



Tăng huyết áp trên bệnh nhân ghép thận: Tiếp cận và quản lý điều trị

Hypertension in Kidney Transplant Recipients: Approach and Management

Phạm Văn Huệ^{a*}, Nguyễn Tất Dũng^a, Nguyễn Thị Hằng^b, Cao Đức Kim Tuyền^a,
Mai Thanh Hương^a, Trần Thị Tĩnh Mỹ^a

Pham Van Hue^a, Nguyen Tat Dung^a, Nguyen Thi Hang^b, Cao Duc Kim Tuyen^a,
Mai Thanh Huong^a, Tran Thi Tinh My^a

^aBệnh viện Trung ương Huế, thành phố Huế, Việt Nam

^aHue Central Hospital, Hue city, Vietnam

^bTrường Đại học Y Dược Huế, thành phố Huế, Việt Nam

^bHue University Of Medicine and Pharmacy, Hue city, Vietnam

(Ngày nhận bài: 16/09/2025, ngày phản biện xong: 13/10/2025, ngày chấp nhận đăng: 08/11/2025)

Tóm tắt

Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ gây bệnh thận mãn tính nhưng đồng thời nó cũng là yếu tố nguy cơ gây tử vong, bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim mạn tính và phì đại tâm thất trái. Ghép thận được coi là phương pháp điều trị lựa chọn cho bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối. Tuy nhiên, nguy cơ tim mạch còn lại vẫn cao hơn đáng kể ở những người nhận thận ghép so với dân số nói chung. Bệnh nhân ghép thận là một nhóm bệnh nhân có nguy cơ rất cao mắc bệnh tim mạch, đây được xác định là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở những bệnh nhân này. Sinh lý bệnh của tăng huyết áp trên bệnh nhân ghép thận là đa yếu tố. Bác sĩ điều trị lâm sàng về ghép thận phải lựa chọn các thuốc hạ huyết áp mang lại lợi ích tối đa cho bệnh nhân về mặt thận ghép và tim mạch. Mục tiêu và cách quản lý huyết áp bao gồm cả điều trị không dùng thuốc, dùng thuốc và cần được cá nhân hóa. Cho đến khi có bằng chứng mạnh mẽ ở nhóm bệnh nhân ghép thận, huyết áp <130/80 mmHg là mục tiêu hợp lý. Mục tiêu luôn luôn phải là tỷ lệ sống lâu dài của bệnh nhân với thận ghép và chất lượng sống chấp nhận được.

Từ khóa: Ghép thận, tăng huyết áp, bệnh tim mạch, ức chế miễn dịch, điều trị

Abstract

Hypertension is a risk factor for chronic kidney disease but at the same time a risk factor for death, ischaemic heart disease, chronic heart failure and left ventricular hypertrophy. Kidney transplantation is considered the treatment of choice for end-stage kidney disease patients. However, the residual cardiovascular risk remains significantly higher in kidney transplant recipients than in the general population. Renal transplant recipients represent a patient population with a very high risk for development of cardiovascular disease which has been identified as the leading cause of death in these patients. The pathophysiology of hypertension in renal transplant recipients is multifactorial. Transplant clinicians must choose antihypertensive agents that will provide their patients with maximum benefit from renal allograft and cardiovascular perspective. Blood pressure (BP) targets and management involve both non-pharmacologic and pharmacologic treatment and should be individualized. Until strong evidence in the kidney transplant population exists, a BP of <130/80 mmHg is a reasonable target. The target must always be long-term patients and graft survival and an acceptable quality of life.

Keywords: Kidney transplantation, hypertension, cardiovascular disease, immunosuppression treatment

*Tác giả liên hệ: Phạm Văn Huệ

Email: huephamiris@gmail.com

1. Giới thiệu

Ghép thận được coi là lựa chọn tối ưu cho liệu pháp thay thế thận trong bệnh thận giai đoạn cuối do cải thiện khả năng sống sót và chất lượng sống so với các phương thức lọc máu. Lợi ích sống sót này được cho là do cải thiện chức năng thận và trì hoãn sự tiến triển của bệnh tim mạch [1]. Tuy nhiên, bệnh tim mạch vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở những bệnh nhân này trong những năm đầu sau cấy ghép. Trong số các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch, tăng huyết áp đại diện cho bệnh đi kèm nổi bật nhất sau khi ghép thận và là nguyên nhân chính gây ra rối loạn chức năng thận ghép và kết quả bất lợi cho bệnh nhân [2].

Định nghĩa đúng về tăng huyết áp sau ghép thận và nhận biết các kiểu hình đặc biệt của tăng huyết áp là rất cần thiết. Việc đo huyết áp chính xác là điều kiện tiên quyết quan trọng để chẩn đoán và quản lý hiệu quả bệnh tăng huyết áp. Tuy nhiên, hiện chưa có định nghĩa chung cho tăng huyết áp sau ghép thận. Nó có thể được định nghĩa lâm sàng đơn giản là tình trạng huyết áp tăng cao kéo dài hoặc tăng huyết áp mới xuất hiện sau khi ghép thận thành công [3]. Các loại thuốc hạ huyết áp thường được sử dụng sau khi ghép thận là thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và thuốc chẹn β . Các hướng dẫn gần đây khuyến cáo sử dụng thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridine, vì chúng có tác dụng giãn mạch chống lại sự co mạch do calcineurin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II do tác dụng có lợi của chúng đối với sự sống sót của thận ghép.

2. Các yếu tố và cơ chế bệnh sinh gây tăng huyết áp sau ghép thận

2.1. Các yếu tố nguy cơ truyền thống

Các yếu tố liên quan đến nguy cơ tăng huyết áp trong dân số nói chung, bao gồm tuổi tác, giới tính nam, hút thuốc lá, béo phì, kháng insulin và

hội chứng ngưng thở khi ngủ cũng có ở những bệnh nhân ghép thận và có thể trở nên trầm trọng hơn, góp phần làm tăng huyết áp mới khởi phát hoặc làm nặng thêm tăng huyết áp đã có [4].

2.2. Các yếu tố liên quan đến suy giảm chức năng thận

Các yếu tố nguy cơ của bệnh suy thận mạn và suy giảm chức năng thận cũng được áp dụng trên bệnh nhân ghép thận. Các cơ chế cân bằng nội môi, điều chỉnh bài tiết natri và nước bị suy yếu được coi là dấu hiệu của suy thận mạn, dẫn đến gia tăng thể tích ngoại bào, tăng thể tích máu và tăng huyết áp [5]. Giữ natri thận có thể tồi tệ hơn do thuốc ức chế miễn dịch (corticosteroid) và ức chế calcineurin. Rối loạn hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) và hoạt động quá mức của hệ thần kinh giao cảm dẫn đến tăng sức cản mạch máu ngoại vi làm tăng huyết áp. Độ cứng động mạch tăng, rối loạn chức năng tế bào nội mô, mất cân bằng giữa các chất co mạch và giãn mạch cũng gây tăng huyết áp.

2.3. Các yếu tố liên quan tới quy trình ghép thận

2.3.1. Thuốc ức chế miễn dịch

Các phác đồ hiện tại để ngăn ngừa thải ghép bao gồm liệu pháp duy trì kết hợp ức chế calcineurin CNIs (cyclosporine, tacrolimus) với chất ức chế tổng hợp purine sau đó ngăn chặn sự tăng sinh tế bào lympho (mycophenolate mofetil hoặc azathioprine) hoặc chất ức chế rapamycin (everolimus, sirolimus), có hoặc không có corticosteroid [6]. Trong đó ức chế calcineurin và corticosteroid đóng vai trò quan trọng gây tăng huyết áp trên bệnh nhân ghép thận. Các thuốc ức chế calcineurin có thể gây ra tăng huyết áp thông qua việc thay đổi trương lực mạch máu và can thiệp vào quá trình vận chuyển natri của thận [4]. CNI có thể kích hoạt hệ thống giao cảm và tăng sức đề kháng mạch máu toàn thân bằng cách kích hoạt các yếu tố co mạch trong khi giảm sản xuất chất giãn mạch, chẳng hạn như oxit nitric [5], giảm điều hòa giãn mạch prostaglandin và thay đổi trong điều hòa các ion canxi nội bào,

dẫn đến co mạch của động mạch đến giảm tốc độ lọc cầu thận và tăng sức đề kháng mạch ngoại biên. Tacrolimus có liên quan đến tỷ lệ tăng huyết áp thấp hơn nhưng nguy cơ mắc bệnh tiểu đường mới khởi phát cao hơn so với cyclosporine. Hơn nữa, CNI có thể làm nổi bật thành phần nhạy cảm với muối của tăng huyết áp bằng cách kích hoạt chất đồng vận chuyển natri clorua nhạy cảm với thiazide thông qua tác dụng lên kinase không có lysine và kinase giàu proline/alanine liên quan đến SPS1 [7].

Corticosteroid gây tăng huyết áp thông qua các cơ chế khác nhau, cuối cùng gây ra sự gia tăng sức đề kháng mạch máu thận, giữ nước và muối. Trên thực tế, chúng phát huy tác dụng mineralocorticoid, kích hoạt hệ thống renin-angiotensin, tăng cường phản ứng vận mạch đối với catecholamine và ngăn chặn giải phóng chất giãn mạch, chẳng hạn như prostacyclin và oxit nitric.

2.3.2. Các yếu tố liên quan người hiến và người nhận thận

Tuổi người hiến thận, sự khác biệt về somatometric giữa người hiến và người nhận (ghép thận từ người hiến nữ cho người nhận nam, ghép thận trẻ con cho người lớn, tỷ lệ trọng lượng cơ thể của người hiến với người người nhận thấp) dẫn đến hiện tượng "thấp liều" do giảm khối lượng nephron của người hiến tặng so với nhu cầu của người nhận [8]. Những khác biệt này dẫn đến quá trình lọc, phì đại cầu thận và tăng áp lực nội cầu thận. Ngoài ra, bệnh nhân ghép thận có thể đã bị tăng huyết áp trước khi phẫu thuật vì tiến triển của bệnh thận mạn tính liên quan đến xơ vữa động mạch ở các động mạch dẫn trung bình và quan trọng nhất là giảm độ đàn hồi và độ cứng của động mạch chủ và các động mạch lớn [9]. Sự tái cấu trúc mạch máu này có thể không hoàn toàn hồi phục sau khi ghép thận.

2.3.3. Hẹp động mạch thận sau ghép

Hẹp động mạch thận sau ghép (Transplant Renal Artery Stenosis: TRAS) là một biến chứng mạch máu phổ biến. Nó cũng có thể dẫn đến rối

loạn chức năng thận ghép. Tỷ lệ mắc TRAS được báo cáo nằm trong khoảng từ 1% đến 23%. Tăng huyết áp kháng trị và chức năng thận xấu đi là những biểu hiện lâm sàng chính của TRAS, thường phát triển 3 - 24 tháng sau khi cấy ghép và có liên quan đến việc tăng nguy cơ mất thận ghép [10]. Cơ chế bệnh sinh của TRAS liên quan tới tổn thương mạch máu tại thời điểm phẫu thuật, xơ vữa mạch máu của người nhận thận ghép và tổn thương nội mô mạch máu qua trung gian miễn dịch.

Phương pháp điều trị của TRAS dựa trên sự ức chế hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone với các chất ức chế men chuyển đổi angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin. Tuy nhiên, trong trường hợp chức năng thận xấu đi hay tăng huyết áp không được kiểm soát, nong động mạch thận có hay không đặt stent động mạch thận dưới màn hình tăng sáng hoặc phẫu thuật tạo hình động mạch thận cần được thực hiện. Nong động mạch thận là phương pháp điều trị ưu tiên của TRAS với tỷ lệ thành công lâm sàng được báo cáo (cải thiện huyết áp hoặc chức năng thận) trong khoảng 65,5% -94,0% và thành công kỹ thuật > 90% [11].

3. Điều trị tăng huyết áp trên bệnh nhân ghép thận

3.1. Mục tiêu điều trị

Chưa có sự thống nhất nào về mục tiêu điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân suy thận mạn và đặc biệt hơn với bệnh nhân ghép thận, tương tự như sự không thống nhất về các ngưỡng huyết áp khác nhau được sử dụng trong chẩn đoán tăng huyết áp. Theo hướng dẫn ESC / ESH năm 2018 ở bệnh nhân suy thận mạn, khuyến cáo tương ứng là giảm huyết áp xuống <140/90 mmHg và hướng tới 130/80 mmHg [12]. Tuy nhiên, trong các hướng dẫn ACC / AHA năm 2017 và *Kết quả cải thiện bệnh thận toàn cầu* năm 2021 mới nhất, các khuyến cáo cụ thể là mục tiêu huyết áp của bệnh nhân ghép thận là <130mmHg tâm thu

và < 80 mmHg tâm trương bất kể các yếu tố nguy cơ khác [13].

3.2. Phương pháp không dùng thuốc

Việc sửa đổi lối sống nên được áp dụng như một cách tiếp cận đầu tiên trên cơ sở các khuyến cáo chung trong dân số vì những can thiệp này mang lại lợi ích sức khỏe chung vượt ra ngoài tầm kiểm soát huyết áp. Lượng natri thấp (< 2 g/ngày), hoạt động thể chất cường độ vừa phải (≥ 150 phút/tuần), áp dụng chế độ ăn uống cân bằng và duy trì chỉ số khối cơ thể và chu vi vòng eo trong giới hạn bình thường (lần lượt là 18,5 và 24,9 kg/m² và < 102 cm), giảm uống rượu và cai thuốc lá được bao gồm trong hầu hết các hướng dẫn tăng huyết áp [13].

3.3. Sử dụng thuốc hạ huyết áp

Trong điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân suy thận mạn, việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin là phương pháp điều trị đầu tiên, tiếp theo là kết hợp với thuốc chẹn kênh canxi và/hoặc thuốc lợi tiểu. Trên bệnh nhân ghép thận thuốc chẹn kênh canxi dihydropyridine thường được sử dụng, đáng chú ý trong giai đoạn đầu sau ghép vì hiệu quả của chúng trong việc cải thiện chức năng thận ghép và giảm thiểu tác dụng co mạch của calcineurin [14].

3.3.1. Thuốc lợi tiểu

Đánh giá cẩn thận về thể tích máu rất quan trọng trên bệnh nhân ghép thận vì họ thường xuyên dùng corticosteroid và ức chế calcineurin ảnh hưởng tới điều chỉnh natri và nước. Tùy thuộc vào mức độ chức năng của thận để chọn dùng thiazide hoặc thuốc lợi tiểu quai. Ở người bệnh tăng huyết áp, do lượng muối và nước dư thừa trong cơ thể khiến thành động mạch chịu thêm nhiều áp lực. Thuốc lợi tiểu sẽ tác động đến thận nhằm tăng lượng muối và nước thải ra khỏi cơ thể qua đường tiểu. Ngoài ra, thuốc lợi tiểu cũng giúp thành động mạch co giãn nhiều hơn, máu lưu thông một cách dễ dàng hơn. Nhờ 2 yếu tố trên,

áp lực lên động mạch sẽ giảm xuống đáng kể, đưa mức huyết áp về ngưỡng an toàn [15].

Việc sử dụng thuốc lợi tiểu là bắt buộc ngay lập tức sau ghép thận khi huyết áp tăng và quá tải thể tích dịch. Thuốc lợi tiểu quai thường được lựa chọn, một mình hoặc kết hợp với CCB, đặc biệt trong trường hợp nước tiểu dưới 50 ml/h và tiểu máu. Thuốc lợi tiểu quai có thể gây ra thiếu máu trước thận, hạ kali máu, tăng axit uric máu, hạ canxi máu và làm trầm trọng thêm cường cận giáp. Việc sử dụng kéo dài thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế calcineurin cần theo dõi điện giải chặt chẽ tránh tử vong do tim liên quan đến nồng độ magiê thấp [16]. Ngược lại, thuốc lợi tiểu thiazide có thể gây tăng canxi máu và tăng kali máu.

3.3.2. Thuốc chẹn kênh canxi

Thuốc chẹn kênh canxi (Calcium channel blockers: CCBs) làm giảm áp lực động mạch trung bình và tổng sức cản mạch máu thận, cung cấp sự giãn nở động mạch cầu thận, tăng lưu lượng máu thận và tốc độ lọc cầu thận, giảm độc tính cyclosporine và chống lại tác dụng co mạch của calcineurin, giảm chấn thương tưới máu và giảm tỷ lệ hoại tử ống thận cấp ngay sau khi ghép vì chúng cung cấp sự bảo vệ cho biểu mô ống thận và có thể làm giảm tăng acid uric máu do CsA. Tác dụng chính của các loại thuốc này là ức chế sự xâm nhập của canxi vào cơ trơn của các tiểu động mạch gây co mạch thông qua các kênh khử cực. Việc sử dụng CCBs sau khi phục hồi thời gian thiếu máu cục bộ lạnh hoại tử ống thận cấp tính và chức năng ghép bình thường phải nhắm đến mức huyết áp tâm thu (< 130 mmHg) vì sự giãn động mạch đến đưa huyết áp hệ thống vào cầu thận và về lâu dài có thể dẫn đến tổn thương thận nếu huyết áp tâm thu không được kiểm soát tốt [17].

3.3.3. Thuốc ức chế men chuyển

Tác dụng huyết động cơ bản của thuốc ức chế men chuyển (Angiotensin converting enzyme inhibitors: ACE-I) là giãn mạch thông qua ức chế sản xuất angiotensin II và ức chế bất hoạt

bradikinin. Ngoài ra, thuốc ức chế men chuyển làm chậm sự tiến triển của xơ cứng cầu thận và suy giảm chức năng thận mãn tính. Không có sự khác biệt giữa tác dụng hạ huyết áp của ACE-I và thuốc đối kháng canxi. Mourard đã so sánh nifedipine cộng với atenolol với lisinopril cộng với furosemide và không tìm thấy sự khác biệt giữa hai nhóm về hiệu quả hạ huyết áp. ACE-I làm giảm đáng kể protein niệu của bệnh nhân ghép thận. Sự suy giảm chức năng thận (20% - 30%) là do áp lực mao mạch cầu thận và GFR. Nếu giảm hơn 30% sau khi điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển, nó có thể liên quan đến sự tồn tại của hẹp động mạch thận hoặc nó có thể xảy ra trong các mảnh ghép với nhu mô bình thường khi bệnh nhân bị mất nước [18].

3.3.4. Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II

Thuốc đối kháng thụ thể (Angiotensin II receptor antagonists: ARBs) làm giảm áp lực mao mạch, GFR và huyết áp toàn thân bằng cách ngăn chặn phản ứng sinh lý với angiotensin II. Tốt nhất là bắt đầu dùng các loại thuốc này trong giai đoạn sau cấy ghép khi chức năng thận và ức chế miễn dịch ổn định. Những loại thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ TGF- β 1 trong huyết tương của bệnh nhân ghép thận. Thông thường, chúng không gây tăng kali máu hoặc tăng acid uric máu và gây ra sự gia tăng nhẹ nhưng đáng kể nồng độ creatinine huyết thanh. Sự gia tăng creatinine huyết thanh 20-30% là chấp nhận được nhưng luôn phải ghi nhớ khả năng sự gia tăng là do thải ghép [19].

Nồng độ creatinine huyết thanh tăng hơn 30% có thể chỉ ra sự giảm thể tích máu động mạch hiệu quả do sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc hẹp động mạch thận. Các loại thuốc thuộc loại này có thể được chứng minh là có giá trị không chỉ trong điều trị tăng huyết áp của người nhận ghép thận mà còn can thiệp vào sự tiến triển của bệnh thận ghép mãn tính bằng cách can thiệp vào các quá trình tạo xơ và sẹo trong thận [20]. Và đây có thể là sự khác biệt lớn giữa ARBs và ACE-I bởi vì

nhiều quá trình sản xuất angiotensin II diễn ra bởi các con đường không phải ACE cả về mặt hệ thống và ở cấp độ mô. Cần phải lưu ý rằng ACE-I/ARBs cải thiện chức năng tâm thất trái và giảm phì đại tâm thất trái do tăng huyết áp trong dân số nói chung và có thể chúng có tác dụng tương tự đối với những người nhận ghép thận bị tăng huyết áp. β -Blockers có thể che giấu các triệu chứng hạ đường huyết và nhiễm độc giáp và gây rối loạn chức năng tình dục, yếu cơ, mệt mỏi. Ngừng đột ngột thuốc chẹn β có thể làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp phục hồi và do đó nên giảm liều lượng từ từ trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 tuần. Tác dụng có lợi của thuốc chẹn β đối với bệnh nhân ghép thận có tiền sử nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, bệnh cơ tim phì đại hoặc suy tim tâm thu lớn hơn nguy cơ tác dụng phụ của chúng [21]. β -Blockers nên được coi là lựa chọn điều trị đầu tiên cùng với ACE-I/ARBs cho bệnh nhân ghép thận có tiền sử bệnh tim mạch.

4. Kết luận

Chẩn đoán chính xác tăng huyết áp và kiểm soát huyết áp đầy đủ ở bệnh nhân ghép thận vẫn còn là một lĩnh vực gây tranh cãi giữa các hướng dẫn khác nhau, với ngưỡng huyết áp và mục tiêu điều trị chủ yếu được ngoại suy từ quần thể bệnh thận mạn. Ngoài các yếu tố nguy cơ truyền thống đã có từ trước và các yếu tố liên quan đến suy thận mạn, thuốc ức chế miễn dịch, sự bất tương hợp giữa người cho và người nhận, TRAS, tái phát bệnh cầu thận nguyên phát, cũng như các đợt thải ghép cấp và mãn tính góp phần vào sự phát triển tăng huyết áp sau ghép.

Các loại thuốc hạ huyết áp thường được sử dụng sau khi ghép thận là thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và thuốc chẹn β . Gần đây, phần lớn sự quan tâm tập trung vào nhóm thuốc ACEIs/ARBs và thuốc chẹn β vì khả năng bảo vệ tim mạch của chúng. Các khuyến cáo hiện hành đề xuất sử dụng thuốc

chẹn kênh canxi nhóm dihydropyridine do đặc tính giãn mạch giúp chống lại tình trạng co mạch do CNI gây ra, đồng thời mang lại hiệu quả tích cực về mặt lâm sàng [22]. Ngoài ra, ARBs cũng được ưu tiên vì lợi ích của nó trong duy trì chức năng thận ghép, mặc dù trước đó đã có báo cáo về các tác dụng không mong muốn như nguy cơ tăng kali máu và thiếu máu.

Tài liệu tham khảo

- [1] Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, Yaqub MS, Birdwell KA, Bennett W, Dalal P, Kapoor R, Lerma EV, Lerman M, McCormick N, Bangalore S, McCullough PA, Dadhania DM. (2019). "Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies". *Nephrol Dial Transplant*. 34:760–773. doi: 10.1093/ndt/gfz053.
- [2] Opelz G, Döhler B Collaborative Transplant Study. (2005). "Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control". *Am J Transplant*. 5:2725–2731. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x.
- [3] Tantisattamo, E.; Molnar, M.Z.; Ho, B.T.; Reddy, U.G.; Dafoe, D.C.; Ichii, H.; Ferrey, A.J.; Hanna, R.M.; Kalantar-Zadeh, K.; Amin, A. (2020). "Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation". *Front. Med*. 16:7:229. doi: 10.3389/fmed.2020.00229.
- [4] Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, Berry M, Borrows R, Sharif A, Ferro CJ. (2021). "Role of hypertension in kidney transplant recipients". *J Hum Hypertens*. 35:958–969.
- [5] Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Inston N, Moore S, Kaur O, Phillips AC, Borrows R. (2014). "Hypervolemia and blood pressure in prevalent kidney transplant recipients". *Transplantation*. 98:320–327. doi: 10.1097/TP.000000000000066.
- [6] Kalluri HV, Hardinger KL. (2012). "Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future". *World J Transplant*. 2:51–68. doi: 10.5500/wjt.v2.i4.51.
- [7] Esteva-Font C, Ars E, Guillen-Gomez E, Campistol JM, Sanz L, Jiménez W, Knepper MA, Torres F, Torra R, Ballarín JA, Fernández-Llama P. (2007). "Ciclosporin-induced hypertension is associated with increased sodium transporter of the loop of Henle (NKCC2)". *Nephrol Dial Transplant*. 22:2810–2816. doi: 10.1093/ndt/gfm390.
- [8] Brenner BM, Milford EL. (1993). "Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure". *Am J Kidney Dis*. 21:66–72. doi: 10.1016/0272-6386(93)70097-i.
- [9] Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P, Boletis JN. (2019). "Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Comorbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes". *Front Cardiovasc Med*. 6:67. doi: 10.3389/fcvm.2019.00067.
- [10] Bruno S, Remuzzi G, Ruggenenti P. (2004). "Transplant renal artery stenosis". *J Am Soc Nephrol*. 15:134–141. doi: 10.1097/01.asn.0000099379.61001.f8.
- [11] Ngo AT, Markar SR, De Lijster MS, Duncan N, Taube D, Hamady MS. (2015). "A Systematic Review of Outcomes Following Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stenting in the Treatment of Transplant Renal Artery Stenosis". *Cardiovasc Intervent Radiol*. 38:1573–1588. doi: 10.1007/s00270-015-1134-z.
- [12] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL...2018. (2018). "ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension". *J Hypertens*. 36:1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- [13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. (2021) "KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease". *Kidney Int*. 99:S1–S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- [14] Sarafidis PA, Ruilope LM. (2014). "Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation?". *Kidney Int*. 85:536–546. doi: 10.1038/ki.2013.355. Epub 2013 Sep 18.
- [15] Neutel JM. (1996). "Metabolic manifestations of low-dose diuretics". *Am J Med*. 101:71S–82S. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00270-7.
- [16] Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. (1994). "Do non steroidal antiinflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis". *Ann Intern Med*. 121:289–300. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011.
- [17] Vergoulas G. (2007). "Antihypertensive agents and renal transplantation". *Hippokratia*. 11(1):3–12. PMID: 19582170; PMCID: PMC2464259.
- [18] Bergman SM, Curtis JJ. (1996). "Possible mediators in hypertension: Renal factors". *Semin Nephrol*. 16:134–1390. PMID: 8668861.
- [19] Bakris G, Weir MR. (2000). "Angiotensin – converting enzyme inhibitor-associated elevations in

- serum creatinine. Is this a cause for concern?”. *Arch Int Med.* 160:685–693. doi: 10.1001/archinte.160.5.685.
- [20] [20] Hollemberg NK, Fisher ND, Price DA. (1998). “Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the rennin system”. *Hypertension.* 32:387–392. doi: 10.1161/01.hyp.32.3.387.
- [21] Chobanian AV, Bakris G, Black HR, et al. (2003). “The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure”. *JAMA.* 289:2560–2572. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
- [22] Halimi JM, Ortiz A, Sarafidis PA, Mallamaci F, Wuerzner G, Pisano A, London G, Persu A, Rossignol P, Sautenet B, Ferro C, Boletis J, Kanaan N, Vogt L, Bolignano D, Burnier M, Zoccali C. (2021). “Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the 'hypertension and the kidney' working group of the European Society of Hypertension”. *J Hypertens.* 39:1513–1521. doi: 10.1097/HJH.0000000000002879.