

M. Κορογιάννου M. Κύλλα Σ. Μαρινάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Παρ' όλα αυτά οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, κυρίως εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό (70%-95%) και διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι συχνά δεν επιτυγχάνεται επαρκής ρύθμιση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς, ενώ παθολογικοί φαινότυποι όπως η υπέρταση λευκής μπλούζας και η συγκεκαλυμμένη υπέρταση απαντούν συχνά. Η αιτιοπαθογένεια της ΑΥ στη μεταμόσχευση νεφρού είναι σύνθετη και περιλαμβάνει εκτός από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου και παράγοντες που αφορούν τον δότη και τον λήπτη, καθώς και τη διαδικασία της μεταμόσχευσης και την ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η πλειοψηφία των κατευθυντήριων οδηγιών για την υπέρταση αναφέρεται στον γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που να αξιολογούν τη συσχέτιση διαφόρων επιπέδων στόχων της ΑΠ με τη νεφρική επιβίωση, την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα. Πρόσφατα, οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2021 για την υπέρταση προτείνουν ως στόχο ΑΠ < 130/80 mmHg στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και συνιστούν ευρύτερη χρήση της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ. Σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην αντιμετώπιση της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί και ιδιαίτερα οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου λόγω του πλεονεκτήματός που εμφανίζουν σε ό,τι αφορά την εξουδετέρωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης των αναστολέων καλσινευρίνης. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με την επιδημιολογία, την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΑΥ στη μεταμόσχευση νεφρού.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, μεταμόσχευση νεφρού, επιδημιολογία, διάγνωση, αιτιοπαθογένεια, θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση¹, σε μεγάλο βαθμό λόγω της επιβράδυνσης της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου μέσω της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας². Παρ'

όλα αυτά οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, κατά κύριο λόγο εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος παραμένει αυξημένος κατά 3-5 φορές. Η ΑΥ αποτελεί τον κυριότερο τροποποιησιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό (70%-95%) στους ασθενείς αυτούς^{3,4} και διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην επιβίωσή τους.

Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, ΠΓΝ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** M. Κορογιάννου, Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, ΠΓΝ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα • Αγ. Υωμά 17, ΤΚ. 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6932453440 • E-mail: mariok_25@yahoo.gr

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα με τον ορισμό και τις μεθόδους μέτρησης της ΑΠ, ο επιπολασμός της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχει ευρεία διακύμανση, ενώ φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση με την πάροδο των ετών, πιθανά σχετιζόμενη με την εισαγωγή των αναστολέων καλσινευρίνης στα ανοσοκατασταλτικά σχήματα⁵.

Σε προηγούμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 140/90 mmHg, ο επιπολασμός της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών, με επίπεδα κυμαινόμενα μεταξύ 17% και 72%^{6,7}. Στις λίγες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 130/80 mmHg, ο επιπολασμός της ΑΥ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν συνήθως υψηλότερος, μεταξύ 22% και 95%^{8,9}.

Τα τελευταία χρόνια, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται μεταξύ 24%⁶ και 95%⁹ για όρια περιπατητικής ΑΠ 130/80 mmHg.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παράγοντες που επηρεάζουν την καρδιακή παροχή ή/και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στα διάφορα στάδια μετά τη μεταμόσχευση νεφρού^{4,10}. Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος περιλαμβάνουν τόσο τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η παχυσαρκία, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία^{3,11}, όσο και παραμέτρους που αφορούν τον δότη και τον λήπτη, καθώς και αυτή καθαυτή τη διαδικασία της μεταμόσχευσης και την ανοσοκατασταλτική αγωγή¹².

Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό, είναι παρόντες και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αυτοί περιλαμβάνουν την ηλικία, το άρρεν φύλο, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI), το κάπνισμα, την αποφρακτική υπνική άπνοια και την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και το ιστορικό υπέρτασης πριν τη μεταμόσχευση^{4,13-19}. Μάλιστα, κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες επιδει-

νώνονται μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού και στην πορεία του χρόνου, όπως η παχυσαρκία²⁰, η αντίσταση στην ινσουλίνη^{16,21} και η αποφρακτική υπνική άπνοια¹⁹, συνεισφέροντας περαιτέρω στον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον λήπτη

Η πλειοψηφία των μεταμοσχευμένων ασθενών έχει ιστορικό ΑΥ πριν τη μεταμόσχευση. Η μακροχρόνια προϋπάρχουσα υπέρταση, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τη σημαντική υπερφόρτωση όγκου που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, έχει ως αποτέλεσμα αγγειακές μεταβολές όπως απώλεια της ευενδοτότητας των αρτηριών ελαστικού τύπου, κυρίως της αορτής, και αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η οποία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα^{17,22}. Η αρτηριακή σκληρία συνδέεται με μεταβολές στην ΑΠ, όπως αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και της πίεσης παλμού (ΠΠ), και θεωρείται ο κύριος μηχανισμός για τη δημιουργία μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και μειωμένης υπενδοκαρδιακής παροχής²³⁻²⁵.

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ παρουσιάζουν αγγειακές ελασβεστώσεις που σε συνδυασμό με τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που συνεχίζει να υφίσταται μετά τη μεταμόσχευση, συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΑΥ^{26,27}.

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να σχετίζεται με την υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι η επίδραση των φυσικών νεφρών μέσω μηχανισμών οι οποίοι συνδέονται με την παραγωγή ρενίνης και την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος²⁷.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον δότη

Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον λήπτη, πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τον δότη όπως η ηλικία του δότη, το θήλυ φύλο, το ιστορικό ΑΥ του δότη και η παχυσαρκία έχει φανεί ότι συμβάλλουν στην υπέρταση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς²⁸. Επιπρόσθετα, σε μελέτη των Blanca και συνεργατών φάνηκε ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από δότες διευρυμένων κριτηρίων (ηλικία δότη > 60 έτη ή ηλικία δότη 50-59 έτη με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια: ιστορικό υπέρτασης, κρεατινίνη ορού > 1,5

mg/dl ή θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάματα) είχαν υψηλότερη επίπτωση τόσο υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση όσο και καρδιαγγειακής νόσου²⁹.

Πρόσφατα, πολυμορφισμοί στα γονίδια APOE1, ABCC2, ABC1, CYP3A5 έχουν συσχετιστεί με πρώιμη δυσλειτουργία του μοσχεύματος και επακόλουθη εμφάνιση υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση³⁰⁻³³.

Επιπλέον, σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι η σημαντική διαφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ λήπτη και δότη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εμφάνιση υπερδιήθησης, υπερτροφίας των σπειραμάτων και αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΑΥ μετά τη μεταμόσχευση^{34,35}.

Μετα-μεταμοσχευτικοί παράγοντες

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος περιλαμβάνουν την καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, την υποτροπή της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου στο μόσχευμα, καθώς και την ανοσιακή απάντηση του λήπτη στο νεφρικό μόσχευμα^{17,27,36}. Η οξεία απόρριψη και ιδιαίτερα η απόρριψη μέσω αντισωμάτων, καθώς και η χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος φαίνεται να σχετίζονται με ανεπαρκή έλεγχο της ΑΥ καθώς και με κακοήγη υπέρταση³⁷.

Επιπρόσθετα, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος, η οποία παρατηρείται σε 1%-23% των μεταμοσχευμένων ασθενών, μπορεί να προκαλέσει σοβαρού βαθμού υπέρταση και δυσλειτουργία του μοσχεύματος, μέσω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁴.

Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και κυρίως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν συχνά συσχετιστεί με την υπέρταση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν κατακράτηση νατρίου, αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου, αύξηση της ευαισθησίας σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες και ως εκ τούτου αύξηση της ΑΠ³⁸. Η συσχέτιση της χορήγησης κορτικοστεροειδών και της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται ότι είναι δοσο-εξαρτώμενη. Αρχικά, σε μικρές κλινικές δοκιμές φάνηκε ότι η πρώιμη διακοπή των κορτικοστεροειδών ή η

χορήγησή της σε παρήμερο σχήμα θα μπορούσε να έχει ευεργετική επίδραση στον έλεγχο της υπέρτασης^{39,40}. Ακολούθως, σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Knight και συνεργατών διαπιστώθηκε ότι η αποφυγή ή διακοπή των κορτικοστεροειδών μείωνε σημαντικά την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, όμως αύξανε τον κίνδυνο για επεισόδιο οξείας απόρριψης⁴¹, το οποίο με τη σειρά του θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στην ΑΠ. Με βάση τα παραπάνω, η τακτική της αποφυγής ή πρώιμης διακοπής των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να περιορίζεται επιλεκτικά, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές και χαμηλό ανοσολογικό κίνδυνο.

Αναστολείς καλσινευρίνης

Όπως προαναφέρθηκε, ο επιπολασμός της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι υψηλός (70%-95%) και έχει αυξηθεί σημαντικά μετά την προσθήκη των αναστολέων καλσινευρίνης και ιδιαίτερα της κυκλοσπορίνης στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα των μεταμοσχευμένων ασθενών⁵. Οι αναστολείς καλσινευρίνης εμπλέκονται στην εμφάνιση ΑΥ μέσω δύο κύριων μηχανισμών: α) της μεταβολής του τόνου των αγγείων και β) της επίδρασής τους στη διαχείριση του νατρίου από τον νεφρό.

Σε ό,τι αφορά τη μεταβολή του τόνου των αγγείων, οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου καθώς και διαταραχές στην αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων μέσω μείωσης του μονοξειδίου του αζώτου^{42,43}.

Επιπλέον οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν νατριο-ευαίσθητη υπέρταση μέσω ενεργοποίησης του With-No-K(Lys)-STE20/SPS1-related proline/alaine-rich kinase-Sodium Chloride Cotransporter (WNK-SPAK-NCC) μονοπατιού, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και την εμφάνιση νατριο-ευαίσθητης υπέρτασης⁴⁴. Παρατηρήσεις από κλινικές μελέτες προτείνουν ότι η υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνότερη σε ανοσοκατασταλτικά σχήματα με βάση την κυκλοσπορίνη έναντι του Tacrolimus, ενώ έχει αναφερθεί όφελος σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της υπέρτασης με την αντικατάσταση της κυκλοσπορίνης από Tacrolimus στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα^{45,46}.

Υπέρταση και βλάβες σε όργανα-στόχους

Η αλβουμινουρία και η πρωτεϊνουρία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος, καθώς επίσης σχετίζονται με τον έλεγχο της ΑΠ⁴⁷. Οι ασθενείς με μικροαλβουμινουρία εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ συγκριτικά με τους ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία⁴⁸. Συσχετίσεις μεταξύ της αυξημένης ΑΠ και της αλβουμινουρίας/πρωτεϊνουρίας έχουν περιγραφεί σε διάφορες μελέτες^{49,50}. Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχει προταθεί η συσχέτιση των υψηλών επιπέδων ΑΠ με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), η οποία αποτελεί δείκτη αρτηριακής σκληρίας⁵¹.

Σε ό,τι αφορά την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, μελέτη σε μεταμοσχευμένους ασθενείς έδειξε ότι η υπέρταση σχετιζόταν με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και πως η ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε αυτό τον πληθυσμό⁵².

Τέλος, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 22 μελετών σε σύνολο 2.078 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, κατέδειξε ότι η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ παρουσίαζε ισχυρότερη συσχέτιση με τη μάζα της αριστεράς κοιλίας, το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα (intima-media thickness, IMT) και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ήταν ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με την ΑΠ ιατρείου⁵³.

Κατευθυντήριες οδηγίες και θεραπευτικοί στόχοι για την υπέρταση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Ενώ οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν συστάσεις για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στη ΧΝΝ, ωστόσο περιορισμένα δεδομένα και συστάσεις υπάρχουν για τη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Η πλειοψηφία των κατευθυντήριων οδηγιών για την υπέρταση αναφέρεται στον γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που να αξιολογούν τη συσχέτιση διαφόρων επιπέδων-στόχων της ΑΠ με

την έκβαση σε ό,τι αφορά τη νεφρική επιβίωση, την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα. Τα μόνα διαθέσιμα στοιχεία με το υψηλότερο επίπεδο απόδειξης που υπάρχουν στη βιβλιογραφία προέρχονται από post hoc ανάλυση μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης της χορήγησης φυλικού οξέος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation, FAVORIT trial), που ανέδειξε συσχέτιση των υψηλότερων επιπέδων ΣΑΠ και χαμηλότερων επιπέδων διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) (< 70 mmHg) με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και θάνατο από κάθε αίτιο⁵⁴.

Κάνοντας λοιπόν μια ιστορική αναδρομή, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2012, η σύσταση για τα επίπεδα-στόχο ΑΠ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι < 130/80 mmHg^{55,56}. Το 2014, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Joint National Committee (JNC) 8 ο στόχος της ΑΠ ορίστηκε σε επίπεδα < 140/90 mmHg τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ ή σακχαρώδη διαβήτη⁵⁷. Με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των American College of Cardiology (ACC) – American Heart Association (AHA), ο στόχος της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, ορίστηκε σε επίπεδα < 130/80 mmHg⁵⁸, ενώ οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες λίγο αργότερα από τη European Society of Cardiology (ESC) – European Society of Hypertension (ESH) έθεταν στόχο επιπέδων ΣΑΠ σε επίπεδα 130-139 mmHg⁵⁹. Πρόσφατα, τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2021 για την υπέρταση προτείνουν ως στόχο ΑΠ < 130/80 mmHg στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και συνιστούν ευρύτερη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς⁶⁰.

Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την εξέχουσα θέση της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης στη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Για παράδειγμα, επιτρέπει την ακριβή διάγνωση και σωστή ρύθμιση των ασθενών αποκαλύπτοντας τα φαινόμενα της υπέρτασης λευκής μπλούζας (white-coat hypertension) και της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης (masked hypertension), με την τελευταία να παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό στον πληθυσμό αυτό^{61,62}. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της

24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ είναι η καταγραφή του κωικάδιου ρυθμού της ΑΠ και του προφίλ εμβύθισης. Μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ανέδειξαν ότι η ανεπαρκής πτώση της πίεσης κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου (non-dipping status) φαίνεται να σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και πτωχή επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος^{63,64}. Τέλος, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ εμφανίζει ισχυρότερη συσχέτιση με βλάβες σε όργανα-στόχους της υπέρτασης σε σύγκριση με τις μετρήσεις ιατρείου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω⁵³.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, όπως η άσκηση, η απώλεια σωματικού βάρους, η διακοπή του καπνίσματος, ο περιορισμός του άλατος κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην αντιμετώπιση της ΑΥ τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Λίγα δεδομένα από μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση του περιορισμού κατανάλωσης άλατος στη ρύθμιση της ΑΠ. Στη μελέτη των Curtis και συνεργατών, ο περιορισμός του άλατος μείωσε σημαντικά την ΑΠ σε ομάδα μεταμοσχευμένων ασθενών που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή με κυκλοσπορίνη, επίδραση που δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή με αζαθειοπρίνη⁶⁵. Σε πιο πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση στα επίπεδα της ΑΠ και στον αριθμό των λαμβανόμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μετά από διαιτολογικές οδηγίες για μείωση της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου στα 100 mEq (ποσότητα που αντιστοιχεί σε 5,84 gr άλατος)⁶⁶.

Σε ό,τι αφορά το σωματικό βάρος, σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε πως σχεδόν για όλα τα εξεταζόμενα καταληκτικά σημεία, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με BMI < 30 kg/m² εμφάνιζαν ευνοϊκότερο προφίλ¹⁵. Ενδιαφέροντα ευρήματα προκύπτουν επίσης από μια μικρή μελέτη, στην οποία το επικαρδιακό λίπος, η αύξηση του BMI και η υπερτροφία αριστεράς κοιλίας παρουσίαζαν συσχέτιση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁶⁷. Σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βαριατρι-

κού χειρουργείου σε εξατομικευμένες περιπτώσεις ασθενών⁶⁸.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται στην ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, την απουσία γνωστών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και ιδιαίτερα τα ανοσοκατασταλτικά, καθώς και τις συννοσηρότητες του ασθενούς. Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό. Ιδιαίτερα οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως λόγω του πλεονεκτήματος που εμφανίζουν σε ό,τι αφορά την εξουδετέρωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης των αναστολέων καλσινευρίνης⁶⁹.

Αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Το κλινικό όφελος της χορήγησης αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi, angiotensin receptor blockers, ARB) είναι αδιαμφισβήτητο και έχει καταδειχθεί σε μελέτες τόσο σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁷⁰⁻⁷² όσο και σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΧΝΝ⁷³⁻⁷⁵. Αντιθέτως τα αποτελέσματα μελετών της μακροπρόθεσμης επίδρασης αυτής της κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων στη νεφρική επιβίωση και την καρδιαγγειακή θνητότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι λιγότερο σαφή.

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 21 κλινικών μελετών, οι οποίες περιελάμβαναν 1.549 ασθενείς, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη μεταβολή της μέσης ΑΠ μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ACEi ή ARB και της ομάδας ελέγχου. Δεν προέκυψαν επίσης επαρκή δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της θεραπείας με τους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην νεφρική και ολική επιβίωση⁷⁶. Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 60 κλινικών δοκιμών που περιελάμβαναν 3.802 ασθενείς, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, e GFR) δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ACEi και της ομάδας που λάμβανε placebo, ωστόσο ήταν χαμηλότερος

στους πρώτους συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε αναστολείς διαύλων ασβεστίου⁷⁷. Επιπλέον, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέδειξε όφελος σε ό,τι αφορά την επιβίωση από τη χορήγηση ACEi ή ARB στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι μελέτες όμως αφορούσαν σε μελέτες κοόρτης και όχι σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες⁷⁸.

Αξιίζει να σημειωθεί ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης δεν αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της υπέρτασης στην άμεση μεταμοσχευτική περίοδο, καθώς προκαλούν ελάττωση του GFR, ανεπιθύμητη ενέργεια που ενώ είναι αναστρέψιμη, θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση στη διαφορική διάγνωση με άλλα αίτια δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος. Παρά το γεγονός ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης προκαλούν υπερχαλιαιμία, αναιμία και ελάττωση του GFR, ωστόσο φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικοί στην ελάττωση της ΑΠ και τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με καρδιαγγειακές ενδείξεις, ιδιαίτερα επί συνυπάρχουσας υπερχοληστερόλαιας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πρωτεϊνουρίας.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου είναι συνήθως καλά ανεκτά φάρμακα και όπως προαναφέρθηκε εξουδετερώνουν την αγγειοσυσπαστική δράση των αναστολέων καλσινευρίνης.

Στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που αναφέρθηκε παραπάνω⁷⁷, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο για απώλεια του μοσχεύματος συγκριτικά με placebo ή μη λήψη θεραπευτικής αγωγής, καθώς και με υψηλότερο GFR. Επιπλέον, οι ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου παρουσίαζαν υψηλότερο GFR συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν ACEi. Ωστόσο, δεν προέκυψαν σαφή συμπεράσματα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο για απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Pisano και συνεργάτες που δημοσιεύθηκε το 2020 παρουσίαζε παρόμοια ευρήματα⁷⁹. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου φάνηκε να ελαττώνουν τον κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος και να αυξάνουν το GFR συγκριτικά με τη

χορήγηση placebo ή τη μη χορήγηση θεραπείας ή τη χορήγηση ACEi/ARB. Ωστόσο, σε αυτή τη μετα-ανάλυση, η θεραπεία με ACEi φάνηκε επίσης να μειώνει τον κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος αλλά συσχετίστηκε με ήπια ελαττωμένο GFR και αύξηση του κινδύνου υπερχαλιαιμίας. Αντίθετα, οι ARB δεν μείωσαν τον κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος, ενώ αύξησαν επίσης τον κίνδυνο υπερχαλιαιμίας⁷⁹.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση των μη διυδροπυριδινικών αναστολέων διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται καθώς λόγω αλληλεπίδρασης με το CYP3A4 αυξάνουν τα επίπεδα των αναστολέων καλσινευρίνης⁸⁰.

Β-αποκλειστές

Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται ευρέως τόσο στον γενικό πληθυσμό⁸¹ όσο και στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ⁸² λόγω της καρδιοπροστατευτικής τους δράσης και του οφέλους που παρουσιάζουν σε ό,τι αφορά την επιβίωση. Παρομοίως, αυτή η κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει ευρεία χρήση και στη μεταμόσχευση νεφρού για τον έλεγχο της ΑΠ και την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη στην οποία αναλύθηκε η διαχείριση της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μεταξύ των ετών 2001 και 2014, διαπιστώθηκε ότι οι β-αποκλειστές ήταν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι αντιυπερτασικοί παράγοντες⁸³. Επιπλέον, οι Aftab και συνεργάτες σε αναδρομική μελέτη ενός κέντρου σε 321 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, με χρόνο παρακολούθησης 10±4 έτη, ανέδειξαν όφελος στην επιβίωση των ασθενών που λάμβαναν β-αποκλειστές⁸⁴. Επιπλέον, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι β-αποκλειστές εμφάνιζαν αθροιστική επίδραση στους ACEi ή ARB σε ό,τι αφορά το όφελος στην επιβίωση των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν τον συνδυασμό, συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν τη μία ή την άλλη κατηγορία, ή κανένα αντιυπερτασικό φάρμακο.

Διουρητικά

Τα διουρητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη, μπορεί να χορηγηθούν κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο σε περιπτώσεις που η υπέρταση σχετίζεται με υπερχορτώση όγκου. Αργότερα, τόσο τα διουρητικά της αγκύλης όσο και τα θειαζιδικά διουρητικά χρησιμοποιούνται σε υπερτασικούς λή-

πτες νεφρικού μοσχεύματος στους οποίους η ΑΠ δεν ρυθμίζεται με τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αρκετές μελέτες καταδεικνύουν την αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση των θειαζιδικών διουρητικών στους μεταμοσχευμένους ασθενείς^{4,85}.

Αναστολείς υποδοχέων αλατοκορτικοειδών

Μετά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy-(PATHWAY-2)⁸⁶, οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) θεωρούνται θεραπεία εκλογής για την ανθεκτική υπέρταση στον γενικό πληθυσμό⁵⁹. Σημαντική νεφροπροστατευτική δράση αυτής της κατηγορίας φάρμακα και σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΧΝΝ⁸⁷, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, στους οποίους η χρήση των MRAs, όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη, θα μπορούσε να αποτελεί θεραπευτική επιλογή, ιδιαίτερα επί συνυπάρχουσας πρωτεϊνουρίας⁸⁸.

Σε ό,τι αφορά τη φινερενόνη, το νεότερο, μη στεροειδικό ανταγωνιστή των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων, χρειάζονται μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί το κόστος/όφελος στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁸⁹.

Ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων

Οι ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων σπάνια χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρά το γεγονός ότι προκαλούν ελάττωση της ΑΠ μέσω μείωσης της περιφερικής αγγειοσύσπασης και σε θεωρητικό επίπεδο θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν την αγγειοσυσπαστική δράση των αναστολέων καλσινευρίνης, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή τους σε ό,τι αφορά την αντιυπερτασική τους δράση ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Οι ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων θα μπορούσαν να έχουν θέση στην αντιυπερτασική θεραπεία των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και όχι ως θεραπεία πρώτης γραμμής⁹⁰.

α2-αδρενεργικοί αγωνιστές

Οι κεντρικώς δρώντες α2-αδρενεργικοί αγωνιστές δρουν στους προσυναπτικούς α2-αδρενεργικούς υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος και καταστέλλουν τη δράση του συμπαθητικού⁹¹.

Δυο από τους παλαιότερους α2-αγωνιστές, η κλονιδίνη και η μεθυλντόπα, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της υπέρτασης⁹². Η κλονιδίνη έχει αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση και όπως και οι άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων επηρεάζει το αιμοδυναμικό προφίλ του νεφρού και προκαλεί ελάττωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων. Σε μελέτη για την επίδραση της κλονιδίνης στο αιμοδυναμικό προφίλ του νεφρού σε 6 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι τέθηκαν σε αγωγή με φουροσεμίδη για 2 εβδομάδες πριν την προσθήκη της κλονιδίνης στην αντιυπερτασική αγωγή, φάνηκε ότι ο GFR και η δραστική νεφρική ροή πλάσματος όπως υπολογίστηκαν από την κάθαρση ινουλίνης και παρα-αμινο-ιππουρικού δεν παρουσίασαν μεταβολή⁹³.

Η κλονιδίνη έχει αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση και συχνά χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό εξωνεφρική κάθαρση που παρουσιάζουν ανθεκτική υπέρταση. Κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο σε αυτούς τους ασθενείς, γίνεται συχνά επανέναρξη του φαρμάκου και ακολούθως σταδιακή μείωση της δόσολογίας του έως της διακοπής του, προκειμένου να αποφευχθεί το φαινόμενο rebound της ΑΠ που παρατηρείται μετά από την απότομη απόσυρση. Στην κλινική πράξη, η κλονιδίνη σπανιότατα χορηγείται ως μονοθεραπεία στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Επεμβατικές μέθοδοι

Η αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή των φυσικών νεφρών έχει εφαρμοστεί για την ελάττωση της ΑΠ τόσο σε ασθενείς υπό ΑΚ⁹⁴ όσο και σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁹⁵. Ωστόσο, η μέθοδος σπανιότατα έχει θέση στην κλινική πράξη, καθώς ο έλεγχος της υπέρτασης επιτυγχάνεται ως επί το πλείστον με τα διαθέσιμα αντιυπερτασικά φάρμακα⁹⁶. Άλλες παρεμβατικές προσεγγίσεις στην ανθεκτική υπέρταση, όπως η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση και η διέγερση των τασεοϋποδοχέων, αποτελούν αντικείμενα έρευνας, ενώ εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία για την εφαρμογή τους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁹⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Τόσο η ακριβής διάγνωση της ΑΥ όσο και η επίτευξη επαρκούς ελέγχου της ΑΠ στον πληθυσμό αυτό αποτελούν πεδία «διαμάχης» μεταξύ των διαφορετικών κατευθυντήριων οδηγιών. Απαραίτητη είναι η διενέργεια κλινικών μελετών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος προκειμένου να διευκρινιστούν τα βέλτιστα επίπεδα-στόχος ΑΠ τα οποία να σχετίζονται με καλύτερη καρδιαγγειακή, νεφρική και ολική επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών, οι οποίοι συνεχίζουν να παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και μετά την ανάκτηση της νεφρικής τους λειτουργίας, κατά κύριο λόγο εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

SUMMARY

M. Korogiannou, M. Kylla, S. Marinaki

Hypertension in kidney transplantation

Arterial Hypertension 2023; 32: 136-146.

Renal transplantation is the treatment of choice for patients with ESRD, associated with improved survival and better quality of life in relation to hemodialysis or peritoneal dialysis. However, cardiovascular mortality in kidney transplant recipients (KTRs) remains much higher than that in general population. Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients, as it has a high prevalence (70%-95%) and is associated with both poor graft survival and reduced life expectancy. However, several studies have demonstrated that adequate control of blood pressure is often not achieved in transplanted patients, while abnormal BP profiles (e.g. white-coat or masked hypertension) are common in these patients. The pathophysiology of hypertension in kidney transplantation is common and includes both traditional risk factors and factors associated with the donor and the recipient, the transplantation procedure and immunosuppression. Existing guidelines on hypertension refer to the general population, CKD patients and patients with diabetes mellitus, as scarce data exist in KTRs regarding different BP targets and their association with renal, cardiovascular and overall survival. Recently, the 2021 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines also suggest a target of <130/80 mmHg in KTRs and recommend a wider use of ABPM in CKD and in transplant patients. Regarding therapeutic management, lifestyle modifications should be applied as the first step. All antihypertensive classes have been utilized in pharmacologic management of hyperten-

sion in KTRs. Dihydropyridine calcium channel blockers are commonly used as first line agents as they counteract the vasoconstrictive effect of calcineurin inhibitors. This review summarizes the existing data on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapeutic management of hypertension in KTRs.

Key-words: hypertension, kidney transplantation, epidemiology, diagnosis, pathophysiology, therapy

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation* 2006 Jun 27; 81(12): 640-4.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004 Oct; 4(10): 1662-8.
3. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Mar 14]; 43(6): 1071-81. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(04\)00378-6/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(04)00378-6/abstract)
4. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2011 Jun; 24(6): 523-33.
5. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun; 19 Suppl 3: iii62-66.
6. Mallamaci F, Tripepi R, Leonardi D, et al. Nocturnal Hypertension and Altered Night-Day BP Profile and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Transplantation* 2016 Oct; 100(10): 2211-8.
7. Firat A, Kaya B, Balal M, Paydas S, Akilli R. Relationship Between Peripheral-Central Blood Pressure and Cardiac-Renal Damage in Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant* 2019 Jan; 17(Suppl 1): 188-94.
8. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, Van Der Merwe W. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Jan; 17(1): 46-50.
9. 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 Jun 27; 87(12): 1864-9.
10. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003 Nov 4; 139(9): 761-76.
11. Ibekwe R. Modifiable Risk factors of Hypertension and Socio-demographic Profile in Oghara, Delta State; Prevalence and Correlates. *Ann Med Health Sci Res* 2015 Feb; 5(1): 71-7.
12. Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, et al. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 1: 105-9.
13. Mallamaci F, Leonardi D, Tripepi R, et al. Sleep disordered breathing in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2009 Jun; 9(6): 1373-81.

14. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, et al. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jan; 5(1): 125-32.
15. Lafranca JA, IJermans JNM, Betjes MGH, Dor FJMF. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015 Dec 12; 13: 111.
16. Mourad G, Glyda M, Albano L, et al. Incidence of Post-transplantation Diabetes Mellitus in De Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression With 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: ADVANCE, A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2017 Aug; 101(8): 1924-34.
17. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jun; 26(6): 1248-60.
18. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Oct; 32(4): 225-33.
19. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, et al. Sleep-Disordered Breathing and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Renal Transplant Patients: Longitudinal Study. *J Am Heart Assoc* 2020 Jul 7; 9(13): e016237.
20. Workeneh B, Moore LW, Nolte Fong JV, Shypailo R, Gaber AO, Mitch WE. Successful Kidney Transplantation Is Associated With Weight Gain From Truncal Obesity and Insulin Resistance. *J Ren Nutr* 2019 Nov; 29(6): 548-55.
21. Hornum M, Lindahl JP, von Zur-Mühlen B, Jenssen T, Feldt-Rasmussen B. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation: a position statement from the Nordic Transplantation Societies. *Transpl Int* 2013 Nov; 26(11): 1049-60.
22. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Feb; 29(2): 232-9.
23. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 Nov; 17(6): 635-41.
24. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Oct; 17(10): 1713-24.
25. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Dec; 25(12): 3815-23.
26. Ketteler M, Rothe H, Krüger T, Biggar PH, Schlieper G. Mechanisms and treatment of extraosseous calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 Jul 19; 7(9): 509-16.
27. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010 Jul; 24(3): 105-20.
28. Yu H, Kim HS, Baek CH, et al. Risk Factors for Hypertension After Living Donor Kidney Transplantation in Korea: A Multivariate Analysis. *Transplant Proc* 2016 Feb; 48(1): 88-91.
29. Blanca L, Jiménez T, Cabello M, et al. Cardiovascular risk in recipients with kidney transplants from expanded criteria donors. *Transplant Proc* 2012 Nov; 44(9): 2579-81.
30. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011 Dec; 11(5): 1025-30.
31. Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005 Dec; 16(5): 1501-11.
32. Joy MS, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF, Nickleit V. Cytochrome P450 3A5 expression in the kidneys of patients with calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jul; 22(7): 1963-8.
33. Grisk O, Steinbach AC, Ciecholewski S, et al. Multidrug resistance-related protein 2 genotype of the donor affects kidney graft function. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Apr; 19(4): 276-88.
34. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993 Dec; 21(5 Suppl 2): 66-72.
35. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002 Mar 21; 346(12): 913-23.
36. Lakkis JI, Weir MR. Treatment-resistant hypertension in the transplant recipient. *Semin Nephrol* 2014; 34(5): 560-70.
37. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005 Feb 10; 352(6): 558-69.
38. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, et al. Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (FK506) and cyclosporine. *Transplantation* 1996 Dec 15; 62(11): 1588-92.
39. Curtis JJ, Galla JH, Kotchen TA, Lucas B, McRoberts JW, Luke RG. Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clin Nephrol* 1976 Mar; 5(3): 123-7.
40. McDonald FD, Horensten ML, Mayor GB, Turcotte JG, Selezinka W, Schork MA. Effect of alternate-day steroids on renal transplant function. A controlled study. *Nephron* 1976; 17(6): 415-29.
41. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010 Jan 15; 89(1): 1-14.
42. Rouillet JB, Xue H, McCarron DA, Holcomb S, Bennett WM. Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1994 Dec; 93(5): 2244-50.
43. Marumo T, Nakaki T, Hishikawa K, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Cyclosporin A inhibits nitric oxide synthase induction in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995 Apr; 25(4 Pt 2): 764-8.
44. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium

- chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med* 2011 Oct 2; 17(10): 1304-9.
45. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Dec; 20(5): 968-73.
 46. Morales JM, Domínguez-Gil B. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil combination on cardiovascular risk profile after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006 Dec; 17(12 Suppl 3): S296-303.
 47. Ducloux D, Motte G, Kribs M, et al. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol* 2002 Jun; 57(6): 409-13.
 48. Halimi JM. Albuminuria, proteinuria, and graft survival in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2011 Dec; 58(6): 1037; author reply 1037-1038.
 49. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005 Sep; 5(9): 2281-8.
 50. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, et al. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun; 19 Suppl 3: iii47-51.
 51. Ozkayar N, Altun B, Yildirim T, et al. Blood pressure measurements, blood pressure variability and endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(6): 392-7.
 52. du Cailar G, Oudot C, Fesler P, et al. Left ventricular mass changes after renal transplantation: influence of dietary sodium and change in serum uric acid. *Transplantation* 2014 Jul 27; 98(2): 202-7.
 53. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Blood pressure monitoring in kidney transplantation: a systematic review on hypertension and target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Mar 25; gfab076.
 54. Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014 Jul; 25(7): 1554-62.
 55. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013 Mar; 83(3): 377-83.
 56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 Nov; 9 Suppl 3: S1-155.
 57. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014 Feb 5; 311(5): 507-20.
 58. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet] 2018 Jun 1 [cited 2021 Mar 22]; 71(6): e13-115. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
 59. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953-2041.
 60. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar; 99(3S): S1-87.
 61. Kayrak M, Gul EE, Kaya C, et al. Masked hypertension in renal transplant recipients. *Blood Press* 2014 Feb; 23(1): 47-53.
 62. Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, et al. Diagnostic Performance of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol* 2021; 52(7): 548-58.
 63. Wadei HM, Amer H, Griffin MD, Taler SJ, Stegall MD, Textor SC. Abnormal circadian blood pressure pattern 1-year after kidney transplantation is associated with subsequent lower glomerular filtration rate in recipients without rejection. *J Am Soc Hypertens* 2011 Feb; 5(1): 39-47.
 64. Ibernón M, Moreso F, Sarrias X, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Dec; 27(5): 2089-95.
 65. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med* 1988 Aug; 85(2): 134-8.
 66. Asai K, Kobayashi T, Miyata H, et al. The Short-Term Impact of Dietary Counseling on Sodium Intake and Blood Pressure in Renal Allograft Recipients. *Prog Transplant* 2016 Dec; 26(4): 365-71.
 67. Yazbek DC, Carvalho AB, Barros CS, et al. Is there relationship between epicardial fat and cardiovascular parameters in incident kidney transplant patients? A post-hoc analysis. *PLoS One* 2018; 13(2): e0191009.
 68. Chan G, Garneau P, Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2: 26.
 69. Grzešek G, Wiciński M, Malinowski B, et al. Calcium blockers inhibit cyclosporine A-induced hyperreactivity of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep* 2012 Jun; 5(6): 1469-74.
 70. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23; 359(9311): 995-1003.
 71. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 Sep 6; 362(9386): 782-8.
 72. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an an-

- giotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 Jan 20; 342(3): 145-53.
73. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 Jun 28; 349(9069): 1857-63.
74. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 6; 285(21): 2719-28.
75. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12): 851-60.
76. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007 Oct; 7(10): 2350-60.
77. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'connell PJ, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009 Jul 15; 88(1): 7-18.
78. Jiang YM, Song TR, Qiu Y, et al. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on survival in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 2018 Jan; 34(1): 1-13.
79. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020 May 1; 35(5): 878-87.
80. Guan D, Wang R, Lu J, Wang M, Xu C. Effects of nifedipine on blood cyclosporine levels in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1996 Jun; 28(3): 1311-2.
81. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003 Nov; 146(5): 848-53.
82. Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, Taylor AJ, Bakris GL. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med* 2004 Dec 13; 164(22): 2465-71.
83. Kuźmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, et al. Treatment of Hypertension in Renal Transplant Recipients in Four Independent Cross-Sectional Analyses. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(1): 45-54.
84. Aftab W, Varadarajan P, Rasool S, Kore A, Pai RG. Beta and angiotensin blockades are associated with improved 10-year survival in renal transplant recipients. *J Am Heart Assoc* 2013 Feb 19; 2(1): e000091.
85. Taber DJ, Srinivas TM, Pilch NA, et al. Are thiazide diuretics safe and effective antihypertensive therapy in kidney transplant recipients? *Am J Nephrol* 2013; 38(4): 285-91.
86. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015 Nov 21; 386(10008): 2059-68.
87. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 4: Cd007004.
88. Al Dhaybi O, Bakris GL. Non-steroidal mineralocorticoid antagonists: Prospects for renoprotection in diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2020 Apr; 22 Suppl 1: 69-76.
89. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 345-56.
90. Martínez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Alsina J, Grinyó JM. Treatment of hypertension after renal transplantation: long-term efficacy of verapamil, enalapril, and doxazosin. *Kidney Int Suppl* 1998 Dec; 68: S130-4.
91. Gavras I, Manolis AJ, Gavras H. The alpha2-adrenergic receptors in hypertension and heart failure: experimental and clinical studies. *J Hypertens* 2001 Dec; 19(12): 2115-24.
92. Goldberg M, Gehr M. Effects of alpha-2 agonists on renal function in hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 Suppl 8: S34-7.
93. Green S, Zawada ET, Muakkassa W, et al. Effect of clonidine therapy on renal hemodynamics in renal transplant hypertension. *Arch Intern Med* 1984 Jun; 144(6): 1205-8.
94. Onesti G, Swartz C, Ramirez O, Brest AN. Bilateral nephrectomy for control of hypertension in uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968; 14: 361-6.
95. Cohen SL. Hypertension in renal transplant recipients: role of bilateral nephrectomy. *Br Med J* 1973 Jul 14; 3(5871): 78-81.
96. Lerman MJ, Hinton S, Aronoff R. Bilateral native nephrectomy for refractory hypertension in kidney transplant and kidney pancreas transplant patients. *Int J Surg Case Rep* 2015; 15: 127-9.
97. Dobrowolski LC, Bemelman FJ, Ten Berge IJM, van den Born BJH, Reekers JA, Krediet CTP. Renal denervation of the native kidneys for drug-resistant hypertension after kidney transplantation. *Clin Kidney J* 2015 Feb; 8(1): 79-81.