

## Renovaskularna hipertenzija

### *Renovascular Hypertension*

Duško Kuzmanić, Mario Laganović, Tajana Željковиć-Vrkić,  
Margareta Fištrek, Jelena Kos

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** Renovaskularna hipertenzija najčešći je uzrok sekundarnog oblika arterijske hipertenzije. Aterosklerotska stenoza renalne arterije nalazi se u 90% bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom. Obično u tih bolesnika postoje i drugi znakovi difuzne vaskularne bolesti, koronarna i periferna vaskularna bolest, renalna insuficijencija, promjene abdominalne aorte. Tijek bolesti je uglavnom progresivan, a očituje se pogoršanjem stenozе i smanjenjem bubrega. Potrebno je istaknuti da veličina stenozе utječe i na preživljenje bolesnika, a glavni uzrok smrtnosti su kardiovaskularne bolesti. Kada na osnovi kliničkih pokazatelja postoji sumnja na stenozу renalne arterije, potrebno je dobiti uvid u funkcionalno stanje bubrega i anatomske promjene na krvnim žilama. U tu svrhu postoji niz dijagnostičkih testova, čije je značenje detaljnije opisano. Nakon dijagnostičke obrade pristupa se liječenju, endovaskularnom intervencijom, kirurškim zahvatom ili medikamentnom terapijom. Ciljevi liječenja su regulacija krvnog tlaka, očuvanje bubrežne funkcije i prevencija kardijalnih komplikacija. U daljnjem pregledu izneseni su rezultati različitih postupaka liječenja glede učinka na krvni tlak i bubrežnu funkciju. Razabire se da su učinci manji od očekivanih, pa se postavlja osnovno pitanje kako prepoznati bolesnika koji će imati povoljan ishod od revaskularizacijskog postupka.

**Ključne riječi:** stenoza renalne arterije, renovaskularna hipertenzija, dijagnostički testovi, perkutana transluminalna angioplastika sa stentom/bez stenta, kirurška intervencija

**Summary** Renovascular hypertension is the most common cause of secondary arterial hypertension. Atherosclerotic renal artery stenosis is found in 90% of patients with renovascular hypertension. These patients usually have other symptoms of diffuse vascular disease, coronary and peripheral vascular disease, renal insufficiency, or abdominal aorta changes. The disease is mainly progressive, and exhibited as aggravation of stenosis and shrinking of kidneys. One should emphasize that the size of stenosis affects the survival rates, and that cardiovascular diseases are the main cause of mortality. If renal artery stenosis is suspected on the basis of clinical indicators, renal functional status and anatomic vascular changes should be investigated. A number of diagnostic tests, whose significance is described in detail, is available for this purpose. Upon diagnostic analysis, treatment by endovascular intervention, surgery or pharmacological therapy is introduced. The treatment objectives are to regulate blood pressure, preserve renal function, and prevent cardiac complications. The results of various treatment procedures in terms of their effects on blood pressure and renal function are presented. As the effects are lower than expected, the basic question is how to recognize a patient in whom revascularization will have a positive outcome.

**Key words:** renal artery stenosis, renovascular hypertension, diagnostic tests, percutaneous transluminal angioplasty with/without stent, surgical procedure

Renovaskularna hipertenzija najčešći je uzrok sekundarnog oblika arterijske hipertenzije. Iako se s patofiziološkog aspekta slijed zbivanja u renovaskularnoj hipertenziji (RVH) čini jasan, danas postoji niz pitanja i dilema u dijagnostici i liječenju ovog oblika hipertenzije. Pojednostavnjeno rečeno, korekcija stenozе renalne arterije poboljšava perfuziju bubrega, a time se korigira arterijska hipertenzija i renalna funkcija. Međutim, kliničke studije nisu uvijek i potvrdile ovakav slijed zbivanja, pa je početni entuzijizam u korekciji stenozе renalne arterije zamijenjen dvojabama i otvorenim dilemama. Ovaj pregled ima za cilj razmotriti kliničku i dijagnostičku važnost različitih testova, utvrditi brzinu

progresije bolesti te kada i kako pristupiti revaskularizacijskom postupku.

**Renovaskularnu hipertenziju** definiramo kao oblik arterijske hipertenzije uzrokovan ishemijom bubrega. Tu se ponajprije misli na aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, koji potiče vazokonstrikciju i retenciju soli i vode. Sličan, ali drugačiji klinički entitet je **renovaskularna bolest**. Ona ne izaziva dovoljnu hipoperfuziju bubrega koja bi pokrenula intrarenalne mehanizme odgovorne za nastanak hipertenzije. Stoga je renovaskularna bolest mnogo češća od renovaskularne hipertenzije. Već je ranije pokazano

no da se u 32% normotenzivnih osoba može naći stanovit stupanj stenozе renalne arterije, a prevalencija raste sa životnom dobi (1). Treći klinički entitet koji je posljedica kompromitirane bubrežne cirkulacije jest **ishemijska nefropatija**. Definira se kao progresivan gubitak renalne funkcije, a histološki je prisutna fokalna glomeruloskleroza s ishemijom i retrakcijom glomerularnog klupka, te periglomerularna i tubulointersticijska fibroza. Uz progresivan gubitak bubrežne funkcije nalazimo proteinuriju, hipertenziju i retenciju soli.

## *Uzroci renovaskularne hipertenzije*

Renovaskularna hipertenzija je najčešći sekundarni uzrok hipertenzije i nalazi se u ≈ 5% hipertenzivne populacije (2). Uzroci RVH prikazani su na tablici 1.

Tablica 1. Uzroci renovaskularne hipertenzije

<b>Ateroskleroza</b>	<b>90%</b>
<b>Fibromuskularna displazija</b>	<b>10%</b>
• intima	1-2%
• medija	96%
• periarterijalna	1-2%
<b>Ostali</b>	
• aneurizma renalne arterije	
• sistemni vaskulitis	
• supkapsularni hematomi	
• arteriovenska fistula	
• vanjska kompresija bubrega ili renalne arterije	

Najčešći uzrok je ateroskleroza koja zahvaća ishodišni dio glavne renalne arterije. Radi se o starijim bolesnicima u kojih se često nalaze i drugi znakovi difuzne vaskularne bolesti. Tako se stenozа renalne arterije nalazi u 38% bolesnika s aneurizmom aorte, u 33% s aortookluzivnom bolesti, u 39% s perifernom vaskularnom bolesti (3). Prevalencija stenozе renalne arterije u bolesnika s koronarnom bolesti iznosi 14-29% (4). Bolesnici s kardijalnom dekompenzacijom također čine rizičnu grupu jer se stenozа veća od 50% nalazi u 34% bolesnika (5). Ako se analizira stenozа renalne arterije kao uzrok terminalne bubrežne insuficijencije, nalazimo je odgovornom u 5-8% slučajeva (6). Budući da aterosklerotski proces korelira s dobi, ne iznenađuje podatak da incidencija stenozе renalnih arterija raste s dobi. U osoba starijih od 75 godina incidencija iznosi i do 40% (7). Tipičan bolesnik s aterosklerotskom bolesti renalnih arterija je osoba starije životne dobi, adipozna s hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušač, a renovaskularna bolest je superponirana na raniju esencijalnu hipertenziju.

S patofiziološkog aspekta povezanost stenozе renalne arterije i sistemne ateroskleroze može se povezati sa sljedećim slijedom zbivanja. Sistemna ateroskleroza pogoduje nastanku stenozе, a ova pokreće intrarenalnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i humoralnih me-

dijatora (citokini, adhezijske molekule, stvaranje slobodnih radikala kisika, aktivacija trombocita itd.). Ovi medijatori zajedno s povišenim krvnim tlakom pospješuju proces ateroskleroze pa se na taj način zatvara krug (8).

Fibromuskularna displazija odgovorna je u 10% bolesnika za nastanak stenozе renalne arterije. Najčešće zahvaća mediju, a proces je lociran na distalne 2/3 renalne arterije ili njezine grane. Daje karakterističan angiografski nalaz u obliku "krunice" s mjestimičnim suženjima i aneurizmatским proširenjima. Fibromuskularna displazija intime često dovodi do disekcije ili tromboze, dok medijalna displazija pokazuje progresiju stenozе u približno 30% bolesnika (9).

## *Privodni tijek stenozе renalne arterije*

Već ranije je upozoreno na mogući tijek bolesti. Naime, aterosklerotska stenozа je popratna pojava starenja, što je bolesnik stariji, to je veća vjerojatnost značajnije stenozе renalne arterije. U čimbenike rizika progresije stenozе ubrajamo životnu dob veću od 60 godina, sistolički tlak ≥ 160 mmHg, šećernu bolest, stenozу renalne arterije ≥ 60% i omjer tlaka gležanj/nadlaktica < 0,7 (10). Sam proces progresije stenozе određen je stupnjem stenozе bazalno, duljinom praćenja bolesnika te postupkom koji se radio tijekom evaluacije. Prospektivna studija u kojoj se radio doplerski ultrazvuk pokazala je da incidencija progresije stenozе tijekom tri godine iznosi 35%, a pet godina 51% (10). Ovdje je potrebno istaknuti da u približno 50% bolesnika nema progresije stenozе! Da veličina stenozе bazalno određuje progresiju bolesti, pokazala je ista studija (10). Incidencija progresije tijekom tri godine kod normalne arterije iznosi 18%, kod stenozе manje od 60% iznosi 28%, a ako je bazalna stenozа veća od 60%, incidencija progresije je 49%.

Kao drugi parametar progresije može se iskoristiti atrofija bubrega, tj. smanjenje dužine za ≥ 1 cm. Dvogodišnja incidencija kod normalnih arterija iznosi 5,5%, kod stenozе < 60% incidencija je 11,7%. Međutim, u bolesnika s bazalnom stenozom renalne arterije ≥ 60% incidencija atrofije bubrega je 20,8% (11). Klinički tijek aterosklerotske vaskularne bolesti bubrega najbolje pretkazuju bazalna glomerularna filtracija te renalna atrofija. Sniženje glomerularne filtracije bolje korelira sa stupnjem parenhimskog oštećenja bubrega distalno od stenozе nego primarno sa stupnjem stenozе renalne arterije. U prilog ovom govori podatak da usprkos korekciji stenozе ne dolazi uvijek do oporavka glomerularne filtracije. Detaljnije će o ovome biti riječi kada se bude razmatrala revaskularizacija kao terapijska mjera.

Kada govorimo o prirodnom tijeku stenozе renalne arterije, potrebno je istaknuti značajnu povezanost sa stupnjem preživljavanja. Conlon i sur. (12) pokazali su da 4-godišnje preživljenje u osoba bez stenozе iznosi 86%, a u onih sa stenozom 65%. Stupanj preživljenja određuje veličina stenozе. Bolesnici u kojih je stenozа ≥ 75% imaju preživljenje 57%, dok u bolesnika sa stenozom < 75% preživljenje je 89% (13). Glavni uzrok smrtnosti u ovih bolesnika je kardiovaskularna bolest.

## Kliničke manifestacije stenozе renalnih arterija

Stenoza renalne arterije može se manifestirati kao: a) asimptomatska, slučajno otkrivena, b) renovaskularna hipertenzija, c) ishemijska nefropatija, d) akutno pogoršanje kardiovaskularne bolesti (kardijalna dekompenzacija, plućni edem, cerebrovaskularni incident, sekundarni hiperaldosteronizam). Kada govorimo o dijagnostici, moramo upozoriti na neke kliničke parametre koji pobuđuju sumnju na stenozu renalne arterije. Na tablici 2. prikazani su klinički pokazatelji koji nas upozoravaju na mogućnost i traženje stenozе renalne arterije.

Tablica 2. Klinički znakovi koji upućuju na stenozu renalne arterije

Hipertenzija
- nagli početak hipertenzije u osoba mlađih od 30 ili starijih od 50 godina
- odsutnost pozitivne obiteljske anamneze za hipertenziju
- maligna hipertenzija
- rezistentna hipertenzija (>3 lijeka)
Bubrežni poremećaj
- nejasna azotemija u bolesnika starijeg od 50 godina
- porast kreatinina tijekom terapije ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora
- razlika u veličini bubrega ( $\geq 1,5$ cm)
- nejasna hipokalemija
Ostali znakovi
- šum u abdomenu
- drugi pokazatelji vaskularne bolesti
- nejasna kardijalna dekompenzacija
- akutni plućni edem

Međutim, ovu sumnju treba objektivizirati odgovarajućim dijagnostičkim postupkom. Razvojem suvremene tehnologije omogućen je širok dijagnostički raspon, pa je katkad teško odlučiti kada i koju dijagnostičku metodu primijeniti. O prednostima i nedostacima dijagnostičkih testova u evaluaciji stenozе renalne arterije bit će govora u sljedećem poglavlju.

## Dijagnostički testovi u renovaskularnoj hipertenziji

Ako klinički pokazatelji upućuju na stenozu renalne arterije, potrebno je dobiti uvid u funkcionalno stanje bubrega i anatomske promjene na krvnim žilama. Naime, potrebno je utvrditi u kolikoj je mjeri anatomska promjena odgovorna za oštećenje bubrežne funkcije ili nastanak hipertenzije. Odgovori na ova pitanja su važni, jer određuju pristup re-

vaskularizacijskom postupku. Kao i uvijek u medicini u inicijalnoj dijagnostici naglasak je na neinvazivnim testovima. Tijekom proteklih godina primijenjen je niz kliničkih testova, a njihove prednosti i ograničenja prikazani su na tablici 3.

Tablica 3. Testovi u evaluaciji RV hipertenzije

Test	Prednost	Ograničenje
RAP	• neinvazivan	• lijekovi, unos soli, volumen tjel. tekućina, osjet. 57%, specif. 60%
Omjer RAP iz renalnih vena	• lateralizacija: kvocijent $>1,5$ → ishod liječenja	• invazivan, tercij. med. centri, lijekovi, volumni status, osjet. i specif. niska
Kaptoprijska renografija	• funkcija bubrega • pretkazuje učinak revaskularizacije	• bilat. stenozа • kreatinin $\geq 176,8$ $\mu\text{mol/l}$
Doplerski UZ	• veličina bubrega • RI • koristan u praćenju	• debljina, meteorizam • trajanje pretrage • aberantna žila • ovisan o izvođaču
MR angiografija	• mala nefrotoksičnost	• cijena • intrarenalne grane
CT angiografija	• prikaz lumena i stijenke arterije	• primjena kontrasta
Renalna angiografija	• lokacija i stupanj stenozе • "zlatni standard"	• ne govori o funkc. stenozе • pogoršanje renalne funkcije

Modif. prema V. Garovic et al. *Clev Clin J Med* 2005;72:1135

Legenda: RAP - reninska aktivnost plazme

Interesantan je današnji stav o značenju omjera reninske aktivnosti iz renalnih vena. Dok je ranije uziman kao ključan pokazatelj funkcionalne aktivnosti stenozе, danas je njegovo značenje smanjeno. Pokazano je da u 50% bolesnika s RVH koji ne pokazuju lateralizaciju reninske aktivnosti, ima povoljan učinak nakon korekcije stenozе. Prema nekim uputama ovaj test ima primarno značenje kod bilateralne stenozе renalnih arterija da se utvrdi koji bubreg signifikantno pridonosi hipertenziji (14).

Kaptoprijska renografija ima prednost u procjeni funkcionalne aktivnosti stenozе. Međutim, u bolesnika s lediranjem bubrežnom funkcijom (kreatinin  $> 176,8$   $\mu\text{mol/L}$ ), vrijednost kaptoprijske renografije je smanjena. U tih bolesnika već je bazalna renografska krivulja promijenjena, pa se nakon primjene ACE-inhibitora ne mogu verificirati dodatne promjene. Kaptoprijska renografija može biti od koristi kao metoda probira u bolesnika s normalnom renalnom funkcijom, kao i onih s glomerularnom filtracijom  $> 50$  ml/min (7).

Doplerski UZ možemo prihvatiti kao najpovoljniju metodu probira u bolesnika sa sumnjom na stenozu renalnih arteri-

ja. Posebno je koristan u praćenju bolesnika nakon učinkovite endovaskularne intervencije. Radermacher i sur. (15) pokazali su da mjerenje intrarenalnog indeksa otpora može biti pretkazatelj uspješnosti revaskularizacije. Ako je intrarenalni indeks otpora veći od 0,80, revaskularizacijski postupak nije doveo do poboljšanja bubrežne funkcije niti krvnog tlaka. Zaključno, doplerski UZ danas ima primarno mjesto u probiru bolesnika sa stenozom renalne arterije.

Magnetska rezonantna angiografija bila je smatrana metodom izbora u bolesnika s renalnom insuficijencijom ili kod preosjetljivosti na jodni kontrast. Međutim, danas znamo da gadolinijev kelat u bolesnika s renalnom insuficijencijom može dovesti do ozbiljne komplikacije – nefrogene sistemne fibroze. Neke su studije pokazale osjetljivost metode od 100%, a specifičnost 96% u detekciji stenozne glavne renalne arterije (16). Međutim, Vasbinder i sur. su dobili osjetljivost i specifičnost ove metode svega 62 i 84% (17).

CT angiografija pokazuje osjetljivost u rasponu 64-99%, a specifičnost 92-98% (17, 18). Ako se ove dvije metode usporede s digitalnom suptrakcijskom angiografijom, onda postupak DSA ostaje metodom izbora u dijagnostici. Stoga danas možemo govoriti da je renalna angiografija zlatni standard u morfološkoj dijagnostici promjena na krvnim žilama bubrega.

Iz ranije iznesenih podataka dijagnostičku točnost pojedinih testova možemo samo općenito procijeniti jer u literaturi postoji širok raspon osjetljivosti i specifičnosti. Ovi podaci prezentirani su na tablici 4.

Tablica 4. Točnost dijagnostičkih testova u RV hipertenziji

Test	Osjetljivost %	Specifičnost %
Kaptoprilaska renografija	78-90	88-95
Doplerski UZ	92-98	85-99
MRA	83-100	92-97
CTA	67-92	84

J.M. Alcazar: ESH Newsletter 2001

Ako sumirano značenje neinvazivnih testova u dijagnostici stenozne renalnih arterija, možemo istaknuti sljedeće osobine (7):

1. nema idealnog neinvazivnoga dijagnostičkog testa
2. izbor testa ovisi o iskustvu dijagnostičkog centra
3. ako je glomerularna filtracija > 50 ml/min, rabimo funkcionalni test – kaptoprilsku renografiju
4. ako je glomerularna filtracija < 50 ml/min, prvi test treba biti anatomska analiza – MR angiografija

## Liječenje renovaskularne hipertenzije

Uzimajući u obzir patogenezu promjena kod stenozne renalne arterije, revaskularizacija se čini razumnim postupkom. Međutim, korisni učinci ovog postupka manji su od očeki-

vanih. Dok intervencijski radiolozi imaju pozitivan i entuzijastički pristup endovaskularnim intervencijama, nefrolozi su nakon početnog entuzijazma sumnjičavi. Naime, kao što će kasnije biti detaljnije pokazano, učinci revaskularizacije na krvni tlak i bubrežnu funkciju znatno su manji od očekivanih. Stoga je bitno utvrditi klinička stanja u kojih postoji indikacija za revaskularizaciju. Cilj je postupka kontrola krvnog tlaka, očuvanje bubrežne funkcije i prevencija kardiovaskularnih komplikacija, tzv. kardijalnog sindroma koji je vezan primarno za hipervolemiju (tablica 5). Liječenje renovaskularne hipertenzije provodi se perkutanom transluminalnom angioplastikom sa stentom/bez stenta (PTA), kirurškim zahvatom ili medikamentnom terapijom.

Tablica 5. Indikacije za revaskularizaciju

<b>Kontrola tlaka</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dob &lt; 30 ili &gt; 60 g.</li> <li>• nedavno pogoršanje hipertenzije</li> <li>• refraktorna, maligna hipertenzija</li> </ul>
<b>Očuvanje renalne funkcije</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nejasna renalna insuficijencija</li> <li>• pogoršanje renalne funkcije tijekom primjene ACEI/ARB</li> <li>• smanjenje bubrega tijekom praćenja</li> <li>• progresija stenozne tijekom praćenja</li> </ul>
<b>Kardijalni sindrom</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• recidivi kard. dekompenzacije</li> <li>• recidivi plućnog edema</li> <li>• nestabilna angina</li> </ul>

## Perkutana transluminalna angioplastika

Kao što je već ranije istaknuto učinci PTA na krvni tlak su mnogo manji od očekivanih. U bolesnika s aterosklerotskom stenozom renalne arterije primjena PTA/stenta dovodi do normotenzije u < 10% bolesnika, poboljšanja krvnog tlaka u 29-75% bolesnika, a bez učinka ostaje oko 30% bolesnika (19, 20). Uočeno je da restenoza nastaje u 10-15% bolesnika, osobito unutar prvih 6 mjeseci od intervencije.

Mnogo bolji su rezultati u bolesnika s fibromuskularnom displazijom. Metoda izbora u tih bolesnika je PTA, a uspješnost postupka nalazi se u 75-92% bolesnika. Restenoza se uočava u 5-20% bolesnika, a ovisi o primarnoj lokalizaciji patološkog procesa. Najveći je kod fibromuskularne displazije intime (20%), a najmanji kod fibromuskularne displazije medije (5%) (21). Kirurška intervencija u bolesnika s fibromuskularnom displazijom jednako je uspješna, međutim, nemamo kontroliranih pokusa koji bi usporedili djelotvornost kirurškog zahvata s PTA. Zaključno, u bolesnika s FMD inicijalni izbor liječenja je endovaskularni pristup, tj. perkutana transluminalna angioplastika.

Klinički ishod renalne funkcije nakon revaskularizacije postupkom PTA/stent je dvojbena. Učinak revaskularizacije na renalnu funkciju prema rezultatima Textora i sur. (22) upu-

čuje na poboljšanje u 25-30%, bez promjene u 45-50%, a pogoršanje u 20-25% bolesnika. Zbog čega dolazi do pogoršanja renalne funkcije usprkos uspješnoj intervenciji? Odgovor mogu biti mikroateroembolijski incidenti nastali lezijom stijenke krvne žile tijekom intervencije. Naime, kolesterolski kristali mogu biti otplavljeni distalno prema bubrežnom parenhimu. Potom treba uzeti u obzir i ulogu radiološkoga kontrastnog sredstva, stvaranje slobodnih radikala kisika te stupanj parenhimne bubrežne bolesti.

Metaanaliza 14 studija (23) koja je usporedila PTA/stent vs PTA prikazana je na tablici 6. Uočava se da je primjena PTA/stent značajno bolja glede korekcije hipertenzije i poboljšanja bubrežne funkcije. Također je učestalost restenoza značajno manja u tih bolesnika. Usprkos nekim ograničenjima, danas možemo prihvatiti stajalište da je u bolesnika s aterosklerotskom stenozom metoda izbora PTA s implantacijom stenta.

## Medikamentna terapija renovaskularne hipertenzije

S patofiziološkog aspekta u bolesnika s RVH nalazimo stimuliran renin-angiotenzin-aldosteronski sustav. Stoga se ACE-inhibitori čine logičnim odabirom u liječenju renovaskularne hipertenzije. Neki klinički podaci pokazali su da je preživljenje bolesnika s RVH bolje ako su primali ACE-inhibitore (24). Dilema koja se nameće kod primjene ACE-inhibitora jest potencijalno pogoršanje bubrežne funkcije. Kod unilateralne stenozе pogoršanje bubrežne funkcije se ne uočava zbog kompenzatorne uloge kontralateralnog zdravog bubrega. Međutim, u bilateralnoj stenozu ili stenozu solitarnog bubrega primjena ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora je kontraindicirana zbog poremećaja renalne hemodinamike koja dovodi do pogoršanja bubrežne funkcije. Potrebno je istaknuti da svaki antihipertenzivni lijek koji značajno snizi krvni tlak može smanjiti perfuzi-

ju bubrega distalno od stenozе i pogoršati bubrežnu funkciju. Stoga je važno da kliničar striktno prati renalnu funkciju kada je uveden ACE-inhibitor u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom. Ako uslijedi sniženje glomerularne filtracije  $\geq 30\%$ , porast kreatinina za 20-30% te kalija  $\geq 5,6$  mmol/l, treba prekinuti primjenu ACE-inhibitora i bolesnika dijagnostički reevaluirati glede potencijalne revaskularizacije (25). U kojih je bolesnika indicirana medikamentna terapija? Prema današnjim spoznajama medikamentna terapija indicirana je u: a) bolesnika s blagom hipertenzijom, b) kada je postignuta dobra regulacija tlaka medikamentnom terapijom, c) u bolesnika s održanom stabilnom renalnom funkcijom, d) bolesnici visoke životne dobi s pridruženim bolestima, e) lokalna anatomska ograničenja (26).

U ranijem pregledu o endovaskularnoj intervenciji pokazano je da približno 1/4 bolesnika pokazuje poboljšanje, a 1/4 pogoršanje renalne funkcije. Postavlja se pitanje usporedbe učinka PTA prema medikamentnoj terapiji. Danas imamo samo tri kliničke studije koje su usporedile učinak PTA vs medikamentna terapija (27-29). Rezultati analize prikazani su na tablici 7, a razabire se da je postignut umjeren učinak na krvni tlak ( $-7/-3$  mmHg), dok nema promjene u stanju renalne funkcije (30). Ostaje otvoreno pitanje perzistira li povoljan učinak na krvni tlak tijekom dužeg perioda i utječe li na klinički ishod. Ova metaanaliza ima neke nedostatke koji su mogli utjecati na konačnu interpretaciju. Na primjer, uzorak bolesnika je malen, vrijeme praćenja je kratko, samo u malog broja bolesnika primijenjena je PTA s implantacijom stenta (4/210 bolesnika).

Osim učinka na krvni tlak i bubrežnu funkciju, pitanje je da li revaskularizacija smanjuje rizik od kardiovaskularnih komplikacija. Odgovor na ovo pitanje dat će rezultati studije CORAL koja je u tijeku (31). Cilj je studije utvrditi učinak medikamentne terapije + stent vs medikamentna terapija na kardiovaskularna i renalna događanja. Ukupno je uključeno 1.080 bolesnika, a prvi lijek medikamentne terapije bit će blokator angiotenzinskih receptora.

Tablica 6. Klinički ishod PTA/stent u 678 bolesnika vs PTA u 644 bolesnika

Postupak	n	Praćenje (mj.)	Hipertenzija		Renalna funkcija		Restenoza
			Izlječenje	Poboljšanje	Poboljšana	Stabilna	
PTA/STENT	678	16	20%	49%	30%	38%	17%
PTA	644	22	10%	53%	38%	41%	26%
p		NS	< 0,001	NS	< 0,001	NS	< 0,001

Modif. prema Leertouwer et al. *Radiology* 2000;216:78-85

Tablica 7. Usporedba PTA vs medikamentna terapija u ARAS (metaanaliza triju studija, n=210)

	PTA	Medik th	f-up (mj.)	Sniženje tlaka (mmHg)		Renalna funkcija
				ST	DT	
DRASTIC	56	50	12			nema promjene
EMMA	23	26	6	-7	-3	
SNRASC	25	30	6			

Modif. prema Nordmann et al. *Am J Med* 2003;114:44

## Kirurško liječenje

Dok je ranije kirurško liječenje bilo jedini način aktivne terapije stenozе renalne arterije, danas je uloga kirurške revaskularizacije znatno manja. Glavni je razlog primjena endovaskularnih postupaka, tj. perkutana transluminalna angioplastika s implantacijom stenta. U metode kirurškog liječenja ubrajamo: a) aortorenalna premoštenja (rjeđe hepatorenalna ili splenorenalna), b) endarterektomiju, c) nefrektomiju, d) reimplantaciju bubrega ili autotransplantaciju.

Neki od ovih postupaka poput aortorealnog premoštenja ranije su češće izvođeni. Međutim, danas su bolesnici s renalnom vaskularnom bolesti najčešće starije osobe s pridrženim promjenama abdominalne aorte koja zahtijeva istodobnu korekciju. Ovakvi ekstenzivni zahvati nesumnjivo povisuju morbiditet. Postupak endarterektomije podrazumijeva direktno uklanjanje ateroma, što je zahtjevan i rizičan postupak. Posebnu opasnost znači mogućnost otplavlivanja aterosklerotskog debrisa distalno s posljedičnim mikroembolijama terminalnih ogranaka krvnih žila. Indikacije za kiruršku revaskularizaciju prikazane su na tablici 8.

Tablica 8. Indikacije za kiruršku revaskularizaciju

• okluzija renalne arterije (prisutne kolaterale, nefrogram)
• aneurizma renalne arterije
• okluzivna bolest abdominalne aorte
• stenozа grane RA; difuzna lezija RA
• restenoza nakon stenta
• širina renalne arterije $\leq 4$ mm

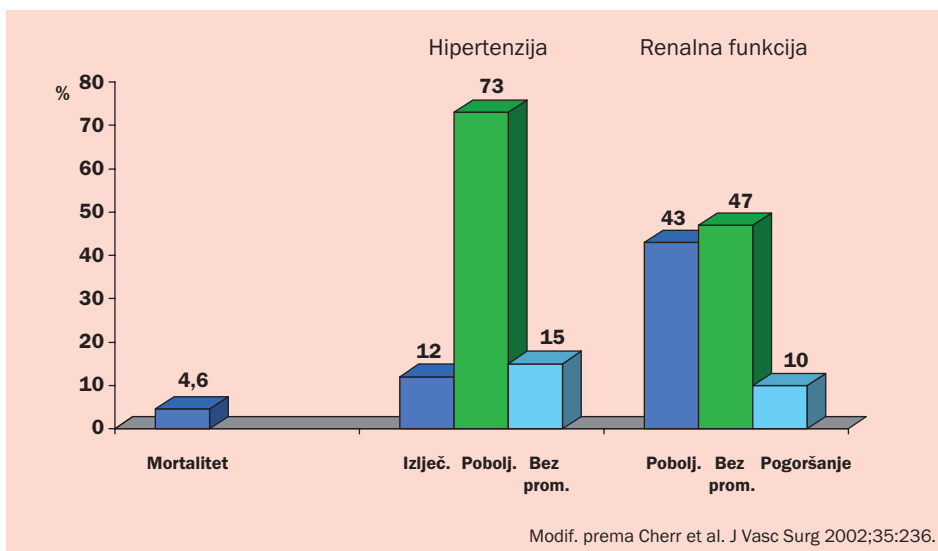
Poseban komentar zahtijeva značenje širine renalne arterije. Ranije iskustvo pokazuje da je učestalost restenoze oko 40% ako je širina renalne arterije  $\leq 4$  mm (26). Što je širina renalne arterije veća, to je učestalost restenoze manja,

14-18% kod arterije 5,0-5,5 mm, a manje od 10% ako je promjer arterije  $\geq 6$  mm. Ovi podaci pokazuju da je kirurški zahvat prioritet u bolesnika s renalnim arterijama promjera  $\leq 4$  mm.

Većina bolesnika koji se danas operiraju ili su nepogodni za endovaskularnu intervenciju ili je raniji postupak bio neuspješan. Indikaciju za nefrektomiju katkad je teško donijeti. Evaluacija bolesnika s okluzijom renalne arterije pokazala je da je učinak nefrektomije i revaskularizacije jednako djelotvoran glede učinka na krvni tlak, dok je revaskularizacija imala bolji učinak na renalnu funkciju (nefektomija može pogoršati globalnu bubrežnu funkciju ako postoji oštećenje kontralateralnog bubrega). Prema mišljenju nekih autora (32) nefrektomija je indicirana ako je funkcija bubrega neznatna ( $< 10\%$  ukupne bubrežne funkcije), te ako nije moguća rekonstrukcija krvnih žila. Da bi se ispunili ovi kriteriji, bolesnici zahtijevaju prethodno opsežne dijagnostičke postupke (određivanje renina iz renalnih vena, kaptoprilska renografija, renalna angiografija). Prekazatelj očiuvane bubrežne funkcije koja dopušta revaskularizaciju jesu veličina bubrega  $> 9$  cm, doplerski indeks rezistencije  $< 0,80$ , kratak period od porasta serumskog kreatinina, pad glomerularne filtracije tijekom primjene ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora te odsutnost glomerularne/intersticijske fibroze na biopsiji bubrega.

Rezultati kirurškog liječenja u renovaskularnoj bolesti prikazani su na slici 1. Razabire se da se u 12% bolesnika postiže normotenzija, a poboljšanje renalne funkcije u 43% (33). Slične rezultate dobili su i drugi autori (34). Ključno pitanje u kirurškom liječenju je odrediti koji će bolesnici imati koristi, a u kojih može doći do pogoršanja nakon revaskularizacijskog postupka.

U dosadašnjem pregledu izneseni su stavovi glede postupaka revaskularizacije bubrega, bilo kirurškim ili endovaskularnim pristupom. Uočavamo da su rezultati skromniji od očekivanja, osobito glede učinka na renalnu funkciju. Stoga su nefrolozi, koji prate i liječe te bolesnike, mno-



Slika 1. Rezultati kirurškog zahvata u renovaskularnoj bolesti

go oprezniji pri preporuci intervencijskog zahvata kod aterosklerotske stenozе renalne arterije. Danas nemamo randomiziranih pokusa koji bi odgovorili na pitanje da li revaskularizacija smanjuje mortalitet. Također, nemamo odgovora da li revaskularizacija usporuje progresiju kronične bubrežne bolesti. Stoga bismo se mogli prikloniti mišljenju L. Dworkina da je danas nepoznat najbolji terapijski pristup aterosklerotske stenozе renalne arterije (31)! Rezultati kliničkih studija koje su u tijeku, CORAL u SAD-u ili europskih analoga STAR, ASTRAL, dat će nam odgovore o značenju endovaskularne intervencije, odnosno medikamentne terapije aterosklerotske stenozе renalnih arterija (35). Od tehničkih novosti u postupku endovaskularnih intervencija u

budućnosti možemo očekivati eventualno povoljan konačan učinak. Na primjer, primjena stentova obloženih liječkovima (sirolimus, paklitaksel) (36), ili prevencija ateroembolija aterosklerotskim debrisom upotrebom "košarica s filtrom" (37).

Kao što se iz ranije navedenih podataka razabire, postoji mnogo nepoznanica glede adekvatne terapije. Dok ne dobijemo odgovore na sve dileme, ostaje nam medikamentno liječenje multiplih faktora kardiovaskularnih rizika koji su često prisutni u tih bolesnika (striktna kontrola krvnog tlaka, glikemije, dislipidemije, prestanak pušenja, antiagregacijska terapija).

## Literatura

- EYLER WR, CLARK MD, GARMAN JE i sur. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962;78:879-92.
- OLIN JW. Renal artery disease. Diagnosis and management. *Mount Sinai J Med* 2004;71:73-85.
- ZOCALLI C, MALLAMACI F, FINOCCHIARO P. Atherosclerotic renal artery stenosis: Epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl): S179-S183.
- HARDING MB, SMITH LR, HIMMELSTEIN SI i sur. Renal artery stenosis: Prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1608-16.
- CONLON PJ, O'RIORDAN ED, KALRA PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:573-87.
- FATICA RA, PORT FK, YOUNG EW. Incidence, trends and mortality in end stage renal disease attributed to renovascular disease in the US. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1184-90.
- CHONCHOL M, LINAS S. Diagnosis and management of ischemic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:172-81.
- FAVA C, MINUZ P, PATRIGNANI P i sur. Renal artery stenosis and accelerated atherosclerosis: which comes first? *J Hypertens* 2006;24:1687-96.
- SAFIAN RD, TEXOR SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431-42.
- CAPS MT, PERISSINOTTO C, ZIERLER RE i sur. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98:2866-72.
- CAPS MT, ZIERLER RE, POLISSAR NL i sur. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998;53:735-42.
- CONLON PJ, ATHIRAKUL K, KOVALIK E i sur. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:252-6.
- CONLON PJ, LITTLE MA, PIEPER K. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001;60:1490-7.
- ALCAZAR JM, RODICIO JL. How to handle renovascular hypertension. *ESH Scientific Newsletter* 2001;2, No5.
- RADERMACHER J, CHAVAN A, BLECK J i sur. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis *N Engl J Med* 2001;344:410-7.
- POSTMA CT, JOOSTEN FB, ROSENBUSCH G i sur. Magnetic resonance has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1997;10:957-61.
- VASBINDER GBC, NELEMANS PJ, KESSELS AGH i sur. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004;141:674-82.
- PEDERSEN EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. *Kidney Int* 2000;57:2657-77.
- ISLES CG, ROBERTSON S, HILL D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *Q J Med* 1999;92:159-67.
- GAROVIC VG, TEXTOR SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362-74.

21. SLOVUT DP, OLIN JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-71.
22. TEXTOR SC, WILCOX CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 2001;52:421-42.
23. LEERTOUWER TC, GUSSENHOVEN GJ, BOSCH JL i sur. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000;216:78-85.
24. LOSITO A, GABURRI M, ERRICO R i sur. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol* 1999;52: 339-43.
25. GAROVIC VD, KANE GC, SCHWARTZ GL. Renovascular hypertension: balancing the controversies in diagnosis and treatment. *Clev Clin J Med* 2005;72:1135-47.
26. GRAY BH. Intervention for renal artery stenosis : endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005;23(suppl 3): S23-S29.
27. VAN JAARSVELD BC, KRIJNEN P, PIETERMAN H i sur. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.
28. WEBSTER J, MARSHALL F, ABDALLA M i sur. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 1998;12:32-5.
29. PLOUIN PF, CHATELIER G, DARNE B i sur. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension* 1998;31:823-9.
30. NORDMANN AJ, WOO K, PARKES R i sur. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta analysis of randomised controlled trials. *Am J Med* 2003;114:44-50.
31. DWORKIN LD. Controversial treatment of atherosclerotic renal vascular disease. *Hypertension* 2006;48:350-6.
32. OSKIN TC, HANSEN KJ, DEITCH JS. Chronic renal artery occlusion: nephrectomy versus revascularization. *J Vasc Surg* 199;29:140-9.
33. CHERR GS, HANSEN KJ, CRAVEN TE i sur. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg* 2002;35:236-45.
34. HANSEN KJ, WONG JM. Aortorenal bypass for renovascular hypertension in adults. Current therapy in vascular surgery. St. Louis, Mo; Mosby 2001, str. 735-41.
35. MWIPATAYI BP, BENINGFIELD SJ, WHITE LE i sur. A review of the current treatment of renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:479-88.
36. ZHRINGER M, PATTYNAMA PMT, TALEN A i sur. Drug-eluting stents in renal artery stenosis. *Eur Radiol* 2008;18:678-82.
37. HOLDEN A, HILL A, JAFF MR i sur. Renal artery stent revascularization with embolic protection in patients with ischemic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:948-55.

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address**

Prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.  
 Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju  
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Zagrebu  
 KBC Zagreb  
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
 E-mail: dusko.kuzmanic@zg.htnet.hr

**Primljeno / Received**

11. 7. 2008.  
 July 11, 2008

**Prihvaćeno / Accepted**

18. 7. 2008.  
 July 18, 2008