

Pengaruh renoprotektif antagonis kalsium pada penyakit ginjal

Mochammad Sja'bani dan I Gde Raka Widiana

Subbagian Ginjal dan Hipertensi, Laboratorium Ilmu/Unit Pelayanan Fungsional Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP DR. Sardjito Yogyakarta

ABSTRACT

Mochammad Sja'bani and I Gde Raka Widiana – *Renoprotective effects of calcium antagonists on kidney disease*

There has been a growing number of evidence that calcium antagonists provide a salutary effects in preserving kidneys against acute renal ischemia in patients at increasing risk. Their beneficial effects on cellular and mitochondrial calcium may explain the effects on renal hemodynamics and metabolics. It seems, that they do not directly vasodilate kidney vessels but alter the response towards vasoconstrictor agents. This effect may mediate diuretic and natriuretic effect of calcium antagonists. Effects on tubuloglomerular feedback and autoregulation mechanism in the kidneys play an important role in this regards. The above mentioned effects may provide a significant kidney protection and retard the progress of kidney disease.

The results of recent studies show that calcium antagonists exert potentially beneficial effects on several clinical settings including radiocontrast-induced nephrotoxicity and transplant-associated renal insufficiency, particularly cyclosporine A nephrotoxicity and ischemia during harvesting of kidneys.

Key words: kidney disease – calcium antagonists renoprotective – hemodynamics – kidney function

(Berkala Ilmu Kedokteran Vol. 27, No. 3:173-8, September 1995)

PENGANTAR

Berbagai mekanisme patogenetik terlibat dalam cedera ginjal. Kelainan tersebut meliputi kelainan vaskuler, imunologik atau metabolik yang bekerja bersama-sama yang akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis. Perubahan morfologi seperti proliferasi, proses degeneratif, dan fibrosis serta atrofi akan menyebabkan progresi gagal ginjal menuju gagal ginjal terminal.

Akhir-akhir ini banyak perhatian difokuskan pada pengaruh perlindungan ginjal dari antagonis kalsium (AK). Pengaruh ini diduga diperantarai oleh perbaikan hemodinamik atau pengaruh yang

menguntungkan terhadap proses-proses intraseluler yang terjadi akibat cedera ginjal. Kemampuannya untuk memperbaiki akibat dari iskemia ginjal dan mempertahankan atau meningkatkan ekskresi natrium memberikan pengaruh tambahan pada penggunaannya sebagai obat antihipertensi.²

Berbagai studi yang dilakukan akhir-akhir ini menunjukkan bahwa antagonis kalsium dapat memberikan perlindungan ginjal pada beberapa kelainan patologik ginjal. Perlindungan ini dapat ditunjukkan pada hambatan cedera ginjal akibat penggunaan radiokontras,² perlindungan pada nefrotoksitas akibat penggunaan siklosporin A pada transplantasi ginjal.^{3,4,5} Pengaruh yang menguntungkan ini juga dilaporkan pada iskemia pada transplantasi ginjal.⁶ Yang menarik adalah dugaan bahwa efek perlindungan terhadap ginjal

Mochammad Sja'bani & I Gde Raka Widiana, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

ini terlepas dari perlindungannya akibat efek antihipertensi yang diberikannya.^{7,8}

Masalah yang timbul adalah adanya kontroversi mengenai pemberian kalsium antagonis atas indikasi lain selain sebagai obat antihipertensi pada penyakit ginjal. Hal ini timbul akibat kontroversi apakah antagonis kalsium ini benar-benar dapat memberikan perlindungan ginjal? Makalah ini akan mencoba menguraikan pengaruh proteksi ginjal yang mungkin diberikan oleh antagonis kalsium dan melihat pada keadaan apa saja pengaruh perlindungan ini dapat diberikannya.

PEMBAHASAN

Peranan kalsium pada proses patologik ginjal

Kalsium berperan dalam berbagai proses dalam progresi penyakit ginjal. Kalsium berperan dalam perubahan hemodinamik ginjal, hipertrofi dan proliferasi sel, atero dan glomerulosklerosis. Selain itu kalsium juga berperan dalam cedera sel akibat iskemia dan hipoksia.¹ Sebagian dari peranan ini dilakukan karena kalsium berperan dalam metabolisme sel. Kalsium bebas dalam sel merupakan mediator penting bagi aktivitas sel ginjal terutama dalam kontraksi otot polos dan sel mesangium. Selain itu kalsium penting dalam proliferasi, migrasi serta sekresi sel.¹ Pelepasan cadangan kalsium dari retikulum endoplasmik dan retikulum sarkoplasmik di samping proses pompa kalsium melalui *calcium channel* menentukan kandungan kalsium intraseluler.⁹ Dalam keadaan tertentu kalsium berperan dalam proses aterosklerosis. Pembentukan plak aterum pada pembuluh darah ditandai oleh ambilan kalsium yang tinggi.¹⁰ Endapan kalsium dalam ginjal mungkin telah terjadi pada awal penyakit ginjal akibat hiperparatiroidisme sekunder. Deposit kalsium ini terjadi pada sel tubulus korteks ginjal, membrana basalis dan jaringan interstitial. Meningkatnya kadar kalsium intraseluler ini juga ikut berperan dalam cedera sel. Perubahan-perubahan sel yang kemudian terjadi dapat berupa penggelembungan sitoplasma, penggumpalan kromatin inti dan pembengkakan mitokondria.¹¹

Pelepasan berbagai sitokin akan mempengaruhi proliferasi dan pergerakan sel serta sintesis matriks sel.¹² Berbagai faktor pertumbuhan ikut

terlibat dalam hipertrofi glomerulus dan proliferasi mesangium. Substansi ini terdiri dari *insulin like growth factor 1* (IGF-1), *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan trombin. Sinyal-sinyal mitogenik yang disampaikan akan mengaktivasi enzim fosfolipase dan meningkatkan produksi inositol trifosfat untuk melepaskan kalsium dari cadangan intraseluler.¹³ Aktivasi fosfolipase ini mungkin terjadi akibat tingginya kadar kalsium intraseluler.¹⁴

Kalsium juga merupakan mediator intraseluler dari sejumlah hormon-hormon vasoaktif seperti angiotensin II, vasopresin, endotelin yang bersifat vasokonstriktor, di samping bradikinin dan *atrial natriuretic peptide*.¹ Aktivitas hormon-hormon ini berinteraksi satu sama lain dan berpengaruh terhadap proses hemodinamik dalam ginjal. Melalui aktivitas kalsium intraseluler, pengaturan tonus pembuluh darah terutama pada vasa aferen dan eferen dapat diatur.¹⁵

Cedera ginjal akibat iskemia menimbulkan beberapa perubahan. Perubahan itu dapat berupa hilangnya otoregulasi, hipersensitivitas ginjal terhadap rangsang-rangsang syaraf. Kelainan vaskular yang timbul ditandai oleh meningkatnya konsentrasi kalsium arteriole ginjal. Kerusakan endotelium akan menyebabkan menurunnya produksi *endothelium derived relaxing factor* (EDRF) yang akan meningkatkan pengaruh vasokonstriksi dari beberapa substansi endogen.¹⁶

Pengaruh antagonis kalsium terhadap hemodinamika dan fungsi ginjal

Pada binatang percobaan dan manusia, AK yang diinjeksikan secara sistemik maupun lokal dalam ginjal dapat menyebabkan peningkatan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus. Perubahan ini berakibat terjadinya diuresis dan natriuresis.¹⁷ Pengaruh diuresis dan natriuresis ini mungkin akibat pengaruh langsung AK pada resorpsi natrium dan air. AK dari golongan dihidropiridin berpengaruh pada tubulus proksimal dan terutama pada tubulus distal dan duktus kolektivus. Pengaruh ini mungkin diperantarai oleh pengaruh AK ini terhadap TGF dan supresi aldosteron. Nifedipin dan nifedipin juga dilaporkan mempengaruhi ekskresi fosfat, air dan klirens lithium.¹⁸

AK juga dapat menekan kemampuan pembuluh darah ginjal untuk bereaksi terhadap perubahan tekanan darah arterial melalui pengaturan otoregulasi ginjal.¹⁷ Pengaruh utama lainnya dari AK adalah pada mekanisme *tubuloglomerular feedback* (TGF). Tampaknya pengaruh ini juga diakibatkan oleh pengaruh AK terhadap otoregulasi ginjal. Pada keadaan normal bila terjadi peningkatan perpindahan zat terlarut ke dalam makula densa maka TGF akan teraktivasi. Aktivasi TGF ini akan menyebabkan penurunan tekanan glomerulus dengan demikian menurunkan laju filtrasi glomerulus (LFG) nefron tunggal. Perubahan ini diduga diperantarai oleh sinyal-sinyal vasokonstriktor yang berasal dari makula densa. Hal ini menunjukkan bahwa elemen kontraktil pada arteriola preglomerulus peka terhadap sinyal yang berasal dari makula densa. Kepekaan terhadap sinyal tersebut dapat diturunkan oleh AK.¹⁷ Otheregulasi dan pengaturan TGF ini tampaknya terjadi pada daerah preglomeruler khususnya pada arteriola aferen.¹⁹ Pada percobaan binatang dapat ditunjukkan bahwa AK menekan mekanisme otoregulasi ini melalui pengaturan resistensi preglomeruler. Hambatan aliran masuk ion kalsium transmembran oleh manganese dilakukan melalui hambatan *voltagegate channel*. Mekanisme ini diduga terjadi pada efek vasodilatasi pembuluh darah preglomerulus oleh AK. Bukti-bukti ini mendukung konsep bahwa terdapat perbedaan pengaruh mekanisme aktivasi ion kalsium intraseluler antara arteriola aferen dan eferen.²⁰

AK dapat mempengaruhi respons arteriola ginjal terhadap angiotensin II. Vasokonstriksi pembuluh darah ginjal akibat pengaruh angiotensin II dapat ditekan oleh AK. Pada percobaan binatang AK menyebabkan potensiasi pengaruh vasodilatasi ginjal oleh *ACE inhibitor*. Pengaruh ini dapat dihilangkan dengan pemberian angiotensin II.²¹ Pada suatu percobaan *in vitro* dilaporkan bahwa AK tidak menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah ginjal tapi dapat mengubah respons pembuluh darah ginjal terhadap substansi vasokonstriktor. Percobaan dengan model ginjal tikus yang dibuat hidronefrotik ini dapat diperlihatkan secara langsung arteriola aferen dan eferen. Dapat ditunjukkan bahwa meningkatnya LFG pada percobaan ini lebih banyak disebabkan oleh vasodilatasi pembuluh

darah preglomerulus. Hasil percobaan ini menunjukkan bahwa AK mungkin memberikan manfaat pada fungsi ginjal penderita dengan gangguan hemodinamik ginjal.²

Antagonis kalsium dan progresi penyakit ginjal

Hipertensi glomerular merupakan mekanisme utama pada progresi penyakit ginjal. Hipertensi glomerular ini akhirnya menyebabkan cedera ginjal yang berpengaruh pada fungsi ginjal. Berbagai mekanisme yang melatarbelakanginya dapat dilihat pada TABEL 1.

TABEL 1. – Mekanisme umum pada cedera ginjal²²

Cedera ginjal	Mekanisme
Cedera ginjal primer	
Cedera ginjal sekunder	
Glomeruler	Hipertensi sistemik Adaptasi kompensasi Koagulasi
Tubulointerstitial	Infiltrasi sel Penumpukan kalsium Fibrosis

Dengan mempengaruhi beberapa mekanisme yang menyebabkan cedera ginjal AK dapat menekan progresi penyakit ginjal. Pengaruh ini terutama disebabkan oleh pengaruhnya pada vasodilatasi arteriola aferen dibandingkan arteriola eferen. Hal ini justru dapat meningkatkan tekanan glomerular bila tekanan darah sistemik tidak menurun, karena AK menurunkan tekanan darah sistemik maka tekanan darah glomeruler tidak meningkat. Pemberian AK jangka pendek tidak berpengaruh buruk terhadap hemodinamika dan fungsi ginjal pada penderita dengan insufisiensi ginjal kronik.²³ Demikian pula apabila hipertrofi ginjal merupakan mekanisme utama dalam progresi ginjal tampaknya AK dapat memberi keuntungan lain selain keuntungan hemodinamika dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya.²² AK juga bersifat antitrofik dan menekan hipertrofi glomerulus pada ginjal tikus percobaan di samping bersifat antiproliferatif terhadap sel mesangium. AK juga menekan pembentukan matriks mesangium ekstraseluler. Selain itu AK memiliki sifat antiagregasi trombosit dan fibrinolitik serta antiaterogenik. AK juga dapat

menurunkan konsumsi oksigen jaringan ginjal dan menekan penumpukan kalsium interstitial pada tikus percobaan akibat pengaruhnya pada mekanisme membrana sel.²² TABEL 2 menunjukkan beberapa manfaat AK dalam menekan progresi penyakit ginjal.

TABEL 2. – Beberapa manfaat potensial antagonis kalsium pada penyakit ginjal²²

Pengaruh antihipertensif
Sistemik
Intraglomeruler
Pengaruh metabolik
Antitrofik
Inhibitor trombosit dan fibrinolitik
Antiaterogenik
Pengaruh membrana sel
Menurunkan penumpukan kalsium
Menurunkan peroksidase jaringan

Manfaat klinik potensial antagonis kalsium pada penyakit ginjal

Pengendalian tekanan darah pada penderita hipertensi dengan cara apapun akan memberikan manfaat perlindungan organ target termasuk ginjal. Dengan demikian, penurunan tekanan darah sistemik sajakpun sangat bermanfaat untuk menekan insufisiensi ginjal akibat hipertensi.⁷ AK efektif dalam menurunkan tekanan darah tanpa memberikan pengaruh buruk pada hemodinamik ginjal.² Dengan menurunkan tekanan darah di bawah 140/90 mmHg, perlindungan yang baik terhadap hipertensi pada penyakit ginjal dapat dicapai.²⁴ Reams et al.²⁵ melaporkan bahwa amlodipin, suatu AK golongan dihidropiridin selain dapat secara bermakna menurunkan tekanan darah juga dapat memperbaiki fungsi ginjal pada penderita hipertensi esensial. Perbaikan fungsi ginjal ini dapat ditunjukkan dengan meningkatnya klirens inulin dan paraaminohipurat. Fraksi filtrasi, volume darah, volume cairan ekstraseluler, dan volume total cairan tubuh tidak berubah. Demikian pula felodipin yang juga suatu AK dari golongan dihidropiridin di samping dapat menurunkan tekanan darah secara bermakna juga dapat memberi efek natriuresis. Namun efek natriuresis ini menurun pada LFG yang lebih rendah dan pada tekanan darah sistemik yang menurun. Jadi efek natriuresis ini merupakan efek

tambahan yang menguntungkan di samping efek antihipertensi.²⁶

Beberapa bukti akhir-akhir ini menunjukkan bahwa AK memberikan perlindungan terhadap nefrotoksisitas substansi radiokontras. Neumayer et al.²⁷ telah melakukan uji klinik buta ganda tersamar untuk menilai pengaruh nitrendipin suatu AK selama 3 hari terhadap nefrotoksisitas akibat radiokontras. Peneliti ini melaporkan bahwa pemberian profilaksis AK dapat menurunkan disfungsi ginjal. Pengaruh yang menguntungkan ini nampaknya berkaitan dengan laporan bahwa beberapa jenis AK seperti isradipin dan diltiazem dapat menekan berat dan lamanya efek vasokonstriksi intrarenal yang ditimbulkan oleh substansi radiokontras.⁵

Siklosporin A saat ini merupakan immunosupresor pilihan pada transplantasi ginjal manusia. Obat ini dapat memperpanjang kelangsungan hidup (*survival*) organ cangkok tanpa menimbulkan mielosupresi. Namun penggunaan siklosporin A pada cangkok ginjal dapat menyebabkan nefrotoksisitas yang masih merupakan masalah sampai saat ini. Beberapa tahun terakhir ini AK dilaporkan dapat memberikan perlindungan terhadap efek nefrotoksisitas siklosporin A. Tampaknya efek perlindungan ini diberikan melalui hambatan pengaruh tromboksan A₂ dan/atau endotelin. Siklosporin A sendiri menyebabkan aktivitas tromboksan A₂ sehingga menyebabkan vasokonstriksi ginjal. Berg et al.²⁹ meneliti pengaruh isradipin pada penderita cangkok ginjal yang diberi terapi siklosporin A selama lebih dari 5 bulan setelah cangkok. Mereka melaporkan adanya perbaikan hemodinamik yang ditunjukkan dengan penurunan tekanan darah rerata, peningkatan klirens paraaminohipurat, penurunan resistensi pembuluh darah ginjal walaupun klirens inulin tidak berubah. Isradipin juga menekan efek samping yang ditimbulkan oleh siklosporin A pada hemodinamik ginjal dan fungsi tubulus. Walaupun demikian Pirsch et al. pada suatu uji klinik melaporkan pengaruh verapamil setelah cangkok ginjal pada 60 penderita.⁴ Dilaporkan tidak ada perbedaan insidensi rejeksi atau nefrotoksisitas siklosporin A oleh verapamin dibandingkan plasebo. Walaupun demikian verapamil dapat menyebabkan penurunan kebutuhan siklosporin untuk kadar darah yang sama dari obat ini. Namun, peneliti lain melaporkan bahwa

terapi dengan diltiazem pada penderita pasca cangkok ginjal memberikan pengaruh yang menguntungkan. Dilaporkan bahwa diltiazem menyebabkan kadar kreatinin yang lebih rendah secara bermakna setelah 2 tahun pengobatan dan memberikan kecenderungan perbaikan kelangsungan hidup organ cangkok setelah diikuti selama 4 tahun. Dengan demikian diltiazem mungkin dapat menekan kemungkinan iskemia ginjal cangkok dan mungkin bermanfaat untuk mencegah nefrotoksitas siklosporin A akut dan kronik⁶. TABEL 3 menunjukkan beberapa manfaat klinik potensial dari AK.

TABEL 3. - Beberapa manfaat klinik potensial dari antagonis kalsium

Menekan insufisiensi ginjal akibat:
a) Obat-obat radiokontras
b) Nefrotoksitas siklosporin
c) Nefrotoksitas aminoglikosida
d) Kemoterapi
Perlindungan organ saat diambil untuk transplantasi
Diambil dari Epstein ⁷ .

Pedersen et al. menilai pengaruh felodipin dosis tunggal, pada suatu uji klinik pada penderita gagal yang mendapat terapi siklosporin A.³ Dilaporkan bahwa felodipin memberikan efek menguntungkan pada hemodinamik ginjal, fungsi tubulus dan tekanan darah sistemik. Pengaruh ini disebabkan oleh pengaruh vasodilatasi terhadap pembuluh darah ginjal dan fungsi resorpsi natrium dan air oleh tubulus. Dengan demikian tampaknya felodipin dapat menekan beberapa efek nefrotoksitas dari siklosporin A pada ginjal cangkok.

KESIMPULAN

Pada percobaan binatang dan in vitro terdapat bukti kuat bahwa AK memberikan manfaat tambahan di samping sebagai antihipertensi terhadap perlindungan ginjal. Pengaruh hemodinamik terhadap ginjal terutama disebabkan oleh penekannya pada mekanisme TGF dan otoregulasi ginjal pada arteriola aferen. Pengaruh diuresis dan natriuresis yang ditimbulkan oleh AK ini sebagian besar diperantarai oleh pengaruhnya terhadap mekanisme TGF dan mekanisme otoregulasi. Mekanisme ini tampaknya tidak dise-

babkan oleh efek langsung pada pembuluh darah ginjal namun akibat kemampuan AK untuk mengubah respons pembuluh darah ginjal terhadap hormon-hormon vasokonstriktor terutama angiotensin II. Sebagai obat yang dapat mempengaruhi kadar kalsium intraseluler dan intramitochondria AK mungkin dapat menekan progresi penyakit ginjal. Sifat ini diperantarai oleh kemampuan AK menekan proses patologi ginjal seperti hipertrofi, proliferasi gomerulus dan mesangium serta perubahan metabolik ginjal. Secara klinik beberapa penelitian pendahuluan menunjukkan beberapa manfaat potensial dari AK dalam menekan timbulnya gagal ginjal akut pada pemakaian media kontras dan perlindungan AK pada ginjal cangkok terhadap iskemia dan nefrotoksitas akibat siklosporin A.

KEPUSTAKAAN

1. Kramer HJ, Meyer-Lehnert H, Mohaupt M. Role of calcium in the progression of renal disease: Experimental evidence. *Kidney Int* 1992; 41: S2-7.
2. Epstein M. Calcium antagonists and the kidney: Implication for renal protection. *Kidney Int* 1992; 4:S66-72.
3. Pedersen EB, Sorensen SS, Eiskajaer H, Skovbon H, Thomsen K. Interaction between cyclosporine and felodipine in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1992; 41: S82-6.
4. Pirsch JD, D'Alessandro AM, Roecker EB, Knechtle SJ, Reed A, Sollinger HW, Kaloyoglu M et al. A controlled double blind, randomized trial of verapamil and cyclosporine A in cadaver renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 189-95.
5. Bakris GL, Burnett JC. A role for calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27:465-8.
6. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M. Protective effects of calcium antagonist in human renal transplantation. *Kidney Int* 1992; 41: S87-93.
7. Herlitz H. Long term effects of felodipine in patients with reduced renal function. *Kidney Int* 1992; 41: S110-3.
8. Luft FC, Johnston CI. Are calcium antagonist of value in ameliorating the course of chronic renal disease? *Kidney Int* 1992; 41: S114-8.
9. Khan MIG. Calcium antagonist in manual cardiac In: *Manual of cardiac drug therapy*, pp 1-2. Bailliere Tindall. London. 1984.

10. Fleckenstein-Grun G, Frey M, Thimm F, Fleckenstein, A. Protective effect of various calcium antagonist against experimental arteriosclerosis. *J Human Hypertens* 1992; 6: S13-8.
11. Trump. Structural alteration in renal cell injury In: *Forefront in nephrology: Summary of newer aspects of renal cell injury*. Giebisch, G, Epstein FH, Mandel LJ, editors. *Kidney Int* 1992; 42:523-39.
12. Nahas AME. Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1992; 41: S15-20.
13. Aalkjaer C. Regulation of intracellular pH and its role in vascular smooth muscle function. *J Hypertens* 1990; 8:197-206.
14. Bonventre JV. Calcium and phospholipase A2 in ischemic injury in *Forefronts in nephrology: Summary of the newer aspects of renal cell injury*. Giebisch G, Epstein FH, Mandel LJ. (eds) *Kidney Int* 1992; 42:523-39.
15. Anderson S. 1991 Renal hemodynamic effect of calcium antagonist in rats with reduced renal mass. *Hypertension* 17: 288-95.
16. Schrier RW. Calcium and renal injury in: *Forefront in nephrology: Summary of newer aspects of renal cell injury*. Giebisch G, Epstein FH, Mandel LJ. (eds). *Kidney Int* 1992; 42: 523-39.
17. Carmines PK, Mitchell KD, Navar LG. Effect of calcium antagonist on renal hemodynamics and glomerular function. *Kidney Int* 1992; 36: S43-8.
18. Larochelle P. Renal tubular effects of calcium antagonists. *Kidney Int* 1992; 41: S49-53.
19. Steinhausen M, Blum M, Fleming JT, Halz FG, Parekh N, Weigman DL. Visualization of renal autoregulation in the split hydronephrotic kidney of the rats. *Kidney Int* 1989; 35: 1151-60.
20. Lafferty HM, Gunning M, Brady HR, Brenner BM, Anderson S. Renal hemodynamic and natriuretic effects of manganese and interactions with atrial natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1990; 258: F998-1004.
21. Navar LG, Campion WJ, Thomas CE. Effects of calcium channel blockade on renal vascular resistance responses to changes in perfusion pressure and angiotensin converting enzyme inhibition in dogs. *Circ Pres* 1986; 58: 874-81.
27. Neumayer HA, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:1030-6.
25. Reams EP, Leu A, Bauer JH. Amlodipine therapy corrects renal abnormalitis encountered in hypertensive state. *Am J Kidney Dis* 1987; 6:446-51.
22. Bourgoigne JJ. Progression of renal disease: Current concepts and therapeutic approaches *Kidney Int* 1992; 41: S61-5.
23. Wight JP, Brown CB, El-Nahas AM. Short-term effects of calcium antagonist in renal hemodynamics in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991; 58: 62-7.
24. Hall WD. Renal issue in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 245-50S.
26. Huysman FT, van-Hamersvelt HW, Sluiter HE, Wetzel JFM, Koene RAP. Acute renal effects of felodipin in hypertensive patients with kidney disease. *Kidney Int* 1992; 41: S106-9.
28. Anonim. Sandimun (Cyclosporin) in transplantation. *Practical guide* 1992; 21-41.
29. Berg KJ, Holdoaz H, Enderson L. Effects of isradipine on renal function in renal cyclosporine treated renal transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1991; 6:725-30.