

**GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**

**Andrzej Chamienia**

**OPTYMALIZACJA LECZENIA  
NERKOZASTĘPCZEGO PRZY POMOCY  
PRZESZCZEPIANIA NEREK**

**Rozprawa habilitacyjna**

Katedra Pielęgniarstwa  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
p.o. kierownika: dr med. Aleksandra Gaworska-Krzemińska

**Gdańsk 2013**

**Wydano za zgodą**  
Senackiej Komisji Wydawnictw  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wydawca: Gdański Uniwersytet Medyczny  
Druk: Sekcja ds. Wydawnictw GUMed  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a,  
Zlecenie KW/37/13

## SPIS TREŚCI

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW .....	5
SPIS OPUBLIKOWANYCH PRAC BĘDĄCYCH PODSTAWĄ ROZPRAWY HABILITACYJNEJ .....	6
1. WSTĘP.....	7
1.1. Epidemiologia przewlekłej choroby nerek i dostępne możliwości terapeutyczne.....	7
1.2. Przeszczep nerki jako najkorzystniejsza forma leczenia nerkozastępczego .....	8
2. CEL PRACY .....	10
3. MATERIAŁ I METODY .....	11
4. OMÓWIENIE WYNIKÓW .....	14
4.1. Wybór najlepszego czasu przeszczepienia – przeszczep wyprzedzający .....	14
4.2. Dobór optymalnego dawcy-dawcy żywi.....	15
4.3. Możliwości przeszczepiania nerek starszym biorcom .....	16
4.4. Odpowiedni dobór leczenia immunosupresyjnego .....	18
4.5. Leczenie nefroprotecyjne u chorych z przeszczepioną nerką .....	20
5. PODSUMOWANIE .....	23
6. PIŚMIENNICTWO .....	26
7. PRACE BĘDĄCE PRZEDMIOTEM ROZPRAWY HABILITACYJNEJ.....	33



## WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

- ABPM – *ambulatory blood pressure monitoring* / ciągle ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego
- ACEI – *angiotensin converting enzyme inhibitor* / bloker enzymu konwertującego angiotensynę
- AR – *acute rejection* / ostre odrzucanie
- ARB – *angiotensin receptor blocker* / bloker receptora angiotensynowego AT<sub>1</sub>
- CAD – *chronic allograft dysfunction* / przewlekłe uszkodzenie przeszczepu
- CNI – *calcineurin inhibitors* / inhibitory kalcyneuryny
- DGF – *delayed graft function* / opóźniona funkcja przeszczepu
- ECD – *Extended Criteria Donor* / dawca o rozszerzonych kryteriach
- GFR – *glomerular filtration rate* / wielkość filtracji kłębuszkowej
- HLA – *Human leucocyte antigen* / antygeny zgodności tkankowej
- ITT – *intention to treat* / populacja wszystkich chorych włączonych do badania, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku badanego
- MMF – *mycophenolate mofetil* / mykofenolan mofetilu
- MPA – *mycophenolic acid* / kwas mykofenolowy
- NAG – N-acetylo-β-D-glukozaminidaza
- NTIDs – *narrow therapeutic index drugs* / leki o wąskim zakresie stężeń terapeutycznych
- PChN – przewlekła choroba nerek
- PP – *per protocol* / populacja chorych, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem
- PRA – *panel reactive antibody* / ocena częstości występowania przeciwciał cytotoksycznych w surowicy biorcy na podstawie testu z limfocytami pobranymi od grupy dawców krwi.
- RAAS – *renin-angiotensin-aldosterone-system* / układ renina-angiotensyna-aldosteron
- TGF-β – *transforming growth factor β* / transformujący czynnik wzrostu β

## SPIS OPUBLIKOWANYCH PRAC BĘDĄCYCH PODSTAWĄ ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

- A. Dębska-Ślizień A., Wołyniec W., **Chamienia A.**, Wojnarowski K., Milecka A., Zadrozny D., Pirski I., Moszkowska G., Sledziński Z., Rutkowski B.: A single center experience in preemptive kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006, 38, 1, 49-52.
- B. **Chamienia A.**, Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Zadrozny D., Moszkowska G.: 11-year single-center experience in living-donor kidney transplantation in Poland. *Transplant Proc.* 2011, 43, 8, 2911-2913.
- C. Debska-Slizień A., Jankowska M., Wołyniec W., Zietkiewicz M., Gortowska M., Moszkowska G., **Chamienia A.**, Zadrozny D., Sledziński Z., Rutkowski B.: A single-center experience of renal transplantation in elderly patients: a paired-kidney analysis. *Transplantation.* 2007; 83, 9, 1188-1192.
- D. **Chamienia A.**, Biedunkiewicz B., Król E., Debska-Slizień A., Rutkowski B.: One-year observation of kidney allograft recipients converted from cyclosporine microemulsion to tacrolimus. *Transplant Proc.* 2006, 38, 1, 81-85.
- E. Durlik M., Paczek L., Rutkowski B., Lewandowska D., Debska-Slizien A., **Chamienia A.**, Wyzgal J., Ognista-Gajda A., Niemczyk M.: The efficacy and safety of ciclosporin (Equoral®) capsules after renal transplantation: A multicentre, open-label, phase IV clinical trial. *Ann Transplant.* 2010; 15, 3, 51-59.
- F. Rutkowski B., Bzoma B., Dębska-Ślizień A., **Chamienia A.**: Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients -- preliminary results of 6-month observation. *Ann Transplant.* 2011, 16, 4, 74-80.
- G. **Chamienia A.**, Dębska-Ślizień A., Rutkowski B.: Optymalizacja leczenia nerkoza-  
stępczego przy pomocy przeszczepienia nerki. *Nefr. Dializoter Pol.* 2012, 4, 164-171.
- H. Tylicki L., Biedunkiewicz B., **Chamienia A.**, Wojnarowski K., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006, 81, 1, 52-56.
- I. Tylicki L., Biedunkiewicz B., **Chamienia A.**, Wojnarowski K., Zdrojewski Z., Aleksandrowicz E., Lysiak-Szydłowska W., Rutkowski B. Renal allograft protection with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Transplant.* 2007, 7, 1, 243-248.
- J. **Chamienia A.**: Nefroprotekcja w chorobach nerek własnych i w nerce przeszczepionej. *Forum Nefrologiczne* 2012, 5, 3, 218-231.

## **1. WSTĘP**

### **1.1. Epidemiologia przewlekłej choroby nerek i dostępne możliwości terapeutyczne**

Opublikowane w ostatnich latach dane epidemiologiczne wskazują na stały, znaczący wzrost liczby chorych z Przewlekłą Chorobą Nerek (PChN) w większości regionów na świecie, a także w Polsce. Ponieważ do głównych przyczyn tego wzrostu zalicza się takie schorzenia jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, a także starzenie się populacji, prognozy na następne dziesięciolecia przewidują dalszy, szybki przyrost liczby chorych z PChN. W ciągu ostatniej dekady ubiegłego stulecia, światowa populacja chorych dializowanych powiększała się średnio o około 7% na rok. W roku 2001 leczonych dializami było na świecie około 1 100 000 osób, w roku 2004 już 1 370 000, natomiast w roku 2011 odpowiednio 2 164 000. Liczebność tej populacji według przybliżonych szacunków ma wzrosnąć niemal dwukrotnie w ciągu następnych dziesięciu lat [1,2]. Wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w różnych rejonach (NHANES III-USA, AusDiab-Australia, PREVEND-Holandia, POLNEF-Polska etc.) wykazały, że łącznie na świecie przewlekłe choroby nerek występują u ponad 600 mln ludzi, natomiast w Polsce problem ten dotyczy ponad 4 milionów osób [3]. Szczególnie szybkiego wzrostu liczby chorych w zaawansowanych stadiach uszkodzenia nerek należy spodziewać się w krajach rozwijających się, w których dodatkowym problemem są niewystarczające środki przeznaczane na ochronę zdrowia.

Spowoduje to istotne zwiększenie się liczby chorych w zaawansowanych stadiach PChN, wymagających rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, głównie przy pomocy dializoterapii (dializ pozaustrojowych i dializy otrzewnowej) i transplantacji nerek. Nie należy przy tym zapominać, że PChN stanowi istotny czynnik ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności sercowo-naczyniowej, szczególnie w grupach chorych w starszym i podeszłym wieku i u chorych z cukrzycą.

Opisana sytuacja epidemiologiczna wymaga wdrożenia wielokierunkowych działań, które mają na celu z jednej strony spowolnienie postępu uszkodzenia nerek (działania nefroprotecyjne), a z drugiej strony optymalne wykorzystanie dostępnych możliwości leczenia nerkozastępczego w celu wydłużenia życia pacjentów i poprawy jego jakości.

## 1.2. Przeszczep nerki, jako najkorzystniejsza forma leczenia nerkozastępczego

Przeszczepianie nerek uważane jest za najlepszy sposób leczenia nerkozastępczego chorych z Przewlekłą Chorobą Nerek (PChN). Zarówno badania obserwacyjne jak też dane rejestrowe wskazują na poprawę przeżycia chorych po przeszczepieniu nerki w porównaniu do chorych umieszczonych na liście oczekujących, ale pozostających na dializie. Wyniki takie obserwowano w różnych grupach pacjentów, niezależnie od wieku i czynników obciążających [4,5]. Dostępne dane potwierdzają także lepszą jakość życia chorych po przeszczepieniu, w porównaniu do okresu dializoterapii. Leczenie chorego z przeszczepioną nerką jest też znacząco tańsze dla systemu opieki zdrowotnej, niż chorego dializowanego, za wyjątkiem pierwszego roku po przeszczepie. Koszt leczenia chorego z przeszczepioną nerką jest o ok. 2/3 niższy niż leczenie dializami.

Jednak w większości krajów liczba przeszczepień jest zbyt niska w stosunku do rosnącego zapotrzebowania. Jest to także spowodowane tym, że czas przeżycia przeszczepionych nerek jest wciąż niezadowalający. W rezultacie chorzy, u których dochodzi do upośledzenia funkcji przeszczepionej nerki wracają na listę oczekujących, co przyczynia się do wydłużenia czasu oczekiwania. Dane z USA wskazują, że liczba oczekujących na przeszczepienie nerki wynosiła na koniec 2009 roku ponad 52000 osób (w tym 29000 nowych zgłoszeń w ciągu roku). Jednocześnie w tym samym roku wykonano łącznie 17 682 przeszczepy nerek. Podobnie dane Poltransplantu i innych rejestrów europejskich pokazują rosnącą dysproporcję pomiędzy liczbą osób oczekujących, a liczbą wykonywanych przeszczepień [6, 7].

Rodzi to konieczność wnikliwego spojrzenia na aktualną praktykę kliniczną i prowadzenie działań, które przyczynić się mogą do lepszego wykorzystania potencjału tej metody leczenia w różnych grupach chorych. Jednym z ważnych czynników wpływających na odległe wyniki przeszczepiania jest wybór najlepszego czasu transplantacji. Najlepsze wyniki uzyskują chorzy przeszczepiani przed rozpoczęciem dializoterapii (*pre-emptive*). Opublikowane dane z piśmiennictwa, a także nasze własne obserwacje wskazują na celowość rozwijania tego sposobu leczenia, zarówno w przypadku dawców żywych, jak i zmarłych. Kolejny obszar to zapewnienie narządów o najwyższej jakości, co można uzyskać poprzez zwiększenie liczby przeszczepień od dawców żywych. Jest to szczególnie istotne w Polsce, gdzie odsetek przeszczepień od żywych dawców nie przekracza 5%. Nie należy także zapominać, że wiek chorych dializowanych stale wzrasta i najliczniejszą grupę stanowią chorzy powyżej 60 roku ży-



cia. Zapewnienie tym chorym dostępu do transplantacji pozwala na poprawę wyników leczenia nerkozastępczego także w tej grupie. Także dobór najlepszego leczenia immunosupresyjnego (zastosowanie indukcji, właściwy wybór inhibitora kalcyneuryny, wykorzystanie leków generycznych w celu obniżenia kosztów terapii) może wpływać na utrzymanie funkcji przeszczepu w długim okresie obserwacji.

Trzeba jednocześnie zwrócić uwagę, że do głównych przyczyn utraty nerek przeszczepionych (obok zgonu z funkcjonującym grafem) należy proces postępującego uszkodzenia przeszczepu (CAD – *chronic allograft dysfunction*), prowadzący w większości przypadków do stopniowego pogarszania czynności przeszczepionej nerki i powrotu chorych do leczenia dializami lub konieczności retransplantacji. Postępowanie w tym przypadku obejmuje przede wszystkim wykluczenie przyczyn immunologicznych (odrzucanie przewlekłe, podkliniczne) i nieimmunologicznych (infekcje, problemy urologiczne, toksyczność leków immunosupresyjnych); w dalszej kolejności nefroprotekcję taką jak w ogólnej populacji chorych z PChN. Skuteczność nefroprotekcji w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki jest słabiej udokumentowana, a dostępne dane pochodzą często z badań obserwacyjnych prowadzonych na małych grupach chorych. Wydaje się jednak, że wśród wybranych chorych działania takie powinny być prowadzone dla wydłużenia czasu przeżycia przeszczepu.

## **2. CEL PRACY**

1. Ocena wyników przeszczepień wyprzedzających w porównaniu do przeszczepów wykonywanych po okresie leczenia dializami.
2. Ocena wpływu rodzaju dawcy (dawca żywy) na wyniki przeszczepiania nerek.
3. Ocena wyników przeszczepiania nerek u starszych biorców.
4. Ocena wpływu zastosowanego leczenia immunosupresyjnego na wyniki przeszczepiania nerek z uwzględnieniem wykorzystania generycznych leków immunosupresyjnych.
5. Ocena wpływu leczenia nefroprotekcijnego z zastosowaniem blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron na wielkość albuminurii i wydalania z moczem markerów uszkodzenia cewek nerkowych u pacjentów po przeszczepie nerki.

### 3. MATERIAŁ I METODY

Praca A - Badanie obejmowało dwie grupy chorych przeszczepionych w okresie 2003-2005. Pierwsza składała się z 15 pacjentów przeszczepionych w trybie wyprzedzającym (7 mężczyzn, 8 kobiet, w wieku 18 - 68 lat). Dwóch pacjentów w tej grupie otrzymało przeszczep od dawcy żywego. Stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło  $6,6 \pm 0,8$  mg/dl, a wielkość wyliczonego klirensu kreatyniny  $12,9 \pm 3,1$  ml/min. Grupa druga obejmowała 115 chorych przeszczepionych po okresie dializoterapii ( $41 \pm 38$  miesięcy). W grupie tej było 77 mężczyzn i 38 kobiet w wieku 19 - 71 lat. W grupie tej żaden biorca nie otrzymał narządu od dawcy żywego. Obie grupy nie różniły się pod względem nefropatii będących przyczyną uszkodzenia nerek. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce dawców zmarłych w obu badanych grupach. Zastosowane leczenie immunosupresyjne nie różniło się istotnie w badanych grupach. W pracy oceniono czynniki wpływające na możliwość przeszczepienia wyprzedzającego oraz porównano występowanie ostrego odrzucania, opóźnionej funkcji graftu i czynność przeszczepionych nerek po 3 i 12 miesiącach.

Praca B – W pracy analizowano wyniki przeszczepień od żywych dawców wykonanych w ośrodku w Gdańsku w latach 1999-2010. Grupa ta obejmowała 29 pacjentów w wieku 15-58 lat dializowanych średnio 14 miesięcy przed przeszczepieniem. Wyniki przeszczepień porównano do grupy 876 chorych w wieku 13 – 73 lat, którzy otrzymali przeszczep od dawcy zmarłego w tym samym okresie czasu. W analizie uwzględniono płeć i wiek dawców, poziom PRA, niezgodności antygenów HLA, czas niedokrwienia całkowitego, częstość występowania ostrego odrzucania i opóźnionej funkcji graftu. W grupie biorców nerek od żywych dawców oceniono wielkość filtracji kłębuszkowej po 1 miesiącu, 6 miesiącach, roku i 5 latach od przeszczepu. Analizowano także wyniki odległej obserwacji dawców żywych.

Praca C – Badaniem objęto 44 pary przeszczepów od tych samych dawców, w których jednym z biorców był chory w starszym wieku (60 – 72 lata). Wiek młodszych biorców w parach zawierał się w przedziale 14 – 59 lat. Badane grupy nie różniły się w zakresie częstości występowania przyczyn uszkodzenia nerek, ani czasu i sposobu leczenia dializami przed przeszczepem. W grupie starszych biorców zdecydowanie częściej występowały choroby sercowo-naczyniowe. Czas oczekiwania na przeszczepienie był znacznie krótszy w tej grupie chorych w porównaniu do młodszych biorców. W analizie wyników uwzględniono częstości ostrego odrzucania, opóźnionej funkcji graftu, cukrzycy potransplantacyjnej, występowanie powikłań chirurgicznych. Oceniono także przeżycie biorców i przeszczepionych nerek i funk-

cję przeszczepu po 3, 6 i 12 miesiącach. W analizie statystycznej wykorzystano testy Chi-kwadrat, Manna-Whitneya oraz krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Praca D – Badaniem objęto grupę 21 pacjentów (15 mężczyzn i 6 kobiet) po przeszczepieniu nerki, w wieku  $38,2 \pm 8,9$  lat, leczonych cyklosporyną, ze stabilną funkcją graftu i poziomem kreatyniny  $< 3$  mg/dl. Pacjentom w warunkach szpitalnych zamieniono cyklosporynę na takrolimus. Głównym wskazaniem do zmiany leczenia było pogorszenie funkcji przeszczepu. W badaniu oceniano następujące parametry przed konwersją i po 12 miesiącach: ciśnienie tętnicze, poziom kreatyniny, GFR szacowany na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta, gospodarkę lipidową i poziomy glukozy. Głównymi punktami końcowymi było przeżycie pacjentów i przeszczepionych nerek oraz poziom kreatyniny i GFR po 12 miesiącach od konwersji.

Praca E – Badanie to było wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym. Do badania włączono 54 pacjentów w wieku 23 – 61 lat poddanych zabiegowi przeszczepienia nerki, u których zastosowano *de novo* generyczny preparat cyklosporyny A (Equoral, Teva Pharmaceuticals). Obserwacja obejmowała 9 miesięcy. Analizowano populację wszystkich chorych, którzy otrzymali lek badany (ITT – *intention to treat population*) i osobno 52 pacjentów, którzy leczeni byli zgodnie z protokołem (PP – *per protocol population*). Cały okres obserwacji ukończyło 46 chorych. Głównym punktem końcowym była częstość występowania ostrego odrzucania. Ponadto oceniano bezpieczeństwo leczenia, parametry farmakokinetyki leku oraz jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36. Wartości zmiennych analizowano za pomocą testów parametrycznych (test t-Studenta) i nieparametrycznych (test Wilcoxon), w zależności od rozkładu wartości weryfikowanego za pomocą testu Shapiro-Wilk. Korelacje pomiędzy zmiennymi oceniano za pomocą współczynnika korelacji Pearson-Spearman i analizy regresji liniowej. Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą programu SAS.

Praca F – W badaniu tym porównano wyniki leczenia generycznym preparatem mykofenolanu mofetilu (Myfenax, Teva Pharmaceuticals) i lekiem referencyjnym (CellCept, Roche) w parach pacjentów, którzy otrzymali narząd do przeszczepu nerki od tego samego dawcy (*paired kidney analysis*). Badanie objęło 34 takie pary (wiek chorych 21-72 lat). Decyzję o rodzaju leczenia podejmowano w sposób losowy. Oceniano częstość ostrego odrzucania, opóźnionej funkcji graftu (DGF), częstość występowania efektów ubocznych oraz parametry funkcji nerek i poziomy MMF uzyskiwane w krwi. Dodatkowo częstość ostrego odrzucania, DGF, zgonów i utraty graftu w grupie leczonych preparatem Myfenax porównano do grupy

127 chorych przeszczepionych w tym samym okresie, którzy leczeni byli innymi preparatami MMF. W analizie statystycznej użyto testów: Fishera dla danych nieciągłych, t-Studenta lub U Manna-Whitney'a w zależności od rozkładu wariancji ocenianej testem Levena dla danych ciągłych.

Praca G – Praca ta jest pracą pogładową omawiającą szczegółowo zagadnienia optymalizacji leczenia chorych z PChN za pomocą przeszczepienia nerki na podstawie szczegółowej analizy opublikowanych danych i wyników badań własnych.

Prace H i I – Badania przeprowadzono w grupie 16 chorych po transplantacji nerki w wieku  $45,36 \pm 3,04$  lat leczonych przewlekle cyklosporyną, ze stabilną funkcją przeszczepu. Było to badanie podwójnie ślepe, randomizowane, typu *cross – over* składające się z trzech okresów leczenia, w których stosowano Losartan, Carvedilol lub Placebo. Dla uzyskania założonych docelowych wartości ciśnienia tętniczego dodatkowo podawano doksazosynę. Wszyscy chorzy byli leczeni blokerem kanału wapniowego (amlodypina). W trakcie badania nie zmieniano dawki cyklosporyny. Osiągane wartości ciśnienia tętniczego oceniano na podstawie pomiarów w gabinecie i 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM). W pierwszym etapie (Praca H) głównym ocenianym punktem końcowym była wielkość albuminurii. Dodatkowo mierzono poziomy kreatyniny, hemoglobiny, cyklosporyny i potasu. Ponadto (Praca I) oceniano wskaźniki uszkodzenia cewek nerkowych poprzez pomiar wydalania w moczu NAG i  $\alpha$ -1-mikroglobuliny oraz markery włóknienia (wydalanie z moczem transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  – TGF- $\beta$  i końcowego propeptydu prokolagenu typu III – PIIINP). Uzyskane wyniki analizowano za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z korekcją Bonferroni dla wyników sparowanych.

Praca J – jest pracą pogładową omawiającą szczegółowo zagadnienia działań nefroprotekcyjnych w chorobach nerek własnych i w nerkach przeszczepionych na podstawie dostępnego piśmiennictwa i wyników badań własnych.

## 4. OMÓWIENIE WYNIKÓW

### 4.1. Wybór najlepszego czasu przeszczepienia – przeszczep wyprzedzający

Jednym z ważnych czynników wpływających na wyniki przeszczepiania nerek jest czas trwania Przewlekłej Choroby Nerek (PChN), a w szczególności czas dializy przed przeszczepieniem. Dostępne dane rejestrowe, jak również obserwacje poszczególnych ośrodków transplantacyjnych wskazują, że czas dializoterapii przed transplantacją wpływa na ryzyko wystąpienia opóźnionej funkcji greftu (DGF) i istotnie pogarsza wyniki odległe. Wpływ ten jest najbardziej zauważalny dla pacjentów dializowanych dłużej niż 6 miesięcy, chociaż część publikacji wskazuje na fakt, że nawet krótszy czas dializ może mieć niekorzystne następstwa dla późniejszej transplantacji [8, 9, 10, 11].

Jednym z działań mających na celu zmniejszenie wpływu dializoterapii na odległe wyniki przeszczepienia oraz zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów po transplantacji jest program przeszczepień wyprzedzających (*pre-emptive transplantation*), definiowanych jako wykonane przed rozpoczęciem leczenia hemodializą lub dializą otrzewnową. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zaleceniami chory może być kwalifikowany do takiego przeszczepu, jeżeli stwierdzono chorobę nerek o przewlekłym i postępującym przebiegu oraz eGFR poniżej 15 ml/min/m<sup>2</sup> (lub poniżej 20 ml/min/m<sup>2</sup> u chorych z nefropatią cukrzycową). Dane z piśmiennictwa wskazują jednak na stałą tendencję do wzrostu wielkości eGFR, przy którym wykonywane są wyprzedzające transplantacje [12]. Pacjenci z wyższym poziomem eGFR w chwili zgłoszenia mieli znacząco większe szanse na wyprzedzający przeszczep niezależnie od rodzaju dawcy (żywego lub zmarłego). Wskazuje to na znaczenie odpowiednio wczesnego przekazywania chorych do opieki nefrologa na ich dalsze losy [13]. Większość opublikowanych badań wskazuje na lepsze krótko i długoterminowe wyniki przeszczepień wyprzedzających, w porównaniu do przeszczepień wykonywanych u pacjentów uprzednio dializowanych, szczególnie w przypadku długiego czasu dializ. W szczególności zwraca się uwagę na niższą częstość DGF i konieczności dializ bezpośrednio po przeszczepieniu. W niektórych publikacjach stwierdzono również mniejszą częstość subklinicznego ostrego odrzucania po 6 miesiącach od przeszczepu [14, 15]. W naszym ośrodku aktywnie promowane jest wczesne zgłaszanie chorych na listę oczekujących, co zwiększa możliwość przeszczepienia wyprzedzającego, zarówno od żywego, jak i zmarłego dawcy [16].

W pracy A przedstawiono analizę przeszczepień *pre-emptive* w naszym ośrodku. Stwierdzono, że czynnikami sprzyjającymi dla przeszczepu wyprzedzającego były: młodszy wiek, wyższy stopień edukacji i aktywność zawodowa, dawca żywy i dłuższy czas specjalistycznej opieki nefrologicznej. Częstość DGF była znacząco niższa w grupie pacjentów przeszczepionych w trybie wyprzedzającym (odpowiednio 20% i 42% w grupie pozostałych pacjentów), zaś częstość ostrego odrzucania nie różniła się w obu grupach. Czynność przeszczepionych nerek po 3 i 12 miesiącach oceniana na podstawie poziomu kreatyniny w surowicy była numerycznie lepsza w przypadku przeszczepień *pre-emptive*. Przeżycie pacjentów i przeszczepionych nerek było podobne do 12 miesiąca obserwacji w obu grupach [17]. Podobne wyniki uzyskano biorąc pod uwagę tylko przeszczepienia od dawców zmarłych i analizując pary, w których drugą nerkę od tego samego dawcy otrzymał chory dializowany [18].

#### **4.2. Dobór optymalnego dawcy – dawcy żywi**

Większość danych pochodzących z rejestrów europejskich i amerykańskich wskazuje na znaczący wzrost wieku zmarłych dawców nerek akceptowanych do pobrania narządów w ostatnich latach. Podobne dane dotyczą również Polski [6, 19, 20]. Wzrastający wiek dawców niesie ze sobą pogorszenie jakości przeszczepianych nerek. Przewlekłe zmiany strukturalne i czynnościowe zwiększają podatność pobranych nerek na uszkodzenie związane z niedokrwieniem i reperfuzją oraz przechowywaniem w niskich temperaturach [21]. Wyniki badań obserwacyjnych, jak również dane rejestrowe jednoznacznie wskazują, że wiek dawcy jest niezależnym czynnikiem rokowniczym przeżycia nerki przeszczepionej w dłuższym czasie [23, 24]. Dodatkowo wiele ośrodków przeszczepiających w coraz większym zakresie akceptuje dawców o tzw. rozszerzonych kryteriach (*Extended Criteria Donor – ECD*). Grupa ta obejmuje dawców w wieku >60 lat oraz dawców w grupie wiekowej 50-59 lat z chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, jako przyczyna zgonu oraz obniżony wyjściowy klirens kreatyniny.

Jednym z kierunków działań pozwalających zwiększyć liczbę dawców, a także w znacznym stopniu ograniczyć wpływ niekorzystnych czynników związanych z jakością narządów pochodzących od dawców zmarłych jest przeszczepianie nerek od dawców żywych. Do chwili obecnej programy przeszczepień od żywych dawców stały się powszechne w wielu krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych i w niektórych programach transplantacyjnych daw-

cy żywi stanowią ponad 50% wszystkich dawców [6, 20]. Wyniki odległe przeszczepień od dawców żywych, zarówno w danych rejestrowych, jak również w obserwacjach prospektywnych są znacząco lepsze w porównaniu do przeszczepień od dawców zmarłych [4]. W wielu przypadkach przeszczepienie nerki od dawcy żywego pozwala na skrócenie czasu oczekiwania na przeszczep, a nawet na przeszczep wyprzedzający, bez potrzeby dializoterapii [10, 17, 24]. Podstawowe znaczenie dla rozwoju przeszczepień od żywych dawców ma bezpieczeństwo dawców, ich stan zdrowia i funkcja nerek w odległej perspektywie czasowej. Opublikowane dane dotyczące dawców żywych wskazują, że ryzyko pogorszenia stanu zdrowia, zgonu lub wystąpienia przewlekłej choroby nerek jest bardzo niskie, pod warunkiem wnikliwej oceny stanu zdrowia dawcy w momencie kwalifikacji [25-27]. Liczba przeszczepień od dawców żywych w Polsce jest niewielka, według danych Poltransplantu w 2010 roku było to 4,9% wszystkich przeszczepień nerek [7]. W opublikowanych ostatnio wynikach z naszego Ośrodka (praca B) podsumowano program przeszczepień od żywych dawców rozpoczęty w 1999 roku. W tym okresie wykonano 29 przeszczepów od żywych dawców, co stanowiło 3,3% wszystkich przeszczepień. Czas dializ przed przeszczepem był istotnie krótszy dla biorców nerek od żywych dawców, w 18% przypadków procedura została wykonana w trybie wyprzedzającym. Wyniki 5-letniej obserwacji wykazały, że przeżycie biorców i graftów wynosiło odpowiednio 100% i 89,6%, w porównaniu do 83% i 69% w grupie przeszczepień od zmarłych dawców. Obserwowano także bardzo dobrą funkcję graftu, nie zidentyfikowano istotnych zagrożeń dla dawców [28]. Przedstawione dane wskazują, że przeszczepienie od dawcy żywego pozwala na uzyskanie bardzo dobrych wyników odległych i uniknięcie wielu problemów związanych z jakością nerek pobranych do przeszczepienia od dawców zmarłych. Celem jest więc podjęcie działań pozwalających na zwiększenie liczby dawców, zarówno spokrewnionych jak i niespokrewnionych.

### **4.3. Możliwości przeszczepiania nerek starszym biorcom**

Wraz ze wzrostem długości życia w większości regionów, w szczególności w krajach rozwiniętych, wzrasta liczba osób w wieku starszym, u których zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zdiagnozowano Przewlekłą Chorobę Nerek (PChN). Także częstość występowania zaawansowanej choroby nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego wzrasta z wiekiem. Dane z Europy i Stanów Zjednoczonych, a także z Polski wskazują na istotny wzrost



zapadalności z wiekiem i wzrastającą liczbę chorych w wieku powyżej 65 r.ż. rozpoczynających leczenie nerkozastępcze [6, 29, 30, 31].

Przeszczepienie nerki oferuje istotne korzyści dla chorych (zmniejszenie chorobowości i śmiertelności) w porównaniu do dializoterapii w ogólnej populacji chorych dializowanych. Należy ocenić czy i jakie korzyści odnoszą starsi chorzy po transplantacji. W opublikowanych ostatnio danych ze Stanów Zjednoczonych, Europy i Australii wykazano poprawę przeżycia przeszczepionych chorych w starszym wieku, w porównaniu do pozostających na dializie. [32-34]. Nie zostało to potwierdzone we wszystkich publikacjach [35]. Drugim ważnym elementem oceny wyników przeszczepiania w wieku starszym jest czas przeżycia greftu i przyczyny jego utraty. Wśród starszych biorców dominującą przyczyną jest zgon z funkcjonującym przeszczepem (głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i infekcji). Jeżeli z analizy wyeliminuje się pacjentów, którzy zmarli z funkcjonującą nerką, przeżycia greftu w grupie starszych biorców stają się porównywalne z młodszymi [36-38].

Na podstawie przedstawionych danych odnoszących się zarówno do wydłużenia przeżycia biorców, jak i zadowalających wyników przeżycia przeszczepów w większości publikacji, a także obserwowaną poprawę jakości życia pacjentów w starszym wieku po przeszczepie, chorzy ci w coraz większym stopniu akceptowani są na listy oczekujących w większości programów transplantacyjnych [4, 19]. Analiza dostępu starszych pacjentów z zaawansowaną PChN do transplantacji wykazuje jednak, że jest ona znacznie gorsza niż w młodszych grupach wiekowych. Co ciekawe dla wielu ze starszych pacjentów możliwe jest zidentyfikowanie odpowiedniego dawcy żywego, tym bardziej, że coraz częściej akceptowani są dawcy żywi w wieku powyżej 55 lat [39, 40].

W opublikowanym podsumowaniu doświadczeń własnych (Praca C) uwzględniono 44 chorych w wieku 60 – 72 lata, przeszczepionych w okresie 2000 – 2005. Analizowano tylko takie przeszczepienia, w których biorcą drugiej nerki pochodzącej od tego samego dawcy był pacjent <60 roku życia (średnio 40 ( $\pm$ 12) lat). Podejście takie eliminuje wpływ czynników zależnych od dawcy na wyniki przeszczepienia. Podobnie do danych z piśmiennictwa, najczęstsze powikłania w grupie starszych biorców dotyczyły układu sercowo-naczyniowego, a zgon z funkcjonującą nerką był najczęstszą przyczyną utraty greftu. Nie stwierdzono istotnych różnic w rocznym przeżyciu pacjentów i przeszczepów, także po odrzuceniu zgonów w obu grupach chorych. Wyniki te potwierdzają możliwość uzyskania zadowalających krótkoterminowych wyników w przeszczepianiu starszych biorców, pod warunkiem odpowiedniej kwalifikacji i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych przed przeszczepieniem [41].

#### 4.4. Odpowiedni dobór leczenia immunosupresyjnego

Sukces w transplantacji nerek jest nierozdzielnie związany z odpowiednim leczeniem immunosupresyjnym. Podstawę współczesnego leczenia immunosupresyjnego stanowią inhibitory kalcyneuryny (*calcineurin inhibitors* – CNI): cyklosporyna i takrolimus [42]. Drugą najczęściej stosowaną grupą leków są pochodne kwasu mykofenolowego – MPA (mykofenolanu mofetilu i mykofenolanu sodu), które, stosowane razem z CNI wpłynęły na dalszą redukcję częstości epizodów ostrego odrzucania (do wartości nawet < 10% w niektórych badaniach oceniających leczenie skojarzone takrolimusem i MPA) [43, 44]. Dodatkowo na coraz większą skalę stosowane jest tzw. leczenie indukcyjne, przy użyciu przeciwciał poliklonalnych lub monoklonalnych [45]. Od ponad 20 lat tzw. trójlekowe schematy immunosupresji (CNI + MPA + steroidy), uzupełnione w wielu przypadkach o leczenie indukcyjne stanowią podstawę leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki. Leczenie to pozwoliło osiągnąć bardzo dobre krótko- i długoterminowe efekty przeszczepiania, chociaż w ostatnim czasie pojawiają się wątpliwości, czy osiągnięty postęp w zakresie wydłużenia czasu przeżycia przeszczepu jest satysfakcjonujący [46].

Wśród nieimmunologicznych przyczyn przewlekłego uszkodzenia przeszczepionej nerki ważna rola przypisywana jest toksyczności leków immunosupresyjnych, głównie inhibitorów kalcyneuryny. Już w latach 70. ubiegłego wieku opisano ostre uszkodzenie nerek po zastosowaniu cyklosporyny, zależne głównie od zmian hemodynamicznych. Podobne, choć mniej nasilone zaburzenia (głównie obkurczenie naczyń) opisano w przypadku takrolimusu [47, 48]. W ostatnim czasie pojawiły się jednak sugestie, że chociaż ostre objawy nefrotoksyczności CNI są bezsporne, to znaczenie tego mechanizmu w długim okresie nie zostało jednoznacznie dowiedzione [49, 50]. Nie bez znaczenia jest też wpływ cyklosporyny na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i gospodarkę węglowodanową. Dane eksperymentalne i wyniki badań klinicznych, a także analizy niektórych rejestrów wskazują na mniejszą toksyczność takrolimusu w porównaniu z cyklosporyną. Lek ten w mniejszym stopniu wpływa na podniesienie ciśnienia tętniczego i zaburzenia lipidowe, związany jest jednak z większą częstością nieprawidłowej tolerancji węglowodanów i cukrzycy [51].

Opublikowane dane dotyczące zamiany cyklosporyny na takrolimus, dokonywanej głównie w grupach chorych z pogarszającą się czynnością przeszczepionych nerek sugerują poprawę czynności graftu i korzystne zmiany w zakresie czynników ryzyka sercowo-

naczyniowego. Nasze własne roczne obserwacje (Praca D) w grupie 21 pacjentów z pogorszeniem czynności przeszczepu, u których dokonano zmiany leczenia z cyklosporyny na takrolimus wskazywało na korzystny efekt takiej zmiany na stabilizację funkcji graftu. Średnie stężenie kreatyniny obniżyło się z  $2,13 (\pm 0,4)$  mg/dl do  $1,84 (\pm 0,3)$  mg/dl, a obliczony klirens kreatyniny wzrósł z  $49,6 \pm 14,4$  do  $56,2 \pm 15,5$  ml/min. Stwierdzono także poprawę kontroli ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych (obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL). Nie obserwowano wystąpienia przypadków nowo rozpoznanej cukrzycy po konwersji leczenia [52].

Odpowiedni dobór leczenia immunosupresyjnego ma też wymiar ekonomiczny. Najważniejszym składnikiem kosztów leczenia chorego po przeszczepieniu nerki są koszty refundacji leków immunosupresyjnych, które chorzy ci muszą przyjmować długoterminowo. W wyniku wygaśnięcia w ostatnich latach szeregu patentów, chroniących oryginalne leki immunosupresyjne, na rynku pojawiają się kolejne preparaty generyczne, początkowo cyklosporyny, później także takrolimusu, a ostatnio mykofenolanu mofetilu. Wprowadzenie leków generycznych pozwala na znaczne ograniczenie kosztów leczenia immunosupresyjnego ponoszonych przez płatników; w wielu krajach systemy ubezpieczeniowe wymuszają stosowanie leków generycznych w miejsce oryginalnych, właśnie ze względu na spodziewane oszczędności.

Najważniejsze leki immunosupresyjne, przede wszystkim CNI, a w mniejszym stopniu także mykofenolany, należą do leków o tzw. wąskim zakresie terapeutycznym (*narrow therapeutic index drugs* – NTIDs) i wymagają ścisłego monitorowania poziomów. Zastępowanie tych leków preparatami generycznymi wzbudza kontrowersje w środowisku transplantologów i rodzi obawy o odległe wyniki przeszczepiania nerek [53]. Co prawda ostatnie wytyczne FDA i EMA zaostrzyły kryteria biorównoważności dla leków z grupy NTID, do których należą przede wszystkim inhibitory kalcyneuryny, jednak niektóre leki generyczne zostały zarejestrowane przed tą zmianą kryteriów. Ponadto trzeba pamiętać, że do rejestracji wystarczy wykazanie biorównoważności leku generycznego i preparatu oryginalnego w grupach zdrowych ochotników, co nie jest jednoznaczne z uzyskiwaniem podobnych wyników w grupach chorych po przeszczepieniu nerek, zarówno jeżeli chodzi o poziomy leków, jak też twarde punkty końcowe, jak przeżycie pacjentów i ich przeszczepów [54].

Dlatego ważne jest prowadzenie obserwacji klinicznych dotyczących stosowania generycznych leków immunosupresyjnych w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu.

Wyniki przeprowadzonego w Polsce badania wieloośrodkowego (Praca E) nowej, generycznej postaci cyklosporyny (Equoral) stosowanej *de novo* u chorych po przeszczepieniu

nerki wskazują na porównywalne z lekiem oryginalnym wyniki leczenia. Częstość ostrego odrzucania wynosiła poniżej 24%, tylko w dwóch przypadkach konieczne było leczenie surowicą antytymocytarną. Poziom kreatyniny oceniany po 6 miesiącach wynosił 1,66 mg/dl u chorych bez ostrego odrzucania i 1,73 mg/dl u pozostałych. W ocenie subiektywnej jakości życia (badanej za pomocą formularza SF-36) stwierdzono tendencję do poprawy głównych wskaźników. Profil bezpieczeństwa leku badanego nie odbiegał od wyników dotyczących preparatu oryginalnego [55].

Nieliczne publikacje dotyczą leczenia generycznymi preparatami pochodnych kwasu mykofenolowego. Wstępne publikacje odnosiły się do stosowania generyków mykofenolanu mofetilu u zdrowych ochotników.

Nasze własne wyniki (Praca F) porównujące stosowanie leku oryginalnego (CellCept) i generycznego (Myfenax) w dwóch grupach chorych, którzy otrzymali nerki od tego samego dawcy (*paired kidney analysis*) wykazały brak istotnych różnic w zakresie częstości odrzucania, opóźnionej funkcji przeszczepu lub przeżycia pacjentów w ciągu 6-miesięcznej obserwacji. Nie obserwowano także istotnych różnic w zakresie profilu działań niepożądanych [56].

Przedstawione powyżej dane wskazują na możliwość bezpiecznego stosowania generycznych preparatów leków immunosupresyjnych u chorych po przeszczepie nerki, niezbędne jest jednak ściśle monitorowanie pacjentów i poziomów leków we krwi, właściwa edukacja chorych i współpraca z farmaceutami wydającymi leki chorym, aby uniknąć niekontrolowanej zamiany preparatów oryginalnych i różnych postaci leków generycznych [57].

Przedstawione powyżej wybrane aspekty optymalizacji leczenia Przewlekłej Choroby Nerek przy pomocy przeszczepiania nerek zostały szczegółowo omówione w opublikowanej ostatnio pracy poglądowej (Praca G) [58].

#### **4.5. Leczenie nefroprotecyjne u chorych z przeszczepioną nerką**

Spowolnienie postępu progresji uszkodzenia nerek jest jednym z podstawowych celów leczenia chorych z PChN i często określane jest mianem nefroprotekcji. Do podstawowych metod postępowania należy obniżanie ciśnienia tętniczego i redukcja białkomoczu, najczęściej przez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) przy użyciu leków o różnych punktach uchwytu, niejednokrotnie stosowanych w leczeniu skojarzonym. Dodatkowo stosuje się inne leki hipotensyjne, a także koryguje zaburzenia lipidowe i węglowodano-

we. Skuteczność takiego postępowania w cukrzycowej i niecukrzycowej PChN jest dość dobrze udokumentowana m.in. na podstawie wyników randomizowanych badań prospektywnych [59-63].

W przypadku nerek przeszczepionych nefroprotekcja w przedstawionym wyżej znaczeniu zajmuje mniej eksponowane miejsce w diagnostyce i leczeniu chorych. Do głównych przyczyn utraty przeszczepu zalicza się zgon z funkcjonującym greftem (głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz proces postępującego uszkodzenia przeszczepu (CAD – *chronic allograft dysfunction*), prowadzący w większości przypadków do stopniowego pogarszania czynności przeszczepionej nerki i powrotu chorych do leczenia dializami lub konieczności retransplantacji. Postępowanie w tym przypadku obejmuje przede wszystkim wykluczenie przyczyn immunologicznych (odrzucanie przewlekłe, podkliniczne) i nieimmunologicznych (infekcje, problemy urologiczne, toksyczność leków immunosupresyjnych), a potem dopiero nefroprotekcję taką jak w ogólnej populacji chorych z PChN. Skuteczność nefroprotekcji w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki jest słabiej udokumentowana, a dostępne dane pochodzą często z badań obserwacyjnych prowadzonych na małych grupach chorych. Stosowanie ACEI lub ARB u chorych po przeszczepie wydaje się jak najbardziej uzasadnione. Blokada RAAS zmniejsza ciśnienie wewnątrz kłębuszków i hiperfiltrację, a także ma korzystny wpływ na szereg mechanizmów związanych z postępującym włóknieniem. Leki tej grupy są obecnie coraz częściej stosowane u chorych po przeszczepieniu i dostępne dane wskazują, że skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, a jednocześnie są dość dobrze tolerowane (szczególnie ARB), jednak brak dostatecznych danych odnośnie korzyści, jeżeli chodzi o przeżycie pacjentów lub przeszczepów [64-66]. Także dane rejestrowe nie wykazały istotnego wpływu blokady RAAS na przeżycie chorych lub przeszczepionych nerek [67]. Białkomocz występuje u ok. 10-25% chorych po przeszczepieniu nerki i jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym co do przeżycia greftu, celowe więc jest leczenie pozwalające na zmniejszenie nasilenia lub remisję białkomoczu [68-70]. Blokada RAAS jest obecnie najważniejszym sposobem leczenia zmniejszającym nasilenie białkomoczu i poprawiającym funkcję nerek u chorych z PChN. Dane eksperymentalne wskazują na możliwość podobnego działania ACEI i ARB w nerce przeszczepionej [71, 72]. Wyniki szeregu badań klinicznych, niestety w większości retrospektywnych, wskazują na istotne zmniejszenie białkomoczu pod wpływem blokady RAAS [64, 73]. Wiele badań prospektywnych, prowadzonych jednak zwykle na małych grupach pacjentów, również wskazuje na istotne obniżenie białkomoczu u chorych po przeszczepieniu nerki [74-77].

Opublikowane wyniki badania *cross-over* przeprowadzonego w naszym ośrodku (Praca H) porównującego efekty losartanu, carvedilolu i placebo na wielkość albuminurii w grupie stabilnych chorych po przeszczepieniu nerki leczonych inhibitorem kalcyneuryny (cyklosporyna) wykazały istotne zmniejszenie albuminurii o 44% w porównaniu z placebo u chorych w grupie losartanu. Nie obserwowano takiego efektu w grupie placebo i grupie leczonej carvedilolem, mimo uzyskania porównywalnych wartości ciśnienia tętniczego. Obserwowano niewielki, ale statystycznie istotny spadek poziomu hemoglobiny w grupie chorych leczonych losartanem. Nie stwierdzono zmian stężenia potasu, kreatyniny lub wyliczonego wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Poziomy cyklosporyny we krwi nie różniły się w poszczególnych okresach badania [78].

Powyższe badanie zostało uzupełnione o ocenę wpływu leczenia trzema lekami (losartan, carvedilol i placebo) na wydalanie z moczem markerów uszkodzenia cewek (NAG i alfa-1 mikroglobuliny) i pośrednich wskaźników włóknienia (TGF- $\beta$  i prokolagenu typu III) (Praca I). Stwierdzono, że wydalanie wszystkich wskaźników było znamienne niższe w trakcie leczenia losartanem, w porównaniu do placebo lub carvedilolu. Wyniki te mogą świadczyć o korzystnym wpływie leczenia blokerem receptora AT<sub>1</sub> na stopień uszkodzenia cewek u chorych leczonych inhibitorem kalcyneuryny. Podobnie obniżenie wydalania TGF- $\beta$  i PIIINP sugeruje zmniejszenie nasilenia włóknienia. Wyniki tej pracy, wraz z opisanym powyżej zmniejszeniem albuminurii wskazują na możliwe działanie nefroprotektoryjne ARB u chorych po przeszczepieniu, wymaga to jednak potwierdzenia w większej grupie chorych [79].

W opublikowanej ostatnio pracy poglądowej (Praca J), w pierwszej części szeroko omówiono kierunki postępowania nefroprotektoryjnego u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia wpływającego na hamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. W drugiej części tej pracy przedstawione zostały mechanizmy przewlekłego uszkodzenia przeszczepionej nerki oraz możliwości spowolnienia lub zahamowania tego procesu. Zwrócono uwagę na odmienności w postępowaniu nefroprotektoryjnym w stosunku do chorób nerek własnych. Omówione zostało także aktualne piśmiennictwo dotyczące stosowania blokady RAAS u chorych po przeszczepie nerki z uwzględnieniem doświadczeń własnych [80].

## 5. PODSUMOWANIE

Liczba przeszczepień nerek, tak w Polsce jak i w innych regionach, jest wciąż niewystarczająca, co spowodowane jest rosnącą liczbą chorych z PChN, leczonych zachowawczo i dializowanych. Jednocześnie uzyskiwane czasy przeżycia przeszczepionych nerek nie poprawiają się znacząco w ostatnich latach, co prowadzi do wydłużania się listy oczekujących na przeszczep i czasu oczekiwania. Wyniki omówionych badań (tabela 1) wskazują, że wprowadzenie do praktyki klinicznej zmian postępowania dotyczących zarówno dawców jak i biorców może przyczynić się do uzyskania poprawy w zakresie czasu przeżycia przeszczepionych narządów. Jedną z takich zmian może być zwiększenie liczby przeszczepień wyprzedzających; kolejną – skuteczniejsze pozyskiwanie żywych dawców. Zapewnienie starszym chorym z PChN dostępu do transplantacji może poprawić ich przeżycie i jakość życia. Bardzo duże znaczenie ma dobór optymalnego sposobu leczenia immunosupresyjnego z wykorzystaniem schematów o najwyższej skuteczności przy jednocześnie jak najmniejszej toksyczności. Odpowiedni wybór schematu leczenia immunosupresyjnego, właściwy dobór inhibitora kalcyneuryny, a także wykorzystanie nowych leków, może przyczynić się do ograniczenia rozwoju przewlekłych zmian w nerce przeszczepionej, a tym samym poprawę odległych wyników.

Generyczne leki immunosupresyjne wprowadzone do leczenia w ostatnich latach przyczyniają się do redukcji kosztów refundacji, co może stanowić przyczynek do zwiększenia budżetu programów transplantacyjnych i objęcia takim leczeniem większej grupy chorych. Należy jednak pamiętać, że leki te muszą spełniać kryteria biorównoważności i zmiana preparatów oryginalnych na generyczne musi być przeprowadzona pod nadzorem lekarza specjalisty.

Ponieważ jedną z głównych przyczyn utraty przeszczepionych nerek jest przewlekłe uszkodzenie graftu (CAD), spowolnienie postępu tego procesu pozwoliłoby na poprawę wyników przeszczepiania. Działania zmierzające do spowolnienia postępu uszkodzenia nerek własnych, określane często mianem nefroprotekcyjnych, są dobrze udokumentowane, głównie w nefropatiach przebiegających z białkomoczem. Do najważniejszych należy blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dostępne dane wskazują na możliwe korzystne efekty działań nefroprotekcyjnych, takich jak blokada RAAS, także w grupie chorych po przeszczepieniu nerki, brak jednak wyników badań klinicznych o odpowiedniej sile. Biorąc jednak pod uwagę

dostępne informacje oraz omówione wyniki własnych badań można stwierdzić, że stosowanie u wybranych chorych takich grup leków, jak inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany, może przynieść pożądane efekty w postaci wydłużenia czasu przeżycia przeszczepionych narządów.

**Tabela 1.** Zestawienie badań będących podstawą rozprawy habilitacyjnej z wyszczególnieniem najważniejszych wniosków z nich wypływających.

Praca	Publikacja	Główne wnioski
Praca A	Transplant Proc. 2006	Analiza własnych wyników potwierdzająca korzyści dla biorców wynikające z przeszczepienia wyprzedzającego.
Praca B	Transplant Proc. 2011	Przeszczepianie nerek od żywych dawców pozwala na uzyskanie bardzo dobrych efektów krótko- i średnioterminowych, przy zachowaniu bezpieczeństwa biorców i dawców.
Praca C	Transplantation. 2007	W porównaniu do młodszych biorców uzyskano podobne roczne przeżycie pacjentów i przeszczepionych nerek; główną przyczyną utraty graftu w grupie starszych biorców był zgon z funkcjonującą nerką.
Praca D	Transplant Proc. 2006	Zmiana leczenia immunosupresyjnego z cyklosporyny na takrolimus u biorców z pogorszeniem czynności nerki przeszczepionej pozwala uzyskać stabilizację czynności przeszczepu i poprawę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
Praca E	Ann Transplant. 2010	Wyniki leczenia <i>de novo</i> pacjentów po przeszczepieniu nerki generycznym preparatem cyklosporyny są porównywalne do uzyskiwanych przy leczeniu preparatem oryginalnym. Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa terapii.
Praca F	Ann Transplant. 2011	Wyniki leczenia <i>de novo</i> pacjentów po przeszczepieniu nerki generycznym preparatem mykofenolanu mofetilu są porównywalne do uzyskiwanych przy leczeniu preparatem oryginalnym w obserwacji 6-cio miesięcznej.



Praca	Publikacja	Główne wnioski
Praca G	Nefr. Dializoter. Pol. 2012	Praca poglądowa omawiająca zagadnienia optymalizacji leczenia chorych z Przewlekłą Chorobą Nerek przeszczepieniem nerki.
Praca H	Transplantation. 2006	Losartan zmniejsza albuminurię w stopniu większym niż inne leki hipotensyjne u osób po przeszczepie nerki; działanie to jest przynajmniej częściowo niezależne od obniżenia ciśnienia tętniczego.
Praca I	Am J Transplant. 2007	Losartan poza zmniejszeniem wydalania albuminy z moczem obniża także wydalanie markerów uszkodzenia cewek i włóknienia, co wskazuje na działanie nefroprotecyjne.
Praca J	Forum Nefrologiczne 2012	Praca poglądowa omawiająca zagadnienia leczenia nefroprotecyjnego w nerkach natywnych i przeszczepionych.

## 6. PIŚMIENICTWO

1. Bommer J.: Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002, 17, Suppl. 11, 8-12.
2. Lysaght M.J.: Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol*. 2002, 13 Suppl. 1, S37-40.
3. Krol E., Rutkowski B., Czekalski S., Sulowicz W., Wiecek A., Lizakowski S., Czarniak P., Szubert R., Karczewska-Maksymienko L., Orlikowska M., Kraszewska E., Magdon R.: Early diagnosis of renal disease - preliminary results from the pilot study PolNef. *Przegl Lek*. 2005, 62, 690-693.
4. Wolfe R.A., Roys E.C. and Merion R.M.: Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transpl*. 2010, 10, 2, 961–972.
5. Johnson D.W., Herzig K., Purdie D., Brown A.M., Rigby R.J., Nicol D.L., Hawley C.M.: A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation*. 2000, 69, 794–799.
6. US Renal Data System: *USRDS 2010 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2010.
7. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do spraw Transplantacji “Poltransplant”: *Biuletyn Informacyjny* 2011, 1, 19.
8. Goldfarb-Rumyantzev A., Hurdle J.F., Scandling J., Wang Z., Baird B., Barenbaum L., Cheung A.K.: Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005, 1, 167-175.
9. Keith D.S., Cantarovich M., Paraskevas S., Tchervenkov J.: Duration of dialysis pre-transplantation is an important risk factor for delayed recovery of renal function following deceased donor kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008, 21, 2, 126-132.
10. Meier-Kriesche H.U., Kaplan B.: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002, 74, 10, 1377-1381.
11. Meier-Kriesche H.U., Schold J.D.: The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin Dial*. 2005, 18, 6, 499-504.
12. Grams M.E., Massie A.B., Coresh J., Segev D.L.: Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011, 22, 9, 1615-1620.
13. Fissell R.B., Srinivas T., Fatica R., Nally J., Navaneethan S., Poggio E., Goldfarb D., Schold J.: Preemptive renal transplant candidate survival, access to care, and renal function at listing. *Nephrol Dial Transplant*. 2012, 27, 8, 3321-3329.
14. Kessler M., Ladriere M., Giral M., Soulillou J.P., Legendre C., Martinez F., Rostaing

- L., Alla F.: Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network. *Transpl Int.* 2011, 24, 3, 266-75.
15. Rigo D.H., Ziraldo L., Di Monte L., Jimenez M.P., Giotto A.P., Gutierrez L., Rodriguez I., Orias M., Novoa P.A.: Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. *Transplant Proc.* 2011, 43, 9, 3355-3358.
  16. Dębska-Ślizień A., Bzoma B., Rutkowski B.: Wyprzedzające przeszczepianie nerek. *Forum Nefrologiczne.* 2009, 2, 2, 84-89.
  17. Debska-Slizień A., Wołyniec W., Chamienia A., Wojnarowski K., Milecka A., Zadrozny D., Pirski I., Moszkowska G., Sledziński Z., Rutkowski B.: A single center experience in preemptive kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006, 38, 1, 49-52.
  18. Dębska-Ślizień A., Bzoma B., Rutkowski B.: Adult pre-emptive kidney transplantation: a paired kidney analysis. *Transpl Int.* 2011, 24, 7, e59-60.
  19. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do spraw Transplantacji "Poltransplant": Biuletyn Informacyjny 2012, 1, 20.
  20. Eurotransplant International Foundation. Annual Report, 2009.
  21. Timsit M.O., Yuan X., Floerchinger B., Ge X., Tullius S.G.: Consequences of transplant quality on chronic allograft nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2010, 119, S54-58.
  22. Basar H., Soran A., Shapiro R., Vivas C., Scantlebury V.P., Jordan M.L., Gritsch H.A., McCauley J., Randhawa P., Irish W., Hakala T.R., Fung J.J.: Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation.* 1999, 67, 1191-1193.
  23. Oppenheimer F., Aljama P., Asensio Peinado C., Bustamante Bustamante J., Crespo Albiach J.F., Guirado Perich L.: The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004, 19, Suppl 3, 11-15.
  24. Davis C.L.: Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010, 19, 6, 592-759.
  25. Gai M., Giunti S., Lanfranco G., Segoloni G.P.: Potential risks of living kidney donation—a review. *Nephrol Dial Transplant.* 2007, 22, 11, 3122-3127.
  26. Foley R.N., Ibrahim H.N.: Long-term outcomes of kidney donors. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010, 19, 2, 129-133.
  27. Ibrahim H.N., Foley R., Tan L., Rogers T, Bailey R.F., Guo H., Gross C.R., Matas A.J.: Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009, 360, 5, 459-469.
  28. Chamienia A., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Zadrozny D., Moszkowska G.: 11-Year Single-Center Experience in Living-Donor Kidney Transplantation in Poland. *Transplantation Proceedings.* 2011, 43, 2911-2913.
  29. Byrne C., Ford D., Gilg J., Ansell D., Feehally J.: UK ESRD Incident rates in 2008: national and centre-specific analyses. *UK Renal Registry 12th Annual Report, 2009.*

Bristol, UK.

30. ERA-EDTA Registry: Annual report 2005: European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association, 2005.
31. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S., Durlik M., Bautembach S.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2009. Drukonsul, Gdańsk 2010.
32. Johnson D.W., Herzig K., Purdie D., Brown A.M., Rigby R.J., Nicol D.L., Hawley C.M.: A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation*. 2000, 69, 794–799.
33. Rao P.S., Merion R.M., Ashby V.B., Port F.K., Wolfe R.A., Kayler L.K.: Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007, 83, 1069–1074.
34. Oniscu G.C., Brown H., Forsythe J.L.: How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2004, 19, 945–951.
35. Veroux M., Grosso G., Corona D., Mistretta A., Giaquinta A., Giuffrida G., Sinagra N., Veroux P.: Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012, 27, 4, 1663-1671.
36. de Fijter J.W.: An old virtue to improve senior programs. *Transpl Int*. 2009, 22, 3, 259-268.
37. Keith D.S., Cantarovich M., Paraskevas S., Tchervenkov J.: Recipient age and risk of chronic allograft nephropathy in primary deceased donor kidney transplant. *Transpl Int*. 2006, 19, 649–656.
38. Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Cibrik D.M., Hanson J.A., Leichtman A.B., Magee J.C., Port F.K., Kaplan B.: Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation*. 2000, 70, 306–310.
39. Grams M.E., Kucirka L.M., Hanrahan C.F., Montgomery R.A., Massie A.B., Segev D.L.: Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012, 60, 1, 1-7.
40. Knoll G.A.: Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009, 4, 12, 2040-2044.
41. Debska-Slizień A., Jankowska M.M., Wołyniec W., Zietkiewicz M., Gortowska M., Moszkowska G., Chamienia A., Zadrozny D., Sledziński Z., Rutkowski B. A single-center experience of renal transplantation in elderly patients: a paired-kidney analysis. *Transplantation*. 2007, 83, 9, 1188-1192.
42. Meier-Kriesche H.U., Li S., Gruessner R.W., Fung J.J., Bustami R.T., Barr M.L., Leichtman A.B.: Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*. 2006, 6, 1111–1131.

43. Knight S.R., Russell N.K., Barcena L., Morris P.J.: Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation*. 2009, 87, 6, 785-794.
44. Sharif A., Shabir S., Chand S., Cockwell P., Ball S., Borrows R.: Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011, 22, 11, 2107-2118.
45. Cai J., Terasaki P.I.: Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation*. 2010, 90, 12, 1511-1515.
46. Lamb K.E., Lodhi S., Meier-Kriesche H.U.: Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant*. 2011, 11, 3, 450-462.
47. Bloom R.D., Reese P.P.: Chronic kidney disease after nonrenal solid-organ transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2007, 18, 12, 3031-3041.
48. Chapman J.R.: Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant*. 2011, 11, 4, 693-697.
49. Gaston R.S.: Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009, 4, 12, 2029-2034.
50. Matas A.J.: Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am J Transplant*. 2011, 11, 4, 687-692.
51. Webster A., Woodroffe R.C., Taylor R.S., Chapman J.R., Craig J.C.: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, 4, CD003961.
52. Chamienia A., Biedunkiewicz B., Król E., Debska-Slizień A., Rutkowski B.: One-year observation of kidney allograft recipients converted from cyclosporine microemulsion to tacrolimus. *Transplant Proc*. 2006, 38, 1, 81-85.
53. van Gelder T.: ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*. 2011, 24, 12, 1135-1141.
54. Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J., Daley C.J., Dipchand A.I., Heywood N.M., Keough-Ryan T.M., Keown P.A., Levy G.A., Lien D.C., Wichart J.R., Cantarovich M.: Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation*. 2012, 93, 7, 657-665.
55. Durlík M., Paczek L., Rutkowski B., Lewandowska D., Debska-Slizien A., Chamienia A., Wyzgal J., Ognista-Gajda A., Niemczyk M.: The efficacy and safety of ciclosporin (Equoral®) capsules after renal transplantation: A multicentre, open-label, phase IV clinical trial. *Ann Transplant*. 2010, 15, 3, 51-59.
56. Rutkowski B., Bzoma B., Dębska-Ślizień A., Chamienia A.: Immunosuppressive

- regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients-preliminary results of 6-month observation. *Ann Transplant*. 2011, 16, 4, 74-80.
57. Ensor C.R., Trofe-Clark J., Gabardi S., McDevitt-Potter L.M., Shullo M.A.: Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2011, 31, 11, 1111-1129.
  58. Chamienia A., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B.: Optymalizacja leczenia nerkozastępczego przy pomocy przeszczepienia nerki. *Nefr Dializoter Pol*. 2012, 4, 164-171.
  59. Lewis J.B., Berl T., Bain R.P., Rohde R.D., Lewis E.J.: Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1999, 34, 809–817.
  60. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997, 349, 1857-1863.
  61. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E.: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000, 321, 7274, 1440-1444.
  62. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H., Remuzzi G., Snapinn S.M., Zhang Z., Shahinfar S. RENAAL Study Investigators.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001, 345, 861-869.
  63. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B., Ritz E., Atkins R.C., Rohde R., Raz I.: Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001, 345, 12, 851-860.
  64. Cross N.B., Webster A.C., Masson P., O’Connell P.J., Craig J.C.: Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009, 88, 7-18.
  65. Andres A., Morales E., Bosch I., Campo C., Ruilope L.M.: Valsartan in Renal Transplantation Group: Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: a randomized multicenter study. *Transplant Proc*. 2006, 38, 2419–2423.
  66. Hiremath S., Fergusson D., Doucette S., Mulay A.V., Knoll G.A.: Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007, 7, 2350-60.
  67. Opelz G., Zeier M., Laux G., Morath C., Döhler 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.
68. Bear R.A., Aprile M., Sweet J., Cole E.H.: Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, prognostic importance. *Transplant Proc*. 1988, 20, 1235–1236.
  69. Fernandez-Fresnedo G., Plaza J.J., Sanchez-Plumed J., Sanz-Guajardo A., Palomar-Fontanet R., Arias M.: Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004, 19, suppl 3, iii47-51.
  70. Hernandez D., Perez G., Marrero D., Porrini E., Rufino M., González-Posada J.M., Delgado P., Torres A.: Early Association of Low-Grade Albuminuria and Allograft Dysfunction Predicts Renal Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2012, 93, 297–303.
  71. Amuchastegui S.C., Azzollini N., Mister M., Pezzotta A., Perico N., Remuzzi G.: Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol*. 1998, 9, 10, 1948-1955.
  72. Benediktsson H., Chea R., Davidoff A., Paul L.C.: Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. Effect on structure and function. *Transplantation*. 1996, 62, 1634–1642.
  73. Heinze G., Mitterbauer C., Regele H. Kramar R., Winkelmayr W.C., Curhan G.C., Oberbauer R.: 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.
  74. Hausberg M., Barenbrock M., Hohage H., Müller S., Heidenreich S., Rahn K.H.: ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension*. 1999, 33, 862–868.
  75. el-Agroudy A.E., Hassan N.A., Foda M.A. Ismail A.M., el-Sawy E.A., Mousa O., Ghoneim M.A.: Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. *Am J Nephrol*. 2003, 23, 300–306.
  76. del Castillo D., Campistol J.M., Guirado L., Capdevilla L., Martínez J.G., Pereira P., Bravo J., Pérez R.: Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int Suppl*. 1998, 68, S135–139.
  77. Calvino J., Lens X.M., Romero R., Sanchez-Guisande D.: Long-term anti-proteinuric effect of losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2000, 15, 82–86.
  78. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A., Wojnarowski K., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Randomized Placebo-Controlled Study on the Effects of Losartan and Carvedilol on Albuminuria in renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2006, 81, 52-56.

79. Tylicki L., Biedunkiewicz B., Chamienia A., Wojnarowski K., Zdrojewski Z., Aleksandrowicz E., Lysiak-Szydłowska W., Rutkowski B.: Renal Allograft Protection with Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists. *Am J Transpl.* 2007, 7, 243-248.
80. Chamienia A.: Nefroprotekcja w chorobach nerek własnych i w nerce przeszczepionej. *Forum Nefrologiczne.* 2012, 5, 3, 218-231.