

Ишемическая болезнь сердца после трансплантации почки

Г. Стюарт, А.Г. Джардин, Дж.Д. Бригс

Почечный центр, отдел медицины и терапии, западная больница, г. Глазго, Великобритания

Ischaemic heart disease following renal transplantation

G. Stewart, A.G. Jardine and J.D. Briggs

Вступление

Ранние сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются ведущей причиной смерти больных с пересаженной почкой [1, 2] и, как следствие, одной из основных причин потерь почечных трансплантатов [3]. Из этого следует, что более эффективное лечение ССЗ должно улучшить как выживаемость реципиентов почечного трансплантата (ПТ), так и выживаемость трансплантатов. Однако проблема состоит в том, что существующие методы лечения ССЗ у «не почечных» больных не всегда подходят реципиентам ПТ. Как и в общей популяции, после трансплантации почки ССЗ имеют комплексную природу. Последняя обусловлена процессами ускоренного атеросклероза, ведущего к развитию коронарной болезни сердца, и патологией миокарда (особенно гипертрофией левого желудочка – ГЛЖ), которая, в свою очередь, может быть причиной хронической сердечной недостаточности и внезапной смерти от аритмии. Более того, ССЗ (коронарная болезнь сердца или кардиомиопатия), развиваясь уже на ранних стадиях прогрессирующего почечного заболевания, после трансплантации почки могут стать необратимыми. Вопрос о естественном течении ССЗ у реципиентов ПТ остается предметом изучения.

Клиническое наблюдение

У 62-летней женщины в 1996 г. развилась ХПН в исходе обструктивной уропатии, по поводу которой проводилось лечение гемодиализом. В 1998 г. пациентке была выполнена пересадка трупной почки.

До трансплантации почки проявления ишемической болезни сердца (ИБС) отсутствовали. Тем не менее, больная была включена в исследование по оценке толерантности к физическим нагрузкам на гемодиализе, были проведены стандартные нагрузочные тесты (Bruce exercise test). Несмотря на удовлетворительную толерантность к нагрузкам и отсутствие болей в груди, по данным ЭКГ, на высоте нагрузки выявлялась депрессия ST-сегмента на 3 мм в боковых отведениях. С учетом нормального гемодинамического ответа на выполненные пробы дальнейшее обследование не проводилось. Известно также, что у пациентки имела

место артериальная гипертензия (корригированная атенололом и амлодипином), подтвержденная данными амбулаторного мониторинга артериального давления (АМАД). По его результатам выявлена также сглаженность суточных колебаний АД (рис. 1). Эти изменения были связаны с ГЛЖ (индекс массы левого желудочка, по данным ЭхоКГ, составил 168 г/м² при норме у женщин <100 г/м²) при сохранной систолической его функции. Уровень общего холестерина, измеренного на момент эхокардиографического исследования, составил 6,21 ммоль/л.

Дополнительные анамнестические данные включали: сахарный диабет II типа с 1992 г., корригируемый пероральными сахароснижающими препаратами; компенсированный аутоиммунный гипотиреозидизм и терминальный илеит (болезнь Крона). Пациентка была некурящей в течение всей жизни. Отец больной умер от инфаркта миокарда в возрасте 60 лет.

В посттрансплантационном периоде в поддерживающую иммуносупрессивную терапию входили циклоспорин, азатиоприн и преднизолон. Доза преднизолона была снижена до 5 мг/сут к 6 месяцам после операции. Для контроля уровня гликемии была начата инсулинотерапия.

В раннем послеоперационном периоде у больной развилась нестабильная стенокардия, которая была купирована в/в введением нитратов, гепарина и возобновлением приема атенолола. Несмотря на транзиторную инверсию Т-зубца в переднебоковых отведениях на ЭКГ, повышения креатининкиназы не наблюдалось.

В связи с описанным эпизодом стенокардии через 3 мес. после операции повторно был проведен тест на толерантность к физическим нагрузкам, который вновь оказался позитивным с депрессией сегмента ST в переднебоковых отведениях. По данным выполненной коронарографии были выявлены: 70% стеноз огибающей артерии и стеноз до 90% в проксимальном и среднем отделах левой передней нисходящей (ЛПН) артерии.

Пациентке было рекомендовано аортокоронарное шунтирование, от которого она отказалась, опасаясь ухудшения функции почечного трансплантата. По этой причине была выполнена ангиопластика дистального отдела и стентирование огибающей и проксимального отдела ЛПН артерии. Ранний пе-

* Публикуется по согласованию с автором и с разрешения Oxford University Press

** Перевод И.Г. Ким

Адрес для переписки: Alan G. Jardine, Renal Unit and Department of Medicine & Therapeutics, Western Infirmary, Glasgow G11 6NT, UK
E-mail: A.G.Jardine@clinmed.Gla.Ac.Uk.

риод после реканализации окклюзированных сосудов расценивался как удовлетворительный, больная получала аспирин в дозе 75 мг/сут и статины.

В июле 1999 г. больная вновь обратилась к врачу в связи с рецидивом болей в груди при физической нагрузке. При повторной коронарографии выявились: вновь возникший 40% стеноз огибающей артерии, 90% рестеноз дистального отдела и 80% стеноз в области стента ЛПН артерии. Функция трансплантата при этом оставалась удовлетворительной, уровень креатинина в плазме крови при последнем обследовании составил 101 мкмоль/л.

На рис. 1. представлен 24-часовой амбулаторный профиль АД, свидетельствующий о снижении суточной variability. Мониторинг начат в 9 утра и закончен в то же время на следующий день. Показатели АД снимали каждые 30 минут в течение дня (с 7.00 до 23.00 ч) и каждые 60 минут в течение ночи. Пунктирной линией обозначен нормальный диапазон для систолического и диастолического АД (140/90 – днем, 120/80 – ночью). □ – амбулаторное систолическое АД; ◇ – амбулаторное диастолическое АД; ○ – среднее АД, ожидаемая нормальная суточная variability среднего АД 10 мм рт. ст. Представленные кривые демонстрируют снижение сут. variability: дневное АД – 143/93 (среднее 110); ночное – 142/91 (среднее 109).

Обсуждение

Данное наблюдение является примером раннего выявления посттрансплантационной ИБС. Обращает на себя внимание немолодой возраст больной, отражающий снижение возрастных ограничений в программе АТП, что является общепризнанным фактором риска в патогенезе ИБС. Кроме того, этот случай демонстрирует комплексную природу ССЗ в условиях ХПН и свидетельствует об отсутствии первичной и вторичной профилактики заболевания, общепринятой у «не почечных» больных, а именно – своевременность обследования и лечения таких больных.

Основные вопросы, касающиеся данной пациентки, сводятся к следующему: 1. Как лечить настоящее обострение ИБС? 2. Каким образом снизить риск обострений ИБС и их последствий в будущем? Результаты исследований в области первичной и вторичной профилактики ИБС показали, что основное внимание должно уделяться вопросам этиологии и тактики лечения ИБС у реципиентов ПТ. Однако из недавних сообщений рабочей группы Американского Общества Нефрологии и Диализа по ССЗ [4] следует, что, несмотря на общепризнанную эффективность профилактики ИБС в общей популяции, данных об исследованиях в этой области среди реципиентов ПТ почти нет.

Среднее ежечасное артериальное давление

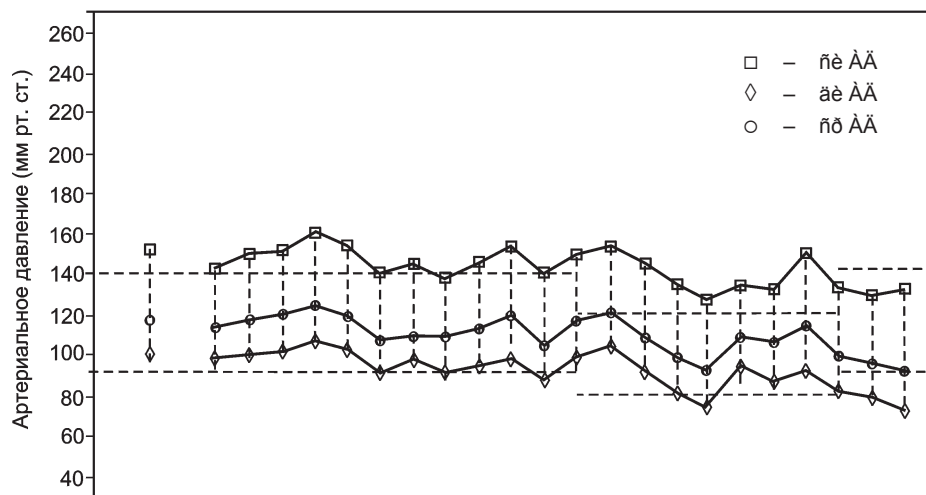


Рис. 1. 24-часовой амбулаторный профиль АД

Факторы риска и методы их коррекции

По результатам крупномасштабных эпидемиологических исследований достоверно установлены факторы риска ССЗ в общей популяции. К таким факторам относят: курение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию (АГ), наследственную предрасположенность, а также некоторые менее значимые факторы (табл. 1).

У реципиентов ПТ доказать связь этих факторов с

Таблица 1

Факторы риска ИБС у реципиентов почечного трансплантата

Мужской пол
Возраст
Наследственная предрасположенность к ранним ССЗ
Предшествовавшие кризы отторжения
Повышенный уровень медиаторов воспаления
Сахарный диабет
Курение
Дислипидемия
ГЛЖ
Протромботический статус
Гипертромбоцитозия
Повышение уровня циркулирующих маркеров воспаления

развитием ССЗ, и особенно с ИБС, сложно из-за ряда причин. Во-первых, весьма вероятно, что ССЗ развиваются с разной скоростью и в разные периоды жизни у больных с прогрессирующей почечной патологией, причем значимость таких факторов риска, как гиперлипидемия и АГ, может меняться в зависимости от стадии заболевания (рис. 2). Так, например, в сопоставимых группах у пациентов с пересаженной почкой уровень холестерина окажется более высоким, чем у больных на диализе. Во-вторых, некоторые факторы риска, например артериальная гипертензия, столь часто наблюдаются после трансплантации почки (даже принимая пограничный уровень АД в общей популяции за 140/90 мм рт. ст.), что при сравнительном анализе не могут давать потенциальных различий. Наконец, в связи с небольшим числом реципиентов ПТ, доступных для эпидемиологического анализа, в настоящее время нет крупномасштабных проспективных исследований, по-

Степень усиления риска	«Почечная жизнь»	Факторы риска	Методы лечения
×7 [59]	ХПН	<ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипертензия и ГЛЖ • дислипидемия • нефротический синдром и протромботический статус • прогрессирование болезни 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение целевого АД и использование для оценки адекватности его снижения показателей амбулаторного мониторинга АД и массы левого желудочка • статины • лечение основного заболевания и аспирин • снижение целевого АД, ингибиторы АПФ
×10–20 [60, 61]	Диализ	<ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипертензия и ГЛЖ, углубленные гиперволемией • дислипидемия • гипергомоцистеинемия • повышение уровня медиаторов воспаления • преждевременная менопауза 	<ul style="list-style-type: none"> • продленный диализ • статины • фолиевая кислота • аспирин • заместительная гормональная терапия
×10–20 [61]	Трансплантация	<ul style="list-style-type: none"> • недостаточность почечного трансплантата • отторжение • посттрансплантационный диабет • дислипидемия • артериальная гипертензия и ГЛЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • оптимизация иммуносупрессии • статины • снижение целевого АД

Рис. 2. Факторы риска ИБС при ХПН, лечении диализом и после АТП

звolyающих проследить за течением прогрессирующего почечного заболевания от начальной до терминальной стадии.

Наиболее информативные данные о факторах риска ССЗ у РПТ представлены Kasiske и соавт. В проспективном исследовании на большом клиническом материале в качестве факторов, приводящих к преждевременному развитию ССЗ после ТП, авторы выделили возраст, мужской пол, гиперхолестеринемия, снижение уровня липопротеинов высокой плотности и острые реакции отторжения в анамнезе [5].

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний при почечной недостаточности, степень усиления риска по отношению к общей популяции лечения подтверждены исследованиями в популяции почечных больных.

Возраст и пол

У реципиентов ПТ выявлена тесная связь между возрастом, мужским полом и исходами ССЗ. Эти так называемые некорректируемые факторы могут быть использованы для идентификации пациентов, относящихся к группе повышенного риска.

Сахарный диабет

Диабетиками считают и тех пациентов, у кого диабет не был причиной ХПН. Несмотря на то, что летальность среди больных с терминальной ХПН в исходе диабетической нефропатии намного выше, чем при ХПН другой этиологии, прогноз в отношении диабета как сопутствующего заболевания или развившегося после трансплантации не вполне ясен. Посттрансплантационный диа-

бет (ПТД) является осложнением иммуносупрессивной терапии, в особенности стероидной, в меньшей степени он вызывается ингибиторами кальцинейрина. Сообщалось об отрицательном влиянии ПТД на выживаемость больных и почечных трансплантатов в течение первых 3 лет после операции. Более того, недавно было продемонстрировано, что корреляция ССЗ с ПТД более значима по сравнению с претрансплантационным диабетом [6]. Вопрос о возможности снижения частоты ПТД и его негативных последствий путем модификации иммуносупрессии остается предметом дальнейшего изучения. Вместе с тем, в исследованиях Kasiske и соавт. различий в прогнозе у больных с сопутствующим диабетом и сахарным диабетом, явившимся причиной терминальной ХПН, не выявилось. Весьма вероятно, что пациенты с сопутствующим диабетом подвергаются более высокому риску ССЗ, но в меньшей степени, чем больные с диабетической нефропатией. Как известно, у больных сахарным диабетом прогноз улучшают нормализация артериального давления и уровня гликемии. В условиях отсутствия специальной информации такой же подход, по-видимому, необходимо использовать при лечении реципиентов ПТ с любым типом диабета [7].

Артериальная гипертензия и ГЛЖ

В общей популяции достоверно установлена связь между АГ и риском кардиоваскулярных заболеваний. Последний, в свою очередь, усугубляется ГЛЖ, которая является осложнением АГ. В то же время после трансплантации почки взаимосвязь АГ и прогноза четко не прослеживается. Возможно, это связано с высокой (более чем в 70%) частотой АГ у реципиентов ПТ. Вместе с

тем, результаты последних исследований показали, что повышение АД даже в пределах нормального уровня оказывает неблагоприятное воздействие на выживаемость трансплантатов [8, 9]. Эти данные позволяют предположить, что нормализация АД может продлить сроки функционирования трансплантированной почки и как прямо, так и опосредованно повлиять на выживаемость больных [9]. Вопросы, касающиеся целевого уровня АД, выбора наиболее эффективных гипотензивных препаратов и дальнейшего улучшения результатов трансплантации почки, остаются предметом исследований.

ГЛЖ часто выявляется как к моменту трансплантации почки, так и в поздние сроки после операции. Хотя известно, что ГЛЖ, выявляемая на ранних этапах заместительной почечной терапии [10], имеет неблагоприятный прогноз, ее влияние на отдаленные результаты трансплантации почки пока не изучено. Сообщалось об обратимости ГЛЖ после ТП [12], однако остается неясным, до какой степени она может регрессировать у больных, имеющих к началу диализной терапии существенно необратимые фиброзные изменения миокарда [11].

Выявилась более тесная корреляция частоты ССЗ и результатов 24-часового амбулаторного мониторинга АД (АМАД) по сравнению с показателями разового измерения АД [13]. Также более значимой оказалась связь между результатами АМАД (особенно систолического АД) и массой левого желудочка [14]. Кроме того, установлено, что после трансплантации почки часто наблюдается сглаженность суточных колебаний АД [15], а у больных с ХПН показатели ночного систолического АД являются маркерами ГЛЖ [14]. Вместе с тем, отклонения при АД как фактор риска ССЗ после пересадки почки противоречивы, и исследования в этой области продолжаются. Тем не менее, снижение АД и восстановление его суточных колебаний при нормализации массы левого желудочка позволят уменьшить риск ССЗ.

При общем признании роли АГ в прогрессировании почечных заболеваний, а также эффективности ингибиторов АПФ и важности снижения АД до целевого уровня (125–130/75–80 мм рт. ст.) остается неясным, справедливы ли эти утверждения в отношении посттрансплантационной АГ. Очевидно, что ответы на эти вопросы имеют большое значение для пациентов с пересаженной почкой. Посттрансплантационная гипотензивная терапия, препятствуя развитию почечной недостаточности трансплантата и возобновлению диализа, увеличивает продолжительность жизни больного. В свою очередь, она может ограничить и распространность таких факторов риска, как ГЛЖ.

Дислипидемия

Гиперлипидемия является одним из частых осложнений в посттрансплантационном периоде, она возникает под действием комбинированной иммуносупрессии, включающей ингибиторы кальцинейрина и стероиды, а также такие новые препараты, как рапамицин. Кроме того, в ее развитии немалое значение имеет предшествовавшая уремия.

Подобно АГ, роль гиперлипидемии в патогенезе ССЗ подробно изучена в общей популяции и недостаточно у реципиентов ПТ. По последним данным Kasiske, сни-

жение уровня липопротеинов высокой плотности у реципиентов ПТ негативно отражается на выживаемости, и в этой категории больных, даже сравнивая средние уровни липидов и их фракции, можно выявить группы пациентов с неблагоприятным прогнозом [5]. И хотя в этом исследовании не установлены значения порогового уровня липидов для выявления повышенного риска или начала терапии, полученные результаты дают основание надеяться на положительный эффект применения липостатических препаратов. В подтверждение этому многочисленные публикации свидетельствуют об улучшении выживаемости больных с гиперхолестеринемией и ИБС на фоне лечения статинами [16, 17]. Более того, значение последних установлено как для первичной, так и для вторичной профилактики, в том числе и в группах высокого риска, включающих диабетиков [16–20]. Эффективность и безопасность статинов подтверждена и после трансплантации почки [21]. Единственный недостаток состоит в том, что эти препараты метаболизируются в системе цитохрома P 3A4, которую ингибируют циклоспорин и такролимус, повышая тем самым концентрацию статинов в плазме крови у большинства реципиентов ПТ. В связи с таким лекарственным взаимодействием у них чаще наблюдаются побочные эффекты, особенно рабдомиолиз. Из этого следует, что Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin и Atorvastatin необходимо начинать в меньших дозах. В литературе нет окончательных данных об исследованиях в этой области после трансплантации почки, хотя известно, что, по меньшей мере, одно из них продолжается и по настоящий момент. В этой работе (the ALERT study) изучается влияние Fluvastatin на скорость поражения коронарных сосудов у пациентов с пересаженной почкой. Исследование проводится в течение 3 лет в странах Северной Европы и Канаде, о его результатах будет сообщено в 2002 г. [22]. Гиперлипидемия с различными изменениями липидного профиля часто выявляется еще до трансплантации почки, начиная с ранних стадий прогрессирующего почечного заболевания [23, 24]. Подобно АГ, для снижения риска ССЗ в посттрансплантационном периоде коррекция гиперлипидемии должна начинаться как можно раньше.

Курение

Недавно получены данные, подтверждающие связь между ССЗ и курением у больных с ХПН [5], а также о влиянии последнего на скорость снижения функции почек [25].

Отторжение, выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов

В ряде исследований было показано, что эпизоды отторжения и ХПН, вызванная хроническим отторжением, связаны с преждевременным развитием ССЗ и летальностью [5, 26]. Эта связь может влиять на различия в выживаемости больных на диализе и после трансплантации почки. Она, вероятно, обусловлена действием одного и того же механизма воспаления, лежащего в основе атеросклероза и отторжения. Этот уникальный фактор риска требует особенного внимания у реципиентов ПТ.

Другие потенциальные факторы риска

В посттрансплантационном периоде, как известно, выделяют и другие факторы риска, которые включают повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как фибриноген, фактор Виллебранда, ингибитор тканевого активатора плазминогена (РАI-1) и гомоцистеин. Гомоцистеин оказывает токсическое действие на эндотелий [27] и влияет на развитие атеросклероза [28]. После трансплантации почки гипергомоцистеинемия выявляется чаще у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями [29], при этом у реципиентов ПТ уровень гомоцистеина в целом выше, чем в общей популяции [29]. Белки острой фазы воспаления (СРБ и фибриноген) связаны не только с развитием сосудистых заболеваний [30, 31], но и с их прогрессированием (например, переходом стенокардии из стабильной в нестабильную [32]. Повышение их уровня выявляется чаще у диализных больных (особенно у диабетиков), чем в общей популяции. При этом указанные маркеры воспаления являются независимыми факторами риска кардиоваскулярной смерти [33–35]. Роль этих факторов после трансплантации почки остается неясной.

Первичная профилактика (на клиническом примере)

Несмотря на отсутствие в приведенном наблюдении первичной профилактики, было бы полезно обсудить ее возможности.

Артериальная гипертензия

Пациентка длительно страдала АГ, которая адекватно контролировалась антигипертензивными препаратами. Несмотря на это, у нее была выявлена ГЛЖ (по данным ЭКГ, ЭхоКГ и ЯМР). Хотя связь АД и показателей массы левого желудочка, не зависящих от гипертонии, у почечных больных не установлена, наличие ГЛЖ позволяет полагать, что контроль АД был субоптимальным. Исследования по оценке параметров массы левого желудочка (и особенно регрессии ГЛЖ) как критерия оптимального контроля АД не проводились, между тем, этот подход может оказаться полезным в данной популяции. Несомненно, что на любом этапе посттрансплантационного периода общепринятые маркеры контроля АД неадекватны [8]. В связи с этим более эффективными могут быть меры, направленные на снижение целевого уровня АД или на нормализацию показателей АМАД и уменьшение массы левого желудочка.

Гиперлипидемия

Эффективность применения статинов для первичной профилактики ССЗ недавно была установлена исследованиями TEXCAPS/AFCAPS [18] и WOSCOPS [19]. Сходные результаты были получены при аналогичном анализе, проведенном в подгруппах диабетиков. Однако остается неясным, приемлемы ли эти данные для больных с прогрессирующими заболеваниями почек. В описанном клиническом наблюдении применение

статинов было бы оправданным. Похоже, что эффективность и безопасность лечения статинами у больных с прогрессирующим заболеванием почек приведет к более широкому их использованию еще до получения результатов продолжающихся в настоящее время исследований (таких как Heart and Renal Protection HARP-study в Великобритании). Применение статинов в описанном случае должно снизить скорость прогрессирования и тяжесть ИБС.

Аспирин

Установлено, что аспирин значительно снижает частоту сердечных поражений у ранее здоровых мужчин, причем наиболее эффективно у тех из них, которые имели более высокий уровень С-реактивного белка [30]. Повышение последнего отмечается у больных на гемодиализе и у диабетиков. Поэтому регулярное применение аспирина, оказывающего противовоспалительное действие, может оказать позитивное влияние на течение ИБС у таких больных.

Заместительная гормональная терапия

Результаты исследований показали [36], что у женщин в постменопаузальном периоде немалую роль в снижении риска кардиоваскулярных осложнений играет заместительная гормональная терапия. Несмотря на последние проспективные исследования по вторичной профилактике [37], освещение этого вопроса требует дальнейших контролируемых исследований. При анализе представленных данных создается впечатление, что заместительная гормональная терапия обеспечивает длительную защиту сердечно-сосудистой системы, главным образом, путем воздействия на липидный обмен. Преждевременная менопауза, часто обратимая после трансплантации почки, является типичным гормональным нарушением у женщин на диализе. В этих случаях заместительная гормональная терапия, одновременно препятствуя развитию остеопороза, может обеспечить и кардиоваскулярную защиту.

Другие факторы риска

В приведенном клиническом наблюдении пациентка не курила и не подвергалась воздействию других, кроме перечисленных выше, факторов риска. Однако не следует забывать о таких препаратах, как фолиевая кислота, с учетом потенциальной пользы для снижения уровня гомоцистеина. В добавление к сказанному следует отметить, что для диабетиков большое значение имеет оптимальный контроль гликемии.

Недостатки первичной профилактики бывает легко выявить ретроспективно. В то же время многие признанные ныне меры профилактики были введены лишь в последние годы, и в связи с тем, что терапевты не желали применять их в дополнение к уже известным ранее, не удавалось добиться желаемых результатов (в частности по контролю АД).

Претрансплантационный скрининг

Обследование потенциальных реципиентов ПТ с целью выявления ССЗ считают своевременным, если

оно проводится с момента включения больного в лист ожидания. Вместе с тем, при длительном периоде ожидания трансплантации трупной почки может возникнуть и необходимость в нескольких сериях обследований. Но и в случаях нормальных результатов обследования на момент включения в лист ожидания или после вмешательства по реваскуляризации нельзя исключить вероятность возникновения ССЗ ко времени трансплантации. Кроме того, такие обследования позволяют снизить риск операции и обеспечивают улучшение общего сердечно-сосудистого статуса всех потенциальных реципиентов ПТ, включая и тех из них, кто не подвергнется трансплантации.

Ангиографические обследования пациентов, ожидающих пересадку почки, выявили высокую распространенность клинически бессимптомной ИБС [38], особенно среди больных сахарным диабетом [39]. Dahan и соавт. при обследовании 60 гемодиализных больных установили у 13 из них, никогда ранее не страдавших ИБС, ангиографические признаки коронарной болезни. При этом 8 из 13 больных были диабетиками. Последующие наблюдения показали, что частота кардиальной патологии и летальность через 2 года у этих больных составила 61%, в то время как у пациентов с нормальными коронарными сосудами этот показатель равнялся лишь 9% [40].

У диализных больных наиболее трудной является оценка неинвазивных тестов. Тест со стандартной нагрузкой на бегущей дорожке (treadmill) может дать ложноотрицательный результат вследствие того, что больные не способны достичь максимальной частоты сердечных сокращений. ЭКГ в покое у таких пациентов часто имеет изменения, при этом у большой доли трансплантированных больных и потенциальных реципиентов ПТ выявляются ГЛЖ и нарушения реполяризации [41]. Все это затрудняет интерпретацию изменений, вызванных нагрузками. Эхокардиография с добутамином [42] и стресс-тест с дипиридамолом талия [40] исключают ложные результаты, связанные со способностью больных выполнять нагрузочные тесты. Их данные подтверждаются изменениями на ЭКГ. Эти тесты рекомендованы центрами как рутинные претрансплантационные методы обследования. Больным с явлениями транзиторной ишемии миокарда показано проведение коронарной ангиографии.

Пациентка, описанная выше, была включена во фрагмент научного исследования по изучению факторов риска ССЗ. В ее случае толерантность к нагрузкам была адекватной, однако нагрузочный тест оказался позитивным (т. е. с депрессией ST-сегмента). В связи с отсутствием симптоматики дальнейшее обследование не проводилось. Последующее наблюдение выявило недостатки такого подхода. Клинические симптомы болезни маловероятны у пациентов с сохранной толерантностью к нагрузкам, удовлетворяющей требованиям отбора потенциальных реципиентов ПТ, поэтому у них в целом может наблюдаться так называемая «немая болезнь». В этих случаях стресс-тест с талием или эхокардиографическое обследование позволяют точнее установить степень обратимости ишемии миокарда, а также подтвердить наличие серьезной патологии. Вместе с тем, при положительных неинвазивных тестах обязательным обследованием является коронарная

ангиография.

Реваскуляризация

Одним из наиболее значительных достижений последнего десятилетия является развитие нехирургических методов реваскуляризации коронарных сосудов. Однако остается неясным, каково место коронарной ангиопластики и стентирования, а также аортокоронарного шунтирования (АКШ) в лечении ИБС у больных с прогрессирующим заболеванием почек. В общей популяции АКШ, ангиопластика и стентирование улучшают состояние больных с коронарной болезнью, уменьшая ее симптомы. У пациентов с поражением трех коронарных сосудов или основного ствола левой коронарной артерии АКШ снижает летальность, однако отдаленный эффект операции остается не до конца ясным. Ангиопластика, вместе с тем, осложняется высокой частотой рестенозов, которая может быть предотвращена одномоментным стентированием. Частоту рестенозов также можно снизить с помощью комбинированной терапии, включающей статины, антикоагулянты и дезагреганты. У пациентов с почечными заболеваниями доказательство эффективности АКШ ограничено. Ретроспективные данные показали, что у таких больных по сравнению с общей популяцией интраоперационная летальность выше (8% и 1–3%, соответственно) [43] и осложнения более вероятны (вследствие более продолжительной искусственной вентиляции легких, повышенного риска инфекционных и геморрагических осложнений) [44]. Отдаленные результаты операции также оказываются хуже (5-летняя выживаемость больных составляет лишь 50%) [45], хотя, возможно, они и не уступают данным в популяции диализных больных. АКШ уменьшает симптоматику ИБС в той же степени, что и в общей популяции (улучшение в 80–90% случаев) [46].

Вопрос о пользе АКШ при бессимптомной ИБС у больных с терминальной ХПН представляется спорным при отсутствии проспективных данных. Смертность при такой форме ИБС высокая (у диабетиков, включенных в лист ожидания, 2-летняя летальность составляет около 80%) [47], также высока и распространенность бессимптомной коронарной болезни, в том числе и среди недиабетиков. Таким образом, для определения оптимального времени выполнения АКШ и других методов лечения, а также изучения их отдаленных результатов, требуются проспективные исследования.

На основании доступных результатов исследований (все ретроспективные) можно предположить, что применение коронарной ангиопластики у реципиентов ПТ ограничено. Это связано с более высокой по сравнению с общей популяцией частотой внутриоперационных осложнений [48] и частотой рестенозов [49]. У больных с терминальной ХПН после АКШ выше частота последующих кардиальных осложнений и смертность [50]. Данных о стентировании коронарных артерий при терминальной ХПН нет, однако установленные отдаленные результаты изолированной ангиопластики в общей популяции, которые касаются как эффективности лечения, так и технических достижений и скорости рестенозов [51]. Исходя из сказанного, следует, что стентирование должно улучшить неудовлетворительные результаты ангиопластики у реципиентов ПТ.

В литературе нет данных, свидетельствующих о большей эффективности реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией ИБС после трансплантации почки. Поэтому реваскуляризация показана, как и в общей популяции, для уменьшения симптомов коронарной болезни и снижения летальности. Только в одном проспективном исследовании был проведен сравнительный анализ медикаментозной терапии и хирургического лечения ИБС. В исследование было включено 26 больных сахарным диабетом с бессимптомной или атипичной формой болезни. Полученные результаты показали, что в группе больных, получавших медикаментозное лечение, частота проявлений коронарной болезни оказалась значимо выше. Однако следует обратить внимание на недостаточную продолжительность исследования, малое число наблюдений и на тот факт, что медикаментозная терапия включала лишь аспирин и антагонисты кальция [52].

Эффективный претрансплантационный скрининг не только позволяет обнаружить больных с чрезмерно высоким риском трансплантации почки, но и часто выявляет далекозашедшие изменения, свойственные коронарной болезни, плохо поддающейся лечению. В общей популяции основной проблемой после ангиопластики являются развивающиеся рестенозы. Для снижения их частоты устанавливают внутрикоронарные стенты. Неудовлетворительные результаты ангиопластики и стентирования в представленном выше наблюдении свидетельствуют о необходимости применения и нехирургических методов коронарной реваскуляризации.

Лечение острого коронарного синдрома

Первым проявлением ИБС в описанном ранее случае был приступ нестабильной стенокардии, возникший в раннем посттрансплантационном периоде. Тактика нашей клиники состоит в том, что мы прекращаем антигипертензивную терапию к моменту трансплантации и возобновляем ее в случае необходимости после операции, начиная с антагонистов кальция (с целью снижения возможного нефротоксического эффекта циклоспорина). В данном случае пациентка получала атенолол до операции, и хотя теоретически препарат мог циркулировать в крови больной с терминальной ХПН в течение нескольких дней и в раннем посттрансплантационном периоде, его отмена могла повлиять на развитие нестабильной стенокардии. Кроме того, обусловленный операцией стресс и стимуляция диуреза после трансплантации также могли способствовать возникновению симптомов болезни. Пациентке проводилось лечение внутривенными инфузиями нитратов, аспирином, малыми дозами гепарина с возобновлением атенолола. Нестабильная стенокардия была купирована. Хотя после хирургического вмешательства гепарин и аспирин должны применяться с осторожностью, в литературе нет данных о необходимости изменять общепринятые схемы лечения ИБС у трансплантированных больных [53]. Создается впечатление, что у таких больных безопасно применять третье поколение ингибиторов агрегации тромбоцитов и антагонисты рецепторов гликопротеина IIa/IIIb. Несмотря на удлинение времени кровотечения, эти препараты снижают риск инфаркта миокарда и смерти, причем этот пока-

затель на 25% выше, чем при отдельном применении гепарина и аспирина. Поэтому эти препараты должны использоваться у трансплантированных больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда, рефрактерных к общепринятой терапии [54].

Подобной тактики лечения необходимо придерживаться и у больных с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ), диагностику которого могут затруднять как существовавшие ранее патологические изменения на ЭКГ, так и повышенный уровень креатининазы после хирургического вмешательства. Убедительные доказательства эффективности тромболитической терапии у больных с ОИМ диктуют необходимость применять ее и у реципиентов ПТ. Таким образом, пациенты с пересаженной почкой (с самого раннего послеоперационного периода) с подозрением на ОИМ должны получать общепринятую тромболитическую терапию с внутривенным введением стрептокиназы, тканевого активатора плазминогена (t PA) или его аналогов [55].

Вторичная профилактика

Статистические данные по общей популяции последних десяти лет свидетельствуют о значительном улучшении прогноза у больных с инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью или с инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью. В серии крупных исследований было показано, что применение ингибиторов АПФ после перенесенного инфаркта миокарда у больных с эхокардиографическими признаками дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью улучшают выживаемость [56, 57]. Антагонисты рецепторов Ангиотензина II также повышают выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью [58]. В свою очередь, бета-блокаторы улучшают отдаленные результаты после перенесенного инфаркта миокарда так же, как и применение аспирина. Очень важным является то, что использование статинов снижает частоту рецидивов ССЗ приблизительно на одну треть [16]. Следует отметить, что ни один из перечисленных методов лечения не изучался специально в популяции реципиентов ПТ и, по-видимому, такие исследования не предполагаются в будущем. Вместе с тем складывается впечатление, что подобная лечебная стратегия эффективна и у реципиентов ПТ. Большинство терапевтов предпочли бы использовать ингибиторы АПФ у больных с ОИМ, осложнившимся дисфункцией левого желудочка. Несмотря на то, что последняя негативно отражается на исходе трансплантации почки, не существует единого мнения по поводу применения ингибиторов АПФ у больных с бессимптомной левожелудочковой дисфункцией. У пациентов с трансплантированной почкой ингибиторы АПФ необходимо использовать с осторожностью в связи с возможным стенозированием артерии почечного трансплантата. Транзиторное повышение креатинина плазмы крови часто наблюдается после назначения этих препаратов реципиентам ПТ с сердечной недостаточностью. Поэтому таким больным перед назначением препарата необходимо, по мере возможности, проводить доплерографическое ультразвуковое исследование для исключения стеноза артерии трансплантата. Эффективность лече-

ния статинами после трансплантации почки также не доказана, однако в отличие от применения статинов с целью первичной профилактики, большинство терапевтов считают их необходимым компонентом терапии ССЗ. В исследовании «ALERT» эффективность статинов оценивалась у пациентов с ОИМ [22]. Лечение больной, приведенной в качестве примера, включало: ателолол для контроля стенокардии, аспирин и статины. В назначении ингибиторов АПФ пациентка не нуждалась, т.к. у нее отсутствовала симптоматика и ЭхоКГ-признаки дисфункции левого желудочка. Однако несмотря на проводимую терапию, вскоре после ангиопластики у нее развился рецидив ИБС.

Заключение

Несмотря на растущий интерес к проблеме ССЗ после трансплантации почки, полученных данных недостаточно для повышения эффективности первичной и вторичной профилактики. Неясным остается и вопрос о существовании различий в патофизиологии ИБС в общей популяции и у реципиентов ПТ. При этом малочисленность реципиентов ПТ затрудняет проведение расширенных исследований в области ССЗ. И хотя было бы желательным выполнение исследований именно среди реципиентов ПТ, подходы к лечебной тактике должны разрабатываться на основе данных в общей популяции.

Приведенный выше пример является иллюстрацией ключевых проблем ССЗ.

Во-первых, пациенты нередко к моменту трансплантации страдают уже далекозашедшим ССЗ, когда клиническая картина и данные обследования отличаются от таковых в момент постановки в лист ожидания. Во-вторых, нехирургические методы реваскуляризации у реципиентов ПТ менее эффективны, чем у «не почечных» больных. Наконец, повышенное внимание к проблемам ССЗ после пересадки почки показало, что их решение должно начинаться не после операции, а на ранних стадиях почечного заболевания. В связи с тем, что риск ССЗ у большинства больных возрастает по мере прогрессирования почечного заболевания, раннее применение статинов и антигипертензивных препаратов (со снижением целевого АД и уменьшением ГЛЖ), позволяло улучшить выживаемость больных и почечных трансплантатов так же, как и новые достижения в области иммуносупрессии.

Литература

1. US Renal Data System. USRDS 1997 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; April 1997.
2. Aakhus S, Dabl K, Wideroe T. Cardiovascular morbidity and mortality in renal transplant recipients. Results from a 5 year follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 648–654.
3. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Turfveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451–457.
4. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal failure: where do we start? *Am J Kid Disease* 1998; 32 [suppl 3]: S5–S13.
5. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular Disease after renal transplantation. *J Am Soc Neph* 1996; 7: 158–165.
6. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bütker M.O., Hiesse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1996;61: 1475–1478.
7. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependant diabetes mellitus. *New Engl J Meet* 1993; 329: 977.
8. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. for the collaborative transplant study. Association of chronic kidney graft survival with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998; 53: 217–222.
9. Stevan GA, Tan C.C., Rodger R.S.C., Jardine A.G. New targets for blood pressure control post transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: (abstract A3567).
10. Stewart GA, McGregor E.M., Briggs J.D., Junor B.J.R., Jardine A.G. Pre and post transplant echocardiographic abnormalities are predictors of survival. *Kidney Int* 1998; (abstract).
11. Mall G, Hutber W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39–44.
12. Rockstrof J.K., Schobel H.P., Vogt-Ladner G., Hauser I, Ncumayer H.H., Schmieder R.E. Blood pressure independent effects of nitrendipine on cardiac structure in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1441–1447.
13. Verdecchi P, Porcellati C, Schillaci G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
14. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham R.C., Raine A.E.G., Baker L.R.I. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724–728.
15. Lipkin G.W., Tucker B, Giles M, Raine A.E.G. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin and non-cyclosporin treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993; 11: 439–442.
16. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
17. Pyorala K, Pedersen T.R., Kjekshus J. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 140–146.
18. Downs J.R., Clearfield M, Weis S. et al. for the AFCAPS/ TexCAPS Research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1615–1622.
19. Sheperd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in patients with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
20. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620.
21. Jardine A.G., Morris S.T.W., Holdaas H. The use of statins in transplant recipients. *Am J Cardiol* (in press).
22. Holdaas H., Fellstrom B., Hoime I. et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo-controlled study on the effects of Fluvastatin on cardiac events in renal transplant patients.
- ALERT (Assessment of Lescol in renal transplantation). Study design and baseline data. *Kidney Int* 1999; (abstract).
23. Rajman I, Harper L, McPake D., Kendall M.J., Wheeler D.C. Low-density lipoprotein subtraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2281–2287.
24. Attman P.O., Samuelson O., Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573–592.
25. Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C, Seyfarth M, Clonus J. Effects of smoking on renal haemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1798–1804.
26. Woo Y.M., Jardine A.J., Dark A.F. et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 1999; 55: 692–699.
27. Rodgers G.M., Conn T.M. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein-C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895–901.
28. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C. et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877–881.
29. Bostom A.G., Gobb R.Y., Tsai M.Y., Hopkins-Garcia B.J., Nadeau

- MR, Bianchi LA. Excess prevalence of fasting and post-methionine loading hyperhomocysteinemia in stable renal transplant recipients. *Arterioscler Thrombos Vase Biol* 1997; 17:1894–1900.
30. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997; 336: 973–979.
31. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836–844.
32. Thompson SG, Kienast J, Pyke S, D.M., Havcrkate F, Van der Loo J.C.W. for the European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in schaeic heart disease following renal transplantation patients with angina pectoris. *New Engl J Med* 1995; 332: 635–641.
33. Koch M, Kutkubn B, Trenkwalder E. et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein (a) phenotypes predict coronary artery disease in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1889–1898.
34. Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–658.
35. Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi AR. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in haemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 573 (abstract).
36. Grady D, Rubin SM, Petitti DM. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–1037.
37. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. for the heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
38. Ramos E, Kasiske B, Alexander S. et al. The evaluation of candidates for renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 490–497.
39. Philipson J, Carpenter B, Itzkoff J, Hakala TR, Rosenthal JT, Taylor RJ, Puschett JB. Evaluation of cardiovascular risk for renal transplantation in diabetic patients. *Am J Med* 1986; 81: 630–634.
40. Daban M, Viron BM, Faraggi M. et al. Diagnostic imaging and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 255–262.
41. Rutsky EA, Rostand SG. The management of coronary artery disease in patients with end stage renal disease. In: *Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia*. Kluwer Academic Publishers, Boston/Basel: 1992: 233–235.
42. Reis G, Markovitz P, Leichtman A. et al. Usefulness of Dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end stage renal disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 707–710.
43. Ko W, Kreiger K, Isam O. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 667–684.
44. Owen C, Cummings R, Sell T, Schwab S, Jones R, Glower D. Coronary artery bypass grafting in patients with dialysis dependant renal failure. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1729–1733.
45. Kaul T, Fields B, Reddy M, ICahn D. Cardiac operations in patients with end stage renal disease. *Am Thorac Surg* 1994; 57: 691–696.
46. Rostand S, Kirk K, Rutsky E, Pacifico A. Results of coronary artery bypass grafting in end stage renal disease. *Am J Kid Dis* 1988; 12: 266–270.
47. Weinrauch L, D'Elia J, Healy R. et al. Asymptomatic coronary artery disease: Angiography in diabetic patients before renal transplantation. *Ann Intern Med* 1978; 88: 346–348.
48. Reusser L, Osborn L, White H, Sexson R, Crawford M. Increased morbidity after coronary angioplasty in patients on chronic haemodialysis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 965–967.
49. Kahn J, Rutberford B, MeConahay D, Johnson W, Giorgi L, Hartzler G. Short- and long-term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic dialysis patients. *Am Heart J* 1990; 119: 484–489.
50. Rinchart A, Herzog C, Collins A, Flack J, Ma J, Opsahl J. A comparison of coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting outcomes in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 281–290.
51. Fischman DL, Leon MB, Bairn DS. et al. for the stent restenosis study investigators. A randomised comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *New Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
52. Manske C, Wang Y, Rector T, Wilson R, White C. Coronary revascularisation in insulin-dependant diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet* 1992; 340: 998–1002.
53. Verbeugt F.W.A. Acute coronary syndromes: drug treatments. *Lancet* 1999; 353 [suppl 11]: 20–23.
54. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of platelet glyco-protein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–1497.
55. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–322.
56. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of Ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–828.
57. Swedberg K, Kjeksbus J, Snappin S. Long term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril-ten year follow-up of CONSENSUS-1. *Eur Heart J* 1999; 20: 136–139.
58. Pitt B, Segal R, Martinez FA. et al. Randomised trial of Losartan versus Captopril in patients over 65 with heart failure. (Evaluation of Losartan In the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–752.
59. Isles C.G., Walker L.M., Beavers G.D. et al. Mortality in patients of the Glasgow blood pressure clinic. *J Hypertension* 1986; 4: 141–156.
60. Brown J.H., Hunt L.P., Vites N.P., Short C., Gokal R., Malik N.P. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1136–1142.
61. Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P. et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 7–35.