

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-171-176

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА: СТАТИНЫ

А.О. Шевченко

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) должны быть неотъемлемой частью стандартной терапии пациентов после трансплантации сердца. Помимо гиполипидемического, статины оказывают иммуномодулирующее и противоопухолевое действия. Терапия статинами способствует улучшению ближайшего и отдаленного прогноза у реципиентов сердца, снижает риск развития васкулопатии трансплантата, отторжения, опухолей.

Ключевые слова: трансплантация сердца, статины, дислипидемия, плейотропные эффекты.

HYPOLIPIDEMIC THERAPY IN PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION: STATINS

A.O. Shevchenko

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation

Statins should be used as a part of standard therapy in patients after heart transplantation. The effectiveness of statins is associated not only with their hypolipidemic action, but also with their immunomodulatory and antineoplastic properties. Statin therapy initiated early after heart transplantation improves the short- and long-term prognosis and outcomes, leading to a reduction in the incidence of cardiac allograft vasculopathy, acute rejection, and cancer.

Key words: heart transplantation, statins, dyslipidemia, pleiotropic properties.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на достижения в области фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, операция ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) является общепризнанным эффективным методом лечения терминальной СН, существенно улучшающим прогноз и качество жизни. Ежегодно в мире выполняется более 4000 трансплантаций сердца, подавляющее большинство вмешательств – в странах Европы и Северной Америки. В России на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа трансплантации сердца и других органов. По данным Регистра Российского трансплантологического общества, в 2015 году количество трансплантаций

сердца, выполняемых в десяти трансплантологических центрах России, увеличилось на 35,6% по сравнению с 2012 г. и составило 179 операций. При этом, четыре пятых всех операций (78,2%) были выполнены в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, г. Москва (n = 103), Северо-Западном федеральном медицинском исследовательском центре, г. Санкт-Петербург (n = 20) и «Краевой клинической больнице им. проф. С.В. Очаповского», г. Краснодар (n = 17). Пациенты после трансплантации сердца находятся под постоянным наблюдением центра трансплантации и получают необходимую медицинскую помощь по месту жительства.

Для корреспонденции: Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

For correspondence: Shevchenko Aleksey Olegovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

Особенности ведения пациентов после трансплантации сердца определяются рядом специфических факторов, таких как взаимодействие организма реципиента и сердечного трансплантата, необходимость в постоянном приеме иммуносупрессивной терапии, особенность течения основного заболевания, приведшего к терминальной сердечной недостаточности и необходимости трансплантации сердца, а также специфические аспекты психологической, физической и социальной адаптации. Следует учитывать также особенности физиологии трансплантированного сердца, являющегося денервированным органом, а именно: отсутствие каких-либо болезненных ощущений при развитии ишемии миокарда, отсутствие вагусного влияния и зависимость сократительной функции левого желудочка от объема притекающей крови (преднагрузки).

Отдаленный прогноз пациентов 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 трансплантации, риск развития отторжения трансплантата сердца сохраняется пожизненно, что определяет необходимость в постоянном приеме иммуносупрессивной терапии. Побочные эффекты действия иммуносупрессивной терапии оказывают негативное влияние на прогноз и качество жизни. Наиболее значимыми побочными действиями являются развитие злокачественных новообразований, риск инфекционных осложнений, нефропатия, сахарный диабет, артериальная гипертония, неврологические нарушения, остеопороз, влияние на репродуктивное здоровье и др. Для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессией и профилактикой побочных действий необходим не только тщательный мониторинг иммуносупрессивной терапии, включающий измерение концентрации лекарственных препаратов в крови, но также следует учитывать особенности взаимодействий лекарственных препаратов, опасность которых заключается как в вероятности развития побочных действий, так и в уменьшении эффективности иммуносупрессии. В связи с этим, любые изменения в назначениях лекарственных средств должны согласовываться с центром трансплантации, к которому прикреплен больной. Врачи общей практики, кардиологи, врачи других специальностей должны быть осведомлены о взаимодействии и побочных эффектах используемых лекарственных средств.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), 50%-ная

выживаемость пациентов после трансплантации сердца составляет 10 лет, а для пациентов, переживших первый год после операции – 13 лет. У пациентов, переживших 1-й год после трансплантации сердца, вероятность прожить 10 лет составляет 63%, 20 лет – 27 %. По данным Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова, 5-летняя выживаемость пациентов, у которых трансплантация сердца была выполнена в 2006–2013 гг. ($n = 223$), составила 80%.

Основные причины смерти после трансплантации сердца – острое отторжение трансплантата, сердечная недостаточность, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС, васкулопатия трансплантата), инфекции, почечная недостаточность, онкологические заболевания. Отторжение трансплантата и инфекции являются ведущими причинами смерти в течение первых трех лет после трансплантации сердца, в то время как злокачественные новообразования и БКАПС – в последующем периоде.

Анализ выполненных в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова трансплантаций сердца за период с 1987 по 2006 гг. ($n = 71$), показал, что степень совместимости по HLA-A-B-DR не оказывает достоверного негативного влияния на прогноз отдаленной выживаемости. Наилучший прогноз отдаленной выживаемости ассоциируется с мужским полом реципиентов и принадлежностью к возрастной группе старше 40 лет. Принадлежность реципиентов к возрастной группе менее 40 лет обуславливает более раннее развитие васкулопатии трансплантата, в патогенезе которой важную роль играет хроническое гуморальное отторжение.

При анализе влияния предтрансплантационной патологии на частоту развития эпизодов острого отторжения у реципиентов с дилатационной кардиомиопатией, ишемической кардиомиопатией, активным миокардитом получены неблагоприятные результаты только при активном миокардите, что проявляется повышенным риском развития в посттрансплантационном периоде персистирующего острого отторжения.

Васкулопатия трансплантата сердца является одним из основных факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз. На фоне повышения эффективности цитостатической медикаментозной терапии и снижения частоты отторжения сердечного трансплантата, отмечающихся в последние годы, вероятность развития васкулопатии трансплантата остается неизменной. Вследствие того, что сердечный трансплантат является денервированным органом, ишемия миокарда не сопровождается болезненными ощущениями и больные самостоятельно обращаются за помощью лишь в тех случаях, когда ишемия миокарда приводит к сердечной недостаточности, и, как правило, уже

при значительных изменениях в коронарных артериях пересаженного сердца. В связи с этим, раннее выявление изменений в сосудах трансплантата имеет важное значение.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА ВАСКУЛОПАТИИ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Профилактика является наиболее эффективным способом предупреждения развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, обусловленных васкулопатией трансплантата.

Профилактика васкулопатии трансплантата включает предупреждение повреждения эндотелия донорского сердца при его заборе и имплантации, профилактику острого отторжения и цитомегаловирусной инфекции, а также уменьшение воздействия «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Курение у реципиентов после трансплантации сердца является фактором риска развития не только васкулопатии трансплантата, но и онкологических осложнений иммуносупрессивной терапии, и отказ от курения имеет важное значение у этих пациентов.

Ожирение является фактором риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Данные о влиянии ожирения на выживаемость пациентов после трансплантации сердца неоднозначны. Несмотря на отсутствие доказательств того, что снижение избыточного веса сопровождается снижением риска развития васкулопатии трансплантата, больным после трансплантации сердца показаны физические тренировки и диета с низким содержанием животных жиров и легкоусвояемых углеводов.

Вирусные инфекции, особенно цитомегаловирусная инфекция, является фактором риска развития васкулопатии трансплантата. Несмотря на то, что специфические противовирусные средства (антицитомегаловирусный иммуноглобулин, ганцикловир и валганцикловир) обладают высокой эффективностью против цитомегаловируса, нет убедительных данных о том, что их применение снижает риск развития васкулопатии трансплантата.

Вероятность развития сахарного диабета у пациентов после трансплантации сердца достаточно высока и достигает 30% в течение 1-го года после операции. Показано, что между уровнями гликозилированного гемоглобина в крови и выраженностью васкулопатии в коронарных артериях пересаженного сердца существует положительная корреляция. В связи с этим, строгий контроль уровней глюкозы в крови является важным фактором профилактики развития васкулопатии трансплантата.

Показано, что артериальная гипертензия повышает риск развития васкулопатии трансплантата.

Назначение антагонистов кальция эффективно снижает вероятность развития васкулопатии трансплантата. Совместное назначение с антагонистами кальция ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента позволяет более эффективно контролировать уровни артериального давления и улучшать отдаленный прогноз после трансплантации сердца.

В настоящее время возможности медикаментозной терапии в лечении васкулопатии трансплантата ограничены. Результаты небольших пилотных исследований, показавших, что сиролimus эффективен в лечении васкулопатии трансплантата, не были подтверждены в контролируемых исследованиях. Помимо антипролиферативных и иммуносупрессивных препаратов, при лечении реципиентов сердца рутинно применяют статины, с целью профилактики и лечения васкулопатии трансплантата.

Получено большое количество свидетельств, что у пациентов после трансплантации сердца терапия статинами снижает риск развития БКАПС и улучшает выживаемость без нежелательных событий, включая снижение риска развития злокачественных новообразований и улучшение общей выживаемости. Эффективность использования статинов у реципиентов сердца доказана в контролируемых клинических исследованиях: назначение статинов имеет высокий уровень доказательности их эффективности (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Статины показаны всем пациентам после трансплантации сердца, взрослым и детям.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что терапия статинами, начатая вскоре после трансплантации сердца, улучшает и ближайший, и долгосрочный прогнозы, уменьшает частоту и тяжесть БКАПС, отторжения трансплантата и значительно снижает частоту возникновения опухолей у этой категории пациентов. Известно, что клиническая эффективность статинов связана не только с их гиполипидемическим действием, но также и с их плейотропными свойствами.

ЛИПИДНОЕ И НЕЛИПИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ – ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ

Препараты ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) по химическому строению представляют собой гетерогенную группу. Одни из них являются полусинтетическими (ловастатин, правастатин и симвастатин), другие (флувастатин, аторвастатин, розувастатин) – чисто синтетическими соединениями. Несмотря на различия в химическом строении все статины имеют одно общее свойство – обратимо связывать ГМГ-КоА-редуктазу и блокировать превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту (рис.), вследствие чего нарушается синтез эндогенного хо-

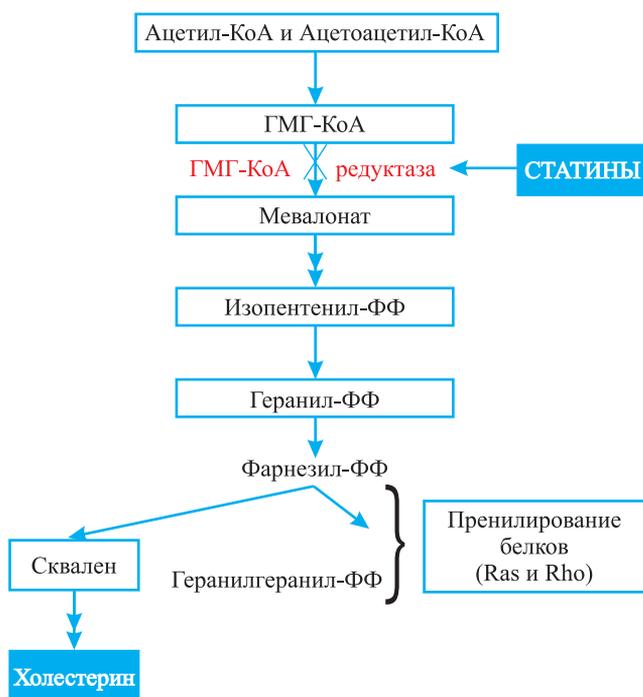


Рис. Влияние статинов на синтез холестерина

Fig. ????????????????

лестерина в гепатоцитах, а также снижается синтез некоторых промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты.

Длительный прием статинов сопровождается снижением содержания в сыворотке общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Благодаря этим свойствам, статины стали наиболее широко применяемыми гиполипидемическими средствами у больных с повышенным содержанием холестерина в крови.

Уменьшение образования внутриклеточного холестерина является стимулом для активации на поверхности клеток печени рецепторов к аполипопротеинам В и Е. Захват липопротеинов из плазмы крови увеличивается, это ведет к уменьшению содержания в крови липопротеинов, содержащих апо-В и апо-Е белки. К таковым относятся липопротеины очень низкой (ЛОНП), низкой (ЛНП), промежуточной (ЛПП) плотности и ремнантные частицы. Поскольку ЛОНП также содержат апо-Е белок, помимо уменьшения синтеза холестерина и уменьшения концентрации циркулирующих ЛНП, на фоне терапии статинами отмечается умеренное снижение содержания в крови триглицеридов. Кроме того, на фоне терапии статинами может наблюдаться увеличение уровня липопротеинов высокой плотности.

Многие из так называемых плейотропных эффектов статинов, не зависящих от снижения уровня липидов, или являются следствием ингибирования синтеза изопреновых производных промежуточных продуктов в цепи обмена мевалоната, в частности,

фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, что никак не связано с внутриклеточным синтезом холестерина (рис.).

Изопреновые производные являются важными компонентами посттрансляционной модификации различных белков, участвующих во внутриклеточных процессах передачи сигналов, в том числе небольших ГТФ-связывающих белков. Последние играют ключевую роль в регуляции клеточного роста и дифференцировки, экспрессии генов, в поддержании цитоскелета и реализации двигательных функций клеток, в обеспечении транспорта белков и липидов внутри клетки, а также в осуществлении защитных реакций. Для активации большинства из этих ГТФ-связывающих белков (Rho, Rac, Rab и Rap) необходим геранилгеранилпирофосфат, некоторые из них являются фарнезилрованными (Ras).

Статины обладают противовоспалительным эффектом, связываясь со специфическим участком антигена, регулирующего функции лимфоцитов (LFA-1), который располагается на поверхности лейкоцитов.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Важный аспект позитивного действия статинов у реципиентов сердца – уменьшение выраженности посттрансплантационной гиперлипидемии – дислипидемии. Дислипидемия имеет место у 60–80% реципиентов сердца и связана с развитием БКАПС. Выраженность дислипидемии зависит от генетической предрасположенности, инфекций, сопутствующих заболеваний, таких как диабет или хроническая болезнь почек, ожирения, исходной патологии – сердечной недостаточности ишемического генеза, наличия дооперационной дислипидемии, применения стероидов и иммуносупрессантов.

Статины, механизм действия которых основывается на конкурентном ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы, играют значительную роль в профилактике и торможении развития посттрансплантационной дислипидемии. Показана клиническая эффективность применения розувастатина для реципиентов сердца, у которых предыдущая терапия другими статинами не привела к желаемому гиполипидемическому эффекту. Розувастатин, позднее других внедренных в клиническую практику, является наиболее сильным из всех статинов. 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.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Статины оказывают регуляторное воздействие на механизмы гуморального и клеточного ответа. Одним из возможных иммуномодулирующих механизмов этой группы препаратов является уменьшение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, постоянно присутствующего на поверхности макрофагов, В-лимфоцитов и дендритных клеток. В результате уменьшается способность этих клеток к представлению антигенов Т-лимфоцитам. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут также ингибировать экспрессию МНС II на поверхности эндотелиальных клеток, стимулированных интерфероном, что способствует снижению частоты развития острого отторжения трансплантата у пациентов, получающих статины. Применение статинов у реципиентов сердца приводит к уменьшению количества и активности моноцитов в крови, которые участвуют в механизмах отторжения трансплантата. Снижение экспрессии этими многофункциональными клетками многих веществ, таких как провоспалительные цитокины, факторы роста и адгезии, хемокины и матриксные металлопротеиназы, способствует торможению процесса хронического отторжения.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

Новообразования составляют одну из основных причин смертности в отдаленные сроки после трансплантации сердца. Наиболее важными факторами, влияющими на развитие опухолей у реципиентов сердца, является кумулятивный эффект иммуносупрессии и наличие хронической вирусной инфекции.

Защитное и терапевтическое действие статинов в отношении новообразований зависит как от гиполипидемического, так и от их плейотропного действия. Понижая концентрацию холестерина в крови, они уменьшают уровень холестерина во многих клетках, в том числе опухолевых, влияя на клеточные мембраны и стероидогенез. Результаты холестерин-зависимого действия статинов были подтверждены эпидемиологическими исследованиями, продемонстрировавшими положительную корреляцию между гиперхолестеринемией и риском развития быстрорастущей опухоли предстательной железы.

В свою очередь, исследования продемонстрировали антипролиферативное, проапоптозное, и ангиогенное действие статинов. Защитное действие статинов состоит в ингибировании мевалонатного пути, который в дополнение к участию в синтезе холестерина, играет ключевую роль в формировании предшественников изопреноидов, необходимых для синтеза онкогенов Ras. Онкогены Ras кодируют бел-

ки G, которые ответственны за передачу генетической информации клетки, а также за пролиферацию, дифференциацию и трансформацию клеток. Подавляющее действие статинов на мевалонатный путь уменьшает концентрации фарнезилпирофосфата, геранилгеранилпирофосфата, которые участвуют в посттрансляционной модификации различных белков. Важно отметить, что указанные эффекты не зависят от уровня холестерина, что указывает на плейотропное, нелипидное действие статинов.

Имеет место влияние статинов на активность матричных металлопротеиназ и на уровень молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1. Использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы приводит к более низкой экспрессии молекул клеточной адгезии, что делает задачу прикрепления к стенкам кровеносных сосудов более трудной для неопластических клеток, блокируя таким образом возможность метастазов в другие органы. Статины ингибируют пролиферацию кровеносных сосудов в пределах опухоли, уменьшая таким образом доставку веществ, требуемых для роста опухолевых клеток и ограничивая тем самым дальнейший рост опухоли. Использование статинов у реципиентов сердца снижает риск опухолей толстой кишки, яичников, поджелудочной и молочной желез, а также опухолей кожи – все это приводит к уменьшению летальности отдаленные сроки после трансплантации.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

Более чем 30-летний опыт применения статинов показал, что преобладающим большинством пациентов прием этих препаратов хорошо переносится. 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 статинов, причем при назначении препаратов в больших дозах. Этот эффект всегда носит дозозависимый характер и исчезает при уменьшении дозы препарата или при прекращении их приема. Даже смена одного препарата статина на другой может сопровождаться нормализацией уровня трансаминаз печени.

Наиболее серьезным побочным эффектом статинов у реципиентов сердца является миозит, который может перейти в рабдомиолиз и привести к такому осложнению как почечная недостаточность. Риск этого побочного эффекта выше у липофильных, чем у гидрофильных статинов за счет большей пенетрации в мышцы.

Опасное для жизни неблагоприятное событие – рабдомиолиз, который в настоящее время наблюдается крайне редко, может развиваться при одновременном приеме циклоспорина и ингибиторов

Лекарственные средства, оказывающие влияние на систему цитохрома P450

??????????
 ?????????????

Таблица

Действие	Лекарственные средства
Подавление активности P450	Аторвастатин, симвастатин, ловастатин, амиодарон, верапамил, дилтиазем, ке токоназол, флюконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, трициклические антидепрессанты, циклоспорин, такролимус, мибефрадил, кортикостероиды, грейпфрутовый сок
Повышение активности P450	Рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, дексаметазон, циклофосфамид, карбамазепин, омепразол

ГМГ-КоА-редуктазы, так как при таком сочетании повышается концентрация статинов в крови. Этот эффект может быть усилен при одновременном приеме клопидогреля или гемфиброзила, так как препараты всех этих групп метаболизируются с помощью ферментов цитохрома P450. 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 P450. 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 (табл.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) должны быть неотъемлемой частью стандартной терапии пациентов после трансплантации сердца. Помимо гиполипидемического, статины оказывают иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Клинические преимущества применения статинов у реципиентов сердца значительно превышают риск потенциальных нежелательных событий, что было продемонстрировано результатами многочисленных исследований. При включении статинов в режим лечения, необходимо рассмотреть возможные лекарственные взаимодействия, осо-

бенно у пациентов, получающих длительный курс лечения многими препаратами. Важное значение имеет выбор вида и дозы статинов, чтобы снизить риск нежелательных событий и увеличить эффективность и безопасность проводимого лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шевченко ОП, Шевченко АО. Статины. Ингибиторы ГМГ–КоА редуктазы. М.: Реафарм, 2003: 112. *Shevchenko OP, Shevchenko AO. Statins. HMG-CoA reductase inhibitors. M.: Reafarm, 2003: 112.*
2. Шевченко АО, Шевченко ОП. Эффективность и безопасность розувастатина в суточной дозе 5 мг. *Врач. 2011; 9: 30–33. Shevchenko A, Shevchenko O. Efficacy and safety of rosuvastatin in a daily dose of 5 mg. Vrach. 2011; 9: 30–33.*
3. Шевченко О, Халилулин Т, Шевченко А, Захаревич В, Кунцевич Н, Муминов И. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца. *Врач. 2013; 5: 76–79. Shevchenko O, Khalilulin T, Shevchenko A, Zakharevich V, Kuntsevich N, Muminov I. The nonlipid and anti-inflammatory effects of rosuvastatin in cardiac recipients. Vrach. 2013; 5: 76–79.*
4. Шевченко АО, Халилулин ТА, Шевченко ОП. Механизмы нелипидного действия статинов у реципиентов сердца. *Вестн. транспл. и искусств. орг. 2013; 2: 142–147. Shevchenko AO, Khalilulin TA, Shevchenko OP. Non-lipid mechanisms of statins action for heart transplant recipients. Vestn. transpl. i iskus. org. 2013; 2: 142–147.*
5. Готье СВ, Шевченко АО, Пойцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М.–Тверь: Триада, 2014: 144. *Gautier S, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patient s transplantirovannym serdtsem. Rukovodstvo dlya vrachey po vedeniyu patients, perenesshikh transplantatsiyu serdtsa. M.–Tver’: Triada, 2014: 144.*
6. Готье СВ, Хомяков СМ. 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: ООО «Издательство «Триада», 2016: 448: ил. *Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2015 (VIII report of National Registry). Transplantation: results and prospects. VII. 2016: 448.*
7. Ian B. Hollis, Brent N. Reed, and Michael P. Moranville. Medication management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Pharmacotherapy. 2015; 35 (5): 489–501.*

Статья поступила в редакцию 18.01.2016 г.
 The article was submitted to the journal on 18.01.2016