

Kontrola ciśnienia tętniczego u chorych po zabiegu przeszczepienia nerki

Blood pressure control in kidney transplant recipients

Summary

Background Arterial hypertension is common after renal transplantation (Tx) and is present in about 70–90% kidney transplant recipients. It is one of major non-immunologic risk factors that directly relate to patient and graft survivals. There are variety of causes that lead to hypertension after renal Tx: dependent on transplanted kidney, on native kidneys and related to immunosuppressive therapy. The choice of hypotensive drug depends not only on its possible impact on renal graft but also on the pharmacological interference with immunosuppressive medicines. The aim of the study was to assess blood pressure control in kidney transplant recipients.

Material and methods The retrospective analysis of 190 (mean age 50 y) patients — 54% male and 46% female was made based on the medical documentation. The medical history, BP measurements twice a visit during three visits, laboratory tests (including cyclosporine level) were taken. The kind of hypotensive and immunosuppressive drugs and the connection between the number and kind of them and BP control was analyzed.

Results Hypertension was present in 78% patients (n = 149). Mean blood pressure (BP) was $129.76 \pm 12.76/79.3 \pm 8.7$ mm Hg. The study cohort was divided according to BP: group I (62 persons — 33%) with mean BP $\geq 140/90$ mm Hg, group II (128 persons) — with BP $< 140/90$ mm Hg. The time after Tx was 33.6 months in group I and 75.4 months in group II ($p < 0.05$). The median GFR, according to MDRD formula in group I comparing to group II was 67.7 v. 57.6 ml/min/1.72 m², respectively

($p < 0.05$). The cyclosporine level was significantly higher in the group with uncontrolled hypertension (132 v. 114.2 ng/ml; $p = 0.0029$). The most commonly used hypotensive drugs were β -blocker (38.5%, n = 64), then Ca-blocker (28.7%, n = 48) and ACEI (24.5%, n = 41). Patients with uncontrolled BP used diuretics more often (9%, n = 4 v. 0.9%, n = 1, respectively; $p = 0.011$). The median number of antihypertensive agents used by one patient was 1; 55 patients (29%) were treated with no hypotensive drug and 1 patient used 4 drugs. BP was significantly higher in the males comparing to females ($133.45 \pm 10.57/81.21 \pm 7.19$ v. $125.46 \pm 14.25/76.98 \pm 9.8$ mm Hg, respectively) ($p < 0.05$). There was adverse correlation between GFR and time after renal Tx (-0.2639 , $p = 0.0001$).

Conclusions Hypertension is a common finding in kidney transplant recipient. More than 1/3 of study population, especially those with shorter time after Tx, had abnormal BP based on office BP measurement. ABPM should be used to detect masked and hidden uncontrolled hypertension in this population. Too less hypotensive drug was used, particularly RAS blockers. More aggressive antihypertensive treatment using combined drugs, including RAS blocker, would provide adequate BP control in study cohort including kidney transplant recipients with high cardiovascular risk.

key words: hypertension, renal transplantation, immunosuppressive treatment

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 5, pages 283–289.

Adres do korespondencji: dr n. med. Edyta Zbroch
Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ UM
w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok, tel.: (85) 743 45 86
e-mail: edzbroch@poczta.onet.pl

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych powikłań występujących u chorych po przeszczepieniu nerki (Tx, *transplantation*). Szacuje się, że około 70–90% pacjentów tej populacji ma pod-

wyższe ciśnienie tętnicze lub stosuje leczenie hipotensyjne [1]. Nieprawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego należy do głównych nieimmunologicznych czynników bezpośrednio wpływających na przeżycie zarówno greftu, jak i pacjenta [2]. Niekontrolowane nadciśnienie zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca i choroby niedokrwiennej serca, a także pogarsza funkcję przeszczepionej nerki [3]. Jak potwierdzili Hillebrand i wsp. [3], ciśnienie tętnicze stanowi silny czynnik predykcyjny długoterminowego przeżycia greftu. Dlatego efektywne leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu nerki stanowi jeden z kluczowych problemów codziennej praktyki lekarzy transplantologów i hipertensjologów [4].

Na rozwój nadciśnienia tętniczego w populacji chorych po transplantacji nerki wpływają zarówno czynniki zależne od nerki przeszczepionej i od nerek własnych, jak też od rodzaju stosowanej immunosupresji. Ich udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego różni się w zależności od czasu po zabiegu Tx [2].

Do przyczyn związanych z greftem należą: wiek dawcy przeszczepu, wywiad rodzinny dawcy w kierunku nadciśnienia tętniczego, funkcja greftu, zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej (TRAS, *transplanted renal artery stenosis*), nawrót lub wystąpienie *de novo* kłębuszkowego zapalenia nerek w nerce przeszczepionej czy powstanie przetoki tętniczo-żyłnej w nerce przeszczepionej [1].

Stosowana po transplantacji narządów immunosupresja stanowi istotny czynnik doprowadzający do wzrostu ciśnienia tętniczego. Spośród leków z tej grupy, na rozwój nadciśnienia tętniczego wpływają głównie glikokortykosteroidy (GKS) oraz inhibitory kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*), a wśród nich głównie cyklosporyna (Cs, *cyclosporine*). Inne leki stosowane w immunosupresji, jak inhibitory syntezy puryn — azatiopryna i jej następca mykofenolan mofetilu, inhibitory mTOR (*mammalian target of rapamycin*), sirolimus oraz ewerolimus nie wykazują wpływu na ciśnienie tętnicze [1].

Obecność nerek własnych u chorych po transplantacji również może generować nadciśnienie tętnicze [5]. Podwyższone ciśnienie tętnicze powszechnie występuje u chorych dializowanych [6]. Czynnikiem patogenetycznym jest tu zwiększona sekrecja reniny we własnych nerkach oraz nadmierna aktywność układu współczulnego [7].

Ani zalecenia *Joint National Committee* (JNC 7), ani *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC), włączając ich aktualizację z 2009 roku, dotyczące **zasad leczenia nadciśnienia tętniczego** nie obejmują grupy chorych po transplantacji narządów [8, 9]. Natomiast zalecenia

National Institute of Health and Clinical Effectiveness — NICE (Guideline 1.9 C-CVD. *Hypertension in renal transplant patients*) podają wartość 130/80 mm Hg za docelową w tej populacji pacjentów, podobnie jak zalecenia *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2009 roku [10]. Jednak zarówno zalecenia NICE, jak i KDIGO opierają się na opinii ekspertów. W dalszym ciągu brakuje prospektywnych randomizowanych badań traktujących problem docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych po transplantacji narządów [11].

Mając na uwadze powyższe dane, celem przeprowadzonego badania była ocena kontroli ciśnienia tętniczego wśród chorych po zabiegu przeszczepienia nerki będących pod opieką Poradni Transplantacji Nerek w Białymstoku.

Materiał i metody

Do retrospektywnej analizy danych uzyskanych z dokumentacji medycznej włączono 190 pacjentów po przeszczepieniu nerki, objętych opieką przez Poradnię Transplantacji Nerek w Białymstoku.

Podczas rutynowych wizyt od chorych zebrano wywiad, oceniono stan ogólny oraz wykonano badania laboratoryjne. Chorych pytano o historię i przebieg nadciśnienia tętniczego oraz czas i rodzaj dializoterapii. Dane na temat daty przeszczepienia nerki oraz aktualnie stosowanego leczenia hipotensyjnego i immunosupresyjnego uzyskiwano z indywidualnej dokumentacji medycznej. Przeanalizowano liczbę i rodzaj leków hipotensyjnych i immunosupresyjnych. Pacjenci podczas każdej z wizyt mieli wykonywane 2-krotne, w odstępach kilkuminutowych, pomiary ciśnienia tętniczego przy użyciu aparatu elektronicznego z naramiennym mankietem. Poddaną analizie wartość średnią arytmetyczną wyliczono na podstawie średnich arytmetycznych pomiarów dokonanych podczas 3 kolejnych wizyt. Pomiary wykonywane były w pozycji siedzącej po 5-minutowym odpoczynku. W przypadku, gdy zmierzone wartości ciśnienia tętniczego różniły się o ponad 20 mm Hg, wykonywano dodatkowy pomiar. Za nieprawidłowe ciśnienie tętnicze przyjęto, zgodnie z aktualnymi z 2011 roku zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), wartości $\geq 140/90$ mm Hg [12]. Spośród badań laboratoryjnych kontrolowane były parametry morfologii krwi, parametry oceniające funkcję greftu, elektrolity i parametry gospodarki lipidowej.

Wszyscy pacjenci byli informowani o przebiegu i zasadach leczenia po transplantacji nerki, zalecono stosowanie nefarmakologicznego leczenia hipotensyjnego, zgodnie z zaleceniami PTNT dla populacji

ogólnej [12]. W większości przypadków stosowano również leczenie farmakologiczne. Chorzy otrzymywali leki hipotensyjne zaszeregowane do następujących grup: inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*), leki blokujące receptor angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*), leki β -adrenolityczne, antagoniści wapnia, diuretyki.

W badanej grupie przeanalizowano średnie wartości ciśnienia tętniczego oraz ich zależność od innych parametrów.

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej użyto programu STATISTICA 9. W charakterystyce porównawczej grup zastosowano test *T* dla prób niezależnych dla zmiennych o rozkładzie normalnym, test *U* Manna-Whitneya dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny oraz test χ^2 . Rodzaj rozkładu określono na podstawie testu Shapiro-Wilka. W prezentacji wyników zmienne o rozkładzie innym niż normalny scharakteryzowano, podając medianę. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

W badanej grupie mężczyźni stanowili 54% ($n = 103$), a kobiety 46% ($n = 87$). Mediana wieku wynosiła 50 lat. U 78% ($n = 149$) spośród badanych stwierdzono w wywiadzie występowanie nadciśnienia tętniczego. Przed transplantacją 14,1% ($n = 27$) było poddawanych dializie otrzewnowej, a 67,7% osób ($n = 130$) było hemodializowanych ($n = 130$).

Średnie ciśnienie tętnicze w całej badanej grupie chorych wynosiło $129,76 \pm 12,76/79,3 \pm 8,7$ mm Hg. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od średnich wartości ciśnienia tętniczego. Do grupy pierwszej włączono pacjentów, u których średnie wartości ciśnienia tętniczego były $\geq 140/90$ mm Hg, natomiast do grupy II tych, u których ciśnienie tętnicze było niższe niż $140/90$ mm Hg. W grupie I znajdowały się 62 osoby, w grupie II — 128 osób. Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku. U osób z grupy I — z wartościami ciśnienia tętniczego co najmniej $140/90$ mm Hg — mediana miesięcy, które upłynęły po przeszczepieniu nerki wynosiła 33,6 miesiąca, natomiast wśród pacjentów z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym okres ten wynosił 75,4 miesiąca ($p < 0,05$). U pacjentów z grupy I mediana wartości przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), wyliczonego ze wzoru *modification of diet in renal disease* (MDRD), wynosiła odpowiednio w porównaniu z pacjentami z grupy II $67,7$ v. $57,6$ ml/min/ $1,72$ m² ($p < 0,05$). W badanych grupach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stężeniu hemoglobiny, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów (tab. I). Stężenie cyklosporyny we krwi było istotnie wyższe w grupie z nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym (132 v. $114,2$ ng/ml; $p = 0,0029$).

Najczęściej stosowanym lekiem hipotensyjnym w całej badanej populacji był β -adrenolityk (u 38,5%, $n = 64$), następnie antagonisty wapnia (28,7%, $n = 48$) i ACEI (24,5%, $n = 41$) (tab. III). Diuretyk istotnie częściej przyjmowali pacjenci z nieprawidłową kontrolą ciśnienia tętniczego (9%, $n = 4$ v. 0,9%, $n = 1$; $p = 0,011$). Mediana leków przyjmowanych

Tabela I. Podział pacjentów w zależności od wartości ciśnienia tętniczego

Table I. Subgroups of patients according to blood pressure values

	Cała grupa $n = 190$	Grupa I (ciśnienie $\geq 140/90$ mm Hg) $n = 62$ (33%)	Grupa II (ciśnienie $< 140/90$ mm Hg) $n = 128$ (67%)	Wartość <i>p</i>
Wiek (lata)	Me = 50	Me = 50	Me = 50	NS
Czas po transplantacji (mies.)	Me = 67,95	Me = 33,6	Me = 75,43	0,017
GFR [ml/min/ $1,72$ m ²]	Me = 60,79	Me = 67,7	Me = 57,58	0,04
Kwas moczowy [mg/dl]	Me = 7	Me = 7,6	Me = 6,65	0,046
Hemoglobina [g/dl]	Me = 12,79	Me = 12,5	Me = 13	NS
Stężenie żelaza [μ g/dl]	$86,01 \pm 36,21$	$87,12 \pm 38,46$	$85,4 \pm 35,6$	NS
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	Me = 188	Me = 192,5	Me = 188	NS
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	Me = 130	Me = 127,5	Me = 133	NS
Stężenie cyklosporyny [ng/ml]	Me = 122,2	Me = 132	Me = 114,2	0,0029

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik przesączania kłębuszkowego

przez jednego pacjenta w całej badanej populacji wynosiła 1; 55 pacjentów (29%) nie przyjmowało leków hipotensyjnych, a jeden pacjent przyjmował leki z czterech grup.

Analiza ciśnienia tętniczego w zależności od płci wykazała istotnie statystycznie wyższe wartości, zarówno skurczowego ($133,45 \pm 10,57$ v. $125,46 \pm 14,25$ mm Hg), jak i rozkurczowego ($81,21 \pm 7,19$ v. $76,98 \pm 9,8$ mm Hg) ciśnienia tętniczego w grupie badanych mężczyzn ($p < 0,05$) (tab. IV). Wykazano także istotną ujemną korelację pomiędzy GFR a czasem po transplantacji nerki ($-0,2639$, $p = 0,0001$).

Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze to jeden z głównych czynników ryzyka chorobowości i śmiertelności z przy-

Tabela II. Częstość stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych w całej badanej populacji

Table II. Percentage of patients using specific classes of hypotensive agents in the whole study population

Stosowane grupy leków	Częstość stosowania
β -adrenolityki	38,5% (n = 64)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	24,5% (n = 41)
Diuretyki	13,2% (n = 22)
Antagoniści wapnia	28,7% (n = 48)

czyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej [13]. W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki nieprawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego należy do głównych nieimmunologicznych czynników bezpośrednio wpływających na przeżycie zarówno graftu, jak i pacjenta [2]. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca i choroby niedokrwiennej serca, a także pogarsza funkcję nerki przeszczepionej [3]. Jak potwierdzili Hillebrand i wsp. [3], ciśnienie tętnicze stanowi silny czynnik predykcyjny długoterminowego przeżycia graftu. Nadciśnienie tętnicze należy do najczęstszych powikłań występujących u chorych po przeszczepieniu nerki. Szacuje się, że około 70–90% pacjentów tej populacji ma podwyższone ciśnienie tętnicze lub stosuje leczenie hipotensyjne [1]. Również w badanej przez nas grupie chorych po Tx, nadciśnienie tętnicze występowało u znaczącego odsetka — 78%. Docelowe wartości leczenia nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej są określone na podstawie prospektywnych, randomizowanych badań obejmujących dużą grupę chorych. W dalszym ciągu brakuje tego typu badań klinicznych traktujących problem docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych po transplantacji narządów [11]. Ani zalecenia JNC 7, ani ESH/ESC, włączając ich aktualizację z 2009 roku, nie obejmują grupy biorców przeszczepów [8, 9]. Z kolei zalecenia NICE (Guideline 1.9 C-CVD. *Hypertension in renal transplant patients*) podają wartość 130/80 mm Hg za docelową w popu-

Tabela III. Częstość stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych w badanych grupach

Table III. Percentage of patients using specific classes of hypotensive agents in blood pressure subgroups

	Grupa I (ciśnienie $\geq 140/90$ mm Hg) n = 62	Grupa II (ciśnienie $< 140/90$ mm Hg) n = 128	Wartość p
β -adrenolityki	43% (n = 19)	36% (n = 45)	NS
Inhibitory konwertazy angiotensyny	27% (n = 12)	23% (n = 29)	NS
Antagoniści wapnia	31% (n = 14)	27% (n = 34)	NS
Diuretyki	9% (n = 4)	0,9% (n = 1)	0,011

Tabela IV. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego w zależności od płci

Table IV. Blood pressure values according to sex

	Cała grupa n = 190	Mężczyźni n = 103	Kobiety n = 87	Wartość p
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]				
Skurczowe	$129,76 \pm 12,76$	$133,45 \pm 10,57$	$125,46 \pm 14,25$	0,001
Rozkurczowe	$79,3 \pm 8,7$	$81,21 \pm 7,19$	$76,98 \pm 9,8$	0,02

lacji pacjentów po Tx, podobnie, jak zalecenia KDIGO z 2009 roku [10]. Jednak zarówno zalecenia NICE, jak i KDIGO opierają się na opinii ekspertów. Najnowsze wytyczne PTNT, ogłoszone w maju 2011 roku, podwyższają wartości docelowe w leczeniu nadciśnienia tętniczego, do wartości poniżej 140/90 mm Hg, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego (pacjenci po Tx obciążeni są wysokim ryzykiem) [12, 14]. W przeprowadzonym przez autorów pracy badaniu oceniającym ciśnienie tętnicze wśród 190 chorych po transplantacji nerki, za nieprawidłowe ciśnienie przyjęto wartości pomiarów gabinetowych $\geq 140/90$ mm Hg. Takie wartości ciśnienia wykazano u 33% badanych. Basiratnia i wsp. [15], przyjmując podobne kryteria, wykazali podwyższone ciśnienie tętnicze u 25,7% spośród 66 pacjentów po Tx. Natomiast Małyszko i wsp. [14], porównując wartości ciśnienia w dwóch grupach o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym — pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca oraz pacjentów po Tx nerki, wykazali nieprawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego (definiowaną tu jako wartości ciśnienia tętniczego $> 130/80$ mm Hg) aż u 60%. Podobnie, w badaniach z Wielkiej Brytanii z 2009 roku, stwierdzono ciśnienie tętnicze wyższe niż 130/80 mm Hg u 50% chorych po przeszczepieniu nerki [16]. Natomiast Kasiske i wsp. [17], w grupie 1666 pacjentów po Tx nerki, wykazali ciśnienie tętnicze niższe niż 140/90 mm Hg jedynie u 55%. Co ciekawe, podobnie, jak w populacji ogólnej, również i u biorców przeszczepów, w ocenie częstości nadciśnienia tętniczego istotna jest metoda pomiaru ciśnienia tętniczego. I tak Basiratnia i wsp. [15], weryfikując dokładność pomiarów gabinetowych ciśnienia, wykazali, że po wykonaniu ABPM, 8 spośród 17 chorych, u których stwierdzono nieprawidłowe wartości ciśnienia w pomiarze gabinetowym, okazało się mieć prawidłowo kontrolowane ciśnienie w ABPM. Z kolei Paripovic i wsp. [18] porównując gabinetowe pomiary ciśnienia i ABPM, wykazali większy odsetek chorych z nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym na podstawie ABPM w porównaniu z pomiarami gabinetowymi — 68% *v.* 42%. Autorzy ci stwierdzili zamaskowane nadciśnienie tętnicze aż u 24% oraz ukrytą nieprawidłową kontrolę nadciśnienia tętniczego aż u 21% pacjentów.

Oceniając czas po zabiegu transplantacji nerki w poszczególnych grupach pacjentów po Tx autorzy niniejszej pracy wykazali, że chorzy z ciśnieniem tętniczym $\geq 140/90$ mm Hg, to ci, u których okres po przeszczepieniu nerki jest istotnie krótszy. Wiadomo, że udział poszczególnych czynników w patogenezie nadciśnienia tętniczego u chorych po Tx nerki różni się w zależności od czasu, jaki upłynął po za-

biegu. We wczesnym okresie ma tu przede wszystkim znaczenie przetrwanie nieprawidłowej kontroli wolemii, polegające na wzroście przestrzeni wodnej pozakomórkowej, w tym śródnaczyniowej. W przewlekłej chorobie nerek, szczególnie w zaawansowanej postaci, przede wszystkim występuje nadciśnienie objętościowo zależne [19]. Potwierdza tę zależność fakt istotnie częstszego stosowania diuretyków w badanej przez autorów grupie z nieprawidłowym ciśnieniem. Usunięcie nadmiaru wody w miarę funkcjonowania graftu doprowadza do obniżenia ciśnienia tętniczego, co obserwowano również w analizowanej kohorcie pacjentów po Tx nerki. Chorzy z krótszym okresem po przeszczepieniu nerki wykazywali wyższe wartości przesączania kłębuszkowego, natomiast w miarę upływu czasu obserwowano obniżanie się GFR. We wczesnym okresie po Tx nerki, na podwyższone ciśnienie tętnicze, wpływa także toksyczność stosowanej immunosupresji, a w szczególności cyklosporyny [20]. W badanej populacji wykazano istotnie wyższe stężenie Cs we krwi chorych z ciśnieniem $\geq 140/90$ mm Hg.

Osiągnięcie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów po transplantacji nerki wymaga w większości przypadkach obok tak zwanej modyfikacji stylu życia, również leczenia farmakologicznego [1]. W badanej kohorcie 29% chorych nie stosowało leków hipotensyjnych. Wiadomo że wielu spośród biorców nerki, do uzyskania prawidłowego ciśnienia, wymaga przyjmowania co najmniej 2 preparatów hipotensyjnych [2]. W badaniu Wadei i wsp. [21] oceniającym ciśnienie tętnicze u 119 pacjentów po Tx nerki, wykazano konieczność stosowania farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej u 85% chorych, a u 71% opierała się ona na 2 preparatach. Natomiast w analizowanej w niniejszej pracy grupie biorców przeszczepu nerki, w leczeniu hipotensyjnym średnio stosowany był jeden preparat. Terapii 4 lekami przeciwnadciśnieniowymi wymagał tylko jeden pacjent.

W terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów po przeszczepieniu nerki mają zastosowanie preparaty ze wszystkich grup leków hipotensyjnych [1]. W wyborze konkretnego preparatu należy jednak brać tu pod uwagę zarówno wpływ leku na funkcję graftu, jak i możliwość interakcji z lekami immunosupresyjnymi. Antagoniści wapnia, szczególnie pochodne dihydropirydynowe, są najczęściej wypisywaną grupą leków hipotensyjnych w populacji chorych po przeszczepieniu nerki, zwłaszcza przyjmujących Cs [22]. W badaniu Małyszko i wsp. [14] stwierdzono, że wśród 150 chorych po Tx nerki ponad 80% otrzymywało antagonistów wapnia. Kolejną grupą leków hipotensyj-

nych znajdujących szczególne zastosowanie u chorych po transplantacji nerki, są preparaty blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) — ACEI oraz ARB [23, 24]. W badaniu Przybyłowskiego i wsp. [11] oceniającym kontrolę ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów po Tx nerki w porównaniu z osobami po Tx serca, ACEI otrzymywało 40% pacjentów. W przeprowadzonej przez autorów pracy analizie najczęściej przyjmowanym przez chorych po przeszczepieniu nerki preparatem hipotensyjnym był β -adrenolityk, następnie antagonistą wapnia i ACEI. Leki blokujące aktywność współczulną stanowią grupę hipotensyjną szeroko stosowaną wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, gdyż charakterystyczne jest tu zwiększone napięcie tego układu nerwowego, a także częsta obecność chorób serca [25]. W przeprowadzonej wcześniej analizie kontroli ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych wykazano, że właśnie β -adrenolityk był przyjmowany przez znaczącą (71%) grupę pacjentów leczonych dializami [6]. Fakt, że w opisywanej populacji chorych po transplantacji nerki, nieprawidłowe ciśnienie tętnicze dominuje w grupie pacjentów z krótszym okresem po Tx nerki, wydaje się mieć znaczący wpływ na częstość stosowania poszczególnych preparatów hipotensyjnych — β -adrenolityków oraz diuretyków. Zwraca także uwagę rzadkie stosowanie leków blokujących układ RAA, pomimo ich własności kardio- i nefroprotektoryjnych.

Wnioski

Nadciśnienie tętnicze powszechnie występuje wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ponad 1/3 badanej populacji, szczególnie z krótszym okresem po zabiegu Tx nerki, wykazuje nieprawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego, ocenioną na podstawie pomiarów gabinetowych. Wydaje się zasadne przeprowadzenie oceny ciśnienia tętniczego metodą ABPM w celu wykrycia przypadków nadciśnienia maskowanego oraz ukrytej nieprawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego. Zwraca uwagę zbyt mała liczba stosowanych leków hipotensyjnych w badanej populacji chorych po Tx nerki, szczególnie blokujących układ RAA. Należałoby zintensyfikować leczenie hipotensyjne poprzez zastosowanie terapii złożonej, w tym lekiem blokującym układ RAA, co pozwoliłoby na uzyskanie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego w tej populacji chorych, obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Streszczenie

Wstęp Nadciśnienie tętnicze występuje u około 70–90% pacjentów po transplantacji nerki (Tx) i należy do głównych nieimmunologicznych czynników bezpośrednio wpływających na przeżycie zarówno graftu, jak i pacjenta. Na rozwój nadciśnienia tętniczego w tej populacji wpływają czynniki zależne od nerki przeszczepionej, od nerek własnych oraz od rodzaju stosowanej immunosupresji. W wyborze konkretnych leków hipotensyjnych u chorych po Tx nerki należy brać pod uwagę zarówno wpływ leku na funkcję graftu, jak i możliwość interakcji z lekami immunosupresyjnymi. Celem pracy było oszacowanie kontroli ciśnienia tętniczego wśród chorych po przeszczepieniu nerki będących pod opieką Poradni Transplantacji Nerek w Białymstoku.

Materiał i metody Do retrospektywnej analizy danych uzyskanych z dokumentacji medycznej włączono 190 pacjentów — 54% mężczyzn, 46% kobiet (śr. wieku 50 lat). Podczas wizyt od chorych zebrano wywiad, ciśnienie tętnicze mierzono dwukrotnie podczas 3 kolejnych wizyt, następnie wyliczano średnią arytmetyczną z dokonanych pomiarów, wykonano badania laboratoryjne, w tym pomiar stężenia cyklosporyny we krwi. Przeanalizowano stosowane leczenie hipotensyjne i immunosupresyjne oraz związek pomiędzy rodzajem i liczbą przyjmowanych leków a kontrolą ciśnienia tętniczego.

Wyniki U 78% spośród badanych ($n = 149$) stwierdzono w wywiadzie występowanie nadciśnienia tętniczego. Średnie ciśnienie tętnicze w całej badanej grupie chorych wynosiło $129,76 \pm 12,76/79,3 \pm 8,7$ mm Hg. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od wartości ciśnienia: grupa I (62 osoby, 33%) — pacjenci, u których średnie wartości ciśnienia tętniczego były co najmniej 140/90 mm Hg, grupa II (128 osób) — pacjenci, u których ciśnienie tętnicze było niższe niż 140/90 mm Hg. W grupie I czas, jaki upłynął od przeszczepienia nerki, wynosił 33,6 miesiąca, w grupie II — 75,4 miesiąca ($p < 0,05$). U pacjentów z grupy I mediana wartości przesączania kłębuszkowego (GFR), wyliczonego ze wzoru *modification of diet in renal disease* (MDRD), wynosiła odpowiednio w porównaniu z pacjentami z grupy II 67,7 v. 57,6 ml/min/1,72 m² ($p < 0,05$). Stężenie cyklosporyny we krwi było istotnie wyższe w grupie z nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym (132 v. 114,2 ng/ml; $p = 0,0029$). Najczęściej stosowanym lekiem hipotensyjnym w całej badanej populacji był β -adrenolityk (u 38,5%, $n = 64$), następnie antagonistą wapnia (28,7%, $n = 48$) i inhibitor konwertazy angiotensyny (24,5%, $n = 41$). Diuretyk istotnie częściej przyjmowali pacjenci z nieprawidłową kontrolą ciśnienia tętniczego (9%, $n = 4$ v. 0,9%, $n = 1$; $p = 0,011$). Mediana przyjmowanych

przez jednego pacjenta leków, w całej badanej populacji wynosiła 1; 55 pacjentów (29%) nie przyjmowało leków hipotensyjnych, a jeden pacjent przyjmował leki z 4 grup. Analiza ciśnienia tętniczego w zależności od płci wykazała istotnie statystycznie wyższe wartości ciśnienia tętniczego ($133,45 \pm 10,57/81,21 \pm 7,19$ v. $125,46 \pm 14,25/76,98 \pm 9,8$ mm Hg) w grupie badanych mężczyzn ($p < 0,05$). Wykazano także istotną ujemną korelację pomiędzy GFR a czasem po transplantacji nerki ($-0,2639$, $p = 0,0001$).

Wnioski Nadciśnienie tętnicze powszechnie występuje wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ponad 1/3 badanej populacji, szczególnie z krótszym okresem po zabiegu Tx nerki, wykazuje nieprawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego, ocenioną na podstawie pomiarów gabinetowych. Wydaje się zasadne przeprowadzenie oceny ciśnienia tętniczego metodą 24-godzinnej kontroli ciśnienia tętniczego (ABPM), w celu wykrycia przypadków nadciśnienia maskowanego oraz ukrytej nieprawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego. Zwraca uwagę zbyt mała liczba stosowanych leków hipotensyjnych w badanej populacji chorych po Tx nerki, szczególnie blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Należałoby zintensyfikować leczenie hipotensyjne poprzez zastosowanie terapii złożonej, w tym lekiem blokującym układ RAA, co pozwoliłoby na uzyskanie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego w tej populacji chorych, obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, przeszczepienie nerki, leczenie immunosupresyjne
Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 5, strony 283–289.

Piśmiennictwo

- Ponticelli C., Cucchiari D., Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 2011; 24: 523–533.
- Wadei H.M., Textor S.C. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)* 2010; 24: 105–120.
- Hillebrand U., Suwelack B.M., Loley K. i wsp. Blood pressure, antihypertensive treatment, and graft survival in kidney transplant patients. *Transpl. Int.* 2009; 22: 1073–1080.
- Dunn B.L., Teusink A.C., Taber D.J., Hemstreet B.A., Uber L.A., Weimert N.A. Management of hypertension in renal transplant patients: a comprehensive review of nonpharmacologic and pharmacologic treatment strategies. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44: 1259–1270.
- Huysmans F.T., Hoitsma A.J., Koene R.A. Factors determining the prevalence of hypertension after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987; 2: 34–38.
- Zbroch E., Maciorkowska D., Małyżko J., Myśliwiec M. Kontrola ciśnienia tętniczego u chorych dializowanych. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 14: 169–176.
- Curtis J.J., Luke R.G., Dubovsky E., Diethelm A.G., Whelchel J.D., Jones P. Cyclosporin in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet* 1986; 2: 477–479.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Guidelines.aspx>
- Przybyłowski P., Małyżko J., Małyżko J.S., Kobus G., Sadowski J., Myśliwiec M. Blood pressure control in orthotopic heart transplant and kidney allograft recipients is far from satisfactory. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 4263–4266.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
- Paulis L., Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7: 431–441.
- Małyżko J., Małyżko J., Bachórzewska-Gajewska H., Poniatowski B., Dobrzycki S., Myśliwiec M. Inadequate blood pressure control in most kidney transplant recipients and patients with coronary artery disease with and without complications. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 3069–3072.
- Basiratnia M., Esteghamati M., Ajami G.H. i wsp. Blood pressure profile in renal transplant recipients and its relation to diastolic function: tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 449–457.
- Mason J., Kleemann F., Bankart J., Medcalf J., Carr S. Blood pressure in renal transplant recipients: are there independent predictors for achieving target blood pressure? *Nephron. Clin. Pract.* 2009; 111: c159–166.
- Kasike B.L., Anjum S., Shah R. i wsp. Hypertension after kidney transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 1071–1081.
- Paripovic D., Kostic M., Spasojevic B., Krusic D., Peco-Antic A. Masked hypertension and hidden uncontrolled hypertension after renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1719–1724.
- Wang X., Axelsson J., Lindholm B., Wang T. Volume status and blood pressure in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2005; 23: 373–378.
- Bohlke M., Barcellos F.C., Rocha M., Gomes R.H., Terhorst L., Marini S.S. Predictors of hypertension following successful renal transplantation: a population-based study. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 3743–3746.
- Wadei H.M., Amer H., Taler S.J. i wsp. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1607–1615.
- Premasathian N.C., Muehrer R., Brazy P.C., Pirsch J.D., Becker B.N. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 871–877.
- Stigant C.E., Cohen J., Vivera M., Zaltzman J.S. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 58–63.
- Philipp T., Martinez F., Geiger H. i wsp. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 967–976.
- Schlaich M.P. Sympathetic activation in chronic kidney disease: out of the shadow. *Hypertension* 2011; 57: 683–685.