

Nefroprotekcja w przewlekłej chorobie nerek. Historia badań gdańskiego ośrodka nefrologicznego

Przewlekła choroba nerek i jej leczenie odgrywała istotną rolę w szerokim wachlarzu zainteresowań naukowych profesora Bolesława Rutkowskiego. W latach 1997-2014 zespół lekarzy z Kliniki Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (dawniej Kliniki Chorób Nerek Akademii Medycznej w Gdańsku), której jest kierownikiem prowadził cykl badań dotyczących optymalizacji leczenia nefroprotektynowego. Badania te dotyczyły oceny wpływu różnych form farmakologicznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), w tym również skojarzonej blokady tego układu na stopień uszkodzenia nerek. Analizie poddawano również efekty kliniczne innych leków, w tym atorwastatyny, pentoksyfiliny i N-acetylocysteiny. Efektem tych badań były trzy rozprawy habilitacyjne, dwie prace doktorskie, praca magisterska oraz ponad 30 publikacji w indeksowanych czasopismach nefrologicznych z łącznym współczynnikiem oddziaływania IF przekraczającym 100 punktów. Szczególną wartość wśród nich mają pionierskie w skali światowej prace dotyczące stosowania w ramach nefroprotekcji małych dawek sartanów, inhibitora reniny - aliskirenu, potrójnej blokady układu RAA oraz użycia sartanów u chorych po przeszczepieniu nerki. Prowadzący badania byli również autorami i współautorami kilkunastu prac poglądowych oraz licznych rozdziałów w monografiach dotyczących nefroprotekcji i farmakologicznej blokady układu RAA. Współtworzyli oni również zalecenia terapeutyczne dotyczące stosowania leków hamujących ten układ w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek. Zespół, którego główny trzon stanowili od początku badań Leszek Tylicki, Marcin Renke i Przemysław Rutkowski otrzymał w 2005 roku zbiorową nagrodę Ministra Zdrowia a w roku 2013, po dołączeniu do zespołu Sławomira Lizakowskiego nagrodę II stopnia Rektora GUMed.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 168-173)

Nephroprotection in chronic kidney disease. A summary of research of the Gdansk Nephrology Center

Chronic kidney disease and its treatment were one of main scientific interests of professor Bolesław Rutkowski. Between 1997-2014 the research team from the Department of Nephrology Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk (formerly the Department of Nephrology), headed by him, conducted a series of studies on the optimization of nephroprotective treatment in patients with chronic nephropathies. Studies assessed the impact of various forms of pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), including a combined blockade of this system on the degree of renal damage. The renal effects of other classes of drugs, including atorvastatin, pentoxifylline and N-acetylcysteine were also analyzed. The results of these studies were three habilitation thesis, two doctoral thesis, one master's thesis and more than 30 publications in indexed nephrological journals. The innovative in the world papers concerning use as a nephroprotection of small doses of sartans, direct renin inhibitor- aliskiren, triple RAAS blockade as well as sartans in kidney graft recipients have the special scientific value. The investigators were also authors and co-authors several review papers and numerous chapters in books and monographs concerning nephroprotection and pharmacological blockade of the RAAS system. They also developed therapeutic recommendations on the use of the RAAS antagonists in population of patients with chronic kidney disease and primary glomerulonephritis. The research team including from the beginning studies Leszek Tylicki, Marcin Rutkowski and Przemysław Renke was granted in 2005 by a collective prize of Polish Minister of Health as well as awarded, yet after join the team by Sławomir Lizakowski, by a collective II stage prize of GUMed rector in 2013.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 168-173)

Leszek TYLICKI¹ w imieniu zespołu *

¹Katedra i Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych GUMed
Kierownik:
Prof. *Bolesław Rutkowski*

²Klinika Chorób Zawodowych i Wewnętrznych GUMed
Kierownik:
Dr hab. *Marcin Renke*

³Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki GUMed
Kierownik:
Dr hab. *Sylvia Małgorzewicz*

⁴NZO Diawerum w Gdyni. Oddział Nefrologiczny i Stacja Dializ
Kierownik:
Dr med. *Waldemar Ślizień*

⁵Katedra i Zakład Chemii Medycznej GUMed
Kierownik:
Prof. *Michał Woźniak*

⁶Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Tkanki Łącznej i Geriatrii GUMed
Kierownik:
Prof. *Zbigniew Zdrojewski*

*Zespół badawczy:
Marcin Renke2
Przemysław Rutkowski1
Sławomir Lizakowski1
Ewa Aleksandrowicz Wrona3
Bogdan Biedunkiewicz1
Andrzej Chamienia1
Alicja Dębska Ślizień1
Zbigniew Heleniak1
Agnieszka Jakubowska4
Narcyz Knap5
Wojciech Larczyński1
Sylvia Małgorzewicz3
Wiesława Łysiak Szydłowska3
Maja Sławińska Morawska1
Milena Przybylska1
Paweł Winiarski1
Klaudiusz Wojnarowski4
Agnieszka Zakrzewska1
Zbigniew Zdrojewski6
Marcin Ziętkiewicz6

Słowa kluczowe:

- angiotensyna II
- aldosteron
- renina
- nefroprotekcja
- nerki

Key words:

- angiotensyn II
- aldosterone
- renin
- nephroprotection
- kidneys

Adres do korespondencji:

Prof. Leszek Tylicki
e-mail: leszek.tylicki@gunmed.edu.pl

Badania epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania chorób nerek waha się od 5 do 16% w przeciętnej populacji do 50-60% wśród osób obciążonych ryzykiem rozwoju schorzeń nerek. Szacuje się, że populacja chorych na przewlekłe choroby nerek (PChN) może nawet liczyć 600 milionów osób na całym świecie [1]. W wybranych gminach województwa pomorskiego Klinika profesora Bolesława Rutkowskiego przeprowadziła w 2004 roku badanie PolNef, które pozwoliło poznać rozpowszechnienie chorób nerek w populacji polskiej. W badaniu tym, przeprowadzonym na blisko dwu i półmilionowej grupie osób cechy uszkodzenia nerek (zwiększone stężenie albumin w moczu i/lub podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy) stwierdzono u 16% poddanych badaniom [2]. Od kilku dekad obserwowany jest na całym świecie systematyczny wzrost zapadalności i chorobowości na schyłkową niewydolność nerek. Według danych na koniec 2003 roku dializowano w Polsce 11440 chorych, a 6008 osób żyło z czynnym przeszczepem nerki. W 2006 leczonych dializami było już 13780 osób, zaś ponad 7985 osób żyło z czynnym przeszczepem nerki. W 2009 roku liczby te wzrosły odpowiednio do 16520 i 8032 osób. Przedstawione dane wskazują, że choroby nerek stały się we współczesnym świecie poważnym problemem zarówno z punktu widzenia medycznego jak i ekonomicznego [3].

Ochrona funkcji nerek tzw. postępowanie nefroprotektoryjne powinno obejmować działanie zmniejszające częstość występowania PChN poprzez eliminację czynników ryzyka ich rozwoju, wczesne wykrywanie PChN oraz wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego pozwalającego na skuteczne spowolnienie czy nawet zahamowanie postępu choroby. Zostało to szczegółowo omówione w monografii *Nefroprotekcja* współredagowanej przez profesora Rutkowskiego [4]. Optymalizacji postępowania nefroprotektoryjnego poświęcony był cykl badań prowadzonych w Klinice Chorób Nerek Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Klinice Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego od roku 1998) od roku 1997.

Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w uszkodzeniu nerek

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, perfuzji tkanek, utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesach związanych z wzrostem i proliferacją komórek. Wiadomo jednak również, że w stanach nadmiernej jego aktywacji, główne efekторы hormonalne tego układu, angiotensyna II, aldosteron oraz prorenina/renina mogą wykazywać szereg niekorzystnych działań prowadzących do uszkodzenia narządów, w tym serca, naczyń krwionośnych oraz nerek. Niekorzystne efekty działania składowych układu RAA na nerki przekazywane są pośrednictwem receptorów angiotensynowych, mineralokortykoidowych i reninowych a także sposoby zapobiegania im zostały podsumowane i omówione szczegółowo w kilku pracach poglądowych oraz rozdziałach monografii autorstwa pracowników Kliniki [5,6].

Farmakologiczna blokada układu RAA w nefroprotekcji

Potwierdzenie kluczowej roli jaką pełnią efekторы układu RAA w patogenezie nadciśnienia tętniczego i PChN doprowadziło do powszechnego zastosowania leków hamujących ten układ w ich leczeniu. Na początku lat dziewięćdziesiątych wyniki badań prowadzonych przez dr Ewę Semetkowską-Jurkiewicz z Kliniki Diabetologii AMG wykazały, że stosowanie inhibitorów konwertazy (IKA) prowadzi do zmniejszenia mikroalbuminurii u chorych z cukrzycą typu I [7]. Nowatorstwo tych badań wynikało przede wszystkim z faktu, że korzystny efekt terapeutyczny osiągnięto w grupie chorych bez nadciśnienia tętniczego. Badanie to cytowane jest w tym miejscu gdyż zarówno Klinika Nefrologii jak i Klinika Nadciśnienia i Diabetologii powstały z podziału tej samej jednostki, to jest II Kliniki Chorób Wewnętrznych AMG, a następnie funkcjonowały razem w ramach Instytutu Chorób Wewnętrznych tejże uczelni. Warto także dodać, że badania te były systematycznie konsultowane z profesorem Andrzejem Maniusem, ówczesnym kierownikiem Kliniki Nefrologii i poprzędnikiem na tym stanowisku profesora B. Rutkowskiego. W 1993 i 1997 roku duże międzynarodowe badania kliniczne CAPTOPRIL i REIN potwierdziły nefroprotektoryjny potencjał IKA w grupie pacjentów z nefropatią cukrzycową oraz chorobą nerek nie związaną z cukrzycą [8-10]. Wiadomo jednak, że leczenie tą grupą leków, mimo że jest niewątpliwie korzystne, nie jest w stanie całkowicie zahamować progresji PChN w kierunku ich niewydolności. Konieczne okazało się więc poszukiwanie alternatywnych metod leczenia, a biorąc pod uwagę fundamentalną rolę aktywności układu RAA w rozwoju i progresji chorób nerek, optymalizacja leczenia farmakologicznego blokującego ten układ.

Pod koniec lat dziewięćdziesiątych Leszek Tylicki, Przemysław Rutkowski i Marcin Renke z Kliniki Chorób Nerek AMG pod kierunkiem profesora B. Rutkowskiego rozpoczęli cykl badań dotyczących tego zagadnienia. Pierwsze badania dotyczyły zastosowania u chorych z białkomoczem antagonistów blokera receptora dla angiotensyny II (sartanów, ARA), nowej, wchodzącej właśnie do praktyki klinicznej grupy leków hamujących układ RAA. Przeprowadzone przez tą grupę badania wykazały, że losartan, ARA znamiennie zmniejsza białkomocz dobowy, i że obniżenie to jest przynajmniej częściowo niezależne od zmniejszenia systemowego ciśnienia tętniczego krwi [11]. W kolejnym, kontrolowanym już badaniu klinicznym porównywano krótko i długoterminowe nerkowe efekty działania losartanu w odniesieniu do hipotensyjnie równoważnej dawki IKA, enalaprilu wykazując, że leki te wykazują taki sam potencjał w obniżeniu białkomoczu zarówno w obserwacji trzy- i dziewięćmiesięcznej [12,13]. Biorąc pod uwagę wykazany w prezentowanych badaniach brak wpływu małych dawek losartanu na stopień uszkodzenia cewek nerkowych oraz fakt, że nasilenie zmian patologicznych w cewkach i śródmiąższu nerek jest podstawowym wykładnikiem prognostycznym przewlekłego uszkodzenia nerek, podjęto próbę odpowiedzi na pytanie czy stosowanie większych dawek ARA ma sens z punktu

widzenia ograniczenia uszkodzenia cewek i śródmiąższu nerek. Potwierdzono, że działanie nefroprotektoryjne tej grupy leków jest zależne od dawki a stosowanie dawek wyższych skutkuje zmniejszeniem stopnia uszkodzenia cewek nerkowych [14]. Wyniki powyższych badań prezentowane były na czterech zjazdach nefrologicznych w 2001 i 2002 roku (Kongres ERA/EDTA w Wiedniu i Kopenhadze, Światowy Kongres Nefrologii w San Francisco, Konferencja Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w Krakowie). W trakcie realizacji tego projektu, w roku 2001, nefroprotektoryjne właściwości ARA potwierdzone zostały przez wieloośrodkowe badania w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 [15,16].

Kolejny projekt tej grupy badaczy był próbą weryfikacji hipotezy, że terapia skojarzona polegająca na jednoczesnym stosowaniu leków z grupy ARA i IKA prowadzi do lepszej ochrony nerek niż monoterapia ARA lub IKA. Na zasadność takiego rozumowania wskazywały wyniki badań eksperymentalnych jak również analiza mechanizmów działania obu grup leków [17]. Udało się w gdańskim ośrodku potwierdzić te założenia wykazując, że leczenie skojarzone zmniejsza białkomocz oraz ogranicza uszkodzenie cewek nerkowych w stopniu większym, niż monoterapia lekami obu grup [13,18,19]. Silną stroną tego badania był to, że zarówno w grupie leczonej monoterapią jak i terapią skojarzoną uzyskano porównywalne wartości ciśnienia tętniczego krwi. Badanie znalazło uznanie recenzentów i praca prezentująca jego wyniki opublikowana została w renomowanym czasopiśmie nefrologicznym *American Journal of Kidney Diseases* oraz doczekała się licznych cytowań w piśmiennictwie oraz prestiżowych metaanalizach [20,21].

Zespół badawczy z Leszkiem Tylickim, Bogdanem Biedunkiewiczem, Andrzejem Chamienią oraz Zbigniewem Zdrojewskim przeprowadził badania nad zastosowaniem leków hamujących układ RAA u chorych po przeszczepieniu nerki. Mimo potwierdzenia kluczowej roli angiotensyny II i aldosteronu w patogenezie przewlekłej nefropatii graftu, jak do tej pory nie udowodniono nefroprotektoryjnych właściwości leków hamujących RAA w tej grupie pacjentów. W podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach typu cross-over wykazano, że losartan zmniejsza albuminurię w porównaniu do placebo, jak również w porównaniu do terapii hipotensyjnej opartej na beta-blokerze, karvedilolu. Wykazano również, że losartan zmniejsza wydalanie z moczem N-acetylo-D-beta-glukozaminidazy (NAG) oraz alfa-1 mikroglobuliny, wskaźników uszkodzenia cewek nerkowych, oraz zmniejsza wydalanie z moczem aminokwasowego propeptydu prokolagenu typu III (PIIINP) i transformującego czynnika wzrostu beta-1 (TGF-beta-1), pośrednich wskaźników włóknienia. Wyniki badania prezentowane były na 12 kongresie ESOT w Genewie (wyróżnienie), a następnie opublikowane zostały w dwóch czołowych czasopismach zajmującym się problematyką przeszczepów organów *Transplantation* i *American Journal of Transplantation* [22-23]. Warto nadmienić, że grupa prowadząca omawiany powyżej cykl badań otrzymała w roku 2005 zespołową Nagrodę Ministra Zdrowia.

Kolejny cykl badań prowadzony przez ten zespół dotyczył oceny wpływu bardzo wysokich dawek leków blokujących układ RAA na stopień uszkodzenia nerek i nasilenia stresu oksydacyjnego. Wyniki kilku wcześniejszych, kontrolowanych badań klinicznych wskazywały, że zwiększenie dawek ARA do wartości dwu- a nawet trzykrotnie przekraczających zalecane przez producenta maksymalne hipotensyjne dawki tych leków prowadzi do dalszego obniżania białkomoczu bez ujawnienia się istotnych objawów niepożądanych [24,25]. Co więcej, wyniki badań eksperymentalnych wskazywały, że postępowanie takie może prowadzić do zahamowania procesu stwardnienia i włóknienia, a nawet indukować regresję tych zmian w nerkach [26]. Przeprowadzono więc w Klinice kontrolowane badanie w którym porównywano efekty nerkowe hipotensyjnie maksymalnej dawki cilazaprilu oraz dawki dwukrotnie wyższej tego leku. Badana terapia zwiększyła stopień blokady układu RAA, ograniczyła wskaźniki stresu oksydacyjnego. Nie miała jednak wpływu na wielkość białkomoczu i stopień uszkodzenia cewek nerkowych. Wyniki badania przedstawione zostały Kongresu ERA/EDTA w Glasgow w 2006 roku i opublikowane w formie oryginalnych prac w recenzowanych czasopismach [27,28].

Dalsze badania dotyczyły oceny łącznego stosowania IKA, ARA oraz antagonisty receptora dla aldosteronu, spironolaktonu. Teoretyczne przesłanki wskazujące na zasadność takiego postępowania opierały się na znajomości niekorzystnych działań aldosteronu, niezależnych od angiotensyny II, między innymi indukowania włóknienia oraz faktu, że synteza aldosteronu może zachodzić drogami niezależnymi od osi RAA [29]. Klinika profesora Rutkowskiego posiadała duże doświadczenie w stosowaniu spironolaktonu u pacjentów z PChN. W tym miejscu można wspomnieć pionierskie próby stosowania w Gdańsku skojarzonego leczenia spironolaktonem i IKA u pacjentów z niewydolnością krążenia w roku 1995, jeszcze przed opublikowaniem wyników badania RALES i wejścia takiej terapii do kanonów postępowania kardiologicznego [30]. Próba zastosowania tzw. potrójnej blokady układu RAA w ramach nefroprotekcji była również niezwykle nowatorskim przedsięwzięciem jak na te czasy, jedną z pierwszych tego typu prób klinicznych na świecie. Dołączenie spironolaktonu do leczenia nefroprotekcijnego okazało się mieć korzystny wpływ na ograniczenie stresu oksydacyjnego, dalszą redukcję białkomoczu i stopień uszkodzenia cewek nerkowych. Wyniki badania przedstawiono podczas Kongresu ERA/EDTA w Barcelonie w 2007 roku a następnie opublikowano w renomowanych czasopismach, tym w *American Journal of Kidney Diseases* [31-33]. Aspekt bezpieczeństwa tzw. potrójnej blokady układu RAA omówiony został w liście do redakcji opublikowanym w *Journal of the Renin Angiotensin Aldosterone System* [34].

Alternatywę terapeutyczną w terapii pacjentów z białkomoczem w sytuacji, gdy terapia IKA i ARA nie przynosi w pełni zadowalających efektów lub efekty te są przejściowe, mogą stanowić bezpośrednie

inhibitory reniny (DRI), nowa grupa leków blokująca układ RAA już na pierwszym etapie jego szlaku. Pierwszym DRI zarejestrowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego był aliskiren. Jego potencjalne miejsce w leczeniu chorych z PChN omówione zostało przez członków zespołu w pracach poglądowych opublikowanych w *Forum Nefrologicznym i Medical Science Monitor* [35,36]. Od roku 2009 zespół badawczy poszerzony o dr Sławomira Lizakowskiego rozpoczął badania nad zastosowaniem aliskirenu w terapii nefroprotekcynnej.

Pierwsze badanie dotyczące tego zagadnienia przeprowadzone zostało u chorych z nefropatią niezwiązaną z cukrzycą i wykazało obniżenie białkomoczu po zastosowaniu aliskirenu w dawce 150 mg w stopniu porównywalnym do efektu IKA, perindoprilu w równoważnej dawce hipotensyjnej. Dwukrotne zwiększenie dawki aliskirenu powodowało dalszą redukcję białkomoczu. Efekt ten wiązany był z dalszym znamienym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego [37]. Dalsza część badań poświęcona była bezpieczeństwu terapii aliskirenem. Wiadomo było bowiem, że stosowanie aliskirenu wiąże się z generowaniem wysokich stężeń proreniny i reniny, co w świetle niektórych hipotez może się wiązać z stymulacją receptorów reninowych, a w konsekwencji ryzykiem aktywacji cytokin prozapalnych i włóknienia narządowego, w tym szczególnie w obrębie nerek. Opublikowana przez członków zespołu profesora B. Rutkowskiego praca wykazała, że aliskiren pomimo tego, że znamienne zwiększa stężenie proreniny i reniny w osoczu, nie powoduje zwiększonej ekspresji nerkowej cytokiny TGF-beta-1, która jest markerem włóknienia. Stopień wydalania z moczem pośrednich wskaźników włóknienia takich jak PIIINP nie wskazywał również, by aliskiren stymulował proces włóknienia nerek [38]. Należy dodać, że wyżej wymienione badania nad zastosowaniem aliskirenu w nefroprotekcji były podstawą rozprawy doktorskiej lek. med. Mai Sławińskiej Morawskiej. Kontynuacją tego projektu było badanie zaprojektowane i przeprowadzone przez Klinikę profesora B. Rutkowskiego we współpracy z badaczami Kliniki Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych w Bydgoszczy. W badaniu tym, porównywano różne nowatorskie sposoby wzmocnionej blokady układu RAA i wykazano, że najskuteczniejszą formą leczenia skojarzonego w aspekcie redukcji białkomoczu, jest terapia łączona ARA oraz DRI. Łączne stosowanie aliskirenu wraz z telmisartanem pozwalało na osiągnięcie skuteczności zbliżonej do wyników uzyskiwanych przez tzw. „klasyczną” terapię łączoną składającą się z IKA oraz ARA [39]. Ogłoszenie przez zespół profesora Rutkowskiego wyników tej pracy przypadło w niefortunnym momencie dla aliskirenu, tj. ogłoszenia wyników badania ALTITUDE, które wskazało na możliwe zagrożenia wynikające ze stosowania terapii łączonej DRI plus ARA u chorych z nefropatią cukrzycową i wprowadzenia przez FDA rekomendacji nie stosowania takich połączeń w tej populacji pacjentów. Zespół badawczy z Gdańska dokonał więc dalszej bardziej szczegółowej analizy wyników badań, w której wykazano, że w populacji pacjentów z chorobą nerek

bez cukrzycy, z prawidłową lub nieznacznie upośledzoną funkcją nerek, terapia ta nie wykazuje niekorzystnych działań zarówno w kontekście pogorszenia funkcji nerek, jak i występowania groźnej dla życia hiperkalemii, co było podnoszone w cytowanym już badaniu ALTITUDE. Analiza zagrożeń skojarzonej terapii pod postacią subiektywnych objawów klinicznych (opracowanych na podstawie ankiety), pogorszenia funkcji nerek oraz hiperkalemii znalazła swoje odzwierciedlenie w kolejnej pracy gdańskiego ośrodka opublikowanej w *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej* [40]. Warto w tym miejscu dodać, że profesor Bolesław Rutkowski wraz z zespołem badawczym otrzymał za ten cykl publikacji Nagrodę Zespołową II-go Stopnia Rektora Akademii Medycznej. W chwili obecnej w gdańskiej Klinice na ukończeniu jest kolejne pionierskie badanie o skutecznym aliskirenu, tym razem oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w redukcji albuminurii u chorych po przeszczepieniu nerki.

Uzupełnieniem przedstawionych powyżej interwencyjnych projektów badawczych było przeprowadzone w Klinice profesora B. Rutkowskiego, zakrojone na dość dużą skalę badanie retrospektywne, dotyczące sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego i stosowania farmakologicznej blokady układu RAA w populacji chorych z PChN pozostających pod opieką specjalistyczną. Praca miała charakter przekrojowy, uwzględniała dostępne dane z wizyt lekarskich wszystkich pacjentów z PChN leczonych w Poradni Nefrologicznej UCK, które odbyły się w roku 1996, 2001, 2006 i 2011. Ocenie poddane zostały wyniki leczenia nadciśnienia w odniesieniu do obowiązujących w danym roku standardów postępowania. Zaobserwowano znamienne wzrost średniej liczby leków hipotensyjnych, stosowanych w kolejnych latach u jednego pacjenta. Odsetek chorych, którzy osiągnęli zalecane dla populacji PChN, jak również zalecane dla populacji ogólnej wartości ciśnienia tętniczego zwiększał się znamienne i wynosił odpowiednio w kolejnych latach 9%, 12%, 14%, 24% oraz 16%, 30%, 42%, 54%. Okazało się, że znacznie wzrósł odsetek chorych otrzymujących farmakologiczną blokadę układu RAA. Wzrosło także znamienne stosowanie tych leków w 4 -5 stadium PChN. Coraz częściej stosowano wysokie dawki IKA i/ lub ARA oraz skojarzoną blokadę układu RAA polegającą na jednoczesnym stosowaniu IKA i ARA. Dokonano szczegółowych analiz w podgrupach, których stratyfikację dokonywano w zależności od wieku, płci, zaawansowania choroby nerek, powikłań sercowo-naczyniowych. Uzyskane wyniki stanowią wartościowy i unikalny w literaturze polskiej materiał epidemiologiczny przynoszący wiele cennych informacji dotyczących leczenia nadciśnienia w chorobach nerek. Wyniki prezentowane były między innymi podczas 50 Kongresu ERA EDTA w Istambule oraz XI Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego we Wrocławiu, a prace je podsumowujące przyjęte zostały do druku w *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System i Blood Pressure*. Przeprowadzone badania retrospektywne były podstawą rozprawy doktorskiej lek. med. Agnieszki Jakubowskiej.

Tabela I

Zestawienie głównych prac oryginalnych z lat 1997-2014 dotyczących optymalizacji leczenia nefroprotekcijnego u pacjentów w PChN

Main original papers concerning optimisation of nephroprotection in CKD patients published between 1997-2014.

Publikacja:	Główne wnioski:
J Ren Nutr 2002; 12:122-125 Am J Nephrol 2002; 12:122-125 Med Sci Monit 2005; 11: P131-P137. Scand J Urol Nephrol 2004; 38: 427-433 Am J Kidney Dis 2004; 43: 260-268 Scand J Urol Nephrol 2005; 39: 511-517 Transplantation 2006; 81: 52-56 Am J Transplant 2007; 7: 243-248. Am J Kidney Dis 2008; 52: 486-493. Kidney Int 2007; 71: 417-424 Hypertension 2008; 52: 132-133 Scand J Urol Nephrol 2008; 42: 381-388 Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 689-690. J Renin Angiotensin Aldosterone Sys 2010; 11: 146-47. Kidney Blood Press Res 2008; 31: 404-410 Blood Purif 2008; 25: 354 Med Sci Monit 2010; 16: P13-18. Med Sci Monit 2010; 16: LE3-3 Acta Biochim Pol 2010; 57: 547-552. Acta Biochim Pol 2010; 57: 119-123 Am J Hypertens 2012; 25: 636-639 Kidney Blood Press Res 2012; 36: 335-343 Int Urol Nephrol 2013; 44: 1763-1770 Pol Arch Med Wewn 2013; 123: 221-227 Pol Merkur Lekarski 2013; 34: 14-17 Adv Med Sci 2014; 59: 256-260 Blood Pressure (w druku) Journal of Renin Angiotensin System (w druku)	Niskie dawki ARA zmniejszają białkomocz (badanie obserwacyjne). Niskie dawki ARA zmniejszają białkomocz porównywalnie do IKA. Losartan zmniejsza białkomocz i uszkodzenie cewek proporcjonalnie do dawki Łączona terapia ARA + IKA zmniejsza białkomocz silniej niż monoterapia Łączona terapia ARA + IKA zmniejsza białkomocz silniej niż monoterapia Łączona terapia ARA + IKA zmniejszają uszkodzenie cewek silniej niż monoterapia ARA, losartan zmniejsza albuminurię u pacjentów po przeszczepie nerki. ARA zmniejszają wydalanie markerów włóknienia i uszkodzenia cewek u pacjentów po przeszczepie nerki Spironolakton plus IKA i ARA, tzw. potrójna blokada RAA zmniejsza białkomocz. Spironolakton plus IKA i ARA, tzw. potrójna blokada RAA zmniejsza stopień uszkodzenia cewek nerkowych. Spironolakton plus IKA i ARA, tzw. potrójna blokada RAA ogranicza stres oksydacyjny u chorych z PChN. Bardzo wysokie dawki IKA (dwukrotność maksymalnych) nie wpływają na zmniejszenie białkomoczu. Bardzo wysokie dawki IKA (dwukrotność maksymalnych) ograniczają stres oksydacyjny u chorych z PChN Analiza objawów ubocznych po zastosowaniu skojarzonej blokady układu RAA. NAC nie wpływa na zmniejszenie białkomoczu i innych wskaźników uszkodzenia nerek NAC zmniejsza aktywność enzymu konwertującego angiotensynę u chorych z PChN. NAC nie wpływa na wielkość ciśnienia tętniczego, albuminurii i poziom homocysteiny ATO ogranicza stres oksydacyjny u chorych z PChN. ATO ogranicza uszkodzenie cewek nerkowych. ATO nie wpływa na wielkość białkomoczu. PTF zmniejsza białkomocz u chorych z PChN. Terapii towarzyszą objawy uboczne. Aliskiren zmniejsza produkcję cytokiny prozapalnej TGF-beta-1 w stopniu porównywalnym do IKA Kombinacja aliskiren plus ARA silniej redukuje białkomocz niż ARA plus MRA oraz ARA w supramaksymalnej dawce Aliskiren zmniejsza białkomocz w stopniu porównywalnym do IKA Analiza bezpieczeństwa terapii aliskiren plus telmisartan u chorych z białkomoczem, bez rozpoznanej cukrzycy Leczenie nefroprotekcijne ogranicza stres oksydacyjny mierzony wydalaniem izoprostanów z moczem. Aliskiren zmniejsza stres oksydacyjny i może ograniczać uszkodzenie cewek nerkowych u chorych z białkomoczem Retrospektywna analiza leczenia nadciśnienia u chorych z PChN w opiece nefrologicznej w latach 1996-2011 Retrospektywna analiza metod blokady RAA u chorych z PChN w opiece nefrologicznej w latach 1996-2011

PChN, przewlekła choroba nerek

IKA, inhibitor konwertazy angiotensyny

ARA, antagonist receptorów AT-1 dla angiotensyny II

NAC, N-acetylocysteina

ATO, atorwastatyna

PTF, pentoksyfilina

MRA, antagonist receptora mineralokortykoidowego, spironolakton

RAA, renina angiotensyna aldosteron

Inne formy farmakologicznej nefroprotekcji

Kolejny cykl badań poddał ocenie korzyści łącznego stosowania leków hamujących układ RAA oraz leków o innym mechanizmie działania, które potencjalnie mogą korzystnie wpływać na funkcję nerek. Kolejno przebadane zostały efekty działania N-acetylocysteiny (NAC), atorwastatyny (ATO) i pentoksyfiliny (PTF) dodanych do leków blokujących układ RAA u chorych z PChN i białkomoczem. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych, wskazywały na korzystne działanie NAC na nerki u chorych zagrożonych rozwojem nefropatii pokontrastowej. Działania to wynikało głównie z antyoksydacyjnych właściwości NAC [41]. W badaniach przeprowadzonych w ośrodku gdańskim, NAC dodana do farmakologicznej blokady RAA nie wykazała dodatkowych właściwości, które mogłyby sugerować pełniejszą ochronę funkcji nerek. Mimo korzystnego-supresyjnego wpływu na aktywność enzymu konwertującego angiotensynę, NAC nie miała wpływu na wielkość białkomoczu, wskaźniki uszkodzenia cewek nerkowych i wartości ciśnienia tętniczego. Wyniki badań przedstawiane były na Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w Poznaniu w 2008 roku, a następnie opublikowane w formie 3 prac oryginalnych w recenzowanych czasopiśmie anglojęzycznych [42-44].

W kolejnym badaniu zespół oceniał efekty działania ATO stosowanej łącznie z farmakologiczną blokadą układu RAA. Do badania włączano chorych z PChN i białkomoczem, którzy nie mieli wskazań

klinicznych do przyjmowania statyn według aktualnych standardów postępowania kardiologicznego. Wykazano, że stosowanie ATO może ograniczać stres oksydacyjny oraz stopień uszkodzenia cewek nerkowych. Wyniki badania zostały przedstawione na Kongresie ERA/EDTA w Monachium w 2010 roku oraz opublikowane w dwóch pracach oryginalnych [45-46]. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki oraz fakt, że nasilenie zmian patologicznych w cewkach i śródmiąższu nerek jest podstawowym wykładnikiem prognostycznym przewlekłego uszkodzenia nerek, można było domniemywać, że stosowanie statyn może skutkować spowolnieniem rozwoju PChN. Wyniki wieloośrodkowego badania SHARP opublikowane w 2011 roku nie potwierdziły jednak nefroprotekcijnych właściwości tej grupy leków [47]. Warto dodać, że we wspomnianym badaniu uczestniczył także zespół badaczy z ośrodka gdańskiego.

Kolejnym badaniem w Klinice lekiem była pentoksyfilina - PTF, lek znany od blisko 30 lat, jednak w ostatnich latach na nowo odkryty ze względu na swoje dodatkowe plejotropowe właściwości. Dane z badań doświadczalnych oraz pierwsze doniesienia kliniczne pozwalały mieć nadzieję, że PTF może znaleźć swoje miejsce w nefrologii, szczególnie w szeroko rozumianej nefroprotekcji. Lek ten ma cenne właściwości antycytokinowe, co pozwala m.in. na przetywanie oporności na działanie erytropoetyny, zmniejsza nasilenie stanu zapalnego i być może spowalnia tempo powstawania miażdżycy poprzez ograniczenie produkcji reaktywnych form tlenu. Rozważania do-

tyczne plejotropowych właściwości PTF zawarto w pracy poglądowej opublikowanej przez członków zespołu w *Przeglądzie Lekarskim* [48]. W przeprowadzonym w Klinice badaniu PTF (1200 mg) dodana do standardowej terapii nefroprotekcijnej zmniejszała białkomocz o około 26%. Różnica ta nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej prawdopodobnie z powodu zbyt małej liczebności grupy badanej w chwili zakończenia badania. Spowodowane to zaś było złą tolerancją stosowanej dawki leku. Działania niepożądane, głównie pod postacią zaburzeń żołądkowo-jelitowych, wystąpiły u blisko 23% badanych pacjentów. PTF nie miała wpływu na oceniane wskaźniki stresu oksydacyjnego i uszkodzenia cewek nerkowych. Wyniki badania zostały przedstawione podczas Zjazdu Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w Bydgoszczy w 2010 roku oraz opublikowane w *Acta Biochimica Polonica* [49].

Podsumowanie

Badania, które zostały przedstawione w artykule prowadził pod nadzorem profesora Bolesława Rutkowskiego zespół w składzie dr hab. Leszek Tylicki, dr hab. Przemysław Rutkowski, dr hab. Marcin Renke poszerzony w 2009 roku o dr hab. Sławomira Lizakowskiego. Badania nie mogłyby jednak zostać przeprowadzone bez wkładu innych pracowników Kliniki Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, w tym: Bogdana Biedunkiewicza, Andrzeja Chamieni, Alicji Dębskiej Ślizien, Zbigniewa Heleniaka, Agnieszki Jakubowskiej, Wojciecha Larczyńskiego, Mai Sławińskiej Morawskiej,

Mileny Przybylskiej, Pawła Winiarskiego, Klaudiusza Wojnarowskiego, Agnieszki Zakrzewskiej, Zbigniewa Zdrojewskiego i Marcina Ziętkiewicza. Nieodzowny był również wkład osób prowadzących część analityczną badań, Ewy Aleksandrowicz Wrona, Wiesławy Łysiak Szydłowskiej i Sylwii Małgorzewicz z Zakładu Żywności i Diagnostyki Laboratoryjnej oraz Narcyza Knapa z Zakładu Biochemii. Owocem prac tego zespołu było ponad 30 publikacji w renomowanych czasopiśmie indeksowanych z łącznym współczynnikiem oddziaływania IF przekraczającym 100 punktów (Tab. 1). Prowadzący badania byli również autorami i współautorami kilkunastu prac poglądowych oraz licznych rozdziałów w monografiach dotyczących nefroprotekcji i farmakologicznej blokady układu RAA stając się znaczącymi autorytetami w tej dziedzinie nauki [17,50-54]. Współtworzyli również zalecenia terapeutyczne dotyczące stosowania leków hamujących ten układ w populacji pacjentów z PChN oraz pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek [55-57]. W oparciu o w/w badania przeprowadzone zostały trzy przewody habilitacyjne (Leszek Tylicki, Marcin Renke i Sławomir Lizakowski), dwie prace doktorskie i praca magisterska. Zespół badawczy otrzymał w roku 2005 zbiorową nagrodę Ministra Zdrowia, a w 2013 roku nagrodę II stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Było to wszystko możliwe przede wszystkim dzięki osobistemu zaangażowaniu profesora Bolesława Rutkowskiego, którego doświadczenie kliniczne, pasja naukowa oraz perfekcjonizm organizacyjny stworzyły optymalne warunki dla rozwinięcia i kontynuowania tego projektu.

Piśmiennictwo

- Rutkowski B, Krol E: Epidemiology of chronic kidney disease in central and eastern Europe. *Blood Purif.* 2008; 26: 381-385.
- Krol E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S. et al: Early detection of chronic kidney disease: Results of the Polnef study. *Am J Nephrol.* 2009; 29: 264-273.
- Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M. i wsp: Zespół konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2007. Gdańsk, 2009.
- Rutkowski P, Czekalski S, Myśliwiec M: Nefroprotekcja- podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Lublin, Czelej, 2006.
- Tylicki L, Larczynski W, Rutkowski B: Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: Podstawy patofizjologiczne. *Nefrol Dial Pol.* 2004; 8: 102-106.
- Tylicki L, Larczynski W, Rutkowski B: Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: From evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28: 230-242.
- Semetkowska-Jurkiewicz E, Milewski J, Krupa-Wojciechowska B, Wojcikowski C, Horoszek-Maziarsz S: [Enalapril in patients with diabetes mellitus type I with microalbuminuria without hypertension]. *Pol Tyg Lek.* 1993; 48: 19-21.
- Ruggenti P, Perna A, Gheradi G, Garini G, Zoccali C. et al: Renoprotective properties of ace-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-364.
- Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R. et al: Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo italiano di studi epidemiologici in nefrologia (GISEN). *Ramipril efficacy in nephropathy. Lancet* 1998; 352: 1252-1256.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-1462.
- Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Rutkowski B: Short-term effects of angiotensin II receptor blockade in patients with primary glomerulonephritis - pilot study. *J Ren Nutr.* 2002; 12: 122-125.
- Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B: Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2002; 22: 356-362.
- Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Rutkowski B: Low-dose angiotensin II receptor antagonists and angiotensin II-converting enzyme inhibitors alone or in combination for treatment of primary glomerulonephritis. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38: 427-433.
- Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Rutkowski B, Lysiak-Szydłowska W: Randomized, controlled study of the effects of losartan versus enalapril in small doses on proteinuria and tubular injury in primary glomerulonephritis. *Med Sci Monit.* 2005; 11: P131-P137.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE. et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA. et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-860.
- Tylicki L, Rutkowski B: Wielopoziomowa blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. *Terapia.* 2005; 168: 1-6.
- Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Wojnarowski K, Lysiak-Szydłowska W. et al: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system improves tubular status in non-diabetic proteinuric patients. *Scand J Urol Nephrol.* 2005; 39: 511-517.
- Rutkowski P, Tylicki L, Renke M, Korejwo G, Zdrojewski Z. et al: Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 260-268.
- Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P. et al: Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: Meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 475-485.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF: Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 30-48.
- Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Wojnarowski K, Zdrojewski Z. et al: Renal allograft protection with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Transplant.* 2007; 7: 243-248.
- Tylicki L, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Wojnarowski K, Zdrojewski Z. et al: Randomized placebo-controlled study on the effects of losartan and carvedilol on albuminuria in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 52-56.
- Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA. et al: Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 1074-1079.
- Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH: Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int.* 2005; 68: 1190-1198.
- Fogo AB: The potential for regression of renal scarring. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12: 223-225.
- Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Larczynski W, Aleksandrowicz E. et al: Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor for nephroprotection: An open, controlled, randomized study. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42: 381-388.
- Renke M, Tylicki L, Knap N, Rutkowski P, Neuwelt A. et al: High-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 689-690.
- Rutkowski B: A teraz pora na aldosteron (komentarz). *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 17: 57-58.
- Zdrojewski Z, Szolkiewicz M, Sulima-Gillow A, Rutkowski B, Dudziak M: Skojarzone zastosowanie blokerów enzymu konwertującego angiotensynę oraz spironolaktonu w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia u pacjentów przewlekle dializowanych. *Ann Acad Med Gedan.* 1995; 25 (Suppl. 6): 159-164.
- Renke M, Tylicki L, Knap N, Rutkowski P, Neuwelt A. et al: Spironolactone attenuates oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2008; 52: e132-133.
- Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Larczynski W, Aleksandrowicz E. et al: Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic ckd: An open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 486-493.
- Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B: Addition of aldosterone receptor blocker to dual renin-angiotensin-aldosterone blockade leads to limitation of tubulointerstitial injury of kidney. *Kidney Int.* 2007; 72: 1164-1165.
- Renke M, Rutkowski P, Tylicki L, Rutkowski B: Combination treatment and renal function in patients with chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010; 11: 146-147.
- Lizakowski S, Tylicki L: Aliskiren - nowe możliwości nefroprotekcji? *Forum Nefrol.* 2011; 4: 153-160.
- Lizakowski S, Tylicki L, Rutkowski B: Direct renin inhibition—a promising strategy for renal protection? *Med Sci Monit.* 2013; 19: 451-457.
- Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Heleniak Z. et al: Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: A double-blind, crossover, randomised, controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2013; 44: 1763-1770.
- Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Heleniak Z. et al: Aliskiren and perindopril reduce the levels of transforming growth factor-beta in patients with non-diabetic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2012; 25: 636-639.
- Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski P, Renke M, Sulikowska B. et al: The enhanced renin-angiotensin-aldosterone system pharmacological blockade—which is the best? *Kidney Blood Press Res.* 2012; 36: 335-343.
- Lizakowski S, Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Sulikowska B. et al: Safety of enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition with aliskiren in nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123: 221-227.
- Tylicki L, Rutkowski B, Horl W: Antioxidants: A possible role in kidney protection. *Kidney Blood Press Res.* 2003; 26: 303-314.
- Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Larczynski W, Aleksandrowicz E. et al: The effect of n-acetylcysteine on proteinuria and markers of tubular injury in non-diabetic patients with chronic kidney disease. A placebo-controlled, randomized, open, cross-over study. *Kidney Blood Press Res.* 2008; 31: 404-410.
- Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Larczynski W, Neuwelt A. et al: The effect of n-acetylcysteine on blood pressure and markers of cardiovascular risk in non-diabetic patients with chronic kidney disease: A placebo-controlled, randomized, cross-over study. *Med Sci Monit.* 2010; 16: P113-118.
- Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Larczynski W, Aleksandrowicz E. et al: Effects of n-acetylcysteine on angiotensin-converting enzyme plasma activity

- in patients with chronic kidney diseases. *Blood Purif.* 2008; 26: 354.
45. **Renke M, Knap N, Tylicki L, Rutkowski P, Neuwelt A. et al:** Atorvastatin attenuates oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Med Sci Monit.* 2010; 16: LE3-3.
46. **Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Neuwelt A, Larczynski W. et al:** Atorvastatin improves tubular status in non-diabetic patients with chronic kidney disease - placebo controlled, randomized, cross-over study. *Acta Biochim Pol.* 2010; 57: 547-552.
47. **Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC. et al:** The effects of lowering ldl cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377: 2181-2192.
48. **Renke M, Rutkowski P, Tylicki L, Zietkiewicz M, Larczynski W. et al:** [Pentoxifylline old drug or new hope for nephrology?]. *Przegł Lek.* 2008; 65: 358-361.
49. **Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Knap N, Zietkiewicz M. et al:** Effect of pentoxifylline on proteinuria, markers of tubular injury and oxidative stress in non-diabetic patients with chronic kidney disease - placebo controlled, randomized, cross-over study. *Acta Biochim Pol.* 2010; 57: 119-123.
50. **Tylicki L, Rutkowski B:** Terapia skojarzona lekami hamującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron; (w) Ritz E, Więcek A, Januszewicz A (eds): *Leki hamujące aktywność układu renina-nagiotensyna-aldosteron w chorobach serca, naczyń i nerek.* Kraków, Medycyna Praktyczna. 2010: 693-704.
51. **Tylicki L, Rutkowski B:** Ogólne zasady postępowania w przewlekłej chorobie nerek; in Mysłiewicz M (ed) *Nefrologia seria: Wielka interna.* Warszawa, Medical Tribune Polska, 2009: 351-355.
52. **Rutkowski P, Tylicki L:** Inhibitory konwertazy i antagoniści receptora angiotensynowego: Razem czy osobno w nefrologii; in Wilson DM, Kokot F (eds): *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym.* Kraków, Medycyna Praktyczna 2005: 61-66.
53. **Rutkowski P, Tylicki L:** Podstawy leczenia nefroprotekcynowego. *Leki Wpól Ter Pol.* 2007; 2: 61-63.
54. **Tylicki L, Rutkowski B:** Adekwatna nefroprotekcja metodą skutecznej kardioprotekcji. *Forum Nefrol.* 2011; 4: 144-152.
55. **Renke M, Tylicki L, Rutkowski P, Rutkowski B:** Antagoniści receptorów at-1 dla angiotensyny II (ARA) i inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA): Razem czy osobno w terapii chorych z pierwotnymi kłębuszkowymi zapaleniami nerek – badanie 12 miesięczne. *Propozycja standardu postępowania.* *Nefrol Dial Pol.* 2006; 10: 1-6.
56. **Tylicki L, Larczynski W, Rutkowski B:** Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: Aktualne zalecenia terapeutyczne. *Nefrol Dial Pol.* 2004; 8: 107-111.
57. **Tylicki L, Jakubowska A, Rutkowski B:** Praktyczne aspekty zastosowania farmakologicznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w nefroprotekcji. *Forum Nefrol.* 2009; 2: 1-9.