Forum Nefrologiczne
2016, tom 9, nr 2, 99–108
Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 1899–3338

VIA MEDICA

Karolina Komorowska-Jagielska[1], Zbigniew Heleniak[1], Beata Januszko-Giergielewicz[2], Maria Dudziak[3], Bolesław Rutkowski[1], Alicja Dębska-Ślizień[1]

[1]Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
[2]Oddział Transplantologiczny Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie
[3]Zakład Diagnostyki Chorób Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wczesne i późne ryzyko sercowo-naczyniowe u biorców nerki — przegląd literatury

Early and late cardiovascular risk in renal transplant recipients — a literature review

ABSTRACT

The main cause of death among patients with chronic kidney disease, including those on dialysis and after kidney transplantation is cardiovascular disease. Risk assessment and cardiovascular diagnosis of coronary heart disease before transplantation is difficult, however, carried out in a manner adapted to the individual patient's condition can bring many benefits. The most important is to reduce the risk of death from cardiovascular and eliminating the need for coronary angiography in renal transplant patients, which may affect the transplanted kidney dysfunction. In the diagnosis of coronary heart disease is not a single non-invasive test, which clearly indicate a patient with high cardiovascular risk, which should be performed coronary angiography and possibly propose a treatment for revascularization.
An appropriate diagnostic algorithm should be prepared to prevent the occurrence of cardiovascular events in early and late post-transplant period. It could bring a lot of important clinical and prognostic benefits for patients. The aim of the study is to present a practical approach to the assessment of cardiovascular system in future renal transplant recipients.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 2, 99–108

Key words: cardiovascular risk, coronary angiography, kidney transplantation

WSTĘP

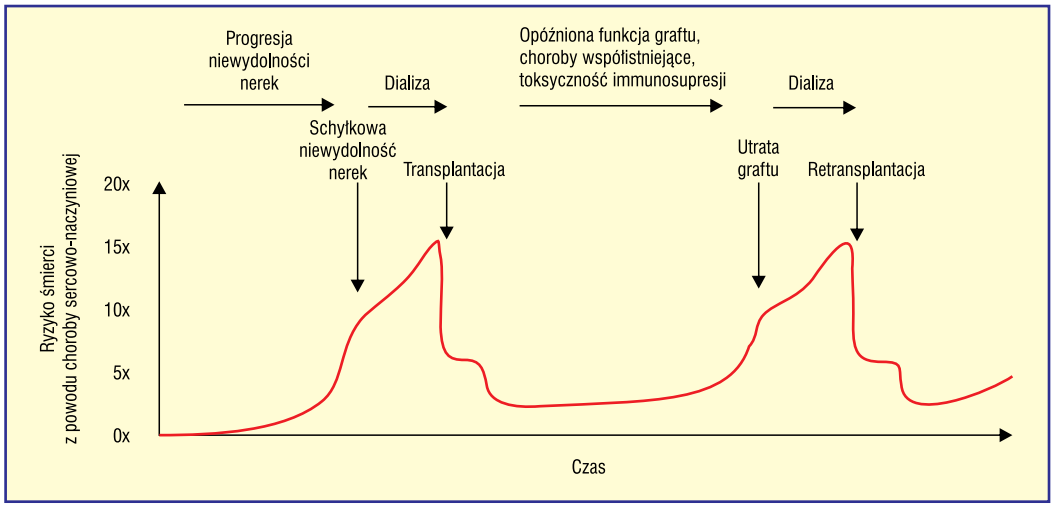
Główną przyczyną zgonu wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), w tym osób dializowanych i po przeczepieniu nerki jest choroba sercowo-naczyniowa (CVD, *cardiovascular disease*) [1–4]. Śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*) wśród pacjentów w zaawansowanym stadium PChN jest 10–20-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej i zwiększa się w okresie dializoterapii, potęgując się wraz z czasem jej trwania [5]. Ponadto blisko połowa biorców nerki umiera z przyczyn CV, z czego 5% zgonów następuje w ciągu pierwszego roku po transplantacji [1]. Mimo że w ostatnich latach długość życia biorców tego narządu i czas funkcjonowania nerki przeszczepionej znacznie się wydłużyły [6], to choroby CV nadal stanowią poważny problem kliniczny, tym bardziej że połowa tych chorych umiera z funkcjonującym graftem, najczęściej właśnie z przyczyn CV [1, 6, 7]. A zatem choroba niedokrwienna serca (IHD, *ischemic heart disease*) istotnie przyczynia się nie tylko do śmierci biorcy, ale także do utraty przeszczepionego narządu, co potwierdzają dane z literatury [7–9]. Lentine i wsp. wykazali, że śmiertelność po przebytym ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) wśród biorców nerki w pierwszym roku po przeszczepieniu

Główną przyczyną zgonu wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym osób dializowanych i po przeczepieniu nerki, jest choroba sercowo-naczyniowa

Śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych wśród pacjentów w zaawansowanym stadium PChN jest 10–20-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej i zwiększa się w okresie dializoterapii, potęgując się wraz z czasem jej trwania

Adres do korespondencji:
lek. Karolina Komorowska-Jagielska
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 25 58
e-mail: karolina.komorowska@yahoo.com

Przewlekła choroba nerek jest poważnym czynnikiem ryzyka incydentów CV. Wykazano, że wraz ze stopniowo pogarszającą się filtracją kłębuszkową i wzrostem stężenia kreatyniny rośnie ryzyko CV. Związane jest to z obecnością tak zwanych nieklasycznych czynników ryzyka CV, charakterystycznych dla pacjentów z chorobą nerek: stres oksydacyjny, utrzymujący się przewlekły stan zapalny, dysfunkcja śródbłonka czy zwiększona sztywność tętnic



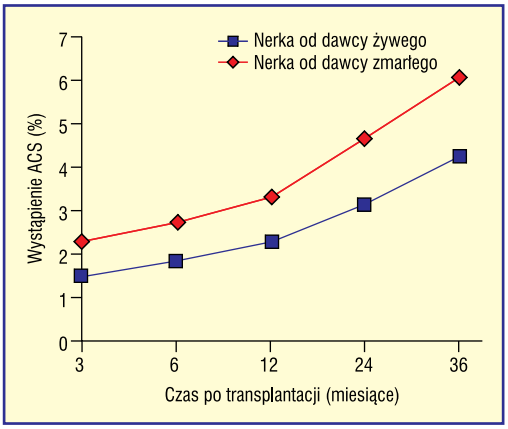
Rycina 1. Ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych wśród chorych z dysfunkcją nerek i po transplantacji nerki (na podstawie [5])

nerki wynosi 24%, w ciągu 2 lat 30–38% i aż 45% w ciągu 5 lat [9].

Przewlekła choroba nerek jest poważnym czynnikiem ryzyka incydentów CV [4]. Wykazano, że wraz ze stopniowo pogarszającą się filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) i wzrostem stężenia kreatyniny rośnie ryzyko CV [3]. Związane jest to z obecnością tak zwanych nieklasycznych czynników ryzyka CV, charakterystycznych dla pacjentów z chorobą nerek: stres oksydacyjny, utrzymujący się przewlekły stan zapalny, dysfunkcja śródbłonka czy zwiększona sztywność tętnic. Ponadto wśród omawianej populacji bardziej niż w populacji ogólnej rozpowszechnione są klasyczne czynniki ryzyka chorób CV, a zwłaszcza nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) [4]. Dodatkowo ryzyko CV w momencie przeszczepienia nerki spotęgowane zostaje przez sam zabieg operacyjny, konieczność zastosowania immunosupresji oraz ostre odrzucanie narządu i dysfunkcję przeszczepu [3].

Przeszczepienie nerki znacznie wydłuża życie pacjenta z PChN, głównie poprzez zwolnienie progresji IHD, co związane jest z poprawą GFR i przejściem ze schyłkowego stadium PChN (stadium 5.) do stadium 3. bądź niższego. Po okresie 3–6 miesięcy po przeszczepieniu nerki ryzyko CV maleje, jednak pozostaje około 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [7]. Trend zmian ryzyka CV w PChN przedstawiono na rycinie 1.

Aalten i wsp. ocenili częstość incydentów CV w grupie pierwszorazowych biorców nerki w ciągu 8 lat [4]. Po tym czasie u 32,6% badanych wystąpił co najmniej jeden incydent CV, najwięcej z nich miało miejsce w ciągu pierwszych 3 miesięcy od zabiegu (4,1%). W kolejnych latach obserwacji częstość incydentów

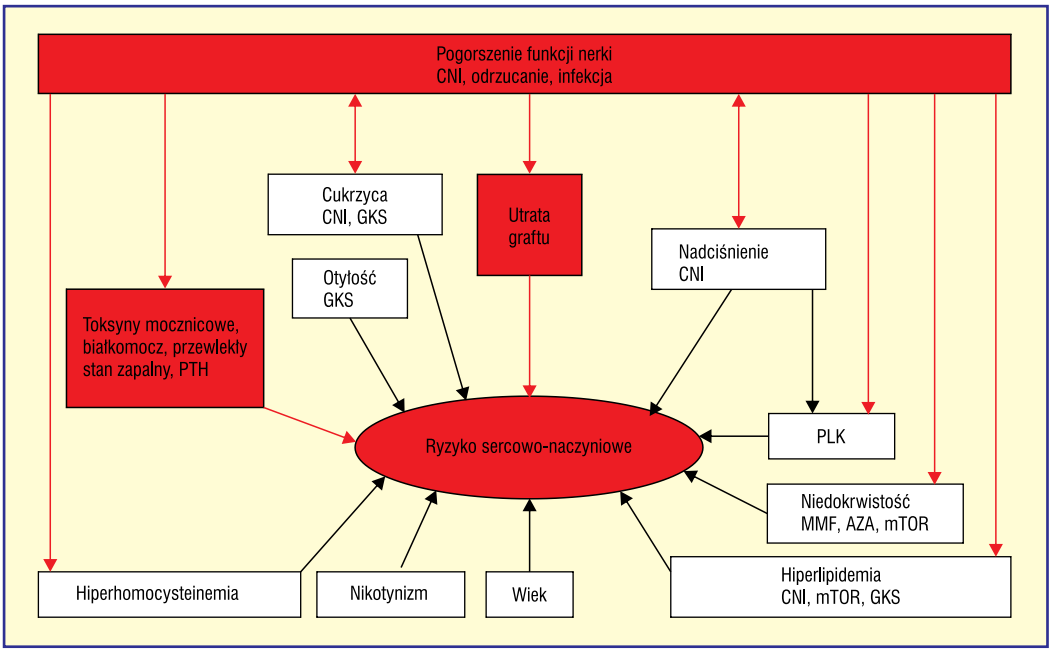


Rycina 2. Ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*) wśród biorców od dawcy żywego lub zmarłego (na podstawie [10])

CV wynosiła odpowiednio: w pierwszym roku 7,6%, w drugim 4%, a w ciągu 10 lat 3%. Kasiske i wsp. wykazali, że wśród biorców nerki od dawcy żywego ryzyko wystąpienia ACS jest niższe niż po przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego (ryc. 2) [10]. Zjawisko to spowodowane jest rzadszym występowaniem incydentów opóźnionego podjęcia funkcji przez nerkę przeszczepioną (DGF, *delayed graft function*) i ostatecznie lepszą funkcją przeszczepu.

CZYNNIKI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U BIORCY NERKI

Czynniki ryzyka CV stwierdzone przed przeszczepieniem nerki są obecne także po zabiegu (ryc. 3), co po transplantacji sprzyja dalszemu rozwojowi miażdżycy [1]. Ponadto należy pamiętać, że IHD u pacjentów



Rycina 3. Czynniki ryzyka przed i po transplantacji nerki istotnie wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe (na podstawie [5]); PLK — przerost mięśnia lewej komory; CNI (*calcineurin inhibitors*) — inhibitory kalcyneuryny; GKS — glikokortykosteroidy; MFF — mykofenolan mofetylu; AZA — azatiopryna; mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — inhibitory mTOR; PTH — parathormon

z PChN może występować w młodszym wieku niż w populacji ogólnej i często przebiegać skąpoobjawowo [9]. Wszystko to powoduje, że potencjalni biorcy nerki są szczególną populacją, wymagającą wyjątkowo wnikliwej oceny ryzyka CV przed kwalifikacją do przeszczepienia nerki [1].

Wszelkie algorytmy oceny ryzyka CV (skala SCORE, skala Framingham) opracowane dla populacji ogólnej nie są wystarczające w grupie pacjentów z PChN, w tym dializowanych i po przeszczepieniu nerki. Nie odzwierciedlają one bowiem realnego stopnia ryzyka CV w tej szczególnie narażonej grupie chorych [1, 3, 9, 11, 12].

Retrospektywnie oceniono ryzyko CV w okresie okołotransplantacyjnym u biorców nerki [13]. Metodą, jakiej użyto w tym badaniu, był wskaźnik *revised cardiac risk index* (RCRI), który ocenia ryzyko okołooperacyjnego wystąpienia „dużego" incydentu CV, to jest zawału serca (MI, *myocardial infarction*), obrzęku płuc, migotania komór, zatrzymania krążenia czy bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia [13]. Okazało się, że aż u 82% badanych ryzyko wystąpienia incydentu CV było wysokie, a u 18% bardzo wysokie.

Dodatkowo można wyróżnić czynniki ryzyka CV związane z przeszczepieniem nerki, czyli: wiek dawcy (im starszy dawca, tym ryzyko MI po transplantacji jest wyższe), czas zimnego niedokrwienia i DGF, ostre odrzucanie przeszczepu, toksyczność immunosupresji oraz cukrzycę potransplantacyjną (NODAT, *new onset diabetes after transplantation*), jak również infekcja wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) [1, 2, 4, 9, 14].

Odrębnym znaczącym czynnikiem CV jest zespół metaboliczny, który występuje u 2/3 biorców 6 lat po przeszczepieniu nerki [7, 15]. Należy zauważyć, że duży wpływ na przyrost masy ciała po przeszczepieniu nerki mają stosowane leki, zwłaszcza glikokortykosteroidy (GKS). Należy nadmienić, że przyrost masy ciała po transplantacji również stanowi czynnik ryzyka utraty przeszczepionej nerki, co prowadzi do konieczności dializowania i tym samym do dalszego zwielokrotnienia ryzyka CV [7].

Nadciśnienie tętnicze występuje u ponad 70% biorców nerki. Dodatkowo kontrola ciśnienia tętniczego po zabiegu transplantacji jest utrudniona [7]. Wynika to z oporności AH na terapię, a także niestosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich. Przyczyną tego zjawiska jest między innymi niedostateczna edukacja chorych i/lub politerapia, często obserwowana w tej populacji (liczba przyjmowanych tabletek w ciągu doby przekracza często 10, a nawet 15 sztuk) [11].

Ponadto należy pamiętać, że IHD u pacjentów z PChN może występować w młodszym wieku niż w populacji ogólnej i często przebiegać skąpoobjawowo. Wszystko to powoduje, że potencjalni biorcy nerki są szczególną populacją, wymagającą wyjątkowo wnikliwej oceny ryzyka CV przed kwalifikacją do przeszczepienia nerki

Tabela 1. Wpływ stosowanej immunosupresji na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie [14])

	GKS	Cyklosporyna	Takrolimus	Inhibitory mTOR
Lipidy	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑
Nadciśnienie tętnicze	↑↑	↑↑	↑	–
Cukrzyca	↑↑	↑	↑↑	–
eGFR	↔	↓	↓	↔
Ostre odrzucanie graftu	↓	↓↓	↓↓	↓

eGFR (*estimated gromelurar filtration rate*) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GKS — glikokortykosteroidy

Główną manifestacją kardiomiopatii mocznicowej jest przerost mięśnia lewej komory (PLK). Jest on bardzo rozpowszechniony wśród pacjentów dializowanych, ale też występuje u 50–70% chorych oczekujących na przeszczepienie nerki oraz u 40–60% chorych po tym zabiegu [7, 15]. Po transplantacji, gdy stopniowo ustępują cechy i objawy przewlekłej mocznicy oraz normalizuje się bilans płynowy, dochodzi do częściowego zmniejszenia przerostu LK, jednak w znacznym stopniu jest nadal obecny. W przypadku pogorszenia funkcji graftu może ponownie dojść do progresji PLK [7, 15].

Cukrzyca rozpoznana przed transplantacją zwiększa ryzyko CV u biorców nerki 2–5-krotnie w porównaniu z biorcami bez cukrzycy. Dodatkowo pogorszenie funkcji przeszczepu, stan mocznicowy powoduje zwiększenie insulinooporności, co prowadzi do nasilenia hiperglikemii [7]. U części biorców nerki w pierwszych miesiącach po transplantacji dochodzi do rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej (NODAT, *new onset diabetes after transplantation*) [5], co wynika z zastosowania w schemacie immunosupresji GKS, inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitor*), zwłaszcza takrolimusu. Wpływ immunosupresji na rozwój cukrzycy i inne zaburzenia metaboliczne po transplantacji przedstawiono w tabeli 1.

Także przyczyna niewydolności nerek ma wpływ na ryzyko CV. Największe ryzyko MI mają chorzy z nefropatią cukrzycową, a następnie z kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN) oraz nefropatią nadciśnieniową [10]. Białkomocz jest tu niezależnym, istotnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu, a także wystąpienia incydentu CV oraz zgonu [7].

Kłębuszkowe zapalenie nerek wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia MI również ze względu na zaburzenia lipidowe towarzyszące tej postaci nefropatii, a szczególnie w przebiegu zespołu nerczycowego. Dodatkowo przy leczeniu KZN często stosowane są GKS, które predysponują do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, co z kolei stanowi niezależny czynnik rozwoju polekowej cukrzycy [10].

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, wynikające z wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu PChN dodatkowo nasilają ryzyko CV w grupie chorych po przeszczepieniu nerki. Transplantacja nerek często powoduje normalizację tych zaburzeń, lecz u części chorych proces ten nadal pozostaje aktywny, czasami w formie trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc [7].

Stres oksydacyjny jest kolejnym nieklasycznym czynnikiem ryzyka CV. W populacji pacjentów z PChN powoduje dysfunkcję śródbłonka, co skutkuje zmniejszoną syntezą tlenku azotu (NO), a następstwem tego zjawiska jest przyspieszony rozwój miażdżycy. Ponadto zaobserwowano, że u biorców nerki występuje wzrost stężenia inhibitora NO [asymetryczna dimetyloarginina (ADMA)], który nasila dysfunkcję śródbłonka, co zwiększa dodatkowo ryzyko CV i nasila zmiany w naczyniach [7].

Pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej powoduje wzrost ryzyka CV. Wykazano, że istnieje silna korelacja między stężeniem kreatyniny i ryzykiem CV po przeszczepieniu nerki [16]. Zależność między kreatyniną a ryzykiem CV przedstawiono w tabeli 2.

Leki immunosupresyjne zapobiegają odrzuceniu przeszczepu, z drugiej zaś strony mają swój charakterystyczny profil działań niepożądanych. Glikokortykosteroidy wpływają na metabolizm glukozy i wystąpienie NODAT w sposób zależny od dawki. Substancje te zwiększają produkcję glukozy przez wątrobę, zmniejszają wychwyt glukozy i syntezę glikogenu przez mięśnie szkieletowe. Mechanizm ten prowadzi do insulinooporności i cukrzycy posteroidowej [7]. Wykazano, że na każde 0,01 mg/kg dawki prednizolonu o 5% wzrasta ryzyko rozwoju NODAT [5]. Zmniejszenie dawki lub wycofanie GKS zmniejsza częstość NODAT i zmniejsza insu-

Główną manifestacją kardiomiopatii mocznicowej jest przerost mięśnia lewej komory (PLK). Jest on bardzo rozpowszechniony wśród pacjentów dializowanych, ale też występuje u 50–70% chorych oczekujących na przeszczepienie nerki oraz u 40–60% chorych po tym zabiegu

Leki immunosupresyjne zapobiegają odrzuceniu przeszczepu, z drugiej zaś strony mają swój charakterystyczny profil działań niepożądanych. Glikokortykosteroidy wpływają na metabolizm glukozy i wystąpienie NODAT w sposób zależny od dawki

Tabela 2. Zależność pomiędzy stężeniem kreatyniny i ryzykiem zgonu po transplantacji nerki (na podstawie [16])

Stężenie kreatyniny [mg/dl] po 1 roku po transplantacji	Ryzyko śmierci z powodów CV	P
1,5–1,6	1,19 (1,02–1,39)	0,025
1,7–1,8	1,37 (1,16–1,62)	< 0,001
1,9–2,1	1,49 (1,25–1,76)	< 0,001
2,2–2,5	1,67 (1,38–3,03)	< 0,001
2,6–4,0	2,26 (1,85–2,75)	< 0,001

CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowe

linooporność [5, 7]. Inhibitory kalcyneuryny (CNI) także zaburzają metabolizm glukozy. Cyklosporyna (CsA) zmniejsza objętość komórek trzustki, ponadto obniża syntezę i wydzielanie insuliny oraz może zmieniać produkcję glukagonu w komórkach alfa trzustki [7]. Takrolimus (Tac) może powodować insulinooporność, hiperinsulinemię, uszkodzenie komórek beta trzustki, ponadto zwiększa produkcję glukagonu i zaburza syntezę i wydzielanie insuliny [7]. Wpływ inhibitorów mTOR (*mammalian target of rapamycin*) na gospodarkę węglowodanową jest zacznie mniejszy aniżeli CNI [17]. Wydaje się jednak, że sirolimus może mieć pośredni wpływ na rozwój NODAT. Romagnoli i wsp. przeprowadzili badanie, w którym retrospektywnie porównywali częstość występowania NODAT u biorców nerki. Okazało się, że NODAT częściej była obserwowana w grupie pacjentów przyjmujących sirolimus i CsA (31,6%) niż w grupie przyjmującej tylko CsA (10,4%). Wydaje się zatem, ze sirolimus może zwiększać diabetogenny potencjał CsA [18]. Ponadto uważa się, że w ciągu 3 lat po przeszczepieniu nerki częstość występowania NODAT waha się w zakresie 24–42% [15].

Stosowane po przeszczepieniu nerki leki immunosupresyjne mają także pośredni wpływ na rozwój AH. Przykładem takiego działania są CNI, które wpływają na retencję sodu w cewkach nerkowych. Z kolei GKS zwiększają retencję wody i sodu oraz aktywują układ współczulny [5, 11]. Wpływ immunosupresji na ciśnienie tętnicze przedstawiono w tabeli 1. Wykazano, że po roku od transplantacji AH stwierdza się u 42–60% pacjentów leczonych azatiopryną (AZA) i aż u 63–78% leczonych CsA [7].

Dyslipidemia występuje u 60–74% biorców nerki [5, 7]. Wykazano, że po przeszczepieniu nerki większość frakcji lipidowych wzrasta o 30%, osiągając swój szczyt w ciągu 3–6 miesięcy [5, 11]. Następnie, po okresie intensywnej immunosupresji, stężenie lipidów stopniowo się obniża. Istotną rolę w patomechanizmie dyslipidemii po transplantacji odgrywa stosowana immunosupresja. Wpływ immunosupresji na frakcje lipidowe przedstawiono w tabeli 1. Metabolizm lipidów może być także zaburzony poprzez GKS, CNI oraz inhibitory mTOR. Glikokortykosteroidy zmieniają aktywność acetylokoenzymu A, syntetazy kwasów tłuszczowych, lipazy lipoproteinowej, co powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low-density lipoprotein*) w surowicy [5, 7]. Inhibitory kalcyneuryny wpływają na stężenie cholesterolu poprzez zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu. Ponadto CNI zwiększają stężenie frakcji krążącej cholesterolu LDL, poprzez zmniejszenie syntezy receptora dla LDL w wątrobie [7]. Inhibitory mTOR powodują zwykle wzrost wszystkich frakcji lipidowych, łącznie z cholesterolem frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*), jednak mechanizm tego wpływu nie został jeszcze poznany [5].

Skutkiem ubocznym stosowania AZA i mykofenolanu mofetylu/sodu (MMF/MPS) jest niedokrwistość, ponieważ leki te wpływają na czynność szpiku kostnego. Anemię powodują także inhibitory mTOR poprzez zaburzenie proliferacji komórek erytroidalnych i wpływ na homeostazę żelaza [7]. W badaniu porównującym sirolimus i MMF, anemia częściej występowała u biorców przyjmujących sirolimus (odpowiednio 57% *v.* 31%) [7, 9].

U chorych po przeszczepieniu nerki stwierdza się również podwyższone stężenie kwasu moczowego, związane ze stosowaniem leków moczopędnych czy zwiększoną reabsorpcją w kanalikach proksymalnych [19].

Metabolizm lipidów może być także zaburzony poprzez GKS, CNI oraz inhibitory mTOR. Glikokortykosteroidy zmieniają aktywność acetylokoenzymu A, syntetazy kwasów tłuszczowych, lipazy lipoproteinowej, co powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości w surowicy

Ból stenokardialny w tej grupie chorych ma małą czułość i specyficzność w diagnostyce ACS. Choroba niedokrwienna serca u pacjentów z PChN ma często charakter bezobjawowy albo też dolegliwości wieńcowe są wysoce niespecyficzne

Elektrokardiogram (EKG) nie jest przydatnym narzędziem do rozpoznawania IHD i oceny ryzyka CV wśród pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek czy w okresie dializoterapii, chociaż powinien być oceniany u każdego pacjenta. Cechy przerostu LK, zmiany załamka T i bloki układu przewodzącego to najczęstsze zmiany w EKG u blisko połowy pacjentów z PChN

Próba wysiłkowa z obciążeniem wysiłkiem fizycznym na bieżni lub rowerku jest często niemożliwa do przeprowadzenia w tej grupie pacjentów

DIAGNOSTYKA CHOROBY NIEDOKRWIENNEJ SERCA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBĄ NEREK

Diagnostyka IHD u pacjentów z PChN jest niezwykle trudna. Oprócz ryzyka CV okołooperacyjnego należy także ocenić odległe ryzyko CV. Ból stenokardialny w tej grupie chorych ma małą czułość i specyficzność w diagnostyce ACS. Choroba niedokrwienna serca u pacjentów z PChN ma często charakter bezobjawowy albo też dolegliwości wieńcowe są wysoce niespecyficzne [1, 8]. Uważa się, że bezobjawowa postać IHD dominuje u pacjentów z PChN (do 75%) [12, 20]. Należy nadmienić, że objawy IHD bez istotnych hemodynamicznie zmian w tętnicach wieńcowych (TW) mogą występować nawet u 27–50% dializowanych [1]. Atypowy obraz kliniczny ACS związany jest między innymi z niedokrwistością, mocznicą, cukrzycą oraz zaburzeniami układu autonomicznego pod postacią neuropatii autonomicznej serca i naczyń, głównie w mechanizmie wzmożonej impulsacji współczulnej [12, 20].

Według literatury u 40% dializowanych stwierdza się IHD [8]. Wydaje się jednak, że z uwagi na możliwy asymptomatyczny przebieg tej choroby częstość występowania IHD u dializowanych jest w rzeczywistości wyższa — do 60% [21].

Dodatkowo pacjenci z PChN bardzo często prezentują niską aktywność fizyczną. Spadek wydolności fizycznej wśród dializowanych tłumaczy się głównie niedokrwistością oraz schorzeniami układu ruchu, czy adynamią mięśniową [1]. Zjawiska te dodatkowo utrudniają kliniczne ujawnienie się symptomów IHD. Jak do tej pory nie ma opracowanych standardów kwalifikacji kardiologicznej potencjalnych biorców nerki. Ponadto czułość i swoistość badań nieinwazyjnych wykrywających IHD u pacjentów z PChN jest niższa niż w populacji ogólnej i wynosi zazwyczaj poniżej 70% [1].

Z powyższych powodów dużym problemem dla lekarza jest wybór nieinwazyjnej metody, która wśród chorych z PChN wyodrębniłaby pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia incydentu CV w okresie okołotransplantacyjnym i potransplantacyjnym. Wyodrębnienie grupy średniego i wysokiego ryzyka CV mogłoby wydłużyć przeżycie biorców i przeszczepionego narządu [12]. Z drugiej zaś strony istotne jest, aby kryteria kwalifikacji nie odsuwały w czasie decyzji o kwalifikacji potencjalnych biorców, pozbawiając ich udokumentowanych i niekwestionowanych korzyści z przeszczepienia nerki [12].

Elektrokardiogram (EKG) nie jest przydatnym narzędziem do rozpoznawania IHD i oceny ryzyka CV wśród pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek czy w okresie dializoterapii, chociaż powinien być oceniany u każdego pacjenta [1, 12]. Cechy przerostu LK, zmiany załamka T i bloki układu przewodzącego to najczęstsze zmiany w EKG u blisko połowy pacjentów z PChN. Nieprawidłowości te należy wiązać z przeciążeniem objętościowym LK czy zaburzeniami elektrolitowymi [1]. W porównaniu z populacją ogólną, nieprawidłowe EKG stwierdza się u 8% (7,7% K, 8,55% M) pacjentów z PChN [1]. Tak więc wykonanie EKG u pacjentów z PChN jest jedynie wstępem do poszerzonej diagnostyki kardiologicznej [12].

Echokardiografia serca (ECHO) to metoda wykrywająca wady zastawkowe, zaburzenia kurczliwości i funkcji rozkurczowej LK czy przerostu LK, a jej wykonanie jest zalecane przez *National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF/KDOQI) u każdego pacjenta rozpoczynającego dializy [8, 12]. Wykazano, że przerost LK i obniżona frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) są niezależnymi czynnikami ryzyka śmierci CV, a niska EF jest także czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentu CV [22, 23]. Pacjenci z EF poniżej 30% mają 9-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia incydentów CV oraz ogólnej śmiertelności w porównaniu z pacjentami z EF ≥ 60% [23]. Ze względu na dużą wartość rokowniczą przerostu LK i EF u pacjentów z PChN, eksperci *American Heart Association* (AHA) w zaleceniach z 2012 roku rekomendują przeprowadzenie przed planowaną transplantacją oceny echokardiograficznej serca, bez konieczności jej rutynowego powtarzania w czasie oczekiwania na liście do transplantacji [12].

Próba wysiłkowa z obciążeniem wysiłkiem fizycznym na bieżni lub rowerku jest często niemożliwa do przeprowadzenia w tej grupie pacjentów. Obserwuje się też wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich lub niediagnostycznych próby wysiłkowej w PChN. Problemy te wynikają z braku możliwości osiągnięcia odpowiedniego obciążenia i limitu tętna przez chorego, co spowodowane jest zaburzeniami układu autonomicznego, starszym wiekiem pacjentów, szybkim zmęczeniem, chorobami współistniejącymi oraz słabą wydolnością

fizyczną i ograniczeniami w zakresie układu ruchu (osteopatią nerkową) [12, 14]. W przypadku wystąpienia bloku lewej odnogi pęczka Hisa, zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a, ciężkich zaburzeń elektrolitowych oraz zaburzeń spowodowanych przyjmowaniem leków antyarytmicznych interpretacja EKG podczas próby wysiłkowej jest niemożliwa lub niewiarygodna [12]. Należy podkreślić, że mimo wszystkich ograniczeń testu wysiłkowego do oceny rezerwy wieńcowej u pacjentów z PChN warto z niego korzystać u wybranych pacjentów. Obecnie pozostaje on testem z wyboru wśród potencjalnych biorców nerki średniego ryzyka CV, młodych i sprawnych ruchowo, podczas kwalifikacji do przeszczepienia nerki.

Próba dobutaminowa (STRESS ECHO) jest najbardziej popularnym testem obciążeniowym z wykorzystaniem czynnika farmakologicznego (dobutaminy). Dobutamina zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego i ma niewielkie działanie kurczące naczynia, a w dużych dawkach ma także działanie chronotropowe dodatnie. Tak więc podawanie leku w rosnących dawkach, tak jak przewiduje to protokół badania STRESS ECHO, powoduje zwiększenie zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co przy obecności istotnych hemodynamicznie zmian w TW powinno sprowokować niedokrwienie mięśnia sercowego, objawiające się odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości LK, uwidocznionymi w obrazie ECHO [12]. Czułość i specyficzność STRESS ECHO w wykrywaniu IHD wynosi odpowiednio 67% i 73%. Im większe zwężenie TW, tym czułość i specyficzność jest wyższa (ok. 75,5% przy zwężeniu > 75%) [1]. Reis i wsp. wykazali, że 20% pacjentów z ujemnym i aż 55% pacjentów z dodatnim wynikiem STRESS ECHO miało w przyszłości incydent nagłego zatrzymania krążenia lub MI [24]. Zaletą STRESS ECHO jest brak konieczności wykonywania wysiłku fizycznego ze strony pacjenta, co, jak wspomniano, stanowi częsty problem wśród pacjentów z PChN.

Należy także pamiętać, że wśród chorych z PChN badanie STRESS ECHO może dać wyniki fałszywie ujemne, szczególnie u chorych z koncentrycznym przerostem LK, tak powszechnym w tej populacji [1]. Związane jest to z mniejszym wzrostem naprężenia ściany przerośniętej LK w okresie późnorozkurczowym oraz z niemożnością osiągnięcia docelowego poziomu tętna w przerośniętym mięśniu sercowym [1]. Przydatność STRESS ECHO w diagnostyce kardiologicznej pacjentów z PChN podają w wątpliwość wyniki Januszko-Giergielewicz i wsp. [12]. W analizie tej wykazano bowiem, że w całej grupie badanych pacjentów (40 bezobjawowych przewlekle hemodializowanych chorych) wyniki STRESS ECHO wypadły ujemnie. Wyniki badania były tym bardziej zaskakujące, że w trakcie obserwacji długoterminowej (2,5 roku) u 30% pacjentów z badanej grupy, którzy wyjściowo byli bezobjawowi, pojawiły się bóle wieńcowe.

Niezależnie od prezentowanych powyżej wyników, zastosowanie próby STRESS ECHO w diagnostyce kardiologicznej powinno się rozważać indywidulnie dla danego chorego, ponieważ przyczyni się to do szybszego rozpoznania choroby wieńcowej.

Istotnym badaniem w diagnostyce chorób CV jest USG Doppler tętnic szyjnych i biodrowych, szczególnie że jest to badanie bezpieczne i ogólnie dostępne. Według Januszko-Giergielewicz i wsp. w USG Doppler tętnic kończyn dolnych u 50% pacjentów z PChN uwidoczniono zmiany miażdżycowe, natomiast w badaniu tętnic szyjnych miażdżyca była obecna u 37,5% badanych [12]. W obu przypadkach zwężenia światła naczynia powyżej 50% obserwowano u 10% badanych, a u 16,7% badanych wykazano bezobjawowe, krytyczne zwężenie tętnicy szyjnej powyżej 75% światła naczynia. Pokazuje to, że ta metoda oceny dużych naczyń tętniczych jest koniecznym elementem stratyfikacji ryzyka CV potencjalnego biorcy i może być cennym drogowskazem pogłębiania dalszej diagnostyki kardiologicznej. Warto wykorzystać także badanie USG kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych (IMT, *intima-media thickness*) [25].

Koronarografia bezpośrednio wykazuje zmiany w TW, które często nie są zdiagnozowane w badaniach nieinwazyjnych [8]. Jest to obecnie najlepsza i najdokładniejsza metoda umożliwiająca ocenę stopnia zwężenia oraz morfologii zmian miażdżycowych w TW, z możliwością jednoczasowego ich udrożnienia, co pozwala zoptymalizować leczenie IHD [12]. Manske i wsp. [26] przebadali asymptomatycznych pacjentów z cukrzycą typu 1, wśród których u 20,5% stwierdzono zwężenia w TW ponad 75%. Z tej grupy zakwalifikowano do leczenia 26 pacjentów. W ciągu 8,4-miesięcznej obserwacji u 10 z 13 chorych leczonych zachowawczo i u 2 z 13 leczonych interwencyjnie stwierdzono wystąpienie ACS. Uważa

»Zastosowanie próby STRESS ECHO w diagnostyce kardiologicznej powinno się rozważać indywidulnie dla danego chorego, ponieważ przyczyni się to do szybszego rozpoznania choroby wieńcowej«

»Koronarografia bezpośrednio wykazuje zmiany w TW, które często nie są zdiagnozowane w badaniach nieinwazyjnych. Jest to obecnie najlepsza i najdokładniejsza metoda umożliwiająca ocenę stopnia zwężenia oraz morfologii zmian miażdżycowych w TW, z możliwością jednoczasowego ich udrożnienia, co pozwala zoptymalizować leczenie IHD«

się, że koronarografię powinno się wykonywać u wszystkich kandydatów do przeszczepienia nerki z wysokim ryzykiem CV, z sumującymi się czynnikami ryzyka IHD i istotnymi klinicznie odchyleniami w badaniach nieinwazyjnych [1, 12]. Szczególna uwaga należy się chorym na cukrzycę, u których ryzyko wystąpienia incydentu CV jest znacznie wyższe niż u pozostałych pacjentów, a IHD rozwija się podstępnie, najczęściej bezobjawowo, na skutek towarzyszącej neuropatii wegetatywnej. Należy jednak pamiętać, że jest to badanie inwazyjne i wykonanie go wiąże się z koniecznością podania kontrastu jodowego, co u pacjentów po przeszczepieniu nerki może mieć istotny wpływ na funkcję przeszczepu i wymaga odpowiedniego nawodnienia i kontroli stężenia kreatyniny po zabiegu.

Przezskórna angioplastyka wieńcowa (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) z implantacją stentu jest metodą o lepszych udokumentowanych wynikach niż angioplastyka balonowa i być może powinna być leczeniem z wyboru wśród chorych z wysokim okołooperacyjnym ryzykiem CV [8]. Wydaje się również, że pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass graft*) jako metoda rewaskularyzacji TW powinno być metodą z wyboru wśród chorych hemodializowanych, zwłaszcza z cukrzycą i wielonaczyniową IHD, ze względu na lepsze wyniki odległe. Herzog i wsp. badali biorców nerki, którzy zostali poddani rewaskularyzacji TW. Okazało się, że 2-letnie przeżycie biorców nerki po zabiegu CABG lub PTCA wynosiło odpowiednio 57% i 53% [27].

Dodatkowo oceniano losy pacjentów po CABG i wymianie zastawki serca (VR, *valve replacement*), którzy następnie zostali poddani przeszczepieniu nerki [8]. Po roku obserwacji badanej populacji funkcja przeszczepu (stężenie kreatyniny) w obu grupach (po operacji kardiochirurgicznej i grupie kontrolnej) nie różniła się istotnie statystycznie (1,7 mg/dl *v.* 1,6 mg/dl). Roczna przeżywalność była nieco gorsza wśród chorych po operacji kardiochirurgicznej (93,8%) niż w grupie kontrolnej (97,9%), ale roczna przeżywalność graftu była porównywalna w obu grupach (93,8% *v.* 92%). Uznano, że obie przebyte operacje kardiochirurgiczne (CABG i wymiana zastawki) nie są przeciwwskazaniem do przeszczepienia nerki. Chorych po CABG lub VR należy zatem kierować na listę oczekujących na transplantację w celu poprawy jakości i długości ich życia.

POSTĘPOWANIE Z BIORCĄ NERKI OBCIĄŻONYM CHOROBĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA

Większość dostępnych algorytmów oceny kardiologicznej chorych odnosi się do populacji ogólnej bez uwzględnienia czynników ryzyka pacjentów z chorobami nerek, w tym pacjentów po przeszczepieniu nerki. Dlatego ogólnie dostępne algorytmy nie znajdują w pełni zastosowania w populacji pacjentów z PChN [1].

Uważa się, że zaawansowana diagnostyka kardiologiczna nie jest konieczna u pacjentów niskiego ryzyka CV. Także zalecenia *American College of Cardiology* (ACC)/AHA nie rekomendują rutynowych badań przesiewowych w grupie pacjentów bezobjawowych „niskiego ryzyka", kwalifikowanych do przeszczepienia nerki.

Pacjentów powyżej 50. roku życia, z cukrzycą, z incydentem CV w wywiadzie, uznaje się za grupę wysokiego ryzyka i właśnie w tej grupie należy wykonać wnikliwą diagnostykę w kierunku chorób CV [4]. Eksperci ACC/AHA u pacjentów wysokiego ryzyka przed planowaną operacją niekardiochirurgiczną zalecają wykonanie nieinwazyjnych prób obciążeniowych [próba wysiłkowa, STRESS ECHO, ECHO z dipirydamolem i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) z dipirydamolem] w celu określenia ryzyka CV. Jednak badania naukowe nie potwierdzają zysku pooperacyjnego z takiego postępowania prewencyjnego, a jedynie wzbudzają obawy, czy taka diagnostyka nieinwazyjna nie opóźni wykonania zabiegu przeszczepienia nerki, co może przełożyć się na istotne powikłania kliniczne u pacjentów dializowanych [12].

Nie istnieje uniwersalny algorytm postępowania dotyczący oceny ryzyka CV potencjalnego biorcy nerki, a w ośrodkach transplantacyjnych istnieją duże rozbieżności dotyczące diagnostyki i postępowania z pacjentem obciążonym chorobą wieńcową.

W 2012 roku ACC i AHA opublikowały ogólne zasady kwalifikacji kardiologicznej przed zabiegiem operacyjnym, w tym przeszczepieniem nerki. Według tych zasad nieinwazyjne badania mogą być rozważane wśród potencjalnych biorców, którzy nie mają tzw. aktywnej choroby serca. Ocena zaawansowania choroby serca jest ustalana na podstawie liczby czynników ryzyka CV. Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA (*American College*

of Cardiology/American Heart Association) istotnymi czynnikami ryzyka CV są: obecność cukrzycy, choroba CV w wywiadzie, czas dializy powyżej 1 roku, przerost LK, wiek powyżej 60 lat, nikotynizm, AH i dyslipidemia. Oficjalnie nie ustalono liczby czynników ryzyka, powyżej której należy rozważyć diagnostykę inwazyjną, jednak eksperci uważają, ze powinno ich być 3 i więcej [14, 28]. Klasa zaleceń IIb i poziom wiarygodności danych C mocno wskazują na potrzebę badań randomizowanych dotyczących tego problemu.

Na podstawie danych literaturowych oraz klinicznych i naukowych doświadczeń autorzy polscy [8, 12] zaproponowali algorytm oceny kardiologicznej chorego z PChN podczas kwalifikacji do przeszczepienia nerki. Grupy ryzyka w algorytmie podzielono na ryzyko niskie, średnie i wysokie według kryteriów obejmujących czynniki ryzyka CV, czas dializoterapii, współwystępowanie cukrzycy, wywiad kardiologiczny czy wyniki nieinwazyjnych badań dodatkowych (ryc. 3).

W zaproponowanym algorytmie diagnostycznym przed kwalifikacją do przeszczepienia nerki nie ujęto badania STRESS ECHO, co jak wcześniej wspomniano, jest podyktowane spotykanymi fałszywie ujemnymi wynikami wśród badanych, u których w późniejszym czasie wystąpił ACS [12].

PODSUMOWANIE

Ocena ryzyka CV i rozpoznanie IHD przed przeszczepieniem nerki są trudne, jednak przeprowadzone w sposób dostosowany do indywidualnego stanu pacjenta mogą przynieść wiele korzyści. Najważniejsze z nich to zmniejszenie ryzyka zgonu z powodów CV, wystąpienia MI oraz wyeliminowanie konieczności wykonywania koronarografii po transplantacji, co może mieć wpływ na dysfunkcję nerki przeszczepionej. Czynniki ryzyka CV u pacjentów z PChN poza klasycznymi dodatkowo obejmują nieklasyczne (związane z przewlekłą niewydolnością nerek) czynniki ryzyka CV. Dodatkowo ryzyko to zwiększone jest przez sam zabieg transplantacji (ryzyko wczesne) oraz stosowaną immunosupresję (określane jako ryzyko późne). W diagnostyce IHD nie ma jednego badania nieinwazyjnego jednoznacznie wskazującego pacjenta z wysokim ryzykiem CV, któremu należy wykonać koronarografię i ewentualnie zaproponować leczenie rewaskularyzacyjne. Zatem wobec niespecyficznych objawów IHD w tej grupie pacjentów czy też bezobjawowego jej charakteru i braku jednoznacznej interpretacji wyników badań dodatkowych przy podejrzeniu IHD należy uwzględnić wszystkie czynniki ryzyka CV oraz wszystkie nieprawidłowe wyniki badań nieinwazyjnych. Jest to tak zwana zasada sumowania czynników ryzyka oraz nieprawidłowych wyników badań. Wydaje się, że im większa liczba nieprawidłowych wyników, tym większe prawdopodobieństwo rozpoznania IHD [12].

Stworzenie odpowiedniego algorytmu diagnostycznego, zapobiegającego wystąpieniu incydentów CV zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie po przeszczepieniu nerki, mogłoby przynieść szereg istotnych klinicznie i rokowniczo korzyści dla tej populacji pacjentów [12].

Ocena ryzyka CV i rozpoznanie IHD przed przeszczepieniem nerki są trudne, jednak przeprowadzone w sposób dostosowany do indywidualnego stanu pacjenta mogą przynieść wiele korzyści. Najważniejsze z nich to zmniejszenie ryzyka zgonu z powodów CV, wystąpienia MI oraz wyeliminowanie konieczności wykonywania koronarografii po transplantacji, co może mieć wpływ na dysfunkcję nerki przeszczepionej

STRESZCZENIE

Główną przyczyną zgonu wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym osób dializowanych i po przeczepieniu nerki, jest choroba sercowo-naczyniowa. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego i rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca przed przeszczepieniem nerki jest trudne, jednak przeprowadzona w sposób dostosowany do indywidualnego stanu pacjenta może przynieść wiele korzyści. Najważniejsze z nich to zmniejszenie ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz wyeliminowanie konieczności wykonywania koronarografii po przeszczepieniu nerki, co może mieć wpływ na dysfunkcję nerki przeszczepionej. W diagnostyce choroby niedokrwiennej serca nie ma jednego badania nieinwazyjnego jednoznacznie wskazującego pacjenta z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, któremu należy wykonać koronarografię i ewentualnie zaproponować leczenie rewaskularyzacyjne.

Stworzenie odpowiedniego algorytmu diagnostycznego, zapobiegającego wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych we wczesnym oraz późnym okresie po przeszczepieniu nerki, mogłoby przynieść szereg istotnych klinicznie i rokowniczo korzyści dla tej populacji pacjentów. Celem pracy jest przedstawienie praktycznego podejścia do oceny układu krążenia u przyszłych biorców nerki.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 2, 99–108

Słowa kluczowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, koronarografia, przeszczepienie nerki

Piśmiennictwo

1. Karthikeyan V., Ananthasubramaniam K. Coronary Risk Assessment and Management Options in Chronic Kidney Disease Patients Prior to Kidney Transplantation. Curr. Cardiol. Rev. 2009; 5: 177–186.
2. Pita-Fernández S., Pértega-Díaz S., Valdés-Cañedo F. i wsp. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores:study protocol. BMC Cardiovasc. Dis. 2011; 11: 2.
3. Soveri I., Holdaas H., Jardine A. i wsp. Renal transplant dysfunction — importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. Nephrol. Dial. Transpl. 2006; 21: 2282–2289.
4. Aalten J., Hoogeveen E.K., Roodnat J.I. i wsp. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. European Society for Organ Transplantation 2008; 21: 985–991.
5. Gillis K.A., Patel R.K., Jardine A.G. Cardiovascular complications after transplantation: Treatment options in solid organ recipients. Transpl. Rev. 2014; 28: 47–55.
6. Aull-Watschinger S., Konstantin H. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney transplantation. Nephrol. Dial. Transpl. 2008; 23: 1429–1435.
7. Liefeldt L., Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. Transpl. Int. 2010; 23: 1191–1204.
8. Dębska-Ślizień A., Lizakowski S., Wołyniec W. Renal Transplantation in Dialysis Patients With the History of Coronary Artery Bypass Grafting and Cardiac Valve Replacement. Transplant. Proc. 2007; 39: 45–50.
9. Lentine K.L., Brennan D.C. Incidence and Predictors of Myocardial Infarction after Kidney Transplantation. J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 16: 496–506.
10. Kasiske B.L., Maclean J.R. Acute Myocardial Infarction and Kidney Transplantation. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 900–907.
11. McQuarrie E.P., Fellström B.C., Holdaas H., Jardine A.G. Cardiovascular disease in renal transplant recipients. Journal of Renal Care 2010; 36: 136–145.
12. Januszko-Giergielewicz B., Dębska-Ślizień A., Górny J. i wsp. Dobutamine stress echocardiography in the diagnosis of asymptomatic ischemic heart disease in patients with chronic kidney disease — review of literature and single-center experience. Transplant. Proc. 2015; 47: 295–303.
13. Komorowska-Jagielska K., Heleniak Z., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. Assessment of cardiovascular risk during peritransplant period in renal transplant recipients. Transplant. Proc. 2014; 46: 724–728.
14. Małyszko J., Małyszko J. Choroby układu sercowo-naczyniowego u osób kwalifikowanych do przeszczepienia nerki. Forum Transplantologiczne 2013; 1: 7–11.
15. Stoumpos S., Jardine A.G., Mark P.B. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. ESOT 2015; 28: 10–21.
16. 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.
17. Kaszuba-Wojtachnio E., Franek E. Cukrzyca u chorych po przeszczepieniu narządów. Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1: 179–183.
18. Romagnoli J., Citterio F., Nanni G. i wsp. Incidence of post-transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients immunosuppressed with sirolimus in combination with cyclosporine. Transplant. Proc. 2006; 38: 1034–1036.
19. Laurés A.S., Gómez E., Baltar J., Alvarez-Grande J. Risk factors for cardiovascular disease during the first 2 years after renal transplantation. Transplant. Proc. 2005; 37: 3778–3781.
20. Januszko-Giergielewicz B., Dębska-Ślizień A., Górny J., Gromadziński L., Kubiak M., Rutkowski B. Patofizjologia bezobjawowej choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek — fakty i hipotezy. Nefrologia i Dializoterapia Polska 2011; 3.
21. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. i wsp.; HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study Kidney Int. 2004; 65: 2380–2389.
22. Mamcarz A. Test wysiłkowy w diagnostyce niedokrwienia. W: Dłużniewski M. (red.). Choroba niedokrwienna serca. Akcydens, Warszawa 1998: 111–124.
23. Yamada S., Ishii H., Takahashii H. i wsp. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in and-stage renal disease patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 1793–1798.
24. Reis G., Marcovitz P.A., Leichtman A.B. i wsp. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. Am. J. Cardiol. 1995; 75: 707–710.
25. Gerhart M.K., Seiler S., Grün O.S., Rogacev K.S., Fliser D., Heine G.H. Indices of systemic atherosclerosis are superior to ultrasound resistance indices for prediction of allograft survival. Nephrol. Dial. Transplant. 2010; 25: 1294–1300.
26. Manske C.L., Wilson R.F., Wang Y., Thomas W. Atherosclerotic vascular complication in diabetic transplant candidates. Am. J. Kidney Dis. 1997; 29: 601–607.
27. 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.
28. Lentine K.L, Costa S.P., Weir M.R. i wsp. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation Endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. Circulation 2012; 126: 617–663.