

# Diagnostyka i leczenie zwężenia tętnic nerkowych — przegląd metod

## Diagnosis and treatment of renal artery stenosis — review of the literature

Michał Toborek<sup>1</sup>, Paweł Piekarski<sup>2</sup>, Agata Boćkowska<sup>1</sup>, Aneta Dudek<sup>1</sup>, Radosław Pietura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Elektroradiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Radomiu

### STRESZCZENIE

Zwężenie tętnic nerkowych (RAS) występuje u 6–8% osób po 65. roku życia. Skutkami zwężenia są zwiększenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz wyższa śmiertelność pacjentów. Ciągły rozwój metod diagnostycznych ułatwia wykrycie tej patologii oraz umożliwia jej dokładny opis. Sposób leczenia RAS oraz jego skutków wciąż nie został jednoznacznie ustalony. Opublikowane dotychczas wyniki badań dowiodły wyższość leczenia farmakologicznego nad postępowaniem zabiegowym, jednak wskazano na liczne niedopatrzenia w sposobie ich przeprowadzenia. Skutkowało to rozpoczęciem kolejnych badań, których wyniki jeszcze nie są znane. Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnych sposobów diagnostyki i leczenia RAS oraz opis przeprowadzonych dotychczas badań, w których porównywano różne strategie leczenia.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (4), 198–207*

**Słowa kluczowe:** tętnica nerkowa, zwężenie, RAS, angioplastyka, stent, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek

### ABSTRACT

Renal artery stenosis (RAS) is encountered in about 6–8% of people older than 65 years. This pathology leads to the higher rate of cardiovascular events as well as higher mortality. Constant progress in imaging techniques allows greater accuracy and sensitivity during diagnosis of RAS. Nevertheless, the way of treating patients with RAS is not clear. Medical treatment is better than renal artery revascularization according to currently published trials. However, some serious mistakes were reported in their methodology. There are a few trials going on but results are still not known. The goal of this review is to present up-to-date methods of diagnosis and treatment of RAS as well as to present published trials comparing alternative methods of treatment.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (4), 198–207*

**Key words:** renal artery, stenosis, RAS, angioplasty, stent, hypertension, renal failure

### WPROWADZENIE

Zwężenie tętnic nerkowych (RAS, *renal artery stenosis*) jest przyczyną niedokrwienia nerek, co może powodować wzrost ciśnienia tętniczego i rozwój niewydolności

nerek. Obie patologie znacznie podwyższają ryzyko występowania innych chorób układu sercowo-naczyniowego i zwiększają ryzyko zgonu. Istotną kwestią jest zatem ustalenie optymalnej diagnostyki i leczenia RAS. Z jednej strony, wyniki kilku wieloośrodkowych badań wykazały, że wewnątrznaczyniowe leczenie zwężeń, mimo dobrych efektów angiograficznych, nie daje istotnych korzyści terapeutycznych i nie przewyższa leczenia farmakologicznego. Z drugiej strony, badaniom tym zarzucono liczne

#### Adres do korespondencji:

lek. Michał Toborek  
Zakład Elektroradiologii  
Uniwersytet Medyczny  
ul. K. Jaczewskiego, 20–090 Lublin  
e-mail: toborekmichal@gmail.com

błędy, które wpłynęły na uzyskane wyniki. Optymalne postępowanie pozostaje nieustalone, a poruszany temat budzi liczne kontrowersje [1].

## ETIOLOGIA

Przeważnie RAS definiuje się jako zwężenie światła głównego pnia tętnicy nerkowej lub jej głównych gałęzi o więcej niż 50% [2]. Hansen [3] i Hoffmann [4] uważają, że zwężeniem istotnym hemodynamicznie można nazwać zwężenie przekraczające 60%, zaś Fommei [5] i Mann [6] — zwężenie ponad 70%. Zmiany mogą występować jednostronnie, obustronnie (w 26% przypadków [7]) lub dotyczyć tętnic jedynej posiadanej nerki. Zmiany obustronne występują częściej u osób palących i chorych na cukrzycę [8].

Najczęstszą przyczyną zwężeń są zmiany miażdżycowe, które stanowią aż 85–90% przypadków [9]. Dysplazja włóknisto-mięśniowa powoduje około 10% zwężeń w tętnicach nerkowych [9]. Znacznie rzadsze przyczyny to: ostra niedrożność tętnic nerkowych (zakrzepica, zator, uraz), rozwarstwienie aorty, choroby zapalne naczyń (choroba Takayasu, zapalenie olbrzymiokomórkowe), zespół antyfosfolipidowy [9].

Zmiany miażdżycowe ograniczające przepływ w tętnicach nerkowych najczęściej występują w miejscu ich odejścia od aorty, w proksymalnej części tętnic nerkowych lub w aorcie w pobliżu odejścia tętnic nerkowych [10]. Częstość występowania zwężeń przekraczających 60% ocenia się na 6–8% u osób po 65. roku życia [1, 11, 12] i zwiększa się ona z wiekiem oraz z obecnością znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Z tego powodu u pacjentów poddawanych koronarografii spotyka się je w około 30% przypadków, u diagnozowanych w kierunku chorób naczyń obwodowych — w 40% przypadków, a u osób starszych z rozsianymi zmianami miażdżycowymi — nawet w 50% przypadków [13].

## PATOFIZJOLOGIA

Nerki pełnią kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, stanowiąc istotny element układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA).

Konsekwencją RAS jest niedokrwienie nerki. Dprowadza to do wyrzutu reniny z komórek przykłębuszkowych, która przyspiesza przemianę angiotensynogenu do angiotensyny I. Angiotensyna I jest przekształcana do angiotensyny II przez enzym konwertujący angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Angiotensyna II stymuluje wydzielanie aldosteronu w nadnerczach,

zwiększającego wychwyt jonów sodu w nerkach, co prowadzi do retencji wody i wzrostu ciśnienia tętniczego [14]. Dodatkowo związek ten silnie obkurcza naczynia. Angiotensyna II nasila proliferację mięśni gładkich, upośledza funkcjonowanie śródbłonna, hamuje fibrylizację oraz wywołuje hipertrofię błony środkowej naczyń i mięśnia sercowego [15, 16].

Istnieją wątpliwości, czy zwężenie tętnic nerkowych jest najistotniejszym czynnikiem rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z RAS. Znane są inne czynniki biorące udział w podwyższaniu ciśnienia: aktywacja współczulnego układu nerkowego, stres oksydacyjny, zaburzenie funkcji śródbłonna wywoływane przez angiotensynę II oraz uszkodzenie drugiej nerki wskutek nadciśnienia [17–19]. Potwierdzeniem tego może być fakt, że nie u wszystkich pacjentów z RAS dochodzi do rozwoju nadciśnienia. Dodatkowo większość pacjentów z RAS ma również zaawansowane zmiany w innych łożyskach naczyniowych. Czynniki ryzyka RAS, takie jak palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, wywołują zmiany w mięszu nerek oraz doprowadzają do mikroangiopatii. Leczenie zwężeń w dużych tętnicach nerkowych może nie przynosić oczekiwanych efektów z tego względu, że główną przyczyną nadciśnienia mogą się okazać zmiany w mięszu nerek, a nie obecność RAS. Taki mechanizm może być przyczyną częstego braku wzrostu wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) mimo rewaskularyzacji tętnic nerkowych [20].

Wzrost ciśnienia tętniczego towarzyszący RAS przyczynia się do częstszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego oraz wyższej śmiertelności pacjentów [21].

U pacjentów z RAS często dochodzi do pogorszenia się funkcji nerek i ich atrofii [22, 23]. Obniżone z powodu RAS ciśnienie perfuzyjne nerek prowadzi do powtarzających się epizodów hipoperfuzji nerek [24]. Dodatkowo, wskutek zwiększonej aktywacji układu RAA, dochodzi do wzrostu stężenia nefrotoksycznie działającej angiotensyny II [25]. U pacjentów z RAS podwyższone ciśnienie tętnicze może prowadzić do uszkodzenia drugiej nerki. Ponadto zwężenie to może być przyczyną powstawania zatorów w dystalnych naczyniach nerki. Zaobserwowano, że wśród badanych ze zwężeniem powyżej 60% i nadciśnieniem atrofia nerki występowała w 21% przypadków [26]. Nefropatia niedokrwienna spowodowana przez RAS jest przyczyną 10–15% przypadków niewydolności nerek wymagających dializoterapii [27, 28]. Jednakże RAS nie jest jedynym elementem prowa-

dzącym do nefropatii. Towarzyszące mu czynniki, takie jak cukrzyca, nadciśnienie, zaawansowana miażdżycza czy starszy wiek pacjentów, same mogą doprowadzać do uszkodzenia nerek, dlatego trudno ustalić rolę RAS w patogenezie ich niewydolności.

Niewydolność nerek, podobnie jak nadciśnienie tętnicze, jest czynnikiem zwiększającym ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność [21, 29].

Obecność RAS jest skorelowana z częstszym występowaniem dławicy piersiowej i zawału serca, częstszym wykonywaniem badań koronarograficznych oraz gorszym rezultatem ewentualnej koronaroplastyki [30]. Śmiertelność pacjentów z chorobą wieńcową jest 2-krotnie wyższa, gdy dodatkowo współlistnieje miażdżycowe RAS [31]. Częściej dochodzi także do niewydolności lewokomorowej i zastoinowej niewydolności serca (CHF, *congestive heart failure*) [32, 33]. Przyczyną negatywnego wpływu na serce jest jego wzmożone zapotrzebowanie na tlen spowodowane skurczem naczyń obwodowych, negatywny wpływ angiotensyny II na mięsień sercowy oraz retencja płynów w organizmie.

Szybko rozwijający się obrzęk płuc (FPE, *flash pulmonary edema*) niezwiązany z ostrym zespołem wieńcowym jest poważnym stanem towarzyszącym RAS prowadzącym do 7-pocentowej śmiertelności wewnątrzszpitalnej [34]. Zwykle FPE rozwija się przy zwężeniach obu tętnic nerkowych lub zwężeniu tętnicy jedynej obecnej nerki. Zwężenie w jednej tętnicy nerkowej może nie powodować znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego, gdyż druga nerka reaguje wówczas zmniejszonym wydzielaniem reniny [35]. Spośród przypadków FPE u pacjentów z RAS 15% występuje u osób ze zwężeniem jednostronnym — przeważnie w sytuacji, gdy funkcja drugiej nerki nie jest prawidłowa [36]. Przy zwężeniach obustronnych (lub w naczyniach jedynej nerki) dochodzi do dużego wzrostu aktywności układu RAA, co powoduje znaczną retencję sodu oraz płynów w organizmie i może doprowadzić do rozwoju FPE nawet u pacjentów z prawidłową czynnością lewokomorową serca.

Nie wyjaśniono, w jakim stopniu czynniki wynikające z obecności RAS i wzmożonej aktywności układu RAA, takie jak wzrost ciśnienia tętniczego, zwiększenie aktywności angiotensyny II, niewydolność nerek, uszkodzenie śródłonka czy przerost mięśnia sercowego, wpływają na wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej. Niektórzy badacze uważają, że wzmożona śmiertelność sercowo-naczyniowa jest spowodowana zaawansowaną miażdżycą, zaś RAS jest tylko jej objawem [37–40].

## METODY DIAGNOSTYCZNE

Obecnie rozwój technik obrazowych umożliwia coraz wcześniejsze wykrycie RAS. Metodami najbardziej istotnymi pod względem oceny takiego zwężenia są ultrasonografia (USG) dopplerowska, tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) oraz cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA, *digital subtraction angiography*). Według wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) powyższe metody diagnostyczne należą do klasy zaleceń I (poziom dowodów B) [41]. Inne stosowane metody, takie jak scyntygrafia nerek, analiza stężenia reniny we krwi obwodowej lub w żyłach nerkowych, nie są zalecane ze względu na niską czułość i swoistość [42] (klasa zaleceń III, poziom dowodów B–C wg ACC/AHA).

## Cyfrowa angiografia subtrakcyjna

Cyfrowa angiografia subtrakcyjna pozostaje „złotym standardem” w diagnostyce RAS [43]. Ze względu na inwazyjny charakter nie powinna być wykonywana w RAS w celach przesiewowych, a także jako dodatkowe badanie w trakcie zabiegów wewnątrznaczyniowych na innych naczyniach [43]. Technika ta cechuje się najlepszą zdolnością rozdzielczą i tym samym umożliwia dokładną ocenę stopnia oraz długości RAS. Dodatkowo pozwala na zobrazowanie aorty i ewentualnych anomalii naczyń nerkowych. Podczas wykonywania angiografii możliwy jest precyzyjny pomiar gradientu ciśnień przed i za zwężeniem, a tym samym — ocena istotności hemodynamicznej zwężenia. Jednocześnie można przeprowadzić zabieg angioplastyki, który rutynowo powinien być poprzedzony badaniem angiograficznym.

W wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) z 2005 roku określono istotne hemodynamicznie zwężenie jako co najmniej 50-procentowe połączone ze spadkiem ciśnienia skurczowego o co najmniej 20 mm Hg lub ze spadkiem średniego ciśnienia o 10 mm Hg lub więcej [41]. Stosunek ciśnienia skurczowego w tętnicy nerkowej za zwężeniem do ciśnienia skurczowego w aorcie wynoszący poniżej 0,9 również potwierdza obecność istotnego hemodynamicznie zwężenia [44]. Ciśnienie powinno być mierzone przy użyciu cewnika 4F [45]. Cewnik ten może blokować przepływ krwi w krytycznym zwężeniu, co skutkuje przeszacowaniem stopnia zwężenia. Problem ten występuje znacznie rzadziej, a wyniki pomiaru są dokładniejsze podczas stosowania przewodnika do ozna-

czania ciśnień o średnicy 0,014" (*The PressureWire, Radi Medical Systems*) [46]. Pomiar gradientu ciśnienia wraz z wizualną oceną zwężenia znacznie zwiększa czułość rozpoznania. Uzyskano około 38% wyników fałszywie dodatnich w rozpoznaniu zwężeń, gdy pominięto oznaczanie różnicy ciśnień [44].

Klasyczna angiografia naraża pacjenta na promieniowanie jonizujące oraz użycie jodowych środków cieniujących. Nefropatię indukowaną radiologicznym środkiem cieniującym obserwuje się u około 9% osób poddawanych angiografii diagnostycznej [47]. Cyfrowa angiografia subtrakcyjna, jako procedura inwazyjna, wiąże się z najwyższym ryzykiem powikłań spośród metod diagnostycznych RAS. Należą do nich: krwiak w miejscu nakłucia, embolizacja dystalnej części nerki, zamknięcie tętnicy nerkowej, pęknięcie tętnicy nerkowej, krwawienie do jamy brzusznej w przypadku zbyt wysokiego miejsca nakłucia. Ponadto DSA jest metodą najbardziej uciążliwą dla pacjenta, najbardziej pracochłonną oraz najdroższą [48].

### Ultrasonografia dopplerowska

Badanie USG pozwala ocenić parametry przepływu krwi w tętnicach nerkowych oraz zobrazować strukturę nerek. Nie ma przy tym możliwości oceny ich funkcji. Technika ta jest pozbawiona wielu wad angiografii — promieniowania jonizującego oraz konieczności stosowania jodowego środka cieniującego. Metoda jest tania, łatwo dostępna, pozbawiona przeciwwskazań oraz powikłań, w związku z czym może być wielokrotnie powtarzana bez szkody dla pacjenta. Ultrasonografia może tym samym spełniać rolę badania przesiewowego. Wynik zależy jednak od umiejętności i doświadczenia badającego (dokładność 60–90%). Do najczęściej popełnianych błędów należą trudności z uwidocznieniem tętnic dodatkowych, niewidocznienie całej tętnicy nerkowej oraz błędy pomiaru najwyższej szczytowej prędkości skurczowej podczas wykorzystywania doplera spektralnego (trudności z korekcją kąta).

Do bezpośrednich objawów RAS należy przyspieszenie szczytowej prędkości skurczowej (PSV, *peak systolic velocity*) powyżej 200–320 cm/s z obecnością turbulencji poza miejscem zwężenia, co odpowiada co najmniej 60-procentowemu zwężeniu światła naczynia (czułość 71–98%, specyficzność 62–98%) [44]. Pośrednimi objawami zwężenia są: różnica w indeksie oporowym mierzonym w tętnicach płatowych lub segmentowych przekraczająca 0,05 między obiema nerkami, wydłużony czas

przyspieszenia mierzony na ramieniu wstępującym fazy skurczu zapisu widma oraz obniżona wartość przyspieszenia prędkości krwi podczas skurczu.

### Tomografia komputerowa

Wielorzędowa spiralna tomografia komputerowa — w stosunku do klasycznej angiografii — cechuje się wysoką czułością rozpoznawania zwężeń wynoszącą 94% [48]. Swoistość mieści się w zakresie 60–90% [49]. Problemem diagnostycznym może być ocena średnicy światła tętnicy z obecnością silnie uwapnionych blaszek miażdżycowych, które zawyżają ocenę zwężenia. Tomografia komputerowa umożliwia ocenę przyległych tkanek oraz nerek.

W stosunku do klasycznej angiografii jest to metoda szybsza, bardziej dostępna, tańsza, bezpieczniejsza i bardziej komfortowa dla pacjenta. W porównaniu z MRI cechuje się lepszą rozdzielczością przestrzenną i umożliwia uwidocznienie małych tętnic dodatkowych. Przewyższa również MRI pod kątem czasu badania, wymaga krótszego zatrzymania oddechu i jest lepiej tolerowana przez osoby z klaustrofobią. Jednakże swoistość wykrywania istotnych RAS jest wyższa w badaniu metodą MRI. Podobnie jak w przypadku angiografii klasycznej, w CT niezbędne jest użycie promieniowania jonizującego i środka cieniującego.

### Rezonans magnetyczny

W porównaniu z konwencjonalną angiografią czułość MRI wynosi 92% bez podania środka cieniującego oraz 96% po jego podaniu, zaś swoistość ocenia się, odpowiednio, na 93,5 i 93%. Rezonans magnetyczny umożliwia bardzo dobre uwidocznienie przylegających tkanek miękkich i nerek. Udowodniono, że stosunek objętości miąższu nerek do wartości GFR mierzonego metodą radioizotopową ma związek z poprawą funkcji nerek po leczeniu rewaskularyzacyjnym. Badania nad możliwością stosowania tego wskaźnika nadal trwają [50].

Badanie MRI jest przeciwwskazane u pacjentów z implantami wykonanymi z metali o właściwościach ferromagnetycznych. Kontrolna ocena drożności stenotów w tętnicach nerkowych jest znacznie utrudniona z powodu artefaktów wytwarzanych przez metalową konstrukcję stentów. Środki cieniujące zawierające gadolin mogą wywołać nerkopochodne włóknienie układowe (NSF, *nephrogenic systemic fibrosis*).

W odróżnieniu od CT i DSA zaletą MRI jest fakt, że technika ta nie naraża pacjenta na promieniowanie jonizujące.

## LECZENIE

### Leczenie zachowawcze

Postępowanie lecznicze w przypadku RAS polega przede wszystkim na wyrównaniu ciśnienia tętniczego oraz na eliminowaniu dobrze znanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak hiperlipidemia, palenie tytoniu czy wysokie stężenie glukozy we krwi [51]. Spadek ciśnienia tętniczego w znacznym stopniu obniża ryzyko incydentów sercowych i nerkowych [52]. Z badań wynika, że lekami pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia towarzyszącego RAS powinny być leki działające bezpośrednio na układ RAA (w znacznym stopniu odpowiedzialny za wzrost ciśnienia tętniczego). Dodatkowo leki te działają kardioprotekcyjnie, zmniejszając w ten sposób ryzyko incydentów sercowych [53], oraz nefroprotekcją [54]. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) oraz leki blokujące receptor dla aldosteronu (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*) powodują obniżenie ciśnienia u 82–96% pacjentów [55], nie zbadano natomiast, czy wpływają na spowolnienie rozwoju zmian w tętnicach nerkowych.

Mimo wielu zalet leków działających na układ RAA, podczas ich stosowania istnieje ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek. W hemodynamicznie istotnym RAS dochodzi do obniżenia ciśnienia w kłębuszkach nerkowych oraz spadku GFR. Inhibitory ACE oraz ARB, zmniejszając stężenie angiotensyny II, doprowadzają do rozkurczu tętniczek odprowadzających, co skutkuje dodatkowym zmniejszeniem ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i może spowodować ostre uszkodzenie nerek. Dotyczy to zaledwie około 5% przypadków stosowania leków działających na RAA u pacjentów z RAS [20]. Powikłania pojawiają się najczęściej w przypadku współistniejącej zastoinowej niewydolności krążenia, podczas przyjmowania dużych dawek diuretyków pętlowych, odwodnienia oraz słabej wyjściowej funkcji nerek [56]. Ostre uszkodzenie nerek zwykle mija po odstawieniu leku.

Uszkodzenie nerek obserwowane u pacjentów z RAS następuje nie tylko jako skutek zwężenia, ale również w wyniku uszkodzenia nerek i mikroangiopatii wywołanej stresem oksydacyjnym i włóknieniem. Istnieją badania sugerujące wpływ stosowania przeciwutleniaczy, statyn i komórek progenitorowych dla śródbłonna na spowolnienie tempa uszkodzenia nerek [57–59].

### Leczenie zabiegowe

W 1974 roku porównano wyniki leczenia farmakologicznego z chirurgicznym. U pacjentów leczonych

chirurgicznie zaobserwowano mniejszą śmiertelność, lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, rzadsze występowanie incydentów sercowych oraz lepsze parametry funkcji nerek. Napotkano jednak dużą liczbę powikłań okołozabiegowych — tym większą, że grupa chorych ze zmianami w tętnicach nerkowych jest obciążona wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym [60]. Wprowadzenie angioplastyki tętnic nerkowych umożliwiło znaczne ograniczenie powikłań okołozabiegowych, skutkowało jednak sporym odsetkiem restenoz [61]. Zastosowanie stentów poprawiło skuteczność zabiegów (98% v. 77% przy samej angioplastyce balonowej) oraz doprowadziło do zmniejszenia liczby restenoz (17% v. 26%) [62]. W innym randomizowanym badaniu klinicznym zastosowanie stentów także dało lepsze wyniki w stosunku do samej angioplastyki balonowej (skuteczność zabiegu, odpowiednio, 88% v. 57%; częstość nawrotów zwężeń 14% v. 47%) [60].

Angioplastykę uważa się za leczenie z wyboru w postępowaniu u chorych z dysplazją włóknisto-mięśniową (FMD, *fibromuscular dysplasia*), w którym jej skuteczność jest oceniana na 82–100%, a częstość restenoz wynosi 10–11% [63].

W leczeniu wewnątrz-naczyniowym wykorzystuje się prowadniki stosowane w zabiegach obwodowych lub kardiologicznych, cewniki balonowe oraz stenty montowane na balonie. Rekomenduje się podanie kwasu acetylosalicylowego przed zabiegiem, heparyny w trakcie procedury oraz 28-dniową terapię przeciwplatekarną po jego zakończeniu [64].

### Porównanie leczenia wewnątrz-naczyniowego z farmakoterapią w miażdżycowych RAS

W pierwszych badaniach randomizowanych, służących porównaniu farmakoterapii z rewaskularyzacją wewnątrz-naczyniową, nie wykazano wyższości angioplastyki [65–67]. Wskutek leczenia endowaskularnego osiągnięto jedynie niewielkie zmniejszenie ilości leków przyjmowanych przez chorych. Całkowite zaprzestanie leczenia farmakologicznego było możliwe u zaledwie kilku pacjentów. W 7–15% przypadków obserwowano powikłania, włączając zgony. Uznano więc, że ryzyko związane z rewaskularyzacją wewnątrz-naczyniową przewyższa potencjalne korzyści.

Ze względu na małą liczebność grupy (Plouin [65] — 69 osób, van Jaarsveld [67] — 106 osób) wyniki tych badań nie były wiarygodne. Ich słabą stroną była też kwalifikacja pacjentów, gdyż dużą część grupy stanowiły osoby ze

średnio zaawansowanymi zmianami (27/106 pacjentów ze zwężeniem < 70%, w tym 10/106 ze zwężeniem < 50% [67]). Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez van Jaarsveld i wsp. [67] u 22 spośród 50 pacjentów w grupie leczonej jedynie lekami wykonano dodatkowo angioplastykę z powodu opornego na leczenie nadciśnienia lub postępującej niewydolności nerek (po 3-miesięcznej obserwacji).

Spośród kolejnych prac badawczych należy wyróżnić badanie STAR [68] o liczebności 140 pacjentów. Do tego badania kwalifikowano pacjentów w latach 2000–2005 z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ostialnym zwężeniem tętnicy nerkowej (> 50%) oraz stabilnym ciśnieniem tętniczym. Punktem końcowym badania było pogorszenie funkcji nerek, oceniane jako 20-procentowe obniżenie wartości klirensu kreatyniny w stosunku do poziomu wyjściowego. Duża liczba pacjentów zakwalifikowana do badania cechowała się zwężeniem mniejszym niż 50%. Pacjentów przydzielono do odpowiednich grup na podstawie badań nieinwazyjnych. Po wykonaniu angiografii okazało się, że wyniki badań nieinwazyjnych u 12 osób były fałszywie dodatnie (zwężenie < 50%). Leczenie zabiegowe z implantacją stentu zastosowano jedynie u 46 spośród 64 osób przydzielonych losowo do tej grupy. Mimo to 18 pozostałych pacjentów analizowano identycznie, jak pacjentów po przebyciu leczenia wewnątrznacyniowym. W trakcie zabiegów doszło do 2 powikłań zakończonych zgonem (3%). We wnioskach badacze zalecali postępowanie zachowawcze, ponieważ nie wykazali istotnej przewagi leczenia rewaskularyzacyjnego nad farmakoterapią, przy jednoczesnym narażeniu pacjenta na zdarzenia niepożądane.

W listopadzie 2009 roku opublikowano wyniki największego obecnie badania — ASTRAL (*The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*). Było to badanie wielośrodkowe, randomizowane. Przed opublikowaniem jego wyników znanych było jedynie 5 badań z randomizacją (wszystkie z udziałem mało licznych grup) [60, 65–68]. W badaniu ASTRAL przeanalizowano 806 pacjentów, których do udziału zakwalifikowano między wrześniem 2000 roku a październikiem 2007 roku na podstawie objawów klinicznych (np. niekontrolowane lub oporne na leczenie nadciśnienie, niewyjaśniona niewydolność nerek) [69]. Włączone do badania osoby losowo przydzielono do dwóch grup — 403 pacjentów poddano leczeniu farmakologicznemu, natomiast kolejnych 403 miało być poddanych angioplastyce (w większości przypadków

z implantacją stentu) oraz dodatkowo miało przyjmować leki. Randomizacji dokonano na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, wartości GFR, stopnia RAS, długości nerki ocenianej w USG oraz progresji niewydolności nerek w ostatnim roku.

Pierwotnym punktem końcowym była zmiana czynności nerek oceniana na podstawie średniego spadku odwrotności stężenia kreatyniny w jednostce czasu. Do wtórnych punktów końcowych należały: ciśnienie tętnicze, czas do wystąpienia pierwszego incydentu nerkowego, czas do wystąpienia znaczącego incydentu sercowo-naczyniowego, śmiertelność.

Wyniki badania wykazały, że pacjenci poddani leczeniu zabiegowemu musieli przyjmować nieznacznie mniejszą ilość leków obniżających ciśnienie (2,77 v. 2,97 u pacjentów leczonych jedynie farmakologicznie;  $p = 0,03$ ). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic pod względem wartości ciśnienia tętniczego między obiema badanymi grupami. Nie zauważono również istotnych różnic w zakresie funkcji nerek, częstości występowania epizodów nerkowych, sercowo-naczyniowych ani śmiertelności.

Podczas badania zaobserwowano 38 przypadków powikłań okołozabiegowych (31/359 pacjentów — 9%). Do ciężkich powikłań należało 19 z nich, włączając jeden przypadek obrzęku płuc i jeden zawał serca. Pozostałe dotyczyły embolizacji naczyń nerkowych, zamknięcia tętnicy nerkowej, tętniaka tętnicy udowej, embolizacji obwodowej zakończonej amputacją palców lub kończyn dolnych. Po 1. miesiącu zaobserwowano 55 przypadków powikłań po zabiegu, spośród których 12 określono jako ciężkie (2 przypadki zakończone zgonem).

We wnioskach badania podkreślono, że leczenie zabiegowe powoduje ryzyko powikłań, nie przynosząc przy tym istotnych korzyści.

Sposób przeprowadzenia badania ASTRAL oraz wnioski z niego płynące wywołały liczne kontrowersje. Pacjentów kwalifikowano do badania tylko w sytuacji, gdy kierujący lekarz nie był całkowicie przekonany o skuteczności przyszłego zabiegu rewaskularyzacyjnego. Chorzy, u których istniały silne wskazania kliniczne sugerujące znaczną korzyść z zabiegu wewnątrznacyniowego, byli wykluczani z badania ASTRAL. Takie kryteria włączania pacjentów do badania dawały przewagę metodzie farmakologicznej. Pierwotny punkt końcowy również budził kontrowersje — oceniano poprawę funkcji nerek w wyniku leczenia, natomiast u 25% zakwalifikowanych pacjentów stężenie kreatyniny w surowicy było prawi-

dłowe (w związku z czym poprawa nie była możliwa), a u kolejnych 15% — tylko nieznacznie podwyższony [70].

Liczbę powikłań zanotowanych w trakcie zabiegów oszacowano na 9%. W obecnie prowadzonych badaniach [71] liczba powikłań oscyluje w okolicach 2%. Do badania włączono 57 ośrodków, zaś rekrutacja pacjentów trwała 7 lat. Z tego wynika, że średnio do jednego ośrodka na angioplastykę trafił mniej niż jeden pacjent (0,9) rocznie. W czasie całego badania 42% ośrodków przeprowadziło między 1 a 5 rewaskularyzacji, zaś 65% — mniej niż 10 zabiegów. Co więcej, nie było żadnego centralnego ośrodka sprawującego kontrolę nad poprawną kwalifikacją pacjentów i poprawnością wykonywania zabiegu.

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do badania ASTRAL u 41% RAS było mniejsze niż 70%. Biorąc pod uwagę fakt, że stopień zwężenia oceniany w angiografii nie był kontrolowany przez żaden nadrzędny ośrodek, istnieje duże prawdopodobieństwo zawyżania stopnia zwężenia. Oba powyższe czynniki przyczyniają się do zanizania skuteczności leczenia rewaskularyzacyjnego.

Z powodu kontrowersji wywołanych badaniem ASTRAL i dalszym brakiem wytycznych leczenia RAS zaprojektowano kolejne, niezakończone jeszcze, badanie CORAL, które ma ostatecznie wyjaśnić sporne kwestie. Jego celem jest ocena wpływu optymalnego leczenia nadciśnienia tętniczego bez użycia stentu oraz z jego zastosowaniem na ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz nerkowych u pacjentów zdiagnozowanych w badaniu angiograficznym. Projekt CORAL to badanie prospektywne, wieloośrodkowe (ok. 100 ośrodków) prowadzone z udziałem 1080 pacjentów podzielonych losowo na dwie grupy [72].

Kandydaci do badania są wyszukiwani na podstawie objawów klinicznych, badania CT, angiografii MR, aortografii, angiografii, scyntygrafii nerek z podaniem kaptoprilu oraz USG dupleks. Potwierdzenie zwężenia uzyskuje się w badaniu angiograficznym. Do badania są kwalifikowani pacjenci ze zwężeniem przynajmniej jednej tętnicy nerkowej o 60–80%, gdy powoduje ono obniżenie ciśnienia skurczowego przynajmniej o 20 mm Hg (mierzone cewnikiem nie większym niż 4Fr) oraz pacjenci ze zwężeniem 80–100%, gdy dodatkowo nie spełniają licznych kryteriów wykluczających.

Pacjenci w grupie leczonej farmakologicznie przyjmują leki z grupy antagonistów receptora aldosteronu oraz inhibitorów ACE. Przewidując, że terapia będzie głównie wielolekowa, w badaniu opracowano schemat wprowadzania kolejnych grup leków, aż do osiągnięcia

docelowego poziomu ciśnienia ( $\leq 135/85$  mm Hg oraz  $\leq 130/85$  mm Hg u chorych na cukrzycę i osób z proteinurią). W sytuacji wzrostu stężenia kreatyniny stosowane są inne leki przeciwnadciśnieniowe. Osobom leczonym rewaskularyzacyjnie są zakładane stenty *Genesis* (Cordis) z zastosowaniem w miarę możliwości systemów nefroprotekcji *Angioguard* RX. Badanie ma się zakończyć w 2014 roku, a wyniki mają być opublikowane w 2015 roku [73]. Powinny one pomóc w odpowiedzi na pytanie, czy leczenie rewaskularyzacyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniża częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz nerkowych. Tym samym ma umożliwić ostateczne ustalenie, czy takie leczenie oraz diagnostyka RAS są uzasadnione. Dodatkowo badanie dostarczy danych o wpływie rewaskularyzacji na zapobieganie niewydolności nerek oraz skuteczność leczenia farmakologicznego w tej grupie pacjentów.

Kolejnym trwającym prospektywnym badaniem wieloośrodkowym, w którym jest analizowany wpływ angioplastyki z zastosowaniem stentu na funkcję nerki u osób ze zwężeniem co najmniej 70-procentowym, był projekt RADAR [74]. Badanie to przerwano w 2012 roku z powodu problemów z rekrutacją pacjentów. Od 2009 roku zakwalifikowano do niego 67 osób w 12 ośrodkach. Wstępne wnioski wyciągnięte z analizy zebranych danych są obiecujące, lecz nie zostały dotychczas opublikowane [75].

### **Techniczne nowości w leczeniu wewnątrznaczyniowym Stenty powlekanie lekiem**

Skuteczność stosowania stentów powlekanych lekiem (DES, *drug eluting stent*) nie została dotychczas udowodniona. W jedynym przeprowadzonym dotychczas badaniu GREAT zmniejszenie liczby restenoz wewnątrz stentów nie było istotne statystycznie ze względu na małą moc badania [76]. Biorąc pod uwagę brak danych klinicznych i wysoki koszt zabiegu, nie zaleca się powszechnego stosowania DES [9].

### **Filtry zapobiegające dystalnej embolizacji**

Podczas zabiegu może dojść do oderwania się fragmentów blaszek miażdżycowych, które — przemieszczając się z prądem krwi — doprowadzają do zamknięcia dystalnych naczyń w nerce. W jednym badaniu prospektywnym porównano stosowanie stentowania, stentowania z protekcją, stentowania z blokerem GP IIb/IIIa (abciximab) oraz stentowania z protekcją oraz abciximabem

jednocześnie. Jedynie ostatnie połączenie przyniosło poprawę wyniku i wzrost GFR z 52 ml/min do 60 ml/min. Skuteczność takiego połączenia może być spowodowana wyłapaniem większych fragmentów zatorowych przez filtr, zaś negatywny efekt mniejszych fragmentów mógł zostać zniwelowany przez abciximab [8].

Badanie CORAL może dostarczyć dodatkowych danych na temat urządzeń służących do dystalnej protekcji, gdyż część pacjentów ma zostać przeanalizowana pod tym kątem [72].

### **Wpływ leczenia rewaskularyzacyjnego na funkcję nerek u pacjentów z RAS**

Angioplastyka z zastosowaniem stentu powoduje poprawę napływu krwi oraz wzrost kłębuszkowego ciśnienia filtracyjnego (GFR) i tym samym powinna poprawiać funkcję nerek. Skutek ten nie został jednak stwierdzony w przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych. Powodem może być fakt, że czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, wywołują zmiany zarówno w układzie sercowo-naczyniowym, jak i w mięszu nerek. W związku z tym leczenie zmian w dużych tętnicach nerkowych może nie poprawiać funkcji nerek, gdyż nie wpływa na zmiany mikroangiopatyczne. W opisanym wyżej badaniu ASTRAL czynność nerek u pacjentów po leczeniu wewnątrznacyniowym i farmakologicznym była porównywalna, jednak błędy w badaniu wpływały niekorzystnie na wynik leczenia rewaskularyzacyjnego. W jednym z badań stwierdzono poprawę funkcji nerek po angioplastyce w wybranych grupach pacjentów, na przykład z przewlekłą niewydolnością nerek 4. i 5. stopnia [77]. Wyniki niezakończonych dotychczas badań RAVE, RADAR, NITER i CORAL mogą dać odpowiedź na pytanie o wpływ leczenia wewnątrznacyniowego na funkcję nerki.

### **Miejsce leczenia wewnątrznacyniowego w postępowaniu z pacjentami z RAS**

Mimo braku pewnych dowodów na skuteczność leczenia wewnątrznacyniowego wydaje się, że może być ono skuteczne w pewnych grupach pacjentów.

Szybko rozwijający się obrzęk płuc niezwiązany z ostrym zespołem wieńcowym oraz CHF są prawdopodobnie najbardziej akceptowalnymi wskazaniami do leczenia rewaskularyzacyjnego [78]. Zważywszy na patofizjologię FPE, można przypuszczać, że istnieje duże prawdopodobieństwo skuteczności angioplastyki. W badaniu przeprowadzonym przez van der Berg i wsp. [36]

liczba epizodów FPE oraz stopień ciężkości CHF u pacjentów z RAS uległy poprawie. Częstość występowania FPE jest jednak mała, a jakość dowodów — słaba [36]. W wytycznych ACC/AHA zalecenie stosowania angioplastyki w opisanych wyżej grupach pacjentów zaliczono do I klasy rekomendacji, lecz te wytyczne także opierają się na małej liczbie niewielkich badań klinicznych. Pacjenci z szybko rozwijającym się obrzękiem płuc lub CHF oraz współistniejącym RAS zostali najprawdopodobniej wykluczeni z badania ASTRAL ze względu na fakt, że istniało duże prawdopodobieństwo skuteczności zabiegu.

Angioplastyka ze stentowaniem może przynieść korzyści pacjentom z nefropatią niedokrwienną. Funkcja nerek po leczeniu wewnątrznacyniowym poprawia się u około 25% chorych, u około 50% jest stabilna, a w pozostałej części przypadków dochodzi do jej pogorszenia [20]. Najprawdopodobniej leczenie wewnątrznacyniowe przynosi najwięcej korzyści u pacjentów z szybko pogarszającą się funkcją nerek [79, 80]. Angioplastyka ze stentowaniem powinna być rozważona u osób z nefropatią niedokrwienną bez współistniejącej choroby miąższowej nerek. Obecność tej choroby niesie wysokie ryzyko pogorszenia funkcji nerek po angioplastyce, dlatego w takim przypadku sugeruje się leczenie farmakologiczne [20].

Kolejnymi wskazaniami do wewnątrznacyniowego leczenia istotnego hemodynamicznie RAS są odporne lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz brak tolerancji na leki obniżające ciśnienie.

### **PODSUMOWANIE**

Postępowanie u pacjentów z RAS ulega ciągłym zmianom. Diagnostyka zwężeń w tętnicach nerkowych powinna być prowadzona, gdyż obecność RAS wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności, a tym samym wymaga intensywnego postępowania leczniczego. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań, mimo ich wad, wskazują, że leczenie farmakologiczne powinno być leczeniem z wyboru. W porównaniu do niego leczenie rewaskularyzacyjne nie przynosi znaczących korzyści dając wyższy odsetek powikłań (przy czym leczenie chirurgiczne cechuje się większą liczbą powikłań od leczenia wewnątrznacyniowego). Leczenie wewnątrznacyniowe może jednak przynieść efekty w wybranych grupach pacjentów. Wyniki wciąż trwających badań z pewnością dostarczą nowych danych i być może ostatecznie rozstrzygną pozycję angioplastyki i stentowania w leczeniu zwężeń tętnic nerkowych.



## PIŚMIENICTWO

1. Farrington K., Udayaraj U., Gilg J., Feehally J. UK Renal Registry 11th Annual Report (December 2008): Chapter 3 ESRD incident rates in 2007 in the UK: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin. Pract.* 2009; 111 (supl. 1): c13–c41.
2. Rundback J.H., Sacks D., Kent K.C. i wsp. American Heart Association. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical. *Circulation* 2002; 106: 1572–1585.
3. Hansen K.J., Tribble R.W., Reavis S.W. i wsp. Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. *J. Vasc. Surg.* 1990; 12: 227–236.
4. Hoffmann U., Edwards J.M., Carter S. i wsp. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1991; 39: 1232–1239.
5. Fommei E., Ghione S., Hilson A.J.W. i wsp. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. *Eur. J. Nucl. Med.* 1993; 20: 617–623.
6. Mann S.J., Pickering T.G., Sos T.A. i wsp. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am. J. Med.* 1991; 90: 30–40.
7. Khosla S., Kunjummen B., Manda R. i wsp. Prevalence of renal artery stenosis requiring revascularization in patients initially referred for coronary angiography. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003; 58: 400–403.
8. Ritchie J., Chrysochou C., Kalra P. Contemporary management of atherosclerotic renovascular disease: before and after ASTRALnep. *Nephrology* 2011; 16: 457–467.
9. Baumgartner I., Lerman I.O. Renovascular hypertension: screening and modern management. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1590–1598.
10. Kaatee R., Beek F.J., Verschuyt E.J. i wsp. Atherosclerotic renal artery stenosis: ostial or truncal? *Radiology* 1996; 199: 637–640.
11. Hansen K.J., Edwards M.S., Craven T.E. i wsp. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36: 443–451.
12. Borgel J., Springer S., Ghafoor J. i wsp. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence. *Clin. Res. Cardiol.* 2010; 99: 499–506.
13. Buller C.E., Nogareda J.G., Ramanathan K. i wsp. The profile of cardiac patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1606–1613.
14. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F. i wsp. Studies on experimental hypertension; production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 1934; 59: 347–379.
15. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. i wsp. Emerging role of angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–2069.
16. Losito A., Fagugli R.M., Zampi I. i wsp. Comparison of target organ damage in renovascular and essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 1062–1067.
17. Petersson M.J., Rundqvist B., Johansson M. i wsp. Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1181–1187.
18. Korner P.I. Cardiovascular hypertrophy and hypertension: causes and consequences. *Blood Press. Suppl.* 1995; 2: 6–16.
19. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. i wsp. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1954–1962.
20. Meier P. Atherosclerotic renal artery stenosis: update on management strategies. *Curr. Opin. Cardiol.* 2011; 26: 463–471.
21. Johansson M., Herlitz H., Jensen G. i wsp. Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1743–1750.
22. Crowley J.J., Santos R.M., Peter R.H. i wsp. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am. Heart J.* 1998; 136: 913–918.
23. Guzman R.P., Zierler R.E., Isaacson J.A., Bergelin R.O., Strandness D.E. Jr. Renal atrophy and arterial stenosis. A prospective study with duplex ultrasound. *Hypertension* 1994; 23: 346–350.
24. Textor S.C. Pathophysiology of renal failure in renovascular disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 642–651.
25. Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52: 11–34.
26. Dean R.H., Kieffer R.W., Smith B.M. i wsp. Renovascular hypertension: anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch. Surg.* 1981; 116: 1408–1415.
27. Harding M.B., Smith L.R., Himmelstein S.I. i wsp. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2: 1608–1616.
28. Mailloux L.U., Napolitano B., Bellucci A.G. i wsp. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 622–629.
29. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J. i wsp. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 629–636.
30. Edwards M.S., Craven T.E., Burke G.L., Dean R.H., Hansen K.J. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 207–213.
31. Conlon P.J., Little M.A., Pieper K., Mark D.B. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int.* 2001; 60: 1490–1497.
32. Kannel W.B., Doyle J.T., McNamara P.M. i wsp. Precursors of sudden death: factors related to incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 51: 606–613.
33. Meissner M.D., Wilson A.R., Jessup M. Renal artery stenosis in heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 1307–1308.
34. Messerli F.H., Staessen J.A., Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAS blockade. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2205–2208.
35. Messerli F.H., Bangalore S., Makani H. i wsp. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2231–2235.
36. van den Berg D., Deinum J., Postma C.T., van der Wilt G., Riksen N. The efficacy of renal angioplasty in patients with renal artery stenosis and flash oedema or congestive heart failure: a systematic review. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 773–781.
37. Meier P., Rossert J., Plouin P.F., Burnier M. Atherosclerotic renovascular. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1002–1006.
38. Iglesias J.I., Hamburger R.J., Feldman L. i wsp. The natural history of incidental renal artery stenosis in patients with aortoiliac vascular disease. *Am. J. Med.* 2000; 109: 642–647.
39. Rossi G.P., Rossi A., Zanin L. i wsp. Excess prevalence of extracranial carotid artery lesions in renovascular hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 8–15.
40. Uzu T., Inoue T., Fujii T. i wsp. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 733–738.
41. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. i wsp. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society

- Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: 463e–654e.
42. Grenier N., Trillaud H., Combe C. i wsp. Diagnosis of renovascular hypertension: feasibility of captopril-sensitized dynamic MR imaging and comparison with captopril scintigraphy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996; 166: 835–843.
  43. Seddon M., Saw J. Atherosclerotic renal artery stenosis: review of pathophysiology, clinical trial evidence, and management strategies. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 468–480.
  44. Drieghe B., Madaric J., Sarno G. i wsp. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 517–524.
  45. De Bruyne B., Manoharan G., Pijls N.H. i wsp. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1851–1855.
  46. Colyer W., Cooper C., Burket M., Thomas W. Utility of a 0.014" pressure-sensing guidewire to assess renal artery translesional systolic pressure gradients. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003; 59: 372–377.
  47. Mitchell A.M., Jones A.E., Tumlin J.A., Kline J.A. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 4–9.
  48. Zhang H.L., Sos T.A., Winchester P.A., Gao J., Prince M.R. Renal artery stenosis: imaging options, pitfalls, and concerns. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 52: 209–219.
  49. Glockner J.F., Vrtiska T.J. Renal MR and CT angiography: current concepts. *Abdom. Imaging* 2007; 32: 407–420.
  50. Chrysochou C., Cheung C., Buckley D.L., Kalra P.A. Prediction of renal functional outcome after revascularization with magnetic resonance imaging in atherosclerotic renovascular disease [abstract]. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 526A.
  51. Peixoto A.J., Ditchel L.M., Santos S.F. Management of atherosclerotic renal artery stenosis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8: 1317–1324.
  52. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
  53. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
  54. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. 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.
  55. Textor S.C. ACE inhibitors in renovascular hypertension. *Cardiovasc. Drugs* 1990; 4: 229–235.
  56. Hackam D.G., Spence J.D., Garg A.X., Textor S.C. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 998–1003.
  57. Chade A.R., Zhu X., Lavi R. i wsp. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental. *Circulation* 2009; 119: 547–557.
  58. Chade A.R., Zhu X.Y., Grande J.P. i wsp. Simvastatin abates development of renal fibrosis in experimental renovascular disease. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1651–1660.
  59. Chade A.R., Zhu X.Y., Krier J.D. i wsp. Endothelial progenitor cells homing and renal repair in experimental renovascular disease. *Stem Cells* 2010; 28: 1039–1047.
  60. van de Ven P.J., Kaatee R., Beutler J.J. i wsp. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 282–286.
  61. Weibull H., Gergquist D., Bergentz S.E. i wsp. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J. Vasc. Surg.* 1993; 18: 841–850.
  62. Leertouwer T.C., Gussenhoven E.J., Bosch J.L. i wsp. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000; 216: 78–85.
  63. Goncalves J.A., Amorim J.E., Soares Neto M.M., Ribeiro A.B., Lima V.C. Clinical efficacy of percutaneous renal revascularization with stent placement in atherosclerotic renovascular disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 88: 85–90.
  64. Safian R.D., Textor S.C. Renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 431–442.
  65. Plouin P.F., Chatellier G., Darne B., Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; 31: 823–829.
  66. Webster J., Marshall F., Abdalla M. i wsp. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 329–335.
  67. van Jaarsveld B.C., Krijnen P., Pieterman H. i wsp. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1007–1014.
  68. Bax L., Woittiez A.J., Kouwenberg H.J. i wsp. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 840–848, W150–W151.
  69. Wheatley K., Ives N., Gray R. i wsp. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1953–1962.
  70. White C.J. Kiss my astral: one seriously flawed study of renal stenting after another. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010; 75: 305–307.
  71. Rocha-Singh K., Jaff M.R., Rosenfield K.; ASPIRE 2 Investigators. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 776–783.
  72. Cooper C.J., Murphy T.P., Matsumoto A. i wsp. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am. Heart J.* 2006; 152: 59–66.
  73. Downes M. Renal artery interventions: what you need to know. Cirse, Lizbona 2012.
  74. Schwarzwald U., Hauk M., Zeller T. RADAR: a randomized, multicentre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009; 10: 60–64.
  75. Zeller T. Featured research: the RADAR study — insights from a prematurely stopped trial. LINC, Lipsk 2013.
  76. Zahringer M., Sapoval M., Pattynama P.M. i wsp. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GREAT Trial): angiographic follow-up after 6 months and clinical outcome up to 2 years. *J. Endovasc. Ther.* 2007; 14: 460–468.
  77. Kalra P.A., Chrysochou C., Green D. i wsp. The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010; 75: 1–10.
  78. Chrysochou C., Sinha S., Chalmers N. i wsp. Anuric acute renal failure and pulmonary oedema: a case for urgent action. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132: e31–e33.
  79. Dichtel L.E., Gurevich D., Rifkin B. i wsp. Renal artery revascularization in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: conservative management versus renal artery stenting. *Clin. Nephrol.* 2010; 74: 113–122.
  80. Muray S., Martin M., Amoedo M.L. i wsp. Rapid decline in renal function reflects reversibility and predicts the outcome after angioplasty in renal artery stenosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 60–66.