

Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Nadciśnienie tętnicze stwierdzane jest u około 70-90% pacjentów po transplantacji nerki i należy do głównych nieimmunologicznych czynników bezpośrednio wpływających na przeżycie zarówno graftu, jak i pacjenta. Na rozwój nadciśnienia tętniczego w tej populacji wpływają nie tylko tradycyjne czynniki ryzyka, ale również czynniki zależne od biorcy, dawcy, przebiegu okresu po-transplantacyjnego oraz od rodzaju stosowanej immunosupresji. Leczenie farmakologiczne powinno być indywidualizowane a wybór leków powinien uwzględniać jego wpływ na obecne u chorego czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące uszkodzenia narządowe, obecność innych chorób towarzyszących, wiek i płeć chorego, potencjalne działania niepożądane leków, koszt leczenia oraz możliwości finansowe pacjenta. Brać należy również pod uwagę potencjalny wpływ leków na funkcję nerki przeszczepionej oraz możliwe interakcje z lekami immunosupresyjnymi. W niniejszej pracy omówiono złożoną patogenезę nadciśnienia po przeszczepieniu nerki oraz zasady jego leczenia farmakologicznego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 35-41)

Hypertension pharmacotherapy in kidney transplant recipients

The prevalence of hypertension in renal transplant recipients is 70-90%. Hypertension is very essential non-immune factor which affects on the survival of graft and patient. The development of hypertension is associated with traditional risk factors. Additionally, the type of organ donor, complications after renal transplantation and type of immunosuppressive regimen influence on the incidence of hypertension among RTRs. Therefore, the pharmacological treatment must be individualized. Moreover, not only cardiovascular, comorbidities, but also potential side effects, drug interactions, cost of treatment and the patient's financial abilities should be considered during administration of hypotensive therapy in RTRs. This article discusses the problem of hypertension pathogenesis after renal transplantation and the rules of pharmacological treatment in this population.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 35-41)

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych powikłań po przeszczepieniu nerki i dotyczy według różnych badań około 70-90% populacji biorców. W badaniach retrospektywnych przeprowadzonych w gdańskim ośrodku transplantacyjnym nadciśnienie tętnicze definiowane jako $\geq 140/90$ mmHg lub obecność leczenia hipotensyjnego stwierdzono aż u 95% wszystkich biorców nerki będących pod kontrolą ambulatoryjną [1]. Podwyższone ciśnienie tętnicze jest istotnym nieimmunologicznym czynnikiem ryzyka wpływającym na przeżycie zarówno biorcy nerki jak i samego przeszczepu. W jednym z dużych badań kohortowych obejmującym swym zasięgiem 1666 biorców nerki, wykazano, że wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mmHg jest związany z 5% zwiększeniem ryzyka utraty przeszczepu i śmierci pacjenta [2]. Nieprawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego po przeszczepie pogarsza funkcję nerki, skraca czas jej przeżycia a zarazem

prowadzi do wzrostu zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niestety niedostateczna kontrola ciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki jest powszechnym problemem. Przykładowo w badaniach Paoletiego i wsp. z ośrodka nefrologicznego w Genui tylko 5% pacjentów po przeszczepieniu nerki miało prawidłowe ciśnienie tętnicze określone przez wartości $\leq 130/80$ mmHg w pomiarach ambulatoryjnych [3]. Analiza dynamiczna leczenia nadciśnienia przeprowadzana w naszym ośrodku (ta sama grupa pacjentów) wykazała, że na przestrzeni ostatnich 15 lat niezmiennie tylko około połowa badanych osiąga rekomendowane wartości ciśnienia. W 2011 roku u 45,8% pacjentów stwierdzano ciśnienie tętnicze $\leq 140/90$ mmHg, podczas gdy w 2015 roku pacjentów z takimi wartościami ciśnienia tętniczego było 53,1% [4]. Z kolei inna analiza przekrojowa przeprowadzona u wszystkich chorych będących pod kontrolą ambulatoryjną ośrodka gdańskiego w latach 2001, 2006, 2011 i 2014

Agnieszka ZAKRZEWSKA
Leszek TYLICKI
Alicja DĘBSKA-ŚLIZIEŃ

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień

Słowa kluczowe:

- układ renina-angiotensyna
- transplantacja nerki
- nefroprotekcja
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
- blokery receptora angiotensyny

Key words:

- renin angiotensin system
- kidney transplantation
- nephroprotection
- angiotensin converting enzyme inhibitors
- angiotensin receptor blockers

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 12.02.2019
Zaakceptowano: 14.03.2019

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. 58 349 28 31, fax 58 349 25 05
e-mail: leszek.tylicki@gumed.edu.pl

wykazała, że odsetek ten wynosił odpowiednio 47%, 58%, 60% i 46% [1].

Patogeneza nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki

W przeciwieństwie do etiopatogenezy nadciśnienia tętniczego u osób z populacji ogólnej, rozwój i przebieg nadciśnienia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), którzy są następnie biorcami nerki jest bardziej złożony. Przeszczepienie nerki nie powoduje wyleczenia nadciśnienia występującego przed transplantacją. U części chorych może dojść do poprawy jego kontroli poprzez zmniejszenie stanu nawodnienia i przejście do niższego stadium PChN (zazwyczaj PChN st. 3) i wynikającymi z tego ogólnoustrojowymi korzystnymi zmianami metabolicznymi. Z drugiej strony stosowane po przeszczepieniu leki immunosupresyjne oraz uszkodzenie nerki i naczyń nerkowych mogą utrudniać kontrolę ciśnienia. Czynniki te oddziałują na główne układy kontroli ciśnienia tętniczego człowieka w tym przede wszystkim układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz układ współczulny i w mechanizmie retencji sodu i wody oraz wazokonstrykcji doprowadzają do podwyższenia ciśnienia tętniczego (Ryc. 1) [2].

Czynniki zależne od biorcy

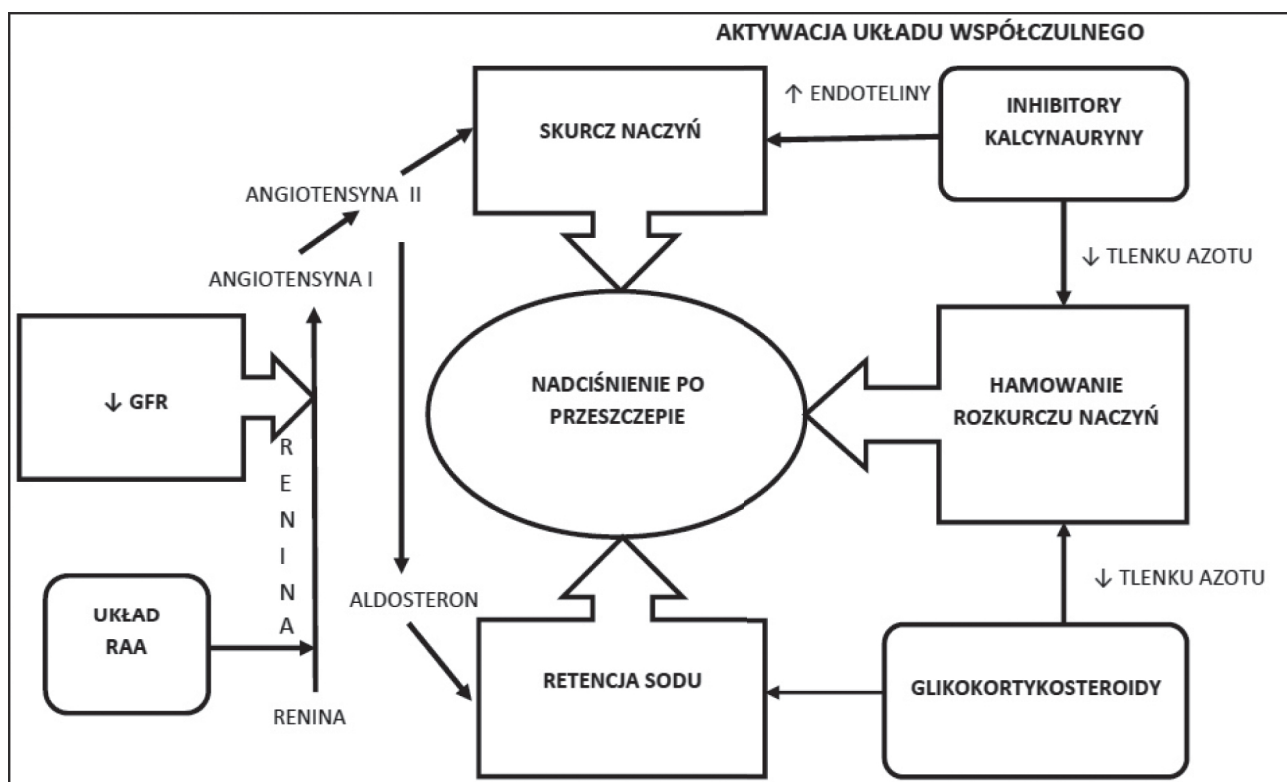
Oczywistym jest, że obecność pierwotnego lub wtórnego nadciśnienia przed transplantacją zwiększa ryzyko występowania nadciśnienia po przeszczepieniu nerki. Zwężenie tętnicy nerkowej przeszczepu (TRAS, trans-

plant renal artery stenosis), które występuje najczęściej między 3-24 miesiącem po zabiegu to kolejny czynnik predysponujący do rozwoju nadciśnienia. Jak pokazują badania około 12% przypadków nadciśnienia u biorców nerki jest spowodowane właśnie tą patologią [5]. Do czynników ryzyka TRAS zalicza się uraz tętnicy podczas pobierania narządu, miażdżycę, zwężenie w zespoleniu wynikające z techniki chirurgicznej, obecność dysplazji włóknisto-mięśniowej, zakażenie wirusem cytomegalii oraz gruźlicę [6,7]. Główne objawy wskazujące na to powikłanie to nagłe wystąpienie nadciśnienia lub pogorszenie jego kontroli bądź też nagłe pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej po włączeniu ACE I (inhibitory konwertazy angiotensyny) lub ARB (blokerzy receptora AT1). Leczenie polega na poszerzeniu zwężenia za pomocą angioplastyki balonowej z ewentualną implantacją stentu. Rzadką przyczyną nadciśnienia może być przetoka tętniczo-żylna powstała w nerce przeszczepionej po wykonanej diagnostycznej biopsji przeszczepu [8]. Niezależnie od wskazanych powyżej czynników ryzyka charakterystycznych dla populacji po przeszczepieniu nerki, zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego obserwujemy, podobnie jak w populacji ogólnej, u mężczyzn, osób palących papierosy, spożywających duże ilości soli, otyłych, osób z zespołem bezdechu sennego, ograniczoną aktywnością fizyczną oraz tradycyjnymi genetycznymi predyspozycjami do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Najczęściej jednak kluczowym problemem jest nieprzestrzeganie przez chorych zaleceń lekarskich (noncompliance) oraz zbyt duża podaż płynów podyktowana chęcią utrzymania obfitej diurezy, co w efekcie prowadzi do przewodnienia i pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego.

Dysfunkcja przeszczepionej nerki

Pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej, niezależnie od przyczyny może prowadzić do pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego lub jego pojawienia się w przypadku wcześniejszego niewystępowania. Do pogorszenia funkcji nerki może dochodzić stopniowo, tak jak w przypadku PChN nerek własnych jak również w wyniku ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej nałożonego na któreś ze stadiów PChNP (przewlekła choroba nerki przeszczepionej). We wczesnym okresie po transplantacji dysfunkcja przeszczepu i związany z nią wzrost ciśnienia krwi są w większości przypadków odwracalne i wynikają najczęściej z przeciężenia objętościowego, uszkodzenia nerki spowodowanego ostrym odrzucaniem, niedokrwieniem, blokiem odpływu moczu, infekcją bądź toksycznością inhibitorów kalcyneuryny (CNI, calcineurin inhibitors). Do przewlekłego uszkodzenia nerki przeszczepionej dochodzi natomiast najczęściej w wyniku przewlekłego odrzucania humoralnego, nawrotu choroby podstawowej bądź rozwoju glomerulopatii de novo, jak również w wyniku infekcji oportunistycznych (w tym nefropatii BKV). Upośledzona funkcja przeszczepu prowadzi do zatrzymania sodu i wody z następczym



Rycina 1
Główne mechanizmy biorące udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki.
Pathomechanism of the development of hypertension after kidney transplantation.

zwiększeniem przestrzeni zewnątrzkomórkowej i rzutu serca, nadmiernej aktywacji układu RAA, wzrostu oporu naczyniowego oraz dalszej retencji sodu i wody [9].

Leczenie immunosupresyjne

Udowodniony wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki ma leczenie immunosupresyjne, przede wszystkim glikokortykosteroidami i CNI. Glikokortykosteroidy poprzez pobudzenie receptorów mineralokortykosteroidowych nasilają reabsorpcję sodu w kanalikach dystalnych, a w wyniku aktywacji receptorów glikokortykosteroidowych działają naczyniokurcząco. Wykazano również, że leki te zmniejszają produkcję czynników naczyniorozszerzających. Efekt hipertensyjny zależny jest od stosowanej dawki. Taler i współpracownicy udowodnili, że redukcja dawki glikokortykosteroidów prowadzi do istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego wśród chorych po transplantacji [10]. Konwersja z codziennego do naprzemiennego podawania glikokortykosteroidów, przy zachowaniu tej samej dawki całkowitej wydaje się być również skuteczna w redukcji ciśnienia tętniczego [11]. Dokonując zmian w terapii lekami sterydowymi trzeba mieć zawsze na uwadze ryzyko wystąpienia przewlekłego odrzucania lub nawrotu choroby będącej przyczyną niewydolności nerek i tym samym pogorszenia funkcji przeszczepu z jej następstwami choćby w postaci pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego.

Patofizjologia nadciśnienia indukowanego przez CNI wiąże się z ich bezpośrednim wpływem na naczynia. Z jednej strony dochodzi pod ich wpływem do zwiększonego wydzielania czynników naczyniozwiązujących takich jak endotelina-1, tromboxan A_2 , z drugiej zmniejsza się produkcja czynników naczyniorozszerzających, tlenku azotu czy prostacykliny [12]. Co więcej, CNI pobudzają układ RAA oraz inaktywują przedsionkowy czynnik natriuretyczny co sprzyja retencji płynów [13]. Cyklosporyna (CSA), a w mniejszym stopniu takrolimus (TAC), pobudzają ponadto układ współczulny, co może wywoływać nadciśnienie już we wczesnym okresie po transplantacji [14]. Mimo, że CSA i TAC prowadzą do rozwoju nadciśnienia tętniczego po przeszczepie w podobnym mechanizmie, nadciśnienie tętnicze wywołane TAC występuje rzadziej w porównaniu do nadciśnienia indukowanego CSA [15,16]. Niektórzy badacze (Ponticelli) wskazują jednak, że stopień nadciśnienia i jego przebieg może być cięższy w przypadku stosowania TAC.

Czynniki zależne od dawcy

Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego po przeszczepie wzrasta o 28% na każde 10 lat wzrostu wieku dawcy i jest ponad dwukrotnie większe w przypadku dawcy z miażdżycą [17,18]. Wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia uzależnione jest również od jakości narządu przeszczepianego. Badania z ostatnich lat wskazują ponadto, że pewne polimorfizmy genowe wśród dawców, między innymi w zakresie apolipoproteiny L1 predysponują do

rozwoju nadciśnienia tętniczego u biorcy nerki [19].

Cele leczenia nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki

Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz zalecenia zawarte w 8 raporcie the Joint National Committee (JNC 8) oparte na kontrolowanych badaniach klinicznych nie wskazują docelowych wartości ciśnienia tętniczego w populacji po przeszczepieniu nerki. Rekomendacje Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) and National Kidney Foundation (NFK) dotyczące zasad leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i po przeszczepieniu nerki obowiązujące od roku 2012 opierają się w głównej mierze na opiniach eksperckich. W zaleceniach tych autorzy jako docelową wartością ciśnienia tętniczego w tej populacji wskazują $\leq 130/80$ mmHg [20]. Ku tej wartości skłaniają się również autorzy ogłoszonych w 2017 roku zaleceń pod auspicjami American College of Cardiology i American Heart Association [21]. Strategia leczenia hipotensyjnego po przeszczepie powinna być starannie zindywidualizowana i brać pod uwagę wiek pacjenta, współchorobowość, stosowanie innych leków oraz być zależna od okresu PChNP. U młodych chorych, z PChNP w stadium G1, G2 i G3a, korzystne jest utrzymywanie niższych wartości ciśnienia tętniczego. U osób starszych, z postępującą niewydolnością nerki przeszczepionej, obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zbyt wysoka redukcja ciśnienia może stanowić problem ze względu na brak tolerancji.

Zmiana stylu życia

Niefarmakologiczne metody leczenia nadciśnienia tętniczego powinno się rekomendować u każdego chorego po transplantacji nerki z podwyższonym ciśnieniem tętniczym choć trzeba pamiętać, że dowody na ich skuteczność pochodzą w głównej mierze z badań i obserwacji przeprowadzonych w populacji ogólnej. U osób po transplantacji nerki skuteczność hipotensyjną wykazano jak do tej pory tylko w zakresie ograniczenia podaży sodu [22]. W oparciu o rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku dla populacji ogólnej, zalecać powinno się normalizację masy ciała, ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, dietę typu śródziemnomorskiego, spożywanie ryb co najmniej dwa razy w tygodniu, spożywanie owoców i warzyw w ilości około 300-400 g dziennie, zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie spożycia alkoholu. Szacuje się, że redukcja masy ciała o 10 kg może przyczynić się do obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego o około 5-20 mmHg, a efekt hipotensyjny redukcji masy ciała jest większy u chorych z otyłością niż u osób z masą zbliżoną do prawidłowej. Ograniczenie spożycia soli kuchennej ze zwyczajowych 9-12 g NaCl do około 5 g NaCl (85 mmol Na) na dobę może przyczynić się do obniżenia ciśnienia o około 2-8 mmHg. Pacjentom z nadciśnieniem tętniczym należy zalecać co najmniej

30 minut umiarkowanie intensywnego dynamicznego wysiłku aerobowego, na przykład szybki marsz, jazda na rowerze przez 5-7 dni w tygodniu [23]. Niestety wszystkie wytyczne oparte są na opiniach ekspertów i są tożsame z wytycznymi dla populacji z PChN. Brakuje randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniających optymalną wartość ciśnienia tętniczego wśród chorych po przeszczepie nerki.

Wybór leku hipotensyjnego

Przeprowadzono niewiele dużych badań porównujących skuteczność różnych leków hipotensyjnych u chorych po transplantacji nerki. Jak pokazują doświadczenia gdańskiego ośrodka transplantacyjnego ponad 95% chorych po przeszczepieniu nerki wymaga leczenia hipotensyjnego, na które składa się kombinacja średnio 2,5 leków [1]. Z danych opublikowanych przez ośrodek białostocki wynika, że niezbędna liczba leków hipotensyjnych przyjmowanych przez biorców nerki przekraczać może nawet 3 [24]. Odsetek chorych u których uzyskuje się wartości ciśnienia $<140/90$ mmHg, mimo obserwowanej poprawy w ostatniej dekadzie, nie przekracza jednak 60% [4]. Dobór optymalnej terapii hipotensyjnej jest więc nadal poważnym wyzwaniem dla społeczności transplantologicznej i jak udowadniają przedstawione powyżej dane zastosowana terapia musi być na pewno leczeniem skojarzonym.

Terapia hipotensyjna u chorych po transplantacji nerek ma na celu nie tylko zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, ale również przedłużenie przeżycia przeszczepu. Opelz i wsp. wykazali, że zmniejszenie ciśnienia tętniczego niesie za sobą redukcję śmiertelności i wydłużenie przeżycia przeszczepu [25]. Nie wykazano jak do tej pory przewagi żadnej z grup leków hipotensyjnych nad pozostałymi w tym zakresie. Stąd też leczenie farmakologiczne powinno być indywidualizowane a wybór leków powinien uwzględniać jej wpływ na obecne u chorego czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące uszkodzenia narządowe, obecność innych chorób towarzyszących, wiek i płeć chorego, potencjalne działania niepożądane leków, koszt leczenia oraz możliwości finansowe pacjenta. Brać należy również pod uwagę potencjalny wpływ leków na funkcję nerki przeszczepionej oraz możliwe interakcje z lekami immunosupresyjnymi [23].

Doświadczenie wskazuje, że terapia skojarzona złożona z dwóch leków hipotensyjnych powinna być zastosowana jako terapia początkowa w przypadku, gdy ciśnienie skurczowe przekracza o 20 mmHg a/lub ciśnienie rozkurczowe przekracza o 10 mmHg zakładane wartości docelowe $<130/80$ mmHg. Najczęściej terapia hipotensyjna prowadzona jest w oparciu o leki, które chorzy przyjmowali przed transplantacją z pewnymi modyfikacjami wynikającymi ze specyfiki nowej sytuacji klinicznej. Do leków hipotensyjnych, które najczęściej są włączane u chorych po przeszczepieniu nerki należą blokery kanałów wapniowych (CCB), diuretyki i ACE I.

Dihydropirydynowe CCB są szczególnie chętnie stosowane z uwagi na ich wysoką skuteczność hipotensyjną oraz ze względu na zdolność przeciwdziałania skurczowi naczyń wywołanemu przez CNI [26,27]. Należą one również do leków często stosowanych w okresie przed transplantacją, tak więc po przeszczepieniu modyfikowaniu ulegają często tylko dawki. Jak pokazuje metaanaliza Crosa i wsp. CCB są najskuteczniejszą grupą leków hipotensyjnych w tej populacji i są traktowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia zwłaszcza u chorych leczonych CSA lub TAC [27]. W tej właśnie populacji chorych zauważono również korzystny wpływ CCB na częstość występowania opóźnionej funkcji przeszczepu i w niektórych badaniach incydentów ostrego odrzucania, do którego opóźniona funkcja przeszczepu może predysponować [28]. Stosowanie CCB może przysporzyć problemy kliniczne, w tym między innymi często obserwowane obrzęki kończyn dolnych po pochodnych dihydropirydynowych. W tym zakresie występują różnice między poszczególnymi reprezentantami tej grup leków. Spośród dostępnych na rynku polskim najróżnorodniej działają te ujawniają się podczas stosowania lerkanidypiny. Dihydropirydynowe pochodne CCB wpływają nieznacznie na metabolizm CNI, podnosząc ich stężenie w surowicy [27,29]. Większej uwagi wymagają potencjalne interakcje między niedihydropirydynowymi pochodnymi CCB a CNI prowadzące do zwolnienia metabolizmu leków immunosupresyjnych i podwyższenia ich poziomu we krwi poprzez hamowanie aktywności CYP3A4 [1]. Stosowana jeszcze w niektórych ośrodkach praktyka obniżania w ten sposób kosztów leczenia CSA lub TAC może wiązać się z wystąpieniem toksyczności CNI i nie powinna być praktykowana.

Diuretyki są chętnie stosowanymi lekami hipotensyjnymi u chorych po przeszczepieniu nerki. Pomagają kontrolować zaburzenia wodno-elektrolitowe, często obserwowane we wczesnym okresie po-transplantacyjnym. Dodatkowo wzmacniają skuteczność hipotensyjną leków hamujących układ RAA oraz ich działanie w zakresie zmniejszenia albuminurii, jeśli współwystępuje [28]. W praktyce klinicznej stosowane są głównie diuretyki pętłowe, coraz częściej torasemid, który rzadziej powoduje hipokaliemię niż furosemid i ma dłuższy czas działania. U pacjentów z filtracją kłębuszkową powyżej 30ml/min stosowane są niekiedy leki tiazydowe, najczęściej hydrochlorotiazyd oraz leki tiazydopodobne jak indapamid o bezpiecznym profilu metabolicznym (lek pozbawiony niekorzystnego wpływu na gospodarkę lipidową i węglowodanową). Wspomnieć warto w tym miejscu na rzadziej stosowany obecnie chlortalidon charakteryzujący się długim okresem półtrwania pozwalającym na dawkowanie raz na dobę, o skuteczności hipotensyjnej u biorców nerki porównywalnej do amlodypiny [29]. Szersze zastosowanie diuretyków ogranicza świadomość ryzyka ich potencjalnego wpływu na zmniejszenie filtracji kłębuszkowej graftu

w przypadku równoczesnego ograniczenia spożycia sodu a także indukowania w wyższych dawkach zaburzeń elektrolitowych oraz metabolicznych, w tym hiperlipidemii i hiperurykemii [30,31].

Skuteczność blokady układu RAA w redukcji nadciśnienia, białkomoczu oraz zmniejszeniu niekorzystnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym jest licznie udokumentowana w populacji ogólnej oraz u chorych z PChN [32,33]. Badania z 2018 roku przyniosły pewne wątpliwości co do istnienia wystarczających dowodów na korzyści z zastosowania ACE I i ARB w aspekcie nefro- i kardioprotekcji w zaawansowanej PChN, zwłaszcza u chorych z cukrzycą [34,35]. Niepokojące jest również doniesie opublikowane w BMJ sugerujące związek długotrwałego przyjmowania ACE I i zwiększonego ryzyka raka płuc [36]. Do czasu ostatecznego rozstrzygnięcia tych wątpliwości leki te stanowią terapię pierwszego rzutu u chorych z PChN, zwłaszcza u pacjentów z białkomoczem.

Nie ma jak do tej pory dowodów wskazujących by leki blokujące układ RAA odgrywały istotną rolę w poprawie odległego rokowania u chorych po transplantacji nerki [37,38]. Dotyczy to zarówno wpływu na funkcję przeszczepu jak i przeżycia pacjenta. Badania obserwacyjne, metaanalizy oraz kilka małych prospektywnych prób klinicznych przynoszą sprzeczne ze sobą wyniki. Heinze i współpracownicy na podstawie austriackich danych rejestrowych wykazali, że stosowanie leków hamujących układ RAA wiąże się z 18% dłuższym przeżyciem przeszczepu i 19% dłuższym przeżyciem pacjenta [39]. Wniosków tych nie potwierdziły jednak wyniki dużych wieloośrodkowych badań obserwacyjnych np. grupy Collaborative Transplant Study [40] ani opublikowane niedawno przez nasz ośrodek wyniki badań przeprowadzonych w parach po przeszczepieniu nerki od tego samego dawcy, w sytuacji gdy jeden biorca otrzymywał blokadę RAA, drugi zaś nie był leczony ACE I ani ARB [41,42]. Prospektywne badania w tym zakresie są nieliczne, prowadzone z reguły w nielicznych grupach pacjentów i przez krótki okres czasu. Wśród nich na uwagę zasługują badania Philippe i Knolla, w których nie wykazano istotnego wpływu ACE I (ramiprilu) jak i ARB (kandesartanu) [43,44] na odległą funkcję przeszczepu. Leki blokujące układ RAA są jednak coraz częściej stosowane wśród chorych po przeszczepieniu nerki z nadciśnieniem, z uwagi na ich efektywne działanie hipotensyjne, działanie redukujące albuminurię/białkomocz oraz zmniejszenie poziomu hemoglobiny u chorych z potransplantacyjną erytrocytozą. W badaniach przeprowadzonych w naszym ośrodku wykazaliśmy, że ARB, losartan, redukuje albuminurię u chorych po transplantacji nerek w stopniu większym niż beta bloker, carvedilol, przy porównywalnej kontroli ciśnienia tętniczego [40]. Wykazuje przy tym korzystny wpływ na ekspresję cytokin prozapalnych [41]. Wyniki licznych badań oraz codzienna praktyka kliniczna udowadniają ponadto, że stosowanie ACE I normalizuje poziom hemoglobiny u części

chorych z potrasplantacyjną nadkrwistością, powikłaniem obserwowanym u 10-15% biorców nerki [45]. Badanie przeprowadzone w gdańskim ośrodku w latach 2001-2014 dowodzi, że zastosowanie blokady RAA u chorych po przeszczepie znacznie wzrosło po 2006 r. i utrzymuje się w zakresie 43-49% [1]. Jest to jednak zdecydowanie mniejszy odsetek pacjentów niż w populacji chorych z PChN w okresie przed wdrożeniem leczenia nerkozastępczego, gdzie blisko 80% osób otrzymuje ACE I lub ARB [46]. Wynika to prawdopodobnie z obawy przed mogącym wystąpić pogorszeniem funkcji przeszczepu, którego ryzyko jest szczególnie duże u chorych u których występuje miażdżyca, pacjentów będących w trakcie leczenia odwadniającego lub przyjmujących duże dawki CNI. Dlatego przed włączeniem ACE I lub ARB konieczne jest wykluczenie u pacjenta zwężenia tętnicy nerki przeszczepionej. Zalecane jest wykonanie badania USG doppler, a w wątpliwych przypadkach angio-CT. Wskazana jest również kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy przed włączeniem ACE I lub ARB oraz tydzień po rozpoczęciu terapii a także ich monitorowanie w czasie każdej wizyty. Nie jest wskazane włączenie ACE I lub ARB u chorych ze znacznie upośledzoną funkcją nerki lub przyjmujących inne leki hamujące wydalanie potasu lub suplementy diety zawierające potas. Rozpoczęcie terapii ACE I lub ARB można rozważyć po około 3 miesiącach po transplantacji, gdy funkcja nerki jest stabilna. Wskazane jest również stopniowe zmniejszanie dawki, a nawet odstawianie wraz z postępem PChNP. Leki te powinny być wstrzymywane u chorych w ciężkich infekcjach, w hipotensji i u chorych odwodnionych. Powinny być także odstawiane w przypadku nagłego pogorszenia funkcji nerki przeszczepionej, czasami do czasu ustabilizowania stanu chorego i poprawy funkcji nerki.

Beta blokery (BB) są włączane do leczenia hipotensyjnego z reguły jako leki drugiego rzutu. Wynika to z faktu, że leki z tej grupy nieposiadające właściwości naczyniorozszerzających nasilać mogą zaburzenia metaboliczne indukowane przez leczenie immunosupresyjne, zwiększać poziom trójglicerydów, obniżać poziom cholesterolu HDL a także predysponować do rozwoju cukrzycy [47,48]. Z drugiej jednak strony pamiętać trzeba o ich korzystnym efekcie kardioprotekcyjnym, zwłaszcza u chorych ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową, upośledzoną funkcją serca i/lub objawami niewydolności serca. Mimo, że dowody na to działanie pochodzą z badań przeprowadzonych w populacji ogólnej i nie zostały potwierdzone u chorych po transplantacji nerki [30] to BB trzeciej generacji wydają się być lekami pierwszego wyboru w terapii nadciśnienia u biorców z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Są to leki, które pacjenci często otrzymują w okresie przedtransplantacyjnym, stąd po transplantacji modyfikowane są jedynie ich dawki lub zmieniany jest rodzaj BB. Jako składnik terapii skojarzonej są również pomocne w kontroli odruchowej

Tabela I

Ogólne zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

General principles of antihypertensive therapy in kidney transplant recipients.

<p>Wczesny okres potransplantacyjny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymywanie ciśnienia <140-150/90 mmHg • Utrzymanie BB i w razie potrzeby stosowanie stosowanych przed transplantacją CCB • Diuretyki pętlowe początkowo w dawkach zapewniających odpowiednią diurezę, następnie stopniowo zmniejszanych do dawek niezbędnych • We wstępnym okresie nie wskazane ACE I oraz ARB • W przypadku nadciśnienia tętniczego stwierdzonego <i>de novo</i> rozpoczęcie terapii od dihidropirydynowych CCB (w szczególności pacjenci otrzymujący CNI) <p>Późny okres potransplantacyjny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymywanie ciśnienia <140/90 mmHg, a następnie <130/80 mmHg w przypadku dobrej tolerancji • Kontrola wartości ciśnienia tętniczego mierzonego przez pacjenta w domu • Wykluczenie wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego (np. zwężenie tętnicy nerkowej, wodonercze, zespół Cohna, obturacyjny bezdech senny) • Większość pacjentów wymaga terapii skojarzonej złożonej z minimum 2 leków • Zalecana jest indywidualizacja leczenia z uwzględnieniem danych z Tabeli II • ACE I i ARB włączamy ostrożnie od 3-6 miesiąca pod kontrolą poziomu potasu, kreatyniny i morfologii krwi obwodowej. Konieczne wykluczenie zwężenia tętnicy nerkowej/tętnicy biodrowej. Korzyści mogą odnieść chorzy z albuminurią/białkomoczem lub nadkrwistością.

BB – Beta blokery, CCB – blokery kanałów wapniowych, CNI – inhibitory kalyneury, ACE I – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – blokery receptora angiotensyny

Tabela II

Główne grupy leków stosowane w leczeniu nadciśnienia po przeszczepieniu nerki.

The main antihypertensive drugs used after kidney transplantation.

	Wskazania, korzyści	Objawy niepożądane, zagrożenia, uwagi
Alfa-blokery	W terapii skojarzonej nadciśnienia Przerost gruczołu krokowego	Hipotonia ortostatyczna Farmakokinetyka nie zmieniona w PChN
BB	Niewydolność serca Choroba wieńcowa Migotanie przedsionków	Nietolerancja glukozy Zespół metaboliczny Zaostrzenie astmy, COPD Zaostrzenie PAD Bradykardia (zwłaszcza z non-DHP CCB) (3 generacja BB: nebiwolol, carvedilol, celiprolol – mniej zagrożeń) Zmniejszony klirens hydrofilnych BB w PChN (m.in. atenolol, bisoprolol, sotolol)
CCB	Stosowanie inhibitorów kalcynury Choroba wieńcowa PAD	Obwodowe obrzęki (DHP-CCB) Refluks żołądkowo-przelykowy Zaparcia Nasilenie przerostu dziąseł (z cyklosporyną) Interakcje z inhibitorami kalcynury (szczególnie non-DHP CCB, ale również z mniejszym nasileniu DHP CCB) Farmakokinetyka nie zmieniona w PChN
Blokery RAA (ACE I i ARB)	Albuminuria/białkomocz Nadkrwistość potransplantacyjna Niewydolność serca	Hiperkaliemia Pogorszenie funkcji przeszczepu Niedokrwistość P-wskazanie: ciąża, zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej Zmniejszony klirens ACE I w PChN (wyjątek trandolapril) Farmakokinetyka ARA nie zmieniona w PChN uwaga: Nie wskazane włączanie u chorych z pogarszającą się funkcją przeszczepu (eGFR<30 ml/min) Wskazane zmniejszanie dawki lub odstawienie przy pogarszaniu funkcji nerki przeszczepionej. Zalecane dawki niższe niż w populacji ogólnej. Nie wskazana łączność ACE I i ARB
Diuretyki	Przewodnienie Niewydolność serca Synergizm z blokerami RAA	Dna moczanowa/hiperurykemia Zaburzenia metaboliczne (wyższe dawki diuretyków)
Leki działające na OUN (klonidyna, metyldopa)	Oporność nadciśnienie Szybki efekt działania	Bradykardia (razem z BB) Suchość ust Senność Zmniejszony klirens w PChN
Wazodylatatory (nitrogliceryna)	Oporność nadciśnienie	Zatrzymywanie wody i sodu Hipotensja ortostatyczna Tachykardia

PChN – przewlekła choroba nerek, BB – beta-blokery, COPD – przewlekła obturacyjna choroba płuc, PAD – miażdżycowa choroba tętnic, non-DHP CCB – niedihidropirydynowe blokery kanałów wapniowych, DHP CCB – dihidropirydynowe blokery kanałów wapniowych, RAA – renina-angiotensyna-aldosteron, OUN – ośrodkowy układ nerwowy

tachykardii towarzyszącej leczeniu CCB dihydropirydynowymi, alfa-1 blokerami i hydralazyną [31,49].

Biorąc pod uwagę fakt, że nadciśnienie tętnicze u chorych po transplantacji nerki nierzadko ma charakter oporny konieczne jest dołączenie do terapii leków z innych grup niż omówione powyżej. Dużą skuteczność hipotensyjną wykazują zwłaszcza alfa-1 blokery. Nie wykazują przy tym istotnego wpływu na hemodynamikę przeszczepu. Często stosowane są u mężczyzn z towarzyszącym przerostem gruczołu krokowego. Równocześnie wykazują korzystne działanie na profil lipidowy oraz insulinowrażliwość [30,31]. Uwagi wymaga jednak skłonność do hipotonii ortostatycznej u chorych stosujących te leki oraz tachykardia wymagająca nierzadko kojarzenia alfa-1 blokerów z beta blokerami. Pamiętać przy tym również trzeba, że w świetle wyników badania ALHAAT alfa-1 blokery nie powinny być lekami hipotensyjnymi pierwszego rzutu w monoterapii (ryzyko niewydolności serca) [50].

Leki bezpośrednio rozszerzające naczytnia, których reprezentantem jest hydralazyna stosowane są coraz rzadziej ze względu na konieczność przyjmowania ich kilka razy na dobę oraz liczne działania niepożądane w tym oddechową tachykardię oraz zatrzymywanie sodu i wody, wymagające równoczesnego podawania beta blokerów i diuretyków.

Leki centralnie hamujące układ współczulny, jak na przykład klonidyna, alfa-2 agonista, wykazują dużą skuteczność hipotensyjną w związku ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego u chorych z PChN, w tym również u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Klonidyna znajduje ponadto zastosowanie w leczeniu objawowym neuropatii cukrzycowej. Jej stosowanie ograniczone jest jednak ze względu na konieczność przyjmowania leku dwa, trzy razy na dobę oraz nerkową eliminację i z tego powodu terapię rozpoczyna się zazwyczaj w dalszej kolejności. Doświadczeń z moxonidyną, lekiem centralnie hamującym układ współczulny nowszej generacji o łagodniejszym profilu działań niepożądanych, przeprowadzono niewiele w populacji chorych z PChN, brakuje badań na ten temat u chorych po transplantacji nerki.

Podsumowanie

Leczenie nadciśnienia tętniczego jest istotnym elementem opieki nad chorymi po przeszczepieniu nerki wpływającym na odległe przeżycie pacjentów oraz przeszczepu. Analiza dostępnych badań obserwacyjnych oraz danych z populacji ogólnej wskazuje, że zastosowane leczenie farmakologiczne powinno skutkować obniżeniem ciśnienia do wartości poniżej 130/80 mmHg. W przypadkach większości chorych powinna to być terapia skojarzona zaś dobór leków powinien być indywidualizowany i powinien uwzględniać ich wpływ na obecne u chorego czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące uszkodzenia narządowe, obecność innych chorób towarzyszących, wiek i płeć chorego, potencjalne działania niepożądane le-

ków, koszt leczenia i możliwości finansowe pacjenta. Brać należy również pod uwagę potencjalny wpływ leków na funkcję nerki przeszczepionej oraz możliwe interakcje z lekami immunosupresyjnymi.

Piśmiennictwo

1. **Kuzmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, Heleniak Z, Garnier H. et al:** Treatment of hypertension in renal transplant recipients in four independent cross-sectional analyses. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43: 45-54.
2. **Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C. et al:** Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 1071-1081.
3. **Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G:** Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: The predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009; 87: 1864-1869.
4. **Adrych D, Kuzmiuk-Glembin I, Tylicki L, Heleniak Z, Garnier H. et al:** Improvement of blood pressure control in renal transplant recipients-retrospective longitudinal study. *Transplant Proc.* 2018; 50: 155-159.
5. **Audard V, Matignon M, Hemery F, Snanoudj R, Desgranges P. et al:** Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant.* 2006; 6: 95-99.
6. **Rubin MF:** Hypertension following kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18: 17-22.
7. **Ghazanfar A, Tavakoli A, Augustine T, Pararajasingam R, Riad H. et al:** Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 336-343.
8. **Schwarz A, Hiss M, Gwinner W, Becker T, Haller H. et al:** Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies. *Am J Transplant.* 2008; 8: 826-831.
9. **Madariaga HM, Riella LV:** Chronic allograft injury: An overview of pathogenesis and treatment strategies. *Contrib Nephrol.* 2017; 190: 168-180.
10. **Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L, Porayko M. et al:** Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (fk506) and cyclosporine. *Transplantation* 1996; 62: 1588-1592.
11. **Curtis JJ, Galla JH, Kotchen TA, Lucas B, McRoberts JW. et al:** Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clin Nephrol.* 1976; 5: 123-127.
12. **Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL:** Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (Suppl. 1): 121-124.
13. **Ciresi DL, Lloyd MA, Sandberg SM, Heublein DM, Edwards BS:** The sodium retaining effects of cyclosporine. *Kidney Int.* 1992; 41: 1599-1605.
14. **Hoskova L, Malek I, Kopkan L, Kautzner J:** Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* 2017; 66: 167-180.
15. **Wadei HM, Textor SC:** Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev. (Orlando)* 2010; 24: 105-120.
16. **Margreiter R, European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study G:** Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741-746.
17. **Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C. et al:** Hypertension in renal transplantation: Donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol.* 2002; 57: 409-413.
18. **Włodarczyk Z, Glyda M, Koscińska L, Kolo-dziejczyk J, Sulikowska B. et al:** Prevalence of arterial hypertension following kidney transplantation- a multifactorial analysis. *Ann Transplant.* 2003; 8: 43-46.
19. **Freedman BI, Pastan SO, Israni AK, Schladt D, Julian BA. et al:** Apol1 genotype and kidney transplantation outcomes from deceased african american donors. *Transplantation* 2016; 100: 194-202.
20. **Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group.** Kdigo clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 337-414.
21. **Carey RM, Whelton PK, Committee AAHGW:** Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline. *Ann Intern Med.* 2018; 168: 351-358.
22. **Keven K, Yalcin S, Canbakan B, Kutlay S, Sengul S. et al:** The impact of daily sodium intake on posttransplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2006; 38: 1323-1326.
23. **Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, Januszewicz A, Litwin A. i wsp:** Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1-70.
24. **Malyszko J, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S. et al:** Inadequate blood pressure control in most kidney transplant recipients and patients with coronary artery disease with and without complications. *Transplant Proc.* 2009; 41: 3069-3072.
25. **Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant S:** Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* 2005; 5: 2725-2731.
26. **Grzesk G, Wicinski M, Malinowski B, Grzesk E, Manysiak S. et al:** Calcium blockers inhibit cyclosporine a-induced hyperreactivity of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep.* 2012; 5: 1469-1474.
27. **Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell P J, Craig JC:** Antihypertensives for kidney transplant recipients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009; 88: 7-18.
28. **Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P. et al:** Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide sr 1.5 mg versus enalapril 20 mg: The live study. *J Hypertens.* 2000; 18: 1465-1475.
29. **Moes AD, Hesselink DA, van den Meiracker AH, Zietse R, Hoorn EJ:** Chlorthalidone versus amlodipine for hypertension in kidney transplant recipients treated with tacrolimus: A randomized crossover trial. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69: 796-804.
30. **Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D. et al:** Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1248-1260.
31. **Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G:** Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2011; 24: 523-533.
32. **Tylicki L, Rutkowski B:** Adekwatna nefroprotekcja metodą skutecznej kardioprotekcji. *Forum Nefrologiczne* 2011; 4: 144-152.
33. **Chamienia A:** Nefroprotekcja w chorobach nerek własnych i w nerce przeszczepionej. *Forum Nefrologiczne* 2012; 5: 218-231.
34. **Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ. et al:** Use of renin-angiotensin system blockade in

- advanced ckd: An nkf-kdoqi controversies report. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72: 873-884.
35. **Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ. et al:** Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 12-22.
 36. **Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA. et al:** Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4209.
 37. **Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski B:** Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: Current evidence and future directions. *J Nephrol.* 2012; 25: 900-910.
 38. **Rutkowski B, Tylicki L:** Nephroprotective action of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease patients: The landscape after altitude and va nephron-d trails. *J Ren Nutr.* 2015; 25: 194-200.
 39. **Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayer WC. et al:** Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin ii type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 889-899.
 40. **Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B:** No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin ii type 1 receptor blockers: A collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 3257-3262.
 41. **Zakrzewska A, Tylicki L, Debska-Slizien A:** Influence of renin-angiotensin system blockers on graft function in retrospective analysis of pairs of renal transplant recipients from the same donor. *Transplant Proc.* 2018; 50: 1838-1841.
 42. **Zakrzewska A, Tylicki L, Debska-Slizien A:** Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2018; 50: 1834-1837.
 43. **Knoll GA, Fergusson D, Chasse M, Hebert P, Wells G. et al:** Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 318-326.
 44. **Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G. et al:** Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: Results from secret. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010; 25: 967-976.
 45. **Esposito R, Giammarino A, De Blasio A, Martinnelli V, Cirillo F. et al:** Ramipril in post-renal transplant erythrocytosis. *J Nephrol.* 2007; 20: 57-62.
 46. **Tylicki L, Jakubowska A, Lizakowski S, Swietlik D, Rutkowski B:** Management of renin-angiotensin system blockade in patients with chronic kidney disease under specialist care. Retrospective cross-sectional study. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS* 2015; 16: 145-152.
 47. **Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH:** Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27: 677-697.
 48. **Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL:** Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis risk in communities study. *N Engl J. Med* 2000; 342: 905-912.
 49. **Fisker FY, Grimm D, Wehland M:** Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015; 117: 5-14.
 50. **Chapman N, Chen CY, Fujita T, Hobbs FD, Kim SJ. et al:** Time to re-appraise the role of alpha-1 adrenoceptor antagonists in the management of hypertension? *J Hypertens.* 2010; 28: 1796-1803.