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

HIPERTENZIJA U BOLESNIKA S BUBREŽNIM TRANSPLANTATOM

HYPERTENSION IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANTATION

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

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

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

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

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

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

hipertenzije primijenjena je u 22% bolesnika, dva antihipertenziva primalo je 52%, a tri i više 25% bolesnika. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka postignute su kod 78% bolesnika. Iz dobivenih rezultata vidimo da se arterijska hipertenzija u bolesnika s bubrežnim transplantatom javlja u velikom broju i to već tijekom prve godine nakon transplantacije.

Descriptors: Kidney transplantation – adverse effects; Hypertension – etiology, drug therapy, epidemiology

Summary. Hypertension frequently occurs in patients with renal transplant. The aim of the present study was to determine the incidence, time of occurrence and hypertension severity following transplantation. A total of 78 patients (37 women and 41 men) mean age 49.9±12 years were included in the study. The post-transplant period amounted from 6 to 168 months. Prior to transplantation, hypertension was registered in14 patients (17.9%). Following transplantation hypertension was registered in 59 (75.6%). During the first post-transplant year hypertension occurred in 79% of patients, while in the period of one to three years in 13.5% and in 6.7% of patients with transplant performed three or more years earlier. Hypertension responsive to only one drug was found in 22%, and to two or more drugs in 25% of patients. The satisfactory blood pressure values were obtained in 78% of patients. The study reveals that hypertension in the majority of renal transplant patients develops during the first post-transplant year.

Liječ Vjesn 2006;128:378–380

Arterijska hipertenzija javlja se u velikom postotku bolesnika s transplantatom bubrega i drugih solidnih organa. Prema različitim radovima javlja se u 50% pa čak i do 90% bolesnika nakon transplantacije bubrega.[1–3] Osim tradicionalnih faktora rizika od razvoja hipertenzije jedan od najvažnijih uzroka su imunosupresivni lijekovi. Od drugih faktora mogući je uzrok stenoza arterije bubrežnog transplantata, starija dob davatelja, te smanjena funkcija transplantata.

Od imunosupresivnih lijekova važnu ulogu u posttransplantacijskoj hipertenziji imaju glukokortikoidi i kalcineurinski inhibitori. Sintetski glukokortikoidi imaju minimalnu mineralokortikoidnu aktivnost, ali ipak izazivaju retenciju natrija i vode.[4] Kalcineurinski inhibitori izazivaju bubrežnu vazokonstrikciju, retenciju natrija i povećanu aktivnost simpatikusa. Oni također djeluju na povećanu produkciju endotelina koji je potentni vazokonstriktor, dok supresijski djeluju na produkciju dušikova oksida koji je vazodilatator endotelnih stanica.[5]

Stenoza arterije renalis transplantata javlja se u 12–23% bolesnika.[6] Visoka dob davatelja, kao i aterosklerotske promjene na bubrežnom transplantatu mogu biti jedan od uzroka pojave hipertenzije nakon transplantacije.[2]

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti bolesnika na dijalizi, kao i u bolesnika s bubrežnim transplantatom.[7,8] Hipertenzija je jedan od glavnih čimbenika rizika od kardiovaskularnih zbivanja uz pretransplantacijsku kardiovaskularnu bolest, dijabetes, hiperlipidemiju i debljinu. Uz to važni su još pušenje, sistemske upale, infekcije, hiperhomocistinemija, oksidativni stres i narušena bubrežna funkcija i proteinurija.[9–11]

Cilj rada bio je analizirati učestalost hipertenzije u bolesnika s bubrežnim transplantatom, povezanost hipertenzije s debljinom, vrijeme pojave hipertenzije u odnosu na transplantaciju te težinu hipertenzije.

Ispitanici i metode

U ispitivanje je bilo uključeno 78 bolesnika, 37 žena i 41 muškarac koji su transplantirani u KBC-u Rijeka. Prosječna životna dob ispitanika bila je 49,9±12 godina. Vrijeme proteklo od transplantacije bilo je 6 do 168 mjeseci. Prosječno vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije bilo je 31±30 mjeseci. Pet bolesnika liječilo se peritonealnom dijalizom, 71 bolesnik hemodijalizom, a kod dvoje bolesnika učinjena je preemtivna transplantacija. Osnovnu bubrežnu bolest ispitanika prikazuje tablica 1. U devet bolesnika učinjena je transplantacija od živog davatelja, a u 69 bolesnika transplantacija od umrle osobe. Prosječni indeks tjelesne mase (body mass index – BMI) prije transplantacije bio je 23,1±3,5 kg/m^2. Kod žena BMI bio je 22,5±4,9 kg/m^2, a kod muškaraca 23,9±3,4 kg/m^2.

Tablica 1. *Uzroci bubrežnog zatajenja*
Table 1. *Causes of end-stage renal failure*

Osnovna bubrežna bolest/ Underlying kidney disease	Broj bolesnika (%)/ Number of patients
Glomerulonefritis/Glomerulonephritis	42 (53,9%)
Pijelonefritis/Pyelonephritis	14 (17,9%)
Policistična bolest bubrega /Polycystic kidney disease	10 (12,8%)
Dijabetes/Diabetes	6 (7,7%)
Ostalo/Other	6 (7,7%)
Ukupno/Total	78

Od imunosupresivne terapije: trojnu terapiju primalo je 56 bolesnika. Od toga kombinaciju kortikosteroida, ciklosporina i mikofenolatmofetila primalo je 40 bolesnika, a kombinaciju kortikosteroida, ciklosporina i azatioprina primalo je 16 bolesnika. Dvojnu terapiju imao je 21 bolesnik, od toga kombinaciju kortikosteroida i ciklosporina 10 bolesnika te kombinaciju kortikosteroida i mikofenolatmofetila devet bolesnika, a dva bolesnika kombinaciju azatioprina i kortikosteroida. Samo jedan bolesnik bio je na monoterapiji (kortikosteroid).

Vrijednosti serumskog kreatinina do 120 μmol/l imalo je 58 bolesnika (74,4%), a vrijednosti veće od 120 μmol/l (raspon: 129 do 489 μmol/l) imalo je 20 bolesnika (25,6%).

Krvni tlak viši od 140/90 mmHg, odnosno uzimanje antihipertenzivnih lijekova uzeti su kao kriterij za definiciju arterijske hipertenzije. Tlak je mjeren živinim tlakomjerom u sjedećem položaju u dva navrata i izračunana je srednja vrijednost.

U svih bolesnika standardnim biokemijskim metodama praćeni su uobičajeni pokazatelji (krvna slika, urea, kreatinin, kalij, natrij) u evaluaciji bolesnika nakon transplantacije bubrega.

Rezultati

Od ukupnog broja analiziranih bolesnika njih 14 (17,9%) imalo je hipertenziju prije transplantacije, osam muškaraca i šest žena. Nakon transplantacije hipertenzija se razvila u 59 bolesnika (75,6%), 29 muškaraca i 30 žena.

Tijekom prve godine nakon transplantacije bubrega hipertenzija se pojavila kod 47 bolesnika (79,7%). U periodu od jedne do tri godine hipertenzija se pojavila kod osam bo-

Tablica 2. *Antihipertenzivna terapija*
Table 2. *Antihypertensive therapy*

	Broj bolesnika (%) Number of patients
Monoterapija/Monotherapy	13 (22%)
ACE-inhibitor	7
Blokator kalcijskih kanala/ Calcium channel blocker	6
β-blokator/Beta blocker	1
Dvojna terapija/Dual therapy	31 (52,5%)
AT1-blokator+blokator kalcijskih kanala/ AT1 blocker+calcium channel blocker	13
ACE-inhibitor+blokator kalcijskih kanala/ ACE inhibitor+calcium channel blocker	6
ACE-inhibitor+β-blokator/ ACE inhibitor+beta blocker	5
AT1-blokator+β-blokator/ AT1 blocker+beta blocker	5
ACE-inhibitor+diuretik/ACE inhibitor+diuretic	2
Trojna terapija i više/ Therapy with three or more drugs	15 (25,5%)

lesnika (13,6%). Tri i više godina nakon od transplantacije hipertenzija se pojavila kod četiri bolesnika (6,7%).

Ovisno o osnovnoj bubrežnoj bolesti, u bolesnika s glomerulonefritisom, hipertenzija se razvila u 29 (69%) bolesnika, a u onih u kojih je osnovna bubrežna bolest bila pijelonefritis u devet bolesnika (64%).

Nakon transplantacije prosječni BMI bio je 24,4±5,6 kg/m^2, kod žena 25,5±5,4 kg/m^2, kod muškaraca 25,7±3,7kg/m^2. Nakon transplantacije porast indeksa tjelesne mase nije bio statistički značajan. Svi bolesnici s BMI većim od 25 kg/m^2 imali su hipertenziju.

U 13 bolesnika (22%) hipertenziju je bilo dostatno tretirati jednim lijekom. Terapija s dva antihipertenziva uvedena je u 31 bolesnika (52%). Terapiju s tri i više antihipertenziva primalo je 15 bolesnika (25%). Od monoterapije najčešće su bolesnici uzimali inhibitor konvertaze angiotenzina I (ACE-inhibitor), sedam bolesnika. Kod kombinacije dvaju lijekova najčešća je bila kombinacija blokatora angiotenzinskih receptora (blokatori AT1-receptora) i blokatora kalcijskih kanala (13 bolesnika) (tablica 2). Trojna terapija najčešće je uključivala kombinaciju beta-blokatora (β-blokatori), blokatora kalcijskih kanala, te blokator AT1-receptora, odnosno ACE-inhibitor.

U grupi bolesnika s kreatininom višim od 120 μmol/l (20 bolesnika) hipertenziju je imalo njih 17.

Od analiziranih bolesnika vrijednosti krvnog tlaka niže od 140/90 mmHg imalo je 78% bolesnika.

Rasprava i zaključci

Iz dobivenih rezultata vidljivo je da se arterijska hipertenzija javlja u vrlo velikom postotku bolesnika nakon transplantacije bubrega (79%), kao što su pokazali i drugi brojni radovi.[1,2,3] Za razliku od toga tijekom dijalize hipertenziju je imalo samo njih 17,9%. Prema različitim radovima hipertenzija u bolesnika na dijalizi javlja se u znatno većem postotku pa čak i do 90%.[12] Glavni uzrok hipertenzije na dijalizi je retencija vode i natrija u interdijalitičkom periodu.[13] Ovako niski udio bolesnika s hipertenzijom na dijalizi najvjerojatnije se može objasniti time što su to probrani bolesnici, oni koji su bili na »listi čekanja«. Ti su bolesnici mlađe životne dobi u usporedbi s prosječnom dijalitičkom populacijom, boljeg su kardiovaskularnog statusa i jače su motivirani za liječenje dijalizom. Hipertenzija se javila u oba spola podjednako.

U najvećem postotku hipertenzija se javila već tijekom prve godine nakon transplantacije bubrega. Mali broj bolesnika dobio je hipertenziju dvije odnosno tri godine nakon transplantacije.

Poznato je da nakon transplantacije dolazi do povećanja tjelesne težine.[10] Kod analiziranih bolesnika došlo je do povećanja BMI nakon transplantacije, ali se nije radilo o statistički značajnim vrijednostima. Svi bolesnici s BMI većim od 25 imali su hipertenziju. Debljina je poznati rizik kako od kardiovaskularnih zbivanja tako i od ugrožene funkcije transplantata.[7,8,10]

Više od polovice (52%) bolesnika imao je dvojnu terapiju, dok je tri i više lijekova za regulaciju arterijske hipertenzije primalo 25% bolesnika. U monoterapiji najčešće upotrebljavani lijek bio je ACE-inhibitor, odnosno blokator kalcijskih kanala. Najčešća kombinacija u dvojnoj terapiji bio je AT1-blokator i blokator kalcijskih kanala. Svakako da su osim težine hipertenzije u odabiru terapije kod bolesnika bitne i popratne bolesti. Mnogi od njih su prije transplantacije ili neposredno nakon transplantacije bubrega imali dijagnosticiranu kardiovakskularnu bolest (koronarna bolest, hipertrofija lijeve klijetke), dijabetes, debljinu, dislipidemiju. Te su bolesti važan faktor u odabiru antihipertenzivnog lijeka, odnosno kombinaciji lijekova.[14]

Bolesnici s narušenom funkcijom transplantata u većini slučajeva imaju arterijsku hipertenziju,[1] što su pokazali i ovi rezultati.

Krvni tlak niži od 140/90 mmHg postiglo je 78% bolesnika. Bolesnici s bubrežnim transplantatom su visoko rizični bolesnici, kako zbog svoje osnovne bolesti tako i zbog velikog broja popratnih bolesti. Bilo bi poželjno da imaju krvni tlak niži od 130/80 mmHg.

LITERATURA

1. *Opelz G, Wujciak T, Ritz E.* Association of chronic kidney graft failure with recipients blood pressure. Kidney Int 1998;53:217–22.
2. *Ducloux D, Motte G, Kribs M i sur.* Hypertension in renal transplantation; donor and recipient factor. Clin Nephrol 2002;57:409–13.
3. *Chew-Wong A, Alberu-Gomez J, Abasta-Jimenez M, Marquez-Diaz F, Correa-Rotter R.* Systemic hypertension after kidney transplantation: associated risk factors and influence on graft survival. Gac Med Mex 2005;141:461–7.
4. *Whitword JA.* Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. Kidney Int 1987;31:1213–24.
5. *Oriji GK, Keiser HR.* Nitric oxide in cyclosporine A – induced hypertension: role of protein kinase C. Am J Hypertens 1999;12:1091–7.
6. *Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J.* Renal artery stenosis in kidney transplant. Am J Kidney Dis 1998;31:142–8.
7. *Meler-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B.* Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. Am J Transplant 2004;4:1662–8.
8. *Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agoda LY, Port FK.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int 2000;57:307–13.
9. *El-Amm JM, Haririan A, Crook ED.* The effects of blood pressure and lipid control on kidney allograft outcome. Am J Cardiovasc Drugs 2006;6:1–7.
10. *Jindal RM, Zawada ET.* Obesity and kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2004;43:943–52.
11. *Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isabel NM.* Impact of obesity on renal transplantat outcomes. Nephrology 2005; 10:405–13.
12. *Santos SFF, Peixoto AJ.* Hypertension in dialysis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;15:299–304.
13. *D'Amico M, Locatelli F.* Hypertension in dialysis patents: patophysiology and treatment. J Nephrol 2002;15:438–45.
14. *Park JM, Luan FL.* Management of hypertension in solid-organ transplantation. Progr. Transplant 2005;15:17–22.