

Postępowanie w miażdżycowym zwężeniu tętnicy nerkowej — angioplastyka czy leczenie zachowawcze?

Therapeutic management of atherosclerotic renal artery stenosis — angioplasty or conservative treatment?

Summary

Atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) is an important and common clinical manifestation of systemic atherosclerosis. The clinical implications of ARAS include arterial hypertension, irreversible impairment of renal function and recurrent flash pulmonary edema. The aim of this article is to discuss: 1) the efficiency of two principal therapeutic approaches in ARAS — renal artery revascularization and pharmacological (conservative) treatment; 2) clinical evaluation of patients with ARAS; 3) factors that are important in the choice of optimal treatment.

key words: atherosclerotic renal artery stenosis, renovascular hypertension, ischemic nephropathy, therapeutic management, revascularization, conservative treatment
Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 6, pages 473–482.

Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej (ARAS, *atherosclerotic renal artery stenosis*) stanowi istotny objaw ogólnoustrojowego procesu aterosklerozy. Ocenia się, że ARAS może dotyczyć około 1–5% populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, należy więc do najczęstszych postaci wtórnego nadciśnienia o potencjalnie usuwalnej przyczynie [1, 2]. Istnieje rów-

nież znamienny związek między ARAS a rozwojem nefropatii niedokrwiennej, która u niektórych pacjentów prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek.

Złożoność problemu, ujawniająca się różnorodnymi objawami klinicznymi ARAS oraz częstym współistnieniem poważnych chorób towarzyszących, powoduje, że postępowanie i wybór optymalnej terapii u dużej części chorych z rozpoznaniem ARAS rodzi wiele wątpliwości. Nie dziwi więc ciągle pojawianie się znaczącej liczby publikacji w renomowanych czasopismach hipertensjologicznych, kardiologicznych, nefrologicznych, radiologicznych i chirurgicznych, poruszających zagadnienie ARAS. Autorzy, analizując te same badania, nierzadko wyciągają krańcowo odmienne wnioski. Główna granica sporu spoczywa przede wszystkim na wyborze postępowania zachowawczego lub rewaskularyzacji jako preferowanej terapii ARAS [3–6].

Ze względu na istotność kliniczną zagadnienia w tym artykule zostanie przedstawiony aktualny stan wiedzy na temat przebiegu oraz implikacji klinicznych ARAS, wyboru właściwego postępowania terapeutycznego oraz jego wpływu na przebieg choroby i rokowanie.

Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej — patogeneza

Miażdżycy, która rozwija się w obrębie tętnic nerkowych, najczęściej lokalizuje się w początkowym odcinku naczynia (ujście, ostium) i stanowi przedłużenie zmian rozpoczynających się w aorcie. U nie-

Adres do korespondencji: lek. Łukasz Stryczyński
Kliniki Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych UM
w Poznaniu, SPSK nr 1
ul. Długa 1, 61–848 Poznań
e-mail: lukasstr@mediclub.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

których chorych ARAS może także dotyczyć pozostałych odcinków tętnicy, w tym gałęzi wewnątrznerkowych. Niewielkie ograniczenie pola przekroju światła naczynia nie wiąże się z negatywnymi skutkami hemodynamicznymi. Za znamienne zwężenie tętnicy nerkowej, a więc takie, które wiąże się ze spadkiem przepływu krwi przez naczynie, uważa się zmiany przekraczające 60–70% średnicy naczynia. Istotność hemodynamiczną zwężenia można ocenić, umieszczając przed zwężeniem i za nim cewnik wewnątrznaczyniowy monitorujący ciśnienie tętnicze — spadek ciśnienia skurczowego o najmniej 20 mm Hg jest uważany za istotny. Ta metoda stosowana jest na przykład w kwalifikacji do badania *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions* (CORAL) w przypadku zwężeń nieprzekraczających 80% [7, 8]. Większe zwężenia zawsze są uważane za istotne i nie wymagają weryfikacji. Charakter zmian można także ocenić, analizując spektrum przepływu w tętnicy nerkowej w miejscu i poza miejscem zwężenia w badaniu Doppler duplex. Zazwyczaj ARAS, które przekraczają 60%, powodują zauważalne zmiany przepływu (istotny wzrost maksymalnej prędkości skurczowej) w miejscu zwężenia, a zmiany przekraczające 80% powodują widoczne upośledzenie przepływu wewnątrznerkowego (m.in. pomiary Acc oraz AcT — bezwzględnej wartości przyspieszenia oraz czasu przyspieszenia).

Upośledzenie perfuzji nerki przez ARAS może być przyczyną nadciśnienia tętniczego w mechanizmie aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) [9]. Wzrost aktywności układu RAA ma na celu przeciwdziałanie spadkowi filtracji w niedokrwionej nerce, jednak skutki tego są ogólnoustrojowe. Angiotensyna II silnie zwęża tętnicze łożysko naczyniowe, powodując wzrost oporu obwodowego. Równocześnie dochodzi do pobudzenia aktywności układu współczulnego i zwiększenia wydzielania między innymi aldosteronu, katecholamin i wazopresyny. Efekt zwiększonego wchłaniania sodu w nerkach jest potęgowany przez działanie aldosteronu. Nieskompensowany wzrost wolemii wywołany tym działaniem może się objawiać przez niewyjaśnione epizody zastoinowej niewydolności serca, włącznie z nawracającymi obrzękami płuc. Ta sytuacja ma miejsce szczególnie wtedy, gdy występuje obustronne ARAS.

Obecność istotnego ARAS powoduje postępujące upośledzenie funkcji nerki i rozwój nefropatii niedokrwiennej [10]. W badaniach obrazowych ujawnia się stopniowe zmniejszanie się wymiaru nerki i rosnącą różnicę wielkości między nerkami. Atrofia postępuje szczególnie gwałtownie przy całkowitej okluzji tętnicy nerkowej, jednak nawet niecałkowite zaję-

cie naczynia powoduje zanik miąższu nerkowego. Proces ten nie jest w pełni spowodowany martwicą komórek tworzących nefrony w prostym mechanizmie niedoboru tlenu [11]. Większość krwi doprowadzanej przez tętnicę nerkową to krew potrzebna do zachowania właściwej filtracji, a mniej niż 10% tlenu dostarczanej przez nią jest niezbędne dla zachowania prawidłowego metabolizmu tkanki nerkowej. Wykazano jednak, że aktywowany przez niedokrwienie układ RAA przyczynia się do indukcji apoptozy. Co ważne, zmiany dotyczą także drugą nerkę, gdzie stopniowo dochodzi do w większości nieodwracalnych procesów szkliwienia oraz przerostu tkanki łącznej. W przypadku zmian obustronnych procesy te nabierają tempa.

To współwystępowanie zmian o komponentie odwracalnej oraz nieodwracalnej, będących skutkiem ARAS oraz zmian zależnych od współistniejących sytuacji klinicznych, jest istotnym elementem utrudniającym przewidywanie u konkretnego chorego efektów zaplanowanej terapii.

Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej — częstość występowania

Wyniki badań populacyjnych Hansena i wsp. z użyciem techniki doplerowskiej wykazały częstość występowania istotnego zwężenia tętnicy nerkowej u osób powyżej 65 roku życia — około 6,8% [12]. W wyselekcjonowanej grupie osób poddawanych zabiegom cewnikowania aorty z powodu podejrzenia choroby wieńcowej czy naczyń obwodowych częstość ARAS była jeszcze większa i sięgała nawet 34% badanych (Conlon i wsp. [13]), z czego więcej niż 1/3 przypadków stanowiły zwężenia istotne (> 50%). Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej nierzadko dotyczy jednocześnie obu tętnic. Występuje głównie u osób przekraczających 50 rok życia. Rzadko stanowi izolowany objaw procesu miażdżycowego. W przypadku ARAS szczególnie często obserwuje się współistnienie choroby naczyń obwodowych (PAD), wieńcowych (CAD, *coronary artery disease*) czy domózgowych.

Obecność ARAS stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy u chorych z CAD i to niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego oraz skuteczności leczenia interwencyjnego CAD. Chorzy z ARAS stanowią grupę najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego z uwagi na częste współistnienie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, nikotynizmu upośledzonej funkcji nerek oraz niewydolności serca. Analiza tych badań przynosi także ważne informacje, że nie istnieje stuprocentowa korelacja

między istotnym ARAS a nadciśnieniem tętniczym oraz upośledzoną funkcją nerek. Istotne ARAS bywają wykrywane przypadkowo, przy okazji wykonywania innych badań naczyniowych, na przykład koronarografii, u osób bez rozpoznanego nadciśnienia tętniczego oraz z prawidłowymi wartościami kreatyniny.

Przebieg naturalny i implikacje kliniczne miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej

Zainteresowanie zwężeniem tętnicy nerkowej, jako przyczyną nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, zawdzięczamy pionierskim pracom Goldblatta i wsp. w 1934 roku [14]. Pierwsze dane dotyczące częstości występowania i naturalnego przebiegu choroby pochodziły z badań pośmiertnych oraz badań naczyniowych u wyselekcjonowanych grup chorych. Obserwacje te ujawniły wysokie prawdopodobieństwo progresji zmian w tętnicach nerkowych. W seryjnie wykonywanych badaniach arteriograficznych w obserwacji odległej progresję choroby obserwowano u 36–53% chorych [15]. W badaniu Tollefson i Ernst w obserwacji 7-letniej progresja do całkowitej niedrożności wystąpiła u 9% badanych, wyłącznie u tych chorych z ARAS, u których początkowe zwężenie przekraczało 80% [16].

W nowszych badaniach prospektywnych z wykorzystaniem obrazowania USG Doppler duplex (Caps) w obserwacji 3-letniej (śr. 33 miesiące) progresję zwężenia na podstawie kryteriów hemodynamicznych zdiagnozowano w 31% badanych tętnic nerkowych. Ryzyko było tym większe, im większe było zaawansowanie początkowe ARAS i wahało się od 18% dla tętnic ocenianych pierwotnie jako prawidłowe, 28% dla ARAS < 60% oraz 49% dla ARAS ≥ 60%. Tylko w 3% (9/295) badanych tętnic nerkowych choroba prowadziła do niedrożności naczynia. Co ważne, nigdy nie obserwowano nagłego zamknięcia w przypadku ARAS < 60%, okluzję zawsze poprzedzała progresja do ARAS > 60%. W analizie czynników wpływających na postęp zwężenia wykazano istotny wpływ podwyższonych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, cukrzycy, ARAS > 60% w którejkolwiek z tętnic nerkowych [17].

Są to obserwacje o bardzo dużej implikacji klinicznej — nieistotnie hemodynamicznie ARAS wymagają kontroli odległej, a progresję zmian można monitorować za pomocą badań nieinwazyjnych, jak Doppler duplex tętnic nerkowych. Nawet w przypadku stwierdzenia dużego zwężenia do zamknięcia naczynia dochodzi stosunkowo rzadko.

Skutkiem ARAS jest upośledzenie ukrwienia nerki zaopatrywanej przez zwężoną tętnicę, co może prowadzić do rozwoju nefropatii niedokrwiennej i stopniowego zaniku (atrofii) nerki [18]. W przypadku stopniowego pogarszania funkcji nerek może się rozwinąć ich schyłkowa niewydolność. W obserwacji 6-letniej Wollenweber i wsp. donosili, że u 27% chorych z istotnym RAS doszło do progresji niewydolności nerek i konieczności dializoterapii [19]. Ocenia się, że nawet u 8–17% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe [20]. Istnieją także doniesienia, że wykonanie rewaskularyzacji u chorych na niewydolność nerek może spowodować, że chorzy ci nie będą wymagali dalszych dializ.

Kliniczne podejrzenie istotnego RAS nasuwają również nawracające obrzęki płuc, zaostrzenia niewydolności serca niewyjaśnionego pochodzenia oraz oporna na leczenie niestabilna dławica piersiowa. Przy rozpoznaniu tych sytuacji klinicznych należy się zastanowić, czy nie współistnieją u tych chorych istotne (obustronne) ARAS. Przesłanki kliniczne sugerujące obecność miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej ujęto w tabeli I.

Postępowanie z chorymi ze zwężeniem tętnicy nerkowej

Mając na uwadze patofizjologiczny ciąg zmian wywołanych ARAS i oceniając postępowanie terapeutyczne, należy się odnieść w ich ocenie do wpływu na dalsze losy pacjenta. Powszechnie zaakceptowanymi celami leczniczymi są: normalizacja lub poprawa kontroli ciśnienia tętniczego, stabilizacja lub poprawa czynności wydalniczej nerek, zahamowanie progresji choroby i poprawa rokowania odległego. Dążąc do osiągnięcia tych celów, należy wdrożyć odpowiednie leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne. Wybrana grupa chorych skorzysta na zabiegu rewaskularyzacji. O ile jednak u chorych poddawanych zabiegom inwazyjnym z powodu dysplazji włóknisto-mięśniowej można oczekiwać wyleczenia, w przypadku zmian o charakterze miażdżycowym pełne wyleczenie jest rzadkie i nie zwalnia na ogół z farmakoterapii. Dyskusja, która trwa obecnie, dotyczy sposobów indywidualizacji planu terapeutycznego pacjenta z ARAS, a nie zdecydowanej przewagi jednej metody nad drugą.

Do zabiegów rewaskularyzacyjnych należą: przezskórna angioplastyka balonowa, wprowadzenie stentu do poszerzanego naczynia oraz korekcja chirurgiczna wady.

Tabela I. Przesłanki kliniczne sugerujące obecność miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej
Table I. Clinical clues to the diagnosis of atherosclerotic renal artery stenosis

Wywiad	Nagły początek nadciśnienia tętniczego (zwykle > 50 rż. dla ARAS) — ciężki przebieg — oporność na leczenie hipotensyjne Nadciśnienie tętnicze złośliwe Rozwój niewydolności nerek po podaniu inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II Postępująca niewydolność nerek o niewyjaśnionej etiologii Nawracające obrzęki płuc Negatywny wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego Palenie tytoniu
Badanie przedmiotowe	Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego Szmer naczyniowy w nadbrzuszu lub śródbrzuszu Współistnienie zmian miażdżycowych w innym łożysku naczyniowym Zaawansowane zmiany naczyniowe na dnie oka
Podstawowe badania laboratoryjne	Potas w surowicy — zwykle obniżony lub przy dolnej granicy normy Możliwość podwyższonego stężenia kreatyniny w osoczu (↓ eGFR) Możliwy umiarkowany białkomocz (0,5–2,0 g/24 h)

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — oszacowane przesączanie kłębuszkowe

Angioplastyka przezskórna

Zabiegi wewnątrznacyniowe w zdecydowanej większości zastąpiły chirurgiczne metody ARAS. Technika, której historia liczy sobie już 30 lat, cały czas jest udoskonalana. Początkowo było dostępne tylko balonowe poszerzenie zwężenia. Metoda ta jest wciąż metodą z wyboru w przypadku zmian o charakterze dysplazji włóknisto-mięśniowej, jednak przy zwężeniach miażdżycowych obserwacja odległa wykazuje duże ryzyko nawrotu zwężenia. Wprowadzenie do użycia stentów metalowych istotnie zmniejszyło częstość nawrotów oraz restenoz. Zabieg technicznie przypomina zabieg koronaroplastyki i przeprowadza się go preferencyjnie z dostępu przez prawą tętnicę udową. Stosowany sprzęt umożliwia także dotarcie do zmienionych tętnic nerkowych z dostępu naczyniowego z wykorzystaniem układu tętniczego kończyny górnej. Podczas angioplastyki istnieje możliwość zastosowania zestawów protekcyjnych, podobnych do wykorzystywanych przy angioplastyce tętnic szyjnych. Mają one na celu zatrzymanie odrywających się fragmentów blaszki miażdżycowej, w ten sposób eliminując lub zmniejszając ryzyko pogorszenia funkcji nerek w wyniku zatorów cholesterolowych.

Ciągły postęp techniczny i udoskonalane schematy przygotowania pacjenta do zabiegu, a także coraz skuteczniejsza farmakoterapia powodują duże trudności

w wyciąganiu ostatecznych wniosków dotyczących określonego postępowania terapeutycznego. Informacje uzyskane jeszcze 10 lat temu na temat skuteczności angioplastyki, gdy stenty nie były tak powszechne w użyciu, będzie trudno porównać z wynikami aktualnie trwających badań klinicznych, w protokołach których znajdziemy odzwierciedlenie postępu technicznego oraz obecnego stanu wiedzy na temat farmakoterapii w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Aktualnie osoby zainteresowane zagadnieniem ARAS prawdopodobnie czekają na rezultaty badania CORAL, w którym w ramieniu leczonym angioplastyką wykorzystuje się stenty wraz z systemem protekcyjnym. Wspomniane badanie, przeprowadzane w Stanach Zjednoczonych, ma na celu w sposób prospektywny i randomizowany porównać skutki odległe leczenia zachowawczego z angioplastyką u chorych z ARAS [8]. Podobne prospektywne badanie trwa również w Wielkiej Brytanii (ASTRAL, *Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions*) [21].

Zabiegi wewnątrznacyniowe na tętnicach nerkowych są dość bezpieczne, a częstość poważnych powikłań nie przekracza 3% [22]. Stosunkowo częstym powikłaniem jest krwiak lub tętniak w miejscu wkłucia donaczyniowego. Istotnym powikłaniem mającym wpływ na ocenę skuteczności zabiegu i rokowanie odległe jest upośledzenie funkcji nerek wywołane nefrotoksycznym działaniem środków kontrastowych oraz zatorami cholesterolowymi.

Warunkiem wymaganym do przeprowadzenia angioplastyki jest wykrycie ARAS obejmującego co najmniej 70% pola powierzchni naczynia. Zmiany miażdżycowe najczęściej dotyczą początkowych 1–2 cm tętnicy nerkowej i wymagają zaopatrzenia stentem. Sama angioplastyka balonowa zapewnia sukces techniczny (pozostawienie resztkowego zwężenia nieprzekraczającego 20–30%) około 50% przypadków. W połowie z tych należy oczekiwać jednak nawrotu zwężenia. Użycie stentów powoduje, że u prawie wszystkich chorych obserwuje się sukces techniczny zabiegu [23]. U około 1/4 chorych z ARAS następuje normalizacja ciśnienia tętniczego, natomiast u połowy poprawa kontroli ciśnienia. Poprawę funkcji obserwuje się u 30–40% chorych, u 50% nie uzyskuje się jej, a u 10–15% może dojść nawet do pogorszenia [24–26]. Częstość restenoz nie przekracza 20% wszystkich angioplastyk z implantacją stentu, przy czym istnieje odwrotna korelacja między średnicą naczynia a ryzykiem nawrotu zwężenia [27]. W pracy Ledermana i wsp. ryzyko istotnej restenozy w tętnicy małych rozmiarów (średnicy < 4,5 mm) była ponad 5 razy większa niż w dużej tętnicy (średnicy > 6 mm) (36% vs. 6,5%) [28]. Aby ocenić ewentualną restenozę, stosuje się badanie doppler duplex. Czas ujawnienia się restenozy to zwykle pierwsze 6 miesięcy od zabiegu angioplastyki, jednak i później może dojść do nawrotu zwężenia w wyniku rozrostu błony wewnętrznej lub postępu procesu miażdżycowego. W celu ponownego przywrócenia prawidłowej wielkości światła naczynia stosuje się: angioplastykę balonową, wszczepienie kolejnego stentu metalowego, brachyterapię czy wszczepienie stentów powlekanych lekami antyproliferacyjnymi [29]. Stenty powlekane sirolimusem lub paklitakselem nie stosuje się rutynowo przy angioplastyce tętnic nerkowych, głównie ze względu na fakt, że nie są powszechnie dostępne na rynku w rozmiarach typowych dla tętnic nerkowych. Ich stosowanie wiąże się z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka restenozy. W badaniu GREAT, w którym porównywano stenty metalowe ze stali oraz uwalniające sirolimus w obserwacji półrocznej, konieczność reinterwencji wynosiła 7,7% w grupie stentów metalowych oraz 1,9% w drugiej grupie [30]. Stenty powlekane można stosować przy interwencjach na tętnicach nerkowych o małym rozmiarze oraz w przypadku tętnic nerkowych dodatkowych, w których ryzyko restenozy sięga nawet 40%.

Po zabiegu angioplastyki zaleca się bezterminowe przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego oraz klopidogrelu lub tiklopidyny przez 4–6 tygodni od wszczepienia stentu metalowego.

Chirurgiczny zabieg rewaskularyzacji tętnicy nerkowej

Nie ma przewagi leczenia operacyjnego nad leczeniem wewnątrznaczyniowym [31], a ze względu na wyższe ogólne ryzyko powikłań obecne wskazania do leczenia chirurgicznego są ograniczone. Obejmują one brak możliwości technicznego wykonania angioplastyki u chorych z istotnym ARAS ze względu na anatomię tętnicy lub rozległość zmian oraz gdy wykonuje się jednocześnie zabieg rekonstrukcji aorty brzusznej. Najczęściej stosowane zespolenia to aortalno-nerkowe, rzadziej — wątrobowo-nerkowe (po stronie prawej) oraz śledzionowo-nerkowe (po stronie lewej).

Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne jest podstawą każdej strategii zachowawczej w przypadku ARAS, stanowi także uzupełnienie zabiegu rewaskularyzującego.

Przy wyborze optymalnej terapii u chorych z ARAS należy mieć na uwadze następujące cele: utrzymanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego, zachowanie ogólnej funkcji nerek, zapobieganie nefropatii niedokrwiennej, hamowanie progresji ARAS, poprawienie rokowania odległego oraz uniknięcie działań niepożądanych.

W wielu badaniach klinicznych wykazano fundamentalny wpływ optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego na zmniejszenie ryzyka powikłań narządowych i zmniejszenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. W zaleceniach międzynarodowych towarzystw nadciśnieniowych nie znajduje się wartości docelowych (optymalnych) ciśnienia opartych wyłącznie na współistnieniu ARAS. Biorąc pod uwagę fakt, że większość tych chorych należy do grupy najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, nierzadko już z upośledzoną czynnością nerek, cukrzycą, chorobą niedokrwinną serca czy innymi objawami procesu miażdżycowego, zgodnie z najnowszymi zmianami zasygnalizowanymi w wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 roku, należałoby je ustalić na 130/80 mm Hg.

Wybór leku, który można stosować dla osiągnięcia wyżej wymienionego celu, zależy również od wielu czynników, między innymi chorób towarzyszących, przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), nasilenia zmian w tętnicach nerkowych, tolerancji indywidualnej. Istotne znaczenie w terapii nadciśnienia naczyniowo-nerkowego mają inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-co-*

nverting enzyme), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*), antagoniści wapnia, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne oraz diuretyki. W przypadku oporności nadciśnienia tętniczego korzysta się również z pozostałych grup leków hipotensyjnych.

Leki działające na silnie aktywowany niedokrwieniem układ RAA są szczególnie skuteczne w terapii nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny charakteryzują się również silnym działaniem nefroprotektynym, potwierdzonym w wielu badaniach klinicznych, jednak nie w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym. Nie ma dostępnych prospektywnych badań oceniających działanie leków z tych grup w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II są prawdopodobnie częściej stosowane, gdy lekarz nie zdaje sobie sprawy z obecności istotnego ARAS. Wykrycie ARAS wiąże się z decyzją o odstawieniu wyżej wymienionych leków, z obawy przed pogorszeniem parametrów funkcji nerek, która zależy od działania wysokich stężeń angiotensyny II. Takie postępowanie w większości przypadków jest niesłuszne, nawet w przypadku istotnego ARAS po jednej stronie oraz nieistotnego ARAS po drugiej stronie. Dopiero przy obecności obustronnego istotnego ARAS lub ARAS jedynej nerki należy odstawić inhibitory ACE i antagonistów receptora AT1. Pogorszenie funkcji nerek po podaniu tych leków jest zazwyczaj przejściowe i mija po ich odstawieniu. Ocenia się, że znamienne pogorszenie funkcji nerek po podaniu inhibitorów ACE występuje w około 5% przypadków nadciśnienia naczyniowo-nerkowego [32–34]. Należy jednak zachować ostrożność i okresowo kontrolować funkcję nerek, szczególnie w przypadku, gdy istnieje ryzyko progresji zmian także w drugiej tętnicy nerkowej. Z powodu braku możliwości stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II, należy jeszcze raz rozważyć wskazania do angioplastyki, szczególnie w przypadku wskazań do stosowania tych grup leków z powodu chorób towarzyszących, na przykład niewydolności serca.

Antagoniści wapnia charakteryzują się również skutecznością hipotensyjną. Ich wpływ na nerki wyraża się neutralnym lub umiarkowanym zwiększeniem GFR. Są one lekami uniwersalnymi w działaniu, które można stosować zarówno w mono-, jak i w politerapii, bez specyficznych działań niepożądanych w przypadku nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Beta-adrenolityki często stosuje się również w terapii, szczególnie gdy współistnieje choroba niedokrwienności serca czy

niewydolność serca. Ich wpływ na nerki wydaje się nieco ambiwalentny, gdyż ich działanie wiąże się z pewnym spadkiem wyrzutu reniny, a także prawdopodobnie z umiarkowanym spadkiem GFR. Ich wpływ w przypadku ARAS nie został oceniony w badaniach klinicznych.

Leki moczopędne należy stosować w przypadku opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego i współistnienia niewydolności nerek oraz zastoinowej niewydolności serca. Chorzy z ARAS są szczególnie narażeni na hipokaliemię, dlatego ten parametr należy okresowo kontrolować.

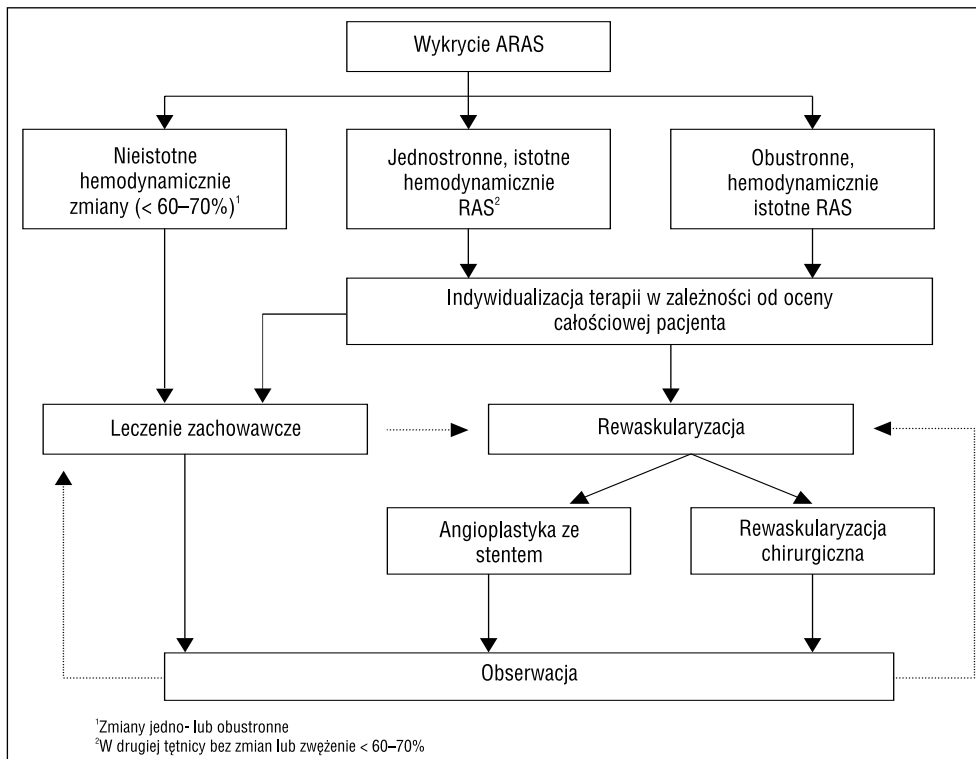
Pozostałe elementy leczenia zachowawczego mają odzwierciedlenie w ogólnych wytycznych towarzystw nadciśnieniowych. Wdrożone działania są ukierunkowane na zahamowanie procesu aterosklerozy i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Działania te, poza terapią farmakologiczną i niefarmakologiczną nadciśnienia tętniczego, obejmują między innymi optymalizację parametrów gospodarki lipidowej, profilaktykę zmniejszającą ryzyko zakrzepicy tętniczej (kwas acetylosalicylowy), zaprzestanie palenia tytoniu, normalizację masy ciała i aktywność fizyczną dostosowaną do możliwości. Chociaż brakuje wyników prospektywnych badań klinicznych z randomizacją, są doniesienia, że statyny istotnie poprawiają rokowanie odległe oraz zmniejszają ryzyko progresji ARAS [35, 36].

Podsumowanie

Proponowany schematyczny sposób postępowania w przypadku miażdżycowej choroby tętnic nerkowych zawarto na rycinie 1. Wykorzystanie badań obrazowych w celu wykrycia i monitorowania ARAS przedstawiono w tabeli II. Podjęcie decyzji o leczeniu interwencyjnym lub zachowawczym zwykle wymaga indywidualnej oceny pacjenta. Badania pomocne w uzyskaniu użytecznych informacji zawarto w tabeli III. Po zebraniu całości obrazu klinicznego decyzję o wyborze strategii terapeutycznej można oprzeć, korzystając z danych zebranych w tabeli IV [37–40].

Streszczenie

Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej (ARAS) jest częstą manifestacją ogólnoustrojowego procesu miażdżycowego o ważkim znaczeniu klinicznym. Skutkiem ARAS mogą być nadciśnienie tętnicze, nie-



Rycina 1. Schematyczny zarys postępowania w przypadku wykrycia miażdżycowego zwężenia tętnicy nerkowej
Figure 1. Schematic outlines of the therapeutic management in atherosclerotic renal artery stenosis

Tabela II. Badania stosowane w celu wykrycia i monitorowania postępu ARAS

Table II. Tests used in diagnosing and monitoring the progression of ARAS

Badanie diagnostyczne	Zalety	Wady
USG Doppler duplex osoby wykonującej badanie	<ul style="list-style-type: none"> Brak (znikome) oddziaływania negatywnego na pacjenta Możliwość oceny istotności hemodynamicznej zwężenia Możliwość prowadzenia obserwacji odległej, monitorowania restenoz i progresji zmian Ocena krążenia zewnątrz- i wewnątrznerkowego Pewne znaczenie w ocenie powodzenia angioplastyki (RI — indeks oporowości) Monitorowanie wymiarów nerki (progresji nefropatii niedokrwiennej) 	<ul style="list-style-type: none"> Wymagane duże doświadczenie osoby wykonującej badanie Nie zawsze możliwe uwidocznienie tętnicy nerkowej na całym przebiegu Bardzo ograniczona możliwość oceny dodatkowego unaczynienia nerki Niemożliwość wykonywania częstych badań kontrolnych
Tomografia komputerowa z programem naczyniowym (angio-CT) — czułość > 90% (prawie 100% dla aparatów najnowszych), swoistość — 90–98%	<ul style="list-style-type: none"> Możliwość oceny unaczynienia nerek, włącznie z naczyniami dodatkowymi (przy wysokiej rozdzielczości) Brak wrażliwości na czynniki utrudniające przeprowadzenie badania za pomocą USG Doppler duplex Możliwość oceny aorty (miażdżycy aorty brzusznej, tętniak aorty brzusznej) Możliwość oceny tętnic nerkowych po wszczępieniu do nich stentów Niewrażliwość na artefakty ruchowe 	<ul style="list-style-type: none"> Wykorzystanie jodowych środków kontrastowych — niebezpieczeństwo nefropatii indukowanej kontrastem Wykorzystanie promieniowania rentgenowskiego Preferowane nowoczesne aparaty wielorzędowe (wymagana duża rozdzielczość)

cd. →

Tabela II. Badania stosowane w celu wykrycia i monitorowania postępu ARAS — cd.

Table II. Tests used in diagnosing and monitoring the progression of ARAS

Badanie diagnostyczne	Zalety	Wady
Renonans magnetyczny z wykorzystaniem programu naczyniowego (angio-MR); czułość 88–100%; swoistość 90–100%	Dobrze widoczny proksymalny odcinek tętnicy nerkowej Paramagnetyczne środki kontrastowe (związki gadolinu) charakteryzują się mniejszą nefrotoksycznością Brak wykorzystania promieniowania rentgenowskiego Możliwość oceny parametrów czynnościowych funkcji nerek	Nieco gorsza skuteczność rozpoznawania zmian w odcinku środkowym i dalszym Niemożność oceny odcinka z wszczepionym stentem Gorsza rozdzielczość przestrzenna niż angio-CT — gorsza ocena naczyń małego kalibru, w tym naczyń dodatkowych Tendencja do zawyżania stopnia zwężenia
Arteriografia — w tym DSA; czułość i swoistość — 97–100%	Badanie najbardziej dokładne Można poszerzyć badanie o zabieg angioplastyki Możliwość oceny istotności hemodynamicznej zwężenia (cienkie cewniki do mierzenia różnicy ciśnień przed zwężeniem i za nim) Możliwość wykonania badania przy okazji innego badania naczyniowego, na przykład koronarografii	Zabieg inwazyjny Wykorzystanie środków kontrastowych o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym Narażenie na promieniowanie jonizujące
Scyntygrafia nerek łącznie z testem po podaniu kaptoprilu; czułość — 85%, swoistość — 92%	Nieinwazyjność Brak nefrotoksyczności Pewne znaczenie w przewidywaniu leczenia zabiegowego	Konieczność odstawienia większości leków hipotensyjnych na kilka dni przed badaniem (dopuszczalne α -adrenolityki, antagoniści wapnia) Konieczne odpowiednie nawodnienie Gorsza skuteczność rozpoznawania zmian obustronnych

Tabela III. Badania dodatkowe zalecane w celu oceny klinicznej chorego z ARAS

Table III. Accessory tests recommended in clinical evaluation of patients with ARAS

Badanie	Cel badania, uwagi
Pomiar ciśnienia tętniczego w warunkach klinicznych, domowych oraz całodobowe jego monitorowanie	Rozpoznanie nadciśnienie tętniczego, ocena ciężkości nadciśnienia tętniczego, monitorowanie leczenia hipotensyjnego
Ocena funkcji nerek: kreatynina w surowicy, mocznik	Obliczenie eGFR (ze wzoru MDRD lub Cockrofta-Gaulta); monitorowanie odpowiedzi na leczenie (np. inhibitorami ACE)
Klirens kreatyniny	Jeszcze jedna metoda obliczania eGFR
Sód, potas w osoczu i w moczu	Hipokaliemia może towarzyszyć ARAS; wysokie wydalanie sodu może oznaczać niestosowanie zasad diety (diagnostyka różnicowa nadciśnienia opornego)
Białko w moczu	Ocena białkomoczu jako markera uszkodzenia nerek
Stosunek albumina:kreatynina	Nieprawidłowy stosunek albumina:kreatynina jest markerem uszkodzenia nerek
Gospodarka lipidowa	Zaburzenia gospodarki lipidowej są czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji miażdżycy
Morfologia krwi	Niedokrwistość często towarzyszy przewlekłej niewydolności nerek
Glikemia, ewentualnie test obciążenia glukozą, profil glikemii, hemoglobina glikowana (HbA _{1c})	Wykluczenie cukrzycy, monitorowanie leczenia przeciwcukrzycowego
EKG	Nieprawidłowości sugerujące chorobę niedokrwienną, przebyty zawał serca, przerost lewej komory, zaburzenia przewodzenia i rytmu serca
Echo serca	Ocena grubości ścian serca, funkcji skurczowej i rozkurczowej serca
Badanie dna oka	Ocena zmian nadciśnieniowych na dnie oka według Keitha-Wegenera-Bakera
USG jamy brzusznej	Ocena dużych naczyń jamy brzusznej
USG Doppler duplex tętnic dogłowych	Zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych często współistnieją ze zmianami miażdżycowymi w innym łożysku naczyniowym

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — oszacowane przesączanie kłębuszkowe

Tabela IV. Czynniki wpływające na wybór postępowania terapeutycznego w przypadku ARAS**Table IV.** Factors that influence the choice of therapeutic management of ARAS

Argumenty przemawiające za rewaskularyzacją	Argumenty przemawiające za leczeniem zachowawczym
Istotne hemodynamiczne zwężenie bezobjawowe	
Zwężenie obustronne Zwężenie jednostronne	
Cięśnienie tętnicze	
Nadciśnienie tętnicze odporne Nadciśnienie tętnicze złośliwe Nadciśnienie tętnicze ciężkie Istotne działania niepożądane leków hipotensyjnych	Brak nadciśnienia tętniczego Dobrze kontrolowane farmakologicznie nadciśnienie tętnicze Brak efektów niepożądanych leków hipotensyjnych
Funkcja nerek	
Postępujące pogorszenia się funkcji nerek Pogorszenie się funkcji nerek po zastosowaniu leków blokujących układ RAA Zmniejszanie się wymiarów niedokrwionej nerki w badaniach obrazowych ARAS jedynej (czynnej) nerki Schyłkowa niewydolność nerek (próba terapii) Nefropatia wywołana kontrastem lub zatory cholesterolowe w wywiadzie	Stabilne parametry funkcji nerek Nieistotne zmiany parametrów funkcji nerek po zastosowaniu leków blokujących układ RAA Nieistotne zmiany wymiarów nerki w badaniach obrazowych ARAS małej nerki < 8 cm Inne przyczyny nefropatii, na przykład cukrzycowa RI > 80 (0,8) [41]
Choroby towarzyszące	
Nawracająca, zastoinowa niewydolność serca o niewyjaśnionej przyczynie Niestabilna choroba wieńcowa, w przypadku trudności z kontrolą objawów środkami farmakologicznymi	Podeszły wiek Krótki spodziewany okres przeżycia

RI — wskaźnik oporowości (badanie USG Doppler tętnic wewnątrznerkowych)

odwracalne upośledzenie funkcji nerek czy nawracające epizody obrzęków płuc. W artykule poruszono zagadnienie skuteczności dwóch podstawowych podejść terapeutycznych: rewaskularyzacji oraz leczenia farmakologicznego; metody oceny klinicznej pacjentów z ARAS oraz omówiono czynniki przemawiające za wyborem określonego sposobu postępowania.

słowa kluczowe: miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej, nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, nefropatia niedokrwienne, postępowanie terapeutyczne, rewaskularyzacja, leczenie zachowawcze
Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 6, strony 473–482.

Piśmiennictwo

1. Derx F.H., Schalekamp M.A. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994; 344: 237–239.
2. Ram C.V. Renovascular hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6: 575–579.
3. Dworkin L.D., Jamerson K.A. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115 (2): 271–276.
4. Cooper C.J., Murphy T.P. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? The case for renal artery stenting for treatment of renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115 (2): 263–269.

5. Plouin P.F., Rossignol P., Bobrie G. Atherosclerotic renal artery stenosis: to treat conservatively, to dilate, to stent, or to operate? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2190–2196.
6. Levin A., Linas S., Luft F.C., Chapman A.B., Textor S.; ASN HTN Advisory Group: Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am. J. Nephrol.* 2007; 27 (2): 212–220.
7. 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 (1): 59–66.
8. CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) — strona internetowa: <http://www.coralclinicaltrial.org/public/index.html>
9. Hackam D.G., Spence J.D., Garg A.X., Textor S.C. Role of renin-angiotensin blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 998–1003.
10. Chonchol M., Linas S. Diagnosis and management of ischemic nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1 (2): 172–181.
11. Gobe G.C., Axelsen R.A., Searle J.W. Cellular events in experimental unilateral ischemic renal atrophy and in regeneration after contralateral nephrectomy. *Lab. Invest.* 1990; 63: 770–779.
12. Hansen K.J., Edwards M.S., Craven T.E. i wsp. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36 (3): 443–451.
13. 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.

14. Goldblatt H., Lynch J., Hanzai R.F. i wsp. Studies on experimental hypertension I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 1934; 59: 347–379.
15. Zierler R.E. Atherosclerotic Renovascular Disease: Natural history and diagnosis. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2004; 16: 299–310.
16. Tollefson D.F., Ernst C.B. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J. Vasc. Surg.* 1991; 14: 327–331.
17. Caps M.T., Perissinotto C., Zierler R.E. i wsp. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98: 2866–2872.
18. Caps M.T., Zierler R.E., Polissar N.L. i wsp. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int.* 1998; 53: 735–742.
19. Wollenweber J., Sheps S.G., Davis G.D. Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1968; 21: 60–71.
20. Fatica R.A., Port F.K., Young E.W. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 1184–1190.
21. Mistry S., Ives N., Harding J. i wsp. Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21 (7): 511–515.
22. White C.J. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2007; 50 (2): 136–150.
23. Dorros G., Jaff M., Mathiak L. i wsp. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: four-year follow-up of 1,058 successful patients. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2002; 2: 182–188.
24. 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.
25. 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.
26. 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: 1007–1114.
27. 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.
28. Lederman R.J., Mendelsohn F.O., Santos R. i wsp. Primary renal artery stenting: characteristics and outcomes after 363 procedures. *Am. Heart J.* 2001; 142: 314–323.
29. Blum U., Krumme B., Flügel P. i wsp. Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprotheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (7): 459–465.
30. Zähringer 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 (4): 460–468.
31. Weibull H., Bergqvist D., Bergentz S.E. i wsp. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J. Vasc. Surg.* 1993; 18: 841–852.
32. Jackson B., Franze L., Sumithran E., Johnston C.I. Pharmacologic nephrectomy with chronic angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in renovascular hypertension in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 1990; 115: 21–27.
33. Hricik D.E., Browning P.J., Kopelman R., Goorno W.E., Madias N.E., Dzau V.J. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 373–376.
34. van de Ven P.J., Beutler J.J., Kaatee R., Beek F.J., Mali W.P., Koomans H.A. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int.* 1998; 53: 986–993.
35. Ching M., Cheung Ch.M., Patel A. i wsp. The Effects of Statins on the Progression of Atherosclerotic Renovascular Disease. *Nephron. Clin. Pract.* 2007; 107: c35–c42.
36. Khong T.K., Missouri C.G., Belli A.M. i wsp. Regression of atherosclerotic renal artery stenosis with aggressive lipid lowering therapy. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 431–433.
37. Haller C. Arteriosclerotic renal artery stenosis: conservative versus interventional management. *Heart* 2002; 88 (2): 193–197.
38. Balk E., Raman G., Chung M. i wsp. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145 (12): 901–912.
39. 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 (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): 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 (11): e463–654.
40. Grupa Robocza PTNT: Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym spowodowanym zwężeniem tętnicy nerkowej (nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym). *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 6: 489–500.
41. Radermacher J., Chavan A., Bleck J. i wsp. Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 410–417.