

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-26-35

# ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.В. Семенова, Б.Л. Миронков, Я.Л. Поз

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Данная обзорная работа нацелена на анализ проблемы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на основании современных литературных данных. Рассматриваются вопросы стратификации риска ИБС перед включением пациентов в лист ожидания на трансплантацию почки и возможные сложности диагностики ИБС с помощью неинвазивных методов обследования у пациентов с ТПН. Проводится сравнение эффективности реваскуляризации миокарда и медикаментозной терапии, эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда, а также рассматриваются особенности медикаментозной, в частности антиагрегантной и антигиперлипидемической, терапии в рамках лечения ИБС у диализ-зависимых пациентов и реципиентов почки.

*Ключевые слова:* терминальная почечная недостаточность, трансплантация почки, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование, медикаментозная терапия.

## TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN END-STAGE KIDNEY DISEASE PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, Ya.L. Poz

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

This review paper aims to analyze the problem of diagnosis and treatment of coronary heart disease (CHD), also called ischemic heart disease (IHD), in patients with end-stage renal disease (ESRD). The analysis is based on current literature data. The issues of CHD risk stratification before patient listing for kidney transplantation (KT) and possible difficulties of diagnosing CHD using non-invasive examination methods in ESRD patients are considered. The effectiveness of myocardial revascularization and drug therapy, endovascular and surgical myocardial revascularization, is compared. The paper also discusses the peculiarities of drug therapy, particularly antiplatelet and antihyperlipidemic therapy in the treatment of CHD in dialysis-dependent patients and kidney recipients.

*Keywords:* end-stage renal disease, kidney transplantation, coronary heart disease, ischemic heart disease, myocardial revascularization, coronary stenting, coronary artery bypass surgery, drug therapy.

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечается бурный рост числа больных с хронической болезнью почек (ХБП), связанный со старением населения, распространением ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии. Для пациентов с ХБП на всех стадиях заболевания характерен высокий уровень сердечно-сосудистой патологии, сопровождающийся неблагоприятными исходами [1]. Литературные данные

свидетельствуют, что уже на ранних стадиях ХБП имеет место высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Заместительная почечная терапия (ЗПТ), нацеленная на лечение пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), включает в себя программный гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантацию почки. Трансплантация почки является «золотым стандартом» лечения ТПН. По сравнению с аппаратной ЗПТ успешная

Для корреспонденции: Семенова Юлия Викторовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (985) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

Corresponding author: Yulia Semenova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (985) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

трансплантация почки обеспечивает лучшую выживаемость и более высокое качество жизни. Согласно сообщению регистра Европейской почечной ассоциации 2021 года, ожидаемая продолжительность жизни реципиентов донорской почки превышает таковую у больных на программном гемодиализе почти в два раза [3]. Тем не менее сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин смертности реципиентов почки с функционирующим трансплантатом [4].

Работа посвящена анализу проблем диагностики и лечения ИБС у пациентов с ТПН до и после трансплантации почки на основании современных литературных данных.

## **СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ИБС У ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Целью дотрансплантационной стратификации сердечно-сосудистого риска являются выявление асимптомной коронарной болезни сердца и безболезненной ишемии, выделение подходящих с учетом хирургического и анестезиологического риска потенциальных реципиентов почки и исключение пациентов со значимой сердечно-сосудистой патологией, которая может повлечь жизнеопасные периоперационные осложнения [5]. Сердечно-сосудистый скрининг включает в себя комбинацию данных анамнеза, объективного обследования, оценку функционального статуса и результатов неинвазивных и инвазивных методов обследования [6].

Согласно клиническим рекомендациям KDIGO от 2020 года по оценке и ведению реципиентов почки, кандидаты на трансплантацию почки, имеющие симптомы кардиологического заболевания (стенокардия, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, клапанная патология сердца), должны проходить лечение у кардиолога в соответствии с действующими кардиологическими клиническими рекомендациями. Асимптомные кандидаты на трансплантацию почки, имеющие высокий риск ИБС (имеющие в анамнезе СД, ранее диагностированную коронарную патологию) или низкую толерантность к физическим нагрузкам, а также больные, находящиеся на ЗПТ дольше 2 лет, должны пройти неинвазивное скрининговое обследование для исключения ИБС. Рекомендациями предложено исключать асимптомных пациентов с тяжелым трехсосудистым поражением коронарных артерий из листа ожидания на трансплантацию почки, кроме тех случаев, когда пациент имеет высокую ожидаемую вероятность выживаемости после операции [7].

V. Karthikeyan et al. предложили алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска для кандидатов на трансплантацию почки, согласно которому проведение коронароангиографии (КАГ) рекомендовано

пациентам, у которых имеются клиника стенокардии, признаки сердечной недостаточности, желудочковые нарушения ритма, значимая патология клапанного аппарата сердца. При их отсутствии авторами рекомендовано проведение оценки сердечно-сосудистых критериев риска: больших (возраст более 50 лет, наличие в анамнезе ИБС и ранее перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), курения, СД, тромбоэмболии легочной артерии, артериальной гипертензии, дислипидемии) и малых (уровень липопротеинов высокой плотности ниже 0,91 ммоль/л, электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка). При наличии более одного большого критерия риска показано проведение сцинтиграфии миокарда с нагрузкой для решения вопроса о необходимости проведения КАГ. При отсутствии больших критериев, наличии менее 2 малых критериев и при хорошей толерантности к физической нагрузке (>4 Mets) пациенты допускаются к постановке в лист ожидания на трансплантацию почки, а при низкой толерантности к физической нагрузке (<4 Mets) проводится сцинтиграфия миокарда с нагрузкой с дальнейшим решением вопроса о необходимости проведения КАГ [8].

A. Hakeem et al. предложили свой алгоритм коронарного скрининга и стратификации риска у пациентов с ТПН, где в первую очередь проводится оценка наличия и выраженности клинических симптомов и изменений по данным эхокардиографии (прежде всего нарушение сократительной функции), а также учитывается наличие СД и ИБС в анамнезе. После этого в зависимости от результатов либо оценивается уровень тропонина Т крови и уровень коронарного кальция, либо проводится проба с нагрузкой. По итогу данного анализа решается вопрос о необходимости проведения КАГ [9].

A. Nimmo et al. провели исследование 2572 реципиентов почки, которым в качестве дотрансплантационного скрининга проводился либо стресс-тест, либо КАГ, и сравнили связь результатов этих исследований с развитием крупных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет после трансплантации. Развитие крупных сердечно-сосудистых событий в течение 90 дней, 1 года и 5 лет после трансплантации почки составило 0,9; 2,1 и 9,4% соответственно. Статистически достоверной связи между методом дотрансплантационного скрининга (стресс-тест или КАГ) и развитием крупных сердечно-сосудистых событий не прослеживалось на всех этапах наблюдения. Среди факторов, повлиявших на развитие крупных сердечно-сосудистых событий, были возраст, мужской пол и наличие ИБС в анамнезе [10].

Более 50% случаев сердечно-сосудистой смертности пациентов с ТПН ассоциированы с развитием жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма ввиду систолической и диастолической дисфункций, гипертрофии левого желудочка, миокардиального

фиброза и электрической негомогенности миокарда, коронарного кальциноза, электролитного дисбаланса и гиперволемии [11]. Таким образом, дотрансплантационный скрининг должен быть нацелен не только на выявление факта коронарного атеросклероза, но комплексно оценивать сердечно-сосудистый риск перед решением вопроса о постановке пациентов в лист ожидания на трансплантацию почки.

G. Vadala et al. в своем недавнем исследовании провели сравнение алгоритмов сердечно-сосудистого скрининга перед трансплантацией почки, предложенных крупными научными обществами [12]: Европейским обществом по трансплантации почек (ERBP) [13], Американским обществом кардиологов (АОК) [14, 15], Европейским обществом кардиологов (ЕОК) [16] (табл. 1).

Необходимо учитывать, что диагностика ССЗ у пациентов с ТПН часто бывает затруднительна ввиду недостаточной информативности ряда исследований у данной категории больных, что может привести к недооценке сердечно-сосудистого риска. В табл. 2 представлены возможные причины сниженной информативности некоторых неинвазивных методов диагностики ИБС у пациентов с ТПН [17].

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ИБС  
У ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ**

**Сравнение реваскуляризации миокарда  
и медикаментозного лечения**

Клинические рекомендации KDIGO от 2020 года по оценке и ведению реципиентов почки не советуют

Таблица 1

**Алгоритм сердечно-сосудистого скрининга перед трансплантацией почки [12]  
по данным ERBP [13], АОК от 2012 года [14], 2022 года [15], ЕОК [16]  
Algorithm for cardiovascular screening before kidney transplantation [12]  
according to ERBP [13], ACC 2012 [14], 2022 [15], ESC [16]**

<b>Критерии высокого сердечно-сосудистого риска</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Сахарный диабет [13–16]</li> <li>Возраст &gt;60–65 лет [13–16]</li> <li>Курение [14–16]</li> <li>ССЗ в анамнезе [13, 14]</li> <li>Длительность диализа более 1 года [14] – 5 лет [15]</li> <li>Артериальная гипертензия [14, 16]</li> <li>Дислипидемия [14, 16]</li> <li>Гипертрофия левого желудочка [14]</li> <li>Цереброваскулярная болезнь в анамнезе [15]</li> <li>Периферический атеросклероз [15]</li> <li>Трансплантация почки в анамнезе (выполненная &gt;5 лет назад) [15]</li> <li>Отягощенная наследственность по ССЗ [16]</li> </ul>			
<b>Дообследование перед трансплантацией почки</b>					
<i>Для пациентов низкого риска</i>		<i>Для пациентов высокого риска</i>		<i>Для пациентов с ИБС в анамнезе</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Анамнез [16]</li> <li>Объективное обследование [16]</li> <li>Стандартная лабораторная диагностика [16]</li> <li>Электрокардиография (ЭКГ) [13–15]</li> <li>Эхокардиография (ЭхоКГ) [14, 15]</li> <li>Рентгенологическое исследование органов грудной клетки [13]</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Анамнез [16]</li> <li>Объективное обследование [16]</li> <li>Стандартная лабораторная диагностика [16]</li> <li>ЭКГ [13–16]</li> <li>ЭхоКГ [13–16]</li> <li>Рентгенологическое исследование органов грудной клетки [13]</li> <li>Стресс-тест [13–16]</li> <li>Биомаркеры (тропонины I, T, NT-proBNP) [16]</li> </ul>		Обследование как для пациентов высокого риска	
Патология не выявлена   Патология выявлена		Доп. обследование не требуется [13–16]   Патология выявлена		<ul style="list-style-type: none"> <li>Последняя КАГ более 2 лет назад</li> <li>Реваскуляризация не проводилась [15]</li> </ul>	
				Проведение стресс-ЭхоКГ или неинвазивная оценка перфузии миокарда [15]	
Доп. обследование не требуется [13–16]   Проведение стресс-теста или КАГ [13–16]		Патология не выявлена   Патология выявлена		Патология выявлена по результатам обследования или предыдущей КАГ [15]	
				Доп. обследование не требуется [15]   Проведение КАГ [15]	

проведение реваскуляризации миокарда асимптомным кандидатам на трансплантацию почки исключительно с целью снижения периоперационного риска развития сердечно-сосудистых событий [7].

По данным разных источников, существуют различия во мнениях о выборе оптимального метода лечения ИБС у кандидатов на трансплантацию почки – консервативная терапия или проведение реваскуляризации миокарда.

Недавно проведенный метаанализ 8 исследований и 945 пациентов не показал преимуществ реваскуляризации перед оптимальной медикаментозной терапией в уменьшении общей (ОР 1,16, 95% ДИ 0,63–2,12) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,75, 95% ДИ 0,29–1,89), а также крупных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,78, 95% ДИ 0,30–2,07) у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию почки [18].

Похожие результаты продемонстрировал метаанализ 6 исследований, включивший 260 кандидатов на трансплантацию почки, получавших медикаментозное лечение ИБС, и 338 пациентов, которым была проведена коронарная реваскуляризация. Анализ не показал значимых различий в сердечно-сосудистых исходах между группами (ОШ 1,415, 95% ДИ 0,885–2,263) [19].

В то же время ряд исследований демонстрирует лучшие результаты коронарной реваскуляризации по сравнению с подбором оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с ТПН.

В 2022 году был проведен метаанализ 13 исследований и 20 688 пациентов с ХБП, в том числе

диализ-зависимых, и значимым стенотическим поражением коронарных артерий. В качестве способа лечения ИБС проводилась или консервативная терапия, или реваскуляризация миокарда методом стентирования коронарных артерий или аортокоронарного шунтирования (АКШ). Результаты показали меньшую отдаленную смертность (1 год наблюдения и более) в группе реваскуляризации по сравнению с консервативной терапией: как после стентирования коронарных артерий (ОР 0,66, ДИ 0,60–0,72), так и после АКШ (ОР 0,62, ДИ 0,46–0,84), в том числе и в группе диализ-зависимых пациентов (ОР 0,68, ДИ 0,59–0,79) [20].

Метаанализ 8 исследований и 1685 диализ-зависимых пациентов с коронарной патологией, из которых 739 пациентам была выполнена коронарная реваскуляризация, а 946 получали оптимальную медикаментозную терапию, показал, что эндоваскулярная реваскуляризация (ОР 0,72, 95% ДИ 0,62–0,84) продемонстрировала достоверно более низкий риск отдаленной смертности от всех причин по сравнению с медикаментозной терапией. Хирургическая реваскуляризация не показала достоверного преимущества перед медикаментозной терапией в снижении отдаленной смертности от всех причин (ОР 0,91, 95% ДИ 0,57–1,46) [21].

### Сравнение эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда

В связи с формированием у пациентов с ХБП многососудистого диффузного поражения коронарных

Таблица 2

#### Возможные причины сниженной информативности некоторых неинвазивных методов диагностики ИБС у пациентов с ТПН [17]

##### Possible reasons for the reduced informativeness of some non-invasive methods for diagnosing CHD in patients with ESRD [17]

Методы диагностики	Ограничения исследования
Стресс-тесты с электрокардиографической оценкой	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие исходных изменений на электрокардиограмме</li> <li>Низкая толерантность пациентов к физической нагрузке</li> <li>Гипертонический ответ пациентов на нагрузку</li> <li>Недостаточный хронотропный ответ вследствие вегетативной дисфункции</li> </ul>
Стресс-эхокардиография	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оператор-зависимость</li> <li>Узкое ультразвуковое окно в 20% случаев</li> <li>Низкая толерантность пациентов к физической нагрузке</li> <li>Гипертонический ответ пациентов на нагрузку</li> </ul>
Перфузионная сцинтиграфия миокарда	<p>Низкая чувствительность по причинам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>равномерное диффузное снижение коронарного кровотока («сбалансированная ишемия»)</li> <li>нарушения вазореактивного ответа</li> </ul>
Компьютерная томография для оценки коронарного кальция	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ценность в предсказании отрицательного результата имеет только низкий уровень коронарного кальция</li> </ul>
Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкая специфичность ввиду выраженного коронарного кальциноза</li> </ul>

артерий вкупе со значимым кальцинозом многие авторы задаются вопросом выбора оптимального метода хирургического лечения коронарной патологии у данной категории пациентов.

Проведенный в 2021 году метаанализ 32 исследований и 84 498 пациентов продемонстрировал сравнение между собой 3 видов лечения ИБС у пациентов с ХБП 4–5-й стадии: медикаментозная терапия, стентирование коронарных артерий и АКШ. Анализ выявил, что общая смертность (смертность от всех причин) была ниже в группе пациентов после стентирования по сравнению с группой пациентов, получивших медикаментозную терапию, в разные сроки наблюдения: до 1 месяца, 1 месяц – 3 года, более 3 лет. Аортокоронарное шунтирование по сравнению с консервативной терапией не показало значимого преимущества в снижении общей смертности ни на одном из этапов наблюдения. По сравнению со стентированием коронарных артерий АКШ продемонстрировало больший риск смертности в ранние сроки после операции (до 1 месяца) и лучший результат в отдаленные сроки (1 месяц – 3 года и более 3 лет) за счет меньшего риска сердечно-сосудистой смертности и крупных сердечно-сосудистых событий, а также повторных реваскуляризаций [22].

Другое исследование, включившее 112 диализ-зависимых пациентов, которым за 2007–2017 годы было выполнено стентирование коронарных артерий ( $n = 86$ ) или АКШ ( $n = 26$ ), также показало более высокие риски смерти пациентов из группы АКШ в ранний послеоперационный период (в течение 1 месяца после операции). При этом отдаленные исходы (общая смертность, крупные сердечно-сосудистые события, повторные реваскуляризации) в группах не отличались [23].

## Медикаментозное лечение

Согласно рекомендациям KDIGO, реципиенты почки должны принимать аспирин, бета-блокаторы и статины в соответствии с кардиологическими клиническими рекомендациями как в период нахождения в листе ожидания на трансплантацию почки, так и после операции [7].

Доказано, что антиагрегантная терапия снижает кардиоваскулярный риск у пациентов с ИБС, однако у пациентов с ТПН прогностический эффект этой группы препаратов не настолько очевиден. Ряд исследований утверждает об отсутствии значимого эффекта антиагрегантов в качестве как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и общей смертности у диализ-зависимых пациентов [24, 25].

Что касается ведения диализ-зависимых пациентов после коронарного стентирования, по данным литературы, в качестве второго антиагрегантного препарата (из группы ингибиторов P2Y12) в дополнение

к аспирину предпочтительно использование клопидогреля ввиду его большей безопасности у данной категории больных по сравнению с более новыми антиагрегантами из этой группы (тикагрелор, прасугрел) [26]. Использование новых ингибиторов P2Y12 допустимо только в случае высокого ишемического и умеренного геморрагического риска у пациентов с ТПН [26] либо у пациентов с резистентностью к клопидогрелю [27].

Ведутся споры в отношении необходимости продолжительности двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у диализ-зависимых пациентов после коронарного стентирования.

Некоторые авторы считают, что не все пациенты с ТПН нуждаются в 12-месячном приеме ДААТ после стентирования – для некоторых допустима укороченная схема приема [28]. Клинические рекомендации ЕОК по хроническому коронарному синдрому от 2019 года предложили схему приема ДААТ аспирином и клопидогрелем в течение 6 месяцев после вмешательства с возможным укорочением длительности приема до 1–3 месяцев пациентам с повышенным геморрагическим риском [29]. Другие исследования поддержали использование 6-месячной схемы ДААТ при ведении пациентов с ТПН после стентирования коронарных артерий [30, 31].

Другие авторы утверждают о необходимости использования пролонгированной схемы ДААТ у диализ-зависимых пациентов – дольше установленных 12 месяцев после вмешательства (15, 18 месяцев) – ввиду снижения сердечно-сосудистого риска без значимого увеличения геморрагического риска [32].

Европейское общество кардиологов предложило использование пролонгированного режима ДААТ для вторичной профилактики у пациентов высокого и очень высокого риска ишемических событий (диффузное многососудистое коронарное поражение, СД, повторный ИМ, мультифокальный атеросклероз, снижение сократительной функции левого желудочка, ХБП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и низкого риска геморрагических событий (отсутствие в анамнезе ишемического или геморрагического инсульта, желудочно-кишечного кровотечения, желудочно-кишечной патологии, ассоциированной с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, коагулопатии, сенильного возраста и астении, ТПН с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [29].

В других исследованиях было предложено ориентироваться на объем и сложность самой процедуры коронарного вмешательства при решении вопроса о продолжительности ДААТ. Были предложены факторы, при которых пролонгированный режим ДААТ был ассоциирован со снижением риска сердечно-сосудистых событий: стентирование 3 коронарных артерий, имплантация 3 и более стентов, лечение 3

и более стенозов, бифуркационное стентирование с имплантацией 2 стентов, общая протяженность стентов более 60 мм, реканализация хронической окклюзии, диаметр стента менее 3 мм [33]. Также среди показаний для пролонгированного режима ДААТ было названо проведение стентирования коронарных артерий у пациентов с ТПН по поводу острого ИМ [34].

Эффект липидснижающей терапии на сердечно-сосудистый риск зависит от степени ХБП. Исследования, анализирующие влияние терапии статинами и эзетимибом на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП, в том числе диализ-зависимых пациентов, показали, что эффект антигиперлипидемических препаратов на исходы уменьшается у пациентов со сниженной СКФ и ограничен или отсутствует у пациентов с ТПН, получающих лечение диализом [35, 36]. Что касается дозирования статинов, рекомендовано при ХБП 1–2-й стадии использовать стандартные дозы, а при далеко зашедших стадиях заболевания уменьшать дозировку статинов. В качестве препарата выбора предложено использовать аторвастатин, который практически не выводится почками, а экскретируется преимущественно желчью [36].

Гипертриглицеридемия может быть скорректирована путем модификации образа жизни, в том числе коррекции диеты, снижения веса, повышения физической активности, адекватного контроля уровня гликемии и ограничения употребления алкоголя [37].

Клинические рекомендации по ведению пациентов с ХБП K/DOQI и KDIGO не советуют рутинно назначать статины и комбинацию статины + эзетимиб диализ-зависимым пациентам, а также детям с ХБП. При этом терапия статинами или комбинацией статины + эзетимиб рекомендуется для первичной и вторичной профилактики ССЗ пациентам с ХБП, не получающим ЗПТ, а также пациентам после трансплантации почки [37, 38].

Рекомендации ЕОК и АОК советуют назначать статины или комбинацию статины + эзетимиб пациентам с ХБП 3–5-й стадии, не получающим ЗПТ, а также пациентам, которые на момент начала ЗПТ уже получали статины, эзетимиб или комбинацию статинов и эзетимиба, особенно пациентам с подтвержденной коронарной патологией. Диализ-зависимым пациентам без подтвержденной коронарной патологии назначение терапии статинами не рекомендовано [39, 40].

## **ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ИБС У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ**

### **Сравнение реваскуляризации миокарда и медикаментозного лечения**

По имеющимся литературным данным, исследования по сравнению способов лечения ИБС мето-

дом коронарной реваскуляризации и подбора оптимальной медикаментозной терапии среди пациентов после трансплантации почки проводились реже, чем среди кандидатов на трансплантацию почки. Количество опубликованных сообщений о проведении АКШ у больных после трансплантации почки ограничено [41].

Исследование, включившее 1460 реципиентов почки, показало, что коррекция значимого стенотического коронарного поражения методом стентирования коронарных артерий (ОР 3,792, 95% ДИ 1,320–10,895) или АКШ (ОР 6,691, 95% ДИ 1,200–37,323) была ассоциирована с лучшей отдаленной (5 лет) выживаемостью, чем медикаментозное лечение, и не ассоциирована с развитием дисфункции и отторжения трансплантата [42].

### **Сравнение эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда**

Проводились сравнения методов реваскуляризации миокарда среди реципиентов почки с коронарной патологией.

Недавно опубликованный систематический обзор 4 исследований, в котором 6674 пациентам после трансплантации почки было выполнено стентирование коронарных артерий, а 4402 пациентам – АКШ, показал, что стентирование коронарных артерий по сравнению с АКШ было значимо ассоциировано с более низкой госпитальной летальностью (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,51–0,75) и смертностью в течение 1 года после операции (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,68–0,97), а также более низким риском острого повреждения почек (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,13–0,84). Отдаленные исходы (длительность наблюдения, по данным разных исследований, включенных в метаанализ – 2–4 года) значимо не различались между пациентами двух групп (ОШ 1,05, 95% ДИ 0,93–1,18) [43].

Небольшое ретроспективное исследование реципиентов почки с ИБС, которым проводилась реваскуляризация миокарда методом стентирования коронарных артерий (n = 27) или АКШ (n = 24), показало лучшие результаты в группе стентирования, но достоверно значимого различия между группами получено не было: госпитальная смертность в группе стентирования составила 11,1%, в группе АКШ – 20,8% (p = 0,45), отдаленная выживаемость составила через 1 год после операции 85,2% в группе стентирования и 75% в группе АКШ (p = 0,97), через 4 года после операции – 66,5% в группе стентирования и 70% в группе АКШ (p = 0,97). Острое повреждение почек после операции достоверно чаще развивалось в группе АКШ (58,3% против 18,5%, p < 0,01). Выживаемость трансплантата через 1 год (95,7% в группе стентирования и 94,1% в группе АКШ) и 4 года

(76,8% в группе стентирования и 77% в группе АКШ) после реваскуляризации была сопоставима между группами ( $p = 0,78$ ) [44].

Российскими исследованиями была подтверждена эффективность проведения реваскуляризации миокарда методом стентирования коронарных артерий после трансплантации почки и ее безопасность, проявляющаяся, в том числе, отсутствием значимого негативного влияния рентгенконтрастного вещества на функцию почечного трансплантата [45].

### Медикаментозное лечение

Клинические рекомендации KDIGO предписывают проведение диагностики и лечения ИБС у пациентов после трансплантации почки в соответствии со стандартами ведения ИБС в общей популяции [46].

Лечение дислипидемии у пациентов после трансплантации почки аналогично таковому у пациентов с ХБП. Рекомендации АОК от 2018 года [40] и ЕОК от 2019 года [39] предписывают относить реципиентов почки к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при уровне липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)  $>1,8$  ммоль/л, и использовать для антигиперлипидемической терапии статины и эзетимиб в качестве препаратов первого и второго выбора соответственно.

Статины не обладают доказанным протективным эффектом на выживаемость трансплантата и пациента. Тем не менее мультицентровое двойное слепое исследование ALERT, проанализировавшее 2102 реципиентов почки, показало уменьшение уровня ЛПНП на 32%, а также снижение частоты развития сердечно-сосудистой смертности и нефатальных ИМ в группе пациентов, получавших лечение флувастатином. При этом значимого различия в общей смертности в основной и контрольной группах зафиксировано не было [47]. Был доказан лучший эффект снижения риска ССЗ в случае начала лечения статинами в течение первых 2 лет после трансплантации почки [48]. Таким образом, рядом исследований было доказано, что реципиентам почки с хорошо функционирующим трансплантатом и повышенным риском ССЗ рекомендовано назначение терапии статинами [37, 39].

Лекарственное взаимодействие является частой проблемой для пациентов после трансплантации по причине полифармации. Статины метаболизируются в печени с помощью цитохрома P450, преимущественно подтипа CYP3A4. Флувастатин, правастатин, питевастатин и розувастатин метаболизируются с участием других цитохромов и реже вступают в лекарственные взаимодействия. Большинство статинов липофильные, кроме гидрофильных правастатина и розувастатина, в связи с чем их применение считается более безопасным [49]. По данным рекомендаций ЕОК от 2019 года [39] и KDIGO от 2013 года [37], на-

чинать терапию статинами необходимо с низких доз с осторожной их титрацией с целью избежать развития тяжелой миопатии, рабдомиолиза в связи с возможным лекарственным взаимодействием, особенно для пациентов, получающих циклоспорин [39]. Лекарственные взаимодействия с такролимусом менее частые и опасные по сравнению с циклоспорином [50].

Эзетимиб является препаратом второго выбора для лечения дислипидемии и способен снижать уровень ЛПНП на 13–20% [49]. Американское и Европейское общества кардиологов рекомендуют использовать эзетимиб в комбинации со статинами для назначения пациентам высокого и очень высокого риска ССЗ или в качестве вторичной профилактики для достижения целевых значений ЛПНП [39, 40]. Эзетимиб также может быть назначен в качестве альтернативы статинам в случае их непереносимости. Доказано, что использование эзетимиба с максимально переносимыми дозировками статинов позволяет снизить выраженность дислипидемии у реципиентов почки без значимого отрицательного влияния на концентрацию креатинфосфокиназы и функцию трансплантата [51].

Применение антигиперлипидемических препаратов других групп ограничено для пациентов после трансплантации почки [49].

Использование аспирина у пациентов после трансплантации почки анализировалось в исследовании FAVORIT, которое не показало пользы от использования аспирина в качестве первичной профилактики развития сердечно-сосудистых событий у реципиентов почки [52]. Клинические рекомендации KDIGO предписывают назначение аспирина реципиентам почки с СД или в качестве вторичной профилактики больным с подтвержденной ИБС [46].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дотрансплантационный скрининг ИБС у пациентов с ТПН должен быть нацелен не только на выявление факта коронарного атеросклероза, но комплексно оценивать сердечно-сосудистый риск перед решением вопроса о постановке пациентов в лист ожидания на трансплантацию почки.

По данным литературы, эндоваскулярная реваскуляризация миокарда показала не худшие, а во многих случаях лучшие результаты по сравнению как с медикаментозным лечением, так и с хирургической реваскуляризацией и для диализ-зависимых пациентов, и для реципиентов почки.

Медикаментозное лечение ИБС у диализ-зависимых пациентов и реципиентов почки в целом соответствует медикаментозному лечению ИБС в общей популяции, однако необходимо учитывать

особенности назначения антиагрегантов и статинов у данных категорий пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (10): 2504–2511. doi: 10.1681/ASN.2014070714.
2. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charrytan DM, Craig JC et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (14): 1823–1838. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
3. ERA Registry Annual Report 2021 | EKPf. Accessed September 11, 2023. <https://ekpf.eu/era-registry-annual-report-2021/>.
4. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2021; 385 (8): 729–743. doi: 10.1056/NEJMra2014530.
5. Мартынов СА, Северина АС, Ларина ИИ, Шамхалова МШ, Арзуманов СВ, Пинчук АВ, Шестакова МВ. Подготовка пациента с сахарным диабетом 1-го типа на заместительной почечной терапии диализом к трансплантации почки. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (6): 18–30. Martynov SA, Severina AS, Larina II, Shamhalova MS, Arzumanov SV, Pinchuk AV, Shestakova MV. Preparation of the dialysis patient with type 1 diabetes mellitus for kidney transplantation. *Problems of Endocrinology*. 2020; 66 (6): 18–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12686>.
6. Ewing EC, Edwards AR. Cardiovascular Disease Assessment Prior to Kidney Transplantation. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2022; 18 (4): 50–61. doi: 10.14797/mdcvj.1117.
7. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020; 104 (4S1 Suppl1):S11–S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136.
8. Karthikeyan V, Ananthasubramaniam K. Coronary Risk Assessment and Management Options in Chronic Kidney Disease Patients Prior to Kidney Transplantation. *Current Cardiology Reviews*. 2009; 5 (3): 177. doi: 10.2174/157340309788970342.
9. Hakeem A, Bhatti S, Chang SM. Screening and risk stratification of coronary artery disease in end-stage renal disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7 (7): 715–728. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.12.015.
10. Nimmo A, Forsyth JL, Oniscu GC, Robb M, Watson C, Fotheringham J et al. A propensity score-matched analysis indicates screening for asymptomatic coronary artery disease does not predict cardiac events in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021; 99 (2): 431–442. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.019.
11. Genovesi S, Boriani G, Covic A, Vernooij RWM, Combe C, Burlacu A et al. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36 (3): 396–405. doi: 10.1093/ndt/gfz182.
12. Vadalà G, Alaimo C, Buccheri G, Di Fazio L, Di Caccamo L, Sucato V et al. Screening and Management of Coronary Artery Disease in Kidney Transplant Candidates. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (16): 2709. doi: 10.3390/diagnostics13162709.
13. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 Suppl 2: ii1–71. doi: 10.1093/ndt/gft218.
14. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012; 126 (5): 617–663. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823eb07a.
15. Cheng XS, VanWagner LB, Costa SP, Axelrod DA, Bangalore S, Norman SP et al. Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association: Endorsed by the American Society of Transplantation. *Circulation*. 2022; 146 (21): e299–e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000001104.
16. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022; 43 (39): 3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.
17. Jegatheesan D, Yang W, Krishnasamy R, Hawley CM, Johnson DW. Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Aspects in Dialysis*. Published online 2017.
18. Siddiqui MU, Junarta J, Marhefka GD. Coronary Revascularization Versus Optimal Medical Therapy in Renal Transplant Candidates With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (4): e023548. doi: 10.1161/JAHA.121.023548.
19. Kamran H, Kupferstein E, Sharma N, Singh G, Sowers JR, Whaley-Connell A et al. Revascularization versus Medical Management of Coronary Artery Disease in Prerenal Transplant Patients: A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2018; 8 (3): 192–198. doi: 10.1159/000487763.
20. Liao GZ, Li YM, Bai L, Ye YY, Peng Y. Revascularization vs. Conservative Medical Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 818958. doi: 10.3389/fcvm.2021.818958.
21. Zheng L, Wang X, Zhong YC. Comparison of revascularization with conservative medical treatment in maintenance dialysis patient with coronary artery disease: a systemic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1143895. doi: 10.3389/fcvm.2023.1143895.

22. Yong J, Tian J, Zhao X, Yang X, Xing H, He Y, Song X. Optimal treatment strategies for coronary artery disease in patients with advanced kidney disease: a meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021; 12: 20406223211024367. doi: 10.1177/20406223211024367.
23. Wang Z, Gong Y, Fan F, Yang F, Qiu L, Hong T, Huo Y. Coronary artery bypass grafting vs. drug-eluting stent implantation in patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Ren Fail.* 2020; 42 (1): 107–112. doi: 10.1080/0886022X.2019.1710187.
24. Taliercio JJ, Nakhoul G, Mehdi A, Yang W, Sha D, Schold JD et al. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Mortality, Cardiovascular Disease, and Kidney Failure in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Kidney Med.* 2022; 4 (11): 100547. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100547.
25. Chen ZW, Wu CK, Yang YH, Huang JW, Wu VC, Lee JK et al. Efficacy of Antiplatelet Agent Usage for Primary and Secondary Prevention in Dialysis Patients: a Nationwide Data Survey and Propensity Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019; 33 (4): 471–479. doi: 10.1007/s10557-019-06882-0.
26. Summaria F, Giannico MB, Talarico GP, Patrizi R. Antiplatelet Therapy in Hemodialysis Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Nephrourol Mon.* 2015; 7 (4): e28099. doi: 10.5812/numonthly.28099.
27. Park S, Choi YJ, Kang JE, Kim MG, Jung Geum M, Kim SD, Rhie SJ. P2Y12 Antiplatelet Choice for Patients with Chronic Kidney Disease and Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2021; 11 (3): 222. doi: 10.3390/jpm11030222.
28. Becker RC, Helmy T. Are at least 12 months of dual antiplatelet therapy needed for all patients with drug-eluting stents? Not all patients with drug-eluting stents need at least 12 months of dual antiplatelet therapy. *Circulation.* 2015; 131 (22): 2010–2019; discussion 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013281.
29. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal.* 2020; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
30. Mavrakanas TA, Chatzizisis YS, Gariani K, Kereia-kes DJ, Gargiulo G, Helft G et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with CKD and Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14 (6): 810–822. doi: 10.2215/CJN.12901018.
31. Chen YT, Chen HT, Hsu CY, Chao PW, Kuo SC, Ou SM, Shih CJ. Dual Antiplatelet Therapy and Clinical Outcomes after Coronary Drug-Eluting Stent Implantation in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (2): 262–271. doi: 10.2215/CJN.04430416.
32. Park S, Kim Y, Jo HA, Lee S, Kim MS, Yang BR et al. Clinical outcomes of prolonged dual antiplatelet therapy after coronary drug-eluting stent implantation in dialysis patients. *Clin Kidney J.* 2020; 13 (5): 803–812. doi: 10.1093/ckj/sfaa037.
33. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68 (17): 1851–1864. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.760.
34. Carrero JJ, Varenhorst C, Jensevik K, Szummer K, Lagerqvist B, Evans M et al. Long-term versus short-term dual antiplatelet therapy was similarly associated with a lower risk of death, stroke, or infarction in patients with acute coronary syndrome regardless of underlying kidney disease. *Kidney Int.* 2017; 91 (1): 216–226. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.014.
35. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157 (4): 263–275. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007.
36. Дранкина ОМ, Корнеева ОН. Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015; 14 (6): 76–80. Дранкина ОМ, Корнеева ОН. Статины при хронической болезни почек. Существует ли препарат выбора? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015; 14 (6): 76–80.
37. Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014; 85 (6): 1303–1309. doi: 10.1038/ki.2014.31.
38. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2005; 45 (4 Suppl 3). doi: 10.1053/j.ajkd.2005.01.019.
39. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
40. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139 (25): e1082–e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
41. Подкаменный ВА, Желтовский ЮВ, Шаравин АА, Козина ОА, Вырупаев АВ. Минимально инвазивное коронарное шунтирование у больного после трансплантации почки. *Нефрология и диализ.* 2019; 21 (3): 378–381. Подкаменному ВА, Желтовскому ЮВ, Шаравину АА, Козина ОА, Вырупаев АВ. Minimally invasive direct coronary bypass surgery in a patient after kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis.* 2019; 21 (3): 378–381. doi: 10.28996/2618-9801-2019-3-378-381.
42. Kahn MR, Fallahi A, Kim MC, Esquitin R, Robbins MJ. Coronary artery disease in a large renal transplant population: implications for management. *Am J Trans-*

- plant.* 2011; 11 (12): 2665–2674. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03734.x.
43. *El-Qushayri AE, Reda A.* Surgical versus interventional coronary revascularization in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* Published online March 12, 2023. doi: 10.1007/s11255-023-03546-9.
  44. *Lang J, Buettner S, Weiler H, Papadopoulos N, Geiger H, Hauser I et al.* Comparison of interventional and surgical myocardial revascularization in kidney transplant recipients – A single-centre retrospective analysis. *IJC Heart & Vasculature.* 2018; 21: 96–102. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.10.010.
  45. *Рядовой ИГ, Миронков АБ, Миронков БЛ, Бабаян ГР, Гонтуар МГ, Честухин ВВ.* Проблемы эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у реципиентов почечного трансплантата. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2011; (27–28): 35–39. *Ryadovoi IG, Mironkov AB, Mironkov BL, Babayan GR, Gontuar MG, Chestukhin VV.* Problemi endovaskulyarnoi revaskulyarizacii miokarda u recipientov pochechnogo transplantata. *Mezhdunarodnii zhurnal intervencionnoi kardioangiologii.* 2011; (27–28): 35–39.
  46. *Kasike BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al.* KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010; 77 (4): 299–311. doi: 10.1038/ki.2009.377.
  47. *Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al.* Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multi-centre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9374): 2024–2031. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13638-0.
  48. *Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, Madsen S et al.* Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (5): 974–980. doi: 10.1093/ndt/gfh735.
  49. *Chmielnicka K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A.* Dyslipidemia in Renal Transplant Recipients. *Transplantology.* 2022; 3 (2): 188–199. doi: 10.3390/transplantology3020020.
  50. *Akman B, Uyar M, Afsar B, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M.* Lipid profile during azathioprine or mycophenolate mofetil combinations with cyclosporine and steroids. *Transplant Proc.* 2007; 39 (1): 135–137. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.210.
  51. *Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377 (9784): 2181–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
  52. *Dad T, Tighiouart H, Joseph A, Bostom A, Carpenter M, Hunsicker L et al.* Aspirin Use and Incident Cardiovascular Disease, Kidney Failure, and Death in Stable Kidney Transplant Recipients: A Post Hoc Analysis of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68 (2): 277–286. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.019.

*Статья поступила в редакцию 16.05.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 16.05.2023*