

Jolanta Małyszko¹, Hanna Bachórzewska-Gajewska², Jacek Małyszko¹

¹Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki

Cardiovascular complications after kidney transplantation

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the single best predictor of mortality in patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. These populations are considered to be extraordinarily high risk for cardiovascular disease-CVD and its complications. On the other hand, renal dysfunction should be considered as a CVD risk factor. The management of CVD in patients with chronic kidney disease/after kidney transplantation is a special chal-

lenge for clinicians. In this article major risk factors for CVD in kidney transplant recipients are presented, as well as cardiological evaluation of potential kidney allograft recipients. Major cardiovascular complications, posttransplant diabetes, dyslipidemia and hypertension in kidney allograft recipients are also discussed.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 4, 260–271

Key words: kidney transplant recipients, coronary artery disease, acute coronary syndromes, PCI, CABG, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension

WSTĘP

Mimo istotnej poprawy w krótkoterminowym przeżyciu pacjentów i przeszczepu, częstość późnych niewydolności greftu zmieniła się tylko niewiele na przestrzeni ostatniego ćwierćwiecza. W efekcie postępu w przeszczepianiu nerek i prowadzeniu chorych po transplantacji śmiertelność zmniejszyła się istotnie w latach 60. i 80. ubiegłego wieku, głównie z powodu spadku liczby zgonów spowodowanych powikłaniami infekcyjnymi [1]. Jednak w tym samym czasie wzrosła śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych [1]. W konsekwencji w kolejnych latach liczba zgonów pozostawała na stałym poziomie. Zgon z funkcjonującym przeszczepem (głównie z powodów sercowo-naczyniowych) jest główną przyczyną utraty przeszczepu, natomiast choroby układu sercowo-naczyniowego

są główną przyczyną śmierci u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki [2, 3]. Dotyczy to około 50–60% zgonów, w tym 47% zgonów w pierwszych 30 dniach po zabiegu transplantacji, przy częstości występowania choroby niedokrwiennej serca wynoszącej 1 na 100 pacjentolat ryzyka [2–5].

Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego są takie same u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki jak w populacji ogólnej [3, 6, 7], jednak skale ryzyka stosowane w populacji ogólnej (i dla niej przeznaczone) niedoszacowują ryzyka choroby niedokrwiennej u pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki. Kiberd i Panek [8] wykazali ostatnio, że skala *Framingham* ma ograniczoną zdolność przewidywania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki. Oceniali oni prospektywnie grupę 540 pacjentów poddanych zabiego-

wi transplantacji nerki przez 4,7 roku i zaobserwowali, że stosunek liczby zanotowanych do przewidywanych powikłań sercowo-naczyniowych był znacznie wyższy i wynosił 1,64 dla całej grupy oraz 2,74 dla osób w wieku 45–60 lat z istniejącą uprzednio chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą [8]. Zatem względna zdolność tradycyjnych, nietradycyjnych i związanych z transplantacją czynników ryzyka — predyktorów choroby niedokrwiennej serca i jej powikłań nie jest znana.

Należy ponadto pamiętać, że nawet uwieńczona sukcesem transplantacja nerki powoduje najczęściej jedynie przeniesienie pacjenta ze stadium 5. przewlekłej choroby nerek (eGER < 15 ml/min) do stadium 3. Od wielu lat wiadomo, że ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego nasila się wraz ze stadium przewlekłej choroby nerek i jest najwyższe w populacji pacjentów dializowanych [9]. Choroby sercowo-naczyniowe stanowią od 40% do ponad 60% wszystkich zgonów w tej populacji chorych [10, 11]. Podobnie jest w populacji chorych po zabiegu transplantacji nerki. Największe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną występuje wśród pacjentów młodszych i wraz z wiekiem się zmniejsza. Śmiertelność chorych hemodializowanych w wieku 25–44 lat jest porównywalna do osób powyżej 75. roku życia z prawidłową funkcją nerki [11]. Jest to związane z występowaniem klasycznych czynników ryzyka zdefiniowanych w populacji ogólnej (w badaniu *Framingham Heart Study*), do których należą między innymi: podeszły wiek, płeć męska, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego [12, 13]. Poza czynnikami tradycyjnymi istnieją dodatkowe, specyficzne dla przewlekłej choroby nerek czynniki ryzyka predysponujące do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [14]. Do czynników tych należą między innymi: pogorszenie funkcji nerek, zarówno związane z nawrotem choroby podstawowej, genetyczną predyspozycją do progresji przewlekłej choroby nerek czy nieprawidłowościami pojawiającymi się wtórnie do choroby nerek, jak i hipoalbuminemia, przewodnienie, niedokrwistość, niedożywienie, zaburzenia gospodarki lipidowej, przewlekły stan zapalny, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, wzrost spożycia wapnia, hiperhomocysteinemia, stres oksydacyjny, zaburzenia układu

hemostazy, na przykład hiperfibrynogenemia, modyfikowanie lipoprotein LDL przez końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycosylation end-products*), zwłaszcza u chorych na cukrzycę [15–17]. Te czynniki stają się niezwykle ważne przy rozpoczynającej się przewlekłej dysfunkcji graftu, która w konsekwencji prowadzi do progresji przewlekłej choroby nerek i do konieczności rozpoczęcia leczenia dializami. Ponadto przeważająca większość biorców przeszczepu nerkowego ma 5. stadium przewlekłej choroby nerek i jest dializowana przez wiele miesięcy lub lat. Wiąże się z tym występowanie przyspieszonego procesu miażdżycowego w tej populacji [18]. Okazało się, że występowanie choroby układu sercowo-naczyniowego przed transplantacją jest najsilniejszym predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych po transplantacji [18, 19]. Z drugiej strony, chociaż nie wykazano bezpośredniego związku, to obecność zwapnień naczyń przed transplantacją, potwierdzona radiologicznie, wiąże się także ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn zarówno ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych [20, 21].

Zatem zarówno „stare” klasyczne, jak i „nowe” nieklasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związane z przewlekłą chorobą nerek są w rzeczywistości często ze sobą powiązane i wykazują złożone pośrednie i bezpośrednie zależności [7]. W grupie pacjentów po transplantacji nerki dochodzą jeszcze czynniki związane z transplantacją, takie jak: utrata przeszczepu, otyłość, epizody ostrego odrzucania, opóźniona funkcja graftu, białkomocz, zakażenia wirusowe, na przykład wirusem cytomegalii, czy objawy uboczne leczenia immunosupresyjnego, na przykład cukrzyca potransplantacyjna, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia.

Już w 1993 roku Port i wsp. [22] na podstawie *The Michigan Kidney Registry Database* wykazali, że niezależnie od stanu klinicznego pacjenta transplantacja nerki w porównaniu z dializami zmniejsza o około 60% całkowite ryzyko zgonu. Podobne wyniki uzyskano również w grupie chorych na cukrzycę poddanych transplantacji [23]. Wykazano także, że przewidywana długość życia u osób po transplantacji jest około 10 lat dłuższa w porównaniu z osobami dializowanymi i te korzyści odnoszą się także do chorych na cukrzycę i w wieku ponad 60 lat. Ojo i wsp. [24] stwierdzili, że roczna śmiertelność u osób na liście oczekujących jest istotnie wyższa niż u pacjentów po trans-

►►Ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego nasila się wraz ze stadium przewlekłej choroby nerek i jest najwyższe w populacji pacjentów dializowanych◄◄

►►Największe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną występuje wśród pacjentów młodszych i wraz z wiekiem się zmniejsza◄◄

►►Przewidywana długość życia u osób po transplantacji jest około 10 lat dłuższa w porównaniu z osobami dializowanymi i te korzyści odnoszą się także do chorych na cukrzycę i w wieku ponad 60 lat◄◄

plantacji i wynosi 6,3% v. 4,7% u pacjentów, którzy otrzymali nerkę od dawcy o rozszerzonych kryteriach oraz 6,3% v. 3,3% u pacjentów, którzy otrzymali nerkę od dawcy optymalnego. Podobnie Wolfe i wsp. [23] wykazali u osób powyżej 60. roku życia, że częstość zgonu u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki wynosi 7,4 zgony na 100 pacjentolat ryzyka, a u osób na liście oczekujących 10 na 100 pacjentolat ryzyka oraz 23,2 na 100 pacjentolat ryzyka w grupie osób długotrwale dializowanych. Przy kwalifikacji pacjenta do transplantacji nerki należy uwzględnić fakt, że cukrzyca wiąże się z 2-krotnie większym ryzykiem zgonu chorego dializowanego, wiek powoduje zwiększenie ryzyka zgonu o 2% rocznie na każdy rok po przekroczeniu 45 lat, natomiast choroby układu sercowo-naczyniowego/choroby naczyń obwodowych aż o 50% [25, 26].

CZYNNIKI RYZYKA CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW PO TRANSPLANTACJI NERKI

Na podstawie analizy wieloczynnikowej czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca u 403 pacjentów po zabiegu transplantacji nerki poddanych 10-letniej obserwacji wykazano, że wiek, obecność cukrzycy, płeć męska, palenie tytoniu, nadciśnienie i hipercholesterolemia są niezależnymi predyktorami chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym [18]. Podobne dane opublikowali inni, w tym Jardine i wsp. [7, 27, 28] w retrospektywnej analizie grupy przyjmującej placebo w badaniu *Assessment of Lescol in Renal Transplantation* (ALERT) [28]. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i z innych przyczyn była istniejąca uprzednio choroba układu sercowo-naczyniowego [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 3,69], stężenie cholesterolu całkowitego (HR 1,55 na każde 50 mg/ml), przebyty zawał serca (HR 1,58). Z kolei wiek, obecność cukrzycy, zmiany w odcinku ST-T oraz podwyższone stężenie kreatyniny były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podobnie w innych badaniach Kasiske i wsp. [29] w grupie 1124 biorców przeszczepu nerkowego z greftem funkcjonującym ponad rok porównywali obserwowane i przewidywane, zgodnie ze skalą *Framingham*, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Cukrzyca, wiek, palenie tytoniu oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL u kobiet były niezależ-

nie związane z występowaniem choroby niedokrwiennej serca, ale nie dotyczyło to nadciśnienia tętniczego, którego obecność wiązała się ze wzrostem powikłań sercowo-naczyniowych. Natomiast w przypadku czynników zależnych od transplantacji: wystąpienie cukrzycy po transplantacyjnej, transplantacji przed 1992 rokiem, 2 lub więcej epizodów ostrego odrzucania, obustronna nefrektomia, stężenie albumin poniżej 4 mg/dl i obecność białkomoczu były predyktorami wystąpienia choroby niedokrwiennej serca po transplantacji. Co ciekawe, ryzyko względne wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u pacjenta z cukrzycą po transplantacji nerki wynosiło 2,78 u mężczyzn w porównaniu z 1,53 u mężczyzn w populacji ogólnej, podczas gdy u kobiet to ryzyko względne było znacznie wyższe i wynosiło odpowiednio 5,40 i 1,82. Obserwowany wpływ nadciśnienia tętniczego na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca był mniejszy niż przewidywany na podstawie skali *Framingham*. Ponadto stosowanie antagonistów wapnia — leków blokujących kanał wapniowy — wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem względnym choroby niedokrwiennej serca (HR: 2,26; 95% CI: 1,24–4,12) i było to niezależne od innych leków hipotensyjnych oraz innych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Niestety, nie oceniono zależności między niedokrwistością, stężeniem homocysteiny i upośledzoną funkcją nerek. W kolejnych badaniach Kasiske i wsp. [5] wykazali, że w populacji 706 biorców nerki poddanych 7-letniej obserwacji istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca były: cukrzyca, epizody ostrego odrzucania, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, płeć, palenie tytoniu, wykonanie splenektomii przed transplantacją oraz stężenie albumin. W tym badaniu zarówno stężenie kreatyniny, jak i klirens kreatyniny po roku od zabiegu przeszczepienia nerki nie wiązały się istotnie z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwiennej serca, choroby układu mózgowo-naczyniowego, choroby naczyń obwodowych). Podobne wyniki przedstawili Rigatto i wsp. [30] w 2002 roku w grupie 638 pacjentów po zabiegu transplantacji nerki z 2 ośrodków kanadyjskich. W analizie jednoczynnikowej ryzyko niewydolności serca *de novo* wzrastało o 28% (95% CI: 14–39%) na każdy spadek klirensu kreatyniny wynoszący 10 ml/min. Jednak w analizie wieloczynnikowej tylko stężenie hemoglobiny, wiek i cukrzyca były niezależnymi predyktorami rozwoju niewydolności serca.

Klirens kreatyniny nie był czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca ani w analizie jednoczynnikowej, ani wieloczynnikowej. Z kolei w badaniu francuskim [31] zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej stężenie kreatyniny wiązało się z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Każdy wzrost stężenia kreatyniny o 50 $\mu\text{mol/l}$ powodował wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych o 34% (95% CI: 8–66%). Meier-Kriesche i wsp. [32] oceniali populację prawie 60 000 pacjentów po zabiegu transplantacji nerki i wykazali, że stężenie kreatyniny przekraczające 1,5 mg/dl po roku od przeszczepienia jest istotnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W kolejnym badaniu obejmującym prawie 30 000 pacjentów po zabiegu transplantacji nerki obniżenie szacowanego przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) rok po transplantacji było istotnym czynnikiem ryzyka ostrego zespołu wieńcowego i niewydolności serca [33]. Kiberd i wsp. [34] oceniali możliwość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie 439 pacjentów z graftem funkcjonującym ponad 6 miesięcy, używając dwóch rodzajów ocen: jednym był model Pococka szacujący możliwość zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 5 lat oraz drugim, opartym na *Framingham Heart Study*, przewidyującym ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. W dodatku obliczyli oni obecną (*current*) śmiertelność, optymalną (*optimal*) (po dodaniu leczenia hipotensyjnego i statyn w niekontrolowanej populacji pacjentów) oraz historyczną (*historic*) (w populacji chorych z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego i nieotrzymujących statyn leczonych przed 5 laty przed badaniem). Mimo optymalnego leczenia (niezbędny był wzrost o 27% stosowania statyn i leków hipotensyjnych) ryzyko względne zgonu z powodów sercowo-naczyniowych było 2,3 większe (95% CI: 2,1–2,5) niż w populacji ogólnej. Ponadto, szacowane ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych cyklosporyną było takie same w analizie wieloczynnikowej jak osób leczonych za pomocą takrolimusu. Stosując tę strategię, czyli leczenie optymalne, możliwe jest zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 26%, a inne korzyści obejmują przede wszystkim wydłużenie życia o 1,5 roku [34]. U pacjentów z wysokim ryzykiem, czyli z cukrzycą, po 45. roku życia lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego korzyści są nawet większe, w tym zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 33% i wydłu-

żenie życia o 2 lata za cenę mniejszą niż 25 000 USD na rok wydłużenia życia. Autorzy podkreślili także, że stosowanie leków nefroprotekcyjnych/kardioprotekcyjnych, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*)/leki blokujące receptor angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*), było suboptymalne, natomiast hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze nie były dobrze kontrolowane. Mimo badań nad kilkoma kohortami pacjentów po zabiegu transplantacji nerki, przeprowadzenie metaanalizy dotyczącej powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie jest praktycznie niemożliwe do wykonania z powodu oceny różnych punktów końcowych (śmiertelność ogólna, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, zabiegi rewaskularyzacyjne itp.). Zarówno kardiomiopatia (asymptomatyczny przerost lewej komory serca czy klinicznie objawowa zastoinowa niewydolność serca) oraz choroba niedokrwienna serca są istotnymi powikłaniami u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki. Ponadto występują one istotnie częściej niż w populacji ogólnej. Natomiast u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki bez objawów chorób układu sercowo-naczyniowego w pierwszym roku po przeszczepieniu częstość wystąpienia *de novo* choroby niedokrwiennej serca wynosi 1,2–1,5%/rok [5, 18], podobnie jak w populacji ogólnej [12].

W opublikowanych w 2010 roku wynikach badania *Patient Outcomes in Renal Transplantation* (PORT) Israni i wsp. [35] zabrali dane z 14 ośrodków na całym świecie, mających pod opieką 23 575 biorców przeszczepu nerkowego. Wykazali oni, że częstość występowania *de novo* choroby niedokrwiennej serca po transplantacji nerki wynosiła 3,1%, 5,2% oraz 7,6% po odpowiednio 1, 3 i 5 latach. W modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa stwierdzili oni, że czynnikami ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca są: cukrzyca istniejąca przed transplantacją, cukrzyca potransplantacyjna, przebyte incydenty sercowo-naczyniowe, współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) [oceniany w ciągu 1 tygodnia po transplantacji dla ryzyka choroby niedokrwiennej rok po transplantacji oraz GFR w ciągu roku dla ryzyka choroby niedokrwiennej serca w ciągu 1–5 lat po transplantacji], opóźniona funkcja graftu, epizody ostrego odrzucania, wiek, płeć, rasa, czas trwania schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*). Wykazali oni także, że tradycyjne czynniki ryzyka

►► Stosując leczenie optymalne, możliwe jest zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 26%◀◀

»Częstość
dyslipidemii może być
częściowo zależna
od rodzaju
zastosowanego
schematu leczenia
immunosupresyjnego,
zwłaszcza
z glikokortykosteroidami
czy inhibitorami
mTOR«

(nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie tytoniu) mają tylko niewielką wartość predykcyjną. Zatem przede wszystkim czynniki związane z transplantacją mają największe znaczenie predykcyjne.

Zawał serca po zabiegu transplantacji nerki

Istnieje mało danych dotyczących zawału serca u pacjentów po transplantacji nerki. Na podstawie retrospektywnych danych z *United States Renal Data System* stwierdzono, że częstość występowania zawału serca w grupie prawie 36 000 pacjentów po zabiegu transplantacji nerki wynosiła 4,3, 5,2 i 11,1% odpowiednio po 6, 12 i 36 miesiącach [36]. Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia tego powikłania były: wiek, otrzymanie nerek od starszego i zmarłego dawcy, opóźniona funkcja graftu oraz obecność chorób towarzyszących, takich jak: cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych oraz przebyty zawał serca. Z kolei zarówno cukrzyca potransplantacyjna (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*), jak i przewlekła dysfunkcja przeszczepu wiązały się z zawałem serca w tej populacji. Kasiske i wsp. [37] w populacji 53 297 pacjentów po transplantacji nerki wykazali zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału serca we wczesnym okresie po transplantacji, krótszym niż 3 miesiące. Ryzyko względne było zależne od rodzaju dawcy i wynosiło 3,57 (95% CI: 3,21–3,96) dla dawców zmarłych i 2,81 (95% CI: 2,31–3,42) dla dawców żywych.

Zaburzenia lipidowe

Hiperlipidemia często występuje u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki, nawet mimo prawidłowej lub prawie prawidłowej funkcji graftu. Najczęściej stwierdza się podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów. Nieprawidłowości te utrzymują się praktycznie cały czas po zabiegu transplantacji nerki [38]. Częstość dyslipidemii może być częściowo zależna od rodzaju zastosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego, zwłaszcza z glikokortykosteroidami (hipercholesterolemia) czy inhibitorami mTOR (hipertriglicydemia), a w mniejszym stopniu z inhibitorami kalcyneuryny. Wśród innych przyczyn dyslipidemii należy wziąć pod uwagę obecność zespołu nerczycowego (*de novo* lub nawrotowego), niedoczynność tarczycy, cukrzycę (zarówno przed, jak i potransplantacyjną), nadmierne spożywanie alkoholu czy przewlekłe choroby wątroby.

»Obecnie wydaje się
rozsądne stosowanie
statyn u pacjentów
z czynnikami ryzyka
chorób układu
sercowo-naczyniowego,
w cukrzycy, natomiast
we wtórnej prewencji
u każdego pacjenta
z chorobą niedokrwienną
serca«

W badaniu *The Assessment of Lescol in Renal Transplantation* (ALERT) jedynym randomizowanym badaniem kontrolowanym, fluwastatyna istotnie statystycznie zmniejszała częstość wtórnych punktów końcowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem (HR 0,65, 95% CI: 0,48–0,88) w grupie 2101 pacjentów po zabiegu transplantacji nerki [39]. Obserwowano także tendencję w kierunku zmniejszenia częstości pierwotnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub leczenie rewaskularyzacyjne; HR 0,83, 95% CI: 0,64–1,06) podczas 5,1-letniego okresu obserwacji [40]. Ciągłe bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy statyny powinny się stosować u wszystkich pacjentów z typowym dla cukrzycy typu 2 profilem lipidowym, czyli niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL, prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL i podwyższonym stężeniem triglicerydów. Obecnie wydaje się rozsądne stosowanie statyn u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w cukrzycy (w prewencji pierwotnej wg zaleceń PTD z 2010 r. wystarczy 1 dodatkowy czynnik ryzyka u osób powyżej 40. rż., natomiast u chorych na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2 w wieku 18–39 lat bez chorób układu sercowo-naczyniowego, ale z czynnikami ryzyka lub podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 100 mg/dl), natomiast we wtórnej prewencji u każdego pacjenta z chorobą niedokrwienną serca. Niestety, nie ma zbyt wielu danych dotyczących skuteczności leczenia hipolipemizującego w przewlekłej chorobie nerek. Mimo teoretycznych przesłanek, wyniki badania *Die Deutsche Diabetes Dialyse* (4D) [41] czy *AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)* [42] nie rozwiązały tego problemu w tej populacji chorych. Wyniki badania SHARP zostały przedstawione podczas *American Society of Nephrology* (ASN) w Denver. Po okresie obserwacji wynoszącym średnio 4,9 roku u pacjentów otrzymujących simwastatinę/ezetymib wykazano 17-procentową redukcję głównych zdarzeń miażdżycowych (śmierć z przyczyn sercowych, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny lub jakiegokolwiek zabiegu rewaskularyzacyjnego) w porównaniu z placebo ($p = 0,0022$). Ponadto wykazano zmniejszenie o 15,3% głównych powikłań naczyniowych (śmierć z przyczyn sercowych, ostry zespół wieńcowy, jakiegokolwiek udar lub jakiegokolwiek

zabiegi rewaskularyzacyjne) w porównaniu z placebo ($p = 0,0012$). Autorzy tego badania oceniają, że pełne stosowanie się do zaleceń lekarskich (*full compliance*) pozwoli zmniejszyć incydenty miażdżycowe (*major atherosclerotic events*) o 25%, czyli uniknąć 30–40 zdarzeń u 100 pacjentów leczonych przez 5 lat.

Nadciśnienie tętnicze

Związek między chorobą nerek a nadciśnieniem tętniczym po raz pierwszy opisał w 1836 roku Richard Bright z Guy's Hospital w Londynie. Nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 80% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a jego częstość koreluje ze stopniem upośledzenia GFR, rodzaju choroby nerek, płcią męską, wiekiem oraz spożyciem soli kuchennej. Jest ono także czynnikiem progresji przewlekłej choroby nerek. Nadciśnienie tętnicze jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca u osób z przewlekłą chorobą nerek, silniejszym niż palenie tytoniu czy hipertriglicerydemia. U pacjentów po zabiegu transplantacji nerki częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosi 50–90%, szczególnie często w grupie otrzymującej inhibitory kalcyneuryny [44]. Wysoka częstość występowania nadciśnienia po transplantacji nerki wiąże się z różnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: opóźniona funkcja graftu, przewlekła dysfunkcja graftu, dawca zmarły, szczególnie z rodziny obciążonej nadciśnieniem tętniczym, własne nerki, immunosupresja oparta na inhibitorach kalcyneuryny i glikokortykosteroidach, podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). We wczesnym okresie pooperacyjnym ciśnienie tętnicze powinno wynosić poniżej 160/90 mm Hg, aby zapewnić odpowiedni przepływ krwi w allografcie [45]. Zgodnie z zaleceniami *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 roku [46], *European Society of Hypertension Task Force document* z końca 2009 roku [47] wraz z innymi wytycznymi jak *Joint National Committee 7* (JNC 7) [48] czy *Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative* (K/DOQI) [49], wartości docelowe ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami nerek (*renal disease*, podczas gdy w nefrologicznej terminologii jest stosowane określenie *chronic kidney disease* zgodnie z wytycznymi K/DOQI z 2002 r. [50]) wynoszą poniżej 130/80 mm Hg. Według zaleceń *European Best Practice Guidelines* (EBPG) u pacjentów z białkomoczem przekraczającym 1 g/dobę ciśnienie tętnicze powinno wynosić

125/70 mm Hg [51]. Podobnie, zgodnie z zaleceniami K/DOQI [49], ciśnienie tętnicze powinno być niższe u pacjentów z istotnym białkomoczem (gdy stosunek białka do kreatyniny w moczu przekracza 500–1000 mg/g), jednak dowodów z randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania bardziej i mniej intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest niewiele. Niestety, ani w zaleceniach ESH/ESC czy K/DOQI nie ma wzmianki o docelowych wartościach ciśnienia tętniczego u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki. W zaleceniach brytyjskich (*The Renal Association*) z 11.12.2007 roku [52] wartości docelowe ciśnienia tętniczego u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki powinny być niższe niż 130/80 mm Hg (*Guideline 1,9 C-CVD: Hypertension in renal transplant patients Target blood pressure for renal transplant patients < 130/80 mm Hg, Good practice*), ale jest to tylko opinia ekspertów. Natomiast w ostatnich zaleceniach z 2009 roku KDIGO *Transplant Work Group* [53] przyjęto identyczne wartości jak w zaleceniach ESH/ESC, K/DOQI dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek czy brytyjskich dla pacjentów po zabiegu transplantacji nerki. W grupie powyżej 18. roku życia docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być niższe niż 130/80 mm Hg, natomiast do 18. roku poniżej 90. percentyla dla wieku, płci i wzrostu (poziom istotności 2C, czyli znowu opinia ekspertów). Nie ma żadnych zaleceń dotyczących preferowanej grupy leków hipotensyjnych, natomiast w *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2009 roku [53] napisano, że należy ściśle monitorować działania niepożądane, a w przypadku białkomoczu przekraczającego 1 g/dobę należy rozważyć leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*): inhibitory ACE lub ARB jako leki pierwszego rzutu (brak nawet poziomu istotności). Antagoniści wapnia (należy pamiętać o ich możliwych interakcjach z cyklosporyną) są preferowane przez wielu lekarzy z powodu ich własności minimalizujących naczynioskurczowe działanie cyklosporyny. Jednak nie przeprowadzono randomizowanych badań kontrolowanych w grupie pacjentów po zabiegu transplantacji nerki, w których oceniano długoterminowe korzyści ze stosowania antagonistów wapnia w stosunku do innych klas leków hipotensyjnych. Według Kasiske i wsp. [29] stosowanie antagonistów wapnia w tej grupie chorych wiązało się ze zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca.

►►U pacjentów po zabiegu transplantacji nerki częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosi 50–90%, szczególnie często w grupie otrzymującej inhibitory kalcyneuryny◄◄

▶▶Leki blokujące receptor AT1 (ARB) podobnie redukują GFR, powodują niedokrwistość, ale nie zaobserwowano tak istotnego wpływu na stężenie potasu jak w przypadku inhibitorów ACE◀◀

Ostatnio nie ustalono roli inhibitorów ACE czy ARB w leczeniu nadciśnienia u chorych po zabiegu przeszczepienia nerki. Zmniejszają one białkomocz i masę mięśnia lewej komory serca, jednak należy pamiętać o ich działaniach niepożądanych. Łączne leczenie za pomocą inhibitorów ACE i inhibitorów kalcyneuryny ogranicza GFR i podwyższa stężenie kreatyniny, co może powodować problemy z różnicowaniem ostrego odrzucania przeszczepu z efektem działania leków. Ponadto należy zawsze wykluczyć zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej. Oba te leki zmniejszają wydalanie potasu, co może być niebezpieczne przy niewydolności graftu. Dodatkowo, inhibitory ACE mogą powodować niedokrwistość u chorych po zabiegu przeszczepienia nerki (spadek stężenia hemoglobiny średnio o 0,2–0,3 g/dl). Leki blokujące receptor AT1 (ARB) podobnie redukują GFR, powodują niedokrwistość, ale nie zaobserwowano tak istotnego wpływu na stężenie potasu jak w przypadku inhibitorów ACE. Wydaje się rozsądne odczekanie około 6 miesięcy od zabiegu przeszczepienia, kiedy ryzyko ostrego odrzucania narządu jest niewielkie, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami ACE czy ARB. W przypadku przewodnienia (i dysfunkcji graftu) powinno się włączyć diuretyki. Należy pacjentom zawsze zalecać ograniczenie spożycia soli.

Krytyczne uwagi dotyczące zaleceń leczenia nadciśnienia tętniczego w przewlekłej chorobie nerek przedstawiono w 2009 roku w *Nephron Clinical Practice* przez Thuraisingham i Yaqoob [54]. Pytania dotyczące nadciśnienia tętniczego u pacjentów po zabiegu transplantacji nerki nadal pozostają otwarte. Tym bardziej, że w marcowym numerze *Nephrology Dialysis and Transplantation* z 2010 roku opublikowano wyniki badania *Study on the Evaluation of Can-desartan cilexetil after Renal Transplantation* (SECRET), w którym potwierdzono korzystny wpływ kandesartanu na białkomocz i albuminurię, jego skuteczność hipotensyjną [55], ale pozostawiło bez odpowiedzi inne pytania, jak w komentarzu do tejże pracy pod wymownym tytułem: *Hypertension after kidney transplantation: still a SECRET?* [56]

Cukrzyca

Cukrzyca wpływa na przeszczep w dwóch aspektach: przeżycie pacjenta oraz pogorszenie istniejącej lub rozwój cukrzycy potransplantacyjnej jako efektu leczenia immunosupresyjnego. Częstość występowania cukrzycy w po-

pulacji pacjentów po transplantacji nerki sięga 30% [29]. Cukrzyca potransplantacyjna występuje u około 25% pacjentów w ciągu 3 pierwszych lat po zabiegu przeszczepienia nerki. Głównymi czynnikami ryzyka są: starszy wiek, otyłość, rasa, pochodzenie (Amerykanie pochodzenia afrykańskiego, osoby pochodzenia hiszpańskiego), zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), płeć dawcy, mała zgodność antygenowa, dializa otrzewnowa, stosowanie glikokortykosteroidów, takrolimusu w większym stopniu niż cyklosporyny [57, 58]. Cukrzyca potransplantacyjna ma związek z istotnym wzrostem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Po transplantacji pacjenci powinni być poddani badaniom przesiewowym, na przykład test doustnego obciążenia glukozą w 7. dobie. Zgodnie z zaleceniami KDIGO z 2009 roku [53], test doustnego obciążenia glukozą, glikemię na czczo i/lub HbA_{1c} należy wykonywać co tydzień przez 4 tygodnie, następnie co 3 miesiące, a następnie co roku (siła wszystkich tych zaleceń jest mniejsza niż w przypadku opinii ekspertów, czyli 2D). Ponadto sugeruje także wykonanie podobnych badań przesiewowych po zwiększeniu dawki steroidów, inhibitorów kalcyneuryny czy mTOR (też poziom 2D). W przypadku stwierdzenia cukrzycy potransplantacyjnej najpierw powinno się prowadzić leczenie niefarmakologiczne, włączając indywidualizację schematu immunosupresyjnego, następnie doustne leki hipolipemizujące, początkowo w monoterapii, potem w skojarzeniu i na końcu insulinoterapię, chyba że stan kliniczny zmusza do innego postępowania.

KWALIFIKACJA KARDIOLOGICZNA POTENCJALNEGO BIORCY NERKI

U pacjentów z dużym ryzykiem należy przeprowadzić dokładną ocenę kardiologiczną przed zakwalifikowaniem pacjenta jako biorcy przeszczepu nerkowego. Jednak problemem jest fakt, że nie ma jednoznacznych zaleceń. *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) [59] zalecają nieprzeprowadzanie specjalnych procedur kardiologicznych przed mało skomplikowanymi zabiegami chirurgicznymi u pacjentów w dobrym stanie bez objawów sercowych. Pozostaje natomiast pytanie, czy transplantacja nerki jest skomplikowanym czy nieskomplikowanym zabiegiem chirurgicznym. Z kolei towarzystwa nefrologiczne i transplantacyjne są bardziej restrykcyjne

i zalecają ocenę kardiologiczną przed kwalifikacją do transplantacji nerki [53, 60, 61].

Najpierw należy odpowiedzieć na pytanie, u kogo powinno się wykonać badanie przesiewowe w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego, biorąc pod uwagę fakt, że przy niskim prawdopodobieństwie choroby mamy do czynienia z niepotrzebnie przeprowadzonymi badaniami przesiewowymi oraz wysoką częstością fałszywie dodatnich wyników. Zgodnie z KDIGO z 2009 roku [53] zaleca się następujące postępowanie: wywiad i badanie przedmiotowe, elektrokardiografię, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, ocenę profilu lipidowego, glikemię na czczo, następnie test wysiłkowy, badanie echokardiograficzne i na końcu angiograficzne. Próby wysiłkowe trudno jest wykonać u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ stan fizyczny uniemożliwia osiągnięcie określonego obciążenia i limitu tętna. Badanie echokardiograficzne lepiej wykonuje się po hemodializie, gdy pacjent nie jest przewodniony albo jest znacznie mniej przewodniony. Echokardiografia wysiłkowa (badanie echokardiograficzne z próbą dobutaminową) jest testem problematycznym u wielu pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek z podobnych powodów jak wykonanie testu wysiłkowego. Wszystkie nieinwazyjne badania obrazowe są zwykle niedoskonałe, gdyż ich jakość zależy w dużym stopniu od ośrodka i osoby wykonującej. Dokładność obrazowych badań izotopowych [scyntygrafia perfuzyjna (z 201 talem, sestamibi znakowanym technetem czy tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT, *single photon emission computed tomography*))] jest także niestety niezadowalająca. Badanie koronarograficzne należy rozważyć u pacjentów z dodatnim testem wysiłkowym, po przebytym ostrym zespole wieńcowym, z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast decyzję dotyczącą formy leczenia: przeszczepie interwencje wieńcowe (PCI, *percutaneous coronary intervention*)/stent (rodzaj stentu)/pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*) powinno się podjąć na posiedzeniu hemodynamicznym.

Z drugiej strony biorąc pod uwagę obecność cukrzycy, wiek i czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, badanie angiograficzne należy rozważyć u chorego na cukrzycę powyżej 45. roku życia, u chorego na cukrzycę poniżej 45. roku życia, ale z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, u chorego bez cukrzycy, ale z czynnikami ryzyka sercowo-

-naczyniowego, natomiast u chorego bez cukrzycy i bez czynników ryzyka należy rozważyć ocenę perfuzji mięśnia sercowego. Wytyczne KDIGO z 2009 roku [53] w części dotyczącej oceny układu sercowo-naczyniowego opierają się na publikacji z 2001 roku [60]. Nowsze są natomiast wytyczne *Canadian Society for Transplantation Guidelines* z 2005 roku [62]. Te wytyczne dzielą potencjalnych biorców nerki na: bezobjawowych pacjentów niskiego ryzyka, bezobjawowych pacjentów z ujemnym testem wysiłkowym, pacjentów leczonych zachowawczo, u których w angiografii nie ma istotnych zwężeń, oraz pacjentów po udanym leczeniu rewaskularyzacyjnym (PCI/CABG).

Zgodnie z kanadyjskimi wytycznymi [62], potencjalnymi biorcami wymagającymi diagnostyki kardiologicznej są: pacjenci objawowi lub z wywiadem choroby niedokrwiennej serca, po przebytym ostrym zespole wieńcowym, z objawami choroby niedokrwiennej serca, niewydolności krążenia (poziom A), bezobjawowi pacjenci z cukrzycą typu 1 i 2 (poziom B), z wieloma czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca (3 lub więcej), jak: wiek powyżej 50 lat, długotrwała dializoterapia, wywiad rodzinny choroby niedokrwiennej serca, palenie tytoniu, dyslipidemia (HDL < 0,9 mmol/l lub cholesterol > 5,2 mmol/l), BMI ≥ 30 kg/m², nadciśnienie tętnicze (poziom B).

W wytycznych kanadyjskich poruszono także problem przeciwwskazań kardiologicznych do zabiegu transplantacji nerki. Są to: istotna progresja choroby niedokrwiennej serca (poziom A), ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy (poziom A), bez odpowiednich badań (poziom C) oraz pacjenci z ciężką rozsianą chorobą niedokrwinną serca, z dodatnim testem wysiłkowym, u których interwencja nie jest możliwa lub oczekiwany czas przeżycia nie jest dłuższy niż czas przeżycia po ewentualnej transplantacji (poziom C). Według tych wytycznych wszystkich chorych z dodatnim testem wysiłkowym powinno się skonsultować kardiologicznie w celu podjęcia decyzji o wykonaniu koronarografii (poziom B).

Zawsze należy również pamiętać, że pacjent zgłoszony do zabiegu transplantacji cały czas jest chory i będąc na liście oczekujących po kilku latach oczekiwania nie jest w tym samym stanie klinicznym, w jakim był w momencie kwalifikacji. Powstaje zatem pytanie o ponowną ocenę kardiologiczną potencjalnego biorcy nerki. W wytycznych kanadyjskich poleca się okresową, regularną ocenę

►►Badanie echokardiograficzne lepiej wykonuje się po hemodializie, gdy pacjent nie jest przewodniony albo jest znacznie mniej przewodniony◀◀

►► Rutynową
koronarografię
powinno się wykonać
u wszystkich
potencjalnych biorców
z cukrzycą powyżej 45.
roku życia oraz
u wszystkich
potencjalnych biorców
nerki i trzustki ◀◀

pacjenta (wywiad, badanie przedmiotowe, badanie elektrokardiograficzne, badania nieinwazyjne) (poziom C), ponowną ocenę, jeśli u chorego wystąpią objawy (poziom A), oraz coroczną ocenę pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (poziom C). Ponadto należy rozważyć ponowną koronarografię u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, jeśli już długo znajdują się na liście oczekujących, a transplantacja nerki jest przewidywana w ciągu roku (poziom C). Wszyscy pacjenci z wysokim ryzykiem, którzy znajdują się na liście oczekujących, powinni być intensywnie leczeni w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego (poziom A). Natomiast wytyczne K/DOQI z 2005 roku (*K/DOQI guidelines for coronary artery disease in dialysis patients*) [61] odnoszą się do oceny kardiologicznej potencjalnego biorcy nerki następująco. Jeżeli wstępna ocena kardiologiczna jest negatywna, wówczas należy co roku ponownie ocenić pacjenta z przewlekłą chorobą nerek/dializowanego i cukrzycą, a co 2 lata powinna się odbyć ponowna ocena pacjenta z przewlekłą chorobą nerek/dializowanego bez cukrzycy, jeśli jest pacjentem wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast co 3 lata w przypadku, jeśli u chorego występuje niskie ryzyko sercowo-naczyniowe. Jeżeli wstępna ocena kardiologiczna jest pozytywna, czyli występują choroby układu sercowo-naczyniowego, to należy co roku przeprowadzać ocenę kardiologiczną, jeśli nie było przebytego ostrego zespołu wieńcowego lub PCI w wywiadzie, po 3 latach, a następnie co roku; jeśli pacjent przebył CABG (całkowita rewaskularyzacja), a co roku, jeśli w CABG była niepełna rewaskularyzacja. Jeżeli u chorego zdiagnozowano asymptomatyczną umiarkowaną stenozę aortalną lub występuje progresja tej wady, co roku należy wykonać badanie echokardiograficzne.

Zgodnie z wytycznymi kanadyjskimi [62], dysfunkcja lewej komory nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu transplantacji nerki, natomiast badanie echokardiograficzne powinno się wykonywać u wszystkich chorych zgłaszanych na listę oczekujących na przeszczep (poziom A). Przy obecności dysfunkcji lewej komory badanie echokardiograficzne jest obowiązkowe (poziom B), podobnie jak przy wysokim ryzyku dysfunkcji w przypadku współistnienia takich schorzeń, jak: cukrzyca, choroba niedokrwinną serca, nadciśnienie tętnicze, choroba zastawkowa serca, długi wywiad

choroby nerek (poziom C). Pacjenci z ciężką, nieodwracalną dysfunkcją serca powinni być rozważani jako kandydaci do przeszczepu serca i nerki (poziom C). U pacjentów ze stenozą aortalną powinno się regularnie wykonywać badanie echokardiograficzne i odpowiednio wcześniej kwalifikować do zabiegu chirurgicznego, ponieważ choroba istotnie szybciej postępuje w niewydolności nerek (poziom C). W wytycznych kanadyjskich poświęcono także uwagę choremu na cukrzycę jako potencjalnemu biorcy nerki. Ponieważ choroba niedokrwinną serca jest bezobjawowa, u 30–50% chorych na cukrzycę, poza wywiadem i badaniem przedmiotowym, badaniem elektrokardiograficznym, należy wykonać badanie echokardiograficzne z dobutaminą, a następnie rozważyć koronarografię. Zgodnie z wytycznymi, rutynową koronarografię powinno się wykonać u wszystkich potencjalnych biorców z cukrzycą powyżej 45. roku życia oraz u wszystkich potencjalnych biorców nerki i trzustki.

Niewiele jest danych dotyczących długoterminowego przeżycia w populacji pacjentów po zabiegu transplantacji nerki po zabiegach rewaskularyzacyjnych. Herzog i wsp. [63] zidentyfikowali w bazie danych Stanów Zjednoczonych (*US Renal System Database*) 2661 biorców przeszczepu nerkowego, których hospitalizowano w latach 1995–1999 i poddano zabiegom rewaskularyzacyjnym. Ryzyko względne zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych w grupie chorych leczonych PCI zarówno bez założenia stentu, jak i z założeniem stentu/stentów oraz po CABG było podobne. Szacowane 2-letnie przeżycie po zabiegach rewaskularyzacyjnych (z wyjątkiem pomostów żylnych) wynosiło około 82% w porównaniu z 57% po CABG i 53% po PCI w grupie chorych dializowanych [64]. Jest to prawdopodobnie wynikiem „zdrowszej” populacji pacjentów kwalifikowanych do zabiegu transplantacji nerki. Herzog i wsp. [63] sugerują, że najlepsze przeżycie w grupie chorych po transplantacji nerki, wymagających leczenia rewaskularyzacyjnego, jest po przeprowadzonym CABG (po uwzględnieniu innych schorzeń towarzyszących).

Biorąc pod uwagę biorców przeszczepu nerkowego, wykazano, że przeszczepienie wyprzedzające (*preemptive transplantation*) lub krótki okres dializoterapii przed przeszczepem (< 6 mies.) wiąże się z lepszym przeżyciem pacjenta i graftu [65], co w efekcie przyczynia się do mniejszej częstości powikłań sercowo-naczyniowych oraz lepszej jakości życia.

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najsilniejszym predyktorem zgonu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz u chorych po zabiegu transplantacji nerki. Te dwie grupy pacjentów uważa się za populacje charakteryzujące się wyjątkowo wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Z drugiej strony upośledzenie funkcji nerek uważa się także za czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Postępowanie w przypadku tych powikłań jest wyzwaniem dla lekarzy zajmujących się pacjentami z przewlekłą chorobą nerek i po zabiegu transplantacji nerki. W pracy

przedstawiono główne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u biorców przeszczepu nerkowego oraz kwalifikację kardiologiczną potencjalnych biorców przeszczepu nerki. Omówiono także główne problemy ze strony układu sercowo-naczyniowego po zabiegu transplantacji nerki, ostry zespół wieńcowy, cukrzycę potransplantacyjną, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki lipidowej.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 4, 260–271

Słowa kluczowe: transplantacja nerek, cukrzyca potransplantacyjna, nadciśnienie tętnicze, powikłania sercowo-naczyniowe, PCI, CABG, dyslipidemia, choroba niedokrwienna serca

Piśmiennictwo

1. Hill M.N., Grossman R.A., Feldman H.I. i wsp. Changes in causes of death after renal transplantation, 1966 to 1987. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 17: 512–518.
2. Yeo F.E., Villines T.C., Bucci J.R. i wsp. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2004; 11: 116–133.
3. Ojo A.O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603–611.
4. US Renal Data System: USDRS 2009 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2009.
5. Kasiske B.L., Gujjarro C., Massy Z.A. i wsp. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 158–165.
6. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
7. de Mattos A.M., Prather J., Olyaei A.J. i wsp. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int.* 2006; 70: 757–764.
8. Kiberd B., Panek R. Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: The Framingham risk score revisited. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 822–828.
9. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. i wsp. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
10. Collins A.J., Li S., Gilbertson D.T. i wsp. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int.* 2003 (supl.) 87: 24–31.
11. Sarnak M.J., Levey A.S. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin. Dial.* 1999; 12: 69–75.
12. Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W., Evans J.C., Parfrey P.S., Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999; 56: 2214–2219.
13. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 828–833.
14. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney. Int.* 2003; (supl.): 105–110.
15. Longenecker J.C., Coresh J., Powe N.R. i wsp. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 137: 1918–1927.
16. Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L. i wsp. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996; 125: 91–101.
17. Makita Z., Yanagisawa K., Kuwajima S. i wsp. The role of advanced glycosylation end-products in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 31.
18. Kasiske B.L. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am. J. Med.* 1988; 84: 985–992.
19. Gill J.S., Ma I., Landsberg D. i wsp. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 808–816.
20. Rosas S.E., Mensah K., Weinstein R.B. i wsp. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1942–1947.
21. Hernandez D., Rufino M., Bartolomei S. i wsp. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67: 2015–2020.
22. Port F.K., Wolfe R.A., Mauger E.A. i wsp. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270: 1339–1343.
23. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. i wsp. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1725–1730.
24. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche H. i wsp. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 589–597.
25. Johnson J.G., Gore S.M., Firth J. The effect of age, diabetes, and other comorbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2156–2164.

26. Miskulin D.C., Athienites N.V., Yan G., Martin A.A. i wsp. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Comorbidity assessment using the Index of Coexistent Diseases in a multicenter clinical trial. *Kidney Int.* 2001; 60: 1498–1510.
27. Vanrenterghem Y.F., Claes K., Montagnino G. i wsp. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 209–216.
28. Jardine A.G., Fellstrom B., Logan J.O. i wsp. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 529–536.
29. Kasiske B.L., Chakera H.A., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 1735–1740.
30. Rigatto C., Parfrey P., Foley R. i wsp. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1084–1090.
31. Ducoux D., Motte G., Challier B. i wsp. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 134–137.
32. Meier-Kriesche H.U., Baliga R., Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1291–1295.
33. Abbott K.C., Yuan C.M., Taylor A.J. i wsp. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2358–2365.
34. Kiberd B., Keough-Ryan T., Panek R. Cardiovascular disease reduction in the outpatient kidney transplant clinic. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1393–1399.
35. Israni A.K., Snyder J.J., Skeans M.A. i wsp.; PORT Investigators. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 338–353.
36. Lentine K.L., Brennan D.C., Schnitzler M.A. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 496–506.
37. Kasiske B.L., Maclean J.R., Snyder J.J. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 900–907.
38. Brown J.H., Murphy B.G., Douglas A.F. i wsp. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron.* 1997; 75: 277–282.
39. Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G. i wsp. Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
40. Jardine A.G., Holdaas H., Fellstrom B. i wsp. ALERT Study Investigators: Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 988–995.
41. Wanner C., Krane V., März W. i wsp. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.
42. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. i wsp. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1395–1407.
43. Baigent C., Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int. Suppl.* 2003; 84: S207–210.
44. Schwenger V., Zeier M., Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Curr. Hypertens. Rep.* 2001; 3: 434–439.
45. Olyaei A.J., Demattos A.M., Bennett W.M. A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients. *Drugs* 1999; 58: 1011–1027.
46. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.
47. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18: 308–347.
48. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43 (5 suppl. 1): S1–S290.
49. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
50. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S1–S266.
51. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17 (supl. 4): 1–25.
52. www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/ComplicationsofCKD.aspx accessed 16.10.2010
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Trans.* 2009; 9 (supl. 3): S1–S157.
54. Thuraishingham R.C., Yaqoob M.M. Blood pressure guidelines in chronic kidney disease: a critical review. *Nephron. Clin. Pract.* 2009; 113: c294–c300.
55. 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.
56. Lopau K., Wanner C. Hypertension after kidney transplantation: still a SECRET? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 25: 664–665.
57. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 178–185.
58. Madziarska K., Weyde W., Krajewska M. i wsp. The increased risk of post-transplant diabetes mellitus in peritoneal dialysis-treated kidney allograft recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010 Sep 17. [Epub ahead of print]
59. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery); American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society for Vascular Surgery, Fleisher L.A., Beckman J.A.,

- Brown K.A. i wsp. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth. Analg.* 2008; 106: 685–712.
60. Kasiske B.L., Cangro C.B., Hariharan S. i wsp. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am. J. Transplant.* 2001; 1 (supl. 2): 3–95.
 61. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45 (4 supl. 3): S1–153.
 62. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. i wsp. Canadian Society of Transplantation Consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005; 173: S1–S25.
 63. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation* 2004; 109: 2866–2871.
 64. Herzog C.A. Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1999; (supl.) 71: S130–133.
 65. Goldfarb-Rumyantzev A., Hurdle J.F., Scandling J. i wsp. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 167–175.