

МЕХАНИЗМЫ НЕЛИПИДНОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Шевченко А.О.^{1, 2}, Халилулин Т.А.^{2, 3}, Шевченко О.П.²

¹ Кафедра кардиологии ФУВ (зав. – проф. О.П. Шевченко) Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (ректор – член-корреспондент РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Статины широко используются при лечении реципиентов с пересаженным сердцем. Предполагается, что эффективность применения статинов после трансплантации сердца обусловлена не только гиполипидемическим, но и нелипидными, в том числе противовоспалительным, эффектами. В обзоре представлены опубликованные в последнее время результаты про- и ретроспективных исследований роли статинов в посттрансплантационной терапии реципиентов пересаженного сердца. Проанализированы иммуномодулирующие и противовоспалительные механизмы, основанные на снижении уровня С-реактивного белка, уменьшении концентрации цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2R), подавлении экспрессии тканевого фактора моноцитами и др. Немаловажна роль статинов в снижении риска развития онкологических заболеваний у реципиентов. Применение статинов в комплексной терапии с иммуносупрессантами является важным фактором оптимизации отдаленных результатов, уменьшения частоты развития острого отторжения и болезни коронарных артерий пересаженного сердца, увеличения длительности и улучшения качества жизни реципиентов с пересаженным сердцем.

Ключевые слова: трансплантация сердца, статины, иммуносупрессия, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

NON-LIPID MECHANISMS OF STATINS ACTION FOR HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

Shevchenko A.O.^{1, 2}, Khalilulin T.A.^{2, 3}, Shevchenko O.P.²

¹ Department of cardiology (FPU) (Head – Prof. O.P. Shevchenko) Pirogov Russian National Research Medical University (Rector – Prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation

² Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

³ Department of Transplantation and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier) First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Statins are widely used in the treatment of heart transplant recipients. It is assumed that the effectiveness of statins after heart transplantation is due not only to hypolipidemic effects, but also to non-lipid effects, including anti-inflammatory. In the review are presented the recently published results of the pro-and retrospective studies on the role of statins in the treatment of post-heart transplant recipients. Also there were analyzed the immunomodulatory and anti-inflammatory mechanisms based on reduced levels of C-reactive protein, decreased concentration of cytokines (TNF- α , IL-6, IL-2R), suppression of tissue factor expression by monocytes etc. Another important factor is the role of statins in reducing the risk of cancer for transplant recipients. The use of statins in the treatment with immunosuppressive agents is an important factor in optimizing the long-term outcomes, reduction in the incidence of acute rejection and coronary artery disease of transplanted heart, increasing the duration and quality of life for heart transplant recipients.

Key words: heart transplantation, statins, immunosuppression, coronary artery disease.

Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАПС) остается главной причиной смерти или ретрансплантации у реципиентов, проживших 5 и более лет после пересадки. Это заболевание характеризуется диффузной пролиферативной васкулопатией, ограниченной артериями трансплантированного сердца и связанной с развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма и внезапной смертью [1, 2]. Помимо антипролиферативных и иммуносупрессивных препаратов при лечении реципиентов сердца рутинно применяют статины с целью профилактики и лечения васкулопатии трансплантата [3, 4].

Изучение действия ингибиторов ГМГ.КоА-редуктазы (статинов) *in vitro* показало, что эти препараты подавляют активность клеток – натуральных киллеров [5]. 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 [6, 7]. Учитывая результаты исследований *in vitro* и в эксперименте, было высказано предположение о возможности такого же эффекта при трансплантации сердца в клинике.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

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 трансплантации сердца, 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) [8].

Результаты ряда других исследований подтвердили позитивный эффект статинов при трансплантации сердца.

В исследование 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 [9].

Шевченко Алексей Олегович – д. м. н., проф. кафедры кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация, главный научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Халилулин Тимур Абдулнаимович* – к. м. н., врач-хирург кардиохирургического отделения № 3 того же центра, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (ректор – член-корреспондент РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Шевченко Ольга Павловна* – д. м. н., проф., заместитель директора, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии того же центра.

Для корреспонденции: Халилулин Тимур Абдулнаимович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. E-mail: timur-medicina@list.ru

Shevchenko Alex Olegovich – doct. of med. sci, prof. of cardiology Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Rector – Prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation, Principal Research fellow at the Department of Coordination and monitoring of scientific programs Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Khalilulin Timur Abdalnaimovich* – cand. of med. sci, surgeon of third cardiac surgery department at the same center. Associate Professor, Department of Transplantation and Artificial Organs First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. *Shevchenko Olga Pavlovna* – doct. of med. sci, prof., deputy director, chief of department of the regulatory mechanisms in transplantation at the same center.

For correspondence: Khalilulin Timur Abdalnaimovich. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. E-mail: timur-medicina@list.ru

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) [10].

Holscher mann 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) МЕ/10⁶ клеток. Достоверная корреляция имела место между снижением исходной активности тканевого фактора и снижением уровня фибриногена [11].

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 ± 0,04 и 0,78 ± 0,03 против 0,96 ± 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, $p = 0,04$) [12].

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) [13].

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 77,0% соответственно) через 11 лет после ТС [14].

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 ультразвука: 4,3 ± 1,0 против 4,9 ± 1,3 соответственно. Через год после ТС в контрольной группе было большее число повреждений (7,8 ± 3,0 против 5,7 ± 1,8 соответственно, $p = 0,04$) и больше новых или прогрессирующих повреждений (4,2 ± 1,8 против 2,5 ± 1,7 соответственно, $p = 0,02$), чем в группе аторвастатина [15].

Strourke 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 [16].

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 Cox-регрессивном анализе установлена достоверная связь применения статинов с уменьшением риска смерти [17].

Stojanovics 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) [18].

Lubitz et al. анализировали результаты 220 успешных трансплантаций сердца. При одновариантном анализе было установлено, что лечение статинами было независимым параметром, связанным со снижением смертности [19].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

Механизмы, при помощи которых реализуются иммуномодулирующий и иммуносупрессивный эф-

фекты статинов, активно обсуждаются [19]. Помимо иммуномодулирующего действия статины снижают уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови и проявляют противовоспалительные свойства [21]. СРБ является предиктором БКАПС: уровень этого маркера прямо связан со снижением выживаемости трансплантата и худшими отдаленными результатами [22, 23]. Поскольку статины оказывают противовоспалительное действие, влияя на уровень СРБ, было высказано предположение, что эти препараты могут быть полезны при трансплантации сердца, независимо от уровня липидов у этих пациентов.

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 [24, 25].

Интересные результаты получены при экспериментах на животных: генный перенос растворимого рецептора ИЛ-1 2-го типа оказывал влияние на отторжение сердечного трансплантата у крыс, улучшая выживание трансплантата [26]. Это позволило авторам прийти к заключению, что ингибирование ИЛ-1 может помочь как адъювантная терапия при трансплантации сердца. Было показано, что статины являются потенциальными ингибиторами некоторых членов семейства ИЛ при трансплантации сердца [24, 27].

Статины также подавляют экспрессию тканевого фактора моноцитами и уменьшают гиперкоагулянтный статус, который обычно имеет место у реципиентов сердца [28].

Применение статинов у реципиентов сердца приводит к увеличению фракции изгнания [29] и связано со снижением риска развития хронической почечной недостаточности, величина которого у реципиентов сердечного трансплантата прямо связана со смертностью [30]. Эти множественные позитивные эффекты статинов обосновывают целесообразность их применения после трансплантации сердца.

В нескольких исследованиях *in vitro* и в эксперименте было показано участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе васкулопатии трансплантата сердца, а также острого и хронического отторжения пересаженного сердца [31, 32]. Статины эффективно подавляют продукцию матриксных металлопротеиназ в органах и тканях [33]. Благодаря действию на матриксные металлопротеиназы статины могут снижать частоту и тяжесть развития васкулопатии и отторжения сердца. Недавние исследования показали, что позитивное действие статинов в отношении подавления хронического отторжения и развития васкулопатии трансплантационного сердца может

быть обусловлено уменьшением миграции гладкомышечных клеток [34].

Выраженность коронарного атеросклероза в донорском сердце является важным фактором, влияющим на результаты трансплантации [35]. Сообщалось о случаях регрессирования коронарного атеросклероза под влиянием статинов [36, 37]. На модели трансплантации сердца у мышей показано, что статины препятствуют гиперплазии интимы коронарных артерий трансплантационного сердца и атеросклеротическим изменениям [38].

Более того, рано начатое лечение статинами после трансплантации сердца приводит к лучшей ближайшей и отдаленной выживаемости и достоверному снижению числа случаев васкулопатии трансплантата, ухудшения функции органов и других нежелательных эффектов [39–41]. Один из позитивных, но пока малоизученных эффектов статинов связан с улучшением микроциркуляции в трансплантационном сердце [42].

Предполагается, что позитивное действие статинов в отдаленные сроки после трансплантации сердца связано также с уменьшением частоты и риска развития онкологических заболеваний у реципиентов [43, 44].

Другой важный аспект позитивного действия статинов у реципиентов сердца – влияние на выраженность посттрансплантационной гиперлипидемии – дислипидемии. Риск развития гиперлипидемии/дислипидемии после ортотопической трансплантации сердца достигает значений 50–80% [45]. Статины успешно снижают посттрансплантационную гиперлипидемию, БКАПС и смертность как у детей, так и у взрослых реципиентов [46–48].

Результаты рандомизированных исследований показывают, что оптимальным для начала терапии статинами является ранний, до 3 лет, срок после ТС [14, 49, 50]. Возможное объяснение этому: иммуномодулирующий эффект статинов наиболее важен в ранний посттрансплантационный период: он, вероятно, предотвращает развитие дисфункции эндотелия и каскад последующих изменений, которые приводят к васкулопатии трансплантата [51, 52].

Метаанализ влияния статинов при их назначении в первые 3 месяца после трансплантации сердца показал следующее. У реципиентов сердечного трансплантата старше 18 лет, наблюдаемых более года, применение статинов связано с достоверным снижением смертности. Это означает, что статины связаны с сохранением одной жизни из каждых 8,5 трансплантации сердца при лечении ими в течение года. Анализ и интерпретация результатов показали, что рутинное лечение статинами у реципиентов сердечного трансплантата может потенциально сохранить жизнь 471 пациента каждый год,

из расчета, что в мире делается порядка 4000 операций пересадки сердца [39].

Важная роль статинов при трансплантации сердца сомнений не вызывает. Очевидно, что в реализации позитивного эффекта статинов имеет значение не только их гиполипидемическое действие, но также и противовоспалительный, и иммуномодулирующий эффекты, проявление которых у реципиентов сердца является предметом продолжающихся исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mehra M.R. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy // *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1248–1256.
2. Rahmani M., Cruz R.P., Granville D.J., McManus B.M. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis // *Circ. Res.* 2006; 99: 801–815.
3. Kobashigawa J.A. Statins and cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation // *Sem. Vasc. Med.* 2004; 4: 401–406.
4. Segovia J., Gomez-Bueno M., Alonso-Pulpon L. Treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation // *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7: 2369–2383.
5. Cutts J.L., Scallen T.J., Watson J., Bankhurst A.D. Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity // *J. Cell. Physiol.* 1989; 139: 550–557.
6. Meiser B.M., Wenke K., Thiery J. Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model // *Transplant. Proc.* 1993; 25: 2077–2079.
7. Ogawa N., Koyama I., Shibata T. Pravastatin prevents the progression of accelerated coronary artery disease after heart transplantation in a rabbit model // *Transplant. Int.* 1996; 9: S226–229.
8. Kobashigawa J.A., Katznelson S., Laks H. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation // *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 621–627.
9. Wenke K., Meiser B., Thiery J. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial // *Circulation.* 1997; 96: 1398–1402.
10. Kato T., Tokoro T., Namii Y. Early introduction of HMG-CoA reductase inhibitors could prevent the incidence of transplant coronary artery disease // *Transplant. Proc.* 2000; 32: 331–333.
11. Holschermann H., Hilgendorff A., Kemkes-Matthes B. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant patients // *Transplantation.* 2000; 69: 1830–1836.
12. Mehra M.R., Uber P.A., Vivekananthan K. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1609–1614.
13. Wenke K., Meiser B., Thiery J. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience // *Circulation.* 2003; 107: 93–97.
14. Wenke K., Meiser B., Thiery J., Reichart B. Impact of simvastatin therapy after heart transplantation: an 11-year prospective evaluation // *Herz.* 2005; 30: 431–432.
15. See Jr V.Y., DeNofrio D., Goldberg L. Effect of atorvastatin on post-cardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction // *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 11–15.
16. O'Rourke B., Barbir M., Mitchell A.G. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study // *Int. J. Cardiol.* 2004; 94: 235–240.
17. Wu A.H., Ballantyne C.M., Short B.C. Statin use and risks of death or fatal rejection in the Heart Transplant Lipid Registry // *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 367–372.
18. Stojanovic I., Vrtovec B., Radovancevic B. Survival, graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up // *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1235–1238.
19. Lubitz S.A., Baran D.A., Alwarshetty M.M. Improved survival with statins, angiotensin receptor blockers, and steroid weaning after heart transplantation // *Transplant. Proc.* 2006; 38: 1501–1506.
20. Tona F., Marra M.P., Fedrigo M. Recent developments on coronary microvasculopathy after heart transplantation: a new target in the therapy of cardiac allograft vasculopathy // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012; 10 (2): 206–215.
21. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. М.: Реафарм, 2003: 112.
22. Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Statins. HMG-CoA reductase inhibitors. М.: Reafarm, 2003: 112.
23. Hognestad A., Endresen K., Wergeland R. Plasma C-reactive protein as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 477–482.
24. Ventura H.O., Mehra M.R. C-reactive protein and cardiac allograft vasculopathy: is inflammation the critical link? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 483–485.
25. Weis M., Pehlivanli S., Meiser B.M., von Scheidt W. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 814–818.
26. Wallace C.K., Stetson S.J., Kucuker S.A. Simvastatin decreases myocardial tumor necrosis factor alpha content in heart transplant recipients // *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 46–51.
27. Simeoni E., Dudler J., Fleury S. Gene transfer of a soluble IL-1 type 2 receptor-Ig fusion protein improves cardiac allograft survival in rats // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32: 90–95.
28. Holm T., Andreassen A.K., Ueland T. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male heart transplant recipients // *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 815–818.
29. Holschermann H., Hilgendorff A., Kemkes-Matthes B. Simvastatin attenuates vascular hypercoagulability in cardiac transplant patients // *Transplantation.* 2000; 69: 1830–1836.

29. Jenkins G.H., Grieve L.A., Yacoub M.H., Singer D.R. Effect of simvastatin on ejection fraction in cardiac transplant recipients // *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 1453–1456.
30. Lubitz S.A., Pinney S., Wisnivesky J.P. Statin therapy associated with a reduced risk of chronic renal failure after cardiac transplantation // *J. Heart. Lung Transplant.* 2007; 26: 264–272.
31. Aharinejad S., Krenn K., Zuckermann A. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in cardiac transplantation // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2007; 32: 48–51.
32. Suzuki J., Isobe M., Kawachi M. Altered expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in acutely rejected myocardium and coronary arteriosclerosis in cardiac allografts of nonhuman primates // *Transplant. Int.* 2000; 13: 106–113.
33. Furman C., Copin C., Kandoussi M. Rosuvastatin reduces MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages: potential relevance to atherosclerotic plaque stability // *Atherosclerosis.* 2004; 174: 93–98.
34. Stein W., Schrepfwer S., Iton S. Prevention of transplant coronary artery disease by prenylation inhibitors // *J. Heart. Lung Transplant.* 2011; 30: 761–769.
35. Grauhan O., Siniawski H., Dandel M. Coronary atherosclerosis of the donor heart – impact on early graft failure // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32: 634–638.
36. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295: 1556–1565.
37. Sipahi I., Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Nissen S.E. Coronary atherosclerosis can regress with very intensive statin therapy // *Cleve Clin. J. Med.* 2006; 73: 937–944.
38. Shirakawa I., Sata M., Saiura A. Atorvastatin attenuates transplant-associated coronary arteriosclerosis in a murine model of cardiac transplantation // *Biomed Pharmacother.* 2007; 61: 154–159.
39. Mehra M.R., Raval N.Y. Metaanalysis of statins and survival in *de novo* cardiac transplantation // *Transplant. Proc.* 2004; 36: 1539–1541.
40. Kobashigawa J.A., Moriguchi J.D., Laks H. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients // *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 1736–1740.
41. Abu-Qaoud M.S., Stoletniy L.N., Chen D. Lack of relationship between microvascular and macrovascular disease in heart transplant recipients // *Transplantation.* 2012; 94 (9): 965–970.
42. Gazi I.F., Liberopoulos E.N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Statins and solid organ transplantation // *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 4771–4783.
43. Fröhlich G.M., Rufibach K., Enseleit F. Statins and the risk of cancer after heart transplantation // *Circulation.* 2012; 126 (4): 440–447.
44. Clarke N.W., Brown M.D. Should All Patients Receive Statins to Reduce Cancer Risk After Heart Transplantation? // *Circulation.* 2012; 126 (4): 391–391.
45. Zakliczynski M., Boguslawska J., Wojniak E. In the era of the universal use of statins dyslipidemia's are still common in heart transplant recipients: a cross-sectional study // *Transplant. Proc.* 2011; 43 (8): 3071–3073.
46. Mahle W.T., Vincent R.N., Berg A.M., Kanter K.R. Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation // *J. Heart. Lung Transplant.* 2005; 24: 63–66.
47. Seipelt I.M., Crawford S.E., Rodgers S. Hypercholesterolemia is common after pediatric heart transplantation: initial experience with pravastatin // *J. Heart. Lung Transplant.* 2004; 23: 317–322.
48. de Denus S., Al-Jazairi A., Loh E. Dyslipidemias and HMG-CoA reductase inhibitor prescription in heart transplant recipients // *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1136–1141.
49. Kato T., Tokoro T., Namii Y. Early introduction of HMG-CoA reductase inhibitors could prevent the incidence of transplant coronary artery disease // *Transplant. Proc.* 2000; 32: 331–333.
50. O'Rourke B., Barbir M., Mitchell A.G. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study // *Int. J. Cardiol.* 2004; 94: 235–240.
51. See Jr V.Y., DeNofrio D., Goldberg L. Effect of atorvastatin on post-cardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction // *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 11–15.
52. Lubitz S.A., Baran D.A., Alwarshetty M.M. Improved survival with statins, angiotensin receptor blockers, and steroid weaning after heart transplantation // *Transplant. Proc.* 2006; 38: 1501–1506.