

Srčano-žilne bolesti prije i nakon transplantacije bubrega – dijagnostički i terapijski izazovi

Cardiovascular Diseases Prior to and Post Kidney Transplantation – Challenges in Diagnostics and Therapies

SANJIN RAČKI

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet u Rijeci

SAŽETAK — Transplantacija bubrega je najuspješnija metoda liječenja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. U usporedbi s dijalizom transplantacija bubrega omogućava manji pobol i smrtnost bolesnika. Iako transplantacija bubrega ne predstavlja izlječenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, manje komorbiditeta i komplikacija nakon transplantacije bubrega osigurava bolesnicima veću kvalitetu života. Dobra prijetransplantacijska priprema bolesnika osigurava manje komplikacija nakon transplantacije bubrega. Brojni komorbiditeti nastali u bolesnika u prirodnom tijeku kronične bubrežne bolesti trebaju biti što bolje detektirani i po mogućnosti liječeni prije transplantacije. Srčano-žilne bolesti pritom su na prvom mjestu na listi uzroka i posljedica većeg pobola i smrtnosti bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Transplantacija bubrega ne poništava nastale komorbiditete, dapače može ih i pogoršati. Arterijska hipertenzija, dislipidemije, posttransplantacijski dijabetes, pušenje, pretilost i dr., prvi su na listi srčano-žilnih čimbenika rizika. Njihovo liječenje prije i nakon transplantacije je od ključne važnosti. Imunosupresija, iako neophodna za očuvanje transplantiranog bubrega, može nepovoljno utjecati na pojavnost srčano-žilnih bolesti nakon transplantacije. Njezina optimizacija i prilagodba individualnom srčano-metaboličkom riziku bolesnika je neophodna. Brojna su istraživanja, iako nedovoljna, pokazala korist od uporabe raznih lijekova na srčano-metabolički rizik bolesnika. Multidisciplinarna suradnja više struka neophodna je u pravilnom praćenju bolesnika nakon transplantacije bubrega u cilju smanjenja pobola i smrtnosti od srčano-žilnih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: srčano-žilne bolesti, pobol, smrtnost, transplantacija bubrega, kronična bubrežna bolest

SUMMARY — Kidney transplantation is the most successful method of treatment for patients with chronic kidney disease. Compared to dialysis, kidney transplants can bring about lower patient morbidity and mortality. Although kidney transplants do not necessarily cure patients with chronic kidney disease, surgery offers fewer comorbidities and complications, as well as a better quality of life. Good pre-transplantation preparation ensures fewer post-surgical complications. Numerous comorbidities that occur during the natural course of chronic kidney disease should be detected as accurately as possible and, if feasible, treated before the transplant itself. Cardiovascular diseases are at the top of the list of causes and effects of increased morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease. Kidney transplantation does not put an end to the resulting comorbidities, on the contrary, it can exacerbate them even more. Arterial hypertension, dyslipidemia, post-transplant diabetes, smoking, obesity, etc., are among the chief cardiovascular risk factors. Their treatment pre and post transplantation is of crucial importance. Immunosuppression, although necessary to sustain the transplanted kidney, may adversely affect the incidence of cardiovascular diseases following transplantation. Optimizing and adapting to the individual cardio-metabolic risk of the patient is essential. Numerous studies, although insufficient, have shown the benefit of various drugs on the patient's cardio-metabolic risk. Multidisciplinary support of different professional fields is essential to correctly monitor patients after kidney transplantation to reduce morbidity and mortality from cardiovascular diseases.

KEY WORDS: cardiovascular disease, morbidity, mortality, kidney transplantation, chronic kidney disease



Transplantacija bubrega (TB) je liječenje izbora za bolesnike sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (KBB) i povezana je s boljim ishodima i smanjenom smrtnošću (1). Iako se korist od preživljenja uz TB uvelike može pripisati manjoj učestalosti srčano-žilnih bolesti (SŽB) u odnosu na bolesnike liječene dijalizom, primatelji bubrežnog transplantata i dalje su izloženi većem

riziku od morbiditeta i mortaliteta povezanih sa SŽB-om u usporedbi s općom populacijom (2, 3). Uz to, SŽB predstavlja vodeći uzrok smrti u primatelja s funkcionalnim alograftom (4). Okruženje nakon TB-a predstavlja spoj nekoliko tradicionalnih i netradicionalnih srčano-žilnih čimbenika rizika koji doprinose značajnom riziku od SŽB-a u ovoj populaciji (5). Primatelji transplantata imaju visoku

prevalenciju već postojećih, kao i *de novo* tradicionalnih srčano-žilnih čimbenika rizika, kao što su hipertenzija (6), dijabetes (24 – 42 %) (7), dislipidemija (50 %) (8) i pušenje (25 %) (9). Netradicionalni čimbenici rizika uključuju štetne metaboličke učinke imunosupresije, kronične anemije, hiperhomocisteinemije, kronične upale, proteinurije i kronične nefropatije transplantata (10). Ovi čimbenici rizika rezultiraju povećanim rizikom od cijelog spektra SŽB-a, kao što su ishemijska bolest srca (IBS), kronično zatajivanje srca, bolesti zalistaka, cerebrovaskularna bolest, plućna hipertenzija i srčane aritmije.

Prioritet liječenja nakon transplantacije bubrega prvenstveno je usmjeren na prevenciju odbacivanja i komplikacija povezanih s imunosupresijom, s manje jasno definiranim programom za davanje prioriteta morbiditetu i mortalitetu povezanim sa SŽB-om kao promjenjivim ishodom. Stoga, iako se srčano-žilna procjena često provodi prije transplantacije, naglasak na modifikaciji čimbenika rizika za srčano-žilne bolesti i upravljanju njima je manji nakon transplantacije. Upravljanje čimbenicima rizika za srčano-žilne bolesti dodatno je ograničeno premalom zastupljenošću bolesnika s KBB-om i/ili nakon transplantacije u glavnim ispitivanjima ishoda SŽB-a, što rezultira manje čvrstim praksama utemeljenima na dokazima i pružanju potencijalno korisnih terapija u ovoj populaciji (11). Uzevši sve u obzir, nameće se imperativ multidisciplinarnoga kardioneфроloškog timskog pristupa koji bi mogao optimizirati SŽB skrb nakon transplantacije bubrega.

Hipertenzija kao čimbenik rizika _____

Hipertenzija nakon TB-a je i rezultat i uzrok disfunkcije bubrežnog alografta. Osim toga, povezuje se s nepovoljnima srčano-žilnim ishodima kao i preuranjenom smrtnošću povezanom sa SŽB-om (12). Dok bi ciljevi liječenja nakon TB-a vjerojatno trebali biti slični onima s KBB-om, ne postoje ispitivanja u bolesnika nakon TB-a koja bi uspoređivala različite ciljne vrijednosti krvnog tlaka (13). Kasiske i suradnici proveli su retrospektivnu kohortnu analizu 1666 primatelja TB-a i utvrdili da je svakih 10 mmHg povećanja sistoličkoga krvnog tlaka (SBP) povezano s 5 % povećanim rizikom od zatajenja presatka i smrti (6). Uz već postojeću hipertenziju, čimbenici povezani s transplantacijom kao što su posttransplantacijski stadij KBB-a, krvožilna patologija i liječenje inhibitorima kalcijneurina (CnI) i steroidima uključeni su u patogenezu *de novo* hipertenzije nakon TB-a (10).

Rani ciljevi arterijskoga tlaka nakon TB-a obično su liberalniji (< 160/90 mmHg) s namjerom održavanja optimalne perfuzije bubrežnog presatka i smanjenja rizika od renovaskularne tromboze (13). Nakon prvog mjeseca ciljne vrijednosti kontrole krvnog tlaka trebale bi odražavati postavke KBB-a bez transplantacije kako bi se smanjilo oštećenje krajnjeg

organa (12). Smjernice o optimalnoj visini krvnoga tlaka preporučuju cilj liječenja < 130/80 mmHg za primatelje nakon TB-a, kao i preporuku korištenja blokatora kalcijevih kanala kao početnog lijeka izbora. Podaci koji podupiru upotrebu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB) nisu dosljedni, s velikom retrospektivnom studijom na oko 39 000 primatelja bubrežnog transplantata u kohorti kolaborativnih studija koja nije pokazala razliku u štetnim srčano-žilnim događajima u ACEI/ARB skupini u odnosu na druge antihipertenzivne lijekove (14). Nasuprot tome, druga je studija pokazala da se može vidjeti srčano-žilnu korist za ACEI/ARB, ali tek nakon duljeg razdoblja praćenja od 10 godina (15). S obzirom na zabrinutost zbog hiperkalijemije i mogućnosti pogoršanja bubrežne funkcije uporabom inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), ti bi lijekovi mogli biti prikladni za podskupinu primatelja nakon TB-a s hipertenzijom i dodatnim komorbiditetima koji podupiru potrebu za terapijom inhibitora RAAS-a (primjerice, proteinurija ili zatajivanje srca nakon TB-a). Međutim, uz odgovarajuće praćenje kalija i procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR), pokazalo se da je uporaba inhibitora RAAS-a općenito sigurna (16).

Dislipidemija i hiperhomocisteinemija: rizik za aterogene srčano-žilne bolesti _____

Dislipidemija je visoko prevalentna nakon TB-a, a pogoršavaju je komorbiditetni uvjeti kao što su pretilost, posttransplantacijski dijabetes melitus, proteinurija i primjena nekih imunosupresivnih lijekova (steroidi i inhibitori rapamicina – mTOR). U jednoj od prvih velikih randomiziranih kontrolnih studija ishoda TB-a i SŽB-a 2106 primatelja je randomizirano na fluvastatin naspram placeba u studiji *Assessment of Lescol in Renal Transplantation* (ALERT). Dok je lipoprotein niske gustoće (LDL) smanjen za 32 %, nije primijećena razlika između skupina u primarnome kompozitnom ishodu štetnih srčanih događaja nakon prosječnog praćenja od 5,1 godina. Međutim, u dvogodišnjoj produženoj studiji prikazana je dugoročna korist u skupini fluvastatina, s 35 % relativnog smanjenja rizika od srčane smrti ili definitivnoga nefatalnog infarkta miokarda. Najnovije smjernice o dislipidemiji – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) preporučuju liječenje svih odraslih bolesnika s bubrežnim transplantatom statinom bez obzira na koncentraciju LDL-a (17). U ovom trenutku nema prijavljenih podataka o upotrebi inhibitora proprotein konvertaze subtilisin/kexin-9 (PCSK9) kod primatelja bubrežnog transplantata.

Hiperhomocisteinemija se smatra netradicionalnim aterogenim čimbenikom rizika, a posebno je česta u KBB-u (18). Međutim, terapijska manipulacija povišenim razinama homocisteina u uznapredovalom KBB-u i TB populaciji nije

pokazala smanjenje srčano-žilnih kliničkih krajnjih točaka (19). S obzirom na dostupne dokaze, terapija za snižavanje homocisteina kao primarna kardiovaskularna prevencija u uznapredovalom KBB-u ili nakon TB-a trenutno se ne preporučuje.

Uporaba duhana nakon transplantacije bubrega i kardiovaskularni rizik

Pušenje cigareta povezano je s povećanim rizikom od srčano-žilnih bolesti, zloćudnih bolesti, otkazivanja presatka i smrti kod primatelja TB-a. Zapravo, negativan utjecaj pušenja cigareta na preživljenje bolesnika nakon TB-a sličan je učinku dijabetesa (20). Kandidate i primatelje TB-a treba poticati da prestanu pušiti putem nefarmakoloških i farmakoloških metoda, uključujući strategije kratkih savjeta liječnika/pružatelja usluga tijekom posjeta ordinaciji (21). Iako postoje ograničeni podaci o učinku prestanka pušenja nakon TB-a, razumna je pretpostavka da će primatelj TB-a također imati koristi od prestanka pušenja kao i opća populacija.

Posttransplantacijski dijabetes kao čimbenik rizika za srčano-žilne bolesti

Razvoj posttransplantacijskog dijabetesa melitusa (PTDM) i pogoršanje već postojećeg DM-a predstavljaju glavni čimbenik srčano-žilnih rizika nakon TB-a (22). U studiji na 1410 uzastopnih primatelja TB-a promatranih za medijan od 6,7 godina, oni s PTDM-om imali su višu smrtnost od svih uzroka i srčano-žilnih [1,54 (1,09 – 2,17) i 1,80 (1,10 – 2,96)], dok su bolesnici s oštećenom tolerancijom glukoze imali višu smrtnost od svih uzroka, ali ne i srčano-žilnih [1,39 (1,01 – 1,91) i 1,04 (0,62 – 1,74)] u usporedbi s onima s normalnim testom tolerancije glukoze (23). Poznato je da inhibitori kalcijneurina utječu na funkciju beta stanica gušterače, a povećani rizik od PTDM-a s takrolimusom u usporedbi s ciklosporinom prikazan je u ispitivanju DIRECT (Incidencija dijabetesa nakon transplantacije bubrega: Neoral C2. *Monitoring Versus Tacrolimus*), koje je trajalo 6 mjeseci, otvorena, randomizirana, multicentrična studija 682 primatelja TB-a randomizirana na ciklosporin (CsA) u odnosu na protokol održavanja koji se temelji na takrolimusu (24). Inhibitori mTOR-a, smanjujući proliferaciju beta stanica gušterače i smanjujući osjetljivost na inzulin, također mogu povećati rizik od PTDM-a (25). Korištenje kortikosteroida za održavanje još je jedan veliki čimbenik rizika za PTDM, a pacijenti koji su na protokolu bez steroida dugoročno imaju 30 % manji rizik od razvoja PTDM-a (26). Međutim, ukidanje steroida donosi povećani rizik od akutnog odbacivanja u usporedbi sa skupinom na steroidima. S obzirom na povećan rizik od SŽB-a uz PTDM, poželjno je započeti probir na PTDM s razinama glikoliziranoga hemoglobina tri mjeseca nakon TB-a kako bi

se osiguralo rano i ciljano usmjereno liječenje za smanjenje kardiometaboličkog rizika nakon TB-a.

Pretilost

Pretilost u vrijeme TB-a povezana je s povećanom smrtnošću kao i gubitkom transplantata. Pogoršava nekoliko drugih čimbenika rizika za SŽB, uključujući hipertenziju, PTDM, dislipidemiju, metabolički sindrom i upalu, te predstavlja neovisni prediktor za štetne srčano-žilne događaje (27). Odnos između pretilosti i metaboličkog sindroma/PTDM-a nakon TB-a je složen i predstavlja spoj već postojećega metaboličkog rizika sa superponiranim učincima imunosupresivnih protokola koji mogu zakomplicirati kontrolu glikemije (28). Za kandidate za TB treba snažno poticati promjene načina života, uz ulogu barijatrijske kirurgije kod odabranih pacijenata kako bi inače dobri kandidati za transplantaciju bili prihvatljivi za listu čekanja za TB.

Aterosklerotska srčano-žilna bolest u primatelja bubrega

Aterosklerotska srčano-žilna bolest glavni je uzrok smrti bolesnika nakon TB-a. Posebno se ističe IBS čije je otkrivanje jedan od glavnih ciljeva prijeoperativnoga medicinskog pregleda među pacijentima koji su podvrgnuti procjeni za TB (29). IBS prije TB-a povećava rizik od primarnoga kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrtnosti, akutnoga koronarnog sindroma i potrebe za revaskularizacijom nakon TB-a (30). Neinvazivno testiranje je preferirani početni modalitet probira za IBS, uključujući dobutaminsku stres ehokardiografiju i prikaz perfuzije miokarda. Međutim, prediktivna vrijednost pozitivnoga neinvazivnog testa za srčano-žilne ishode neposredno nakon transplantacije nije jasna (31). Koronarna angiografija je bolji prediktor posttransplantacijske smrtnosti zbog SŽB-a, ali je uporaba angiografije ograničena zbog zabrinutosti oko nuspojava, osobito oštećenja bubrega u onih koji još nisu na dijalizi (32). Međutim, tek treba utvrditi hoće li preoperativna stratifikacija rizika i konačno revaskularizacija, kada je indicirana, poboljšati kardiovaskularne ishode nakon TB-a. Dva randomizirana i kontrolirana klinička istraživanja (Profilaksa revaskularizacije koronarnih arterija – CARP i nizozemska ehokardiografska procjena srčanog rizika primjenom *Stress Echo-V* – DECREASE-V) pokazala su da nije bilo postoperativnog mortaliteta ili smanjenja neželjenih srčano-žilnih događaja s pristupom profilaktičke revaskularizacije među pacijentima s angiografski potvrđenim IBS-om ili ishemija izazvana stresom koja će se podvrgnuti elektivnoj vaskularnoj operaciji (33). Unatoč tome, nakon što se u potencijalnog kandidata za TB pronađu dokazi o ishemijskoj bolesti srca (obično neinvazivnim srčanim stres testom), pažljiva serijska srčano-žilna

procjena mora se nastaviti tijekom vremena na listi čekanja (34). Među pacijentima s dijabetesom medicinska optimizacija prije transplantacije i konačno nadomjesna bubrežna terapija s TB-om doveli su do značajnog smanjenja incidencije hospitalizacije zbog IBS-a. Specifični tretmani za IBS u primatelja TB-a analizirani su samo u malom broju studija. Ispitivanje ALERT nije pokazalo značajnu razliku u ukupnoj srčano-žilnoj smrtnosti, ali došlo je do značajnog smanjenja u odvojenim ishodima srčane smrtnosti i nefatalnog MI s terapijom fluvastatinom [0,65 (0,48 – 0,88); $P=0,005$]. Općenito, čini se da postoji mala šteta i vjerojatna srčano-žilna korist od započinjanja ili nastavka terapije statinima u bolesnika s funkcionalnim TB-om. Trenutno se ne mogu dati jasne preporuke u vezi s upotrebom acetilsalicilne kiseline za primarnu prevenciju IBS-a u primatelja TB-a.

Kronično zatajivanje srca u primatelja bubrega

Kronično zatajivanje srca (ZS) je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s KBB-om, s prijavljenom prevalencijom među pacijentima na dijalizi koja je 12 – 36 puta veća od one u općoj populaciji (2). Postoji snažna korelacija između smanjene ejekcijske frakcije (EF) i mortaliteta u bolesnika na listama čekanja za TB. Iako već postojeća kardiomiopatija utječe na ishode nakon TB-a, ona ipak korisno utječe na tijek bolesti smanjujući srčano-žilni rizik u primatelja s funkcionirajućim TB-om. Samo poboljšanje eGFR-a i poništavanje uremičnog miljea nakon TB-a mogu igrati ulogu u obnovi ili poboljšanju mehanike i funkcije miokarda u bolesnika s već postojećom kardiomiopatijom. Ograničeni su kontrolirani podaci o optimalnoj farmakoterapiji ZS-a specifičnoj za primatelje TB-a. Liječenje ZS-a u kontekstu TB-a uključuje integraciju dostupnih terapija utemeljenih na dokazima za KBB bolesnike (na temelju stupnja funkcije presatka), kao i čimbenika specifičnih za transplantaciju kao što su imunosupresivni lijekovi. Istraživanja nisu pokazala razlike u učinku inhibitora kalcijneurina naspram mTOR inhibitora na kardiovaskularne učinke. Optimalni imunosupresivni protokol u smislu smanjenja rizika od kroničnog ZS-a još uvijek je predmet budućih studija. Postoje proturječni dokazi o učinkovitosti RAAS-a i ishoda ZS-a u primatelja TB-a. Trenutno postoje ograničeni podaci o utjecaju drugih ciljano usmjerenih medicinskih terapija uključujući beta blokatore, vazodilatatore i antagoniste mineralokortikoidnih receptora na ishode ZS-a nakon TB-a. U nedostatku specifičnih dokaza za populaciju nakon TB-a koristimo se saznanjima o liječenju kroničnog ZS-a u populaciji KBB-a.

Plućna hipertenzija u primatelja bubrega

Plućna hipertenzija (PH) jedan je od glavnih komorbiditeta u bolesnika s KBB-om i pojavio se kao glavni prognostički

čimbenik prije i poslije TB-a. PH se definira srednjim tlakom u plućnoj arteriji (PA) od 25 mmHg ili više u mirovanju, mjereno kateterizacijom desnog srca (RHC) (13). Dok je RHC „zlatni standard“ za dijagnozu plućne hipertenzije, transtorakalna ehokardiografija najčešće je korištena tehnika za procjenu plućnog tlaka u praksi, s obzirom na skupu i invazivnu prirodu RHC-a. Trenutna klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije za PH sastoji se od pet skupina, od kojih je nekoliko temeljnih stanja koja predisponiraju za skupine 1 – 4 PH vrlo prevalentno u KBB-u (36). Studija PEPPER (PH u bolesnika s KBB-om na dijalizi i bez dijalize) identificirala je prekapilarnu plućnu hipertenziju u 13 % bolesnika s RHC podacima prije i nakon početka dijalize (37). Grupa 2 PH predstavlja najčešći tip plućne hipertenzije u bolesnika s KBB-om s obzirom na to da se procjenjuje da zatajivanje lijeve klijetke pogađa 30 – 50 % bolesnika s KBB-om (38). Hipoksična plućna bolest koja je u osnovi patofiziologije PH skupina 3 često koegzistira s KBB-om. To uključuje neuobičajeno veliki teret opstruktivne apneje u snu, pretilosti i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) prijavljene u populaciji KBB-a (39). Tri do osam puta veći rizik od plućne embolije prijavljen u bolesnika s KBB-om u usporedbi s onima bez KBB-a može doprinijeti kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji (skupina 4 PH) u ovih bolesnika (40). Konačno, skupina 5 PH obuhvaća neobjašnjivu plućnu hipertenziju u bolesnika s KBB-om, od kojih je plućna hipertenzija zbog hemodinamskih učinaka arteriovenskih fistula važna etiologija. Ove činjenice mogu značajno utjecati na ishode nakon TB-a, posebno u primatelja TB-a koji su bili duže na liječenju dijalizom.

Aritmije u primatelja bubrega

Bolesnici s KBB-om imaju povećan rizik od srčanih aritmija i iznenadne smrtnosti s obzirom na nefiziološku ravnotežu elektrolita povezanu sa smanjenom funkcijom bubrega, kao i strukturne i funkcionalne promjene koje prate uremijski milje. Fibrilacija atrijsa (AF) predstavlja najčešću dugotrajnu aritmiju u KBB-u (41). Čimbenici rizika za posttransplantacijski AF uključuju stariju dob primatelja, muški spol, KBB uzrokovan hipertenzijom i IBS. Produljeno trajanje prijetransplantacijske dijalize, PTDM i neuspjeh presatka također su identificirani kao potencijalno promjenjivi korelati AF-a. Bolesnici s AF-om obično su na antikoagulaciji za prevenciju moždanog udara, stoga će mnogima biti potreban nastavak antikoagulacije u posttransplantacijskom razdoblju. Trenutno postoji malo podataka o uporabi novih izravnih oralnih antikoagulansa (NOAC) i njihovoj sigurnosti u peritransplantacijskom razdoblju. Pažljivo razmatranje različitih NOAC-a i njihove prilagodbe doziranja kod oštećenja bubrega ključno je za održavanje sigurnosnog profila ovih lijekova u bolesnika

s transplantiranim organima. Apiksaban i rivaroksaban imaju minimalne interakcije lijekova s takrolimusom, dok dabigatran ima potencijal za značajnije interakcije s inhibitorima kalcijneurina, pri čemu CsA ima više potencijalnih interakcija lijek-lijek od onih uočenih s takrolimusom (42). Ventrikularne aritmije izazivaju veću zabrinutost nakon TB-a jer su povezane s iznenadnom smrću i lošim ishodima u osoba s KBB-om (43). Muški spol, dugotrajna dijaliza i postojeće koronarne kalcifikacije su prediktori post-TB ventrikularnih aritmija. Potrebne su dodatne studije kako bi se kvantificirao teret post-TB ventrikularnih aritmija te smanjio rizik od iznenadne smrti u ovoj populaciji.

Zaključak i budući pravci

Srčano-žilne bolesti ostaju nedovoljno istražen i nedovoljno liječen izvor morbiditeta i mortaliteta kod primatelja TB-a. Dok je veličina opterećenja bolešću nakon TB-a smanjena u usporedbi s pacijentima na dijalizi, ona i dalje značajno

pridonosi lošijim ishodima bolesnika i presatka. Bolesnici s KBB-om općenito su isključeni iz glavnih ispitivanja kardiovaskularnih ishoda, a ovaj fenomen averzije prema uključivanju bolesnika s KBB-om u kardiovaskularna ispitivanja i pružanju odgovarajuće ciljano usmjerene medicinske i intervencijske terapije proteže se i na primatelje TB-a (44). Srčano-žilna skrb je fragmentirana u kontinuumu KBB-a, dijalize i transplantacije, s promjenjivim protokolima probira i nedostatkom konsenzusa o optimalnom liječenju SŽB-a prije i nakon TB-a (45). U tu svrhu poticanje sudjelovanja primatelja TB-a u kardiovaskularnim ispitivanjima olakšat će bolje razumijevanje nijansi liječenja SŽB-a u ovoj jedinstvenoj populaciji na temelju visokokvalitetnih podataka. Konačno, poticanje multidisciplinarnih modela kliničke skrbi u kardiologiji prije i nakon TB-a može pomoći u smanjenju fragmentacije skrbi i dati prioritet probiru i liječenju SŽB-a (46). Ove će mjere pomoći u smanjenju utjecaja SŽB-a kod primatelja TB-a i optimizirati dugoročne ishode pacijenata i presatka na troškovno učinkovit način.

LITERATURA

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30. doi: 10.1056/NEJM199912023412303.
2. United States Renal Data System. The 2023 United States Renal Data System (USRDS) Annual Data Report (ADR). Dostupno na: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023/about-the-new-adr>. Datum pristupa: 5. 2. 2024.
3. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ i sur. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1285-95. doi: 10.1056/NEJMoa041365.
4. Sladoje Martinović B, Orlić L, Živčić Ćosić S, Vuksanović Mikuličić S, Pripreda bolesnika za transplantaciju bubrega. *Medicina Fluminensis.* 2010;46(4):508-12.
5. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010 Dec;23(12):1191-204. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01159.x.
6. Kasiske BL, Anjum S, Shah R i sur. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004 Jun;43(6):1071-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.013.
7. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003 Feb;3(2):178-85. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x.
8. Badiou S, Cristol JP, Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep.* 2009 Aug;9(4):305-11. doi: 10.1007/s11892-009-0047-0.
9. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Apr;11(4):753-759. doi: 10.1681/ASN.V114753.
10. 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
11. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Cause of kidney disease and cardiovascular events in a national cohort of US patients with end-stage renal disease on dialysis: a retrospective analysis. *Eur Heart J.* 2019 Mar 14;40(11):887-898. doi: 10.1093/eurheartj/ehy422.
12. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* 2005 Nov;5(11):2725-31. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS i sur. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2275-2279.
14. Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation*. 2014 Feb 15;97(3):310-5. doi: 10.1097/01.TP.0000437672.78716.28.
 15. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2013 Mar 27;95(6):889-95. doi: 10.1097/TP.0b013e3182827a43.
 16. Jennings DL, Taber DJ. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors within the first eight to twelve weeks after renal transplantation. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):116-20. doi: 10.1345/aph.1K471.
 17. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1303-9. doi: 10.1038/ki.2014.31.
 18. van Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 May;21(5):1161-6. doi: 10.1093/ndt/gfl044.
 19. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM; Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Sep 12;298(10):1163-70. doi: 10.1001/jama.298.10.1163. Erratum in: *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):170.
 20. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE i sur. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant*. 1999 Aug;13(4):336-41. doi: 10.1034/j.1399-0012.1999.130410.x.
 21. El-Shahawy O, Shires DA, Elston Lafata J. Assessment of the Efficiency of Tobacco Cessation Counseling in Primary Care. *Eval Health Prof*. 2016 Sep;39(3):326-35. doi: 10.1177/0163278715599204.
 22. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Post-transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002 Feb 15;73(3):379-86. doi: 10.1097/00007890-200202150-00011.
 23. Valderhaug TG, Hjeltnes J, Hartmann A i sur. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1341-9. doi: 10.1007/s00125-011-2105-9.
 24. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E i sur; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007 Jun;7(6):1506-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x. Erratum in: *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):908. Dosage error in article text. Erratum in: *Am J Transplant*. 2008 Jan;8(1):1.
 25. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb;37(1):37-61. doi: 10.1210/er.2015-1084.
 26. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011 Feb 15;91(3):334-41. doi: 10.1097/TP.0b013e318203c25f.
 27. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002 Jan 15;73(1):70-4. doi: 10.1097/00007890-200201150-00013.
 28. Obayashi PA. Posttransplant diabetes mellitus: cause, impact, and treatment options. *Nutr Clin Pract*. 2004 Apr;19(2):165-71. doi: 10.1177/0115426504019002165.
 29. Pilmore H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Apr;6(4):659-65. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01253.x.
 30. Felix R, Saparia T, Hirose R i sur. Cardiac Events After Kidney Transplantation According to Pretransplantation Coronary Artery Disease and Coronary Revascularization Status. *Transplant Proc*. 2016 Jan-Feb;48(1):65-73. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.028.
 31. Wang LW, Fahim MA, Hayen A i sur. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients: a systematic review of test accuracy studies. *Am J Kidney Dis*. 2011 Mar;57(3):476-87. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.018.
 32. Enkiri SA, Taylor AM, Keeley EC, Lipson LC, Gimble LW, Ragosta M. Coronary angiography is a better predictor of mortality than noninvasive testing in patients evaluated for renal transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Nov 15;76(6):795-801. doi: 10.1002/ccd.22656.
 33. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R i sur; DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a non-invasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 1;49(17):1763-9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.052.
 34. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol Rev*. 2014 Jul-Aug;22(4):153-62. doi: 10.1097/CRD.0000000000000012.
 35. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB i sur; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009 Apr 28;119(16):2250-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230. Erratum in: *Circulation*. 2009 Jul 14;120(2):e13.
 36. Lentine KL, Villines TC, Axelrod D, Kaviratne S, Weir MR, Costa SP. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Kidney Transplant Candidates and Recipients: Concepts and Controversies. *Transplantation*. 2017 Jan;101(1):166-181. doi: 10.1097/TP.0000000000001043.

37. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F i sur. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPEP-study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35310. doi: 10.1371/journal.pone.0035310.
38. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Oct;84(4):682-92. doi: 10.1038/ki.2013.186.
39. Lentine KL, Delos Santos R, Axelrod D i sur. Obesity and kidney transplant candidates: how big is too big for transplantation? *Am J Nephrol*. 2012;36(6):575-86. doi: 10.1159/000345476.
40. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A i sur; Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research (MICCOR) Group of Investigators. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;7(10):1584-90. doi: 10.2215/CJN.00250112.
41. Wanner C, Herzog CA, Turakhia MP; Conference Steering Committee. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018 Aug;94(2):231-234. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.005.
42. Salerno DM, Tsapepas D, Papachristos A i sur. Direct oral anticoagulant considerations in solid organ transplantation: A review. *Clin Transplant*. 2017 Jan;31(1):10.1111/ctr.12873. doi: 10.1111/ctr.12873.
43. Di Lullo L, Rivera R, Barbera V i sur. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol*. 2016 Aug 15;217:16-27. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.170.
44. Rossignol P, Agarwal R, Canaud B i sur. Cardiovascular outcome trials in patients with chronic kidney disease: challenges associated with selection of patients and endpoints. *Eur Heart J*. 2019 Mar 14;40(11):880-886. doi: 10.1093/eurheartj/ehx209.
45. Chaudhry RI, Mathew RO, Sidhu MS i sur. Detection of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease in the Cardiology and Nephrology Communities. *Cardiorenal Med*. 2018;8(4):285-295. doi: 10.1159/000490768.
46. Kazory A, McCullough PA, Rangaswami J, Ronco C. Cardionephrology: Proposal for a Futuristic Educational Approach to a Contemporary Need. *Cardiorenal Med*. 2018;8(4):296-301. doi: 10.1159/000490744.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.
KBC Rijeka, Zavod za nefrologiju, dijalizu i
transplantaciju bubrega
Tome Stržića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: sanjin.racki@me.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

20. siječnja 2024./January 20, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

1. veljače 2024./February 1, 2024

