

Alicja Dębska-Ślizień

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

Przeszczepianie nerek u osób w podeszłym wieku

Renal transplantation in elderly

Abstract

Recent data shown that, there are neither medical nor ethical grounds for avoiding kidney transplantation in patients in their sixties or even seventies. When the transplantation is performed in experienced transplantation centres, the survival rate of older recipients is good and the survival rate of grafts is comparable to those in younger recipients. Long term survival rate of elderly transplanted patients is better, their quality of life gets improved, and also the treatment process is cheaper than in comparable elderly patients maintained on dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis). The predominant cause of graft loss in the elderly is the death of the recipient with functioning graft (50%). In terms of frequency, these deaths are attributed to cardiovascular disease, infections (mainly during the first year) and to malignant diseases (the incidence is proportional to the post-transplantation time). Therefore, before inclusion of the patient on the waiting list, a careful evaluation is mandatory to detect and treat cardiovascular diseases (both cardiac and peripheral). There is also a general consensus concerning the prevention and treatment of specific and modifiable risk factors for developing post-transplant cardiovascular disease which include: pre-transplant cardiovascular disease, arterial hypertension, graft dysfunction, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and also smoking and immunosuppressive treatment. The optimum immunosuppressive regimes for elderly recipients have not been determined. Even though such factors as lower rejection rates, higher susceptibility to chronic allograft nephropathy compared with younger individuals and also changed pharmacokinetics of drugs should be taken into account in that group of patients. Long term general medical care in older recipients should also include: 1) close monitoring and prophylaxis of infection, 2) screening for cancers, and 3) avoiding immunosuppressant toxicity and drug interaction. Medicines of recognized cardio- and nephroprotective properties might be of advantage in that population of renal transplants recipients.

key words: older recipients, renal transplantation, cardio-vascular risk factors

Starzenie się populacji, wydłużenie długości życia i coraz skuteczniejsze leczenie schorzeń towarzyszących są zasadniczymi przyczynami wzrostu liczby starszych pacjentów chorych na przewlekłą niewydolność nerek (ESRD, *end station renal disease*) rozpoczynających leczenie dializami. Według USRDS (*United States Renal Data System*) w 2000 roku 60% populacji chorych dializowanych przekroczyło 65. rok życia. Dane z polskich rejestrów również wskazują na stały wzrost wśród chorych przewlekle dializowanych od-

setka pacjentów, którzy przekroczyli 60. rok życia. Z trzech metod leczenia nerkozastępczego (hemodializa, dializa otrzewnowa, przeszczepienie nerki) najdłuższą przeżywalność i najlepszą jakość życia zapewnia przeszczepienie nerki. Obecnie jednak, nawet w krajach uprzemysłowionych, starszym pacjentom stosunkowo rzadko proponuje się tę metodę terapii (tab. 1). W ostatnich latach obserwuje się zasadniczą zmianę w podejściu do leczenia nerkozastępczego u osób starszych i tym samym odsetek pacjentów po przeszczepie w wieku powyżej 60.–65. roku życia powoli wzrasta. W pracy zaprezentowano obecne poglądy dotyczące przeszczepiania nerek u osób w podeszłym wieku oraz zasadnicze problemy, z którymi spotykają się zespoły kwalifikujące do przeszczepu oraz dokonujące przeszczepów u tych pacjentów.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Alicja Dębska-Ślizień
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7, 80–294 Gdańsk
e-mail: adeb@amg.gda.pl
tel.: (058) 349 25 50

Tabela 1. Przeszczepienia nerki w Stanach Zjednoczonych w 1997 roku [1]**Table 1.** Renal transplantation in the United States 1997 [1]

Wiek pacjentów (lata)	Liczba pacjentów: 307 967	Odsetek przeszczepionych
0–19	5,439	68,1
20–44	76,882	48,8
45–64	119,779	31,6
> 65	105,767	6,8

Czy wyniki przeszczepiania nerek u osób w podeszłym wieku usprawiedliwiają ich wykonywanie?

Niechęć do przeszczepiania nerek u osób w podeszłym wieku wynikała z bardzo złych wyników transplantacji uzyskanych przed 1980 rokiem. Jednak wraz z postępem technik chirurgicznych i rozwojem transplantologii klinicznej wyniki transplantacji u osób starszych uległy znacznej poprawie. Wykazano bowiem, że ryzyko utraty nerki (w tym również zgonu) u 20-letniego pacjenta, u którego wykonano przeszczep w latach 1983–1990, było większe niż u 70-letniego pacjenta poddanego zabiegowi przeszczepienia w latach 1994–1997 [2]. U starszych biorców istnieje większe niż u młodszych ryzyko utraty nerki wraz ze śmiercią biorcy. Natomiast u młodszych biorców częściej dochodzi do utraty nerki z powodu jej niewydolności (wszystkie przyczyny nefrologiczne oraz chirurgiczno-urologiczne) i tym samym ogólne straty się równoważą (tab. 2).

W ostatnio przeprowadzonych obszernych analizach baz danych (*Canadian Registry, US Renal Data System, Collaborative Transplant Study, UK Transplant Service Special Authority-UKTSSA, Catalan Registry*) wykazano, że roczne i 5-letnie przeżycie starszych biorców wynosi odpowiednio 86% i 67%, natomiast roczne i 5-letnie przeżycie nerki wynosi odpowiednio 74% i 57% (tab. 3). Według *European Best Practice Guidelines (EBPG) for Renal Transplantation* roczne przeżycie niewyselekcjonowanej populacji biorców powinno przekraczać 90%, a roczne przeżycie nerek powin-

no przekraczać 80% [4]. Powyższe dane wskazują na to, że wyniki przeszczepiania nerek u pacjentów w podeszłym wieku są zadowalające.

Dializoterapia czy transplantacja?

Trudno porównać wpływ metody leczenia nerkozastępczego na przeżywalność pacjentów, ponieważ do transplantacji kwalifikuje się tylko takich chorych, którzy spełniają kryteria kwalifikacyjne i tym samym mają mniej złych rokowniczo schorzeń współistniejących. Podejmuje się jednak próby takich porównań. W analizie danych z USRDS wykazano znacznie lepsze rokowanie u pacjentów powyżej 60. roku życia, którzy byli poddani zabiegowi przeszczepienia, a następnie z jakiegoś powodu stracili nerkę i powrócili na dializę, w porównaniu z pacjentami, którzy mimo obecności na liście oczekujących nigdy nie otrzymali nerki. Ponadto wykazano, że śmiertelność w grupie osób po przeszczepie, które nie straciły nerki, stanowiła 30% śmiertelności tych osób, które pozostały na dializie [5]. W wieloczynnikowej analizie danych z *Canadian Registry* uwzględniającej dodatkowe obciążenia zdrowotne (współchorobowość) wykazano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu (RR, *relative risk*) u starszych pacjentów, którzy zostali poddani zabiegowi przeszczepienia w porównaniu z osobami dializowanymi (RR 0,47) [6].

Różne grupy badaczy posługujące się wieloma skalami i kwestionariuszami (np. Karnovsky, SF-36, SIP, HRQOL) wykazały, że jakość życia starszych chorych poddanych transplantacji nerki jest lepsza niż dializo-

Tabela 2. Przyczyny utraty nerki przeszczepionej w zależności od wieku biorcy — dane z *European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association (EDTA-ERA)* [3]**Table 2.** Graft failure rate according to age of the recipients — data from European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association (EDTA-ERA) [3]

Przyczyny utraty nerki	Wszyscy	15–39 lat	40–59 lat	> 60 lat	Wartość p
1. Zgon biorcy (%)	9,9	6,3	12,2	17,5	p < 0,001
2. Niewydolność nerki (%) (wszystkie przyczyny)	14,4	17,1	12,7	9,3	p < 0,001
1 + 2 (%)	24,3	23,4	24,9	26,8	p = NS
n	57 657	26 402	26 749	4506	

Tabela 3. Wyniki przeszczepiania nerek u biorców powyżej 60. roku życia. Dane z: *Canadian Registry, US Renal Data System, Collaborative Transplant Study, UK Transplant Service Special Authority (UKTSSA), Catalan Registry* [3]
Table 3. Results of transplantation in recipients over 60 years. Data from: *Canadian Registry, US Renal Data System, Collaborative Transplant Study, UK Transplant Service Special Authority (UKTSSA), Catalan Registry* [3]

Rejestr	n	Wiek (lata)	Przeżywalność pacjenta (%)	
			Roczna	Pięcioletnia
<i>Collaborative Transplant Study USRDS</i>	4254	60–65	86	66
<i>UNOS</i>	?	60–64	83	54
<i>UNOS</i>	1353	> 65	85	74 (3-letnie)
<i>Canadian Registry</i>	284	> 60	87	68
<i>Catalan Registry</i>	222	55–70	88	87
Analiza 19 prac z lat 1989–1995*	1441	> 60	86	77
Średnie przeżycie pacjenta			86	67
			Przeżywalność nerki (%)	
			Roczna	Pięcioletnia
<i>Collaborative Transplant Study USRDS</i>	4254	60–65	77	58–64
<i>UNOS</i>	?	60–64	71	–
<i>UNOS</i>	1353	> 65	77	(3-letnie)
<i>UK Transplant SSA</i>	630	> 60	73	52
Analiza 19 prac z lat 1989–1995*	1441	> 60	67	52–57
Średnie przeżycie nerki			74	57

*Wynik łączny.

wanych [7, 8]. Nie stwierdzono natomiast lepszej wydolności fizycznej po roku od transplantacji u osób starszych, co obserwuje się u młodszych biorców [9]. Na podstawie wyników przytoczonych powyżej, jak i wielu innych prac grupa ekspertów sformułowała zalecenia dotyczące przeszczepiania nerek u osób w podeszłym wieku [10].

Podeszły wiek zalicza się do indywidualnych czynników ryzyka transplantacji nerki. Mimo to:

- podeszły wiek *per se* nie jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki;
- przeszczep nerki powinno się oferować starszym pacjentom, ponieważ zwiększa on szansę na dłuższe przeżycie w porównaniu z leczeniem dializami;
- u starszych biorców obowiązuje wnikliwa diagnostyka układu sercowo-naczyniowego oraz umiarkowana immunosupresja. Choroby układu sercowo-naczyniowego oraz infekcje są częstą przyczyną śmierci w tej grupie chorych, a z drugiej strony starsi biorcy mają mniejszą skłonność do odrzucania przeszczepionego narządu.

Kwalifikacja biorców w podeszłym wieku do transplantacji

Diagnostyka sercowo-naczyniowa

Choroby układu sercowo-naczyniowego (tj. choroba wieńcowa serca, choroba naczyniowa mózgu i choro-

by naczyń obwodowych) są główną przyczyną zgonów chorych z ESRD. Dotyczy to pacjentów leczonych zachowawczo, dializowanych oraz po przeszczepie. Dzieje się tak, ponieważ do klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (jak wiek, cukrzyca, obciążony wywiad rodzinny, palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) dołączają się również czynniki ryzyka uzależnione od ESRD (np. niedokrwistość, przewodnienie, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, przewlekły proces zapalny, niedożywienie, choroby towarzyszące), a także wynikające ze sposobu leczenia nerkozastępczego (np. nieodpowiednia dawka dializy, obecność przetoki tętniczożylnnej, ostre i przewlekłe stany zapalne, brak biologiczności płynów i materiałów dializacyjnych, miażdżycowy profil leków immunosupresyjnych). Mimo że u pacjentów po transplantacji nerki ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych maleje, choroby te nadal są główną przyczyną ich zgonów [11].

U chorych z ESRD może wystąpić każda obserwowana w populacji ogólnej postać choroby wieńcowej serca, jednak **bezobjawowa choroba wieńcowa** oraz kardiologiczny zespół X są najbardziej typowe dla tej grupy pacjentów. Istotą kardiologicznego zespołu X jest występowanie bólów wieńcowych u pacjentów z drożnymi naczyniami wieńcowymi, spowodowane przede wszystkim pogrubieniem błony wewnętrznej tętniczek wieńcowych oraz zmniejszoną gę-

stością kapilar, będącą następstwem przerostu lewej komory serca. **Bezobjawowa choroba wieńcowa** polega na tym, że nie występuje ból wieńcowy, mimo obecności krytycznych zwężeń miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Odsetek **bezobjawowej choroby wieńcowej** serca wśród pacjentów dializowanych wynosi 40–50%, a według niektórych autorów sięga nawet 70% [12]. Potwierdza to obserwacja, według której u połowy pacjentów w podeszłym wieku, którzy zmarli po transplantacji, nie występowały żadne objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego w momencie zgłoszenia się na listę oczekujących [13].

Choroba naczyń obwodowych, podobnie jak choroba wieńcowa serca u chorych z ESRD, może mieć również charakter bezobjawowy. W związku z tym diagnostyka układu sercowo-naczyniowego u chorych z ESRD ma istotne znaczenie. Pacjenci w podeszłym wieku są grupą wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Obecne zalecenia *Expert Group on Renal Transplantation* [10] dotyczące chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów kwalifikowanych do transplantacji dotyczą tylko osób z **objawową chorobą wieńcową** oraz **objawową chorobą naczyń obwodowych** i są następujące:

- ponieważ choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną śmiertelności po transplantacji, należy przeprowadzić wnikliwą diagnostykę, aby wykryć i leczyć **objawową chorobę wieńcową serca** oraz niewydolność serca w przebiegu wad zastawkowych, kardiomiopatii lub zrostowego zapalenia osierdza;
- ponieważ chirurgiczne komplikacje oraz gorsza przeżywalność pacjentów po transplantacji mają związek ze schorzeniami naczyń obwodowych (zwężenia w obrębie aorty, naczyń biodrowych, szyjnych), **objawowa choroba naczyń obwodowych i mózgowych** powinna być wykluczona lub leczona przed ewentualną transplantacją.

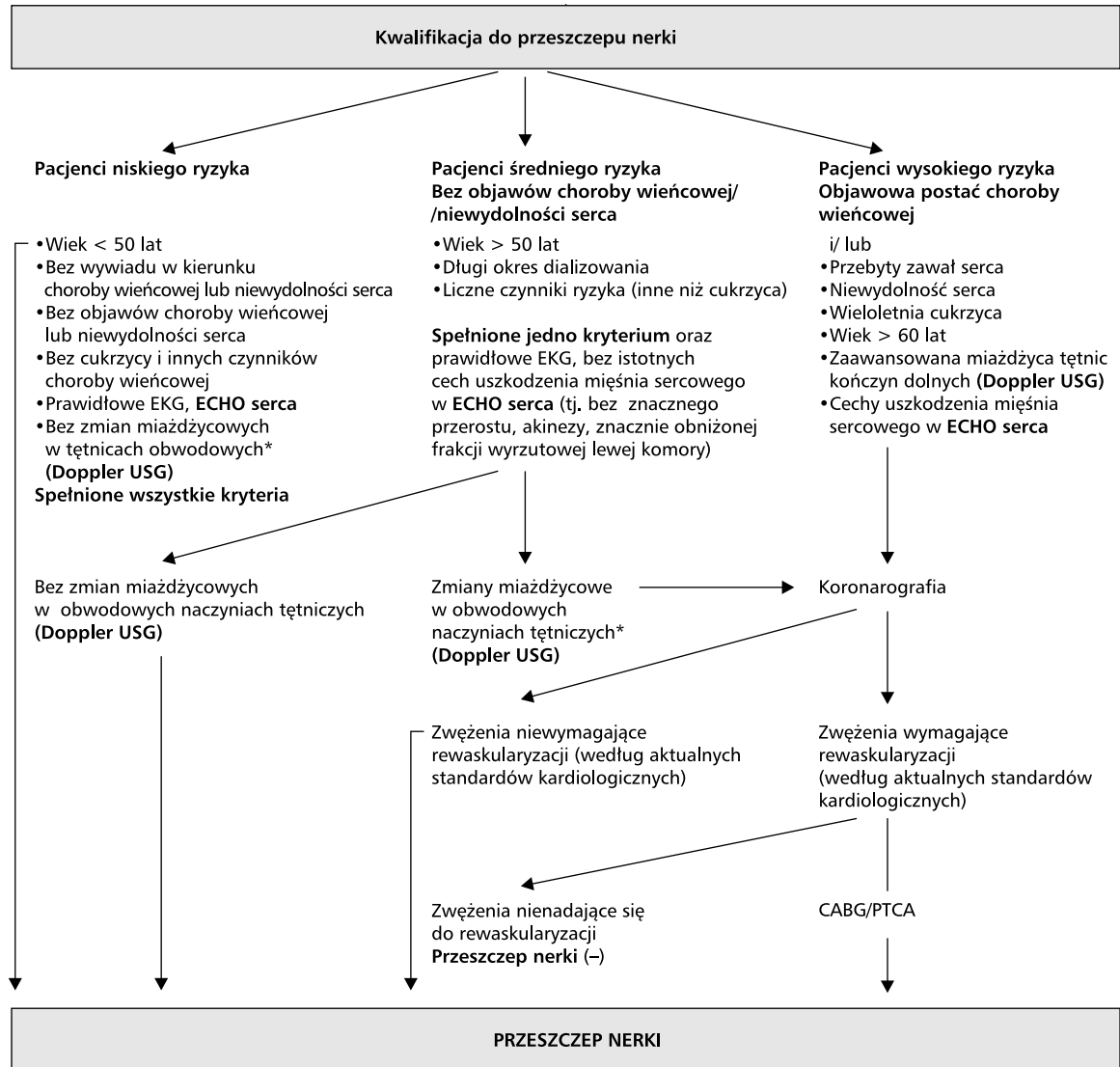
Na rycinie 1 zaproponowano schemat diagnostyczny, w którym spośród pacjentów kwalifikowanych do transplantacji wyłoniono grupy ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [14, 15]. O ile w odniesieniu do pacjentów niskiego ryzyka oraz pacjentów wysokiego ryzyka nie ma wątpliwości dotyczących rodzaju dalszego postępowania diagnostycznego, to z grupy chorych tak zwanego średniego ryzyka rekrutują się pacjenci z **bezobjawową chorobą wieńcową** oraz z **bezobjawową chorobą naczyń obwodowych**. Na przykład, według proponowanego schematu do grupy średniego ryzyka zalicza się między innymi pacjentów w wieku powyżej 50 lat (nawet

bez obecności licznych czynników ryzyka choroby wieńcowej oraz cech uszkodzenia serca w badaniu elektrokardiograficznym i echokardiograficznym) z obecnością zmian miażdżycowych w naczyniach obwodowych (tętnice: szyjne, biodrowe, kończyn dolnych). Wiek powyżej 60 lat powoduje, że pacjenta przypisuje się do grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pewną grupę chorych z grupy tak zwanego średniego ryzyka oraz wszystkich chorych z grupy wysokiego ryzyka powinno się kwalifikować do badania, które wykluczy lub potwierdzi obecność zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Obecnie takim badaniem jest koronarografia (inne badania obrazowe naczyń wieńcowych, tj. tomografia komputerowa metodą strumienia elektronów oraz rezonans magnetyczny nie są ogólnodostępne). Elektrokardiograficzny test wysiłkowy, jak również próba wysiłkowa z zastosowaniem talu zazwyczaj są niemożliwe do wykonania ze względu na ograniczoną wydolność wysiłkową pacjentów oraz kardiodepresyjne działanie długotrwale stosowanych przez nich leków, co powoduje trudności w interpretacji uzyskanych wyników. Echokardiograficzna próba obciążeniowa z użyciem dobutaminy, ze względu na jej fałszywie ujemne wyniki, nie jest dobrym narzędziem w diagnostyce bezobjawowej choroby wieńcowej serca u chorych z ESRD [15].

Około 1/5 dializowanych pacjentów w podeszłym wieku ma cukrzycę. Chorzy na cukrzycę niezależnie od wieku oraz obecności objawów choroby wieńcowej serca trafiają do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Rutynowo wymagają oni koronarografii oraz oceny w kierunku **bezobjawowej choroby naczyń obwodowych** (choroby naczyń kończyn dolnych, naczyń biodrowych i naczyń mózgowych). Jeżeli zmiany w naczyniach obwodowych są niewielkie i nie wymagają zabiegów naprawczych, to taki chory może być zakwalifikowany do przeszczepienia nerki. Jest jednak pacjentem, u którego istnieje duże ryzyko powikłań naczyniowych po transplantacji. Opiswane są również przypadki wszczepienia nerki do aortalno-biodrowej protezy naczyniowej. Pacjent powinien być świadomy ryzyka takich zabiegów. Stwierdzenie **objawowej choroby naczyń obwodowych** zazwyczaj dyskwalifikuje pacjenta jako kandydata do transplantacji.

Odrębności w kwalifikowaniu do transplantacji starszych biorców

U starszych pacjentów po transplantacji nerki oprócz powikłań sercowo-naczyniowych należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia: fatalnych w skutkach infekcji, perforacji uchyłków jelita grubego, krwawień



*tętnice: szyjne, biodrowe i kończyn dolnych

CABG (coronary artery bypass graft) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) — przeszczepowa wewnątrznaczyniowa plastyka wieńcowa

Rycina 1. Algorytm dignostyki sercowo-naczyniowej u pacjentów z ESRD kwalifikowanych do przeszczepienia nerki [15]
Figure 1. Algorithm for cardiovascular evaluation of ESRD patients qualified for renal transplantation [15]

z przewodu pokarmowego oraz zapaleń pęcherzyka żółciowego.

W związku z tym pacjenci w podeszłym wieku wymagają szczególnej diagnostyki w kierunku schorzeń jelita grubego (uchyłkowatość, nowotwór). U 42% chorych z ESRD stwierdza się uchyłkowatość jelita grubego, a u chorych z wielotorbielowatym zwyrodnieniem nerek (*polycystic kidney disease*) częstość występowania tego schorzenia jest szczególnie wysoka. W wypadku stwierdzenia kamicy pęcherzyka żółciowego należy rozważyć wykonanie cholecystektomii, nawet u dotychczas bezobjawowych chorych. W związku z możliwością wystąpienia zagrażającej

życiu infekcji wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), niektórzy autorzy sugerują przeleczenie biorców CMV IgG (-) gancykloviem lub valgancykloviem przed wykonaniem przeszczepu.

Przy kwalifikacji starszych biorców do transplantacji nerki należy rozważyć, czy pod względem fizycznym i psychicznym są oni w stanie sprostać wymaganiom, jakie stwarza nowa sytuacja. W niektórych przypadkach należy się wesprzeć opinią psychologa i psychiatry. Decyzje dotyczące kwalifikacji pacjentów w podeszłym wieku do transplantacji powinny być szczególnie przemyślane przez zespół kwalifikujący, tak aby podejmowane ryzyko nie przekraczało potencjalnych korzyści.

Tabela 4. Przyczyny zgonów u biorców w wieku powyżej 50 lat: dane z *Collaborative Transplant Study* [16]
Table 4. Causes of death in transplant recipients over 50 years of age data from Collaborative Transplant Study [16]

Przyczyny zgonów	1. rok (%)	2.–5. rok (%)	5.–10. rok (%)
Biorcy > 50. roku życia	n = 404	n = 515	n = 418
Infekcje	40,1	14,6	11,5
Przyczyny sercowo-naczyniowe	31,7	39,2	39,2
Nowotwory	5,0	20,0	23,7
Inne	23,2	26,2	25,6

Odrębności transplantacji nerki u biorców w podeszłym wieku

Przyczyny utraty nerki u biorców w podeszłym wieku

Zgon pacjenta z funkcjonującą nerką jest zasadniczą przyczyną utraty przeszczepu u biorców w podeszłym wieku. Najczęściej zgony te wynikają z przyczyn sercowo-naczyniowych, a następnie z infekcji. Infekcje są najczęstszą przyczyną wczesnych zgonów, natomiast w późniejszym okresie dominują przyczyny sercowo-naczyniowe oraz nowotwory (tab. 4). Względne ryzyko nowotworu po transplantacji nerki wzrasta 3–5-krotnie. U osób po 50. roku życia jest ono dwa razy większe niż u osób poniżej 50. roku życia. Po transplantacji nerki zmienia się przekrój nowotworów w stosunku do populacji ogólnej. Wzrasta ryzyko zachorowania na takie rzadko spotykane w populacji ogólnej nowotwory, jak: mięsak Kaposiego (RR 400–500), nowotwór sromu/odbytu (RR 100), po-transplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disease*) (RR 28–49) nowotwór wargi (RR 20–30), nowotwór wątroby (*hepatocellular carcinoma*) (RR 20–30); nowotwór szyjki macicy *in situ* (RR 14–16). Nie obserwuje się natomiast wzrostu częstości zachorowalności na nowotwory najczęściej spotykane w ogólnej populacji (tj. nowotwór płuca, piersi, jelita grubego, gruczołu krokowego), za wyjątkiem nowotworu skóry oraz nowotworu własnych nerek (RR 30–40).

Ryzyko sercowo-naczyniowe po transplantacji nerki u biorców w podeszłym wieku

Po transplantacji nerki pacjenci w podeszłym wieku są grupą szczególnego ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wiek jest bowiem jednym z podstawowych niemodyfikowalnych czynników ryzyka chorób z tej grupy.

Zalecenia *Expert Group on Renal Transplantation* [17] dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego po transplantacji nerki są następujące:

1. Choroby układu sercowo-naczyniowego są bardzo częstą przyczyną chorobowości i najczęstszą przyczyną śmiertelności wśród biorców nerki. Dlatego wykrycie i wczesne leczenie choroby sercowo-naczyniowej po transplantacji mają istotne znaczenie.

2. Charakterystycznymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych dla grupy chorych po transplantacji nerki są: choroba układu sercowo-naczyniowego przed transplantacją, nadciśnienie tętnicze, upośledzona czynność przeszczepionej nerki, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, palenie tytoniu, leki immunosupresyjne. Czynniki te powinny być celem interwencji terapeutycznej.

3. Choroba układu sercowo-naczyniowego przed transplantacją jest głównym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej po transplantacji. Dlatego też należy rozpoznać i leczyć **objawową chorobę wieńcową serca** oraz niewydolność krążenia w przebiegu wad zastawkowych, kardiomiopatii lub zaciskającego zapalenia osierdzia. Takie podejście powinno dotyczyć również bezobjawowych chorych na cukrzycę.

Wcześniej w niniejszej pracy zwrócono uwagę na odrębności w symptomatologii choroby wieńcowej serca u osób z ESRD. Bezobjawowy charakter tej choroby dotyczy nie tylko chorych na cukrzycę. U około połowy pacjentów z ESRD choroba wieńcowa ma również charakter bezobjawowy. Przeprowadzanie diagnostyki jedynie u chorych objawowych pozostawia pacjentów z **bezobjawową chorobą wieńcową serca** bez diagnostyki i leczenia. W związku z tym ocenianie chorych pod względem przynależności do grup ryzyka i dalsza dokładna diagnostyka w kierunku **bezobjawowej choroby wieńcowej serca** oraz **bezobjawowej choroby naczyń obwodowych** umożliwiają zastosowanie właściwego leczenia i odpowiednią co do ryzyka sercowo-naczyniowego kwalifikację do transplantacji (ryc. 1).

Istnieje pełna zgodność poglądów na temat ewentualnej profilaktyki i leczenia modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów po transplantacji nerki. W tabeli 5 przedstawiono

Tabela 5. Szacunkowe znaczenie możliwych do skorygowania czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych po transplantacji nerki**Table 5.** The potential importance of modifiable cardiovascular risk factors after renal transplantation

Czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych	Szacunkowe znaczenie czynnika ryzyka
Nadciśnienie tętnicze	+
Hiperlipidemia	+
Cukrzyca	+++
Czynność przeszczepionej nerki	+++
Utrata przeszczepu	+++
Immunosupresja	+++

szacunkowe znaczenie możliwych do skorygowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po transplantacji nerki.

Nadciśnienie tętnicze

Wzrost ciśnienia tętniczego wraz z wiekiem tradycyjnie uważano za fizjologiczny element procesu starzenia się organizmu. Obecnie jednak wzrost ciśnienia tętniczego, głównie skurczowego, a tym samym dużą amplitudę tętna (ciśnienie tętna) traktuje się jako manifestację patologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, prowadzącą do wzrostu sercowo-naczyniowej zachorowalności i śmiertelności. U ponad połowy populacji osób w wieku powyżej 65 lat występuje nadciśnienie tętnicze definiowane jako wartość większa lub równa 140/90 mm Hg. Wyniki pochodzące z badań klinicznych usprawiedliwiają intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku [18].

Zalecenia *Expert Group on Renal Transplantation* [17] dotyczące nadciśnienia tętniczego u osób po transplantacji nerki są następujące:

1. Nadciśnienie tętnicze po transplantacji nerki występuje często i jego etiologia jest wieloczynnikowa. Najczęstszymi przyczynami nadciśnienia tętniczego po transplantacji nerki są: nadciśnienie tętnicze przed transplantacją, przewlekła nefropatia nerki przeszczepionej (CAN, *chronic allograft nephropathy*) oraz wpływ leczenia immunosupresyjnego. Zaleca się dokładne monitorowanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów po transplantacji nerki.

2. Nadciśnienie tętnicze po transplantacji nerki powoduje wzrost częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz jest niezależnym czynnikiem ryzyka niewydolności przeszczepionej nerki [19]. Dlatego u takich pacjentów należy odpowiednio kontrolować ciśnienie tętnicze (< 130/80 mm Hg u pacjentów bez białkomoczem oraz < 125/75 mm Hg u pacjentów z białkomoczem). U pacjentów z białkomoczem oprócz

odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie leków zmniejszających białkomocz.

3. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepoddających się właściwej kontroli i/lub pogorszeniem funkcji nerki konieczna jest wnikliwa diagnostyka w celu ustalenia podłoża nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym uwzględnieniem zwężenia tętnicy nerkowej. Celem leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów w podeszłym wieku powinno być osiągnięcie zalecanych powyżej wartości. Jednak redukcja ciśnienia powinna być stopniowa i nie powinna przekraczać wartości nietolerowanych przez pacjenta. U chorych źle tolerujących stopniowe obniżanie ciśnienia tętniczego oraz niewspółpracujących należy dążyć przynajmniej do obniżenia ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 160 mm Hg [18, 20].

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów w podeszłym wieku częściej niż u młodych jest sodowrażliwe. Dlatego ograniczenie spożycia chlorku sodu powinno być zalecane przed lub jednocześnie z włączeniem leku obniżającego ciśnienie tętnicze. Wiele można osiągnąć, modyfikując leczenie immunosupresyjne (tab. 6). Nowe kombinacje leków immunosupresyjnych, które minimalizują stosowanie leków steroidowych oraz leków z grupy inhibitorów kalcineuryny (cyklosporyna A, takrolimus), umożliwiają lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego. W większości przypadków niezbędna jest jednak farmakoterapia. Najczęściej stosowanymi lekami są: moczopędne (tj. furosemid), antagoniści wapnia (długodziałające pochodne dihydropyridynowe: nifedypina, amlodipina) wykazujący właściwości nefroprotektoryjne u pacjentów leczonych cyklosporyną A lub takrolimusem oraz inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub inhibitory receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor blocker*) mające właściwości zarówno nefro-, jak i kardioprotektoryjne. U pacjentów z białkomoczem zalecane są inhibitory ACE lub ARB. Przed włączeniem leków z grupy inhibitorów ACE lub ARB

Tabela 6. Wpływ leków immunosupresyjnych na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego
Table 6. Cardiovascular risk factors associated with immunosuppressive drugs

Lek immunosupresyjny	Nadciśnienie tętnicze	Hiperlipidemia	Wywoływanie cukrzycy	CIN/Białkomocz
Cyklosporyna A	++*	++	+	CIN*
Takrolimus	+*	+	++*	CIN*
Kortykosteroidy	++	++	+++*	–
Sirolimus	–	+++	–	białkomocz
Everolimus	–	+++	–	białkomocz
Mykofenolan mofetilu	–	–	–	–
Azatiopryna	–	–	–	–
Basiliksimum	–	–	–	–
Daklizumab	–	–	–	–

CIN (*calcineurin inhibitors nephrotoxicity*) — nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny
 *Uzależnione od dawki.

konieczna jest ocena tętnicy nerkowej (Doppler USG), a podczas ich stosowania zaleca się kontrolowanie stężenia potasu, hemoglobiny i kreatyniny w surowicy. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być również leczeni innymi preparatami o działaniu hipotensyjnym, takimi jak: antagoniści receptorów α_1 (np. doksazosyna), antagoniści receptorów β (np. metoprolol, atenolol; **uwaga:** ryzyko wzrostu masy ciała) oraz leki o działaniu β - i α -adrenolitycznym (np. karwedilol). Za pomocą wspomnianych leków nadciśnieniowych stosowanych czasami nawet w niewielkich dawkach, ale mających różne punkty uchwytu udaje się osiągnąć właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego u większości pacjentów. Należy podkreślić, że warto stosować małe dawki leków o uznanych właściwościach nefro- i kardioprotekcyjnych (ACE, ARB), nawet u chorych z wyjściowo prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Działanie tych leków zazwyczaj nie prowadzi do wyraźnego czy też źle tolerowanego obniżenia ciśnienia tętniczego, natomiast szczególnie w tej grupie chorych może przynieść wymierne korzyści.

Leki immunosupresyjne a ryzyko sercowo-naczyniowe

Zalecenie *Expert Group on Renal Transplantation* [17] dotyczące leczenia immunosupresyjnego jest następujące:

1. Terapia immunosupresyjna, zwłaszcza lekami steroidowymi oraz inhibitorami kalcyneuryny, przyczynia się do występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, hiperglukemia. Natomiast wystąpienie tych czynników zależy od dawki leku. Zmniejszenie dawki preparatu, wycofanie preparatu i/lub zmiana na inny mogą być skuteczne w kontroli objawów niepożądanych.

Chorzy w podeszłym wieku są szczególnie narażeni na skutki działania leków steroidowych (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia węglowodanowe i zaburzenia lipidowe, otyłość, osteoporoza, jaskra, zaćma). W związku z tym zaleca się stosowanie mniejszych niż zazwyczaj dawek tych leków. Nie jest jednak oczywiste, że całkowite wycofanie leków steroidowych u chorych po transplantacji nerki przyczynia się do zmniejszenia powikłań sercowo-naczyniowych. Chorzy w podeszłym wieku są bardziej podatni na nefrotoksyczne działanie inhibitorów kalcyneuryny (CIN, *calcineurin inhibitors nephrotoxicity*), a należy zaznaczyć, że upośledzona funkcja nerki przeszczepionej jest również czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W wypadku podejmowania decyzji o rodzaju immunosupresji u osób w podeszłym wieku należy wziąć pod uwagę potencjalne działania niepożądane stosunkowo nowych leków immunosupresyjnych, takich jak sirolimus i everolimus (inhibitory TOR, *target for rapamycin*). W czasie stosowania tych leków może bowiem dojść do powstania zaburzeń w gospodarce lipidowej. U części chorych obserwuje się również białkomocz.

Hiperlipidemia

Zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia) często obserwuje się u pacjentów po transplantacji nerki. Wiele czynników, takich jak: wiek, płeć męska, otyłość, białkomocz, cukrzyca czy też leczenie immunosupresyjne (tab. 6), może przyczyniać się do ich powstania. Zalecenia *Expert Group on Renal Transplantation* [17] dotyczące hiperlipidemii są następujące:

1. U chorych po przeszczepieniu nerki profil lipidowy (cholesterol, cholesterol frakcji HDL, cholesterol frakcji LDL, triglicerydy) powinien być monitorowany przynajmniej raz do roku.

2. U biorców przeszczepu zaburzenia lipidowe należy leczyć w celu utrzymania stężenia cholesterolu/lipidów w rekomendowanych zakresach, uzależnionych od liczby czynników ryzyka.

3. Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów po transplantacji powinno być takie samo jak u osób dializowanych, z dodatkową modyfikacją leczenia immunosupresyjnego, jeżeli jest to wskazane.

4. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem występowania objawów niepożądanych występujących podczas stosowania leków obniżających stężenie lipidów lub ich interakcji z lekami immunosupresyjnymi.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się małe dawki inhibitorów reduktazy HMG-CoA (*3 hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors*) — preferowana jest simwastatyna. Ostrożność ta wynika z ich interakcji z cyklosporyną A lub takrolimusem [21] i możliwości powikłań w postaci miopatii/rabdomiolizy. Zalecane stężenie cholesterolu całkowitego wynosi poniżej 200 mg/dl, a cholesterolu frakcji LDL poniżej 130 mg/dl. Często z powodu działań niepożądanych powstałych w wyniku stosowania leków nie jest możliwe uzyskanie zalecanych wartości.

Pleiotropowe (antyproliferacyjne, przeciwzapalne) działanie statyn dodatkowo uzasadnia stosowanie tych leków u starszych chorych po transplantacji nerki. Ze względu na kardio- i nefroprotektoryjne działanie statyn, należy rozważyć stosowanie małych dawek tych leków, nawet przy braku ewidentnych zaburzeń w gospodarce lipidowej.

Cukrzyca potransplantacyjna

U 20% pacjentów niechorujących na cukrzycę przed transplantacją nerki rozwija się ona w okresie 3 lat po transplantacji. Czynnikiem ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej cukrzycy (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*) jest między innymi wiek (powyżej 60. rż. — RR 2,60), płeć męska, otyłość oraz leczenie immunosupresyjne (tab. 6). Wystąpienie PTDM zwiększa ryzyko niewydolności nerki (RR 1,46) i zgonu chorego (RR,87) [22]. Zalecenia *Expert Group on Renal Transplantation* [17] dotyczące PTDM są następujące:

1. Cukrzyca potransplantacyjna powinna być diagnozowana za pomocą regularnego oznaczania stężenia glukozy w surowicy na czczo (co 3 miesiące) i/lub glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}). Powinno się ją leczyć w taki sposób, aby osiągnąć normoglikemię.

2. Terapia immunosupresyjna powinna być dostosowana tak, aby poprawić lub całkowicie zniwelować PTDM.

Funkcja nerki przeszczepionej

Jednym z ważnych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jest funkcja nerki przeszczepio-

nej [23]. Stężenie kreatyniny po roku od transplantacji koreluje z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego, wszystkie czynniki wpływające na funkcję nerki, powinny być uwzględniane, biorąc po uwagę fakt, że starsi pacjenci są grupą szczególnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Immunosupresja u biorców w podeszłym wieku

Planując protokół immunosupresyjny dla starszego biorcy, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

1. Zmniejszoną skłonność do odrzucania przeszczepionego narządu u biorców w podeszłym wieku [20]. Wiadomo, że wraz z wiekiem odpowiedź immunologiczna zostaje stłumiona, co powoduje mniejszą skłonność od odrzucania przeszczepionego narządu. U osób w podeszłym wieku wykazano zmiany funkcjonalne i fenotypowe limfocytów T, zmienioną proliferacyjną odpowiedź limfocytów T na stymulację antygenową, zmiany aktywności limfocytów B i makrofagów, które razem są odpowiedzialne za upośledzenie odpowiedzi komórkowej i humoralnej.

2. Zwiększone, zależne od biorcy ryzyko rozwoju przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej.

Wykazano, że ryzyko wystąpienia CAN jest większe u starszych biorców i ma równorzędne znaczenie z ryzykiem CAN wynikającym z wieku dawcy [24]. Najprawdopodobniej czynniki uzależnione od dawcy, takie jak na przykład upośledzone procesy naprawcze oraz zaburzenia homeostazy ustroju (np. nadciśnienie tętnicze, zaburzenia w gospodarce lipidowej i węglowodanowej, hiperhomocysteinemia) są odpowiedzialne za większą skłonność do CAN u starszych biorców.

W analizie danych zUSRDS ujawniono, że najgorsze wyniki uzyskuje się, przeszczepiając starszemu biorcy nerkę od starszego dawcy. Według danych UKTSSA 5-letnie przeżycie nerki u biorców powyżej 60. roku życia jest dwukrotnie lepsze, gdy wiek dawcy nie przekroczył 40 lat (29% vs. 56%, gdy wiek dawcy powyżej 60 lat).

3. Zwiększone, zależne od dawcy ryzyko przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej.

Wiek dawcy jest niezwykle ważnym czynnikiem wpływającym na rozwój CAN. Istnieje pogląd, że nerki od starszych dawców mają mniejszą masę nefronów i są bardziej podatne na uszkodzenie spowodowane niedokrwieniem oraz ostrym odrzucaniem.

Według niektórych autorów nerki od starszych dawców częściej niż od młodych podlegają procesowi ostrego śródmiąższowego odrzucania (niezależnie od wieku biorcy i ostrej martwicy cewek nerkowych) [25]. Prawdopodobnie spowodowane jest to wynikającą

z wieku dawcy obecnością prozapalnych cytokin oraz zwiększoną ekspresją antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leucocyte antigen*) na komórkach nabłonków cewek i śródbłonek, wywołującą silniejszą odpowiedź immunologiczną biorcy.

A co jeżeli rzeczywiście nerki od starszych biorców są bardziej immunogenne? Czy w związku z tym wymagana jest silniejsza immunosupresja i czy to podejście ma obowiązywać niezależnie od wieku biorcy? Na razie pytanie to pozostaje bez odpowiedzi.

4. Zwiększone ryzyko infekcji.

W pierwszym roku po transplantacji infekcje są najczęstszą przyczyną zgonów wśród starszych biorców. Według *Expert Group on Renal Transplantation* [10] u starszych biorców immunosupresja może być mniej intensywna, jednak nie dotyczy to chorych wysokoimmunizowanych (czyli chorych z wysokim mianem przeciwciał przeciw antygenom HLA biorców) oraz tych, którzy stracili poprzedni przeszczep z powodu wczesnego ostrego odrzucania.

5. Zmieniona farmakokinetyka leków.

W starszym wieku dochodzi do wynikających z procesu starzenia się zmian w organizmie, które mogą wpływać na metabolizm leków. Zmienia się wchłanianie i biodostępność leków, wątrobowy i nerkowy metabolizm leków oraz ich wydalanie. Zmniejszona mikrosomalna aktywność cytochromu P450 powoduje wolniejszą eliminację leków, takich jak inhibitory kalcineuryny, inhibitory TOR, steroidy. Zależne od wieku zmiany motoryki przewodu pokarmowego (opóźnione opróżnianie żołądka, wydłużony czas pasażu jelitowego), zmniejszony wątrobowy przepływ krwi, zmniejszony trzewny przepływ krwi wpływają na wchłanianie leków. Mniejsze wiązanie z białkami powoduje większą dostępność wolnych aktywnych form leku (np. kwas mykofenolowy). Zmniejszony wątrobowy przepływ krwi oraz zmniejszony klirens kreatyniny powodują gorszą eliminację leków. Większa zawartość tkanki tłuszczowej może prowadzić do kumulacji leków lipofilnych (np. inhibitory kalcineuryny). Powyższe uwarunkowania sprawiają, że zmienia się farmakokinetyka stosowanych leków. W związku z tym wzrasta ryzyko interakcji leków oraz ich działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania, przy doborze immunosupresji u starszych biorców obowiązują następujące zasady:

- uwzględnienie wpływu leków immunosupresyjnych na ryzyko sercowo-naczyniowe;
- balansowanie między immunosupresją skuteczną (zapobiegającą ostremu odrzucaniu) a immunosupresją zbyt silną (ryzyko infekcji) oraz immunosupresją w najmniejszym stopniu nefrotoksyczną.

Ogólne zasady opieki u chorych w podeszłym wieku po transplantacji nerki

1. Uwzględnianie wszystkich możliwych do zmodyfikowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
2. Stosowanie leków o uznanych właściwościach kardio- i nefroprotekcyjnych.
3. Monitorowanie chorych pod kątem infekcji, toksyczności leków immunosupresyjnych, interakcji leków i ich działań niepożądanych oraz możliwości rozwoju nowotworu.

Podsumowując powyższe rozważania, należy podkreślić, że nie ma ani medycznych, ani etycznych podstaw do unikania transplantacji nerek u osób powyżej 60. a nawet 70. roku życia. W doświadczonych ośrodkach transplantacyjnych przeżywalność starszych biorców jest dobra, a przeżywalność nerek porównywalna z osiąganą u młodszych biorców. Długość oraz jakość życia są lepsze, a koszty leczenia nerkozastępczego niższe po transplantacji niż w porównywalnej grupie starszych pacjentów pozostających na dializie. Najczęstszą przyczyną utraty nerki u starszych biorców jest śmierć pacjenta z funkcjonującą nerką (50%). Pod względem częstości zgony te są spowodowane chorobami układu sercowo-naczyniowego, infekcjami oraz nowotworami. Dlatego też przed zakwalifikowaniem pacjenta do transplantacji nerki należy przeprowadzić wnikliwą diagnostykę, aby wykryć i leczyć choroby układu sercowo-naczyniowego (choroba naczyń wieńcowych, choroby naczyń obwodowych). Ponieważ u chorych z ESRD (nie tylko z cukrzycą) choroba sercowo-naczyniowa ma bardzo często charakter bezobjawowy, jej diagnostyka powinna dotyczyć również pacjentów bezobjawowych (ryc. 1). Natomiast, po przeszczepieniu nerki obowiązuje postępowanie mające na celu zapobieganie i leczenie specyficznych i możliwych do zmodyfikowania czynników ryzyka potransplantacyjnej choroby sercowo-naczyniowej. Optymalny protokół immunosupresyjny u starszych biorców nie jest do końca ustalony, ale powinien on uwzględniać czynniki, takie jak: mniejsza skłonność do odrzucania nerki, większe ryzyko rozwoju CAN i CIN w porównaniu z biorcami młodszymi oraz zmieniona farmakokinetyka leków. Przeszczepianie nerek od dawców powyżej 60. roku życia (w tym nerek marginalnych, tzn. z kliresem kreatyniny < 70 ml/min) starszym biorcom wiąże się z uzyskiwaniem najgorszych wyników transplantacji. Długoterminowa opieka medyczna u biorców w podeszłym wieku powinna obejmować monitorowanie chorych pod kątem: infekcji (w tym również ich profilaktykę np. stosowanie od 6. miesiąca po transplantacji atenuowanych szcze-

pionek przeciw grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc [20]), toksyczności immunosupresji, interakcji leków oraz ich działań niepożądanych, jak również

możliwości rozwoju nowotworu. U starszych biorców należy rozważyć stosowanie leków o uznanych właściwościach kardio- i nefroprotektynnych.

Streszczenie

Wyniki ostatnich badań wskazują na to, że nie ma ani medycznych, ani etycznych podstaw do unikania transplantacji nerek u osób powyżej 60., a nawet 70. roku życia. W doświadczonych ośrodkach transplantacyjnych przeżywalność starszych biorców jest dobra, a przeżywalność nerek porównywalna do osiągniętej u młodszych biorców. Długość oraz jakość życia są lepsze, a koszty leczenia nerkozastępczego niższe po transplantacji niż w porównywalnej grupie pacjentów dializowanych (hemodializa lub dializa otrzewnowa). Podstawową przyczyną utraty nerki u starszych biorców jest śmierć pacjenta z funkcjonującą nerką (50%). Pod względem częstości zgony te są spowodowane chorobami układu sercowo-naczyniowego, infekcjami (zwłaszcza w okresie pierwszego roku) i nowotworami, których częstość wzrasta z upływem czasu od transplantacji. Dlatego przed zakwalifikowaniem pacjenta do przeszczepienia nerki należy przeprowadzić wnikliwą diagnostykę układu sercowo-naczyniowego (choroba naczyń wieńcowych, choroby naczyń obwodowych). Natomiast po przeszczepieniu nerki należy zapobiegać i leczyć specyficzne i modyfikowalne czynniki ryzyka potransplantacyjnej choroby sercowo-naczyniowej, do których zalicza się: chorobę sercowo-naczyniową przed transplantacją, nadciśnienie tętnicze, dysfunkcję nerki przeszczepionej, zaburzenia lipidowe, cukrzycę, palenie tytoniu oraz terapię immunosupresyjną. Optymalny protokół immunosupresyjny u starszych biorców nie jest do końca ustalony, ale powinien on uwzględniać takie czynniki, jak: mniejszą skłonność do odrzucania nerki, większe ryzyko rozwoju przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej w porównaniu z biorcami młodszymi oraz zmienioną farmakokinetykę leków. Długoterminowa opieka medyczna u starszych pacjentów po transplantacji nerki powinna obejmować monitorowanie chorych pod kątem infekcji, toksyczności immunosupresji, interakcji leków oraz możliwości rozwoju nowotworu. Stosowanie leków o uznanych właściwościach kardio- i nefroprotektynnych u starszych biorców może przynieść wymierne korzyści.

słowa kluczowe: biorcy w podeszłym wieku, przeszczepianie nerek, sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

PIŚMIENICTWO

1. USRDS data system report 1999. *Am. J. Kid. Dis.* 1999; 34 (supl. 1): 57.
2. Roodnat J.I., Zietse R., Mulder P.G.H. i wsp.: *The vanishing importance of age in renal transplantation.* *Transplantation* 1999; 67: 1389–1394.
3. Cameron J.S.: *Renal transplantation in elderly.* *Int. Urol. Nephrol.* 2000; 32: 193–201.
4. *European Best Practice Guidelines for renal Transplantation (Part 1). Standards of graft and patient survival.* 2000; 15 (supl. 7): 83–84.
5. Ismail N., Hakim R.M., Helderman J.H.: *Renal replacement therapies in the elderly: part II: transplantation.* *Am. J. Kid. Dis.* 1994; 23: 1–15.
6. Schaubel D., Desmeules M., Mao Y., Jeffery J., Fenton S.: *Survival experience among elderly end-stage renal disease. A controlled comparison of transplantation and dialysis.* *Transplantation* 1995; 60: 1389–1394.
7. Bonal J., Cleries M., Velea E. and the renal registry committee: *Transplantation versus haemodialysis in elderly patients.* *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 261–264
8. Rebollo P., Ortega F., Baltar J.M. i wsp.: *Health-related quality of life (HRQOL) in end stage renal disease (ESRD) patients over 65 years.* *Geriatr. Nephrol. Urol.* 1998; 8: 85–94.
9. Nyberg G., Hallste G., Norden G., Hadimeri H., Wrammer L.: *Physical performance does not improve in elderly patients following transplantation.* *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 86–90.
10. *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1). Individual risk factors.* *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (supl. 7): 20–25.
11. Sarnak M.J., Levy A.S., Schoolwerth A.C. i wsp.: *Kidney disease as risk factor for development of cardiovascular disease.* *Circulation* 2003; 108: 2154–2180.
12. Chruściel B., Stompór T., Sutowicz W. i wsp.: *Chorobowość i śmiertelność wśród chorych dializowanych.* *Nefr. Dial. Pol.* 1999; 3: 159–174
13. Cantarovich D., Baatard R., Baranger T. i wsp.: *Cadaveric renal transplantation after 60 years of age. A single center experience.* *Transplant. Int.* 1994; 7: 33–38.
14. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.: *Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes.* *Circulation* 2002; 106: 2207–2211.
15. Januszko Giergielewiec B.: *Czynniki ryzyka asymptomatycznej choroby wieńcowej u chorych dializowanych.* Praca doktorska 2005.
16. Jassal J.V., Opeltz G., Cole E.: *Transplantation in the elderly: a review.* *Geriatr. Nephrol. Urol.* 1997; 7: 157–165.
17. *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2).* *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 24–30.
18. Sander G.E.: *High pressure in the geriatric population: treatment consideration.* *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2002; 11: 223–232.
19. Opelc G., Wujciak T., Ritz E. i wsp.: *Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure.* *Kid. Int.* 1998; 53: 217–222.

20. Bernardo J.F., McCauley J.: *Drug therapy in transplant recipients. Special Consideration in the elderly with comorbid conditions.* *Drugs Aging* 2004; 21 (5): 323–348.
21. Bae J., Jarcho J.A., Denton M.D. i wsp.: *Statin specific toxicity in organ transplant recipients: case report and review of the literature.* *J. Nephrol.* 15 (3): 317–319.
22. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J.: *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.* *Am. J. Transplant.* 2003; 3 (2): 178–185.
23. Meier-Kriesche H-U., Baliga R., Kaplan B.: *Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation.* *Transplantation* 2003; 75 (8): 1291–1295.
24. Meier-Kriesche H-U., Ojo A., Cibrik D.M. i wsp.: *Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure.* *Transplantation* 2000; 70: 306–310.
25. Schratzberger G., Mayer G.: *Age and renal transplantation: an interim analysis.* *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 471–476.