tion on blood pressure diurnal variability. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2301–7.
15. *Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC.* Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000;35: 257–65.
16. *London GM.* Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: Lower is not always better. Nephrol Dial Transplant 2001;16:475–9.
17. *Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K i sur.* Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1997;51:1212–7.
18. *Lins RL, Elseviers M, Rogiers P i sur.* Importance of volume factors in dialysis related hypertension. Clin Nephrol 1997;48:29–33.
19. *Mailloux LU.* Hypertension in chronic renal failure and ESRD: Prevalence, pathophysiology, and outcomes. Semin Nephrol 2001;21:146–56.
20. *Luik AJ, van Kuijk WH, Spek J i sur.* Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997;30:466–74.
21. *Grekas D, Kalevrosoglou I, Karamouzis M i sur.* Effect of sympathetic and plasma renin activity on hemodialysis hypertension. Clin Nephrol 2001;55:115–20.
22. *Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD i sur.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1992;327:1912–28.
23. *Morris STW, McMurray JJV, Rodger RSC, Jardine AG.* Impaired endothelium-dependent vasodilatation in uraemia. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1194–200.
24. *Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM i sur.* Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. J Am Soc Nephrol 1999;10:594–600.
25. *Lovčić V, Kes P, Reiner Ž.* Obilježja hiperhomocisteinemije u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom. Acta Med Croat 2006; 60:21–6.
26. *Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S i sur.* Plasma adrenomedullin during acute changes in intravascular volume in hemodialysis patients. Kidney Int 1998;54:1697–703.
27. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Je li eritropoetin samo promotor eritropoeze? Liječ Vjesn 2005; 127:158–60.
28. *Kes P, Druško Đ, Šefer S.* The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
29. *Blacher J, Guerin AP, Pannier B i sur.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999;99:2434–9.
30. *Roger SD, Grasty MS, Baker LR, Raine AE.* Effects of oxygen breathing and erythropoietin on hypoxic vasodilatation in uremic anemia. Kidney Int 1992;42:975–80.
31. *Anastassiades E, Hoswarth D, Hoswarth J i sur.* Influence of blood volume on the blood pressure of predialysis and peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1993;8:621–5.
32. *Kes P.* Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. Acta Med Croat 2005;59(Suppl 1):148–54.
33. *Kes P.* Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. Liječ Vjesn 2002;124:108–9.
34. *Ifudu O, Matthew JJ, Macey LJ i sur.* Parathyroidectomy does not correct hypertension in patients on maintenance hemodialysis. Am J Nephrol 1998;18:28–34.
35. *Kooman JP, Hendriks EJM, van den Sande FM, Leunissen KML.* Dialysate sodium concentration and blood pressure control in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2000;15:554–5.
36. *Özkahya M, Ok E, Cirit M i sur.* Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1489–93.
37. *Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R.* Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1993;40:83–90.
38. *Velasquez MT, von Albertini B, Lew SQ i sur.* Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high-efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998;31: 618–23.
39. *Luik AJ, Charra B, Katzarski K i sur.* Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment. Blood Purif 1998;16:197–209.
40. *Pinciaroli AR.* Results of daily haemodialysis in Catanzaro: 12-year experience with 22 patients treated for more than one year. Home Hemodial Int 1998;2:12–7.
41. *Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF.* Daily home haemodialysis in The Netherlands: Effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2853–60.
42. *Agarwal R.* Strategies and feasibility of hypertension control in a prevalent hemodialysis cohort. Clin Nephrol 2000;53:344–53.
43. *Zazgornik J, Biesenbach F, Forstenlehner M, Stummvoll K.* Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). Clin Nephrol 1997;48:337–440.
44. *Kes P, Ljutić D.* Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
45. *Locatelli F, Bommer J, London GM i sur.* Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: Clinical approach and treatment. Nephrol Dial Transplant 2001;16:459–68.
46. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. Liječ Vjesn 2005;127:330–2.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

HYPERTENSION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

SANJIN RAČKI*

Deskriptori: Hipertenzija – kemijski izazvana, farmakoterapija; Imunosupresivi – neželjeni učinci, terapijska upotreba; Transplantacija bubrega – neželjeni učinci; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Postoperacijske komplikacije – etiologija

Sažetak. Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok smrti u bolesnika s transplantiranim bubregom. Učestalost i težina SŽB-a u bolesnika s transplantiranim bubregom uvjetovane su brojnim čimbenicima, uglavnom kao i u općoj populaciji bolesnika, ali i onima koji su specifični za transplantaciju kao što su nefunkcionalni presadak i liječenje imunosupresivima.

* **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka** (mr. sc. Sanjin Rački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Rački, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka, e-mail: sanjin.racki@ri.t-com.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

Arterijska hipertenzija učestala je nakon transplantacije bubrega i pridonosi riziku od srčanožilne bolesti i disfunkcije presatka. Imunosupresivi, kao što su kortikosteroidi, ciklosporin i takrolimus, također pridonose nastanku posttrasplantacijske hipertenzije. Noviji podaci potvrđuju da se u transplantiranih pacijenata na liječenju takrolimusom razvija arterijska hipertenzija u manjoj mjeri nego u onih na liječenju ciklosporinom. Najnoviji imunosupresivi, kao što su mikofenolat mofetil i sirolimus, nisu nefrotoksični, nemaju hipertenzivni učinak i dopuštaju terapijske kombinacije kao alternativu klasičnim imunosupresijskim protokolima, a s ciljem smanjivanja pojavnosti i učinka posttransplantacijske arterijske hipertenzije. Ostali metabolički poremećaji, kao što su posttransplantacijska dislipidemija i dijabetes, trebaju biti pažljivo praćeni i liječeni što je prije moguće. Učestalost posttransplantacijske arterijske hipertenzije može se smanjiti njezinim ranim otkrivanjem, primjenom adekvatnih imunosupresijskih protokola, izmjenom stila života i navika te snažnim antihipertenzivnim lijekovima.

Descriptors: Hypertension – chemically induced, drug therapy; Immunosuppressive agents – adverse effects, therapeutic use; Kidney transplantation – adverse effects; Antihypertensive agents – therapeutic use; Postoperative complications – etiology

Summary. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death among renal transplant recipients. The prevalence and severity of CVD in renal transplant recipients are related to numerous factors, most shared with the general population and others specific to transplant recipients, including effects of kidney dysfunction and immunosuppressive drugs. Arterial hypertension is highly prevalent after renal transplantation and may contribute to the risk of cardiovascular disease and graft failure. Immunosuppressive drugs such as corticosteroids, cyclosporine and tacrolimus may be important contributing factors to post-transplant hypertension. Recent data suggest that renal transplant patients under tacrolimus-based therapy showed less arterial hypertension compared with cyclosporine treated patients. New immunosuppressive drugs, including mycophenolate mofetil and sirolimus, are not nephrotoxic, do not have any hypertensive effect and may permit several combinations that offer important alternatives to classical immunosuppressive regimens to reduce the incidence and clinical impact of arterial hypertension after renal transplantation. Other metabolic disorders, such as post-transplant dyslipidemia and diabetes have to be closely monitored and treated as soon as possible. Incidence of arterial hypertension after kidney transplantation may be reduced by early detection, proper adjustment of immunosuppressive protocols and aggressive treatment with lifestyle modification and potent antihypertensive drugs.

Liječ Vjesn 2006;128:373–378

Od uvođenja transplantacije bubrega kao metode nadomjesnog liječenja bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (ZSBB) polovicom prošlog stoljeća pa do danas, dogodile su se brojne promjene u kirurškoj tehnici, a posebice u imunosupresivnoj terapiji. Uspješna transplantacija bubrega je najbolja metoda liječenja bolesnika u ZSBB. Uvođenje novih, potentnijih imunosupresiva značajno je smanjilo učestalost krize odbacivanja pa je stoga danas najveći izazov poboljšanje dugoročnog preživljavanja presatka i bolesnika. Jedan od neriješenih problema transplantacijske medicine jest kronična nefropatija presatka, a najveća opasnost za život bolesnika jesu srčanožilne bolesti. One su učestale već u predzavršnom stadiju kronične bubrežne bolesti, a u bolesnika koji počinju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije vodeći su pretkazatelj ishoda liječenja.[1]

Bolesnici koji ulaze u ZSBB postaju kandidati za transplantaciju bubrega. Priprema bolesnika za transplantaciju bubrega obuhvaća podrobnu obradu u traganju za srčanožilnim bolestima koje, ako postoje u značajnoj mjeri prema procjeni liječnika, znače zapreku za transplantaciju bubrega.[2] Napredovanje kronične bubrežne bolesti prema završnom stadiju nosi sa sobom povećanu učestalost srčanožilnih bolesti. Početkom liječenja dijalizom njihova učestalost dalje raste, a potpomažu ih brojni nepovoljni činitelji koji su u svezi s liječenjem dijalizom. Razvoj dijaliznih membrana, novih dijaliznih tehnika i drugo potporno liječenje kao što je uspješan ispravak anemije primjenom eritropoetina i drugi postupci, stoje na braniku zaštite prema napredovanju srčanožilnih bolesti.[3] Prije same transplantacije postoje činitelji koji utječu na ishod transplantacije bubrega, a to su: dob, vrsta davatelja, tkivna podudarnost, stupanj senzibilizacije primatelja, imuna reaktivnost, trajanje dijalize prije transplantacije i vrijeme provedeno na »listi čekanja«.[4–9]

Transplantacijom bubrega brojni činitelji za razvoj srčanožilnih bolesti postaju manji, ali se pojavljuju novi, a uglavnom su povezani s imunosupresivnim liječenjem. Iako novi imunosupresivi povoljno djeluju na preživljavanje presatka, njihova upotreba povezana je s nizom metaboličkih poremećaja koji se mogu pogoršati. Stoga je zadatak liječnika da na vrijeme prepozna metabolički poremećaj u bolesnika s bubrežnim presatkom i da promijeni imunosupresivno liječenje prema individualnim potrebama bolesnika.

Najvažniji metabolički poremećaji koji u značajnoj mjeri utječu na ishod transplantacije bubrega i preživljavanje bolesnika jesu arterijska hipertenzija, poremećaj metabolizma masnoća i novonastala šećerna bolest nakon transplantacije bubrega. Arterijska hipertenzija je česta i značajna komplikacija nakon transplantacije bubrega.[10–14] Kao i u općoj populaciji, povezana je s posttransplantacijskim pobolom i smrtnosti od srčanožilnih bolesti.[14] Srčanožilne bolesti vodeći su uzrok smrti u bolesnika s funkcionalnim bubrežnim presatkom,[13,14] a hipertenzija je neovisni činitelj rizika od zatajenja presatka.[15–17] Osim toga, smrt primatelja, maligna bolest i povrat osnovne bolesti u presadak još su neke od čestih razloga gubitka funkcije presatka.[18] Treba naglasiti da hipertenzija zahtijeva rano i agresivno liječenje. Učestalost arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega varira 50–80%, a povećana je u ciklosporinskoj (CsA) eri.[13] U primatelja bubrežnog presatka arterijska hipertenzija može biti uzrokovana akutnim odbacivanjem presatka, kroničnom nefropatijom presatka, stenozom bubrežne arterije presatka i imunosupresivnim lijekovima kao što su kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina.[10–14] Ostali činitelji uključuju hipertenziju prije transplantacije, hipertenziju davatelja presatka, hipertenziju uzrokovanu vlastitim bubrezima, povratom osnovne bubrežne bolesti u presadak i povećana tjelesna težina.[19] Na tablici 1. navedeni su mogući uzroci nastanka arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega.

Tablica 1. *Uzroci arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega*
Table 1. *Causes of arterial hypertension after kidney transplantation*

Činitelji prije transplantacije/Factors before transplantation:
Hipertenzija prije transplantacije i hipertrofija lijeve klijetke Hypertension before transplantation and left ventricular hypertrophy
Povećana tjelesna težina/Increased body mass
Osnovna bubrežna bolest (vlastiti bubrezi) Underlying renal disease (own kidneys)
Činitelji davatelja/Donor factors:
Stariji davatelj/Older donor
Davatelj s hipertenzijom/Donor with hypertension
Desni bubreg kao presadak/Right kidney as a graft
Činitelji u svezi s transplantacijom/Transplantation related factors:
Produljeno vrijeme ishemije/Protracted ischemia
Odgođena funkcija presatka/Delayed graft function
Imunosupresivni lijekovi/Immunosuppressive drugs:
Inhibitori kalcineurina (ciklosporin i takrolimus) Calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus)
Glukokortikoidi/Glucocorticoids
Stenoza bubrežne arterije presatka/Stenosis of grafted kidney artery
Opstruktivna uropatija presatka (limfokele, stenoza uretera) Obstructive graft uropathy (lymphocoele, ureter stenosis)
Disfunkcija presatka (nefropatija presatka, glomerulonefritis) Graft dysfunction (graft nephropathy, glomerulonephritis)

Imunosupresivni lijekovi koji pospješuju nastanak hipertenzije

Imunosupresivni lijekovi, u većoj ili manjoj mjeri, mogu pospješiti nastanak srčanožilnih bolesti utjecajem na metaboličke komplikacije. Na tablici 2. navedeni su imunosupresivni lijekovi koji se danas rabe nakon transplantacije bubrega radi održavanja presatka i sprječavanja odbacivanja, a naveden je njihov utjecaj na najvažnije činitelje srčanožilnog rizika.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su jedni od najstarijih imunosupresivnih lijekova. S obzirom na svoj imunosupresivni učinak u sprječavanju akutnog odbacivanja i gubitka presatka, korisni su kod gotovo svih primatelja bubrežnog presatka, bez obzira na to što se njihova doza tijekom vremena značajno snižava.[20] Upravo je njihova kumulativna doza jedan od vodećih činitelja povišenoga krvnog tlaka.[21,22]

Inhibitori kalcineurina: ciklosporin i takrolimus

Imunosupresivni protokoli koji sadržavaju ciklosporin ili takrolimus danas su najučestaliji. Dobro je poznato da imunosupresivni i nefrotoksični učinak ciklosporina i takrolimusa ovisi o inhibiciji kalcineurina.[23,24] Kalcineurin je nazočan u mnogim tkivima, uključujući bubrege, glatke mišiće krvnih žila i živčani sustav, a sve te strukture sudjeluju u patogenezi hipertenzije. Inhibicija kalcineurina u tim tkivima uzrokuje zadržavanje soli i vode, vazokonstrikciju i povišenu simpatičku aktivnost.[25] Ciklosporin i takrolimus uzrokuju akutni i kronični nefrotoksični učinak i arterijsku hipertenziju. Više je činitelja za to odgovorno, a uključuju vazokonstrikciju aferentne arteriole, povišenje sistemskog i bubrežnoga žilnog otpora, povišenje simpatičke aktivnosti i aktivaciju renin-angiotenzinskog sustava.[26,27] Ciklosporinom inducirana hipertenzija često se pojavljuje kao noćna hipertenzija[12,26] i često je u svezi s određenim stupnjem disfunkcije presatka te drugim činiteljima srčanožilnog rizika kao što je npr. dislipidemija.[13] Takrolimus u usporedbi s ciklosporinom pokazuje manju nefrotoksičnost.[24] Njegovom uporabom u imunosupresivnim protokolima nedavne multicentrične studije[28] pokazalo se da su pojavnost novonastale ili pogoršanje postojeće hipertenzije bili rjeđi nego u protokolima koji su rabili ciklosporin (16% prema 23%, p=0,032). Bolesnici prebačeni s ciklosporina na takrolimus zbog dislipidemije, toksičnosti ili kozmetičkih razloga imali su značajno niži krvni tlak tijekom praćenja.[29–31]

Novi imunosupresivni lijekovi: mikofenolat mofetil i sirolimus

Mikofenolat mofetil (MMF) pretvara se u mikofenolnu kiselinu nakon oralne primjene. MMF inhibira metabolizam purina. Značajan je inhibitor proliferacije T i B-stanica i sinteze antitijela koja luče B-stanice.[32] Podaci iz dostupne literature ukazuju da MMF nije nefrotoksičan te da nema prohipertenzivni učinak.[32–34] Osim toga, MMF pokazuje povoljan terapijski profil i prema drugim činiteljima srčanožilnog rizika kao što su dislipidemija i dijabetes.[14]

Sirolimus (rapamicin) makrociklički je lakton, strukturalno homologan takrolimusu, ali s različitim mehanizmom djelovanja. Smanjuje aktivaciju T-limfocita u kasnijoj fazi staničnog ciklusa i ne inhibira kalcineurin.[35] Nije nefrotoksičan i u dozama koje se rabe u transplantaciji nema prohipertenzivnog učinka.[36] Njegov nepovoljni učinak na metabolizam lipida te moguća posljedična proaterogenost najveći su ograničavajući čimbenici za njegovu primjenu.[37]

Novi imunosupresivni protokoli i mogućnosti smanjenja incidencije hipertenzije

Ciklosporin i takrolimus trenutačno su osnova imunosupresije nakon transplantacije bubrega.[38] Međutim, uvođenje MMF i sirolimusa omogućilo je daljnje kombinacije imuno-

Tablica 2. *Utjecaj imunosupresivnih lijekova na najvažnije metaboličke čimbenike srčanožilnog rizika u primatelja bubrežnog presatka*
Table 2. *Effect of immunosuppressive drugs on major metabolic factors of cardiovascular risk in kidney graft recepient*

Imunosupresiv Immunosuppressive drug	Hipertenzija Hypertension	Dijabetes Diabetes	Dislipidemija Dyslipidemia	Anemija Anemia	Koštana bolest Bone disease
Ciklosporin/Cyclosporine	++	+	++	–	–
Steroidi/Steroids	++	+++	++	–	+++
Mikofenolat mofetil Mycophenolate mofetil	–	–	–	++	–
Monoklonska protutijela Monoclonal antibodies	–	–	–	–	–
Takrolimus	+	++	–	–	–
Sirolimus	–	–	+++	++	–

+++ jako utječe/strong effect; ++ umjereno utječe/moderate effect; + malo utječe/small effect; – ne utječe/no effect

supresivnih protokola. Protokoli koji sadržavaju MMF u kombinaciji s ciklosporinom ili takrolimusom omogućili su značajno sniženje doze kortikosteroida, a to je, prema novijim istraživanjima, rezultiralo nižim vrijednostima krvnog tlaka.[39–41] Pravi učinak sirolimusa na bubrežnu funkciju i arterijsku hipertenziju iskazan je kliničkim istraživanjima provedenim u Europi. Imunosupresija na bazi sirolimusa istražena je kao zamjena za imunosupresiju na bazi ciklosporina u primatelja kadaveričnoga bubrežnog presatka. U dva klinička istraživanja bolesnici su bili randomizirani na sirolimus ili ciklosporin. Svi su bolesnici primali kortikosteroide i azatioprin. Rezultati su pokazali odlično preživljavanje presatka i bolesnika, podjednaku učestalost akutnih kriza odbacivanja, bolju bubrežnu funkciju i manju učestalost hipertenzije u bolesnika koji su primali protokol na bazi sirolimusa.[42,43] U kliničkim istraživanjima gdje je korištena kombinacija sirolimusa i ciklosporina u usporedbi s azatioprinom i ciklosporinom, bolesnici su imali značajno viši krvni tlak u protokolima koji su sadržavali sirolimus. Takav neočekivani rezultat može se objasniti pojačanjem nefrotoksičnog učinka ciklosporina induciranog sirolimusom,[44–46] a istraživanja upućuju na potrebu podrobnije kontrole bubrežne funkcije i krvnog tlaka u bolesnika koji primaju protokol na bazi kombinacije sirolimusa i ciklosporina. Sve navedeno upućuje na potrebu mogućeg ukidanja ciklosporina iz protokola kombinacije sirolimus-ciklosporin. Dva novija istraživanja pokazala su opravdanost takvog postupka, rezultirajući podjednakom bubrežnom funkcijom, ali nižim krvnim tlakom i ukupnim nefrotoksičnim učinkom inhibitora kalcineurina. U tih je bolesnika ipak smanjen ukupni srčanožilni rizik unatoč dislipidemiji kao posljedici primjene sirolimusa.[47,48] Kliničkih studija o hipertenziji nakon transplantacije bubrega u bolesnika koji primaju protokol na bazi kombinacije sirolimusa i takrolimusa još nema.

Stenoza bubrežne arterije presatka

Stenoza bubrežne arterije presatka rjeđi je uzrok hipertenzije nakon transplantacije. Funkcionalno značajna stenoza pojavljuje se u 1–23% transplantiranih bolesnika, najčešće 3 mjeseca do 2 godine nakon transplantacije. Klinička slika uključuje rezistentnu hipertenziju, novonastalu hipertenziju, disfunkciju presatka i nazočnost šuma nad presatkom.[49] Zlatni standard u dijagnostici stenoze ostaje renalna angiografija. S obzirom na invanzivnost angiografije sve se više rabe druge slikovne tehnike (dupleks-dopler, nuklearna magnetska rezonancija, spiralna kompjutorizirana tomografija), čija uporaba i interpretacija djelomično ovise i o iskustvu centra. Većina stenoza liječi se konzervativno ako nije narušena funkcija presatka, a sama hipertenzija nije glavna indikacija za revaskularizaciju.[50] Metode ispravka stenoze uključuju angioplastiku sa stentom ili bez njega i kirurško liječenje. Uspjeh pojedine metode ovisi o stupnju i lokalizaciji stenoze te nazočnosti fibroze i ožiljaka oko presatka.[51,52]

Liječenje posttransplantacijske hipertenzije

U primatelja bubrežnog presatka hipertenzija je definirana vrijednošću krvnog tlaka višom od 140/90 mmHg, osim u ranome posttransplantacijskom razdoblju kada su dopuštene vrijednosti do 160/90 mmHg da bi se osigurao dovoljan dotok krvi u netom presađeni bubreg.[13,53] Europske smjernice za transplantaciju bubrega preporučuju ciljne vrijednosti krvnog tlaka niže od 130/85 mmHg u primatelja bubrežnog presatka bez proteinurije, a ispod 125/75 u onih sa proteinurijom.[54] Uzrok nastanka arterijske hipertenzije nakon transplantacije treba biti istražen i uklonjen, ako je to moguće (tablica 1). Optimalno medikamentno liječenje posttransplantacijske hipertenzije još je predmet rasprava. U liječenju se mogu rabiti sve klase antihipertenziva, a prvi je korak smanjivanje unosa soli i prekomjerne tjelesne težine. Sniženje doze inhibitora kalcineurina logičan je korak u liječenju. Primjena blokatora kalcijevih kanala je korisna, a osim antihipertenzivnog učinka oni smanjuju i vazokonstrikciju uzrokovanu ciklosporinom unutar presatka te smanjuju njegovu nefrotoksičnost.[55] Blokatori kalcijevih kanala i inhibitori angiotenzin konvertaze (ACE-inhibitori) podjednako snizuju krvni tlak u primatelja bubrežnog presatka.[56] U nedavnom prospektivnom istraživanju uspoređeni su blokator kalcijevih kanala nifedipin i ACE-inhibitor lizinopril, a primarni je cilj bio ispitati funkciju presatka tijekom dvije godine. Pokazalo se da je dugodjelujući nifedipin značajno poboljšao funkciju presatka za oko 20% pa je u tom kontekstu preporučljiv za liječenje posttransplantacijske hipertenzije.[57] Neki liječnici preporučuju dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala, dok drugi daju prednost verapamilu koji inhibira metabolizam ciklosporina/takrolimusa, čime se omogućuje uporaba nižih doza ovih lijekova, a time i financijska ušteda.[58] Primjena ACE-inhibitora može biti od koristi osobito u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala. Pritom treba paziti na vrijednost serumskog kalija koja se može povećati. ACE-inhibitori mogu uzrokovati anemiju u primatelja presatka pa se uspješno rabe u liječenju eritrocitoze. Sličan terapijski učinak imaju i blokatori angiotenzinskih receptora.[59,60]

Primjena beta-blokatora od koristi je u bolesnika s ishemičnom bolesti srca uz poznate kontraindikacije koje uključuju perifernu žilnu bolest, pogoršanu primjenom ciklosporina u primatelja bubrežnog presatka, opstruktivnu bolest dišnih putova te sklonost hipoglikemiji.[61]

Ostali pridruženi činitelji srčanožilnog rizika

Udruženost činitelja srčanožilnog rizika bitno utječe na ishod liječenja u primatelja bubrežnog presatka. Stoga je, uz arterijsku hipertenziju, od velikog značenja kontrola metabolizma masnoća i glukoze.

Posttransplantacijska dislipidemija

Bubrežna bolest često je povezana sa značajnim poremećajima metabolizma masnoća. Takvi su poremećaji česti u primatelja bubrežnog presatka.[62] Ciklosporin, steroidi i noviji imunosupresiv sirolimus najčešće dovode do takvih poremećaja. Liječenje ovog poremećaja sastoji se u prilagodbi doza navedenih imunosupresiva ili njihovu ukidanju ako je moguće te primjenom lijekova koji učinkovito snižavaju masnoće u krvi – statina. U tijeku su klinička ispitivanja koja istražuju primjenu statina nakon transplantacije bubrega i njihov utjecaj na učestalost srčanožilnih bolesti te preživljavanje bolesnika. Najviše se očekuje od rezultata velikih istraživanja primjene fluvastatina na pobol i smrtnost od srčanožilnih bolesti, a prvi rezultati ovih istraživanja obećavaju.[63]

Posttransplantacijska šećerna bolest

Šećerna bolest najčešći je uzrok završnog stadija bubrežne bolesti u zemljama zapadnog svijeta i u našoj zemlji.[64] Učestalost brojnih komplikacija veća je u dijabetičara, a to se posebice odnosi na prijevremenu aterosklerozu i srčanožilne bolesti. Prijeoperacijski probir bolesnika koji su kandidati za transplantaciju bubrega uključuje širu obradu u

dijabetičara, a u onih koji nemaju simptoma srčane bolesti, koronarografija se mora učiniti radi predviđanja velikih srčanožilnih događaja koji se mogu dogoditi nakon transplantacije bubrega. Bolesnici sa šećernom bolesti imaju bolje preživljavanje nakon transplantacije bubrega nego oni liječeni dijalizom. Stoga je transplantacija bubrega metoda izbora u liječenju dijabetičara u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 istodobna transplantacija bubrega i gušterače još je uspješnija metoda liječenja u odnosu na samu transplantaciju bubrega.[65] U bolesnika kod kojih do transplantacije bubrega nije bilo šećerne bolesti, ona se može pojaviti pod utjecajem imunosupresivnih lijekova nakon transplantacije bubrega.[66] Takvu šećernu bolest označavamo kao novonastalu i liječi se prilagodbom imunosupresivnih lijekova snižavanjem doze ili izostavljanjem onih koji joj mogu pridonijeti, ali i općim mjerama koje vrijede za liječenje šećerne bolesti.

Metabolički sindrom nakon transplantacije bubrega

Udruženost brojnih činitelja rizika od nastanka srčanožilnih bolesti najbolje se očituje u tzv. metaboličkom sindromu koji je karakteriziran debljinom, povišenim krvnim tlakom, šećernom bolesti i poremećajem metabolizma masnoća. Nakon transplantacije bubrega primjena steroida može pridonijeti nastanku ovog sindroma.

Zaključak

Redovite kontrole bolesnika nakon transplantacije bubrega, kontrola krvnog tlaka, laboratorijskih vrijednosti šećera, masnoća i drugih parametara koji mogu na vrijeme otkriti metabolički poremećaj, osnova su za pravodobni probir bolesnika koji su kandidati za takve komplikacije. Poznavanje imunosupresiva, njihova metaboličkog učinka, a ne samo sprječavanje odbacivanja presatka, spada u temeljne zadatke liječnika koji prati bolesnika nakon transplantacije bubrega. Pravodobnom intervencijom koja mora biti individualna i uzimati u obzir dobrobit, ali i štetne učinke pojedinih lijekova, moguće je spriječiti i na vrijeme liječiti metaboličke poremećaje nakon transplantacije bubrega i tako utjecati na bolje preživljavanje presatka i bolesnika te postizanje što veće kvalitete života.

Novi ciljevi uspješne transplantacije su očuvanje dobre funkcije presatka, smanjenje nuspojava imunosupresivnog liječenja i smanjenje rizika od srčanožilnih bolesti.

LITERATURA

1. *Rački S, Zaputović L, Vujičić B, Mavrić Ž, Gržetić M, Ravlić-Gulan J.* Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. Croat Med J 2005;46(6):936–41.
2. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* The evaluation of cardiovascular risk factors in renal transplantation candidates. Liječ Vjesn 2005;127(11–12): 330–2.
3. *Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B.* Biological adequacy – what does it mean? Acta Med Croat 2004;58(1):1–4.
4. *Gjertson DW.* Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors. Clin Transpl 2004:303–14.
5. *Callaghan CJ, Bradley JA.* Current status of renal transplantation. Methods Mol Biol 2006;333:1–28.
6. *Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J.* HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet 1999;1(3):334–42.
7. *Susal C, Opelz G.* Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. Transplant 2002;27;73(8):1269–73.
8. *Baron C, Pastural C, Lang P i sur.* Long-term kidney graft survival across a positive historic but negative current sensitized cross-match. Transplantation 2002;27;73(2):232–6.
9. *Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA i sur.* Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. JAMA 2005;294 (21):2726–33.
10. *First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A.* Hypertension after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1994;4 Suppl 1:S30–S38.
11. *Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL.* Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 1: 121–4.
12. *Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ i sur.* Cyclosporine-induced hypertension after renal transplantation. Mayo Clin Proc 1994;69:1182–93.
13. *Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E.* Hypertension in the transplanted patient. Nephron 1998;80:257–68.
14. *Kasiske BL, Ballantyne CM.* Cardiovascular risk associated with immunosuppression in renal transplantation. Transplant Rev 2002;16: 1–21.
15. *Frei U, Schindler R, Wieters D i sur.* Pre-transplant hypertension: A major risk for chronic progressive renal allograft dysfunction. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1206–11.
16. *Opelz G, Wujciak T, Ritz E.* The Collaborative Transplant Study Group. Association of kidney graft failure with recipient blood pressure. Kidney Int 1998;53:217–22.
17. *Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HL.* Arterial hypertension and renal allograft survival. JAMA 2000;283:633–8.
18. *Hariharan S, Johnson C, Breshnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000;342:605–12.
19. *Perez Fontan M, Rodriguez Carmona A, Garcia Falco T i sur.* Early immunologic and non-immunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. Am J Kidney Dis 1999;33:21–8.
20. *Hricik DE, Lautman J, Bartucci MR i sur.* Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine treated renal transplant recipients. Transplantation 1992;53:1232–6.
21. *Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ i sur.* Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus and cyclosporine. Transplantation 1996;62:1588–92.
22. *Fryer JP, Granger DK, Leventhal JR i sur.* Steroid-related complications in the cyclosporine era. Clin Transplant 1994;8:224–8.
23. *Kahan BD.* Drug therapy: Cyclosporin. N Engl J Med 1989;321:1725–31.
24. *Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH i sur.* A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1997;63:977–83.
25. *Sander M, Lyson T, Thomas GD i sur.* Sympathetic neural mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. Am J Hypertens 1996;9Suppl: S121–S127.
26. *Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ i sur.* Cyclosporine-induced hypertension: Incidence, pathogenesis and management. Drug Saf 1999;20: 437–57.
27. *Haas M, Mayer G.* Cyclosporin A – associated hypertension-pathomechanisms and clinical consequences. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:395–7.
28. *Margreiter R.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in renal transplantation: A randomized multicentre study. The European Tacrolimus vs Cyclosporine-Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Lancet 2002;359:741–6.
29. *Friemann S, Stopp K, Christ B i sur.* Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. Transplant Proc 1999;31Suppl7A:S41–S44.
30. *Copley JB, Staffeld C & Lindberg J i sur.* Cyclosporine to tacrolimus: Effect on hypertension and lipid profile in renal allografts. Transplant Proc 1998;30:1254–7.
31. *Ligtenberg G, Hené RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA.* Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: Cyclosporine A versus tacrolimus. J Am Soc Nephrol 2001;12:368–73.
32. *Platz DP, Sollinger HW, Hullet DA i sur.* RS-61443, a new, potent immunosuppressive agent. Transplantation 1991;51:27-31.
33. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 1995;345: 1321–5.
34. *Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA i sur.* Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000;69:2405–9.
35. *Sehgal SN, Molnar-Kimbar K, Ocain TD, Weichman BM.* Rapamycin. A novel immunosuppressive macrolide. Med Res Rev 1994;14:1–22.
36. *Andoh TF, Burdmann EA, Fransechini N i sur.* Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. Kidney Int 1996;50:1110–7.
37. *Morrissett JD, Abdel-Fattah G, Kahan BD.* Sirolimus changes lipid concentrations and lipoprotein metabolism in kidney transplant recipients. Transplant Proc 2003;35(3 Suppl):143S–150S.
38. *Danovitch GM.* Immunosuppressive medications for renal transplantation: A multiple choice question. Kidney Int 2001;59:388–402.

39. *Sollinger HW & U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group.* Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 1995;60: 225–32.
40. *Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R i sur.* Double-blind comparison of two cortical regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. The Steroid Dosing Study Group. Transplantation 2000;70:1352–9.
41. Steroid Withdrawal Study Group. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil – A prospective randomized trial. Transplantation 1999;68:1865–74.
42. *Groth CG, Backman L, Morales JM i sur.* Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation similar effects and different toxicity compared with cyclosporine. Transplantation 1999;67:1036–42.
43. *Kreis H, Durand D, Land W i sur.* Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. Transplantation 2000;6:245–55.
44. *Kahan BD.* Sirolimus: A comprehensive review. Expert Opin Pharmacother 2001;2:1903–17.
45. *Kahan BD & Rapamune US Study Group.* Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: A randomized multicentre study. Lancet 2000;356:194–202.
46. *MacDonald AS & Rapamune Global Study Group.* A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched and renal allograft. Transplantation 2001;71:271–9.
47. *Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R i sur.* Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. Transplantation 2001;72:777–86.
48. *Velosa JA, Larson TS, Gloor JM, Stegall MD.* Cyclosporine elimination in the presence of TOR inhibitors: Effects on renal function, acute rejection and safety. Am J Kidney Dis 2001;38Suppl2:S3–S10.
49. *Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J.* Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis 1998;31:142–8.
50. *Buturović-Ponikvar J.* Renal transplant artery stenosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18(Suppl 5.):74–7.
51. *Grossman RA, Dafoe DC, Shoenfeld RB i sur.* Percutaneous transluminal angioplasty treatment of renal transplant artery stenosis. Transplantation 1982;34:339–43.
52. *Bruno S, Remuzzi G, Ruggenienti P.* Transplant renal artery stenosis. J Am Soc Nephrol 2004;15:134–41.
53. *Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE i sur.* for the American Society of Transplantation. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000;11[Suppl 15]: S1–S86.
54. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl. 4):24.
55. *Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L i sur.* Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporin-induced daily renal hypoperfusion. Kidney Int 1993;43:706–11.
56. *Midtvedt K, Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P.* Efficacy of nifedipine or lisinopril in the treatment of hypertension after renal transplantation: a double-blind randomised comparative study. Clin Transplant 2001;15:426–31.
57. *Midtvedt K, Hartmann A, Foss A i sur.* Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. Transplantation 2001; 72:1787–92.
58. *Morales JM, Rodriguez Paternina E, Araque A i sur.* Long-term prospective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: a 5-year prospective randomised study. Transplant Proc 1994;26:2598–9.
59. *Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE.* Enalapril associated anemia in renal transplant recipiens treated for hypertension. Am J Kid Dis 1991;17:199–204.
60. *Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE.* Posttransplant erythrocytosis. Kidney Int 2003;63(4):1187–94.
61. *Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM.* A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients. Drugs 1999;58: 1011–27.
62. *Wanner C, Quaschning T.* Abnormal lipid metabolism after renal transplantation. Ann Transplant 2001;6(1):5–8.
63. *Holdaas H, Feelstrom B, Jardine AG.* On behalf of the ALERT Study Group. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: lessons to be learnt from the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. Am J Transplant 2005; 5(6):1574–5.
64. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije za 2004. godinu, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora, Dostupno na: http://www.hdndt.org/registar_hrnbf04.htm.
65. *Giri M.* Choice of renal replacement therapy in patients with diabetic end stage renal disease. EDTNA ERCA J. 30 (2004) 138–42.
66. *Araki M, Flechner SM, Ismail HR i sur.* Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. Transplant 2006;81(3):335–41.

HIPERTENZIJA U BOLESNIKA S BUBREŽNIM TRANSPLANTATOM

HYPERTENSION IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANTATION

LIDIJA ORLIĆ, BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ, ANA VLAHOVIĆ, MARTINA PAVLETIĆ, SANJIN RAČKI*

Deskriptori: Transplantacija bubrega – neželjeni učinci; Hipertenzija – etiologija, farmakoterapija, epidemiologija

Sažetak. Hipertenzija se javlja u velikom broju bolesnika s transplantatom bubrega. Cilj rada bio je ispitati učestalost hipertenzije u bolesnika s bubrežnim transplantatom, vrijeme pojave hipertenzije i težinu hipertenzije. U ispitivanje je bilo uključeno 78 ispitanika (37 žena i 41 muškarac), prosječne životne dobi 49,9±12 godina. Vrijeme proteklo od transplantacije bilo je 6 do 168 mjeseci. Od ukupnog broja bolesnika njih 14 (17,9%) imalo je hipertenziju prije transplantacije. Nakon transplantacije hipertenzija je razvila u 59 (75,6%) bolesnika. Tijekom prve godine od transplantacije hipertenziju se javila kod 79% bolesnika, u periodu od jedne do tri godine kod 13,5% te nakon tri i više godina kod 6,7% bolesnika. Monoterapija

* **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Interna klinika, KBC Rijeka** (mr. sc. Lidija Orlić, dr. med.; Branka Sladoje-Martinović; dr. med.; Ana Vlahović dr. med.; Martina Pavletić, dr. med.; mr. sc. Sanjin Rački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. L. Orlić, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Interna klinika, KBC Rijeka, T. Strižića 3, 51 000 Rijeka

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.