

Marcin Adamczak, Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Leki immunosupresyjne a nadciśnienie tętnicze

Immunosuppressive drugs and arterial hypertension

Summary

Immunosuppressive treatment is currently broadly used in different areas of medicine. However immunosuppressive drugs have numerous different side effects. One of them is arterial hypertension. Immunosuppressive drugs with hypertensive properties are calcineurin inhibitors (cyclosporine A and tacrolimus) and glucocorticoids. In the present paper hypertensinogenic properties of these drugs are described, as well as methods of prevention and treatment hypertension caused by these drugs.

key words: arterial hypertension, immunosuppressive drugs, cyclosporine A, tacrolimus, glucocorticoids

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 4, pages 263–268.

tory kalcyneuryny (cyklosporyna A i takrolimus) oraz glukokortykosteroidy. Celem artykułu jest przedstawienie mechanizmów hipertensynogenego działania tych leków, jak również metod zapobiegania i leczenia nadciśnienia tętniczego wywołanego ich stosowaniem.

Hipertensynogenne właściwości inhibitorów kalcyneuryny

Wprowadzenie do leczenia inhibitorów kalcyneuryny było przełomem w leczeniu immunosupresyjnym. W transplantologii leki te pozwoliły w sposób istotny zmniejszyć ryzyko ostrego odrzucania przeszczepionego narządu. Inhibitory kalcyneuryny wykazują jednak wiele działań niepożądanych. Jednym z nich jest nadciśnienie tętnicze. Uważa się, że cyklosporyna A (CsA) wykazuje silniejsze działanie hipertensynogenne w porównaniu z takrolimusem (Tac) [1, 2]. U zdrowych ochotników CsA stosowana przez dwa tygodnie prowadziła do wzrostu średniego ciśnienia tętniczego z 93 do 108 mm Hg [3]. W odróżnieniu od CsA stosowanie Tac u zdrowych ochotników przez dwa tygodnie nie wywierało działania hipertensynogenego [3]. Ponadto w licznych badaniach klinicznych stwierdzono również, że zarówno u chorych po przeszczepieniu wątroby, jak i nerki rzadziej dochodzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego, gdy są leczeni Tac w porównaniu z leczonymi CsA [4–6].

Większość badań nad hipertensynogenymi właściwościami inhibitorów kalcyneuryny przeprowadzono z CsA. Wyniki ostatnio przeprowadzonej metaanalizy 17 badań (w których stosowano CsA u zdrowych ochotników, chorych na łuszczycę, reumatoidalne zapalenie stawów, astmę oskrzelową, pierwotną żółciową marskość wątroby, atopowe zapalenie skóry, stwardnienie rozsiane oraz u biorców

Wstęp

Leczenie immunosupresyjne jest obecnie powszechnie stosowane w wielu dyscyplinach medycyny, między innymi takich jak choroby wewnętrzne, transplantologia, alergologia, dermatologia, neurologia i okulistyka. Mechanizmy działania poszczególnych leków immunosupresyjnych są zróżnicowane, a ich farmakokinetyka i farmakodynamika bardzo zmienna i wymagająca monitorowania stężenia leku we krwi. Ze stosowaniem poszczególnych leków immunosupresyjnych wiąże się jednak liczne i zróżnicowane działania niepożądane. Jednym z nich jest nadciśnienie tętnicze. Lekami immunosupresyjnymi o właściwościach hipertensynogenych są inhibi-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
SUM w Katowicach
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel.: (32) 255 26 95, faks: (32) 255 37 26
e-mail: madamczak1@op.pl



Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

przeszczepu nerki) analizującej wpływ CsA na ciśnienie tętnicze potwierdzają, że stosowanie tego leku podwyższa ciśnienie tętnicze. Wielkość wzrostu ciśnienia tętniczego zależy od dawki CsA. Stosowanie CsA w małych dawkach — 1–4 mg/kg/dobę prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg. Natomiast stosowanie tego leku w dużych dawkach — powyżej 10 mg/kg/dobę, prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego o 11 mm Hg [7]. Następstwem tego jest obserwowane po wprowadzeniu CsA do leczenia zwiększenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego u chorych zarówno po przeszczepieniu narządów (np. u biorców szpiku kostnego wzrost z 5–10% do 33–60%), jak i u chorych na schorzenia autoimmunologiczne [8].

Podczas stosowania CsA do wzrostu ciśnienia tętniczego dochodzi już w pierwszych dniach leczenia [9]. Obserwuje się również niewystępowanie fizjologicznego nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego [10]. Ze względu na nefrotoksyczne właściwości CsA często nadciśnieniu tętniczemu towarzyszy upośledzenie czynności wydalniczej nerek [11]. Cyklosporyna A powoduje również występowanie innych czynników ryzyka chorób układu krążenia: hiperlipidemii [12], hiperurykemii [13] i hiperglikemii [14]. Charakterystykę nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych CsA przedstawiono w tabeli I.

Patogeneza nadciśnienia tętniczego po zastosowaniu CsA jest złożona (tab. II). Dominującym mechanizmem wydaje się skurcz naczyń krwionośnych [15] spowodowany zarówno nasileniem syntezy endoteliny 1 i tromboksanu A_2 , zmniejszeniem syntezy prostacykliny i tlenku azotu, jak i zwiększeniem aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [4, 16, 17]. Jak wykazano między innymi u dzieci z zespołem nerczycowym, CsA pobudza wydzielanie reniny w nerkach [19, 20], zwiększa również pośrednio aktywność układu RAA poprzez naczyniokurczący wpływ na naczynia doprowadzające kłębuszka nerkowego, prowadzący do niedokrwienia śródmiąższu nerek [21]. Kolejnym, stwierdzonym ostatnio u zdrowych ochotników, mechanizmem hipertensynogenego działania CsA jest pobudzenie aktywności współczulnego układu nerwowego [22].

Cyklosporyna A wpływa niekorzystnie na czynność nerek, prowadząc poprzez skurcz naczyń doprowadzających kłębuszka nerkowego do niedokrwienia śródmiąższu nerki i nasilenia reabsorpcji sodu w cewkach nerkowych [23, 24]. Następstwem wzrostu reabsorpcji sodu w nerkach jest hiperwolemia. Innym mechanizmem prowadzącym do hiperwolemii jest, jak to ostatnio stwierdzono w przypadku Tac, pobudzenie czynności kotransportera sodowo-chlorkowego w cewkach dalszych nefronu [25].

Tabela I. Charakterystyka nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych cyklosporyną A

Table I. Hypertension characteristics in patients treated with cyclosporine A

Wzrost ciśnienia tętniczego już w pierwszych dniach leczenia
Niewystępowanie fizjologicznego nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego
Nasilenie nerkowej reabsorpcji sodu prowadzące do retencji sodu i hiperwolemii
Współwystępowanie upośledzonej czynności wydalniczej nerek
Współistnienie innych czynników ryzyka powikłań chorób układu krążenia: hiperlipidemii, hiperurykemii i hiperglikemii

Tabela II. Mechanizmy hipertensynogenego działania cyklosporyny A

Table II. Hypertensinogenic properties of cyclosporine A

Skurcz naczyń krwionośnych
— nasilenie syntezy endoteliny 1 i tromboksanu A_2
— zmniejszenie syntezy prostacykliny i tlenku azotu
— nasilenie naczyniokurczącego działania angiotensyny II
Pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron
— bezpośrednio przez zwiększenie wydzielania reniny w nerkach
— pośrednio poprzez naczyniokurczący wpływ na naczynia doprowadzające kłębuszka nerkowego
Pobudzenie aktywności współczulnego układu nerwowego
Niekorzystny wpływ na czynność nerek (nasilenie reabsorpcji sodu w cewkach nerkowych prowadzące do hiperwolemii)

Zapobieganie i leczenie nadciśnienia tętniczego wywołanego inhibitorami kalcyneuryny

Jak to wykazano u chorych po przeszczepieniu nerki zaprzestanie podawania CsA prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Johnson i wsp. poddali badaniu 525 chorych 3 miesiące po przeszczepieniu nerki leczonych CsA z sirolimusem i glukokortykosteroidem [26]. U połowy chorych zaprzestano leczenia CsA. Chorzy ci w 12. miesiącu po przeszczepieniu nerki charakteryzowali się mniejszą liczbą stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych oraz niższym zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym w porównaniu z chorymi, u których kontynuowano leczenie CsA (odpowiednio: 134 v. 140 mm Hg; $p < 0,01$ i 81 v. 79 mm Hg; $p < 0,05$). Wyniki innego badania przeprowadzonego również u chorych po przeszczepieniu nerki potwierdziły tę obserwację [27]. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że jak wykazano między innymi w badaniu CAESAR zaprzestanie leczenia CsA zwiększa ryzyko ostrego odrzucania nerki [28]. Z tego powodu bardziej bezpieczne wydaje się zastosowanie jedynie modyfikacji leczenia immunosupresyjnego polegającej na zmniejszeniu o połowę dawki CsA. W jednym z badań przeprowadzonym u chorych będących dłużej niż rok po przeszczepieniu nerki leczonych CsA, mykofenolanem mofetilu i glukokortykosteroidem, zmniejszenie o 50% dawki CsA prowadziło do obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego z 142 do 136 mm Hg ($p = 0,04$) [29]. Wyniki innego badania przeprowadzonego również u chorych po przeszczepieniu nerki potwierdziły efekt przeciwnadciśnieniowy takiego zmniejszenia dawki CsA [30].

U chorych, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze pod wpływem CsA, można zmodyfikować leczenie immunosupresyjne, zastępując CsA innym inhibitorem kalcyneuryny o mniej zaznaczonych właściwościach hipertensyngennych. Jak wykazano u chorych po przeszczepieniu nerki, taka modyfikacja leczenia immunosupresyjnego prowadziła do obniżenia zarówno skurczowego (z 144 do 138 mm Hg; $p < 0,01$), jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (z 84 do 80 mm Hg; $p < 0,01$) [31]. Wyniki innego badania przeprowadzonego również u chorych po przeszczepieniu nerki potwierdziły efekt przeciwnadciśnieniowy takiej modyfikacji leczenia immunosupresyjnego [32].

W leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego inhibitorami kalcyneuryny należy stosować ogólne zasady leczenia nefarmakologicznego i leki przeciwnadciśnieniowe. Ponieważ dominującym mecha-

nizmem hipertensyngennego działania CsA i Tac wydaje się być skurcz naczyń krwionośnych uważa się, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego inhibitorami kalcyneuryny należy pierwszej kolejności stosować leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia [1, 2]. Wyniki licznych badań u chorych po przeszczepieniu nerki wskazują, że te leki równie skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u chorych z nadciśnieniem tętniczym wywołanym inhibitorami kalcyneuryny, jak i chronią przed ich nefrotoksycznością [33–35].

Hipertensyngenne właściwości glukokortykosteroidów

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z typowych objawów nadmiaru glukokortykosteroidów w organizmie. Wyniki metaanalizy 34 badań (obejmującej 5637 chorych), w których u chorych po przeszczepieniu nerki zaprzestano podawania glukokortykosteroidów lub w ogóle nie leczono glukokortykosteroidami, potwierdzają, że glukokortykosteroidy są związane z większym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego u tych chorych [36]. Szacuje się, że około 15% przypadków nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu nerki jest związane z podawaniem glukokortykosteroidów [37].

Hipertensyngenne właściwości glukokortykosteroidów wynikają zarówno z pobudzeniem receptorów mineralokortykosteroidowych (co prowadzi do retencji sodu i wody), jak i z pobudzeniem receptorów glukokortykosteroidowych [38–40]. Pobudzenie tych ostatnich w komórkach mięśni gładkich wywołuje bezpośrednie działanie naczyniokurczące [40]. Pozostałe mechanizmy hipertensyngenne działania glukokortykosteroidów przedstawiono w tabeli III.

Zapobieganie i leczenie nadciśnienia tętniczego wywołanego glukokortykosteroidami

W zapobieganiu nadciśnienia tętniczego wywołanego glukokortykosteroidami należy pamiętać, że wzrost ciśnienia zależy od dawki stosowanego leku. Glukokortykosteroidy w małych dawkach (poniżej 10 mg prednizonu na dzień) nie powodują wzrostu ciśnienia tętniczego [36]. Jakkolwiek zaprzestanie podawania glukokortykosteroidów może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego, to często te leki są niezbędnym składnikiem leczenia immunosupresyjnego. W niektórych badaniach stwierdzono, że cał-

Tabela III. Mechanizmy hipertensyogennego działania glukokortykosteroidów
Table III. Hypertensinogenic properties of glucocorticosteroids

Nasilenie nerkowej reabsorpcji sodu prowadzące do retencji sodu i wody (pobudzenie receptorów mineralokortykosteroidowych)
Bezpośrednie działanie naczyniokurczące (pobudzenie receptorów glukokortykosteroidowych w komórkach mięśni gładkich)
Zwiększenie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron
Zmniejszenie syntezy prostacykliny i tlenku azotu
Zwiększenie wrażliwości naczyń krwionośnych na czynniki naczyniokurczące (m.in. angiotensynę II, aminy katecholowe)

kowe zaprzestanie leczenia glukokortykosteroidami u chorych po przeszczepieniu nerki zwiększa jednak ryzyko ostrego odrzucania tego narządu [36, 41]. W leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego tymi lekami należy stosować ogólne zasady leczenia nefarmakologicznego i leki przeciwnadciśnieniowe z głównych klas. Jakkolwiek nie przeprowadzono odpowiednich badań w tym zakresie, to uwzględniając mechanizm ich działania, celowe wydaje się stosowanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego glukokortykosteroidami [38, 39].

Czy stosowanie cyklosporyny i glukokortykosteroidów w ciąży może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego u potomstwa?

W wielu sytuacjach klinicznych zachodzi potrzeba kontynuowania leczenia immunosupresyjnego w ciąży. Konieczność jego stosowania może być związana z negatywnym wpływem tych leków na rozwój płodu i dalsze losy potomstwa. Niekorzystne warunki w życiu płodowym mogą prowadzić do rozwoju w wieku dorosłym między innymi nadciśnienia tętniczego.

Doyle i wsp., badając ciśnienie tętnicze u dzieci w wieku 14 lat urodzonych przedwcześnie, stwierdzili, że ekspozycja *in utero* na glukokortykosteroidy podwyższa ciśnienie tętnicze [42]. Ostatnio Słabiak-Błaż i wsp. przeprowadzili doświadczenie na zwierzętach, którego celem była ocena wpływu narażenia szczurów na CsA w trakcie życia płodowego na ciśnienie tętnicze w późniejszym wieku. W badaniu tym stwierdzono, mierząc ciśnienie tętnicze w 7. i 11. tygodniu życia, że CsA podawana ciężarnym samicom szczura prowadzi do wzrostu ciśnienia u ich potomstwa [43]. Wyniki obserwacji klinicznej Doyle i wsp. jak i opisanego powyżej doświadczenia na zwierzętach sugerują, że leczenie zarówno gluko-

kortykosteroidami, jak i CsA w ciąży może być przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego u potomstwa.

Podsumowanie

Inhibitory kalcyneuryny i glukokortykosteroidy są lekami immunosupresyjnymi o właściwościach hipertensyogennych. Spośród mechanizmów hipertensyogennego działania inhibitorów kalcyneuryny dominujący jest skurcz naczyń krwionośnych. W leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego tymi lekami w pierwszej kolejności należy stosować leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia. Wydaje się, że w badaniach nad nowymi protokołami immunosupresyjnymi należy uwzględnić również potencjalne właściwości hipertensyogenne stosowanych leków. Jak wykazały wyniki ostatnich badań, taki wpływ może się ujawnić w wyniku narażenia na działanie tych leków w okresie życia płodowego.

Streszczenie

Leczenie immunosupresyjne jest obecnie powszechnie stosowane w wielu dyscyplinach medycyny. Ze stosowaniem leków immunosupresyjnych wiążą się jednak liczne i zróżnicowane działania niepożądane. Jednym z nich jest nadciśnienie tętnicze. Lekami immunosupresyjnymi o właściwościach hipertensyogennych są inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A i takrolimus) oraz glukokortykosteroidy. W artykule omówiono mechanizmy hipertensyogenne działania tych leków, jak również metody zapobiegania i leczenia nadciśnienia tętniczego wywołanego tymi lekami.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leki immunosupresyjne, cyklosporyna, takrolimus, glukokortykosteroidy

Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 4, strony 263–268.

Piśmiennictwo:

1. Wadei H.M., Textor S.C. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2010; 24: 105–120.
2. Ponticelli C., Cucchiari D., Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 2011; 24: 523–533.
3. Klein I.H., Abrahams A., van Ede T., Hené R.J., Koomans H.A., Ligtenberg G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002; 73: 732–736.
4. Textor S.C., Burnett J.C. Jr, Romero J.C. i wsp. Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK506 after liver transplantation. *Kidney Int.* 1995; 47: 1426–1433.
5. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741–746.
6. Vincenti F., Jensik S.C., Filo R.S., Miller J., Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775–782.
7. Robert N., Wong G.W., Wright J.M. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD007893.
8. Cífková R., Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2283–2285.
9. Textor S.C., Taler S.J., Canzanello V.J., Schwartz L., Augustine J.E. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2000; 6: 521–530.
10. Taler S.J., Textor S.C., Canzanello V.J., Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf.* 1999; 20: 437–449.
11. Naesens M., Kuypers D.R., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 481–508.
12. Kockx M., Jessup W., Kritharides L. Cyclosporin A and atherosclerosis-cellular pathways in atherogenesis. *Pharmacol. Ther.* 2010; 128: 106–118.
13. Kanbay M., Akcay A., Huddam B., Usluogullari C.A., Arat Z., Ozdemir F.N., Haberal M. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3119–3120.
14. Jindal R.M., Sidner R.A., Milgrom M.L. Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf.* 1997; 16: 242–257.
15. Textor S.C., Canzanello V.J., Taler S.J. i wsp. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69: 1182–1193.
16. Textor S.C., Wilson D.J., Lerman A. i wsp. Renal hemodynamics, urinary eicosanoids, and endothelin after liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 74–80.
17. Kon V., Sugiura M., Inagami T., Harvie B.R., Ichikawa I., Hoover R.L. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int.* 1990; 37: 1487–1491.
18. Hortelano S., Castilla M., Torres A.M., Tejedor A., Boscá L. Potentiation by nitric oxide of cyclosporin A and FK506-induced apoptosis in renal proximal tubule cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 2315–2323.
19. Kurtz A., Della Bruna R., Kühn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int.* 1988; 33: 947–953.
20. Iijima K., Hamahira K., Kobayashi A., Nakamura H., Yoshikawa N. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 2265–2271.
21. Ruster C., Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2985–2991.
22. Klein I.H., Abrahams A.C., van Ede T., Oey P.L., Ligtenberg G., Blankestijn P.J. Differential effects of acute and sustained cyclosporine and tacrolimus on sympathetic nerve activity. *J. Hypertens.* 2010; 28: 1928–1934.
23. Ciresi D.L., Lloyd M.A., Sandberg S.M., Heublein D.M., Edwards B.S. The sodium retaining effects of cyclosporine. *Kidney Int.* 1992; 41: 1599–1605.
24. Canzanello V.J., Textor S.C., Taler S.J. i wsp. Renal sodium handling with cyclosporin A and FK506 after orthotopic liver transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 5: 1910–1917.
25. Furstenberg A., Walsh S.B., Howie A., Unwin J. Calcineurin-inhibitor induced hypertension, hyperkalemia and metabolic acidosis is caused by overactivity of sodium chloride cotransporter. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 406 (streszczenie).
26. Johnson R.W., Kreis H., Oberbauer R., Brattström C., Claesson K., Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001; 72: 777–786.
27. Schnuelle P., van der Heide J.H., Tegzess A. i wsp. Open randomized trial comparing early withdrawal of either cyclosporine or mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients initially treated with a triple drug regimen. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 536–543.
28. Ekberg H., Grinyó J., Nashan B. i wsp. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 560–570.
29. Pascual M., Curtis J., Delmonico F.L. i wsp. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1501–1505.
30. Wong W., Tolkoff-Rubin N., Delmonico F.L. i wsp. Analysis of the cardiovascular risk profile in stable kidney transplant recipients after 50% cyclosporine reduction. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 341–348.
31. Artz M.A., Boots J.M., Ligtenberg G. i wsp. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1880–1888.
32. Ligtenberg G., Hené R.J., Blankestijn P.J., Koomans H.A. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 368–373.
33. Textor S.C., Schwartz L., Wilson D.J. i wsp. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine-associated hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 1220–1224.
34. Madsen J.K., Sørensen S.S., Hansen H.E., Pedersen E.B. The effect of felodipine on renal function and blood pressure in cyclosporin-treated renal transplant recipients during the first three months after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2327–2334.
35. Chanard J., Toupance O., Lavaud S., Hurault de Ligny B., Bernaud C., Moulin B. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2147–2153.
36. Knight S.R., Morris P.J. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010; 89: 1–14.
37. Veenstra D.L., Best J.H., Hornberger J., Sullivan S.D., Hricik D.E. Incidence and long-term cost of steroid-related

- side effects after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 829–839.
38. Cicala M.V., Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (supl. 1): 44–49.
39. Magiakou M.A., Smyrnaki P., Chrousos G.P. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 20: 467–482.
40. Goodwin J.E., Zhang J., Geller D.S. A critical role for vascular smooth muscle in acute glucocorticoid-induced hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1291–1299.
41. Vincenti F., Schena F.P., Paraskevas S., Hauser I.A., Walker R.G., Grinyo J. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 307–316.
42. Doyle L.W., Ford G.W., Davis N.M., Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin. Sci. (Lond.)* 2000; 98: 137–142.
43. Słabiak-Błaż N., Adamczak M., Ritz E., Wiecek A. Effect of cyclosporine A administration in pregnant rats on blood pressure in their offspring. *J. Hypertens.* 2011; 29 (e-Supplement A): e46.