

## Miażdżycowe nadciśnienie naczyniowo-nerkowe 2015

Istotne hemodynamicznie miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej prowadzi zwykle do postępującego uszkodzenia miąższu nerek i układu sercowo-naczyniowego, ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek i zgonu chorego. Najnowsze badania wykazują istotną rolę w rozwoju niedokrwiennej nefropatii złożonych interakcji pomiędzy układem renina-angiotensyna-aldosteron, nerwowym układem współczulnym, stresem oksydacyjnym, uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego i zapaleniem, z aktywacją procesu fibrogenezy. Nowe metody diagnostyczne, takie jak: wielowarstwowa tomografia komputerowa, badanie za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego BOLD i elastografia z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego pozwalają na ocenę zarówno mikrokrążenia, jak czynności miąższu nerkowego i mogą okazać się pomocne w identyfikacji chorych, u których zabieg rewaskularyzacji tętnicy nerkowej może przynieść wymierne korzyści. W dalszej części artykułu omówiono szczegółowo aktualne podejście do leczenia miażdżycowego nadciśnienia naczyniowo-nerkowego w kontekście najnowszych badań randomizowanych (ASTRAL, STAR i CORAL), ze szczególnym zwróceniem uwagi na ich ograniczenia i wynikające z tego wnioski.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 127-130)

## Atherosclerotic renovascular hypertension 2015

Hemodynamically significant atherosclerotic renal artery stenosis usually leads to progressive damage of kidney and cardiovascular system, with an increased risk of cardiovascular events, end-stage renal failure and mortality. Recent studies indicate the important role of an interplay between renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nerve system, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation, with activation of fibrogenic responses in the development of ischemic nephropathy. The new diagnostic methods such as multidetector computed tomography, blood oxygen level dependent magnetic resonance imaging, and magnetic resonance elastography may prove to be useful in assessment of renal microcirculation and function, and therefore could help to identify patients who are most likely to benefit from renal revascularization. In the next part of this paper the current treatment approach to atherosclerotic renovascular disease is carefully reviewed in the context of recent randomized clinical trials (ASTRAL, STAR and CORAL), with the special emphasis on their limitations.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 127-130)

### Wstęp

Zwężenie tętnicy nerkowej (>60% światła) stwierdza się u blisko 7% osób w wieku podeszłym [1]. Najczęściej przyjmuje się, że ma ono znaczenie hemodynamiczne, jeśli obejmuje przynajmniej 70% światła tętnicy lub 50-70%, w przypadku gdy gradient szczytowy wynosi >20 mmHg, bądź gradient średni >10 mmHg [2]. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe przyczynia się istotnie zarówno do przewlekłej choroby nerek (PChN), jak i choroby sercowo-naczyniowej, a roczną śmiertelność ocenia się na ok. 16% [3]. W spowalnianiu rozwoju tych powikłań kluczową rolę odgrywa skuteczne leczenie farmakologiczne. Jego podstawą są leki hamujące aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz statyny. Istnieje jednak grupa chorych, u których leczenie to okazuje się niewystarczające, czego efektem jest szybka progresja niewydolności nerek. Odpowiednio wczesna identyfikacja tych chorych oraz ustalenie skuteczniejszych, bardziej agresywnych sposobów ich leczenia jest obecnie celem wielu projektów badawczych.

### Patomechanizm

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe jest indukowane przez jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej, co prowadzi do nadmiernej aktywności RAAS. W fazie początkowej charakteryzuje się ono wysokim stężeniem reniny, jednak w późniejszym okresie stężenie to normalizuje się, a podstawową rolę wydaje się odgrywać zwiększona wrażliwość na angiotensynę II [4,5]. W dalszych stadiach choroby, stopniowo pogłębiają się zmiany miażdżycowe w całym układzie sercowo-naczyniowym, ze wzrostem ryzyka udarów, zawałów i rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Pobudzenie RAAS prowadzi nie tylko do wazokonstrykcji i zatrzymania sodu przez nerki. Angiotensyna II działając na swój receptor typu 1 (AT1R) wywiera niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, także poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego, apoptozy, procesów zapalnych, zaburzenie odruchów z baroreceptorów, pobudzenie innych systemów (endotelin, prostaglandyn, układu adrenergicznego) oraz przerost i przebudowę mięśnia serca [5-8]. Istotną rolę patogenetyczną w rozwoju nadci-

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA<sup>1</sup>  
Jolanta MAŁYSZKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie  
Kierownik:

Prof. dr hab. med. *Joanna Matuszkiewicz-Rowińska*

<sup>2</sup>II Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik:

Prof. dr hab. med. *Jolanta Małyško*

### Słowa kluczowe:

- nadciśnienie tętnicze
- zwężenie tętnicy nerkowej
- miażdżyca
- rewaskularyzacja

### Key words:

- hypertension
- renal artery stenosis
- atherosclerosis
- revascularization

---

### Adres do korespondencji:

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska  
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie  
02 097 Warszawa; ul. Banacha 1a;  
tel. +22 599-26-58;  
Fax. +22 599-16-58  
E-mail: jrowinska@gmail.com  
nefrologia@wum.edu.pl

śnienia naczyniowo-nerkowego odgrywa również aldosteron, przyczyniając się do uszkodzenia naczyń, dysfunkcji śródbłonka naczyniowego i włóknienia mięśnia serca. Te efekty aldosteronu zależą w części od aktywacji szlaków zależnych od angiotensyny II. Ostatnie badania wykazują istotną współzależność pomiędzy AT1R a receptorem dla mineralokortykoidu (MR) [9,10]. Stwierdzono, że genomowe i niegenomowe efekty działania aldosteronu w różny sposób zależą od aktywności typów AT1R: a i b [9]. Wiadomo, że choć angiotensyna II prowadzi do wzrostu sekrecji aldosteronu, który z kolei hamuje wydzielanie reniny i w konsekwencji obniża stężenie angiotensyny II, to jednak aldosteron może również stymulować syntezę reniny i enzymu konwertującego angiotensynę w mechanizmie niezależnym od angiotensyny II i AT1R [11]. Wykazano, że aldosteron nasila wiązanie angiotensyny II AT1R, i odgrywa ważną rolę w kontroli wewnątrznerkowej aktywności układu adrenergicznego [12]. W opublikowanym w tym roku badaniu, Lincevicius i wsp. wykazali, że stosowanie spironolaktonu u szczurów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym prowadziło do istotnej redukcji ciśnienia tętniczego krwi, z normalizacją aktywności układu adrenergicznego w nerce i zmniejszeniem ekspresji AT1R w obszarach mózgu odpowiedzialnych za kontrolę ciśnienia tętniczego krwi [11].

### Zmiany w nerkach

W nerce po stronie zwężenia dochodzi do pogłębiającej się hipoperfuzji. Ze względu na duże zdolności adaptacyjne nerki, które zapewniają dostateczny dopływ tlenu do jej rdzenia i kory, dopóki redukcja nerkowego przepływu krwi ma charakter umiarkowany (<30-40%), nie stwierdza się istotnej hipoksji [13]. Jednakże, przy znacznym niedokrwieniu mechanizmy te stają się niewystarczające. Dochodzi wówczas do niedotlenienia kory nerki i uszkodzenia mikrokrążenia, z przebudową oraz przerzedzeniem naczyń, czyli zanikaniem tętniczek przedwłośniczkowych, stanowiących fizjologiczną rezerwę wykorzystywaną w warunkach zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego [13-15]. Następnym działaniem angiotensyny II jest transkrypcja czynników profibrotycznych, transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) i inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), z akumulacją macierzy zewnątrzkomórkowej, procesem włóknienia i nieodwracalnego zniszczenia nerki. Istotne znaczenie ma ustalenie, w jakim punkcie tego *continuum* znajduje się dany pacjent.

### Diagnostyka

Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej należy podejrzewać w przypadku nadciśnienia tętniczego u osób starszych, z chorobą innych naczyń (wieńcowe, mózgowe, obwodowe), nagłym początkiem i szybkim pogarszaniem się czynności nerek, białkomoczem i charakterystycznymi cechami klinicznymi. Pierwszym krokiem diagnostycznym jest nieinwazyjne badanie obrazowe, czyli badanie ultrasonograficzne wykonane metodą dopplerowską, kolejnym - angiografia z użyciem tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR). Są to

jednak badania oceniające jedynie zmiany strukturalne w tętnicach nerkowych. Do nowszych technik, które pozwalają na ocenę mikrokrążenia i czynności miąższu nerki należy wielowarstwowa TK - MSCT (*Multi-Slice Computed Tomography*), zwana też MDCT (*Multi Detector Computed Tomography*), pozwalająca na ocenę GFR oraz przepływu krwi przez rdzeń i korę nerki [16]. Alternatywnym badaniem jest funkcjonalny MR BOLD (*blood oxygen level dependent*), w którym źródłem sygnału są krążące we krwi atomy tlenu przenoszone przez hemoglobinę, a więc intensywność sygnału MR zależy od stopnia utlenowania krwi. Pierwsze badania u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym wykazały bezpośrednią zależność pomiędzy przewlektą hipoperfuzją a GFR [17]. Duże nadzieje wiąże się też z elastografią za pomocą MR [18]. Założeniem jest tu fakt, że zmienione, słabo unaczynione i włókniałe tkanki są sztywniejsze i pod wpływem drgań mechanicznych ulegają mniejszemu odkształceniu.

Wydaje się, że te trzy ostatnie metody mogą być pomocne w ocenie żywotności tkanki nerki i tym samym w identyfikacji tych chorych, u których rewaskularyzacja mogłaby przynieść wymierne korzyści.

### Leczenie farmakologiczne

Wielu chorych może być skutecznie leczonych farmakologicznie bez pogarszania się czynności nerek. Obecne wytyczne zalecają utrzymywanie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 150/90 mm Hg dla populacji ogólnej  $\geq 65$  rż, oraz poniżej 140/90 mm Hg dla osób młodszych [19]. Aby móc uznać nadciśnienie tętnicze za oporne, leczenie musi być prowadzone i kontrolowane starannie i agresywnie, zwłaszcza jeśli towarzyszy mu dysfunkcja nerek. Oznacza to nie tylko podawanie odpowiedniej kombinacji leków (z trzech różnych klas, w tym diuretyku), ale również często całkowitą zmianę trybu życia, maksymalną eliminację czynników ryzyka, ze skutecznym leczeniem dyslipidemii. Ten drugi komponent leczenia jest zwykle niedoceniany zarówno przez pacjentów, jak i przez pracujących w pośpiechu lekarzy.

Podstawą leczenia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego są niezmiennie inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści AT1R, do czego dodaje się różne kombinacje leków. Najnowsze badania przemawiają za celowością stosowania, obok w/w, leków hamujących MR, zwłaszcza u chorych bez niewydolności nerek; leczenie to wymaga jednakże starannej kontroli stężenia potasu [20,21]. Dodatkowo podaje się aspirynę i statyny. Należy pamiętać o systematycznym monitorowaniu czynności nerek.

### Leczenie rewaskularyzacyjne

Mimo wielu lat praktyki i wielu badań miejsce tej metody w leczeniu nadciśnienia naczyniowo-nerkowego pozostaje nieustalone. Próbę rozwiązania tego problemu miały na celu trzy duże badania randomizowane ostatnich kilku lat: ASTRAL, STAR i CORAL [22-24]. Wszystkie trzy przyniosły odpowiedź negatywną: u badanych nie udało się wykazać przewagi leczenia farmakologicznego wspomaganego rewaskularyzacją nad samym leczeniem farmakologicznym. Autorzy tych badań zwracali też uwagę na

względnie duże ryzyko istotnych powikłań zabiegów rewaskularyzacyjnych.

Badanie ASTRAL (*Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*) przeprowadzono u 806 chorych, których randomizowano do 2 grup: grupy leczonej farmakologicznie i grupy, która obok farmakoterapii była poddawana rewaskularyzacji [22]. Ze względu na to, że badanie prowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*, w czasie obserwacji rewaskularyzację wykonano także u 24 chorych z grupy leczonej zachowawczo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była czynność nerek, a drugorzędowymi ciśnienie tętnicze krwi, czas do wystąpienia poważnych zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność. Średni okres obserwacji wynosił 34 miesiące. Autorzy nie stwierdzili istotnej korzyści z rewaskularyzacji u badanych pacjentów, zabiegi te wiązały się z występowaniem wielu istotnych powikłań. Odnotowano łącznie 31 poważnych zdarzeń niepożądanych (vs 0 w grupie leczonych wyłącznie medycznie), w tym 19 w ciągu 24 godzin po zabiegu i 12 w ciągu kolejnych 30 dni. Bezpośrednio po zabiegu wystąpiły: obrzęk płuc, zawał serca, zatory w nerkach (5 przypadków), okluzja tętnicy nerkowej (4 przypadki), perforacje tętnicy nerkowej (4 przypadki), tętniak tętnicy udowej (jeden przypadek) oraz zatory cholesterolowe, z następową zgorzelą obwodową i koniecznością amputacji palców lub kończyny (3 przypadki). Do zdarzeń niepożądanych obserwowanych w ciągu kolejnego miesiąca należały: 2 zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, 4 krwaki w pachwinie lub krwotoki z tętnicy udowej wymagające hospitalizacji, 5 przypadków ostrego uszkodzenia nerek oraz jeden przypadek okluzji tętnicy nerkowej.

Brak skuteczności przy istotnym ryzyku powikłań potwierdziło mniejsze badanie europejskie STAR (*Stent placement in patients with Atherosclerotic Renal artery stenosis and impaired renal function*), które objęło łącznie 140 pacjentów, obserwowanych przez 2 lata i - największe z nich - badanie amerykańskie CORAL (*Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*), w którym uczestniczyło aż 947 pacjentów obserwowanych średnio przez 43 miesiące [23,24]. Badanie STAR miało zbliżone punkty końcowe do badania ASTRAL, a w badaniu CORAL punkt końcowy był złożony i obejmował: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych, zawał serca, udar, hospitalizację z powodu zastoinowej niewydolności serca, postępującą PChN lub konieczność przewlekłej terapii nerkozastępczej.

Po opublikowaniu wyników tych badań w środowiskach kardiologicznych i nefrologicznych miały miejsce burzliwe dyskusje na temat dalszego sensu przeprowadzania rewaskularyzacji w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym ("to stent or not to stent?"), łącznie ze skrajnie pesymistycznymi postawami ("*The only question now is, how long will it take for us to stop doing it?*") [25,26]. Starannie przeprowadzone, liczne krytyczne analizy wymienionych badań okazały się jednak zgodne – wszystkie trzy miały istotne wady, nie pozwalające na ocenę rzeczywistej wartości tej metody leczenia [7,25,26].

Podstawowym słabym punktem badania

ASTRAL były kryteria kwalifikacji [22]. Po pierwsze, z badania wykluczono osoby, u których korzyść z poszerzenia światła tętnicy wydawała się oczywista (pacjenci ci byli kierowani od razu na leczenie rewaskularyzacyjne). Ponadto, 40% badanych miało zwężenie obejmujące 50-70% światła tętnicy, które mogło być nieistotne hemodynamicznie. Wreszcie, w grupie rewaskularyzacji, zabieg przeprowadzono u 335 chorych, z czego u 317 był technicznie skuteczny, przy czym u 95% z nich wprowadzono stent. Z kolei w badaniu STAR, spośród 64 pacjentów zakwalifikowanych do grupy leczonej angioplastyką, aż w 30% ... nie przeprowadzono rewaskularyzacji, gdyż zwężenie okazało się nieistotne [23]. Istotnym zarzutem podnoszonym w stosunku do obu badań, ASTRAL i STAR, był brak centralnego laboratorium weryfikującego rozpoznanie zwężenia.

Ograniczenia badania CORAL w dużej mierze wynikają ze zmian w protokole badania w czasie jego trwania [24]. Badanie zaplanowano starannie, starając się uniknąć różnych niedoskonałości, które dostrzeżono w poprzednich badaniach. Początkowo, do badania kwalifikowano chorych, z ciężkim zwężeniem tętnicy nerkowej ( $\geq 80\%$  lub w granicach 60-80%, ale z gradientem skurczowym  $\geq 20$  mmHg), udowodnionym za pomocą angiografii zweryfikowanej w laboratorium centralnym, pod warunkiem, że chorzy ci mieli nadciśnienie tętnicze z wartościami skurczowymi  $\geq 155$  mmHg. Jednakże, w czasie trwania badania, wobec trudności z osiągnięciem zamierzonej liczby badanych, poluzowano nieco pierwotnie założone kryteria i wprowadzono szereg zmian dotyczących kwalifikacji chorych. Po pierwsze zrezygnowano z wymogu obecności nadciśnienia tętniczego – chorzy mogli być również włączeni do badania, jeśli ciężkiemu zwężeniu tętnicy nerkowej towarzyszyło PChN, przynajmniej w III stadium. Ten odsetek chorych ze złagodzonymi kryteriami wynosił w każdej grupie aż  $\sim 30\%$  [24]. Po drugie dozwolono rozpoznawanie zwężenia także na podstawie badania ultrasonograficznego, bądź MR lub angiografii TK. Jak się okazało, ocena ciężkości zwężenia w ośrodkach włączających tych późnych chorych (średnio  $\sim 73\%$ ) była zawyżona w stosunku do oceny w laboratorium centralnym (średnio  $\sim 67\%$ ) [27]. W ciekawym komentarzu do badania CORAL, Textor podkreśla również, że z badania wykluczano chorych z zastoinową niewydolnością serca, a odsetek chorych zmarłych z powodów sercowo-naczyniowych w czasie badania, był bardzo mały ( $< 5\%$ ) w porównaniu z częstotścią tego typu zgonów i zdarzeń odnotowaną w brytyjskim rejestrze obejmującym ponad 800 pacjentów z miażdżycową chorobą naczyń nerkowych, sięgającą w ciągu 5 lat 50% [27,28]. Sugeruje to, że grupa badana reprezentowała populację z jedynie umiarkowaną miażdżycą naczyń.

Zgodnie z obecnymi poglądami, leczenie rewaskularyzacyjne należy rozważyć u chorych w przypadku obecności opornego na leczenie farmakologiczne nadciśnienia, nadciśnienia złośliwego, szybkiej progresji choroby nerek, nawracających epizodów lewokomorowej niewydolności serca (napadowe obrzęki płuc), nietolerancji leczenia

farmakologicznego (np. epizody ostrego uszkodzenia nerek związane z lekami antagonistycznymi RAAS) [19,28-31]. Populację, która również wymaga odrębnych badań stanowią pacjenci z zaawansowaną PChN (stadium IV-V), wyłączeni z w/w prób klinicznych. Opublikowany w 2010 roku raport brytyjsko-niemiecki porównujący dwie kohorty pacjentów, leczonych wyłącznie zachowawczo oraz leczonych z sposób skojarzony sugeruje, że rewaskularyzacja tętnicy nerkowej może poprawić czynność nerek, a także przyczynić się do lepszego przeżycia chorych [32].

Aby leczenie mogło być skuteczne i bezpieczne, obok właściwego pacjenta, konieczny jest w nim również udział właściwego lekarza. Innymi słowy, ośrodek wykonujący zabiegi rewaskularyzacyjne musi dysponować odpowiednim doświadczeniem. Dobrym przykładem jest tu badanie ASTRAL i bardzo duża liczba powikłań, zwłaszcza technicznych, obserwowana przez autorów [22]. Okazuje się, jak to wypunktował w artykule pod prowokacyjnym tytułem (*"Kiss my ASTRAL: one seriously flawed study of renal stenting after another"*), redaktor naczelny *Catheterization and Cardiovascular Intervention*, że doświadczenie większości ośrodków biorących udział w tym badaniu było zaskakująco niewielkie [33]. W wielu z nich liczba rocznie wykonywanych rewaskularyzacji tętnicy nerkowej ograniczała się wręcz do kilku zabiegów, podczas gdy w ośrodkach wyspecjalizowanych w tym zakresie w USA liczby te sięgają kilkudziesięciu, a czasem nawet kilkuset zabiegów, a obserwowany w nich odsetek działań niepożądanych jest mniejszy. Dla przykładu, w *John Ochsner Heart and Vascular Institute* w Nowym Orleanie wykonuje się rocznie aż 300-400 zabiegów wprowadzania stentów do tętnic nerkowych, co skutkuje jedynie 2% ryzykiem wystąpienia powikłań [33,34].

### Wnioski

Tak więc na podstawie dotychczasowych badań można powiedzieć, że u chorych z umiarkowanym miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej zalecana metoda leczenia jest starannie monitorowane wielolekowe leczenie farmakologiczne. Wartość leczenia rewaskularyzacyjnego w grupie być może najbardziej jego potrzebujących, z ciężkimi postaciami choroby, nie została natomiast ustalona, gdyż właśnie ci chorzy byli wykluczani z dotychczasowych badań.

Ważnym też kierunkiem przyszłych badań jest poszukiwanie lepszych metod odróżnienia chorych, którzy mogą skorzystać z rewaskularyzacji (hemodynamicznie istotne zwężenie, ze stosunkowo niewielkimi zmianami w obrębie mikrokrążenia i zachowaną żywotnością miąższu nerkowego), od tych, u których zabieg raczej nie przyniesie korzyści, a naraża ich niepotrzebnie na ryzyko powikłań.

### Piśmiennictwo

- Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA. et al: Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg.* 2002; 36: 443-451.
- Olin JW: Role of duplex ultrasonography in screening for significant renal artery disease. *Urol Clin North Am.* 1994; 21: 215-226.

- Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC. et al: Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996-2001. *Circulation* 2007; 115: 50-58.
- de Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Boim MA, Dolnikoff MS, Bergamaschi CT, Campos RR: Upregulation of AT1R and iNOS in the rostral ventrolateral medulla (RVLM) is essential for the sympathetic hyperactivity and hypertension in the 2K-1C Wistar rat model. *Am J Hypertens.* 2010; 23: 708-715.
- Campos RR, Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Boim MA, Dolnikoff MS, Bergamaschi CT: The role of oxidative stress in renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38: 144-152.
- Pradhan N, Rossi NF: Interactions between the sympathetic nervous system and angiotensin system in renovascular hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9: 121-129.
- Kwon SH, Lerman LO: Atherosclerotic renal artery stenosis: current status. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22: 224-231.
- Textor SC, Lerman LO: Paradigm shifts in atherosclerotic renovascular disease: Where are we now? *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 2074-2080.
- Lemarie CA, Simeone SM, Nikonova A, Ebrahimiyan T, Deschenes ME. et al: Aldosterone-induced activation of signaling pathways requires activity of angiotensinogen type 1a receptors. *Circ Res.* 2009; 105: 852-859.
- Xue B, Beltz TG, Yu Y, Guo F, Gomez-Sanchez CE. et al: Central interactions of aldosterone and angiotensin II in aldosterone – and angiotensin-II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300: H555-H564.
- Lincevicius GS, Shimoura CG, Nishi EE, Perry JC, Casarioni DE. et al: Aldosterone contributes to sympatho-excitation in renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2015; 28: 1083-1090.
- Zhang ZH, Yu Y, Wei SG, Felder RB: Aldosterone-induced brain MAPK signaling and sympathetic excitation are angiotensin II type 1 receptor dependent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: H742-H751.
- Gloviczki ML, Lerman LO, Textor SC: Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI in renovascular hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011; 13: 370-377.
- Kaissling B, Lehir M, Kriz W: Renal epithelial injury and fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 931-939.
- Gryglewska B: Znaczenie mikrokrążenia w nadciśnieniu tętniczym i możliwości jego oceny na podstawie badania mikrounaczynienia skórnego. *Art Hypertens.* 2010; 14: 395-410.
- Lemoine S, Rognant N, Collet-Benzaquen D, Juliard L: Contribution of X-ray computed tomography in the evaluation of kidney performance. *Nephrol Ther.* 2012; 8: 206-211.
- Saad A, Crane J, Glockner JF, Herrmann SMS, Friedman H. et al: Human renovascular disease: estimating fractional tissue hypoxia to analyse blood oxygen level-dependent MR. *Radiology* 2013; 268: 770-778.
- Takahashi T, Wang F, Quarles CC: Current MRI techniques for the assessment of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24: 217-223.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C. et al: Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA* 2014; 311: 507-520.
- Chen H, Sun F, Zhong X, Shao Y, Yoshimura A. et al: Eplerenone-mediated aldosterone blockade prevents renal fibrosis by reducing renal inflammation, interstitial cell proliferation and oxidative stress. *Kidney Blood Press Res.* 2013; 37: 557-566.
- Shibata T, Tsutsumi J, Hasegawa J, Sato N, Mura-shima E. et al: Effects of add-on therapy consisting of a selective mineralocorticoid receptor blocker on arterial stiffness in patients with uncontrolled hypertension. *Intern Med.* 2015; 54: 1583-1589.
- ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray



- R, Kalra PA. et al: Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1953-1962.
23. Bax E, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WPTM, Buskens E. et al: Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 840-848.
  24. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W. et al: Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 13-22.
  25. Mark PB, Schiffrin EL, Jennings GL, Dominiczak AF, Wang JG. et al: Renovascular hypertension: To stent or not to stent? *Hypertension* 2014; 64: 1165-1168.
  26. Krumholz HM: Treating renal-artery stenosis: skip the stent. *N Engl J Med. Journal Watch* 2013, Nov 18 (<http://www.jwatch.org/na32899/2013/11/18/treating-renal-artery-stenosis-skip-stent>).
  27. Textor SC: Renovascular hypertension 2014: what have we learn from CORAL? *J Hum Hypertens* 2015; 29: 141-142.
  28. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Chalmers N, Foley RN. et al: High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 186-197.
  29. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA. et al: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary 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. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1239-1312.
  30. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD: Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery sclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 813-820.
  31. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Alleman Y. et al: Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering Syndrome. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2231-2237.
  32. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, Cheung CM, Khavandi K. et al: The benefit of renal artery stenting in patients with atheromatous renovascular disease and advanced chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 75: 1-10.
  33. Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, White CJ, Jaff MR: SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 84: 1163-1171.
  34. White CJ: Kiss my ASTRAL: one seriously flawed study of renal stenting after another. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 75: 305-307.