



Andrzej Chamienia

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego Katedry Pielęgniarstwa Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Nefroprotekcja w chorobach nerek własnych i w nerce przeszczepionej

Nephroprotection in chronic kidney disease and in transplanted kidney

ABSTRACT

Both incidence and prevalence of chronic kidney disease (CKD) have increased considerably in recent years, mostly as a result of widespread hypertension and diabetes. The number of patients requiring renal replacement therapies (dialysis and transplantation) has risen in parallel. Nephroprotection, comprising interventions focused on slowing the progression of CKD, is considered a cornerstone of contemporary standard of care. The effects of renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system blockade, control of blood pressure and diabetes and correction of metabolic abnormalities are well documented in both diabetic and non-diabetic CKD patients. In transplanted patients nephroprotection in its "classic" form is less important, since immunologic (acute and chronic

rejection) and non-immunologic (infections, surgical complications, toxicity of immunosuppressive medications) factors play key role in graft injury. Available data show possible beneficial effects of blood pressure lowering, reducing proteinuria and inflammation as a result of RAA system blockade and tight diabetes control also in this population of patients. Unfortunately, adequately powered, prospective, controlled trials of the effects of nephroprotective measures in renal transplantation are missing. However cautious use of interventions verified in the general population of CKD patients may contribute to slowing down the pace of chronic graft injury and increase the lifespan of transplanted kidneys.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 3, 218–231

Key words: nephroprotection, kidney transplantation, chronic allograft dysfunction

WSTĘP

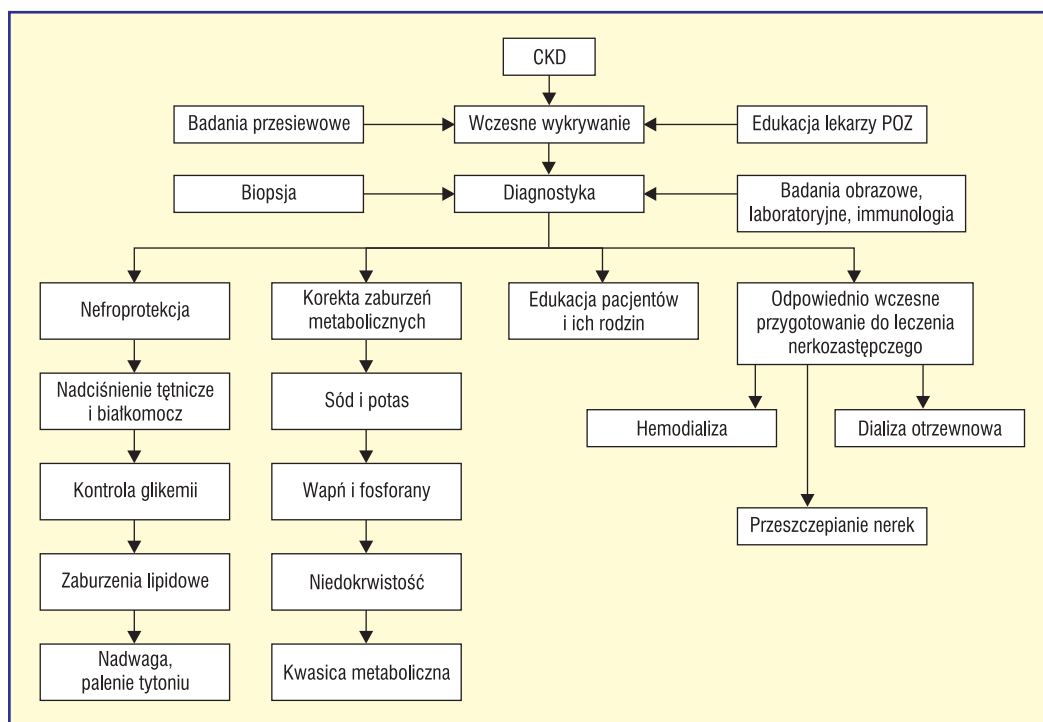
Opublikowane w ostatnich latach dane epidemiologiczne wskazują na znaczący wzrost liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w większości regionów na świecie, a także w Polsce. Ponieważ do głównych przyczyn tego wzrostu zalicza się takie schorzenia, jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, to prognozy na następne dziesięciolecie przewidują dalszy, szybki przyrost liczby chorych z CKD. Spowoduje to istotne zwiększenie się liczby chorych z CKD w zaawansowanych stadiach wymagających rozpoczęcia le-

czenia nerkozastępczego, głównie za pomocą dializoterapii i transplantacji nerek.

Spowolnienie postępu progresji uszkodzenia nerek jest jednym z podstawowych celów leczenia chorych z CKD i często określa się je mianem nefroprotekcji. Do podstawowych metod postępowania należą obniżanie ciśnienia tętniczego i ograniczanie białkomoczu, najczęściej przez blokowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron przy użyciu leków o różnych punktach uchwytu, niejednokrotnie stosowanych w terapii skojarzonej. Dodatkowo stosuje się inne leki hipotensyjne, a także koryguje zaburzenia lipidowe i węgło-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Andrzej Chamienia
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: chamien@gumed.edu.pl



Rycina 1. Miejsce nefroprotekcji w postępowaniu z pacjentami z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*); POZ — podstawowa opieka zdrowotna

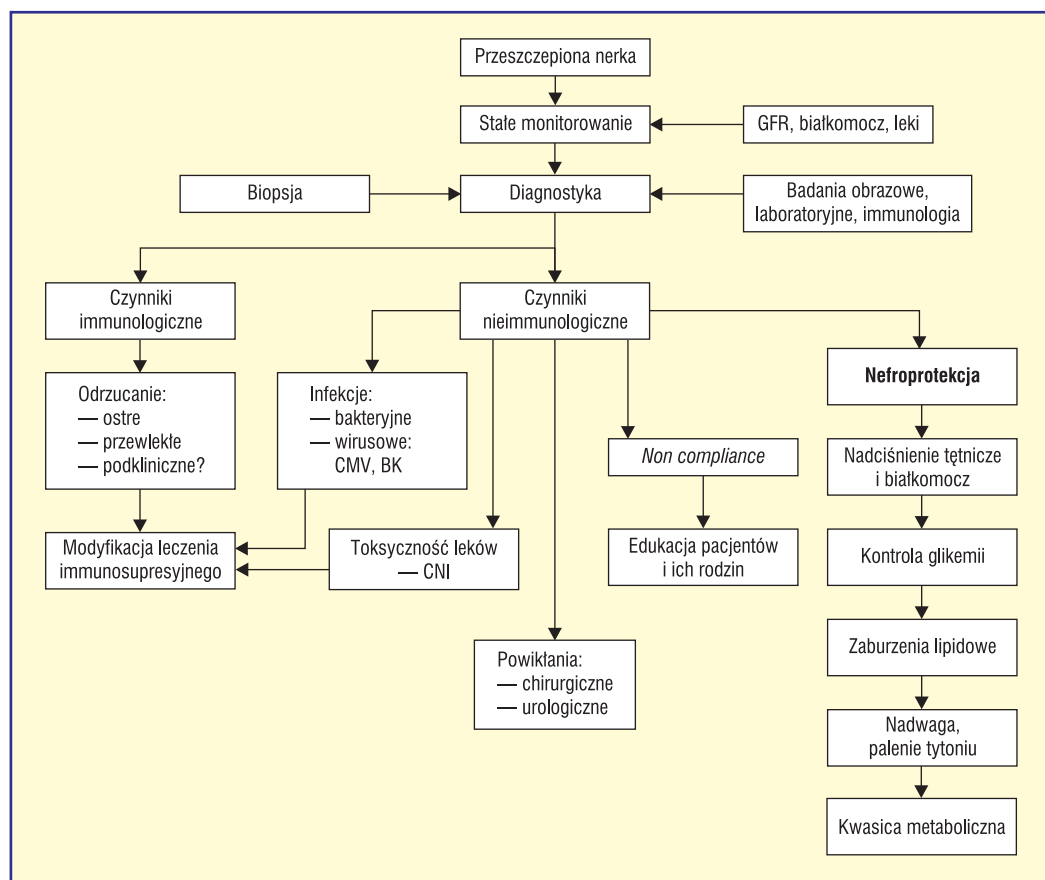
wodanowe. Skuteczność takiego postępowania w cukrzycowej i niecukrzycowej CKD jest dość dobrze udokumentowana, między innymi na podstawie wyników randomizowanych badań prospektywnych. Miejsce działań nefroprotekcyjnych w leczeniu chorych z CKD przedstawiono na rycinie 1.

W przypadku nerek przeszczepionych nefroprotekcja w przedstawionym wyżej znaczeniu zajmuje mniej eksponowane miejsce w diagnostyce i leczeniu chorych. W ostatnich dziesięcioleciach znacząco poprawiły się krótkoterminowe wyniki uzyskiwane w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki. Poprawa ta jest w dużym stopniu związana z istotnym zmniejszeniem częstości ostrego odrzucania, wynikającym z wprowadzenia do użytku nowych leków immunosupresyjnych — przede wszystkim inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) i leków stosowanych w indukcji. Dodatkowym czynnikiem stała się także poprawa diagnostyki i leczenia wczesnych powikłań, głównie infekcji bakteryjnych i wirusowych, na przykład zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Nadal jednak nie są zadowalające długoterminowe wyniki przeszczepiania nerek, gdyż średni czas przeżycia graftu, pochodzącego zarówno od żywego, jak i zmarłego dawcy, wydłużył się tylko nieznacznie. Należy jednak pamiętać, że nastąpiło to w okresie, w którym jakość przeszczepianych

narządów znacznie się pogorszyła, między innymi zwiększyły się wiek dawców czy liczba dawców marginalnych, obciążonych takimi schorzeniami, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy choroby układu sercowo-naczyniowego. Także wśród biorców znacznie wzrosła średnia wieku i liczba dodatkowych obciążeń, takich jak cukrzyca czy choroby układu sercowo-naczyniowego.

Do głównych przyczyn utraty przeszczepu po okresie przekraczającym rok zalicza się zgon z funkcjonującym graftem (głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz proces postępującego uszkodzenia przeszczepu (CAD, *chronic allograft dysfunction*), prowadzący w większości przypadków do stopniowego pogarszania czynności przeszczepionej nerki i powrotu chorych do leczenia dializami lub konieczności retransplantacji. Postępowanie w tym przypadku obejmuje przede wszystkim wykluczenie przyczyn immunologicznych (odrzucanie przewlekłe, podkliniczne) i nieimmunologicznych (infekcje, problemy urologiczne, toksyczność leków immunosupresyjnych), a dopiero potem taką nefroprotekcję, jak w ogólnej populacji chorych z CKD (ryc. 2). Skuteczność nefroprotekcji w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki jest słabiej udokumentowana, a dostępne dane często pochodzą z badań obserwacyjnych prowadzonych w małych grupach chorych.

►►Do głównych przyczyn utraty przeszczepu po okresie przekraczającym rok zalicza się zgon z funkcjonującym graftem (głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz proces postępującego uszkodzenia przeszczepu◄◄



Rycina 2. Nefroprotekcja jako element wielokierunkowego postępowania w przypadku dysfunkcji przeszczepionej nerki; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CMV (cytomegalovirus) — wirus cytomegalii; BK — wirus Polyoma BK; CNI (calcineurin inhibitors) — inhibitory kalcyneuryny

►►W aktualnych zaleceniach wskazuje się na celowość obniżania ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/80 mm Hg u większości chorych z CKD, a w przypadku chorych z białkomoczem dobowym przekraczającym 1 g — nawet poniżej 125/75 mm Hg◄◄

W pierwszej części pracy przypomniano główne kierunki nefroprotekcji w CKD, zaś w dalszej części omówiono immunologiczne i nieimmunologiczne czynniki ryzyka progresji uszkodzenia przeszczepionej nerki oraz przegląd aktualnych danych z piśmiennictwa wskazujących na możliwe interwencje terapeutyczne w tej grupie chorych.

NEFROPROTEKCJA W NEFROPATIACH PRZEWLEKŁYCH

KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO I BIAŁKOMOCZU

Nadciśnienie tętnicze, które może być zarówno skutkiem, jak i przyczyną CKD, jest udokumentowanym czynnikiem progresji przewlekłych nefropatii [1, 2]. Stopień uszkodzenia nerek zależy od wysokości ciśnienia tętniczego, a istotną rolę odgrywają: wielkość białkomoczu, czynniki nasilające włóknienie kłębuszków, czynniki genetyczne i wiek [3]. Jafar i wsp. [4] w metaanalizie badań obejmujących prawie 2000 pacjentów stwierdzili najniższe ryzyko progresji uszkodzenia nerek w przypadku wartości

ciśnienia skurczowego 110–120 mm Hg. Podobne wyniki uzyskano w grupie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek [5, 6]. Także w cukrzycy typu 2, jak wykazano w badaniu IDNT, ryzyko wystąpienia podwojonego stężenia kreatyniny lub konieczności dializy było istotnie mniejsze u osób z niższymi wartościami ciśnienia, przy czym optymalny efekt wykazano dla wartości ciśnienia skurczowego w granicach 120–130 mm Hg [7]. Jednym z głównych mechanizmów wpływu obniżenia ciśnienia na ochronę funkcji nerek jest ograniczenie białkomoczu, które występuje niezależnie od zastosowanej grupy leków, pod warunkiem uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia [8, 9]. Najlepsze efekty obniżenia ciśnienia tętniczego obserwowano u chorych z najwyższą wyjściową wartością białkomoczu [8]. W aktualnych zaleceniach wskazuje się na celowość obniżania ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/80 mmHg u większości chorych z CKD, a w przypadku chorych z białkomoczem dobowym przekraczającym 1 g — nawet poniżej 125/75 mm Hg.

Aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) odgrywa istotną rolę

w regulacji ciśnienia tętniczego u chorych z CKD, szczególnie poprzez aktywację receptora AT1 przez angiotensynę II, jak również oddziaływanie aldosteronu na receptory mineralokortykoidowe. Pobudzenie tego układu powoduje skutki hemodynamiczne (obkurczenie tętniczki odprowadzającej kłębuszków nerkowych i obkurczenie pozostałych naczyń tętniczych), prowadząc do wzrostu systemowego ciśnienia tętniczego, a także ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, co przyczynia się do nasilenia białkomoczu. Zarówno angiotensyna II, jak i aldosteron przyczyniają się również do nasilenia stresu oksydacyjnego, procesów zapalnych, a w konsekwencji — włóknienia, które doprowadza do nieodwracalnych zmian w kłębuszkach nerkowych i śródmiąższu. Ponieważ zarówno wysokość ciśnienia tętniczego, jak i wielkość białkomoczu są najważniejszymi czynnikami progresji przewlekłych nefropatii, blokada układu RAA jest logicznym wyborem w postępowaniu ukierunkowanym na spowolnienie tego procesu [10, 11]. W ostatnim czasie pojawia się coraz więcej publikacji, w których zwraca się uwagę na (niezależny od działania angiotensyny II i aldosteronu) udział proreniny i reniny oraz receptora (pro)reniny [(P)RR, (*pro*)renin receptor] w patofizjologii uszkodzeń narządowych związanych z aktywacją układu RAA, szczególnie u chorych na cukrzycę [12–14]. Farmakologiczna blokada układu RAA (za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] i blokerów receptora angiotensynowego AT1 [ARB, *angiotensin II type 1 receptor blockers*]) jest obecnie standardem leczenia nefroprotektynego w przewlekłych chorobach nerek, szczególnie przebiegających ze znacznym białkomoczem. Dowiedziono, że wykazują one silniejsze niż inne leki hipotensyjne działanie hamujące postęp przewlekłych nefropatii oraz że efekt ten jest przynajmniej częściowo niezależny od stopnia redukcji ciśnienia. Korzystne działanie inhibitorów ACE i ARB udowodniono zarówno w cukrzycowej chorobie nerek, jak i w wielu nefropatiach niezwiązanych z cukrzycą [5, 15–18]. Opublikowana ostatnio analiza wyników przeprowadzonych badań wskazuje, że dwie wymienione grupy leków cechują porównywalne efekty nefroprotektynne, jednak ARB zazwyczaj są lepiej tolerowane i rzadziej zachodzi konieczność ich odstawienia ze względu na działania niepożądane. Zarówno inhibitory ACE, jak i ARB skuteczniej niż leki z innych klas leków hipotensyjnych ograniczają białkomocz [19]. Stosunkowo mało randomi-

zowanych badań klinicznych przeprowadzono wśród pacjentów we wczesnych stadiach uszkodzenia nerek (stadia 1.–3. wg *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* [KDOQI]). W opublikowanej niedawno metaanalizie, do której ostatecznie zakwalifikowano wyniki 4 (ze 126) randomizowanych badań klinicznych obejmujących łącznie ponad 2000 pacjentów, autorzy stwierdzili brak dostatecznych podstaw do uznania, że stosowanie inhibitorów ACE lub ARB u chorych z CKD w 1.–3. stadium, u których nie występuje białkomocz, przynosi korzystne efekty w zakresie spowolnienia postępu choroby lub zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [20].

Ze względu na odmienne punkty uchwytu działania różnych leków blokujących układ RAA zwrócono uwagę na możliwość skojarzonego stosowania leków z różnych klas, najczęściej inhibitorami ACE i ARB, lub skojarzenia z blokerami receptora aldosteronu, a w ostatnim czasie — także z bezpośrednimi inhibitorami reniny. W większości badań włączonych do metaanalizy Kunz i wsp. zaobserwowano znamienne większą redukcję białkomoczu w przypadku skojarzonego leczenia inhibitorami ACE i ARB, co autorzy często interpretują jako substytut twardych punktów końcowych, takich jak podwojenie wartości kreatyninemia lub konieczność leczenia nerkozastępczego. Jednym z pierwszych badań, w którym wykazano zmniejszenie częstości tak zdefiniowanych zdarzeń w przypadku podwójnej blokady układu RAA było badanie COOPERATE (*Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease*). Wyniki te ostatnio zakwestionowano i w rezultacie przeprowadzonego dochodzenia instytucjonalnego uznano, że badanie zostało przeprowadzone nierzetelnie [21, 22]. Opublikowane niedawno wyniki badania ONTARGET (*Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial*) wskazują na lepszą kontrolę białkomoczu i ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem inhibitora ACE i ARB, jednak właśnie w tej grupie obserwowano najwyższą częstość niekorzystnych zdarzeń końcowych, w szczególności zgonów i konieczności leczenia dializami. Do tego badania włączono jednak chorych obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [23]. Kontrowersje wokół wyników badań, w których na podstawie wielkości redukcji białkomoczu oceniano stopień nefroprotekcji, spowodowały zakwestionowanie takiego podejścia [24].

►►Farmakologiczna blokada układu RAA jest obecnie standardem leczenia nefroprotektynego w przewlekłych chorobach nerek, szczególnie przebiegających ze znacznym białkomoczem◀◀

►►Cukrzyca,
szczególnie typu 2,
stała się wiodącą
przyczyną CKD
i konieczności
leczenia
nerkozastępczego◀◀

Stosowanie bezpośrednich inhibitorów reyny (DRI, *direct renin inhibitors*), na przykład aliskirenu, wydaje się mieć uzasadnienie teoretyczne, gdyż leki te, oprócz hamowania syntezy angiotensyny I i II, nie wywołują hiperreninemii. Aliskiren jest lekiem skutecznie obniżającym ciśnienie tętnicze, a także zmniejsza białkomocz w badaniach na zwierzętach, a także u pacjentów z nefropatią cukrzycową [25, 26]. W jedynym randomizowanym badaniu klinicznym, którego wyniki dotychczas opublikowano, wykazano, że aliskiren dołączony do losartanu powodował około 20-procentowe zmniejszenie albuminurii u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek [27]. Zatem, jak do tej pory, brakuje dostatecznych danych klinicznych oceniających nefroprotektoryjne działanie DRI, szczególnie u osób bez cukrzycowej choroby nerek. Podobnie blokowanie receptorów mineralokortykoidowych za pomocą spironolaktonu, także w skojarzeniu z inhibitorem ACE lub ARB, chociaż prowadzi do zmniejszenia białkomoczu, to nie wykazuje jednoznacznego wpływu na postęp nefropatii lub śmiertelność. Głównym ograniczeniem stosowania leków z tej grupy jest ryzyko hiperkaliemii, szczególnie u chorych ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 30 ml/min. O ile nie stanowiło to istotnego problemu w ściśle kontrolowanych badaniach klinicznych, to w codziennej praktyce klinicznej ryzyko istotnej hiperkaliemii, także wymagającej hospitalizacji, było znaczące [28, 29].

Nowym celem leczenia hipotensyjnego i nefroprotekcji mogą się stać leki blokujące receptory endoteliny, przede wszystkim selektywne blokery receptora ET-A, odpowiedzialnego za skurcz naczyń, wzrost ciśnienia tętniczego, uszkodzenie podocytów i aktywację układu RAA. Opublikowane wyniki wskazują na działanie hipotensyjne leków z tej grupy (darusentan, avosentan). Ponadto stwierdzono zmniejszenie białkomoczu i poprawę przepływu krwi przez nerki [30]. Niestety, w części badań obserwowano tendencję do retencji płynów i zwiększoną częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych [31]. Tym niemniej w badaniu ASCEND trwającym 6 miesięcy zaobserwowano tendencję do spowolnienia postępu CKD, co uzasadnia kontynuację badań nad tymi związkami [32].

KONTROLA GLIKEMII

Cukrzyca, szczególnie typu 2, stała się w ostatnich dziesięcioleciach wiodącą przyczyną CKD i konieczności leczenia nerkozastępczego. W badaniach, w których oceniano

wpływ intensywnego leczenia hipoglikemizującego, zarówno na występowanie mikroalbuminurii, jak i progresji cukrzycowej choroby nerek w cukrzycy typu 1 (DCCT, *Diabetes Control And Complications Trial*), a także typu 2 (UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*), wykazano, że w grupie chorych osiągających lepszą kontrolę glikemii częstość tych powikłań jest niższa. Co więcej, podobne znaczenie ma zmienność odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) świadcząca o gorszym wyrównaniu metabolicznym cukrzycy [33, 34]. W ostatnich publikacjach podkreśla się występowanie zjawiska „pamięci metabolicznej” w cukrzycy, co zwraca uwagę na znaczenie metabolicznego wyrównania choroby w jej początkowej fazie [35]. W badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicon-MR Controlled Evaluation*) u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych intensywnie osiągnięto niższą wartość HbA_{1c} i stwierdzono 21-procentową redukcję występowania „nerkowych” punktów końcowych [36]. Znaczenie obniżenia HbA_{1c} w odniesieniu do postępu uszkodzenia nerek poddano w wątpliwość na podstawie analizy wyników kolejnych dużych badań w grupach chorych na cukrzycę (VADT, *Veterans Affairs Diabetes Trial*; ACCORD, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*). Do badań tych włączono jednak pacjentów chorujących długo, u których w momencie randomizacji występowały znaczące powikłania narządowe.

Wśród leków stosowanych w terapii hiperqlikemii u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek zwrócono ostatnio uwagę na glitazony. Stwierdzono, że leki te, oprócz działania obniżającego glikemię, w modelach zwierzęcych niecukrzycowej choroby nerek z białkomoczem zmniejszają stopień uszkodzenia podocytów. Wyniki te wstępnie potwierdzono także u osób z niecukrzycową CKD [37–39].

Potwierdzeniem znaczenia ścisłej kontroli glikemii w postępie uszkodzenia nerek jest obserwacja chorych na cukrzycę typu 1, którym jednocześnie przeszczepiono nerkę i trzustkę. W grupie chorych, którzy dzięki przeszczepieniu trzustki osiągnęli dobrą kontrolę glikemii, obserwowano znacząco dłuższe przeżycie przeszczepu i niższą śmiertelność [40].

KOREKCJA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Zaburzenia lipidowe bardzo często występują u chorych z CKD, szczególnie w przypadku znacznego białkomoczu lub zespołu nerczycowego. Dane eksperymentalne, a tak-

że niektóre obserwacje kliniczne, wskazują na możliwy wpływ podwyższonych stężeń cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji LDL (LDL, *low-density lipoprotein*) i triglicerydów na nasilenie zmian zapalnych w kłębuszkach nerkowych, zmiany w mezangium i zmiany naczyniowe. Statyny, poprzez swoje działanie hipolipemizujące oraz dzięki udowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym w populacji ogólnej, stały się oczywistym tematem zainteresowania także w grupie chorych z CKD. Dane eksperymentalne wskazują na możliwe nefroprotektoryjne działania statyn [41–43]. Dane kliniczne są rozbieżne; niektóre opublikowane wyniki badań wskazują na zmniejszenie białkomoczu lub zwolnienie progresji CKD, ale wyniki dużych randomizowanych badań nie są tak jednoznaczne. W metaanalizie Sandhu i wsp. [44] stwierdzili spowolnienie szybkości obniżania estymowanego GFR wśród pacjentów z CKD leczonych statynami w porównaniu z przyjmującymi placebo. Wyniki były statystycznie istotne w grupie osób ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ale nie wśród chorych na cukrzycę, z nadciśnieniową chorobą nerek czy kłębuszkowym zapaleniem nerek. Autorzy ci potwierdzili także umiarkowany wpływ statyn na zmniejszenie białkomoczu. Analiza wykazała także różnice w zakresie efektów poszczególnych statyn, zwracając uwagę na fakt, że największe efekty zaobserwowano w trzech z włączonych do niej badań, w których stosowano atorwastatynę, co może wskazywać na różnice między lekami z tej grupy [44]. W innej metaanalizie, opublikowanej w *Cochrane Collaboration*, autorzy stwierdzili ograniczenie śmiertelności całkowitej i liczby incydentów sercowo-naczyniowych u chorych leczonych statynami, w porównaniu z przyjmującymi placebo, oraz zmniejszenie białkomoczu, ale także brak wpływu na zmiany GFR [45]. Opublikowane ostatnio wyniki badania *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), w którym łącznie stosowano simwastatynę i ezetimib, nie potwierdziły istotnej różnicy w zakresie liczby chorych wymagających leczenia dializami lub transplantacji [46].

KOREKCJA ZABURZEŃ METABOLICZNYCH

U chorych z przewlekłym upośledzeniem funkcji nerek obserwuje się wiele zaburzeń metabolicznych, takich jak zmiany stężeń elektrolitów (wapnia, fosforanów, sodu, po-

tasu, magnezu i in.) i kwasu moczowego. Wyrównywanie tych zaburzeń należy do standardu opieki nad chorymi z CKD, jednak nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wpływ takiego postępowania na spowolnienie postępu choroby. Innym, bardzo częstym, zaburzeniem typowym dla CKD jest kwasica metaboliczna, której wyrównywanie zaleca się przy stężeniu wodorowęglanów poniżej 22 mEq/l. Celem takiego leczenia jest zapobieganie następstwom kwasicy, takim jak na przykład zaostrzenie choroby kości, uszkodzenie mięśni, nasilenie stanu zapalnego. W ostatnim czasie zwrócono uwagę na możliwy korzystny wpływ leczenia kwasicy na progresję uszkodzenia nerek w CKD, czyli działanie nefroprotektoryjne [47]. Opublikowane ostatnio wyniki kilku badań klinicznych, w których porównywano leczenie wodorowęglanem sodu ze stosowaniem placebo, z okresem obserwacji 3–60 miesięcy, u chorych CKD o różnym stopniu zaawansowania, wskazują na poprawę GFR w leczonej grupie. Jednocześnie stwierdzano obniżenie stężeń potasu i chlorków, bez zmian w zakresie stężeń sodu. W badaniach tych nie obserwowano wpływu leczenia na wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego lub konieczność intensyfikacji leczenia hipotensyjnego [48–51]. W podsumowaniu opublikowanej metaanalizy tych badań autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia wieloośrodkowego badania klinicznego, którego celem byłoby potwierdzenie powyższych obserwacji w dużej grupie pacjentów [52].

PALENIE TYTONIU

Palenie tytoniu jest niewystarczająco brany pod uwagę czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego wśród chorych z CKD, ryzyka wystąpienia CKD i jej progresji. Epidemiologia palenia tytoniu wśród chorych z CKD oraz możliwe interwencje w celu zmniejszenia liczby palących przedstawili ostatnio Stack i Murthy [53]. W wielu publikacjach wskazuje się na istotny wzrost ryzyka progresji nefropatii u palaczy, zarówno w pierwotnych, jak i wtórnych nefropatiach [54–57]. Niestety, brakuje wyników badań klinicznych, w których oceniono by wpływ zaprzestania palenia na rozwój i progresję CKD. Należy jednak sądzić, że programy edukacyjne i inne interwencje mogą skłonić pacjentów z CKD do zaprzestania palenia i zmniejszyć ryzyko postępu do zaawansowanych stadiów choroby.

▶▶ Statyny, poprzez swoje działanie hipolipemizujące oraz dzięki udowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym w populacji ogólnej, stały się oczywistym tematem zainteresowania także w grupie chorych z CKD◀◀

▶▶ Bardzo częstym, zaburzeniem typowym dla CKD jest kwasica metaboliczna, której wyrównywanie zaleca się przy stężeniu wodorowęglanów poniżej 22 mEq/l◀◀

NEFROPROTEKCJA W PRZESZCZEPIONEJ NERCIE

CZNNIKI RYZYKA PRZEWLEKŁEGO USZKODZENIA PRZESZCZEPIONEJ NERKI

Większość wymienionych w pierwszej części artykułu czynników, niekorzystnie wpływających na postęp CKD, występuje także w przypadku nerki przeszczepionej. Trzeba przy tym pamiętać, że zwykle przeszczepia się pojedynczą nerkę, która z racji oczywistego zmniejszenia liczby nefronów jest bardziej podatna na uszkodzenie. Ponadto, szczególnie w przypadku przeszczepień od zmarłych dawców, takie czynniki, jak uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, długi czas zimnego niedokrwienia oraz skutki ostrej toksyczności niektórych leków immunosupresyjnych, dodatkowo prowadzą do zmniejszenia liczby czynnych nefronów. Powoduje to istotne zmiany funkcjonalne pozostałych nefronów, często prowadząc do nadciśnienia wewnątrz kłębuszków oraz hiperfiltracji. Należy też mieć na uwadze fakt, że niektóre z „tradycyjnych” czynników uszkadzających występują ze zwiększoną częstością i nasileniem w przypadku nerki przeszczepionej. Nadciśnienie tętnicze może być indukowane przez takie leki, jak CNI i steroidy; mogą wystąpić cukrzyca potransplantacyjna (NODM, *new onset diabetes mellitus*), białkomocz związany z nawrotem glomerulopatii lub jej wystąpieniem *de novo*, jak również nasilenie zaburzeń lipidowych przez leki (np. steroidy i cyklosporynę).

W przypadku nerki przeszczepionej występują także dodatkowe zagrożenia. Na pierwszym miejscu należy wymienić czynniki immunologiczne, prowadzące do wystąpienia ostrego lub przewlekłego odrzucania; szczególnie groźne jest odrzucanie związane z obecnością przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (DSA, *donor specific antibodies*). Przeszczepienie i związana z nim immunosupresja zwiększają ryzyko infekcji — zarówno typowych, takich jak zakażenie dróg moczowych (bakteryjne, grzybicze), jak i specyficznych (zakażenia wirusowe: CMV, BK — wirus Polyoma BK). Kolejnym jest nefrotoksyczność leków immunosupresyjnych, głównie CNI, a w mniejszym stopniu inhibitorów mTOR.

KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO I BIAŁKOMOCZU

Nadciśnienie tętnicze jest bardzo częste u chorych po przeszczepieniu nerki (70–90% pacjentów) [58]. Czynnikiem ryzyka jest nad-

ciśnienie występujące przed przeszczepieniem oraz takie elementy związane z samym przeszczepem, jak: stosowanie leków (CNI i steroidy), ostre odrzucanie, opóźniona czynność graftu, retencja soli i płynów, a także istotne zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej. Opublikowane dane wskazują, że niekontrolowane ciśnienie tętnicze zmniejsza przeżycie zarówno przeszczepionych nerek, jak i pacjentów [59, 60]. Podobnie jak ma to miejsce w populacji chorych z CKD, należy sądzić, że obniżenie ciśnienia tętniczego powinno mieć korzystny wpływ na funkcję nerki przeszczepionej i progresję jej uszkodzenia. Niestety, brakuje odpowiednich badań klinicznych jednoznacznie potwierdzających te przypuszczenia. Według zaleceń KDOQI cel leczenia nadciśnienia to uzyskanie wartości ciśnienia 130/85 mm Hg u chorych bez białkomoczu i 120/75 mm Hg w przypadku białkomoczu, jednak zalecenia te są oparte na danych pochodzących z populacji chorych z CKD, a nie chorych po przeszczepieniu [61]. Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu nerki powinno się rozpoczynać od interwencji niefarmakologicznych, podobnie jak w populacji ogólnej, jednak w większości przypadków konieczne okazuje się leczenie farmakologiczne. Stosowanie diuretyków wydaje się uzasadnione u chorych z retencją sodu i przewodnionych. Niektórzy autorzy sugerują zastosowanie tiazydów, ze względu na ich działanie wazodylatacyjne, wydaje się jednak, że diuretyki pętlowe są skuteczniejsze i wykazują mniej działań niepożądanych. Dodatkową zaletą stosowania diuretyków jest ich wpływ na hiperkaliemię. Większość chorych wymaga dodatkowego leczenia. Niestety, nie ma dostatecznie dużych badań, w szczególności randomizowanych, w których porównano by poszczególne klasy leków hipotensyjnych w tej grupie pacjentów. W leczeniu pierwszego rzutu często zaleca się antagonistów wapnia. Leki te ograniczają skurcz naczyń związany ze stosowaniem CNI i zwiększają przepływ krwi przez przeszczepioną nerkę. Cross i wsp. [62], w opublikowanej niedawno metaanalizie obejmującej ponad 2000 pacjentów, stwierdzili mniejsze ryzyko utraty graftu u chorych leczonych antagonistami wapnia w porównaniu z podawaniem placebo lub brakiem interwencji terapeutycznej. Leki te mogą niekorzystnie wpływać na nasilenie białkomoczu; należy także pamiętać o interakcjach z cyklosporyną i takrolimusem, szczególnie w przypadku pochodnych niedihydropirydynowych. Do typowych nie-

►►Czynnikiem ryzyka jest nadciśnienie występujące przed przeszczepieniem oraz takie elementy związane z samym przeszczepem, jak: stosowanie leków (CNI i steroidy), ostre odrzucanie, opóźniona czynność graftu, retencja soli i płynów, a także istotne zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej◄◄

pożądanych działań należą obrzęki obwodowe i zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (reflaks żołądkowo-przełykowy). Stosowanie inhibitorów ACE lub ARB u chorych po przeszczepieniu wydaje się jak najbardziej uzasadnione. Blokada układu RAA zmniejsza ciśnienie wewnątrz kłębuszków i hiperfiltrację, a także korzystnie wpływa na wiele mechanizmów związanych z postępującym włóknieniem [63]. Leki z tej grupy są obecnie coraz częściej stosowane u chorych po przeszczepieniu i dostępne dane wskazują, że skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, a jednocześnie są dość dobrze tolerowane (szczególnie ARB) [64]. Hiremath i wsp. [65] w niedawnej publikacji podsumowali wyniki randomizowanych badań klinicznych i stwierdzili istotny wpływ inhibitorów ACE i ARB na obniżenie GFR, jednak brakuje dostatecznych danych odnośnie do korzyści dotyczących przeżycia pacjentów lub przeszczepów. Podobne wyniki przedstawili Cross i wsp. [62]. W obu pracach zwrócono uwagę na istotnie częstsze występowanie hiperkalemii i istotne obniżenie stężenia hemoglobiny. W jednym z randomizowanych badań klinicznym wykazano lepsze wyniki po 2 latach u chorych leczonych nifedypiną niż u leczonych lisinoprilem [66]. Także dane rejestrowe nie wykazały istotnego wpływu blokady układu RAA na przeżycie chorych lub przeszczepionych nerek [67]. Jedynie analiza dotycząca 2031 pacjentów poddanych przeszczepieniu w latach 1990–2003 w Wiedniu wykazała lepsze przeżycie zarówno pacjentów, jak i przeszczepionych nerek [68]. Zatem brakuje jednoznacznych dowodów na przewagę leków z tej grupy w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu i zagadnienie to wymaga dalszych badań. Prowadzone obecnie w Kanadzie wieloośrodkowe prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, w którym porównuje się ramipril i placebo u chorych po przeszczepieniu nerki, z GFR 20–55 ml/min/1,73m² i białkomoczem, powinno dostarczyć nowych informacji na ten temat [69]. Chorzy po przeszczepieniu nerek często wymagają skojarzonej terapii także lekami z innych grup, takich jak β -adrenolityki, α -adrenolityki czy leki o działaniu centralnym, w celu osiągnięcia zalecanych wartości ciśnienia.

Białkomocz występuje u 10–25% chorych po przeszczepieniu nerki i zwykle jest skutkiem uszkodzenia kłębuszków nerkowych przez proces zapalny (także indukowany przez czynniki immunologiczne), nawrót glomerulopatii lub toksyczność leków (CNI i inhibito-

rów mTOR). Występowanie białkomoczu jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym co do przeżycia graftu, celowe więc jest leczenie pozwalające na zmniejszenie nasilenia lub remisję białkomoczu [70–72]. Blokada układu RAA, co omówiono szczegółowo w pierwszej części artykułu, jest obecnie najważniejszym leczeniem zmniejszającym nasilenie białkomoczu i poprawiającym funkcję nerek u chorych z CKD. Dane eksperymentalne wskazują na możliwość podobnego działania inhibitorów ACE i ARB w przeszczepionej nerce [73, 74]. Wyniki wielu badań klinicznych, niestety — w większości retrospektywnych, wskazują na istotne zmniejszenie białkomoczu pod wpływem blokady układu RAA [62, 65, 68]. Wyniki wielu prospektywnych badań, zwykle jednak prowadzonych w małych grupach pacjentów, również wskazują na istotne obniżenie białkomoczu u chorych po przeszczepieniu nerki. W jednym z nich porównywano chinapril z atenololem i w 2-letniej obserwacji stwierdzono istotne zmniejszenie białkomoczu w grupie leczonej inhibitorem ACE [75]. Podobnie el-Agroudy i wsp. [76], w trwającym 12 miesięcy badaniu 162 pacjentów leczonych amlodypiną, kaptoprilem lub losartanem, tylko w dwóch ostatnich grupach obserwowali redukcję białkomoczu, której wielkość nie zależała od obniżenia ciśnienia tętniczego. W innych badaniach potwierdzono wpływ losartanu na obniżenie białkomoczu [77, 78]. Także niedawno opublikowane wyniki badania *cross-over*, w którym porównywano efekty działania losartanu, karwedilolu i placebo na wielkość albuminurii w grupie chorych w stabilnym stanie po przeszczepieniu nerki leczonych CNI, wykazały istotne zmniejszenie albuminurii o 44%, w porównaniu ze stosowaniem placebo, u chorych leczonych losartanem. Takiego efektu nie obserwowano w grupie leczonej karwedilolem, mimo porównywalnych wartości ciśnienia tętniczego [79]. W cytowanym już badaniu el-Agroudy i wsp. [76] stwierdzono także istotne obniżenie stężeń transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor* β) u chorych leczonych losartanem. Podobnie u chorych we wspomnianym wyżej badaniu *cross-over* Tylicki i wsp. [63] stwierdzili, że wydalanie TGF- β , prokolagenu typu III (PIIINP, *amino-terminal propeptide of type III procollagen*), NAG i α_1 -mikroglobuliny było znamienne mniejsze w trakcie leczenia losartanem w porównaniu ze stosowaniem placebo lub terapią karwedilolem. Wyniki te wskazują na możliwe działanie nefroprotekt-

►►Blokada układu RAA zmniejsza ciśnienie wewnątrz kłębuszków i hiperfiltrację, a także korzystnie wpływa na wiele mechanizmów związanych z postępującym włóknieniem◀◀

▶▶ Nie należy zamieniać cyklosporyny lub takrolimus na sirolimus, gdyż wykazano, że pogarsza on insulinooporność◀◀

cyjne ARB u chorych po przeszczepieniu [63]. Pojedyncze retrospektywne obserwacje wskazują na możliwy korzystny wpływ wczesnego zastosowania blokady układu RAA na stężenia kreatyniny oraz długookresowe wyniki przeszczepienia u chorych z opóźnioną czynnością graftu [68, 80]. Niektórzy autorzy wskazują na fakt, że postępujące uszkodzenie przeszczepionej nerki, związane z wykładnikami włóknienia i szklwienia kłębuszków oraz podwyższonymi stężeniami cytokin, takich jak TGF- β , ma cechy wspólne z innymi postępującymi nefropatiami. Dlatego zastosowanie leczenia, które może modyfikować stan zapalny, a także zmniejszać ekspresję prozapalnych cytokin, wydaje się uzasadnione. Brakuje jednak odpowiednich badań klinicznych potwierdzających to przypuszczenie [82].

CUKRZYCA I KONTROLA GLIKEMII

Za czynniki ryzyka przedwczesnej utraty przeszczepionej nerki uważa się cukrzycę i zaburzenia kontroli glikemii, jednak wiąże się to przede wszystkim z wysoką śmiertelnością (głównie sercowo-naczyniową) w tej grupie pacjentów. Dotyczy to zarówno chorych, u których cukrzyca występowała przed przeszczepieniem, jak i tych, u których zaburzenia glikemii wystąpiły po przeszczepieniu (NODAT, new onset diabetes after transplantation). Jeżeli z analizy zostaną wyłączone zgony osób z funkcjonującym graftem, to wtedy nie stwierdza się istotnych różnic w przeżyciu przeszczepionej nerki do 9. roku po transplantacji, czyli czasu potrzebnego na rozwinięcie się powikłań mikroangiopatycznych. Oprócz „klasycznych” czynników ryzyka cukrzycy (takich jak: nadwaga, obciążenia genetyczne, styl życia) u chorych po przeszczepieniu występuje wiele dodatkowych czynników. Należą do nich: stosowanie leków immunosupresyjne (wymienia się steroidy oraz CNI — głównie takrolimus, sirolimus i basiliximab), wielotorbielowatość nerek jako choroba podstawowa, zakażenie wirusem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i CMV. Częstość występowania NODAT jest szacowana na 10% do nawet 24% w 1. roku po transplantacji, chociaż zależy to między innymi od przyjętej definicji. Według aktualnych zaleceń KDOQI do rozpoznawania NODAT należy stosować kryteria American Diabetes Association (ADA) [83]. Związek między występowaniem hiperglikemii i postępem uszkodzenia nerek opisano w pierwszej części artykułu; należy sądzić, że podobne zależności dotyczą nerki przeszczepionej, niezależnie od tego, czy cukrzyca była obecna przed przeszczepieniem, czy wystąpiła po nim. Brakuje jednak odpowiednich prospektywnych badań klinicznych w tej grupie pacjentów. Leczenie cukrzycy po przeszczepieniu (NODAT), w ramach uzupełnienia typowego postępowania (leczenie niefarmakologiczne, leki doustne i insulina), powinno także obejmować analizę i możliwości modyfikacji leczenia immunosupresyjnego, szczególnie redukcji dawki lub odstawienia steroidów i CNI czy zamianę takrolimus na cyklosporynę lub mykofenolan mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*). Nie należy zamieniać cyklosporyny lub takrolimus na sirolimus, gdyż wykazano, że pogarsza on insulinooporność. Wydaje się, że w leczeniu NODAT można stosować wszystkie dostępne leki doustne, zawsze jednak należy mieć na uwadze funkcję przeszczepionej nerki i odpowiednie dostosowanie dawki. W szczególności dotyczy to metforminy i ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej. Zagadnienie cukrzycy potransplantacyjnej zostało szczegółowo omówione w innej publikacji [84].

ZABURZENIA LIPIDOWE

Zaburzenia lipidowe dotyczą znacznej części chorych po przeszczepieniu nerki (ok. 60%). Oprócz czynników ryzyka hiperlipidemii, występujących u wszystkich chorych z CKD, tej grupy pacjentów dodatkowo dotyczą takie czynniki, jak stosowane leki (steroidy, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory mTOR), zwiększenie masy ciała po przeszczepieniu i zaburzenia glikemii. Opublikowane dane wskazują na wpływ zaburzeń lipidowych, głównie hipertriglicerydemii, na wyniki przeszczepiania [85]. W pierwszej części artykułu wspomniano, że część badań wskazuje na korzystny wpływ leczenia statynami na białkomoc i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z CKD. Niestety, brakuje dostatecznych danych w tym zakresie dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki. W jedynym, dużym randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym ponad 2000 chorych (ALERT, *Assessment of LEscol in Renal Transplantation*), porównywano wpływ leczenia fluwastatyną i stosowania placebo na śmiertelność z powodu choroby serca, częstość wystąpienia zawału serca niezakończonych zgonem i interwencji wieńcowych [86]. W badaniu tym nie stwierdzono zależności między leczeniem fluwastatyną i funkcją lub przeżyciem przeszczepionej nerki. W opublikowanych niedawno wynikach mniejszego badania, obejmujących 89 chorych, stwierdzono

▶▶ W leczeniu NODAT można stosować wszystkie dostępne leki doustne, zawsze jednak należy mieć na uwadze funkcję przeszczepionej nerki i odpowiednie dostosowanie dawki◀◀

korzystny wpływ leczenia fluwastatyną (80 mg) na występowanie waskulopatii w przeszczepionych nerkach [87]. Metaanaliza opublikowana przez *Cochrane Collaboration* wskazuje na tendencję do zmniejszonego ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak wyniki nie były znamienne statystycznie [88]. W przedstawionych badaniach nie obserwowano istotnej toksyczności statyn, chociaż trzeba pamiętać, że większość z nich, poza fluwastatyną i rosuwastatyną, jest metabolizowana przez cytochrom P450, więc trzeba brać pod uwagę interakcje z lekami immunosupresyjnymi. Podsumowując, można powiedzieć, że obecnie — z powodu braku odpowiednich badań — nie można jednoznacznie ocenić ewentualnego wpływu leczenia hiperlipidemii na funkcję i przeżycie graftu.

PALENIE TYTONIU

Podobnie jak u chorych z CKD, co wyżej opisano, palenie tytoniu stanowi niedostatecznie uwzględniany, modyfikowalny czynnik ryzyka uszkodzenia graftu i jego utraty, a także wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, chociaż danych dotyczących tego problemu jest niewiele. Opublikowane wyniki wskazują na znacząco wyższe ryzyko utraty przeszczepionej nerki u pacjentów będących aktywnymi palaczami, gdy są poddawani przeszczepieniu, jak również tych, którzy zaczęli palić tytoń po transplantacji [89, 90]. Niewiele wiadomo także na temat palenia tytoniu wśród pacjentów oczekujących na przeszczep i zmian tego nawyku oraz czynników wpływających na skuteczne zaprzestanie palenia po przeszczepieniu [91]. Pojedyncze doniesienia dotyczą instytucjonalnych programów wspomagających rzucenie palenia przez chorych po transplantacji nerki [92].

CZYNNIKI IMMUNOLOGICZNE I LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Szczegółowe omówienie mechanizmów immunologicznych związanych z uszkodzeniem przeszczepionej nerki i wpływających na odległe wyniki transplantacji przekracza ramy niniejszego artykułu. Trzeba jednak pamiętać, że działania mające na celu zapobieganie procesowi odrzucania, szczególnie subklinicznego, i wczesne wykrywanie go, także w odległym czasie po przeszczepieniu, jest kluczowe dla osiągnięcia sukcesu. Do istotnych czynników wpływających na ryzyko immunologicznego uszkodzenia przeszczepionej nerki należą: dobór dawca–biorca i czułe metody wykonywania badania *cross-match*, identyfikacja pacjentów immunizowanych i określa-

nie specyficzności występujących przeciwciał, odpowiedni dobór leczenia immunosupresyjnego (z indukcją lub bez), monitorowanie występowania u pacjentów po przeszczepieniu przeciwciał DSA i odpowiednio wczesne wykonywanie biopsji nerki w przypadku pogorszenia jej funkcji. Ważne znaczenie ma kontrola stosowania się pacjentów do zaleceń (*compliance*) i stała edukacja, gdyż błędy w przyjmowaniu leków immunosupresyjnych są częste i mogą być przyczyną odrzucania i pogorszenia czynności graftu bądź jego utraty. Ważnym elementem jest także toksyczność leków immunosupresyjnych, głównie CNI i, w mniejszym stopniu, inhibitorów mTOR. Dobór sposobu leczenia immunosupresyjnego, dawek i stężeń leków oraz, w uzasadnionych przypadkach, zmiana schematu leczenia mogą wpływać na poprawę funkcji przeszczepionej nerki [93].

PODSUMOWANIE

Obserwowany w ostatnich latach wzrost częstości zachorowań na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze stanowi główny czynnik zwiększania się liczby chorych z CKD w większości krajów, także w Polsce. Zwiększa się także liczba chorych z uszkodzeniem nerek w zaawansowanych stadiach wymagających leczenia nerkozastępczego, za pomocą dializoterapii i przeszczepienia nerek. Ta ostatnia metoda leczenia jest uważana za najbardziej optymalne postępowanie u większości chorych z CKD. Jednak długoterminowe efekty przeszczepiania nerek są wciąż niezadowalające, a uszkodzenie przeszczepionych nerek prowadzi do utraty funkcji i konieczności ponownego leczenia dializami lub retransplantacji, co powoduje wydłużenie kolejki oczekujących na przeszczep i czasu oczekiwania. Jedną z głównych przyczyn utraty przeszczepionych nerek (poza zgonem chorego z funkcjonującym przeszczepem) jest przewlekłe uszkodzenie graftu (CAD, *chronic allograft dysfunction*). Zmniejszenie tempa postępu tego procesu pozwoliłoby na poprawę wyników przeszczepiania.

Działania zmierzające do spowolnienia postępu uszkodzenia nerek własnych, często określane mianem nefroprotekcyjnych, są dobrze udokumentowane zarówno w nefropatii cukrzycowej, jak i w innych nefropatiach, szczególnie przebiegających z białkomoczem. Do najważniejszych należy blokada układu RAA. Inne działania, takie jak kontrola glikemii, kontrola zaburzeń lipidowych i ogra-

►►Opublikowane wyniki wskazują na znacząco wyższe ryzyko utraty przeszczepionej nerki u pacjentów będących aktywnymi palaczami, gdy są poddawani przeszczepieniu, jak również tych, którzy zaczęli palić tytoń po transplantacji◀◀

niczenie palenia tytoniu, także mogą wpływać na spowolnienie rozwoju przewlekłych zmian w nerkach.

W przypadku nerek przeszczepionych postępowanie związane z wystąpieniem objawów uszkodzenia obejmuje głównie wykluczenie wielu przyczyn immunologicznych i nieimmunologicznych, a dopiero na kolejnym etapie nefroprotekcję — taką jak w ogólnej populacji chorych z CKD. Dostępne dane wskazują na możliwe korzystne efekty działań nefroprotekcyjnych, takich jak blokada układu RAA, także w grupie chorych po przeszczepieniu nerki, ale

brakuje wyników odpowiednio zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych w dostatecznie dużych grupach chorych. Biorąc jednak pod uwagę dostępne informacje, można stwierdzić, że takie działania, jak kontrola ciśnienia tętniczego i białkomoczu z wykorzystaniem różnych grup leków hipotensyjnych, także oddziałujących na układ RAA, ścisła kontrola glikemii, ograniczenie palenia tytoniu przez chorego i wnikliwa analiza czynników immunologicznych, mogą przynieść pożądane efekty w postaci wydłużenia czasu przeżycia przeszczepionych narządów.

STRESZCZENIE

W ostatnich latach znacznie wzrosła liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD), głównie za sprawą rozpowszechnienia takich schorzeń, jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Powoduje to szybki wzrost liczby osób leczonych nerkozastępczo, za pomocą dializoterapii i transplantacji nerek. Działania mające na celu spowolnienie postępu przewlekłego uszkodzenia nerek, określane mianem nefroprotekcji, stanowią podstawę współczesnego standardu postępowania, a ich efekty w cukrzycowej i niecukrzycowej CKD są dobrze udokumentowane. Opierają się głównie na blokadzie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), korekcji nadciśnienia oraz wyrównaniu glikemii i zaburzeń metabolicznych. Omówiono je w pierwszej części pracy. W przypadku przeszczepionych nerek omówione wcześniej działania nefroprotekcyjne mają mniejsze znaczenie, gdyż głównymi czynnikami

uszkodzającymi są mechanizmy immunologiczne (ostre i przewlekłe odrzucanie) i nieimmunologiczne (infekcje, problemy urologiczne i chirurgiczne, toksyczność leków). Dostępne dane wskazują na możliwe korzyści wynikające z obniżenia ciśnienia tętniczego, zmniejszenia białkomoczu i hamowania stanu zapalnego pod wpływem blokady układu RAA, a także dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy. Wciąż brakuje odpowiednio liczebnych, randomizowanych badań klinicznych, w których oceniono by wpływ leczenia nefroprotekcijnego w tej grupie chorych. Wydaje się jednak, że rozsądne stosowanie interwencji sprawdzonych w ogólnej populacji chorych z CKD może się przyczynić do spowolnienia postępu przewlekłego uszkodzenia przeszczepu i wydłużenia czasu przeżycia przeszczepionych nerek.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 3, 218–231

Słowa kluczowe: nefroprotekcja, przeszczepienie nerek, przewlekła nefropatia przeszczepionej nerki

Piśmiennictwo

1. Jacobsen P., Rossing K., Tarnow L. i wsp. Progression of diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 71: S101–S105.
2. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. i wsp. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 877–884.
3. Bidani A.K., Griffin K.A. Long-term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 73–80.
4. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. i wsp.; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 244–252.
5. Lewis J.B., Berl T., Bain R.P., Rohde R.D., Lewis E.J.; Collaborative Study Group. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 809–817.
6. Deferrari G., Ravera M., Berruti V. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003; 19: 101–114.
7. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. i wsp. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3027–3037.
8. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. i wsp. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 754–762.
9. Atkins R.C., Briganti E.M., Lewis J.B. i wsp. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 281–287.
10. Brewster U.C., Perazella M.A. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am. J. Med.* 2004; 116: 263–272.

11. Tylicki L., Larczyński W., Rutkowski B. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: podstawy patofizjologiczne. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004; 8: 102–106.
12. Lizakowski S., Tylicki T. Aliskiren — nowe możliwości nefroprotekcji? *Forum Nefrologiczne* 2011; 4: 153–160.
13. Estacio R.O. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetes: role of direct renin inhibitors. *Postgrad. Med.* 2009; 121: 33–44.
14. Hollenberg N.K. Direct renin inhibition and the kidney. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 49–55.
15. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–1863.
16. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 1440–1444.
17. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
18. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
19. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 30–48.
20. Sharma P., Blackburn R.C., Parke C.L. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; CD007751.
21. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. i wsp. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
22. Retraction. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1226.
23. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
24. Messerli F.H., Staessen J.A., Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAAS blockade. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2205–2209.
25. Persson F., Rossing P., Schjoedt K.J. i wsp. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2008; 73: 1419–1425.
26. Persson F., Rossing P., Reinhard H. i wsp. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32: 1873–1879.
27. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J., Hollenberg N.K. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
28. Navaneethan S.D., Nigwekar S.U., Sehgal A.R., Strippoli G.F. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 542–551.
29. Bombardier A.S., Kshirsagar A.V., Amamoo M.A., Klemmer P.J. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 199–211.
30. Goddard J., Johnston N.R., Hand M.F. i wsp. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109: 1186–1193.
31. Wenzel R.R., Littke T., Kuranoff S. i wsp. Avasentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 655–664.
32. Mann J.F., Green D., Jamerson K. i wsp. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 527–535.
33. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. HbA1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2198–2202.
34. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet. Med.* 2008; 25 (supl. 2): 25–29.
35. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
36. Poulter N.R. Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE. *J. Hypertens. Suppl.* 2009; 27: S3–S8.
37. Kanjanabuch T., Ma L.J., Chen J. i wsp. PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. *Kidney Int.* 2007; 71: 1232–1239.
38. Joy M.S., Gipson D.S., Dike M. i wsp. Phase I trial of rosiglitazone in FSGS: I. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 39–47.
39. Peyser A., Machardy N., Tarapore F. i wsp. Follow-up of phase I trial of adalimumab and rosiglitazone in FSGS: III. Report of the FONT study group. *BMC Nephrol.* 2010; 11: 2.
40. Morath C., Zeier M., Döhler B. i wsp. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1557–1563.
41. Campese V.M., Nadim M.K., Epstein M. Are 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors renoprotective? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (supl. 1): S11–S17.
42. Zoja C., Corna D., Camozzi D. i wsp. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2898–2908.
43. Vazquez-Perez S., Aragoncillo P., de Las Heras N. i wsp. Atorvastatin prevents glomerulosclerosis and renal endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic rabbits. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (supl. 1): 40–44.
44. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2006–2016.
45. Navaneethan S.D., Pansini F., Perkovic V. i wsp. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney

- disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; CD007784.
46. Baigent C., Landray M.J., Reith C. i wsp. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
47. Phisitkul S., Khanna A., Simoni J. i wsp. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* 2010; 77: 617–623.
48. Mahajan A., Simoni J., Sheather S.J. i wsp. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2010; 78: 303–309.
49. De Brito-Ashurst I., Varagunam M., Raftery M.J., Yaqoob M.M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 2075–2084.
50. Mathur R.P., Dash S.C., Gupta N. i wsp. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren. Fail.* 2006; 28: 1–5.
51. Disthabanchong S., Treeruttanawanich A. Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2010; 32: 549–556.
52. Susantitaphong P., Sewaralthahab K., Balk E.M., Jaber B.L., Madias N.E. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am. J. Nephrol.* 2012; 35: 540–547.
53. Stack A.G., Murthy B.V. Cigarette use and cardiovascular risk in chronic kidney disease: an unappreciated modifiable lifestyle risk factor. *Semin. Dial.* 2010; 23: 298–305.
54. Tylicki L., Puttinger H., Rutkowski P., Rutkowski B., Horl W.H. Smoking as a risk factor for renal injury in essential hypertension. *Nephron Clin. Pract.* 2006; 103: c121–c128.
55. Yacoub R., Habib H., Lahdo A. i wsp. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health* 2010; 10: 731.
56. Yamamoto R., Nagasawa Y., Shoji T. i wsp. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56: 313–324.
57. Hallan S.I., Orth S.R. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int.* 2011; 80: 516–523.
58. Tedla F., Hayashi R., McFarlane S.I., Salifu M.O. Hypertension after renal allograft survival. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2007; 9: 538–545.
59. Opelz G., Döhler B. Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2725–2731.
60. Mange K.C., Cizman B., Joffe M., Feldman H.I. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000; 283: 633–638.
61. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. i wsp.; National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36: 646–661.
62. Cross N.B., Webster A.C., Masson P., O'Connell P.J., Craig J.C. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009; 88: 7–18.
63. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A. i wsp. Renal allograft protection with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am. J. Transpl.* 2007; 7: 243–248.
64. Andres A., Morales E., Morales J.M. i wsp. Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: a randomized multicenter study. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 2419–2423.
65. Hiremath S., Fergusson D., Doucette S., Mulay A.V., Knoll G.A. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 2350–2360.
66. Midtvedt K., Hartmann A., Foss A. i wsp. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 2001; 72: 1787–1792.
67. Opelz G., Zeier M., Laux G., Morath C., Döhler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 3257–3262.
68. Heinze G., Mitterbauer C., Regele H. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 889–899.
69. Knoll G.A., Cantarovich M., Cole E. i wsp. The Canadian ACE-inhibitor trial to improve renal outcomes and patient survival in kidney transplantation — study design. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 354–358.
70. Bear R.A., Aprile M., Sweet J. i wsp. Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, prognostic importance. *Transplant. Proc.* 1988; 20: 1235–1236.
71. Fernandez-Fresnedo G., Plaza J.J., Sanchez-Plumed J. i wsp. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (supl. 3): iii47–iii51.
72. Hernandez D., Perez G., Marrero D. i wsp. A. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation* 2012; 93: 297–303.
73. Amuchastegui S.C., Azzollini N., Mister M. i wsp. Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1948–1955.
74. Benediktsson H., Chea R., Davidoff A., Paul L.C. Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. Effect on structure and function. *Transplantation* 1996; 62: 1634–1642.
75. Hausberg M., Barenbrock M., Hohage H. i wsp. ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999; 33: 862–868.
76. el-Agroudy A.E., Hassan N.A., Foda M.A. i wsp. Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *Am. J. Nephrol.* 2003; 23: 300–306.
77. del Castillo D., Campistol J.M., Guirado L. i wsp. Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int. Suppl.* 1998; 68: S135–S139.
78. Calvino J., Lens X.M., Romero R., Sanchez-Guisande D. Long-term anti-proteinuric effect of losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 82–86.

79. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A. i wsp. **Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients.** *Transplantation* 2006; 81: 52–56.
80. Lorenz M., Billensteiner E., Bodingbauer M. i wsp. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II blocker therapy on early posttransplant kidney graft function. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 1065–1070.
81. Heinze G., Collins S., Benedict M.A. i wsp. The association between angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use during postischemic acute transplant failure and renal allograft survival. *Transplantation* 2006; 82: 1441–1448.
82. Salzberg D.J. Is RAS blockade routinely indicated in hypertensive kidney transplant patients? *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 422–429.
83. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2011. *Diabetes Care.* 2011; 34 (supl. 1): S11–S61.
84. Räkel A., Karelis A.D. New-onset diabetes after transplantation: risk factors and clinical impact. *Diabetes Metab.* 2011; 37: 1–14.
85. Del Castillo D., Cruzado J.M., Manel Diaz J. i wsp. The effects of hyperlipidaemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (supl. 3): iii67–iii71.
86. Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G. i wsp. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
87. Seron D., Oppenheimer F., Pallardo L.M. i wsp. Fluvastatin in the prevention of renal transplant vasculopathy: results of a prospective, **randomized, double-blind, placebo-controlled** trial. *Transplantation* 2008; 86: 82–87.
88. Navaneethan S.D., Perkovic V., Johnson D.W. i wsp. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for **kidney transplant recipients.** *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; CD005019.
89. Sung R.S., Althoen M., Howell T.A. i wsp. Excess risk of renal allograft loss **associated with cigarette smoking.** *Transplantation* 2001; 71: 1752–1757.
90. Hurst F.P., Altieri M., Patel P.P. i wsp. Effect of smoking on kidney transplant outcomes: analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation* 2011; 92: 1101–1107.
91. Banas M.C., Banas B., Wolf J. i wsp. Smoking behaviour of patients before and after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1442–1446.
92. Ehlers S.L., Rodrigue J.R., Patton P.R. i wsp. Treating tobacco use and dependence in kidney transplant recipients: development and **implementation of a program.** *Prog. Transplant.* 2006; 16: 33–37.
93. Nankivell B.J., Kuypers D.R.J. Diagnosis and prevention of chronic graft loss. *Lancet* 2011; 378: 1428–1437.