4, 6]. Наличие на ЛОНП апо-Е белка,

помимо уменьшения синтеза холестерина и уменьшения концентрации циркулирующих ЛНП, приводит к умеренному снижению содержания в крови триглицеридов. На фоне терапии статинами может наблюдаться увеличение уровня липопротеинов высокой плотности [58, 66].

Несмотря на различия в химическом строении, все статины обладают одним общим свойством – обратимо связывать ГМГ-КоА-редуктазу и блокировать превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, что приводит к ингибированию синтеза эндогенного холестерина в гепатоцитах, а также снижению синтеза некоторых промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты [52].

1.3. Гиполипидемическое действие статинов

У реципиентов сердца часто развиваются нарушения липидного обмена, которые проявляются изменением показателей липидного профиля: концентрации липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов очень низкой плотности [19]. По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, спустя 5 лет после трансплантации сердца у 91% реципиентов имеют место нарушения липидного профиля [126].

Характер и выраженность дислипидемии, которая часто встречается у реципиентов сердца, могут быть различными. В числе причин – генетическая предрасположенность, инфекции, сопутствующие заболевания: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, ожирение, сердечная недостаточность ишемической этиологии, наличие дислипидемии до трансплантации. В развитии посттрансплантационной дислипидемии существенную роль играет применение стероидов и иммуносупрессантов, в первую очередь, циклоспорина А [79, 91]. По данным многочисленных исследований дислипидемия у реципиентов сердца связана с развитием

васкулопатии трансплантата. В связи с этим, первые попытки использования статинов у реципиентов сердца были направлены на предотвращение развития посттрансплантационной дислипидемии [64, 71, 85, 109, 113].

Zakliczynski и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование, включив 322 испытуемого (из них 265 мужчин), средний возраст $53,6 \pm 12$, из них 247 (77%) реципиентов сердца принимали статины. У 113 реципиентов (35%) причиной сердечной недостаточности до ТС была ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 77 (24%) пациентов после трансплантации сердца диагностирована васкулопатия трансплантата. Длительность наблюдения реципиентов после ТС составила 7 ± 4 лет. На основании проанализированных клинических, ультразвуковых и биохимических данных установили, что 66% реципиентов сердца имели показатели липидного профиля, не соответствующие референтным значениям. Преимущественно, это относилось к пациентам пожилого возраста, пациентам с терминальной стадией сердечной недостаточности в исходе ИБС, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [83].

В работе Magnani и соавт. проанализирована клиническая эффективность и безопасность применения статинов у реципиентов сердца Пациенты, принимающие аторвастатин и правастатин, были разделены на группы. Продемонстрировано более выраженное снижение концентрации общего холестерина, ЛНП и триглицеридов у пациентов, принимавших аторвастатин, в отличие от группы, получавшей правастатин [109].

В исследовании Sammon и соавт. показана эффективность применения розувастатина у реципиентов сердца, у которых предшествующая терапия другими статинами не дала положительного эффекта в отношении нормализации липидного профиля [113].

По-видимому, различие в эффективности разных препаратов статинов основано на различии их химической структуры, которая определяет их

гидрофильные или липофильные свойства. У реципиентов сердца часто отмечается резистентная к терапии дислипидемия, в связи с чем гиполипидемическая активность статинов может быть недостаточной. В таких случаях предположительно добавление к терапии эзетимиба в сочетании с небольшими дозами ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы может быть более эффективно [80, 137].

Исследование, проведенное Quarta и соавт. показало эффективность и безопасность терапии комбинацией симвастатина и эзетимиба, механизм действия которого базируется на ингибировании всасывания холестерина в кишечнике [112]. Сочетанная терапия дополняющими друг друга препаратами позволяет достигнуть лучших результатов, нежели монотерапия, особенно у пациентов, у которых предшествующая терапия статинами не дала положительного эффекта в отношении липидного профиля [72]. Учитывая дозозависимый эффект лечения статинами и распространенность рефрактерной к терапии дислипидемии среди реципиентов сердца, использование монотерапии эзетимибом или его комбинации в сочетании со статинами улучшат прогноз в данной группе пациентов [64, 80, 112, 137].

Показана клиническая эффективность применения розувастатина для реципиентов сердца, у которых предыдущая терапия статинами не привела к желаемому гиполипидемическому эффекту. Розувастатин, наиболее эффективный из статинов, позднее других внедрен в клиническую практику. Его выраженный гиполипидемический эффект обусловлен высокой тропностью к ГМГ-КоА-редуктазе. Минимальное взаимодействие с рядом лекарственных препаратов (антибиотики, противогрибковые препараты, антидепрессанты, сердечные гликозиды и др.), обусловленное отсутствием влияния на активность изоформы CYP3 A4 цитохрома P450, выгодно отличает его действие от действия аторвастатина и симвастатина [43, 110].

1.4. Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Изучение действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы *in vitro* показало, что эти препараты подавляют активность клеток – натуральных киллеров [108]. Эти находки указывают на наличие иммуномодулирующей роли статинов при лечении острого отторжения и коронарной васкулопатии. Позднее результаты были подтверждены в экспериментальных исследованиях на животных: статины оказывали влияние на выраженность БКАПС вне зависимости от их липидоснижающего эффекта [98, 119, 121]. Учитывая результаты исследований *in vitro* и в эксперименте, было высказано предположение о возможности такого же эффекта при трансплантации сердца в клинике.

Статины воздействуют на многие компоненты иммунной системы [16, 87]. Один из иммуномодулирующих механизмов препаратов заключается в подавлении экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, постоянно присутствующего на поверхности макрофагов, В-лимфоцитах и дендритных клетках, приводящей к ослабленной способности представления антигенов Т-лимфоцитам [93]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы ингибируют экспрессию МНС II на поверхности эндотелиальных клеток, стимулированных гамма-интерфероном [133], что способствует снижению риска гуморального отторжения (AMR) у реципиентов сердца, принимающих статины [57, 129, 134]. Установлено, что назначение статинов пациентам с трансплантированным сердцем понижает количество многофункциональных клеток иммунной системы – моноцитов, циркулирующих в крови и запускающих механизмы AMR, что ассоциировано с ингибированием секреции многих компонентов, таких как провоспалительные цитокины, факторы роста и адгезии, хемокинов и матричных металлопротеиназ [77]. Результаты исследований позволили предположить, что статины имеют регулирующее воздействие на механизмы гуморального и клеточного иммунного ответа [60]. Выявлено, что эта группа

препаратов может также использоваться в роли иммуномодуляторов в случаях повышенной экспрессии молекул МНС II [93].

Помимо иммуномодулирующего действия статины снижают уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови и проявляют противовоспалительные свойства [61]. СРБ является предиктором БКАПС: уровень этого маркера прямо связан со снижением выживаемости трансплантата и худшими отдаленными результатами [5, 97, 143]. Поскольку статины оказывают противовоспалительное действие, влияя на уровень СРБ, предполагают, что эти препараты могут быть полезны при трансплантации сердца, независимо от уровня липидов у пациентов. Статины улучшают функцию эндотелия коронарных сосудов у реципиентов сердца и подавляют активность воспаления в трансплантате [68]. Это подтверждено снижением концентрации цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-2Р) в плазме крови, полученной из коронарного синуса и аорты [119, 120, 125]. Обнадешивающие результаты получены в экспериментальных исследованиях на животных: генный перенос растворимого рецептора ИЛ-1 2-го типа оказывал влияние на отторжение сердечного трансплантата у крыс, улучшая выживание трансплантата. Следует вывод, что ингибирование ИЛ-1 может помочь как адъювантная терапия при трансплантации сердца [73]. Было показано, что статины являются потенциальными ингибиторами некоторых членов семейства интерлейкинов при трансплантации сердца [125]. Статины также подавляют экспрессию тканевого фактора моноцитами и уменьшают гиперкоагуляцию, которая обычно имеет место у реципиентов сердца [118]. Применение статинов у реципиентов сердца приводит к увеличению фракции изгнания [69] и связано со снижением риска развития хронической почечной недостаточности, величина которого у реципиентов сердечного трансплантата прямо связана со смертностью [127]. В нескольких исследованиях *in vitro* и в эксперименте было показано участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе васкулопатии трансплантата, а также острого и хронического отторжения пересаженного сердца [49, 94].

Одной из ведущих причин смертности в отдаленные сроки после трансплантации сердца является развитие опухолей. К наиболее важным факторам, влияющим на развитие опухолей у реципиентов сердца, относят накопительный эффект иммуносупрессивной терапии (длительность и интенсивность лечения) и наличие хронической вирусной инфекции. Иммуносупрессивная терапия воздействует на строение дезоксирибонуклеиновой кислоты, индуцируя неопластическую трансформацию клеток и ослабляя иммунные механизмы, приводя к бесконтрольному росту и делению опухолевых клеток. Вирусная инфекция также является причиной неопластической трансформации клеток, повреждая цитоплазматические протоонкогены, интегрируя собственные геномы с геномами протоонкогенов поврежденной клетки, или кодируя вирусные онкогены [53, 55, 89].

Проведенные исследования подтверждают протективную и терапевтическую эффективность статинов в отношении неопластических процессов [63]. Этот эффект достигается за счёт их гиполипидемических и плеiotропных свойств. Статины снижают концентрацию холестерина в клетках, влияют на строение клеточных мембран и стероидогенез, подавляют активность холестерин-зависимых путей развития неопластических опухолей [102, 117]. В эксперименте *in vitro* был продемонстрирован антипролиферативный, проапоптозный и антиангиогенный эффект статинов. Установлено, что статины подавляют экспрессию антиапоптозного протеина Bcl2 и повышают экспрессию проапоптозного протеина Bax, что доказывает их положительный апоптозный эффект химиотерапии [121, 122].

Другой протективный эффект статинов заключается в ингибировании мевалонатного пути синтеза холестерина, играющего ключевую роль в формировании изопреноидного предшественника, необходимого для синтеза онкогенов Ras, кодирующих протеины G, которые ответственны за передачу клеточной информации о пролиферативной, дифференциальной и трансформаторной функции клеток. Ингибирование статинами мевалонатного

пути снижает концентрацию фарнезил дифосфата, геранил-геранил дифосфата (ГГДФ) и долихола, участвующих в посттрансплантационной модификации различных белков [74, 78, 90]. Снижая продукцию ГГДФ, статины подавляют миграцию клеток и оказывают антипролиферативный эффект. В эксперименте *in vitro* на церивастатине продемонстрировано дозозависимое снижение транскрипционного фактора Nf- κ B («ядерный фактор каппа-би») и RhoA, вследствие чего уменьшаются концентрации матричной металлопротеиназы и урокиназы, играющих ключевую роль в миграции клеток, и подавляется метастатический потенциал неопластических клеток [55].

В исследовании Frohlich и соавт. показано, что назначение статинов реципиентам сердца уменьшало риск образования опухолей и понизило общую смертность пациентов. Результаты не зависели от исходного уровня холестерина, что показало разнонаправленность эффектов статинов вне зависимости от их гиполипидемического действия [132]. Установлено воздействие статинов на матричные металлопротеиназы и уровень молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [54]. Использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в результате приводит к уменьшению выраженности молекул клеточной адгезии, что затрудняет прикрепление неопластических клеток к стенкам кровеносных сосудов и тем самым блокирует возможность метастазирования в другие органы [87]. Выявлено, что статины подавляют пролиферацию кровеносных сосудов опухоли, уменьшая кровоснабжение клеток, подверженных неопластическому росту, ограничивая дальнейший рост опухоли [130]. Было показано, что использование статинов у пациентов после трансплантации сердца значительно снижает риск опухолей кишечника, яичников, поджелудочной железы и молочной железы, а также новообразований кожи, в результате, число случаев общей смертности реципиентов сердца снижается [53, 56, 63, 130].

1.5. Клиническая эффективность применения статинов у реципиентов сердца

Несмотря на иммуносупрессивную терапию, болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца остается одной из ведущих причин смертности или ретрансплантации у реципиентов сердца, проживших 5 и более лет после трансплантации, наряду с дисфункцией трансплантата и онкологией [48, 95]. Профилактика развития васкулопатии трансплантата, базирующаяся на ингибировании чрезмерной эндотелиальной активности, очень важна. Показано, что симвастатин и правастатин снижают риск развития БКАПС, понижая уровень холестерина, оказывая положительное влияние на эндотелий (независимо от их гиполипидемической активности) и регулирующее воздействие на воспалительный процесс [86, 108, 116].

Одно из первых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований статинов при трансплантации сердца показало, что 12-месячное лечение правастатином приводит к улучшению годичной выживаемости и снижению количества нежелательных событий, связанных с БКАПС или отторжением. Kobashigawa et al. (1995) сравнивали результаты у 47 пациентов, получавших правастатин 40 мг/день с 1-2-й недели до 12 месяцев после ТС, и 50 пациентов контрольной группы, получавших плацебо. В сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших правастатин, была лучшая годичная выживаемость (94 и 78% соответственно), меньше случаев отторжения сердца (3 и 14 пациентов соответственно) и меньше случаев васкулопатии трансплантата, обнаруженной при ангиографическом исследовании или при аутопсии (10 и 3 пациента соответственно). Кроме того, было установлено достоверное снижение естественной цитотоксичности при лечении правастатином в сравнении с плацебо (9,8 против 22% специфического лизиса соответственно) [67, 136].

Результаты ряда других исследований подтвердили позитивный эффект статинов при трансплантации сердца. В исследовании Wenke et al. были

включены 35 пациентов, получавших помимо диеты 5–20 мг/день симвастатина в течение 4 лет после трансплантации сердца, и 37 пациентов, которым была назначена только диета. В сравнении с группой не получавших самвастатин у реципиентов на терапии статинами были лучше выживаемость (70,3 против 88,6% соответственно) и результаты коронароангиографического исследования сосудов трансплантата через 4 года после ТС (42,3 и 14,6% соответственно). Хотя количество случаев умеренного и среднего отторжения в обеих группах достоверно не различалось, все же в контрольной группе имела место тенденция в сторону увеличения числа случаев отторжения с развитием недостаточности трансплантата в сравнении с группой реципиентов, принимавших статины [124].

Kato et al. производили стратификацию пациентов с пересаженным сердцем в зависимости от срока с назначения статинов. Группу А составили 54 пациента, начавших принимать статины в течение первого года после трансплантации, 62 пациентам группы В статины были назначены в период 1-3 года после трансплантации, 112 пациентам группы С – спустя более 3 лет после трансплантации сердца. Диагноз БКАПС ставился при наличии >30% стенозов в коронарных сосудах. К четырем годам после ТС частота выявления васкулопатии трансплантата в группе С была больше, чем в группах А и В (71, 22 и 32 пациента, или 63,4; 40,7; 51,6% соответственно) [65].

Holschermann et al. оценивали динамику тканевого фактора моноцитов и индикаторов коагуляции (D-димер, фибриноген, фрагменты протромбина 1+2 (F1+2) и тромбин-антитромбин) у 15 реципиентов сердечного трансплантата, которые получали симвастин 10 мг/сут. Спустя 7 дней после начала лечения активность тканевого фактора моноцитов снизилась со 195 (40-570) до 50 (10-330) ME/10⁶ клеток. Достоверная корреляция имела место между снижением исходной активности тканевого фактора и снижением уровня фибриногена [118].

Mehra et al. сравнивали эффект приема в течение года правастатина 20 мг/день у 24 реципиентов сердца или симвастатина 10 мг/день у 26 реципиентов, с результатами у 37 пациентов, не принимавших статины. В обеих группах у пациентов, принимавших статины, было выражено достоверное снижение степени тяжести отторжения, оцениваемой по результатам биопсии, в сравнении с группой без статинов ($0,74 \pm 0,04$ и $0,78 \pm 0,03$ против $0,96 \pm 0,05$ для правастатина, симвастатина и контроля соответственно, $p < 0,05$ для обеих групп в сравнении с контролем). У реципиентов, принимавших статины, была лучшая выживаемость (92 и 91% для симвастатина и правастатина против 80% у не принимавших статины, $p = 0,04$) [57, 96].

Wenke et al. сообщили о результатах 8-летнего проспективного исследования реципиентов после ТС. В сравнении с группой реципиентов, не принимавших статины, у пациентов на фоне приема этих препаратов было меньше случаев посттрансплантационной коронарной васкулопатии (59,5% и 88,6% соответственно) []. Позднее сообщалось о результатах уже 11-летнего наблюдения тех же пациентов. Сравнение групп, не принимавших статины и получающих статины, показало, что у последних было меньше случаев БКАПС (73,9% и 34,6% соответственно) и выше выживаемость (56,8% и 11,0% соответственно) через 11 лет после ТС [81, 123, 124].

В исследовании See et al. реципиентам сердечного трансплантата назначали аторвастатин 10-20 мг/день (12 больных) или обычную терапию без статинов (13 пациентов). Не было достоверных различий в исходном количестве повреждений коронарных артерий, выявляемых с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования: $4,3 \pm 1,0$ против $4,9 \pm 1,3$ соответственно. Через год после ТС в контрольной группе было большее число повреждений ($7,8 \pm 3,0$ против $5,7 \pm 1,8$ соответственно, $p = 0,04$) и больше новых или прогрессирующих повреждений ($4,2 \pm 1,8$ против $2,5 \pm 1,7$ соответственно, $p = 0,02$), чем в группе аторвастатина [66].

O'Rourke et al. назначали 52 пациентам в сроки 3 мес. – 12 лет после ТС флувастатин 40 мг/день, или плацебо (27 пациентов). Среди пациентов, не получавших статины, не обнаружено различий в средних значениях диаметра сегментов коронарных артерий, измеренных при коронароангиографии и при количественном анализе коронароангиограмм. Однако у пациентов, которым статины назначали в ранние (до 3 лет) сроки после трансплантации сердца, прогрессирование БКАПС при расчете количества поврежденных из 10 анализированных сегментов коронарных артерий было достоверно меньше [71].

Wu et al. провели анализ данных липидного регистра трансплантации сердца. В исследование включено 1186 пациентов, перенесших трансплантацию сердца. В сравнении с группой без статинов у пациентов, получающих статины, было меньше случаев смерти (13,7 против 4% соответственно) и фатального отторжения (7,2 и 2,4% соответственно). При мультивариантном Сох-регрессивном анализе установлена достоверная связь применения статинов с уменьшением риска смерти [129].

Stojanovic et al. исследовали 5-летние результаты трансплантации сердца у 91 пациента, получавшего правастатин, и у 37 не получавших. Гемодинамически значимые эпизоды отторжения произошли у 5 (5%) пациентов, получавших правастатин, и 4 (11%) пациентов группы контроля, т. е. имело место 50% снижение числа гемодинамически значимых эпизодов отторжения. Трех- и пятилетняя выживаемость в группе правастатина была выше, чем в контрольной группе (87 против 68% и 82 против 58% соответственно). Основываясь на ретроспективных наблюдениях, Stojanovic и соавт. пришли к заключению, что использование правастатина улучшает выживаемость, снижает риск БКАПС и развитие гемодинамически значимых эпизодов отторжения трансплантата в течение 5 лет после трансплантации [75, 134].

Lubitz et al. анализировали результаты 220 успешных трансплантаций сердца. При одновариантном анализе было установлено, что лечение статинами было независимым параметром, связанным со снижением смертности [82].

Результаты анализа, представленного Mahle и соавт., указали на положительный эффект статинов у детей после трансплантации сердца. Авторы упомянутого исследования продемонстрировали, что использование правастатина значительно снижало уровень холестерина и риск БКАПС [99].

Исследование, проведенное Grigioni и соавт., также отметило эффективность статинов в предотвращении БКАПС у реципиентов трансплантированного сердца [92]. Необходимо подчеркнуть, что нарушение миокардиальной перфузии при БКАПС значительно влияет на развитие отторжения трансплантата [62].

1.6. Нежелательные эффекты при приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Накопленный к настоящему времени опыт применения статинов показал, что препараты хорошо переносятся большей частью пациентов различного возраста, страдающих различными заболеваниями [10, 17, 70]. Возможные побочные эффекты статинов проявляются влиянием на скелетную мускулатуру и функцию печени. Статины могут стать причиной миопатии, миозита с последующим возможным развитием особенно грозного осложнения – рабдомиолиза, что, в свою очередь, может привести к острой почечной недостаточности. Риск повреждения скелетной мускулатуры выше у пациентов, принимающих препараты липофильных статинов (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), т.к. эти препараты обладают большей способностью пенетрировать в мышцы, нежели гидрофильные статины, такие как флувастатин, правастатин, розувастатин. Токсическое воздействие

лекарственных препаратов на печень может вызвать повышение активности трансаминаз в крови [92, 111, 113, 142].

Установлено, что влияние статинов на функцию печеночных клеток оказалось не столь драматичным, как это предполагалось первоначально. Увеличение в крови уровня печеночных изоферментов трансаминаз наблюдается у 0,5–2,0% пациентов фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, причем при назначении препаратов в больших дозах. Этот эффект всегда носит дозозависимый характер и исчезает при уменьшении дозы препаратов или при прекращении их приема. Даже смена одного препарата статина на другой может сопровождаться нормализацией уровня трансаминаз печени [114].

Другие описанные нежелательные явления включают аутоиммунные заболевания, нарушения ритма, нарушения проводимости, а также проявления дисфункции желудочно-кишечной и мочевыводящей систем разной степени тяжести [128]. Предрасположенность к развитию побочных эффектов отмечается у пациентов, получающих большие дозы статинов, пожилых, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты, метаболизирующиеся с участием системы цитохромов P450 3A4 (CYP3A4), которая ответственна за метаболизм некоторых препаратов статинов [50, 113].

1.7. Взаимодействие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с другими лекарственными препаратами

Лечение статинами совместно с ингибиторами фермента CYP3A4 (циклоспорин, макролиды, противогрибковые препараты, блокаторы кальциевых каналов, фибраты, ниацин, фсутаминофен) приводит к повышению риска токсического поражения печени и миопатии. Также отмечено взаимодействие статинов и препаратов, активирующих CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, дексаметазон), которые усиливают метаболизм

статинов и снижают их эффективность [52]. Неблагоприятные эффекты возникают чаще при лекарственном взаимодействии с липофильными статинами (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), метаболизирующихся преимущественно СУР3А4, нежели при применении гидрофильных статинов (флувастатин, правастатин, розувастатин), использующих иной метаболический путь [142]. Наиболее частые побочные эффекты возникают в результате взаимодействия между иммуносупрессантами (преимущественно циклоспорин) и статинами. Исследования показали, что совместное лечение статином и циклоспорином может повысить риск развития миозитов и рабдомиолиза, что связано с ингибирующим эффектом циклоспорина на систему цитохрома Р450 [107]. Также имеют место случаи возникновения рабдомиолиза у пациентов, получающих статины в сочетании с антигрибковым кетоконазолом [92]. Предполагается, что циклоспорин и гемфиброзил могут повысить концентрацию всех статинов, через механизмы независимые от цитохрома Р450. В этом случае, взаимодействие со статинами этих препаратов требует особенного внимания. В целях минимизации риска серьезных осложнений рекомендован мониторинг уровня трансаминаз и КФК в крови [142].

Эффект побочных действий может быть усилен при одновременном приеме клопидогреля или гемфиброзила, так как препараты всех этих групп метаболизируются с помощью ферментов цитохрома Р450. Добавление клопидогреля к переносимой комбинации циклоспорина и статинов может привести к повышению концентрации статинов в плазме из-за конкурентного связывания свободных рецепторов-мишеней. Подобный эффект не развивается при комбинации циклоспорина, клопидогреля и правастатина, так как последний препарат метаболизируется иным путем, без участия цитохрома Р450. Фибраты сами по себе ассоциируются с высоким риском рабдомиолиза на фоне иммуносупрессии циклоспорином, частота которого значительно возрастает при добавлении к фибратам статинов или других препаратов с возможным опасным лекарственным взаимодействием [135].

1.8. Заключение

Отдаленный прогноз больных после трансплантации сердца в первую очередь определяется особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимися отторжением трансплантата. Будучи максимальным в первые месяцы и снижаясь спустя год и более после операции, риск развития отторжения трансплантата сердца сохраняется пожизненно, что определяет необходимость в постоянном приеме иммуносупрессивной терапии, побочные эффекты действия которой оказывают негативное влияние на прогноз и качество жизни. В связи с высоким риском нежелательных лекарственных взаимодействий, при лечении реципиентов сердца стараются максимально избегать неоправданных назначений других лекарственных средств. Однако, в последние годы появились данные о том, что дополнительное профилактическое назначение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы благодаря не только их гиполипидемическому, но и иммуномодулирующему действию может способствовать снижению риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с трансплантированным сердцем.

На основании анализа опубликованных работ, посвященных патогенетическому и клиническому значению ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца, можно констатировать, что к настоящему времени множественные позитивные эффекты статинов обосновывают целесообразность их применения после трансплантации сердца в качестве дополнительного профилактического средства для снижения риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий и улучшения отдаленного прогноза.

Не будет преувеличением сказать, что во всех случаях эффективность и безопасность применения статинов показана только в небольших исследованиях, и до сих пор недостаточно охарактеризовано их

противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на основании оценки динамики биомаркеров воспаления и факторов роста.

Настоящее исследование включало следующие основные этапы.

Во-первых, охарактеризованы клинические и лабораторные данные у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца, и реципиентов сердца и оценены ближайшие клинические результаты трансплантации.

Во-вторых, оценены переносимость и безопасность применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на основании клинических данных и динамики биохимических показателей; проанализировано их влияние на уровень такролимуса в крови реципиентов сердца.

В-третьих, проанализированы показатели липидного профиля и оценен гиполипидемический эффект статинов у реципиентов сердца; охарактеризовано противовоспалительное и иммуномодулирующее действие статинов на основании оценки динамики С-реактивного белка, sCD40L, PlGF.

И наконец, оценено влияние статинов на риск развития нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов, включённых в исследование

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 322 пациентов, страдающих сердечной недостаточностью III ст., в возрасте от 12 до 74 ($46,6 \pm 1,5$) лет, из них 283 (87,9%) мужчин и 39 (12,1%) женщин, которым была проведена операция трансплантации сердца в период с января 2010 года по декабрь 2014 года. Все операции выполнены в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России.

Отбор больных, их обследование и лечение проводились в кардиологическом отделении (зав. отделением д.м.н., профессор РАН Шевченко А.О.), отделениях кардиохирургии №1 (зав. отделением д.м.н., профессор Саитгареев Р.Ш.), №2 (зав. отделением член-корреспондент РАН, профессор Шумаков Д.В.) и №3 (зав. отделением д.м.н. Захаревич В.М.). Трансплантация сердца выполнялась сотрудниками хирургических бригад (распределение согласно графику дежурств). Использованы бикавальная методика (63 трансплантации сердца), биатриальная методика (217 трансплантаций сердца) и модифицированная методика В.И. Шумакова (55 трансплантаций сердца).

В раннем послеоперационном периоде лечение проводилось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (зав. отделением д.м.н., профессор Попцов В.Н.).

В исследование не включались реципиенты сердца с наличием нежелательных событий (смерть, инсульт головного мозга, ретрансплантация сердца, реваскуляризация миокарда) в раннем послеоперационном периоде (до 4 недель после трансплантации сердца), реципиенты сердца, имеющие признаки почечной недостаточности (содержание креатинина в крови > 3 мг/дл) и печеночной недостаточности (лица с содержанием в крови уровней печеночных ферментов, превышающих референсные значения более чем втрое), инфекционные заболевания, заболевания щитовидной железы, а также

пациенты, принимающие циклоспорин в составе иммуносупрессивной терапии.

У 198 реципиентов (164 мужчин и 34 женщин, от 15 до 67 ($40,83 \pm 12,9$) лет) показанием к трансплантации сердца явилась дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 101 (98 мужчин и 3 женщины, от 28 до 74 ($55,26 \pm 8,06$) лет) – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 11 (6 мужчин и 5 женщин, от 24 до 73 ($45,3 \pm 14,66$) лет) пациентов была диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), у 9 – рестриктивная кардиомиопатия (РКМП). Характеристика реципиентов трансплантированного сердца, включенных в исследование, представлена в Таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика реципиентов трансплантированного сердца

Параметр	ДКМП	ИБС	ГКМП	РКМП
Количество пациентов, n	198	101	11	9
Возраст, лет диапазон вариаций ср. зн. \pm ст.откл.	от 12 до 67 $40,8 \pm 12,9$	от 28 до 74 $55,26 \pm 8,1$	от 24 до 73 $45,3 \pm 14,7$	от 21 до 63 $41,0 \pm 8,7$
Пол:				
мужчины	164	98	6	5
женщины	34	3	5	4

Все пациенты принимали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию двух перечисленных препаратов: ингибиторы кальциневрина (такролимус) и цитостатики (микофенолат мофетил или микофеноловая кислота), а также варьирующие дозы преднизолона перорально, в зависимости от сроков после операции и частоты эпизодов отторжения трансплантата.

2.2. Методы обследования пациентов

Все реципиенты проходили плановое обследование, включающее: сбор жалоб и анамнеза заболевания, клинический осмотр, термометрию, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Пациенты, находящиеся в листе ожидания, по неотложности выполнения трансплантации сердца в соответствии с принятым алгоритмом United Network for Organ Sharing (UNOS) распределены на 3 класса (статуса) – 1А, 1В, 2 (Таблица 2) [38].

Таблица 2.

Неотложность выполнения трансплантации сердца в соответствии с алгоритмом UNOS

Статус	Характеристика
1А	<p>Пациенты, находящиеся на механической поддержке кровообращения (лево- и/или правожелудочковый обход менее 30 дней, искусственное сердце, внутриаортальная баллонная контрпульсация, ЭКМО), сопровождающейся тромбоэмболическими, инфекционными осложнениями, угрожающими жизни желудочковыми аритмиями и техническими повреждениями систем механической поддержки кровообращения.</p> <p>Пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких, требующие применения в высоких дозах внутривенных негликозидных инотропных препаратов (добутамин более 7,5 мкг/кг/мин) либо применения нескольких инотропных препаратов.</p> <p>Пациенты, требующие непрерывного гемодинамического мониторинга (более 7 дней), с предполагаемым сроком жизни менее 7 дней, при регулярном переосвидетельствовании врачами каждые 7 дней.</p> <p>Подтверждение статуса 1А каждые 24 часа.</p>
1В	<p>Пациенты, находящиеся на лево- и/или правожелудочковой механической циркуляторной поддержке более 30 дней без осложнений и/или не требующие непрерывной инфузии негликозидных инотропных препаратов в терапевтических дозах.</p>
2	<p>Все другие пациенты в листе ожидания трансплантации сердца</p>

Неинвазивные методы диагностики включали: электрокардиографию в 12 отведениях, эхокардиографию, нагрузочную пробу, ультразвуковую доплерографию сосудов (в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики – зав. к.м.н. Тюняева И.Ю.). Подбор медикаментозной терапии осуществлялся под контролем лабораторных исследований: общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, коагулограммы, вирусологического и бактериологического исследования крови (в клинко-диагностической лаборатории – зав. к.м.н. Шмерко Н.П.).

В раннем послеоперационном периоде выполнение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) проводилось на 5-7 сутки после ТС, затем на 17-20 сутки после ТС. В последующем проводился контроль ЭМБ при плановом клинко-лабораторном обследовании или по показаниям. Верификацию острого клеточного отторжения производили на основании гистологического исследования образцов эндомиокардиальных биоптатов [28]. Степень клеточного отторжения трансплантированного сердца оценивали как по рекомендованной классификации ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), так и по используемой ранее Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF,1990) [106]. Иммуногистохимическое исследование эндомиокардиального биоптата осуществляли с оценкой фиксации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и C4d-фрагментов комплемента в стенках сосудов миокарда, методами прямой и непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах; результаты оценивали с учетом рекомендаций международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) 2005 года (в отделении клинической патологии – зав. к.м.н. Можейко Н.П.). Пациентам ежегодно или по показаниям проводилось коронароангиографическое исследование (в отделении рентген-диагностических методов лечения – зав. д.м.н., профессор МIRONKOV Б.Л.). При верификации наличия стенозов коронарных артерий оценивалась локализация поражения и степень сужения в каждой из ветвей коронарных артерий.

2.3. Исследование лабораторных показателей

Материалом для исследования концентрации провоспалительных биомаркеров являлась венозная кровь, забор которой производился утром натощак между 8 и 10 часами, до трансплантации сердца, в раннем послеоперационном периоде, а также при амбулаторных визитах. Для сбора крови использовались одноразовые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США) с добавлением ЭДТА. В дальнейшем кровь подвергалась центрифугированию в течение 10 мин при 2500 в минуту оборотах при комнатной температуре. Отделенная плазма была незамедлительно заморожена. Температура хранения образцов плазмы поддерживалась на отметке -20°C . В последующие несколько дней выполнялся лабораторный анализ (лаборатория клинической и экспериментальной биохимии, отдел регуляторных механизмов в трансплантологии – зав., д.м.н., профессор Шевченко О.П.).

Концентрацию **С-реактивного белка** определяли методом иммунотурбидиметрии с усилением частицами латекса при помощи наборов реагентов фирмы «DiaSys», Германия, в соответствии с инструкцией. Диапазон определяемых концентраций – 0,3-350 мг/л.

Измерение концентрации **плацентарного фактора роста (PIGF)** проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов («R&D», США), в соответствии с инструкцией.

Определение концентрации **sCD40L** в плазме крови проводили посредством так называемого «сэндвич» - метода иммуноферментного анализа: антитело + исследуемый образец + конъюгат. Использовались наборы реагентов «eBioscience» фирмы «Bender MedSystems», Австрия. Аналитическая чувствительность метода – 0,06 нг/мл. Диапазон определяемых концентраций составил от 0,03 до 3,98 нг/мл.

Анализ концентрации такролимуса в плазме крови реципиентов сердца

Измерение концентрации такролимуса в плазме крови проводили автоматизированным методом, используя анализатор ARCHИТЕСТ i2000 (Abbott, США) и набор реагентов ARCHИТЕСТ Tacrolimus Kit (Abbott, США) (в лаборатории иммунологического мониторинга – зав. к.м.н. Гичкун О.Е.). Диапазон измеряемой концентрации составляет от 0,3 до 30 нг/мл. Чувствительность метода – 0,27 нг/мл.

2.4. Оценка эффективности и безопасности статинов

Оценка эффективности и безопасности препаратов проводилась на основании регулярного клинического осмотра, наблюдения за клиническим состоянием пациентов, динамики биохимических показателей.

Реципиенты, включенные в исследование, были информированы о преимуществах лечения и о возможных побочных эффектах лекарственных препаратов. Оценка эффективности и безопасности проводилась на основании оценки уровня показателей активности печеночных трансаминаз, общего билирубина, КФК и липидного профиля. Чувствительными к терапии считали пациентов, имеющих исходную гиперхолестеринемию и/или повышенный уровень ЛПНП, ТГ, высокие показатели концентрации биомаркеров воспаления в крови, атеросклеротическое поражение коронарных артерий и частые эпизоды отторжения сердечного трансплантата в анамнезе, у которых на фоне приема препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы отмечалась нормализация показателей липидного профиля, снижение концентрации провоспалительных биомаркеров в крови, отсутствие прогрессирования васкулопатии, а также уменьшение числа внеплановых госпитализаций по поводу дисфункции сердечного трансплантата. Чувствительность определялась в процентном соотношении числа пациентов с истинно положительными результатами к суммарному количеству больных.

Были назначены клинические визиты пациентов через 2, 4 и 12 недель от начала лечения и в отдалённом периоде. В каждое посещение выполнялась аналитическая оценка, включающая определение уровня общего холестерина крови, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, общего билирубина, КФК и активность печеночных трансаминаз. Пациентов опрашивали о переносимости и наличии возможных побочных эффектов от принимаемого препарата.

Токсическое воздействие на печень определялось как повышение активности печеночных трансаминаз более чем в 3 раза от верхних границ референтных значений. Токсическое воздействие на мышечную ткань было классифицировано в соответствии с определениями Canadian Working Group [60].

1. Миалгия: мышечные симптомы с нормальным или умеренно повышенным уровнем КФК крови;

2. Умеренное повышение уровня КФК: асимптомное повышение уровня КФК более чем в 10 раз от нормальных показателей, миоглобинурия, почечная недостаточность, необходимость дегидратации;

3. Рабдомиолиз: мышечные симптомы и повышение уровня КФК более чем в 10 раз от нормальных показателей, миоглобинурия, почечная недостаточность, необходимость дегидратации.

2.5. Оценка отдаленного прогноза

Оценивалась выживаемость реципиентов сердца без нежелательных событий. В качестве нежелательных событий были приняты следующие: смерть от всех причин, злокачественные новообразования, ретрансплантация, реваскуляризация, инсульт головного мозга, внеплановая госпитализация в связи с дисфункцией трансплантата (клинические критерии: признаки болезни коронарных артерий и отторжение сердечного трансплантата).

2.6. Статическая обработка результатов исследования

По завершению сбора материала все данные были интегрированы в электронной таблице. Анализ и обработка данных производились на компьютере с помощью программного обеспечения *Microsoft Office Excel* и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов *IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США)*. В качестве критерия проверки нормальности выборки использовался критерий Шапиро-Уилка. Анализы результатов представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), верхней и нижней границ 95%-ого доверительного интервала (95% ДИ) для параметрических и в виде медианы и интерквартильного размаха для непараметрических переменных [34]. Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики: при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна-Уитни или Краскал-Уоллиса. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Для оценки выживаемости без нежелательных событий применялся метод регрессионного анализа выживаемости Каплана-Майера. Анализ выживаемости без нежелательных событий определяли с помощью логрангового (log-rank) критерия. Регрессионный анализ по Коксу был применен для расчета относительного риска развития нежелательных событий.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Результаты исследования основаны на данных, полученных при клиническом обследовании и последующем наблюдении 322 больных с терминальной сердечной недостаточностью, которым в период с января 2010 по декабрь 2014 года была выполнена ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС) в ФНЦТИО им. ак. В.И.Шумакова.

3.1. Клиническая характеристика реципиентов сердца, оперированных в ФНЦТИО им. ак. В.И.Шумакова в 2010-2014 гг.

Основным показанием для трансплантации сердца явилась терминальная декомпенсированная сердечная недостаточность IIБ-III стадии (по классификации Василенко-Стражеско), с выраженным ограничением физической активности (III-IV ф.к. по классификации NYHA) на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии и ожидаемой средней продолжительностью жизни, не превышающей 2 года. Расчет ожидаемой продолжительности жизни у больных терминальной сердечной недостаточностью производился с помощью Сиэттлской прогностической модели – SHFM [141].

В течение указанного периода времени в ФНЦТИО им. ак. В.И.Шумакова было выполнено 319 «первичных» ОТТС и 16 ретрансплантаций сердца. Основным заболеванием, определившим показания для первичной ОТТС, у 198 больных была генетически детерминированная, перипартальная или развившаяся в исходе инфекционного миокардита дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 101 больного – ИБС (постинфарктный кардиосклероз или ишемическая кардиомиопатия), в 11 случаях – гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), в 9 – рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) (Рисунок 3).

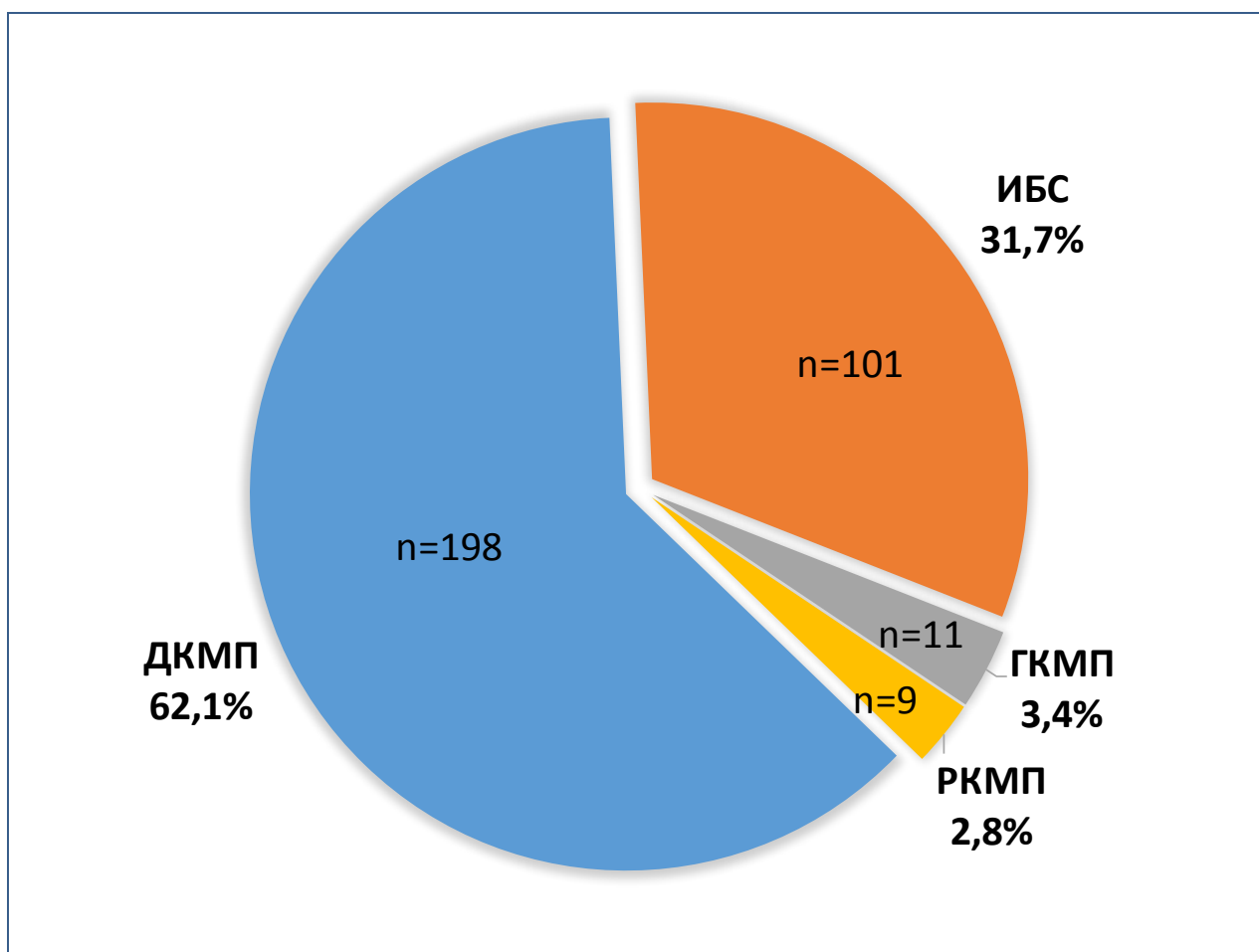


Рисунок 3. Основные заболевания, определившие показания к «первичной» ОТТС

*ДКМП - дилатационная кардиомиопатия,
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия
 РКМП - рестриктивная кардиомиопатия*

Среди 16 ретрансплантаций сердца 8 было выполнено в связи с первичной дисфункцией сердечного трансплантата в течение 1-9 суток после первой операции, 8 – в связи с развитием кардиопатии трансплантированного сердца вследствие болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) или отторжения сердечного трансплантата спустя 68-5240 суток после ОТТС (Рисунок 4).

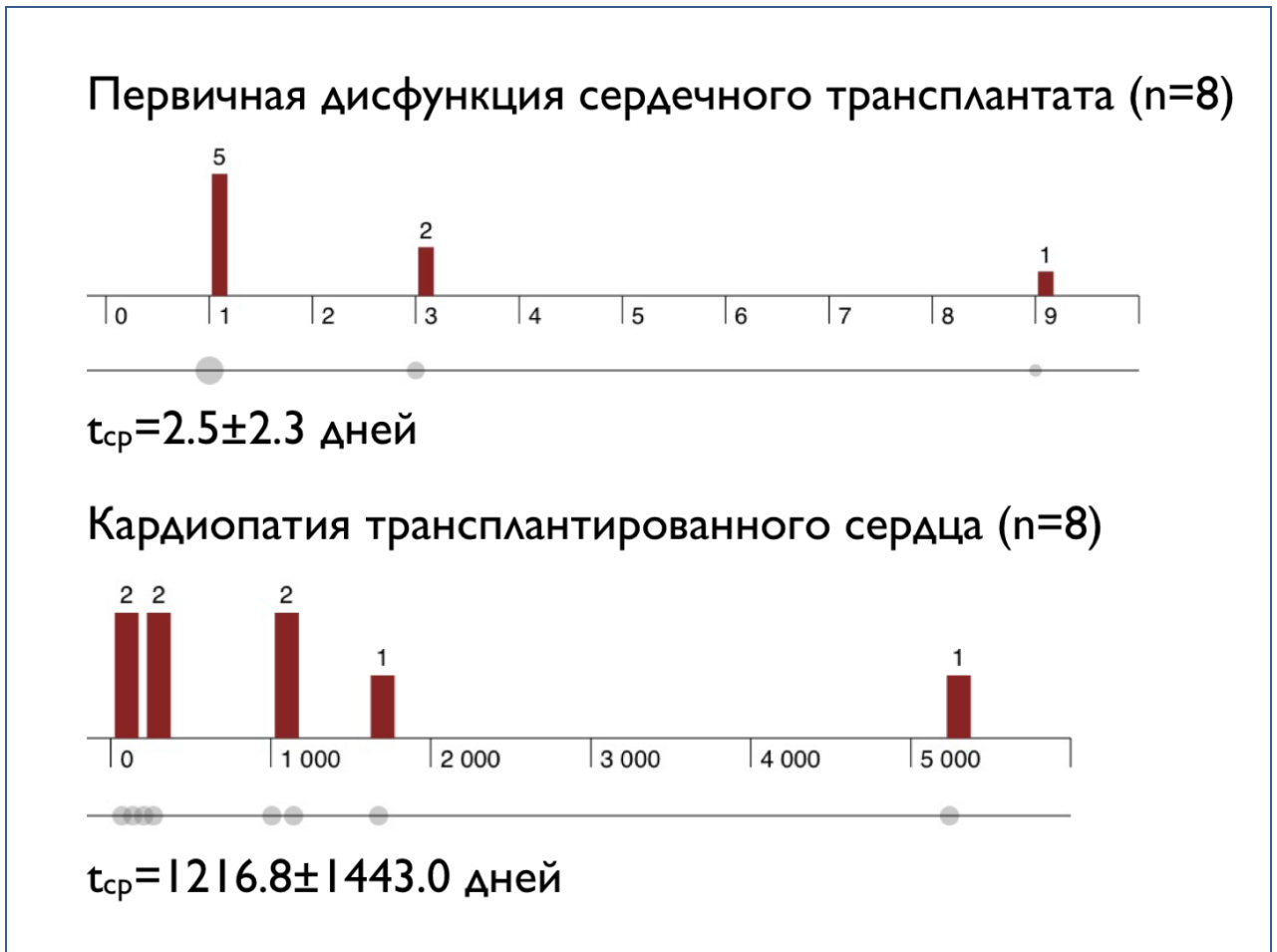


Рисунок 4. Сроки выполнения ретрансплантации сердца у реципиентов с первичной дисфункцией сердечного трансплантата и кардиопатией трансплантированного сердца

Трансплантация сердца выполнялась пациентам в возрасте от 12 до 74 лет (в среднем, 45.6 ± 1.5 лет) (Рисунок 5); среди них было 39 лиц женского пола и 283 – мужского пола.

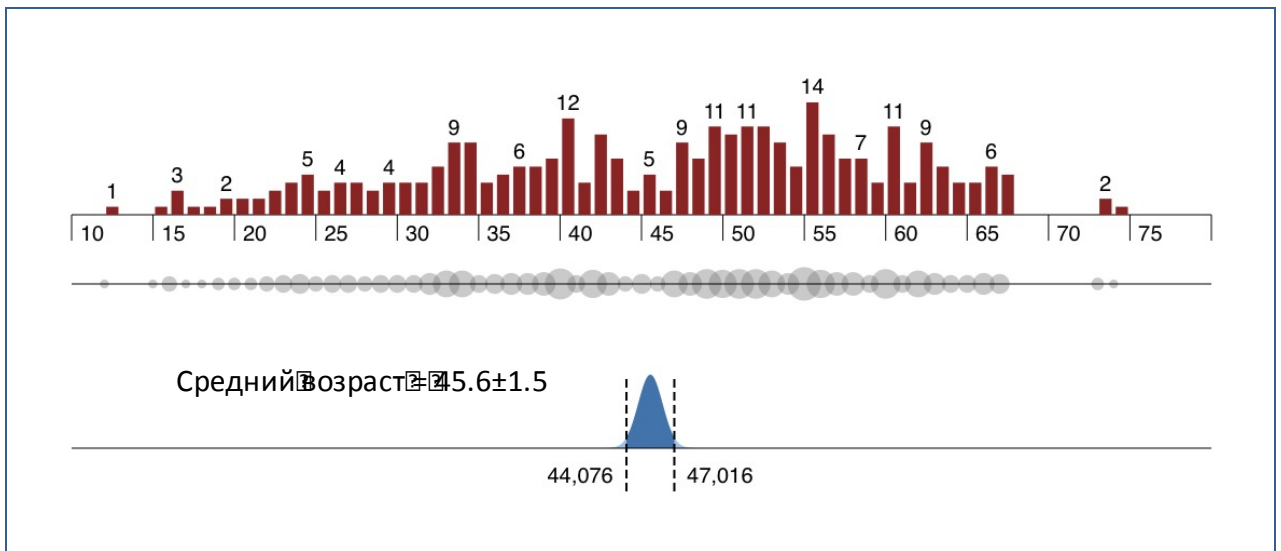


Рисунок 5. Распределение реципиентов сердца по возрасту (на момент операции ТС)

Средняя ожидаемая продолжительность жизни больных терминальной сердечной недостаточностью из листа ожидания, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца, была рассчитана с помощью Сиэттлской прогностической модели SHFM и составила 1.2 ± 0.6 лет. Терцили риска фатальных событий потенциальных реципиентов сердца в предоперационном периоде представлены на Рисунке 6.

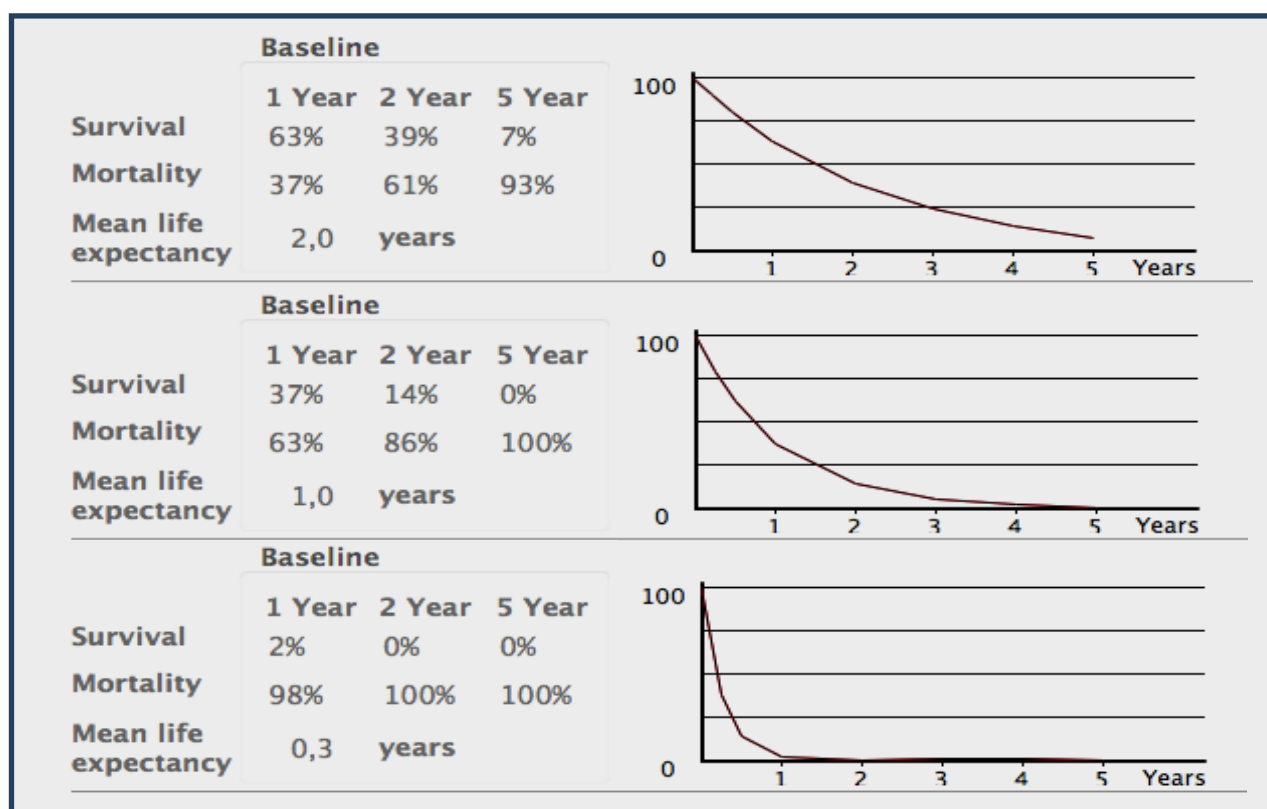


Рисунок 6. Терцили риска фатальных событий реципиентов сердца в предоперационном периоде, рассчитанные с помощью Сиэттлской прогностической модели – SHFM

В верхней части рисунка представлены данные подгруппы потенциальных реципиентов с относительным низким риском смерти. Средняя расчетная выживаемость у этих пациентов составляет 2 года, предполагаемая годовичная смертность – 37%. У пациентов среднего риска (средний фрагмент рисунка) средняя расчетная выживаемость составляет 1 год, предполагаемая расчетная годовичная смертность составляет 63%.

У пациентов с высоким риском смерти (нижняя часть рисунка) средняя расчетная выживаемость составила 0,3 года, расчетная годовичная смертность - 98%.

Для объективного определения очередности выполнения трансплантации сердца больные, находящиеся в листе ожидания, распределялись в соответствии с классификацией UNOS (Рисунок 7).

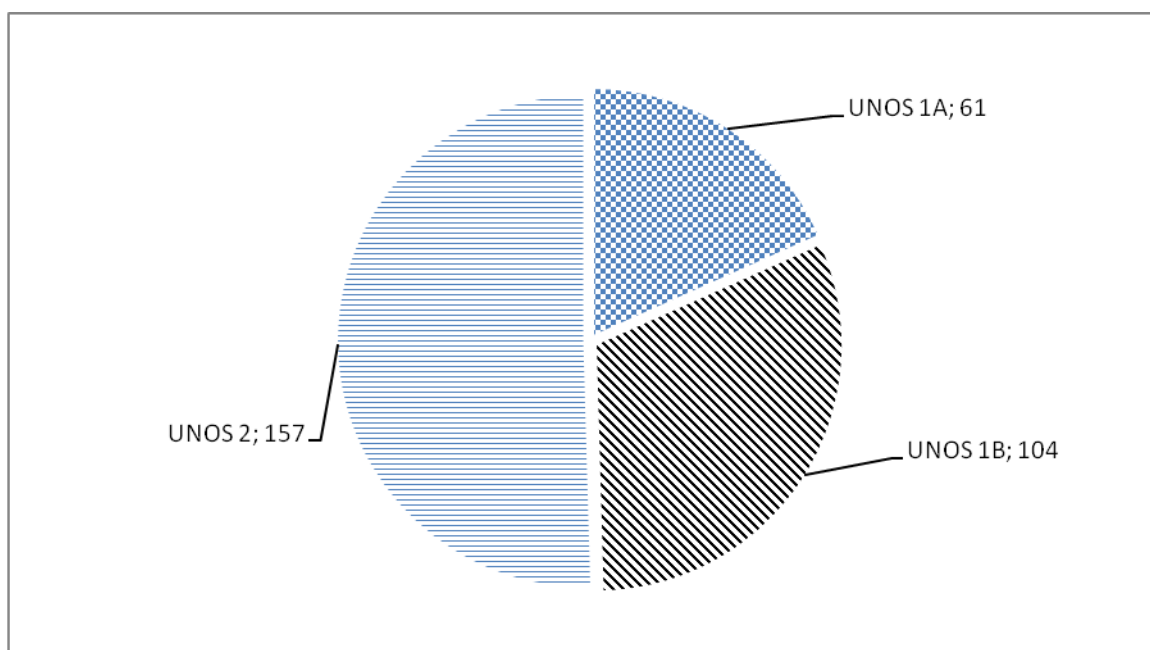


Рисунок 7. Распределение реципиентов сердца в соответствии с классификацией UNOS

В статусе UNOS 1A находился 61 пациент, ожидавший трансплантацию сердца, будучи госпитализированным в условиях ОРИТ. Данным пациентам по жизненным показаниям была имплантирована система бивентрикулярного обхода желудочков сердца, дополненная мембраной оксигенацией, или имплантирована система обхода левого желудочка: система механической поддержки кровообращения Incor (Berlin Hearts AG), Excor (Berlin Hearts AG) или отечественный носимый аппарат вспомогательного кровообращения АВК-Н. В статусе UNOS 1B находились 104 пациента, которым проводилась постоянная инфузия инотропных лекарственных средств (допамин и/или добутрекс); 157 пациентов находились в статусе UNOS 2. У этих пациентов субкомпенсация сердечной недостаточности была достигнута на фоне приема

пероральных лекарственных средств, включая сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства, диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также блокаторы антиминералокортикоидных рецепторов.

Подбор донорских органов осуществлялся с использованием критериев совместимости, включающих антропометрические данные, показатели гистосовместимости и совместимость по группе крови (AB0). Из 335 выполненных ОТТС, в 279 случаях группы крови по системе AB0 совпадали, в 48 случаях выполнялась разногруппная AB0-совместимая трансплантация донорского органа, в 8 случаях - AB0-несовместимая. В качестве донорских органов были использованы 335 сердец, изъятых у посмертных доноров с подтвержденной смертью головного мозга в соответствии с действующим на территории Российской Федерации законодательством.

Средний возраст посмертных доноров сердца составил $37,4 \pm 10,3$ лет, среди них было 258 лиц мужского и 77 лиц женского пола (Рисунок 8).

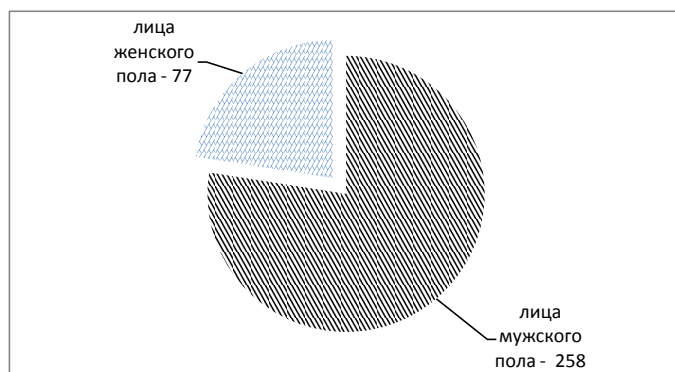


Рисунок 8. Распределение посмертных доноров сердца по полу

Черепно-мозговая травма явилась причиной смерти мозга в 218 случаях, острое нарушение мозгового кровообращения – в 92, иные причины – в 25 случаях (Рисунок 9).

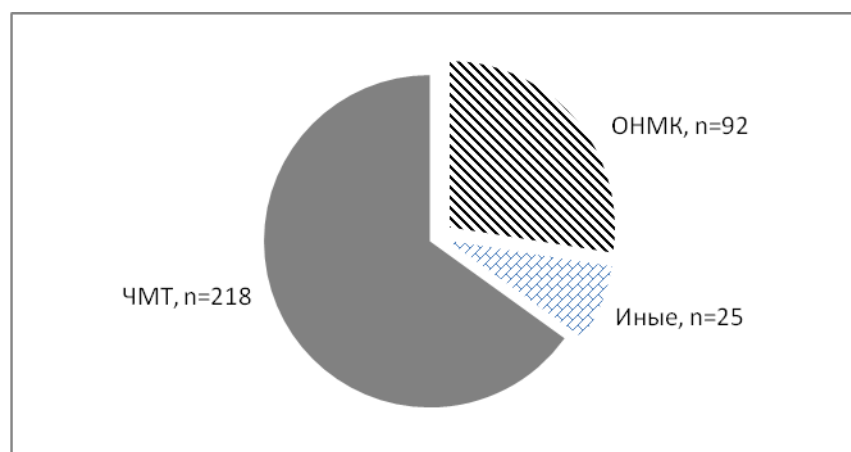


Рисунок 9. Причины смерти мозга у доноров сердца

Операция ортотопической трансплантации сердца выполнялась в последовательной очередности четырьмя бригадами хирургов (под руководством профессора, д.м.н. Сайтгареева Р.Ш., члена-корреспондента Российской Академии Наук, профессора, д.м.н. Шумакова Д.В., д.м.н. Захаревича В.М., к.м.н. Акопова Г.А.) с использованием одной из трех операционных методик – бикавальной, биатриальной или модифицированной Шумаковым В.И. методики ортотопической трансплантации сердца.

Среднее время ишемии трансплантата составило $161,75 \pm 60,55$ мин. Среднее время искусственного кровообращения составило $116,75 \pm 38,74$ мин. В раннем послеоперационном периоде пациенты находились в ОРИТ 6 ± 4 (от 3 до 16) суток, далее переводились в отделения кардиохирургии и кардиологии.

Всем реципиентам сердца назначалась индукционная иммуносупрессивная терапия специфическим антагонистом рецепторов к интерликину-2 базиликсимабом (на 1-е и 4-е сутки после ОТТС), а также базовая трехкомпонентная терапия, включающая ингибитор кальциневрина такролимус (целевая концентрация в течение первых 60 дней после ОТТС 10-15 мг/мл), антиметаболические средства (препараты микофеноловой кислоты) и глюкокортикостероиды (метилпреднизолон).

Первые эндомикардиальные биопсии (ЭМБ) и коронароангиографическое исследование выполнялись на 4-5 – 5-6 дни после оперативного вмешательства, и далее – по графику обследований, либо по показаниям.

Среди 322 больных, которым в период с января 2010 года по декабрь 2014 года была выполнена ОТТС, в течение первых четырех недель погибло 32 (9,9%) пациента.

У 68 реципиентов по результатам первой ЭМБ имело место острое клеточное отторжение 1А (60%), 1В (30%), 2 (0,5%), 3А (5%), 3В (4,5%). Гуморальное отторжение встречалось в 8 % случаев. Во всех случаях острое клеточное и антителоопосредованное отторжение было эффективно купировано. В случае бессимптомного клеточного отторжения 1А проводилась коррекция базовой иммуносупрессивной терапии. У пациентов с клеточным отторжением 2-3 степени проводилась терапия метилпреднизолоном по 1000 мг в течение 3-х суток. С целью лечения антителоопосредованного отторжения использовались методы элиминации антител: введение человеческого иммуноглобулина IgG, сеансы плазмафереза, а также введение моноклональных антител, обладающих специфичностью к CD20 антигенам В-лимфоцитов (ритуксимаб).

У 20 пациентов при выполнении ангиографического исследования были выявлены признаки трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, в связи с чем выполнялась эффективная полноценная реваскуляризация миокарда с положительным ангиографическим эффектом (кровоток в оперированном сосуде (TIMI3, отсутствие визуально определяемых клинически значимых стенозов в эпикардиальных артериях).

Длительность пребывания пациентов в отделении стационара составила $21,6 \pm 6,3$ дня (14-39 дней), пациенты выписывались под наблюдение врачебного персонала по месту жительства, находясь под постоянным контролем специалистов отделения кардиологии ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова. Дальнейший мониторинг состояния пациентов осуществлялся во время регулярных амбулаторных визитов (2-я, 4-я, 6-я недели после выписки из стационара, далее – каждые 4 недели в течение первых 6-ти месяцев, каждые 10-12 недель в течение второго полугодия, далее – не реже 2-х раз в год

пожизненно), регулярных плановых госпитализаций, которые обычно совпадали с графиком проведения ЭМБ, дистанционных консультаций с использованием телефонной или широкополосной систем связи (дистанционные консультации через сеть интернет).

3.2 Рандомизация и сравнительный анализ реципиентов сердца, включенных в группу сравнения и группу получающих статины

На 4-й неделе после трансплантации сердца пациентам, не имеющим противопоказаний, были назначены к терапии ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

В исследование не включались реципиенты сердца, у которых в течение первых четырёх недель после трансплантации сердца был летальный исход, имеющие признаки почечной недостаточности (содержание креатинина в крови > 3 мг/дл), пациенты которым была выполнена АВО-несовместимая трансплантация сердца, а также реципиенты, которые принимали циклоспорин в составе иммуносупрессивной терапии.

Из 290 реципиентов трансплантированного сердца, переживших 4 недели после оперативного вмешательства, критериям включения в исследование удовлетворяло 278 пациентов.

Изучение клинической эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) у реципиентов трансплантированного сердца соответствовало дизайну открытого рандомизированного проспективного исследования.

В качестве способа рандомизации использовался «метод конвертов», при помощи которого были сформированы две группы: основная, в которую были включены 71 пациент, и группа сравнения (207 пациентов). Клиническая характеристика обеих групп представлена в Таблице 3.

Таблица 3.

**Сравнительная характеристика реципиентов основной группы
и группы сравнения**

Показатель	Группа основная	Группа сравнения
Количество пациентов, n	71	207
Возраст, лет ср. зн. ± ст. откл. диапазон вариаций	45±13,2 от 20 до 74	46±13,4 от 18 до 73
Пол: мужчины, n (%)	58 (81,6%)	187 (90,3%)
Исходный диагноз, n (%): ДКМП ИБС ГКМП	46 (64,8%) 23 (32,4%) 2 (2,8%)	123 (59,4%)* 76 (36,7%)* 8 (3,9%)*
Табакокурение, n (%)	18 (25,4%)	42 (20,3%)*
Сахарный диабет, n (%)	11 (15,5%)	19 (9,2%)*
ОНМК в анамнезе	3 (4,2%)	11 (5,3%)*
Иммуносупрессия, n (%):		
ТК, МФК, метилпреднизолон (%)	30 (42,6%)	81 (39,1%)*
ТК, МФМ, метилпреднизолон (%)	41 (57,8%)	(60,9%)*

*—Для всех показателей различия между группами недостоверны ($p > 0,05$)

Как показал сравнительный анализ, достоверных различий по среднему возрасту, полу, процентному соотношению основных заболеваний, определивших показания для трансплантации сердца, доле пациентов с сахарным диабетом, курящих и перенесших ранее мозговой инсульт, выявлено не было.

Медикаментозная терапия, как принимаемая пациентами, так и назначаемая после выписки из стационара, также достоверно не отличались. Всем больным назначалась иммуносупрессивная терапия, включающая препараты такролимуса (условная концентрация лекарственного средства в крови 10-15 мг/мл в течение первых 66 дней, далее, при низком риске отторжения сердечного трансплантата, доза снижалась до 5 мг/мл через год после операции); микофеноловой кислоты (41 больной из основной группы (57,8%) и 126 больных из группы сравнения (60,9%) получали препарат микофенолата мофетила, остальные - микофеноловой кислотой, различия недостоверны), а также метилпреднизолона (в дозе от 2 до 4 мг в течение первого полугодия после ОТТС).

У всех больных сахарным диабетом 2-го типа - 11 (15,5%) больных в основной группе и 19 (9,7%) в группе сравнения, была достигнута компенсация на фоне приема пероральных гипогликемических средств, а также диеты.

У всех пациентов до рандомизации, выполнялись лабораторные исследования, включавшие как рутинные клинические показатели, характеризующие белковый, углеводный и липидный обмен, функцию почек и печени, так и уровни патогенетически значимых биохимических маркеров, характеризующих активность системы воспалительного ответа, костимуляции лимфоцитов (Таблица 4).

Сравнительный анализ рутинных клинических биохимических показателей показал, что достоверных различий в уровнях глюкозы, общего белка, общего билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, мочевины, креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, а также триглицеридов в основной группе и группе сравнения не отмечалось.

Таблица 4.

Сравнительный анализ рутинных клинических биохимических показателей реципиентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,1	6,0±1,4
Общий белок, г/м	65±7,8	68±7,4
Общий билирубин, мкмоль/л	16,9±11,0	14,4±6,6
АлТ, Ед/л	31,0±16,3	28,9±16,6
АсТ, Ед/л	19,9±8,7	19,7±10,5
Мочевина, ммоль/л	6,6±0,8	6,0±0,9
Креатинин, мкмоль/л	112±14,0	118±14,6
ОХс, ммоль/л	5,0±1,4	4,8±1,3
ХсЛПНП, ммоль/л	2,6±1,1	2,4±0,8
ХсЛПВП, ммоль/л	1,5±0,5	1,5±0,7
ТГ, ммоль/л	1,2±0,6	1,0±0,2

Для всех показателей различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$)

В Таблице 5 представлены средние значения содержания С-реактивного белка, растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) и плацентарного фактора роста PlGF.

Таблица 5.

Результаты определения содержания в крови С-реактивного белка, sCD40L и PlGF

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
СРБ, мг/л	11,4±3,3	12,5±2,9
sCD40L, нг/мл	6,6±4,2	7,2±5,0
PlGF, нг/мл	15,2±4,8	16,74±4,6

Для всех показателей различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$)

Сравнительный анализ показал отсутствие статистически достоверных различий в средних уровнях С-реактивного белка, растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) и плацентарного фактора роста PlGF.

Средний период времени после операции трансплантации сердца до рандомизации составил $34,5 \pm 5,8$ дней. В течение этого периода времени было выполнено, в среднем, $3,2 \pm 1,4$ эндомикардиальных биопсии у одного пациента. Среди 278 больных, включенных в исследование, при первой эндомикардиальной биопсии, которая выполнялась на 4-7 сутки после операции ОТТС, у 52 (18.7%) были выявлены признаки острого клеточного отторжения (ОКО): 1А степени – у 43 пациентов, 1В степени – у 4 и 3А степени – у 5 (1,8%) пациентов. Антителоопосредованное отторжение (АОО) сердечного трансплантата при первичной биопсии было выявлено у 17 (6.1%) лиц, среди которых у 7 пациентов острое антителоопосредованное отторжение сочеталось с острым клеточным отторжением (Рисунок 8).

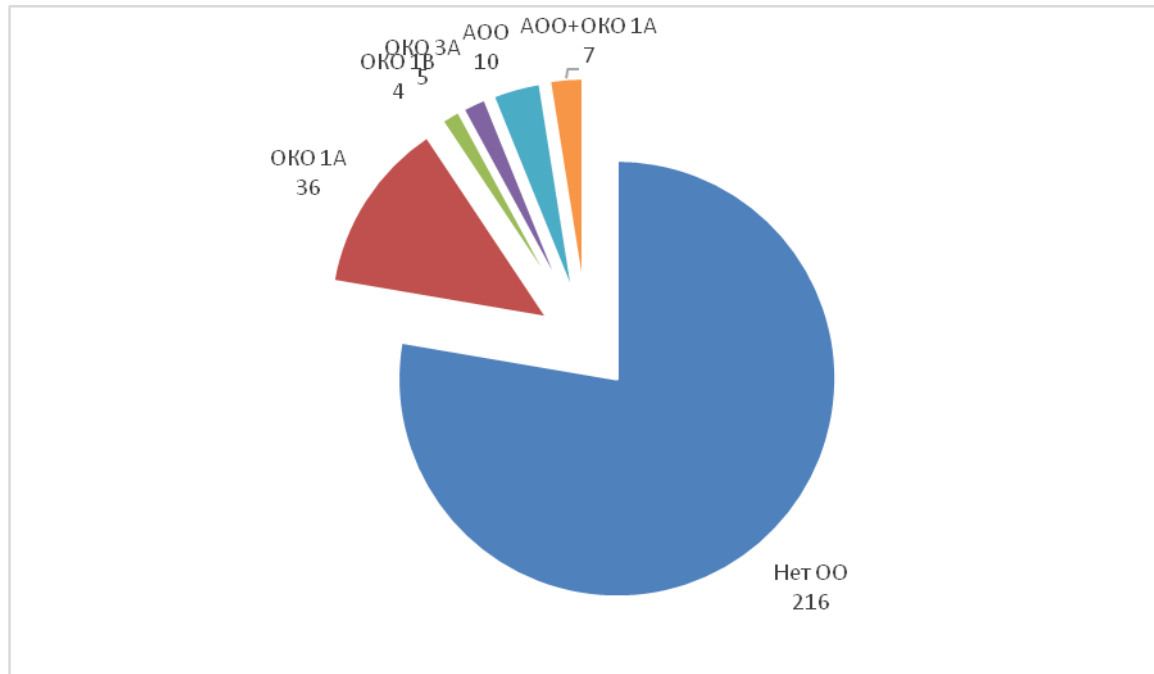


Рисунок 8. Результаты первичной эндомикардиальной биопсии у 278 пациентов, включенных в исследование
 ОКО – острое клеточное отторжение; АОО – острое антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата.

У больных с изолированным острым клеточным отторжением сердечного трансплантата 1А и 1Б степени дополнительных назначений не производилось, отторжение было купировано на фоне коррекции доз лекарственных средств, входящих в состав базовой иммуносупрессивной терапии и у всех при повторной эндомикардиальной биопсии признаков отторжения сердечного трансплантата выявлено не было.

Семнадцати реципиентам сердца с признаками острого антителопосредованного отторжения назначались препараты нормального иммуноглобулина IgG человека, проводились сеансы плазмафереза, трем пациентам потребовалось введение ритуксимаба. Ко времени рандомизации ни у кого из пациентов не было признаков отторжения трансплантата сердца (пациенты с хроническим отторжением сердечного трансплантата в исследование не включались).

Всем пациентам, помимо эндомикардиальной биопсии, на 4-7 сут после операции ТС выполнялось коронароангиографическое исследование. У 204 (73,4%) реципиентов сердца диагностически значимых изменений в коронарных артериях сердечного трансплантата выявлено не было, у 18 (6,5%) – при неизмененных коронарных артериях отмечалось замедление элиминации контраста (кровоток TIMI 1-2), у 33 (11,9%) – признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий без гемодинамически значимых стенозов (<50% просвета артерии), у 23 (8,2%) – гемодинамически значимые стенозы (суживающие просвет артерии более чем на 50%) в одной и более коронарных артериях с референсным диаметром более 2,5 мм (Рисунок 9).

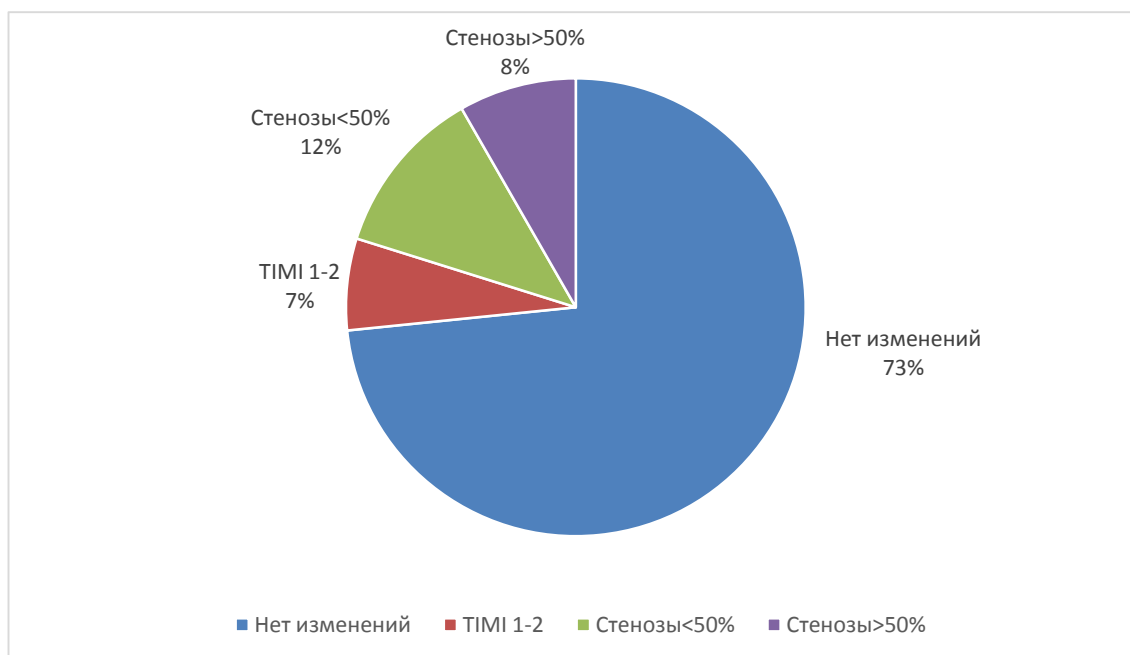


Рисунок 9. Результаты первичного коронароангиографического исследования у реципиентов трансплантированного сердца

Всем пациентам с признаками гемодинамически значимых стенозов в эпикардальных артериях была выполнена чрескожная ангиопластика пораженных сегментов с удовлетворительным ангиографическим результатом (отсутствие значимого резидуального стеноза, кровотока TIMI 2-3).

После рандомизации оказалось, что при первичной эндомиокардиальной биопсии признаки острого отторжения сердечного трансплантата были выявлены у 21 пациента (29,6%) из основной группы, и 43 (20,8%) – из группы сравнения. При проведении первичного коронароангиографического исследования признаки патологических изменений были выявлены у 25 (35,2%) пациентов основной группы и 49 (23,7%) пациентов группы сравнения. В обоих случаях сравнительный анализ не выявил достоверных различий между группами ($p=0,021$ и $p=0,052$, соответственно) – Таблицы 6, 7.

Таблица 6.

Патологические изменения, выявленные в миокарде трансплантата при первичной эндомиокардиальной биопсии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=71)	Группа сравнения (n=207)
ОКО 1А	14 (19,7%)	29 (14,0%)*
ОКО 1В	2 (2,8%)	2 (1,0%)*
АОО	2 (2,8%)	5 (2,4%)*
АОО+ОКО 1А	3 (4,2%)	7 (3,4%)*

*–Для всех показателей различия между группами статистически недостоверны ($p>0,05$); Сокращения: ОКО – острое клеточное отторжение сердечного трансплантата; АОО – острое антителопосредованное отторжение сердечного трансплантата

Таблица 7.

Патологические изменения, выявленные при первичном коронароангиографическом исследовании у реципиентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=71)	Группа сравнения (n=207)
ТІМІ 1-2	4 (5,6%)	14 (6,8%)*
Стенозы<50%	13 (18,3%)	20 (9,7%)*
Стенозы>50%	8 (11,3%)	15 (7,3%)*

*–Для всех показателей различия между группами статистически недостоверны ($p>0,05$); Сокращения: ТІМІ – количественный показатель, характеризующий скорость коронарного кровотока, впервые примененный в одноименном исследовании ТІМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

Таким образом, в период с января 2010 года по декабрь 2014 года в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова было выполнено 335 операций ортотопической трансплантации сердца 322 больным с терминальной сердечной недостаточностью, из которых 278 удовлетворяли критериям включения в исследование. После рандомизации в основную группу и группу сравнения было включено 71 и 207 реципиентов трансплантированного сердца, соответственно. Достоверных различий между группами в антропометрических, демографических, клинических и лабораторных показателях выявлено не было, что свидетельствует об однородности сформированных групп и возможности проведения проспективного сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО И ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КОА РЕДУКТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМ СЕРДЦЕМ

Настоящий раздел диссертации посвящен изучению безопасности применения статинов у реципиентов трансплантированного сердца и их влияния на показатели липидного обмена и биомаркеры воспаления, неоангиогенеза и костимуляции лимфоцитов.

Главной отличительной чертой реципиентов пересаженного сердца, определяющей актуальность поставленной задачи, является необходимость пожизненного приема этими пациентами комбинированной иммуносупрессивной терапии, включающей лекарственные средства, обладающие узким терапевтическим диапазоном и способные оказывать неблагоприятное влияние на обмен липидов и углеводов. При назначении любых лекарственных средств, дополнительно к иммуносупрессивной терапии, может наблюдаться изменение фармакодинамики ингибитора кальциневрина такролимуса, уменьшение концентрации которого в крови сопровождается повышением риска отторжения трансплантата, а увеличение - повышением риска инфекционных осложнений, нарушения функции почек, нервной системы, развития артериальной гипертензии, сахарного диабета и пр. С другой стороны, целесообразность добавления препаратов статинов к назначениям у реципиентов трансплантированного сердца определяется их потенциальным благоприятным влиянием на риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

4.1 Сравнительная характеристика пациентов основной группы, принимающих разные препараты ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы

Из числа пациентов, составивших основную группу, 21 пациент принимали аторвастатин 10 мг в сутки, 11 пациентов симвастатин 20 мг в сутки, 39 пациентов - розувастатин 5 мг в сутки. Все пациенты и родственники пациентов были информированы о побочных действиях препаратов.

Сравнительная клиническая характеристика групп пациентов, принимавших различные препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, представлена в Таблице 8.

Таблица 8.

Сравнительная характеристика реципиентов основной группы, принимающих различные препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Показатель	Аторвастатин	Симвастатин	Розувастатин
Количество пациентов	21	11	39
Исходный диагноз:			
ДКМП	9 (52,9%)	11 (73,3%)	26 (66,7%)
ИБС	8 (47,1%)	4 (26,7%)	11 (28,2%)
ГКМП	0	0	2 (5,13%)
Пол: мужчины (%)	16 (94,1%)	14 (93,3%)	28 (71,8%)
Возраст, годы диапазон вариаций ср. зн. ± ст. откл.	от 19 до 64 47±13,8	от 28 до 67 44,6±11,9	от 17 до 74 45±13,6
Курение (%)	5 (29,4%)	4 (26,7%)	9 (23,1%)
Сахарный диабет (%)	3 (17,7%)	5 (33,3%)	3 (7,7%)
Иммуносупрессия:			
ТК, МФК, метилпреднизолон (%)	8 (47,1%)	7 (46,7%)	15 (38,5%)
ТК, МФМ, метилпреднизолон (%)	9 (52,9%)	8 (53,3%)	24 (61,5%)

Группа пациентов, принимающих розувастатин, включает большее количество пациентов (39), нежели аторвастатин (21) и симвастатин (11). Больных с исходным диагнозом ИБС относительно больше в группе лечения аторвастатином (47,1%), чем в группе лечения симвастатином (26,7%) и розувастатином (28,2%), с диагнозом ДКМП – в группе лечения симвастатином (73,3%). По возрастным параметрам, полу, курению, наличию артериальной гипертензии пациенты существенно не отличаются во всех трех группах. В группе, принимающей розувастатин, пациентов с сопутствующим сахарным диабетом оказалось меньше (7,7%), по сравнению с группой лечения аторвастатином (17,7%) и симвастатином (33,3%). По схеме получаемой иммуносупрессивной терапии пациенты не отличались.

В Таблице 9 представлена сравнительная биохимическая характеристика групп реципиентов, принимающих разные препараты статинов. Представлены средние величины лабораторных показателей, измеренных до начала лечения.

Таблица 9.

Сравнительная биохимическая характеристика групп реципиентов, принимающих разные препараты статинов

Показатель	Аторвастатин	Симвастатин	Розувастатин
ОХС, ммоль/л	5,5±1,4	4,7±0,6	4,72±1,6
ЛПНП, ммоль/л	2,6±1,3	2,6±0,4	2,59±1,2
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,6	1,14±0,3	1,59±0,4
ТГ, ммоль/л	1,1±0,8	1,5±0,3	1,1±0,5
Общий билирубин, мкмоль/л	16,6±6,0	17,3±5,0	15,7±5,4
АЛТ, Ед/л	30, 9±15,8	27,7±13,7	33,5±12,3
АСТ, Ед/л	22,1±9,4	16,1±8,4	19,1±7,9

Как видно из представленной таблицы, исходный показатель уровня общего холестерина в крови несколько выше среди пациентов, принимающих аторвастатин (5,5±1,4), нежели в группах лечения симвастатином (4,7±0,6) и розувастатином (4,7±1,6). Однако это различие носит характер тенденции и статистически недостоверно ($p > 0,05$ при сравнении с обеими группами). Показатели концентрации липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов в крови во всех трех группах не превысили референтные значения и не различались между собой. Исходные уровни общего билирубина в крови во всех трех группах были сопоставимы. Значения активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) находились в пределах референтных величин.

Дизайн исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы у реципиентов трансплантированного сердца представлен на Рисунке 10.

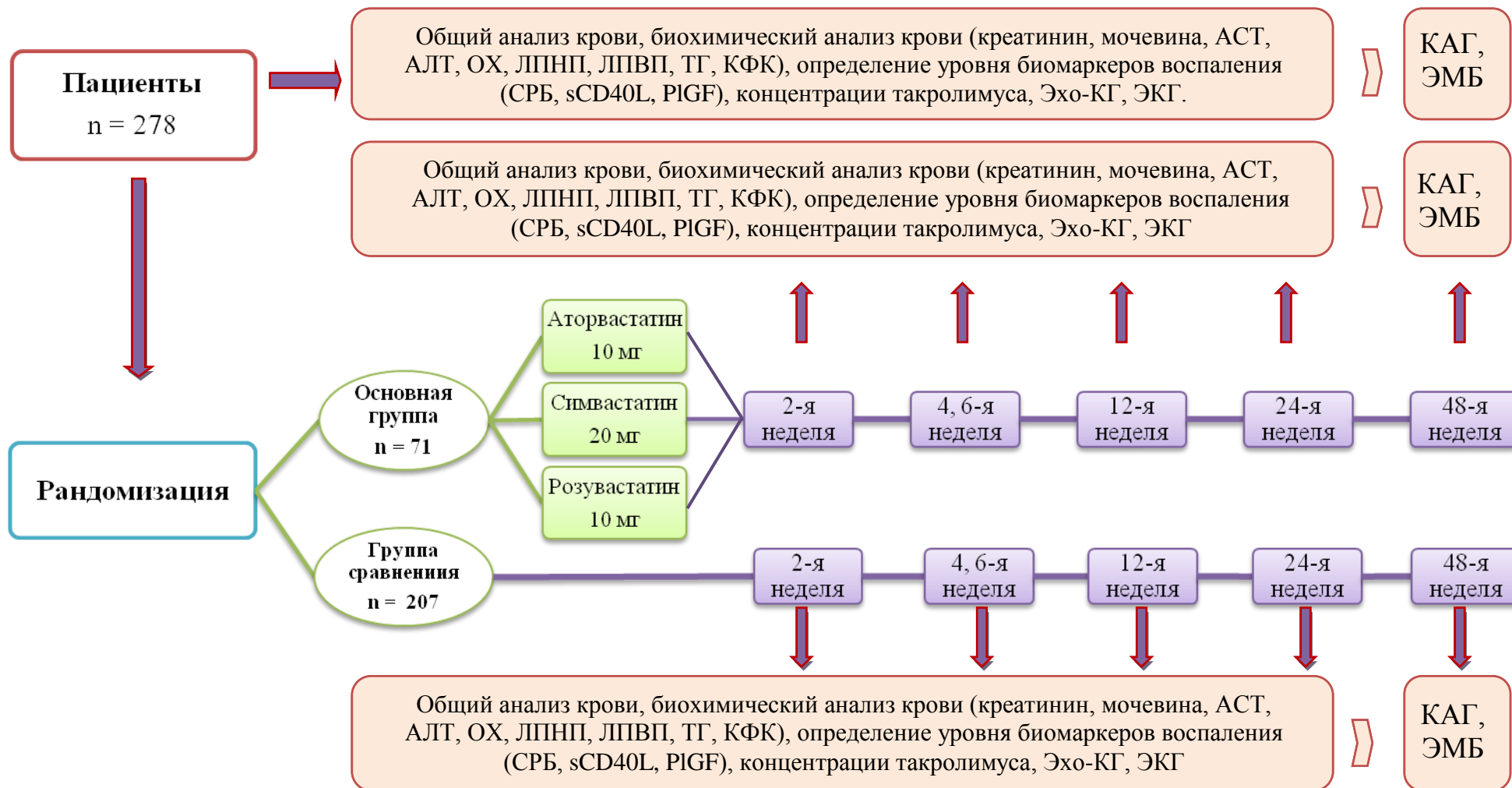


Рисунок 10. Дизайн исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы

4.2 Оценка безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы

При каждом визите проводилась оценка состояния пациента, включающая сбор жалоб, физикальный осмотр, измерение АД и ЧСС, лабораторные методы исследования, такие как общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, общий билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, ГГТ, ЩФ, С-реактивный белок, провоспалительные биомаркеры), коагулограмма, концентрация такролимуса в крови, а также инструментальные методы диагностики (Эхо-КГ, ЭКГ). В плановом порядке через пол года, затем через год или по экстренным показаниям проводилась эндомиокардиальная биопсия и коронарография.

Оценка безопасности применения статинов проводилась по результатам промежуточных обследований на 2, 4, 6 и 12 неделе после начала терапии и в отдаленные сроки после трансплантации сердца (Таблица 10).

Таблица 10.

График плановых обследований реципиентов сердца при амбулаторных визитах и госпитализации

Исследование	Периодичность
Общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, КФК), концентрации такролимуса в крови	2, 4, 6, 12, 24, 48 неделя после трансплантации сердца
Эхо-КГ, ЭКГ	2, 4, 6, 12, 24, 48 неделя после трансплантации сердца
КАГ, ЭМБ	Ежегодно, либо по показаниям

В Таблице 11 представлена динамика биохимических показателей реципиентов сердца, принимающих статины (основная группа).

Таблица 11.

Динамика биохимических показателей у реципиентов сердца, принимающих препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

	Общ.билирубин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л
Исходное значение	16,87±10,98	30,98±16,26	19,85±8,72
Через 2 недели	11,74±4,75	24,71±13,26	22,36±12,50
Через 4 недели	12,28±4,38	19,13±8,47	22,86±12,38
Через 12 недель	11,38±3,59	19,90±12,49	19,00±4,96
Через 24 недели	13,29±6,39	24,40±15,54	19,27±7,23
Через 48 недель	11,44±3,12	22,92±13,13	23,02±9,02

p>0,05 при сравнении с исходными показателями

В Таблице 12 представлена динамика биохимических показателей реципиентов сердца, не принимающих статины (группа сравнения).

Таблица 12.

Динамика биохимических показателей у реципиентов сердца, не принимающих препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

	Общ.билирубин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л
Исходное значение	14,42±6,64	28,86±16,57	19,74±10,48
Через 2 недели	10,82±3,30	20,79±11,25	22,10±9,71
Через 4 недели	11,92±4,05	20,07±10,35	19,69±5,3
Через 12 недель	10,80±3,29	20,78±18,31	20,90±9,56
Через 24 недели	12,98±8,15	23,72±13,00	25,48±8,50
Через 48 недель	11,15±6,05	20,07±10,36	19,95±10,74

p>0,05 при сравнении с исходными показателями

За период исследования отмечался один случай появления миалгии у пациента, принимающего препарат розувастатин в течение 3-х месяцев, не сопровождающийся повышением печеночных трансаминаз и КФК. После отмены препарата миалгия сохранялась. Впоследствии выяснилось, что генез миалгии не был связан с приемом данной группы препаратов. Случай развития миалгии у реципиента на фоне приема розувастатина описан ниже в клиническом примере.

Клинический пример.

В качестве примера приводим случай реципиента трансплантированного сердца П-н, 68 лет, у которого трансплантация сердца была выполнена в связи с декомпенсацией терминальной сердечной недостаточности, развившейся на фоне ДКМП. Послеоперационный период – без осложнений. Признаков трансмиссивного атеросклероза не было. Спустя 12 недель после назначения розувастатина 5 мг появились жалобы на болезненность в икроножных мышцах, мышцах верхнего плечевого пояса. В связи с этим был отменен прием препарата. Результаты лабораторных данных представлены в Таблице 13.

Таблица 13.

Результаты лабораторных данных реципиента с трансплантированным сердцем П-н

Показатель	До начала приема розувастатина	2 недели	4 недели	12 недель	24 недели
Розувастатин, мг/сутки	0	5	5	5	0
АЛТ, Ед/л	20,25	18,30	28,61	30,01	25,72
АСТ, Ед/л	27,16	25,05	33,43	36,97	29,85
КФК, Ед/л	101	106	124	137	115
ГГТ, Ед/л	12,3	15,6	30,0	34,8	18,5
Такролимус, нг/мл	8,4	7,6	7,8	8,1	7,5
Выраженность миалгии	-	-	-	++	++

Как указано в таблице, у пациента на 12-й неделе приема розувастатина появилась миалгия, в связи с чем препарат был отменен, при этом не отмечалось значимого увеличения активности печеночных ферментов. После отмены препарата миалгия длительно сохранялась, болевые ощущения в мышцах эпизодически купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов перорально, других клинически значимых отклонений в физическом, клиническом статусе, лабораторных показателях, данных инструментальных обследований и функциональных исследований не отмечалось. Данный случай развития миалгии у пациента, принимавшего розувастатин, не был расценен как статин-индуцированная миопатия, однако, в дальнейшем от приема розувастатина было решено воздержаться (по причине личного неприятия пациента).

4.3. Анализ влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на уровень такролимуса крови

Концентрация такролимуса в крови у пациентов определялась до назначения препарата статинов, на 2-й, 4-й, 12-й, 24-й и 48-й неделе после начала приема препарата. Динамика уровня концентрации такролимуса в крови пациентов на фоне терапии статинами отображена на Рисунке 11.

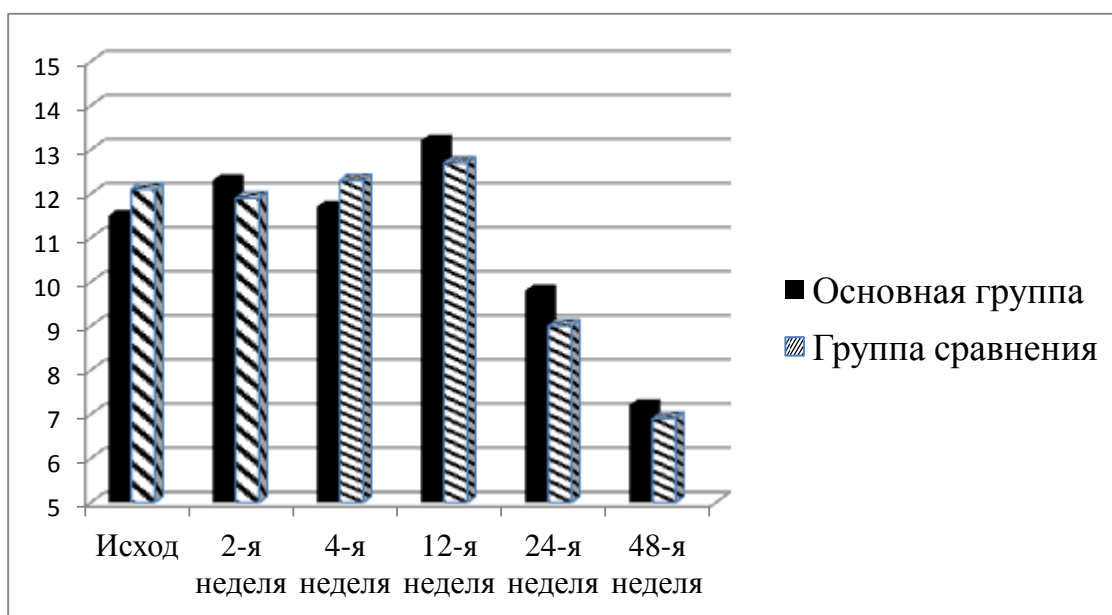


Рисунок 11. Динамика концентраций такролимуса у реципиентов сердца в основной группе и группе сравнения

Как видно из рисунка, концентрация такролимуса в крови у пациентов основной группы, принимающих статины, и пациентов группы сравнения статистически не различалась в течение всего длительного периода 48 недель наблюдения.

4.4. Анализ гиполипидемического эффекта ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

При включении пациентов в исследование по эффективности и безопасности препаратов ГМГ-КоА-редуктазы и их разделении на основную группу, получающих препараты статинов, и группу сравнения не было выявлено достоверных различий в биохимических показателях, отражающих состояние обмена липидов (таблица 5, глава 3): уровня общего холестерина ($5,0 \pm 1,4$ и $4,8 \pm 1,3$ ммоль/л, соответственно, $p > 0,05$); холестерина липопротеинов низкой плотности ($2,6 \pm 1,1$ и $2,4 \pm 0,8$ ммоль/л, соответственно, $p > 0,05$), холестерина липопротеинов высокой плотности ($1,5 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,7$ ммоль/л, соответственно, $p > 0,05$), триглицеридов ($1,2 \pm 0,6$ и $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л, соответственно, $p > 0,05$).

В Таблице 14 представлена динамика показателей обмена липидов у реципиентов сердца, получающих препараты статинов.

Таблица 14.

Динамика показателей обмена липидов у реципиентов сердца, принимающих препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Показатель Время исследования	ОХс, оль/л	Хс ЛПНП, оль/л	Хс ЛПВП, оль/л	ТГ, оль/л
Исходное значение	$5,0 \pm 1,4$	$2,6 \pm 1,1$	$1,5 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,6$
Через 2 недели	$4,9 \pm 1,1$	$2,5 \pm 1,0$	$1,5 \pm 0,6$	$1,3 \pm 0,5$
Через 4 недели	$4,4 \pm 0,9^*$	$2,1 \pm 1,0^*$	$1,5 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,5$
Через 6 недель	$4,4 \pm 0,8^*$	$2,0 \pm 0,8^*$	$1,6 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,6$
Через 12 недель	$4,2 \pm 1,0^*$	$2,0 \pm 1,0^*$	$1,6 \pm 0,8$	$1,1 \pm 0,7$
Через 24 недели	$4,3 \pm 0,8^*$	$1,9 \pm 1,0^*$	$1,6 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,6$
Через 48 недель	$4,3 \pm 0,6^*$	$1,8 \pm 0,5^*$	$1,7 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,6$

** $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем*

В первые недели после назначения препаратов статинов достоверных изменений уровней указанных показателей не наблюдалось.

На фоне приема препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов через 4-6 недель отмечалось статистически значимое снижение среднего уровня Охс на 13%, а также ХсЛПНП на 23%. Уровни ХсЛПВП и триглицеридов достоверно не изменились. В группе сравнения достоверных изменений указанных показателей не выявлено (Таблица 15).

Таблица 15.

Динамика показателей обмена липидов у реципиентов сердца, не принимающих препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Показатель Время исследования	Охс, ммоль/л	Хс ЛПНП, ммоль/л	Хс ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Исходное значение	4,8±1,3	2,4±0,8	1,5±0,7	1,0±0,2
Через 2 недели	5,3±0,9	2,4±1,1	1,5±0,5	1,0±0,3
Через 4 недели	5,2±1,0	2,5±0,9	1,4±0,7	1,1±0,3
Через 6 недель	5,1±1,0	2,6±0,8	1,4±0,6	1,2±0,4
Через 12 недель	5,0±0,9	2,7±0,9	1,5±0,6	1,3±0,4
Через 24 недели	5,0±0,7	2,7±1,0	1,4±0,7	1,3±0,3
Через 48 недель	5,1±0,7	2,9±0,8	1,3±0,7	1,4±0,4

Для всех показателей различия с исходным уровнем статистически незначимы ($p > 0,05$)

Последующий анализ динамики показателей липидного спектра через 6 месяцев и 48 недель после начала терапии показал, что на фоне проводимой терапии отмечено достоверно значимое снижение концентрации ОХс и ХсЛПНП в группе пациентов, принимающих статины (Рисунки 12, 13).

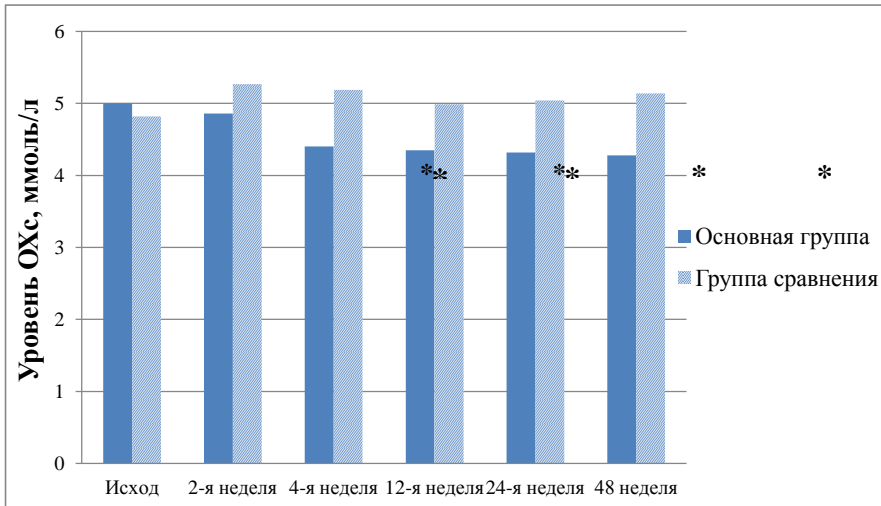


Рисунок 12. Динамика уровня общего холестерина в основной группе реципиентов, получающих статины и не получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения)
** $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем*

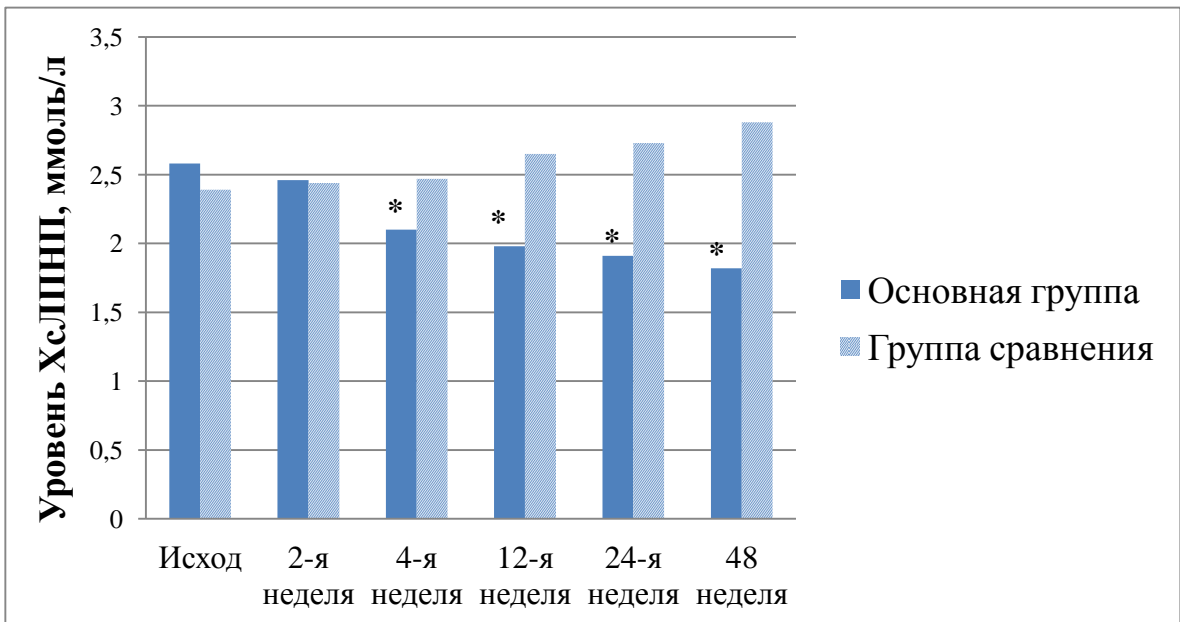


Рисунок 13. Динамика уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в основной группе реципиентов, получающих статины, и не получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения)
** $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем*

Более того, у пациентов основной группы к 24 неделе наблюдения имела место тенденция к снижению уровня триглицеридов и повышению уровня ХсЛПВП, в обоих случаях не достигшая уровня статистической значимости ($p=0,051$ и $p=0,053$ соответственно) (Рисунки 14,15).

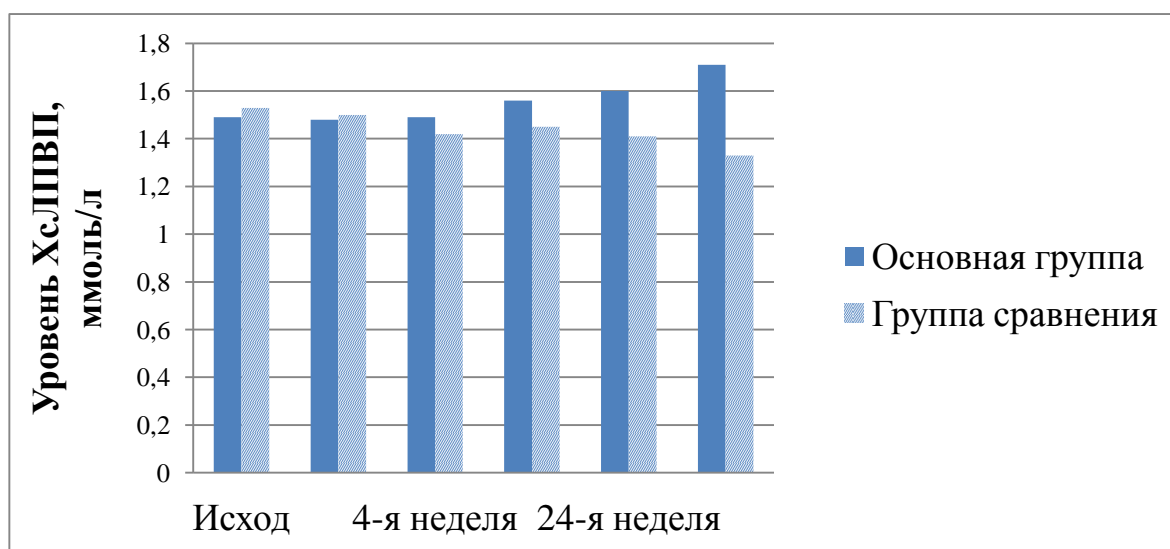


Рисунок 14. Динамика уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в основной группе реципиентов, получающих статины и не получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения)

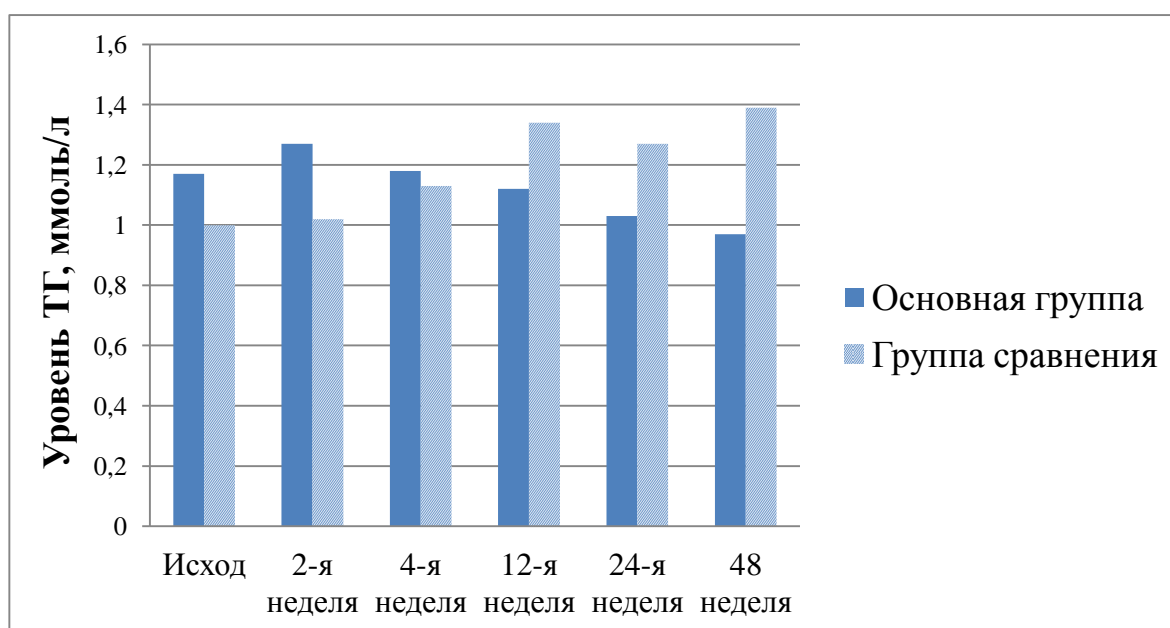


Рисунок 15. Динамика уровня триглицеридов в основной группе реципиентов, получающих статины и не получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения)

У пациентов группы сравнения, не принимавших статины, напротив, имела место тенденция к повышению уровня триглицеридов к 48 неделе наблюдения.

Длительный прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сопряжен с достоверно более низким уровнем общего холестерина, ЛПНП по сравнению с пациентами, не принимающими ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

4.5. Анализ противовоспалительного и иммуномодулирующего действия ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы

Для оценки противовоспалительного и иммуномодулирующего действия препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца основной группы и группы сравнения проводили сравнительный анализ динамики концентраций биомаркеров: воспаления (С-реактивного белка), воспаления и активации (костимуляции) лимфоцитов (sCD40L) и неоангиогенеза (плацентарного фактора роста, PlGF). Средние исходные уровни всех указанных биомаркеров достоверно не различались у пациентов основной группы и группы сравнения (гл.3, Таблица 6).

В группе пациентов, принимающих препараты статинов, исходный уровень СРБ составил $11,4 \pm 3,3$ мг/л (в группе сравнения – $12,5 \pm 2,9$ мг/л), через 2 недели после начала приема препаратов уровень снизился на 33% и составил $7,6 \pm 3,2$ мг/л (при сравнении с исходным уровнем $p < 0,05$); через 6 недель – $6,9 \pm 3,1$ мг/л, через 12 недель – $6,5 \pm 2,9$ мг/л, через 24 и 48 недель – $6,3 \pm 2,1$ и $5,4 \pm 2,6$ мг/л соответственно (Рисунок 16).

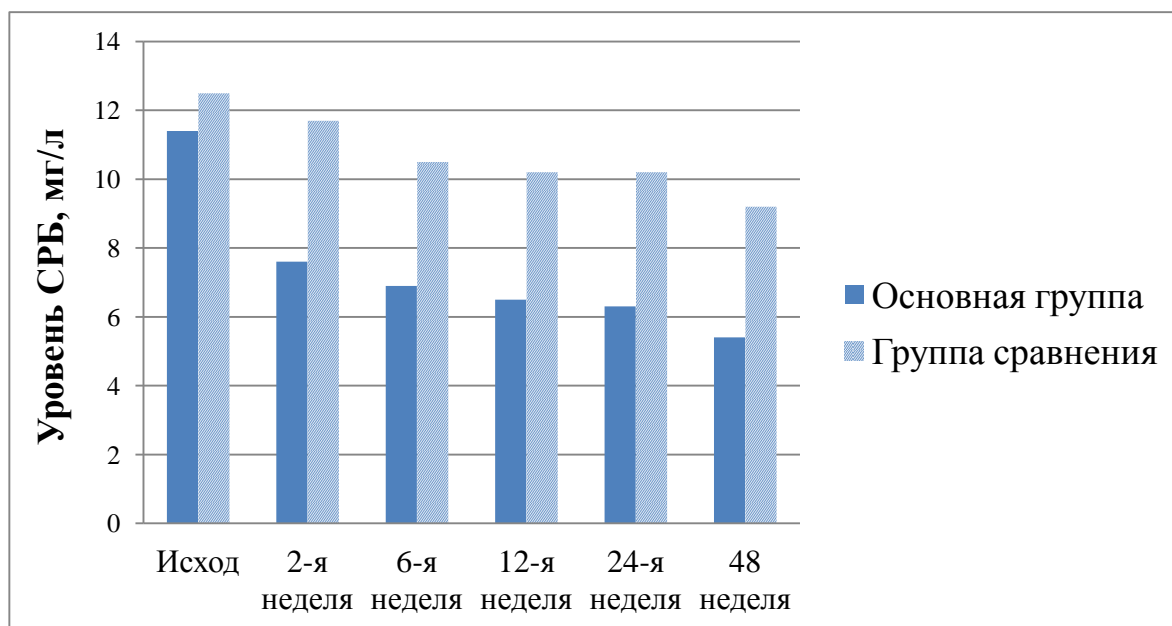


Рисунок 16. Динамика уровня С-реактивного белка у реципиентов сердца, принимающих (основная группа) и не принимающих препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения)

К концу периода наблюдения (через 48 недель от начала приема препаратов) имело место выраженное снижение концентрации интегрального биомаркера воспаления СРБ ($p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем). У пациентов группы сравнения столь значимой динамики уровня СРБ не наблюдалось: концентрация биомаркера составила $11,7 \pm 3,3$ мг/л через 2 недели; $10,5 \pm 2,9$ мг/л через 6 недель; $10,2 \pm 3,1$ мг/л через 12 недель; $10,0 \pm 2,6$ мг/л и $9,2 \pm 2,2$ мг/л через 24 и 48 недель соответственно. Спустя 48 недель от начала приема препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы уровень СРБ в основной группе пациентов был не только достоверно ниже исходного, но и ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов группы сравнения в те же сроки.

Динамика концентрации sCD40L у пациентов основной и контрольной групп представлена на Рисунке 17.

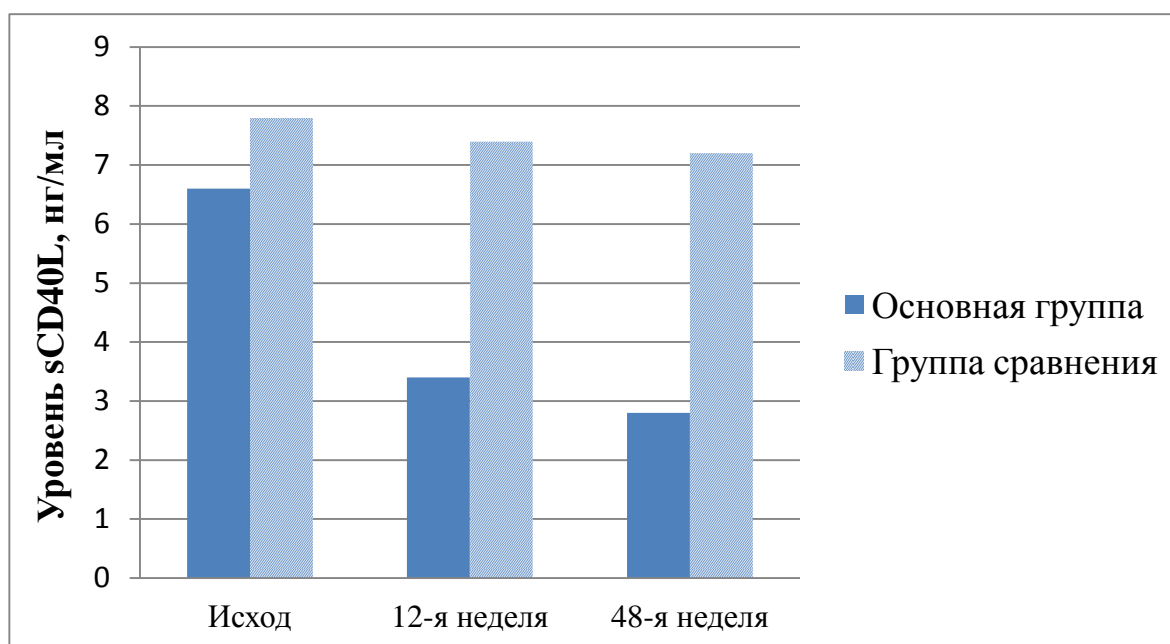


Рисунок 17. Динамика уровней sCD40L у пациентов с трансплантированным сердцем, принимающих (основная группа) и не принимающих (группа контроля) статины

Исходный уровень sCD40L у пациентов основной группы ($6,6 \pm 4,2$ нг/мл) и группы сравнения ($7,8 \pm 5,0$ нг/мл) не различался ($p > 0,05$). Спустя 2 и 6 недель наблюдения также не было достоверных различий в среднем уровне sCD40L у пациентов обеих групп; также не было различий с исходным уровнем биомаркера. Через 12 недель от начала приема препаратов уровень sCD40L в группе пациентов, принимающих статины, был достоверно ниже: $3,4 \pm 1,8$ нг/мл ($p < 0,05$); в группе сравнения составил $7,4 \pm 4,8$ нг/мл и не отличался от исходного. Спустя 24 и 48 недель от начала лечения уровень sCD40L в основной группе составил $2,8 \pm 2,8$ нг/мл ($p < 0,01$, $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем). В группе сравнения уровень sCD40L в плазме крови реципиентов сердца достоверно не изменялся в течение всего периода наблюдения.

Концентрация другого биомаркера – плацентарного фактора роста, не различалась в обеих группах пациентов ни в начале исследования, ни спустя 48 недель наблюдения и достоверно не изменялась в течение всего указанного периода.

Был выполнен анализ зависимости изменений уровней показателей

обмена липидов, С-реактивного белка и sCD40L в крови пациентов на фоне приема препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Анализ зависимостей проводился в течение первых двух недель наблюдения, когда изменения концентрации С-реактивного белка были наиболее выражены и статистически значимы. Достоверная зависимость между изменениями уровня С-реактивного белка и общего холестерина отсутствовала (коэффициент Пирсона, $r=-0,08$; $p=0,76$).

Результаты настоящего фрагмента работы показали, что на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца происходит снижение уровней С-реактивного белка (спустя 2 недели от начала приема препаратов статинов) и sCD40L (спустя 12 недель от начала приема препаратов). Изменения уровня С-реактивного белка у реципиентов сердца, принимающих статины, выявляются до снижения уровней показателей обмена липидов и не зависят от изменения уровня ОХс крови.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ НА РИСК РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Изучение влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на риск развития нежелательных событий являлось одной из задач исследования. Как было указано выше, исследование было рандомизированным проспективным. Статины (симвастатин 20 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут или розувастатин 10 мг/сут) назначались больным, получавшим трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию с достигнутыми целевыми дозами иммуносупрессивных средств.

Учитывая потенциальное негативное влияние на отдаленный прогноз, в данный анализ не включались больные с сопутствующей терминальной стадией почечной недостаточности, требующие проведения диализа, а также больные, переставшие принимать статины в силу различных причин.

Таким образом, в анализ влияния статинов на выживаемость без нежелательных событий были включены данные наблюдения 278 реципиентов трансплантированного сердца.

В качестве нежелательных событий учитывались: смерть от всех причин, ретрансплантация сердца и реваскуляризация миокарда. Средний период наблюдения при расчете выживаемости без нежелательных событий составил 1863.9 ± 54.3 дня (95% ДИ 1757.6 – 1970.3) (Рисунок 18).

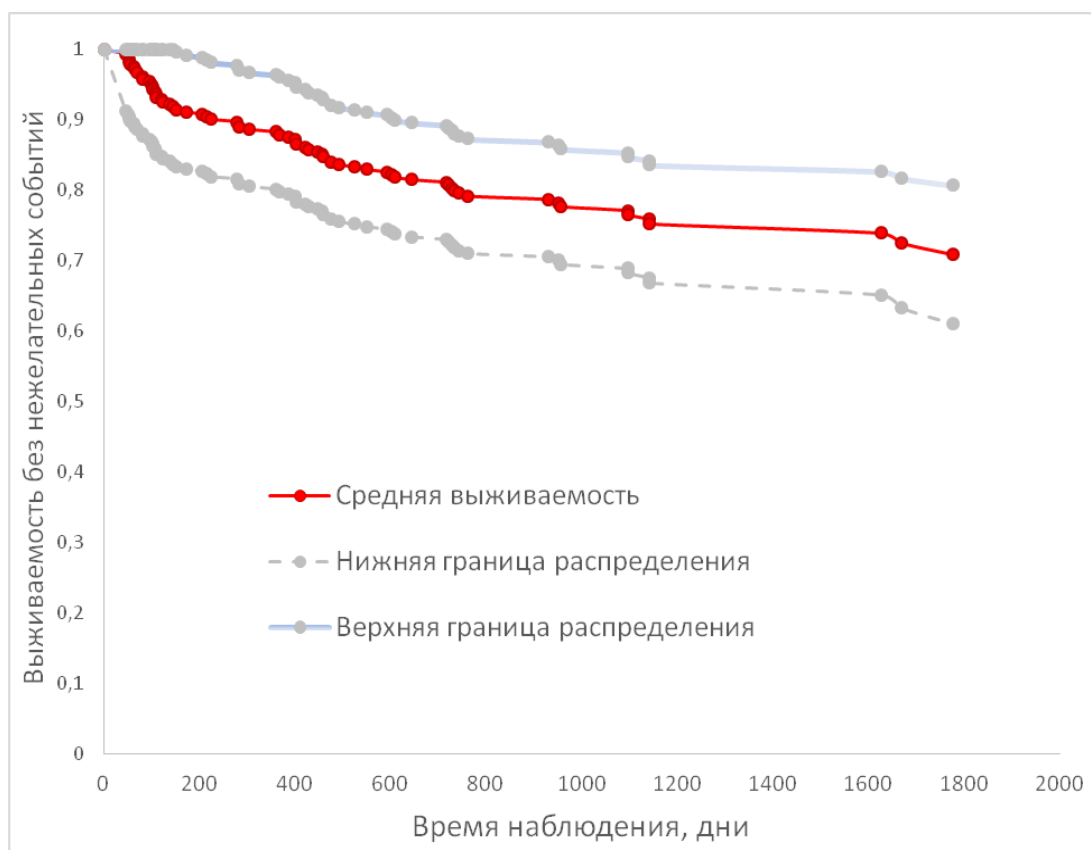


Рисунок 18. Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца в период наблюдения $1863,9 \pm 54,3$ дня

В течение периода наблюдения 34 пациента умерли, 5 пациентам выполнена ретрансплантация сердца, 27 пациентам выполнена реваскуляризация миокарда (в связи с трансмиссивным атеросклерозом, болезнью коронарных артерий пересаженного сердца или нативным атеросклерозом) (Рисунок 19).

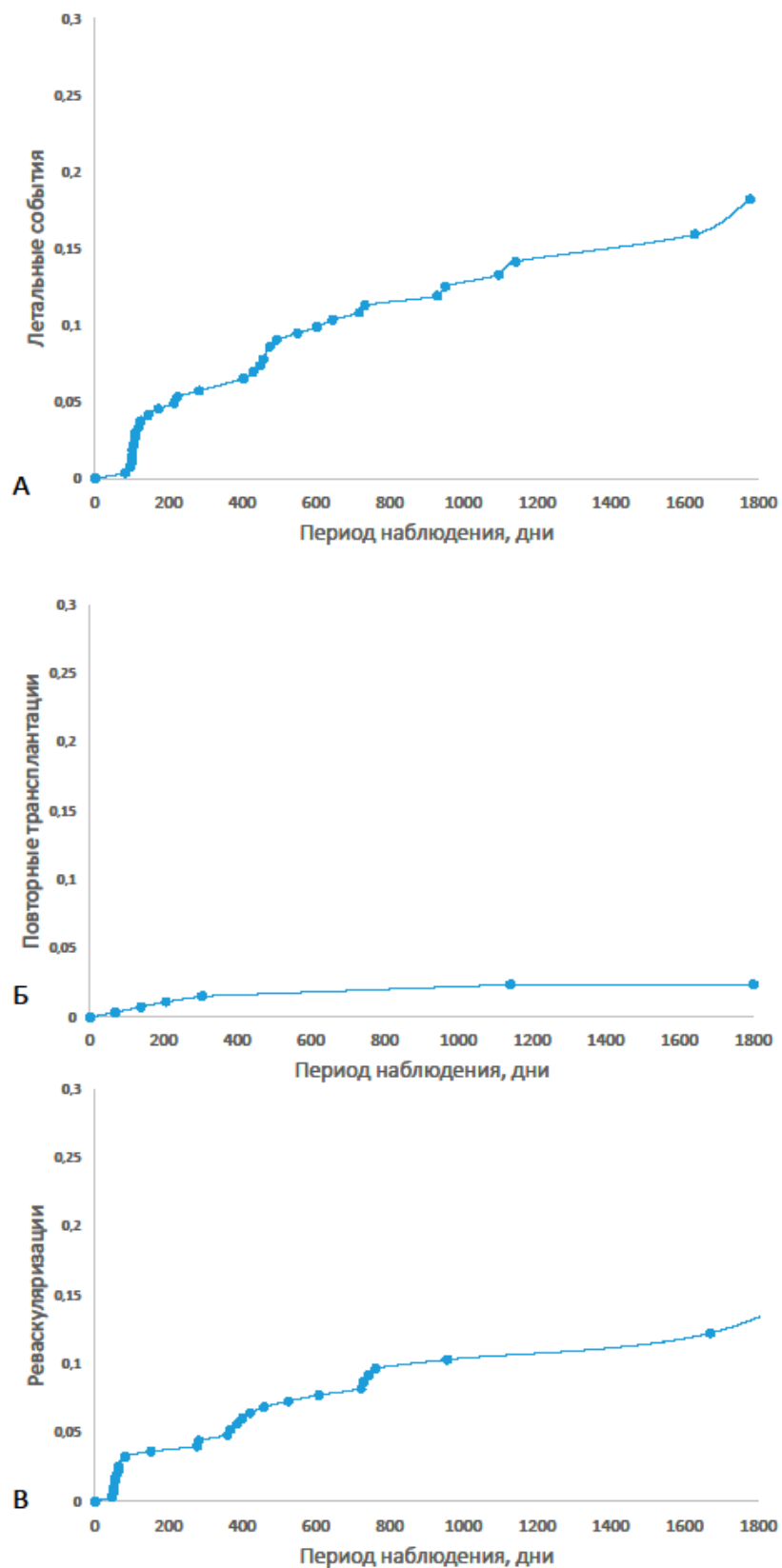


Рисунок 19. Нежелательные события у реципиентов трансплантированного сердца в течение периода наблюдения: А – летальные события (n=34), Б – повторные трансплантации сердца (n=5), В – реваскуляризации миокарда (n=27)

Анализ причин смерти среди включенных в исследование реципиентов сердца показал, что у 11 пациентов основной причиной летального исхода явились инфекционные осложнения, у 9 – прогрессирующая сердечная недостаточность на фоне первичной дисфункции сердечного трансплантата, в 5 случаях – внезапная «аритмическая» смерть (следует отметить, что только в двух случаях выполнялось вскрытие, при котором были исключены иные причины), у трех пациентов летальный исход был связан с развитием онкологического заболевания, в двух случаях – мозговой инсульт, один пациент погиб в результате несчастного случая (травма головы), в трех случаях причину выяснить не удалось (Рисунок 20).



Рисунок 20. Причины смерти среди наблюдаемых реципиентов сердца

Как было указано, реципиентам сердца, пережившим 30 суток после трансплантации, случайным образом назначались препараты статинов – розувастатин (10 мг/сут), аторвастатин (10 мг/сут) или симваститн (20 мг/сут). Выбор конкретного препарата статина также был случаен, - это объяснялось тем, что на момент исследования не было данных, свидетельствовавших о

преимуществах какого-либо из статинов; дозировки различных статинов выбирались как эквивалентные по гиполипидемическому действию согласно опубликованным литературным данным.

При сравнительном анализе, представленном в главе 3, демографических, клинических и лабораторных показателей реципиентов сердца основной группы и группы сравнения после рандомизации не было выявлено достоверных различий.

Сравнительный анализ количества нежелательных событий у реципиентов сердца, получавших статины, и у реципиентов из группы сравнения представлен в Таблице 16.

Таблица 16.

Нежелательные события в основной и контрольной группах реципиентов сердца

Показатель	Общее количество пациентов	Количество летальных случаев	Количество ретрансплантаций	Количество реваскуляризаций миокарда	Всего нежелательных событий
Основная группа	71	3 (4,2%)	1 (1,4%)	7 (9,9%)	11 (15,5%)
Группа сравнения	207	31 (16,7%)	4 (2,2%)	20 (10,8%)	55 (26,6%)
Всего	278	34	5	27	66
Достоверность различий, p	-	0,007	0,09	0,98	0,023

В течение периода наблюдения, в среднем составившего $1863,9 \pm 54,3$ дня (95% ДИ: 1757,6 – 1970,3), в группе реципиентов сердца, получавших статины (n=71), отмечалось 11 нежелательных событий (15.5%), в то время как в группе сравнения (n=207) – 55 нежелательных событий. Сравнительный анализ показал, что различия между группами достоверны (p=0,023).

Согласно расчетам, назначение статинов реципиентам трансплантированного сердца снижает относительный риск развития нежелательных событий в 2,29 раз (95%ДИ 1,12-4,69; OR=0,437). Рассчитанный показатель, характеризующий количество пациентов, которое надо пролечить одним из назначаемых в исследовании препаратом статина для того, чтобы в

течение периода наблюдения предотвратить одно нежелательное событие (NNT, number needed to treat), составляет 7.1.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий среди реципиентов сердца, которым были назначены препараты статинов, и пациентов группы сравнения при помощи лог-рангового метода также показал достоверность различий между группами (log rank $p < 0,001$) (Рисунок 21).

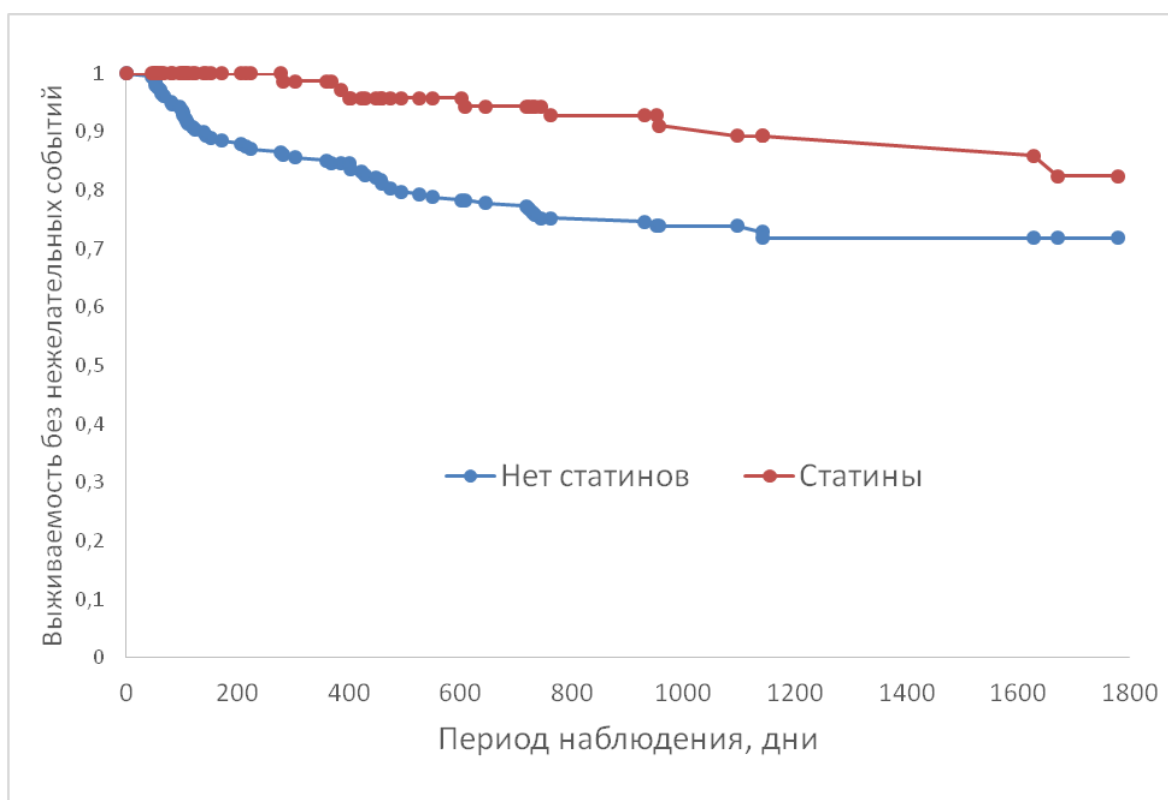


Рисунок 21. Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца, принимающих статины, и пациентов группы сравнения (log rank $p < 0.001$)

Как было указано в главе 3, розувастатин в дозе 10 мг/сут после рандомизации получали 39 пациентов, аторвастатин в дозе 10 мг/сут – 21 пациентов и симвастатин в дозе 20 мг/сут – 11 пациентов. Кривые выживаемости без нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца, получавших различные препараты статинов, представлены на Рисунке 22.

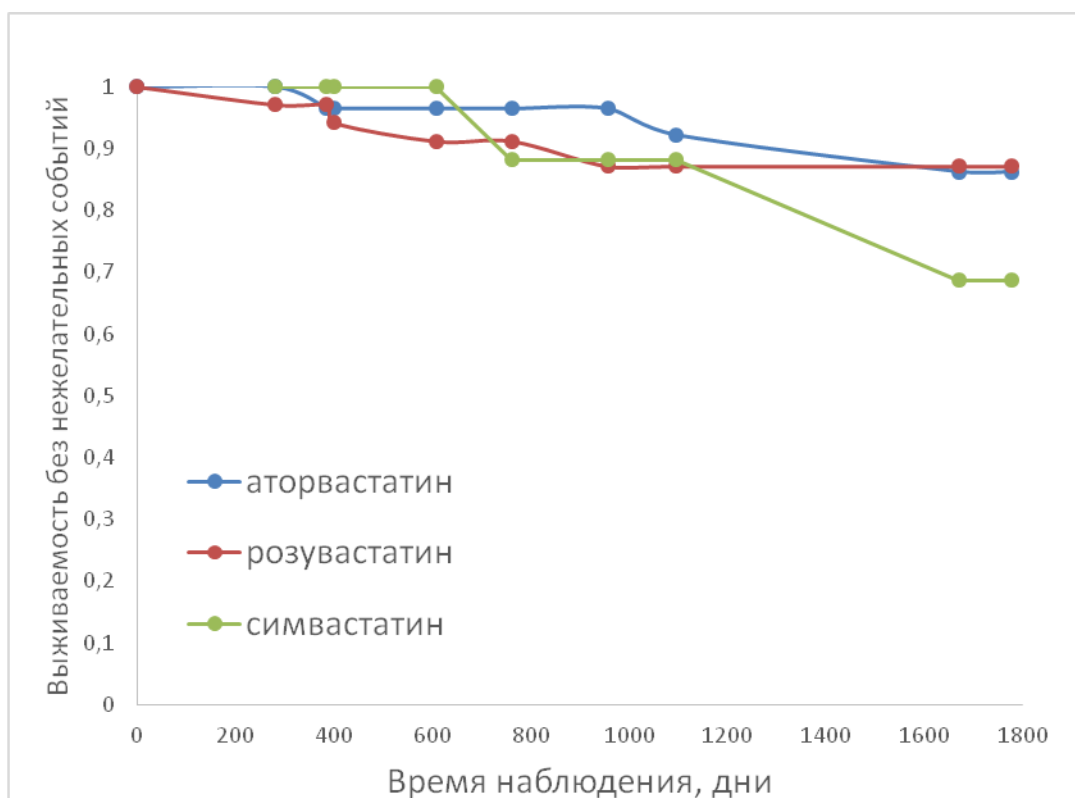


Рисунок 22. Сравнительный анализ выживаемости у реципиентов трансплантированного сердца, получавших различные препараты статинов (log rank $p < 0.072$)

Сравнение лог-ранговым методом кривых выживаемости без нежелательных событий реципиентов трансплантированного сердца, получавших разные препараты статинов, не выявил достоверных различий. В подгруппе пациентов, получавших симвастатин, выживаемость без нежелательных событий была несколько хуже, чем на фоне розувастатина и аторвастатина, однако различия не достигли уровня статистической значимости и носили характер тенденции (log rank $p = 0.072$).

Учитывая потенциальное негативное влияние сахарного диабета на риск развития нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца, было проведено отдельное изучение влияния приема статинов на отдаленный прогноз у реципиентов сердца с сопутствующим сахарным диабетом и без такового.

Среди реципиентов сердца, включенных в анализ, у 30 был сахарный диабет 2-го типа, контролируемый при помощи пероральных средств. Одиннадцати пациентам были назначены статины. Частота развития нежелательных событий на фоне приема статинов была ниже, чем в основной

группе, однако различия не достигли уровня статистической значимости, но носили характер тенденции (Рисунок 23).

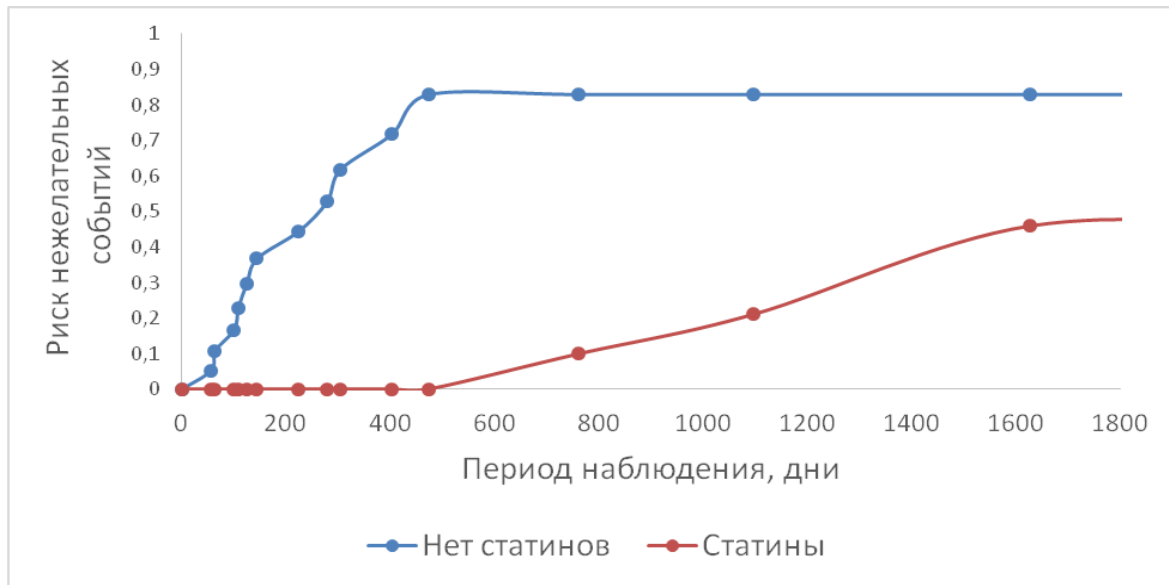


Рисунок 23. Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца с сахарным диабетом 2-го типа, получающих и не получающих статины (Лог-ранк $p=0.051$)

Среди включенных в анализ 248 реципиентов трансплантированного сердца без сахарного диабета статины были назначены 60 пациентам. Частота развития нежелательных событий на фоне приема статинов была достоверно ниже, чем в основной группе ($p=0.04$) (Рисунок 24).

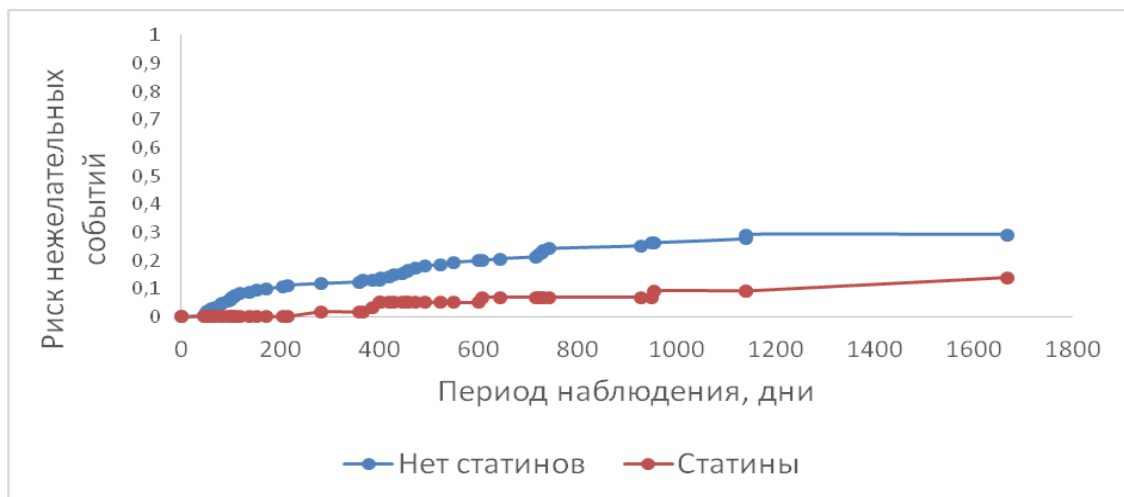


Рисунок 24. Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца без сахарного диабета, получающих и не получающих статины (log rank $p=0.04$)

Результаты, приведенные в настоящей главе, показали, что у пациентов с трансплантированным сердцем, которые получали препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии, имеет место достоверно меньшее число нежелательных событий в течение периода наблюдения, составившего в среднем $18639 \pm 54,3$ дня, или чуть более 5 лет, нежели у пациентов, не получавших препараты статинов. Назначение препаратов статинов реципиентам сердца достоверно уменьшает относительный риск нежелательных событий в 2,3 раза. Лечение препаратом ГМГ-КоА-редуктазы семи пациентов позволяет предотвратить одно нежелательное событие (показатель NNT – number needed to treat).

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий показало наличие достоверных различий: выживаемость без нежелательных событий лучше у пациентов, принимающих статины. В то же время, кривые выживаемости пациентов, принимавших различные препараты (розувастатин, аторвастатин, симвастатин) достоверно не различались, хотя у пациентов, принимавших симвастатин, в сроки, превышающие 3 года после трансплантации, имела место тенденция к худшей выживаемости без нежелательных событий, не достигшая уровня статистической значимости ($p=0,072$).

Представленные в настоящей главе результаты позволяют сделать обоснованное заключение о клинической эффективности препаратов ГМГ-КоА-редуктазы, а именно об улучшении выживаемости без нежелательных событий и о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов в отдаленные сроки после трансплантации сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация сердца больным с терминальной сердечной недостаточностью используется как эффективный метод лечения, позволяющий не только продлить жизнь, но и существенно улучшить ее качество, а во многих случаях и достичь полной профессиональной и социальной реабилитации пациентов. Несмотря на то, что в России имеется 30-летний опыт успешной трансплантации сердца, основы которой заложены академиком В.И. Шумаковым, число выполняемых в год операций на протяжении длительного времени было единичным и не обеспечивало существующей потребности населения нашей страны [46, 47]. В настоящее время операции по трансплантации сердца выполняются в 10-ти трансплантационных центрах, однако большая их часть выполняется в Федеральной научном центре трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова. Резкий рост числа трансплантаций происходил, начиная с 2009 года, и с 2013 года ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова стабильно занимает лидирующее положение в мире по числу выполняемых операций (более 100) в год.

Число пациентов, живущих в настоящее время и находящихся под постоянным наблюдением в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, превышает 500 и составляет однородную репрезентативную группу, характерную для популяции нашей страны. Именно стабильный рост общего числа трансплантаций в последние годы, выполнение подавляющего числа операций и сосредоточение ведения реципиентов сердца в одном лидирующем учреждении, каковым является ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова [12, 30], позволило подойти к выполнению настоящей работы, в которой проведено проспективное рандомизированное исследование клинической эффективности и безопасности применения препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии реципиентов с

трансплантированным сердцем, перенесших операцию в период с января 2010 по декабрь 2014 года.

За этот период времени было выполнено 335 трансплантаций сердца, в том числе 16 повторных (ретрансплантаций). Учитывая, что ранее не представлялось возможности провести клинический анализ подобного количества трансплантаций, первая часть настоящей работы была посвящена подробной характеристике пациентов до и после трансплантации сердца. У 322 пациентов с терминальной сердечной недостаточностью охарактеризованы показания к трансплантации (ретрансплантации) сердца, демографические данные, тяжесть состояния в соответствии с классификацией UNOS. С помощью Сиэттлской прогностической модели SHEM определена средняя ожидаемая продолжительность жизни больных, ожидающих трансплантацию сердца, которая составила $1,2 \pm 0,6$ лет.

Представлены данные о подборе донорских органов, характеристика доноров, причины смерти. Проанализированы результаты раннего послеоперационного периода, описаны особенности ведения пациентов в первые 4 недели после трансплантации. Выживаемость пациентов в раннем послеоперационном периоде составила 90,1%. Как показали результаты настоящего исследования, 5-летняя выживаемость без нежелательных событий (смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, реваскуляризация миокарда) реципиентов, переживших 30 дней после трансплантации, составила 87,8%. Приведенные данные убедительно демонстрируют эффективность трансплантации сердца как вида высокотехнологической медицинской помощи пациентам, для которых средняя ожидаемая продолжительность жизни до трансплантации составляла $1,2 \pm 0,6$ лет. Следует отметить, что клинические результаты трансплантации сердца, выполненных в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, соответствуют мировому уровню [139, 140].

Пациент, перенесший трансплантацию сердца, в настоящее время имеет хороший прогноз относительно продолжительности и качества жизни, а также

социальной и трудовой реабилитации [29, 30, 36, 138]. В то же время, ведение пациентов с трансплантированным сердцем связано с большим количеством уникальных особенностей и действующих факторов, которые отличают реципиентов сердца от других пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и от лиц в общей популяции. Среди таких факторов следует в первую очередь назвать взаимодействие организма реципиента и сердечного трансплантата; необходимость в пожизненном приеме иммуносупрессивной терапии; специфические аспекты психологической, физической и социальной адаптации и др. [13].

Риск развития отторжения трансплантата сердца, максимальный в первые месяцы после операции трансплантации, сохраняется пожизненно, следствием чего является потребность в постоянном приеме иммуносупрессивной терапии, побочными действиями которой могут быть развитие злокачественных новообразований, инфекционные осложнения, нефропатия, сахарный диабет, артериальная гипертония и др. Мониторинг иммуносупрессивной терапии, включающий регулярное измерение концентрации лекарственных препаратов в крови, является обязательным для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессией и профилактикой побочных действий у пациентов, перенесших трансплантацию сердца.

Основу пожизненной иммуносупрессивной терапии составляют лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном. В связи с высоким риском нежелательных лекарственных взаимодействий, при лечении реципиентов стараются максимально избегать неоправданных назначений других лекарственных средств. Опасность нежелательных взаимодействий лекарств заключается как в вероятности развития побочных действий, так и в уменьшении эффективности иммуносупрессии.

Особенности физиологии (патофизиологии) трансплантированного сердца связаны с его денервацией. Последнее объясняет отсутствие болезненных ощущений при развитии ишемии миокарда, отсутствие вагусного влияния и

зависимость сократительной функции левого желудочка от объема притекающей крови.

Денервация сердечного трансплантата является причиной отсутствия передачи регуляторных импульсов по симпатическим и парасимпатическим путям, которые в собственном, нативном сердце оказывали влияние на частоту сердечных сокращений, скорость проведения электрического импульса и силу сокращения. Пресинаптическая денервация трансплантата оказывает влияние на постсинаптическую передачу адренергических сигналов, и трансплантат сердца обладает повышенной чувствительностью к катехоламинам. Следствием денервации сердечного трансплантата является отсутствие ожидаемого эффекта от лекарственных средств, механизм действия которых связан с вегетативной нервной системой. Например, для купирования эпизода брадикардии атропин будет неэффективен в связи с тем, что механизм его действия связан с блокадой парасимпатических нервных импульсов.

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца характеризуется диффузной пролиферативной васкулопатией, ограниченной артериями трансплантированного сердца, и связанной с развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушением ритма и внезапной смерти. Следствием денервации трансплантата является отсутствие болевой чувствительности, в связи с чем ишемия миокарда не сопровождается ангинозными приступами и основными ее клиническими проявлениями являются разной степени выраженности симптомы сердечной недостаточности и/или нарушений ритма сердца. Помимо антипролиферативных и иммуносупрессивных препаратов при ведении реципиентов сердца в настоящей работе исследована эффективность применения статинов с целью профилактики и лечения васкулопатии трансплантата.

Изучение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы *in vitro* показало, что эти препараты подавляют активность клеток - натуральных киллеров. В экспериментах на животных установлено, что ингибирование ИЛ-1 под

влиянием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы может быть эффективным как адьювантная терапия отторжения при трансплантации сердца [13]. Эти находки указывают на наличие иммуномодулирующей роли статинов при лечении острого отторжения и коронарной васкулопатии.

Поскольку статины оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее влияние, было высказано предположение, что статины могут быть полезны при трансплантации сердца, независимо от уровня липидов у этих пациентов. Учитывая результаты экспериментальных исследований о наличии иммуномодулирующего действия статинов, было высказано предложение о наличии такого же эффекта в клинике, что и было подтверждено результатами (отдельных) клинических исследований, выполненных на небольших группах реципиентов с трансплантированным сердцем.

Среди позитивных эффектов статинов у реципиентов сердца установлено, что статины подавляют экспрессию тканевого фактора моноцитами и уменьшают гиперкоагулянтный статус, который обычно имеет место у реципиентов [120]. Статины являются потенциальными ингибиторами некоторых интерлейкинов при трансплантации сердца [125]. Статины улучшают функцию эндотелия коронарных сосудов у реципиентов сердца, и подавляют активность воспаления в трансплантате. Это подтверждено снижением концентрации цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-2R) в плазме крови, полученной из коронарного синуса и аорты [120].

Применение статинов у реципиентов сердца связано с увеличением фракции изгнания, как и со снижением риска развития хронической почечной недостаточности, который у реципиентов сердечного трансплантата связан со смертностью. Эти множественные позитивные эффекты статинов делают целесообразным их применение после операции трансплантации сердца [127, 131].

Предпринятое в настоящей работе изучение клинической эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца соответствовало

дизайну открытого рандомизированного проспективного исследования. В основную группу был включен 71 пациент, которым был назначен один из препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – аторвастатин 10 мг в сутки, симвастатин – 20 мг в сутки, розувастатин – 10 мг в сутки, начиная с $34,5 \pm 5,8$ дней после трансплантации. Группу сравнения составили 207 пациентов.

Оценка безопасности применения препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы реципиентами сердца показала, что прием препаратов не сопровождается негативными клиническими проявлениями и/или изменением биохимических показателей крови. Единственный возникший случай миалгии, наблюдаемый у реципиента с 12 недели приема препарата, не был связан с лечением статинами. Более того, установлено, что в течение 48 недель наблюдения статины не оказывали влияния на концентрацию такролимуса в крови пациентов, что является существенным аргументом в пользу безопасности и приемлемости этих препаратов у реципиентов сердца.

Статины – холестеринснижающая группа препаратов, подавляющих эндогенный синтез холестерина посредством блокирования ключевого фермента ГМГ-КоА-редуктазы. У пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий в анамнезе, а также у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, длительная терапия статинами позволяет значительно снизить уровни холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также частоту сердечно-сосудистых осложнений [10, 17; 131].

Гиперхолестеринемия распространена у реципиентов трансплантированного сердца, с частотой встречаемости, достигающей 60-80% [91]. Гиперхолестеринемия может существовать как самостоятельная, предшествующая патология, но также как побочное действие иммуносупрессивной терапии [113].

Особенностью пациентов с трансплантированным сердцем, включенных в настоящее исследование, являлось отсутствие у них выраженных нарушений обмена липидов на момент включения в исследование. Очевидно, это

объясняется относительно молодым возрастом реципиентов (в среднем чуть более сорока лет) и небольшим числом (менее трети от общего числа больных) пациентов, страдающих ИБС. Тем не менее, в группе пациентов, получающих статины, имел место статистически достоверный, умеренно выраженный гиполипидемический эффект: снижение уровня ОХс на 13% и снижение уровня ХсЛПНП на 23% спустя 4-6 недель после начала приема препарата. Важно отметить, что в более длительные сроки (до 48 недель наблюдения) в группе сравнения отмечалась выраженная тенденция к развитию дислипидемии – повышению уровня ХсЛПНП и триглицеридов.

При изучении противовоспалительного и иммуномодулирующего действия препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы использованы биомаркеры, которые являются предикторами и участвуют в развитии болезни коронарных артерий трансплантированного сердца: интегральный маркер воспаления С-реактивный белок, фактор воспаления и костимуляции лимфоцитов sCD40L и биомаркер неоангиогенеза плацентарный фактор роста PlGF [3, 20, 25]. В настоящем исследовании установлено, что прием препаратов статинов сопровождается снижением уровней С-реактивного белка и sCD40L, в то время как уровень PlGF не изменялся ни в основной группе, ни в группе сравнения.

У пациентов с трансплантированным сердцем, которые получали препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии, имеет место достоверно меньшее число нежелательных событий в течение периода наблюдения, составившего в среднем $18639 \pm 54,3$ дня, или чуть более 5 лет, нежели у пациентов, не получавших препараты статинов. В качестве нежелательных событий оценивались смерть от всех причин, ретрансплантация (т.е. необратимая дисфункция трансплантата сердца, возникшая в силу различных причин), а также васкуляризация миокарда, необходимость которой возникла из-за развития болезни коронарных артерий трансплантата либо в связи с

атеросклеротическим поражением коронарных сосудов донорского сердца (трансмиссивным атеросклерозом). Результаты настоящего исследования показали, что назначение препаратов статинов реципиентам сердца достоверно уменьшает относительный риск нежелательных событий в 2,3 раза.

В настоящей работе рассчитана эффективность терапии статинами с использованием индекса NNT (number needed to treat). Этот показатель отражает количество пациентов, которых необходимо пролечить препаратом, чтобы в течение периода наблюдения предотвратить одно нежелательное событие. Установлено, что индекс NNT равен 7,1. В контексте настоящего исследования это означает, что лечение одним из использованных препаратов статинов позволит избежать развитие одного нежелательного события (смерть, ретрансплантация, реваскуляризация миокарда) у одного из 7,1 пациентов с трансплантированным сердцем в течение последующих 5 лет.

Сравнение выживаемости без нежелательных событий показало наличие достоверных различий: выживаемость без нежелательных событий лучше у пациентов, принимающих статины. В то же время, кривые выживаемости пациентов, принимавших различные препараты (розувастатин, аторвастатин, симвастатин) достоверно не различались, хотя у пациентов, принимавших симвастатин, в сроки, превышающие 3 года после трансплантации имела место тенденция к несколько меньшей выживаемости без нежелательных событий в сравнении с пациентами, получающими розувастатин и аторвастатин, не достигшая уровня статистической значимости ($p=0,072$).

Учитывая результаты настоящей работы, а также данные опубликованных исследований о сравнительном анализе эффективности различных препаратов статинов у реципиентов сердца [16,109], можно сделать два заключения. Во-первых, очевидно, что сравнительные исследования действия различных препаратов у пациентов с трансплантированным сердцем, принимающих комплексную посттрансплантационную терапию, должны быть продолжены. Во-вторых, применение любого из препаратов ингибиторов

ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца предпочтительнее, нежели не применение.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать обоснованное заключение о клинической эффективности препаратов ГМГ-КоА-редуктазы, а именно об улучшении выживаемости без нежелательных событий и о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с трансплантированным сердцем в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

ВЫВОДЫ

1. Трансплантация сердца является эффективным методом лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью: выживаемость реципиентов в течение 30 дней после трансплантации составила 90,1%; 5-летняя выживаемость без нежелательных событий (смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, реваскуляризация миокарда) реципиентов, переживших 30 дней после трансплантации, составила 87,8%.

2. Препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, назначенные в составе комплексной посттрансплантационной терапии, хорошо переносятся и не вызывают побочных эффектов, что подтверждается клиническими данными и стабильностью биохимических показателей. Прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не влияет на концентрацию такролимуса в крови пациентов с трансплантированным сердцем в течение 48 недель наблюдения.

3. Прием препаратов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, сопровождается умеренным гиполипидемическим эффектом: спустя 6 недель от начала приема - статистически значимым снижением уровней общего холестерина (на 13%), холестерина липопротеинов низкой плотности (на 23%). Длительный прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сопряжен с достоверно более низким уровнем общего холестерина ($p=0,01$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p=0,01$), тенденцией к снижению уровня триглицеридов и повышению содержания холестерина липопротеинов высокой плотности по сравнению с реципиентами, не принимающими статины.

4. Прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы пациентами с трансплантированным сердцем приводит к снижению уровня биомаркеров воспаления (С-реактивного белка) в течение 2-х недель, воспаления и костимуляции лимфоцитов (sCD40L) – в течение 12 недель от начала лечения.

Проявления противовоспалительного и иммуномодулирующего действия статинов не зависят от их гиполипидемического эффекта.

5. Использование препаратов ГМГ-КоА-редуктазы улучшает отдаленный (5-летний) прогноз у пациентов с трансплантированным сердцем. У реципиентов, принимающих статины, выше выживаемость без нежелательных событий, в 2,3 раза ниже относительный риск развития нежелательных событий; число реципиентов, которых необходимо пролечить препаратом ГМГ-КоА-редуктазы для предотвращения нежелательного события (индекс NNT), составляет 7,1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов с трансплантированным сердцем целесообразно использование в составе комплексной посттрансплантационной терапии препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Начало приема препаратов статинов пациентами с трансплантированным сердцем, не имеющими противопоказаний, рекомендовано в ранние сроки (спустя месяц) после трансплантации сердца.

Препараты статинов хорошо переносятся пациентами, принимающими иммуносупрессивные препараты, и не вызывают побочных эффектов; однако на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы необходим динамический контроль клинического состояния и биохимических показателей крови.

Назначение препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы рекомендовано реципиентам даже при отсутствии нарушений обмена липидов с целью профилактики развития нежелательных сердечно-сосудистых событий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК-Н – аппарат вспомогательного кровообращения носимый

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ГМГ-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА редуктаза

ДИ – доверительный интервал

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКМП – ишемическая кардиомиопатия

КАГ - коронароангиография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛЖ – левый желудочек сердца

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НК – недостаточность кровообращения

ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

ОХС – общий холестерин

СД – сахарный диабет

СИ – сердечный индекс

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

ТС – трансплантация сердца

Ф.р. – фактор риска

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова – Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова Минздрава России

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

ЭХО КГ - эхокардиография

AMR – (англ. antibody-mediated rejection) – антителоопосредованное отторжение

HLA – (англ. human leucocyte antigens) – антигены тканевой совместимости

ISHLT – (англ. The International Society of Heart and Lung Transplantation) –

Международное общество трансплантации сердца и легких

NNT – (англ. number needed to treat) - число больных, которых необходимо

лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода

NYHA – (англ. New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация

кардиологов

PlGF – (англ. placental growth factor) – плацентарный фактор роста

sCD40L – (англ. soluble CD40 ligand) – растворимая форма лиганда CD40

SHFM – (англ. The Seattle Heart Failure Model) – Сиэттлская прогностическая

модель оценки риска смерти у больных сердечной недостаточностью

TIMI – (англ. thrombolysis in myocardial infarction) – тромболизис при инфаркте

миокарда

UNOS – (англ. United Network for Organ Sharing) – некоммерческая

негосударственная научно-исследовательская организация США (Ричмонд,

штат Вирджиния), занимающаяся исследованиями и образовательной

деятельностью в области трансплантации органов

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А.Г. Коррекция статинами сердечно-сосудистого риска. Проблемы и нерешенные вопросы на современном этапе / А.Г. Арутюнов, Г.П. Арутюнов // Сердца: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т.14. – №4. – С.193–212.
2. Арутюнов Г.П. Место статинов в современной кардиологии / Г.П. Арутюнов // Русский медицинский журнал. – 2010. – №18. – С.1093.
3. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы а (РАРР-А) при васкулопатии трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, О.В. Орлова, Э.Н. Казаков и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Том XIII. – №2. – С. 46-51.
4. Аторвастатин и метаболический синдром / Н.В. Блинова, О.А. Погорелова, Чазова И.Е. и др. // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.Х. – №2 – С.52-58.
5. Биомаркеры в лабораторной диагностике / Под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко, А. О. Шевченко. – М. – Тверь, 2014. – ООО «Издательство «Триада». – 288 с.
6. Блинова Н.В. Влияния амлодипина и аторвостатина на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом / Н.В. Блинова, В.П. Масенко, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2015. – Т.12. – №1. – С.37-42.
7. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / Под ред. В.И. Шумакова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 160с.
8. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции / В.И. Шумаков, О.П. Шевченко, М.Ш. Хубутя и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – №11. – С. 8-14.

9. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов // Кардиология. – 2014. – Т.54. – №12. – С.37–43.

10. Глезер М.Г. Нарушения липидного обмена у женщин с артериальной гипертонией в зависимости от наличия ишемической болезни сердца: анализ базы данных исследования АФИНА / М.Г. Глезер, Р.Т. Сайгитов // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т.6. – №4 – С.63.

11. Глезер М.Г. Роль препаратов с отрицательным хронотропным эффектом в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью / М.Г. Глезер, Е.И. Асташкин, И.Н. Соколова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т.12. – №5. – С.81-86.

12. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. – М.– Тверь, 2016. - ООО «Издательство «Триада». – 448 с.

13. Готье, С.В. Пациент с трансплантированным сердцем / С.В. Готье, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов // М. – Тверь, 2014. – ООО «Издательство «Триада». – 144 с.

14. Диагностика и лечение дилатационной кардиомиопатии в повседневной клинической практике (данные первого российского регистра по дилатационной кардиомиопатии) / С.Н. Терещенко, Е.Н. Алаева, О.Ю. Нарусов и др. // Кардиологический вестник. – 2014. – Т.IX. – №2. – С.54–61.

15. Изучение взаимосвязи степени стенозирования коронарных артерий у пожилых больных с дислипидемией и воспалением / Н.В. Орлова, И.И. Чукаева, О.О. Власова и др. // Клиническая геронтология. – 2010. – Т.10. №9-10. – С.62.

16. Изучение особенностей иммуотропного действия статинов при хронической сердечной недостаточности различной этиологии / К.А. Зыков,

С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев и др. // Кардиология. – 2009. – Т.49. – №4 – С.29–36.

17. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, В.А. Метельская и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 29-37.

18. Истинная распространённость ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследования Эпоха, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12. – №2. – С.63-66.

19. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. –800 с.

20. Клиническое значение маркера неоартериогенеза – плацентарного фактора роста PlGF у реципиентов трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, О.В. Орлова, С. Эль-Бустани и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – №3. – С. 88-95.

21. Лечение дилатационной кардиомиопатии в Российской Федерации (По данным первого регистра Дилатационной кардиомиопатии) / Е.Н. Алаева, О.Ю. Нарусов, С.Н. Терещенко, А.Г. Кочетков // CardioСоматика. – 2013. – №S1. – С.7–8.

22. Миронков, Б.Л. Эндоваскулярные вмешательства у пациентов с трансплантированным сердцем / Б.Л. Миронков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Том XVII. – №2. – С. 77-79.

23. Молекулярные механизмы развития и прогрессирования болезни коронарных артерий сердца и сердечного трансплантата / О.П. Шевченко, Б.Л. Миронков, А.О. Шевченко и др. //Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь, 2014. – ООО «Издательство «Триада». – С. 76-88

24. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца / О.П. Шевченко, Т.А. Халилулин, А.О. Шевченко и др. // Врач. – 2013. – №5. – С.76–79.

25. Неоангиогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера – плацентарного фактора роста PlGF – у больных ишемической болезнью сердца / О.П. Шевченко, О.В. Орлова, А.О. Шевченко, М.В. Туликов // Кардиология. – 2006. – № 11. – С. 9-15.

26. Оценка функциональной адаптации трансплантированного сердца в организме реципиента / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич, К.О. Барбухатти и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №6 – С.62-65.

27. Отторжение сердечного трансплантата и неинвазивные показатели функционального состояния стенки общей сонной артерии / А.О. Шевченко, И.Ю. Тюняева, А.А. Насырова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Том XVII. – №1. – С.5-11.

28. Отторжение трансплантированного сердца / В.И. Шумаков, М.Ш. Хубутя, О.П. Шевченко и др. – 2005. – М. – Реафарм. – 240 с.

29. Оценка качества жизни пациентов с трансплантированным сердцем / А.О. Шевченко, Т.А. Халилулин, Б.Л. Миронков и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI. - №4. – С.11-16.

30. Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца / С.В. Готье, А.О. Шевченко, А.Я. Кормер, и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Том XVI. – № 3. – С. 23-30.

31. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью / Д.Е. Кошкина, А.А. Скворцов, С.Н. Терещенко и др. // Кардиология. – 2015. – Т.55. – №1. – С.70–76.

32. Снижение частоты сердечных сокращений у больных ишемической болезнью с хронической сердечной недостаточностью – цель и средства / М.Г.

Глезер, А.И. Чесникова, С.Р. Гиляревский и др. // Кардиология. – 2014. – Т.54 – №4. – С.109–120.

33. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12. – №5 – С.255-259.

34. Статистические методы анализа в клинической практике / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева, С.Ю. Чекин. – 2009. – Обнинск.– 44 с.

35. Терещенко С.Н. Что мы знаем об острой декомпенсации сердечной недостаточности? / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, С.Н. Насонова // Кардиология. – 2015. – Т.55. – №.4. – С.91–96.

36. Трансплантация сердца на Кубани: трехлетний опыт одного центра / К.О. Барбухатти, С.А. Белаш, С.Ю. Болдырев и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №7 – С.11-18.

37. Трансплантация сердца / Под ред. В.И. Шумакова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 400 с.

38. Трансплантация сердца. Руководство для врачей / Под ред. С.В. Готье, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов // М.– Тверь, 2014. – ООО «Издательство «Триада». – 136 с.

39. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова: отдаленные результаты / С.В. Готье, А.О. Шевченко, А.Я. Кормер и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Том XVII. – №2. – С. 70-73.

40. Хроническая сердечная недостаточность / Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, Ю.А. Васюк и др. – М., 2010.

41. Шевченко, А.О. Механизмы нелипидного действия статинов у реципиентов сердца / А.О. Шевченко, Т.А. Халилулин, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. –№ 2. – С. 142–147.

42. Шевченко, А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки / А.О. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 23-34.

43. Шевченко, А.О. Эффективность и безопасность розувастатина в суточной дозе 5 мг / А.О. Шевченко, О.П. Шевченко // Врач. – 2011. – №9. – С.30–33.

44. Шевченко, О.П. Статины. Ингибиторы ГМГ–КоА редуктазы / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко – М., 2003. – 112 с.

45. Шляхто, Е.В. Основные направления и перспективы трансляционных исследований в кардиологии / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 33-37.

46. Эпидемиология дилатационной кардиомиопатии / Е.Н. Алаева, О.Ю. Нарусов, А.А. Сафиулина и др. // Кардиология. – 2012. – Т.52. – №5. – С.56–61.

47. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) / Ю.Н.Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12. – №6. – С.333–338.

48. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis / M. Rahmani, R.P. Cruz, D.J. Granville, B.M. McManus // Circulation Research. – 2006. – Vol.99. – P.801–815.

49. Altered expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in acutely rejected myocardium and coronary arteriosclerosis in cardiac allografts of nonhuman primates / J. Suzuki, M. Isobe, M. Kawauchi et al. // Transplant International. – 2000. – Vol.13. – P.106–113.

50. Asymptomatic statin-induced rhabdomyolysis after long-term therapy with the hydrophilic drug pravastatin / C. Schindler, M. Thorns, K. Matschke et al. // Clinical Therapeutics. – 2007. – Vol.29. – P.172-176.

51. Atorvastatin attenuates transplant-associated coronary arteriosclerosis in a murine model of cardiac transplantation / I. Shirakawa, M. Sata, A. Saiura et al. // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2007. – Vol.61. – P.154–159.

52. Barylski, M. Atorvastatin and rosuvastatin in cardiovascular system diseases – why, when and whom they should be given? / M. Barylski // *Geriatrics*. – 2012. – Vol.6. – P. 166-182.

53. Buell, J.F. Malignancy after transplantation / J.F. Buell, T.G. Gross, E.S. Woodle // *Transplantation*. – 2005. – Vol.80. – P.254-264.

54. Cellular adhesion molecules changes in myocardium during first year post heart transplant / M. Zembala, R. Wojnicz, M. Zakliczyński et al. // *Annals Transplantation*. – 1997. – Vol.2. – P.16-19.

55. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an in vitro study / C. Denoyelle, M. Vasse, M. Körner et al. // *Carcinogenesis*. – 2001. – Vol.22. P.1139-1148.

56. Clarke, N.W. Should All Patients Receive Statins to Reduce Cancer Risk After Heart Transplantation? / N.W. Clarke, M.D. Brown // *Circulation*. – 2012. – Vol.126. – P.391–391.

57. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival / R. Mandeep, M.R. Mehra, P.A. Uber et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol.40. – P.1609-1614.

58. Coronary atherosclerosis can regress with very intensive statin therapy / I. Sipahi, S.J. Nicholls, E.M. Tuzcu, S.E. Nissen / *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2006. – Vol.73. – P.937–944.

59. Coronary atherosclerosis of the donor heart – impact on early graft failure / O. Grauhan, H. Siniawski, M. Dandel et al. // *European Journal Cardiothoracic Surgery*. – 2007. – Vol.32. – P.634–638.

60. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference / G.B. Mancini, S. Baker, J. Bergeron et al. // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2001. – Vol.27. – P.635.

61. Direct antiinflammatory mechanisms contribute to attenuation of experimental arteriosclerosis by statins / K. Shimizu, M. Aikawa, K. Takayama et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.108. – P.2113-2120.

62. Does rapidity of development of transplant coronary artery disease portend a worse prognosis? / Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 1994. – Vol.13. – P.1119–1124.

63. Duncan, R.E./ Statins and cancer development // R.E. Duncan, A. El-Sohemy, M.C. Archer // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2005. – Vol.14. – P.1897-1898.

64. Dyslipidemias and HMG-CoA reductase inhibitor prescription in heart transplant recipients / S.de Denus, A. Al-Jazairi, E. Loh et al. // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol.38. – P.1136–1141.

65. Early introduction of HMG-CoA reductase inhibitors could prevent the incidence of transplant coronary artery disease / T. Kato, T. Tokoro, Y. Namii et al. // *Transplant Proceedings*. – 2000. – Vol.32. – P.331–333.

66. Effect of atorvastatin on postcardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction / V.Y. See Jr, D. DeNofrio, L. Goldberg et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol.92. – P.11–15.

67. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation / J.A. Kobashigawa, S. Katznelson, H. Laks et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol.333. – P.621-627.

68. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male heart transplant recipients / T. Holm, A.K. Andreassen, T. Ueland et al. // *American Journal of Transplantation*. – 2001. – Vol.87. – P.815–818.

69. Effect of simvastatin on ejection fraction in cardiac transplant recipients / G.H. Jenkins, L.A. Grieve, M.H. Yacoub, D.R. Singer // *The American Journal of Cardiology*. – 1996. – Vol.78. – P.1453–1456.

70. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi et al. // *The Journal of the American Medical Association*. – 2006. – Vol.295. – P.1556–1565.

71. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study / B. O'Rourke, M. Barbir, A.G. Mitchell et al // *International Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol.94. – P.235–240.

72. Ezetimibe in heart transplantation: initial experience / J. Moro, L. Almenar, L. Martínez-Dolz et al. // *Transplant Proceedings*. – 2007. – Vol.39. – P.2389-2392.

73. Gene transfer of a soluble IL-1 type 2 receptor-Ig fusion protein improves cardiac allograft survival in rats / E. Simeoni, J. Dudler, S. Fleury et al. // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol.32. – P.90–95.

74. Goldstein, J.L. Regulation of the mevalonate pathway / J.L. Goldstein, M.S. Brown // *Nature*. – 1990. – Vol.343. – P.425-430.

75. Graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up / I. Stojanovic, B. Vrtovec, B. Radovancevic et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – Vol. 24. – №9. – P.1235-1238.

76. Harken A.H. How Much Do We Really Know About Statins and Transplant Vasculopathy? / A.H. Harken // *World Journal of Surgery* – 2014. – Vol.38. – P.2335–2336.

77. HMG-CoA reductase inhibitors deplete circulating classical and non-classical monocytes following human heart transplantation / J.E. Fildes, S.M. Shaw, A. Mitsidou et al. // *Transplant Immunology*. – 2008. – Vol.19. – P.152-157.

78. Holstein, S.A. Isoprenoids influence expression of Ras and Ras-related proteins / S.A. Holstein, C.L. Wohlford-Lenane, R.J. Hohl // *Biochemistry*. – 2002. – Vol.41. – P.13698-13704.

79. Hypercholesterolemia is common after pediatric heart transplantation: initial experience with pravastatin / I.M. Seipelt, S.E. Crawford, S. Rodgers et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2004. – Vol.23. – P.317–322.

80. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy / V.V. Le, N. Racine, G.B. Pelletier et al. // *Clinical Transplantation*. – 2009. – Vol.23. – P.249-255.

81. Impact of simvastatin therapy after heart transplantation: an 11-year prospective evaluation / K. Wenke, B. Meiser, J. Thiery, B. Reichart // *Herz*. – 2005. – Vol.30. – P.431– 432.

82. Improved survival with statins, angiotensin receptor blockers, and steroid weaning after heart transplantation / S.A. Lubitz, D.A. Baran, M.M. Alwarshetty et al. // *Transplant Proceedings*. – 2006. – Vol.38. – P.1501–1506.

83. In the era of the universal use of statins dyslipidemia's are still common in heart transplant recipients: a cross-sectional study / M. Zakliczynski, J. Boguslawska, E. Wojniak et al. // *Transplant Proceedings*. – 2011. – Vol.43. – P.3071–3073.

84. Influence of traditional cardiovascular risk factors in the recipient on the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation / I.J. Sánchez Lázaro, L.A. Bonet, J.M. López et al. // *Transplant Proceedings*. – 2008. – Vol.40. – P.3056–3057.

85. Kittleson M.M. Statins in heart transplantation / M.M. Kittleson, J.A. Kobashigawa // *Clinical Transplantation*. – 2013. – P.135–143.

86. Kobashigawa, J.A. Statins and cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation / J.A. Kobashigawa // *Seminars in Vascular Medicine*. – 2004. – Vol.4. – P.401–406.

87. Kobashigawa, J.A. Statins in solid organ transplantation: Is there an immunosuppressive effect? / J.A. Kobashigawa // *American Journal of Transplantation*. – 2004. – Vol.4. – P.1013-1018.

88. Lack of relationship between microvascular and macrovascular disease in heart transplant recipients / M.S. Abu-Qaoud, L.N. Stoletniy, D. Chen et al. // *Transplantation*. – 2012. – Vol.94. – P.965–970.

89. Lee, K.W. / Molecular targets of phytochemicals for cancer prevention // K.W. Lee, A.M. Bode, Z. Dong // *Nature Reviews Cancer*. – 2011. – Vol.11. – P.211-218.

90. Liao, J.K. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins / J.K. Liao // *Journal of Clinical Investigation*. – 2002. – Vol.3. – P.285-288.

91. Lipid profiles of patients with a transplanted heart before and after the operations / H. Bozbas, C. Altin, A. Yildirim et al. // *Transplant Proceedings*. – 2008. – Vol.40. - P.263-266.

92. Long-term safety and effectiveness of statins for heart transplant recipients in routine clinical practice / F. Grigioni, S. Carigi, L. Potena et al. // *Transplant Proceedings*. – 2006. – Vol.38. – P.1507-1510.

93. Mach, F. Statins as immunomodulatory agents / F. Mach // *Circulation*. – 2004. – Vol.109. – P.15-17.

94. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in cardiac transplantation / S. Aharinejad, K. Krenn, A. Zuckermann et al. // *European Journal Cardiothoracic Surgery*. – 2007. – Vol.32. – P.48–51.

95. Mehra, M.R. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy / M.R. Mehra // *American Journal of Transplantation*. – 2006. – Vol.6. – P.1248–1256.

96. Mehra, M.R. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation / M.R. Mehra, N.Y. Raval // *Transplant Proceedings*. – 2004. – Vol.36. – P.1539–1541.

97. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients / A. Hognestad, K. Endresen, R. Wergeland et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol.42. – P477–482.

98. Pravastatin prevents the progression of accelerated coronary artery disease after heart transplantation in a rabbit model / N. Ogawa, I. Koyama, T. Shibata et al. // *Transplant International*. – 1996. – Vol.9. – P.226–229.

99. Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation / W.T. Mahle, R.N. Vincent, A.M. Berg, K.R. Kanter // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – P.63–66.

100. Prevention of transplant coronary artery disease by prenylation inhibitors / W. Stein, S. Schrepfwer, S. Iton et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2011. – Vol.30. – P.761–769.

101. Progression of coronary atherosclerosis after heart transplantation on electron-beam computed tomography / F.D. Knollmann, F. Stühmer, H. Lehmkuhl et al. // *Academic Radiology*. – 2009. – Vol.16. – P.194-199.

102. Prostate cancer and PSA among statin users in the Finnish prostate cancer screening trial / T.J. Murtola, T.L. Tammela, L. Määttänen et al. // *International Journal of cancer*. – 2010 – Vol.127 – P.1650-1659.

103. Recent developments on coronary microvasculopathy after heart transplantation: a new target in the therapy of cardiac allograft vasculopathy / F. Tona, M.P. Marra, M. Fedrigo et al. // *Current Vascular Pharmacology*. – 2012. – Vol.10. – P.206–215.

104. Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report - 2006 / D.O. Taylor, L.B. Edwards, M.M. Boucek et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2006. – Vol.25. – P.869-879.

105. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; focus theme: age / L.H. Lund, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2013. – Vol.32. – P.951–964.

106. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection / S. Stewart, G.L. Winters, M.C. Fishbein et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – Vol. 24. – №11. – P.1710-1720.

107. Rhabdomyolysis in heart transplant patients on HMG-CoA reductase inhibitors and cyclosporine. / J.A. Rodríguez, M.G. Crespo-Leiro, M.J. Paniagua et al. // *Transplant Proceedings*. – 1999. – Vol.31. – P.2522-2523.

108. Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity / J.L. Cutts, T.J. Scallen, J. Watson, A.D. Bankhurst // *Journal of Cellular Physiology*. – 1989. – Vol.139. – P.550–557.

109. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin / G. Magnani, V. Carinci, C. Magelli et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2000. – Vol.19. – P.710-715.

110. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability / C. Furman, C. Copin, M. Kandoussi et al. // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol.174. – P.93–98.

111. Safety and efficacy of atorvastatin in heart transplant recipients / D.N. Patel, F.D. Pagani, T.M. Koelling et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2002. – Vol.21. – P.204-210.

112. Safety and efficacy of ezetimibe with low doses of simvastatin in heart transplant recipients / C.C. Quarta, L. Potena, F. Grigioni, et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2008 – Vol.27. – P.685-688.

113. Safety and efficacy of rosuvastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in adult cardiac transplant recipients. / A. Samman, C. Imai, L. Straatman et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – Vol.24. - P.1008-1013.

114. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients / R. Marzoa-Rivas, M.G. Crespo-Leiro, M.J. Paniagua-Marin et al. // *Transplant Proceedings*. – 2005. – Vol.37. – P.4071-4073.

115. Schmauss, D. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments / D. Schmauss, M. Weis // *Circulation*. – 2008. – Vol.117. – P.2131-2141.

116. Segovia, J. Treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation / J. Segovia, M. Gomez-Bueno, L. Alonso-Pulpon // *Expert Opinion Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol.7. – P.2369–2383.

117. Serum total and HDL cholesterol and risk of prostate cancer / A.M. Mondul, S.J. Weinstein, J. Virtamo, D. Albanes // *Cancer Causes Control*. – 2011. – Vol.22. – P.1545-1552.

118. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant patients / H. Holschermann, A. Hilgendorff, B. Kemkes-Matthes et al. // *Transplantation*. – 2000. – Vol.69. –P.1830–1836.

119. Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model / B.M. Meiser, K. Wenke, J. Thiery et al. // *Transplant Proceedings*. – 1993. – Vol.25. – P.2077–2079.

120. Simvastatin decreases myocardial tumor necrosis factor alpha content in heart transplant recipients / C.K. Wallace, S.J. Stetson, S.A. Kucuker et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – Vol.24. – P.46–51.

121. Simvastatin induces apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts, and attenuates colitis-associated colon cancer in mice / S.J. Cho, J.S. Kim, J.M. Kim et al. // *International Journal of Cancer*. – 2008. – Vol.123. – P.951-957.

122. Simvastatin inhibits cancer cell growth by inducing apoptosis correlated to activation of Bax and down-regulation of BCL-2 gene expression / C. Spanpanato, S. De Maria, M. Samataro et al. // *International Journal of Cancer*. – 2012. – Vol.40. – P.935-941.

123. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience / K. Wenke, B. Meiser, J. Thiery et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – Vol.93–97.

124. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial / K. Wenke, B. Meiser, J. Thiery et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol.96. – P.1398–1402.

125. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation / M. Weis, S. Pehlivanli, B.M. Meiser, W. von Scheidt // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol.38. – P.814–818.

126. Som R. Graft Vessel Disease Following Heart Transplantation: A Systematic Review of the Role of Statin Therapy / R. Som, P.J. Morris, S.R. Knight // *World Journal of Surgery*. – 2014. – Vol.38. – P.2324–2334.

127. Statin therapy associated with a reduced risk of chronic renal failure after cardiac transplantation / S.A. Lubitz, S. Pinney, J.P. Wisnivesky et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2007. – Vol.26. – P.264–272.

128. Statin therapy Part II: Clinical considerations for cardiovascular disease / B. Sadowitz, K. Seymour, M.J. Costanza, V. Gahtan // *Vascular and Endovascular Surgery*. – 2010. – Vol.44. – P.421-433.

129. Statin use and risks of death or fatal rejection in the Heart Transplant Lipid Registry / A.H. Wu, C.M. Ballantyne, B.C. Short et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol.95. – P.367–372.

130. Statins and Cancer / N.G. Vallianou, A. Kostantinou, M. Kougias, C. Kazazis // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol.14 – P.706-712.

131. Statins and solid organ transplantation / I.F. Gazi, E.N. Liberopoulos, V.G. Athyros, D.P. Mikhailidis // *Current Pharmaceutical Design*. – 2006. – Vol.12. – P.4771–4783.

132. Statins and the risk of cancer after heart transplantation / G.M. Fröhlich, K. Rufi bach, F. Enseleit et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol.126. – P.440–447.

133. Statins as a newly recognized type of immunomodulator / B. Kwak, F. Mulhaupt, S. Myit, F. Mach // *Nature Medicine*. – 2000. – Vol.6. – P.1399-1402.

134. Survival, graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up / I. Stojanovic, B. Vrtovec, B. Radovancevic et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – Vol.24. – P.1235–1238.

135. Szyguła-Jurkiewicz B. The role of statins in patients after heart transplantation / B. Szyguła-Jurkiewicz, W. Szczurek, M.Zembala // *Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol.13. – P.42–47.

136. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients / J.A. Kobashigawa, J.D. Moriguchi, H. Laks et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2005. – Vol.24. – P.1736–1740.

137. The efficacy and safety of ezetimibe for treatment of dyslipidemia after heart transplantation / M.G. Crespo-Leiro, M.J. Paniagua, R. Marzoa et al.// *Transplant Proceedings*. – 2008. – Vol.40. – P.3060-3062.

138. The International Society of Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 30th adult lung and heart-lung transplant report–2013; focus theme: age / R.D. Yusen, J.D. Christie, L.B. Edwards et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2013. – Vol.32. – P.965–978.

139. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure / R.D. Yusen, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya et al. // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2015. – Vol.34. – P.1264–1277.

140. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report – 2015;

Focus Theme: Early Graft Failure. / L.H. Lund, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya et al. // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2015. – Vol.34. – P.1244–1254.

141. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure / W.C. Levy, D. Mozaffarian, D.T. Lincer et al. // Circulation. – 2006. – Vol.113. – P.1424-1433.

142. Vasudevan, A.R. Safety of statins: effects on muscle and the liver / A.R. Vasudevan, Y.S. Hamirani, P.H. Jones // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2005. – Vol.72. – P.990-1001.

143. Ventura, H.O. C-reactive protein and cardiac allograft vasculopathy: is inflammation the critical link? / H.O. Ventura, M.R. Mehra // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol.42. – P.483–485.