

Katarzyna Ślubowska, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Instytut Transplantologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców przeszczepu nerki

## Cardiovascular risk factors in renal transplant recipients

### ABSTRACT

Renal transplantation is the optimal treatment modality for most patients with end-stage renal failure — it extends the survival and improves the quality of life compared with continued dialysis therapy. However, patients after renal transplantation are still more susceptible to cardiovascular diseases than the general population. Cardiovascular complications are the primary cause of death in patients after renal transplantation. This is related to the fact that these patients have many risk factors. They include,

among others, the so called “traditional” risk factors, typical of the general population, as well as “non-traditional” risk factors, characteristic of patients with kidney diseases and additionally given immunosuppression. What is vital is early identification of the risk factors and the prevention and treatment of cardiovascular complications. This article outlines the most important cardiovascular risk factors in renal transplant recipients.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 4, 241–248

**Key words:** renal transplantation, cardiovascular risk factors

### WSTĘP

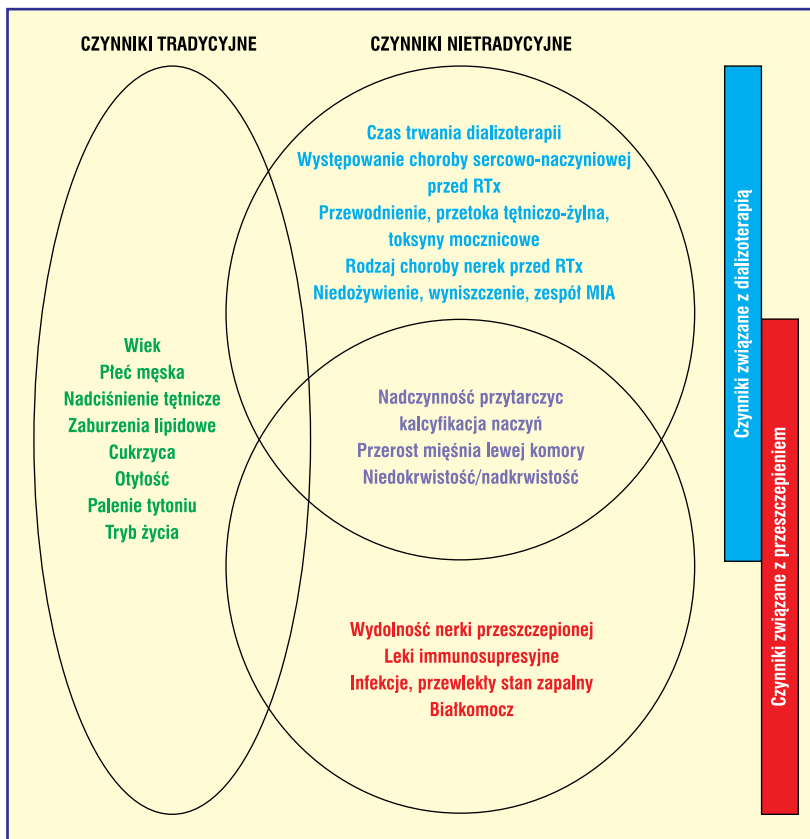
Powikłania sercowo-naczyniowe są wiodącą przyczyną zgonów u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Lista czynników ryzyka jest długa — obejmuje tak zwane czynniki „nie-tradycyjne”, charakterystyczne dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i poddanych immunosupresji, oraz „tradycyjne”, typowe dla populacji ogólnej. Szczegółowo przedstawiono je na rycinie 1. Czynniki te nakładają się na siebie oraz kumulują w miarę trwania choroby nerek, powodując szybszy niż w populacji ogólnej rozwój zmian w układzie krążenia — między innymi przerost mięśnia sercowego, niewydolność serca, zmiany w naczyniach dużego i małego kalibru. W konsekwencji prowadzi to do wystąpienia takich zdarzeń jak zawał serca czy udar mózgu, będących główną przyczyną zgonów u biorców nerki. W niniejszym artykule omówiono wybrane czynniki ryzyka.

### CZYNNIKI PRZENIESIONE Z OKRESU DIALIZOTERAPII

Jednym z najważniejszych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u biorców przeszczepu nerki jest występowanie schorzeń układu krążenia jeszcze przed transplantacją. Pacjenci poddani dializoterapii są narażeni na wiele niekorzystnych czynników, takich jak toksyny mocznicowe, wtórna nadczynność przytarczyc, niedokrwistość, zaburzenia białkowe, lipidowe, ciągłe lub epizodyczne przewodnienie, obecność przetoki tętniczo-żylniej itp., co skutkuje nadmiernym obciążeniem układu krążenia, przerostem mięśnia sercowego, kalcyfikacją naczyń, przyspieszonym rozwojem miażdżycy — wszystko to manifestuje się znacznie częściej niż w populacji ogólnej występowaniem chorób układu krążenia. Ryzyko ich rozwoju jest tym większe, im dłużej pacjent pozostaje dializowany, nieza-

▶▶ Czynniki te nakładają się na siebie oraz kumulują w miarę trwania choroby nerek, powodując szybszy niż w populacji ogólnej rozwój zmian w układzie krążenia ◀◀

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik  
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa  
tel.: 22 502 12 32, faks: 22 502 21 26  
e-mail: kslub@wp.pl,  
magdalena.durlik@wum.edu.pl



Rycina 1. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. MIA (*malnutrition, inflammation, arteriosclerosis*) — niedożywienie, zapalenie, miażdżycza

Dla pacjenta optymalne byłoby przeszczepienie wyprzedzające dializoterapię, co w Polsce jest nadal zbyt rzadkie.

**Czynność nerki przeszczepionej.** W populacji ogólnej udowodniono, że każde stadium przewlekłej choroby nerek sprzyja rozwojowi chorób układu krążenia. Obniżony współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) jest niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych — spadek GFR o 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych o 6–10% [2, 3]. Większość pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie dożywa terapii nerkozastępczej, gdyż umiera z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przeszczepienie nerki istotnie poprawia rokowanie pacjentów dializowanych, jednak nie wyrównuje go do takiego rokowania jak w populacji ogólnej. Chorzy po przeszczepieniu nerki to ciągle chorzy z przewlekłą chorobą nerek — ponad 70% biorców nerki jest w III–V stadium przewlekłej choroby nerek niezależnie od czasu po transplantacji. Badania populacji osób po przeszczepieniu nerki potwierdzają wpływ niewydolności przeszczepu na ryzyko rozwoju chorób układu krążenia [4–6]. Dokładając zatem wszelkich starań o utrzymanie prawidłowej czynności nerki przeszczepionej, należy walczyć nie tylko o jak najdłuższe przeżycie przeszczepu, lecz także o jak najdłuższe przeżycie biorcy.

**Białkomocz.** Dobowa utrata białka przez zdrowe nerki nie przekracza 250 mg, w tym nie więcej jak 30 mg albumin. Białkomocz patologiczny jest przede wszystkim objawem uszkodzenia nerek. Ale wskazuje się też jego rolę w prognozowaniu incydentów sercowo-naczyniowych, nie tylko w populacji ogólnej, lecz wśród osób po przeszczepieniu nerki. W populacji ogólnej przeprowadzono wiele badań oceniających związek białkomoczu z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Autorzy z Australii podjęli się przeprowadzenia metaanalizy 26 badań z udziałem prawie 170 tys. osób, wśród których stwierdzono ponad 7100 zdarzeń wieńcowych (w tym 27% śmiertelnych). Okazało się, że białkomocz (całkowita utrata białka > 300 mg/d.) był związany z prawie 50-procentowym wzrostem ryzyka rozwoju choroby wieńcowej po uwzględnieniu tzw. klasycznych czynników ryzyka, a makroalbuminuria (utrata albumin > 300 mg/d.) zwiększała ponad 2-krotnie ryzyko choroby wieńcowej [7].

U osób po przeszczepieniu nerki białkomocz występuje u około 20–40% biorców [8, 9]. Może być wywołany wieloma czynnikami, takimi

▶▶ **Ogromne znaczenie mają prawidłowa kwalifikacja biorców do przeszczepienia, rozpoznawanie i odpowiednie leczenie tych chorób przed zabiegiem transplantacji** ◀◀

▶▶ **Każdy pacjent z rozpoznaną chorobą wieńcową, po 60. roku życia, z cukrzycą, z miażdżycą, z nieprawidłowymi wynikami badań EKG lub z echo serca powinien mieć wykonaną koronarografię i odbyć konsultację kardiologa, a w zależności od wyników powinien być odpowiednio leczony** ◀◀

leżnie od rodzaju dializoterapii. Choroby układu krążenia stanowią u osób dializowanych 40–60% przyczyn wszystkich zgonów. Zatem ogromne znaczenie mają prawidłowa kwalifikacja biorców do przeszczepienia, rozpoznawanie i odpowiednie leczenie tych chorób przed zabiegiem transplantacji. I tak, zgodnie z *Zasadami Kwalifikacji i Zgłoszenia Chorego do Krajowej Listy Osób Oczekujących na Przeszczepienie Nerki* (zamieszczonymi na stronie Poltransplantu), każdy pacjent kwalifikowany do przeszczepienia nerki w Polsce powinien mieć wykonane EKG, rentgen klatki piersiowej, echo serca, badanie dna oka, USG doppler tętnic biodrowych. Ponadto każdy pacjent z rozpoznaną chorobą wieńcową, po 60. roku życia, z cukrzycą, z miażdżycą, z nieprawidłowymi wynikami badań EKG lub z echo serca powinien mieć wykonaną koronarografię i odbyć konsultację kardiologa, a w zależności od wyników powinien być odpowiednio leczony (angioplastyka, stentowanie tętnic wieńcowych lub leczenie kardiochirurgiczne). Każdy pacjent z objawami neurologicznymi lub nasiloną miażdżycą powinien mieć wykonane USG doppler tętnic szyjnych [1].

jak ostre odrzucanie, niedokrwienie, przewlekła dysfunkcja przeszczepu, starszy wiek dawcy, kłębuszkowe zapalenie nerek *de novo* po przeszczepieniu lub przetrwałe uszkodzenie nerek własnych z okresu przed RTx. Niezależnie od przyczyny w populacji osób po przeszczepieniu nerki białkomocz również jest związany z powikłaniami sercowo-naczyniowymi oraz śmiertelnością [10–12]. Roodnat i wsp. [13] wykazali 2-krotne zwiększenie ryzyka zgonu z czynnym przeszczepem w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki z białkomoczem w porównaniu z chorymi bez białkomoczem. Dziesięcioletnie ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u osób po przeszczepieniu nerki wynosi prawie 40% (u pacjentów z białkomoczem) i 21% (u pacjentów bez białkomoczem) ( $p < 0,001$ ) [9]. W leczeniu białkomoczu stosuje się leki objawowe — inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) i/lub antagonistów receptora angiotensyny II, ale przede wszystkim poszukuje się jego przyczyn i je zwalcza.

**Leki immunosupresyjne.** Stosowanie immunosupresji jest niezbędne do osiągnięcia stanu immunotolerancji na allogeniczny przeszczep, co zapobiega jego odrzucaniu. Obecnie stosowane w Polsce leki immunosupresyjne obejmują: glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus), inhibitory proliferacji limfocytów (mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu, azatiopryna), inhibitory białka mTOR (sirolimus, ewerolimus), przeciwciała przeciwko limfocytom T poliklonalne (ATG, tymoglobulina) lub monoklonalne — przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi IL-2 (bazyliksymab). Aby zapewnić podstawową immunosupresję, najczęściej stosuje się 3 leki jednocześnie — podstawę stanowią glikokortykosteroidy, a pozostałe dwa dobierane są z następujących: inhibitor kalcyneuryny, lek antyproliferacyjny (najczęściej mykofenolan mofetylu lub mykofenolan sodu, rzadziej azatiopryna), inhibitor białka mTOR. Schemat trójlekowy zakłada zapewnienie odpowiedniej ochrony przeciwko ostremu i przewlekłemu odrzucaniu, a jednocześnie jego celem jest minimalizowanie dawek jego poszczególnych składników, tak by ograniczyć ich działania niepożądane. Niestety wachlarz działań niepożądanych jest bardzo szeroki. Szczególnie wpływają one na występowanie licznych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, sprzyjają infekcjom i nowotworom, mają też niekorzystny wpływ na rozwój przewlekłej dysfunkcji przeszczepu

i gorszej jego czynności. Glikokortykosteroidy wpływają na rozwój chorób układu krążenia poprzez wywoływanie dysfunkcji śródbłonna i przyspieszanie miażdżycy, rozwój nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Efekt ten nasilają inhibitory kalcyneuryny, które niekorzystnie wpływają na układ krążenia, wywołując nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Ponadto inhibitory te są nefrotoksyczne — pogarszając czynność przeszczepu, również w ten sposób przyczyniają się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Z kolei inhibitory proliferacji limfocytów często wywołują niedokrwistość, która sprzyja przerostowi mięśnia sercowego. Podstawowym działaniem niepożądanym inhibitorów białka mTOR jest hiperlipidemia i mielosupresja. Mogą być one również nefrotoksyczne, choć w mniejszym stopniu niż inhibitory kalcyneuryny.

Optymalizacja leczenia immunosupresyjnego do momentu, kiedy będą dostępne leki pozbawione tak wielu działań niepożądanych, polega na znalezieniu — indywidualnie dla każdego pacjenta — równowagi między skutecznością a bezpieczeństwem.

**Nadciśnienie tętnicze.** Po przeszczepieniu nerki zalecane wartości według *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) ciśnienia skurczowego powinny być nie większe niż 130 mm Hg i rozkurczowego — nie większe niż 80 mm Hg w pomiarach metodą Korotkova, niezależnie od występowania białkomoczu [14]. Częstość nadciśnienia tętniczego zdefiniowanego jako RR powinna wynosić co najmniej 140/90 mm Hg i/lub stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych w obserwacjach osób po przeszczepieniu nerki waha się między 50–90% [15–17]. W patogenezie bierze udział wiele czynników: między innymi nadciśnienie przetrwałe z okresu przed przeszczepieniem, wiek, otyłość, choroba nerek własnych, nadciśnienie przeniesione z nerką dawcy, opóźniona czynność przeszczepu, epizody ostrego odrzucania, przewlekła dysfunkcja przeszczepu, terapia glikokortykosteroidami i inhibitorami kalcyneuryny, zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej. Postuluje się, że największe znaczenie w rozwoju nadciśnienia po transplantacji nerki mają nadciśnienie przetrwałe z okresu przed przeszczepieniem oraz terapia inhibitorami kalcyneuryny. Zanim zaczęto stosować cyklosporynę, nadciśnienie tętnicze stwierdzano u nie więcej niż 50–60% osób po RTx [18, 19]. Inhibitory kalcyneuryny — poprzez

▶▶ Optymalizacja leczenia polega na znalezieniu równowagi między skutecznością a bezpieczeństwem ◀◀

stymulację układu współczulnego, a także przez wpływ na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) — wywołują skurcz tętniczki doprowadzającej, ponadto biorą udział w hamowaniu uwalniania czynników wywołujących wazodylatację, takich jak prostaglandyny czy tlenek azotu, a stymulują uwalnianie wazokonstryktorów, takich jak adenozyzna, tromboksan A2, endotelina-1.

Udowodniono, że nadciśnienie tętnicze w populacji biorców nerek jest niezależnym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych [20], a także późniejszej utraty przeszczepu [21]. Dlatego też odpowiednia kontrola ciśnienia tętniczego jest jednym z kluczowych czynników w redukcji ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wydłużaniu życia biorcy i przeszczepu. W leczeniu zaleca się indywidualizację terapii, dopuszczając stosowanie preparatów ze wszystkich grup leków hipotensyjnych, z uwzględnieniem ich działań niepożądanych. Szczególną grupę stanowią pacjenci z białkomoczem powyżej 1 g/dobę, u których w pierwszej kolejności wskazane jest stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) [22]. Najlepszym narzędziem weryfikującym skuteczność leczenia jest całodobowy ambulatoryjny pomiar ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), w którym wartości, przy których rozpoznaje się nadciśnienie, to co najmniej 130 mm Hg i/lub co najmniej 80 mm Hg dla pomiarów z całej doby, a także nie mniej niż 135 mm Hg i/lub nie mniej niż 85 mm Hg dla pomiarów w ciągu dnia oraz co najmniej 120 mm Hg i/lub co najmniej 70 mm Hg w ciągu nocy [23]. Jednak ze względu na ograniczenia w dostępności ABPM nie jest stosowany rutynowo i rezerwuje się go raczej dla chorych z chwiejnym, ciężkim lub opornym nadciśnieniem, u których trudno ustalić odpowiednie leczenie. Dlatego też w praktyce zaleca się wykonywanie pomiarów podczas każdej wizyty kontrolnej oraz prowadzenie przez pacjentów dzienniczek samo-kontroli.

**Cukrzyca.** Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) cukrzyca, która pojawia się po raz pierwszy po przeszczepieniu, to cukrzyca potransplantacyjna (NODAT, *new onset diabetes after transplantation*). Kryteria umożliwiające jej rozpoznanie są takie same jak kryteria cukrzycy w populacji ogólnej: 2-krotne stwierdzenie glikemii na czczo nie mniejsze niż 126 mg/dl lub glikemii przygodnej co naj-

mniej 200 mg/dl przy towarzyszących objawach klinicznych (poliuria, polidypsja, utrata masy ciała itp.) lub stwierdzenie glikemii co najmniej 200 mg/dl w doustnym teście obciążenia glukozą. Częstość występowania NODAT sięga 10–30% u osób przyjmujących glikokortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny w czasie pierwszego roku po przeszczepieniu (maksimum przypada na pierwsze 3 miesiące po transplantacji). Wiadomo, że ryzyko wystąpienia NODAT rośnie również w późniejszym okresie.

Ocena stężenia glukozy we krwi powinna być wykonywana co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie po RTx, następnie co 3 miesiące w czasie pierwszego roku, a później co roku, a także u wszystkich chorych rozpoczynających terapię glikokortykosteroidami, inhibitorami kalcyneuryny lub inhibitorami białka mTOR, a także przy zwiększaniu dawek tych leków [22]. Warto zaznaczyć, że oznaczenie stężenia HbA<sub>1c</sub> we krwi jest przydatne jedynie u osób bez niedokrwistości.

Patogeneza cukrzycy potransplantacyjnej nie jest dokładnie poznana. Zakłada się istnienie wielu czynników wpływających na wystąpienie choroby, takich jak leki immunosupresyjne (głównie glikokortykosteroidy i takrolimus), otyłość, podeszły wiek, wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, epizody ostrego odrzucania. Inhibitory kalcyneuryny mogą oddziaływać na komórki beta wysp trzustkowych, zmniejszać sekrecję insuliny i ten sposób wywoływać rozwój cukrzycy [24].

Cukrzyca, niezależnie od jej typu i przyczyn, jest u osób po RTx ważnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zgonów oraz niewydolności przeszczepu. Nie udowodniono jednak, aby zbyt intensywne leczenie cukrzycy, z utrzymywaniem HbA<sub>1c</sub> poniżej 6,5% w populacji ogólnej przyniosło więcej korzyści niż leczenie standardowe, wręcz przeciwnie — tak intensywne leczenie wiązało się z większą liczbą zgonów [25]. Brakuje dużych randomizowanych badań porównawczych oceniających intensywność leczenia i jego skutki u chorych po przeszczepieniu nerki. Zgodnie z KDIGO zaleca się utrzymywanie HbA<sub>1c</sub> między 7% a 7,5% i unikanie intensywnego leczenia mającego na celu uzyskanie HbA<sub>1c</sub> poniżej 6%. W leczeniu stosuje się insuliny lub dostępne leki przeciwcukrzycowe z uwzględnieniem ich działań niepożądanych oraz przeciwwskazań — zwłaszcza wydolności nerki przeszczepionej. Najbardziej

►► Zaleca się utrzymywanie HbA<sub>1c</sub> między 7% a 7,5% i unikanie intensywnego leczenia mającego na celu uzyskanie HbA<sub>1c</sub> poniżej 6% ◀◀

optymalnym leczeniem cukrzycy typu 1 jest jednoczesowe przeszczepienie nerki i trzustki. U wybranych chorych z cukrzycą wskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego jako profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych [22].

**Zaburzenia lipidowe.** Dyslipidemia to stan, w którym stężenia lipidów w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane (różnią się one w poszczególnych populacjach chorych). U osób po RTx zaburzenia lipidowe są częstym zjawiskiem, w czasie pierwszego roku od RTx obserwuje się je u ponad 50% osób. Wytyczne KDIGO nakazują oznaczanie pełnego profilu lipidowego u wszystkich chorych po RTx w ciągu 2–3 miesięcy od zabiegu, a następnie co najmniej raz w roku, a także po każdej zmianie leków lub w innych okolicznościach mogących wywołać zaburzenia lipidowe. Konieczność monitorowania lipidów podyktowana jest oczywistym faktem, że zaburzenia lipidowe to silny i udowodniony czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, co udokumentowano głównie odnośnie do cholesterolu frakcji LDL (LDL-C). U chorych po przeszczepieniu nerki należy najpierw wykonać badania pod kątem ciężkiej hipertriglicerydemii ( $\geq 500$  mg/dl) i ewentualnie ją w pierwszej kolejności leczyć. Jeśli zostanie wykluczona, to wtedy w celu terapeutycznym pozostaje LDL-C — zalecane jest utrzymanie wartości poniżej 100 mg/dl. W przypadku gdy LDL-C wynosi poniżej 100 mg/dl, a triglicerydy — powyżej 200 mg/dl i nie-HDL-cholesterol (nie-HDL-C) jest wyższy niż 130 mg/dl, należy w pierwszej kolejności dążyć do zmniejszenia nie-HDL-C do wartości poniżej 130 mg/dl. Wynik stężenia nie-HDL-C, który zbiorczo mierzy znane frakcje „złego cholesterolu” (LDL-C, VLDL, Lp(a), IDL), oblicza się, odejmując od całkowitego cholesterolu „dobry” cholesterol frakcji HDL (HDL-C): nie-HDL-C = cholesterol całkowity – HDL-C. Aby uzyskać obniżenie nie-HDL-C stosuje się leczenie jak przy wysokich LDL-C. W zaleceniach KDIGO jako priorytet podaje się leczenie ciężkiej hipertriglicerydemii ( $\geq 500$  mg/dl), udowodniono bowiem, że nieleczone może wywołać ostre zapalenie trzustki.

W leczeniu, oprócz diety, stosuje się uznane w populacji ogólnej leki hipolipemizujące w dawkach dostosowanych do wydolności nerki, z uwzględnieniem ich działań niepożądanych i interakcji z lekami immunosupresyjnymi. Konieczna może być też modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. Szczególnie

niekorzystny wpływ na profil lipidowy mają glikokortykosteroidy, inhibitory białka mTOR i cyklosporyna A. Należy również poszukiwać wtórnych przyczyn zaburzeń lipidowych, takich jak białkomocz, ostre odrzucanie, niewydolność przeszczepu, niedoczynność tarczycy, choroby wątroby itp. W wytycznych KDIGO nie określono, jakie powinny być wartości docelowe stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów, jednak wyraźnie podano, że chorych po przeszczepieniu nerki należy traktować jak chorych podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego zgodnie z wytycznymi europejskimi dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych warto za wartość docelową cholesterolu całkowitego przyjąć mniejszą niż 175 mg/dl, dla triglicerydów zaś — poniżej 150 mg/dl, a cholesterolu frakcji HDL powyżej 40 mg/dl u mężczyzn i powyżej 50 mg/dl u kobiet. Warto też zawsze obliczyć stężenie wspomnianego już nie-HDL-C.

#### **Przerost mięśnia lewej komory serca.**

Przerost mięśnia sercowego (LVH, *left ventricular hypertrophy*) jest to zwiększenie jego całkowitej masy w stosunku do powierzchni ciała. Rozwija się najczęściej w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe (jak w nadciśnieniu tętniczym czy u osób z czynną przetoką tętniczo-żylną) i/lub w efekcie działania innych czynników, takich jak katecholaminy, angiotensyna II, aldosteron, czynniki wzrostu, współistniejące choroby (m.in. niedokrwistość), leki, wysiłek fizyczny (np. sport wyczynowy). Przerost mięśnia sercowego może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu, niewydolność serca, nagły zgon. Przerost mięśnia lewej komory serca rozpoznaje się przede wszystkim na podstawie echokardiografii, choć pomocne mogą być EKG i rentgen klatki piersiowej.

Przerost mięśnia lewej komory serca występuje u około 74% osób ze schyłkową niewydolnością nerek, rozpoczynających terapię nerkozastępczą [26]. Głównymi czynnikami predysponującymi do LVH w tej grupie chorych są między innymi: wiek, niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, przewodnienie, czynna przetoka tętniczo-żylna, czas trwania dializ. Po przeszczepieniu nerki u części chorych dochodzi do regresji przerostu, jednak w dotychczasowych badaniach nie wykazano jednoznacznie wpływu przeszczepienia nerki na zahamowanie przerostu mięśnia lewej komory [27, 28]. Podkreśla się, że istotne są: wiek ba-

▶▶ U chorych po przeszczepieniu nerki należy najpierw wykonać badania pod kątem ciężkiej hipertriglicerydemii ( $\geq 500$  mg/dl) ◀◀

▶▶ LDL-C — zalecane jest utrzymanie wartości poniżej 100 mg/dl. W przypadku gdy LDL-C wynosi poniżej 100 mg/dl, a triglicerydy — powyżej 200 mg/dl i nie-HDL-cholesterol (nie-HDL-C) jest wyższy niż 130 mg/dl, należy w pierwszej kolejności dążyć do zmniejszenia nie-HDL-C do wartości poniżej 130 mg/dl ◀◀

danych, wyjściowa masa lewej komory, stopień niedokrwistości, ciężkość nadciśnienia tętniczego, stopień wydolności przeszczepu, czas trwania dializ, obecność przetoki tętniczo-żylniej, współwystępowanie cukrzycy, stosowanie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II (blokada systemu RAA), czynniki genetyczne (szczególnie związanych z układem RAA), a także stosowana immunosupresja (glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, sirolimus).

W populacji osób po przeszczepieniu nerki, podobnie jak w populacji ogólnej, udowodniono, że przerost mięśnia lewej komory jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca i zgonu [29]. Dlatego szczególnie ważne jest jego wczesne wykrycie, zdiagnozowanie czynników go wywołujących i leczenie, by zapobiec dalszym powikłaniom sercowo-naczyniowym.

**Niedokrwistość.** Niedokrwistość po przeszczepieniu nerki według KDIGO rozpoznaje się wtedy, gdy stężenie hemoglobiny wynosi poniżej 12 g/dl u kobiet lub mniej niż 13 g/dl u mężczyzn. W populacji ogólnej anemia jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, nasila już istniejące choroby serca i naczyń obwodowych, powoduje niedotlenienie narządów, charakteryzuje się objawami, takimi jak osłabienie, spadek tolerancji wysiłku, duszności, bóle w klatce piersiowej, zaburzenia pamięci, uwagi, koncentracji i innymi. U osób po przeszczepieniu nerki obraz czerwonokrwinkowy morfologii krwi jest uwarunkowany różnymi czynnikami, we wczesnym okresie znaczenie mają: stopień niedokrwistości sprzed transplantacji, utrata krwi w czasie zabiegu przeszczepienia (mniejsze znaczenie), zaprzestanie podawania preparatów stymulujących erytropoezę, opóźniona czynność przeszczepu, natomiast w odległym okresie do anemii mogą prowadzić przede wszystkim: niezadowalająca czynność przeszczepu, (epizody ostrego odrzucania, zmiany przewlekłe), hemoliza (polekowa, poinfekcyjna, inna), infekcje pogarszające czynność nerki lub wpływające na szpik, leki hamujące szpik (immunosupresyjne antyproliferacyjne, inhibitory ACE, antagoniści receptora AT2), niedobory żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12, nowotwory. Dlatego też niedokrwistość stwierdza się u 20–38,6% chorych po transplantacji nerki [30–32]. Istotne jest aktywne poszukiwanie przyczyn anemii i ich leczenie, a w wypadku upośledzonej czynności przeszczepu — podawanie preparatów erytropoetyny.

**Otyłość.** Zgodnie z definicją WHO jest to choroba przewlekła charakteryzująca się nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>. Choroba prowadzi do pogorszenia jakości życia, niepełnosprawności i zwiększonego ryzyka przedwczesnego zgonu. Powikłania otyłości to między innymi insulinooporność, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca, obturacyjny bezdech senny, glomerulopatie i niewydolność nerek, kamica żółciowa, choroba zwyrodnieniowa stawów, powikłania hormonalne (zaburzenia miesiączkowania, hirsutyzm, ginekomastia), nowotwory (jelita grubego, pęcherzyka żółciowego, rak sutka i endometrium, rak gruczołu krokowego), zaburzenia depresyjne.

U osób po przeszczepieniu nerki — oprócz oceny BMI — zalecany jest także pomiar obwodu talii jako badanie uzupełniające i oceniające występowanie otyłości trzewnej. Problem otyłości dotyczy pacjentów po przeszczepieniu nerki w podobnym stopniu jak populacji ogólnej, ale do jej wystąpienia przyczyniają się dodatkowo leki immunosupresyjne, szczególnie glikokortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny. Udowodniono silny niezależny wpływ zwiększonego wskaźnika BMI na wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych po przeszczepieniu nerki oraz krótszy czas przeżycia pacjentów i przeszczepów. Dlatego też wspomaganie pacjentów w utrzymaniu prawidłowej masy ciała jest jednym z priorytetów w opiece nad pacjentem po przeszczepieniu nerki. Zaleca się leczenie dietetyczne i zmianę stylu życia, nie powinno się stosować żadnych leków „odchudzających”, w wybranych przypadkach wskazane jest leczenie bariatryczne.

**Palenie tytoniu.** Według badania *Global Adult Tobacco Survey Poland 2009–2010* przeprowadzonego w Polsce pod nadzorem Ministerstwa Zdrowia dla WHO 33% dorosłych mężczyzn i 21% dorosłych kobiet, a ogółem 27% osób dorosłych (8,7 miliona Polaków) codziennie pali tytoń, a dodatkowo około 3,3% mężczyzn i 3,3% kobiet pali tytoń okazjonalnie [33]. Po przeszczepieniu nerki okazuje się, że część palaczy rzuca nałóg, jednak nadal około 25–30% nie przestaje palić [34].

Palenie tytoniu pod wieloma względami ma szkodliwy wpływ na organizm. W populacji ogólnej dowiedziono, że nikotyzm zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu krążenia, chorób płuc i pojawienia się nowotworów, co prowadzi do przedwczesnego zgonu. Podobnie

jest u osób po przeszczepieniu nerki. Kasiske i wsp. [35] w populacji 1334 chorych po przeszczepieniu nerki dowiedli, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów, niewydolności przeszczepu i śmiertelność. W innej populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki udowodniono, że palenie 3–4-krotnie zwiększa ryzyko ostrych zespołów sercowych we wczesnym okresie od transplantacji [36].

Dlatego konieczne są: ciągła edukacja pacjentów, uświadamianie im zagrożeń, jakie niesie ze sobą nałóg palenia tytoniu, zachęcanie do zerwania z nim i pomoc w osiągnięciu tego celu. Warto kierować pacjentów do specjalistycznych poradni leczenia uzależnienia od tytoniu.

## STRESZCZENIE

Przeszczepienie nerki u większości pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest najkorzystniejszą formą leczenia nerkozastępczego — udowodniono, że wydłuża życie i poprawia jego komfort w porównaniu z dializoterapią. Jednak w porównaniu z populacją ogólną biorcy nerek są bardziej narażeni na choroby układu krążenia. Główną przyczyną zgonów w tej grupie są powikłania sercowo-naczyniowe, co wiąże się z występowaniem wielu czynników ryzyka. Do czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u biorców przeszczepu nerki zalicza się

## PODSUMOWANIE

Pacjenci po przeszczepieniu nerki są pacjentami wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Aby to ryzyko zminimalizować konieczne jest wczesne aktywne wykrywanie czynników prowadzących do rozwoju chorób układu krążenia i stosowanie skutecznej terapii. Niezbędne są regularne okresowe zróżnicowane badania oceniające układ krążenia. Istotna jest ścisła współpraca między lekarzem a pacjentem, niebagatelne znaczenie ma również edukowanie pacjentów i uświadamianie zagrożeń związanych z niewystarczającą kontrolą poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

tw. czynniki „tradycyjne” — dobrze znane, typowe dla populacji ogólnej, a także „nietradycyjne” — charakterystyczne dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i dodatkowo poddanych immunosupresji. Wczesna identyfikacja poszczególnych czynników ryzyka i odpowiednie ich leczenie są kluczowe w zapobieganiu rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych. W niniejszej pracy omówiono najważniejsze czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców przeszczepu nerki.

**Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 4, 241–248**

**Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego**

1. Lewandowska D. i wsp. Zasadami Kwalifikacji i Zgłoszenia Chorego do Krajowej Listy Osób Oczekujących na Przeszczepienie Nerki. <http://www.poltransplant.org.pl/alokacja.html>.
2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. i wsp. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
3. Rahman M., Brown C.D., Coresh J. i wsp. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 969–976.
4. Fellstrom B., Jardine A.G., Soveri I. i wsp. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation Trial. *Transplantation* 2005; 79: 1160–1163.
5. Meier-Kriesche H.U., Baliga R., Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1291–1295.
6. Forsythe J.L. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. *Transplantation* 2001; 72: 16–19.
7. Perkovic V., Verdon C., Ninomiya T. i wsp. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Plos Medicine* 2008; 10: 1486–1495.
8. 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): iii47–51.
9. Fernandez-Fresnedo G., Escallada R., Rodrigo E. i wsp. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002; 73: 1345–1348.
10. Reichel H., Zeier M., Ritz E. Proteinuria after renal transplantation: pathogenesis and management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 301–305.
11. McLaren A.J., Fuggle S.V., Welsh K.I. i wsp. Chronic allograft failure in human renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. *Ann. Surg.* 2000; 232: 98–103.
12. Halimi J.M., Matthias B., Al-Najjar A. i wsp. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 2775–2781.
13. Roodnat J.I., Mulder P.G., Rischen-Vos J. i wsp. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438–444.

**Piśmiennictwo**

14. Blood pressure management in kidney transplant recipients (CKD T). *Kidney International Supplements* 2012; 2: 370–371.
15. Ojo A.O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603–611.
16. Kasiske B.L., Anjum S., Shah R. i wsp. Hypertension after kidney transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 1071–1081.
17. Opelz G., Zeier M., Laux G. i wsp. 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.
18. First M.R., Neylan J.F., Rocher L.L., Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 4 (supl. 1): 30–36.
19. Curtis J.J. Cyclosporine and posttransplant hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2 (supl. 12): S243–245.
20. Opelz G., Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2725–2731.
21. Opelz G., Wujciak T., Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int.* 1998; 53: 217–222.
22. Transplant Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (supl. 3): 1–157.
23. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/13/eurheartj.eht151.full.pdf+html>.
24. Ajabnoor M.A., El-Naggar M.M., Elyat A.A. i wsp. Functional and morphological study of cultured pancreatic islets treated with cyclosporine. *Life Sci.* 2007; 80: 345–355.
25. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
26. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. i wsp. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.
27. Ferreira S.R., Moises V.A., Tavares A. i wsp. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1 year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation* 2002; 74: 1580–1587.
28. Hernandez D., Gonzalez A., Rufino M. i wsp. Time-dependent changes in cardiac growth after kidney transplantation: the impact of pre-dialysis ventricular mass. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 2678–2685.
29. Rigatto C., Foley R., Jeffery J. i wsp. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 462–468.
30. Saito S., Fuiwara T., Sakagami K. i wsp. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc.* 1998; 30: 3025–3026
31. Yorgin P.D., Scandling J.D., Belson A. i wsp. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 429–435.
32. Vanrenterghem Y., Ponticell C., Morales J.M. i wsp. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey (TRESAM). *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 835–845.
33. [http://www.who.int/tobacco/surveillance/en\\_tfi\\_gats\\_poland\\_report\\_2010.pdf](http://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_poland_report_2010.pdf).
34. Yavuz A., Tuncer M., Gurkan A. i wsp. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004; 36: 108–110.
35. Kasiske B.L., Klinger D. Cigarette Smoking in Renal Transplant Recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 753–759.
36. Chuang P., Gibney E.M., Chan L., Ho P.M., Parikh C.R. Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36: 1387–1391.