

Νεφραγγειακή υπέρταση: Τι ισχύει σήμερα στη διάγνωση και θεραπεία με βάση τα δεδομένα

Ε.Κ. Τσακίριδου
Ν. Κατσίκη
Α.Ι. Χατζητόλιος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεφραγγειακή υπέρταση (ΝΑΥ) είναι το αποτέλεσμα στένωσης της μιας ή και των δυο νεφρικών αρτηριών, που προκαλείται κυρίως εξαιτίας της αθηροσκλήρωσης, ενώ σημαντικό μερίδιο έως 25% επί του συνόλου των αιτιολογικών παραγόντων που ευθύνονται γι' αυτήν, καταλαμβάνει ιδίως σε νεαρούς ενήλικες και δη γυναίκες η ινομυώδης δυσπλασία. Η διάγνωση της νόσου είναι συχνά δύσκολη, αφού στην πλειονότητα των περιπτώσεων προϋπάρχει κάποιου βαθμού αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) εξαιτίας της αθηροσκλήρωσης, πλην των περιπτώσεων ινομυώδους δυσπλασίας, όπου η απότομη άνοδος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε υψηλά επίπεδα σε νεαρές κυρίως γυναίκες, δημιουργεί ισχυρή υποψία για τη νόσο. Το είδος της διαγνωστικής μεθόδου που θα επιλεγεί για την επιβεβαίωση της νόσου- απεικονιστική, λειτουργική ή και συνδυασμός αυτών- εξαρτάται και από τα κλινικά ευρήματα, από τα οποία πιθανολογείται το είδος της στένωσης- ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη- η αιτιολογία της νόσου αλλά και η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ότι αφορά την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου (επεμβατικής ή μη), λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι και τα οφέλη της κάθε μιας από αυτές, σε σχέση με την αιτιολογία της νόσου και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΟΡΙΣΜΟΣ - ΑΙΤΙΑ ΝΕΦΡΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (ΝΑΥ)

Ως ΝΑΥ ορίζεται η υπέρταση που προκαλείται από τη στένωση της μιας ή και των δυο νεφρικών αρτηριών ή των κλάδων τους. Η ΝΑΥ αποτελεί το δεύτερο συνηθέστερο αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης μετά τη νεφροπαρεγχυματική νόσο, αφορά το 2-5% περίπου των υπέρταστων ασθενών όταν η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αξιολογείται σε εξειδικευμένα κέντρα, και τα συνηθέστερα αίτια αυτής είναι η αθηροσκληρωτική νόσος και δεύτερη κατά σειρά συχνότητας η ινομυώδης δυσπλασία¹. Η αθηροσκληρωτική νόσος απαντάται συνηθέστερα σε ασθενείς άνω των 50 ετών και η αθηρωματική πλάκα εντοπίζεται συνήθως στο σημείο έκφυσης της νεφρικής αρτηρίας από την αορτή ή στο εγγύς τμήμα της, σε απόσταση 1 cm περίπου από την έκφυση. Σύμφωνα με πληθυσμιακές μελέτες, σημαντική αιμοδυναμική στένωση (>60% του αυλού της νεφρικής αρτηρίας με βάση την εξέταση Doppler) απαντάται στο 6,8% των ατόμων άνω των 65 ετών με αθηροσκληρωτική και στο 18-20% εκείνων που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία. Η

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Πίνακας 1. Αίτια NAY

Αθηροσκληρώση νεφρικής αρτηρίας ή κλάδων της
Ινομυωματώδης δυσπλασία
Αρτηριίτιδες (Οζώδης πολυαρτηριίτιδα, Αρτηριίτιδα Takayasu)
Ανεύρυσμα νεφρικής αρτηρίας
Διαχωρισμός νεφρικής αρτηρίας
Μετατραυματική αρτηριοφλεβική επικοινωνία μεταξύ νεφρικής αρτηρίας και φλέβας
Θρόμβωση ή εμβολή νεφρικής αρτηρίας
Συμπίεση νεφρικής αρτηρίας από όγκο ή κύστη

ινομυώδης δυσπλασία από την άλλη, τείνει να προσβάλλει συχνότερα νεαρές γυναίκες, παρ' όλο που πολλές από τις περιπτώσεις αυτές, δεν διαγιγνώσκονται πριν από την ηλικία των 40 ετών^{2,3}. Άλλα σπανιότερα αίτια NAY δυνατόν να αποτελούν αγγειίτιδες, εμβολές των νεφρικών αρτηριών ή/και ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής (Πίν. 1).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ NAY

Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της NAY ως απάντηση στη νεφρική στένωση, παίζει η επακόλουθη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), αλλά και η συμμετοχή άλλων αγγειοσυσταστικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου του οξειδωτικού στρες και της έκκρισης ενδοθηλίνης και προσταγλανδινών^{4,5}.

Αναλυτικότερα, η μειωμένη πίεση διήθησης στο νεφρό, έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή και την μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I που με τη βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II. Η τελευταία, με τη σειρά της, εκτός από την άμεση αγγειοσυσταστική δράση, διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης, έτσι ώστε να αυξηθεί η επαναρρόφιση ύδατος και άλατος και να βελτιωθεί η νεφρική αιμάτωση. Όπως έδειξαν μελέτες σε πειραματόζωα, στην περίπτωση μονόπλευρης νεφρικής στένωσης η αύξηση της (ΑΠ) που προκαλείται με τον τρόπο αυτό διεγείρει τη νατριούρηση στον αντίθετο νεφρό, με αποτέλεσμα να προκαλείται τελικά μικρή μόνο κατακράτηση ύδατος και άλατος. Αντίθετα, στην περίπτωση απουσίας αντισταθμιστικής νατριούρησης, όπως στην αμφοτερόπλευρη νεφροαγγειακή στένωση ή στο μονόνεφρο, η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, με συνέπεια ακόμη και την εκδήλωση οξέων ή επαναλαμβανόμενων

επεισοδίων πνευμονικού οιδήματος⁶.

Τέλος, τα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης ευθύνονται τόσο για την πρόκληση σπειραματοσκληρώσεως και διαμεσοσωληναριακής ίνωσης, όσο και για την ενεργοποίηση προϊνωτικών αθηροσκληρωτικών μηχανισμών οι οποίοι περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων που οδηγούν σε φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος και εναπόθεση κολλαγόνου⁷.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Εξαιτίας της εξαιρετικά χαμηλής επίπτωσης της νόσου, δεν ενδείκνυται η ευρεία εφαρμογή του προσυμπτωματικού ελέγχου για NAY σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς, αλλά ούτε ακόμη και σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αντίθετα, προσυμπτωματικός έλεγχος για NAY συνιστάται σε όσους παρουσιάζουν ισχυρές ενδείξεις της νόσου (Πίν. 2), όπως είναι η δυσκολία στη ρύθμιση της ΑΠ με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή (ανθεκτική ΑΥ σε θεραπεία με 3 ή περισσότερα φάρμακα εκ των οποίων το ένα διουρητικό), αλλά και η ανεξήγητη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με μείωση της κάθαρσης ή/και μικρολευκωματουρία.

Άλλες ενδείξεις είναι η ταχεία εγκατάσταση επιταχυνόμενης ή κακοήθους υπέρτασης, η εμφάνιση υπέρτασης πριν την ηλικία των 20 ετών στις γυναίκες ή μετά τα 55 έτη, καθώς και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια πνευμονικού οιδήματος συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και χωρίς σημεία σοβαρής αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ακόμη κλινι-

Πίνακας 2. Κλινικές ενδείξεις NAY

Πρώτη εκδήλωση ΑΥ σε νεαρή ηλικία ή ταχεία επιδείνωση σε μεγαλύτερη ηλικία
Ανθεκτική, επιταχυνόμενη ή κακοήθης ΑΥ
Προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια ασαφούς αιτιολογίας
Φύσημα κοιλιακής χώρας
Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας υπό αντιυπερτασική αγωγή, ιδίως με α-MEA ή ανταγωνιστές των ΑΤ1-υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II
Αθηροσκληρωτικές εκδηλώσεις από άλλη περιοχή-συνύπαρξη αγγειακών παθήσεων (στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος)
Διαφορά μεγέθους νεφρών
Υποκαλιαιμική αλκάλωση
Επεισόδια πνευμονικού οιδήματος χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας

κό εύρημα που συνηγορεί υπέρ της λεπτομερούς διερεύνησης του ασθενούς για NAY, είναι η ανεύρεση συστολικού ή διαστολικού φυσήματος στην άνω κοιλία και ιδίως στη δεξιά ή αριστερά πλάγια κοιλιακή χώρα. Επιπλέον, στο συνήθη υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας των νεφρών, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ασυμμετρία σε ότι αφορά το μέγεθος των δύο νεφρών, ενώ τέλος υποψία για τη νόσο θα πρέπει να εγείρει και η εμφάνιση ουραιμίας σε υπερτασικό ασθενή, ιδίως ως αποτέλεσμα της χρήσης αποκλειστών του μετατρεπτικού ενζύμου (α -MEA) ή αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης⁸, καθώς και ανεξήγητη υποκαλιαιμική αλκάλωση (ενδεικτική διέγερσης της παραγωγής αλδοστερόνης).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ενδαγγειακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία

Διαγνωστική μέθοδος αναφοράς (gold standard) για την επιβεβαίωση της NAY αποτελεί η ενδαγγειακή, κυρίως δε η ενδαρτηριακή, ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (Intra-arterial Digital Subtraction Angiography-DSA)⁹, η οποία εκτός από την υψηλή ανάλυση και ακρίβεια σε ότι αφορά την απεικόνιση της νεφρικής στένωσης, δίνει ταυτόχρονα τη δυνατότητα επεμβατικής θεραπευτικής παρέμβασης. Ωστόσο πρόκειται για μια επεμβατική, δαπανηρή και όχι άμοιρη σημαντικών επιπλοκών τεχνική. Στις επιπλοκές αυτές συγκαταλέγονται η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά μέσα ιδίως σε διαβητικούς και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (αν και η ποσότητα της χορηγούμενης σκιαγραφικής ουσίας έχει μειωθεί, χάρη στη βελτίωση της εικόνας που λαμβάνεται με υπολογιστή-ψηφιακή αφαίρεση), η δημιουργία ψευδοανευρύσματος, ο διαχωρισμός της αορτής ή της νεφρικής αρτηρίας, η πρόκληση αιματώματος, η θρόμβωση

και η αθηρωματική εμβολή.

Η πιθανότητα μάλιστα πρόκλησης των επιπλοκών αυτών αυξάνει στην περίπτωση σοβαρής υπέρτασης, νεφρικής ανεπάρκειας και αθηροσκλήρωσης της κοιλιακής αορτής, καταστάσεις που απαντώνται συχνά σε ασθενείς με αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας NAY. Πρέπει να τονισθεί ότι η αποκάλυψη ανατομικής στένωσης δεν αποδεικνύει ότι αυτή αποτελεί την αιτία της υπέρτασης. Εξάλλου, για να προκληθεί μια λειτουργικά σημαντική νεφρική ισχαιμία ή στένωση θα πρέπει να αποφραχθεί >80% του αρτηριακού αυλού.

Έτσι η αγγειογραφία δεν ενδείκνυται για έλεγχο ρουτίνας, αλλά θα πρέπει να γίνεται στις ήδη επιλεγμένες με βάση μη επεμβατικές μεθόδους διάγνωσης περιπτώσεις των ασθενών που παρουσιάζουν υψηλή πιθανότητα στένωσης της νεφρικής αρτηρίας^{10,11}.

Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης

Οι μη επεμβατικές μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με άλλοτε άλλη ακρίβεια για τη διάγνωση της NAY, διακρίνονται σ' εκείνες που απεικονίζουν ανατομικά την περιοχή της στένωσης και σ' εκείνες που μετρούν τα λειτουργικά αποτελέσματα αυτής.

Στις απεικονιστικές μεθόδους ανήκουν το υπερηχογράφημα των νεφρών και η ταχυμετρία ροής με έγχρωμο Doppler (Doppler Ultrasonography: DU), η αγγειογραφία με υπολογιστική ελικοειδή αξονική τομογραφία (Computed Tomography Angiography: CTA) και η μαγνητική αγγειογραφία (Magnetic Resonance Angiography: MRA) (Πίν. 3), ενώ η δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος, χωρίς διέγερση αλλά κυρίως μετά από χορήγηση καπτοπρίλης (Captopril Plasma Renin Activity: CPRA), το ραδιενεργό νεφρόγραμμα επίσης κυρίως μετά από χορήγηση α -MEA (ACE-inhibitor augmented scintigraphy) και η μέτρηση της ρενίνης των νεφρικών φλεβών (Renal Vein Renin Sampling

Πίνακας 3. Ευαισθησία και ειδικότητα των διαγνωστικών εξετάσεων στένωσης νεφρικής αρτηρίας

Διαγνωστική μέθοδος	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Περιορισμοί
Duplex υπερηχογράφημα	17- >90	67- \geq 90	Ανατομία του ασθενούς Ικανότητα του εξεταστή
Σπινθηρογράφημα με καπτοπρίλη	64-90	44- \geq 90	Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας Αμφοτερόπλευρη στένωση
Μαγνητική τομογραφία	>88	75- \geq 90	Κόστος, κλειστοφοβία, μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων
CT-αγγειογραφία	>90	>90	Κόστος, τοξικότητα από σκιαγραφικό

RVR), μας πληροφορούν για τις μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας ένεκα της νεφρικής στένωσης¹².

Ειδικότερα, το DU μας βοηθά στην εκτίμηση του μεγέθους των δύο νεφρών, αλλά και στη μέτρηση της ταχύτητας ροής στην αορτή και κατά μήκος των νεφρικών αρτηριών. Επί απουσίας νεφρικών κύστεων, η ασυμμετρία στο μέγεθος των δύο νεφρών, εκτιμάται ως στοιχείο ετερόπλευρης νεφροαγγειακής στένωσης, όταν διαπιστωθεί διαφορά άνω του 1,5 cm στην επιμήκη διάμετρο, ενώ επίσης ενδεικτική στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, είναι η αύξηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής σε αυτήν κατά 3 φορές. Μάλιστα, σε περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας $\geq 60\%$, το DU παρουσιάζει ικανοποιητική συσχέτιση με τη DSA¹³.

Επιπρόσθετα, το DU χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του δείκτη αντίστασης των ενδονεφρικών αγγείων (διαφορά μέγιστων και ελάχιστων τιμών δια της μέγιστης ταχύτητας-Renal Resistive Index) που αποτελεί προγνωστικό παράγοντα έκβασης της αγγειοπλαστικής και της τοποθέτησης ενδοπροθέσεως (stent)¹⁴. Δείκτης αντίστασης > 80 υποδηλώνει σοβαρή ενδονεφρική αγγειακή νόσο και προδικάζει πτωχό αποτέλεσμα της παρέμβασης. Ωστόσο, η πραγματοποίηση μετρήσεων με τη βοήθεια Doppler καθ' όλο το μήκος των νεφρικών αρτηριών είναι μια εργώδης και χρονοβόρα εξέταση που η ακρίβειά της εξαρτάται επίσης άμεσα από την εμπειρία του εξεταστή, ενώ επιπλέον υπολείπεται ως προς την ακρίβεια στην ανίχνευση της στένωσης επικουρικών νεφρικών αρτηριών που μπορεί να απαντώνται ακόμα και στο 20% των νεφρών^{15,16}. Η παχυσαρκία, η παρουσία αέρα στις εντερικές έλικες και η χαμηλή αιματική ροή στην κύρια νεφρική αρτηρία δυσχεραίνουν την ακριβή απεικόνιση¹⁷.

Μια πολλά υποσχόμενη απεικονιστική μέθοδος των νεφρικών αρτηριών αποτελεί η τρισδιάστατη αναίμακτη αγγειογραφία MRA ενισχυμένη με γαδολίνιο, που αποτελεί ένα καταρχάς μη νεφροτοξικό σκιαγραφικό μέσο (αν και έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση σε ποσοστό 2,5-5% νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης, ιδίως σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης -GFR- < 30 ml/min)^{18,19} που μπορεί για το λόγο αυτό να χορηγηθεί με σχετικά μεγαλύτερη ασφάλεια σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου ξεπερνούν το 95% και το 90% αντίστοιχα και ως εκ τούτου αυτή αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανάδειξη της νεφροαγγειακής στένωσης, ιδίως σε ουραιμικούς ή

ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξε και πρόσφατη μετα-ανάλυση συγκριτικών μελετών των διαφόρων διαγνωστικών τεχνικών, όπου η MRA και η CTA βρέθηκε να υπερτερούν σε σχέση με άλλες διαγνωστικές μεθόδους όπως το ACE-I scintigraphy και η CPRA²⁰. Μοναδικοί περιορισμοί της MRA είναι η ενδεχόμενη κλειστοφοβία καθώς και το ότι προϋποθέτει κράτημα της αναπνοής, γεγονός που μπορεί να δυσχεράνει τη συνεργασία με κάποιους ασθενείς^{20,21}.

Η CTA είναι μια αναίμακτη απεικονιστική μέθοδος ανάλογης ευαισθησίας και ειδικότητας με την MRA²², η οποία όμως απαιτεί τη χρήση μεγάλης ποσότητας σκιαγραφικού υλικού και για το λόγο αυτό συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση της σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού > 3 mg/dl) και να λαμβάνονται μέτρα πρόληψης οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με καλή ενυδάτωση πριν και μετά την εξέταση ή/και χορήγηση ακετυλοκυστεΐνης²³⁻²⁵, αν και η προκαλούμενη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας είναι συνήθως παροδική²⁶. Τόσο η MRA, όσο και η CTA αποτελούν διαγνωστικές μεθόδους μεγάλης ακρίβειας σε ότι αφορά την ανίχνευση στενωτικών βλαβών εξαιτίας αθηροσκλήρωσης, που εντοπίζονται στο εγγύς τμήμα της νεφρικής αρτηρίας, κάτι όμως που δε φαίνεται να ισχύει και στην περίπτωση της ινομυώδους δυσπλασίας, αφού η τελευταία τείνει να προσβάλλει περισσότερο το μέσο και άπω τμήμα της αρτηρίας που απεικονίζονται λιγότερο καλά στη μαγνητική αγγειογραφία.

Από τις μεθόδους εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας, εκείνες που έχουν τη μεγαλύτερη ακρίβεια για τη διάγνωση της NAY είναι η CPRA και το ACE-I scintigraphy. Ειδικότερα, η CPRA γίνεται με αιμοληψία πριν και μία ώρα μετά τη χορήγηση 50mg καπτοπρίλης και η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν έχουμε τιμές δραστηριότητας ≥ 12 ng/ml την πρώτη ώρα και ωριαία αύξηση της δραστηριότητας ≥ 10 ng/ml (σε απόλυτη τιμή) ή κατά 150% της αρχικής τιμής (και κατά 400% όταν η αρχική τιμή δραστηριότητας είναι < 3 ng/ml)²⁷. Ωστόσο, παρά την υψηλή ευαισθησία 90-95%, λόγω της χαμηλότερης ειδικότητας 80-90% που παρουσιάζει η εξέταση αυτή, μπορεί το αρνητικό αποτέλεσμα να μας βοηθά μεν στον αποκλεισμό της νόσου, αλλά ένα θετικό αποτέλεσμα δεν είναι ιδιαίτερα βοηθητικό για την επιλογή των θεραπευτικών αποφάσεων που πρέπει να ληφθούν. Επιπλέον, η εξέταση αυτή προϋποθέτει τη διακοπή λήψης όλων των ανυπερτασικών φαρμάκων κατά την ημέρα της

εξέτασης, αλλά και 10 μέρες πριν, εκείνων που επηρεάζουν είτε άμεσα τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, είτε έμμεσα, όπως των διουρητικών²⁸ (ενώ επιτρέπεται η χρήση ανταγωνιστών ασβεστίου ή α-αποκλειστών).

Σε ότι αφορά το ACE-I scintigraphy, η τεχνική αυτή βασίζεται στη μείωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων λόγω της χορήγησης α-MEA που ανταγωνίζεται την αγγειοσυσπαστική δράση της αγγειοτενσίνης II, και την επακόλουθη διατήρηση της νεφρικής ροής του αίματος στον μεταστενωτικό νεφρό, με την ταυτόχρονη όμως μείωση του GFR εξαιτίας της μεγαλύτερης αγγειοδιαστολής του απαγωγού αρτηριδίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της απομάκρυνσης του σεσημασμένου δείκτη (με τεχνήτιο 99 mercaptoacetyl-triglycine: MAG3) από το νεφρό, που απεικονίζεται ως καθυστέρηση στο χρόνο κάθαρσης του δείκτη από τον πάσχοντα νεφρό. Εάν τα αποτελέσματα της εξέτασης ωστόσο είναι διαφορετικά, αυτή επαναλαμβάνεται χωρίς τη χορήγηση καπτοπρίλης, ώστε να φανεί η επίδραση του α-MEA επί του νεφρογράμματος (διαφορά υποδηλώνει NAY, ενώ σταθερή ανωμαλία υποδεικνύει παρεγχυματική ή αποφρακτική νεφρική νόσο).

Θα πρέπει να τονισθεί όμως, ότι όπως όλες οι λειτουργικές εξετάσεις, έτσι και το ACE-I scintigraphy, υπολείπεται ως προς την ακρίβεια στην περίπτωση αμφοτερόπλευρης νόσου ή νεφρικής ανεπάρκειας. Για το λόγο αυτό θεωρείται περισσότερο κατάλληλη για ασθενείς με υποψία για ινομυώδη δυσπλασία ή μη επιπλεγμένη αθηρωματικής αιτιολογίας NAY και φυσιολογική νεφρική λειτουργία²⁹. Τέλος, σε αντίθεση με την CPRA, θετική δοκιμασία με ACE-I scintigraphy αποτελεί θετικό προγνωστικό δείκτη για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία με διαδερμικές παρεμβάσεις^{30,31}.

Συνοπτικά η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με NAY, βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις που θέτουν υποψία για τη νόσο, αλλά και την πιθανολογούμενη αιτιολογία της. Ακόμη, λαμβάνονται υπόψη και οι διάφοροι περιορισμοί των διαγνωστικών μεθόδων που ανακύπτουν ανάλογα με τον ασθενή (Πίν. 3), όπως είναι η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η ενδεχόμενη κλειστοφοβία και η αδυναμία κρατήματος της αναπνοής, που αποκλείουν την εφαρμογή κάποιων από τις μεθόδους αυτές, ενώ τέλος η εξέταση που θα επιλεγεί, εξαρτάται και από το πρωταρχικό ερώτημα που τίθεται, όπως επί παραδείγματι για τη διευκρίνιση αν η βλάβη είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, θα επιλεγεί μια απει-

κονιστική μέθοδος όπως η MRA και όχι μια λειτουργική εξέταση όπως η CPRA³².

Τέλος, όπου είναι δυνατό, μπορεί να γίνει συνδυασμός της χρήσης των διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων — απεικονιστικών και λειτουργικών — με στόχο τη μέγιστη διαγνωστική ακρίβεια³³. Με βάση τα ανωτέρω, έχει προταθεί ο ακόλουθος αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης της NAY: εφαρμογή DU ως αρχικό διαγνωστικό εργαλείο (screening tool) και εν συνεχεία διενέργεια CTA ή MRA, ενώ η DSA συνιστάται στις περιπτώσεις που δεν έχει τεθεί η οριστική διάγνωση με τις προηγούμενες μεθόδους ή έχει αποφασιστεί η επεμβατική θεραπεία της NAY²². Σε υπόνοια ινομυώδους δυσπλασίας, μέθοδος εκλογής για την διάγνωση της NAY αποτελεί η DSA³⁴.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στόχος της θεραπείας της NAY είναι ο έλεγχος της ΑΠ, η διατήρηση/βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αλλά και η αποφυγή επιπλοκών και ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να προκληθούν από τις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι θεραπευτικοί χειρισμοί, όπως και στην περίπτωση της διαγνωστικής προσέγγισης, εξατομικεύονται ανάλογα με τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Έτσι, κριτήρια του είδους της θεραπείας που θα εφαρμοσθεί, αποτελούν το αίτιο της νεφροαγγειακής στένωσης, οι τυχόν συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για επεμβατική παρέμβαση από την πλευρά του ασθενούς, αλλά και το αναμενόμενο όφελος σε ότι αφορά τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της ΑΠ³⁵.

Επεμβατική θεραπεία

Η επεμβατική θεραπεία στη NAY διακρίνεται στη χειρουργική επαναγγείωση και στην αγγειοπλαστική. Η χειρουργική επαναγγείωση περιλαμβάνει την ενδαρτηρική εκτομή και το αορτονεφρικό μόσχευμα με παράκαμψη μέσω κοιλιακών και μεσεντέριων κλάδων. Συνιστάται να γίνεται κυρίως σε ασθενείς με συμπαρομαρτούσες βλάβες, όπως αορτικά ανευρύσματα και πολύπλοκες βλάβες των νεφρικών αρτηριών που δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν με αγγειοπλαστική, ενώ προσφέρει ταυτόχρονα τη δυνατότητα χειρουργικής διόρθωσης και των υπολοίπων αγγειακών βλαβών. Αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει εξαιρετικά

αποτελέσματα σε ότι αφορά τη διαβατότητα (85-95% στα 5 χρόνια), ωστόσο εξαιτίας της υψηλής θνητότητας (1-6%) και άλλων επιπλοκών, όπως η αιμορραγία, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), η αθηρωματώδης εμβολή και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ), χρησιμοποιείται όλο και σπανιότερα, τείνοντας να αντικατασταθεί από την αγγειοπλαστική^{9,33,36}. Εφαρμόζεται όμως στους ασθενείς στους οποίους απέτυχε η αγγειοπλαστική. Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για το αποτέλεσμα της επαναγγείωσης αποτελούν η πρωτεϊνουρία ($\geq 1\text{g}/\text{ημέρα}$), η υπερουριχαιμία, ο χαμηλός GFR ($<40\text{ mL}/\text{min}$), η ηλικία >65 ετών, το άρρεν φύλο, η μεγάλη διάρκεια της ΑΥ (>10 έτη) και η συνύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων (διαβήτης, στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος, εγκεφαλική αγγειακή νόσος)¹⁷.

Η αγγειοπλαστική (Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty: PTRA) είτε από μόνη της, είτε με τοποθέτηση stent, εμφανίζει θεαματικά αποτελέσματα ιδίως σε ότι αφορά την ανομυώδη δυσπλασία¹¹ και αποτελεί ουσιαστικά τη μέθοδο εκλογής για τη θεραπεία της ΝΑΥ⁹. Τεχνικά η επιτυχία της μεθόδου στην περίπτωση της ανομυώδους δυσπλασίας αγγίζει το 100% σε ότι αφορά την ανατομική αποκατάσταση της βλάβης (μετά από ένα χρόνο $>75\%$ των αρτηριών στις οποίες είχε τοποθετηθεί stent διατηρούνται βατές¹⁰), ενώ κλινικά επιτυγχάνεται θεραπεία σε ποσοστό 40-50%. Στην περίπτωση αντίθετα της αθηροσκληρωτικής νόσου, παρά τα σχετικά ενθαρρυντικά ποσοστά ($>70\%$) ανατομικής αποκατάστασης της βλάβης, τα κλινικά αποτελέσματα είναι απογοητευτικά, αφού σύμφωνα με σχετικές μελέτες, θεραπεία της ΑΥ φαίνεται ότι επέρχεται σε ποσοστό $<10\%$, αν και τα ποσοστά βελτίωσης της ΑΥ κυμαίνονται μεταξύ 29% και 75%³⁷⁻⁴⁷. Σύμφωνα με τελευταία δεδομένα, σχετικά με την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, εκείνο που γενικότερα ισχύει, είναι ότι ανεξάρτητα από το βαθμό της στένωσης, η τοποθέτηση stent σχετίζεται μακροχρόνια με βελτίωση αυτής στο 1/3 των ασθενών, ενώ στο 1/3 αυτών παραμένει σταθερή και στο υπόλοιπο 1/3 παρατηρείται επιδείνωση, που αποδίδεται μάλλον στη συνεχιζόμενη πρόοδο της νόσου και όχι σε δευτερογενείς επιπλοκές της μεθόδου, όπως η μη διαγνωσθείσα αθηρωματώδης εμβολή^{48,49}. Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες διερευνούν με ενθαρρυντικά αποτελέσματα τη συμβολή της χρήσης εμβολο-προστατευτικών συσκευών ή ειδικών κεκαλυμ-

μένων με φαρμακευτικές ουσίες stents, καθώς και της χορήγησης νεότερων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως του αναστολέα της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής, στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας^{50,51}.

Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και περιπτώσεις που αναμένεται ελάχιστο μόνο ή/και κανένα όφελος από τη χρήση της αγγειοπλαστικής, με ή χωρίς stent. Έτσι, ασθενείς με δείκτη αντίστασης των ενδονεφρικών αγγείων >80 ή με παθολογική ροή στις νεφρικές αρτηρίες, όπως αυτή εκτιμάται με το δείκτη FFR $<0,8$ (Fractional Flow Reserve) που εξετάζει με το DU την κλίση πίεσης στο προ- και μεταστενωτικό τμήμα της νεφρικής αρτηρίας και καθορίζει αν η στένωση είναι αιμοδυναμικά σημαντική, παρουσιάζουν κακή πρόγνωση μετά από αγγειοπλαστική^{14,52}. Επίσης, ένας ατροφικός νεφρός $<8\text{ cm}$ είναι απίθανο να βελτιωθεί μετά την επαναγγείωση, ενώ άλλες περιπτώσεις αφορούν τυχόν συνυπάρχουσα ιδιοπαθή ΑΥ ή νεφρική δυσλειτουργία από άλλη αιτιολογία (διαβήτης, αμυλοείδωση) που προϋπήρχε για μεγάλο χρονικό διάστημα με κρεατινίνη ορού $>3-4\text{ mg}/\text{dl}$, αμφοτερόπλευρη νεφροαγγειακή στένωση και μείωση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας⁵³.

Θα πρέπει ακόμη να τονιστεί ότι ούτε η αγγειοπλαστική στερείται επιπλοκών και σ' αυτές συγκαταλέγονται το αιμάτωμα και η δημιουργία ψευδοανευρύσματος στο σημείο παρακέντησης, η αρτηριακή ρήξη, ο διαχωρισμός ή η θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας, καθώς επίσης και συστηματικές επιπλοκές, όπως είναι η αθηρωματώδης εμβολή (στους νεφρούς ή τα κάτω άκρα), το OEM και η ΟΝΑ λόγω των σκιαγραφικών μέσων. Το ποσοστό των επιπλοκών αυτών αγγίζει το 10-20% και είναι συχνότερες σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση, με υψηλού κινδύνου ασθενείς να θεωρούνται εκείνοι με εκτεταμένη αθηροσκληρωτική νόσο της αορτής, σημαντική καρδιαγγειακή νόσο και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁵⁴.

Συνοπτικά, στις ενδείξεις επεμβατικής θεραπείας της ΝΑΥ περιλαμβάνονται η αμφοτερόπλευρη ή/και σημαντική ($>80\%$) στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η στένωση σε ανατομικά ή λειτουργικά μονήρη νεφρό, η μη ελεγχόμενη ΑΥ, η οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τα υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονικού οιδήματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και η αναστρέψιμη αζωθαιμία μετά χορήγηση α-MEA⁵⁵ (Πίν. 4).

Πίνακας 4. Ενδείξεις επεμβατικής θεραπείας σε στένωση νεφρικής αρτηρίας

Αμφοτερόπλευρη ή/και σημαντική (>80%) στένωση νεφρικής αρτηρίας
Στένωση σε ανατομικά ή λειτουργικά μονήρη νεφρό
Νεφρική ανεπάρκεια μετά χορήγηση α-MEA
Μη ελεγχόμενη ΑΥ
Προϊούσα ή σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
Υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονικού οιδήματος ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Μη επεμβατική θεραπεία

Στην περίπτωση της μη επεμβατικής αντιμετώπισης της ΝΑΥ δεν αναφερόμαστε μόνο στη ρύθμιση της ΑΠ με φαρμακευτικά μέσα, αλλά και σε μια σειρά άλλων μέτρων, όπως η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η διακοπή του καπνίσματος⁹, αφού οι περισσότεροι ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας είναι άτομα με ή/και συνυπάρχουσα ιδιοπαθή υπέρταση και γνωστή αθηροσκληρωτική νόσο. Η παραπάνω τακτική έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση των επιμέρους παραγόντων κινδύνου καθώς και του συνολικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, που όπως είναι γνωστό αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου στους ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο. Άλλωστε, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του National Cholesterol Educational Program (ATP III), η αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας νεφραγγειακή στένωση θεωρείται ισοδύναμη στεφανιαίας νόσου, γι' αυτό και προτείνεται η επιθετική ρύθμιση της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL) κάτω από τα επίπεδα των 100mg/dl στους ασθενείς αυτούς. Παρόμοια, σύμφωνα με τις οδηγίες της Joint National Committee JNC VII, στόχος της ρύθμισης της ΑΠ είναι τιμές <130/80 mmHg για ασθενείς με μετρήσιμη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας^{56,57}.

Αντιυπερτασικά φάρμακα που θεωρήθηκε ότι μπορούν να χορηγηθούν για τη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με ΝΑΥ αποτελούν τα θειαζιδικά διουρητικά σε κατάλληλη δόση και οι ανταγωνιστές ασβεστίου, με πιθανό ενδεχόμενο την προσθήκη αναστολέα του ΣΡΑΑ, εκτός από την περίπτωση ύπαρξης αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών⁹. Δεδομένου του ρόλου που παίζει το ΣΡΑΑ στην παθοφυσιολογία της ΝΑΥ, τα οφέλη από τη χρήση των αναστολέων του και ειδικότερα των α-MEA στη θεραπεία της διερευνήθηκαν νωρίς, από τις αρχές της δεκαετίας του '80, μέσα από

ανάλογες μελέτες, αφού τα φάρμακα αυτά έδειξαν να πλεονεκτούν στην αποτελεσματικότητα έναντι άλλων. Ενδεικτική των ευεργετικών αποτελεσμάτων στη ρύθμιση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς, είναι τα αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε 188 ασθενείς με ΝΑΥ, στους οποίους χορηγήθηκε καπτοπρίλη για 3 μήνες. Πλήρης ρύθμιση της ΑΠ επιτεύχθηκε στο 74%, μερική ρύθμιση στο 8%, ενώ στο 5% δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση. Από την άλλη όμως, στο υπόλοιπο 13% των ασθενών η θεραπεία διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών^{58,59}.

Η μεγαλύτερη ανησυχία κατά τη χορήγησή τους, που αφορά τον κίνδυνο πρόκλησης λειτουργικής ΟΝΑ –λόγω πτώσης του GFR που διαπιστώνεται με την αύξηση της κρεατινίνης του ορού– η οποία όμως είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της συνέχισης του φαρμάκου, δεν αποκλείει τη χρήση τους για τη ρύθμιση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς. Ωστόσο, συστήνεται ενδελεχής και συστηματικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με γνωστή νόσο ή με υποψία για τη νόσο, τόσο πριν την έναρξη των αποκλειστών του ΣΡΑΑ, όσο και κατά το διάστημα της λήψης τους. Σημαντική πτώση στην τιμή του GFR κατά 30% ή αύξηση της κρεατινίνης του ορού >0,5 mg/dl, αποτελεί ένδειξη διακοπής του φαρμάκου και διερεύνησης για το ενδεχόμενο νεφρικής επαναγγείωσης. Σημαντική κλινικά απώλεια του GFR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αποκλειστές του ΣΡΑΑ, συμβαίνει πρακτικά συνήθως σε ασθενείς με νεφρική στένωση, η οποία επηρεάζει το σύνολο της νεφρικής μάζας, όπως στην περίπτωση αμφοτερόπλευρης στένωσης ή σε στένωση επί μονόμεφρου. Κι αυτό γιατί σε μονόπλευρη νεφρική στένωση χωρίς μετρήσιμες μεταβολές της κρεατινίνης του ορού, οι μεταβολές του συνολικού GFR είναι πολύ μικρές, εξαιτίας της αντισταθμιστικής αύξησης του GFR στον αντίθετο νεφρό^{60,61}. Άλλωστε, εξαιτίας της εξαιρετικά ευρείας χρήσης των φαρμάκων αυτών, λόγω των πολλών ενδείξεων που έχουν, είναι πολύ πιθανό, πολλοί ασθενείς με τη νόσο να μην ανιχνεύθηκαν ποτέ, γιατί η ΑΥ ρυθμίστηκε αποτελεσματικά χωρίς να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η επίδραση των αποκλειστών του ΣΡΑΑ στη νεφρική λειτουργία, εξετάστηκε και σε μια προοπτική τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη 75 ασθενών με ΝΑΥ, η οποία συνέκρινε τα αποτελέσματα χορήγησης δυο φαρμακευτικών σχημάτων, το ένα εκ των οποίων περιλάμβανε τη χρήση μεταξύ άλλων και του α-MEA εναλαπρίλη. Εκείνο που προέκυψε

ήταν μια αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε 10 ασθενείς από εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε και εναλαπρίλη, ποσοστό 20% σε σύγκριση με το αντίστοιχο 3% της ομάδας ελέγχου. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε ONA σε κανέναν ασθενή από την ομάδα της εναλαπρίλης και μάλιστα μεταξύ αυτών, ούτε και σ' αυτούς με αμφοτερόπλευρη νεφρική στένωση και προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια⁶². Επομένως υποστηρίζεται ότι οι αποκλειστές του ΣΡΑΑ μπορούν να χρησιμοποιηθούν με προσοχή στη θεραπεία της ΝΑΥ. Εν προκειμένω, αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αποκλειστές του ΣΡΑΑ, είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η παράλληλη θεραπεία με άλλα αγγειοδιασταλτικά ή διουρητικά, καθώς και η ελάττωση του όγκου του αίματος από διάφορα άλλα αίτια (έμετοι, διάρροιες). Γι' αυτό και σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι τα διουρητικά θα πρέπει να διακόπτονται πριν την έναρξη της χορήγησης των αποκλειστών του ΣΡΑΑ^{60,63}. Άλλοι συγγραφείς θεωρούν ότι γενικά οι α-MEA και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης θα πρέπει να αποφεύγονται, όπου είναι δυνατόν, λόγω της πιθανότητας πρόκλησης ουραιμίας¹⁰.

Αντίθετα με ότι συμβαίνει στην περίπτωση της αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας ΝΑΥ, όπου η αποτελεσματικότητα της χορήγησης -όταν υπάρχουν οι προϋποθέσεις χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες- αντιυπερτασικής αγωγής συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών του ΣΡΑΑ, μπορεί να είναι ισότιμη με εκείνη της επαναγγείωσης όταν επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα ΑΠ, στην περίπτωση της ινομυώδους δυσπλασίας θεραπευτική μέθοδος εκλογής είναι η αγγειοπλαστική⁴⁸.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι συγκριτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΝΑΥ αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας από 4 ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες χρονικής διάρκειας 6-24 μηνών δεν κατέδειξαν ξεκάθαρο πλεονέκτημα αυτής όσον αφορά τη ρύθμιση της ΑΠ, τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας ή/και την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας⁶⁴⁻⁶⁷. Μάλιστα, στη μελέτη με τη μεγαλύτερη διάρκεια (24 μήνες), οι συγγραφείς τελικά προτείνουν σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική ΝΑΥ τη φαρμακευτική θεραπεία ως καλύτερη και συνιστούν την

αποφυγή της αγγειοπλαστικής, λόγω των σοβαρών περιεγχειρητικών κινδύνων που ενέχει⁶⁷. Ωστόσο, δυο μετα-αναλύσεις των ίδιων μελετών κατέληξαν στο ότι η αγγειοπλαστική ήταν πιο αποτελεσματική σε ότι αφορά την ελάττωση της ΑΠ^{68,69}. Σε μια από τις μελέτες αυτές, συγκρίνοντας την ΑΠ μεταξύ των δυο ομάδων σε διάστημα 6 μηνών, φάνηκε να επιτυγχάνεται μεγαλύτερη μείωση της ΣΑΠ⁶⁴ με την αγγειοπλαστική, ενώ σε καμία από τις 3 μελέτες δεν προέκυψε καθαρό όφελος σε ότι αφορά την κρεατινίνη του ορού. Τέλος, αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions), μιας μεγάλης, τυχαιοποιημένης, προοπτικής μελέτης που διερευνά την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας, μόνης ή σε συνδυασμό με αγγειοπλαστική (με τοποθέτηση stent) σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική ΝΑΥ⁷⁰.

Η συχνά ανεπαρκής ρύθμιση της ΑΠ και η παρατηρούμενη μείωση του GFR μετά από επεμβατική θεραπευτική προσέγγιση της αθηροσκληρωτικής ΝΑΥ μπορεί να αποδοθούν στην επίδραση δευτερογενών μηχανισμών, όπως η αγγειακή επανδιαμόρφωση (remodeling), η αθηροσκλήρωση, η ισχαιμική βλάβη που προκαλείται στο μεταστενωτικό τμήμα του προσβεβλημένου νεφρού και η προκαλούμενη από την ΑΥ διαταραχή στον υγιή νεφρό, μηχανισμοί που ενεργοποιούνται στα πλαίσια χρόνιας ΑΥ, την οποία και συντηρούν, διαταράσσοντας τη νεφρική λειτουργία, παρά την ανατομική αποκατάσταση της στένωσης⁷¹. Παράλληλα, η επεμβατική θεραπεία σχετίζεται και με περιεγχειρητικές επιπλοκές, όπως η πρόκληση ONA λόγω σκιαστικού, η αθηροεμβολή και η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης στο προσβεβλημένο νεφρό, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα παραμονής ΑΥ και επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας μετά την επέμβαση⁷².

Από την άλλη πλευρά, πολλοί παθολογικοί μηχανισμοί βελτιώνονται μετά την άρση της νεφρικής ισχαιμίας που επιτυγχάνεται με την αγγειοπλαστική, όπως η ΑΥ, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οξειδωτικό stress και η άμεσα προκαλούμενη από ορμόνες νεφρική βλάβη⁷³.

Η μη σαφής υπεροχή της επεμβατικής θεραπείας υπογραμμίζει ότι η ανεύρωση στένωσης νεφρικής αιτιολογίας δεν αποτελεί λόγο για να υποβληθεί απαραίτητα ο ασθενής σε επέμβαση (Πίν. 4)¹⁰. Τελικώς, αν και η ιδεώδης θεραπευτική παρέμβαση των ασθενών αυτών παραμένει ένα δυσσε-

πίλυτο πρόβλημα⁷⁴, παρόλα αυτά φαίνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός θα μπορούσε να ωφεληθεί σε ότι αφορά τη ρύθμιση της ΑΠ με τη φαρμακευτική αγωγή^{68,69}.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΝΑΥ

Η διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική προτιμάται να γίνεται στην πλειονότητα των ασθενών με ινομυώδη δυσπλασία⁹, σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη αθηροσκληρωτική νόσο, λόγω του χαμηλού κινδύνου πρόκλησης επιπλοκών, σε αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών⁷⁵, αλλά και σε ασθενείς που διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο για απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ταχεία προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο και των περιπτώσεων που η στένωση είναι >95%.

Η χειρουργική επαναγγείωση από την άλλη, αν και χρησιμοποιείται σπανιότερα, συστήνεται ωστόσο να γίνεται τόσο επί αποτυχίας της διαδερμικής διαλυτικής αγγειοπλαστικής, όσο και επί ύπαρξης συμπαρομαρτούντων αορτικών ανευρυσμάτων καθώς και σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης⁹, ενώ σε κάθε περίπτωση η φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής προσέγγισης πριν ή/και μετά την επαναγγείωση, αλλά και ανεξάρτητα από αυτήν.

Η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τις περιπτώσεις των ασθενών με αθηροσκληρωση που παρουσιάζουν αντένδειξη για επαναγγείωση, λόγω του υψηλού κινδύνου επιπλοκών και περιλαμβάνει τον έλεγχο της ΑΠ με αντιπερτασικά φάρμακα, σε συνδυασμό με υπολιπιδαιμική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, καθώς και διακοπή του καπνίσματος⁹. Προτεινόμενοι φαρμακευτικοί παράγοντες αποτελούν οι αποκλειστές του ΣΡΑΑ, αν και στην πλειονότητα των ασθενών απαιτείται η χορήγηση και άλλων αντιπερτασικών φαρμάκων για τον αποτελεσματικό έλεγχο της ΑΠ⁷⁶. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει απαραίτητα να ελέγχονται τακτικά. τουλάχιστον κάθε 6 μήνες με μέτρηση της κρεατινίνης του ορού και υπερηχογραφικό έλεγχο των νεφρών για την εξέλιξη της νεφραγγειακής νόσου (Πίν. 5)¹⁰ και στην περίπτωση που η ΑΠ ρυθμίζεται ικανοποιητικά και δεν παρατηρηθεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή ελάττωση του μεγέθους των νεφρών, συστήνεται συνέχιση της θεραπείας. Σε αντίθετη περίπτωση, επί αποτυχίας δηλαδή της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου, εξετάζεται η πιθανότητα επαναγγείωσης.

Πίνακας 5. Δοκιμασίες για την εκτίμηση εξέλιξης της νεφραγγειακής νόσου

Τακτική μέτρηση ΑΠ και 24ώρη συνεχής περιπατητική καταγραφή
Κάθαρση κρεατινίνης και μικρολευκωματουρία
Μέγεθος νεφρών με υπερηχογράφημα
Στένωση νεφρικών αρτηριών με Doppler ταχυμετρία ροής
Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος
Ραδιενεργό νεφρόγραμμα για προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας (και συγκριτικά των νεφρών) μετά χορήγηση α-MEA

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρόλη την πρόοδο που έχει επιτευχθεί σε ότι αφορά τα διαγνωστικά μέσα, αλλά και την πληθώρα των νέων δεδομένων γύρω από τη θεραπεία της ΝΑΥ, η επιλογή των χειρισμών που θα γίνουν σε κάθε περίπτωση, εξακολουθεί να παραμένει δύσκολη.

Ξεκινώντας από εκείνα τα στοιχεία που δημιουργούν κλινική υποψία για τη νόσο, αλλά και την πιθανή αιτιολογία της, δίνεται η δυνατότητα επιλογής της κατάλληλης διαγνωστικής μεθόδου, μεταξύ εκείνων που προσδιορίζουν τη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας και εκείνων που παρέχουν ανατομική απεικόνιση της νεφρικής αγγειακής στένωσης. Βάση των αποτελεσμάτων της διαγνωστικής διαδικασίας και καθορισμένων κριτηρίων, λαμβάνεται η απόφαση για την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση με επεμβατικά ή/και φαρμακευτικά μέσα, σταθμίζοντας πάντα και τα αναμενόμενα οφέλη σε ότι αφορά τη ρύθμιση της ΑΠ και τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά και τον πιθανό κίνδυνο που μπορεί να προκύψει σε σχέση με τη θνητότητα από την εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων για τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου. Τονίζεται ότι, ανεξάρτητα από την τελική παρέμβαση που θα επιλεγεί, η επιθετική φαρμακευτική ρύθμιση της ΑΠ, η τροποποίηση των συνυπαρχόντων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΝΑΥ.

SUMMARY

Tsakiridou I, Katsiki N, Hatzitolios AI. Renovascular hypertension: Current evidence based options on diagnosis and treatment. Arterial Hypertension 2009; 18: 134-145.

Renovascular hypertension (RVH) results from the stenosis of one or both renal arteries, with atherosclerosis being its main cause. Another cause is fibromuscular dysplasia which accounts for up to 25% of all etiological factors of RVH. The diagnosis of the disease is difficult, because in the majority of cases there is some degree of hypertension due to atherosclerosis, except of those cases that are due to fibromuscular dysplasia. In these cases, the sudden rise in blood pressure is a powerful clinical indication for RVH. For these reasons, the decision about the method of diagnostic approach -imaging, functional or both- which will be finally applied, depends on the clinical findings. The latter, help us to make an assumption about the type of stenosis- unilateral or bilateral-, the etiology of RVH and the renal function. Finally, for the selection of the suitable therapeutic method (invasive or medical), the risks and benefits of each method should be taken into account, along with the etiology of RVH and the individual characteristics of each patient.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Elliott WJ*. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black H, Elliot WG. eds. Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Saunders & Elsevier, 1st edition, 2007: 93-105.
2. *Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al*. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443-51.
3. *Rihal CS, Textor SC, Breen JF, et al*. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 309-16.
4. *Leman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, et al*. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 541-6.
5. *Leman A, Edwards BS, Hallet JW, et al*. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
6. *Gavras H, Brunner HR, Vaughan ED, Laragh JH*. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science* 1973; 180: 1369-70.
7. *Border WA, Noble NA*. Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998; 31: 181-8.
8. *Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, et al*. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 705-11.
9. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al*. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
10. *Wilcox CS*. Secondary forms of hypertension. In: Wilcox CS, Tisher CC. eds. Handbook of Nephrology and Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co., 5th edition, 2005: 170-80.
11. *Elliott WJ*. Renovascular hypertension: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 522-33.
12. *Zucchelli PC*. Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: diagnostic approach. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S184-S186.
13. *Soares GM, Murphy TP, Singha MS, Parada A, Jaff M*. Renal artery duplex ultrasonography as a screening and surveillance tool to detect renal artery stenosis: a comparison with current reference standard imaging. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 293-298.
14. *Krumme B, Hollenbeck M*. Doppler sonography in renal artery stenosis- does the Resistive Index predict the success of intervention? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 692-696.
15. *Ollin JW, Piedmonte MA, Young JR, et al*. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 883-8.
16. *Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al*. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-7.
17. *Tobe SW, Burgess E, Lebel M*. Atherosclerotic renovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22: 623-8.
18. *Broome DR*. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol* 2008; 66: 230-4.
19. *Swaminathan S, High WA, Ranville J, et al*. Cardiac and vascular metal deposition with high mortality in nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2008; 73: 1413-8.
20. *Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al*. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 401-11.
21. *Leung DA, Hagspiel KD, Angle GF, et al*. MR angiography of the renal arteries. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 847-65.
22. *Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, et al*. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography and digital subtraction angiography. *Ren Fail* 2007; 29: 295-302.
23. *Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al*. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004; 141: 674-82.
24. *Tepel M, Aspelin P, Lameire N*. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113: 1799-806.
25. *Hardiek KJ, Katholi RE, Robbs RS, Katholi CE*. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 171-7.

26. Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology* 2008; 248: 97-105.
27. Muller FB, Sealey JE, Case DB, et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med* 1986; 80: 633-44.
28. Wilcox CS. Functional testing: renin studies. *Semin Nephrol* 2000; 20: 432-6.
29. Taylor A. Renovascular hypertension: nuclear medicine techniques. *Q J Nucl Med* 2002; 46: 268-82.
30. Mittal BR, Kumar P, Arora P, et al. Role of captopril renography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 209-13.
31. Taylor A. Functional testing: ACEI renography. *Semin Nephrol* 2000; 20: 437-44.
32. Saflan RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42.
33. Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. *Minerva Med* 2004; 95: 357-73.
34. Bloch MJ, Basile J. Diagnosis and management of renovascular disease and renovascular hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 381-9.
35. Brady AJ, Mackenzie IS, Ritchie S, et al. Grand rounds at the British Hypertension Society: renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 750-5.
36. Stanley JC. Surgical treatment of renovascular hypertension. *Am J Surg* 1997; 174: 102-10.
37. Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *Q J Med* 1999; 92: 159-67.
38. Rees CR, Palmaz JC, Becker GJ, Ehrman KO, Richter GM, Noeldge G, et al. Palmaz stent in atherosclerotic stenoses involving the ostia of the renal arteries: preliminary report of a multicentre study. *Radiology* 1991; 181: 507-14.
39. Hennequin LM, Joffre FG, Rousseau HP, Aziza R, Tregant B, Bernadet P, et al. Renal artery stent placement: long term results with the Wallstent endoprosthesis. *Radiology* 1994; 191: 713-9.
40. Raynaud AC, Beyssen BM, Turmel-Rodrigues LE, et al. Renal artery stent placement: immediate and mid term technical and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 1994; 5: 849-58.
41. Dorros G, Jaff M, Jain A, Dufek C, Mathiak L. Follow up of primary Palmaz-Schatz stent placement for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1051-5.
42. Van de Ven P, Beutler J, Kaatee R, et al. Transluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery sclerosis. *Lancet* 1995; 346: 672-4.
43. Henry M, Amor M, Henry I, Ethevenot G, Allaoui M, Tricoche O, et al. Stent placement in the renal artery: three year experience with the Palmaz stent. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 343-50.
44. Rundback JH, Jacobs JM. Percutaneous renal artery stent placement for hypertension and azotaemia: pilot study. *Am J Kid Dis* 1996; 28: 214-9.
45. Boisclair C, Therasse E, Oliva VL, Soulez G, Bui BT, Querin S, et al. Treatment of renal angioplasty failure by percutaneous renal artery stenting with Palmaz stents. *Am J Roentgenol* 1997; 167: 245-51.
46. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RSC, Baxter GM, Connell JMC, Dominiczak AF, et al. Effect of renal artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997; 349: 1133-6.
47. Blum U, Krumme B, Flugel P, Gabelmann A, Lehnert T, Butrago-Tellez C, et al. Treatment of ostial renal artery stenoses with vascular endoprosthesis after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 336: 459-65.
48. Surowiec SM, Sivamurthy N, Rhodes JM, et al. Percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 650-5.
49. Zeller T, Frank U, Muller C, et al. Stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic renal artery stenosis preserves renal function and improves blood pressure control: long-term results from a prospective registry of 456 lesions. *J Endovasc Ther* 2004; 11: 95-106.
50. Cooper CJ, Haller ST, Colyer W, et al. Embolic protection and platelet inhibition during renal artery stenting. *Circulation* 2008; 117: 2752-60.
51. Zahringer M, Sapoval M, Pattinama PM, et al. 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: 460-8.
52. Mitchell JA, Subramanian R, White CJ, et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent replacement: renal fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 685-9.
53. Garovic VD, Textor SC. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362-74.
54. Ivanovic V, McKusick MA, Johnson CM, et al. Renal artery stent placement: complications at a single tertiary care center. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 24: 217-25.
55. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 2001; 52: 421-42.
56. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
57. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. For the NHBPEP Coordinating Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
58. Hollenberg NK. Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Rev Rep* 1983; 4: 852-76.
59. Hollenberg NK. Medical therapy of renovascular hypertension: a review. *Am J Hypertens* 1988; 1: 338s-343s.

60. *Textor SC*. Renal failure related to ACE inhibitors. *Semin Nephrol* 1997; 17: 67-76.
61. *Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al*. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in solitary kidney. *N Engl J Med* 1983; 308: 373-6.
62. *Franklin SS, Smith RD*. Comparison of effects of enalapril plus hydrochlorothiazide versus standard triple therapy on renal function in renovascular hypertension. *Am j Med* 1985; 79: 14-23.
63. *Oster JR, Materson BJ*. Renal electrolyte complications of congestive heart failure and effects of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Int Med* 1992; 152: 704-10.
64. *Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al*. Randomized 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: 329-35.
65. *Plouin PF, 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: 823-9.
66. *Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al*. 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: 1007-14.
67. *Bax L, Woltlez A-J, Kouwenberg HJ, et al*. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Intern Med* 2009; 150: 840-8.
68. *Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al*. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 298-304.
69. *Nordmann AJ, Woo K, Parkers R, et al*. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44-50.
70. *Murphy TP, Cooper CJ, Dworkin LD, et al*. The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) study: rationale and methods. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1295-300.
71. *Dworkin LD, Jamerson KA*. Is renal stenting the correct treatment of renal artery stenosis? Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115: 271-6.
72. *Tsao CR, Lee WL, Liu TJ, Chen YT, Ting CT*. Delicate percutaneous renal artery stenting minimizes postoperative renal injury and protects kidney in patients with severe atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Int Heart J* 2005; 46: 1061-72.
73. *Cooper CJ, Murphy TP*. Is renal stenting the correct treatment of renal artery stenosis? The case for renal artery stenting for treatment of renal artery stenosis. *Circulation* 2007; 115: 263-70.
74. *Karagiannis A, Tziomalos K, Anagnostis P, Gossios T, Athyros V*. Atherosclerotic renal artery stenosis: medical therapy alone or in combination with revascularization? *Angiology* 2009; 60: 397-402.
75. *Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyerberg EW, Habbema JD*. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from immediate intervention? *J Hum Hypertens* 2004; 18: 91-6.
76. *Textor SC*. Renovascular hypertension in 2007: where are we now? *Curr Cardiol Rep* 2007; 9: 453-61.